

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

2018 LIRADS' A GÖRE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM VE
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM DIŞI LEZYONLARIN
AYRIMINDA GADOKSETİK ASİT DİSODYUM (GD-EOB-DTPA)
KULLANILAN KONTRASTLI DİNAMİK KARACİĞER
MRG'NİN DİAGNOSTİK DEĞERİNİN NOMOGRAM
KULLANILARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Halilibrahim ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ

ZONGULDAK

2022

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

2018 LIRADS' A GÖRE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM VE
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM DIŞI LEZYONLARIN
AYRIMINDA GADOKSETİK ASİT DİSODYUM (GD-EOB-DTPA)
KULLANILAN KONTRASTLI DİNAMİK KARACİĞER
MRG'NİN DİAGNOSTİK DEĞERİNİN NOMOGRAM
KULLANILARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Halilibrahim ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ

ZONGULDAK

2022

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın başlamasında ve yürütülmesinde sabırla desteğini, emeğini esirgemeyen, bilgi birikimini paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca gerek temel radyoloji gerek girişimsel radyoloji konularında değerli bilgilerinden faydalanma fırsatı bulduğum, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini paylaşan, eğitimime büyük katkısı olan, radyoloji bilimini sevdiren, beraber çalışmaktan onur duyduğum, kliniğimizin yapılanmasında büyük emeği olan Ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Banu ALICIOĞLU' na teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her anında yanımda olup varlıklarını hissettiren, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili babam Mevlüt ÖZTÜRK ve sevgili annem Gönül ÖZTÜRK' e; beraber büyüdüğümüz kardeşlerim Aydın Tamer ve Ömer ÖZTÜRK' e çok teşekkür ederim.

Bana güvenini ve desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım değerli eşim Leyla ÖZTÜRK'e; hayatımızı anlamlandıran bizi sevindiren biricik oğlum Doruk' a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bende emekleri olan sayın hocalarıma, beraber çalışıp onlardan çok şey öğrendiğim asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bölümümüz teknisyenlerine ve hemşirelerine, yıllardır işlerimizi kolaylaştıran sekreter arkadaşlarıma ve bölümümüzde emek vermiş yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Tez istatistiğinde katkı ve emekleri için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Fakültesi Matematik bölümünden Özge ARIBAŞ' a teşekkür ederim.

Zonguldak, 2022

Dr. Halilibrahim ÖZTÜRK

ÖZET

Halilibrahim ÖZTÜRK, 2018 LIRADS'a Göre Hepatosellüler Karsinom Ve Hepatosellüler Karsinom Dışı Lezyonların Ayrımında Gadoksetik Asit Disodyum (Gd-Eob-Dtpa) Kullanılan Kontrastlı Dinamik Karaciğer MRG'nin Diagnostik Değerinin Nomogram Kullanılarak Karşılaştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2022.

Amaç: Yaptığımız çalışmada, bir hepatosit spesifik ajan olan gadoksetik asit disodyum (Gd- EOB- DTPA) kontrastlı dinamik karaciğer MRG'de, tanısal nomogramla birlikte kullanılan 2018 LI-RADS raporlama sisteminin, HSK ve HSK dışı kitlelerin ayrımındaki tanısal değerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Yaptığımız çalışma tek merkezli retrospektif olarak Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayından sonra başladı. 2018 Ocak ve 2021 Ağustos arasında, gadoksetik asit disodyum (Gd- EOB-DTPA) kullanılarak elde olunan, 788 adet karaciğer kontrastlı dinamik MRG tetkiki incelendi. 2018 LI-RADS kriterlerini taşımayan 373 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 415 hastanın MRG tetkikleri, iki gözlemci tarafından incelenip 2018 LI-RADS raporlama sistemine göre değerlendirildi. LI-RADS raporlama sistemine göre olgular 5 ayrı gruba ayrıldı. Karaciğerde kitlesi olmayan, kronik karaciğer parankim hastalığı bulguları olanlar LI-RADS 1, karaciğerde kitlesi olan olgular LI-RAD 2-5 olarak gruplandırıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ile denetlendi. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük değer-en büyük değer) ile özetlenirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlendi. Normal dağılıma uygun olan nicel değişkenler grup sayısına göre bağımsız örneklemelerde t testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilirken normal dağılıma uygun olmayan nicel değişkenler grup sayısına göre Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Ayrıca, nitel değişkenler Ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi ile analiz edildi. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Değişkenlerin HSK ve non-HSK'yı ayırt etme başarısı ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirildi. HSK'yı belirlemede en etkin olan değişkenleri saptamak amacıyla ileriye dönük seçimli çoklu

lojistik regresyon analizi yapıldı ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi. İstatistiksel RStudio programı, Durbin Watson ve p testleri kullanılarak tanısal nomogram elde edildi.

Bulgular: Çalışmada, 788 hastanın MRG tetkikleri incelendi (407 erkek ve 381 kadın), yaş ortalaması $58,44 \pm 13,52$ (aralık 19 - 92) olarak saptandı. 373 (%47,3) hasta LI-RADS negatif, 260 (%33,0) hasta LI-RADS 1, 77 (%9,8) hasta LI-RADS 2, 14 (%1,8) hasta LI-RADS 3, 31 (%3,9) hasta LI-RADS 4 ve 33 (%4,2) hasta LI-RADS 5 olarak sınıflandı. Çalışmada LI-RADS 2-5 olarak sınıflanan 155 hasta (108 erkek ve 47 kadın) göz önüne alındı. Bu hastalar için yaş ortalaması $60,90 \pm 12,64$ (aralık 22 - 89) idi. 108 (%69,7) hastada tek lezyon vardı, 72 (%46,5) hastada boyutun 20 mm'nin üzerinde olduğu görüldü. 77 (%49,7) hasta LI-RADS 2, 14 (%9,0) hasta LI-RADS 3, 31 (%20,0) hasta LI-RADS 4 ve 33 (%21,3) hasta LI-RADS 5 olarak sınıflandı. 137 (%88,4) hastada teşhis MRG-klinik bulgulara göre konulurken, 18 (%11,6) hastada patoloji incelemesine göre konuldu. 90 (%58,1) hastaya non-HSK kitle, 6 (%3,9) hastaya HSK dışı malignite ve 59 (%38,1) hastaya HSK tanısı konuldu. LI-RADS'ın ROC eğrisi altında kalan en yüksek alana sahip olduğu görüldü ve ideal kesim noktası $>3,5$ olarak belirlendi. LI-RADS aynı zamanda en yüksek duyarlılık, doğru sınıflama oranı ve negatif kestirim değerine de sahipti. Kapsül kontrastlanmasının en yüksek seçicilik ve pozitif kestirim değerine sahip olduğu görüldü. AFP için ideal kesim noktası >15 ng/mL ve boyut için ideal kesim noktası >20 mm olarak belirlendi. HSK'yi belirlemede en başarılı değişkenleri saptamak amacıyla ileriye dönük seçimli çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Difüzyon kısıtlaması, arteriyo-portal (A-P) wash-out ve LI-RADS en başarılı değişkenler olarak saptandı. Difüzyon kısıtlaması olan hastalarda HSK olma riski diğerlerinden 13,461 kat daha yüksek olarak saptandı (OR: 13,461; 95% GA: 2,215- 81,802; $p=0,005$). A-P wash-out olan hastalarda HSK olma riski diğerlerinden 8,934 kat daha yüksek olarak saptandı (OR: 8,934; 95% GA: 1,306 - 61,100; $p=0,026$). LI-RADS 4&5 hastalarda HSK olma riski diğerlerinden 138,980 kat daha yüksek olarak saptandı (OR: 138,980; 95% GA: 13,606-1419,605; $p<0,001$). HSK'yı belirlemede en etkili olan bağımsız değişkenler (difüzyon kısıtlaması, A-P wash-out ve LI-RADS 4&5) RStudio programında incelendi ve tanısal nomogram elde edildi. Nomogramda bulunan toplam puanla, HSK riski olasılığının belirlenmesi sağlandı.

Sonuç: Hepatospesifik kontrast madde olan Gd- EOB- DTPA kontrastlı karaciğer MRG'nin değeriendirilmesinde, 2018 LI-RADS kriterlerinin spesifivite ve sensitivitesi yüksektir. Kronik karaciğer parankim hastalarında, kontrastlı dinamik karaciğer MRG'nin, takip ve AFP ile korelasyonu önemlidir. Tanısal nomogram kullanarak HSK'yı belirlemede, hem wash-out hem de difüzyon kısıtlaması pozitiflikleri alışmamızda LI-RADS sınıflamasına önemli katkıda bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, HSK, LI-RADS, siroz



ABSTRACT

Halilibrahim ÖZTÜRK, Comparison of Diagnostic Value of Dynamic Liver MRI with Contrast Using Gadoteric Acid Disodium (Gd-Eob-Dtpa) in Differentiation of Hepatocellular Carcinoma and Non-Hepatocellular Carcinoma Lesions According to 2018 LIRADS Using Nomogram, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Department of Radiology, Zonguldak 2022.

Aim: In our study, we examined the diagnostic value of 2018 LI-RADS reporting system together with a diagnostic nomogram in the differentiation of HCC and non-HCC masses in contrast-enhanced dynamic liver MRI using the gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA) which is a hepatocyte-specific agent.

Materials and methods: Our study retrospectively started as a single-center after the approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Zonguldak Bülent Ecevit University. Between January 2018 and August 2021, 788 liver contrast-enhanced dynamic MRI examinations obtained using the gadoteric acid disodium (Gd-EOB-DTPA) were analyzed. 373 patients who did not meet the 2018 LI-RADS criteria were excluded from the study. The liver MRIs of the remaining 415 patients were examined by two observers and evaluated according to the 2018 LI-RADS reporting system. The cases were divided into 5 different groups according to the LI-RADS reporting system: patients with no hepatic mass and signs of chronic liver parenchymal disease were classified as LI-RADS 1, and patients with hepatic masses as LI-RAD 2-5. The conformity of the quantitative variables to the normal distribution was checked with histograms and Q-Q plots. These variables were summarized as mean $\pm$ standard deviation and median (smallest value to largest value), while qualitative variables were summarized as frequency (percentage). Quantitative variables suitable for normal distribution were evaluated with independent samples t-test or one-way analysis of variance (ANOVA) according to the number of groups, whereas quantitative variables not in accordance with the normal distribution were analyzed according to the number of groups with the Mann Whitney U test or the Kruskal Wallis test. Also, qualitative variables were analyzed with the Chi-square test or Fisher's exact test. Bonferroni correction was used for pairwise comparisons. The

success of the variants in distinguishing between HCC and non-HCC was evaluated by ROC (receiver operating characteristic) curve analysis. Prospective selective multiple logistic regression analysis was performed to determine the most effective variables in determining HCC and $p < 0.05$ values were considered statistically significant. Diagnostic nomogram was obtained by the statistical RStudio program, Durbin Watson and p tests.

Results: In this study, MRIs of 788 patients were analyzed (407 males and 381 females), mean age was 58.44 ± 13.52 (range 19 - 92). 373 (47.3%) patients were LI-RADS negative, 260 (33.0%) patients LI-RADS 1, 77 (9.8%) patients LI-RADS 2, 14 (1.8%) patients LI-RADS 3, 31 (3.9%) patients classified as LI-RADS 4 and 33 (4.2%) patients as LI-RADS 5. The study took into account 155 patients (108 males and 47 females) classified as LI-RADS 2-5. The mean age for these patients was 60.90 ± 12.64 (range 22 to 89). There was only one lesion in 108 (69.7%) patients, and their size was greater than 20 mm in 72 (46.5%) patients. 77 (49.7%) patients LI-RADS 2, 14 (9.0%) patients LI-RADS 3, 31 (20.0%) patients LI-RADS 4, and 33 (21.3%) patients LI-RADS It is classified as 5. The diagnosis was made according to MRI-clinical findings in 137 (88.4%) patients, whereas it was established with pathology in 18 (11.6%) patients. 90 (58.1%) patients were diagnosed as non-HCC mass, 6 (3.9%) patients as non-HCC malignancy, and 59 (38.1%) patients as HCC. LI-RADS was found to have the highest area under the ROC curve and the ideal cut-off point was determined as >3.5 . LI-RADS also had the highest sensitivity, correct classification rate, and negative predictive value. Capsule enhancement had the highest selectivity and positive predictive value. The ideal cut-off value for AFP was >15 ng/mL and the ideal cut-off value for size was >20 mm. Prospective selective multiple logistic regression analysis was performed to determine the most successful variables in HCC. These variables were found as diffusion restriction, arterio-portal (A-P) wash-out, and LI-RADS 4&5. The risk of HCC was found to be 13.461 times higher in patients with diffusion restriction (OR: 13.461; 95% CI: 2.215 - 81.802; $p=0.005$) and was observed to be 8.934 times higher in patients with A-P wash-out (OR: 8.934; 95% CI: 1.306 - 61.100; $p=0.026$). Also, this risk in LI-RADS 4&5 patients was seen to be 138.980 times higher (OR: 138.980; 95% CI: 13.606 - 1419.605; $p<0.001$). In order to determine HCC, the most effective independent variables (diffusion restriction, A-P wash-out, LI-RADS

4&5) were considered in RStudio program, and a diagnostic nomogram was obtained. HCC risk was determined by the total score found in the nomogram.

Conclusions: In the evaluation of liver MRI enhanced with Gd-EOB-DTPA as hepatospecific contrast material, the specificity and sensitivity of 2018 LI-RADS criteria is high. The correlation of dynamic contrasted liver MRI with follow-up and AFP is important in patients with chronic liver parenchyma disease. Using a diagnostic nomogram in determining HCC, both wash-out and diffusion restriction positivity contributed significantly to the LI-RADS classification in our study.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, HCC, LI-RADS, cirrhosis

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
RESİMLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Anatomisi	2
2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi	2
2.2. Hepatospesifik Kontrast Maddeler	4
2.2.1. Mangafodipir Trisodyum (Mn-DPDP)	4
2.2.2. Gadobenat Dimeglumin (Gd-BOPTA)	4
2.2.3. Gadoksetik Asit Disodyum (Gd-EOB-DTPA)	5
2.3. LI-RADS	7
2.3.1. Genel Özellikler	7
2.3.2. Majör Özellikler	10
2.3.3. Yardımcı Özellikler	12
2.3.3.1. Maligniteyi Destekleyen Yardımcı Bulgular	13
2.3.3.1.1. Malign süreci destekleyen, HSK için spesifik olmayan bulgular	13
2.3.3.1.2. Malign Sürecin Destekleyicisi ve HSK'yı Düşündüren Yardımcı Bulgular	14
2.3.3.2. Benign Sürecin Destekleyicisi Yardımcı Bulgular	14
2.3.4. LR-TIV Özellikleri	14
2.3.5. LR-M Kategorisinin Özellikleri	15
2.3.6. LR-1 ve LR-2 Kategori Örnekleri	16

2.3.7. Nihai LI-RADS Kategorisi Tespit Etme	17
2.3.8. LI-RADS Kategorilerinin Yönetimi	18
2.4. Benign Tümörler-Tümör Benzeri Fokal Lezyonlar	18
2.4.1. Hemanjiyomlar	18
2.4.2. Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)	20
2.4.3. Hepatik Adenom	21
2.4.4. Nodüler Rejeneratif Hiperplazi	22
2.4.5. Basit Karaciğer Kisti	22
2.4.6. Biliyer kistadenom	23
2.5. Enfeksiyöz Lezyonlar	23
2.5.1. Piyojenik Apse	23
2.5.2. Kist hidatik	24
2.5.3. Geçici Hepatik Kontrastlanma Farkı (GHKF)	25
2.6. Karaciğerin Malign Tümörleri	25
2.6.1. Hepatoblastom	25
2.6.2. Kolanjiokarsinom	25
2.6.3. Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma	26
2.6.4. Hepatik Anjiosarkom	26
2.6.5. Biliyer Kistadenokarsinom	26
2.6.6. Fibrolamellar Hepatosellüler Karsinom	27
2.6.7. Metastaz	27
2.7. Hepatosellüler Karsinom	27
2.7.1. Epidemiyoloji	27
2.7.2. Etiyoloji	28
2.7.3. Patogenez	28
2.8. Siroz	32
2.8.1. Sirotik Süreç	32
2.8.2. Siroz Sınıflama	32
2.8.3. Klinik	33
2.8.4. Sirotik Karaciğer Hepatokarsinogenezi	34
2.9. Hepatosellüler Karsinomda Radyoloji	36

2.9.1. Radyolojik Görüntüleme Özellikleri	38
2.9.2. Rejeneratif Nodül, Displastik Nodül ve HSK Görüntüleme Özellikleri	39
2.10. HSK Evrelemesi ve Tedavisi	40
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	44
4.1. Olgu Örnekleri	56
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR	79
8. EKLER	97
Ek-1: Etik Kurul Onayı	97

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
ACR	Amerika Radyoloji Cemiyeti (American College of Radiology)
AFP	Alfa fetö protein
AG	Ağırlıklı görüntü
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
A-P	Arteriyo-portal
APHE	Arterial phase hyperenhancement
BCLC	Okuda ve Barselona Klinik Karaciğer Kanseri
BIRADS	Breast Image Reporting and Data System
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ÇİDP	Kontrast ajan çoklu ilaç direnç proteini
DAG	Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
EASL	Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
EOB	Lipofilik etoksibenzil
FDA	Food and Drug Administration
FNH	Fokal nodüler hiperplazi
GA	Güven aralığı
Gd-BOPTA	Gadobenat dimeglumin
Gd-EOB-DTPA	Gadoksetik asit disodyum
GHKF	Geçici hepatik kontrastlanma farkı
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HSK	Hepatosellüler karsinom
IVKM	İntravenöz kontrast madde
İKSK	İntrahepatik kolanjiosellüler karsinom
KSK	Kolanjiosellüler karsinom
LI-RADS	The Liver Imaging Reporting and Data System

Mn-DPDP	Mangafodipir trisodyum
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	Nonalkolik steatohepatit
OATP	Organik anyon taşıyıcı polipeptidleri
PEComa	Perivasküler epiteloid hücre tümörleri
PIRADS	Prostate İmage Reporting and Data System
ROC	Receiver operating characteristic
TAKE	Transarteriyel kemoembolizasyon
TCF	Transkripsiyon faktörü
TE	Time to eko
TIRADS	Thyroid İmage Reporting and Data System
US-USG	Ultrasonografi
VKİ	Vena kava inferior

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Karaciğerin segment ve subsegmentleri	3
2	Hepatosit spesifik ajanların özelliklerinin karşılaştırılması	7
3	Karaciğer siroz sınıflaması	33
4	Child-Turcotte-Pugh puanlama sistemi	34
5	Sirotik Karaciğerde Nodül Tipleri	34
6	Tüm hastaların cinsiyet ve LIRADS skorlarının dağılımı	44
7	LI-RADS'a göre yaş ve AFP değerleri	44
8	LI-RADS'a göre cinsiyet dağılımı	45
9	Karaciğer kitlelerine ait özellikler	46
10	Yardımcı faktörlerin dağılımı	48
11	Teşhise göre yaş ve AFP değerleri	49
12	Teşhise göre değişkenlerin karşılaştırılması	50
13	Değişkenlerin HSK 'yı tahmin etmedeki başarısı	52
14	HSK' yı belirlemede en etkin değişkenler, çoklu lojistik regresyon analizi	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Karaciğerin segmental anatomisi	3
2	Hepatositlere gadoksetik asit disodyum alınması ve bilier yolla atılması	6
3	Major Özellikler Dikkate Alınarak Yapılan LI-RADS Kategorizasyonu	10
4	Yardımcı Bulguların LI-RADS Kategorisine Etkisi	13
5	Kararsız kalınması durumunda LI-RADS kategori tayini	17
6	Nihai LI-RADS Kategorisi Belirleme	17
7	LI-RADS kategorileri için hasta yönetimi	18
8	RAS proteininin aktive edilmesi sonucunda Raf-MEK-ERK ve PI3K –AKT-mTOR yolakları aktive olur, hücre proliferasyonu ve anjiogenez aktivasyonu gerçekleşir	30
9	Wnt/ β -katenin sinyal mekanizması	31
10	Sirotik nodüllerde hepatokarsinogenezin süreci	35
11	AASLD kılavuzunda nodüllere yaklaşım	37
12	EASL kılavuzunda nodüllere yaklaşım	37
13	BCLC' ye göre tedavi ve evreleme	41
14	HSK ve non-HSK kitle boyutunun dağılımı	54
15	Gruplara göre A-P wash-out, APHE, kapsül kontrastlanması ve eşik büyüme görülme oranları	54
16	Gruplara göre LI-RADS skorlarının dağılımı	55
17	HSK' yı belirleme için ROC eğrisi	55
18	HSK'yı belirlemede, çoklu lojistik regresyon analizindeki en etkin değişkenleri gösteren Tablo 14'e göre yapılan tanısal nomogram	56

RESİMLER DİZİNİ

Resim Numarası	Resim Başlığı	Sayfa No
1	LI-RADS-5 örneğinde T2AG,DAG,ADC	57
2	LI-RADS-5 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	57
3	LI-RADS-5 örneğinde hepatobilier faz inceleme	58
4	LI-RADS-5 örneğinde T2AG,DAG,ADC	58
5	LI-RADS-5 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	59
6	LI-RADS-2 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	59
7	LI-RADS-2 örneğinde T2AG ve prekontrast görüntü	60
8	LI-RADS-5 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	60
9	LI-RADS-5 örneğinde diffüzyon kısıtlaması	61
10	LI-RADS-5 örneğinde diffüzyon kısıtlaması	61
11	LI-RADS-5 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	62
12	LI-RADS-5 örneğinde MRG hepatobilier faz inceleme	62
13	FNH ile uyumlu olgu örneğinde dinamik kontrastlı MRG	63
14	FNH ile uyumlu olgu örneğinde T2A ve hepatobilier faz görüntüleri	63
15	FNH ile uyumlu olgu örneğinde diffüzyon kolaylaşması	64
16	Hepatik adenom ile uyumlu LI-RADS-3 örneğinde T2A ve hepatobilier faz görüntüleri	64
17	Hepatik adenom ile uyumlu LI-RADS-3 örneğinde kontrastlı dinamik MRG incelemede wash-out bulgusu	65
18	Hepatik adenom ile uyumlu LI-RADS-3 örneğinde DAG-ADC	65
19	LI-RADS-3 örneğinde diffüzyon kısıtlaması	66
20	LI-RADS-3 örneğinde T2AG	66
21	LI-RADS-4 örneğinde hepatobilier fazda kontrastlanması izlenen, T2AG hafif hiperintens kitle	67
22	LI-RADS-4 örneğinde DAG-ADC	67
23	LI-RADS-4 örneğinde kontrastlı dinamik MRG	68

24	LI-RADS-4 örneğinde T2A ve hepatobilier faz görüntüleri	68
25	LI-RADS-4 örneğinde çevresel diffüzyon kısıtlanması	69
26	LI-RADS-4 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	69
27	LI-RADS-5 örneğinde dinamik kontrastlı MRG	70
28	LI-RADS-5 örneğinde DAG-ADC	70
29	LI-RADS-5 örneğinde T2A, hepatobilier faz görüntüleri	71



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK) insidansı dünya genelinde giderek artmakta olup etiyolojide karaciğer sirozu primer risk faktörü olarak bilinmektedir. HSK teşhisinin erken konulması küratif tedavilere olanak sağlar. Radyolojik tetkiklerle HSK teşhisinin konulması tedavi başlanması için yeterli kabul edilip, bazı durumlarda biyopsiye gereksinim duyulmamaktadır. Radyolojik bulguların şüpheli olduğu vakalarda biyopsiye ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu sebeplerle radyolojik görüntülemeler HSK tanısında önemli rol oynamaktadır. HSK' nın genel kabul gören belirleyici görüntüleme bulguları mevcut olup teşhis için kabul gören tek bir kuram yoktur. Karaciğer sirozlu hastalarda HSK dışında, benign ve diğer malign tümörler de görülebilmektedir. Ayırıcı tanının yapılması, gereksiz biyopsi ve tedavileri önlemek açısından son derece önemlidir.

Amerika Radyoloji Cemiyeti'nin (American College of Radiology-ACR) ilk defa 2011 yılında sunduğu, sonrasında 2013, 2014, 2017 ve en son 2018' de revize ettiği LI-RADS raporlama sistemi fikir birliği sağlamayı amaçlamaktadır. ACR' nin web sitesinde çevrimiçi kılavuzu bulunmaktadır. BI-RADS, PI-RADS kadar yaygın kullanılmamasına rağmen genel kabul edilebilir bir raporlama sistemi olarak daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.

Gadoksetik asit disodyum (Gd-EOB-DTPA), hepatospesifik bir kontrast ajandır. Karaciğer fokal lezyonlarında, hepatosit fonksiyonu hakkında bilgi verir. Kontrastlı dinamik MRG'de 20. dakikada elde olunan hepatobilier fazda değerlendirme yapılır.

Bu çalışmada, hepatosite spesifik ajan gadoksetik asit disodyum (Gd- EOB-DTPA) kullanılarak elde olunan kontrastlı dinamik karaciğer MRG (manyetik rezonans görüntüleme)'nin 2018 LI-RADS raporlama sistemi kullanılarak HSK ve HSK dışı kitlelerin ayırıcı tanısında diagnostik değerini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, batın sağ yarısı üst kadranında Glisson kapsülü tarafından çevrelenmiş en büyük boyutlu iç organdır. Diyafragma ile göğüs boşluğundan ayrılmaktadır. Abdominal özefagus kısmı mide, duodenum, hepatik fleksura, sağ böbrek, sağ adrenal bez ve safra kesesine yakın komşudur. Şekil ve boyutu açısından birçok varyasyonu vardır. Örnek olarak hepatomegali ile karıştırılabilen ve daha çok kadınlarda izlenen Reidel lobu karaciğer sağ lobunun kaudal uzantısıdır. Ek olarak sol lob varyasyonel olarak farklı derecelerde karın sol tarafına doğru uzanabilmektedir.

Karaciğer, bir kaç alan dışında periton ile kaplıdır. Bu alanlar ise; vena kava inferior ve safra kesesi fossası, çıplak alandır (1). Portal hiler düzeyde, sağ-sol hepatik safra kanalları, hepatik arter ve dalları, portal ven, sempatik-parasempatik sinir lifleri ve lenf bezleri mevcuttur.

Karaciğer ve safra kesesinin lenfatikleri öncelikle portal hiler lenf bezlerine, buradan sonra da çölyak lenf bezlerine drene olur (2).

2.1.1. Karaciğerin Segmental Anatomisi

Karaciğer segmental anatomi ile lezyonun lokalizasyonu daha optimal tanımlanır. Bundan dolayı karaciğer, vasküler yapılar temel alınıp segmentlere bölünmüştür (3). 1957 yılında Gole Smith ve Woodburne hepatik venlere göre; 1957 yılında Couinoud, 1982 yılında Bismuth hepatik venler ile portal venlere göre karaciğerin segment-subsegmentlerini tanımlamışlardır (4).

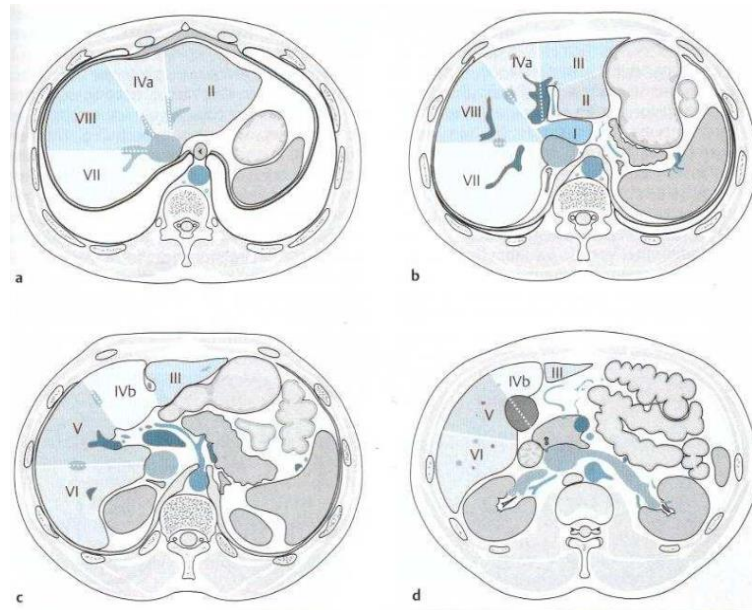
Karaciğer sağ ve sol loblarına orta hepatik ven, vena kava inferior (VKİ) ve safra kesesini birleştiren hayali çizgi ile ayrılır.

Sol lob, sol hepatik ven aracılığıyla mediale ve laterale ayrılır. Segment II ile segment III sol lob lateral kısmını meydana getirir ve falsiform ligamanın solunda bulunur. Segment IV diğer bir adıyla kuadrat lob, sol lob medial kısmını meydana getirir ve falsiform ligamanın sağında bulunur. Kranyal parça segment IVa, kaudal parça segment IVb olarak adlandırılır.

Sağ lob, sağ hepatic ven aracılığıyla anterior ve posterior subsegmente, portal ven aracılığıyla süperior ve inferior subsegmente ayrılır. Segment V, sağ lobun anterior-inferior subsegmentini, segment VI sağ lobun posterior-inferior subsegmentini, segment VII, sağ lobun posterior-süperior subsegmentini, segment VIII sağ lobun anterior- süperior segmentini meydana getirir (3).

Tablo 1: Karaciğerin segment ve subsegmentleri (3)

Anatomik segment ve sub segmentler	Couinaud 1957	Bismuth 1982	Goldsmith ve Woodburne 1957
Kaudat lob	I	I	Kaudat lob
Sol lateral süperior subsegment	II	II	Sol lateral segment
Sol lateral inferior subsegment	III	III	Sol lateral segment
Sol mediyal subsegment	IV	IV a/b	Sol mediyal segment
Sağ anterior-inferior subsegment	V	V	Sağ anterior segment
Sağ anterior-süperior subsegment	VIII	VIII	Sağ anterior segment
Sağ posterior-inferior subsegment	VI	VI	Sağ posterior segment
Sağ posterior-süperior subsegment	VII	VII	Sağ posterior segment



Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi (3)

2.2. Hepatospesifik Kontrast Maddeler

Spesifik olamayan ekstraselüler kontrast maddelerin kısıtlılıkları sebebiyle, fonksiyone hepatositlerce intraselüler alana alınan ve bilier itraha uğrayan hepatosit spesifik kontrast maddeler üretilmiştir. Paramanyetik özelliklerinden dolayı hepatobiler T1 zamanında kısaltmaya sebep olurlar. Böylelikle T1 ağırlıklı görüntülerde (T1AG) artmış, sinyal/gürültü oranı ile hepatosit bulundurmeyen lezyonların karaciğer parankiminden ayrılması kolay olur. Klinik deney aşamaları başarılı hepatositlere spesifik kontrast maddeler mangafodipir trisodyum (Mn-DPDP), gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) ve gadoksetik asittir (Gd-EOB-DTPA) (5).

2.2.1. Mangafodipir Trisodyum (Mn-DPDP)

Eşlenmeyen beş elektronundan dolayı manganez, orta dereceli paramanyetik özelliğe sahiptir. Erişkinlere önerilen dozu 0.5 µmol/kg'dır. İnfüzyonu yavaş (1-2 dakikadan uzun) olduğundan dinamik çalışmaya imkan vermez. İhtiva ettiği dipridoksil difosfat grubu, B6 vitamini ile benzer kimyasal özellikler taşıdığı için fonksiyone hepatositlerin içersine B6 reseptörleri aracılığıyla girer (5). Hepatositlerce tutulum enjeksiyondan sonra ortalama 1. dakikada başlayıp 15. dakikada pik yapar ve saatlerce devam eder (6). İtrahı daha çok bilier (%59'u 5 günde), ve daha az olarak renal (%15'i) 1 günde) yolla olur (7). Advers etkileri hafif dereceli cilt kızarıklığı, bulantı, vertigo, kan basıncı düşüşü ve taşikardidir (6,8). Dinamik görüntüleme işlemlerine elverişsiz oluşu ve bazı karaciğerin metastatik kitlelerinde paradoksal olarak lezyonların kontrast maddeyi tutmasında yetersizlikler kontrast maddenin kısıtlılıklarındandır (5). Amerikan Gıda ve İlaç Birimi tarafından (U.S.Food and Drug Administration=FDA) onay verilmesine karşın Amerika Birleşik Devletleri'nde talep yetersizliğinden dolayı piyasadan kaldırılmıştır (8). Ülkemizde ise satışı yoktur.

2.2.2. Gadobenat Dimeglumin (Gd-BOPTA)

Gadobenat dimeglumin, gadolinyum şelatı ve benziloksipropiyonik tetra asetik asit bileşiminden meydana gelir. Gadobenat dimeglumin, diğer gadolinyum

şelatlarından şu farklarla ayrılır: Birincisi gadobenat dimeglumin serum albüminine zayıf bir şekilde geçici bağlanır. İkincisi hepatositlerce alınıp bilier yolla atılışdır (9,10).

Hepatosit içerisine organik anyon taşıyıcı proteinler vasıtasıyla taşınıp serum albüminine zayıf -geçici bağlanmasından dolayı diğer gadolinyum şelatlarına göre belirgin T1 relaksivitesine yol açar. Böylelikle sinyal gücü artmış olur. Ayrıca gadopentetat dimeglumine göre kullanılan doz yarıya iner (11). 0,1 mmol/kg önerilmekte olunan dozdur. Bolus enjeksiyonu ile 2ml/sn hızda uygulama yapılır. Dinamik görüntüleme yapılabilir ve enjeksiyondan sonra 1-2. Saatlerin arasında hepatosit spesifik faz görüntülemesi elde olunabilir. Kontrast maddenin %5'i bilier yol ile, %95'i renal yolla itrah edilir (5). Bildirilen advers etkiler arasında hafif dereceli bulantı, ciltte kızarıklık, enjeksiyon alanında ağrı ve tat alma bozukluğu mevcuttur (10).

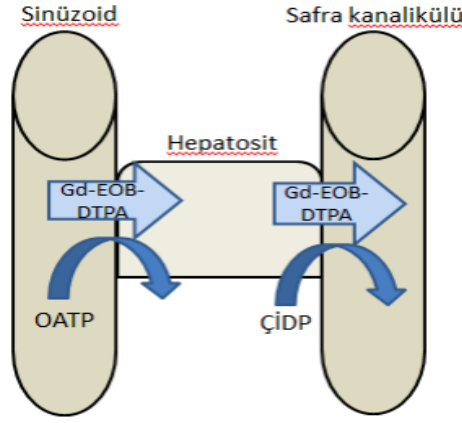
2.2.3. Gadoksetik Asit Disodyum (Gd-EOB-DTPA)

Gadoksetik asit disodyum (Gd-EOB-DTPA), 2004 senesinde piyasaya sürülen, MRG' de kullanılan, hepatospesifik kontrast maddedir (12).

Formülü gadolinyum-etoksibenzil-dietilentriamin pentaasetik asit olarak bilinir. Gd-EOB-DTPA, lipofilik etoksibenzil (EOB) grubu Gd-DTPA'ya bağlanarak oluşur. Gd-EOB-DTPA paramanyetik, hidrofilik, iyonik ve suda iyi çözünme özelliklerini taşıyıp bolus enjeksiyona uygundur. Gd-EOB-DTPA, kan proteinlerine zayıf bağlanmasından dolayı klasik gadolinyum şelatlarına göre T1 relaksitivitesi daha yüksektir. Bu özellik, daha düşük konsantrasyonda üretimine imkan vermektedir. Onaylı formülde gadolinyum konsantrasyonu 0,25 mol/L olarak belirtilmiştir. Klasik gadolinyum şelatlarına bakarsak bu değer 0,5 mol/L'dir. Ayrıca inceleme amacıyla hastaya önerilen uygulanma dozu kilogram başına 0,025 mmol olup, kilogram başına 0,1 mmol doz gereken klasik gadolinyum şelatlarına nazaran bu değer daha düşüktür (13).

Gd-EOB-DTPA, lipofilik olan EOB sebebiyle OATP vasıtasıyla sinüzoidal aralıktan hepatositlere aktif transport aracılığıyla alınır. Enjeksiyondan sonra 1. ve 2. dakikalarda kontrast ajanın hepatositlere alınmasıyla belirgin parankimal

kontrastlanma gelişir ve kontrastlanma 20. dakikada en yüksek olur. Sonrasında kontrast ajan çoklu ilaç direnç proteini (ÇİDP) vasıtasıyla hepatositlerden safra kanallarına itrah edilir.



Şekil 2: Hepatositlere gadoksetik asit disodyum alınması ve bilier yolla atılması

Atılma enjeksiyondan beş ve on dakika sonra bilier lümenlerde kontrastlanma meydana gelir (12).

Hepatositler tarafından tutulan kontrast miktarı karaciğerin fonksiyonu ile ilişkilidir ve serum bilirubin değerleri ile korelasyon gösterir. Kolestaz ya da hepatoselüler fonksiyon defektine sekonder parankimal kontrastlanma zayıflayabilir. Bundan dolayı vasküler yapılar ve hemanjiyom gibi kan havuzu fazıyla paralel kontrastlanma özelliğindeki lezyonlar hepatobilier fazda hipointens değil de izointens izlenebilir (14).

Gd-EOB-DTPA'nın itrahi bilier yoldan karaciğerden ve renal yolla birbirlerine benzer orandadır (5).

Gd-EOB-DTPA, bolus enjeksiyonu yardımıyla gadolinyum-triamin pentaasetik asit ile benzer (Gd-DTPA) tümör vaskülarite değerlendirmesi yapılabilir. Ek olarak Gd-EOB-DTPA uygulandıktan sonra normal fonksiyone hepatositte birikeceğinden parankim ile benzer kontrastlanır. Hepatosit bulundurmeyen kitleler ise kontrast maddeyi hücre içerisine alamadıklarından hipointens izlenirler (7,15).

Gd-EOB-DTPA bir başka hepatospesifik kontrast ajan olan GdBOPTA'dan iki yönden farklılık gösterir. Gd-EOB-DTPA için bilier itrah oranı yaklaşık %50 olup Gd-BOPTA'da bu değer yaklaşık %5'tir. Bir diğer farklılık; Gd-EOB-DTPA ile elde

olunan MRG’de hepatobilier faza 10 ile 20. dakikalar arasında gelinirken, GdBOPTA uygulandıktan sonra bu faza altmış ile yüz yirminci dakikalar arasında gelinir. Bundan dolayı Gd-EOB-DTPA arteriyel, portal, geç venöz faz ve hepatobilier faz görüntülerinin hastanın MRG çekiminden kaldırılmadan aynı seansta alınabilmesine imkan veren ilk hepatospesifik kontrast ajandır (12).

Nonspesifik advers etkiler arasında hafif bulantı, kızarıklık, baş ağrısı, enjeksiyon alanında ağrı ve tat alma bozukluğu raporlanmıştır (16).

Tablo 2: Hepatosit spesifik ajanların özelliklerinin karşılaştırılması.

	Mn-DPPD	Gd-BOPTA	Gd-EOB-DTPA
Taşınma	Hepatositlerdeki vitamin B6 reseptörleri ile	Hepatositlerdeki organik anyon taşıyıcı proteinleri ile	Hepatositlerdeki organik anyon taşıyıcı proteinleri ile
Atılım	>%50 safra yoluyla, kalanı böbrekler yoluyla	%5 safra yoluyla, %95 böbrekler yoluyla	%50 safra yoluyla, %50 böbrekler yoluyla
Uygulama yöntemi	Yavaş infüzyon	Bolus enjeksiyon 2ml/sn	Bolus enjeksiyon 2ml/sn
Önerilen doz	0.5 µmol/kg	0,1 mmol/kg	0,025 mmol/kg
Dinamik görüntüleme	Yapılamaz	Yapılabilir	Yapılabilir
Geç faz	15. dakika-saatler	1-2. saatler	20. dakika-saatler

2.3. LI-RADS

2.3.1.Genel Özellikler

HSK’nın erken teşhisi diğer malignitelerde olduğu gibi küratif tedavi şansı için önemlidir. Bununla beraber diğer malignitelerden hariç radyolojik bulgular ile HSK teşhisi konulup tedavi başlatılabilir. Ayrıca rezeksiyon, transplantasyon gibi maliyeti yüksek, görece zor ve kür şansı yüksek tedaviler için radyolojik değerlendirmenin önemi ortaya çıkmaktadır (17).

Karaciğer görüntüleme, raporlama ve veri sisteminin (LI-RADS, The Liver Imaging Reporting and Data System) oluşturulma hedefi; benzer amaçları olan BI-RADS (meme), PI-RADS (prostat bezi), TI-RADS (tiroid), LUNG-RADS (akciğer)

gibi radyologlarca rapor standartını sağlamak, radyolog ile klinisyen diyalogunu geliştirmek, çeşitli merkezler tarafından düzenlenen raporlar arasındaki farklılıkları azaltmak ve lezyonların takip-tedavi yönetiminin daha optimal sağlanmasıdır. LI-RADS sistem olarak dinamiktir. 2011 yılında ilk defa tanımlanmıştır. İlerleyen zamanlarda radyolog, klinisyen ve genel cerrahların geri bildirimlerinin katkılarıyla, HSK tanı, tedavi ve görüntülemesindeki bilgi birikimi artışlarına paralel olarak 2013, 2014, 2017 ve en son 2018 yıllarında güncellenmiştir (17-20).

LI-RADS, 2011' de ilk olarak tanımlandığında LR-1, LR-2, LR-3, LR-4 (a-b), LR-5 (a-b) kategorileri mevcut olup 2014 revizyonunda LR-TR, LR-V ve LR-M olarak üç adet kategori eklenmiştir. Buna ilaveten LR-4 ve LR-5' deki a ve b subgruplar çıkarılmıştır (18).

2017 revizyonunda LR-V kategorisinin ismi LR-TİV olarak değiştirilmiş ve LR-TR ve LR-M kategori içerikleri daha derinleştirilmiştir (19).

LR-TR kategorisi, LI-RADS v2014' de tedavi almış bütün olguları tek başlıkta alırken LI-RADS v2017' de tedavi cevabına göre viabl doku olup olmamasına göre daha derin güncellenmiştir (19).

LI-RADS v2018 güncellenmesinde büyüklüğü 10-19 mm arasında olan, non-rim arteriyel kontrastlanan lezyonların LR-4/LR-5 ayrımında US vizüalizasyonunun değeri kalmamıştır ve A-P wash-out izlenmesi LR-5 açısından tek başına yeterlidir (21).

Ek olarak LI-RADS v2018' de eşik büyüme açısından yalnızca ilk 6 ay içerisindeki %50 ve üzerindeki artış boyut artışı olarak kabul edilmiş, LI-RADS v2017' de eşik büyüme kabul edilen 6 aydan uzun süre içerisindeki %100 ve üzerindeki boyut artışı ile son 2 yıl içinde yeni gelişmiş 1 cm ve daha üzeri boyutlu yeni lezyon izlenmesi LI-RADS v2018' de yardımcı malign özelliklerden olan eşik büyüme değeri altı büyüme olarak kabul edilmektedir (21).

LI-RADS kategorisi verilebilen hastalar HSK riskine göre 3 grupta belirtilmiştir (22).

1. Karaciğer sirozlu hastalar,
2. Kronik HBV enfeksiyonuna sahip hastalar,
3. Tanı almış veya bilinen HSK tanılı hastalar

LI-RADS sınıflandırması haricindeki durumlar ise;

1. HSK riski mevcut ancak yukarıda 3 alt başlıktaki kriterleri bulundurmamayan hastalar,
2. 18 yaşın altındaki çocuk hastalar,
3. Karaciğer sirozu sebebinin konjenital ya da damarsal etiyoloji olması (herediter hemorajik telenjektazi, Budd-Chiari send, kronik portal venin obstrüksiyonu, kardiyak kökenli olan hastalardır. Ayrıca patoloji sonucu malignite ya da hepatosellüler kökenli olmayan benignite kanıtlanan vakalar, sisteme dahil edilmemektedir (22). LI-RADS' ta diagnostik kategorilerin yanında tedavi uygulanmış hasta gruplarının tedavi yanıtının değerlendirildiği kategoriler mevcuttur.

Tedavi uygulanmış hastaların cevap durumu (LR-TR) dört alt başlıkta değerlendirilmiştir (22,23).

- 1- LR-TR değerlendirilemeyen (teknik sebeplerden dolayı tedavi yanıtı değerlendirilemeyen hastalar)
- 2- LR-TR viabl (canlı) doku yok (kesin ya da olası viabl dokunun olmadığı saptanırsa, lezyonda kontrastlanmanın olmadığı ya da tedaviye özgü kontrastlanma paternine sahip hasta grubu)
- 3- LR-TR viabl doku varlığının belirsizliği (tedaviye özgü kontrastlanma için atipik paternde hastalar ve kesin-olası viabl doku varlığı kriterlerinin bulunmadığı hastalar)
- 4- LR-TR viabl doku mevcudiyeti (kesin ya da olası viabl doku saptanırsa, tedavi edilmiş lezyonda arteriyel faz kontrastlanması/A-P wash-out bulgusu/tedavi öncesi benzeri kontrastlanma özelliklerinin birisine sahip nodüler/tümöral/kalınlaşmış düzensiz dokunun varlığı tespit edilmiş hastalar)

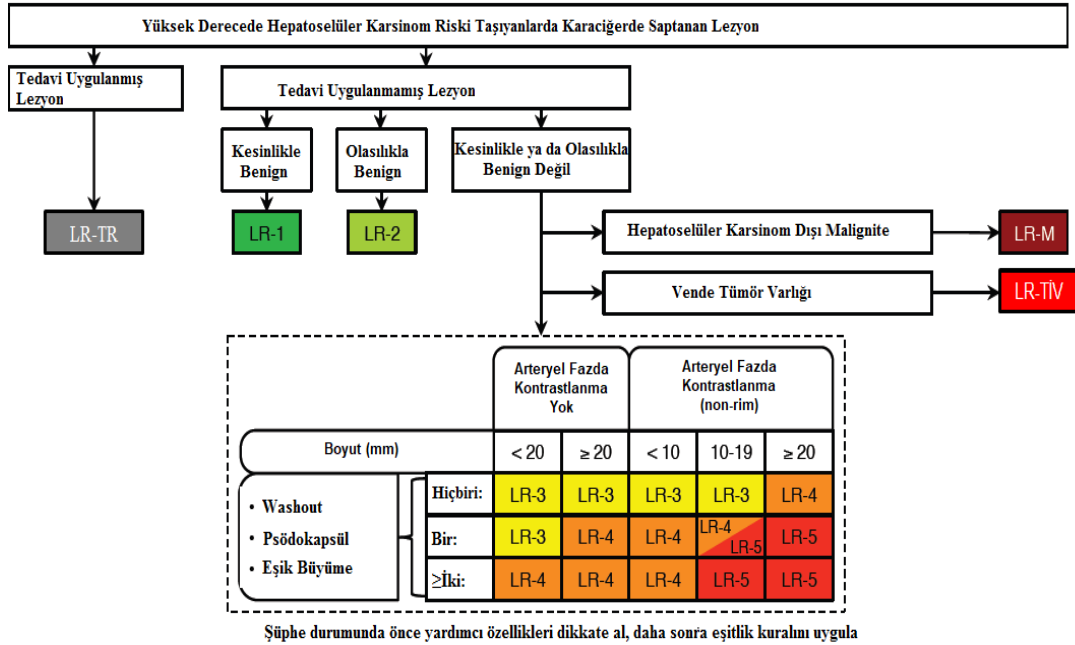
Diagnostik kategoriler; LR-NC (kategori edilemeyen), LR-1 (kesinlikle benign), LR-2 (olası benign), LR-3 (HSK kuşkusu), LR-4 (olası HSK), LR-5 (kesinlikle HSK), LR-M (olası ya da kesin malign, fakat HSK olmayabilir), LR-TIIV (ven içinde tümör bulunması) (22).

Kategorilerin belirlenmesinde major ile yardımcı bulgular beraber kullanılarak belirlenir. LI- RADS’ da dört tane major kriter vardır (24):

- Arteriyel faz kontrastlanması (non-rim),
- Kapsüler kontrastlanma,
- A-P wash-out izlenmesi (non-periferal),
- Eşik büyüme varlığı

2.3.2. Majör Özellikler

LI-RADS’ da tedavi almayan vakalar, HSK dışı malign bulgu olmayanlar, ven trombüsü izlenmeyen vakalar ile beraber kesin ya da olası benign kabul edilmeyen vakalar arteriyel faz kontrastlanma, boyut, A-P wash-out özelliği, kapsül boyanma ve eşik büyüme gibi major özellikleri değerlendirilerek LR-3, LR-4 ya da LR-5 olarak kategorilere ayrılırlar (22).



LR-4 : Psödokapsül
LR-5 : Wash-out veya eşik büyüme

Şekil 3: Majör Özellikler Dikkate Alınarak Yapılan LI-RADS Kategorizasyonu (22)

Arteriyel faz kontrastlanmasının değeriendirilebilmesi için geç arteriyel fazda (hepatik arter ve portal venler kontrastlanırken hepatik venler kontrastlanmaz) alınan imajlar elde olunmalıdır

Arteriyel faz kontrastlanması lezyon/incelenen sahanın bütününe ya da bir kısmının karaciğere kıyasla daha fazla kontrastlanıp parlaklaşmasıdır ve böylece hepatokarsinogenez aşamasındaki neovaskülarizasyon süreciyle yakın bağlantılıdır. Ayrıca majör kriterlerdendir. Ancak HSK'ya kesin özgü olmamakla beraber hemanjiom, vasküler anomaliler, perfüzyon defektleri, fokal nodüler hiperplazi (FNH), displastik nodüllerin bir kısmında ve başka malignitelerde de arteriyel fazda kontrastlanmanın olabileceğı unutulmamalıdır

Bu aşamada bilhassa non-periferel (non-rim) kontrastlanma özelliğı HSK teşhisinde daha değeri bulgudur. Rim tarzında (periferel) kontrastlanma paterni LR-M (olası ya da kesin malign, ancak HSK olmayabilen) kategorisi açısından daha değeri özelliğidir

Lezyonun boyutunun ölçümü dıştan-dışa yapıp ve kapsül de ölçme işlemine alınır. Ölçüm lezyon/incelenen saha sınırlarının optimal seçildiğı faz/sekans/planda alınır. Diğer faz ve sekanslarda lezyonun sınırları izlenebiliyorsa arteriyel faz ve DAG sekansların ölçüm amacıyla kullanılması önerilmemektedir. Arteriyel fazda lezyonun/incelenen sahanın boyutu peritümörel perfüzyon değışimlerine bağı (arteriyo-portal şant gibi) değışiklik gösterebildiğinden olduğundan daha büyük seçilebilir. DAG' de anatomik detayların seçilememesinden dolayı ölçüm yanlış olabilir (22).

A-P wash-out özelliğı lezyon/incelenen sahanın bütününe ya da bir bölümünün portal-venöz veya geç venöz fazda parankime kıyasla daha az kontrastlanmasıdır. Bu durumun sebebi aydınlatılamamış olup lezyon/gözlenen alanda azalan portal akıma, venöz drenaj artışına, komşu fibrotik karaciğer parankimindeki geç kontrastlanmaya bağı olduğu düşünülmektedir. Bu kısımda non-periferel A-P wash-out, HSK teşhisi için daha değeri iken periferel wash-out ise LR-M için daha değeriğidir (25).

Kapsül kontrastlanması LI-RADS'a göre lezyonun/incelenen sahanın bütününe ya da bir kısmının çevresinde portal venöz faz/geç faz/hepatobilier fazdaki kalın, uniform, keskin sınırlı, belirgin kontrastlanmasıdır.

Sirotik nodül çevresindeki fibrotik dokunun kontrastlanmasına nazaran daha kalınlaşmış ve belirgindir. LI-RADS'da tariflenmiş kapsül kontrastlanmasının her zaman patolojik kanıtlı gerçek kapsül olmadığı, lezyonun periferindeki genişlemiş sinüzoid ve doku fibrozisine ikincil "psödokapsül" izlenimini de ifade ettiği vurgulanmaktadır. Kontrastlanmayan kapsül (T2AG'de kapsül izlenmesi), LI-RADS'ın major özelliği olarak değerlendirilmeyip HSK için spesifik değil fakat malignite destekleyici yardımcı bulgulardandır. Ek olarak LR-M, (intrahepatik kolanjiosellüler karsinom, kombine HSK-kolanjiosellüler karsinom) açısından değerli bir bulgu arteriyel faz periferik kontrastlanmasının psödokapsül ile karıştırılmaması gerektiği, görülen erken kontrastlanmanın geç, fazlarda merkeze ilerlediği unutulmamalıdır (22,25).

Eşik büyüme, lezyonun çapındaki 6 ay içerisinde %50 ve daha fazla artışı tanımlar. Psödolezyon görünümüne sebep olan perfüzyon değişiklikleri ölçüme dahil edilmez. Ayrıca eşik büyümenin değerlendirilmesi amacıyla daha önceki BT (bilgisayarlı tomografi) veya MRG incelemelerinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak daha önce yapılan USG incelemeleri karşılaştırma için dikkate alınmaz. Karşılaştırma amacıyla mümkün olduğunca aynı sekans, faz ve plan kullanılmalıdır (17,19,22)

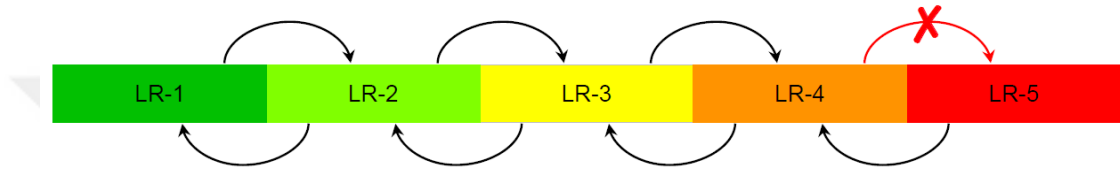
2.3.3.Yardımcı Özellikler

LI-RADS major bulgular neticesinde belirlenmiş LI- RADS kategorisinin yükseltilmesi ya da azaltması amacıyla yardımcı bulgular kullanılır. Yardımcı bulgular, malignite veya benigniteyi destekleyenler olarak iki ana grupta incelenir.

Maligniteyi destekleyen bulgular, HSK'yı destekleyenler veya maligniteyi destekleyenler fakat HSK açısından spesifik olmayanlar olarak iki gruba ayrılır. Malign süreci destekleyen yardımcı bulguların bir ve birden fazla olması durumunda major bulgular ışığında tespit edilmiş kategori bir derece yükseltilir. Kategori

yükseltilmesi LR-4' e kadar yapılır. LR-4'den LR- 5 'e kategori yükseltilmesi yardımcı bulgular yardımıyla yapılmamaktadır.

Benign süreci destekleyen yardımcı bulguların bir veya birden fazla bulunması durumunda major bulgular neticesinde oluşturulan kategori bir derece düşürülür. LR-4 den LR-5'e yükseltme amacıyla kullanılamayan yardımcı bulgular, LR-5'den LR-4'e kategori düşürmek için kullanılır. Benign ve malign süreci destekleyen yardımcı bulgular beraber mevcutsa major bulgular neticesinde bulunan kategori sabit kalır. Ek olarak yardımcı bulguların varlığında şüpheli kalınırsa bulgular yok hükmündedir ve kategori değiştirilmez (26,27).



Şekil 4: Yardımcı Bulguların LI-RADS Kategorisine Etkisi (27)

2.3.3.1. Maligniteyi Destekleyen Yardımcı Bulgular

2.3.3.1.1. Malign süreci destekleyen, HSK için spesifik olmayan bulgular (22,27);

- 1) Eşik büyüme değeri altında büyüme,
- 2) Lezyon/gözlenen sahanın periferinde geç arteriyel ya da portal venöz faz kontrastlanması (koronal kontrastlanma, tümör çevresinin venöz drenajına sekonder gelişen invazyonun bulgusunu işaret edebilir),
- 3) Lezyon/incelenen sahada karaciğer parankimine ya da nodül çevresine nazaran daha az yağ ve demir içeriği bulunması,
- 4) Diffüzyon kısıtlanması,
- 5) Ilımlı T2AG hiperintens sinyali,
- 6) Transizyonel ya da hepatobilier fazda karaciğer dokusuna göre hipointensite

2.3.3.1.2. Malign Sürecin Destekleyicisi ve HSK'yı Düşündüren Yardımcı Bulgular (22,27);

- 1) Kontrastlanmayan kapsül bulgusu,
- 2) Nodul-in-nodul bulgusu,
- 3) Mozaik görünüm (lezyonunda nekrotik-kistik değişiklikler/heterojen görünüm),
- 4) Lezyon/incelenen sahada karaciğer parankiminden daha çok yağ olması,
- 5) Lezyon/incelenen sahada kanama ürünleri bulunması (biyopsi ve travma hikayesi yoksa)

2.3.3.2. Benign Sürecin Destekleyicisi Yardımcı Bulgular (22,27);

- 1) Lezyon/incelenen sahanın boyutunda iki yıl ve daha uzun sürede stabilite,
- 2) Lezyon/ incelenen sahanın boyutunda küçülme (artefaktlar, teknik değişiklikler, ölçüm hataları, kan ürünleri varsa rezorbsiyon aşaması dışında),
- 3) Kan havuzuna paralel kontrastlanma,
- 4) Damarsal yapılarda lezyon/incelenen sahada distorsiyon yokluğu,
- 5) Lezyon/incelenen sahada karaciğer parankimine göre miktarca daha fazla demir varlığı,
- 6) Aşık T2 hiperintensites sinyali (sıvı ve safra sinyal intensitesinde),
- 7) Hepatobilier faz incelemesinde karaciğer ile izointens görünüm

2.3.4. LR-TIV Özellikleri

Damar invazyonu, tümör evresini değiştirir ve nakil şansını kaldırdığı için önemlidir. LR-TIV, parankimal kitlenin varlığından bağımsız portal ven lümeninde kontrast tutan kitledir (22).

Kontrastlanma izlenmezse benign/malign trombüs ayırıcı tanısında damarda duvar düzensizliği, trombüste difüzyon kısıtlılığı, tıkalı izlenen ya da kenar sınırı net seçilemeyen venöz yapıya karaciğer parankiminde kitlenin eşlik etmesi öncelikle malign trombüsü akla getirmelidir. LR-TIV kullanılırken, olası etiyoloji ile ilgili yorum yapılmalıdır;

- 1) LR-TIV, non-HSK maligniteye bağı (hedef kitle ile devamlılığı varsa)
- 2) LR-TIV, HSK' den kaynaklandığı kesinlikle düşünülüyorsa (LR-5 kategorisi kitle ile devamlılığı varsa)
- 3) LR-TIV, olasılıkla HSK' den kaynaklı (diğer durumlarda) (22).

2.3.5. LR-M Kategorisinin Özellikleri

Muhtemel ya da kesin malign fakat görüntüleme özellikleri HSK'ye spesifik değilse kategori olarak LR-M tercih edilir (22).

LR-M kategorisi;

- 1) Targetoid kitle (periferik hipersellülarite ve santral fibrozis/iskemi)
- 2) Non-targetoid kitle (LR-5 veya LR-TIV kriterleri yoksa);
 - İnfiltratif görünümün varlığı
 - Difüzyon kısıtlılığının belirgin olması,
 - Belirgin iskemi/nekroz
 - Radyolog raporlarında non-HSK malignite düşünülen bulguların belirtilmesi (22)

Hedef benzeri (targetoid) kitlelerde dinamik BT/MRG incelemelerde arteriyel faz periferik (rim) kontrastlanma, periferik wash-out ve geç faz santral kontrastlanma mevcuttur. Ek olarak DAG'de periferik difüzyon kısıtlılığı ve transizyonel/hepatobilier faz imajlarda perifer kesimlerin merkeze göre hipointens seçilmesi hedef benzeri lezyonun görüntüleme özelliklerindendir.

Targetoid görünüm; intrahepatik kolanjiosellüler karsinom (İKSK), kombine HSK-KSK, atipik HSK, non-HSK malignensiler (primer ya da sekonder) ile sklerozan hemanjiom ya da apsebenzeri benign durumlarda izlenebilir. Bundan dolayı targetoid görünüm ön planda HSK dışı malignensileri destekleyip HSK ihtimalini nihai dışlamaz (22,28).

Malign süreçlerde izlenebilen infiltratif görünüm, belirsiz sınırlara sahip, genellikle birden çok segment tutulumu sergileyen, bir ya da çoklu fazlarda heterojen

kontrastlanma gösteren, difüzyon kısıtlılığa sebep olan, hafif/ılımlı T1AG hipointensites sinyalinde, hafif/ılımlı T2 hiperintensites sinyalinde, parankimal distorsiyona sebep olmuş sahaları belirtir. İnfiltratif görünümlü sahada ven içi trombüs görülürse LR-TIV düşünülür. Diğer yandan LR-5 kriterlerine sahip ise LR-5, fokal ya da lokal benign süreçler ile uyumlu ise (fokal yağlanma, perfüzyon değişiklikleri, non-neoplastik prosesler gibi.) LR-2, LR-M ise diğer durumlarda düşünülmalıdır (28).

2.3.6. LR-1 ve LR-2 Kategori Örnekleri

LR-1, kesin benign durumları belirtir;

- 1) Kist
- 2) Hemanjiom
- 3) Fokal yağlanma/yaglanmadan korunmuş alan
- 4) Konfluen hepatik fibroz/fokal skar
- 5) Perfüzyonel değişiklik alanları/damarsal anomaliler
- 6) Hipertrofik psödolezyon
- 7) Takiplerde lezyonun kendilięinden kaybolması

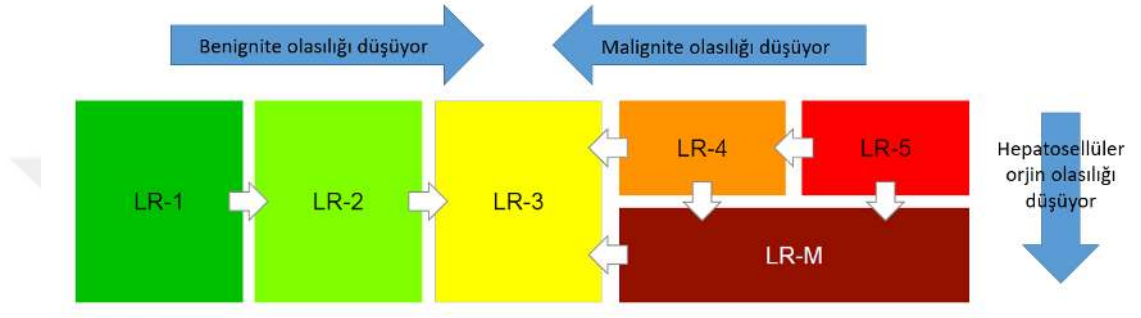
LR-2, muhtemel benign lezyonları belirtir.

- 1) LR-1 lezyonlarına kıyasla daha atipik görünen lezyonlar
- 2) 20 mm'den daha küçük solid nodüler lezyon, major özelliklerin olmadığı, LR-M'ye karşılık gelmeyen ve maligniteye yardımcı bulguların olmadığı lezyonlar
 - a. Siderotik nodül
 - b. T1AG yüksek sinyalli nodül
 - c. T2AG düşük sinyalli nodül
 - d. DAG'de düşük sinyalli nodül
 - e. Hepatobilier faz yüksek sinyalli nodül
- 3) 20 mm'den daha küçük solid nodüler lezyon ve özelliklerin olmadığı, LR-M'ye karşılık gelmeyen, malign ve benign süreci destekleyen yardımcı bulguların en az birinin beraber olduğu durumlar

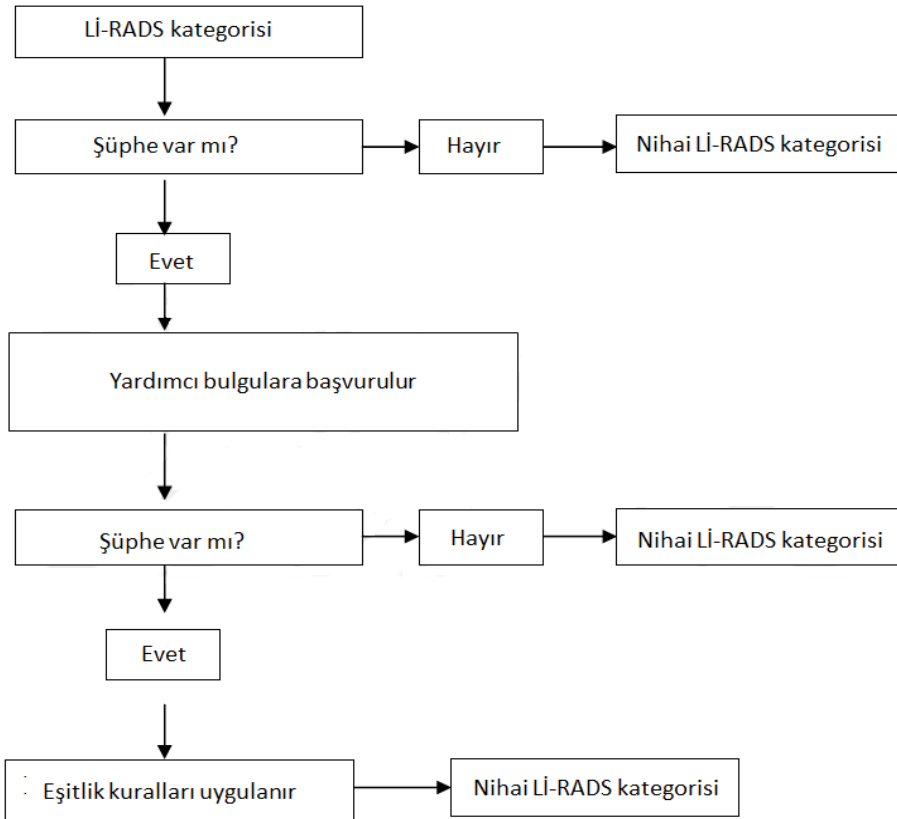
FNH ya da hepatik adenom tanı olarak düşünülüyorsa LR-3 ya da nadiren LR-2 tercih edilebilir. Fakat LR-1 tercih edilmemelidir (22).

2.3.7. Nihai LI-RADS Kategorisi Tespit Etme

Kararsız kalınan iki kategori için benign ya da malign ihtimal bakımından düşük olasılıklı kategori tercih edilir (22).



Şekil 5: Kararsız kalınması durumunda LI-RADS kategori tayini (22)

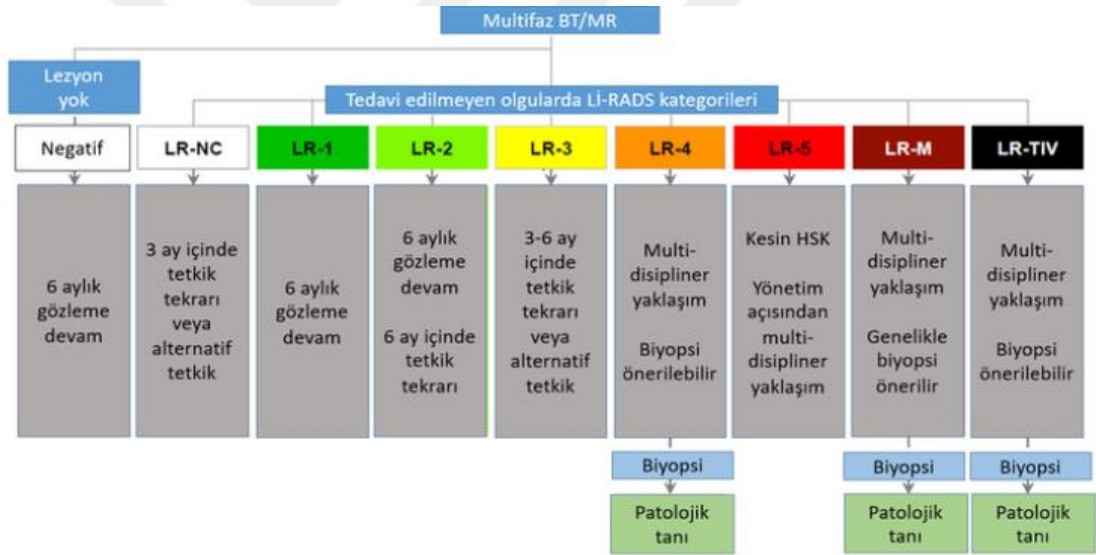


Şekil 6: Nihai LI-RADS Kategorisi Belirleme (22)

2.3.8. LI-RADS Kategorilerinin Yönetimi

Tedavi olmayan vakalarda LI-RADS kategorilerine göre olguların yönetilmesi;

- 1) LR-1 ve LR-2 için rutin takip yapılır.
- 2) LR-3’ de 3-6 ay içinde kontrol inceleme ya da yapılmayan bir görüntüleme yöntemi yapılabilir.
- 3) LR-4’de olgu yönetim kararı multidisipliner kararlar verilir.
 - a. Kısa süre sonra inceleme kontrolü
 - b. Yapılmayan, başka bir görüntüleme
 - c. Doku tanısı-Biyopsi
- 4) LR-5’de biyopsi-doku tanısına gerek duyulmadan hastalık evresi göz önünde bulundurularak tedavi düzenlenir (22).



Şekil 7: LI-RADS kategorileri için hasta yönetimi (22)

2.4. Benign Tümörler-Tümör Benzeri Fokal Lezyonlar

2.4.1. Hemanjiyomlar

Karaciğerde en fazla izlenen benign tümördür. Metastazları takiben karaciğerin en sık görülen tümörüdür (29).

Otopsi serilerine göre % 4-20 oranları arasında görülmektedir (29,30). Kadın erkek oranı yaklaşık 5' dir (31).

Genellikle soliter olarak izlenir, fakat % 10-33 oranında birden fazla görülebilir (29,30). Genellikle asemptomatik olup insidental saptanırlar. Büyük boyutlu hemanjiomlar karında rahatsızlık hissi, komşu organlara bası bulgusu, kanama ile başvurabilir (31). Nadir de olsa Kasabach-Merit sendromu görülebilir (32).

Histolojik sınıflamasına göre kapiller ve kavernöz olarak iki tiptedir. Kavernöz hemanjiyomlar genellikle 3-5 cm çapında ve soliter lezyon olarak saptanırken, kapiller hemanjiyom 2 cm çapından küçük ve birden fazladır (33).

Büyüklikleri değişken olup milimetre ile 20 cm arasında farklılık gösterebilirler. Genellikle sağ lobda subkapsüler yerleşirler. Östrojen reseptörü içermesi olasılığından dolayı hamilelikde, pubertal dönemde, kombine oral kontraseptif kullanımına bağlı büyüyebilirler (32).

Hemanjiyomlar US görüntülemeye iyi sınırlı, homojen (%53-73), hiperekojen (%67- 69) izlenir (32-34).

Posterior akustik güçlenme izlenir. Dev boyutlu hemanjiyomlarda santral fibröz kollojen skar dokusu hipoekojen izlenir. Yağlı karaciğerde komşu karaciğere göre daha hipoekojen izlenir (35).

Hemoraji, fibrozis ya da kalsifikasyon içermesi durumunda heterojen ekojenitede izlenebilir ve metastaz ile karışabilir. Doppler ultrasonografi tetkikinde kitlenin santral ve periferinde az ile orta dereceli akım hızı (0-16m/sn) ile uyumlu punktat tarzında vasküler akım saptanabilir (36). BT' de karaciğer parankimine kıyasla hipodens seçilir. Dinamik tetkiklerde lezyonun kontrastlanma paterni şu şekillerde olabilmektedir (37).

- Flash komplet kontrastlanma,
- Sentripedal nodüler inkomplet kontrastlanma,
- Merkezi kontrastlanmanın olmadığı periferik nodüler kontrastlanma,

MRG, radyolojik incelemeler içerisinde en sensitif olanıdır. Duyarlılığı % 85, özgüllüğü % 95 dir. T1AG' de hipointens, T2AG' de hiperintens olarak görülür ve

boyutu 0-3 cm arasındaki hemanjiyomlar T2AG’ de homojen hiperintens görülür. Kontrastlanma paterni BT’deki ile benzerdir (38-40).

Hemanjiyomlar hem klasik T2A sekansta hem de TE süresi uzun ağır T2A sekansta (TE=150msn) hiperintens görünürken (parlak lamba işareti), malign lezyonların ağır T2AG’ de parlak sinyallerini azalır (41).

Uzun TE süreli T2AG’ de hemanjiyomların yüksek sinyalli görülmeleri karakteristik olup feokromasitoma, karsinoid ve pankreas adacık hücreli tümörler benzer özelliği gösterebilmektedir (42).

Hemanjiyomlarda kontrastlanma karakteri ve parlak ampul izlenmesi ile hemanjiyom teşhisi yaklaşık %90 oranında koyulabilmektedir (12).

2.4.2. Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

Karaciğerde en sık izlenen ikinci benign tümördür. Karaciğerin primer tümörlerinin yaklaşık % 8 ini meydana getirir (43).

Karaciğere ait bütün histolojik komponentleri ihtiva eder (29). Doğumsal damarsal malformasyona hiperplastik, nonneoplastik yanıt gelişmesine bağlı meydana geldiği düşünülmektedir (32,44,45).

Kombine oral kontraseptifler FNH oluşumundan ziyade büyümesine sebep olur olmaktadır (45). Genellikle tek lezyon izlenir, % 7-20 birden fazla sayıda izlenebilir (46). Kadın/Erkek oranı 6-8’ dir (45).

Genellikle semptoma sebep olmayıp insidental bulunurlar. Genelde subkapsüler yerleşirler, boyutu 5 cm’nin altında, düzgün sınırlı, kapsülü olmayan kitlelerdir. Histolojik yapısına bakılırsa dens yıldız görünümde merkezi skar ve çevreye uzanmış fibröz septalar vardır. Septalar içinde arteriyel ve venöz yapılarla beraber bilier kanallar bulunmaktadır. Santral skar vakaların % 14-46’ında izlenmekte ve FNH açısından anlamlı bulgudur (45,46). Fakat tanısıl bir özellik sayılmayıp hepatik adenom, büyük boyutlu hemanjiyomlar ve HSK’ da izlenebilmektedir (47).

Besleyen arterler santralden girip perifere ışınal dağılıp “tekerlek çubukları” görüntüsüne sebep olur (%90) (30). USG’de izo veya hipoekojen izlenebilirler. Bazen lezyon periferinde hipoekojen halo izlenebilir (48).

Renkli Doppler USG’ de santral skarda lineer veya yıldız biçimli damarsal yapıların izlenmesi tipik olarak kabul edilir (49).

Dinamik BT prekontrast serilerde izodens özelliktedir. Arteriyel serilerde parankime kıyasla homojen hiperdens kontrastlanır. Geç fazlarda ise parankim ile izodens seçilir (48).

Santral skar ve septa geç faz boyanması gösterir (50).

MRG’ de FNH T1AG’de izo/hipo, T2AG’de izo/hiperintens seçilir. Santral skar, T2AG’de hiperintens sinyaldedir. Kontrast madde uygulamasını takiben kontrastlanma özelliği BT ile benzerdir. Süperparamanyetik demiroksitin (SPIO) kontrast ajan olarak uygulandığında kitle kupffer hücresi içerdiğinden kontrastlanır ve T2AG’ de sinyal azalır. Fakat hastaların yarısından çoğunda atipik kontrastlanma paterni vardır (51).

2.4.3. Hepatik Adenom

Karaciğer hepatositlerinden gelişen, seyrek görülen primer tümördür. Dikkat çekici özelliği kitlede safra yapıları ve Kupffer hücrelerinin olmamasıdır (29,30,52)

Kombine oral kontraseptif ile bağlantısı olduğu değerlendirilmekte olup risk ilaç kullanımı süresi ve dozu ile artmaktadır (32,52). Diyabetes mellitus, glikojen depo hastalıkları ve beta talasemide risk artar (47).

Genelde soliterdir ancak glikojen depo hastalıklarında çok sayıda olabilir (53).

Lezyonun kapsülü ile ilgili farklı fikirler mevcuttur. Foley ve ark (54).

Tümör çevresinin fibröz kapsül tarafından çevrelendiğini, Dahnert ve ark. (55) ise kitle çevresindeki parankimin kompresyonuna sekonder psödokapsül olduğunu söylemektedir. Boyutları genellikle 5-15 cm arasında değişir ancak 30 cm boyuta ulaşan kitleler bildirilmiştir (43). Kitle vaskülerdir ve bağ dokusunun desteklemesi yetersiz olduğundan hemorajiye yatkındır (51). Kitlede hemoraji, nekroz ve yağ izlenebilir (31,32). Genellikle semptom yoktur. Komplikasyon olarak %15-36 spontan hemoraji ve nadiren malign dejenerasyon görülebilir (56).

USG, BT ve MRG’ de lezyon içeriğine bağlı heterojen görünebilirler ve dolayısıyla görünümler nonspesifiktir (47). Kontrast ajan uygulamasını takiben erken arteriyel fazda periferik boyanma olur ve santrale ilerler. Portal venöz ve geç venöz

fazlarda karaciğer parankimi ile izodens olur (33,52). Hepatosite spesifik kontrast ajan ile elde olunan incelemede hepatoselüler fazda hepatositler kontrast madde tutmadığından çevre parankime göre düşük sinyalli izlenirler (57).

2.4.4. Nodüler Rejeneratif Hiperplazi

Nodüler transformasyon, nonsirotik nodül, parsiyel nodüler transformasyon sinonimleridir. Hiperplastik hepositler kökenli, rejeneratif nodüller ile beraber parankimi diffüz tutan, fibröz septa içermeyen patolojidir (58). Patogenez kesin olarak aydınlanmış değildir. Vasküler durum zemininde portal ven oklüzyonu, bu durum sonucunda iskemi, atrofi ve hepatosit proliferasyonuna ilerlediği düşünülmektedir. Myeloproliferatif, kollajen ve romatolojik hastalıklar, kronik vasküler patolojiler, solid organ transplantasyonu, steroid ve kemoterapotik medikasyon ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (50).

Radyolojik görünümler spesifik değildir ve dokunun biyopsi ile değerlendirilmesi gerekebilir. USG ve BT de izoekojen-dens seçilirler. BT incelemesinde hemoraji veya arteriyo-portal şant bulunduran alanları hiperdens izlenebilir (50).

MRG' de T1A hiper, T2AG izo-hipointens izlenebilir. Kontrast madde uygulamasından sonra erken arteriyel fazda kontrastlanırken, portal ve geç fazda parankim ile izointens olur. Geç fazda periferik hipointens halka izlenir ve bu halka iskemik perilezyonel sahayı belirtir (58).

2.4.5. Basit Karaciğer Kisti

Karaciğer parankiminde çoğunlukla insidental görülen benign lezyondur. Biliyer endotel kökenlidir fakat safra sistemiyle bağlantısı çoğunlukla yoktur. Popülasyonda %5-14 oranında saptanır (60).

Kistler büyüdükçe semptom oluşturabilir, kitlenin etkisine sekonder sarılık, ağrı, kist içi hemoraji, enfektif bulgular gelişebilir (61).

Sıklık yaş ile beraber artış gösterir. 5-7 dekat ve kadınlarda daha sık görülür. Basit karaciğer kistleri, karaciğerin diğer kistik patolojilerden ayırt edilmelidir.

Polikistik böbrek veya polikistik karaciğer hastalıklarının parçası olarak görülebilir. USG’de posterior akustik güçlenmesi olan iyi sınırlı, hipoekojenik kitle olarak görünürler. BT’ de homojen, düşük dansitede (0-15 HU), düzgün konturlu kitle şeklindedirler. MRG’de T1A hipo, T2A hiperintens sinyaldedirler. Kontrast madde uygulanmasının ardından parlaklaşma izlenmez. Hidatik kist, biliyer kistadenom, abse, kistik metastazlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (62).

2.4.6. Biliyer kistadenom

Karaciğerin bütün kistik lezyonların yaklaşık%5 ini oluşturan nadir bir kistik tümördür. İntra ve ekstra hepatik safra duktus orjinlidir (63).

Lezyon görüldüğünde genellikle 10 cm den büyük boyutludur. Olguların yaklaşık % 90’ı orta yaş kadın hastalardır. Multikistik ve septasyonludur. Malign transformasyon riski vardır. Postkontrast incelemede septal boyanma izlenmektedir. Mural nodül, malign transformasyon açısından şüphelidir (64).

2.5. Enfeksiyöz Lezyonlar

2.5.1. Piyojenik Apse

Karaciğere enfeksiyon çeşitli yollarla ulaşmaktadır (65).

- Safra yolları aracılığıyla: Kolanjit, benign ya da malign biliyer darlıklar, koledok taşına sekonder enfeksiyonun asendan yayılımı örnektir. Böyle durumlarda apse odakları, iki lobu da tutar ve çok sayıda olma eğilimindedir.
- Portal yol aracılığıyla: İntraabdominal enfeksiyona sekonder gelişen apseler, genellikle sağ lobda yerleşimli olup tek sayıdadır.
- Hepatik arter aracılığıyla: Septisemi.
- Yakın komşuluk yoluyla
- Posttravmatik direkt etki ile

Karaciğer piyojenik apselerinin en çok rastlanan nedeni benign veya malign safra yolları obstrüksiyona neden olan kolanjittir. Sorumlu mikroorganizma erişkin hastalarda genellikle Escherichia coli, çocuk hastalarda ise Stafilokoklardır. Klinik

bulguları ateş, bulantı, kusma, ağrı ve kilo kaybıdır. US'de, genellikle iyi sınırlı anekoik kitle olarak izlenir. İntralezyonel gaz olması durumunda kuyruklu yıldız artefaktına görülebilir. BT'de iyi sınırlı hipodens kitle olarak seçilir. Kontrast madde uygulandıktan sonra arteriyel fazda perilezyonel ring şeklinde kontrastlanma görülür. İntralezyonel gaz dansitesi apse açısından tipik bulgudur, fakat vakaların yalnızca % 20 sinde saptanır. MRG' de çoğu karaciğer kitlesine benzer T1AG' de hipointens, T2AG' de hipeintens sinyaldedir ve kontrastlanma şekli BT ile benzerdir (66).

2.5.2. Kist hidatik

Ekinokokus granulosus sorumlu mikroorganizmadır. Kistin duvarı endokist (germinatif membran) ve ekzokist (proteinöz membran) olarak iki tabakalıdır. Konakçı doku kaynaklı kollajen ihtiva eden dens fibröz kapsüle perikist denir. En sık karaciğerde görülür (%75). Ancak vücutta herhangi bir organ veya lokalizasyonda da izlenebilir. Genelde semptom bulunmaz ve insidental bulunur. Semptomatik hastalarda bulgular kitle etkisine bağlıdır. Komplikasyon olarak enfeksiyon ve rüptür olabilir. Rüptür durumunda anafilaktik reaksiyon oluşabilir (67).

Gharbi ve arkadaşları lezyon morfolojisine ve gelişimsel basamağı göz önüne alındığında USG özelliklerine göre 5 alt tipte sınıflandırmıştır (68).

- Tip1-Pür, basit kistik görünümlü anekoik lezyon
- Tip2-Membranöz ayrışması izlenen kistik lezyon (nilüfer çiçeği bulgusu)
- Tip3-Kız veziküller tarafından meydana getirilen araba tekerleği bulgusu
- Tip4-Heterojen ekojenitede solidifiye lezyon
- Tip5-Kalsifiye kitle görünümü

BT'de uni- veya multi-loküle kist izlenir. Lezyonu çeper kalsifikasyonu optimal olarak BT ile değerlendirilir. Kontrast madde uygulandıktan sonra lezyonun duvarı kontrastlanabilir (69).

MRG' de diğer kistik lezyonlar gibi T1AG hipointens, T2AG hiperintens izlenirler. Bazı olgularda kistin periferinde kollajenden meydana gelen perikiste bağlı hipointens halka izlenebilir. Rüptür meydana gelen kistlerde serbest membran

T2AG’de hipotens sinyal izlenebilir. Kız veziküllerin optimal değerlendirildiği sekans T2AG’ dir (68).

2.5.3. Geçici Hepatik Kontrastlanma Farkı (GHKF)

BT ve MR tetkiklerinde görülebilen parankimal perfüzyon defektidir. Karaciğer, hepatic arter ve portal ven aracılığıyla dual kanlanan organdır. Bu kanlanmanın defektinde GHKF ortaya çıkabilir. Etiyolojide portal venöz obstruksiyonları, arteryo-portal şant, hipervasküler tümöre bağlı steal sendromu, lokal inflamatuvar durumlar, karaciğer sirozu, girişimsel hepatic perkutan girişimler, anormal vasküler oluşumlar ve travma vardır. Lezyon kontrastsız BT’ de izodens iken arteriyel fazda aşırı kontrastlanma gösterir ve portal-venöz fazda parankim ile izodens olur. MRG incelemede de benzer kontrastlanma izlenmektedir. Özellikle yağ baskılı T2AG’ de lezyonda hiperintens sinyal izlenir (70).

2.6. Karaciğerin Malign Tümörleri

2.6.1. Hepatoblastom

En sık görülen pediatrik karaciğer tümörü olarak görülmektedir. Genellikle 3 yaş altında izlenmekle beraber çoğuna ilk 2 yaşta teşhis konur. Hastalar genellikle semptomsuz olup batında palpabl kitle, iştah kaybı, kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar da izlenebilir. Serum alfa fetoprotein (AFP) değerleri hastaların çoğunda yüksek olarak saptanır. Beckwith- Wiedemann sendromu, Gardner sendromu, familial adenomatosis, tip 1A glikojen depo hastalığı ve trizomi 18 gibi konjenital sendromların bir parçası olarak görülebilir. Metastaz sıklıkla akciğere olur. Ayrıca tanıda ilk planda infantil hemanjiyotelyoma düşünülmelidir (71).

2.6.2. Kolanjiokarsinom

Kolanjiokarsinom, bilier duktus epitel hücrelerinden köken alan malign tümördür. İntrahepatik (periferik) ve ekstrahepatik kökenli olabilir. Primer sklerozan

kolanjit, rekürren kolanjit atakları, toksikojen maddeler, kistik bilier duktus hastalıkları ve viral ajanlar etiyolojide rol alır. Sarılık önemli bir bulgudur. İntrahepatik kitle meydana getiren türünde kapsül retraksiyonu ve safra yolu dilatasyonu başlıca radyolojik bulgularıdır (72).

2.6.3. Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma

Hepatik düşük gradeli vasküler endotelial kökenli mezenşimal tümördür.

Kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık görülüp, 3 ve 4. dekatda pik yapar. Etiyolojide kombine oral kontraseptif kullanımı, vinil kloride maruziyet ve travma rol alır.

Hastaların yaklaşık %70' inde serum alkalen fosfataz yüksektir (73).

2.6.4. Hepatik Anjiosarkom

Karaciğerde görülen en sık 3. primer malign tümördür. Sıklıkla ileri yaş hastalarda (60-70 yaş) görülür ve erkek-kadın oranı 3' dür. Spontan tümör rüptürüne sekonder hemoraji yaklaşık olarak %27 oranında izlenir. Etiyolojide suçlananlar, toksik madde (thorotrast, vinil klorid ve arsenik) maruziyetidir. Nörofibromatozis tip 1 ile bağlantılı vakalar vardır. Genellikle karaciğerde birden çok sayıda kitle olarak görülmektedir ve metastazla karışabilir (74).

2.6.5. Biliyer Kistadenokarsinom

Karaciğerde nadir rastlanan neoplazmlardandır. Kadın baskınlığı hafif önde olup yaşamın altıncı on yılında pik yapar. Biliyer kistadenom zemininde malign dönüşümle geliştiği varsayılmaktadır. IVKM sonrası parlaklaşan kalın septa ve intramural nodül kistadenom ayırıcı tanısında önemlidir (75).

2.6.6. Fibrolamellar Hepatosellüler Karsinom

Daha çok genç yaşlarda ve nonsirotik hastalarda hepatosellüler karsinomun (HSK) seyrek görülen bir tipidir. HSK ile karşılaştırıldığında prognoz daha iyidir. Etiyolojide alkol ve viral hepatitler yoktur. Serum AFP değerleri vakaların çoğunda normal sınırlardadır. Radyolojik görünümü düzgün sınırlı solid kitle olup %50-75 oranında cerrahi olarak çıkarılabilir (76).

2.6.7. Metastaz

Karaciğer metastazları, primer karaciğer tümörlerinden 20 kat daha sık izlenir. Kolon, meme, akciğer, pankreas ve mide kanseri metastazları en sık görülenlerdir. Kontrastlı BT veya MRG' de periferik komplet kontrastlanma gösteren çoklu lezyonlar şeklinde seçilir. Komplet kontrastlanma hemanjiomdan çok metastazı düşündürmektedir (77).

2.7. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosit orjinli ve karaciğerin en çok görülen primer malign tümörüdür. Etiyolojide primer risk faktörü karaciğer sirozudur. Alkol ile beraber viral hepatit Türkiye' de sirozun başta gelen sebepleridir. Serum AFP değerinde yükseklik saptanır. Olası HSK' nın erken saptanması açısından karaciğer sirozlu hastaların altı ayda bir ultrasonografi ile değerlendirilmesi ve serum AFP korelasyonu önerilmektedir (78).

2.7.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde görülen kanserlerden en sık beşinci kanser türü olup kanser sebebiyle ölümlerde sıklığı tedrici artış göstermektedir. İnsidans, Asya ve Afrika'da daha yüksek olmakla beraber sırası ile 36/100.000 ve 24/100.000 civarındadır. Bu oranlar dünya geneli HSK vakalarının yaklaşık %80' ini meydana getirmektedir. İnsidans Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha düşüktür (79,80).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2009 verilerine dayanarak erkeklerde insidans 2,1/100.000 olup önceki yıllara göre vaka sayılarında artış izlenmiştir. HSK en sık 50-60 yaş aralığında görülmektedir. Alkolik sirozun yaygınlaşması sebebiyle genç vaka sayısında artış dikkati çekmektedir (80).

HSK erkeklerde, kadınlara göre daha sık görülmektedir (81).

2.7.2. Etiyoloji

Siroz primer etiyolojik sebeptir ve HSK' lerin %80'i karaciğer sirozu zemininde meydana gelir. Karaciğer sirozunun en yaygın sebepleri ise viral hepatitler (HBV-HCV) ve alkol tüketimidir. Asya ve Afrika'da viral nedenler ile aflatoksin toksikasyonu ön planda olup alkol ilişkili siroz gelişmiş ülkelerde daha yaygındır (81,82).

Non-alkolik steatohepatit (NASH), alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, erkek cinsiyet, primer hemakromatoz, sigara, obezite, şeker hastalığı, Wilson hastalığı, ve ailede HSK hikayesi daha az görülen diğer sebeplerdir (83, 84).

Siroz ve kronik hepatit HSK' nin yanında kolanjioselüler karsinom (KSK) riski de taşımaktadır (85).

2.7.3. Patogenez

HSK gelişiminde temel sebep olan sirozun; en sık olarak kronik hepatit, alkol kullanılması sonucunda gelişen uzun süreli inflamasyona bağlı gelişen hepatosit hasarı neticesinde oluşur. Rejenerasyon sürecinde meydana gelen mutasyonlara bağlı Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasar tamir mekanizmaları yetersizliği tümör oluşumuna sebep olabilmektedir (86).

Aflatoksin maruziyeti özellikle p53 mutasyonuna sebep olarak HSK gelişimine yol açmaktadır (87,88).

Güncel yayınlarda HSK'nın hem olgun hepatositlerden hem de intrahepatik germ hücrelerinden geliştiği saptanmış ve bu durum intrahepatik germ hücrelerinin hem hepatosit hem kolanjiosite farklılaştığı için siroz zemininde intrahepatik kolanjioselüler karsinom oluşumunu da açıklayabilmektedir (89).

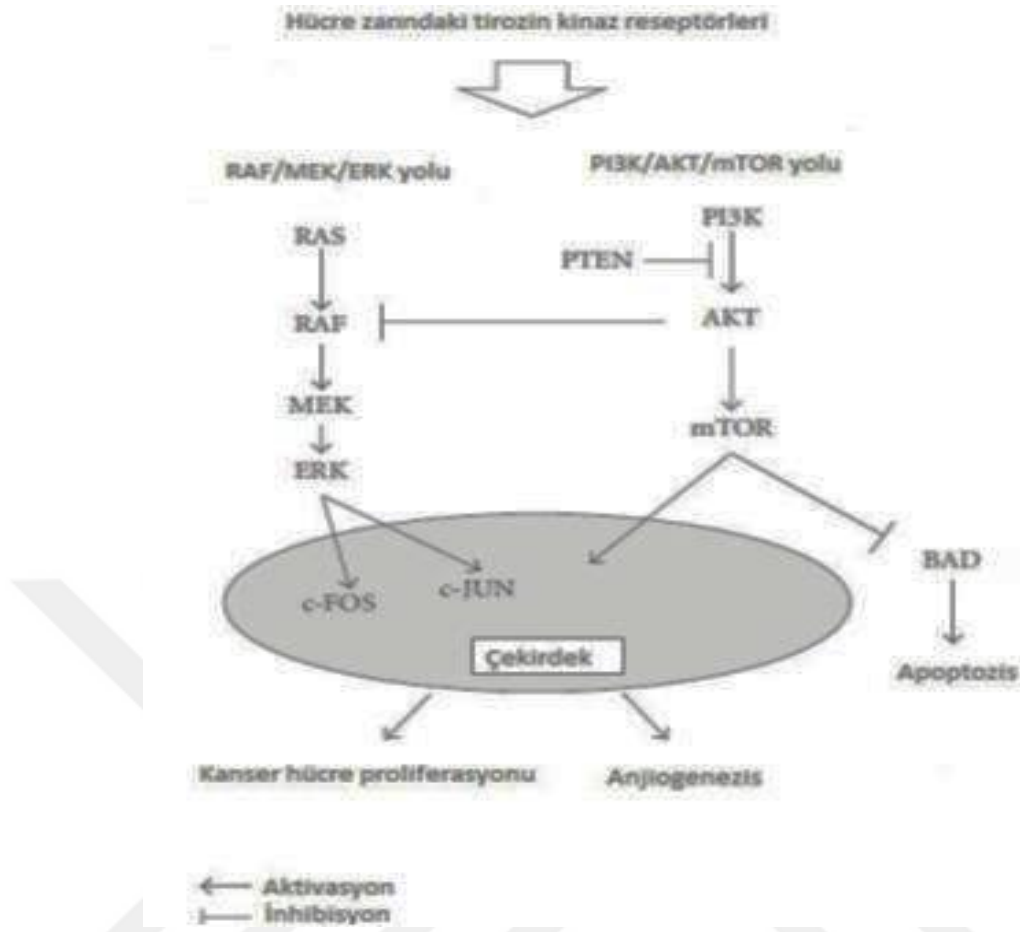
Hepatositlerin hasarlanması neticesinde intrahepatik germ hücreleri rejenerasyonu uyarılır ve mutasyona duyarlı olurlar. Rejenerasyon ve tekrar çoğalma yetenekleri HSK ile ilişkilidir. HSK tedavisinde bu hücelere spesifik ajanlar hedeflenmektedir.

HSK hipervasküler tümördür. Anjiogenez ve proliferasyonun yanında büyüme faktörleri de HSK patogeneğinde rol oynamaktadır. Büyüme faktörlerinin tümörün invazyonu ve portal ven trombüsü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (90).

Büyüme faktör reseptörleri intrinsek tirozin kinaz aktivitesine sahip olup sırayla ligand bağlanması, reseptör dimerizasyonu ve sitoplazma otofosforilasyonu meydana gelir. Otofosforilasyonun ardından aktifleşen reseptörler bir takım proteinleri fosforilleyip aktifler (90,91).

Aktivasyon sonucunda sinyal iletilen protein RAS ve iki major kaskad efektör molekülleri vasıtasıyla hücre çekirdeğine sinyal iletimi yapılır. Kaskadların birisi RAF-MEK-ERK yolu diğer kaskad PI3K –AKT-mTOR’dur (90,92,93).

Böylelikle çekirdeğe iletilen sinyaller kanser hücrelerine proliferasyona, anjiogeneze ve apoptoz inhibisyona yol açar (93).

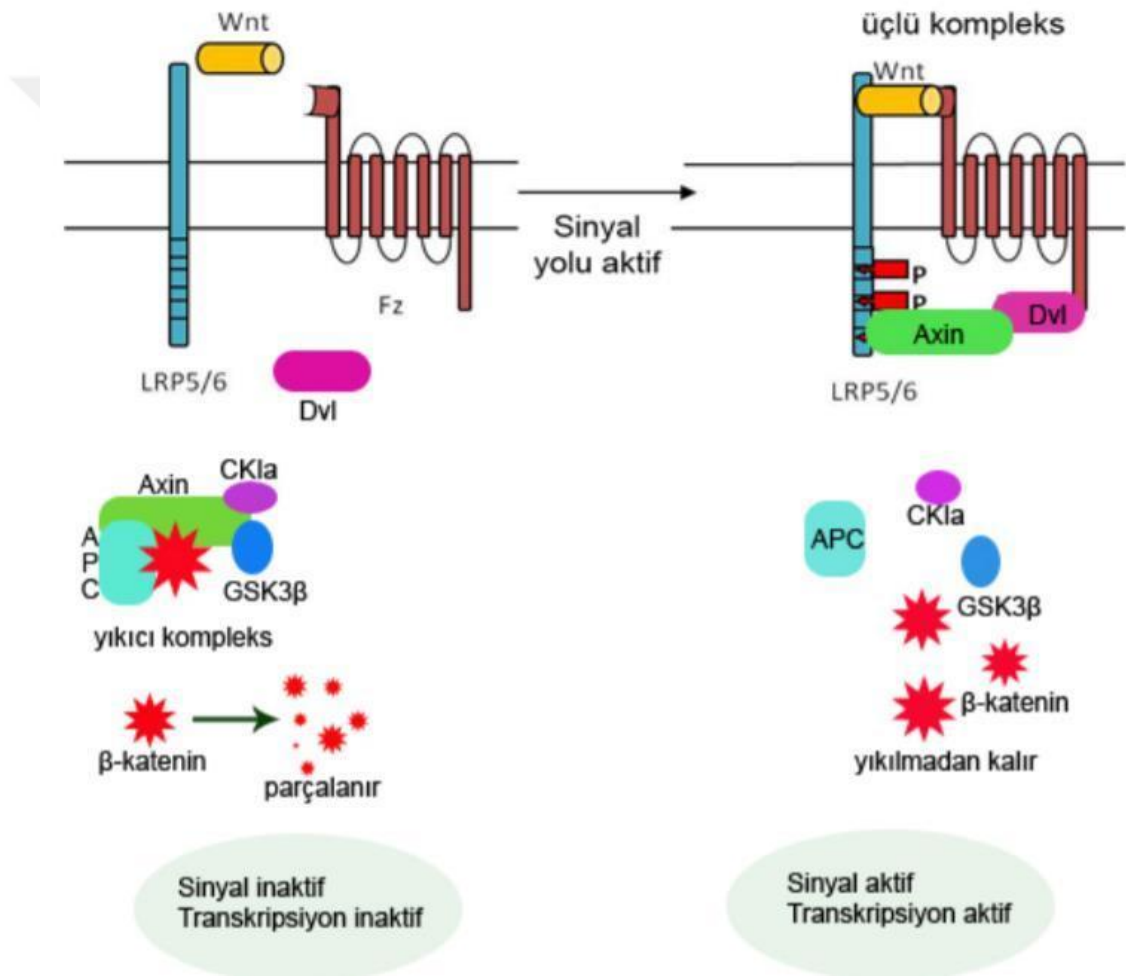


Şekil 8: RAS proteininin aktive edilmesi sonucunda Raf-MEK-ERK ve PI3K – AKT-mTOR yolları aktive olur, hücre proliferasyonu ve anjiogenez aktivasyonu gerçekleşir (90).

HBV, siroz ve HSK oluşumunda ciddi etkiye sahip olup mekanizması tam anlaşılabilmiş değildir. Viral genomun X bölgesinin kodladığı ve viral transkripsiyon aktivasyonu yapan HBV, X proteinin (HBx) hepatosit replikasyonunu hasarlayarak HSK gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. HBx, apoptozis uyarıcı p53 geninde inhibisyon yapar. Ek olarak DNA tamir süreci mekanizmalarını bozarak mutasyon onarılmasını bozmaktadır. C-myc yoluyla Ras-Raf-MEK-ERK yolunu aktifleyip hücre proliferasyonu ve anjiogenezi uyarır. Ayrıca HBx proteini PTEN inhibisyonu ile PI3K-AKT-mTOR yolunun aktive edilmesine neden olup HSK gelişiminde rol aldığı ileri sürülmektedir (94-96).

HCV, RNA içeren virüs olup hepatosit DNA'sına direkt bağlanmamaktadır. HCV enfeksiyonu klinik olarak asemptomatik olup, rekürren hepatositer hasar meydana

getirir. HCV'nin, HSK'ya rekürren hepatosit hasarı yoluyla neden olduğu düşünülmektedir. Kronik hepatit gelişme olasılığı HBV enfeksiyonuna nazaran daha yüksektir. HCV kor proteini, WNT/ β -katenin yolağını aktifleyerek hücre proliferasyonu uyarımı yoluyla HSK patogenezinde rol alır. WNT reseptörü transmembran proteinlerinden olup, ligandına bağlandığı zaman sitoplazmada β - katenini fosforilleyerek parçalayan destrüktif kompleksi (APC- Axin-GSK3 β -CKI) inhibe eder. Böylelikle sitoplazmada yoğunluğu artmış olan β -katenin çekirdeğe etkir, transkripsiyon faktörü (TCF) ile birleşir, böylelikle hücre proliferasyonu uyarılır (97-99).



Şekil 9: Wnt/ β -katenin sinyal mekanizması (98).

2.8. Siroz

2.8.1. Sirotik Süreç

Sirozun en sık sebepleri alkolik veya non-alkolik steatohepatit (NASH), viral hepatitler, otoimmün hastalıklar ve fazla demir birikimidir. Karaciğer sirozu karaciğeri kısmen veya tamamen etkileyen, kronik destruksiyonun en belirgin bulgusu fibröz septasyonlar ile bu fibröz bantların çevrelediği rejeneratif mikro ve makronodüllerle karakterize kronik süreçtir. Belirgin klinik bulgu ve komplikasyonları karaciğer fonksiyon bozukluğu, HSK riski ve portal hipertansiyon ile ilişkilidir.

Karaciğer sirozu gelişiminde ekstraselüler matriks birikimi, hepatosit hasarı-ölümü ve vasküler reorganizasyon meydana gelmektedir. Çok fazla miktar sentezlenen kollajen öncelikle disse mesafesinde birikir ve fenestrasyonlarda obstrüksiyona sebep olarak beslenmeyi engeller. Dolayısıyla hepatosit kaybı meydana gelir. Portalve hepatik venlerin, hepatik arterlerin inflamasyonu ve trombozuna sekonder parankimal hipo- hiperperfüzyone sahalar ile sinüzoidal fenestrasyon kayıpları neticesinde vasküler yapıların arasında oluşan şantlar karaciğerin fonksiyonel kaybına sebep olmaktadır (86).

2.8.2. Siroz Sınıflama

Karaciğer sirozunun sınıflandırılmasında etiyolojik ve klinik evre odaklı sınıflandırma daha fazla kullanılmakta, morfolojik özellikler ve fonksiyonel durum göz önüne alınarak da sınıflama yapılabilir (100).

Tablo 3: Karaciğer siroz sınıflaması (100)

Etiyolojik	Klinik	Morfolojik	Fonksiyonel
Viral hepatitler(B, C, D)	Kompanse	Mikronodüler	Aktif(ALT, AST, bilirübin yüksek)
Alkol	Dekompanse(ödem, asit, sarılık, hepatik ensefalopati)	Makronodüler	İnaktif(ALT, AST, bilirübin normal)
Biliyer hastalıklar		Mikst	
Otoimmün hastalıklar			
Toksik nedenler			
Vasküler nedenler			
Kriptojenik			

2.8.3. Klinik

Sirozda herhangi bir semptom olmayacağı gibi halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi spesifik olmayan semptomlarla ya da ciltte morarma, sarılık, kaşıntı, kolay kanama, saç dökülmesi, istemsiz kilo kaybı, ciltte “spider anjiyoma” olarak bilinen damar genişlemeleri, kadın hastalarda menstürel düzensizlik, hepatosplenomegali gibi bulgular da olabilir.

Sirozun sık rastlanılan komplikasyonları: asit, portal hipertansiyon, hepatorenal sendrom, özefagus varis kanamaları, hepatik ensefalopati ve HSK gelişimidir. Portal hipertansiyon ve asit daha sık karşılaşılan komplikasyonlardan olmakla beraber özefagial varis kanamaları en mortal komplikasyondur (100,101).

Sirozda prognozu belirlemek ve cerrahi riskini saptamak için tercih edilen skorelama sistemi Child-Turcotte-Pugh puanlama sistemidir.

Tablo 4: Child-Turcotte-Pugh puanlama sistemi (102)

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 – 2,2	>2,2
Ascites	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	Sınıflama	1 yıllık yaşam	2 yıllık yaşam
5 - 6	A	%100	%85
7 - 9	B	%80	%55-60
10 - 15	C	%45	%35

2.8.4. Sirotik Karaciğer Hepatokarsinogenezi

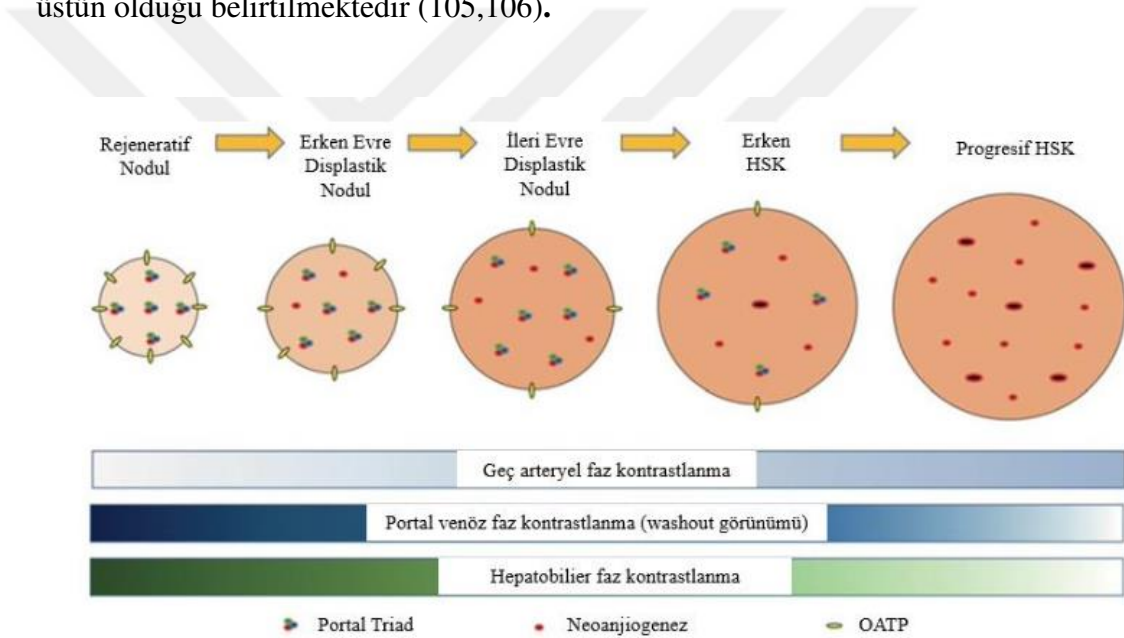
Sirozda farklı histolojik yapıda nodüller görülmekte olup bu nodüllerin HSK’ dan ayrılması önem teşkil eder. Nodüllerin tipleri dejeneratif nodül (sirotik nodül), düşük evre displastik nodül, yüksek evreli displastik nodül ve HSK’ dır (103,104).

Tablo 5: Sirotik Karaciğerde Nodül Tipleri (104)

	Rejeneratif Nodul	Düşük Dereceli Displastik Nodul	Yüksek Dereceli Displastik Nodul	Erken HSK	Progrese HSK	
					Küçük	Büyük
Boyut	1--15	10--15	10--15	<20	<20	>20
Hücrel Atipi	-	-	+	+	++	+++
Portal Trakt	+++	++	+	+		- -
Çiftleşmemiş arter	+	+	++	++	+++	+++
Stromal invazyon	-	-	-	+	+	+
Vasküler invazyon	-	-	-	-	%25	yaygın
Metastaz					%10	yaygın

Karaciğer, portal ven ve hepatik arterler aracılığıyla kanlanan dual beslenen organdır. Yaklaşık olarak kanlanmanın %75'i portal venler ile olur. Kanlanma rejeneratif nodüllerde normal karaciğer parankimi ile benzerdir. Hepatokarsinogenez ve neoanjiogenezde portal ven dalları ve bilier kanalların olmadığı arterler (eşleşmemiş arterler) oluşur ve böylelikle portal venöz akım azalırken arteriyel kanlanma artar. Böylelikle HSK'nın saptanabilirliği kolaylaşmaktadır (105).

Bazı çalışmalarda hepatositlerin bazolateral membranında yer alan transfer glikoproteini olan organik anyonik transport peptid (OATP) sayısındaki azalışın neoanjiogenezden daha erken başladığı ve bu sebeple ekstrasellüler HSK erken teşhisinde hepatobilier kontrast maddelerin ekstrasellüler kontrast maddelerden daha üstün olduğu belirtilmektedir (105,106).



Şekil 10: Sirotik nodüllerde hepatokarsinogenezin süreci (105)

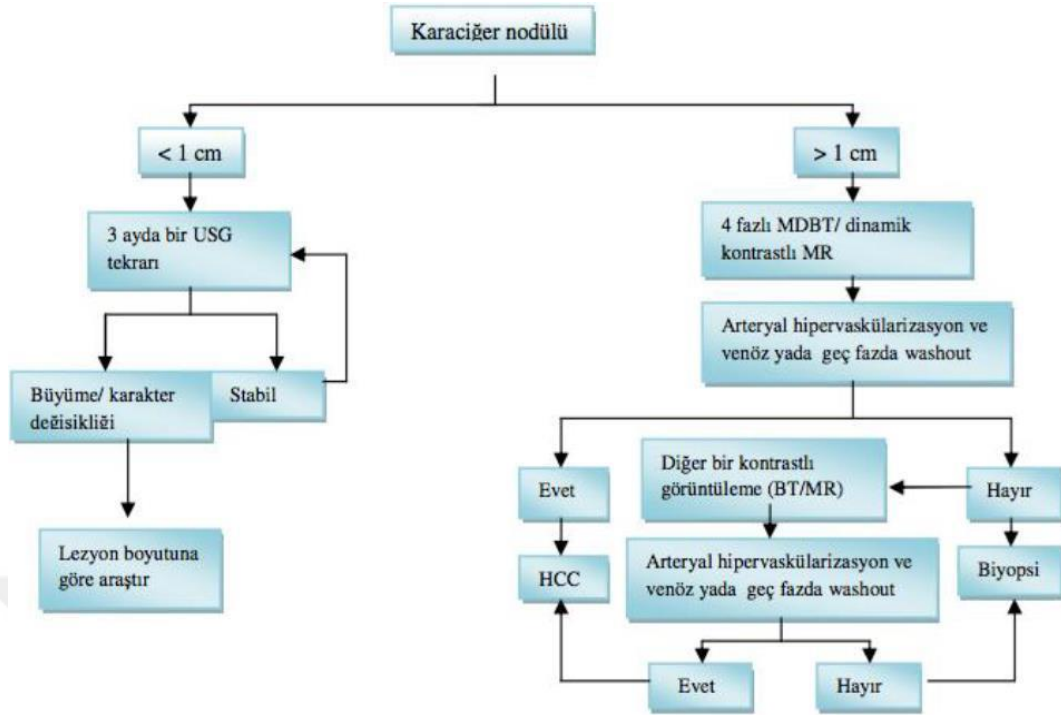
Hepatokarsinogenezin prosesinde neoanjiogenez ve OATP'deki değişikliklerin haricinde düşük dereceli displastik nodülden erken HSK'ya intranodal steatoz artmaktadır. İtranodal steatoz oranı erken HSK'da %40'a erişmektedir. HSK derecesi ve büyüklüğü arttıkça steatozun oranı azalmaktadır. Bu durumun sebebi olarak, hepatokarsinogenezin ilk aşamalarında azalmış portal ve normal arteriyel akıma cevap olduğu ihtimali üzerinde durulmaktadır.

Yüksek dereceli displastik nodül, erken ve ileri HSK' ların genelde demir ihtiva etmemesi sebebiyle sirotik nodüllerde malignite potansiyeli ile demir içeriklerinin ters olduğu düşünülmektedir (107).

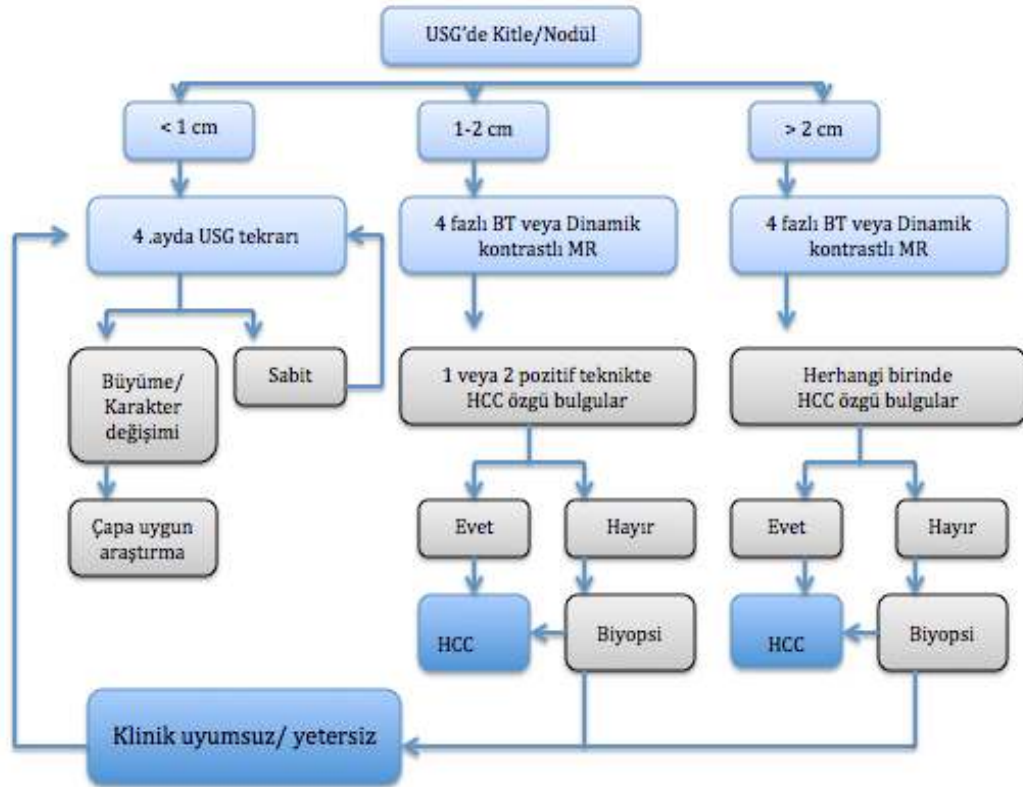
2.9. Hepatosellüler Karsinomda Radyoloji

HSK açısından riskli hastalarda erken teşhis için çeşitli tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Tarama amacıyla HSK riskli hastalara altı ayda bir uygulanan ultrasonografi değerlendirmesinin sensitivitesi %60-80 arasında, spesifitesi %90' dan fazla bulunmuştur. Diğer yandan tarama amacıyla bakılan serum AFP değeri diğer serum markerlarına üstündür. Cut-off değeri 10.9 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Çeşitli çalışmalara göre, ultrasonografi ve serum AFP' nin beraber kullanılmasının maliyet ve yanlış pozitifliği artırdığı bildirilmiştir. Fakat US ve AFP'nin beraber kullanılmasının HSK taraması için desteklemek veya olumsuz görüş belirtmek için yeterli çalışma olmadığı da bildirilmektedir (108).

HSK yüksek riskli olan hastalar için klinik pratikte Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) kılavuzlarının önerileri dikkate alınır. Belirtilen kılavuzlar arasında 1-2 cm arası nodüller için yaklaşım ve ultrasonografik takip intervalleri gibi bazı farklılıklar vardır. HSK riski mevcut olgularda 1 santimetre altı nodüllerde belirli süreden sonra (AASLD' ye göre 3 ay, EASL' ye göre 4 ay) ultrasonografi kontrolü ve büyüklük takibi önerilmektedir. 1 santimetreden büyük nodüllerde dinamik BT ve/veya MRG tetkiki elde olup belirgin arteriyel kontrastlanma ile venöz/geç fazlarda wash-out izlenmesi halinde HSK teşhisi konur. Tipik görüntüleme bulgularının izlenmemesi halinde BT veya MRG görüntülemeden elde olunmayan var ise o yapılabılır. Şüphe devamında biyopsi önerilir. Biyopsi, hastanın kliniği ile örtüşmüyorsa tekrarlanabilir. Biyopsi sonucunun negatif gelmesi halinde lezyonun karakter, boyut ve kontrastlanma paternlerinde değişim olana kadar bazı intervallerle (AASLD' ye göre 3 ay, EASL' ye göre 4 ay) USG kontrolü önerilir (108-112).



Şekil 11: AASLD kılavuzunda nodüllere yaklaşım (112)



Şekil 12: EASL kılavuzunda nodüllere yaklaşım (109)

2.9.1. Radyolojik Görüntüleme Özellikleri

Radyolojik inceleme, HSK taranırken hem BT hem de MRG için kesinlikle dinamik olarak yapılmalıdır. İncelemelerde pre-kontrast, geç arteriyel faz (postkontrast enjeksiyon sonrasında 20-40. sn), portal venöz faz (postkontrast enjeksiyon sonrasında 60- 80. sn) ve geç faz (3-5. dk) serileri olmalıdır. Erken arteriyel faz aşamasında tümörün kontrastlanması yeterli olamayabilir ve dikkat çekmeyebileceği geç arteriyel faz görüntülerinin elde olunması önerilmektedir. Geç, arteriyel faz aşamasında hepatik arter ve portal venlerde kontrast madde dolumu vardır. Portal venöz faz aşamasında karaciğer parankiminde yeterli seviyede kontrast madde tutulurken portal ve hepatik venlerde de kontrast madde mevcuttur. Geç fazda HSK'nın A-P wash-out özelliği ve kapsüler boyanmasının değerlendirilmesi yapılır. Ek olarak geç, faz, santrale doğru progresif ilerleyen kontrastlanma özelliğine sahip intrahepatik tip kolanjiyosellüler karsinomların HSK'dan ayrılmasında yararlıdır (113).

Kontrast ajan BT' de 4-6 ml/sn, MRG'de 2 ml/sn hızında uygulanır. Devamında rezidüel kontrast maddenin yıkanması için serum infüzyonu uygulanır. Hastaya verilecek kontrast madde miktarı, hasta kilosu ile orantılı olup BT için yaklaşık 1,5 ml/kg kontrast madde uygulanırken, MRG için 0,1-0,3 mmol/kg kontrast madde uygulanır. Belirtilen değerler tetkikin özelliği ve görüntüleme sahasının büyüklüğüne bağlı farklılıklar gösterebilir (114,115).

HSK taranırken BT ve MRG görüntü eldesi teknikleri için kullanılan sekanslar ve teknik özellikler LI-RADS v2018' de vurgulanmıştır. Kılavuza göre tetkik minimum 8 dedektörlü BT cihazında elde olunmalı ve arteriyel faz (tercihen geç arteriyel), portal venöz faz ve geç, faz imajları içine alınmalıdır. Ek olarak prekontrast görüntüler ve multiplanar reformat görüntülerin elde olunması tavsiye edilmektedir. MRG tetkiki için ise 1,5 T ya da 3 T cihazlarda elde olunması gerekli olup kontrastsız T1 faz içi-faz dışı, T2AG (yağ baskılı sekansın da alınması tercih edilebilir), dinamik T1AG (prekontrast, arteriyel faz, portal venöz faz, geç faz) sekanslar elde olunmalıdır. Hepatosite spesifik kontrast ajan ile yapılan tetkiklerde hepatobilier faz da alınmalıdır. Ek olarak DAG, subtraksiyon görüntüler ve multiplanar reformat görüntülerin de tetkike ilave edilmesi önerilmektedir (22).

2.9.2. Rejeneratif Nodül, Displastik Nodül ve HSK Görüntüleme Özellikleri

Karaciğer sirozu hastalarının tümünde histopatolojik olarak çok sayıda rejeneratif nodül izlenmektedir ve bunların radyolojik tespit edilmesi güçtür. Rejenerasyon nodülleri genellikle kontrastsız BT ile prekontrast T1AG, T2AG ve DAG' lerde parankim ile izo dansite/intensite özelliğindedir (116).

Kontrast madde enjeksiyonunu takiben çevre parankime genellikle benzer kontrastlanma özelliğine sahip olmakla beraber portal venöz faz ve geç faz imajlarda parankime göre bazen hipodens/hipointens olabilir. Hepatobilier fazda ise parankime göre yüksek sinyalli görünüme sahip olabilirler. Sebebi ise hepatosellüler fonksiyonun kontrast madde alımını gerçekleştirebilecek seviyede fakat atılımın defektif olduğu görüşüdür. Ek olarak bir kısım nodüllerde farklı oranlarda yağ ve demir içeriğe göre T1A'de hiperintens görünüm ve T2A'de hipointens görünüm izlenebilir (107, 116,117).

Düşük dereceli displastik nodül, yüksek dereceli displastik nodül ve erken HSK ayırımı yapılması görüntüleme için temel hedeftir. Displastik nodüller için yaklaşım HSK'dan farklı olarak taktır ve bu sebeple ayırım önemlidir. Fakat mevcut radyolojik uygulamalar ile ayırıcı tanı kesin yapılamamaktadır. Hem düşük dereceli/yüksek dereceli displastik nodül hem de erken HSK kontrastsız faz içi T1AG MRG'de izo/hiperintens görünümde olabilir. İntralezyonel yağ miktarına bağlı faz dışı T1A MRG'de sinyal kaybı olabilir. Ayrıca lezyon içi demir miktarına bağlı da T1AG 'de izo/hiperintens ve T2AG 'de izo/hipointens görünüm izlenebilir. Displastik nodüller demir içeriğine (siderotik nodül) göre kontrastsız BT de hiperdens görünebilir. T2AG ya da DAG yüksek sinyali daha büyük ihtimalle HSK lehinedir. Dinamik görüntülerde genellikle displastik nodüller ve erken HSK izo/hipointens seçilir. Fakat yüksek dereceli displastik nodül ve erken HSK, neovaskülarizasyona sekonder arteriyel faz incelemesinde bazen yüksek sinyalli seçilebilir. Bundan dolayı displastik nodülleri HSK'dan ayırmak zordur.

Güncel bazı yayınlarda hepatospesifik ajanla elde olunan tetkiklerde hepatobilier faz görüntülerin displastik nodül ile HSK ayırıcı tanısında önemli rol aldığı vurgulanmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre; displastik nodülün HSK ayırımında T2AG'de izo/hipointensite, kontrastsız T1AG'de izo/hiperintensite, postkontrast

arteriyel faz izo/hipointensite ve hepatobilier fazda izo/hiperintensite kombinasyonu mevcudiyetinin displastik nodül lehinde olduğunu değerlendirilmiştir (52). Bir diğer çalışmaya göre ise düşük riskli nodül (rejeneratif nodül, düşük dereceli displastik nodül) ve yüksek riskli nodül (yüksek dereceli displastik nodül, erken HSK) ayrımı için hepatobilier faz hiperintensitesinin düşük riskli nodül lehine olduğunu vurgulanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada T2AG'de hiperintens, erken arteriyel kontrastlanan fakat A-P wash-out yapmayan nodüllerdeki hepatobilier faz hipointensitesinin malignite kriteri olabileceği belirtilmiştir (121,122). Fakat yalnızca hepatobilier faz hipo/hiperintensitenin nihai diagnostik olmadığı, başka görüntüleme özellikleriyle beraber değerlendirilmesinin gerekli olduğu, bir kısım yüksek dereceli displastik nodüllerde hepatobilier faz hipointensitesi ya da erken HSK lezyonlarının izo/hiperintensite de izlenebileceği akıldan bulundurulmalıdır (123).

HSK'da genel hatlarıyla radyolojik inceleme bulguları T1AG'de hipointensite, T2A Gve DAG'lerde hiperintensite, dinamik BT/MRG' de arteriyel kontrastlanma ile portal venöz faz/geç fazda' da wash-out, psödokapsül, hepatobilier faz hipointensitesi mevcudiyeti özellikle wash-out olması ve T2AG/DAG hiperintensitesi en önemlileridir (124,125).

2.10. HSK Evrelemesi ve Tedavisi

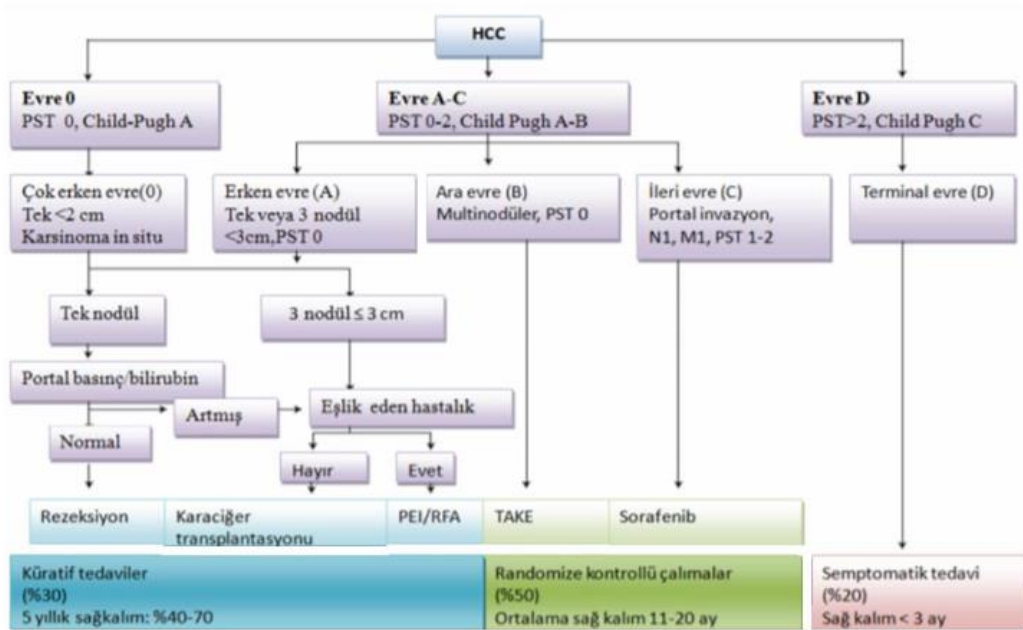
HSK efelendirmesi amacıyla farklı ülke ve kuruluşlar tarafından geliştirilen çokça sistem vardır. Ancak dünya çapında ortak kabul gören bir sistem olmamakla beraber en fazla kullanılanlar TNM sınıflaması, Okuda ve Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemleridir.

TNM sınıflamasına göre tümör sayısı, vasküler invazyonun varlığı, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı önem taşımaktadır. Karaciğerin fonksiyonu ile ilgili bilgi vermemesi eksikliğidir.

BCLC' de karaciğerin fonksiyonel durumu (albümin, asit, bilirubin) ve tümörün boyutu (%50'den az veya fazla parankimal tutulum derecesi) önem taşımaktadır.

Sistemdeki vasküler invazyon varlığı, nodal ve uzak metastazların değerlendirilmemesinden dolayı özellikle cerrahi planlanan hastalar için handicap teşkil etmektedir.

HSK' da takip ve tarama programlarıyla hastaların karaciğer rezervi hala korunuyorken, maligniteye sekonder semptomlar kliniğine yansımada, teşhis erken evrelerde konulmakta ve hasta surveyini arttıracak çok sayıda tedaviye olanak sağlamaktadır. BCLC evreleme sınıflandırmasına göre HSK vakaları optimal tedavi amavıyla beş gruba ayrılmaktadır. Çok erken (evre 0) veya erken evre (evre A) hastalar (karaciğerin fonksiyonları korunmuştur, Child-Pugh A ve B, soliter lezyon veya 3 cm'n in altında 3'e kadar nodül olan hastalar) transplantasyon, cerrahi rezeksiyon ve perkütan tedavi görece daha radikal tedavilerden yarar görebilirler. Ara evre (evre B) grubu hastalar (multi-fokal kitleleri mevcut, semptomsuz, makrovasküler invazyonu veya metastazı olmayan, Child-Pugh A ve B evre hastalar) transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) için optimal hasta grubudur. İleri dönem (evre C) grup hastalar (maligniteye sekonder semptomları mevcut, vasküler invazyon ya da lenf nodu tutulumu/uzak metastaz tespit edilen olgular) için sorafenib kemoterapisinin surveyi uzattığı saptanmıştır. Son dönem (evre D) grubu hastalar için ise semptomlara yönelik-destekleyici tedavi yapılması önerilmiştir (126-128).



Şekil 13: BCLC' ye göre tedavi ve evreleme (127).

3. MATERYAL VE METOD

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul' undan onay alınmasını takiben sonra Ocak 2019-Temmuz 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi' ne başvuran ve radyoloji departmanında Gadoksetik asit disodyum (Gd-EOB-DTPA), kullanılarak elde olunan dinamik intravenöz kontrastlı karaciğer MRG tetkikleri incelendi.

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi' nin hasta işletim sistemi MİAMED kullanılarak hastaların şikayetleri, var ise eski tahlil-tetkikleri, hasta dosyası, yaşı ve tetkik sonuçları değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil etme ve dışlama kriterleri:

- 1- Kronik hepatit (HBV, HCV),
- 2- Siroz teşhisi ve siroz bulguları,
- 3- Hepatosellüler karsinom sebebiyle tanısı-ön tanısı mevcut hastalar çalışmaya dahil edildi.

1-Daha önce hepatosellüler karsinom tanısı alan ve tedavi uygulanan hastalar,

2-18 yaşının altındaki hastalar,

3-Kronik hepatit ve karaciğer sirozu mevcut olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS v25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ile denetlendi. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük değer- en büyük değer) ile özetlenirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlendi. Normal dağılıma uygun olan nicel değişkenler grup sayısına göre bağımsız örneklemelerde t testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olmayan nicel değişkenler grup sayısına göre Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Nitel değişkenler ki-kare testi veya

Fisher'in kesin testi ile analiz edildi. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Değişkenlerin HSK ve non-HSK'yı ayırt etme başarısı receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirildi. HSK'yı belirlemede en etkin olan değişkenleri saptamak amacıyla ileriye dönük seçimli çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi. İstatistik RStudio programı, Durbin Watson testi, p-testi matematikçi Özge Arıbaş tarafından yapılarak tanısal nomogram elde edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 788 birey (407 erkek ve 381 kadın) dahil edildi, yaş ortalaması 58,44 $\pm$ 13,52 (aralık 19-92) olarak saptandı. 373 (%47,3) hasta LI-RADS negatif, 260 (%33,0) hasta LI-RADS 1, 77 (%9,8) hasta LI-RADS 2, 14 (%1,8) hasta LI-RADS 3, 31 (%3,9) hasta LI-RADS 4 ve 33 (%4,2) hasta LI-RADS 5 olarak sınıflandı (Tablo 6).

Tablo 6: Tüm hastaların cinsiyet ve LI-RADS skorlarının dağılımı

Cinsiyet	
Erkek	407 (%51,6)
Kadın	381 (%48,4)
LI-RADS	
Negatif	373 (%47,3)
1	260 (%33,0) %62
2	77 (%9,8) %18,5
3	14 (%1,8) %4
4	31 (%3,9) %7,5
5	33 (%4,2) %8

Veriler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.

Değerlendirmeye aldığımız hastalarda LI-RADS 2-5 grubunda yaş LI-RADS negatif grubundan daha yüksek olarak saptandı ($p=0,040$). LI-RADS 2-5 grubunda AFP değerleri LI-RADS negatif ve LI-RADS 1 gruplarından daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: LI-RADS'a göre yaş ve AFP değerleri

	LI-RADS	n	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortanca (En küçük - En büyük)	p
Age	Negatif	373	57,77 $\pm$ 13,80 ^a	58 (21 - 91)	0,040 ⁽¹⁾
	1	260	57,93 $\pm$ 13,48 ^{ab}	60 (19 - 92)	
	2 - 5	155	60,90 $\pm$ 12,64 ^b	62 (22 - 89)	
AFP	Negatif	215	14,66 $\pm$ 116,13	2,62 (0,62 - 1210) ^a	<0,001 ⁽²⁾
	1	246	6,96 $\pm$ 32,51	2,85 (0,71 - 503,1) ^a	
	2 - 5	151	193,65 $\pm$ 410,31	5,30 (0,87 - 1210) ^b	

(1) Tek yönlü varyans analizi, (2) Kruskal Wallis testi, Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade eder.

LI-RADS 2-5 grubunda erkek yüzdesi LI-RADS negatif ve LI-RADS 1 gruplarından daha yüksek olarak saptanırken, LI-RADS 1 grubunda erkek yüzdesi LI-RADS negatif grubundan daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8: LI-RADS'a göre cinsiyet dağılımı

	LI-RADS			p
	Negatif (n=373)	1 (n=260)	2 - 5 (n=155)	
Cinsiyet				
Erkek	161 (43,2%) ^a	138 (53,1%) ^b	108 (69,7%) ^c	<0,001 ⁽¹⁾
Kadın	212 (56,8%)	122 (46,9%)	47 (30,3%)	

Veriler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. (1) Ki-kare testi, Aynı harfler grupların arasında istatistiksel anlamlı farkın bulunmadığını ifade eder.

Tablo 9 ve 10'da yer alan harflendirmeler ikili karşılaştırma (pairwise comparison) sonuçlarını ifade eder. Örneğin; a b b şeklindeki harflendirme ilk grubun diğerlerinden farklı olduğunu, ikinci ve üçüncü gruplar arası fark olmadığını ifade eder. a ab b şeklindeki harflendirme ilk grup ile üçüncü grubun farklı olduğunu, ikinci grubun diğer gruplar ile benzer olduğunu ifade eder. OR: Odd ratio (Odds oranı).

LI-RADS negatif hastaların endikasyonları olmadığından, LI-RADS 1 hastalarda kitle olmadığından ileri analizlere LI-RADS 2-5 olarak sınıflanan 155 hasta (108 erkek ve 47 kadın) ile devam edildi. Bu hastalar için yaş ortalaması $60,90 \pm 12,64$ (aralık 22-89) idi. 108 (69,7%) hastada tek lezyon vardı, 72 (46,5%) hastada lezyon boyutunun 20 mm'nin üzerinde olduğu görüldü. T1 sekans en sık hipointens (62,6%), T2 sekans en sık hafif hiperintens (31,0%), DAG en sık hiperintens (61,3%), ADC en sık belirsiz-izointens (36,1%) olarak izlendi. Difüzyon kısıtlaması 59 (38,1%) hastada mevcuttu. 44 (28,4%) hastada, A-P wash-out, 38 (24,5%) hastada APHE, 13 (8,4%) hastada kapsül kontrastlanması, 23 (14,8%) hastada eşik büyüme vardı. Hepatobilier fazda en sık olarak hipointensite (67,7%) izlendi. 10 (6,5%) hastada lezyon içi yağ mevcuttu ve 47 (30,3%) hastada kitle düzensiz sınırlıydı. 15 (9,7%) hastada geriletici yardımcı faktör ve 13 (8,4%) hastada yükseltici yardımcı faktör kullanıldı. 77 (49,7%) hasta LI-RADS 2, 14 (9,0%) hasta LI-RADS 3, 31 (20,0%) hasta LI-RADS 4 ve 33 (21,3%) hasta LI-RADS 5 olarak sınıflandı. 137 (88,4%) hastada teşhis MRG-klinik bulgulara göre konulurken, 18 (11,6%) hastada patoloji incelemesine göre konuldu. 90 (58,1%) hastaya non-HSK kitle, 6 (3,9%) hastaya metastaz ve 59 (38,1%) hastaya HSK tanısı konuldu (Tablo 9).

Tablo 9: Karaciğer kitlelerine ait özellikler

Lezyon sayısı	
Tek	108 (69,7%)
Multiple	40 (25,8%)
Diffüz	7 (4,5%)
Boyut (mm)	
0 - 10	39 (25,2%)
10 - 20	44 (28,4%)
> 20	72 (46,5%)
T1AG	
Hipointens	97 (62,6%)
Hiperintens	24 (15,5%)
Heterojen	17 (11,0%)
Belirsiz - İzointens	17 (11,0%)
Hafif hiperintens	0 (0,0%)
T2AG	
Hipointens	13 (8,4%)
Hiperintens	47 (30,3%)
Heterojen	14 (9,0%)
Belirsiz - İzointens	33 (21,3%)
Hafif hiperintens	48 (31,0%)
Difüzyon kısıtlaması	
Yok	96 (61,9%)
Var	59 (38,1%)
DAG	
Hipointens	0 (0,0%)
Hiperintens	95 (61,3%)
Heterojen	12 (7,7%)
Belirsiz - İzointens	48 (31,0%)
Hafif hiperintens	0 (0,0%)
ADC	
Hipointens	43 (27,7%)
Hiperintens	38 (24,5%)
Heterojen	18 (11,6%)
Belirsiz - İzointens	56 (36,1%)
Hafif hiperintens	0 (0,0%)
Kontrastlanma paterni	
Hemanjiom ile uyumlu	32 (20,6%)
APHE	40 (25,8%)
Diğer	47 (30,3%)
Parankim ile izo	36 (23,2%)

Tablo 9: devamı

A-P wash-out	
Yok	111 (71,6%)
Var	44 (28,4%)
APHE	
Yok	117 (75,5%)
Var	38 (24,5%)
Kapsül kontrastlanması	
Yok	142 (91,6%)
Var	13 (8,4%)
Eşik büyüme	
Yok	132 (85,2%)
Var	23 (14,8%)
Hepatobilier faz	
Hipointens	105 (67,7%)
Hiperintens	5 (3,2%)
Heterojen	33 (21,3%)
İzointens	12 (7,7%)
Lezyon içi yağ	
Yok	145 (93,5%)
Var	10 (6,5%)
Morfoloji	
Düzgün sınırlı	108 (69,7%)
Düzensiz sınırlı	47 (30,3%)
Yardımcı faktör etkisi	
Geriletici	15 (9,7%)
Yükseltici	13 (8,4%)
Kullanılmadı	127 (81,9%)
LI-RADS	
2	77 (49,7%)
3	14 (9,0%)
4	31 (20,0%)
5	33 (21,3%)
Teşhis	
Non-HSK	90 (58,1%)
Metastaz	6 (3,9%)
HSK	59 (38,1%)
Neye göre teşhis	
MR - klinik bulgulara göre	137 (88,4%)
Patoloji incelemesine göre	18 (11,6%)
Veriler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Yardımcı faktörler Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Yardımcı faktörlerin dağılımı

Benigniteyi destekleyen	
T2AG belirgin hiperintensite	39 (25,2%)
T2AG belirgin hipointensitesi	8 (5,2%)
Andistorsiyone damarlar	76 (49,0%)
Kan havuzuna paralel kontrastlanma	38 (24,5%)
Boyutta azalma	1 (0,6%)
>2 yıl boyutta sabitlik	42 (27,1%)
Hepatobilier faz izointensitesi	30 (19,4%)
Lezyon içi demir fazlalığı	6 (3,9%)
Maligniteyi destekleyen	
T2AG ılımlı hiperintensite	67 (43,2%)
Diffüzyon kısıtlanması	54 (34,8%)
Lezyonel fat sparing	4 (2,6%)
Lezyonel iron sparing	1 (0,6%)
Hepatobilier faz hipointensitesi	70 (45,2%)
Transizyonel faz hipointensitesi	68 (43,9%)
HSK destekleyici	
Koronal kontrastlanma	2 (1,3%)
Mozaik yapı	16 (10,3%)
Nodül içinde nodül	2 (1,3%)
Lezyon içi yağ	10 (6,4%)
Kapsül	13 (8,3%)
Kan ürünleri	18 (11,6%)
Veriler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.	

Hastaları non-HSK ve HSK olmak üzere iki gruba ayırarak yapılan analizlerde yaş ($p<0,001$) ve AFP ($p<0,001$) HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Teşhise göre yaş ve AFP değerleri

	Teşhis	n	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortanca (En küçük-En büyük)	p
Yaş	Non-HSK	96	57,10 $\pm$ 12,89	57 (22 - 83)	<0,001
	HSK	59	67,08 $\pm$ 9,46	66 (53 - 89)	(1)
AFP ng/mL	Non-HSK	92	78,80 $\pm$ 276,05	3,32 (0,87 - 1210)	<0,001
	HSK	59	372,72 $\pm$ 512,16	20,08 (1,66 - 1210)	(2)

(1) Bağımsız örneklerde t testi, (2) Mann Whitney U testi

Erkek yüzdesi HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Lezyon sayısı açısından gruplar arasında fark bulunmazken ($p=0,313$), 20 mm üzeri boyut yüzdesi HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). T1 sekansta hipointens ve heterojenite yüzdesi HSK' da daha yüksek olarak saptanırken, hiperintensite yüzdesi non-HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). T2 sekansta hipointensite, hiperintensite ve belirsiz-izointens yüzdeleri non-HSK grubunda daha yüksek olarak saptanırken, heterojen ve hafif hiperintensite yüzdeleri HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Difüzyon kısıtlaması yüzdesi HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). DAG'da hiperintens ve heterojen yüzdeleri HSK grubunda daha yüksek olarak saptanırken, belirsiz-izointens yüzdesi non-HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). ADC'de hipointens ve heterojenite yüzdeleri HSK grubunda daha yüksek olarak saptanırken, hiperintens ve belirsiz-izointensite yüzdeleri non-HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Kontraslanma paterni için hemajiyom ile uyumlu olan ve parankim ile benzer kontrastlanan kitlelerin yüzdesi non-HSK grubunda daha yüksek iken, APHE yüzdesi HSK grubunda daha yüksekti ($p<0,001$). A-P wash-out ($p<0,001$), APHE ($p<0,001$), kapsül kontrastlanması ($p<0,001$) ve eşik büyüme ($p<0,001$) yüzdeleri HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı. Hepatobilier fazda hipointensite yüzdesi HSK' da daha yüksek olarak saptanırken, heterojen yüzdesi non-HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Lezyon içi yağ açısından gruplar arasında anlamlı olarak istatistiksel farklılık bulunmadı ($p=0,743$). Düzensiz sınırlı morfoloji yüzdesi HSK grubunda daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Geriletici yardımcı faktör kullanımı yüzdesi non-HSK' da daha yüksek iken, yükseltici yardımcı faktör kullanımı HSK' da daha yüksekti ($p<0,001$). Yardımcı faktörlerin kullanılmama oranı benzer olarak bulundu. LI-RADS 2 ve 3 yüzdesi non-HSK grubunda daha yüksek, LI-RADS 4 ve 5

yüzdesi HSK grubunda daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Patoloji incelemesine göre tanı koyma oranı HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Teşhise göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Teşhis		p
	Non-HSK (n=96)	HSK (n=59)	
Cinsiyet			
Erkek	56 (58,3%)	52 (88,1%)	<0,001⁽¹⁾
Kadın	40 (41,7%)	7 (11,9%)	
Lezyon sayısı			
Tek	65 (67,7%)	43 (72,9%)	0,313 ⁽¹⁾
Multiple	28 (29,2%)	12 (20,3%)	
Diffüz	3 (3,1%)	4 (6,8%)	
Boyut (mm)			
0 - 10	32 (33,3%)	7 (11,9%)	<0,001⁽¹⁾
10 - 20	35 (36,5%)	9 (15,3%)	
> 20	29 (30,2%)	43 (72,9%)	
T1AG			
Hipointens	54 (56,3%)	43 (72,9%)	<0,001⁽¹⁾
Hiperintens	23 (24,0%)	1 (1,7%)	
Heterojen	5 (5,2%)	12 (20,3%)	
Belirsiz - İzointens	14 (14,6%)	3 (5,1%)	
Hafif hiperintens	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
T2AG			
Hipointens	13 (13,5%)	0 (0,0%)	<0,001⁽¹⁾
Hiperintens	41 (42,7%)	6 (10,2%)	
Heterojen	3 (3,1%)	11 (18,6%)	
Belirsiz - İzointens	31 (32,3%)	2 (3,4%)	
Hafif hiperintens	8 (8,3%)	40 (67,8%)	
Difüzyon kısıtlaması			
Yok	89 (92,7%)	7 (11,9%)	<0,001⁽¹⁾
Var	7 (7,3%)	52 (88,1%)	
DAG			
Hipointens	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001⁽¹⁾
Hiperintens	51 (53,1%)	44 (74,6%)	
Heterojen	2 (2,1%)	10 (16,9%)	
Belirsiz - İzointens	43 (44,8%)	5 (8,5%)	
Hafif hiperintens	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
ADC			
Hipointens	3 (3,1%)	40 (67,8%)	<0,001⁽¹⁾
Hiperintens	38 (39,6%)	0 (0,0%)	
Heterojen	6 (6,3%)	12 (20,3%)	
Belirsiz - İzointens	49 (51,0%)	7 (11,9%)	
Hafif hiperintens	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tablo 12: devamı

Kontrastlanma paterni			
Hemanjiom ile uyumlu	31 (32,3%)	1 (1,7%)	<0,001 ⁽¹⁾
APHE	7 (7,3%)	33 (55,9%)	
Diğer	29 (30,2%)	18 (30,5%)	
Parankim ile izo	29 (30,2%)	7 (11,9%)	
A-P wash-out			
Yok	92 (95,8%)	19 (32,2%)	<0,001 ⁽¹⁾
Var	4 (4,2%)	40 (67,8%)	
APHE			
Yok	95 (99,0%)	22 (37,3%)	<0,001 ⁽¹⁾
Var	1 (1,0%)	37 (62,7%)	
Kapsül kontrastlanması			
Yok	96 (100,0%)	46 (78,0%)	<0,001 ⁽²⁾
Var	0 (0,0%)	13 (22,0%)	
Eşik büyüme			
Yok	94 (97,9%)	38 (64,4%)	<0,001 ⁽¹⁾
Var	2 (2,1%)	21 (35,6%)	
Hepatobilier faz			
Hipointens	49 (51,0%)	56 (94,9%)	<0,001 ⁽¹⁾
Hiperintens	5 (5,2%)	0 (0,0%)	
Heterojen	33 (34,4%)	0 (0,0%)	
İzointens	9 (9,4%)	3 (5,1%)	
Lezyon içi yağ			
Yok	89 (92,7%)	56 (94,9%)	0,743 ⁽²⁾
Var	7 (7,3%)	3 (5,1%)	
Morfoloji			
Düzgün sınırlı	87 (90,6%)	21 (35,6%)	<0,001 ⁽¹⁾
Düzensiz sınırlı	9 (9,4%)	38 (64,4%)	
Yardımcı faktör etkisi			
Geriletici	13 (13,5%)	2 (3,4%)	0,010 ⁽¹⁾
Yükseltici	4 (4,2%)	9 (15,3%)	
Kullanılmadı	79 (82,3%)	48 (81,4%)	
LI-RADS Kategori			
2	77 (80,2%)	0 (0,0%)	<0,001 ⁽¹⁾
3	13 (13,5%)	1 (1,7%)	
4	5 (5,2%)	26 (44,1%)	
5	1 (1,0%)	32 (54,2%)	
Neye göre teşhis			
MR - klinik bulgulara göre	91 (94,8%)	46 (78,0%)	0,004 ⁽¹⁾
Patoloji incelemesine göre	5 (5,2%)	13 (22,0%)	

Veriler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. (1) Ki-kare testi, (2) Fisher'in kesin testi

Değişkenlerin HSK 'yı belirlemede başarısını değerlendirmek amacıyla ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analizi yapıldı. LI-RADS'ın en yüksek ROC eğrisi altında kalan alana sahip olduğu görüldü ve ideal kesim noktası >3,5 olarak belirlendi. LI-RADS aynı zamanda en yüksek duyarlılık, doğru sınıflama oranı ve negatif kestirim değerine de sahipti. Kapsül kontrastlanmasının en yüksek seçicilik ve pozitif kestirim değerine sahip olduğu görüldü. AFP için ideal kesim noktası >15 ng/mL ve boyut için ideal kesim noktası 20 mm olarak belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13: Değişkenlerin HSK 'yı tahmin etmedeki başarısı

	AFP (ng/mL)	Boyut (mm)	Difüzyon kısıtlaması	A-P wash-out	APHE
Kesim noktası	> 15	> 20	Var	Var	Var
Duyarlılık	50,8%	72,9%	88,1%	67,8%	62,7%
Seçicilik	87,0%	69,8%	92,7%	95,8%	99,0%
DSO	72,8%	71,00%	91,00%	85,2%	85,2%
PKD	71,4%	59,7%	88,1%	90,9%	97,4%
NKD	73,4%	80,7%	92,7%	82,9%	81,2%
AUC	0,730	0,717	0,904	0,818	0,808
%95,0 GA	0,646 - 0,813	0,633 - 0,801	0,848 - 0,961	0,741 - 0,896	0,728 - 0,888
p ⁽¹⁾	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Kapsül kontrastlanması	Eşik büyüme	Morfoloji	LI-RADS	
Kesim noktası	Var	Var	Düzensiz	> 3,5	
Duyarlılık	22,0%	35,6%	64,4%	98,3%	
Seçicilik	100,0%	97,9%	90,6%	93,8%	
DSO	70,3%	74,2%	80,6%	95,5%	
PKD	100,0%	91,3%	80,9%	90,6%	
NKD	67,6%	71,2%	80,6%	98,9%	
AUC	0,610	0,668	0,775	0,979	
%95,0 GA	0,515 - 0,706	0,574 - 0,761	0,693 - 0,857	0,959 - 0,999	
p ⁽¹⁾	0,021	<0,001	<0,001	<0,001	

DSO: Doğru sınıflama oranı, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, AUC: ROC eğrisi altında kalan alan, GA: Güven aralığı, (1) ROC analizi

HSK' yı belirlemede en başarılı değişkenleri saptamak amacıyla ileriye dönük seçimli çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Difüzyon kısıtlaması, A-P wash-out ve LI-RADS en başarılı değişkenler olarak saptandı. Difüzyon kısıtlaması olan hastalarda HSK olma riski diğerlerinden 13,461 kat daha yüksek olarak saptandı (OR: 13,461; 95% GA: 2,215 - 81,802; p=0,005). A-P wash-out olan hastalarda HSK olma riski diğerlerinden 8,934 kat daha yüksek olarak saptandı (OR: 8,934; 95% GA: 1,306 -

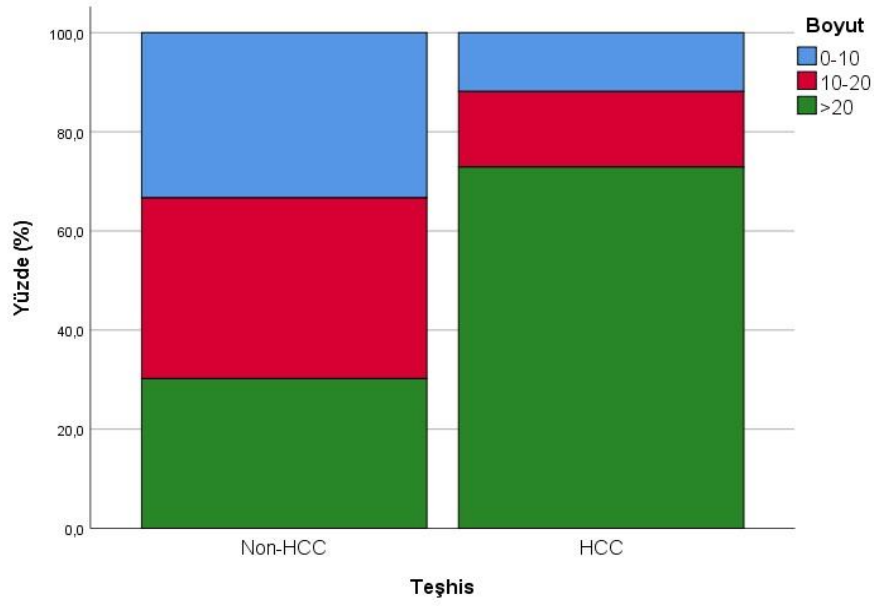
61,100; p=0,026). LIRADS 4&5 hastalarda HSK olma riski diğerlerinden 138,980 kat daha yüksek olarak saptandı (OR: 138,980; 95% GA: 13,606 - 1419,605; p<0,001). Analize dahil edilen diğer değişkenler olan yaş (p=0,201), cinsiyet (p=0,966), AFP (p=0,136), boyut (p=0,819), T1 sekans (p=0,466), T2 sekans (p=0,203), DAG (p=0,291), ADC (p=0,417), kontrastlanma paterni (p=0,587), APHE (p=0,995), kapsül kontrastlanması (p=0,174), eşik büyüme (p=0,227), hepatobilier faz intensitesi (p=0,157) ve lezyon morfolojisi (p=0,330) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: HSK' yı belirlemede en etkin değişkenler, çoklu lojistik regresyon analizi

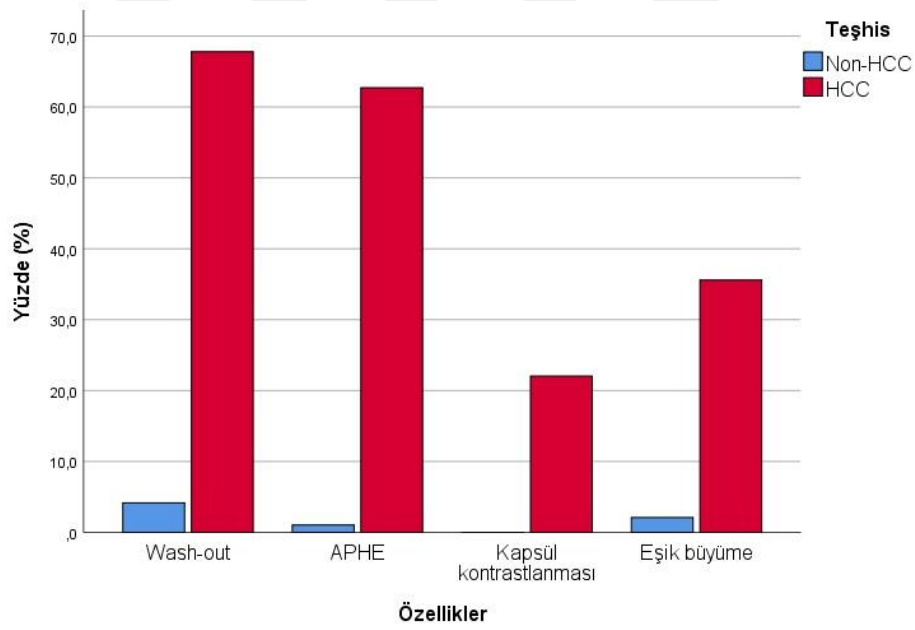
	β katsayısı	Standart hata	p	Exp (β)	Exp (β) için 95.0% GA	
Difüzyon kısıtlaması	2,600	0,921	0,005	13,461	2,215	81,802
A-P Wash-out	2,190	0,981	0,026	8,934	1,306	61,100
LI-RADS 4 & 5	4,934	1,186	<0,001	138,980	13,606	1419,605
Sabit	-5,441	1,236	<0,001	0,004		
Bağımlı değişken: HCC; Nagelkerke R ² =0.903						
GA: Güven aralığı						

RStudio programında; SPSS çoklu lojistik regresyon analizine göre HSK'yı belirlemede en etkili olan bağımsız değişkenler (difüzyon kısıtlaması, A-P wash-out ve LI-RADS 4&5) ve β (beta) katsayıları ile nomogram elde edildi (Şekil 18). Durbin Watson testi ile güvenilirliği test edildi.

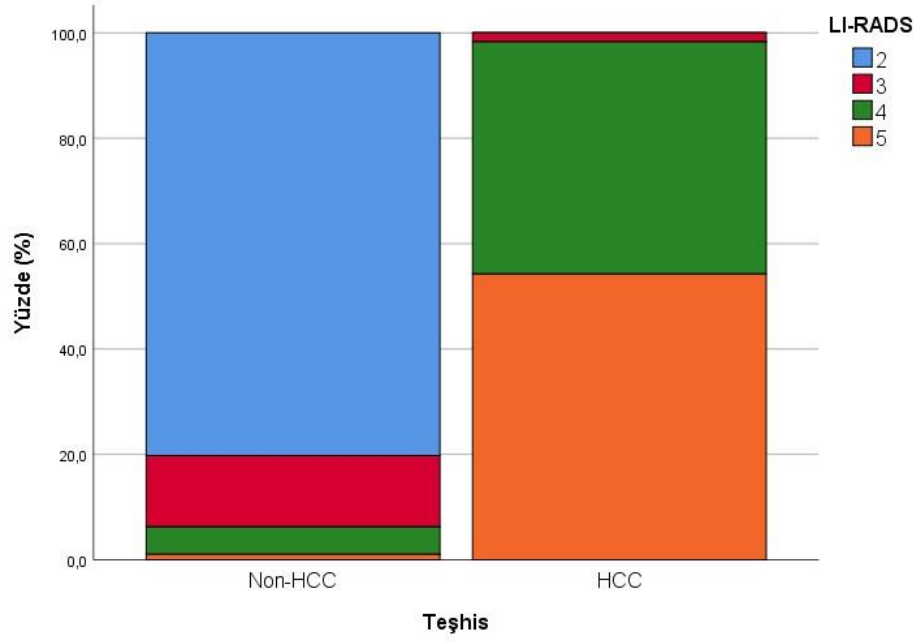
Nomogram için yapılan matematiksel modelde F istatistik yapıldı ve p testi değeri anlamlı (p <0.001) bulundu. Multiple R-squared testine göre doğruluk oranı %88.97 idi. Durbin Watson değeri 1.8876 (kabul edilebilir 1.5-2.5 aralığında) ve p değeri 0.2239 (olması gerektiği gibi; >0.05) bulundu.



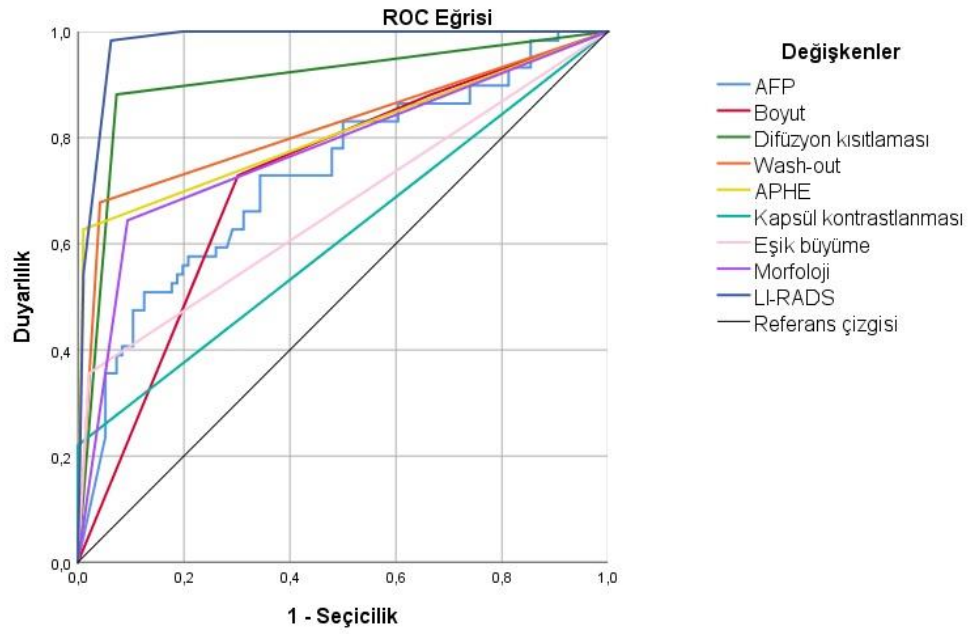
Şekil 14: HSK ve non-HSK kitle boyutunun dağılımı



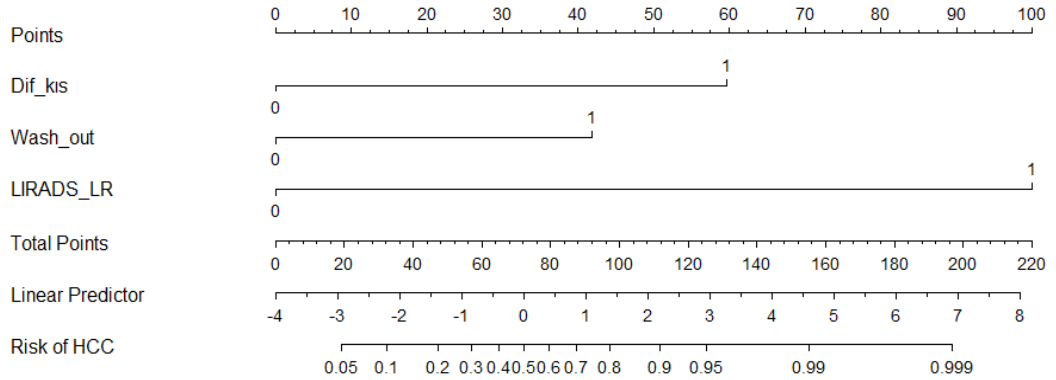
Şekil 15: Gruplara göre A-P wash-out, APHE, kapsül kontrastlanması ve eşik büyüme görülme oranları



Şekil 16: Gruplara göre LI-RADS skorlarının dağılımı



Şekil 17: HSK' yı belirleme için ROC eğrisi

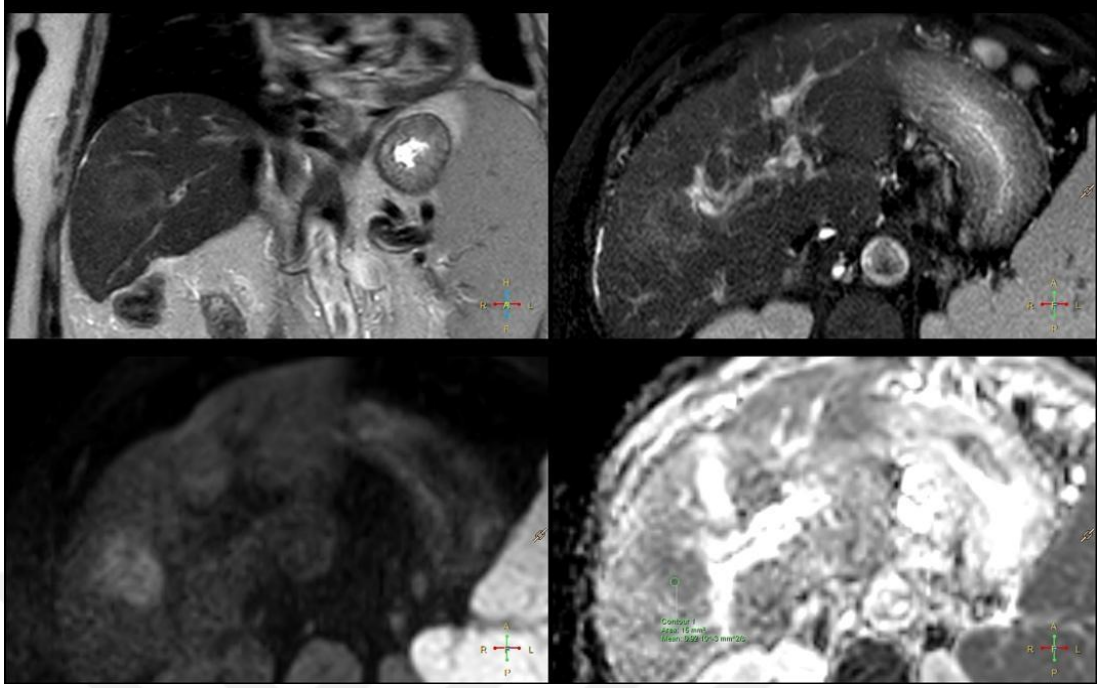


Şekil 18: HSK'yı belirlemede, çoklu lojistik regresyon analizindeki en etkin değişkenleri gösteren Tablo 14'e göre yapılan tanısal nomogram

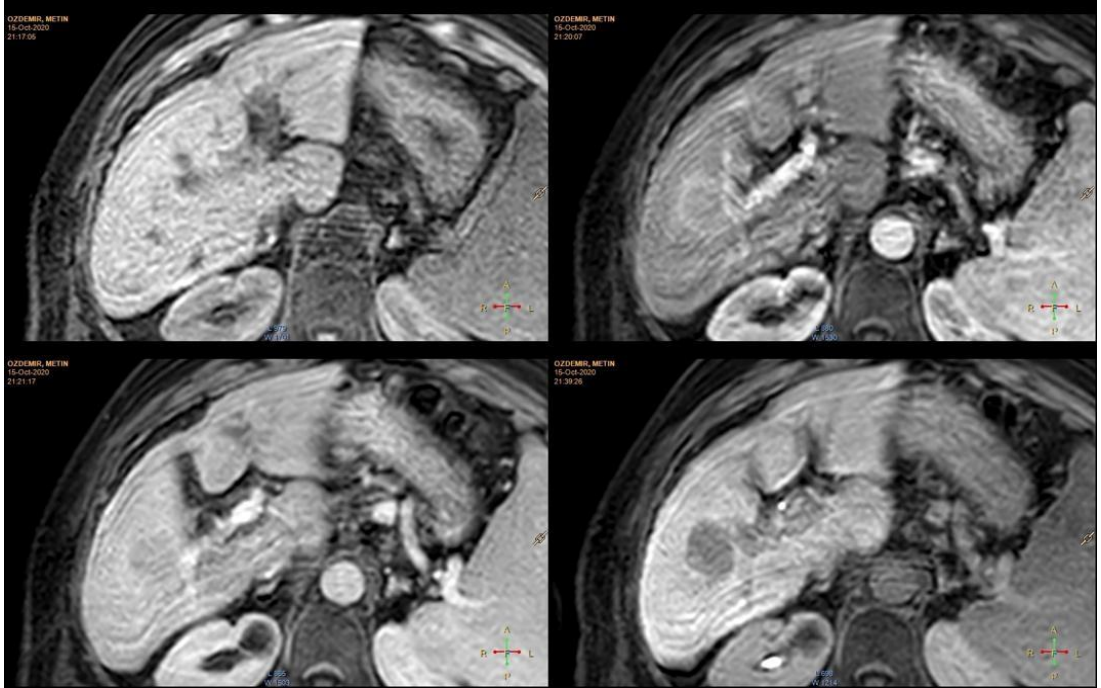
Bu nomogramdaki bağımsız değişkenler, 100 puan üzerinden puanlandırılmıştır. Difüzyon kısıtlamasının pozitifliği 60 puan, A-P wash-out pozitifliği 42 puan ve LIRADS 4 & 5 olması ise 100 puan olarak toplanmış ve toplam puan elde edilmiştir. Nomogramda elde edilen toplam puanla, HSK riskinin belirlenmesi sağlandı.

4.1. Olgu Örnekleri

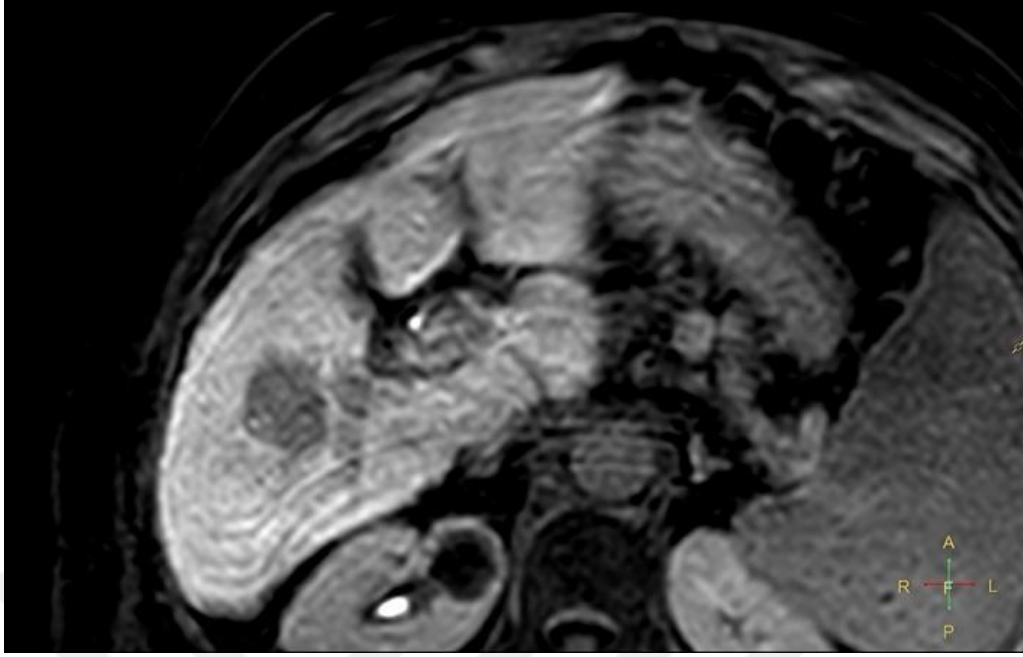
Olgu 1: 64 yaşında kronik karaciğer hastası erkek hasta; karaciğer segment 5 de 4,5 cm çaplı, diffüzyon kısıtlayan T2AG ılımlı hiperintens kitlede non-rim arteriyel kontrastlanma mevcut olup porto-venöz fazda wash-out yapmıştır. Kitle hepatobilier fazda hipointenstir. Kategori: LİRADS-5



Resim 1: Üst ikili sırada T2AG, alt ikili sırada DAG-ADC

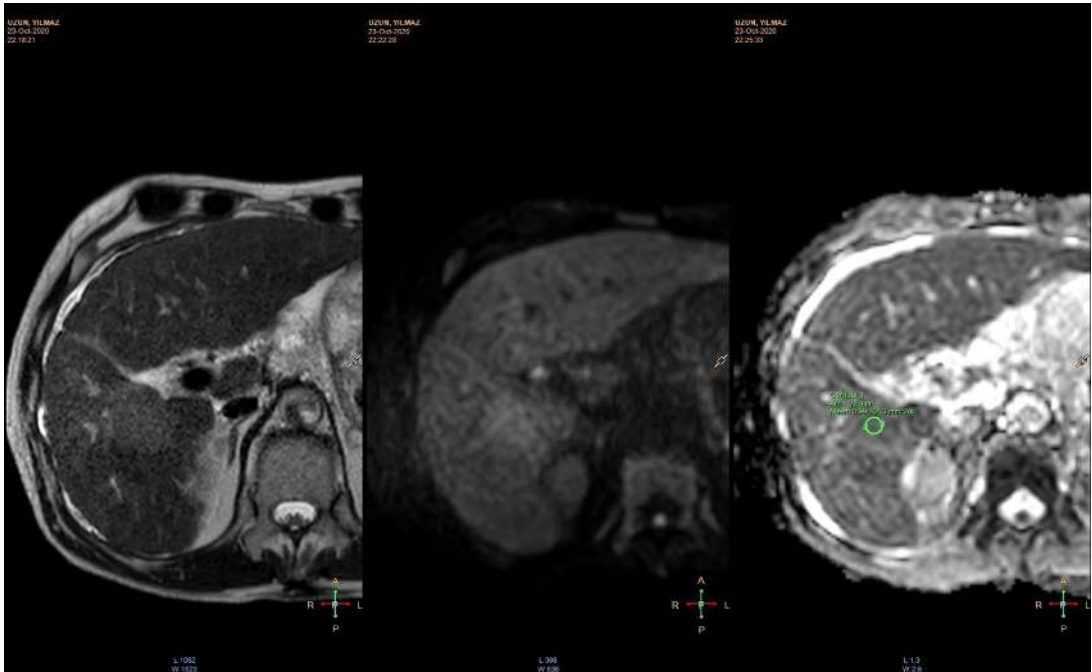


Resim 2: Sırasıyla prekontrast yağ baskılı görüntü, erken arteriyel faz, arteriyel faz, portal faz

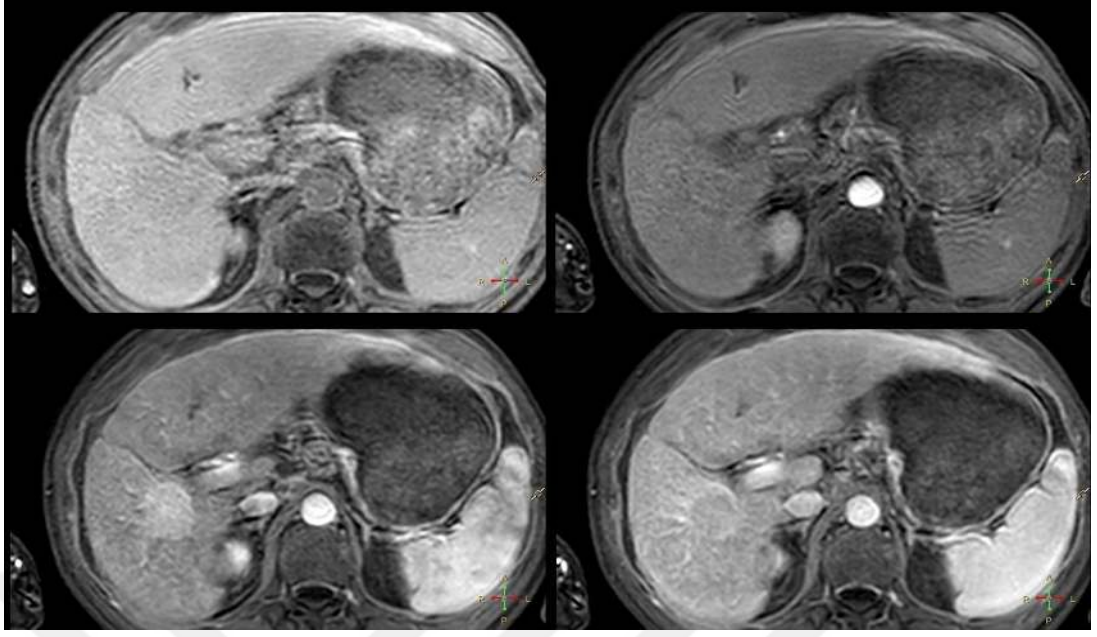


Resim 3: 20. Dakikada alınan hepatobilier faz görüntüsü

Olgu 2: 64 yaşında kronik karaciğer hastası erkek hasta; karaciğer segment 6 da 3 cm çaplı, diffüzyon kısıtlayan T2AG ılımlı hiperintens kitilde non-rim arteriyel kontrastlanma mevcut olup porto-venöz fazda wash-out yapmıştır. Kitlenin geç venöz fazda kontrastlanan kapsülü vardır. Kategori: LİRAADS-5

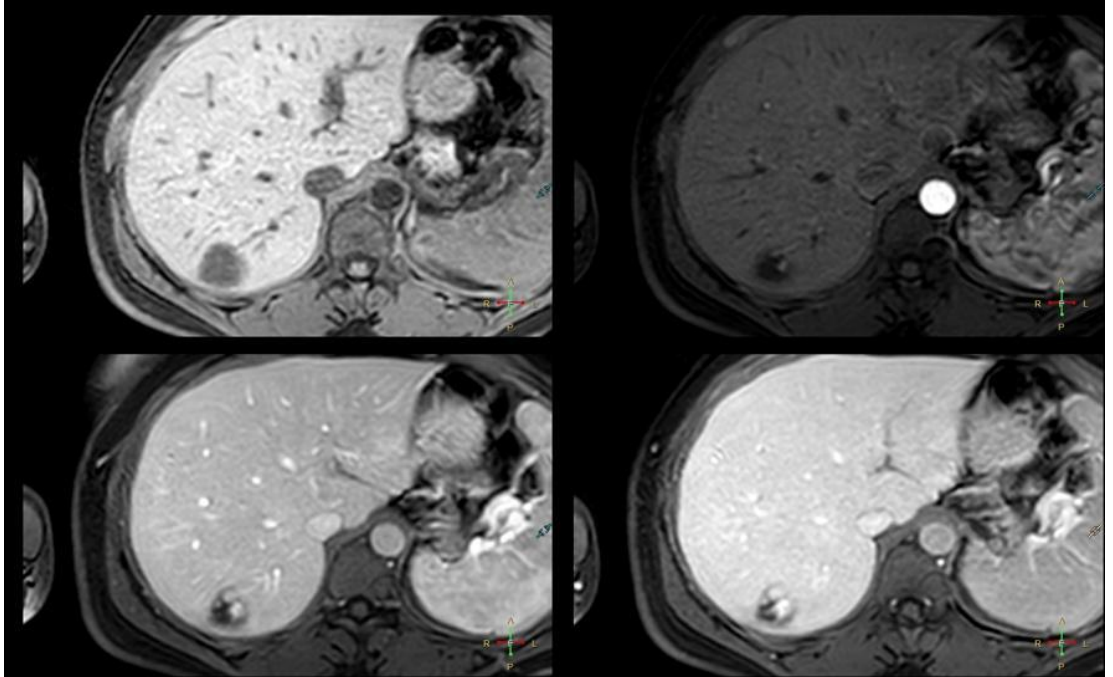


Resim 4: En solda T2AG, ortada DAG, en sağda ADC haritası

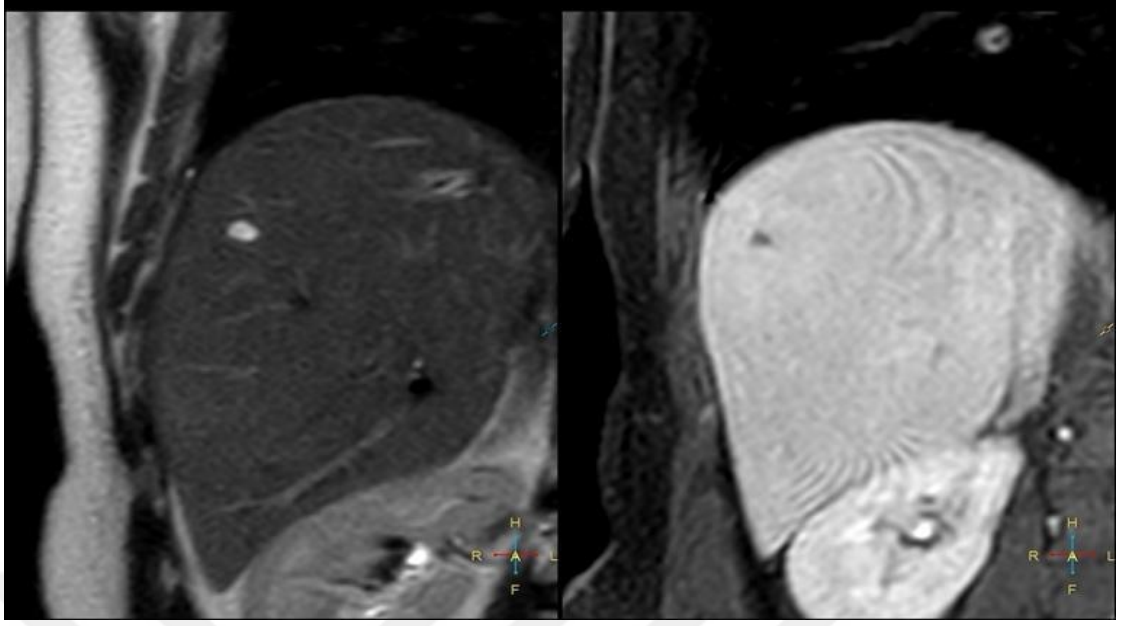


Resim 5: Sırasıyla prekontrast yağ baskılı görüntü, erken arteriyel faz, arteriyel faz, portal faz

Olgu 3: 46 yaşında kadın hastanın karaciğer segment 7 de 3 cm çaplı, periferik inkomplet nodüler kontrastlanan kitle mevcuttur. Tanı hemanjiom (LİRADs 2).

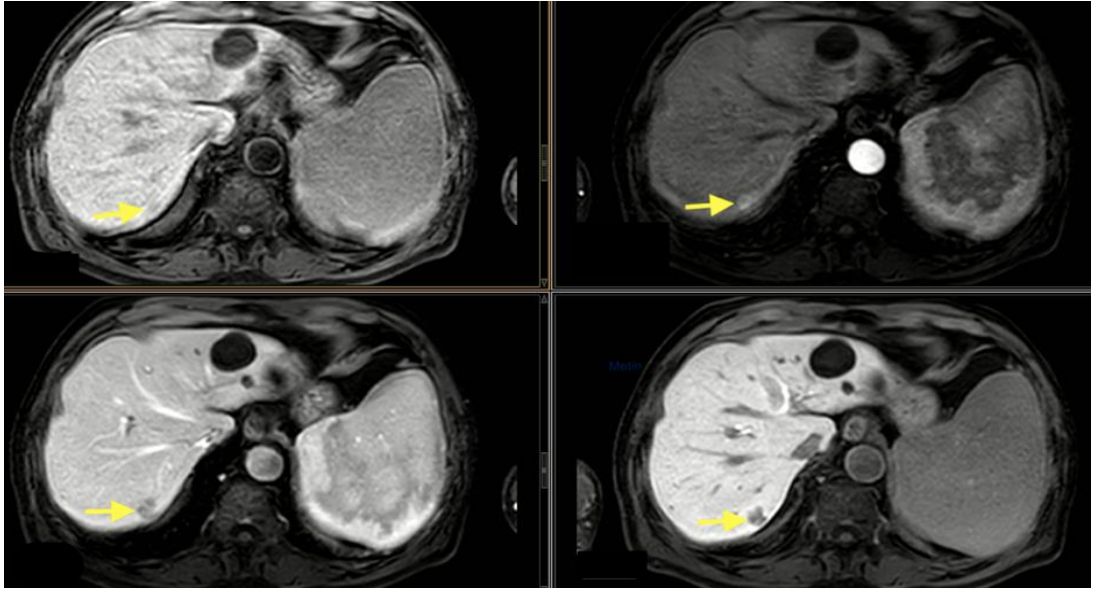


Resim 6: Sırasıyla prekontrast yağ baskılı görüntü, erken arteriyel faz, arteriyel faz, portal faz

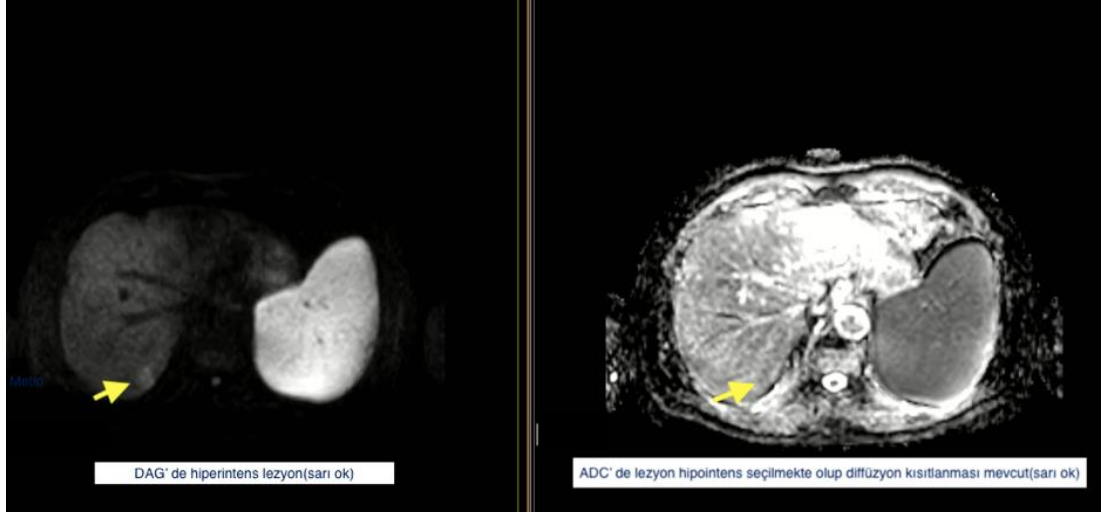


Resim 7: Aynı hastanın karaciğer segment 8 lokalizasyonlu, T2AG hiperintens, kontrastlanmayan parankimal kisti mevcut.

Olgu 4: Bilinen karaciğer sirozu ve küçük hücreli akciğer karsinomu tanıları mevcut olan 79 yaşında 60 paket/yıl “smoker” erkek olguda sirotik zeminde izlenen 2 cm lik kitleden metastaz-HSK ayırıcı tanısı için yapılan histopatolojik tanı: PECOMA. Histopatolojik tanı öncesi LİRADS kategory 5 olarak değerlendirilmişti.

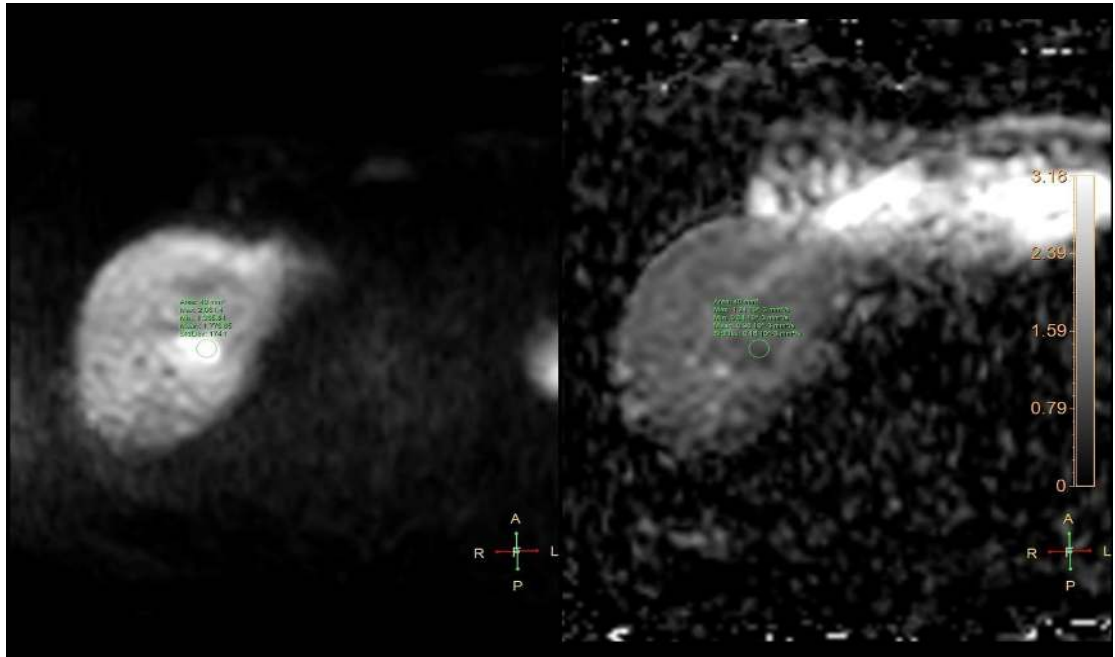


Resim 8: Sırasıyla prekontrast yağ baskılı görüntü, erken arteriyel faz, arteriyel faz, portal faz

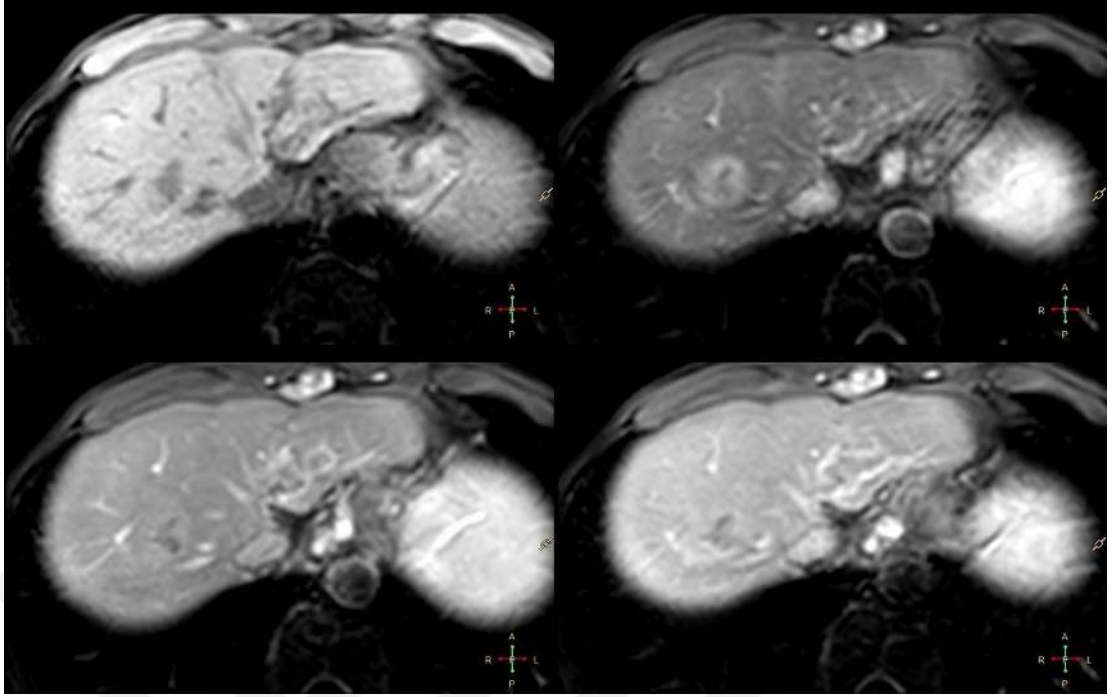


Resim 9: Karaciğer segment 5-7' de yaklaşık 2.5 cm çapındaki difüzyon kısıtlayan lezyon.

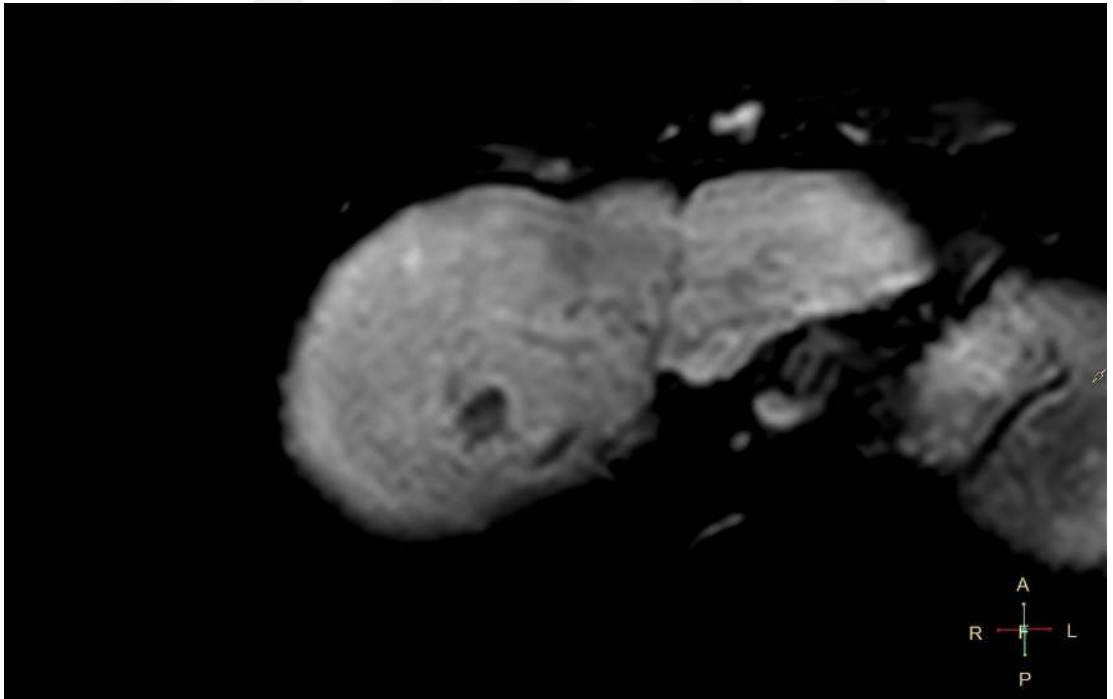
Olgu 5: 71 yaşında kronik karaciğer hastası erkek hasta; karaciğer segment 8 da 2.5 cm çaplı, difüzyon kısıtlayan T2AG ılımlı hiperintens kitlede non-rim arteriyel kontrastlanma mevcut olup porto-venöz fazda wash-out yapmıştır. Kitlenin geç venöz fazda kontrastlanan kapsülü vardır. Kategori: LİRAADS-5



Resim 10: Kitlede difüzyon kısıtlanması mevcuttur.

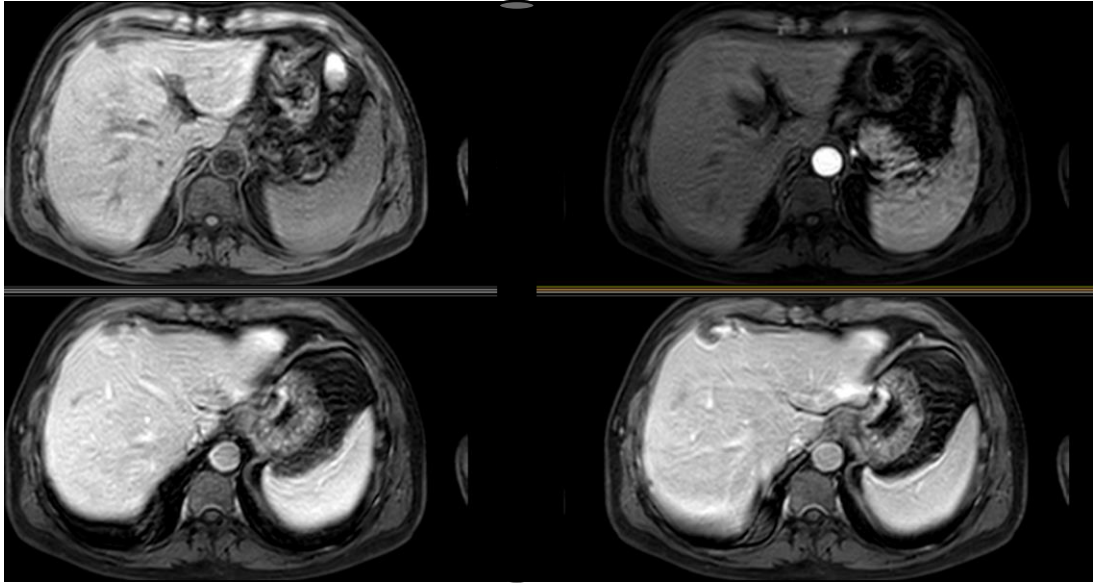


Resim 11: Sırasıyla prekontrast yağ baskılı görüntü, erken arteriyel faz, arteriyel faz, portal faz

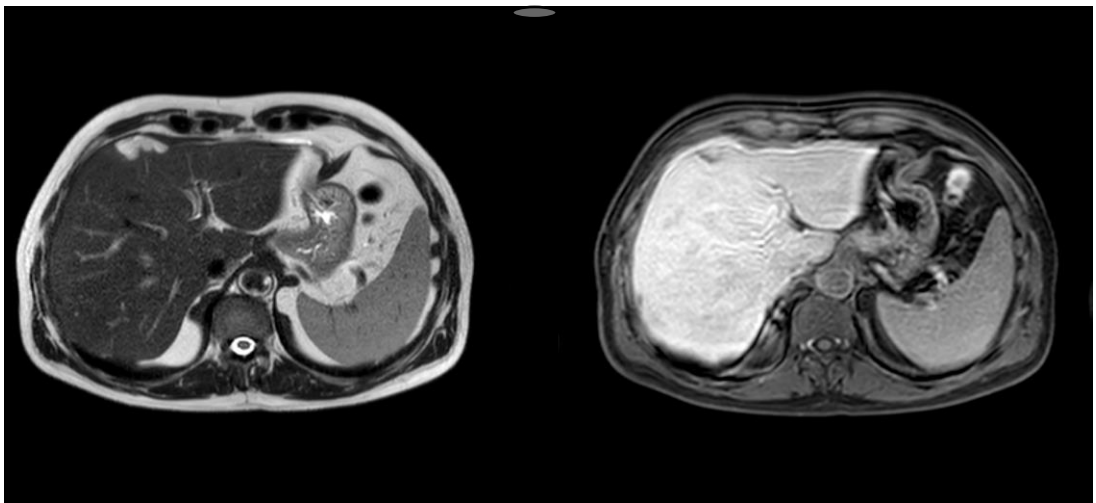


Resim 12: Hepatobilier fazda kitle hipointenstir.

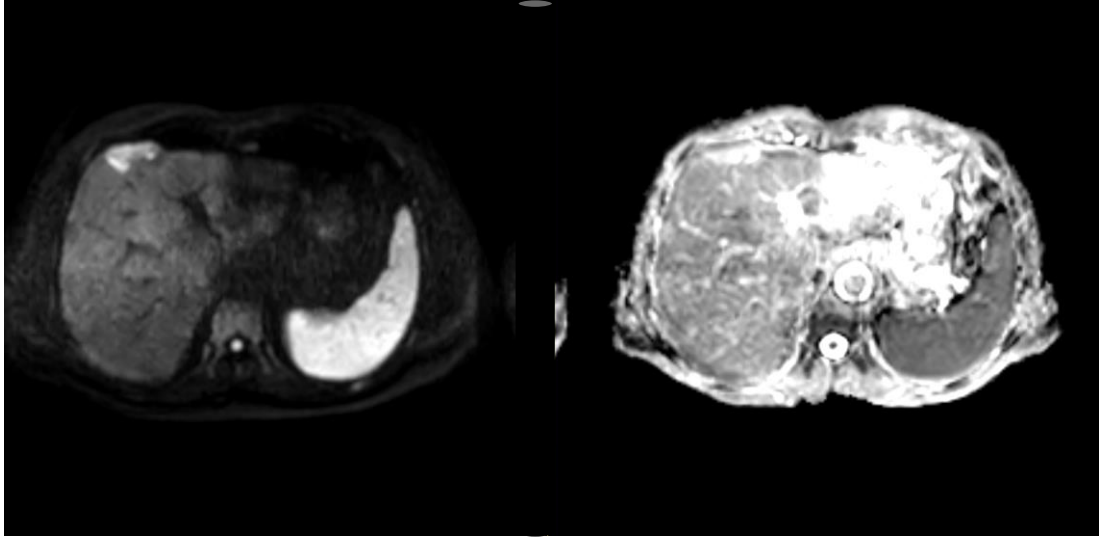
Olgu 6: 72 yaşında erkek hastada; segment 4A'da subkapsüler bölgede 4x2 cm boyutunda lobule konturla T2'de parlak hiperintens özellikte lezyon izlenmiş, kitlenin kolaylaşmış difüzyon izlenmektedir. Hepatosellüler fazda hafif kontrastlanma dikkati çekmiştir. Dinamik kontrastlı incelemelerde lezyonda santrale doğru ilerleyen kontrastlanma mevcuttur. Yardımcı faktörler kullanılarak LİRADS kategori 3' den 2' ye düşürüldü. Ön tanı: FNH



Resim 13: Sırasıyla prekontrast yağ baskılı görüntü, erken arteriyel faz, arteriyel faz, portal faz

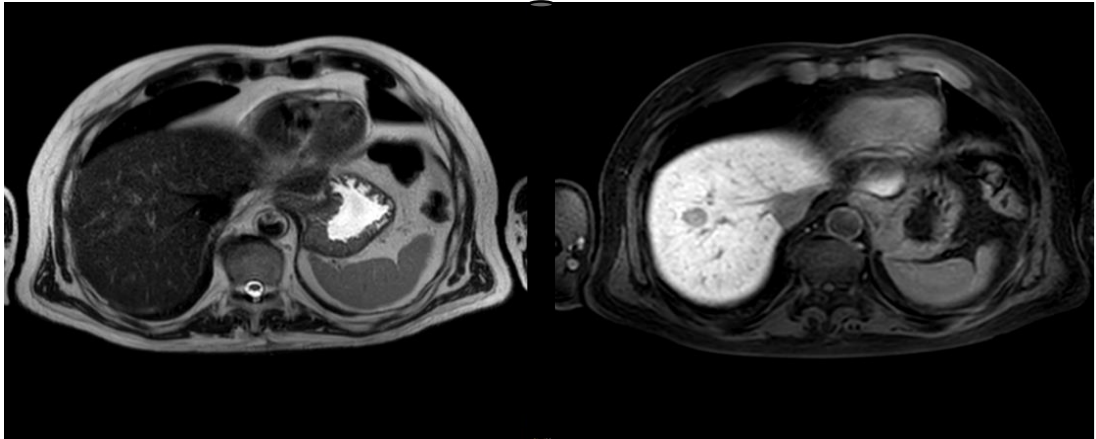


Resim 14: Kitle T2AG de hiperintens, hepatobilier fazda kontrastlanmaktadır.

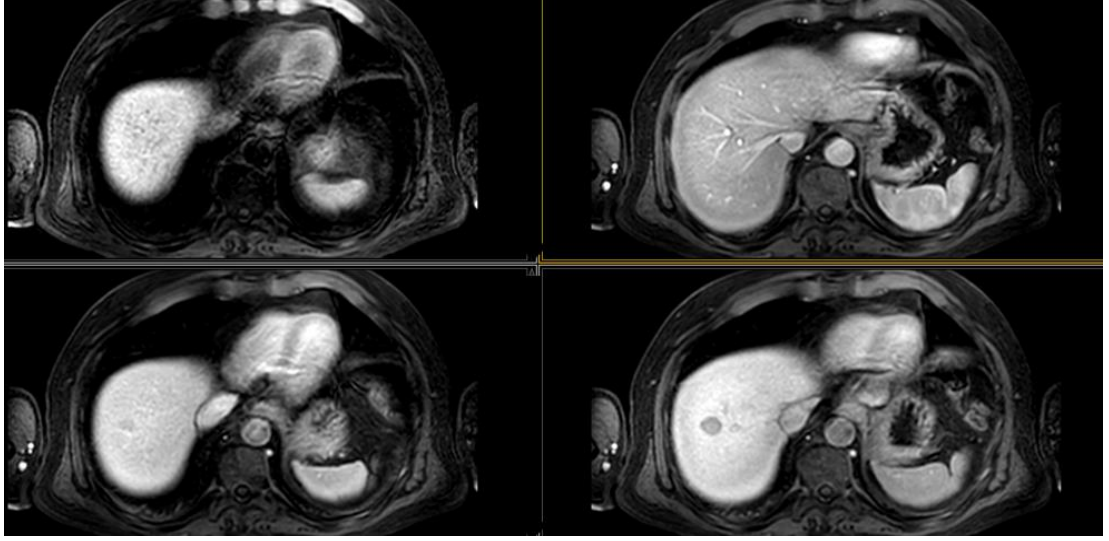


Resim 15: Kitlede diffüzyon kolaylaşması vardır.

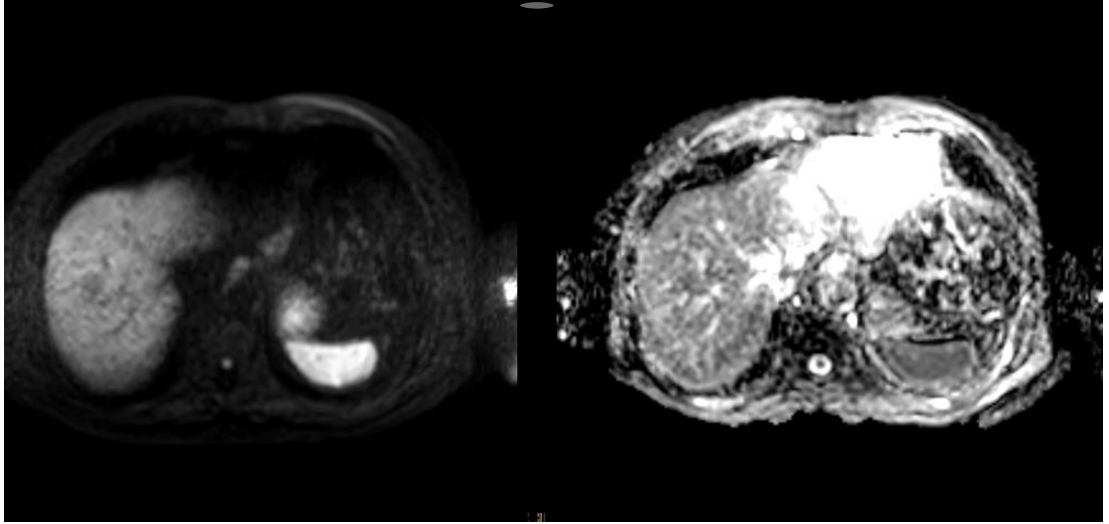
Olgu 7: 62 yaşında kronik HBV hastasında karaciğer segment 8'de T2 görüntülerde silik hiperintens sinyal özelliğinde, faz dışı serilerde sinyal kaybı gösteren, arteriyel fazda parankim ile izointens boyanan, portal-venöz fazlarda yıkanma gösteren ve hepatobilier fazda hipointens izlenen nodüler lezyon mevcut. Lİ-RADS kategori: 3. Lezyon hepatik adenom ile uyumlu değerlendirildi.



Resim 16: Lezyon T2AG' de hiperintens olup hepatobilier fazda hipointenstir.

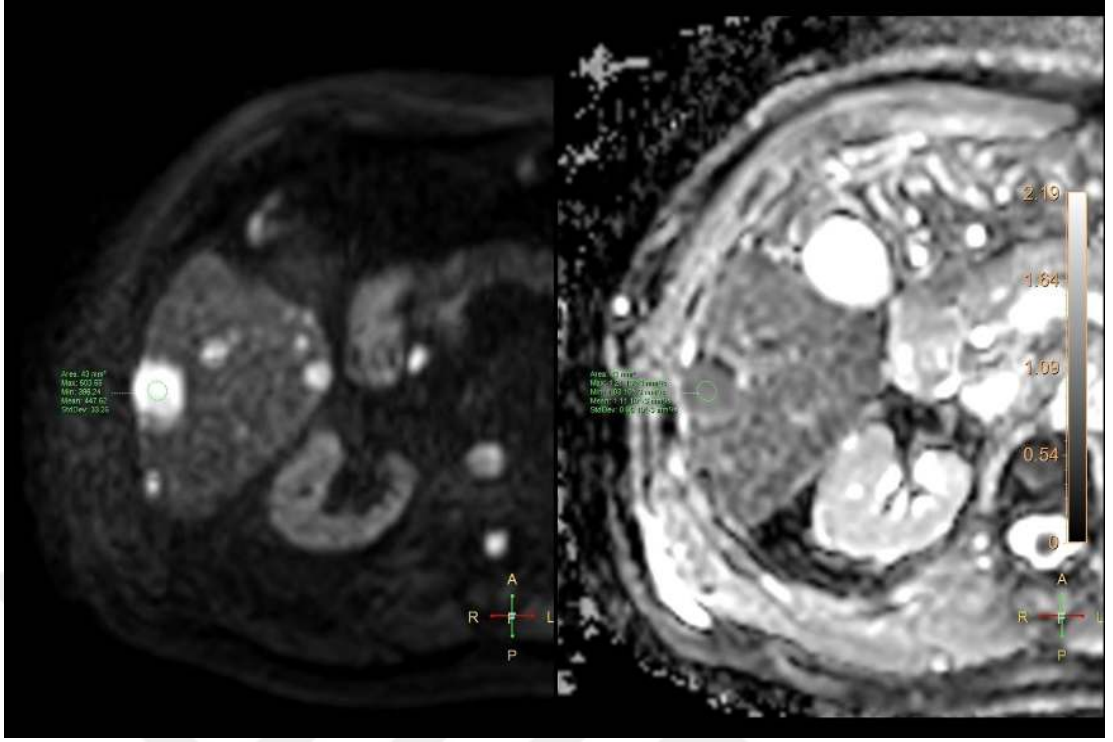


Resim 17: Dinamik incelemede kitlede wash-out dikkati çekmektedir.

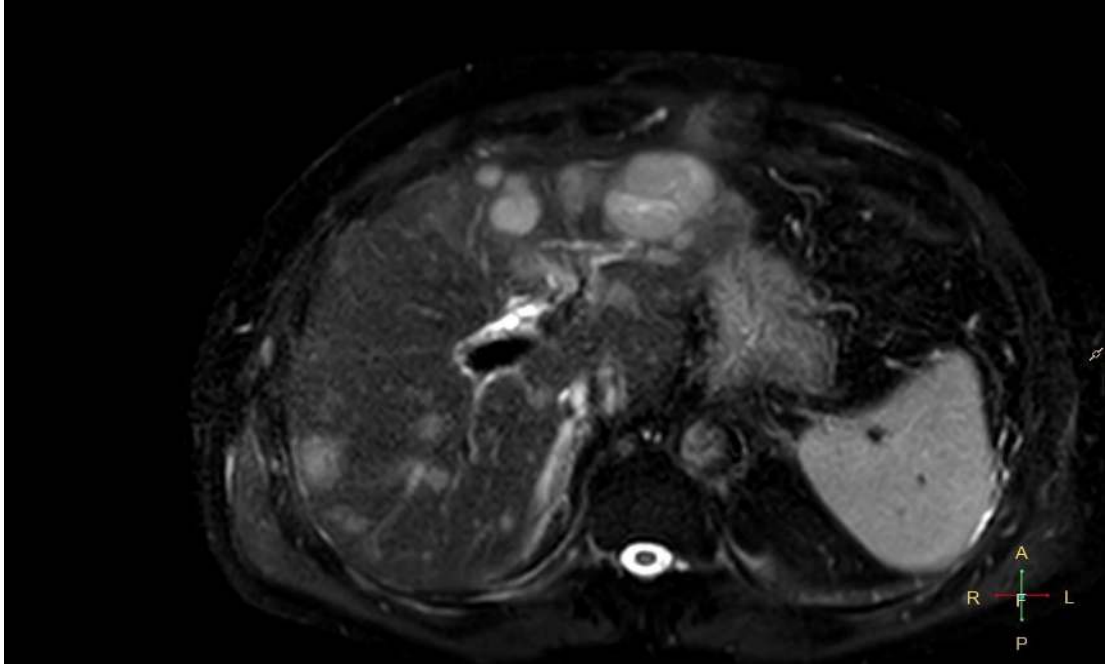


Resim 18: Kitlede difüzyon kısıtlaması saptanmadı.

Olgu 8: 74 yaşında kronik karaciğer hastası erkek hastada barsak nöroendokrin tümörü mevcuttu. LİRAADS kategorisi yardımcı faktörler kullanılarak 4' den 3' e düşürüldü. Kesin tanı histopatoloji ile nöroendokrin tümör metastazı olarak konuldu.

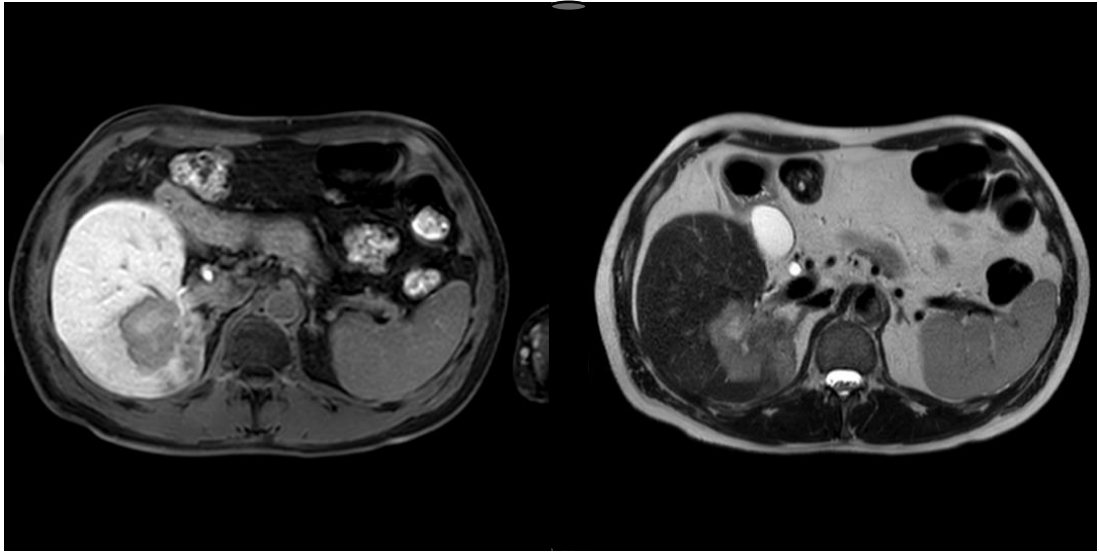


Resim 19: Kitlelerde belirgin difüzyon kısıtlaması mevcut.

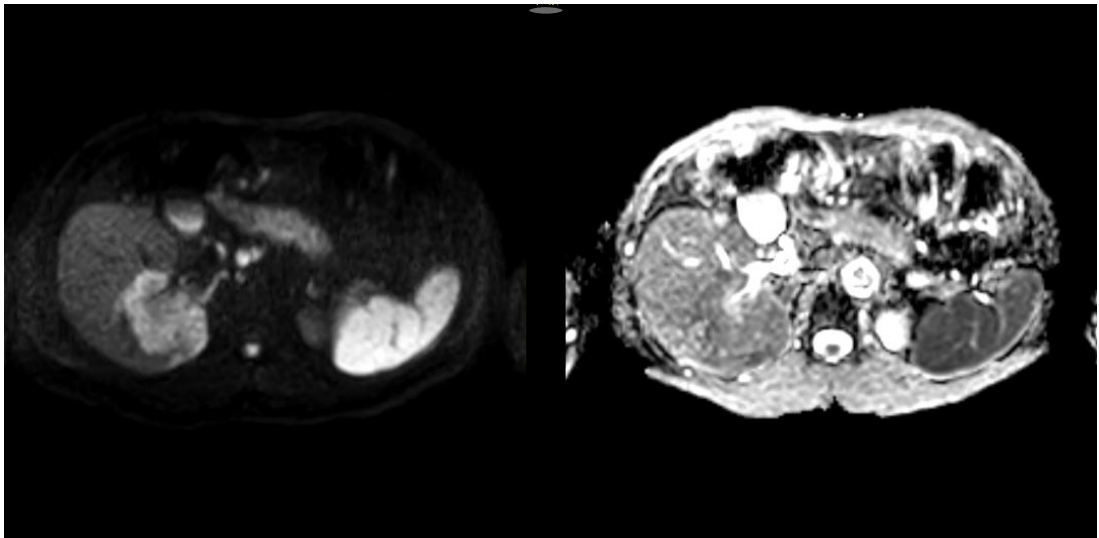


Resim 20: Metastatik kitlelerde T2AG ılımlı hiperintensitesi seçilmektedir.

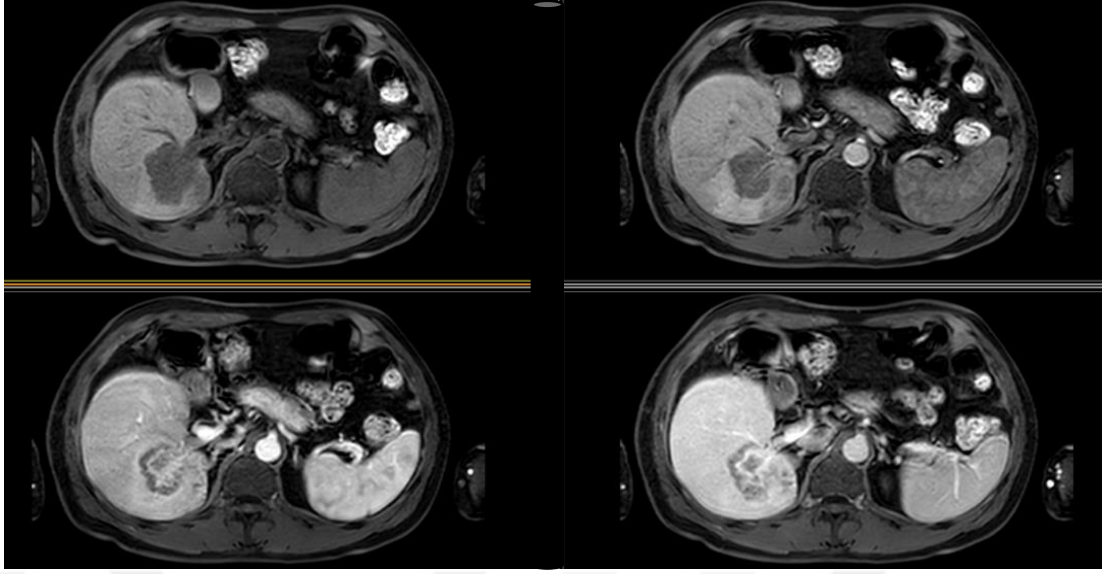
Olgu 9: 62 yaşında kronik karaciğer hastası erkek hasta; segment 6 da yaklaşık 6.5 x 4.5 cm boyutlarında düzensiz ve lobüle konturla, santral yerleşimli olmakla subkapsüler uzanım da gösteren arteriyel periferal ve santral kontrastlanma, kısıtlanmış difüzyon gösteren kitle izlenmektedir. Kitlede geç seride yıkanma izlenmemiştir, hepatosellüler fazda kontrastlanma devam etmektedir. LİRADS 4 olarak değerlendirdiğimiz hastada, Kolanjiyel karsinom-HSK ayırıcı tanısı açısından yapılan doku örneklemesinde histopatolojik sonuç kolanjiyel karsinom olarak raporlandı.



Resim 21: Hepatobilier fazda kontrastlanması izlenen, T2AG hafif hiperintens kitle

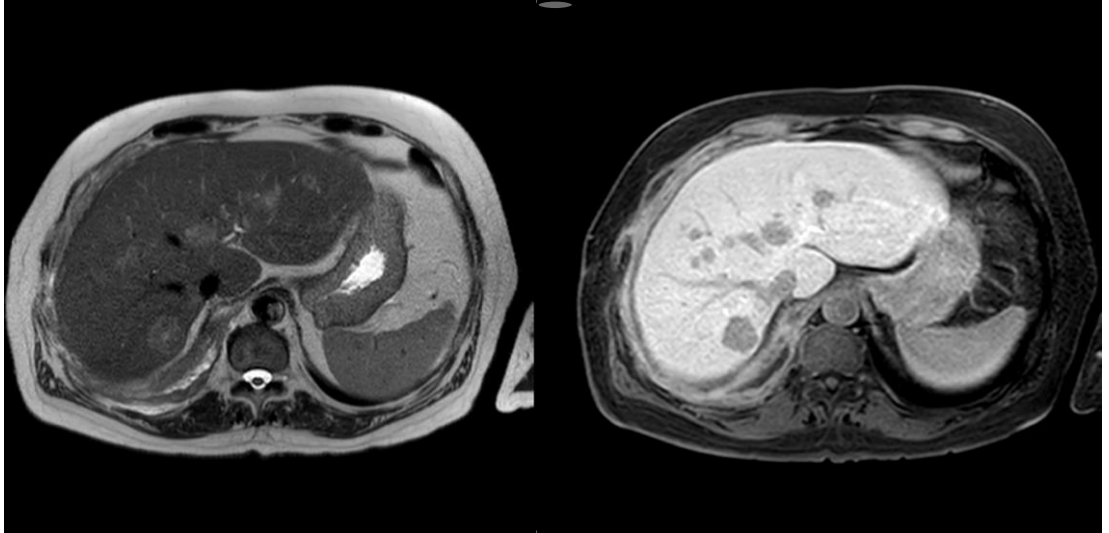


Resim 22: Kitlede difüzyon kısıtlanması mevcuttur.

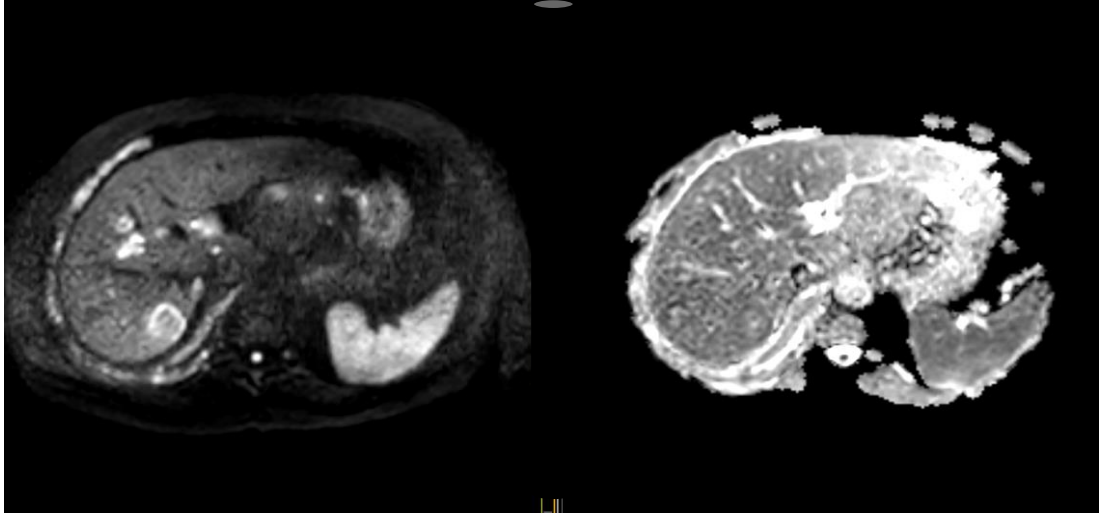


Resim 23: Venöz faza doğru kontrastlanması artan, komplet çevresiz düzensiz kontrastlanma dikkati çekmiştir.

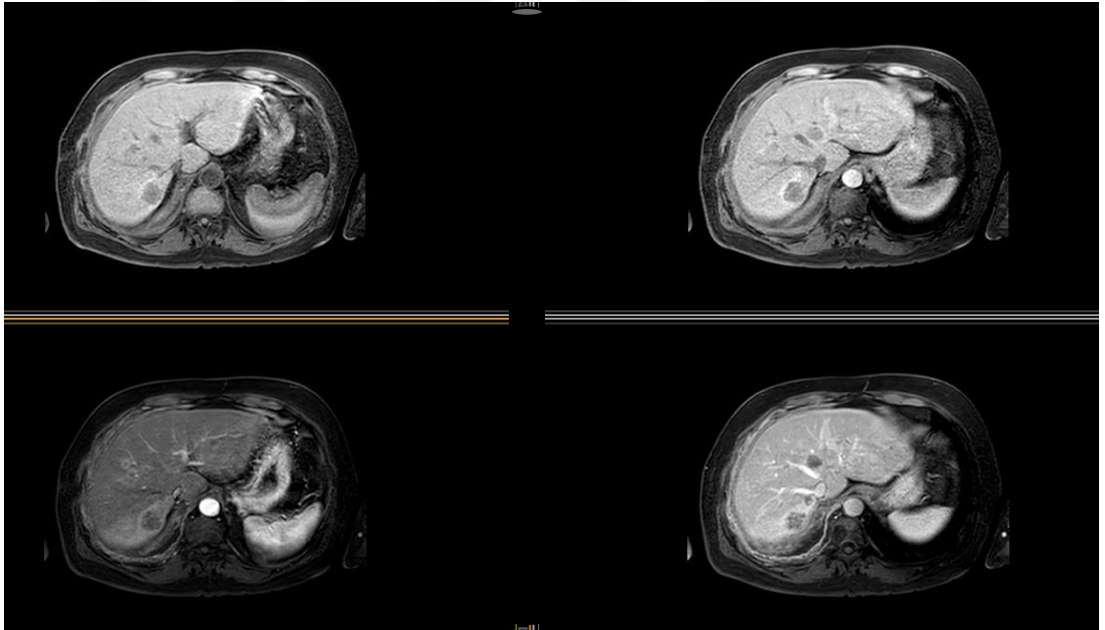
Olgu 10: 67 yaşında erkek hastada ileri dereceli hepatosteatoza bağlı karaciğer sirozu mevcut. En büyüğü segment 8'de yaklaşık 3.3x2.6 cm boyutunda olmak üzere çevresel kontrastlanan DA hiperintens özellikte çok sayıda kitle lezyonu izlendi. Yardımcı faktörler kullanılarak LİRAADS kategorisi 3' den 4' e yükseldi. Metastaz şüphesinden dolayı yapılan doku örneklemesinin sonucu metastaz olarak raporlandı.



Resim 24: T2AG hafif hiperintens olan kitleler, hepatobilier fazda kontrastlanmamaktadır.



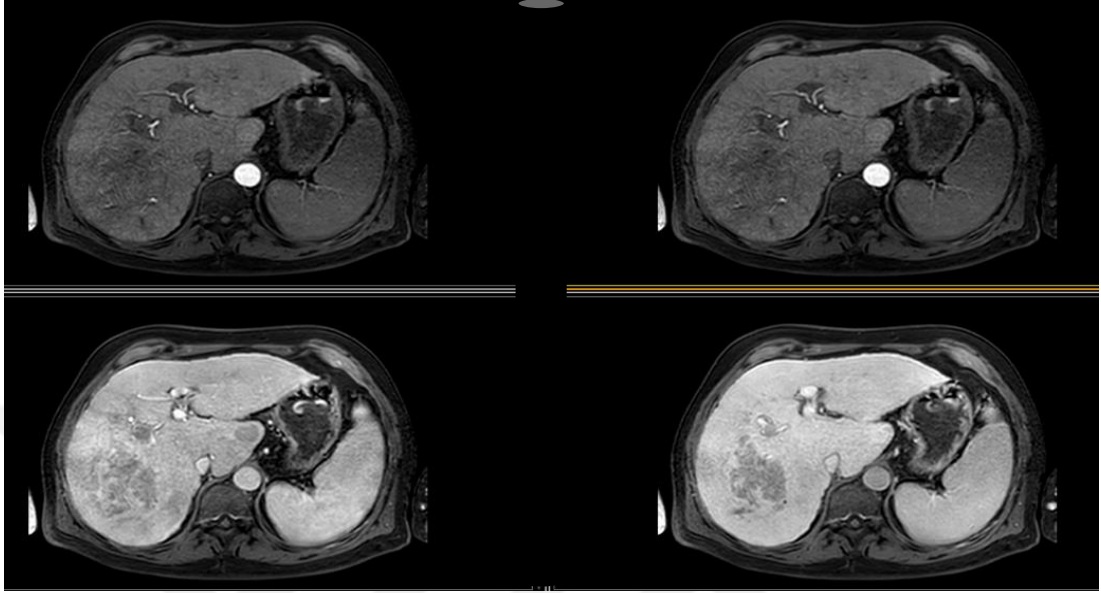
Resim 25: Segment 7 de bulunan kitlede çevresel difüzyon kısıtlanması izlenmiştir.



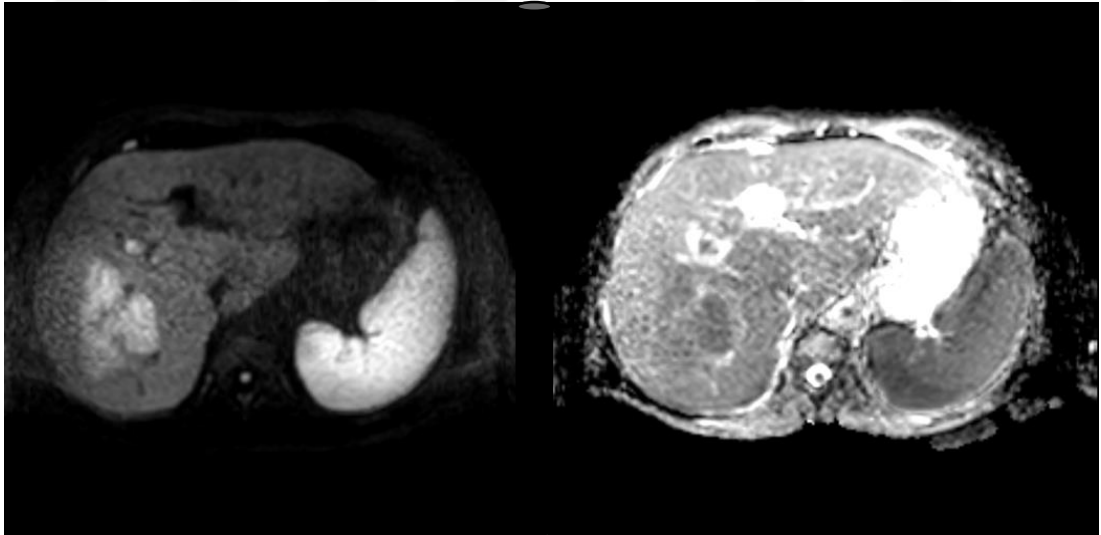
Resim 26: Dinamik kontrastlı incelemede, kitledeki faz ilerledikçe, çevresel, halkasal kontrastlanması izlenmektedir.

Olgu 11: 67 yaşında kronik karaciğer hastası erkek hastada; Sağ lobda segment 7 ve 8'de kısmen segment 6'ya da uzanım gösteren yaklaşık olarak 8x6.5 cm boyutunda düzensiz sınırlı heterojen kitle izlenmiştir. Kitlede arteriyel fazda daha belirgin çevresel kontrastlanma vardı. LİRAADS kategori 5 olarak değerlendirilen hastaya

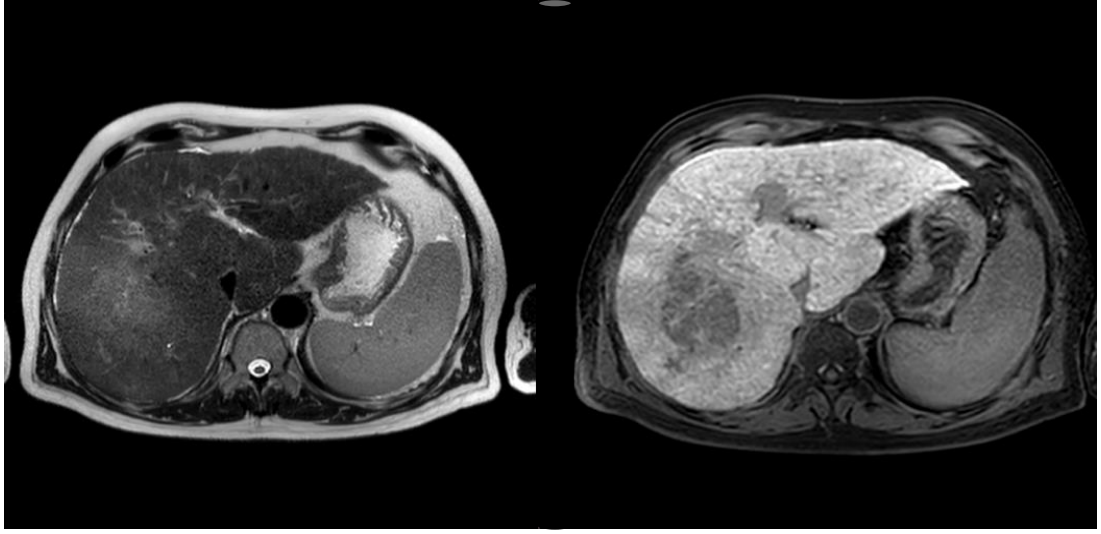
primer karsinom hikayesinden dolayı histopatolojik tanıya gidildi. Malign epitelyal tümör metastazı raporlandı.



Resim 27: Kitlede arteriyel fazda hafif kesintisiz çevresel kontrastlanma izlenmektedir. Venöz fazda wash out şüphesi vardı.



Resim 28: Kitle difüzyon kısıtlamaktadır.



Resim 29: T2AG de hafif hiperintens kitle, hepatobilier fazda hipointensitede seçilmektedir.

5. TARTIŞMA

Karaciğerde benign, primer malign ve özellikle metastatik kitleler görece sıklıkla görülmektedir. Karaciğerin fokal lezyonlarının karakterizasyonu gereksiz biyopsilerden kaçınmak, hasta anksiyetesini engellemek ve tedavi planı için önemlidir. Metastatik karaciğer kitleleri ile HSK'da lezyon sayısı, boyutu ve lokalizasyonlarının tayini hastanın kemoterapi, cerrahi ya da minimal invazif girişimsel olarak tedavi seçeneklerini belirler. Geleneksel dinamik kontrastlı MRG'nin, lezyonlardaki farklı görünüm ve çeşitli kontrast tutma özelliklerinin örtüşebilmesi ve lezyon karakterizasyonundan dolayı (127-128) DAG sekansı örneği olarak ek teknikler ve hepatosit özgü ajanların kullanılmasıyla MRG daha yararlı bir konuma ulaşmıştır (129,130).

Diğer hepatosit spesifik kontrast maddelerden farklı olarak gadoksetik asit disodyum ile inceleme süresi kısalmıştır. Kontrast maddenin hepatosit konsantrasyonu 20. dakikada pik değere ulaşmaktadır. Böylece aynı seansta hepatosit spesifik faz alınabilmektedir. Literatürde gadoksetik asit disodyumun bilier sisteme itirahı başlamadığı sürece T2AG kalitesini etkilemediği gösterilmiştir (131,132).

Yaptığımız çalışmada kitle izlenmeyen hastalar ve kesin benign olduğu düşünülen lezyonlar (örneğin kist, perfüzyon farklılığı alanları, fokal yağlanma-yağlanmadan korunmuş alanlar vb.) çalışmanın dışında bırakılmıştır. Çalışmamızda HSK şüphesi bulunan hastaların MRG tetkikleri incelendikten sonra kronik karaciğer parankim hastalığı olan, HBV ve HCV pozitif olan 18 yaşından büyük hastaları değerlendirmeye aldık. LIRADS çekim endikasyonları bulunmayan hastalar çalışma dışında bırakılmış, kitle/lezyon sahası mevcut hastalara LIRADS kategorisi verilmiştir. Çalışmamızda yapılan diğer LI-RADS etkinlik tespit çalışmalarından farklı olarak muhtemelen endikasyonsuz çekimlerden dolayı LIRADS skoru veremediğimiz hasta grubu çoğunlukta idi. Bu durum çalışmaların yapıldığı ülke, kurum veya departmanlar arasındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda LI-RADS negatif ve LI-RADS 1 hastalar ekarte edilmiştir. LI-RADS 2-5 kategorisinde 155 hastanın (108 erkek ve 47 kadın) yaş ortalaması $60,90 \pm 12,64$ (aralık 22 - 89) olarak hesaplandı. Kierans ve ark. 'nın LI-RADS v2017 etkinlik değerlendirme çalışmasındaki 114 olguda 75 erkek (%65,8), 39 kadın (%34,2)

yüzdesiyle cinsiyetin dağılım oranı benzer bulunmuştur. Bu hastalar için yaş ortalaması $60,90 \pm 12,64$ (aralık 22 - 89) idi. Aynı çalışmadaki 114 olguda hastaların yaş aralıkları 21-97, ortalama 57 olarak hesaplanmış ve çalışmamızda bulduğumuz yaş aralığı ile benzerlik göstermiştir (133).

Çalışmamızda 137 (88,4%) hastada teşhis MRG- klinik bulgulara göre konulurken, 18 (11,6%) hastada patoloji incelemesine göre konuldu. 90 (58,1%) hastaya non-HSK kitle, 6 (3,9%) hastaya metastaz ve 59 (38,1%) hastaya HSK tanısı konuldu. Çalışmamızda patolojik tanı oranı görece düşüktür. 117 (75,5%) lezyon APHE negatif, 38 (24,5%) lezyon APHE pozitif; 111 (71,6%) lezyonda A-P wash-out izlenmezken 44 (28,4%) lezyonda A-P wash-out vardı. 142 (91,6%) lezyonda kapsül yokken 13 (8,4%) lezyonda kapsül vardı. LI-RADS 2018 tanımına göre eşik büyümesi 132 (85,2%) lezyonda mevcut değilken 23 (14,8%) lezyonda vardı.

Yu-Dong Zhang ve ark.'nın çalışmasında 118 izlenen saha/lezyonu 2 gözlemci incelemiş, tüm sonuçlara histopatolojik tanı ile ulaşılmıştır. Histopatolojiye göre 76 adet malignite (%64,4) ve 42 adet benignite (%35,6) saptanmıştır (134). Kierans ve ark' nın çalışmasında; 159 vakanın 106' sında (%66) tanıya histopatolojiyle ulaşılmıştır. Kalan 53 vakada (%34) tanıya klinik izlem ile gidilmiştir. 159 vakanın 84' ünde (%52) HSK tespit edilmiş, 75 vakada (%48) non-HSK tespit edilmiştir. 8 vaka ise kombine HSK-Kolanjiokarsinom olarak raporlanmıştır. Ortalama gözlem boyutu 17.0 mm (aralık, 5.0–21,5 mm) idi. 159 gözlemin 128'inde (%80,5) çerçeve dışı APHE, 66'sında (%41,5) periferik olmayan wash-out ve 42'sinde (%26,4) kontrastlanan bir kapsül vardı. LI-RADSv2017 tanımına dayalı eşik büyümesi 159 gözlemin 19'unda (%11,9) mevcuttu (133).

Çalışmamızda LI-RADS 2-5 grubunda yaş LI-RADS negatif grubundan daha yüksek olarak saptandı ($p=0,040$). Çalışmamızda LI-RADS majör özelliklerden APHE yüzdesi HSK grubunda daha yüksekti ($p<0,001$). A-P wash-out ($p<0,001$), APHE ($p<0,001$), kapsül kontrastlanması ($p<0,001$) ve eşik büyüme ($p<0,001$) yüzdeleri HSK grubunda daha yüksek olarak saptandı.

Shuo ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı çalışmada LR5 kategorisinin HSK' yı tespit etmede 94 % sensitiviteye sahip olduğu hesaplanmıştır (135). Çalışmamızda bu oran LR4-5 için beraber hesaplanmış ve %95 güven aralığında %98,3 olarak bulunmuştur.

Lee ve arkadaşlarının 2020 tarihinde yayınladığı 14 çalışma ve 1841 lezyonu kapsayan sistematik derleme çalışmasında LR5 kategorisinin HSK için sensitivitesi %70 (95% GA, 61–78), LR4 kategorisi için 64% (95% GA, 47–80), LR3 kategorisi için 31% olarak hesaplanmıştır. (95% GA, 12–50). Bu çalışmada LR5 kategorisinde bir adet metastaz ve LR4 kategorisinde bir adet kolanjiokarsinom tanısı vardı (136). Bizim çalışmamızda ise 6 olguda non-HSK malignite tespit edildi (2 adet kolanjiyelüler karsinom, 1 adet PECOMA, 1 adet metastaz, 2 adet patolojik tanısı spesifik belirlenemeyen non-HSK malignite).

Ren AH ve arkadaşlarının çalışmasında 217 adet saha/lezyonun tanısının tümüne histopatoloji ile gidilmiştir. Sonuçların 162 tanesi (146 HSK, 16 non-HSK) malign (%74,7), 55' i ise benign (%25,3) saptanmıştır. LR-4+LR5 beraber kategoride değerlendirilmiş olup sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD, NPD değerleri sırası ile %89.1, %74.6, %84.3, %87.8 ve %76.8 bulunmuştur (137).

Çalışmamızda APHE varlığı için duyarlılık %62,7, seçicilik %99, pozitif kestirim değeri %97,4 ve negatif kestirim değeri %81; A-P wash-out varlığı için duyarlılık %67,8, seçicilik %95,8, pozitif kestirim değeri %90,9 ve negatif kestirim değeri %82,9 olarak hesaplanmış olup benzerdir. Wttere ve arkadaşlarının 49 tane Budd-Chiari sendromlu hasta ile yaptığı HSK için A-P wash-out duyarlılığı %67 olup çalışmamızla benzerdir (138). Başka bir çalışmada ise APHE, HSK tanısı için diğer majör özelliklerden daha duyarlıydı (%93.1), ancak özgüllüğü %52.2 idi. Majör özelliklerden A-P wash-out için doğruluk oranı (%86,6 R1,80,7 R2) kaydedildi ve duyarlılığı R1'de %82,8 ve R2'de %79,3 idi (139). Çalışmamızda A-P wash-out varlığı için duyarlılığı %67,8, seçiciliği %95,8 olarak hesapladık.

LI-RADS 2-5 grubunda AFP değerleri LI-RADS negatif ve LI-RADS 1 gruplarından daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Çalışmamızda AFP için ideal kesim (cut-off) noktası 15 ng/mL bulunmuş olup bu değerde duyarlılık 50,8%, seçicilik 87,0%, pozitif kestirim değeri 71,4% ve negatif kestirim değeri 73,4% olarak bulunmuştur. Ahn ve ark.'nın yaptıkları çalışmada α -fetoprotein (AFP) kesim değeri, erken evre HSK için 17.4 ng/mL bulunmuş olup çalışmamızla benzerdir (140).

Çalışmamızda lezyon uzun aksının 20 mm olması kesim noktası olarak saptanmış olup bu kesim noktasında duyarlılık %72,9, seçicilik %69,8, pozitif kesim

değeri %59,7 ve negatif kesim değeri %80,7 olarak hesaplanmıştır. 20 mm noktası literatür ile benzerdir.

Çalışmamızda difüzyon kısıtlanmasının varlığı için kesim duyarlılık %88,1, seçicilik %92,7, pozitif kestirim değeri %88,1 ve negatif kestirim değeri %92,7 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda kitle morfolojisi olarak düzensizlik için duyarlılık %64,4, seçicilik %90,6, pozitif kestirim değeri %80,9 ve negatif kestirim değeri %80,6 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda HSK' yı belirlemede çoklu lojistik regresyon analizine göre en etkin değişkenler; difüzyon kısıtlaması (p değeri 0,005), A-P wash-out (p değeri 0,026) ve LI-RADS 4-5 ($P < 0,001$) bulundu.

Değişkenlerin HSK' yı belirlemede başarısını değerlendirmek amacıyla ROC (receiver operating characteristic) analizi yapıldı. LI-RADS'ın en yüksek ROC eğrisi altında kalan alana sahip olduğu görüldü ve ideal kesim noktası $> 3,5$ olarak belirlendi. LI-RADS aynı zamanda en yüksek duyarlılık, doğru sınıflama oranı ve negatif kestirim değerine de sahipti. Milena Cerny ve ark.'nın 275 izlenen saha/lezyon ile yaptığı çalışmada LI-RADS' ın tanıdaki doğruluğunu LR-4, LR-5 ve LR-TİV grupları beraber toplayıp değerlendirilmiştir. Sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) sıra ile %87.9, %86.2, %84.8, %85.1 ve %87.1 yüzde ile tespit edilmiştir (141). Çalışmamızda ise kesim değeri 3,5 için sensitivite %98.3, spesifite %93.8, PPD %90.6 ve NPD %98.9 hesaplanmıştır.

*A-Hong Ren ve ark.'nın 217 adet saha/lezyon ile yaptığı çalışmada, tüm sonuçlara histopatoloji ile ulaşılmıştır. Histopatolojik sonuçlara göre 162 adet (146 HSK, 16 non-HSK) malignite (%74,7) ve 55 adet benignite (%25,3) saptanmıştır. LR-5 ve LR-4+LR5 skorları için sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD, NPD değerleri sıra ile %71.2, %91.5, %77.9, %94.5, %60.7 ve %89.1, %74.6, %84.3, %87.8 ve %76.8 yüzdesiyle hesaplanmıştır (137).

LR-5 kategorisindeki vakalarda patolojik korelasyona ihtiyaç duyulmaksızın tedaviye başlanabilmesi, hastaların bir bölümünün kurumumuza yalnızca radyolojik tetkik amacıyla başvurduktan sonra başka merkezlere yönelmesi histopatolojik sonucu edinilen olgu sayısının görece az olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda önemli olan sınırlayıcı sebeplerden birisi de LI-RADS majör kriterlerinden “eşik büyüme”yi temsil eden olgu sayısının az olmasıdır. Bir grup hastanın kurumumuza sadece tetkik için başvurmasından dolayı eski ve daha güncel tetkiklerine ulaşamamıştır. Benzer sebepten LI-RADS’ın geçerlilik değerlendirmesinde altın standart kabullenilen majör-destekleyici bulgular ve bütün LI-RADS gruplarının korelasyonunu daha net açığa çıkarabilir. Çalışmamızda, LI-RADS kategorisi belirlemede majör faktörler dışında difüzyon kısıtlamasının HSK belirlemede diagnostik katkısının belirgin dereceli etkili bağımsız değişken olduğu bulundu.

Nomogramlar, bireylerin tahmin doğruluğunu optimize etmek için tahmine dayalı istatistiksel modellerin grafik hesaplama ölçekleridir (142,143) ve birkaç karsinom için geliştirilmiştir (144-147). Prognostik nomogramların birçok kanser türünde geleneksel evreleme sistemlerine göre daha kesin tahmin sağladığı gösterildiğinden, kanser hastalarına uygun tedavinin uygulanmasına rehberlik etmek için alternatif bir yöntem veya hatta yeni bir standart olarak önerilmiştir (144,147).

Nomogram, istatistiksel analizin temel alındığı basit ve kişiselleştirilmiş, tanıda yaygın olarak kullanılan, hastalıkların tanı ve prognozunda kullanılabilen bir araçtır. Son zamanlarda, birçok bireysel karar ağacını birleştiren bir makine öğrenme (machine learning) yaklaşımı olan rastgele hayatta kalma ormanı (random survival forest-RSF), prognozu bireysel olarak tahmin etmek için uygulanmıştır (148). Bu şekilde, geleneksel doğrusal diskriminant analize kıyasla analizden çok, daha az girdi gerektiren doğrusal olmayan etkiler ve değişken etkileşimlerle kolayca başa çıkılabilir (149).

Çalışmamızda farklı olarak HSK’yi belirlemede, % 88.97 doğruluk değeri olan tanısal nomogramlı bir matematiksel model kullanılmıştır. Bu model ile RStudio programında; SPSS çoklu lojistik regresyon analizine göre HSK’yi belirlemede etkili olan bağımsız değişkenler (difüzyon kısıtlaması, A-P wash-out ve LI-RADS 4&5) göz önüne alınarak nomogram oluşturulmuş ve buna göre önerdiğimiz tanısal nomogram çizilmiştir. Buradaki bağımsız değişkenler, 100 puan üzerinden puanlandırılmıştır. Difüzyon kısıtlamasının pozitifliği 60 puan, A-P wash-out pozitifliği 42 puan ve LI-RADS 4&5 olması ise 100 puan olarak toplanmış ve toplam puan elde edilmiştir.

Çalışmamızda tanısal nomogram kullanılarak HSK'nın belirlenmesinde, A-P wash-out ve difüzyon kısıtlaması pozitifliklerinin LI-RADS sınıflamasına ciddi oranda katkıları bulunmuştur. A-P wash-out LI-RADS sınıflamasında majör bir faktör iken difüzyon kısıtlamasının yardımcı bir faktör olduğu göz önüne alındığında difüzyon kısıtlamasının LI-RADS sınıflamasına katkısı daha da önem kazanmaktadır. Tanısal nomogramlı çalışmamızın, bu yönden literatüre katkısı olduğunu düşünüyoruz.



6. SONUÇ

2018 LI-RADS rehberliğindeki Gd-EOB-DTPA hepatospesifik kontrast ajan ile elde olunan dinamik kontrastlı karaciğer MRG’de, kronik karaciğer parankim hastalığı zemininde gelişen HSK-HSK dışı kitleleri ayırt etmede majör kriterlere ek olarak, T2AG ılımlı hiperintensite, kitlede düzensiz kontur, difüzyon kısıtlaması ve FNH ayırıcı tanısında hepatobilier hipointensite oldukça etkilidir.

APHE en önemli majör özellik olup APHE negatif kitlelerde LI-RADS 5 kategorisi kullanılmamalıdır. LI-RADS 1 ve 2 kategorileri radyolog takdirine bırakılmış olup görecelik durumu belirgindir. LI-RADS 3 kitlelerde takip, LI-RADS 4 multidisipliner değerlendirme ve LI-RADS 5 kitlelerde tedavi mantıklı görünmektedir. LI-RADS 4 ve 5 kategorilerinin HSK için sensitivite ve spesitivitesi yüksektir. Yardımcı faktörlerin etkisi kısıtlı sayıda hastada tanıya yardımcı olmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle 60 yaşından sonra AFP korelasyonuna ek olarak takipte hepatosit spesifik IV kontrast madde ile elde olunan dinamik karaciğer MRG’nin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Tecrübelerimize göre hepatosit spesifik kontrast madde kullanım oranının oldukça yüksek olduğunu görmekteyiz. Klinisyen ve radyolog iş birliği ile çekim endikasyonu sınırlandırılarak gereksiz maliyetler azaltılabilir. Çalışmamız, genel itibarıyla literatür ile benzer sonuçlar vermiştir. Histopatolojik tanının altın standart olmasından dolayı patolojik tanı oranının yükseltilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Tanısal nomogram kullanarak HSK’yı belirlemede, hem wash-out hem de difüzyon kısıtlaması pozitiflikleri çalışmamızda LI-RADS sınıflamasına önemli katkıda bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- 1.Dahnert W. Liver, bile ducts, pancreas and spleen. In: Grayson TH radiology review manuel (2 nd ed) Wilkins Co. 1993;417-462
- 2.Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: Clinical Anatomy for medical Students. 5 th. edition 1995; 216-221
- 3.Proskop M, Galanski M. Georg. Spiral and multislice computed tomography of the body (1st ed). Thieme Velay Gearmany 2003: 405-475
- 4.Ohashi I, Ina H, Okada Y, et al. Segmental anatomy of the liver under the right diaphragmatic dome: evaluation with axial CT. Radiology 1996; 200: 779-783
- 5.Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2009 Oct;29 (6):1725-48
- 6.Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. European radiology. 2004 Apr;14 (4):559-78
- 7.Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, Atchley J, Wilson D, Davies MH, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. Radiology. 2000 Jul;216 (1):154-62
- 8.Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre D A, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006 Nov-Dec;26 (6):1621-36

9. Pavone P, Patrizio G, Buoni C, Tettamanti E, Passariello R, Musu C, et al. Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR imaging of rat liver. *Radiology*. 1990 Jul;176 (1):61-4
10. Kirchin MA, Pirovano GP, Spinazzi A. Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). An overview. *Investigative radiology*. 1998 Nov;33 (11):798-809
11. Fellner F, Janka R, Fellner C, Dobritz M, Lenz M, Lang W, et al. Gd-BOPTA: " the MRA contrast agent of choice"? *Röntgenpraxis; Zeitschrift für radiologische Technik*. 1999;52 (2):51-8
12. Semelka R. C. Helmberger T.G.K, Contrast Agents for MR Imaging of the Liver, *Radiol* 2001; 218: 27–38
13. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron I.C, Majeed A.W. Sensitivity of Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Colorectal Liver Metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 25–28
14. Varolgüneş H, Đnan A, Kaptanoğlu E, Demirci S. Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tedavi yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. Cilt 50, Sayı 1997;4: 209-230
15. Karabulut N, Elmas N. Karaciğerin MR görüntülemesinde kullanılan kontrast maddeler, *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 22–30
16. Namasivayam S, Salman K, Mittal P. Hypervascular hepatic focal lesions: Spectrum of imaging features. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007; 36: 107-123
17. Kielar AZ, Elsayes KM, Chernyak V, Tang A, Sirlin CB. LI-RADS version 2018: What is new and what does this mean to my radiology reports? *Abdominal Radiology*. 2019;44 (1):41-2.

18. An C, Rakhmonova G, Choi J-Y, Kim M-J. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22 (2):296
19. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR imaging: an update. *Radiographics*. 2017;37 (7):1994-2017
20. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI- RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61 (3):1056-65
21. El-Diasty M, Wazzan M, Sadec H, AbouRayan M, Rezk M, Abduljabbar A, editors. Applying CT/MRI LI-RADS v2018 imaging features in interpreting liver MRI of patients at risk of HCC: a simplified approach for the juniors 2019: European Congress of Radiology 2019
22. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology*. 2018;289 (3):816-30
23. Hussein RS, Tantawy W, Abbas YA. MRI assessment of hepatocellular carcinoma after locoregional therapy. *Insights into imaging*. 2019;10 (1):8
24. Fowler KJ, Hecht E, Kielar AZ, Singal AG, Sirlin CB. LI-RADS v2018: a Primer and Update for Clinicians. *Current Hepatology Reports*. 2018;17 (4):425- 33
25. Santillan C, Fowler K, Kono Y, Chernyak V. LI-RADS major features: CT, MRI with extracellular agents, and MRI with hepatobiliary agents. *Abdominal Radiology*. 2018;43 (1):75-81

- 26.Cerny M, Bergeron C, Billiard J-S, Murphy-Lavallée J, Olivié D, Bérubé J, et al. LI-RADS for MR imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: performance of major and ancillary features. *Radiology*. 2018;288 (1):118-28
- 27.Cerny M, Chernyak V, Olivié D, Billiard J-S, Murphy-Lavallée J, Kielar AZ, et al. LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI. *RadioGraphics*. 2018;38 (7):1973-2001
- 28.van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;156 (4):976-86
- 29.Webb WR, Brant WH, Helms CA. Liver. In : Bralow L (ed) *Fundamentals of body CT* (2nd ed) WB Saunders Co. 1991;139-153
- 30.Davis M, Williamson MR, Williamson SR, Stimac GK. Alimentary tract and abdominal radiology. II. Solid organs of the abdomen. In: Stimac GK (ed) *Introduction to diagnostic imaging* (1st ed) WB Saunders Co. 1992;178-186
- 31.Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002; 34: 463-471
- 32.Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2005; 39: 401-412
33. Leslie DF, Johnson CD, Johnson CM et al. Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT:value of contrast enhancement patterns. *American Journal Roentgenology*. 1995;164:625-629

34. Takayasu K, Sandra P, Norman LJ et al. Atypical radiographic findings in hepatic cavernous hemangioma: correlation with histologic features. American Journal Roentgenology. 1986; 146: 1149-53
35. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. Vol. 1, Baltimore (3rd. ed), Mosby , 2005; 45-86
36. Lin ZY, Wang LY, Wang JH et al. Clinical utility of color Doppler sonography in the differentiation of hepatocellular carcinoma from metastases and hemangioma. Journal of Ultrasound in Medicine. 1997;16:51-58
37. İnal M. Karaciğerin yer kaplayan lezyonlarında BT. Türk Radyoloji Dergisi 1999;34:141-149
38. Whitney WS, Herfkens RJ, Jeffrey RB et al. Dynamic breath-hold multiplanar spoiled gradient-recalled MR imaging with gadolinium enhancement for differentiating hepatic hemangiomas from malignancies at 1.5 T. Radiology 1993;189:863-870
39. Unal O, Sakarya ME, Arslan H et al. Hepatic cavernous hemangiomas: patterns of contrast enhancement on MR fluoroscopy imaging. Clinical Imaging 2002; 26: 39-42
40. Yu JS, Kim MJ, Kim KW et al. Hepatic cavernous hemangioma: sonographic patterns and speed of contrast enhancement on multiphase dynamic MR imaging. American Journal Roentgenology. 1998;171:1021-1025
41. Mitchell D, Saini S, Wrinreb J, et al. Hepatic metastases and cavernous hemangiomas: distinction with standard and triple-dose gadopentetate-enhanced MR imaging. Radiology 1994;193:49-57

- 42.Li KC, Glazer GM, Cluint LE. Distinction of hepatic cavernous from hepatic metastas with MRI. Radiology 1988;169:409-415
- 43.Biecker E, Fischer HP, Strunk H, Sauerbruch T. Benign hepatic tumours. Z Gastroenterol 2003; 41: 191-200
- 44.Wanless IR. Benign liver tumors. Clin Liver Dis 2002; 6: 513-526
45. Vilgrain V, Fleson J-F. FNH of liver MRI and pathologic correlation in 37 patients. Radiology 1992;1984:699-703
46. Rogers JV, Mack LA, Freeny PA et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: angiography, CT, sonography, and scintigraphy. American Journal Roentgenology 1981;137:983-990
- 47.Shamsi K, Schepper A. Focal hepatic lesions. In : Medical imaging of focal liver lesions : a clinico-radiologic approach Elsevier Science B. V. 1994;57-89
- 48.Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. Radiographics 2004; 24: 3-19
49. Learch TJ, Ralls PW, Johnson MB et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings with color Doppler sonography. Journal of Ultrasound in Medicine. 1993;12:541-544
- 50.Mortele KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. Clinics in Liver Disease 2002; 6: 119-145
- 51.Kehagias D, Moulopoulos L, Antoniou A, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. European Radiology 2001; 11: 202-212

- 52..Davis M, Williamson MR, Williamson SR, Stimac GK. Alimentary tract and abdominal radiology. II. Solid organs of the abdomen. In: Stimac GK (ed) Introduction to diagnostic imaging (1st ed) WB Saunders Co. 1992;178-186.
53. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. European Journaln of Pediatrics 2002; 161: 46-49
- 54.Foley WD, Jochem RJ. Computed tomography: Focal and diffuse liver disease. Radiologic Clinics of North America. 1991;29:1213-1233
- 55.Dahnert W. Liver, bile ducts, pancreas and spleen. In: Grayson TH radiology review manuel (2 nd ed) Wilkins Co. 1993;417-462
- 56.Mathien D, Bruneton JN, Droillard J. Hepatic adenomas and fokal nodüler hyperplasia: Dinamic CT study. Radiology 1988;160:53-58
- 57.Campos JT, Sirlin CB, Choi JY. Focal hepatic lesions in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: the atlas. Insights into imaging. 2012 Oct;3 (5):451-74
- 58.Siegelman ES, Quatwater EK, Furth EE et al. MR imaging of hepatic nodüler regenerative hyperplasia. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1995; 5:730-732
59. Siegelman ES, Quatwater EK, Furth EE et al. MR imaging of hepatic nodüler regenerative hyperplasia. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1995; 5:730-732
- 60.Karavias DD, Tsamandas AC, Payatakes AH et al. Simple (non-parasitic) liver cysts: clinical presentation and outcome. Hepatogastroenterology 2000; 47: 1439-1443

61. Kitajima Y, Okayama Y, Hirai M, et al. Intracystic hemorrhage of a simple liver cyst mimicking a biliary cystadenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology* 2003; 38: 190-193
62. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clinical Radiology* 2003; 58: 626-629
63. Kim K, Choi J, Park Y et al. Biliary cystadenoma of the liver. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* 1998;5:348-352
64. Kinoshita H, Tanimura H, Onishi H et al. Clinical features and imaging diagnosis of biliary cystadenocarcinoma of the liver. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 250-252
65. Verhaegen F, Poey C, Lebras Y et al. B. X-ray computed tomographic tests in the diagnosis and treatment of amebic liver abscesses. *Journal of Radiology* 1996; 77: 23-28
66. Balci NC, Semelka RC, Noone TC et al. Pyogenic hepatic abscesses: MRI findings on T1- and T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 9: 285-290
67. Leval DB. Hydatid disease: biology, pathology imaging and classification. *Clinical Radiology*. 1998; 53:863-874
68. Gharbi HA, Ben Chehida F, Moussa N et al. Hydatid cyst of the liver. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 1995;19:110-118
69. Murphy BJ, Casillas J, Ros PR et al. The CT appearance of cystic masses of the liver. *Radiographics* 1989; 9:307-322

- 70.Karahan OI, Baykara M, Isin S ve ark. Karaciğer solid kitlelerine eşlik eden geçici hepatic kontrastlanma farkı: iki fazlı BT ve MRG bulguları. Erciyes Tıp Dergisi 2003;25:73-77
- 71.Chung EM, Lattin GE, Jr., Cube R, Lewis RB, Marichal-Hernandez C, Shawhan R, et al. From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation. Part 2. Malignant tumors. Radiographics. 2011;31 (2):483-507
- 72.Seo N, Kim DY, Choi J-Y. Cross-sectional imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: development, growth, spread, and prognosis. American Journal of Roentgenology. 2017;209 (2):W64-W75
- 73.Uraz S, Yaprak O, Dayangaç M, Tokat Y. Hepatik epitelioid hemanjiyoendoteliyoma: Nadir bir karaciğer nakli endikasyonu. Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi. 2012;28 (1)
- 74.Thapar S, Rastogi A, Ahuja A, Sarin S. Angiosarcoma of the Liver: Imaging of a rare salient entity. Journal of radiology case reports. 2014;8 (8):24
- 75.Kim JY, Kim SH, Eun HW, Lee MW, Lee JY, Han JK, et al. Differentiation between biliary cystic neoplasms and simple cysts of the liver: accuracy of CT. American Journal of Roentgenology. 2010;195 (5):1142-8
- 76.Ganeshan D, Szklaruk J, Kundra V, Kaseb A, Rashid A, Elsayes KM. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. American Journal of Roentgenology. 2014;202 (3):544-52
77. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. American Journal of Roentgenology. 2000;174 (3):691-8

78. Balogh J, David Victor III EHA, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of hepatocellular carcinoma*. 2016;3:41
79. Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 2013;59 (5):514-24
80. Obuz F. Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. 2015
81. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 (5):S5-S16
82. Çelik F, Tekin F, Ünal NG, Özütemiz Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 16 (2):47-53
83. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127 (5):S35-S50
84. Yi SW, Choi JS, Yi JJ, Lee Yh, Han KJ. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer*. 2018;124 (13):2748-57
85. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54 (1):173-84
86. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017

87. Villar S, Ortiz-Cuaran S, Abedi-Ardekani B, Gouas D, da Costa AN, Plymoth A, et al. Aflatoxin-induced TP53 R249S mutation in hepatocellular carcinoma in Thailand: association with tumors developing in the absence of liver cirrhosis. *PloS one*. 2012;7 (6):e37707
88. Unsal H, Yakicier C, Marcais C, Kew M, Volkmann M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91 (2):822-6
89. Cogliati B, Aloia TPA, Bosch RV, Alves VAF, Hernandez-Blazquez FJ, Dagli MLZ. Identification of hepatic stem/progenitor cells in canine hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Veterinary and comparative oncology*. 2010;8 (2):112-21.
90. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Hirata K. The molecular pathogenesis and clinical implications of hepatocellular carcinoma. *International journal of hepatology*. 2011;2011
91. Sümer-Turanlıgil NC, Uyanıkgil Y. Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2010;19 (3):180-91
92. Li L, Zhao GD, Shi Z, Qi LL, Zhou LY, Fu ZX. The Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway and its role in the occurrence and development of HCC. *Oncology letters*. 2016;12 (5):3045-50
93. Pazarbaşı A, Kasap M, Kasap H. Kanser Yolakları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2011;20 (4):187-229
94. Li W, Miao X, Qi Z, Zeng W, Liang J, Liang Z. Hepatitis B virus X protein upregulates HSP90alpha expression via activation of c-Myc in human hepatocarcinoma cell line, HepG2. *Virology journal*. 2010;7 (1):45

- 95.Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2006;147 (2):58-66
- 96.Chen J, Siddiqui A. Hepatitis B virus X protein stimulates the mitochondrial translocation of Raf-1 via oxidative stress. *Journal of virology*. 2007;81 (12):6757-60
- 97.Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*. 2006;25 (27):3834
- 98.Dönmez HG, Demirezen Ş, Beksaç MS. WNT/Beta-Katenin Sinyal Yolunun Sitoplazmik Biyomolekülleri. 2011
- 99.Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *Journal of cell science*. 2006;119 (3):395-402
- 100.Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110 (6):85
- 101.Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371 (9615):838-51
- 102.Sonsuz A. Karaciğer Sirozunda Hasta Takibi ve Klinik Sorunlar. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 58 L. 2007
- 103.Peng C, Kaščáková S, Chiappini F, Olaya N, Sandt C, Yousef I, et al. Discrimination of cirrhotic nodules, dysplastic lesions and hepatocellular carcinoma by their vibrational signature. *Journal of translational medicine*. 2016;14 (1):9
- 104.Shah A, Tang A, Santillan C, Sirlin C. Cirrhotic liver: What's that nodüle? The LI-RADS approach. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;43 (2):281-94

- 105.Horvat N, Monti S, Oliveira BC, Rocha CCT, Giancipoli RG, Mannelli L. State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. Radiology and oncology. 2018;52 (4):353-64
- 106.Kogita S, Imai Y, Okada M, Kim T, Onishi H, Takamura M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. European radiology. 2010;20 (10):2405-13
- 107.Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. Radiographics. 2008;28 (3):747-69
- 108.Tejada-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, González-Aguirre A, Vilatobá-Chapa M, Armengol-Alonso A, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. World journal of hepatology. 2015;7 (3):362
- 109.Liver EAFTSOT. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012;56 (4):908-43
- 110.Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, Piscaglia F, Biolato M, Fanigliulo L, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2014;60 (5):995-1001
- 111.Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2008;47 (1):97-104
- 112.Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53 (3):1020-2

113. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272 (3):635-54
114. Schima W, Kulinna C, Ba-Ssalamah A, Grünberger T. Multidetektor-CT (MDCT) der Leber. *Der Radiologe*. 2005;45 (1):15-23
115. Frydrychowicz A, Lubner MG, Brown JJ, Merkle EM, Nagle SK, Rofsky NM, et al. Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35 (3):492-511
116. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics*. 2001;21 (suppl_1):S117-S32
117. Krinsky GA, Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging: frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180 (4):1023-7
118. Chou C-T, Chou J-M, Chang T-A, Huang S-F, Chen C-B, Chen Y-L, et al. Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: the utility of conventional MR imaging. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19 (42):7433
119. Park HJ, Choi BI, Lee ES, Park SB, Lee JB. How to differentiate borderline hepatic nodules in hepatocarcinogenesis: emphasis on imaging diagnosis. *Liver cancer*. 2017;6 (3):189-203
120. Obuz F, Dicle O, Cakmakci H. Small Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules in Cirrhotic Livers: Differentiation with Dynamic MR Imaging. *Eastern Journal of Medicine*. 2001;6 (1):3-6

121. Quaia E, Paoli LD, Pizzolato R, Angileri R, Pantano E, Degrossi F, et al. Predictors of dysplastic nodule diagnosis in patients with liver cirrhosis on unenhanced and gadobenate dimeglumine-enhanced MRI with dynamic and hepatobiliary phase. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200 (3):553-62
122. Golfieri R, Grazioli L, Orlando E, Dormi A, Lucidi V, Corcioni B, et al. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36 (3):648-57
123. Rhee H, Kim M, Park M, Kim K. Differentiation of early hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI. *The British journal of radiology*. 2012;85 (1018):e837-e44
124. Arif-Tiwari H, Kalb B, Chundru S, Sharma P, Costello J, Guessner RW, et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20 (3):209
125. K Nowicki T, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma-A pictorial essay. *Current medical imaging reviews*. 2017;13 (2):140-53
126. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World journal of hepatology*. 2015;7 (3):406
127. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7 (1):16

128. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68 (2):723-50
129. Kielar AZ, Elsayes KM, Chernyak V, Tang A, Sirlin CB. LI-RADS version 2018: What is new and what does this mean to my radiology reports? *Abdominal Radiology*. 2019;44 (1):412
130. An C, Rakhmonova G, Choi J-Y, Kim M-J. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22 (2):296
131. Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, Morshid A, Furlan A, Masch WR, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;6:49-69
132. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61 (3):1056-65
133. Kierans AS, Makkar J, Guniganti P, Cornman- Homonoff J, Lee MJ, Pittman M, et al. Validation of Liver Imaging Reporting and Data System 2017 (LI-RADS) Criteria for Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018.
134. (Zhang YD, Zhu FP, Xu X, Wang Q, Wu CJ, Liu XS, et al. Liver Imaging Reporting and Data System: Substantial Discordance Between CT and MR for Imaging Classification of Hepatic Nodules. *Academic radiology*. 2016;23 (3):344-52

135. Shuo S, Liang Y, Kuang S, Chen J, Shan Q, Yang H, et al. Diagnostic performance of LI-RADS version 2018 in differentiating hepatocellular carcinoma from other hepatic malignancies in patients with hepatitis B virus infection. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2020;20 (3): 401-10.
136. Lee S, Kim YY, Shin J, Hwang SH, Roh YH, Chung YE, et al. CT and MRI liver imaging reporting and data system version 2018 for hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology* 2020;17 (10): 1199-206.
137. Ren AH, Zhao PF, Yang DW, Du JB, Wang ZC, Yang ZH. Diagnostic performance of MR for hepatocellular carcinoma based on LI-RADS v2018, compared with v2017. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2019
138. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome, Morgane Van Wettere, Yvonne Purcell, Onorina Bruno, Audrey Payancé, Aurélie Plessie, Pierre-Emmanuel Rautou, Dominique Cazals-Hatem, Dominique Valla, Valérie Vilgrain, Maxime Ronot, *Journal of Hepatology*, Volume 70, Issue 6, June 2019, Pages 1123-1132
139. Diagnostic Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS 2018) in Diagnostic of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Patients, Chronic Hepatitis B Carrier Patient, Prior Hepatocellular Carcinoma Patient and Treated Hepatocellular Carcinoma Patient Compared with Histopathological Report; Monthanee Puengphong Krongkan Kanchanarat, *Vajira Med J*. 2022; 66 (2): 103-14
140. Dae Geon Ahn, Hyung Joon Kim Hyun Kang, Hyun Woong Lee, Si Hyun Bae, Joon Hyoek Lee, Yong Han Paik, and June Sung Lee. Feasibility of α -fetoprotein as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016 Jan; 31 (1): 46–53

141. Cerny M, Bergeron C, Billiard JS, Murphy-Lavallee J, Olivie D, Berube J, et al. LI-RADS for MR Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Performance of Major and Ancillary Features. *Radiology*. 2018;288 (1):118-28
142. Touijer K, Scardino PT. Nomograms for staging, prognosis, and predicting treatment outcomes. *Cancer*. 2009;115:3107–11
143. Kattan MW, Scardino PT. Evidence for the usefulness of nomograms. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4:638–9
144. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol*. 2013;31:1188–95
145. Han DS, Suh YS, Kong SH, Lee HJ, Choi Y, Aikou S, et al. Nomogram predicting long-term survival after d2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3834–40
146. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25:1316–22
147. Sternberg CN. Are nomograms better than currently available stage groupings for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3819–20
148. Hu C, Steingrimsson J. Personalized Risk Prediction in Clinical Oncology Research: Applications and Practical Issues Using Survival Trees and Random Forests. *J Biopharm Stat*. 2018;28(2):333-349.
149. Ishwaran H, Gerds T, Kogalur U, Moore R, Gange S, Lau B. Random Survival Forests for Competing Risks. *Biostat (Ox Engl)* (2014) 15:757–73. doi: 10.1093/biostatistics/kxu010

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



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

TOPLANTI TARİHİ : 19/10/2022
TOPLANTI NO : 2022/18

KARARLAR :

- 5- 30/09/2020 tarih ve 2020/19 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ'ın sorumluluğunda yürütülen "2018 LIRADS' a Göre Hepatosellüler Karsinom ve Hepatosellüler Karsinom Dışı Lezyonların Ayrımında Gadoksetik Asit Disodyum (Gd-Eob-Dtpa) Kullanılan Kontrastlı Dinamik Karaciğer MRG'nin Diagnostik Değerinin Karşılaştırılması" konulu çalışma başlığının "2018 LIRADS' a Göre Hepatosellüler Karsinom ve Hepatosellüler Karsinom Dışı Lezyonların Ayrımında Gadoksetik Asit Disodyum (Gd-Eob-Dtpa) Kullanılan Kontrastlı Dinamik Karaciğer MRG'nin Diagnostik Değerinin Nomogram Kullanılarak Karşılaştırılması" olarak değiştirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L Y G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnür ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı