

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265305





CFR 100.0000

DEPARTMENT OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C. 20535

15

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 11/19/01 BY 60322 UCBAW/STP/STP



Αρ. υπ.: 1973.....200.8





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Διευθυντής: Καθηγητής Στ. Εφραιμίδης

**Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΥ (<3 cm) ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΠΛΗΣ ΦΑΣΕΩΣ ΕΛΙΚΟΕΙΔΗ ΑΞΟΝΙΚΗ
ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΟ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟ ΗΠΑΡ**

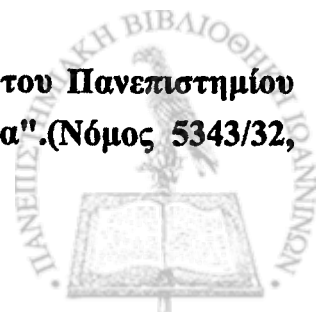
**ΜΑΡΙΑΝΘΗΣ Γ. ΠΑΝΤΕΛΕΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ - ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΡΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007



"Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα".(Νόμος 5343/32, άρθρο 200, παρ. 2).



Ημερομηνία αίτησης της κ. Παντελέλη Μαριάνθης: 14-5-1999

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 390^α/12-10-1999

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Εφραιμίδης Σταύρος Καθηγητής Ακτινολογίας

Μέλη

Μαλάμου-Μήτση Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Αργυροπούλου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 20-10-1999

«Η διάγνωση του μικρού (<3 cm) Ηπατοκυτταρικού Καρκίνου με την διπλής φάσεως

Ελικοειδή Αξονική Τομογραφία στο Κιρρωτικό Ήπαρ»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 607^α/29-5-2007

Εφραιμίδης Σταύρος Καθηγητή Ακτινολογίας, επιβλέπων

Μαλάμου-Μήτση Βασιλική, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, μέλος

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας, μέλος

Αργυροπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, μέλος

Τσαμπούλας Κων/νος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας, μέλος

Πάπαδοπούλου Φρειδερίκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, μέλος

Φωτόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, μέλος

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» στις 2-7-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας



στην οικογένειά μου
Στέλλα, Νίκο, Μιχάλη
και Μιχάλη



Όταν η ψυχούλα σου
Τα αμπάρια της γεμίζει
Κανείς δεν θα μπορέσει
Να σε σταματήσει
Το γεια χαρά να γνέψεις
Και γι' αλλού να ξεκινήσεις
Εκεί που πας με σιγουριά
Φίλους να συναντήσεις

στον Γεηγόρη



Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον δάσκαλό μου στην ακτινολογία και επιβλέποντα της διατριβής μου, Καθηγητή Σταύρο Εφραιμίδη, για την εμπιστοσύνη, την συμπαράσταση και την υπομονή του.

Ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαρία Αργυροπούλου και την Επίκουρη Καθηγήτρια Φρειδερίκη Παπαδοπούλου, για τις σημαντικές επισημάνσεις και οδηγίες τους.

Ευχαριστώ τους ιατρούς και τους συνεργάτες τους, ΑνΚαθ. Ν. Ευγενίδη, Θ. Βασιλειάδη, Ν. Νικολαΐδη του Γαστρεντερολογικού τμήματος της Β'Π.Π, αν.καθ. Α. Ακριβειάδη του Γαστρεντερολογικού τμήματος της Δ'Π, τον καθ. Α. Αγγωνιάδη της κλινικής Μεταμοσχεύσεων και την Κ. Πατσιαούρα του Παθολογοανατομικού τμήματος του Ιπποκράτειου Γ.Π.Ν.Θ.

Ευχαριστώ τους ιατρούς του τμήματος του Αξονικού Τομογράφου του Ιπποκράτειου Γ.Π.Ν.Θ.: Ε. Ζαφειριάδου, Γ. Αναστασίου, Α. Αναστασίου, Ν. Βουγιουκλή και Γ. Γρόλλιο.

Ευχαριστώ στους τεχνολόγους του τμήματος του Αξονικού Τομογράφου του Ιπποκράτειου Γ.Π.Ν.Θ.: Δ. Παπαδοπούλου, Π. Τσερέπη, Ε. Τσιάχτα, Χ. Τσολακίδου, Α. Ράπτη, Α. Χαρταμπίλα, Κ. Παπουή.

Ευχαριστώ τον Μ. Παντελέλη για την τεχνική υποστήριξη και τον Μ. Καπιωτά, για την βοήθειά του στην στατιστική επεξεργασία του υλικού.



Περιεχόμενα

| | |
|--|-----|
| Ευχαριστίες..... | ix |
| Περιεχόμενα..... | xi |
| Περίληψη..... | xv |
| Abstract..... | xix |
| Γενικό Μέρος..... | 1 |
| Ανατομία του ήπατος..... | 3 |
| Αιμάτωση του ήπατος..... | 5 |
| Ηπατική Αρτηρία | 5 |
| Πυλαία Φλέβα..... | 6 |
| Ηπατικές Φλέβες..... | 7 |
| Χοληφόρο σύστημα - Ενδοηπατικά Χολαγγεία..... | 7 |
| Λεμφαγγεία του ήπατος..... | 8 |
| Διάταξη του ενδοηπατικού αγγειακού δικτύου - Αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις..... | 9 |
| Ηπατική Αρχιτεκτονική..... | 10 |
| Τμηματική Ανατομική του Ήπατος..... | 13 |
| Πρωτοπαθείς Όγκοι του Ήπατος..... | 16 |
| Ταξινόμηση..... | 16 |
| Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος..... | 20 |
| Επιδημιολογία – Επιπολασμός..... | 20 |
| Παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη ΗΚΚ..... | 21 |
| Προκαρκινικές Αλλοιώσεις του Ήπατος..... | 23 |
| Αδενωματώδης υπερπλασία..... | 24 |
| Ηπατοκυτταρική δυσπλασία..... | 25 |
| Κίρρωση του ήπατος..... | 25 |
| Ιστολογική ταξινόμηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου..... | 26 |
| Σταδιοποίηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου..... | 36 |
| Πρώιμος και μικρός ηπατοκυτταρικός καρκίνος..... | 37 |
| Κλινική εικόνα..... | 40 |



| | |
|---|----|
| Προσδόκιμο επιβίωσης..... | 40 |
| Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΚΚ..... | 41 |
| Απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι..... | 44 |
| Υπερηχοτομογραφία..... | 44 |
| Αξονική Τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό μέσο | 45 |
| Βασικές αρχές της ενδοφλέβιας χορήγησης σκιαγραφικού μέσου..... | 45 |
| Αξονική τομογραφία μετά την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου | 49 |
| Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία του ήπατος | 50 |
| CT - Αγγειογραφία..... | 51 |
| Αξονική Τομογραφία μετά την ενδαρτηριακή έγχυση ιωδιούχου ελαίου (Lipiodol- CT)..... | 53 |
| Μαγνητική Τομογραφία (MRI)..... | 54 |
| Μαγνητική Τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού μέσου - Παραμαγνητικές ουσίες..... | 55 |
| Άλλες Διαγνωστικές Μέθοδοι..... | 57 |
| Α - Εμβρυϊκή Πρωτεΐνη (AFP)..... | 57 |
| Διαδερμική βιοψία του ήπατος με λεπτή βελόνη..... | 58 |
| Ειδικό Μέρος..... | 61 |
| Εισαγωγή..... | 63 |
| Διπλής Φάσης Ελικοειδή Αξονική Τομογραφία (ΔΦΕΑΤ) του ήπατος..... | 64 |
| Πλεονεκτήματα της Διπλής Φάσης Ελικοειδούς Αξονικής Τομογραφίας...66 | |
| Ενδείξεις της ΔΦΕΑΤ του ήπατος | 67 |
| Πλεονεκτήματα ΔΦΕΑΤ..... | 68 |
| Μέθοδος - Τεχνική | 69 |
| Τεχνικά χαρακτηριστικά της ΔΦΕΑΤ..... | 70 |
| Υλικό – Ασθενείς | 71 |
| Ηλικία..... | 74 |
| Υπόστρωμα ηπατικής νόσου..... | 74 |
| Αριθμός ασθενών..... | 75 |
| Ποσοστό (%)..... | 75 |
| Ευρήματα..... | 77 |
| Α. Τ..... | 82 |



| | |
|------------------------------|-----|
| Σύνολο..... | 84 |
| Απεικόνιση Όζων (Π.Φ.)..... | 85 |
| Διάμετρος Όζου..... | 85 |
| Σύνολο..... | 89 |
| Περιγραφική Στατιστική | 93 |
| Συζήτηση..... | 98 |
| Συμπεράσματα..... | 105 |
| Εικόνες..... | 107 |
| Βιβλιογραφία..... | 121 |



Περίληψη

Το ήπαρ διαθέτει διπλή αιμάτωση από την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα, έτσι ώστε η διπλής φάσης ελικοειδής Αξονική Τομογραφία να αποτελεί την εξέταση εκλογής για την διερεύνησή του. Οι ταχείς χρόνοι σάρωσης με τους σύγχρονους Αξονικούς Τομογράφους, παρέχουν την δυνατότητα εξέτασης του ήπατος κατά την αρτηριακή και κατά την πυλαία φάση αιμάτωσής του. Έτσι, βελτιώνεται η ανίχνευση των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος αλλά και ο χαρακτηρισμός τους με μία μόνο εξέταση.

Στην παρούσα μελέτη περιλαμβάνονται 40 ασθενείς (35 άνδρες και 5 γυναίκες), ηλικίας 44 έως 78 ετών με χρόνια ηπατική νόσο και κίρρωση, που εμφάνισαν 1 έως 5 όζους διαμέτρου μεταξύ 0,6 και 3cm. Συνολικά, μελετήθηκε η συμπεριφορά σε 70 όζους, 69 κακοήθεις και 6 καλοήθεις, που επιβεβαιώθηκαν με ιστολογική εξέταση (n=28), με καθήλωση lipiodol (n=29), με follow up (n=13). Πέντε όζοι θεωρήθηκαν ΗΚΚ αφού αναπτύχθηκαν σε ήπαρ με αποδεδειγμένο άλλο όζο ΗΚΚ και με όμοια συμπεριφορά στην ΔΦΕΑΤ. Στην ιστολογική εξέταση βρέθηκαν 21 όζοι ΗΚΚ καλής διαφοροποίησης, 3 όζοι ΗΚΚ μέτριας διαφοροποίησης, 1 όζος ΗΚΚ χαμηλής διαφοροποίησης, ένας δυσπλαστικός όζος με εστίες ΗΚΚ, ένας δυσπλαστικός όζος και ένας αναγεννητικός όζος. Ανάλογα με το μέγεθος βρέθηκαν 13 όζοι (17,3%) διαμέτρου έως 1cm, 26 όζοι (34,7%) διαμέτρου 1,1-2cm και 48 όζοι (64%) διαμέτρου μεγαλύτεροι των 3cm.

Στις απλές τομές, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος απεικονίστηκε υπέρπυκνος (1,44%), ισόπυκνος (45%) και υπόπυκνος (53,6%). Κατά την αρτηριακή φάση απεικονίστηκαν 55 όζοι υπέρπυκνοι (79,7%), 8 ισόπυκνοι (11,6%) και 6 υπόπυκνοι (8,7%). Κατά την πυλαία φάση του ήπατος οι όζοι απεικονίζονται υπέρπυκνοι (n=17, 24,6%), ισόπυκνοι (n=21, 30,4%) και υπόπυκνοι (n=31, 45%).

Οι επικρατέστεροι συνδυασμοί της απεικόνισης του μικρού ΗΚΚ κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση απεικόνισης του μικρού ΗΚΚ με την ΔΦΕΑΤ είναι υπέρπυκνος – ισόπυκνος στο 30,4% των περιπτώσεων, υπέρπυκνος – υπόπυκνος στο 27,5% των περιπτώσεων και υπέρπυκνος – υπέρπυκνος στο 21,7% των περιπτώσεων. Παρατηρούμε ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων (79,6%), ο μικρός ΗΚΚ εμφανίζει αυξημένη αρτηριακή παροχή, σε σύγκριση με το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα, ενώ η πυλαία παροχή αίματος στον ΗΚΚ είναι ουσιαστικά

μοιρασμένη σε ελαττωμένη, ίση ή σε αυξημένη σε σύγκριση με το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα.

Η αρτηριακή φάση είναι εκείνη, που παρέχει τις περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη και τον χαρακτηρισμό του μικρού ΗΚΚ. Αντίστοιχα, η πυλαία φάση μόνο ή ο συνδυασμός απεικόνισης στην αρτηριακή και πυλαία φάση δεν σχετίζεται με την απεικόνιση του ΗΚΚ.

«Όζο εντός όζου» χαρακτηρίσαμε εκείνο τον τύπο της απεικόνισης, κατά τον οποίο εμφανίζεται τμηματικός εμπλουτισμός (υπέρπυκνος όζος) μέσα σε έναν μεγαλύτερο υπόπυκνο όζο. Τέτοιος τύπος εμπλουτισμού παρατηρήθηκε κατά την ΔΦΕΑΤ, σε 12 όζους ΗΚΚ (17,4%) και θεωρείται παθογνωμονικός για την ανάπτυξη ΗΚΚ.

Το μέγεθος του όζου δεν σχετίζεται με την απεικόνιση του ΗΚΚ και δεν χαρακτηρίζει τον βαθμό κακοήθειας.

Η ΔΦΕΑΤ αποτελεί ανεπαρκή μέθοδο στην ανάδειξη καλοηθών κιρρωτικών όζων, γιατί στηρίζεται στην αιμοδυναμική μεταβολή και συμπεριφορά των όζων και όχι σε παθολογοανατομική.

Η ποικιλία στην απεικόνιση των μικρών ΗΚΚ, πιθανά να αντιπροσωπεύει τα στάδια εξέλιξης του δυσπλαστικού όζου σε δυσπλαστικό όζο με εστίες ΗΚΚ, σε πρώιμο ΗΚΚ και τελικά σε έκδηλο ΗΚΚ. Επιπλέον, αντικατοπτρίζει τις αγγειακές μεταβολές που συμβαίνουν σε ένα κιρρωτικό όζο κατά την εξέλιξή του σε ΗΚΚ.

Κατά την εκπόνηση της παρούσας πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες σχετικές ανακοινώσεις:

1. «Μελέτη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στο κιρρωτικό ήπαρ με την μέθοδο της Διπλής Φάσης Ελικοειδούς Αξονικής Τομογραφίας» Ζαφειριάδου Ε., Βουγιουκλής Ν., Παντελέλη Μ., Βασιλειάδης Θ., Ακριβιάδης Ε., Πατσιαούρα Κ., Λεοντσίνη Μ., Ευγενίδης Ν., Αρβανιτάκης Κ., Εφραιμίδης Σ. 6^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Ελληνική Ιατρική 1999, 65:1, 265



2. «Η απεικόνιση του μικρού ηπατοκυτταρικού καρκίνου με την μορφή του όζου εντός όζου» Παντελέλη Μ., Παπαδημητρίου Κ., Ψάνης Σ., Πατσιαούρα Κ., Λεοντσίνη Μ., Εφραιμίδης Σ. Πανευρωπαϊκό Ακτινολογικό Συνέδριο, 2003, *Europan Radiology* 2003, 13:2 suppl 1
3. «Όζος εντός όζου: απεικόνιση του μικρού ηπατοκυτταρικού καρκίνου με την διπλής φάσης ελικοειδή αξονική τομογραφία» Παπαδημητρίου Κ., Παντελέλη Μ., Ψάνης Σ., Πατσιαούρα Κ., Λεοντσίνη Μ., Εφραιμίδης Σ. Πανευρωπαϊκό Γαστρεντερολογικό Συνέδριο, ESGAR 2003



Abstract

Dual phase helical CT is a significant imaging tool for the evaluation of liver disease. The examination during the arterial and portal phase is best for the detection and characterization of nodular disease that arise in the cirrhotic liver.

In this study, we examined 40 patients (35 men and 5 women) of 44-75 years old with chronic liver disease and cirrhosis, which develop 1 to 5 nodules 0,6-3cm of diameter. Totally, there were 75 nodules, 69 HCC and 6 benign nodules that were proved by histology (n=28), by lipiodol CT (n=29), or by follow up with dual phase helical CT (n=13). Five nodules were characterized as HCC as they were found in a cirrhotic liver with an already proved HCC and had the same appearance. At histology, there were 21 well differentiated HCC, 3 medium differentiated HCC, 1 low differentiated HCC, 1 dysplastic nodule with areas of HCC, 1 dysplastic nodule and 1 regenerative nodule. 13 nodules (17,3%) were between 0,6 and 1cm in diameter, 26 nodules (34,7) between 1,1 and 2cm and 48 nodules (64%) between 2,1 and 3cm in diameter.

Before contrast injection, HCC was hyperdense in 1,44%, isodense in 45% and hypodense to liver in 53,6%. During the arterial phase 55 nodules (79,9%) of HCC were found hyperdense, 8 nodules were isodense (11,6%) and 6 nodules (8,7%) were hypodense. During the portal venous phase, 17 nodules (24,6%) were hyperdense, 21 nodules (30,4%) were isodense and 31 nodules (45%) were hypodense.

The most frequently combination of appearance of small HCC was hyperdense in arterial and isodense in portal phase in (30,4%), hyperdense-hypodense in 27,5% and hyperdense- hyperdense in 21,5%. In most of the cases (79,6%) small HCC displays intense arterial supply and portal supply is either increased, reduced or equal to liver parenhyma.

Arterial phase is giving more details about the development of HCC in a cirrhotic liver. In contrast, portal phase alone or in combination with arterial phase is not enough for the detection and characterization of small HCC.

“Nodule in nodule” appearance is observed in 12 cases (17,4%) and proved to be pathognomonic of the development of HCC.



The size of nodule is not a criterion for the appearance or the differentiation of a malignant nodule.

Dual phase helical CT is unable to detect benign cirrhotic nodules, because the appearance of a nodule represent the hemodynamic changes that take place in the liver and not the histologic changes.

The variety in appearance of HCC with dual phase helical CT represents the progress of the process from a dysplastic nodule to a dysplastic nodule with areas of HCC to early HCC to advanced HCC and the hemodynamic changes that take place in the development of HCC.



Γενικό Μέρος



Ανατομία του ήπατος

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο παρεγχυματικό όργανο της κοιλίας. Εντοπίζεται κάτω από το δεξιό ημιδιάφραγμα και το σχήμα του μοιάζει με σφήνα ή λοξά κομμένο παραλληλεπίπεδο, με την βάση του στο δεξιό υποχόνδριο και την κορυφή του στο αριστερό. Ζυγίζει 1200-1500gr, περίπου ίσο με το 2% του συνολικού βάρους του σώματος και έχει διαστάσεις 15x15x20cm.^{1,2}

Διακρίνουμε πρόσθιο, δεξιό και αριστερό χείλος καθώς και άνω, οπίσθια και κάτω επιφάνεια.

Το πρόσθιο χείλος προσδιορίζεται πάνω στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, αν φέρουμε μια νοητή γραμμή που ενώνει τους πλευρικούς χόνδρους της ένατης πλευράς δεξιά και της έβδομης πλευράς, αριστερά. Πάνω στο πρόσθιο χείλος υπάρχει μια εντομή, όπου προβάλλει ο πυθμένας της χοληδόχου κύστης, η κυστική εντομή. Αριστερά του βρίσκεται η ομφαλική εντομή, όπου περνάει ο στρογγύλος σύνδεσμος του ήπατος. Η πρόσθια μοίρα της άνω επιφάνειας καταλήγει στο πρόσθιο χείλος, που είναι οξύ. Μπροστά της βρίσκεται η ξιφοειδής απόφυση του στέρνου. Η αριστερή μοίρα της άνω επιφάνειας επικοινωνεί με το διάφραγμα και μαζί με το θωρακικό τοίχωμα σχηματίζουν τον πλευροφρενικό κόλπο μέσα στον οποίο βρίσκεται το κάτω χείλος του πνεύμονα.

Η κάτω επιφάνεια του ήπατος χωρίζεται με δύο αύλακες σε δεξιό λοβό, που είναι ο μεγαλύτερος, σε αριστερό λοβό και μεταξύ τους βρίσκεται ο τετράπλευρος λοβός.

Η δεξιά αύλακα καταλήγει στην κυστική εντομή του προσθίου χείλους, που υποδέχεται τη χοληδόχο κύστη και ονομάζεται βόθρος της χοληδόχου κύστης.

Η αριστερή αύλακα καταλήγει στην κυστική εντομή και υποδέχεται τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος.

Οι δύο οβελιαίες αύλακες ενώνονται πίσω από τον τετράπλευρο λοβό με μια εγκάρσια αύλακα, σχηματίζοντας την πύλη του ήπατος. Από την πύλη του ήπατος μπαίνει η ηπατική αρτηρία και η πυλαία φλέβα, ενώ εξέρχονται οι ηπατικοί χοληφόροι πόροι και λεμφαγγεία.

Η κάτω επιφάνεια έρχεται σε επαφή με όργανα, που αφήνουν επάνω της εντυπώματα, όπως το κολικό εντύπωμα από την δεξιά κολική καμπή, το νεφρικό

εντύπωμα από τον δεξιό νεφρό, το δωδεκαδακτυλικό εντύπωμα από την ανιούσα μοίρα του δωδεκαδακτύλου, το πυλωρικό εντύπωμα από τον πυλωρό και το γαστρικό εντύπωμα από τον στόμαχο.

Στην οπίσθια επιφάνεια του ήπατος βρίσκεται μια βαθιά αύλακα μέσα στην οποία περνάει η κάτω κοίλη φλέβα και στο βάθος αυτής αναδύονται οι ηπατικές φλέβες, που εκβάλλουν απευθείας σ' αυτήν. Αριστερά της βρίσκεται μια ρηχή αύλακα, που είναι η συνέχεια της αριστερής οβελιαίας αύλακας της πρόσθιας επιφάνειας του ήπατος.

Το ήπαρ καλύπτεται από περιτόναιο εκτός τριών τμημάτων του. Το τμήμα της οπίσθιας επιφάνειας (ακάλυπτη περιοχή), με την οποία έρχεται σε επαφή με το διάφραγμα, την κάτω κοίλη φλέβα, που διασχίζει αυτήν την περιοχή και τον βόθρο της χοληδόχου κύστης.

Η στήριξη του ήπατος επιτυγχάνεται με τους συνδέσμους του ήπατος, που αποτελούν ο δρεπανοειδής σύνδεσμος, ο δεξιός και αριστερός τρίγωνος σύνδεσμος, ο στεφανιαίος σύνδεσμος και το έλασσον επίπλουν. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος έχει οβελιαία φορά, χωρίζει την άνω επιφάνεια του ήπατος σε δεξιό και αριστερό λοβό και την ενώνει με την κάτω επιφάνεια του διαφράγματος και το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Ο στρογγύλλος σύνδεσμος αποτελεί το υπόλειμμα της αριστερής ομφαλικής φλέβας και εκτείνεται από την πύλη του ήπατος, όπου εφάπτεται του αριστερού κλάδου της πυλαίας φλέβας, διαμέσου της ομώνυμης σχισμής και του δρεπανοειδή συνδέσμου, μέχρι τον ομφαλό. Το υπόλειμμα του φλεβώδους κόλπου ή πόρος του Aratious, διασχίζει τον φλεβώδη σύνδεσμο μέχρι τον αριστερό τρίγωνο σύνδεσμο και κατά την εμβρυϊκή ζωή συνδέει την αριστερή ομφαλική φλέβα με την κάτω κοίλη φλέβα. Ο στεφανιαίος σύνδεσμος έχει στεφανιαία φορά και σχηματίζεται από την ανάκαμψη του περιτοναίου από το διάφραγμα προς την άνω και οπίσθια επιφάνεια του ήπατος, έχοντας εγκάρσια πορεία. Τα δύο περιτοναϊκά φύλλα που τον αποτελούν, χωρίζονται στην οπίσθια επιφάνεια του δεξιού λοβού και βαθμιαία ενώνονται μέχρι τον αριστερό λοβό. Οι τρίγωνοι σύνδεσμοι ενώνουν το ήπαρ αντίστοιχα προς το τέλος του στεφανιαίου συνδέσμου με το διάφραγμα.



Αιμάτωση του ήπατος

Το ήπαρ έχει διπλή αιμάτωση. Το 25% της ηπατικής αιμάτωσης προέρχεται από την ηπατική αρτηρία και το 75% από την πυλαία φλέβα.

Η αιματική παροχή στο ήπαρ αποτελεί το 30% του καρδιακού όγκου παλμού, 1500ml/sec κατά μέσο όρο.

Το αίμα διηθείται στα ηπατικά λόβια και εισέρχεται στην κάτω κοίλη φλέβα, μέσω των ηπατικών φλεβών.

Ηπατική Αρτηρία

Η δεξιά, η μέση και αριστερή ηπατική αρτηρία εκφύονται από το κοινό στέλεχος της ηπατικής αρτηρίας, που αποτελεί κλάδο της κοιλιακής αρτηρίας και κατανέμονται στους αντίστοιχους λοβούς του ήπατος. Η έκφυση και η πορεία της ηπατικής αρτηρίας ποικίλει από άτομο σε άτομο με πολλές παραλλαγές και μόνο στο 55% των ατόμων αντιστοιχεί στην φυσιολογική ανατομία κατά τον Michels (1955), ενώ στο υπόλοιπο 45% των ατόμων, παρατηρούνται διάφορες επικουρικές αρτηρίες.²

Φυσιολογικές παραλλαγές, που απαντούν συχνότερα, είναι η αριστερή ηπατική αρτηρία να εκφύεται από την αριστερή γαστρική αρτηρία στο 25% των ατόμων. Η μέση ηπατική αρτηρία να εκφύεται από την αριστερή ηπατική αρτηρία στο 45% των ατόμων, από την δεξιά ηπατική αρτηρία στο 45%, ή από άλλο κλάδο, όπως την κοινή ηπατική αρτηρία, την γαστροδωδεκαδακτυλική ή την δεξιά γαστρική αρτηρία στο 10% των ατόμων.¹

Παραλλαγές των οπισθίων και προσθίων κλάδων της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας είναι σχετικά σπάνιες. Ωστόσο, ενδέχεται όλοι ή κάποιοι από τους κλάδους της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας να εκφύονται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία.

Η κυστική αρτηρία αποτελεί μονήρες στέλεχος στο 75% των ατόμων και διπλή στο 25%, όπου η επιπολής αρτηρία αιματώνει τον βλεννογόνο και η εν τω βάθη τον βόθρο της χοληδόχου κύστης. Στο 90% των ατόμων εκφύεται από την δεξιά ηπατική αρτηρία και στο 10% από την γαστροδωδεκαδακτυλική, την μέση ή την αριστερή ηπατική αρτηρία και ακόμα σπανιότερα απ' ευθείας από την αορτή.²

Ο κερκοφόρος λοβός διακρίνεται σε τρία τμήματα, την απόφυση του κερκοφόρου λοβού, το δεξιό και το αριστερό τμήμα. Κατά τον Michels, τα τμήματα αυτά αιματώνονται από τρεις κερκοφόρες αρτηρίες στο 30% των ατόμων, ενώ στο 45% αιματώνονται από δύο αρτηρίες, στο 23% από μία αρτηρία και στο 2% από τέσσερις αρτηρίες. Όλες οι κερκοφόρες αρτηρίες εκφύονται από την δεξιά ηπατική αρτηρία στο 35% των ατόμων, ή όλες από την αριστερή ηπατική αρτηρία στο 12%. Κατά τους Ιάπωνες, μία κερκοφόρος αρτηρία μπορεί να προέρχεται από την δεξιά οπίσθια ηπατική και μία από την αριστερή ηπατική αρτηρία στο 32% των ατόμων, από την μέση ηπατική και δεξιά οπίσθια ηπατική στο 26% και στο 21% εκφύεται από την αριστερή ηπατική, τον οπίσθιο κλάδο της δεξιάς ηπατικής και την μέση ηπατική αρτηρία.²

Πυλαία Φλέβα

Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από την συμβολή της σπληνικής φλέβας με την άνω μεσεντέριο φλέβα.¹

Κατά την είσοδό της στο ήπαρ, η πυλαία φλέβα χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο στο 84-92% των ατόμων.²

Οι τμηματικοί κλάδοι των πρόσθιων και οπίσθιων κλάδων της πυλαίας φλέβας εκφύονται ανεξάρτητα από το πυλαίο στέλεχος, χωρίς να σχηματίσουν κοινό στέλεχος στο 12% των ατόμων και ο οπίσθιος κλάδος μόνος του εκφύεται κοντά στο διχασμό στο 3-6% των ατόμων.

Μετά τον διχασμό του κοινού στελέχους της πυλαίας φλέβας, ο δεξιός κλάδος χωρίζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο υποτμηματικό κλάδο. Ο πρόσθιος κλάδος κατανέμεται κεφαλικά σχηματίζοντας τόξο ή διακλαδώνεται περαιτέρω σε πλάγιο και μέσο κλάδο. Ο οπίσθιος κλάδος της πυλαίας φλέβας, αφού διαχωριστεί από τον πρόσθιο κλάδο, φέρεται κοιλιακά και ουραία δίνοντας τον ουραίο, τον κεφαλικό και τον πλάγιο κλάδο, με τρόπο τέτοιο ώστε οι κλάδοι του σε πλάγια προβολή να δίνουν την εικόνα «ανεμιστήρα», που ονομάζεται σημείο P.

Ο αριστερός κλάδος της πυλαίας φλέβας, μετά τον διχασμό του από τον δεξιό κλάδο της, διαγράφει εγκάρσια πορεία προς τα εμπρός και μέσα. Το ομφαλικό τμήμα του κατανέμεται κοιλιακά, διαγράφει μια έντονη στροφή, η οποία σε πρόσθια προβολή έχει σχήμα “U” και ονομάζεται σημείο U, που καταλήγει



τυφλά. Αποτελεί υπόλειμμα της εμβρυϊκής ομφαλικής φλέβας, η οποία βρισκόταν σε συνέχεια με το τυφλό αυτό άκρο.²

Οι κλάδοι για τον κερκοφόρο λοβό εκφύονται από τον δεξιό και αριστερό κλάδο της ή απευθείας από το κοινό στέλεχος της πυλαίας φλέβας.

Η κυστική φλέβα εκβάλλει σε ενδοηπατικό πυλαίο κλάδο και εισέρχεται στον δεξιό λοβό του ήπατος στο 40%, στο αριστερό λοβό στο 17% ή και στους δύο λοβούς στις υπόλοιπες περιπτώσεις.

Ηπατικές Φλέβες

Τα μεγάλα αγγεία που αποχετεύουν τους λοβούς του ήπατος αποτελούν η δεξιά, η μέση και η αριστερή ηπατική φλέβα, που εκβάλουν στην κάτω κοίλη φλέβα στο επίπεδο αμέσως κάτω από το διάφραγμα.

Η δεξιά κάτω ηπατική φλέβα (επικουρική φλέβα) αποχετεύει το οπίσθιο τμήμα του δεξιού κάτω λοβού και εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα 5-6cm ουραία, ενώ πολλές μικρές φλέβες αποχετεύουν τον κερκοφόρο λοβό (φλέβες του κερκοφόρου λοβού). Αυτές δυνατό να αναγνωρισθούν κατά την δυναμική μελέτη του ήπατος στο 17% των ατόμων ή αναδεικνύονται στο σύνδρομο Budd-Chiari, όπου ο κερκοφόρος λοβός εμφανίζει σημαντική υπερτροφία και οι φλέβες μετατρέπονται σε παράπλευρα αγγεία, λόγω της απόφραξης της κάτω κοίλης φλέβας από όγκο ή μεμβράνη. Μικρές περιφερικές επικοινωνίες μεταξύ των ηπατικών φλεβών είναι συχνές σε υγιή άτομα, αλλά είναι σημαντικά μεγαλύτερες σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση.^{1,2}

Χοληφόρο σύστημα - Ενδοηπατικά Χολαγγεία

Εκτός του αγγειακού δικτύου, το ήπαρ περιλαμβάνει το χοληφόρο σύστημα, που αποτελεί την εξωκρινή οδό της χολής. Τα χοληφόρα αγγεία πορεύονται μαζί με την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα μέσα στο ινώδες έλυτρο του Glisson και ονομάζεται πυλαία τριάδα.

Το χοληφόρο σύστημα ξεκινά από τα χολαγγειόλια, που σχηματίζονται από την συμβολή των ενδολόβιων χοληφόρων τριχοειδών. Τα αγγεία αυτά σχηματίζουν πρώτα τους περιλόβιους πόρους, που περιβάλλουν το ηπατικό λόβιο και αφού

ενωθούν, σχηματίζουν τους μεσολόβιους πόρους. Οι μεσολόβιοι πόροι ενώνονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν τελικά, τον δεξιό και αριστερό ηπατικό πόρο, αντίστοιχα προς την πύλη του ήπατος. Η συνένωση των δύο ηπατικών πόρων, δημιουργεί τον κοινό ηπατικό πόρο, που έχει μήκος περίπου 3cm και πορεύεται μέσα στο ελάσσον επίπλουν για να ενωθεί υπό οξεία γωνία με τον κυστικό πόρο.

Ο κυστικός πόρος είναι ο εκφορητικός πόρος της χοληδόχου κύστης, έχει μήκος 3-4cm και όταν ενωθεί με τον κοινό ηπατικό πόρο, σχηματίζουν τον κοινό χοληδόχο πόρο, που εκβάλλει στην 2^η μοίρα του δωδεκαδακτύλου, στο φύμα του Vater.

Έτσι, το χοληφόρο σύστημα διακρίνεται στο ενδοηπατικό χοληφόρο σύστημα που περιλαμβάνει το σύνολο των χολαγγειολίων και των χολαγγείων και στο εξωηπατικό χοληφόρο σύστημα, που αρχίζει μετά τον σχηματισμό του δεξιού και αριστερού ηπατικού πόρου.

Το ενδοηπατικό χοληφόρο σύστημα διακρίνεται σε διάφορους τύπους, ανάλογα με τον τρόπο διακλάδωσης του δεξιού οπίσθιου τμηματικού κλάδου στην πύλη του ήπατος. Ο επικρατέστερος τύπος είναι αυτός κατά τον οποίο ο δεξιός πρόσθιος και οπίσθιος κλάδος σχηματίζουν κοινό στέλεχος, το οποίο ενώνεται με τον αριστερό ηπατικό κλάδο. Στο 11,5% των ατόμων οι τρεις κύριοι κλάδοι έχουν κοινή συμβολή, στο 8,7% ο οπίσθιος κλάδος ενώνεται ανεξάρτητα στον κοινό ηπατικό πόρο και στο 8,7% ο οπίσθιος κλάδος εκβάλλει στον αριστερό ηπατικό πόρο. Στον τελευταίο τύπο, ο οπίσθιος κλάδος δεν διατείνεται σε περίπτωση απόφραξης του δεξιού ηπατικού κλάδου και μόνο οι κλάδοι που αποχετεύουν το πρόσθιο τμήμα είναι διατεταμένοι.

Ο κερκοφόρος λοβός έχει τρεις χοληφόρους πόρους στο 44% των ατόμων και δύο στο 26% των ατόμων και εκβάλλουν στον αριστερό και δεξιό κλάδο στο 78%, στον αριστερό πόρο στο 15% και στον δεξιό ηπατικό πόρο στο 7% των ατόμων.²

Λεμφαγγεία του ήπατος

Υπάρχουν τρεις λεμφικές οδοί, που αποχετεύουν το ήπαρ και κατανέμονται παράλληλα με το πυλαίο σύστημα, κάτω από την ηπατική κάψα και κατά μήκος των ηπατικών φλεβών.



Η 1^η και 2^η οδός των λεμφαγγείων συνδέεται με τους λεμφαδένες της περιτοναϊκής κοιλότητας.¹

Τα ηπατικά λεμφαγγεία δεν διακρίνονται με τις συμβατικές απεικονιστικές μελέτες.

Διάταξη του ενδοηπατικού αγγειακού δικτύου - Αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις

Στην κατανόηση της φυσιολογίας και των μεταβολών, που έπονται κάποιας παθολογίας του ήπατος, είναι χρήσιμη η αναφορά στην μικροσκοπική διάταξη των αγγείων και την σχέση τους με το χοληφόρο σύστημα.

Οι ενδοηπατικοί κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας κατανέμονται στα κολποειδή, στην πυλαία φλέβα και στα χολαγγεία. Οι Cho and Landerquist, το 1983 περιέγραψαν αρτηρίες γύρω από τα χολαγγεία, που ονόμασαν περιχολαγγειακό αρτηριακό πλέγμα.²

Φυσιολογικά, το αίμα από την ηπατική αρτηρία εισέρχεται στην πυλαία φλέβα διαμέσου των τριχοειδών αγγείων που βρίσκονται γύρω από τα κολποειδή (transinusoidal), των αγγείων, (vasa vasorum) που τρέφουν το τοίχωμα της πυλαίας φλέβας (transvasal) και των ενδολοβιδιακών φλεβών (transplexal).^{3,4} (εικόνα 1)

Οι φλέβες των χολαγγείων αποχετεύουν στην πυλαία φλέβα, διαμέσου των ενδολοβιδιακών φλεβών και στα κολποειδή διαμέσου των λοβιδιακών φλεβών.

Αυτές οι οδοί επικοινωνίας συμμετέχουν και στις αρτηριοπυλαίες αναστομώσεις, που αναπτύσσονται στο παθολογικό ήπαρ.

Τρεις τύποι ενδοηπατικών αναστομώσεων των μεγάλων αγγείων του ήπατος είναι δυνατοί.⁵

α. Οι πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις (πυλαία φλέβα με ηπατική ή κάτω κοίλη φλέβα) είναι ασυνήθεις και απαντούν μετά από τραύμα ή πυλαία υπέρταση. Συγγενή αίτια είναι η παραμονή του ομφαλομεσεντέριου φλεβικού κλάδου με το δεξιό κέρασ του φλεβώδους κόλπου.

β. Οι αρτηριοπυλαίες αναστομώσεις (ηπατική αρτηρία με πυλαία φλέβα) συμβαίνουν σε ηπατικές διαταραχές όπως κίρρωση, τραύμα, συγγενείς αγγειακές ανωμαλίες και ηπατικά νεοπλάσματα. Η συχνότητά τους είναι μεγαλύτερη όταν

υπάρχει νεόπλασμα σε σχέση με την κίρρωση και ακόμα μεγαλύτερη σε μεγάλους όγκους. Έχει βρεθεί ότι η παρουσία αρτηριοπυλαίων αναστομώνσεων σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο φθάνει το 63%.⁶

γ. Οι αρτηριοσυστηματικές αναστομώσεις (ηπατική αρτηρία με ηπατική φλέβα) είναι σπάνιες και σχετίζονται με ηπατικά νεοπλάσματα.

Ηπατική Αρχιτεκτονική

Εξωτερικά, το ήπαρ καλύπτεται από ορογόνο υμένα, το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου, εκτός από ένα τμήμα της οπίσθιας επιφάνειάς του και από τη θέση της χοληδόχου κύστης. Κάτω από αυτό βρίσκεται μια λεπτή στιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού, η ινώδης κάψα ή κάψα του Glisson. Η κάψα αυτή, παχύνεται στη θέση των πυλών και προβάλλει μέσα στο παρέγχυμα, σχηματίζοντας τα ινώδη έλυτρα του Glisson. Κάθε έλυτρο περικλείει έναν κλάδο της πυλαίας φλέβας, έναν κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, ένα χοληφόρο πόρο και λεμφαγγεία, που ονομάζεται πυλαία τριάδα. Τα συνδετικά αυτά έλυτρα χωρίζουν το παρέγχυμα σε μικρές περιοχές, τα ηπατικά λόβια, που αποτελούν την κλασική ανατομική και λειτουργική μονάδα του ήπατος.^{1,3}

Κάθε ηπατικό λόβιο έχει σχήμα πυραμίδας, με ύψος 2μμ και διάμετρο 1-1,5μμ. Το κέντρο του διασχίζεται από την ενδολόβιο ή κεντρική φλέβα. Οι κεντρολόβιες φλέβες αθροίζουν το αίμα των ηπατικών λοβίων και συνενοόμενες σχηματίζουν τις υπολόβιες φλέβες, που εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα. Τα ηπατικά λόβια χωρίζονται από τα παρακείμενα, με σχισμοειδείς χώρους από συνδετικό ιστό, τους μεσολόβιους χώρους. Η περιφέρεια κάθε λόβιου διασχίζεται από αιμοφόρα αγγεία, κλάδους της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας, που ονομάζονται μεσολόβιες φλέβες και αρτηρίες. Κλάδοι αυτών εισδύουν μέσα στο λόβιο και οδηγούν τόσο το αίμα της πυλαίας, όσο και της ηπατικής αρτηρίας, στα κολπώδη τριχοειδή του ηπατικού λοβίου. Με αυτή τη διάταξη των αγγείων, θεωρείται ότι η περιφέρεια του ηπατικού λοβίου οξυγονώνεται καλύτερα από το κέντρο του.

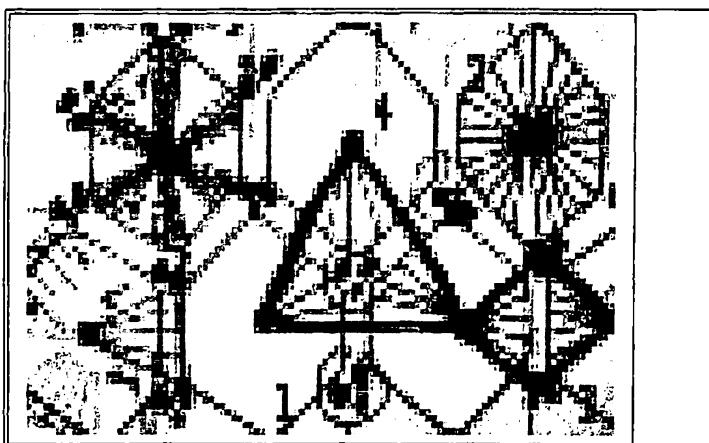
Σε εγκάρσια διατομή, τα ηπατικά λόβια αποτελούν πεντάγωνες ή εξάγωνες περιοχές, στο κέντρο των οποίων βρίσκεται η κεντρολόβιος φλέβα.



Το ηπατικό λόβιο διακρίνεται σε τρεις ζώνες. Η ζώνη I περιφερικά του λοβίου, η ζώνη II ενδιάμεσα και η ζώνη III γύρω από την κεντρική φλέβα. Η διαίρεση αυτή έχει σημασία εφόσον το αίμα διέρχεται από την περιφέρεια του λοβίου προς το κέντρο, οι τοξικές ουσίες πρώτα θα δράσουν στην περιφέρεια του λοβίου, και λιγότερο στην κεντρική ζώνη. Αντίθετα, ανεπαρκής οξυγόνωση θα επηρεάσει περισσότερο την κεντρική ζώνη.

Το «πυλαίο λόβιο» αποτελεί τα συναπτόμενα τμήματα τριών ηπατικών λοβίων, των οποίων η χολή εκβάλλει στον χοληφόρο πόρο του πυλαίου καναλιού στο σημείο που εφάπτονται τα τρία ηπατικά λόβια. Έτσι, το πυλαίο λόβιο είναι η πολυγωνική περιοχή στο κέντρο της οποίας διέρχεται η πυλαία τριάδα και στην περιφέρειά της διέρχονται οι κεντρικές φλέβες. (εικόνα 1)

Το «πυλαίο βοτρυό» αποτελεί την περιοχή του ηπατικού παρεγχύματος, που αιματώνεται από τον τελικό κλάδο μιας ηπατικής αρτηρίας και συνορεύει με άλλα ηπατικά λόβια και με δύο παρακείμενες κεντρικές φλέβες. Ο ορισμός της τρίτης αυτής μονάδας είναι χρήσιμη ως αναφορά την αιμάτωση, τον βαθμό οξυγόνωσης και την παθολογική εκφύλιση.



Εικόνα 1 Σχηματική παράσταση της διάταξης της πυλαίας τριάδας (1), των ηπατικών κυττάρων (2), του πυλαίου βοτρυού (3) και του πυλαίου λοβίου (4)

Το 80% της μάζας των κυττάρων μέσα στο ήπαρ αποτελείται από ηπατοκύτταρα και παρεγχυματικά κύτταρα, που προέρχονται από το ενδόδεσμα του ουραίου τμήματος του εντέρου κατά την εμβρυϊκή ζωή και με τα οποία διατηρεί την επαφή του μέσω των χοληφόρων και των ηπατικών πόρων.

Τα ηπατοκύτταρα είναι μεγάλα, πολυεδρικά κύτταρα με 5-12 πλευρές και διάμετρο 12-25μm³. Ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας τοιχία ή πέταλα ενός κυττάρου (hepatic laminae) και δημιουργούν ένα δαιδαλώδες συνεχόμενο σύστημα μέσα στο ήπαρ. Μεταξύ αυτών υπάρχουν γέφυρες ηπατοκυττάρων και κολποειδή. Από την περιφέρεια του ηπατικού λοβίου, τα ηπατοκύτταρα συγκλίνουν προς το κέντρο σχηματίζοντας δοκίδες, που αποτελούν διατομές των τοιχίων. Ανάμεσα στις δοκίδες υπάρχουν φαρυδιά τριχοειδή αγγεία, που ονομάζονται κολποειδή της πυλαίας φλέβας και καταλήγουν σ' ένα ευρύ κεντρικό αγγείο, την κεντρική ή ενδολοβιδιακή φλέβα. Ινώδης συνδετικός ιστός υπάρχει μόνο στα πυλαία διαστήματα και το υπόλοιπο ηπατικό λόβιο έχει για στήριγμα αργυρόφυλλες δικτυωτές ίνες.

Κάθε πλευρά του ηπατοκυττάρου έχει και συγκεκριμένη λειτουργία. Οι πλευρές, που ενώνονται με τις πλευρές των γειτονικών ηπατοκυττάρων για να σχηματισθεί το τοιχίο, είναι οι χολικοί πόλοι. Οι πλευρές με τις οποίες βλέπουν προς τα τριχοειδή, είναι οι αγγειακοί πόλοι. Κάθε πόλος έχει διαφορετική λεπτή κατασκευή. Οι αγγειακοί πόλοι καταλήγουν σε μικροθηλές, ενώ οι χολικοί πόλοι είναι αυλακωτοί. Κάθε αύλακα μαζί με την αντίστοιχη του παρακείμενου ηπατικού κυττάρου σχηματίζουν ένα σωληνάριο, το χοληφόρο σωληνάριο, το οποίο δεν έχει δικό του τοίχωμα. Τα χοληφόρα σωληνάρια μέσα στο ηπατικό λόβιο αναστομώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας ένα πυκνό δίκτυο με φαρυδιές βρογχίδες.

Ο πυρήνας των ηπατοκυττάρων είναι σφαιρικός και ευχρωματικός, συχνά πολυπλοειδικός. Το κυτταρόπλασμα περιέχει χαρακτηριστικά μεγάλα ποσά ενδοπλασματικού δικτύου, υψηλή συγκέντρωση σε μιτοχόνδρια, λυσοσωμάτια και καλά ανεπτυγμένο σύστημα Golgi, ενδεικτικά της έντονης μεταβολικής δραστηριότητας των ηπατοκυττάρων.

Τα κολποειδή είναι ιδιόμορφα, φαρυδύτερα από τα τριχοειδή και το ενδοθήλιό τους έχει στενούς πόρους, που δεν επιτρέπει την διέλευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.



Τα ενδοθηλιακά αυτά κύτταρα κάθονται πάνω στις μικροθηλές του αγγειακού πόλου του ηπατοκυττάρου, αφήνοντας μεταξύ ηπατικού και ενδοθηλιακού κυττάρου έναν σχισμοειδή χώρο, τον περικολποειδή χώρο του Disse. Όπου τα ηπατοκύτταρα βρίσκονται σε επαφή με πυλαία φλεβίδια ή κλάδους της ηπατικής φλέβας σχηματίζουν μια επιφάνεια, που περιβάλλει τα αγγεία αυτά και διηθείται κατά τόπους από πυλαία φλεβίδια και κατά τόπους από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και κλάδους των χοληφόρων πόρων.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα κάτω από ορισμένες συνθήκες γίνονται φαγοκύτταρα, που ονομάζονται αστεροειδή κύτταρα του Kupffer και θεωρούνται μέλη του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Τα ηπατικά μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθαρισμό του κυτταρικού ιζήματος και άλλων ουσιών από την κυκλοφορία, καθώς και στην εκκρίωση μικροβιακών λοιμώξεων, δραστηριότητα την οποία το ήπαρ μοιράζεται με τον σπλήνα και τα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος.

Ο ρόλος των ηπατοκυττάρων είναι να συνθέτουν και να ελευθερώνουν στο αίμα πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως λευκωματίνες, παράγοντες της πήξης και συμπλέγματα ουσιών. Σ' αυτά γίνεται η απαμίνωση των αμινοξέων μέσω του κύκλου της ουρίας. Συνθέτουν χολερυθρίνη από την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης και χολικά άλατα για την αποδόμηση του λίπους των τροφών, που εκκρίνονται στα χοληφόρα. Συμβάλλουν στην αποτοξίνωση του αίματος από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες της συστηματικής κυκλοφορίας. Μετατρέπουν την τετραϊωδοθυρομόνη σε τριϊδοθυρονίνη. Αποθηκεύουν υδατάνθρακες με την μορφή γλυκογόνου, τριγλυκεριδίων και λιπών και τα μεταβολίζουν σε γλυκόζη και λιπίδια στην συστηματική κυκλοφορία. Μικρή ποσότητα χοληστερόλης εκκρίνεται στην χολή, ενώ γίνεται αποθήκευση σιδήρου στα κύτταρα, ως φερριτίνη. Όλες αυτές οι μεταβολικές δραστηριότητες έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή θερμότητας, έτσι ώστε το ήπαρ να συμμετέχει στην διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος.

Τμηματική Ανατομική του Ήπατος

Τρία συστήματα τμηματικής ανατομικής έχουν χρησιμοποιηθεί.²

Οι Goldsmith - Woodburne και Couinaud ανέπτυξαν συστήματα ταξινόμησης βάσει της εντόπισης των μεγάλων ηπατικών φλεβών. (Εικόνα 2)

Επιπλέον, ο Couinaud χώρισε υποτμήματα, ανάλογα με τον εντοπισμό των κλάδων της δεξιάς και αριστερής πυλαίας φλέβας. (Εικόνα 3)

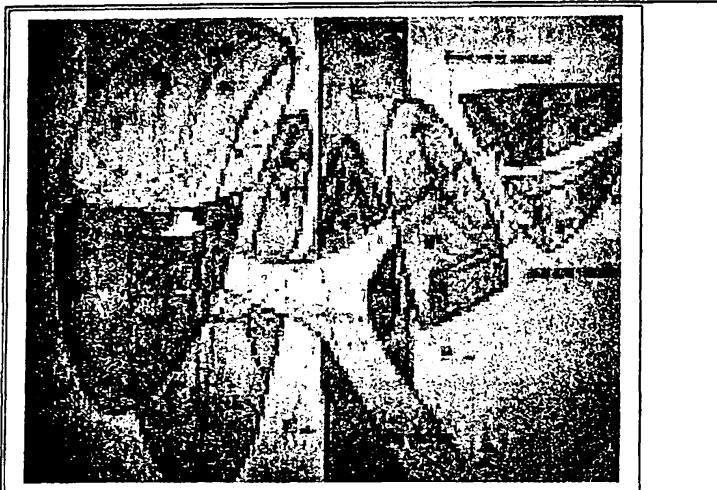
Το 1982, ο Bismuth έφτιαξε μια σχετικά χειρουργική ταξινόμηση στην οποία συνδύασε τα δύο υπάρχοντα συστήματα.

Στην ταξινόμηση του Bismuth όλα τα τμήματα του ήπατος εκτός από τον κερκοφόρο λοβό, οριοθετούνται από τρεις κάθετους κοιλιακούς άξονες, οι οποίοι αντιστοιχούν στις τρεις ηπατικές φλέβες (αριστερή, μέση και δεξιά) και έναν οριζόντιο άξονα, που περνά από το επίπεδο της δεξιάς και αριστερής πυλαίας φλέβας.

Έτσι, το ήπαρ διακρίνεται σε οκτώ υποτμήματα (2, 3, 4α, 4β, 5, 6, 7 και 8) και τμήμα 1 ή κερκοφόρο λοβό κατά ένα τρόπο, όπως οι δείκτες του ρολογιού, σε σχέση με την κάτω κοίλη φλέβα.

Προεγχειρητικά, η ΗΑΤ Αρτηριακή Πυλαιογραφία (CTAP) παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για την εκτίμηση του πυλαίου συστήματος, όπως επίσης και η διεγχειρητική υπερηχοτομογραφία. Λιγότερο επεμβατική μέθοδος εκτίμησης του αγγειακού δικτύου του ήπατος αποτελεί η Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου και η τρισδιάστατη ανασύνθεση των εικόνων.





Εικόνα 2: Τμηματική ανατομική του ήπατος κατά Couinaud, βάση της κατανομής των κλάδων της πυλαίας φλέβας



Εικόνα 3: Τμηματική ανατομική του ήπατος κατά Bismouth, βάση της κατανομής των ηπατικών φλεβών

Πρωτοπαθείς Όγκοι του Ήπατος

Ταξινόμηση

Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι στο ήπαρ μπορεί να προκύψουν από όλα τα κυτταρικά στοιχεία του ήπατος (ηπατοκύτταρα, επιθήλιο χολικών πόρων και μεσεγχυματικά κύτταρα).^{7,8,9} (πίνακας 1)

| | |
|-----------------------------------|--|
| Ηπατοκυτταρικής προέλευσης | Ηπατοκυτταρικό αδένωμα Ηπατοκυτταρικός καρκίνος Ινοπεταλιώδης καρκίνος Εστιακή οζώδης υπερπλασία Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία |
| Χολικής προέλευσης | Κυσταδένωμα/ Κυσταδενοκαρκίνωμα Ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα Απλή κύστη/ πολυκυστική νόσος του ήπατος Χοληφόρο αμάρτωμα |
| Μεσεγχυματικής προέλευσης | Αιμαγγείωμα Αγγειοσάρκωμα Λιπωματώδεις όγκοι Εμβρυϊκό αιμαγγειοενδοθηλίωμα Μεσεγχυματικό αμάρτωμα Επιθηλιακό αιμαγγειοενδοθηλίωμα |

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των όγκων του ήπατος, ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου προέλευσης

Το **ηπατοκυτταρικό αδένωμα** (Hepatocellular adenoma) αποτελεί σπάνιο καλόηθες νεόπλασμα από ηπατοκύτταρα, εμφανίζεται ως μονήρης, σαφώς περιγεγραμμένος όγκος με κάψα στο 80% των περιπτώσεων. Ιστολογικά, αποτελείται από δοκίδες ηπατοκυττάρων, στερείται χολικών πόρων και έκκρισης χολής, ενώ απουσιάζουν τα πυλαία φλεβίδια και οι τελικοί ηπατικοί φλεβικοί κλάδοι. Ο όγκος αιματώνεται από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και καθώς αναπτύσσεται μπορεί να υποστεί αιμορραγία ή νέκρωση. Σχετίζεται με την λήψη αντισυλληπτικών, θεραπεία με ανδρογόνα ή υποκείμενη ηπατική νόσο, όπως γλυκογονίαση τύπου I και σακχαρώδη διαβήτη. Η κακοήθης εξαλλαγή είναι σπανιότατη. Η αδενωμάτωση αποτελεί σπάνιο σύνδρομο πολλαπλών αδενωμάτων στο ήπαρ (περισσότερων των τεσσάρων).



Ο **ηπατοκυτταρικός καρκίνος** (Hepatocellular carcinoma) είναι ο συχνότερος πρωτοπαθής κακοήθης όγκος του ήπατος και προέρχεται από τα ηπατοκύτταρα. Συνήθως, σχετίζεται με υποκείμενη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, αλκοολική κίρρωση και αιμοχρωμάτωση. Σπανιότερα αίτια είναι η νόσος Wilson, η χολική κίρρωση, η έκθεση σε Thorotrast, το σύνδρομο Budd-Chiari, η συγγενής τυροσιναιμία, και οι γλυκογονιώσεις.

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί ανάπτυξης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ένας είναι να αναπτυχθεί αυτόματα σ' ένα μη κίρρωτικό ήπαρ και ο άλλος είναι η σταδιακή εξέλιξη σ' ένα κίρρωτικό ήπαρ, από τον αναγεννητικό όζο, σε δυσπλαστικό όζο και τελικά σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Το **ινοπεταλιώδες καρκίνωμα** (Fibrolamellar carcinoma) παρατηρείται σε νεαρούς ενήλικες, με μέσο όρο ηλικίας τα 22 έτη, χωρίς να εμφανίζει φυλετική επιβάρυνση. Δεν προϋποθέτει την ύπαρξη υποκείμενης ηπατικής νόσου και έχει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Έχει αργή ανάπτυξη και η επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση είναι η προτεινόμενη θεραπεία του. Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από εωσινοφιλικά νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα, που διαχωρίζονται από πέταλα ινώδους ιστού.

Η **εστιακή οζώδης υπερπλασία** (Focal Nodular Hyperplasia), ορίζεται μικροσκοπικά η ογκόμορφη περιοχή, που χαρακτηρίζεται από μία κεντρική ινώδη ουλή, που περιβάλλεται από οζίδια υπερπλαστικών ηπατοκυττάρων, ανώμαλα κατανεμημένων και μικρούς χολικούς πόρους. Μακροσκοπικά, αποτελεί σαφώς αφοριζόμενη, μονήρη μάζα, συχνά εντοπίζεται στην επιφάνεια του ήπατος και προβάλλει. Συνήθως, δεν παρατηρείται αιμορραγία ή νέκρωση μέσα στον όγκο, παρά τις μεγάλες διαστάσεις, που μπορεί να αποκτήσει. Αν και είναι σαφώς αφοριζόμενη μάζα, στερείται πραγματικής κάψας. Αποτελεί το 8% των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του ήπατος και είναι ο 2^{ος} σε συχνότητα καλοήθης όγκος του ήπατος. Στο 80-95% των περιπτώσεων απαντάται σε γυναίκες της 3^{ης}-5^{ης} δεκαετίας. Εμφανίζει ασθενή συσχέτιση με την λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων.

Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (Nodular Regenerative Hyperplasia) χαρακτηρίζεται η παρουσία διάσπαρτων αναγεννητικών όζων και δεν σχετίζεται με ίνωση. Μακροσκοπικά, το ήπαρ εμφανίζει μια ανώμαλη επιφάνεια από την

προβολή όζων διαφόρου μεγέθους. Οι αναγεννητικοί όζοι αποτελούνται από υπερπλασία ηπατοκυττάρων. Οι πυλαίες τριάδες εγκλωβίζονται μέσα στους υπερπλαστικούς όζους χωρίς την συμμετοχή ινώδους αντίδρασης. Ιστολογικά, δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από το ηπατοκυτταρικό αδένωμα. Σχετίζεται με νόσους όπως, πολυκυτταραιμία vera, χρόνια μυελογενή λευχαιμία, μυελοειδή μεταπλασία, Hodgkin και non-Hodgkin λέμφωμα, πλασματοκυτταρική δυσπλασία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, οζώδης αρτηρίτιδα, σύνδρομο Felty, σκληρόδερμα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, καθώς και με την λήψη φαρμακευτικών ουσιών, όπως στεροειδή και αντινεοπλασματικά φάρμακα. Πυλαία υπέρταση μπορεί να συνυπάρχει στο 50% των περιπτώσεων. Η οζώδης υπερπλασία αποτελεί την κύρια αιτία της μη κίρρωτικής αιτιολογίας πυλαίας υπέρτασης στον Δυτικό κόσμο και σχετίζεται με την ανάπτυξη κίρσων οισοφάγου και ασκίτη.

Το **κυσταδένωμα** εξορμάται από το επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων και αποτελεί προκαρκινωματώδη εξεργασία, για το λόγω αυτό εντάσσεται στην ίδια κατηγορία με το **κυσταδενοκαρκίνωμα**. Το 83% των περιπτώσεων απαντά σε μέσης ηλικίας γυναίκες (59 έτη κατά μέσο όρο). Κλινικά, μπορεί να εμφανισθεί με κοιλιαλγία, με ψηλαφητή μάζα ή με αποφρακτικό ίκτερο. Η πρόγνωση του κυσταδενοκαρκινώματος εξαρτάται από την δυνατότητα χειρουργικής εκτομής και ασθενείς με πλήρη εκτομή του όγκου θεωρούνται ελεύθεροι νόσου. Μακροσκοπικά, το κυσταδένωμα αποτελεί μεγάλο κυστικό νεόπλασμα με εσωτερικές πτυχές και όζους, που περιβάλλονται από κάψα. Συχνά, περιέχουν βλέννη. Υπάρχουν δύο τύποι κυσταδενοκαρκινώματος. Ο ένας αναπτύσσεται στις γυναίκες και περιέχει στρώμα όμοιο με αυτό των ωοθηκών και ο άλλος αναπτύσσεται στους άνδρες, στερείται ξεχωριστού κυτταρικού στρώματος και έχει περισσότερο επιθετική συμπεριφορά.

Το **χολαγγειοκαρκίνωμα**, ενδοηπατικό ή περιφερικού τύπου, είναι κακοήθης όγκος από το επιθήλιο των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων. Συνήθως, απαντά στους ηλικιωμένους. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η χολαγγειίτιδα που οφείλεται σε ενδοηπατική μικρολιθίαση, η λοίμωξη από *Clonorchis sinensis*, η συγγενής ηπατική ίνωση, η νόσος Caroli, το σύνδρομο Meyenburg, οι χοληδοχοκύστες και η έκθεση σε thiocontrast. Ο παθογόνος μηχανισμός μπορεί να είναι η χολόσταση και οι



επανειλημμένες χολαγγεΐτιδες, που οδηγούν στην ανάπτυξη φλεγμονής, υπερπλασία της βλεννογόνου των πόρων, αδενωματώδη υπερπλασία και τελικά καρκίνο. Μακροσκοπικά, μπορεί να εμφανίζεται ως μεγάλη μονήρης μάζα, ως πολλαπλές συρρέουσες μάζες ή ως διάχυτος καρκίνος. Το χολαγγειοκαρκίνωμα εμφανίζει πολυλοβώδη σαφή όρια, χωρίς να έχει κάψα. Μικροσκοπικά, αποτελεί κοκκιωματώδες αδενοκαρκίνωμα με σαφή σκλήρυνση. Η παρουσία βλήνης και νέκρωσης ποικίλει, ενώ είναι δύσκολη η διαφορική του διάγνωση από μεταστατικά αδενοκαρκινώματα.

Η **απλή ηπατική κύστη** είναι μονήρης, μονόχωρη κύστη, που περιβάλλεται από ένα στρώμα από κυβοειδή κύτταρα του επιθηλίου των χολικών πόρων. Το τοίχωμά της αποτελείται από λεπτό στρώμα ινώδους συνδετικού ιστού και το γύρω ηπατικό παρέγχυμα είναι φυσιολογικό. Η απλή κύστη θεωρείται συγγενούς προέλευσης, είναι συχνή και ασυμπτωματική. Η ηπατική λειτουργία δεν επηρεάζεται από την παρουσία απλών κύστεων, αφού ο συνολικός λειτουργικός όγκος του ήπατος δεν μεταβάλλεται και δεν χρήζουν αντιμετώπισης, εφόσον δεν εμφανίζουν επιπλοκές.

Το **χολικό αμάρομα** ή σύμπλεγμα von Meyenburg προέρχεται από αρχέγονα κύτταρα του χολικού επιθηλίου, που δεν επικοινωνούν με το χοληφόρο δένδρο, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται κυστική διάταξη. Συνήθως, είναι πολλαπλά, περιφερικά, διαμέτρου μικρότερης του 1cm και μεταβάλλονται σε μέγεθος με τον χρόνο.

Το **αιμαγγείωμα** είναι ο συχνότερος καλοήθης όγκος του ήπατος. Συνήθως, αποτελεί τυχαίο εύρημα, για τον λόγο ότι είναι ασυμπτωματικός. Είναι συχνότερο στις γυναίκες (σχέση ανδρών:γυναικών, 1:5) κατά προτίμηση κατά την εμμηνόπαυση, αν και εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες. Μικροσκοπικά, αποτελείται από πολλαπλούς αγγειακούς χώρους επενδεδυμένους με ενδοθηλιακά κύτταρα και από λεπτό στρώμα ινώδους συνδετικού ιστού. Συνήθως, είναι μονήρες, σαφώς αφοριζόμενο, ποικίλου μεγέθους και γεμάτο αίμα. Μπορεί να είναι πολλαπλά στο 50% των περιπτώσεων. Εμφανίζει ετερογένεια με περιοχές νέκρωσης, ίνωσης ή κυστικής μετατροπής.

Το **αγγειοσάρκωμα** είναι σπάνιος όγκος, αλλά ο συχνότερος μεσεγγυματικός όγκος του ήπατος στους ενήλικες. Προέρχεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και

στο 40% των περιπτώσεων σχετίζεται με την έκθεση σε τοξίνες όπως Thorotrast, βυνιλοχλωρίδια και κατάποση αρσενικού. Σπανιότερα, το αγγειοσάρκωμα έχει συσχετιστεί με ραδιενεργά εμφυτεύματα (radium implants) και την αιμοχρωμάτωση. Εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες της 6^{ης} και 7^{ης} δεκαετίας. Την στιγμή της διάγνωσης έχει ήδη δώσει μεταστάσεις στους πνεύμονες και στον σπλήνα. Η πρόγνωση είναι φτωχή και συχνά εμφανίζεται με αυτόματη ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία (15%) ή οξεία και υποξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η διαδεσμική βιοψία του όγκου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι **λιποματώδεις όγκοι** του ήπατος είναι καλοήθεις όγκοι από λιπώδη ιστό και συμπεριλαμβάνουν όγκους όπως λίπωμα, αγγειολίπωμα, μυελολίπωμα και αγγειομυελολίπωμα. Είναι μονήρεις όγκοι, στρογγυλοί και σαφώς αφοριζόμενοι. Στο 10% συνυπάρχουν με οξώδη σκλήρυνση και νεφρικά αγγειομυελολιπώματα.

Το **μεσεγγυματικό αμάρτωμα** αποτελεί καλοήγη κυστική περιοχή, δεν θεωρείται πραγματικό νεόπλασμα και αποτελείται από ζελατινώδη μεσεγγυματικής προέλευσης ιστό. Είναι σπάνιος όγκος, που απαντά στο 8% των όγκων της παιδικής ηλικίας. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται μέχρι το 3^ο έτος της ηλικίας.

Το **εμβρυϊκό αιμαγγειοενδοθηλίωμα** είναι αγγειακός όγκος από ενδοθηλιακά κύτταρα, που σχηματίζουν τα αγγειακά κανάλια. Συνήθως, είναι πολλαπλά και διάσπαρτα. Συνιστούν το 12% των ηπατικών όγκων της παιδικής ηλικίας, με τους περισσότερους όγκους να εμφανίζονται τους πρώτους 6 μήνες της ζωής.

Το **επιθηλιακό αιμαγγειοενδοθηλίωμα** είναι σπάνιος όγκος αργής ανάπτυξης, συχνότερα παρατηρείται σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών. Η πρόγνωση είναι καλύτερη αυτής του αγγειοσαρκώματος, ωστόσο ποικίλει από λίγους μήνες έως 2-3 δεκαετίες. Η θεραπεία εκλογής είναι η μεταμόσχευση του ήπατος.

Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος

Επιδημιολογία – Επιπολασμός

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί το 90% των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του ήπατος¹⁰ και το 6% του συνόλου των καρκίνων. Αποτελεί την



8^η σε συχνότητα κακοήθεια στους άνδρες και την 11^η στις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι εμφανίζονται 350000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο, παγκοσμίως.¹¹

Εμφανίζει επιλεκτική γεωγραφική κατανομή, αφού το 1/3 των περιπτώσεων παρατηρείται στην Κίνα, το 1/3 στην υπόλοιπη Ασία και το 1/3 στον υπόλοιπο κόσμο. Υψηλά ποσοστά εμφανίζουν η Μοζαμβίκη και η Ζιμπάμπουε στην Αφρική, η νοτιοανατολική Κίνα και η Ταϊβάν, με 30 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ετησίως. Η Ιαπωνία, κατέχει το υψηλότερο ποσοστό από τις ανεπτυγμένες χώρες, που φθάνει τις 15 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ετησίως. Στην Ευρώπη εμφανίζονται περίπου 30.000 περιπτώσεις ετησίως (Ν. Ευρώπη: 5-10/100.000, Β. Ευρώπη: <5/100.000 κατοίκους) και 7.000 περιπτώσεις στην Αμερική. Η ετήσια μετάπτωση της κίρρωσης, σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι 3% για τις χώρες της Δύσης και 6% για την Ιαπωνία. Επίσης, παρατηρείται μια τάση αύξησης της συχνότητας εμφάνισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην Άπω Ανατολή, την Νοτιοανατολική Ασία, την Κεντρική και την Ν. Αφρική (90 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους).

Το ποσοστό εμφάνισης του ΗΚΚ έχει αλλάξει σε πολλές χώρες τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω βελτίωσης των διαγνωστικών τεχνικών, αλλά και λόγω μιας πραγματικής αύξησης σαν αποτέλεσμα της μεταβολής των παραγόντων κινδύνου.^{12,13} Το ποσοστό εμφάνισης ΗΚΚ στις Η.Π.Α. έχει αυξηθεί κατά 70% την τελευταία 20ετία, από 1,4 την περίοδο 1976-1980, σε 2,4 ανά 100.000 κατοίκους την περίοδο 1991-1995.^{14,15} Στοιχεία από την Ιαπωνία δείχνουν ότι το αυξανόμενο ποσοστό ΗΚΚ μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της επίπτωσης της ηπατίτιδας C στον γενικό πληθυσμό.¹⁶

Παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη ΗΚΚ

Επιδημιολογικές μελέτες συνηγορούν ότι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ είναι η ηλικία, το φύλο και η κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης του ΗΚΚ εμφανίζεται στις ηλικίες μεταξύ 50 και 70 ετών, με προτίμηση το άρρεν φύλο σε ποσοστό 4:1, σε σχέση με τον γυναικείο πληθυσμό.¹⁷



Η κίρρωση αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα, που σχετίζεται με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Το ετήσιο ποσοστό εμφάνισης ΗΚΚ μεταξύ ασθενών με κίρρωση κυμαίνεται σε 3-5%. Μελέτες στην Βαρκελώνη, υποστηρίζουν ότι το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 15%, σε ασθενείς με κίρρωση και αιμορραγία κιστών οισοφάγου¹⁸ και σε 20% σε ασθενείς, που αναπτύσσουν αυτόματη βακτηριδιακή περιτονίτιδα.^{19,20}

Η συσχέτιση μεταξύ του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) και της ανάπτυξης ΗΚΚ έγινε αρχικά από το υψηλό ποσοστό εμφάνισης ΗΚΚ στις περιοχές με υπερενδημικότητα του ιού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι σημαντικά πιο αυξημένος στις περιπτώσεις χρόνιας ενεργού ηπατικής νόσου, σε σύγκριση με τους υγιείς φορείς ηπατίτιδας Β, χωρίς ενεργό νόσο.²¹ Ο ογκογενετικός μηχανισμός της HBV, πιστεύεται ότι βασίζεται στην γενετική αλλοίωση, που σχετίζεται με την χρόνια φλεγμονή και την ενσωμάτωση του DNA του ιού στο γενετικό υλικό του ξενιστή.²²

Η συχνότητα του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο (HBsAg) υπολογίστηκε σε 4:1. Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο από τον συνδυασμό θετικού HBsAg και ηλικία ασθενούς μεγαλύτερη των 60 χρόνων.¹⁵

Η συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ μεταξύ ασθενών με αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας C (anti- HCV) κυμαίνεται από 70 έως 80% στην Ν. Ευρώπη και Ιαπωνία και στο 30% στην Κίνα και Ν. Αφρική. Παρά το γεγονός ότι η χρόνια ηπατίτιδα C εμπεριέχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, δεν έχει βρεθεί άμεση ογκογενετική συσχέτιση και θεωρείται ότι ο ιός προάγει τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο μέσω επίτασης μιας χρόνιας φλεγμονώδους εξεργασίας και της κίρρωσης.

Έχει αναφερθεί το συνεργικό αποτέλεσμα της συνύπαρξης HBV και HCV στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Ο συνδυασμός χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και HBV ή αλκοολισμό, ανέρχεται στο 20%.

Η ηλικία αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς με κίρρωση, γιατί αντικατοπτρίζει τη διάρκεια της υποκείμενης ηπατικής νόσου, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και επιβεβαιώνει την μεγάλη διαδοχή των βημάτων, που απαιτούνται στην καρκινογένεση για την μετατροπή της κίρρωσης σε ΗΚΚ.



Άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αιμοχρωμάτωση, η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυσίνης, η έκθεση σε αφλατοξίνες, thorostrast, βινυλοχλωρίδια, η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών δισκίων και ανδρογόνων.

Η αιθανόλη δεν αποτελεί καρκινογόνο ουσία, αλλά είναι έμμεσος ο ρόλος της στην καρκινογένεση.

Οι αφλατοξίνες αποτελούν δυνητικά καρκινογόνες ουσίες. Επιμολύνουν τροφές (π.χ. ρύζι) αποθηκευμένες σε συνθήκες υγρασίας. Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ επιμόλυνσης των τροφών με αφλατοξίνες και ανάπτυξης ΗΚΚ.²¹

Η ακολουθία δυσπλασία - νεοπλασία είναι ευρέως αναγνωρισμένη σε πολλούς επιθηλιακούς ιστούς, στους οποίους η δυσπλασία θεωρείται ότι οδηγεί ευθέως σε νεοπλασία. Παρόμοια εξέλιξη παρατηρήθηκε στην κίρρωση με ηπατοκυτταρική δυσπλασία, γεγονός που αναδεικνύει την ηπατοκυτταρική δυσπλασία την πιο συχνή αναγνωρισμένη αλλοίωση στην διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης σε έδαφος κίρρωσης. Ασθενείς με κίρρωση και ηπατοκυτταρική δυσπλασία έχουν τουλάχιστον 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, σε σχέση με ασθενείς με κίρρωση χωρίς δυσπλασία.

Προκαρκινικές Αλλοιώσεις του Ήπατος

Η καρκινογένεση είναι το τελικό αποτέλεσμα διαδοχικών διαταραχών, κυρίως μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό (DNA) των κυττάρων.²³

Η ανάπτυξη του καρκίνου στο ανθρώπινο ήπαρ αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία, δηλαδή δεν αρκεί μία διαταραχή γονιδίου για την μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό, αλλά αντίθετα απαιτείται η συσσώρευση πολλών, διαδοχικών διαταραχών. Άλλες από αυτές παρέχουν το πλεονέκτημα της επιβίωσης στα νεοπλασματικά κύτταρα (αυξημένη ικανότητα πολλαπλασιασμού, ελαττωμένη τάση απόπτωσης) και άλλες τα καθιστούν ικανά για διηθητική ανάπτυξη και μετάσταση. Το τελικό αποτέλεσμα της καρκινογένεσης, ο κακοήθης όγκος, αποτελείται από ένα πληθυσμό κυττάρων με κοινή αρχή (μονοκλωνικός πληθυσμός), τα οποία όμως εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια όσον αφορά διαφόρους φαινοτυπικούς χαρακτήρες όπως, η ανθεκτικότητα σε διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η ανταπόκριση σε ορμόνες ή η ικανότητα για



μετάσταση, λόγω της συνεχούς εμφάνισης νέων μεταλλάξεων κατά την εξέλιξη του όγκου. Μορφολογικά, ο ανώμαλος ηπατοκυτταρικός πληθυσμός, που προάγει την ανάπτυξη του έκδηλου μεταστατικού καρκίνου, μπορεί να εμφανίζεται ως περιοχές υπερπλασίας κυττάρων, οξύφιλων ή βασεόφιλων, “tigroid” κυττάρων, ωοειδών κύτταρων, κ.λ.π. Έχει επιβεβαιωθεί η σταδιακή απώλεια των ώριμων ενζύμων στα ηπατοκύτταρα και η εμφάνιση εμβρυϊκών ενζύμων, ενώ ερευνάται ο ρόλος των πρώτο-ογκογονιδίων ή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων.^{3,9}

Οι κυτταρικές διαταραχές, που έχουν τη δυνατότητα να εξελιχθούν σε καρκίνο με την πάροδο του χρόνου είναι η αδενωματώδης υπερπλασία και η ηπατοκυτταρική δυσπλασία.

Αδενωματώδης υπερπλασία

Περιοχές ηπατοκυτταρικών αλλοιώσεων για τις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί όροι, όπως «ηπατοκυτταρικός ψευδο-όγκος», «μακροαναγεννητικός όζος», «αδενωματώδης υπερπλαστικός όζος» και «δυσπλαστικός όζος», από τους οποίους ο επικρατέστερος είναι η «αδενωματώδης υπερπλασία».

Οι όζοι της αδενωματώδους υπερπλασίας μορφολογικά, καλύπτουν το φάσμα μεταξύ αναγεννητικού όζου και καλής διαφοροποίησης ΗΚΚ. Εμφανίζονται καλά περιγεγραμμένοι, έχουν μέγεθος μικρότερο από 1,5cm, περιβάλλονται μερικώς ή πλήρως από άλω συνδετικού ιστού και ο παρακείμενος ηπατικός ιστός μπορεί να εμφανίζεται συμπιεσμένος. Δεν εμφανίζουν εσωτερικά διαφράγματα ή κεντρική ουλή, όπως η εστιακή οζώδης υπερπλασία, ούτε νέκρωση ή αιμορραγία, όπως το αδένωμα ή ο καρκίνος. Κατά κανόνα εμφανίζουν πυλαία διαστήματα, σε αντίθεση με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Παθολογοανατομικά, το ηπατικό παρέγχυμα εμφανίζει αλλοιώσεις κίρρωσης και οι όζοι της αδενωματώδους υπερπλασίας ξεχωρίζουν από το μέγεθος και το πιο ανοιχτό χρώμα τους. Στις τυπικές περιπτώσεις, οι περιοχές αυτές αποτελούνται από φυσιολογικά ηπατοκύτταρα κατανεμημένα σε δοκίδες πάχους 2-3 κυττάρων, εμφανίζουν λιπώδη εκφύλιση και βασεοφιλία, αλλά χωρίς πυρηνική ατυπία.^{23,24} Σε ορισμένες περιπτώσεις αδενωματώδους υπερπλασίας, παρατηρούνται επιπλέον μεταβολές, που περιγράφονται ως «άτυπες», «δυσπλαστικές» ή «πρώιμα κακοήθεις» και περιλαμβάνουν τον όζο εντός όζου, την αύξηση του μεγέθους του πυρήνα,



ευδιάκριτα πυρήνια, την αύξηση της σχέσης πυρήνα-κυτταροπλάσματος, τη δυσπλασία των ηπατοκυττάρων, αυξημένη βασηοφιλία, βοτρυοειδείς κατασκευές και ανάπτυξη κυττάρων μέσα σε περιοχές ίνωσης. Πολλοί συγγραφείς χαρακτηρίζουν τέτοιες μεταβολές ως προνεοπλασματικές, πρώιμα κακοήθεις ή και εμφανή προχωρημένο καρκίνο.^{25,26,27}

Ηπατοκυτταρική δυσπλασία

Ο όρος χρησιμοποιήθηκε 20 χρόνια πριν και αναφέρεται στην παρουσία μεγάλων ανώμαλων κυττάρων με υπερχρωματικούς ή πολλαπλούς πυρήνες, που συμβαίνουν κατά ομάδες ή ακόμα καταλαμβάνουν ολόκληρα κίρρωτικά οξίδια. Η εμφάνισή τους είναι χαρακτηριστική, αλλά η διαφωνία των ερευνητών έγκειται στη φύση των αλλοιώσεων αυτών, δηλαδή αν πρόκειται για αναγεννητικές, εκφυλιστικές ή προκαρκινικές αλλοιώσεις. Σε διάφορες μελέτες, φαίνεται ισχυρός ο συσχετισμός μεταξύ ηπατοκυτταρικής δυσπλασίας, άρρενος φύλου, μακροοζώδους κίρρωσης και φορέων HBsAg. Επίσης, ηπατοκυτταρική δυσπλασία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με “Non-A, Non-B” ηπατίτιδα και κίρρωση και σε ηπατοκυτταρικά αδενώματα, που σχετίζονται με τη λήψη στεροειδών αντισυλληπτικών. Σε όλες τις περιπτώσεις, η ηπατοκυτταρική δυσπλασία θεωρείται προκαρκινωματώδης αλλοίωση.^{28,29,30}

Οι Ιάπωνες ερευνητές διαχωρίζουν την ηπατοκυτταρική δυσπλασία σε δυσπλασία από μικρά κύτταρα και δυσπλασία από μεγάλα κύτταρα. Η πρώτη, ανταποκρίνεται στην κλασική περιγραφή της ηπατοκυτταρικής δυσπλασίας και η δεύτερη, χαρακτηρίζεται από υψηλή σχέση πυρήνα-κυτταροπλάσματος, βασηοφιλία και τάση σχηματισμού στρογγυλών περιοχών.

Κίρρωση του ήπατος

Η κίρρωση αποτελεί διάχυτη εξεργασία του ήπατος, που χαρακτηρίζεται από ίνωση και μεταβολή της φυσιολογικής ηπατικής αρχιτεκτονικής με την ανάπτυξη ενός μεγάλου εύρους από όζους, καλοήθεις και κακοήθεις. Οι όζοι μπορεί να είναι μικροί (<3mm σε διάμετρο, μικροόζοι) ή μεγάλοι (>1cm σε διάμετρο, μεγαλοόζοι) και συμπεριλαμβάνουν τον αναγεννητικό όζο, τον δυσπλαστικό όζο χαμηλής και υψηλής διαφοροποίησης, τον δυσπλαστικό όζο με εστίες



ηπατοκυτταρικού καρκίνου και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.³¹ Αναφέρεται ότι η επίπτωση των δυσπλαστικών όζων στο κίρρωτικό ήπαρ είναι 14-37%.²⁷

Η κίρρωση προάγει αιμοδυναμικές μεταβολές στο ήπαρ. Ο ολικός όγκος αίματος που φθάνει στο ήπαρ με την πυλαία φλέβα ελαττώνεται. Παρατηρείται ελάττωση της πυλαίας αιμάτωσης του ήπατος και ο ολικός όγκος αίματος, που φθάνει στο ήπαρ με την πυλαία φλέβα ελαττώνεται, πιθανά λόγω της αύξησης των ενδοηπατικών αντιστάσεων. Επιπλέον, η κίρρωση συνοδεύεται από αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων (intestinal arteriolar vasodilatation) και αύξηση της σπλαγχνικής αιματικής ροής. Τυπικά, εμφανίζεται ατροφία του δεξιού λοβού του ήπατος (τμήμα 5-8) και υπερτροφία του αριστερού λοβού (τμήμα 1-4). Το αίμα στο κυρίως στέλεχος της πυλαίας φλέβας δεν αναμειγνύεται επαρκώς, έτσι ώστε το αίμα από την σπληνική φλέβα, κυρίως κατανέμεται στον αριστερό λοβό του ήπατος και το αίμα από την άνω μεσεντέριο φλέβα στο δεξιό λοβό του ήπατος. Έτσι, ο δεξιός λοβός είναι περισσότερο εκτεθειμένος στην τοξική επίδραση του αλκοόλ και των παραγώγων του, που μεταφέρονται μέσω της άνω μεσεντερίου φλέβας, σε σχέση με τον αριστερό λοβό, ο οποίος λαμβάνει αίμα από τον σπλήνα, τον στόμαχο και το αριστερό τμήμα του κόλου. Το σπληνικό αίμα μεταφέρει παγκρεατικές ορμόνες (ινσουλίνη, γλουκαγόνο, κ.λ.π.), τα οποία θεωρείται ότι προάγουν την υπερτροφία του αριστερού λοβού.³² Αυτή η θεωρία δεν είναι ευρέως αποδεκτή, καθώς δεν ερμηνεύει την ατροφία του δεξιού λοβού σε μη αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωτικούς ασθενείς.¹⁴ Η ροή στην πυλαία φλέβα επηρεάζει το μέγεθος των ηπατοκυττάρων και η ελάττωση της πυλαίας ροής έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί απώλεια κυτταροπλασματικής μάζας.³³ Αρτηριοπυλαίες αναστομώσεις, παρατηρούνται στην κίρρωση σ' ένα ποσοστό 63%.⁵

Ιστολογική ταξινόμηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Η πρώτη μεγάλη ταξινόμηση του καρκίνου του ήπατος έγινε από τον Eggel το 1901, ο οποίος πρότεινε τρεις μεγάλες κατηγορίες: την οζώδη (nodular), την διάσπαρτη (massive) όπου ο όγκος καταλαμβάνει όλον ή σχεδόν όλο τον λοβό του ήπατος και την διάχυτη (diffuse) μορφή, όπου όλο το ήπαρ καταλαμβάνεται από πολλούς όζους, που δεν μπορούν να διακριθούν από τους όζους της κίρρωσης. Αυτή η ταξινόμηση χρησιμοποιείται ευρέως ακόμη και σήμερα. Οι Nakashima,



Okuda και συν. πρότειναν το 1974, μία πιο αναλυτική ταξινόμηση βάση του τρόπου, που επεκτείνεται ο καρκίνος, διακρίνοντας οκτώ κατηγορίες μεταξύ των οποίων είναι ο ΗΚΚ, που μεγαλώνει χωρίς να διηθεί (expanding), ο διηθητικός τύπος (infiltrating), και ο τύπος με κάψα (encapsulate). Η παρουσία ινώδους κάψας στον όγκο υποδηλώνει αργή επέκταση και είναι συχνότερος στην Ιαπωνία.²

Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των μικρών όζων ΗΚΚ, που διαγιγνώσκονται και αφαιρούνται χειρουργικά, χάρη στην πρόοδο των απεικονιστικών μεθόδων, απαιτείται μία νέα ταξινόμηση για τους μικρούς καρκίνους, που να αντανακλά στα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου.

Οι Edmondson και Steiner, καθόρισαν μια βαθμολογική ταξινόμηση από το I- IV, που να βασίζεται σε αρχιτεκτονικές και κυτταρικές διαφοροποιήσεις, βαθμολογώντας ως I όζους με αρχιτεκτονική όμοια με του φυσιολογικού ήπατος και ως IV, τους όζους τους λιγότερο διαφοροποιημένους.

Μια ευρεία ιστολογική ταξινόμηση, διακρίνει τον ΗΚΚ σε *ινοπεταλιώδες καρκίνωμα*, το οποίο έχει την τάση να εμφανίζεται σε νέους μη κίρρωτικούς ενήλικες, σε *σκληρυντικού τύπου ΗΚΚ*, όπου τα ηπατοκύτταρα περιβάλλονται από σκιρτώδες στρώμα και σε *μεικτού τύπου* όταν ο όγκος έχει χαρακτήρες τόσο ΗΚΚ όσο και χολαγαιοκαρκινώματος.³⁴

Η 2^η έκδοση του Liver Cancer Study Group of Japan, στους Γενικούς κανόνες για την κλινική και παθολογοανατομική μελέτη του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος (1987), χρησιμοποιεί την ταξινόμηση του Egge με τροποποίηση του οζώδους τύπου, ώστε να περιλαμβάνει τους μικρούς καρκίνους. Έτσι, ο οζώδης τύπος διακρίνεται σε τέσσερις υποκατηγορίες, οι οποίες πάλι δεν είναι εντελώς ανεξάρτητες αφού μπορεί να γίνει αμοιβαία μετατροπή του ενός στον άλλο τύπο. Σ' αυτήν την ταξινόμηση, ΗΚΚ μικρότερα των 2cm με ασαφή όρια, θεωρούνται ως διάχυτος τύπος και έρχεται σε αντίθεση με την ταξινόμηση του Egge, που θέλει τον διάχυτο τύπο να καταλαμβάνει όλο ή σχεδόν όλο το ήπαρ.

Το 1992, μια μικρή τροποποίηση εισάγεται στην 3^η έκδοση του Liver Study Group of Japan, όπου διαγράφεται ο όρος «πολυοζώδης τύπος» ως υποκατηγορία του οζώδους καρκίνου και εισάγεται ο διηθητικός τύπος του οζώδους καρκίνου, που καταλαμβάνει τμήμα μικρότερο από ένα τμηματικό λοβό και έχει ανώμαλα και ασαφή όρια με το μη καρκινικό ηπατικό παρέγχυμα. Ωστόσο, μερικά



χολαγγειοκαρκινώματα και σκληρυντικού τύπου ΗΚΚ, ενώ έχουν ανώμαλα και δυσδιάκριτα όρια δεν μπορούν να συμπεριληφθούν στις υπάρχουσες υποκατηγορίες. Επίσης, η ταξινόμηση αυτή ισχύει για τον προχωρημένο (advanced) ηπατοκυτταρικό καρκίνο και δεν αφορά τον πρώιμο (early) ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Αναπόφευκτα, η ταχύτατη ανάπτυξη της ηπατολογίας διεθνώς τα τελευταία χρόνια, συνοδεύτηκε από την δημιουργία ενός ευρέως λεξιλογίου, που είναι ο συνδυασμός τρεχόντων και παλαιότερων όρων. Με σκοπό να ορισθεί μια ενιαία ονοματολογία, που να αφορά τις νόσους του ήπατος, οι οργανωτές του "Παγκοσμίου Συμβουλίου της Γαστρεντερολογίας", όρισαν το 1994 μια Διεθνή Ομάδα Εργασίας (International Working Party), για να καθορίσει όλες τις ογκόμορφες περιοχές από ηπατοκύτταρα στον άνθρωπο, με εξαίρεση το μεσεγγυματικό αμάρτωμα και το ηπατοβλάστωμα.

Η παρούσα ταξινόμηση χρησιμοποιεί περισσότερο ποιοτικά, παρά ποσοτικά ιστολογικά κριτήρια, όσο αυτό είναι δυνατό, βασίζεται στην παθογένεια ή την αιτιολογία και αποσκοπεί στην πρόγνωση. Συχνά παθογενετικοί και αιτιολογικοί παράγοντες εμπλέκονται, γεγονός που οδηγεί σε ασάφειες. Ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι ταξινόμηση που να βασίζεται στο μέγεθος είναι χρήσιμη σε επιλεγμένες περιοχές προς διερεύνηση ή για να ονομάσουμε περιοχές με ατελή διερεύνηση, όπως περιοχές που ανευρίσκονται απεικονιστικά ή μετά βιοψία με λεπτή βελόνη. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται συνώνυμα.³⁵

Αναγεννητικές αλλοιώσεις (Regenerative lesions)

Είναι το αποτέλεσμα εντοπισμένης διήθησης των ηπατοκυττάρων και του στρώματος αυτών. Η αναγεννητική απάντηση συμβαίνει σε κατάσταση μειωμένης λειτουργικής ηπατικής μάζας, όταν τα επίπεδα των παραγόντων ανάπτυξης (growth factors) είναι αυξημένα. Επειδή η αναγέννηση είναι η βασική απάντηση σε κάθε βλάβη του ήπατος, υπάρχουν ανατομικές ομοιότητες μεταξύ των αναγεννητικών όζων. Οι διαφορές, που επιτρέπουν την αναγνώριση υποκατηγοριών, επιβεβαιώνονται από την κατάσταση του στρώματος, που εξαρτάται από τον χαρακτήρα της αρχικής βλάβης. Οι περισσότεροι αναγεννητικοί όζοι σχετίζονται με απόφραξη των φλεβών, ώστε συμβαίνουν σε κατάσταση ισχαιμίας με ή χωρίς συμφόρηση.



Στην εστιακή οζώδη υπερπλασία, το παρακείμενο ήπαρ είναι ιστολογικά φυσιολογικό, έτσι ώστε το ερέθισμα της δημιουργίας των όζων δεν είναι η ελάττωση της λειτουργικής μάζας του ήπατος. Σ' αυτές τις περιπτώσεις το ερέθισμα μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη ανωμαλία στην αρτηριακή παροχή, αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες, που οδηγούν σε εντοπισμένη υπεραιμάτωση του παρεγχύματος. Οι όροι δυσπλασία και δυσπλαστικός όζος χρησιμοποιούνται για πληθυσμούς κυττάρων με ιστολογικά χαρακτηριστικά, που οφείλονται σε πιθανή ή αποδεδειγμένη γενετική διαταραχή. Αν και τα γενετικά κριτήρια δεν είναι γενικά διαθέσιμα, δυσπλαστικοί όζοι ορίζονται ιστολογικά από την παρουσία κυτταροπλασματικών ή πυρηνικών διαφοροποιήσεων και την τοπογραφική ανάπτυξη αυτών στο σχηματισμό αναγνωρίσιμων υποπληθυσμών κυττάρων.

1.1. *Μονολοβιδιακοί αναγεννητικοί όζοι* (Monoclonal Regenerative Nodules). Ο αναγεννητικός όζος αποτελεί μια σαφώς αφοριζόμενη περιοχή του παρεγχύματος, η οποία έχει υπερπλαστεί, ως απάντηση στην νέκρωση, στην παράπλευρη κυκλοφορία ή σε άλλα ερεθίσματα. Ο μονολοβιδιακός αναγεννητικός όζος είναι ο αναγεννητικός όζος, που περιέχει μονήρες πυλαίο σύστημα. Συχνά, είναι πολλαπλοί και αφορούν όλο το ήπαρ, σαν διάχυτη οζώδη υπερπλασία (diffuse nodular hyperplasia, DNH). Όταν αυτή συμβαίνει χωρίς την δημιουργία ινώδους δικτύου, ονομάζεται οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (Nodular Regenerative Hyperplasia, NRH), ενώ όταν συνυπάρχει με ινώδες δίκτυο ή υποκείμενη κίρρωση ονομάζεται διάχυτη οζώδης υπερπλασία (DNH).

Η διάχυτη οζώδης υπερπλασία συχνά, είναι η απάντηση στην απόφραξη των πυλαίων αγγείων, που συμβαίνει στο κίρρωτικό ή μη ήπαρ. Μονολοβιδιακοί αναγεννητικοί όζοι επίσης, συμβαίνουν και σε άλλες καταστάσεις με διαταραχή της κυκλοφορίας, όπως σε πρωτοπαθείς καταστάσεις των ηπατικών φλεβών ή των κολποειδών, αλλά συγκριτικά με την περιγραφή των NRH, οι όζοι είναι λιγότερο ομοιόμορφα κατανεμημένοι ή συνοδεύονται από περισσότερη συμπίεση ή ινώδες δίκτυο. Έτσι, αν δεν υπάρχει επαρκές δείγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο όρος οζώδης υπερπλασία. Αν και στις νεκροτομές, η NRH είναι τυχαίο εύρημα, σε συμπτωματικούς αρρώστους υπάρχουν συχνά ευρήματα πυλαίας υπέρτασης. Οι ασθενείς πάσχουν από κάποια υποκείμενη νόσο που προκαλεί απόφραξη των πυλαίων φλεβών, όπως πολυκυτταραιμία vera, μυελοειδή υπερπλασία ή

ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μπορεί να υπάρχει πολυκυτταραιμία λόγω υπερσπληνισμού και μικρή έως μέσου βαθμού αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Μακροσκοπικά, το ήπαρ στην NRH είναι φυσιολογικό σε μέγεθος, εκτός αν συνυπάρχει μυελοϊπερπλαστική νόσος. Η καψική επιφάνεια εμφανίζει ανωμαλία με τους όζους να είναι πιο ανοιχτόχρωμοι από το ενδιάμεσο ήπαρ. Η επιφάνεια διατομής αναδεικνύει όζους διαμέτρου 1mm ή συχνά συνάθροισμα όζων διαμέτρου 10mm γύρω από ένα μεγάλο πυλαίο αγγείο. Σπανιότερα, σχηματίζουν μάζες πολλών εκατοστών, κυρίως στην πύλη του ήπατος, παραλλαγή γνωστή και ως μερική οζώδη υπερπλασία (Partial Nodular Transformation) και σχετίζεται με υψηλού βαθμού απόφραξη των μέσου ή μεγάλου μεγέθους πυλαίων φλεβών. Μικροσκοπικά, DNH και NRH είναι πανομοιότυπες με την διαφορά της παρουσίας συνδετικού ιστού και της απόφραξης των μικρών ηπατικών φλεβών, στην τελευταία. Στους κίρρωτικούς όζους μπορεί να υπάρχουν ένας ή περισσότεροι μονολοβιδιακοί αναγεννητικοί σχηματισμοί με ατροφία παρεγχύματος μεταξύ των αναγεννητικών όζων. Η απόφραξη των μικρών πυλαίων φλεβών (< 0.05mm) είναι διάχυτη. Οι όζοι αιματώνονται από πυλαία αγγεία, που μπορεί να περιέχουν ή όχι πυλαίες φλέβες. Όταν το αίτιο της DNH, είναι η θρόμβωση των πυλαίων φλεβών, υπάρχει μεταθρομβωτική ίνωση του ενδοθηλίου των μέσου και μεγάλου μεγέθους πυλαίων φλεβών. Η υποψία της παρουσίας αναγεννητικών όζων σε μικρό τμήμα βιοψίας, θα πρέπει να τεθεί από την παρουσία δύο κυτταρικών πληθυσμών που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος. Μέσα στους όζους τα κύτταρα διατάσσονται σε τοιχία εύρους 1-2 κυττάρων και τα κολποειδή είναι στενά μεταξύ τους. Στον διάμεσο χώρο μεταξύ των όζων, τα τοιχία έχουν εύρος ενός κυττάρου, τα ηπατοκύτταρα είναι ατροφικά τα κολποειδή διευρυσμένα. Οι πυρήνες είναι ομοιόμορφοι χωρίς χαρακτηριστικές δυσπλασίας, όπως της πυρηνικής ατυπίας και των μιτώσεων. Η NRH μπορεί να υποδυθεί μακροσκοπικά μικροοζώδη κίρρωση, αλλά οι όζοι είναι λιγότερο καλά αφοριζόμενοι και το παρέγχυμα είναι πιο μαλακό από ότι στην κίρρωση. Μονολοβιδιακοί αναγεννητικοί όζοι δύσκολα μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν από δυσπλαστικούς ιστούς. Η διάγνωση των αναγεννητικών όζων μπορεί να τεθεί σε υλικό βιοψίας από τα στρογγυλεμένα όρια, τα κεντρικά τοποθετημένα πυλαία φλεβίδια, την έλλειψη κυτταρικής ατυπίας και την ατροφία του γύρω ιστού.



1.2. Πολυλοβιδιακοί αναγεννητικοί όζοι (Multiacinar Regenerative Nodules)

Αποτελούν αναγεννητικούς όζους, που περιέχουν περισσότερα από ένα πυλαία φλεβίδια σ' ένα μη φυσιολογικό ήπαρ είτε λόγω κίρρωσης, είτε λόγω σοβαρής νόσου των πυλαίων φλεβών, των ηπατικών φλεβών ή των κολποειδών. Αυτοί οι όζοι είναι πολλαπλοί και όταν περιβάλλονται από ινώδη ιστό αποτελούν συνδύασμούς των κίρρωτικών όζων. Όταν είναι σημαντικά μεγαλύτεροι των κίρρωτικών όζων στο ίδιο ήπαρ (>5mm), ονομάζονται μεγάλοι κίρρωτικοί όζοι. Συχνά παρατηρείται πυλαία υπέρταση λόγω απόφραξης των πυλαίων φλεβών. Η καψική επιφάνεια του ήπατος είναι οζώδης. Το μέγεθος των όζων είναι από 2mm έως 5-15mm, σπάνια φθάνουν τα 5cm. Μεγάλοι αναγεννητικοί όζοι βρίσκονται δίπλα σε μεγάλα πυλαία αγγεία. Το χρώμα τους και η υφή τους είναι περίπου όμοια με το ήπαρ ή πιο ανοιχτόχρωμοι, με κατακράτηση χολής. Περιέχουν πυλαία φλεβίδια με διήθηση των χοληφόρων πόρων και απόφραξη των πυλαίων φλεβών. Ιστολογικά, παρατηρούνται τοιχία εύρους 1-2 κυττάρων, όμοια με το παρακείμενο ήπαρ. Κατά την αναγέννηση μετά από μαζική νέκρωση, οι όζοι εμφανίζουν νεκρωτικές φλεγμονώδεις μεταβολές και έντονη μιτωτική δραστηριότητα. Μεγάλοι αναγεννητικοί όζοι θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από τους δυσπλαστικούς όζους, αδένωμα ή εστιακή οζώδη υπερπλασία. Τα δύο τελευταία βρίσκονται σ' ένα φυσιολογικό περιβάλλον ηπατικό παρέγχυμα. Οι δυσπλαστικοί όζοι είναι περισσότερο διηθητικοί και λιγότερο συμπαγείς από τους αναγεννητικούς όζους και σχετίζονται με δυσπλαστικούς ιστούς.

1.3. Τμηματική λοβώδης υπερπλασία (Lobar Segmental Hyperplasia)

Συμβαίνει σ' ένα λοβό ή μεγάλο τμήμα λοβού του ήπατος και συνοδεύει ατροφία, νέκρωση ή ίνωση των άλλων λοβών (atrophy- hypertrophy complex). Όταν η υπερτροφία συμβαίνει σε έδαφος Budd-Chiari ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, υπάρχει διαταραχή των ηπατικών φλεβών ή των χολαγγείων, τόσο στο υπερπλαστικό, όσο και στο ατροφικό ήπαρ. Οι περιοχές με την καλύτερη αιμάτωση, υπερπλάσσονται. Έτσι, στο σύνδρομο Budd-Chiari ο κερκοφόρος λοβός υπερπλάσσεται, λόγω της ανεξάρτητης κυκλοφορίας από τις ηπατικές φλέβες.

1.4. Κίρρωτικά Οζίδια

Κίρρωτικό οζίδιο είναι ο αναγεννητικός όζος, που αποτελείται από ηπατοκύτταρα και περιβάλλεται πλήρως από ινώδη συνδετικό ιστό.



Μονολοβιδιακοί κιρρωτικοί όζοι περιέχουν μονήρες τελικό πυλαίο φλεβίδιο και πολυλοβιδιακοί κιρρωτικοί όζοι περιέχουν περισσότερα από ένα πυλαία φλεβίδια. Από το μέγεθος χαρακτηρίζονται ως «μικροόζοι» ή «μεγαλοόζοι», με όριο διαχωρισμού τα 3mm και οι όροι αυτοί χρησιμοποιούνται όταν δεν υπάρχει ιστολογική εξέταση αυτών. Μονολοβιδιακοί και πολυλοβιδιακοί αναγεννητικοί όζοι, είναι όροι που χρησιμοποιούνται τόσο για κιρρωτικό, όσο και για μη κιρρωτικό ήπαρ. Όταν ένας αναγεννητικός όζος περιβάλλεται από ινώδη ιστό είναι επίσης κιρρωτικός όζος. Αν ο όζος αποτελεί μόνο τμήμα του κιρρωτικού όζου, τότε είναι αναγεννητικός όζος μέσα σε κιρρωτικό όζο.

1.5. *Εστιακή Οζώδης Υπερπλασία (Focal Nodular Hyperplasia, FNH)*

είναι οι όζοι, που αποτελούνται από ηπατοκύτταρα φυσιολογικής απεικόνισης και παρατηρούνται σ' ένα ιστολογικά φυσιολογικό ήπαρ. Η περιοχή αρδεύεται από μεγάλες αρτηρίες, που συνοδεύονται από ινώδες στρώμα και περιέχει χολαγγεία. Το ινώδες στρώμα είναι εκτεταμένο σχηματίζοντας μια αστεροειδή κεντρική ουλή. Διακρίνονται ιστολογικά σε συμπαγή και τηλεαγγειεκτατικό τύπο και κλινικά σε μονήρη FNH και σε σύνδρομο πολλαπλής FNH. Συνήθως, αποτελούν τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικές εξετάσεις ή χειρουργείο για άλλο λόγο και νεκροτομές, απαντά σε όλες τις ηλικίες, με υπεροχή των γυναικών ακόμα και στην παιδική ηλικία, χωρίς σαφή συσχέτισμό με ορμονικές διαταραχές. Μεγάλοι όζοι μπορεί να εμφανίζουν έμφρακτο, ρήξη ή αιμορραγία. Απεικονιστικά, αναδεικνύεται ένας κεντρικός αστεροειδής σχηματισμός, που διαφέρει από τον υπόλοιπο όζο και στοιχεία αυξημένης αγγείωσης και πλήρωσης των κολποειδών από το κέντρο προς την περιφέρεια. Είναι μονήρεις στα 2/3 των περιπτώσεων. Στο σύνδρομο της πολλαπλής υπερπλασίας υπάρχουν τουλάχιστο δύο όζοι εστιακής οζώδους υπερπλασίας και ένας ή περισσότεροι άλλοι σχηματισμοί, όπως ηπατικό αιμαγγείωμα, αγγειακές δυσπλασίες του Κ.Ν.Σ., μηνιγγίωμα ή αστροκύτωμα. Ο συμπαγής τύπος είναι ο συχνότερος. Η κεντρική ουλή απουσιάζει από όζους μικρότερους του 1cm. Περιέχει αρτηριακό κλάδο, που είναι μεγαλύτερος από ότι θα περίμενε κανείς σε σχέση με την εντόπιση και τα συνοδά χοληφόρα. Οι πυλαίες φλέβες συνήθως απουσιάζουν και το γύρω ηπατικό παρέγχυμα είναι φυσιολογικό.

2.1. *Ηπατοκυτταρικό Αδένωμα. (Hepatocellular Adenoma)*



Καλόηθες νεόπλασμα από ηπατοκύτταρα, που απαντά σ' ένα ιστολογικά φυσιολογικό ήπαρ. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις αδενώματος συμβαίνουν σε καταστάσεις διέγερσης των ηπατοκυττάρων, όπως σε λήψη αντισυλληπτικών και αναβολικά στεροειδή per os, ανώμαλο μεταβολισμό των υδατανθράκων σε σακχαρώδη διαβήτη, νόσους εναπόθεσης γλυκοκορτικοειδών τύπου 1α και γαλακτοζαιμία. Αν δεν υπάρχουν αυτές οι καταστάσεις, η διάγνωση του αδενώματος είναι απίθανη. Τα αδενώματα υποχωρούν μετά την άρση του αιτίου, που τα προκαλεί. Κακοήθη εξαλλαγή έχει αναφερθεί, αλλά είναι σπάνια. Τα αδενώματα είναι χαρακτηριστικά μεγάλα σε μέγεθος, μαλακά, σαφώς αφοριζόμενα, χωρίς ινώδη κάψα. Συνήθως, είναι μονήρη (10-20% είναι πολλαπλά) σε ένα φυσιολογικό ήπαρ και σπανιότατα να εμφανισθεί σε κίρρωτικό ήπαρ. Τα κύτταρα διατάσσονται σε δοκίδες εύρους 1-2 κυττάρων, με ανώμαλη διάταξη και με συμπίεση των κολποειδών. Πυλαία φλεβίδια και πόροι δεν παρατηρούνται. Τα ηπατοκύτταρα έχουν φυσιολογική σχέση πυρήνα/κυτταροπλάσματος και τα κύτταρα Kupffer είναι λιγότερα από ότι φυσιολογικά.

2.2. Δυσπλαστικές Εστίες (Dysplastic Focus)

Συνάθροισμα ηπατοκυττάρων διαμέτρου μικρότερης του 1mm, με δυσπλασία αλλά χωρίς σαφή ιστολογικά κριτήρια κακοήθειας. Δυσπλαστικές εστίες ανευρίσκονται σε κίρρωτικό ήπαρ οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπως σε έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, τυροσιναιμία, χρόνια ηπατίτιδα Β και C. Η άλφα εμβρυϊκή πρωτεΐνη του ορού είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη, εκτός τη τυροσιναιμίας, που έχουμε αυξημένες τιμές χωρίς δημιουργία εμφανών όζων. Τα κύτταρα των δυσπλαστικών εστιών είναι ομοιόμορφα, ο πυρήνας μπορεί να είναι φυσιολογικός ή μεγάλος σε μέγεθος και υπερχρωματικός. Εμφανίζουν εύρος κυτταρικής ατυπίας από μικρού έως σοβαρού βαθμού. Η περιεκτικότητα του κυτταροπλάσματος σε γλυκογόνο και λίπος διαφέρει από το υπόλοιπο ήπαρ. Τα όριά τους είναι σαφή αλλά ανώμαλα. Όταν υπάρχουν πυλαία φλεβίδια αυτά βρίσκονται στην περιφέρεια, σε αντίθεση με την διάταξη αυτών στους μονολοβιδιακούς αναγεννητικούς όζους.

2.3. Δυσπλαστικός Όζος (Dysplastic Nodule)

Οζώδης σχηματισμός από ηπατοκύτταρα διαμέτρου μικρότερος από 1mm με δυσπλασία, αλλά χωρίς σαφή ιστολογικά κριτήρια κακοήθειας. Ανευρίσκονται σε



κιρρωτικό ήπαρ και διακρίνονται σε δυσπλαστικούς όζους χαμηλής διαφοροποίησης, με μέτρια ατυπία και σε δυσπλαστικούς όζους υψηλής διαφοροποίησης με μέσου βαθμού ατυπία, αλλά όχι αρκετή για τη διάγνωση κακοήθειας. Ο διαχωρισμός των μεγάλων αναγεννητικών όζων από τους δυσπλαστικούς όζους χαμηλής και υψηλής διαφοροποίησης και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, είναι δύσκολος στις βιοψίες, λόγω της λήψης ανεπαρκούς δείγματος, αλλά και στην περιορισμένη βιβλιογραφική εμπειρία. Κλινικά, οι δυσπλαστικοί όζοι μπορεί να προβάλλουν δίνοντας ανώμαλη παρυφή στο ήπαρ, η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη μπορεί να είναι φυσιολογική ή μέσα στα όρια των τιμών της χρόνιας ηπατίτιδας. Μακροσκοπικά, έχουν οποιοδήποτε μέγεθος με κατώτερο όριο τα 5-10mm. Όσο μεγαλώνει το μέγεθος του όζου, τόσο αυξάνουν οι πιθανότητες να υπάρχουν στοιχεία υψηλής διαφοροποίησης δυσπλαστικού όζου, όσο και κακοήθειας. Καλοήθεις περιοχές σπάνια είναι μεγαλύτερες από 2cm. Αναφέρεται ότι στο κιρρωτικό ήπαρ, η επίπτωση των δυσπλαστικών όζων είναι 14-37%. Μικροσκοπικά, οι δυσπλαστικοί όζοι χαμηλής διαφοροποίησης αποτελούνται από ηπατοκύτταρα με λίγες ανωμαλίες. Η σχέση πυρήνα/κυτταροπλάσματος είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη, υπάρχει μικρού βαθμού κυτταρική ατυπία, ενώ απουσιάζουν οι μιτωτικές διεργασίες. Αν βρεθούν σωματίδια Mallory, αυτά συνοδεύονται από χολόσταση. Παρατηρούνται πυλαία φλεβίδια.

Οι δυσπλαστικοί όζοι και το παρακείμενο ήπαρ μπορεί να περιέχουν δυσπλαστικές εστίες, με μικρές ή μεγάλες κυτταρικές αλλαγές. Οι δυσπλαστικοί όζοι υψηλής διαφοροποίησης έχουν τα χαρακτηριστικά των όζων χαμηλής διαφοροποίησης και επιπλέον εμφανίζουν υψηλή σχέση πυρήνα/κυτταροπλάσματος, υπερχρωματικούς πυρήνες, ανώμαλα όρια πυρήνων, λίγες μιτωτικές διαιρέσεις, δοκίδες εύρους άνω των δύο κυττάρων, σχηματισμό ψευδοαδενίων, βασεοφιλία κυτταροπλάσματος και αντίσταση στη συσσώρευση του σιδήρου. Δεν παρατηρείται διήθηση του στρώματος ή των πυλαίων φλεβιδίων.

Η διάγνωση των δυσπλαστικών όζων θα πρέπει να γίνει όταν υπάρχουν ευρήματα υπέρ νεοπλασματικής διεργασίας, χωρίς όμως να πληρούν τα κριτήρια της κακοήθειας και υψηλής διαφοροποίησης δυσπλαστικοί όζοι όταν πλησιάζουν αρκετά τα ευρήματα της κακοήθειας.



Αναγεννητικοί και δυσπλαστικοί όζοι αιματώνονται από πυλαία φλεβίδια. Όσο οι δυσπλαστικοί όζοι μεγαλώνουν, νέα αγγεία αναπτύσσονται από αγγεία εκτός της πυλαίας τριάδας. Το πρότυπο του όζου στον όζο μπορεί να δημιουργηθεί όταν σ' έναν κίρρωτικό όζο αναπτυχθούν είτε μονολοβιδιακοί αναγεννητικοί όζοι, είτε δυσπλαστικός όζος. Τα κριτήρια για τον χαρακτηρισμό της κακοήθειας που έχει αναπτυχθεί σ' έναν όζο αποτελούν η σαφής πυρηνική ατυπία, η υψηλή σχέση πυρήνα/κυτταροπλάσματος με τον πυρήνα σχεδόν διπλάσιο σε μέγεθος του φυσιολογικού, δοκίδες πάχους 3 ή περισσότερων κυττάρων, η απουσία πυλαίων φλεβιδίων και η παρουσία ασυνόδευτων αρτηριών. Υπάρχει διαταραχή του στρώματος και των πυλαίων φλεβιδίων. Επιπλέον, στοιχεία ΗΚΚ παρατηρούνται στο 1/3 των κατά τα άλλα καλοηθών δυσπλαστικών όζων. Ωστόσο, η διάγνωση του καρκίνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε οποιαδήποτε δυσπλαστική περιοχή, που εξετάζεται σε δείγμα βιοψίας.

2.4. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (Hepatocellular Carcinoma)

Κακοήθης νεοπλασία, που αποτελείται από κύτταρα με ηπατοκυτταρική διαφοροποίηση. Μικρός ηπατοκυτταρικός καρκίνος ορίζεται αυτός που έχει διάμετρο μικρότερη από 2εκ. Συνήθως οι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικά χρόνιας ηπατίτιδας ή κίρρωσης. Η AFP είναι συνήθως φυσιολογική αλλά μπορεί να εμφανίζεται αυξημένη άνω των 400ng/ml, στο 20% των ασθενών με μικρό ΗΚΚ. Εστίες ΗΚΚ μπορεί να μην διακρίνονται μακροσκοπικά, αλλά μικροσκοπικά, βρίσκονται συχνά μέσα σε δυσπλαστικούς όζους. Ινώδης κάψα συχνότερα απαντά σε ΗΚΚ μεγαλύτερα του 1.5 εκ. Μικροί ΗΚΚ συνήθως δεν εμφανίζουν νέκρωση και το περιβάλλον ήπαρ εμφανίζει αλλοιώσεις κίρρωσης. Νέκρωση εμφανίζεται, συνήθως, στα μέτριας και φτωχής διαφοροποίησης ΗΚΚ. Τα μικρά ΗΚΚ είναι συχνότερα καλά διαφοροποιημένα. Τα καλώς διαφοροποιημένα ΗΚΚ έχουν μειωμένο μέγεθος κυττάρου, αύξηση της σχέσης πυρήνα/κυτταροπλάσματος και υπερχρωμία. Ο πυρήνας τους εμφανίζει σαφή ατυπία με ανισοπυρήνωση, ανώμαλο πυρηνικό περίγραμμα και σε ορισμένες περιπτώσεις μιτωτικούς χαρακτήρες. Τα τοιχεία είναι ανώμαλα και συχνά υπάρχουν περιοχές εύρους 2-3 κυττάρων. Ποικιλίες διαφορετικών υποπληθυσμών μπορεί να συνυπάρχουν. Τα μικρά ηπατοκυτταρικά καρκινώματα μπορεί να περιέχουν ασυνόδευτες αρτηρίες



και πυλαία φλεβίδια. Προσβολή του στρώματος ή των πυλαίων φλεβών συχνά εμφανίζεται σε αρκετά μεγάλο κομμάτι βιοψίας. Η διαφορική τους διάγνωση συμπεριλαμβάνει τους δυσπλαστικούς όζους, το αδένωμα και τους μεγάλους αναγεννητικούς όζους.

Σταδιοποίηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ήπατος εξαρτάται από τον ιστολογικό του τύπο. Ωστόσο, τα περισσότερα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα αναπτύσσονται σε έδαφος κίρρωσης και συχνότερα ο βαθμός της κίρρωσης καθορίζει την πρόγνωση και όχι ο καρκίνος ο ίδιος. Ο σκοπός της ταξινόμησης αφορά δύο λόγους: την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εκάστοτε θεραπευτικής αντιμετώπισης και για τον συσχετισμό της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής αντιμετώπισης σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Για τον δεύτερο σκοπό χρησιμοποιείται το σύστημα TNM. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ταξινόμηση που βασίστηκε σε τρεις παράγοντες, την απώλεια βάρους, την παρουσία ασκίτη και τα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό. Αυτή η σταδιοποίηση δεν επαρκεί πλέον, όπου η διάγνωση του καρκίνου γίνεται σε πρωϊμότερα στάδια με την μέτρηση της AFP και τον περιοδικό απεικονιστικό έλεγχο. Το 1990 υιοθετήθηκε το TNM σύστημα ταξινόμησης για τον καρκίνο του ήπατος, κυρίως του ΗΚΚ, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα. Η ταξινόμησή κατά το TNM σύστημα δίνει έμφαση στον παράγοντα T. Αναφέρεται στο μέγεθος (μεγαλύτερο ή μικρότερο από 2 εκ.), την διήθηση των αγγείων και την έκτασή της και τον αριθμό των όγκων (μονήρης ή πολλαπλοί).

Η διάγνωση του όγκου και η διαφορική του διάγνωση συνιστούν την απεικονιστική διάγνωση του παράγοντα T. Η πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ εξαρτάται από το σύνολο των απεικονιστικών μεθόδων συμπεριλαμβανομένης και της Μαγνητικής Τομογραφίας. Για την εκτίμηση της διήθησης των αγγειακών δομών από τον όγκο, απαιτείται ο καθορισμός της σειράς του κλάδου, που διηθείται και η διαφορική διάγνωσή του από την απλή θρόμβωση. Η διαφορά πυκνότητας μεταξύ δεξιού και αριστερού λοβού του ήπατος κατά την δυναμική μελέτη στην ΑΤ, αποτελεί σημαντικό εύρημα που σχετίζεται με την απόφραξη κύριου πυλαίου στελέχους ή με αρτηριοφλεβική επικοινωνία. Για την εκτίμηση του



παράγοντα N, η AT έχει καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση, εντοπίζοντας περιοχικούς ή απομακρυσμένους λεμφαδένες. Αν το μέγεθος των λεμφαδένων είναι μικρότερο από 1 εκ. απαιτείται διαφορική διάγνωση μεταξύ μετάστασης και αντιδραστικής λεμφαδενοπάθειας. Η πιθανότητα μετάστασης στους λεμφαδένες αυξάνει αν ο λεμφαδένας έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 1.5 εκ. Από τις εξωηπατικές μεταστάσεις (παράγοντας M), συχνότερη είναι η μετάσταση στους πνεύμονες, που συνήθως συνδυάζεται με μεγάλο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (>10 εκ.) και εμφανίζεται ως αμφοτερόπλευρες πολλαπλές νομισματοειδείς σκιάσεις. Μεταστάσεις στα οστά, συχνότερα εντοπίζονται στην σπονδυλική στήλη και τις πλευρές, ως οστεολυτικές αλλοιώσεις. Μεταστάσεις στα επινεφρίδια μπορεί να βρεθούν κατά την εξέταση του ήπατος, έχουν μέγεθος της τάξης των 2 εκ. και αγγειογραφικά συμπεριφέρονται όπως ο ΗΚΚ.³⁶

Στατιστικά στοιχεία (1985- 1996) του National Cancer Data Base, εμφανίζουν ότι το 4,6% των ασθενών είναι σταδίου I, το 13,7% είναι σταδίου II, το 23% είναι σταδίου III, το 33,8% είναι σταδίου IVa και το 23,9% είναι σταδίου Ivb, κατά το σύστημα TNM.

Νέα συστήματα ταξινόμησης, όπως εκείνο του Cancer of the Liver Italian Program, ανέπτυξαν ένα διαφορετικό σύστημα βασιζόμενο στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh, που εκτιμά την έκταση του ασκίτικου υγρού, τον βαθμό εγκεφαλοπάθειας, το επίπεδο λευκωματίνης στον ορό, τον χρόνο προθρομβίνης και το επίπεδο της χολερυθρίνης. Περιλαμβάνει, εκτός της μορφολογίας του όγκου, το επίπεδο της AFP και τον βαθμό διήθησης της πυλαίας φλέβας, με διαβάθμιση από το 1 έως το 6.

Το Barcelona Clinic Liver Cancer Group, ανέπτυξε μια ταξινόμηση, που βασίζεται στην συμπτωματολογία, την αγγειακή διήθηση και την εξωηπατική επέκταση.

Το σύστημα ταξινόμησης κατά Okuda (στάδιο I- III) σχετίζεται με την παρουσία ασκίτη, ικτέρου και το επίπεδο λευκωματινών στον ορό.

Πρώιμος και μικρός ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Οι Chen και συν. το 1982, πρότειναν ότι «μικρός» ΗΚΚ είναι αυτός που έχει μέγεθος μικρότερο ή ίσο με 3 εκ. σε διάμετρο. Στα επόμενα χρόνια, η *Ιαπωνική*

ομάδα μελέτης του καρκίνου του ήπατος όρισε ως μικρό ΗΚΚ τον μονήρη όγκο διαμέτρου μέχρι 2 εκ.

Σε μία προσπάθεια ταξινόμησης του μικρού ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς, καθορίστηκε ο όζος με σαφή όρια και με μέγιστη διάμετρο στα 3 εκ. Διακρίθηκε σε πέντε κατηγορίες βάση της δημιουργίας, της ανάπτυξης και της επέκτασης του όγκου, ώστε οι πληροφορίες να βελτιώσουν την πρόγνωση και την θεραπεία και αποτελεί μία τροποποίηση της υπάρχουσας ταξινόμησης κατά Edmondson 's.³⁷

Ο πρώιμος ΗΚΚ (early HCC) είναι μια οζώδης περιοχή χωρίς ινώδη κάψα. Ιστολογικά, δεν παρουσιάζει σημαντική διαταραχή της φυσιολογικής ηπατικής αρχιτεκτονικής των ηπατικών λοβιδίων και λοβίων και συχνά περιέχει πυλαία φλεβίδια και/ή χοληφόρους πόρους. Τα καρκινικά κύτταρα είναι πολύ καλά διαφοροποιημένα, εμφανίζουν αυξημένη κυτταρική πυκνότητα με μικρή ατυπία και συχνά λιπώδη μεταβολή, που αντιστοιχούν σε grade I κατά Edmondson', ενώ στο ανατομικό παρασκευάσμα έχει ρόδινο χρώμα. Διαφέρει από τον μικρό ΗΚΚ (διάμετρο <3cm), που εμφανίζει φτωχή διαφοροποίηση και ινώδη κάψα. Οι όζοι του πρώιμου ΗΚΚ έχουν ανοιχτό κίτρινο χρώμα, ή είναι ίδιοι με το γύρω παρέγχυμα, συμμετέχοντας στην οζώδη κατασκευή του κίρρωτικού ήπατος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, περιέχουν έναν διακριτό όζο, συνήθως καλά διαφοροποιημένο αλλά έκδηλο ΗΚΚ ή έναν μικρό όζο, που αναγνωρίζεται μόνο μικροσκοπικά. Αυτοί οι όζοι, αναφέρονται ως πρώιμος ΗΚΚ στην Ιαπωνία, θεωρώντας ότι βρίσκονται σε πρώιμο κλινικό στάδιο και συνήθως δεν έχουν κάψα, έχουν πυλαία διαστήματα μέσα στον όγκο και ευρήματα ΑΥ, περιφερικά (early advanced HCC). Τέτοια πρώιμα ΗΚΚ ανευρίσκονται συχνά σαν δορυφόρα οζίδια γύρω από έναν μεγαλύτερο όζο ΗΚΚ.

Ο πρώιμος ΗΚΚ συνήθως απεικονίζεται ως μία περιοχή χαμηλής πυκνότητας, η οποία σπάνια εμπλουτίζεται με σκιαγραφικό μέσο κατά την δυναμική μελέτη του ήπατος με ΔΦΕΑΤ και αγγειογραφία. Έτσι, η ΑΤ μετά την ενδαρτηριακή έγχυση ιωδιούχου ελαίου σπάνια είναι διαγνωστική για τον πρώιμο ΗΚΚ. Μερικές φορές μπορεί να εμπλουτίζεται εν μέρει, οπότε πρόκειται για έκδηλο ΗΚΚ (overt HCC) ή ως ευδιάκριτο όζο (όζος σε όζο) που αποτελεί λιγότερο διαφοροποιημένο ή προχωρημένο ΗΚΚ.²



Στους γενικούς κανόνες μελέτης του Liver Cancer Study Group of Japan, καθορίστηκε ότι μία περιοχή μικρότερη από 2cm σε μέγεθος, συχνά μπορεί να ανήκει σε προχωρημένο ΗΚΚ, ενώ ΗΚΚ μεγέθους ως και 3cm μπορεί να αποτελούν πρώιμο καρκίνο, συμπεραίνοντας ότι το μέγεθος του όζου δεν αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο. Θα πρέπει να τονιστεί ότι πρώιμος ΗΚΚ δεν σημαίνει απαραίτητα και καλή πρόγνωση, όπως για παράδειγμα ισχύει για τον καρκίνο του στομάχου. Η κακοήθης μετατροπή της ΑΥ σε ΗΚΚ έχει κλινικά διαπιστωθεί από τους Takayama και συν. από το 1990. Η πρώτη μελέτη της απεικόνισης του «όζου εντός όζου» για τον ΗΚΚ αναφέρθηκε αρχικά το 1986 από τους Agakawa et al. χρησιμοποιώντας τον όρο «αδενωματώδης υπερπλαστικός όζος», αποφεύγοντας τον όρο αδενωματώδης υπερπλασία, που περιγράφηκε από τον Edmondson το 1976.²

Η Διεθνής κοινότητα, για την ονομασία των οζωδών περιοχών του ήπατος, που οργανώθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό της Γαστρεντερολογίας (OMGE), κατά την 10^η συνάντηση υπό την προεδρία του I. Wanless (1995), προτείνει τον όρο «δυσπλαστικό όζο», αντί της αδενωματώδους υπερπλασίας (ΑΥ). Σ' αυτήν την αναφορά, ο δυσπλαστικός όζος χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την παρουσία κυτταροπλασματικής και/ή πυρηνικής διαφοροποίησης και η τοπογραφική συσσώρευση αυτών να αναγνωρισθεί ως υποπληθυσμός κυττάρων χωρίς σαφή ιστολογικά κριτήρια κακοήθειας. Η ΑΥ δεν εμφανίζει αρτηριακή αιμάτωση διαφορετική από το μη καρκινικό παρέγχυμα. Ιστολογικά, η ΑΥ είναι μια οζώδης περιοχή, που αποτελείται από μικρά βασεόφυλα κύτταρα με υψηλή κυτταροβρίθεια, στερείται κυτταρικής ατυπίας ή αρχιτεκτονικής ανωμαλίας. Οι Kondo et al. (1989) ονόμασαν τις περιοχές υψηλής κυτταροβρίθειας, «μικροκυψελιδικό σχηματισμό» (microascinus formation), και την αυξανόμενη βασεοφιλία του κυτταροπλάσματος, ως «οριακή περιοχή» (borderline lesion). Αυτές οι άτυπες περιοχές είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, είναι μεγαλύτερες από την τυπική ΑΥ, διακρίνονται κατά τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο, στην χωρίς σκιαγραφικό μέσο ΑΤ και κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ. Προφανώς, οι όζοι της ΑΥ, που δεν προσλαμβάνουν σκιαγραφικό μέσο κατά την αρτηριακή φάση αιμάτωσης του ήπατος, δεν έχουν αναπτύξει ακόμα νεοαγγείωση. Έτσι, προκύπτει ότι αν μία



μικρή περιοχή εμπλουτίζεται με σκιαγραφικό μέσο, είναι πιθανότερο να έχει υποστεί κακοήγη μετατροπή. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η αρτηριακή φάση προτείνεται να διερευνηθεί αν η περιοχή προσλαμβάνει σκιαγραφικό μέσο ή όχι. Η ΑΤ μετά από έγχυση ιωδιούχου ελαίου, η οποία έχει μεγάλη διαγνωστική ικανότητα και ευαισθησία για τα μικρά ΗΚΚ, δεν αναδεικνύει τις περιοχές ΑΥ και δεν ενδείκνυται για την διάγνυσή τους. Αυτές οι περιοχές απαιτούν περαιτέρω μελέτη ιδιαίτερα για την παθοφυσιολογία τους και την αγγειακή τους κατασκευή χρησιμοποιώντας την ΔΦΕΑΤ κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση αιμάτωσης του ήπατος.²

Πρόοδος έχει επιτευχθεί σ' αυτόν τον τομέα χρησιμοποιώντας νέες τεχνικές της μοριακής βιολογίας και της ανοσοϊστοχημείας.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα του ΗΚΚ συνήθως υποκρύπτεται από τα συμπτώματα της κίρρωσης ή της χρόνιας ηπατικής νόσου. Συχνά αναφέρονται κοιλιακά άλγη, αδιαθεσία, κόπωση και απώλεια βάρους. Ίκτερος και παθολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να μην εμφανιστούν και μέχρι το τελικό στάδιο της νόσου.

Κατά την κλινική εξέταση, συνήθως το ήπαρ ψηλαφάται διογκωμένο, οζώδες και ανώμαλο. Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις του ΗΚΚ είναι η υπερασβεστιαμία και η υπεργλυκαιμία, που αποτελούν μια άμεση ή έμμεση εκδήλωση της απεκκριτικής λειτουργίας του όγκου. Πολυκυτταραιμία απαντά στο 10% των ασθενών.

Προσδόκιμο επιβίωσης

Η φυσική εξέλιξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και συνολικά ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών με ΗΚΚ χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση ανέρχεται σε 1,6-4,1 μήνες για τα στάδια I και II και σε 0,8-2,4 μήνες για τα στάδια III και IV.

39,40

Επιδημιολογικές μελέτες του National Cancer Institute αναφέρουν ενός έτους επιβίωση στο 14-23%, μεταξύ των 7389 περιπτώσεων, που εκτιμήθηκαν. Η 5ετής επιβίωση έχει αυξηθεί από 2 σε 5% και ο μέσος όρος επιβίωσης από 0,57 σε 0,64%.



Αυτή η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, θεωρείται ότι οφείλεται στην πρόωμη διάγνωση μικρών αφαιρούμενων όγκων και την εφαρμογή περισσότερο επιθετικών μεθόδων αντιμετώπισης, συμπεριλαμβανομένης και της μεταμόσχευσης του ήπατος.

Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΚΚ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποτελεί πρωτοπαθές κακόηθες νεόπλασμα του ήπατος, με κακή έκβαση και επιβίωση 1 έτους, κατά μέσο όρο. Για τον λόγο αυτό η πρόωμη εντόπισή του και η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης παίζει σημαντικό ρόλο. Ασυμπτωματικοί ασθενείς, οι οποίοι ελέγχονται για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου, είναι πιθανότερο να επιδέχονται θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως μεταμόσχευση του ήπατος ή χειρουργική τμηματική ηπατεκτομή και εμφανίζουν μακρότερο χρόνο επιβίωσης, σε σύγκριση με συμπτωματικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται⁴¹

Συνήθως, οι ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο αντιμετωπίζουν προβλήματα λόγω της υποκείμενης κίρρωσης και πολλές φορές το στάδιο αυτής είναι περισσότερο κριτικό για την έκβαση και την επιβίωση του ασθενούς. Η επίπτωση του μικρού ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε κίρρωτικούς ασθενείς υπολογίζεται σε 17,5%, είναι συχνότερος στους άνδρες και σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών.

Την περισσότερο επιθετική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτελεί η ορθότοπη μεταμόσχευση του ήπατος. Τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών προς μεταμόσχευση, είναι η διάμετρος του όγκου να μην ξεπερνά τα 6,5cm, όταν πρόκειται για μονήρη όγκο ή τρεις όγκοι με τον μεγαλύτερο να έχει διάμετρο 4,5cm και η συνολική διάμετρος του όγκου να μην ξεπερνά τα 8cm. Σημαντικοί παράγοντες επιβίωσης είναι η AFP να είναι μικρότερη από 1000ng/dl, η ηλικία κάτω των 55 ετών και η υψηλή διαφοροποίηση του όγκου.⁴² Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί υποτροπή του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στο μόσχευμα, που υπολογίζεται από 8 έως 15%.²⁸

Ο περιορισμός της διάθεσης ηπιάτων προς ορθότοπη μεταμόσχευση προάγει την ανάγκη τμηματικής μεταμόσχευσης του ήπατος από ζωντανό δότη, σαν μία εναλλακτική τεχνική για τους ασθενείς με ΗΚΚ.⁴³



Η χειρουργική τμηματική ηπατεκτομή είναι μια μέθοδος, που παρατείνει την επιβίωση. Το ποσοστό χειρουργικής εκτομής όμως παραμένει χαμηλό κυρίως λόγω της υποκείμενης κίρρωσης. Η χειρουργική τμηματική ηπατεκτομή και η μεταμόσχευση του ήπατος, παρέχουν συγκριτικά το ίδιο ποσοστό επιβίωσης στην αντιμετώπιση κίρρωτικών ασθενών με πρώιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Ο μέσος όρος επιβίωσης υπολογίστηκε σε 65 μήνες, για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τμηματική ηπατεκτομή και 81 μήνες για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ορθότοπη μεταμόσχευση του ήπατος. Οι πιθανότητες επιβίωσης τον 1^ο, 3^ο και 5^ο χρόνο ήταν 85%, 62% και 51% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τμηματική ηπατεκτομή και 84%, 69% και 69% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση του ήπατος, αντίστοιχα.⁴⁴ Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης για ασθενείς με μικρό ΗΚΚ μετά τμηματική χειρουργική εκτομή ανέρχεται σε 47%.

Ο χημειοεμβολισμός του όγκου με ενδαρτηριακή έγχυση ιωδιούχου ελαίου (Lipiodol) εκλεκτικά σε τμηματικό κλάδο της ηπατικής αρτηρίας από μόνη της ή σε συνδυασμό με έγχυση άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ΗΚΚ. Το ποσοστό επιβίωση ανέρχεται στο 57,6% τον 1^ο χρόνο και σε 23,3% τον 2^ο χρόνο.⁴⁵ Προϋποθέτει την απουσία εξωηπατικής νόσου, όπως μεταστάσεις στους λεμφαδένες, πνεύμονες, οστά ή περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και μερικής ή ολικής θρόμβωσης του κυρίου στελέχους της πυλαίας φλέβας.⁴⁶ Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση σε ασθενείς με ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνο αυξάνει την πιθανότητα επιβίωσης σε ποσοστό 75% και 50% για τον 1^ο και 2^ο χρόνο αντίστοιχα, σε απλό εμβολισμό και σε 82% και 63%, αντίστοιχα σε χημειοεμβολισμό. Καλύτερη απάντηση στον χημειοεμβολισμό εμφανίζουν οι ηπατοκυτταρικοί καρκίνοι με αυξημένη αγγειοβρίθεια.^{47,48}

Εναλλακτικές μέθοδοι αντιμετώπισης του ΗΚΚ, είναι η διαδερμική καταστροφή του όγκου, είτε με την έγχυση αιθανόλης (alcohol effusion), είτε με την χρήση θερμότητας (radio frequency, laser or microwaves thermo-ablation)⁴⁹.

Η τοξική επίδραση της αιθανόλης (αλκοόλ) όταν ενίεται στην νεοπλασματική περιοχή, έγκειται στην ικανότητα της να διαχέεται μέσα στα κύτταρα και να προάγει συγκολλητική νέκρωση, η οποία ακολουθείται από θρόμβωση των μικρών αγγείων. Τα φαινόμενα αυτά, είναι το αποτέλεσμα καταστροφής των



πρωτεϊνών και αφυδάτωσης των κυττάρων, που εξηγεί και την ελάττωση της διαμέτρου του όγκου μετά την θεραπεία^{50,51} Η παρακολούθηση της καταστροφής του όγκου γίνεται με την ΔΦΕΑΤ, όπου ο νεκρωμένος όγκος απεικονίζεται ως υπόπυκνη, μη εμπλουτιζόμενη περιοχή ή με ΜΤ, όπου το μαγνητικό σήμα αυξάνει στην T1 και ελαττώνεται στην T2 ακολουθία.⁵²

Δεδομένου ότι μόνο το 5% των ασθενών αυτών έχουν δυνητικά εξαιρεσιμο καρκίνο, κατά την διάγνωση, αναδεικνύεται η μέγιστη σημασία της πρώιμης διάγνωσης του μικρού ΗΚΚ.⁴¹

Απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι

Υπερηχοτομογραφία

Παγκοσμίως, η υπερηχοτομογραφία αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδο διερεύνησης της παθολογίας του ήπατος και έχει λειτουργήσει ως η βασική τεχνική ελέγχου των υψηλού κινδύνου ασθενών για την ανάπτυξη ΗΚΚ, όπως ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Συχνά, είναι η αρχική εξέταση σε ασθενείς με γνωστή ή υποπτευόμενη νόσο του ήπατος. Αποτελεί την εξέταση εκλογής για τους ασθενείς, που παρακολουθούνται για γνωστή ηπατική νόσο ή με εξωηπατικές μεταστατικές εστίες. Δυστυχώς, η υπερηχοτομογραφία έχει περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση μικρού μεγέθους όγκων του ήπατος, ιδιαίτερα σε κίρρωτικούς ή ογκολογικούς ασθενείς, που υπόκεινται σε χημειοθεραπεία. Επιπλέον, τα υπερηχοτομογραφικά ευρήματα συχνά είναι μη ειδικά, εφόσον η ποικιλία και η επικάλυψη στην υπερηχοτομογραφική απεικόνιση μεταξύ καλοηθών και κακοηθών βλαβών καθιστά προβληματική την διαφορική τους διάγνωση. Οι περιορισμοί της συμβατικής grey-scale B-mode υπερηχοτομογραφίας για την διερεύνηση των ηπατικών βλαβών ξεπεράστηκαν με την εισαγωγή των Colour Doppler και Power Doppler τεχνικών, ωστόσο, η ευαισθησία τους παραμένει χαμηλή σε σύγκριση με τις τεχνικές εγκάρσιας απεικόνισης με έγχυση σκιαγραφικού μέσου (CT και MRI). Τελευταία, η εισαγωγή σκιαγραφικών μέσων με μικροφυσαλίδες και η ανάπτυξη τεχνικών με σκιαγραφικά ιστο-ειδικά μέσα, έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην υπερηχοτομογραφική ανίχνευση και διαφοροδιάγνωση των ηπατικών βλαβών, αλλά απαιτείται περαιτέρω εμπειρία για την διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική εφαρμογή τους.^{53,54}

Το ποσοστό ανίχνευσης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου με τους υπερήχους σχετίζεται με το μέγεθος, την εντόπιση και την ηχοσύσταση της βλάβης. Επίσης, εξαρτάται από την τεχνολογία του υπερηχοτομογραφικού μηχανήματος, αλλά και από την εμπειρία το εξεταστή. Η ευαισθησία της υπερηχοτομογραφίας ανέρχεται σε ποσοστό 46% ως 95% για την ανίχνευση ΗΚΚ διαμέτρου μικρότερου των 2cm και 82-93% για ΗΚΚ διαμέτρου μεταξύ 2 και 3cm. Για ΗΚΚ μικρότερα από 1cm, η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 13- 37%. Το ποσοστό ανίχνευσης



ανέρχεται από 80% σε 92% για τον ίδιο ελεγχόμενο πληθυσμό, όταν η εξέταση του ήπατος γίνεται από έμπειρο εξεταστή. Οι Doppler τεχνικές μπορούν να βοηθήσουν στον χαρακτηρισμό μιας ηπατικής βλάβης, αυξάνοντας τόσο την ευαισθησία (έως 70-75%), όσο και την ειδικότητα (έως 95%). Κατά την διεγχειρητική υπερηχοτομογραφία, η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 94 έως 96%.⁵³

Αξονική Τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό μέσο

Η Αξονική Τομογραφία (ΑΤ) του ήπατος χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου δεν χρησιμοποιείται από μόνη της για την διάγνωση ενός όγκου, αλλά μπορεί να προσφέρει στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη επασβεστώσεων ή αιμορραγίας στον όγκο και να εκτιμηθεί η πυκνότητά του πριν την έγχυση σκιαγραφικού μέσου.

Πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος ή αγγειοβριθείς μεταστάσεις, όπως αυτές του καρκινοειδούς, των νησιδίων του παγκρέατος, του μελανώματος, του καρκίνου του νεφρού, του μαστού και των σαρκωμάτων, μπορεί να προσλάβουν σκιαγραφικό μέσο στον ίδιο βαθμό με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα και να μην είναι διακριτά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, οι τομές πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου κρίνονται απαραίτητες.^{2,9}

Βασικές αρχές της ενδοφλέβιας χορήγησης σκιαγραφικού μέσου

Ο κύριος σκοπός της ενδοφλέβιας χορήγησης των σκιαγραφικών μέσων κατά την ΑΤ του ήπατος είναι να αυξηθεί η διαφορά πυκνότητας μεταξύ του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος και της ηπατικής βλάβης.

Σύμφωνα με την φαρμακοκινητική των σκιαγραφικών μέσων, που χρησιμοποιούνται ενδοφλεβίως στην Αξονική και Μαγνητική Τομογραφία του ήπατος, παρατηρείται αρχικά μια κατανομή του σκιαγραφικού μέσου στον αγγειακό και εν συνεχεία στον εξωκυττάριο χώρο. Κατά την αρτηριακή φάση, η κατανομή του σκιαγραφικού μέσου ακολουθεί αιμοδυναμικά φαινόμενα, ενώ αργότερα ο εξωκυττάριος χώρος παίζει τον κύριο ρόλο στην κατανομή του σκιαγραφικού μέσου. Βάση του χρόνου πρόσληψης του σκιαγραφικού μέσου από έναν όγκο σε σχέση με το υπόλοιπο ήπαρ, οι όγκοι ταξινομήθηκαν από τους Araki και τους συνεργάτες του ως ακολούθως: τύπος I ταχεία αύξηση και σταδιακή



μείωση του σκιαγραφικού μέσου, τύπος II ταχεία αύξηση και ταχεία μείωση, τύπος III χωρίς σημαντική μεταβολή, τύπος IV ταχεία μείωση και σταδιακή αύξηση και τύπος V ταχεία μείωση και σταδιακή αλλά σταθερή αύξηση που οδηγεί σε θετικό εμπλουτισμό μερικά λεπτά αργότερα. Αναλυτικότερα, ένας αγγειοβριθής όγκος με περιοχές εμπλουτισμού και αιμολίμνες εμφανίζει μια ταχεία άνοδο στην πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου, η οποία ακολουθείται από παρατεταμένο εμπλουτισμό (τύπος I) και όγκοι με ανώμαλα νεοπλασματικά αγγεία εμφανίζουν μια ταχεία άνοδο στην πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου καθώς και μια ταχεία ελάττωση του εμπλουτισμού, όπως το ηπατικό παρεγχύμα (τύπος II). Υποαγγειούμενοι όγκοι με λιγοστά νεόπλαστα αγγεία παρουσιάζουν αργή αλλά σταθερή αύξηση του εμπλουτισμού τους (τύπος III). Νεκρωμένοι όγκοι, χωρίς αγγείωση, εμφανίζουν λιγοστό εμπλουτισμό (τύπος IV). Ο μηχανισμός του εμπλουτισμού στους τύπους I και II οφείλεται σε διήθηση (perfusion), ενώ ο τύπος 3 σε διάχυση (diffusion)⁵⁵.

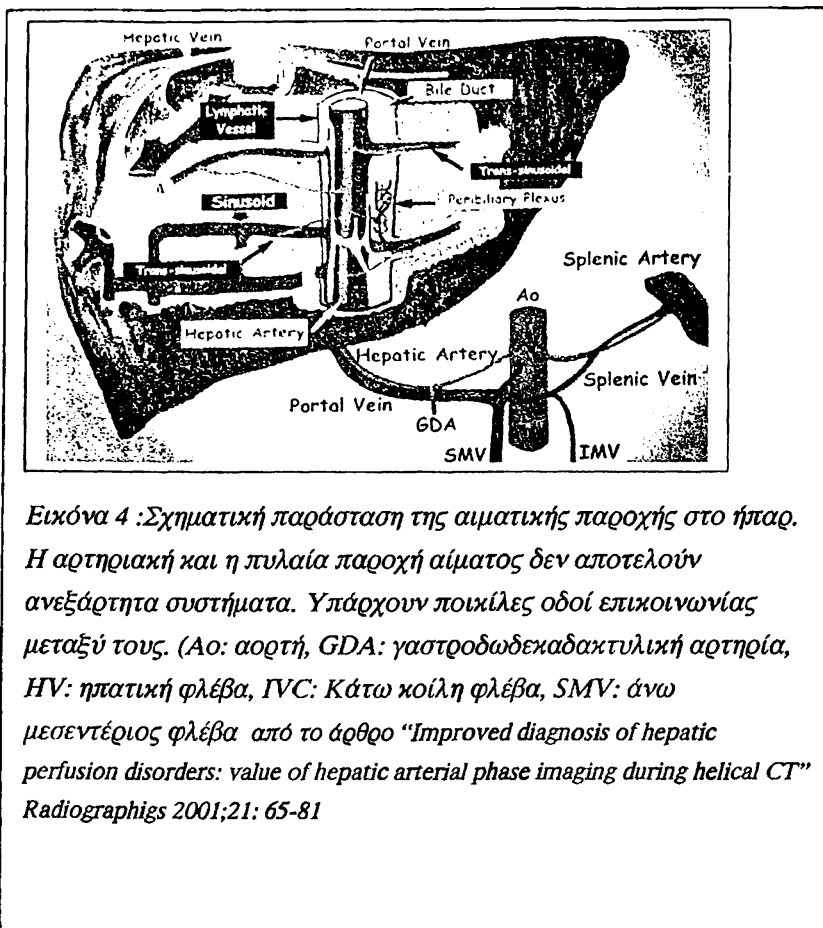
Η διαγνωστική αποτελεσματικότητα της ΑΤ μετά την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας εξαρτάται από την δόση της σκιαγραφικής ουσίας που χορηγήθηκε, την ταχύτητα χορήγησης και το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την σάρωση του ήπατος. Επιπλέον, ατομικοί παράγοντες όπως το βάρος και ο καρδιακός όγκος παλμού επηρεάζουν την απεικόνιση⁵⁶.

Γενικά, το ήπαρ έχει πυκνότητες 40-70HU πριν την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου.

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, το σκιαγραφικό μέσο διέρχεται από τον αγγειακό, στον διάμεσο χώρο του ήπατος (φάση ανακατανομής) με αποτέλεσμα την αύξηση της πυκνότητας του ηπατικού παρεγχύματος, ενώ ταυτόχρονα αρχίζει να αποβάλλεται από τους νεφρούς. Από τον διάμεσο χώρο, το σκιαγραφικό μέσο διηθείται από τα ηπατικά αγγεία και αποβάλλεται από το ήπαρ (φάση ισοδυναμίας). (Εικόνα 4)

Η μοναδική διπλή αιμάτωση του ήπατος, καθιστά την ελικοειδή Αξονική Τομογραφία μια πολύ κατάλληλη μέθοδο απεικόνισης του ήπατος. Η διπλής φάσης (αρτηριακή και πυλαία) εκτίμηση του ήπατος βελτιώνει την ανίχνευση αλλά και τον χαρακτηρισμό μιας βλάβης με μια μόνο εξέταση.⁵⁷

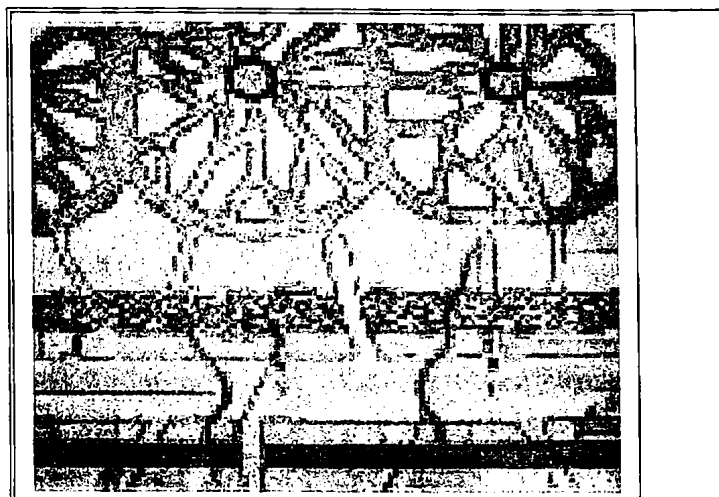




Η αρτηριακή και πυλαία αιμάτωση του ήπατος δεν είναι ανεξάρτητα συστήματα. Υπάρχουν πολλές επικοινωνίες των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων διακολποειδών, διαγγειακών και περιχολαγγειακών οδών (Εικόνα 5). Όταν συμβαίνουν αγγειακές μεταβολές, συνοδεύονται συχνά από μεταβολές στην ροή, ακόμα και στην φορά του αίματος σ' ένα αγγείο.

Ο παροδικός εμπλουτισμός του ηπατικού παρεγχύματος (transient hepatic parenchymal enhancement, THPE) αντανακλά τις μεταβολές στην φυσιολογική διπλή αιμάτωση του ήπατος κατά τον οποίο, η προσβαλλόμενη περιοχή εμφανίζεται σαν μια περιοχή έντονου εμπλουτισμού κατά την αρτηριακή φάση στην AT και η οποία γίνεται φυσιολογική κατά την πυλαία φάση και την φάση ισοδυναμίας. Ο παροδικός εμπλουτισμός κατά την αρτηριακή φάση, αντιπροσωπεύει ανακατανομή της αρτηριακής αιματικής ροής σ' ένα τμήμα ή λοβό του ήπατος, συνήθως λόγω μιας ελαττωμένης πυλαίας ή ηπατικής φλεβικής

ροής, που είναι αποτέλεσμα αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων (arterioportal shunt, APS).



Εικόνα 5: Το σκιαγραφικό μέσο από την ηπατική αρτηρία (1) και την πυλαία φλέβα (2) κατανέμεται μέσω διακολποειδών, διαγγειακών και περιχολλαγγειακών αναστομώνσεων στον διάμεσο χώρο, για να αποποχετευτεί με τις ηπατικές φλέβες

Η περιοχή του παροδικού εμπλουτισμού μπορεί να είναι λοβιαία, τμηματική ή υποτμηματική. Συχνά είναι περιφερική και τριγωνικού σχήματος, με σαφή όρια και με φυσιολογικά αγγεία. Το αίτιο του παροδικού εμπλουτισμού είναι η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, η κίρρωση του ήπατος, τα νεοπλάσματα, το τραύμα, η κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία, το φαινόμενο υποκλοπής από αγγειοβριθείς όγκους, η αιμάτωση από παράπλευρα αγγεία, η πίεση του ηπατικού παρεγχύματος και άλλα αίτια.

Η αρτηριοφλεβική επικοινωνία αποτελεί οργανική ή λειτουργική επικοινωνία μεταξύ αρτηριακού ηπατικού κλάδου και πυλαίου συστήματος, με αποτέλεσμα ανακατανομή της αρτηριακής παροχής μέσα σε μια περιοχή πυλαίας αιμάτωσης. Η επικοινωνία μπορεί να συμβεί: 1. από αναστόμωση ιατρογενούς προέλευσης, 2. διακολποειδείς αναστομώνσεις, μεταξύ μικροσκοπικών ενδολοβιδιακών αρτηριολίων και πυλαίων καναλιών, 3. διααγγειακών οδών, λόγω

νεοπλασματικού θρόμβου, 4. διανεοπλασματικών οδών, μέσω μιας αποχετευτικής φλέβας αγγειοβριθούς όγκου του ήπατος, 5. περιχολαγγειακών οδών, που παίζουν σημαντικό ρόλο σε απόφραξη ή συμπίεση της πυλαίας φλέβας. Οι αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες είναι συχνή αιτία ψευδοόγκων στην ΑΤ και η διαφορική τους διάγνωση από όγκους είναι συχνά δύσκολη. Αίτια αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων αποτελούν τα ηπατικά νεοπλάσματα (ΗΚΚ, αιμαγγείωμα και χολαγγειοκαρκίνωμα), τραύμα ή επεμβατικές τεχνικές (βιοψία, διαδερμική παροχέτευση ηπατικού αποστήματος, έγχυση αλκοόλης, παροχέτευση χολαγγείων), κίρρωση ήπατος και άλλες λιγότερες συχνές αιτίες λειτουργικών αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων. Μεταστατικοί όγκοι, ρήξη ανευρύσματος της ηπατικής αρτηρίας και συγγενείς ανωμαλίες μπορούν επίσης, να σχετίζονται με αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες.

Τα ευρήματα των αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών κατά την ΑΤ είναι: α. Πρώιμος εμπλουτισμός περιφερικού πυλαίου κλάδου κατά την αρτηριακή φάση αιμάτωσης του ήπατος και πριν τον εμπλουτισμό του κυρίου στελέχους της πυλαίας φλέβας. β. Εμπλουτισμός περιφερικού και κυρίου κλάδου της πυλαίας φλέβας, χωρίς να έχει εμπλουτισθεί η σπληνική και άνω μεσεντέριος φλέβα.

Αξονική τομογραφία μετά την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου

Η σάρωση του ήπατος με την συμβατική ΑΤ μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού (Incremental CT) απαιτεί 1,5 έως 2,5 λεπτά. Το επιθυμητό πρωτόκολλο έγχυσης σκιαγραφικού μέσου για την συμβατική ΑΤ είναι εκείνο, που προκαλεί υψηλό κύμα ηπατικής πρόσληψης σκιαγραφικού μέσου και καθυστερεί την έναρξη της φάσης ισοδυναμίας. Αυτά τα κριτήρια πληρεί η έγχυση σκιαγραφικού μέσου σε δύο φάσεις κατά την οποία ενίεται αρχικά σκιαγραφικό με ροή 4-5ml/sec για 10sec και στην συνέχεια με ροή 1-2ml/sec. Εξαιτίας της μεγάλης ποσότητας σκιαγραφικού μέσου, που χορηγείται με την διφασική αυτή έγχυση (>150ml) έχει προταθεί εναλλακτικά η μονοφασική έγχυση με ροή 2-3ml/sec, η οποία μπορεί να έχει εξίσου καλά αποτελέσματα, αρκεί να γίνονται γρήγορες τομές (10 scans/min). Η ευαισθησία της ΑΤ χωρίς την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου ανέρχεται σε 38-84%, με τις περισσότερες



μελέτες να δίνουν 60- 75%, αλλά με μικρή ευαισθησία στην ανίχνευση όγκων μικρότερων του 1cm (0-47%)⁵⁸.

Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία του ήπατος

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία (EAT) ξεπερνάει τα μειονεκτήματα της συμβατικής αξονικής τομογραφίας, λόγω της σημαντικά μικρότερης διάρκειας σάρωσης του ήπατος.

Κατά την ελικοειδή αξονική τομογραφία, η ακτινολογική λυχνία περιστρέφεται συνεχώς καθώς το ακτινολογικό τραπέζι με τον ασθενή μετακινείται μέσα στο gantry. Οι τρεις κύριοι παράμετροι στην ελικοειδή αξονική τομογραφία είναι η διάρκεια της εξέτασης, το πάχος της τομής και η ταχύτητα μετακίνησης του ακτινολογικού τραπεζιού.

Το πάχος τομής και η ταχύτητα μετακίνησης του ακτινολογικού τραπεζιού επηρεάζουν το «βήμα».

Βήμα ορίζεται η ταχύτητα μετακίνησης του τραπεζιού σε mm/sec, διαιρεμένο με το πάχος της τομής σε mm και πολλαπλασιαζόμενο με τον χρόνο που απαιτείται για να συμπληρωθεί μια πλήρης περιστροφή 360 μοιρών της ακτινολογικής λυχνίας γύρω από τον ασθενή (εξαρτάται από το μοντέλο του αξονικού τομογράφου). Αν το βήμα αυξηθεί, τότε το πραγματικό πάχος της τομής αυξάνεται.⁹

$$\text{Βήμα} = \frac{\text{ταχύτητα μετακίνησης τραπεζιού (mm/sec)} \times \text{πάχος τομής (mm)}}{\text{χρόνος πλήρους περιστροφής (sec)}}$$

Η EAT χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό αγγειοβριθών βλαβών στο ήπαρ, καλοήθεις ή κακοήθεις πρωτοπαθείς εξεργασίες ή μεταστατικές εστίες από μαστό, νεφρό, ενδοκρινείς όγκους και μελάνωμα. Λόγω του ότι αυτές οι βλάβες αιματώνονται στον ίδιο βαθμό με το ηπατικό παρέγχυμα, είναι δύσκολο να ανιχνευθούν με την απλή μονοφασική ελικοειδή αξονική τομογραφία, κατά την οποία το ήπαρ ελέγχεται κατά την πυλαία φάση αιμάτωσής του. Τα μεγάλα ΗΚΚ έχουν μοναδικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά όπως ινώδη κάψα και εμπλουτισμό τύπου «μωσαϊκού». Τα μικρά ΗΚΚ στερούνται αυτών των χαρακτηριστικών και συχνά απαιτείται η δυναμική μελέτη του ήπατος για την ανίχνευσή τους. ΗΚΚ πρώιμου τύπου, τα οποία είναι μικρά και καλά



διαφοροποιημένα, τείνουν να είναι υποαγγειούμενα και διακρίνονται καλύτερα στην πυλαία και καθυστερημένη φάση.⁵⁹

Η τεχνική και τα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιγράφονται αναλυτικά στο ειδικό μέρος.

CT - Αγγειογραφία

Η «Αξονική Ηπατική Αρτηριογραφία» και η «Αξονική Αρτηριακή Πυλαιογραφία» αποτελούν τις πιο ευαίσθητες τεχνικές για την ανίχνευση των ηπατικών όζων.

Κατά την Αξονική Ηπατική Αρτηριογραφία, («CT Hepatic Arteriography», CTHA) το σκιαγραφικό μέσο ενίεται δια ενός ενδοαρτηριακού καθετήρα απ' ευθείας στην ηπατική αρτηρία με ρυθμό έγχυσης 1,0 έως 3,0 ml/sec και ακολουθεί ελικοειδής σάρωση του ήπατος μετά 5 έως 15sec από την έναρξη της χορήγησης του σκιαγραφικού μέσου. Στις αξονικές τομές που λαμβάνονται με τον τρόπο αυτό, τα κακοήθη νεοπλάσματα του ήπατος απεικονίζονται ως ομοιογενώς εμπλουτιζόμενες μάζες, σε σχέση με το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα. Η πιθανότητα λάθους με την μέθοδο αυτή, έγκειται στο ότι η ομοιογενής πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου στο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, παρατηρείται μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών κυρίως λόγω φυσιολογικών παραλλαγών στις ηπατικές αρτηρίες και δημιουργία αιμοδυναμικών φαινομένων.

Η «Αξονική Αρτηριακή Πυλαιογραφία» («CT Portal Arteriography», CTAP) διενεργείται κατά την έγχυση σκιαγραφικού μέσω καθετήρα απ' ευθείας στην άνω μεσεντέριο ή σπληνική αρτηρία, με ρυθμό έγχυσης 1,5 έως 3,0 ml/sec. Η σάρωση του ήπατος αρχίζει 10- 20sec μετά την έναρξη της έγχυσης του σκιαγραφικού μέσου, με την συμβατική αξονική τομογραφία, ή 20- 30sec με την ελικοειδή αξονική τομογραφία. Με την μέθοδο αυτή, τα ηπατικά νεοπλάσματα απεικονίζονται υπόπυκνα, σε σύγκριση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, το οποίο εμπλουτίζεται με σκιαγραφικό μέσο μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας. Η CTAP αποτελεί υψηλής ευαισθησίας τεχνική για την ανίχνευση ηπατικών όγκων, που κυμαίνεται από 81 ως 91%, ανάλογα με τον τύπο του νεοπλάσματος και την ύπαρξη ή μη κίρρωσης.⁶⁰ Στηρίζεται στην διαφορά πρόσληψης σκιαγραφικού μεταξύ ηπατικού παρεγχύματος και ηπατικών όγκων. Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος, ως αγγειοβριθής όγκος αιματώνεται από την ηπατική

αρτηρία, ενώ το ηπατικό παρέγχυμα κατά 75% από την πυλαία φλέβα. Έτσι κατά την CTAP, το ηπατικό παρέγχυμα προσλαμβάνει έντονα σκιαγραφικό μέσο και ο όγκος φαίνεται σαν έλλειμμα πρόσληψης (perfusion defect). Υπερέχει της AT με έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου για νεοπλάσματα μεγαλύτερα από 2 εκ. Αποτελεί, επίσης, την πιο αποτελεσματική απεικονιστική μέθοδο για την προεγχειρητική εκτίμηση και της εξαιρεσιμότητας του νεοπλάσματος.^{61,62}

Η CTAP δίνει πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα, λόγω μη νεοπλασματικών ελλειμμάτων στην κατανομή της πυλαίας αιμάτωσης, με συχνότητα 6-39% στην περιοχή της ηπατικής πύλης και 1-7% στο τμήμα 4 του ήπατος.^{63,64} Ένα σημαντικό πιθανό διαγνωστικό σφάλμα στην CTAP, αποτελούν ανωμαλίες στην διάχυση του σκιαγραφικού μέσου. Οι περισσότερες ανωμαλίες στην διάχυση (ψευδο-όγκοι) μπορούν να εκτιμηθούν σωστά βάση της τυπικής κατανομής και του σχήματος. Συχνά συμβαίνουν πάνω από την πύλη του ήπατος, παρά την χοληδόχο κύστη, παρά τις σχισμές των λοβών του ήπατος και κατά μήκος της ηπατικής κάψας. Συνήθως, πρόκειται για μικρές περιοχές, που εκτείνονται στην περιφέρεια του ήπατος.^{65,66} Συχνότερα, είναι επίπεδες ή τριγωνικού σχήματος, αλλά μπορεί να είναι και στρογγυλές, οπότε δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκονται από νεόπλασμα. Ιδιαίτερα σε αρρώστους με κίρρωση, αυτές οι ψευδοπεριοχές είναι συνήθως στρογγυλές και σχετίζονται με την παρουσία αναγεννητικών όζων. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η σάρωση του ήπατος 4- 6 ώρες μετά, βοηθάει στην εκτίμηση αυτών των περιοχών. Η CTAP μπορεί να είναι προβληματική σε ασθενείς με κίρρωση, τόσο εξαιτίας της ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος και της διαταραχής στην αρχιτεκτονικής του, όσο και εξαιτίας πολλών αιμοδυναμικών φαινομένων. Σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση, το αίμα της πυλαίας φλέβας, μέσω πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων απομακρύνεται από το ήπαρ, περιορίζοντας τον εμπλουτισμό του ηπατικού παρεγχύματος με σκιαγραφικό μέσο. Στους αρρώστους αυτούς, η CTHA μπορεί να αναδείξει αύξηση της κατανομής του σκιαγραφικού μέσου λόγω της σχετικά πρώιμης φλεβικής εισόδου του αίματος μέσω μη πυλαίων αγγείων, όπως η επικουρική γαστρική φλέβα και αύξηση της ηπατικής αρτηριακής παροχής στις αντίστοιχες περιοχές. Ο εμπλουτισμός των περιοχών που αιματώνονται από μη πυλαία αγγεία, πιστεύεται ότι οφείλεται σε αναστομώσεις μεταξύ του παραχολαγγειακού φλεβικού δικτύου (parabiliary



venous system) και των περιφερικών κλάδων της πυλαίας φλέβας. Το παραχολαγγειακό φλεβικό δίκτυο ευθύνεται σε ορισμένες περιπτώσεις εστιακής λιπώδους μετατροπής στο ήπαρ, εστιακής υπερπλασίας στο ηπατικό παρέγχυμα ή μη προσβαλλόμενες περιοχές σε διάχυτη λιπώδη διήθηση του ήπατος και μάλλον αναπτύσσεται σαν παράπλευρο δίκτυο της πυλαίας φλέβας, ως αποτέλεσμα της πυλαίας υπέρτασης ή απόφραξης. Επιπλέον, αυτό το παράπλευρο δίκτυο μπορεί να αποτελεί την οδό της απευθείας αιματογενούς διασποράς στην ηπατική πύλη όγκων από την γαστρική ή παγκρεατοδωδεκαδακτυλική περιοχή.^{67,68,69}

Ο συνδυασμός της CTHA με την CTAP προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την διαφορική διάγνωση καλοηθών από κακοήθεις βλάβες. Ως αναφορά την ευαισθησία της συνδυασμένης CTAP και CTHA για την ανίχνευση του ΗΚΚ υπολογίζεται σε 89-95%.^{70,71,72}

Αξονική Τομογραφία μετά την ενδαρτηριακή έγχυση ιωδιούχου ελαίου (Lipiodol- CT)

Η διενέργεια AT μετά την ενδαρτηριακή έγχυση 10-15ml ιωδιούχου ελαίου (Lipiodol UltraFluid; Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) με εκλεκτικό καθετηριασμό, απ' ευθείας στην ηπατική αρτηρία ή κλάδου της, έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση μικρών ΗΚΚ. Το ιωδιούχο έλαιο αποβάλλεται από το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και των κυττάρων Kupffer. Η απουσία κυττάρων Kupffer στον ΗΚΚ οδηγεί στην παραμονή του ελαίου σ' έναν όζο.

Η AT διενεργείται τέσσερις εβδομάδες μετά την ενδαρτηριακή έγχυση ιωδιούχου ελαίου (L-CT). Το ιωδιούχο έλαιο αποτελεί ακτινοσκιερό υλικό και η καθήλωσή του στους όγκους, τους αναδεικνύει υπέρπυκνους στην AT και θεωρείται παθογνωμονική της ανάπτυξης κακοήθειας στο κίρρωτικό ήπαρ.

Η μέθοδος έχει ευαισθησία 58%- 88% στην ανίχνευση αγγειοβριθών όγκων, ωστόσο μικρά υποαγγειούμενα ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα μπορεί να διαφύγουν. Η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 90% για όζους μεγαλύτερους των 2cm και στο 28% για όζους μικρότερους των 3cm.⁹

Ο ενδοαρτηριακός χημειοεμβολισμός με ιωδιούχο έλαιο, αποτελεί από μόνος του ή σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, π.χ. Cisplatin, μία από τις

επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Προϋποθέτει την βατότητα της πυλαίας φλέβας και την ικανοποιητική λειτουργία του πηκτικού μηχανισμού.

Η ΑΤ μετά τον χημειοεμβολισμό χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της επάρκειας του ενδοαρθριακού χημειοεμβολισμού ή ακόμα για την πρόγνωση του. Για τον σκοπό αυτό, προτιμάται η δυναμική μελέτη του ήπατος, σε σύγκριση με την απλή ΑΤ. Ασθενείς με υπεραγγειούμενο ΗΚΚ, έχουν σημαντικά καλύτερη απάντηση στον χημειοεμβολισμό, σε σύγκριση με τον υποαγγειούμενο καρκίνο και δεν σχετίζεται με τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου.⁷³

Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ) αποτελεί μία τεχνική επίλυσης προβλημάτων και έχει περιορισμένες κλινικές ενδείξεις. Οι λόγοι της περιορισμένης χρησιμότητάς της αποτελούν το κόστος, η μεγάλη διάρκεια της εξέτασης και η χαμηλή διακριτικότητά της για τις παθήσεις των πνευμόνων και της κοιλίας. Ωστόσο, η ΜΤ παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση του ήπατος σε επιλεγμένους ασθενείς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη απεικονιστική μέθοδος σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, ιδιαίτερα σε ασθενείς που ελέγχονται για το ήπαρ. Παρέχει την πιο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της υπερφόρτωσης του ήπατος σε σίδηρο. Μπορεί να υπερέχει της ΑΤ σε ασθενείς με κίρρωση ή να λύσει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα μεταξύ εστιακής λιπώδους διήθησης και νεοπλασματος ή μεταξύ μικρών αιμαγγειωμάτων και κακοήθειας.

Ένα πλεονέκτημα της ΜΤ έναντι της ΑΤ, είναι η δυνατότητα απεικόνισης σε πολλούς άξονες, αν και σε όλες τις περιπτώσεις οι εγκάρσιες τομές παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες.

Χρησιμοποιούνται οι T1 και T2 ακολουθίες. Η T1 ακολουθία παρέχει καλύτερες ανατομικές πληροφορίες και ανιχνεύει τις βλάβες λόγω του υψηλού ποσοστού σήματος προς τον θόρυβο, ενώ η T2 ακολουθία χρησιμεύει στον χαρακτηρισμό μιας βλάβης. Η T1WI μπορεί να διενεργηθεί με τεχνική spin-echo ή gradient echo (GDE) και η T2WI με απλή ή ταχεία spin echo (fast spin echo, turbo spin echo)



τεχνική. Για την επίτευξη της κατάλληλης T1 ακολουθίας, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί $TR < 300\text{msec}$ και $\text{echo time} < 15\text{msec}$.^{74,75,76}

Στις T1 ακολουθίες οι περισσότερες βλάβες του ήπατος αναδεικνύονται χαμηλότερου μαγνητικού σήματος σε σχέση με το φυσιολογικό ήπαρ, εκτός από τις αιμορραγικές περιοχές και περιοχές που περιέχουν λίπος, όπως μερικά ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα, αδενώματα, λιπώματα και αγγειομυολιπώματα και μερικές μεταστάσεις από μελάνωμα. Στις T2 ακολουθίες, οι περισσότερες ηπατικές βλάβες απεικονίζονται με υψηλό σήμα σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα.⁷⁷

Μαγνητική Τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού μέσου - Παραμαγνητικές ουσίες

Το Gadolinium-diethylene-triamine-pepta-acetic acid (Gd-DTPA) αποτελεί ένα εξωκυττάριο παραμαγνητικό σκιαγραφικό μέσο, που μειώνει την ανάπαυλα (relaxation) της T1 και T2 ακολουθίας. Οι φαρμακοκινητικές και βιοχημικές ιδιότητες του Gd-DTPA είναι όμοιες με αυτές των ιωδιούχων σκιαγραφικών που χρησιμοποιούνται στην ΑΤ, ώστε με την ενδοφλέβια έγχυσή του, αυτό ταχύτατα διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο. Η ΜΤ μετά έγχυση σκιαγραφικού είναι πιο αποτελεσματική όταν γίνεται με δυναμική τεχνική κατά την οποία η σάρωση του ήπατος γίνεται κατά την αρτηριακή (20-50sec), κατά την πυλαία φάση (60-90sec) και κατά την φάση ισοδυναμίας (300sec).^{78,79,80}

Οι υπερπαραμαγνητικές ουσίες και τα οξειδία του σιδήρου (ferumoxides; Feridex) αποτελούν μία σύνθεση, η οποία προσλαμβάνεται εκλεκτικά από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Kupffer του ήπατος και ελαττώνει την ανάπαυλα της T2 ακολουθίας με αποτέλεσμα την σημαντική απώλεια του σήματος του ηπατικού παρεγχύματος. Οι περισσότερες ηπατικές βλάβες και ιδιαίτερα τα κακοήγη νεοπλάσματα και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος, στερούνται κυττάρων Kupffer. Έτσι, οι ferumoxides προσλαμβάνονται από τα κύτταρα Kupffer του φυσιολογικού παρεγχύματος και αυξάνουν την αντίθεση μεταξύ βλάβης και φυσιολογικού ήπατος.^{81,82,83} Οι τεχνικές εκλογής όταν χρησιμοποιούνται οξειδία του σιδήρου είναι η T2-weighted fast spin-echo και T2*-weighted gradient-recalled echo. Μελέτες αναφέρουν ότι η ευαισθησία της

μαγνητικής τομογραφίας με οξείδια του σιδήρου είναι 78-93%, αντίστοιχη εκείνης της CTAP και CTHA.⁸⁴

Η Manganese-dipyridoxyl diphosphate (Μπ-DPDP) μικραίνει την ανάπαυλα της T1 ακολουθίας, προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και εκκρίνεται στην χολή.

Επιπλέον, ενσωματώνεται σε ορισμένες ηπατικές μάζες, ιδιαίτερα ΗΚΚ, ώστε να χρησιμεύει στον χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών.



Άλλες Διαγνωστικές Μέθοδοι

A - Εμβρυϊκή Πρωτεΐνη (AFP)

Αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό παράγωγο των καρκινοεμβρυϊκών γονιδίων και έχει τεκμηριωθεί η χρησιμότητά της στην διάγνωση των ηπατικών και ορχικών όγκων, όπως και στα ελλείμματα του νευρικού σωλήνα. Η AFP αποτελεί την κύρια σφαιρίνη του εμβρύου. Παράγεται κυρίως από τα ηπατικά κύτταρα με την βοήθεια του γαστρικού βλεννογόνου και του εμβρυϊκού σάκκου. Φθάνει στα υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης στον ορό του εμβρύου κατά την 12^η -14^η εβδομάδα κύησης, και έπειτα ελαττώνεται ταχέως. Μετά την γέννηση, τα επίπεδα της AFP σταδιακά μειώνονται και φθάνουν σε εκείνα του φυσιολογικού ενήλικα, που υπολογίζονται σε 10-20 ng/ml, μέσα σε λίγες εβδομάδες έως το τέλος του πρώτου χρόνου της ζωής. Κατά την φυσιολογική ανάπτυξη, η παραγωγή της AFP σταδιακά αντικαθίσταται από την παραγωγή λευκωμάτων. Παρατεταμένη άνοδο της AFP, παρατηρείται κατά την νεογνική ηπατίτιδα, το σύνδρομο αταξίας - τηλαγγειεκτασίας και την τυροσιναιμία. Τα επίπεδα της AFP στον ορό εγκύων γυναικών αυξάνουν κατά το 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και είναι ιδιαίτερα αυξημένα όταν κυοφορείται ένα μη υγιές έμβρυο με ανεγκεφαλία, ραχίτιδα ή δισχιδής ράχη και τα επίπεδα στο αμνιακό υγρό είναι ακόμα υψηλότερα. Ο πιθανός βιολογικός ρόλος της AFP είναι η ανοσοκατασταλτική επίδραση της, που βοηθάει στην ανάπτυξη του εμβρύου και η προηγμένη ικανότητα ανάπλασης μετά από καταστροφή του ήπατος.

Άνοδος της AFP πάνω από 20ng/ml και ιδιαίτερα στα 200- 400ng/ml, μπορεί να συμβεί στην οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, σε τοξικές αλλοιώσεις ή τραύμα του ήπατος και μετά από τμηματική ηπατεκτομή. Η άνοδος σχετίζεται με υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών, είναι παροδική ή κατά επεισόδια και συμβαίνει κατά την διάρκεια καταστροφής και ανάπλασης των ηπατοκυττάρων. Η σταθερή άνοδος της AFP κατά την κίρρωση, κυρίως από ηπατίτιδα Β, συνηγορεί για την ανάπτυξη ΗΚΚ. Η μέτρηση της AFP στον ορό και ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του ήπατος, αποτελεί τον βασικό έλεγχο των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Έρευνες εκτιμούν ότι τα υψηλά επίπεδα της AFP, σχετίζονται με την νεαρή ηλικία, τον ιό της ηπατίτιδας Β και την φτωχή διαφοροποίηση του ΗΚΚ. Η



χρησιμότητα της AFP στην διάγνωση του ΗΚΚ βελτιώνεται μετρώντας τον βαθμό φουκοσιλίωσης και τους δεσμούς λεκτίνης, που την κάνουν περισσότερο ειδική για το ήπαρ. Οι Chen et al αναφέρουν ότι τα επίπεδα της AFP σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο μεγέθους μικρότερου των 3cm, παραμένουν φυσιολογικά στο 35% και επομένως δεν αποτελεί ικανοποιητικό δείκτη ελέγχου ασθενών για πρόωμη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.⁸⁵

Υψηλά επίπεδα AFP ανευρίσκονται σε ασθενείς με ηπατοβλάστωμα, όγκους του εμβρυϊκού σάκου των όρχεων ή των ωοθηκών. Σπάνια μπορεί να βρεθεί και σε όγκους άλλων εντοπίσεων, όπως στο στομάχι, χοληδόχο κύστη, θηλή του Vater, ορθό, πάγκρεας, πνεύμονες, νεφρούς, ενδομήτριο και ωοθήκη, αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα ή μόνο μέσα στον νεόπλαστο ιστό.

Διαδερμική βιοψία του ήπατος με λεπτή βελόνη

Παρά την μεγάλη πρόοδο των απεικονιστικών τεχνικών, η διαφορική διάγνωση μιας βλάβης του ήπατος παραμένει μερικές φορές δύσκολη. Πολλοί ερευνητές θεωρούν την βιοψία δια λεπτής βελόνας απαραίτητη για τον καθορισμό της τελικής διάγνωσης, ώστε να ακολουθήσει η ειδική θεραπεία. Όταν πρόκειται να ακολουθήσουν επεμβατικές τεχνικές στην αντιμετώπιση των όγκων του ήπατος, όπως διαδερμικές τεχνικές καταστροφής του όγκου με αιθανόλη, ραδιοσυχνότητες, μικροκύματα ή laser, τότε η βιοψία καθίσταται απαραίτητη για να βεβαιώσει ιστολογικά τη φύση της βλάβης που πρόκειται να αντιμετωπιστεί. Βάση των αποτελεσμάτων, η βιοψία με λεπτή βελόνη αποτελεί ακριβή και ασφαλή μέθοδο για την διάγνωση των βλαβών του ήπατος. Το ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με την βιοψία με λεπτή βελόνη υπολογίζεται σε 0.018%- 0.096%, με μέσο όρο 0.046% (1 στους 2.143 ασθενείς). Η θνητότητα ανέρχεται στο 0.22% (6 επιπλοκές στους 2.701 ασθενείς).⁸⁶

Παρά τα χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας, η βιοψία με λεπτή βελόνη φέρει τον κίνδυνο διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση αυτών των ασθενών. Το αναφερόμενο ποσοστό διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων με την βιοψία ανέρχεται σε 0.003%-0.009%, αλλά θεωρείται υποτιμημένο. Ωστόσο, η βιοψία δια λεπτής βελόνης αποτελεί μια τεχνική που επιτρέπει την ακριβή διάγνωση μιας βλάβης του ήπατος, με ακρίβεια



90-95%, ευαισθησία 85-90% και ειδικότητα της τάξης του 100%. Χωρίς την διενέργεια βιοψίας, το ποσοστό προεγχειρητικής διάγνωσης ανέρχεται σε 98.2%, το οποίο είναι συγκρίσιμο με το ποσοστό διάγνωσης μετά βιοψία. Ειδικά για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, βάση των απεικονιστικών μεθόδων, επιτεύχθηκε διαγνωστική ακρίβεια 99.6%, με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 98.9%.⁸⁷

Ειδικό Μέρος



Εισαγωγή

Στο κίρρωτικό ήπαρ αναπτύσσονται μια σειρά από όζους καλοήθεις, δυνητικά κακοήθεις και κακοήθεις, λόγω των πολλαπλών διεργασιών που εξελίσσονται στα ηπατοκύτταρα. Το εύρος των όζων, που αναπτύσσονται, περιλαμβάνει τους αναγεννητικούς όζους, τους δυσπλαστικούς όζους υψηλής και χαμηλής διαφοροποίησης, τους δυσπλαστικούς όζους με εστίες ανάπτυξης ΗΚΚ, τον πρώιμο ΗΚΚ και τον έκδηλο ΗΚΚ.

Μία από τις μεθόδους απεικόνισης, που χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα για τον έλεγχο του ήπατος ασθενών με κίρρωση, παγκοσμίως, είναι η Διπλής Φάσης Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία (ΔΦΕΑΤ). Έχουν ανακοινωθεί πολλές μελέτες για την διερεύνηση του ΗΚΚ με ΔΦΕΑΤ στον Ασιατικό αλλά και στον Δυτικό κόσμο.

Καθώς, η επίπτωση και ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β και της κίρρωσης του ήπατος στον πληθυσμό και ιδιαίτερα στον Ελλαδικό χώρο, ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα, κατέστη αναγκαίος ο έλεγχος των ασθενών αυτών, προκειμένου την πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΗΚΚ, που αναπτύσσεται σ' ένα κίρρωτικό ήπαρ. Ο στόχος σήμερα είναι η ανίχνευση του ΗΚΚ σε πολύ πρώιμο στάδιο με τον συστηματικό αιματολογικό και απεικονιστικό έλεγχο ασθενών με κίρρωση οποιαδήποτε αιτιολογίας.

Η ευρεία χρήση της ΔΦΕΑΤ σε κίρρωτικούς ασθενείς, οδήγησε στην ανίχνευση ποικιλίας μικρών όζων με διάμετρο έως και 5mm, με σημαντική αλληλοκάλυψη στην συμπεριφορά τους κατά την αρτηριακή και την πυλαία φάση αιμάτωσης του ήπατος, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση των μικρών όζων, με πολλά ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Συνήθως, είναι απαραίτητη η ιστολογική επιβεβαίωση ενός όζου που αναγνωρίστηκε κατά την ΔΦΕΑΤ, προκειμένου να ακολουθήσει θεραπευτική



αντιμετώπιση.

Ως αναφορά τον μεγάλο ηπατοκυτταρικό καρκίνο, με διάμετρο μεγαλύτερη από 3cm, είναι γνωστή η απεικόνισή τους με την έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου κατά την αρτηριακή φάση αιμάτωσης του ήπατος, την υπολειπόμενη πρόσληψη κατά την πυλαία φάση αιμάτωσης του ήπατος και την καθυστερημένη πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου από την κάψα του όγκου.^{88,89}

Στην παρούσα μελέτη, θα γίνει μια προσπάθεια περιγραφής και επεξεργασίας των ευρημάτων της απεικόνισης του μικρού ηπατοκυτταρικού καρκίνου με διάμετρο μικρότερη των 3cm στο κίρρωτικό ήπαρ. Περιλαμβάνονται τα ευρήματα της Διπλής Φάσης Ελικοειδούς Αξονικής Τομογραφίας, που συλλέχθηκαν κατά τον έλεγχο ασθενών με κίρρωση του ήπατος, διαφόρου αιτιολογίας. Ασθενείς που εμφάνισαν ΗΚΚ με διάμετρο μεγαλύτερη των 3cm ή διάχυτο τύπο ΗΚΚ, δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Θα γίνει μια προσέγγιση στην συχνότητα και τον τρόπο εμφάνισης του μικρού ΗΚΚ κατά την ΔΦΕΑΤ, ώστε να αναγνωρισθούν μοντέλα συμπεριφοράς του νεοπλάσματος στον Βορειοελλαδικό χώρο.

Διπλής Φάσης Ελικοειδή Αξονική Τομογραφία (ΔΦΕΑΤ) του ήπατος

Όπως έχει αναφερθεί, το ήπαρ λαμβάνει το 75-80% της αιμάτωσής του από την πυλαία φλέβα και το 20-25% από την ηπατική αρτηρία. Η μοναδική αυτή διπλή αιμάτωση του ήπατος καθιστά την ΔΦΕΑΤ μια πολύ καλή μέθοδο διερεύνησης των παθήσεων του ήπατος βελτιώνοντας την ανίχνευση, αλλά και τον χαρακτηρισμό μιας βλάβης με μια μόνο εξέταση. Η ανίχνευση των ηπατικών όγκων στηρίζεται στην διαφορά πρόσληψης σκιαγραφικού μέσου μεταξύ αυτών και του ηπατικού παρεγχύματος.⁹⁰

Η ΔΦΕΑΤ του ήπατος (Biphasic or Dual Phase Spiral CT) είναι η μέθοδος εξέτασης του ήπατος στον ελικοειδή αξονικό τομογράφο, κατά την οποία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου, γίνεται σάρωση του ήπατος δύο φορές. Η πρώτη σάρωση λαμβάνεται κατά την αρτηριακή φάση αιμάτωσης του ήπατος (hepatic arterial dominant phase) και η δεύτερη κατά την πυλαία φάση αιμάτωσης (portal venous dominant phase). Επομένως, η ΔΦΕΑΤ αποτελεί μέθοδο δυναμικής μελέτης του ήπατος.



Αρτηριακή φάση χαρακτηρίζεται το χρονικό διάστημα, κατά το οποίο το ήπαρ εξετάζεται όταν το σκιαγραφικό μέσο που χορηγείται, σκιαγραφεί το ηπατικό παρέγχυμα κατά την διάρκεια αιμάτωσής του από την ηπατική αρτηρία. Η διάρκεια της αρτηριακής φάσης, είναι ο χρόνος κατά τον οποίο το ήπαρ αποκτά το 30% του μέγιστου εμπλουτισμού του και δεν πρέπει να ξεπερνά τα 44+/- 8sec.

Ο μέγιστος αρτηριακός εμπλουτισμός επιτυγχάνεται όταν η πυκνότητα του ηπατικού παρεγχύματος αυξάνει κατά 20HU ή η πυκνότητα στην κοιλιακή αορτή ανέρχεται σε 100HU. Η αύξηση του εμπλουτισμού του ηπατικού παρεγχύματος καθορίζει το τέλος της αρτηριακής φάσης και την έναρξη της πυλαίας φάσης.

Πυλαία φάση χαρακτηρίζεται το χρονικό διάστημα, όπου το ήπαρ εξετάζεται όταν το σκιαγραφικό μέσο σκιαγραφεί το ηπατικό παρέγχυμα κατά την φάση αιμάτωσής του από την πυλαία φλέβα. Ο μέγιστος εμπλουτισμός του ηπατικού παρεγχύματος συμβαίνει στα 60-70sec, μετά την έναρξη της έγχυσης του σκιαγραφικού μέσου και αποτελεί τον ιδανικό χρόνο εκτίμησης της πυλαίας φάσης. Η έναρξη της πυλαίας φάσης του ήπατος καθορίζεται από την αύξηση του εμπλουτισμού του ηπατικού παρεγχύματος και είναι ανεξάρτητη της ποσότητας του σκιαγραφικού μέσου που χορηγείται.⁹¹

Η ηπατική αρτηρία εμπλουτίζεται ταχύτερα με σκιαγραφικό μέσο σε σχέση με την πυλαία φλέβα, λόγω του μακρύτερου χρόνου κυκλοφορίας του σκιαγραφικού στην σπληνική και την άνω μεσεντέριο φλέβα.

Η μέση τιμή πυκνότητας του ηπατικού παρεγχύματος κατά την Αξονική Τομογραφία πριν την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου ανέρχεται σε 51+/- 12 HU, με εύρος 3-73HU. Η μέση τιμή της πυκνότητας του ήπατος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου είναι 89+/- 23HU, με εύρος 34- 140 HU. Η πυκνότητα του ηπατικού παρεγχύματος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού εμφανίζει κάποια συσχέτιση με ατομικούς παράγοντες, όπως το βάρος και η καρδιακή λειτουργία, ενώ δεν έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανδρών και γυναικών.⁹²

Ο χρόνος που παρεμβάλλεται μεταξύ της έναρξης της αρτηριακής φάσης και της έναρξης της πυλαίας φάσης υπολογίζεται σε 5-10sec, που σημαίνει ότι η αρτηριακή φάση περιέχει κάποιο βαθμό πυλαίας αιμάτωσης και ερμηνεύει την

παρουσία σκιαγραφικού μέσου στην πυλαία φλέβα κατά την διάρκεια της αρτηριακής φάσης.

Ο χρόνος καθυστέρησης από την αρχή της έγχυσης του σκιαγραφικού μέσου και της έναρξης της αρτηριακής φάσης εξαρτάται από τον ρυθμό της έγχυσης.

Η διάρκεια της αρτηριακής φάσης δεν παρουσιάζει σημαντική μεταβολή μεταξύ ομάδων με διαφορετικό ρυθμό έγχυσης του σκιαγραφικού (2, 3, 4 και 5ml/sec).

Η αύξηση στην ροή έγχυσης του σκιαγραφικού δεν επηρεάζει την διάρκεια της αρτηριακής φάσης, αλλά τείνει να μειώσει τον χρόνο της έναρξής της. Τελικά, ταχύτερη έγχυση του σκιαγραφικού μέσου έχει σαν αποτέλεσμα το τέλος της αρτηριακής φάσης να είναι μικρότερο από 44sec.

Μελέτες σχετικά με τον όγκο, τον ρυθμό έγχυσης και την μέση συγκέντρωση του σκιαγραφικού μέσου αναδεικνύουν ότι αυξάνοντας τον ρυθμό της έγχυσης από 2 σε 5ml/sec, έχουμε σαν αποτέλεσμα πρωϊμότερο μέγιστο αρτηριακό εμπλουτισμό, αύξηση της πυκνότητας του σκιαγραφικού μέσου κατά την αρτηριακή φάση και κατά συνέπεια, βελτίωση του διαχωρισμού μεταξύ αρτηριακής και πυλαίας φάσης του ήπατος.^{93,94}

Ωστόσο, ανεξαρτήτου ρυθμού έγχυσης του σκιαγραφικού μέσου, ο μέγιστος αρτηριακός εμπλουτισμός συμβαίνει μεταξύ 25 και 32sec από την έναρξη της χορήγησης του σκιαγραφικού.

Ταχύτερος ρυθμός έγχυσης του σκιαγραφικού μέσου (π.χ. 4ml/sec) αναδεικνύει καλύτερα αγγειοβριθείς εξεργασίες στο ήπαρ, αφού αυξάνεται η πυκνότητα του σκιαγραφικού στην κοιλιακή αορτή και ηπατική αρτηρία και συνεπώς των αλλοιώσεων, που αρδεύονται από αυτήν. Τελικά, ταχύτερος ρυθμός έγχυσης αυξάνει την διακριτική ικανότητα της μεθόδου.^{95,96}

Πλεονεκτήματα της Διπλής Φάσης Ελικοειδούς Αξονικής Τομογραφίας

Τα πλεονεκτήματα (πίνακας 1) της ελικοειδούς τεχνικής με τους αξονικούς τομογράφους τελευταίων γενεών είναι η ταχεία σάρωση του ήπατος με το κράτημα μιας αναπνοής (15-20 sec), με αποτέλεσμα τον περιορισμό των αναπνευστικών παρασίτων και την αποφυγή του ενδεχομένου υπερπήδησης τμήματος του εξεταζόμενου ήπατος μεταξύ δύο αναπνοών.



Παρέχει την δυνατότητα επιλογής του χρόνου σάρωσης κατά τον μέγιστο αρτηριακό και παρεγγυματικό εμπλουτισμό, κατά την διάρκεια της ίδιας bolus ενδοφλέβιας χορήγησης σκιαγραφικού.

Εμφανίζει πολύ καλή διακριτική ικανότητα αντίθεσης στο ηπατικό παρέγχυμα.

Οι ταχείς χρόνοι διενέργειας της εξέτασης επιτρέπουν την αιμοδυναμική μελέτη του ήπατος και των τυχών αλλοιώσεων, που μπορεί να εμφανιστούν και παρέχει την δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ καλοήθους και κακοήθους βλάβης στο ήπαρ.

Είναι δυνατή η ανασύνθεση και ανακατασκευή των δεδομένων που λαμβάνονται κατά την αρχική εξέταση, ακόμη και σε λεπτότερες τομές πάχους 1mm και η απεικόνιση σε τρία επίπεδα.

Αποτελεί ευκολία για τον ασθενή.

Εγγενή μειονεκτήματα αποτελούν η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία και η χρήση ιωδιούχων σκιαγραφικών σκευασμάτων.

Ενδείξεις της ΔΦΕΑΤ του ήπατος

Η ΔΦΕΑΤ χρησιμοποιείται για την διαφορική διάγνωση και τον χαρακτηρισμό μιας βλάβης στο ήπαρ, που βρέθηκε τυχαία κατά την εξέταση της άνω κοιλίας με υπερηχοτομογραφικό έλεγχο ή αξονική τομογραφία, που έγινε για άλλο λόγο.

Αποτελεί λεπτομερέστερη εξέταση για τον έλεγχο των παθήσεων του ήπατος.

Παρέχει σημαντικές πληροφορίες ως αναφορά την αγγείωση του ήπατος και πιθανές παραλλαγές στην αιμάτωση, προεγχειρητικά, προκειμένου τον καλύτερο σχεδιασμό της χειρουργικής προσέγγισης.

Αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον περιοδικό έλεγχο ασθενών με κίρρωση του ήπατος οποιασδήποτε αιτιολογίας ή με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα Β, για την πρόωμη ανίχνευση ανάπτυξης ΗΚΚ σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού.

Η ευαισθησία της ΔΦΕΑΤ στην ανίχνευση κακοήθειας σε κίρρωτικούς ασθενείς, που υπολογίστηκε σε μεγάλο αριθμό μεταμοσχευμένων, ανέρχεται σε 63-68% και η ευαισθησία της σε 63-81%.⁴¹

Η ΔΦΕΑΤ αποτελεί μέθοδο εκλογής για την παρακολούθηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης μιας ηπατικής βλάβης και τον προεγχειρητικό έλεγχο των αγγειακών διαταραχών της αιμάτωσης του ήπατος που διέπουν την κίρρωση ή

των ανατομικών παραλλαγών. Χρησιμοποιείται για τον έλεγχο υποτροπής μετά τμηματική ηπατεκτομή για ΗΚΚ.

Μετά την διενέργεια διαδερμικής καταστροφής αγγειοβριθών όγκων του ήπατος με αιθανόλη ή θερμότητα, η ΔΦΕΑΤ παρέχει πληροφορίες σχετικά με την επιτυχία της καταστροφής του όγκου ή την πρόωμη αναγνώριση τυχών υποτροπής.

Αποτελεί μέθοδο εκλογής για την σταδιοποίηση και τον μετεγχειρητικό έλεγχο ανάπτυξης ηπατικών μεταστάσεων από αγγειοβριθείς όγκους, όπως από νεόπλασμα του νεφρού, του μαστού, του παγκρέατος ή από μελάνωμα. Η αρτηριακά φάση του ήπατος κρίνεται απαραίτητη για την ανίχνευση αγγειοβριθών μεταστατικών όγκων και αυξάνει την αξιοπιστία της ελικοειδούς τομογραφίας.

Μπορεί να χρησιμεύσει προεγχειρητικά σε τμηματικές ηπατεκτομές και ακόμα περισσότερο, πριν από την μεταμόσχευση του ήπατος, για την μελέτη του αρτηριακού και φλεβικού δικτύου του ήπατος με σκοπό τον καλύτερο σχεδιασμό της εγχείρησης. (πίνακας 2)

Πλεονεκτήματα ΔΦΕΑΤ

- Ταχείς χρόνοι διενέργειας της εξέτασης
- Έλεγχος του ήπατος με μια αναπνοή
- Επιλογή του χρόνου σάρωσης του ήπατος
- Αποφυγή κενών και επαναλήψεων
- Χωρίς παράσιτα στην εικόνα
- Δυνατότητα ανασύνθεσης των εικόνων
- Δυνατότητα ελέγχου της αγγείωσης του ήπατος
- Καλύτερη διακριτική ικανότητα αντίθεσης
- Ευκολία για τον ασθενή

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα της ΔΦΕΑΤ

Ενδείξεις ΔΦΕΑΤ

- Διαφορική διάγνωση όζων του ήπατος
- Περιοδικό έλεγχο του κιρρωτικού ήπατος
- Προεγχειρητική εκτίμηση της αγγείωσης του ήπατος
- Παρακολούθηση θεραπευτικής αντιμετώπισης
- Σταδιοποίηση αγγειοβριθών νεοπλασμάτων

Πίνακας 2: Ενδείξεις για την διενέργεια της ΔΦΕΑΤ



Μέθοδος - Τεχνική

Οι εξετάσεις της ΔΦΕΑΤ του ήπατος έγιναν με ελικοειδή αξονικό τομογράφο Philips SR7000 CT (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands).

Ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσα, που χρησιμοποιήθηκαν είναι το «Ultravist» [Iopromide 300mg/ml, Shering A.G, Germany], το «Imacopaque» [Iopentol 300mg/ml, Nycomed, Ireland] και το «Visipaque» [Iodixanol 270mg/ml, Nycomed Amersham A.E].

Οι ασθενείς εξετάζονται νηστικοί και χωρίς προετοιμασία του εντέρου με από του στόματος (per os) χορήγηση σκιαγραφικού μέσου.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου γίνεται μέσω πλαστικού ενδοφλέβιου καθετήρα (abocath) διαμέτρου 16-18 gauge από περιφερική φλέβα, συνήθως την βραχιονοκεφαλική. (πίνακας 3).

Ο ασθενής τοποθετείται στο εξεταστικό τραπέζι (gantry) σε ύπτια θέση με τα χέρια σε ανάταση για να αποφεύγονται τα παράσιτα της εικόνας από τα οστά των άνω άκρων, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπεται αβίαστα η έγχυση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού.

Στον ενδοφλέβιο καθετήρα συνδέεται ένα σύστημα αυτόματου εγχυτή (power injector), που φέρει σύριγγα χωρητικότητας 200ml, την οποία έχουμε γεμίσει με 150ml σκιαγραφικού μέσου.

Αρχικά, γίνεται σάρωση της άνω κοιλίας με απλές αξονικές τομές. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά είναι: πάχος τομής 10mm, 140 KV, 220 mAs, κατεύθυνση κεφαλουραία. Από τις απλές τομές υπολογίζεται ο αριθμός των τομών που θα χρειαστούν για καλύψουν ολόκληρο το ήπαρ κατά την ΔΦΕΑΤ (20 τομές κατά μέσο όρο).

Ο συγκεκριμένος τύπος του αξονικού τομογράφου, απαιτεί 1 δευτερόλεπτο για την ολοκλήρωση μιας πλήρους περιστροφής, επομένως, ο χρόνος που απαιτείται για την κάθε φάση της ελικοειδούς σάρωσης του ήπατος είναι ίσος με τον αριθμό των τομών σε δευτερόλεπτα, που απαιτούνται για να καλύψουν το ήπαρ. Ο χρόνος αυτός επιτρέπει την διενέργεια της κάθε φάσης με ένα κράτημα της αναπνοής από τον εξεταζόμενο. Στο μεσοδιάστημα, δηλαδή στο χρονικό διάστημα

μεταξύ του τέλους της αρτηριακής και την έναρξη της πυλαίας φάσης σάρωσης του ήπατος, ο ασθενής αναπνέει κανονικά. Επίσης, επιτρέπει η πρώτη φάση της εξέτασης να γίνεται κεφαλουραία, ενώ η δεύτερη ουραιοκεφαλικά.^{97,98}

Το σκιαγραφικό μέσο χορηγείται με ρυθμό έγχυσης 4ml/sec και γίνεται σάρωση του ήπατος σε δύο φάσεις, την αρτηριακή φάση και την πυλαία φάση αιμάτωσης του ήπατος, σε χρόνους που έχουμε προεπιλέξει.

Ορίστηκε σαν πρώτος χρόνος καθυστέρησης από την έναρξη της έγχυσης του σκιαγραφικού μέσου τα 24sec, ώστε το ήπαρ να ελεγχθεί κατά την αρτηριακή φάση αιμάτωσης του. Δεύτερος χρόνος καθυστέρησης για την σάρωση του ήπατος κατά την πυλαία φάση, ορίστηκαν τα 60sec από την έναρξη της έγχυσης του σκιαγραφικού (πίνακας 4).

Τα τεχνικά χαρακτηριστικά της ΔΦΕΑΤ είναι: πάχος τομής 5mm, μετακίνηση του τραπέζιου 10mm (βήμα =1), ανασύνθεση της εικόνας 5mm, 140KV, 220mAs.

Διπλής Φάσης Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία

- Ελικοειδής Αξονικός Τομογράφος SR7000 CT
- Αυτόματος εγχυτής χωρητικότητας 200ml
- 150ml σκιαγραφικό μέσο (Ultravist, Imagopaque, Visipaque)
- Ενδοφλέβιος καθετήρας 16-18 gauge

Πίνακας 3: Μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την διενέργεια της ΔΦΕΑΤ

Τεχνικά χαρακτηριστικά της ΔΦΕΑΤ

- 140 KV, 220 mAs
- Πάχος τομής: 5mm
- Μετακίνηση τραπέζιου: 10mm
- Ανασύνθεση εικόνας: 5mm
- Βήμα (step): 2
- Ρυθμός έγχυσης σκιαγραφικού: 4ml/sec
- 1^{ος} χρόνος καθυστέρησης: 24sec
- 2^{ος} χρόνος καθυστέρησης: 60sec

Πίνακας 4: Τα τεχνικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήσαμε για την διενέργεια της ΔΦΕΑΤ



Υλικό – Ασθενείς

Από το 1998 έως το 2002 μελετήθηκαν με ΔΦΕΑΤ στο Ακτινολογικό τμήμα του Ιπποκράτειου Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης, 820 ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και κίρρωση για τον έλεγχο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου, οι οποίοι ελέγχονταν στο γαστρεντερολογικό τμήμα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, της Δ' Παθολογικής Κλινικής και της Κλινικής Μεταμοσχεύσεων του Ιπποκράτειου Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης. Τρεις ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ελέγχθηκαν με ΔΦΕΑΤ στο Ακτινολογικό τμήμα του Π.Π.Ν. Ιωαννίνων.

Σε όλους τους ασθενείς προηγήθηκε έλεγχος με υπερηχοτομογραφία του ήπατος και μέτρηση της AFP στον ορό.

Κατά την ΔΦΕΑΤ του ήπατος, 86 ασθενείς (10,48%) εμφάνισαν ΗΚΚ. Από αυτούς, 42 ασθενείς (48,20%) εμφάνισαν μόνο μεγάλους όζους, 32 ασθενείς (37,20%) εμφάνισαν όζους διαμέτρου μικρότερης των 3cm, 8 ασθενείς (9,30%) εμφάνισαν συνδυασμό μικρών και μεγάλων όζων και 4 ασθενείς (4,65%) εμφάνισαν διάχυτο τύπο ΗΚΚ.

Στην παρούσα μελέτη περιλαμβάνονται οι 40 από τους 86 ασθενείς (46,51%), οι οποίοι κατά την ΔΦΕΑΤ του ήπατος εμφάνισαν τουλάχιστον έναν όζο διαμέτρου μικρότερης των 3cm. (πίνακας 5)

Τριάντα-πέντε από τους 40 ασθενείς είναι άνδρες (Α: 87,50%), ηλικίας από 44 έως 78 ετών (μ.ο.= 59,6 ετών) και 5 είναι γυναίκες (Γ: 12,50%) ηλικίας από 60 έως 68 ετών (μ.ο.= 63 ετών). Ο μέσος όρος ηλικίας και για τα δύο φύλα είναι τα 60,18 έτη. (πίνακες 6, 7)

Είκοσι-πέντε ασθενείς (62,50%) πάσχουν από κίρρωση του ήπατος οφειλόμενη στον ιό της ηπατίτιδας Β (Κίρρωση Β), 6 ασθενείς (15,00%) από κίρρωση οφειλόμενη στον ιό της ηπατίτιδας C (Κίρρωση C), 1 ασθενής (2,50%) από κίρρωση οφειλόμενη στον συνδυασμό των ιών της ηπατίτιδας Β και C (Κίρρωση Β, C), 2 ασθενείς (5,00%) από κίρρωση οφειλόμενη στον συνδυασμό των ιών της ηπατίτιδας Β και δ (Κίρρωση Β,δ) και 4 ασθενείς (10,00%) πάσχουν από κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας. Δύο από τους ασθενείς (5,00%) πάσχουν από χρόνια ενεργό ηπατίτιδα Β.

Η υποκείμενη ηπατική νόσος επιβεβαιώθηκε με διαδερμική βιοψία του ήπατος. (πίνακας 8, 9)

Ανάλογα με την βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου και σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh, 14 ασθενείς (35,89%) είναι σταδίου Α, 18 (46,15%) σταδίου Β και 8 ασθενείς (17,95%) σταδίου C. Ανάλογα με την βαρύτητα της υποκείμενης νόσου και σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Okuda, 14 ασθενείς είναι τύπου Ι, 18 τύπου ΙΙ και 7 τύπου ΙΙΙ. (πίνακας 10,11)

Η τιμή της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό των ασθενών κατά την περίοδο της ανεύρεσης των μικρών όζων με την ΔΦΕΑΤ, κυμαίνεται από 0 έως 350 ng/dl (μ.ο.= 45,71 ng/dl). Η φυσιολογική τιμή της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 0-20ng/dl.

Κανένας από τους ασθενείς, που περιλαμβάνονται στη μελέτη δεν εμφάνισε θρόμβωση του κυρίου στελέχους ή κλάδου της πυλαίας φλέβας ή των ηπατικών φλεβών. Στους ασθενείς αυτούς δεν είχαμε απεικονιστικά ευρήματα αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων.

Οι όζοι, που βρέθηκαν κατά την ΔΦΕΑΤ, μελετήθηκαν με ιστολογική εξέταση (28 όζοι, 37,33%), με αξονική τομογραφία μετά την εκλεκτική ηπατική αρτηριογραφία και την έγχυση ιωδιούχου ελαίου (Lipiodol-CT) (39 όζοι). Σε 20 όζους έγινε επανέλεγχος με σειρά ΔΦΕΑΤ. (πίνακας 12, 13, 14)

| A/α | ΟΝΟΜΑ | ΦΥΛΟ | ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ | ΗΛΙΚΙΑ |
|-----|-------|------|-------------------|--------|
| 1 | Ο.Ι | Α | Αλκοολική Κίρρωση | 70 |
| 2 | ΚΩ.Δ | Α | Κίρρωση Β | 57 |
| 3 | Κ.Κ | Α | Κίρρωση Β, δ | 44 |
| 4 | ΣΙ.Ι | Α | Κίρρωση Β | 50 |
| 5 | Κ.Φ | Α | Κίρρωση Β | 60 |
| 6 | Α.Α | Α | Κίρρωση Β | 62 |
| 7 | ΓΚ.Μ | Α | Κίρρωση Β | 62 |
| 8 | ΚΟ.Π | Α | Αλκοολική Κίρρωση | 52 |
| 9 | ΚΑ.Α | Α | Κίρρωση C | 64 |
| 10 | ΓΟ.Ε | Α | Κίρρωση Β | 64 |
| 11 | ΠΑ.Γ | Α | Κίρρωση C | 59 |
| 12 | Κ.Δ | Α | Κίρρωση Β | 58 |



| Α/α | ΟΝΟΜΑ | ΦΥΛΟ | ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ | ΗΛΙΚΙΑ |
|-----|--------|------|-------------------------|--------|
| 13 | ΧΡ.Π | A | Κίρρωση Β | 60 |
| 14 | ΜΕ.Γ | A | Αλκοολική Κίρρωση | 70 |
| 15 | ΜΥ.Ι | A | Κίρρωση Β | 66 |
| 16 | Ι.Δ | A | Κίρρωση Β, C | 56 |
| 17 | ΚΟ.Γ | A | Κίρρωση Β | 65 |
| 18 | ΚΙ.Ι | A | Κίρρωση Β | 63 |
| 19 | Θ.Β | A | Κίρρωση C | 60 |
| 20 | ΣΙ.Θ | A | Κίρρωση Β | 55 |
| 21 | Μ.Ε | Θ | Κίρρωση Β | 60 |
| 22 | ΓΑ.Ε | A | Χρ. Ενεργός Ηπατίτιδα Β | 52 |
| 23 | ΤΣ.Π | A | Κίρρωση Β | 66 |
| 24 | ΓΚΟ.Ε | A | Κίρρωση Β | 61 |
| 25 | ΚΑ.Κ | A | Κίρρωση Β | 62 |
| 26 | ΣΠ.Δ | A | Κίρρωση Β | 54 |
| 27 | ΚΛ.Μ | A | Κίρρωση Β | 58 |
| 28 | ΜΛΑ.Ε | Θ | Κίρρωση C | 64 |
| 29 | ΣΙΑΦ.Μ | A | Κίρρωση Β | 78 |
| 30 | ΚΟ.Ε | Θ | Αλκοολική Κίρρωση | 68 |
| 31 | ΚΕ.Π | Θ | Κίρρωση C | 60 |
| 32 | ΓΙ.Ν | A | Κίρρωση Β | 60 |
| 33 | ΠΑΡ.Π | A | Χρ. Ενεργός Ηπατίτιδα Β | 59 |
| 34 | ΜΠ.Θ | A | Κίρρωση Β | 68 |
| 35 | ΣΚΛ.Γ | Θ | Κίρρωση C | 66 |
| 36 | ΤΣ.Θ | A | Κίρρωση Β | 64 |
| 37 | Χ.Α | A | Κίρρωση Β, δ | 47 |
| 38 | Φ.Φ | A | Κίρρωση Β | 56 |
| 39 | Κ.Γ | A | Κίρρωση Β | 47 |
| 40 | Τ.Γ | A | Κίρρωση Β | 60 |

Πίνακας 5: Σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, σε σχέση με το φύλο, την υποκείμενη ηπατική νόσο και την ηλικία

| Φύλο | Σύνολο | Ποσοστό (%) |
|----------------|--------|-------------|
| Ανδρες | 35 | 87,5% |
| Γυναίκες | 5 | 12,5% |
| Σύνολο ασθενών | 40 | 100,0% |

Πίνακας 6: Αριθμός ασθενών ανάλογα με το φύλλο

| | Ελάχιστη | Μεγαλύτερη | Μέσος όρος |
|--------|----------|------------|------------|
| Ηλικία | 44 | 78 | 60,18 |

Πίνακας 7: Εύρος της ηλικίας των ασθενών

| Υπόστρωμα | Σύνολο | Ποσοστό (%) |
|-------------------------|--------|-------------|
| Κίρρωση Β | 25 | 62,5 |
| Κίρρωση C | 6 | 15,0 |
| Κίρρωση Β, δ | 2 | 5,0 |
| Κίρρωση Β, C | 1 | 2,5 |
| Αλκοολική Κίρρωση | 4 | 10,0 |
| Χρ. Ενεργός Ηπατίτιδα Β | 2 | 5,0 |
| Σύνολο ασθενών | 40 | 100 |

Πίνακας 8: Σύνολο ασθενών ανάλογα με το αίτιο της υποκείμενης ηπατικής νόσου

| Υπόστρωμα ηπατικής νόσου | φύλο | |
|--------------------------|------|---|
| | Α | Γ |
| Κίρρωση Β | 24 | 1 |
| Κίρρωση C | 3 | 3 |
| Κίρρωση Β, δ | 2 | 0 |
| Κίρρωση Β, C | 1 | 0 |
| Αλκοολική Κίρρωση | 3 | 1 |
| Χρ. Ενεργός Ηπατίτιδα Β | 2 | 0 |
| Σύνολο ασθενών | 35 | 5 |

Πίνακας 9: Υποκείμενη ηπατική νόσος, ανάλογα με το φύλο των ασθενών



| Ταξινόμηση κατά Child-Pugh | Αριθμός ασθενών | Ποσοστό (%) |
|----------------------------|-----------------|-------------|
| Βαθμός Α | 14 | 35% |
| Βαθμός Β | 18 | 45% |
| Βαθμός C | 8 | 20% |

Πίνακας 10: Βαρύτητα υποκείμενης ηπατικής νόσου κατά Child- Pugh στο σύνολο των ασθενών

| Ταξινόμηση κατά Okuda | Αριθμός ασθενών | Ποσοστό (%) |
|-----------------------|-----------------|-------------|
| Τύπος 1 | 14 | 35% |
| Τύπος 2 | 18 | 45% |
| Τύπος 3 | 8 | 20% |

Πίνακας 11: Βαρύτητα υποκείμενης ηπατικής νόσου κατά Okuda στο σύνολο των ασθενών

| Διερεύνηση | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|--------------------|--------------|-------------|
| Ιστολογική Εξέταση | 28 | 37,3 |
| L- CT | 39 | 52,0 |
| Σειρά ΔΦΕΑΤ | 20 | 17,3 |

Πίνακας 12: Αριθμός όζων που διερευνήθηκαν με ιστολογική εξέταση, με Lipiodol CT και με σειρά εξετάσεων ΔΦΕΑΤ

| Lipiodol- CT | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|--------------|--------------|-------------|
| ναι | 39 | 52,0 |
| όχι | 36 | 48,0 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 13: Αριθμός των όζων στους οποίους έγινε έγχυση lipiodol

| Σειρά ΔΦΕΑΤ | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|-------------|--------------|-------------|
| ναι | 20 | 26,7 |
| όχι | 55 | 73,3 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 14: Αριθμός των όζων που μελετήθηκαν σε σειρά ΔΦΕΑΤ

| Επιβεβαίωση όζων | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|--------------------|--------------|-------------|
| Ιστολογική Εξέταση | 28 | 37,3 |
| Lipiodol- CT | 29 | 38,7 |
| Σειρά ΔΦΕΑΤ | 13 | 17,3 |
| Κατά συνθήκη | 5 | 6,7 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 15: Τρόπος επιβεβαίωσης των όζων

Αντίστοιχα, η επιβεβαίωση της φύσης των όζων, δηλαδή αν πρόκειται για καλοήγη εξεργασία του κίρρωτικού ήπατος ή για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου, έγινε σε 28 όζους με ιστολογική εξέταση, σε 29 όζους με Lipiodol- CT και με σειρά ΔΦΕΑΤ σε 13 όζους. (πίνακας15)

Οι καλοήγητες όζοι, που βρέθηκαν περιλαμβάνουν το φάσμα των αναγεννητικών όζων και των δυσπλαστικών όζων, καθώς επίσης και τα αιμαγγείωματα του ήπατος.

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος ταξινομήθηκε ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης σε καλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης. Οι δυσπλαστικοί όζοι με εστίες ανάπτυξης ΗΚΚ, επίσης κατηγοριοποιήθηκαν ως ΗΚΚ.

Η ιστολογική εξέταση των όζων, έγινε σε ιστοτεμάχια, που λήφθηκαν μετά την διαδερμική κατευθυνόμενη βιοψία του ήπατος, η οποία έδωσε αποτέλεσμα σε 14 όζους (50,00%), μετά από χειρουργική τμηματική ηπατεκτομή σε 4 όζους (14,29%) και μετά ολική ορθότοπη μεταμόσχευση του ήπατος σε 10 όζους (35,71%).

Η διαδερμική βιοψία έγινε υπό την καθοδήγηση των υπερήχων ή του αξονικού τομογράφου, με βελόνη βιοψίας 16- 18 gauge.

Μετά την ορθότοπη μεταμόσχευση, το εξαιρεθέν ήπαρ εξετάζεται σε τομές πάχους 1cm, απ' όπου λαμβάνονται δείγματα προς ιστολογική εξέταση.

Η Lipiodol- CT έγινε με απλές τομές πάχους 5mm, 2-4 εβδομάδες μετά την ηπατική ενδοαρτηριακή έγχυση ιωδιούχου ελαίου με ή χωρίς συνοδό χημειοεμβολισμό του κλάδου της ηπατικής αρτηρίας. Η καθήλωση του ιωδιούχου ελαίου από τον υπό εξέταση όζο, που εμφανίζεται υπέρπυκνος κατά την ΑΤ, θεωρείται



παθογνωμονική της ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Οι όζοι, οι οποίοι σε σειρά εξετάσεων ΔΦΕΑΤ εμφάνισαν μεταβολή στο μέγεθός τους ανεξαρτήτως του τρόπου απεικόνισής τους, χαρακτηρίστηκαν ως ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Αντίστοιχα, καλοήθεις χαρακτηρίστηκαν οι όζοι που δεν εμφάνισαν μεταβολή του μεγέθους τους.

Κατά συνθήκη, θεωρήθηκαν οι όζοι που είτε αποτελούσαν 2^ο όζο στον ίδιο ασθενή που εμφάνιζε την ίδια συμπεριφορά κατά την ΔΦΕΑΤ με όζο, που αποδείχθηκε ΗΚΚ μετά από κατευθυνόμενη βιοψία.

Η στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων έγινε με στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 12.

Ευρήματα

Κατά την ΔΦΕΑΤ του ήπατος απεικονίστηκαν 84 όζοι σε 40 ασθενείς από τους οποίους, 75 όζοι (89,28%) έχουν διάμετρο μεταξύ 0,6 και 3cm. Κατά μέσο όρο, απεικονίστηκαν 2,1 όζοι ανεξαρτήτου μεγέθους ανά ασθενή και 1,88 μικροί όζοι ανά ασθενή.

Σε 10 ασθενείς (30,00%) εμφανίστηκαν ταυτόχρονα 3-5 όζοι, σε 10 ασθενείς (28,20%) εμφανίστηκαν 2 όζοι και σε 20 ασθενείς (41,02%) εμφανίστηκε μονήρης μικρός όζος. Συνδυασμός μικρών και μεγάλων όζων εμφανίστηκε σε 8 ασθενείς. (πίνακας 16)

Συνολικά, κατά την ΔΦΕΑΤ απεικονίστηκαν 69 μικροί όζοι ΗΚΚ (92%) και 6 καλοήθεις όζοι (8%). Ο μικρότερος όζος που ανιχνεύτηκε, έχει διάμετρο 0,6cm.

Η ανάπτυξη του ΗΚΚ αποδείχθηκε με ιστολογική εξέταση (26 όζοι), με Lipiodol-CT (26όζοι), με επανέλεγχο με ΔΦΕΑΤ (12 όζοι). Πέντε όζοι θεωρήθηκαν κατά συνθήκη ΗΚΚ.

Οι καλοήθεις όζοι αποδείχθηκαν με ιστολογική εξέταση (2 όζοι), με Lipiodol-CT (3 όζοι) και ένας όζος αποδείχθηκε με σειρά ΔΦΕΑΤ και Lipiodol-CT. (πίνακας 17, 18,)

Δύο από τους 69 όζους ΗΚΚ (2,9%) αντιστοιχούν σε υποτροπή του νεοπλάσματος μετά από προηγηθείσα χειρουργική τμηματική ηπατεκτομή (recurrence) για ΗΚΚ.

Ένας όζος διαμέτρου 2cm αποτελεί αιμαγγείωμα, που επιβεβαιώθηκε αγγειογραφικά και παρέμεινε αμετάβλητος στα δύο χρόνια που παρακολούθηθηκε ο ασθενής με ΔΦΕΑΤ.

Ένας όζος διαμέτρου 0.7cm αποδείχθηκε δυσπλαστικός όζος και ένας όζος διαμέτρου 1cm αποδείχθηκε αναγεννητικός όζος κατά την ιστολογική εξέταση του ήπατος μετά από την ορθότοπη μεταμόσχευση.

Η ιστολογική εξέταση σε 28 όζους ανέδειξε 21 καλώς διαφοροποιημένους ηπατοκυτταρικούς καρκίνους (κ. δ. ΗΚΚ), 3 μέτριας διαφοροποίησης ηπατοκυτταρικούς καρκίνους (μ. δ. ΗΚΚ), 1 χαμηλής διαφοροποίησης ηπατοκυτταρικό καρκίνο (χ. δ. ΗΚΚ), έναν δυσπλαστικό όζο με εστίες ΗΚΚ, έναν δυσπλαστικό όζο και έναν αναγεννητικό όζο. (πίνακας 19)

Η Lipiodol –CT έγινε σε 39 από τους 75 όζους, 33ΗΚΚ και 6 καλοήθεις όζους. Τριάντα όζοι ΗΚΚ καθήλωσαν το ακτινοσκοπικό έλαιο ενώ 3 όζοι ΗΚΚ δεν προσέλαβαν. Έξι καλοήθεις όζοι δεν προσέλαβαν έλαιο και από αυτούς, ένας αποδείχθηκε ως αιμαγγείωμα, ένας ως δυσπλαστικός όζος και ένας ως αναγεννητικός όζος, με σειρά ΔΦΕΑΤ και ιστολογική εξέταση, αντίστοιχα.

Όλοι οι όζοι που προσέλαβαν lipiodol, ήταν ΗΚΚ. Αντίστοιχα, κανείς από τους καλοήθεις όζους δεν εμφάνισε καθήλωση της lipiodol. (πίνακας 20)

| Συνδυασμός όζων/ ασθενή | Αριθμός ασθενών | Ποσοστό (%) |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|
| Μονήρης όζος | 20 | 50,00% |
| 2 όζοι | 10 | 25,00% |
| 3-5 όζοι | 10 | 25,00% |
| Συνδυασμό μικρών και μεγάλων όζων | 8 | 20,00% |
| Σύνολο ασθενών | 40 | 100% |

Πίνακας 16: Κατανομή των όζων στους ασθενείς

| Όζοι | Αριθμός όζων | Ποσοστό (%) |
|-----------|--------------|-------------|
| Καλοήθεις | 6 | 8,0 |
| ΗΚΚ | 69 | 92,0 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 17: Κατά την ΔΦΕΑΤ βρέθηκαν 69 όζοι ΗΚΚ 9 και 6 καλοήθεις όζοι



| Τρόπος επιβεβαίωσης | Όζοι | | Σύνολο |
|---------------------|------|---------|--------|
| | ΗΚΚ | Όχι ΗΚΚ | |
| Ιστολογική Εξέταση | 26 | 2 | 28 |
| Lipiodol- CT | 26 | 3 | 29 |
| Σειρά ΔΦΕΑΤ | 12 | 1 | 13 |
| Κατά συνθήκη | 5 | 0 | 5 |
| Σύνολο | 69 | 6 | 75 |

Πίνακας 18: Τρόπος επιβεβαίωσης των ΗΚΚ

| Ιστολογική Εξέταση | Αριθμός όζων | Ποσοστό (%) |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| κ.δ. ΗΚΚ | 21 | 75,0 |
| μ.δ. ΗΚΚ | 3 | 10,7 |
| χ.δ. ΗΚΚ | 1 | 3,6 |
| Δυσπλαστικός Όζος με εστίες ΗΚΚ | 1 | 3,6 |
| Δυσπλαστικός Όζος | 1 | 3,6 |
| Αναγεννητικός Όζος | 1 | 3,6 |
| Σύνολο | 28 | 100,0 |

Πίνακας 19: Ευρήματα ιστολογικής εξέτασης

| Όζοι | Lipiodol- CT | | | Σύνολο |
|---------|----------------|----------|-----------|--------|
| | Χωρίς πρόσληψη | Πρόσληψη | δεν έγινε | |
| Όχι ΗΚΚ | 6 | 0 | 0 | 6 |
| ΗΚΚ | 3 | 30 | 36 | 69 |
| Σύνολο | 9 | 30 | 36 | 75 |

Πίνακας 20: Ευρήματα Lipiodol- CT σε καλοήθεις και κακοήθεις όζους

Η απεικόνιση των όζων στην αξονική τομογραφία χαρακτηρίστηκε ανάλογα με την πυκνότητά τους σε σύγκριση με το περιβάλλον ηπατικό παρέγχυμα και χαρακτηρίστηκαν ως υπόπυκνοι, ισόπυκνοι ή υπέρπυκνοι, όταν η πυκνότητά τους εμφανίζεται χαμηλότερη, ίση ή μεγαλύτερη της πυκνότητας του γύρω ηπατικού παρεγχύματος, αντίστοιχα.. Ο χαρακτηρισμός των όζων, αντιστοιχεί σε αυξημένη

πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου από τον όζο σε σύγκριση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα όταν απεικονίζεται υπέρπυκνος, στον ίδιο βαθμό με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα όταν είναι ισόπυκνος και δεν διακρίνεται από αυτό και σε υπολειπόμενη πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου από τον όζο σε σύγκριση με το ηπατικό παρέγχυμα, όταν απεικονίζεται υπόπυκνος. (πίν. 21)

Στις απλές τομές (Α.Τ.) πριν την χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου, βρέθηκαν 1 υπέρπυκνος (1,3%), 33 ισόπυκνοι (44%) και 41 υπόπυκνοι όζοι (54,7%). (πίν. 22, διάγραμμα 4)

Από αυτούς, 2 ισόπυκνοι και 4 υπόπυκνοι όζοι αποτελούσαν καλοήγη κατάσταση. Στις απλές τομές, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος απεικονίστηκε υπέρπυκνος (1,44%), ισόπυκνος (45%) και υπόπυκνος (53,6%). (πίν. 23)

Κατά την **αρτηριακή φάση** αιμάτωσης του ήπατος (Α.Φ.) βρέθηκαν 57 υπέρπυκνοι (76%), 8 ισόπυκνοι (10,7%) και 10 υπόπυκνοι όζοι (13,3%). (πίνακας 24, διάγραμμα 5) Αντίστοιχα, η απεικόνιση του ΗΚΚ κατά την αρτηριακή φάση είναι 55 υπέρπυκνοι (79,7%), 8 ισόπυκνοι (11,6%) και 6 υπόπυκνοι (8,7%). (πίν. 25)

Κατά την **πυλαία φάση** αιμάτωσης του ήπατος (Π.Φ.) βρέθηκαν 19 υπέρπυκνοι (25,3%), 21 ισόπυκνοι (28%) και 35 υπόπυκνοι (46,7%). (πίνακας 26, διάγραμμα 6) Αντίστοιχα, η απεικόνιση του μικρού ΗΚΚ κατά την πυλαία φάση του ήπατος είναι 17 υπέρπυκνοι (24,6%), 21 ισόπυκνοι (30,4%) και 31 υπόπυκνοι (45%). (πίνακας 27)

Ανάλογα με το μέγεθος, διακρίναμε τους όζους σε α. όζους διαμέτρου 0,5 -1cm, β. όζους διαμέτρου 1,1 -2cm και γ. όζους διαμέτρου 2,1 -3cm.

Έτσι, απεικονίστηκαν όζοι 13 όζοι (17,3%) α μεγέθους, 26 όζοι (34,7%) β μεγέθους και 36 όζους (48%) γ μεγέθους. (πίνακας 28)

Αντίστοιχα, οι όζοι του ΗΚΚ ήταν 12 όζοι α μεγέθους, 23 όζους β μεγέθους και 34 όζους γ μεγέθους. (πίνακας 29)

Στις απλές τομές, από τους όζους α μεγέθους, 12 απεικονίζονται ισόπυκνοι και 1 υπόπυκνος, ενώ ο ΗΚΚ α μεγέθους 11 απεικονίζονται ισόπυκνοι.

Οι όζοι β μεγέθους απεικονίζονται 1 υπέρπυκνος, 10 ισόπυκνοι και 15 υπόπυκνοι.

Ο ΗΚΚ β μεγέθους, απεικονίζεται 1 υπέρπυκνος, 10 ισόπυκνοι και 12 υπόπυκνοι.

Όζοι γ μεγέθους, στις απλές τομές απεικονίζονται 11 ισόπυκνοι και 25 υπόπυκνοι. Αντίστοιχα, ο ΗΚΚ γ μεγέθους 10 όζοι απεικονίζονται ισόπυκνοι και



24 υπόπυκνοι. (πίνακας 30)

Κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ, οι όζοι α μεγέθους απεικονίζονται 11 υπέρπυκνοι, 1 ισόπυκνος και 1 υπόπυκνος. Ο ΗΚΚ α μεγέθους απεικονίζεται 10 υπέρπυκνοι (83,3%), 1 ισόπυκνος (8,3%) και 1 υπόπυκνος (8,3%).

Οι όζοι β μεγέθους, 17 απεικονίζονται υπέρπυκνοι, 4 ισόπυκνοι και 5 υπόπυκνοι. Αντίστοιχα, ο ΗΚΚ β μεγέθους, απεικονίζεται με 16 υπέρπυκνους (69,6%), 4 ισόπυκνους (17,4%) και 3 υπόπυκνους (13%).

Οι όζοι γ μεγέθους απεικονίζονται 31 υπέρπυκνοι, 3 ισόπυκνοι και 4 υπόπυκνοι. Αντίστοιχα, ο ΗΚΚ γ μεγέθους, απεικονίζεται με 29 υπέρπυκνους (85,3%), 3 ισόπυκνους (8,8%) και 2 υπόπυκνους όζους (5,9%). (πίνακας 31)

Κατά την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ, από τους όζους α μεγέθους, 3 απεικονίζονται υπέρπυκνοι, 4 ισόπυκνοι και 6 υπόπυκνοι. Αντίστοιχα, οι όζοι του ΗΚΚ α μεγέθους απεικονίζονται 2 υπέρπυκνοι (16,6%), 4 ισόπυκνοι (33,4%) και 6 υπόπυκνοι (50%).

Από τους όζους β μεγέθους, 9 απεικονίζονται υπέρπυκνοι, 7 ισόπυκνοι και 10 υπόπυκνοι. Αντίστοιχα, οι όζοι του ΗΚΚ β μεγέθους απεικονίζονται 8 υπέρπυκνοι (34,8%), 7 ισόπυκνοι (30,4%) και 8 υπέρπυκνοι (34,8%).

Οι όζοι γ μεγέθους, απεικονίζονται 7 υπέρπυκνοι, 10 ισόπυκνοι και 19 υπόπυκνοι. Αντίστοιχα, ο ΗΚΚ γ μεγέθους απεικονίζεται με 7 υπέρπυκνους όζους (20,6%), 10 ισόπυκνους όζους (29,4%) και 17 υπέρπυκνους όζους (50%). (πίνακας 32)



| α/α | Α. Τ. | Α. Φ. | Π. Φ. | ΗΚΚ |
|-----|------------|------------|------------|-----|
| 1 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 2 | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 3 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 4 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 5 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 6 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 7 | ισόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 8 | ισόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 9 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 10 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 11 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 12 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 13 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 14 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 15 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 16 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 17 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 18 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 19 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 20 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 21 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 22 | υπόπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 23 | υπόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 24 | υπόπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 25 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 26 | ισόπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 27 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 28 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 29 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 30 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 31 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 32 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 33 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 34 | ισόπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 35 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 36 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 37 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |



| α/α | Α. Τ. | Α. Φ. | Π. Φ. | ΗΚΚ |
|-----|-----------|------------|------------|-----|
| 38 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 39 | υπόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | όχι |
| 40 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 41 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 42 | ισόπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 43 | ισόπυκνος | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 44 | ισόπυκνος | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 45 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 46 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | όχι |
| 47 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 48 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | όχι |
| 49 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 50 | υπόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 51 | υπόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 52 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 53 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 54 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 55 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 56 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 57 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 58 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 59 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 60 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπέρπυκνος | ναι |
| 61 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 62 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 63 | υπόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | όχι |
| 64 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 65 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 66 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 67 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 68 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 69 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 70 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |
| 71 | ισόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | όχι |
| 72 | ισόπυκνος | υπέρπυκνος | υπόπυκνος | ναι |
| 73 | υπόπυκνος | υπόπυκνος | υπόπυκνος | όχι |
| 74 | υπόπυκνος | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | ναι |

| α/α | Α. Τ. | Α. Φ. | Π. Φ. | ΗΚΚ |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----|
| 75 | ισόπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | ναι |

Πίνακας 21: Απεικόνιση των όζων που βρέθηκαν κατά αύξοντα αριθμό (α/α), στις απλές τομές (ΑΤ), κατά την αρτηριακή (ΑΦ) και πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ (ΠΦ), σε σχέση με την ανάπτυξη (ναι) ή όχι κακοήθειας

| Απεικόνιση Όζων στις Απλές Τομές | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|----------------------------------|--------------|-------------|
| υπέρπυκνος | 1 | 1,3 |
| ισόπυκνος | 33 | 44,0 |
| υπόπυκνος | 41 | 54,7 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 22: Αριθμός όζων ανάλογα με τον τρόπο απεικόνισής τους στις απλές τομές της αξονικής τομογραφίας

| Απλές Τομές | ΗΚΚ | | Σύνολο |
|-------------|-----|-----|--------|
| | όχι | ναι | |
| υπέρπυκνος | 0 | 1 | 1 |
| ισόπυκνος | 2 | 31 | 33 |
| υπόπυκνος | 4 | 37 | 41 |
| Σύνολο | 6 | 69 | 75 |

Πίνακας 23: Απεικόνιση των όζων ανάλογα με την πυκνότητά τους και την ανάπτυξη ΗΚΚ (ναι) στις απλές τομές

| Απεικόνιση Όζων (Α.Φ.) | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|------------------------|--------------|-------------|
| υπέρπυκνος | 57 | 76,0 |
| ισόπυκνος | 8 | 10,7 |
| υπόπυκνος | 10 | 13,3 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 24: Αριθμός των όζων ανάλογα με τον τρόπο απεικόνισης κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ



| Αρτηριακή Φάση | ΗΚΚ | | Σύνολο |
|----------------|-----|-----|--------|
| | όχι | ναι | |
| υπέρπυκνος | 2 | 55 | 57 |
| ισόπυκνος | 0 | 8 | 8 |
| υπόπυκνος | 4 | 6 | 10 |
| Σύνολο | 6 | 69 | 75 |

Πίνακας 25: Αριθμός των όζων ανάλογα με την πυκνότητά τους και την ανάπτυξη κακοήθειας (ναι) στην αρτηριακή φάση

| Απεικόνιση Όζων (Π.Φ.) | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|------------------------|--------------|-------------|
| υπέρπυκνος | 19 | 25,3 |
| ισόπυκνος | 21 | 28,0 |
| υπόπυκνος | 35 | 46,7 |
| Σύνολο | 75 | 100,0 |

Πίνακας 26: Αριθμός των όζων ανάλογα με τον τρόπο απεικόνισής τους κατά την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ

| Πυλαία Φάση | ΗΚΚ | | Σύνολο |
|-------------|-----|-----|--------|
| | όχι | ναι | |
| υπέρπυκνος | 2 | 17 | 19 |
| ισόπυκνος | 0 | 21 | 21 |
| υπόπυκνος | 4 | 31 | 35 |
| Σύνολο | 6 | 69 | 75 |

Πίνακας 27: Αριθμός των όζων ανάλογα με την πυκνότητά τους και την ανάπτυξη κακοήθειας (ναι) κατά την πυλαία φάση

| Διάμετρος Όζου | Αριθμός Όζων | Ποσοστό (%) |
|----------------|--------------|-------------|
| A : 0,5- 1cm | 13 | 17,3% |
| B : 1,1- 2cm | 26 | 34,7% |
| Γ : 2,1- 3cm | 36 | 48,0% |
| Σύνολο | 75 | 100,0% |

Πίνακας 28: Αριθμός των όζων που απεικονίστηκαν κατά την ΔΦΕΑΤ και η % αναλογία αυτών, ανάλογα με την διάμετρό τους

| ΗΚΚ | Διάμετρος Όζου | | | Σύνολο |
|--------|----------------|----|----|--------|
| | α | β | γ | |
| όχι | 1 | 3 | 2 | 6 |
| ναι | 12 | 23 | 34 | 69 |
| Σύνολο | 13 | 26 | 36 | 75 |

Πίνακας 29: Αριθμός των όζων που αντιστοιχούν (ναι) ή όχι σε ΗΚΚ, ανάλογα με την διάμετρό τους

| ΗΚΚ | Μέγεθος | Απλές Τομές | | | Σύνολο |
|--------|---------|-------------|-----------|-----------|--------|
| | | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| όχι | α | | 1 | 0 | 1 |
| | β | | 0 | 3 | 3 |
| | γ | | 1 | 1 | 2 |
| Σύνολο | | | 2 | 4 | 6 |
| ναι | α | 0 | 11 | 1 | 12 |
| | β | 1 | 10 | 12 | 23 |
| | γ | 0 | 10 | 24 | 34 |
| Σύνολο | | 1 | 31 | 37 | 69 |

Πίνακας 30: Απεικόνιση των όζων ανάλογα με το μέγεθος στις απλές τομές. Ναι= ΗΚΚ, όχι= καλοήθεις όζοι

| ΗΚΚ | Μέγεθος | Αρτηριακή Φάση | | | Σύνολο |
|--------|---------|----------------|-----------|-----------|--------|
| | | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| όχι | α | 1 | | 0 | 1 |
| | β | 1 | | 2 | 3 |
| | γ | 0 | | 2 | 2 |
| Σύνολο | | 2 | | 4 | 6 |
| ναι | α | 10 | 1 | 1 | 12 |
| | β | 16 | 4 | 3 | 23 |
| | γ | 29 | 3 | 2 | 34 |
| Σύνολο | | 55 | 8 | 6 | 69 |

Πίνακας 31: Απεικόνιση των όζων κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ. Ναι= ΗΚΚ, όχι= καλοήθεις όζοι



| ΗΚΚ | Μέγεθος | Πυλαία Φάση | | | Σύνολο |
|--------|---------|-------------|-----------|-----------|--------|
| | | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| όχι | α | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | β | 1 | 0 | 2 | 3 |
| | γ | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Σύνολο | | 2 | 0 | 4 | 6 |
| ναι | α | 2 | 4 | 6 | 12 |
| | β | 8 | 7 | 8 | 23 |
| | γ | 7 | 10 | 17 | 34 |
| Σύνολο | | 17 | 21 | 31 | 69 |

Πίνακας 32: Απεικόνιση των όζων κατά την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ. Ναι= ΗΚΚ, όχι= καλοήθειες όζοι

| Α. Φ. | | Π. Φ. | | | Σύνολο |
|--------|------------|------------|-----------|-----------|--------|
| | | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| | υπέρπυκνος | 17 | 21 | 19 | 57 |
| | ισόπυκνος | 2 | 0 | 6 | 8 |
| | υπόπυκνος | 0 | 0 | 10 | 10 |
| Σύνολο | | 19 | 21 | 35 | 75 |

Πίνακας 33: Οι συνδυασμοί απεικόνισης των μικρών όζων κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ

Κατά την ΔΦΕΑΤ, προκύπτουν 9 δυνατοί συνδυασμοί απεικόνισης των όζων, ανάλογα με τον τρόπο, που εμπλουτίζονται. Έτσι, μεταξύ υπέρπυκνων, ισόπυκνων και υπόπυκνων όζων, κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση αιμάτωσης του ήπατος, αντίστοιχα, εμφανίσθηκαν οι εξής συνδυασμοί εμπλουτισμού των όζων:

Ο συνδυασμός υπέρπυκνος – υπέρπυκνος σε 17 όζους (22,66%), ο συνδυασμός υπέρπυκνος – ισόπυκνος σε 21 όζους (28%), ο συνδυασμός υπέρπυκνος – υπόπυκνος σε 19 όζους (25,33%), ο συνδυασμός ισόπυκνος – υπέρπυκνος σε 2

όξους (2,66%), ο συνδυασμός ισόπυκνος – υπόπυκνος σε 6 όξους (8%) και ο συνδυασμός υπόπυκνος – υπόπυκνος σε 10 όξους (13,33%). Οι συνδυασμοί ισόπυκνος – ισόπυκνος, υπόπυκνος – υπέρπυκνος και υπόπυκνος – ισόπυκνος δεν βρέθηκαν σε κανέναν όξο ΗΚΚ ή καλοήγη όξο. (πίνακας 33)

Οι αντίστοιχοι συνδυασμοί για τους μικρούς ΗΚΚ είναι υπέρπυκνος – υπέρπυκνος σε 15 όξους (21,7%), υπέρπυκνος – ισόπυκνος σε 21 όξους (30,4%), υπέρπυκνος – υπόπυκνος σε 19 όξους (27,5%), ισόπυκνος – υπέρπυκνος σε 2 όξους (2,9%), ισόπυκνος – υπόπυκνος σε 6 όξους (8,7%), υπόπυκνος – υπόπυκνος σε 6 όξους (8,7%). (πίνακας 34)

Ανάλογα με το μέγεθος, οι όξοι μικρότεροι του 1cm (α μεγέθους) απεικονίζονται 3 υπέρπυκνοι – υπέρπυκνοι, 4 υπέρπυκνοι – ισόπυκνοι, 4 υπέρπυκνοι – υπόπυκνοι, 1 ισόπυκνος – υπόπυκνος και 1 υπόπυκνος – υπόπυκνος.

Όξοι μεταξύ 1 και 2cm (β μεγέθους), απεικονίζονται 7 υπέρπυκνοι – υπέρπυκνοι, 7 υπέρπυκνοι – ισόπυκνοι, 3 υπέρπυκνοι – υπόπυκνοι, 2 ισόπυκνοι – υπέρπυκνοι, 2 ισόπυκνοι – υπόπυκνοι και 5 υπόπυκνοι – υπόπυκνοι.

Όξοι μεταξύ 2 και 3cm (γ μεγέθους), απεικονίζονται 7 υπέρπυκνοι – υπέρπυκνοι, 10 υπέρπυκνοι – ισόπυκνοι, 12 υπέρπυκνοι – υπόπυκνοι, 3 ισόπυκνοι – υπόπυκνοι και 4 υπόπυκνοι – υπόπυκνοι. (πίνακας 35)

| ΗΚΚ | Α. Φ. | Π. Φ. | | | Σύνολο |
|-----|------------|------------|-----------|-----------|--------|
| | | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| όχι | υπέρπυκνος | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | υπόπυκνος | 0 | 0 | 4 | 4 |
| | Σύνολο | 2 | 0 | 4 | 6 |
| ναι | υπέρπυκνος | 15 | 21 | 19 | 55 |
| | ισόπυκνος | 2 | 0 | 6 | 8 |
| | υπόπυκνος | 0 | 0 | 6 | 6 |
| | Σύνολο | 17 | 21 | 31 | 69 |

Πίνακας 34: Οι συνδυασμοί απεικόνισης του μικρού ΗΚΚ (ναι) κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ



| Μέγεθος Όζου | Α. Φ. | Π. Φ. | | | Σύνολο |
|-----------------|------------|------------|-----------|-----------|--------|
| | | υπέρπυκνος | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| α | υπέρπυκνος | 3 | 4 | 4 | 11 |
| | ισόπυκνος | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | υπόπυκνος | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Σύνολο | 3 | 4 | 6 | 13 |
| β | υπέρπυκνος | 7 | 7 | 3 | 17 |
| | ισόπυκνος | 2 | 0 | 2 | 4 |
| | υπόπυκνος | 0 | 0 | 5 | 5 |
| | Σύνολο | 9 | 7 | 10 | 26 |
| γ | υπέρπυκνος | 7 | 10 | 12 | 29 |
| | ισόπυκνος | 0 | 0 | 3 | 3 |
| | υπόπυκνος | 0 | 0 | 4 | 4 |
| | Σύνολο | 7 | 10 | 19 | 36 |

Πίνακας 35: Οι συνδυασμοί απεικόνισης των μικρών όζων κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ ανάλογα με το μέγεθος

«Όζο εντός όζου» χαρακτηρίσαμε εκείνο τον τύπο της απεικόνισης, κατά τον οποίο εμφανίζεται τμηματικός εμπλουτισμός (υπέρπυκνος όζος) μέσα σε έναν μεγαλύτερο υπόπυκνο όζο. Τέτοιος τύπος εμπλουτισμού παρατηρήθηκε κατά την ΔΦΕΑΤ, σε 12 όζους ΗΚΚ (17,4%). Όλοι οι όζοι αυτοί, επρόκειτο για καλής διαφοροποίησης ΗΚΚ, όπως επιβεβαίωσε η κατευθυνόμενη βιοψία με λεπτή βελόνη. Ένας από αυτούς τους όζους αποδείχθηκε δυσπλαστικός όζος με εστίες ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου, που επιβεβαίωσε η βιοψία ολόκληρου του όζου μετά την εκσπλάγγνωση του ήπατος προς ορθότοπη μεταμόσχευση.

Εμπλουτισμός του τύπου αυτού, δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν καλοήγη όζο.

Το μέγεθος των ΗΚΚ, που εμφάνισαν εμπλουτισμό του τύπου «όζος εντός όζου» είναι 1 να αντιστοιχεί σε διάμετρο μικρότερη του 1cm (α), 2 σε διάμετρο μεταξύ 1 και 2cm (β) και 9 σε διάμετρο μεταξύ 2 και 3cm (γ). (πίνακας 37)

Ο εμπλουτισμός του όζου εντός όζου παρατηρήθηκε κατά την αρτηριακή φάση και στους 12 όζους, ανεξαρτήτως της εμφάνισης του ΗΚΚ στην πυλαία φάση. Κατά την πυλαία φάση 7 όζοι διατηρούν την απεικόνιση του όζου εντός όζου, 3 γίνονται ισόπυκνοι με το υπόλοιπο ήπαρ και 2 εμφανίζονται υπόπυκνοι. Σε καμία περίπτωση ο τμηματικός εμπλουτισμός του όζου δεν παρατηρήθηκε μόνο στην πυλαία φάση. (πίνακας 38)

| Εμπλουτισμός «Όζος εντός Όζου» | ΗΚΚ | | Σύνολο |
|--------------------------------|-----|-----|--------|
| | όχι | ναι | |
| όχι | 6 | 57 | 63 |
| ναι | 0 | 12 | 12 |
| Σύνολο | 6 | 69 | 75 |

Πίνακας 36: Οι περιπτώσεις των όζων στους οποίους παρατηρήθηκε εμπλουτισμός του τύπου «όζος εντός όζου» (ναι), σε συνάρτηση με την εμφάνιση ΗΚΚ

| Εμπλουτισμός «Όζος εντός Όζου» | Μέγεθος | | | Σύνολο |
|--------------------------------|---------|----|----|--------|
| | α | β | γ | |
| όχι | 12 | 24 | 27 | 63 |
| ναι | 1 | 2 | 9 | 12 |
| Σύνολο | 13 | 26 | 36 | 75 |

Πίνακας 37: Αριθμός των όζων του ΗΚΚ με εμπλουτισμό του τύπου «όζος εντός όζου», ανάλογα με το μέγεθος

| Α. Φ. | Π. Φ. | | | Σύνολο |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|--------|
| | Όζος εντός όζου | ισόπυκνος | υπόπυκνος | |
| Όζος εντός όζου | 7 | 3 | 2 | 12 |

Πίνακας 38: Απεικόνιση των ΗΚΚ με εμπλουτισμό «όζο εντός όζου» σε συνδυασμό αρτηριακής και πυλαίας φάσης



Σε 6 κιρρωτικούς ασθενείς της μελέτης (8,21%), έγινε ορθότοπη μεταμόσχευση του ήπατος. Η παθολογοανατομική διερεύνηση των εκσπλαχνωμένων ηπάτων, ανέδειξε 16 μικρούς ΗΚΚ καλής διαφοροποίησης, 3 δυσπλαστικούς όζους με εστίες ηπατοκυτταρικού καρκίνου, 12 δυσπλαστικούς όζους και πολλούς αναγεννητικούς όζους. Κατά την ΔΦΕΑΤ σε αυτούς τους ασθενείς, απεικονίστηκαν συνολικά 10 μικροί όζοι, από τους οποίους 7 αποδείχθηκαν κ. δ. ΗΚΚ, 1 δυσπλαστικός όζος με εστίες ΗΚΚ, 1 δυσπλαστικός όζος και 1 αναγεννητικός όζος.

9 μικροί όζοι κ. δ. ΗΚΚ, 2 δυσπλαστικοί όζοι με εστίες ΗΚΚ και 14 δυσπλαστικοί όζοι, διαμέτρου μικρότερης των 2 cm δεν απεικονίστηκαν σε καμία φάση της ΔΦΕΑΤ.

Όταν συνυπολογίσουμε τα ευρήματα μετά την μεταμόσχευση που δεν απεικονίστηκαν κατά την ΔΦΕΑΤ (απεικόνιση ισόπυκνος – ισόπυκνος), παρατηρούμε ότι η διακριτική ικανότητα της αρτηριακής φάσης να απεικονίσει τον μικρό ΗΚΚ πέφτει σε 61% (πίνακας 40) και της πυλαίας φάσης σε 48% (πίνακας 41).

| Ασθενής | Ευρήματα ΔΦΕΑΤ | Ευρήματα μεταμόσχευσης |
|-----------------------|--|--|
| Κ.Δ. Κ.Κ | 2 κ. δ. ΗΚΚ 1 δυσπλαστικός όζος με ΗΚΚ | 6 κ. δ. ΗΚΚ 1 δυσπλαστικός με ΗΚΚ, 2 δυσπλαστικούς όζους |
| Χ.Α. ΓΚΟ.Ε. Κ.Φ | 4 κ. δ. ΗΚΚ 1 αναγεννητικός όζος 1 κ. δ. ΗΚΚ | 9 κ. δ. ΗΚΚ 1 αναγεννητικός όζος 1 κ. δ. ΗΚΚ , 2 δυσπλαστικούς με ΗΚΚ, 8 δυσπλαστικούς όζους |
| ΣΙ.Θ. | 1 δυσπλαστικός όζος | 4 δυσπλαστικούς όζους |

Πίνακας 39: Ευρήματα μετά την μεταμόσχευση του ήπατος και τα αντίστοιχα προεγχειρητικά ευρήματα κατά την ΔΦΕΑΤ

| Α. Φ. | ΗΚΚ | | Σύνολο |
|------------|-----|-----|--------|
| | όχι | ναι | |
| υπέρπυκνος | 2 | 55 | 57 |
| ισόπυκνος | 15 | 18 | 33 |
| υπόπυκνος | 4 | 6 | 10 |
| Σύνολο | 21 | 79 | 100 |

Πίνακας 40: Απεικόνιση των μικρών ΗΚΚ (ναι) κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ, συνυπολογίζοντας τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων

| Π. Φ. | ΗΚΚ | | Σύνολο |
|------------|-----|-----|--------|
| | όχι | ναι | |
| υπέρπυκνος | 2 | 17 | 19 |
| ισόπυκνος | 15 | 31 | 46 |
| υπόπυκνος | 4 | 31 | 35 |
| Σύνολο | 21 | 79 | 100 |

Πίνακας 41: Απεικόνιση των μικρών ΗΚΚ (ναι) κατά την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ

Περιγραφική Στατιστική

Η στατιστική ανάλυση του υλικού έγινε με στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 12.

Για την κωδικοποίηση της απεικόνισης των όζων κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ, χαρακτηρίσαμε 1 την απεικόνιση υπέρπυκνος, 2 την απεικόνιση ισόπυκνος και 3 την απεικόνιση υπόπυκνος. Οι όζοι που αποδείχθηκαν καλοήθεις, κωδικοποιήθηκαν ως 0= όχι και οι όζοι που αποδείχθηκαν ΗΚΚ κωδικοποιήθηκαν ως 1= ναι.

Από την δοκιμασία ομοιογένειας του δείγματος κατά Kolmogorov-Smirnov, παρατηρούμε ότι τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των όζων του μικρού ΗΚΚ κατά την αρτηριακή και την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ, ακολουθούν την κανονική κατανομή και διέπονται από τους αντίστοιχους κανόνες. (πίνακας 42, 43)

| | Α. Φ. | Kolmogorov-Smirnov | | |
|-----|------------|--------------------|----|------|
| | | Statistic | df | Sig. |
| ΗΚΚ | υπέρπυκνος | ,540 | 57 | ,000 |
| | υπόπυκνος | ,381 | 10 | ,000 |

Πίνακας 42: Δοκιμασία ομοιογένειας του δείγματος του τρόπου απεικόνισης των όζων του ΗΚΚ κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ. b HCC is constant when Αρτηριακή ΑΤ = ισόπυκνος. It has been omitted.

| | Π. Φ. | Kolmogorov-Smirnov | | |
|-----|------------|--------------------|----|------|
| | | Statistic | df | Sig. |
| ΗΚΚ | υπέρπυκνος | ,525 | 19 | ,000 |
| | υπόπυκνος | ,524 | 35 | ,000 |

Πίνακας 43: Δοκιμασία ομοιογένειας του δείγματος του τρόπου απεικόνισης των όζων του ΗΚΚ κατά την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ. b HCC is constant when Πυλαία ΑΤ = ισόπυκνος. It has been omitted.

1. Πώς επηρεάζουν οι φάσεις της ΔΦΕΑΤ και ο συνδυασμός τους στην εμφάνιση του ΗΚΚ

Κατά την γραμμική ανάλυση διασποράς με την δοκιμασία Between-Subjects Effects, υπολογίζοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση ΗΚΚ και ως ανεξάρτητες μεταβλητές την απεικόνισή του κατά την αρτηριακή, την πυλαία φάση και τον συνδυασμό αυτών (πίνακας 44), παρατηρούμε ότι:

Η αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ ($F = 8,57$, $df = 2$, $a = 0,000$) έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απεικόνιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ($a < 0,05 - 0,01$)

Η πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ ($F = 0,521$, $df = 2$, $a = 0,596$) και ο συνδυασμός της αρτηριακής και πυλαίας φάσης ($F = 0,295$, $df = 1$, $a = 0,589$) δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική επίδραση στην απεικόνιση του ΗΚΚ ($a > 0,05$).

Εξαρτημένη μεταβλητή: ΗΚΚ

| Πηγή Διασποράς | Άθροισμα τετραγώνων | df | F | Sig. |
|----------------|---------------------|----|-------|------|
| ΑρτηριακήΑΤ | 1,035 | 2 | 8,570 | ,000 |
| ΠυλαίαΑΤ | ,063 | 2 | ,521 | ,596 |
| ΑρτηριακήΑΤ * | ,018 | 1 | ,295 | ,589 |
| ΠυλαίαΑΤ | | | | |

Πίνακας 44: Δοκιμασία Between-Subjects Effects, για την επίδραση της αρτηριακής φάσης, της πυλαίας φάσης, και τον συνδυασμό αρτηριακής και πυλαίας φάσης της ΔΦΕΑΤ στην απεικόνιση του ΗΚΚ



2. Επίδραση του μεγέθους στην απεικόνιση

Κατά την γραμμική ανάλυση διασποράς βάση της δοκιμασίας Between-Subjects Effects χρησιμοποιώντας σαν σταθερή μεταβλητή το μέγεθος του ΗΚΚ ανεξάρτητες μεταβλητές την εμφάνιση του ΗΚΚ στην αρτηριακή και στην πυλαία φάση (πίνακας 45), προκύπτει ότι:

Η απεικόνιση του ΗΚΚ κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ, δεν επηρεάζεται στατιστικά από το μέγεθος του ΗΚΚ ($F = 0,575$, $df = 1$, $a = 0,451 > 0,05$)

Η απεικόνιση του ΗΚΚ κατά την πυλαία φάση της ΔΦΕΑΤ, δεν επηρεάζεται στατιστικά από το μέγεθος του ΗΚΚ ($F = 0,295$, $df = 1$, $a = 0,589 > 0,05$)

Εξαρτημένη μεταβλητή: Μέγεθος

| Πηγή Διασποράς | Άθροισμα τετραγώνων | df | F | Sig. |
|----------------|---------------------|----|------|------|
| ΑρτηριακήΑΤ | ,336 | 1 | ,575 | ,451 |
| ΠυλαίαΑΤ | ,173 | 1 | ,295 | ,589 |

Πίνακας 45: Δοκιμασία Between-Subjects Effects(b), για την επίδραση της αρτηριακής και πυλαίας φάσης της ΔΦΕΑΤ στην εμφάνιση του ΗΚΚ, ανάλογα με το μέγεθος. b Weighted Least Squares Regression - Weighted by HCC

Κατά την γραμμική ανάλυση διασποράς με την δοκιμασία Between-Subjects Effects, για την επίδραση του μεγέθους του όζου στην εμφάνιση ΗΚΚ (πίνακας 46), παρατηρούμε ότι το μέγεθος του όζου δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απεικόνιση του καρκίνου ($F = 0,357$, $df = 2$, $a = 0,701 > 0,05$)

Εξαρτημένη μεταβλητή: ΗΚΚ

| Πηγή Διασποράς | Άθροισμα τετραγώνων | df | F | Sig. |
|----------------|---------------------|----|------|------|
| Μέγεθος | ,054 | 2 | ,357 | ,701 |

Πίνακας 46: Δοκιμασία Between-Subjects Effects, για την επίδραση του μεγέθους στην εμφάνιση ΗΚΚ.

3. Σύγκριση των ευρημάτων σε σειρά ΔΦΕΑΤ

Για την σύγκριση των ευρημάτων απεικόνισης του ΗΚΚ στην Αρτηριακή Φάση κατά την 1^η και 2^η εξέταση στις 20 περιπτώσεις ασθενών με σειρά ΔΦΕΑΤ, χρησιμοποιήσαμε την δοκιμασία Pearson. Όμοια, έγινε σύγκριση μεταξύ της απεικόνισης του ΗΚΚ στην Πυλαία φάση κατά την 1^η και 2^η εξέταση.

Στον πίνακα 47, η δοκιμασία Pearson σε 20 περιπτώσεις επανελέγχου με ΔΦΕΑΤ, φανερώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική μεταβολή στην απεικόνιση του ΗΚΚ κατά την αρτηριακή φάση στην 1^η και 2^η εξέταση ($r = -0,214$, $df = 18$, $p > 0,001$)

| | Α. Φ. 1 | Α. Φ. 2 |
|-----------------|---------|---------|
| Pearson | | |
| Correlation | 1 | -,214 |
| Sig. (2-tailed) | . | ,365 |
| N | 20 | 20 |
| Pearson | | |
| Correlation | -,214 | 1 |
| Sig. (2-tailed) | ,365 | . |
| N | 20 | 20 |

Πίνακας 47: Δοκιμασία συσχέτισης μεταξύ των ευρημάτων της 1^{ης} και 2^{ης} Α.Φ.

Στον πίνακα 48, η δοκιμασία Pearson σε 20 περιπτώσεις επανελέγχου με ΔΦΕΑΤ, φανερώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική μεταβολή στην απεικόνιση του ΗΚΚ κατά την πυλαία φάση στην 1^η και 2^η εξέταση ($r = -0,82$, $df = 18$, $p > 0,001$)

| | Π. Φ. 1 | Π. Φ. 2 |
|-----------------|---------|---------|
| Pearson | | |
| Correlation | 1 | -,082 |
| Sig. (2-tailed) | . | ,731 |
| N | 20 | 20 |
| Pearson | | |
| Correlation | -,082 | 1 |
| Sig. (2-tailed) | ,731 | . |
| N | 20 | 20 |

Πίνακας 48: Δοκιμασία συσχέτισης μεταξύ των ευρημάτων μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} Π.Φ.



4.Σχέση του μεγέθους των όζων και αποτελέσματος ιστολογικής εξέτασης

Για να ελέγξουμε την σχέση μεταξύ του μεγέθους των όζων και του αποτελέσματος της ιστολογικής εξέτασης, χρησιμοποιήσαμε στην δοκιμασία Between-Subjects Effects, το μέγεθος των όζων σαν εξαρτημένη μεταβλητή και το αποτέλεσμα της ιστολογικής σαν ανεξάρτητη μεταβλητή. Στον πίνακα 49, φαίνεται ότι στις 29 περιπτώσεις, όπου είχαμε ιστολογικό αποτέλεσμα, αυτό δεν εμφάνιζε στατιστικά σημαντική σχέση με το μέγεθος του εξεταζόμενου όζου ($F = 1.059$, $df = 1$, $a = 0, 313$)

Εξαρτημένη μεταβλητή: Μέγεθος

| Πηγή Διασποράς | Άθροισμα τετραγώνων | df | F | Sig. |
|----------------|---------------------|----|-------|------|
| Ιστολογική | ,609 | 1 | 1,059 | ,313 |
| Total | 153,000 | 29 | | |

Πίνακας 49: Δοκιμασία Between-Subjects Effects, για την επίδραση του μεγέθους του όζου στο αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης

Συζήτηση

Στο κίρρωτικό ήπαρ αναπτύσσονται μια σειρά οζωδών σχηματισμών καλοηθών (αναγεννητικοί όζοι), δυνητικά κακοηθών (δυσπλαστικοί όζοι) και κακοηθών (δυσπλαστικοί όζοι με εστίες ΗΚΚ και ΗΚΚ). Η καρκινογένεση στο κίρρωτικό ήπαρ αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία, που για ορισμένους ερευνητές θεωρείται το καλύτερο μοντέλο έρευνας της πολυσταδιακής ογκογένεσης στον άνθρωπο. Τα στάδια των εστιακών οζωδών σχηματισμών που αναπτύσσονται στην κίρρωση, περιλαμβάνουν τον αναγεννητικό όζο, ο οποίος δυνητικά εξελίσσεται σε μακροαναγεννητικό όζο της αδενωματώδους υπερπλασίας, σε άτυπη αδενωματώδη υπερπλασία (δυσπλαστικοί όζοι υψηλής διαφοροποίησης), σε πρώιμο ΗΚΚ (early HCC), σε πρώιμο έκδηλο ΗΚΚ (early advanced HCC) και τελικά σε έκδηλο (overt HCC) και προχωρημένο ΗΚΚ (advanced HCC).

Η αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και κίρρωση, οδηγεί στην ανάγκη της παρακολούθησης των κίρρωτικών ασθενών με την μέτρηση της AFP στον ορό κάθε 3 μήνες και με τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο του ήπατος κάθε 6 μήνες. Ασυμπτωματικοί ασθενείς που παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ΗΚΚ έχουν περισσότερες πιθανότητες να επιδέχονται θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως την μεταμόσχευση του ήπατος και μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σύγκριση με συμπτωματικούς ασθενείς. Ωστόσο, αναφέρεται ότι με τον περιοδικό έλεγχο αυτών των ασθενών δεν επιτυγχάνεται πρώιμη διάγνωση του καρκίνου, πιθανότατα λόγω του είδους της διαγνωστικής προσέγγισης που χρησιμοποιείται.

Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του ήπατος ασθενών με κίρρωση αναδεικνύει πλήθος οζωδών σχηματισμών μικρού μεγέθους, ανεπαρκεί όμως στην ικανότητα αναγνώρισης της ανάπτυξης του μικρού ΗΚΚ. Το 50% των μικρών όζων που αναδεικνύονται με την υπερηχοτομογραφία, δεν αποτελούν ΗΚΚ.⁹⁹ Επιπλέον, η τιμή της AFP δεν εμφανίζεται ιδιαίτερα αυξημένη, σε ασθενείς με μικρού μεγέθους ΗΚΚ. Η μικρή αύξηση της τιμής της δικαιολογείται, άλλωστε, από την υποκείμενη ηπατική νόσο.⁸⁵



Για τον λόγω αυτό, είναι αναγκαία σήμερα, η παρακολούθηση των κιρρωτικών ασθενών με περισσότερο ευαίσθητες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η δυναμική μελέτη του ήπατος με Αξονική Τομογραφία και Μαγνητική Τομογραφία.

Από την δική μας συλλογή περιστατικών ΗΚΚ, φαίνεται ότι η τιμή της AFP, σε μεγάλους όγκους είναι υψηλή, της τάξης των 1000ng/dl. Ωστόσο, στα περιστατικά μικρών ΗΚΚ, αυτή παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, με μέσο όρο 350ng/dl.

Όσον αφορά τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο, συχνά οι όζοι του μικρού ΗΚΚ εμφανίστηκαν ως προβάλλοντες όζοι όταν εντοπίζονται στην περιφέρεια του ήπατος, δίνοντας μία λοβώδη παρυφή στο ήπαρ, η ηχογένειά τους όμως, παραμένει όμοια με αυτή του υπόλοιπου ηπατικού παρεγχύματος. Για τον λόγω αυτό, δείγματα διαδερμικής βιοψίας ή διαδερμικής θεραπευτικής αντιμετώπισης έγιναν υπό την κατεύθυνση του Αξονικού Τομογράφου.

Κατά την δυναμική ΑΤ ή ΜΤ, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αναδεικνύεται ως αγγειοβριθής εξεργασία με ταχεία πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου (wash in) και ταχεία απομάκρυνση του σκιαγραφικού μέσου (wash out). Συχνά παρατηρείται κάψα γύρω από τον όγκο που εμφανίζει καθυστερημένη πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου. Η πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου από τον όγκο του τύπου του «μωσαϊκού», θεωρείται παθολογική. Άλλα απεικονιστικά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία λίπους στον όγκο, αρτηριοπυλαίες αναστομώσεις, θρόμβωση πυλαίων ή ηπατικών φλεβών.¹⁰⁰ Τα χαρακτηριστικά αυτά, απαντώνται στους μεγάλους ηπατοκυτταρικούς καρκίνους. Η απεικόνιση του μικρού καρκίνου συχνά εμπίπτει σε διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα μεταξύ καλοήθων και κακοήθων¹⁰¹ εξεργασιών, που μπορεί να αναπτυχθούν στο κιρρωτικό ήπαρ.

Η Αξονική Τομογραφία πριν την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για την γενική εκτίμηση του ήπατος και του σπλήνα, την παρουσία ασκίτικού υγρού, περιοχικών λεμφαδένων ή περιτοναϊκής διασποράς της νόσου και την προετοιμασία της δυναμικής μελέτης του ήπατος. Περισσότεροι από τους μισούς όζους του μικρού ΗΚΚ της μελέτης (54,7%) απεικονίστηκαν υπόπυκνοι στις απλές τομές της ΑΤ, ενώ ένας όζος απεικονίστηκε υπέρπυκνος. Σύμφωνα με τους Takayasu et al.¹⁰² οι όζοι του ΗΚΚ απεικονίζονται υπόπυκνοι στις απλές τομές της ΑΤ λόγω της λιπώδους διήθησης, που



παρουσιάζουν τα καρκινικά κύτταρα. Οι Kojiro et al. αναφέρουν ότι λιπώδης διήθηση στους όζους του ΗΚΚ εμφανίζεται σε ποσοστό 53%, που συμφωνεί με τα δικά μας ευρήματα.¹⁰³

Ο όζος, που απεικονίζεται υπέρπυκνος στις απλές τομές, μπορεί να εξηγηθεί από την υψηλή περιεκτικότητα συγκέντρωσης σιδήρου, που έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει στους αναγεννητικούς όζου.¹⁰⁴ Αυτοί οι όζοι θεωρείται ότι εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες να περιέχουν στοιχεία κακοήθειας, όπως συμβαίνει στην δική μας περίπτωση, όπου ο όζος αποδείχθηκε ΗΚΚ με την καθήλωση ελαίου κατά την Lipiodol- CT. Ωστόσο, αναφέρεται ότι αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου εμφανίζουν το 25% των αναγεννητικών όζων, ενώ βρήκαμε 1,3% αυτών να αντιστοιχεί σε όζο ΗΚΚ και κανέναν αναγεννητικός όζος της παρούσας μελέτης, δεν απεικονίστηκε υπέρπυκνος στις απλές τομές. Η περίπτωση της ενδοοζιδιακής αιμορραγίας (Liver Neopl..Radiographigs 1996;16) δεν μπορεί να αποκλεισθεί, γιατί ο όζος κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση δεν εμπλουτίζεται με σκιαγραφικό μέσο, παρόλο που απεικονίζεται ομοιογενώς υπέρπυκνος στις απλές τομές.

Συνολικά, το 44% των μικρών όζων και το 45% των μικρών ΗΚΚ, δεν είναι διακριτοί στις απλές τομές (ισόπυκνοι). Επομένως, η διακριτική ικανότητα της απλής ΑΤ ως αναφορά τον μικρό ΗΚΚ, ανέρχεται σε 55%.

Η ευαισθησία της αρτηριακής φάσης της ΔΦΕΑΤ στο δείγμα των περιστατικών μας, υπολογίζεται σε 89,3% για το σύνολο των όζων, που αναπτύσσονται στο κίρρωτικό ήπαρ και σε 88,4% για τον μικρό ΗΚΚ. Μόνο το 8,6% των μικρών ΗΚΚ δεν είναι διακριτά κατά την αρτηριακή φάση αιμάτωσης του ήπατος, ενώ σ' ένα ποσοστό 0,9% των περιπτώσεων αναδεικνύονται ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ως προς την ανάπτυξη κακοήθειας. Παρόλα αυτά, το ποσοστό λάθους, που έγκειται στην απεικόνιση κίρρωτικών όζων είναι σχετικό, αφού και οι όζοι αυτοί είναι δυνητικά κακοήθεις.

Η διαφορική διάγνωση των αγγειοβριθών όζων κατά την αρτηριακή φάση περιλαμβάνει καλοήθεις όζους, όπως το αιμαγγίωμα, αλλά και αγγειοβριθείς μεταστατικές εστίες από νεοπλάσματα, όπως του νεφρού, του μαστού και το μελάνωμα. Στην περίπτωση των κίρρωτικών ασθενών με γνωστή ηπατική νόσο, αγγειοβριθείς όζοι θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από το αιμαγγίωμα, που



όταν έχει μικρό μέγεθος, δεν εμφανίζει πάντα την τυπική κατά την αρτηριακή φάση πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου, από την περιφέρεια προς το κέντρο. Σ' αυτήν την περίπτωση, η παρακολούθηση της εξεργασίας με σειρά ΔΦΕΑΤ ή ο περαιτέρω έλεγχος με Lipiodol- CT μπορεί να λύσει το πρόβλημα, όπως συνέβη στον 48° ασθενή της μελέτης.

- Η ευαισθησία της πυλαίας φάσης στο δείγμα των περιστατικών μας, ανέρχεται στο 72% στο σύνολο των μικρών κίρρωτικών όζων και στο 69,6% για τον μικρό ΗΚΚ. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα για την ανάπτυξη κακοήθειας ανέρχονται σε 2,4% στην πυλαία φάση, ποσοστό υψηλότερο από αυτό της αρτηριακής φάσης.

Όταν ο ασθενής εξετάζεται μόνο κατά την πυλαία φάση, όπου η πλειονότητα των όζων απεικονίζονται υπόπυκνοι (46,7%), η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει μεταστατική νόσο ή άλλα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος, όπως το περιφερικού τύπου χολαγγειοκαρκίνωμα. Στις περιπτώσεις αυτές, την λύση δίνει η διαδερμική βιοψία του όζου. Στην μελέτη αντιμετωπίσαμε ανάλογο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα σε 10 περιπτώσεις που ο συνδυασμός της απεικόνισης κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση αιμάτωσης του ήπατος ήταν υπόπυκνος - υπόπυκνος. Η Lipiodol- CT στους υποαγγειούμενους όζους, συνήθως δεν μπορεί να δώσει λύση στο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Παρόλο που τρεις από τις περιπτώσεις μας καθήλωσαν το ακτινοσκοπικό έλαιο και αποδείχθηκαν ΗΚΚ, η διαδερμική βιοψία του όζου είναι η εξέταση εκλογής για την επιβεβαίωση της φύσης του όζου σ' αυτήν την περίπτωση.

Οι επικρατέστεροι συνδυασμοί της απεικόνισης του μικρού ΗΚΚ κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση απεικόνισης του μικρού ΗΚΚ με την ΔΦΕΑΤ είναι υπέρπυκνος - ισόπυκνος στο 30,4% των περιπτώσεων, υπέρπυκνος - υπόπυκνος στο 27,5% των περιπτώσεων και υπέρπυκνος - υπέρπυκνος στο 21,7% των περιπτώσεων. Παρατηρούμε ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων (79,6%), ο μικρός ΗΚΚ εμφανίζει αυξημένη αρτηριακή παροχή, σε σύγκριση με το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα, ενώ η πυλαία παροχή αίματος στον ΗΚΚ είναι ουσιαστικά μοιρασμένη σε ελαττωμένη, ίση ή σε αυξημένη σε σύγκριση με το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα. Δεν βρήκαμε όζο ΗΚΚ, που να εμφανίζει πυλαία παροχή αίματος στον όζο, χωρίς συνοδό αύξηση της αρτηριακής παροχής αίματος στον

όζο (δηλαδή: υπόπυκνα – υπέρπυκνα ή υπόπυκνα – ισόπυκνα).

Κατά την ΔΦΕΑΤ αναδείχθηκαν 6 καλοήθεις όζοι (8%). Αποτελεί ανεπαρκή μέθοδο στην ανάδειξη καλοηθών κίρρωτικών όζων, γιατί στηρίζεται στην αιμοδυναμική μεταβολή και συμπεριφορά των όζων και όχι σε παθολογοανατομική. Οι καλοήθεις κίρρωτικοί όζοι συμπεριφέρονται αιμαδυναμικά, όπως το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα. Στις περιπτώσεις διαφοροποίησης της συμπεριφορά τους, αυτή ερμηνεύεται από την βαριά ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος ή την παρουσία αρτηριοπυλαίων αναστομώνσεων, που συμβαίνουν στο ήπαρ με πυλαία υπέρταση.

Η ποικιλία στην απεικόνιση των μικρών ΗΚΚ, πιθανά να αντιπροσωπεύει τα στάδια εξέλιξης του δυσπλαστικού όζου σε δυσπλαστικό όζο με εστίες ΗΚΚ, τον πρώιμο ΗΚΚ και τελικά τον έκδηλο ΗΚΚ. Επιπλέον, αντικατοπτρίζει τις αγγειακές μεταβολές που συμβαίνουν σε ένα κίρρωτικό όζο κατά την εξέλιξή του σε ΗΚΚ. Αναφέρεται η ανάπτυξη νεοαγγείωσης σ' έναν όζο ΗΚΚ ενώ ακόμα διατηρεί την φυσιολογική του αιμάτωση από την πυλαία φλέβα. Με την εξέλιξη του ΗΚΚ, αρχίζει η θρόμβωση των κλάδων της πυλαίας φλέβας, που αιματώνουν τον όζο. Έχει διαπιστωθεί ότι η αρτηριακή παροχή σ' έναν ηπατοκυτταρικό καρκίνο αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος και τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, ενώ η παροχή από την πυλαία φλέβα ελαττώνεται κατά τα πρώιμα στάδια της ηπατοκαρκινογένεσης και σχεδόν εξαφανίζεται στο επίπεδο του μικρού ΗΚΚ. Στους ηπατικούς όζους στο κίρρωτικό ήπαρ, όσο αυξάνει η αρτηριακή παροχή τόσο ελαττώνεται η πυλαία αιμάτωση του όζου και τόσο ο βαθμός κακοήθειας αυξάνει. Σύμφωνα με τους Matsui et al. η ενδοζυδιακή πυλαία αιμάτωση ελαττώνεται, όσο ο βαθμός κακοήθειας μιας βλάβης αυξάνεται.

Η διαφοροποίηση στην απεικόνιση των μικρών ΗΚΚ σχετίζεται και με την παθοφυσιολογία της αιματικής ροής. Σημαντικό ρόλο παίζουν φυσιολογικές και παθολογικές επικοινωνίες αγγείων, π.χ. όταν υπάρχει απόφραξη ενδοηπατικού κλάδου της πυλαίας φλέβας, αυξάνεται η αρτηριακή παροχή διαμέσου του περιχολλαγγειακού τριχοειδικού δικτύου, εφ' όσον η ηπατική αρτηρία είναι ανέπαφη. Σε περίπτωση απόφραξης ηπατικής φλέβας, η ηπατική αρτηρία αποτελεί το μοναδικό αγγείο αιμάτωσης του ήπατος και η πυλαία φλέβα αποτελεί αποχετευτικό αγγείο. Η αιματική παροχή των όγκων του ήπατος γίνεται από την



ηπατική αρτηρία. Ωστόσο, δυσπλαστικοί όζοι και πρώιμος ηπατοκυτταρικός καρκίνος αιματώνονται τόσο από την ηπατική αρτηρία, όσο και από την πυλαία φλέβα. Αποχετευτικά αγγεία σε μεταστατικούς όγκους του ήπατος είναι πάντα ηπατική φλέβα, ενώ στο ΗΚΚ είναι η κυρίως πυλαία φλέβα. Η σκέψη της παρουσίας «μη πυλαίων» σπλαχνικών αγγείων αιμάτωσης τμημάτων του ήπατος, βοηθά στην κατανόηση της ύπαρξης τμημάτων του ήπατος που δεν συμμετέχουν στην διάχυτη λιπώδη διήθηση, ή την εντοπισμένη λιπώδη διήθηση σε συγκεκριμένα τμήματα του ήπατος. Οι περισσότερες αποχετευτικές φλέβες των κοιλιακών οργάνων εκβάλουν στο ήπαρ διαμέσου της πυλαίας φλέβας. Ωστόσο, κάποιες φλέβες εκβάλλουν απευθείας στο ήπαρ αιματώνοντας τμήματα ήπατος αντί της πυλαίας φλέβας. Η κυστική φλέβα από την χοληδόχο κύστη, το παραχολαγγειακό σύστημα από την κεφαλή του παγκρέατος, 12/δάκτυλο και πυλωρό καθώς και η επικουρική γαστρική φλέβα αποτελούν σημαντικούς μη πυλαίους σπλαχνικούς κλάδους. Η γνώση αυτών των παραλλαγών στην αγγείωση του ήπατος είναι απαραίτητη στο πεδίο της δυναμικής μελέτης του ήπατος για την αποφυγή ψευδών περιοχών.

Οι ηπατικοί όγκοι αιματώνονται από την ηπατική αρτηρία. Εξαίρεση στον κανόνα παρατηρείται στα περιφερικά τμήματα ηπατικών μεταστάσεων και στο μη καψικό ηπάτωμα, καθώς και σε ποικίλες οζώδεις περιοχές του κίρρωτικού ήπατος, όπου η διαδικασία της καρκινογένεσης προς ΗΚΚ βρίσκεται σε εξέλιξη.

Βρήκαμε ότι το μέγεθος των όζων μικρότερων σε διάμετρο των 3cm, δεν επηρεάζει τον τρόπο απεικόνισης του ΗΚΚ στην αρτηριακή και πυλαία φάση. Επιπλέον, το μέγεθος του όζου δεν σχετίζεται με το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με διεθνείς παρατηρήσεις όπου το μέγεθος του όζου δεν αντικατοπτρίζει στον βαθμό κακοήθειας ενός όζου.

Η απεικόνιση του τύπου «όζος εντός όζου» αποτελεί μια ιδιαίτερη απεικόνιση, που παρατηρήθηκε σε συχνότητα 17,4% στο υλικό μας και βιβλιογραφικά, αντιστοιχεί στον πρώιμα προχωρημένο ΗΚΚ (early advanced HCC). Μόνο σε μία περίπτωση μπορέσαμε να αποδείξουμε την ανάπτυξη ΗΚΚ σε δυσπλαστικό όζο, όπου ιστολογικά εξετάστηκε ολόκληρος ο όζος μετά από μεταμόσχευση. Στις υπόλοιπες 11 περιπτώσεις μας, λήφθηκε ιστοτεμάχιο κατευθυνόμενης βιοψίας, όπου δύσκολα μπορεί να αναγνωρισθεί αυτή η οντότητα.



Εννέα από της 12 περιπτώσεις «όζου εντός όζου» είχαν διάμετρο μεταξύ 2 και 3cm, ενώ μόνο 3 περιπτώσεις είχαν διάμετρο μικρότερη των 2cm. Ωστόσο, σε όλες της περιπτώσεις, όπου εμφανίστηκε ο τύπος του εμπλουτισμού «όζος εντός όζου», το αποτέλεσμα ήταν ανάπτυξη κακοήθειας και θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε την απεικόνιση αυτή παθολογική.

Από τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων του ήπατος, συμπεραίνουμε ότι η ευαισθησία της ΔΦΕΑΤ στην ανίχνευση του μικρού ΗΚΚ είναι 61%.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα, είναι σαφές ότι η αρτηριακή φάση είναι εκείνη, που παρέχει τις περισσότερες πληροφορίες για την ανάπτυξη μικρού ΗΚΚ. Το γεγονός αυτό, αποδεικνύεται και στατιστικά καθώς η απεικόνιση του μικρού ΗΚΚ εξαρτάται σημαντικά από την αρτηριακή φάση ($\alpha < 0,05 - 0,01$).

Βάση αυτών των παρατηρήσεων, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο έλεγχος του ήπατος στους κιρρωτικούς ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με ΔΦΕΑΤ κατά τον πρώτο απεικονιστικό έλεγχο, ενώ στην συνέχεια για τον έλεγχο ανάπτυξης ΗΚΚ αρκεί η ΑΤ με απλές τομές και η ελικοειδής αξονική τομογραφία κατά την αρτηριακή φάση της χορήγησης σκιαγραφικού μέσου. Με το πρωτόκολλο αυτό ελέγχου των κιρρωτικών ασθενών, χωρίς να στερούμαστε πληροφορίες σχετικά με την απεικόνιση των όζων, επιτυγχάνουμε μείωση της δόσης της ακτινοβολίας, που δέχεται ο ασθενής και ταχύτερο χρόνο εξέτασης. Επιπλέον, με τον τρόπο αυτό εξέτασης δεν απαιτούνται ταχύτατοι, τελευταίας τεχνολογίας Αξονικοί Τομογράφοι για τον έλεγχο των κιρρωτικών ασθενών.

Τέλος, όταν υπάρχει ισχυρή κλινική ένδειξη και η ΔΦΕΑΤ αναδεικνύει μικρούς όζους, που δεν εμπίπτουν στους συνδυασμούς υπόπυκνος – υπέρπυκνος και υπόπυκνος – ισόπυκνος, θα πρέπει να προχωρούμε σε θεραπευτική αντιμετώπιση ΗΚΚ, παρακάμπτοντας άλλες μεθόδους επιβεβαίωσης του καρκίνου.



Συμπεράσματα

1. Η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στους κίρρωτικούς ασθενείς στον υπό μελέτη πληθυσμό είναι 21%.
2. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης του ΗΚΚ είναι τα 59,6 χρόνια στους άνδρες, τα 63 χρόνια στις γυναίκες και τα 60,2 χρόνια και για τα δύο φύλλα.
3. Ο μέσος όρος του αριθμού των μικρών ΗΚΚ, που αναπτύσσονται στο κίρρωτικό ήπαρ, είναι 1,9 ανά ασθενή.
4. Η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη δεν παρουσιάζει αύξηση λόγω της ανάπτυξης μικρού ΗΚΚ.
5. Η διακριτική ικανότητα της μεθόδου αφορά όζους διαμέτρου τουλάχιστον 0.6cm.
6. Η ευαισθησία της ΑΤ στις τομές πριν την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, στην ανίχνευση του μικρού ΗΚΚ ανέρχεται σε 45%.
7. Η ευαισθησία της αρτηριακής φάσης της ΔΦΕΑΤ στην ανίχνευση μικρών ΗΚΚ, ανέρχεται στο 88,4%.
8. Η ευαισθησία της πυλαίας φάσης στην ανίχνευση του μικρού ΗΚΚ ανέρχεται στο 69,6%.
9. Ο επικρατέστερος συνδυασμός απεικόνισης του μικρού ηπατοκυτταρικού καρκίνου κατά την ΔΦΕΑΤ είναι εκείνος, που εμφανίζεται υπέρπυκνος στην αρτηριακή φάση και υπόπυκνος στην πυλαία φάση (30,4% των ΗΚΚ), ενώ 2^{ος} σε συχνότητα συνδυασμός είναι εκείνος που εμφανίζεται υπέρπυκνος στην αρτηριακή φάση και δεν διακρίνεται (ισόπυκνος) στην πυλαία φάση (27,5%) και 3^{ος} σε συχνότητα εμφανίζεται ο συνδυασμός υπέρπυκνος στην αρτηριακή και πυλαία φάση (21,7%).
10. Κανένας από τους όζους του ΗΚΚ δεν εμφάνισε κατά την ΔΦΕΑΤ τον συνδυασμό: υπόπυκνος – ισόπυκνος και υπόπυκνος – υπέρπυκνος.
11. Η εικόνα του «όζου εντός όζου» εμφανίστηκε στο 17,4% των μικρών ΗΚΚ και μπορεί να θεωρηθεί παθογνωμονική της ανάπτυξης ΗΚΚ σ' έναν κίρρωτικό όζο. (ECR 2002, Esgar 2003)



12. Η απεικόνιση του μικρού ΗΚΚ κατά την ΔΦΕΑΤ δεν επηρεάζεται από το μέγεθός του.
13. Τα ποσοστά λάθους στην διάγνωση του ΗΚΚ και καλοήθους βλάβης σ' ένα κίρρωτικό ήπαρ, ανέρχεται σε 0,9%
14. Η απεικόνιση του ΗΚΚ σχετίζεται με την εμφάνισή του κατά την αρτηριακή φάση της ΔΦΕΑΤ, ενώ δεν σχετίζεται με την εμφάνισή του κατά την πυλαία φάση και τον συνδυασμό αρτηριακής και πυλαίας.
15. Η αρτηριακή φάση αποδεικνύεται καθοριστική στην ανίχνευση του μικρού ΗΚΚ και αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον συστηματικό έλεγχο ασθενών με κίρρωση.



Εικόνες



Εικ.1: Κιρρωτική απεικόνιση του ήπατος,, χωρίς σκιαγραφικό μέσο: διόγκωση του αριστερού λοβού, ρικνός δεξιός λοβός, πολυλοβωτή περιφέρεια, ασκτικό υγρό και σπληνομεγαλία



Εικ.2: Διάνοιξη της ομφαλικής φλέβας και οισοφαγογαστρικοί κιρσοί , ως αποτέλεσμα πυλαίας υπέρτασης. Στην περιφέρεια του Α.Λ. αναδεικνύεται μικρός όζος ΗΚΚ



α.



β.

Εικ.3: Αρτηριοφλεβική επικοινωνία α. Αρτηριακή φάση: τριγωνική περιοχή στην περιφέρεια του Δ.Α. με την ευρεία βάση του προς την περιφέρεια του ήπατος, που εμπλουτίζεται με σκιαγραφικό μέσο, β. Πυλαία φάση αιμάτωσης: η περιοχή αποκτά την ίδια πυκνότητα με το υπόλοιπο ήπαρ



Εικ.4:

Ανάπτυξη αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, λόγω παρουσίας όγκου σε κεντρικότερη θέση

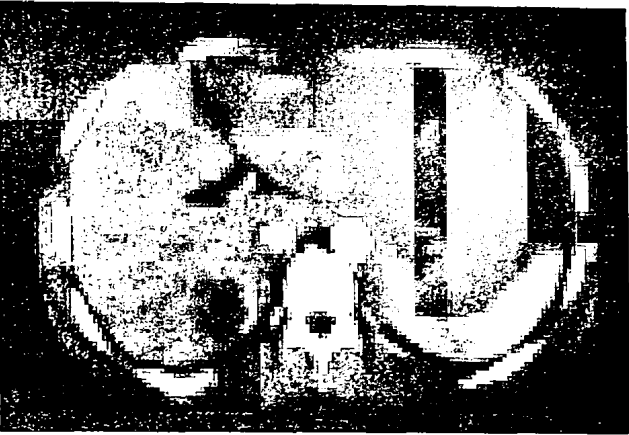


α

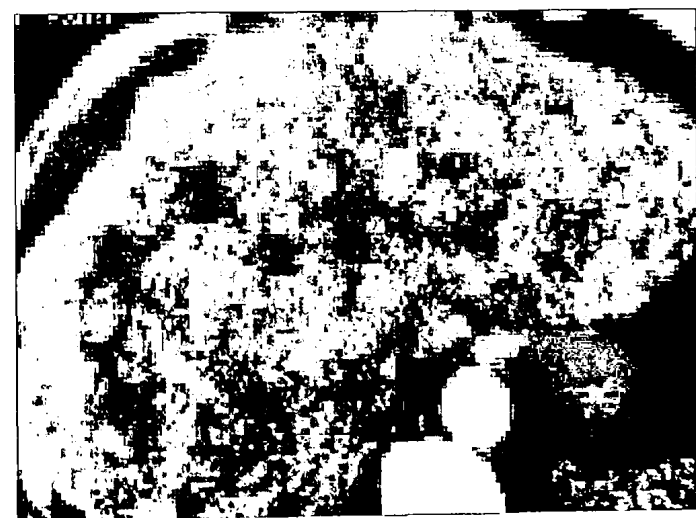
Εικ.5: Μεγάλο ΗΚΚ α. ανομοιογενείς εμπλουτισμός του όγκου στην αρτηριακή φάση β. ο όγκος γίνεται υπόπυκνος στην πυλαία φάση, με κάψα

β





*Εικ.6: Τυπικός εμπλουτισμός
αιμαγγειώματος, σταδιακά
από την περιφέρεια (α) προς
το κεντρο (β)*



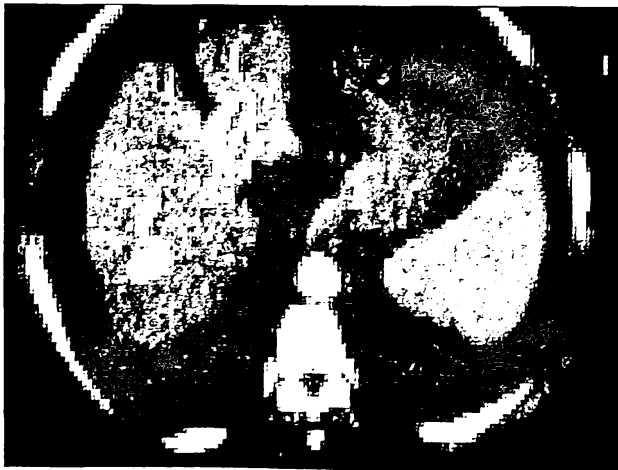
*Εικ.7: Πολυζώδης
τύπος ΗΚΚ, οι όζοι
εμπλουτίζονται κατά
την αρτηριακή φάση
αιμάτωσης του
ήπατος*



Εικ.8: Διάχυτος τύπος ΗΚΚ, ανομοιογενής εμπλουτισμός στον Δ.Α.Η στην αρτηριακή φάση



Εικ.9: Διάχυτος τύπος ΗΚΚ, που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα του Δ.Α. εμπλουτίζεται κατά την αρτηριακή φάση. Θρόμβωση δεξιού κλάδου πυλαίας φλέβας



Εικ.10: Νεοπλασματικός θρόμβος στην πυλαία φλέβα, μικρό ΗΚΚ στον Δ.Α.Η.



*Εικ.11: Θρόμβος στην
κάτω κοίλη φλέβα*



*Εικ.12: Περιτοναϊκή
διασπορά από ΗΚΚ*



*Εικ.13:
Ιστολογικό παρασκεύασμα
ΗΚΚ σε έδαφος κίρρωσης*





Εικ.14:
Πρώιμος αρτηριακός
εμπλουτισμός ΗΚΚ στον
Α.Α.Η



α.

Εικ.15: Δύο υπόπυκνοι όζοι
στο κίρρωτικό ήπαρ (α),
εμπλουτίζονται κατά την
αρτηριακή φάση (β)



β.

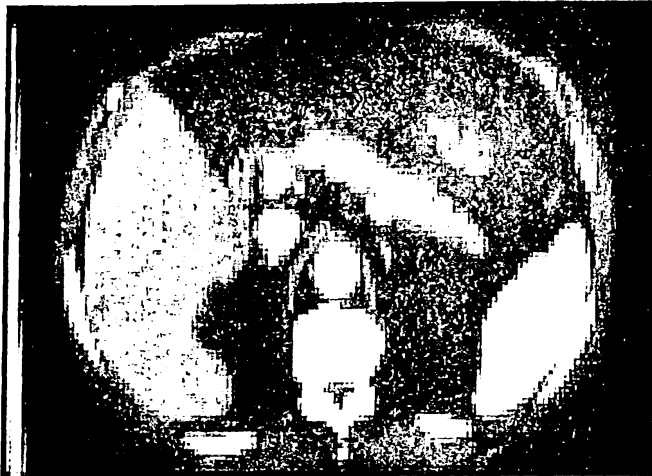


α.



β.

Εικ.16: Μικρό ΗΚΚ με ομοιογενή εμπλουτισμό στην αρτηριακή φάση (α), τον οποίο διατηρεί στην πυλαία (β)



Εικ.17: ΗΚΚ εμπλουτίζεται και διακρίνεται μόνο στην πυλαία φάση



α.

Εικ.18: Υπέρπυκνος όζος στην αρτηριακή φάση (α), ισοπεδώνεται στην πυλαία φάση (β)



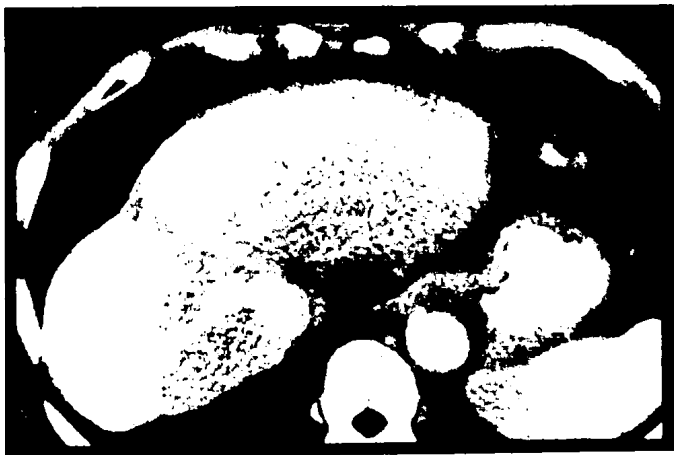
β.



*Εικ.19: Υπόπυκνος όζος στον Α.Α.Η.
σε όλες τις φάσεις*



α.



β.

*Εικ.20:
ΗΚΚ στον ΑΑΗ, υπέρπυκνος
στην αρτηριακή φάση (α).
Στην πυλαία φάση (β) είναι
ισόπυκνος με το υπόλοιπο
ήπαρ*



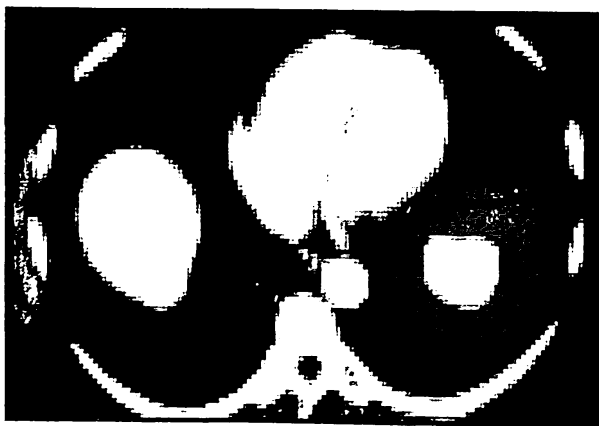
Εικ.21:
Εμπλουτισμός ΗΚΚ του
τύπου "όζος εντός όζου"

α



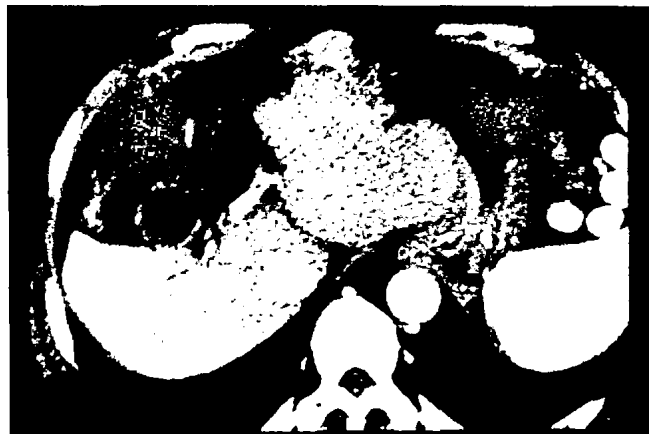
Εικ.22: Εμπλουτισμός του
τύπου "όζος εντός όζου" στην
αρτηριακή φαση για δύο
διαφορετικά περιστατικά(α,β)

β





α

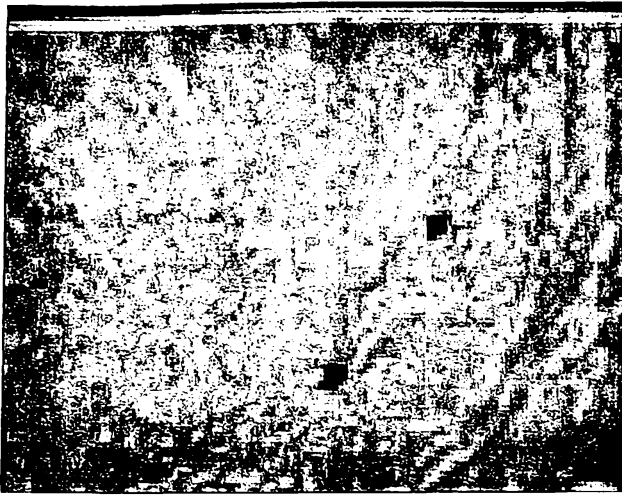


β



Εικ.23: ΗΚΚ με εμπλουτισμό του τύπου "όζος εντός όζου" στην αρτηριακή φάση (α), ισοπεδώνεται στην πυλαία φάση (β)

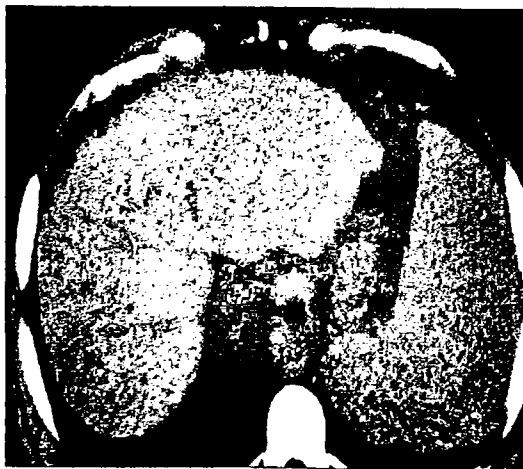
Εικ.24: Εμπλουτισμός του τύπου "όζος εντός όζου"



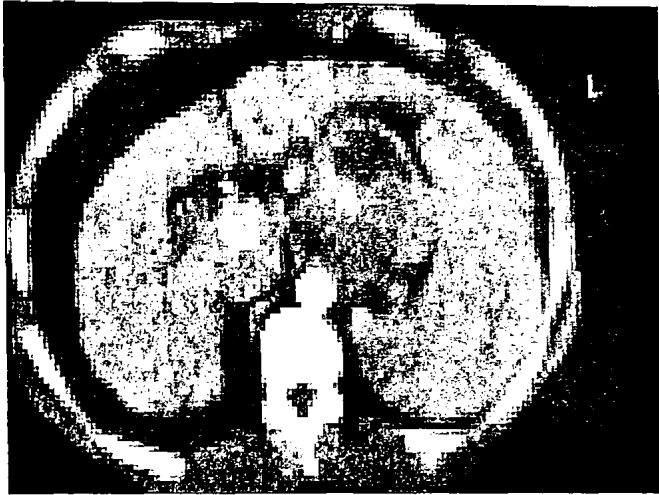
Εικ.25:
Ιστολογικό παρασκεύασμα
ΗΚΚ με εμπλουτισμό του
τύπου "όζος εντός όζου"



Εικ.26: Lipiodol CT σε πολλαπλούς όζους ΗΚΚ



Εικ.27: Κατακράτηση
lipiodol σε μικρό ΗΚΚ



Εικ.28:

*Αναγεννητικός όζος
στον κερκοφόρο λοβό
εμπλουτίζεται στην
αρτηριακή φάση.
Αποδείχθηκε μετά
από μεταμόσχευση*

Βιβλιογραφία

1. "Στοιχεία ανατομικής του ανθρώπου" Β. Μ. Πολυζώνης 1987
2. "Imaging in liver disease" K. Takayasu and K. Okuda; Oxford edit. 1997
3. "Pathology of the Liver" MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC in 3rd edit. Edinburgh: Churchill Livingstone 1994
4. "Blood flow relation between hepatic artery and portal vein" Ternberg JL, Butcher HR *Science* 1965; 150: 1030-1031
5. "Spontaneous intrahepatic vascular shunts" Michael J. Lane, R. Brooke Jeffrey, Jr. and Douglas S. Katz. *AJR* 2000; 174:125-131
6. "Proximal arterioportal shunting associated with Hepatocellular carcinoma: Features revealed by dynamic helical CT" Jeon-Hor Chen, Jye-Wen Chai, Chun-Lin Huang Hao-Chun Hung, Wu-Chung Shen, San-Kan Lee *AJR* 1999; 172:403-407
7. "Primary tumors of the liver and bile ducts" Baron R. *Imaging in oncology, vol. 1, 1st edit St. Luis: Mosby Year Book* 1998; 169-177
8. "Liver neoplasms and tumor like conditions" P. B. Ros, Y. Menu, V. Vilgrain, K. J. Mortele, B. Terris *European Radiology* 2001; 11(suppl.2): 145-165
9. "Hepatic Imaging" Pablo R. Ros *The Radiologic Clinics of North America* March 1998; vol. 36, No 2



10. **“Αιτιολογία και επιδημιολογία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου”** Α. Ηλίας
Πρακτικά 19^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 1999
11. **“Pathophysiology of portal hypertension”** Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernandez M, Garcia- Pagan JC *Gastroenterology Clinics of North America 1992; 21:1-14*
12. **“Hepatocellular Carcinoma: Global Epidimiology”**Tabor E. *Dig Liver Dis 2001; 33: 115-117*
13. **“Rising incidence of Hepatocellular carcinoma in the United States”** El-Serag HB, Mason AC *N Engl J Med 1999; 86: 799-804*
14. **“Barometer of cirrhotic liver disease at US”** Lafortune et al. *Radiology 1998; 206:155-160*
15. **“Epidemiology of Hepatocellular carcinoma”** El- Serag HB *Clin Liver Dis 2001; 5:87-107*
16. **“Hepatocellular carcinoma”**E. A. Akriviadis, J. M. Llovet, S. C. Efremidis, D. Shouval, R. Canelos, B. Ringe; W. C. Meyers *British Journal of Surgery, 1998; 85: 1319- 1331*
17. **“Computed Body Tomography with MRI correlation”**Lee, Sagel, Stanley, Heiken in 3rd edition; vol. 1, edit. Lippincott- Raven.
18. **“Hypertransaminasemia en el curso de una hemorragia digestive alta por varices esofagicas en pacientes cirroticos. Su association con el carcinoma hepatocelular”** Llach J, Teres J, Garcia-Pagan JC, Calvet X, Saperas E, Rodes *J Gastroenterol Hepatol 1988;11: 273-275*
19. **“High prevalence and prognostic significance of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis”** Navasa M, Moitinho E, Llovet JM, Bataller R, Rodriguez-Iglesias MP, Castells A *Gastroenterology 1995; 108(suppl): 1132A*



20. **“High incidence of Hepatocellular carcinoma in Catalonia”** Bruix J, Bru C, Perich X, Bianchi L, Gelabert R, Molina R. *J Hepatol* 1987; 5:100
21. **“Risk factors for Hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease”** Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. *N. Engl J Med* 1993; 328: 1797-1801
22. **“Integration of Hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and Hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and postmortem tissue specimens”** Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC *N Engl J Med* 1981; 305:1067-73
23. **“Προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις του ήπατος. Παθολογοανατομική προσέγγιση”** Π. Χυτήρογλου. *Μετεκπαιδευτικά θεματικά σεμινάρια 19^ο Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 1999*
24. **“Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to Hepatocellular carcinoma”** Tadatoshi Takayama et al. *Lancet* 1990; 336: 1150-53
25. **“Macroregenerative nodules and Hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis”** N.D. Theise, M. Schwartz, C. Miller, S.N. Thung *Hepatology*; 1992, vol. 16, No. 4; 949-955
26. **“Incidence and diagnostic features of macroregenerative nodules vs. small Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers”** L. Ferrell, Teresa Wright, John Lake, John Roberts, and Nancy Ascher. *Hepatology* 1992; vol.16, No. 6, 1372-1381
27. **“Dysplastic nodules: a new term for premalignant hepatic nodular lesions”** Tsung- The Wu et al. *Radiology* 1996; 201: 21- 22
28. **“Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study”** M. Borzio, S. Bruno, M.

Roncalli, G. C. Mels, G. Ramella, F. Borzio, G. Leandro, E. Servida, M. Podda
Gastroenterology 1995; 108: 812- 817

29. "Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small Hepatocellular carcinomas" F. Mion, L. Grozel, O. Boillot, P. Paliard, F. Berger
Gastroenterology 1996; 111:1587-1592

30. "Προκαρκινικές αλλοιώσεις ήπατος. Κλινική προσέγγιση" Θ. Βασιλειάδης. Μετεκπαιδευτικά θεματικά σεμινάρια 19^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, Θεσσαλονίκη 1999

31. "The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation" S.C.Efremidis, Pr. Hytioglou
European Radiology 2002; 12: 753-764

32. "Liver hyperplasia, hypertrophy and atrophy: clinical relevance" Hadjis NS, Blumgart LH In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver and biliary tract. New York, NY: Churchill Livingstone, 1987; 61-71*

33. "Clinical aspects of liver atrophy" Hadjis NS, Blumgart LH. *J Clin Gastroenterol 1989; 11:3-7*

34. "Progress in Hepatology ' 94" G. Tiniakos. *European Association for the study of the Liver (EASL) BETA Medical Publishers Ltd 1994*

35. "Terminology of nodular Hepatocellular lesions" International Working Party
Hepatology 1995; 22: 983- 993

36. "Extrahepatic metastases of Hepatocellular Carcnoma" S. Katyal, J. Oliver, M. S. Petron, J. V. Ferris, B. S. Carr, R. L. Baron
Radiology 2000; 216: 698- 703

37. "Pathology of small Hepatocellular carcinoma; a proposal for a new gross classification" Toshio Kanai, Setsuo Hirohashi, Melissa P. Upton, Masayuki Noguchi, Kiyozo Kishi, Masatoshi Makuuchi, Susumu Yamasaki,



Hiroshi Hasegawa, Kenichi Takayasu, Noriyuki Moriyama, Yukio Shimosato
Cancer 60:810-819, 1987

38. "Imaging in the diagnosis, staging, treatment and surveillance of Hepatocellular Carcinoma" J.Szklaruk, P. M. Silverman, Ch. Charnsangavej
AJR 2003; 180:441-445

39. "Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis" Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al
Gastroenterology 1986; 90:289-298

40. "Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment" Okuda K, Ohtsuki T, Obata M, et al
Cancer 1985; 56:918-928

41. "Improved survival with screening for Hepatocellular carcinoma" Linda Wong, Whitney Limm, Richard Severino, Livingston Wong
Liver Transplantation May 2000; 6,3:320-325

42. "Liver transplantation for Hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival" F.Y. Yao, L. Ferrell, N.M. Bass, J.J. Watson, P. Bacchetti, A. Venook, N.L. Ascher, J.P. Roberts
Hepatology 2001; 33:1394-1403

43. "Hepatocellular carcinoma: a prime indication for living donor liver transplantation" Gondolesi G, Munoz L, Matsumoto C, Fishbein T, Sheiner P, Emre S, Miller C, Schwartz ME
J Gastrointest Surg 2002 Jan-Feb; 6(1):102-7

44. "Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early Hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation" J.M. Llovet, J. Fuster, J. Bruix
Hepatology 1999; 30:1434-1440

45. "Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success- results from a liver transplantation center" T.J. Vogl,



M. Trapp, H Schroeder, M. Mack, A. Schuster, J. Schmitt, P. Neuhaus, R. Felix
Radiology 2000; 214:349-357

46. "Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications and when to worry" J. Gates, G. Hartnell, K.E. Stuart, M.E. Clouse *Radiographics 1999; 19:399-414*

47. "Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial"

48. "Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma" K.

Takayasu, S. Arii, N. Matsuo, M. Yoshikawa, M. Ryu, K. Takasaki, M. Sato, N. Yamanaka, Y. Shimamura, M. Ohto *AJR 2000; 175:699-704*

49. "The experimental and clinical studies of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) under ultrasonography for Hepatocellular carcinoma" Fujimoto T. *Acta Radiol Jpn 1998; 29:52-59*

50. "Small Hepatocellular carcinoma: percutaneous ethanol injection - results in 23 patients" Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, et al *Radiology 1988; 168:313-317*

51. "The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions" Luigi Solbiati, Massimo Tonolini, Luca Cova, S. Nahum Goldberg *European Radiology 2001; vol.11, suppl. 3*

52. "Dynamic CT densitometry of hepatic tumors" Araki T, Itai Y, Furui S, Tasaka A. *AJR 1980; 135: 57-65*

53. "Improved diagnosis of hepatic perfusion disorders: Value of hepatic arterial phase imaging during helical CT" Sergi Quiroga, MD, Carmen Sebastia, MD, Esther Pallisa, MD, Eva Castella, MD, Mercedes Perez-Lafuente, MD, Agusti Alvarez-Castells, MD *Radiographics 2001; 21:65-81*



54. **“Dysplastic nodules in Liver cirrhosis: evaluation of hemodynamics with CT during arterial portography and CT Hepatic arteriography”** Jae Hoon Lim, Jae Min Cho, Eung Yeop Kim, Cheol Keun Park *Radiology* 2000; **214:869-874**
55. **“Neoangiogenesis and sinusoidal “capillarization” in Dysplastic nodules of the liver”** Young Nyun Park, Chang-Pei Yang, Geraldo J. Fernandez, Olcay Cubukcu, Swan N. Thung, Neil D. Theise *Am J Surg Pathol* 22(6): **656-662, 1998**
56. **“Etudes anatomiques et chirurgicales”** Couinaud C, *Paris: Masson 1957*
57. **“Anatomy of the right anterosuperior area (segment 8) of the liver: Evaluation with helical CT during arterial portography”** Akihiro Cho, MD, Shinichi Okazumi, MD, Wataru Takayama, MD, Akihiko Takeda, MD, Koutaro Iwasaki, MD, Sinichi Sasagawa, MD, Tshiyuki Natsume, MD, Tuguaki Kono, MD, Takenori Ochiai, MD, Munemasa Ryu, MD. *Radiology* 2000; **214: 491-495**
58. **“Prognostic significance of arterial phase CT for prediction of response to transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma”** Katayal S, Oliver H.J, Peterson S.M, Chang J.P, Baron L.R, Carr I.B. *AJR*2000; **175:1665-1672**
59. **“Spiral CT during arterial portography”** A.R. Lupetin ,MD, Barbara A. Cammisa, RT, Irwin Beckman, DO, Nilima Dash, MD, Maroon B. Kboury, MD, Paul M. Kiproff, MD, Randal S. McKenzie *Radiographics* 1996; **16: 723-743**
60. **“Determination of optimal time window for liver scanning with CT during arterial portography”** Osw. Graf et al. *Radiology* 1994; **190: 43-47**
61. **“Helical CT protocols for the abdomen and pelvis: A survey”** Martin O’ Malley, Elkan Halpen, Peter R. Muller, G. Scott Gazelle *AJR* 2000; **175:109-113**

62. **"Timing of parenchymal enhancement on dual phase dynamic helical CT of the liver: How long does the hepatic arterial phase predominate?"**M. Gena Frederick, Brian L. McElaney, Amy Singer, Kil Sun Park, Erik K. Paulson, Shaun G. McGee, Rendon C. Nelson *AJR* 1996; 166:1305-1310
63. **"Dual phase Hepatic CT: Influence of scanning direction on liver attenuation"**E. O' Riordan, S. M. Craven, D. Wilson, P. J. Robinson *AJR* 2000; 174: 1417- 1421
64. **"Effects of injection rates of contrast material on Arterial phase Hepatic CT"**Tonsok Kim, Takamichi Murakami, Satoru Takahashi, Kyo Tsuda, Kaname Tomoda, Yoshifumi Narumi, Hiromichi Oi, Hironobu Nakamura. *AJR* 1998; 171: 429-432
65. **"Helical CT of the liver: Value of an early hepatic arterial phase"**V.M.Bonaldi, P.M.Bret, C.Reinhold, M.Atri *Radiology* 1995; 197: 357- 363
66. **"Detection of focal liver lesions at biphasic spiral CT: randomized double blind study of the effect of iodine concentration in contrast materials"** Enrique Lopez Hänninen, MD, Thomas J.Vogl, MD, Rainer Felfe, MD, Wasilios Pegios, MD, Jörn Balzer, MD, Wolfram Clauss, MD, Ronald Felix, MD *Radiology* 2000; 216: 403-409
67. **"Dual phase helical CT of the liver: Value of arterial phase scans in the detection of small (≤ 1.5 cm) malignant hepatic neoplasms"**Michael D. Hollet, R. Brooke Jeffrey, Matilde Nino-Murcia, Mark J. Jorgensen, Dale P. Harris *AJR* 1995; 164: 879-884
68. **"Hepatocellular carcinoma: Evaluation with biphasic, contrast enhanced helical CT"**R. Baron et al. *Radiology* 1996; 199: 505-511
69. **"Nodular Hepatocellular carcinomas: Detection with arterial-, portal-, and delayed- phase images at spiral CT"** Geum Ju Hwang, Myeong-Jin Kim, Hyung Sik Yoo, Jong Tae Lee *Radiology* 1997; 202:383- 388



70. **“Liver neoplasms: Diagnostic pitfalls in cross sectional imaging”**
Katsuyoshi Ito, MD et al. *Radiographics* 1996; 16: 273- 293

71. **“Early advanced Hepatocellular carcinoma: Evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation”** Th. Winter et al. *Radiology* 1994; 192: 379-387

72. **“Changes in contrast enhancement of Hepatocellular carcinoma and liver: Effect of temporary occlusion of a hepatic vein evaluated with spiral CT”** Satoru Murata, Yaji Itai, Mitsuo Satake, Mikio Asato, Hisashi Kobayashi, Nobuko Eguchi, Noriyuki Moriyama *Radiology* 1997; 202: 715- 720

73. **“Focal Liver lesions: Characterization with triphasic spiral CT”**
Maarten S. van Leeuwen, Jos Noordzij, Michiel A. M. Feldberg, Adriaan H. Hennipman, Heleen Doornewaard *Radiology* 1996; 201: 327- 336

74. **“Fatty metamorphosis in Hepatocellular carcinoma: Radiologic features in 10 cases”** Jun Yoshikawa, Osamu Matsui, Tsutomu Takashima, Masahiro Ida, Tsuyoshi Takanaka, Isao Kawamura, Kiyoshi Kakuda, Samon Miyata *AJR* 151: 717- 720, October 1988

75. **“Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: Distinction based on blood supply”** Osamu Matsui, Masumi Kadoya, Jun Yoshikawa, Tsutomu Takashima, Yasuni Nakanuma, Masashi Unoura, Kenichi Kobayaahi, Ryohei Izumi, Masahiro Ida, Kiyohide Kitagawa *Radiology* 1991; 178: 493- 497

76. **“Infracted regenerative nodules in Cirrhosis: CT and MR Imaging findings with pathologic correlation”** Tonsok Kim, Richard L. Baron, Michael A. Nalensik *AJR* 2000;175: 1121-1125

77. **“Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: Accuracy of helical CT in transplanted patients”** Jae Hoon Lim, Chan Kyo Kim, Won Jae Lee, Cheol Keun Park, Kwang Cheol Koh, Seung Woon Paik, Jae Won Joh *AJR* 2000; 175: 693-698



78. **“Hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation: Sensitivity of CT with iodized oil”** Carlo Spreafico, Alfonso Marchiano, Vincenzo Mazzaferro, Laura F. Frigerio, Enrico Regalia, Rodolfo Lanocita, Gianluigi Patelli, Salvatore Andreola, Francesco Garbagnati, Bruno Damascelli *Radiology* 1997; 203: 457- 460.

79. **“The cause of nontumorous defects of portal perfusion in the hepatic hilum revealed by CT during arterial portography”**Takuji Yamagami, Yasuaki Arai, Kiyoshi Matsueda, Yoshitaka Inaba, Satoru Sueyoshi, Yoshito Takeuchi. *AJR* 1999; 172: 397-402

80. **“Correlation between the blood supply and grade of malignancy of Hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: Evaluation by CT during intrarterial injection of contrast medium”** Makiko Hayashi, Osamu Matsui, Kazuhiko Ueda, Yasuhiro Kawamori, Masumi Kadoya, Jun Yoshikawa, Toshifumi Gabata, Tsutomu Takashima, Akitaka Nonomura, Yasuni Nakanuma *AJR* 1999; 172:969- 976

81. **“Dynamic MR Imaging and early phase Helical CT for detecting small intrahepatic metastases of Hepatocellular carcinoma”**Hiromichi Oi, Takamichi Murakami, Tonsok Kim, Masaki Matsushita, Haruyoshi Kishimoto, Hironobu Nakamura *AJR* 1996; 166:369- 374

82. **“Small Hepatocellular carcinomas: Two phase dynamic incremental CT in detection and evaluation”**Isamu Ohashi, Kaoru Hanafusa, Tetsuo Yoshida *Radiology* 1993; 189: 851- 855

83. **“CT diagnosis of early Hepatocellular carcinoma: Sensitivity, Findings and CT- pathologic correlation”** Kenichi Takayasu, Hiroyoshi Furukawa, Fumihiko Wakao, Yukio Muramatsu, Hiroyuki Abe, akashi Terauchi, Thomas C. Winter, Michie Sakamoto, Setsuo Hirohashi *AJR* 1995; 164: 885- 890

84. **“Small Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: Prospective comparison of the detection with dynamic MR**



Imaging and helical CT of the whole liver”Yasuyuki Yamashita, Katsuhiko Mitsuzaki, Tang Yi, Ichiro Ogata, Taiji Nishiharu, Joji Urata, Mutsumasa Takahashi *Radiology 1996; 200:79-84*

85. **“Portal phase contrast enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings”**Brian S. Kuszyk, David A. Bluemke, Bruce A. Urban, Michael A. Choti, Ralph H. Hruban, James V. Sitzmann, Elliot K. Fishman *AJR 1996; 166: 91-95*

86. **“Hepatocellular Carcinoma: MR Imaging findings in cirrhotic livers and non-cirrhotic livers”**Corinne B. Winston, MD, Lawrence H. Schwartz, MD, Yyman Fong, MD, Leslie H. Blumgart, MD, David M. Penicek, MD. *Gastrointestinal Imaging 1998*

87. **“Small Hepatocellular carcinoma: Relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma”**Masaaki Ebara, MD, Hiroyuki Fukuda, MD, Yohei Kojima, MD, Naoki Morimoto, MD, Masaharu Yoshikawa, MD, Nobuyuki Sugiura, MD, Tsunenobu Satoh, MD, Fukuo Kondo, MD, Masae Yukawa, PhD, Tooru Matsumoto, PhD, Hiromitsu Saisho, MD. *Gastrointestinal Imaging 1999*

88. **“Contrast enhanced Three- dimensional MR Portography”**Akira Okumura, MD, Yuji Watanabe, MD, PhD, Masako Dohke, MD, Takayoshi Ishimori, MD, Yoshiki Amoh, MD, Kazushige Oda, MD, Yoshihira Dodo, MD, PhD. *Radiographics 1999; 19: 973- 987*

89. **“Dysplastic nodules and Hepatocellular carcinoma: Thin section MR Imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation”**James P. Earls, MD, Neil D. Theise, MD, Jeffrey C. Weinreb, MD, Douglas R. DeCorato, MD, Glenn A. Krinsky, MD, Neil M. Rofsky, MD, Howard Mizrachi, MD, Lewis W. Teperman, MD *Radiology 1996; 201: 207- 214*

- 90 . **“Hepatic Malignancies: Usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium enhanced MR Imaging”** Mark S. Peterson, MD, Richard L. Baron, MD, Takamichi Murakami, MD *Radiology 1996; 201: 337- 345*
- 91 . **“Percutaneous hepatic infarction therapy forHepatocellular carcinoma”** Masatoshi Imamura, Yasushi Shiratori, Shin’pei Sato, Shun’taro Obi, Takehito Okudaira, Takuma Teratari, Naoya Kato, Shuichiro Shiina, Masao Omata *AJR 171, October 1998*
- 92 . **“Fat collection related to the intrahepatic Inferior VenaCava on CT”** John Hines, Douglas S. Katz, Lori Goffner, Geoffrey D. Rubin *AJR: 172, February 1999*
- 93 . **“Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral Cholangiocarcinoma: Enhancement pattern with quadrable phase helical CT- A comparative study”**Evelyne M. Loyer, MD, Hsiao Chin, MD, Ronelle A. DuBrow, MD, Cynthia L. David, MD, Farzin Eftehari, MD, Chusilp Charnsangavej, MD *Radiology 1999; 212: 866- 875*
- 94 . **“Adenomatous Hyperplastic Nodules in the Cirrhotic Liver: Differentiation from Hepatocellular Carcinoma with MR Imaging”**Osamu Matsui, MD, Masumi Kadoya, MD, Tomiaki Kameyama, MD, Jun Yoshikawa, MD, Osunori Arai, MD, Toshifumi Gabata, MD, Tsutomu Takashima, MD, Yasuni Nakanuma, MD, Odashi Terada, MD, Masahiro Ida, MD *Radiology 1989; 173: 123-126*
- 95 . **Intrahepatic Periportal Abnormal Intensity on MR Images: An Indication of Various Hepatobiliary Diseases”**Osamu Matsui, MD, Masumi Kadoya, MD, Tsutomu Takashima, MD, Tomiaki Kameyyama, MD, Jun Yoshikawa, MD, Sakio Tamura, MD *Radiology 1989; 171: 335- 338*
- 96 . **“Work in Progress: Sequential Computed Tomography during Arterial Portography in the detection of Hepatic Neoplasms”** Osamu Matsui, MD,



Masumi Kadoya, MD, Masayuki Suzuki, MD, Kazuhiko Itoh, MD, Masahiro Ida, MD, Tsutomu Takashima, MD *Radiology 146: 721- 727, March 1983*

97. **“Benign and Malignant Nodules in Cirrhotic Livers: Distinction Based on Blood Supply”** Osamu Matsui, MD, Masumi Kadoya, MD, Tomiaki Kameyama, MD, Jun Yoshikawa, MD, Tsutomu Takashima, MD, Yasuni Nakanuma, MD, Masashi Unoura, MD, Kenichi Kobayashi, MD, Ryohei Izumi, MD, Masahiro Ida, MD, Kiyohide Kitagawa, MD *Radiology 1991; 178: 493-497*

98. **“Non diseased Portal Perfusion Defects Adjacent to the Right ribs Shown on Helical CT During Arterial Portography”**: Masayuki Kanematsu, Hiroshi Kondo, Mayumi Enya, Ryujiro Yokoyama, Hiroaki Hoshi *AJR 1998; 171: 445-448*

99. **“Contrast enhancement of small Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase Dynamic MR Imaging”** Jeong sik Yu, Ki Whang Kim, Eun Kyung Kim, Jong Tae Lee, Hyung Sik Yoo *AJR 1999; 173: 597-604*

100. **“MR Imaging during Arterial Portography for assessment of Hepatocellular Carcinoma: Comparison with CT during Arterial Portography”** Jeong Sik Yu, Ki Whang Kim, Jong Tae Lee, Hyung Sik Yoo *AJR 1998; 170: 1501- 1506*

101. **“MR imaging with superparamagnetic iron oxides: efficacy in the detection of focal hepatic lesions”** Winter TC, Freeny PC, Nghiem HV, et al *AJR 1993; 161:1191-1198*

102. **“Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging”** Yamamoto H, Yamashita Y, de-enhanced MR imaging” Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al *Radiology 1995; 195:106-112*



103. **"Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis"**Ward J, Chen F, Guthrie JA, et al *Radiology* 2000; 214:159-166
104. **"Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: Ferumoxides-enhanced MR imaging versus combined helical CT during arterial portography and CT hepatic arteriography"**Dongil Choi, Seung Hoon Kim, Jae Hoon Lim, Won Jae Lee, Hyun-Jung Jang, Soon Jin Lee, Hyo Keun Lim *AJR* 2001; 176:475-482
105. **"Serum alpha-fetoprotein: The early stage of human Hepatocellular carcinoma"** Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC *Gastroenterology* 1984; 86:1404-1409
106. **"Biopsia percutanea con ago sottile delle lesioni focali"** Livraghi T, Torzilli G, Lazzaroni S, Olivary N. in: eds. *Ecografia in Chirurgia. Milan: Poletto editore 1997; 14:167-190*
107. **"Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy"** Guido Torzilli, Masami Minagawa, Tadatoshi Takayama, Kazuto Inoue, Ai-Min Hui, Keiichi Kubota, Kuni Ohtomo, Masatoshi Makuuchi *Hepatology* *Octob, 1999; 889-893*
108. **"Hepatic parenchyma perfusion defects detected with CTAP: imaging-pathologic correlation"**Peterson MS, Baron RL, Dodd GD 3, et al *Radiology* 1992; 185:149-155
109. **"CT during arterial portography: diagnostic pitfalls"**Nelson RC, Tompson GH, Chezmar JL, et al *RadioGraphics* 1992; 12:705-718
110. **"Nontumorous low attenuation defects in the liver onhelical CT during arterial portography: frequency, location and appearance"**Bluemke DA, Soyer P, Fishman EK. *AJR* 1995; 164:1141-1145



111. **“Pseudolesion in segment 4 of the liver at CT during arterial portography: correlation with aberrant gastric venous drainage”** Matsui O, Takahashi S, Kadoya M, et al *Radiology* 1994; 197:338-340
112. **“The cause of nontumorous defects of Portal Perfusion in the hepatic hilum revealed by CT during arterial portography”**Takuji Yamagami, Yasuaki Arai, Kiyoshi Matsueda, Yoshitaka Inaba, Satoru Sueyoshi, Yoshito Takeuchi *AJR* 1999; 172:397-402
113. **“Focal hepatic fatty infiltration in the posterior edge of the medial segment associated with aberrant gastric venous drainage: CT, US, MR findings”** Kawamori Y, Matsui O, Takahashi S, et al. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:356-359
114. **“Aberrant gastric venous drainage in cirrhotic livers: imaging findings in focal areas of liver parenchyma”**Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J et al. *Radiology* 1995; 197:345-349
115. **“Focal sparing of segment 4 of the liver shown by sonography and CT: correlation with aberrant gastric venous drainage”**Matsui O, Kadoya M, Takahashi S, et al *AJR* 1995; 164:1137-1140
116. **“Detection and characterization of hepatic tumors: value of combined helical CT during hepatic arteriography and CT during arterial portography”** Kanematsu M, Hoshi H, Imaeda T, Murakami T, Inaba Y, Nakamura H *AJR* 1997; 168:1193-1198
117. **“Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular Hepatocellular carcinoma”**Murakami T, Oi H, Hori M, et al *AJR* 1997; 169:131-135
118. **“Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients”**WJ Miller, RL Baron, GD Dodd, MP Federle *Radiology* 1994; 193:645-650

119. Takayasu et al. *AJR*:164, April 1995

120. "Survey of iron accumulative macro regenerative nodules in cirrhotic livers" Terada T, Nakanuma Y. *Hepatology* 1989; 10: 851- 854

121. "Improved diagnosis of hepatic perfusion disorders: value of hepatic arterial phase imaging during helical CT" *Radiographys* 2001;21: 65-81

