



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA
GADOKSETİK ASİT KONTRAST AJAN KULLANILARAK
YAPILAN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
HİSTOPATOLOJİK GRADELEMENİN RADYOMİKS ANALİZİ
İLE ÖNGÖRÜLMESİ**

Dr. Bişar AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin Tuğsan BALLI**

ADANA-2022



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA
GADOKSETİK ASİT KONTRAST AJAN KULLANILARAK
YAPILAN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
HİSTOPATOLOJİK GRADELEMENİN RADYOMİKS ANALİZİ
İLE ÖNGÖRÜLMESİ**

Dr. Bişar AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin Tuğsan BALLI**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgileriyle bana katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma, vizyonu ve bilimsel bakış açısıyla hepimize çok şey kattığını düşündüğüm değerli tez hocam Doç.Dr. Hüseyin Tuğsan BALLI'ya teşekkür ediyorum. Beraber çalışmaktan keyif aldığım, zor günlerde desteklerini esirgemeyen tüm değerli asistan arkadaşlarıma, hastane personeline müteşekkirim.

Beni her zaman destekleyen, yanımda olan bana herşeyi öğreten başta canım annem, abim ve ablama, aramızdan erken ayrılan sevgili babama minnettarım.

İlk tanıştığımız zamandan beri asistanlık sürecimi kolaylaştıran, sevgisini hep en yakınımda hissettiğim canım eşim Dr.Ahsen AKBAŞ'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatosellüler Karsinom: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Hepatokarsinogenez.....	2
2.2. Hepatosellüler Karsinomda Görüntüleme Bulguları.....	5
2.2.1. Ultrasonografi	5
2.2.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	7
2.2.3. Gadoksetik Asit Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
2.3. Hepatosellüler Karsinomda Evreleme ve Tedavi	14
2.4. Radyomiks	17
2.4.1 Radyomiks İş Akışı	19
2.4.2 Hepatosellüler Karsinom ve Radyomiks	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	34

6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKÇA	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. 2020 Yılı Kansere Kaynaklı Ölümler	2
Tablo 2. BT/MRG LI-RADS lezyon ayırıcı tanı algoritması	9
Tablo 3. Radyomiks agnostik ve semantik özellikleri	20
Tablo 4. LASSO ile Seçilen Radyomiks Özellikleri	27
Tablo 5. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	30
Tablo 6. Model Performansının Değerlendirilmesi	31
Tablo 7. Hastaların Diferansiyasyon Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Özellikleri	33



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Hepatokarsinogenez sırasında prekürsör nodüllerin maligniteye doğru ilerleyişi	4
Şekil 2. Kontrastlı BT görüntülerde erken arteryel fazda kontrastlanma ve geç fazda yıkanma	7
Şekil 3. Dinamik kontrastlı MRG görüntülerde erken fazdan itibaren kontrastlanma ve yıkanma	8
Şekil 4. BT/MRG LI-RADS sınıflaması diagnostik kriterleri	9
Şekil 5. Gadoksetik asit kontrastlı hepatobiliyer faz MRG görüntüsü	11
Şekil 6. Gadoksetik asidin hepatosite alım ve atılım mekanizması	12
Şekil 7. OATP1B3 ekspresyonunda azalma ve gadoksetik asit kontrastlı hepatobiliyer faz MRG’de sinyal kaybı	13
Şekil 8. BCLC evreleme ve tedavi algortiması	14
Şekil 9. Radyomiks konu başlığı içeren makale sayısının Pubmed’de yıllara göre artışı	17
Şekil 10. Radyomiks iş akışı	19
Şekil 11. Rad-skorların dağılımı, şelale grafiği (Waterfall plot)	27
Şekil 12. Diferansiasyon gruplarında rad-skorların keman grafiği (violin plot)	29
Şekil 13. Rad-score için ROC eğrisi	30
Şekil 14. Klinik ve kombine model için ROC eğrisi	31
Şekil 15. Diferansiyasyonu ayırt etmede rad-skorun performansı	32

KISALTMALAR

HSK: Hepatosellüler Karsinom

Gd-EOB-DTPA: Gadolinyum Etoksibenzil Dietilentriamin Pentaasetik Asit veya Gadoksetik asit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OATP: Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptit

TAKE: Transarteryel Kemoembolizasyon

TARE: Transarteryel Radyoembolizasyon

VOI: İlgili Doku Hacmi

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

LR: Lojistik Regresyon

ÖZET

Hepatosellüler Karsinomlu Hastalarda Gadoksetik Asit Kontrast Ajan Kullanılarak Yapılan Manyetik Rezonans Görüntülemeye Histopatolojik Gradelemenin Radiomiks Analizi İle Öngörülmesi

Amaç: Gadoksetik asit kontrast ajan kullanılarak yapılan MR görüntülerinden elde edilen radyomiks verilerinden ve klinik özelliklerin Hepatosellüler Karsinom histopatolojik gradelemesini öngörmek amacıyla modeller oluşturmak

Gereç ve Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Eylül 2015-Kasım 2021 tarihleri arasında trucut iğne biyopsisi ile histopatolojik olarak Hepatosellüler karsinom tanısı alan tamamı naif, toplam 68 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Histopatolojik gradeleme Edmondson-Steiner sistemine göre gerçekleştirilmiş olup, hasta grubu iyi ve orta+kötü diferansiye olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Hepatobiliyer faz görüntülerden radyomiks özellikleri çıkarılmıştır. Radyomiks özelliklerinin yanında kombine model oluşturmak amacıyla hastalara ait bazı klinik ve laboratuvar özellikler incelenmiştir. En önemli radyomiks özelliklerini seçmek için LASSO yöntemi lojistik regresyon (LR) modeli ile birleştirildi. Klinik olarak önemli özellikler, geriye doğru LR yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizine dahil edildi ve klinik model oluşturuldu. Ek olarak, klinik modele rad-skorum eklenmesi ile bir kombine model elde edildi. Rad-skorum ve modellerin performansı alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirildi ve performans ölçütleri (eğri altında kalan alan-EAKA, duyarlılık, seçicilik) elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 10 (14.7)'u kadın, 58 (85.3)'i erkekti ve yaş ortalaması 64.1 ± 10.2 idi. Hastaların %48.5'inin (n=33) tümör diferansiyasyonu iyi, %51.5'inin (n=35) diferansiyasyonunun ise orta+kötü olduğu belirlendi. Laboratuvar sonuçlarının (alfa-fetoprotein, total bilirubin, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ALT, INR) dağılımı diferansiyasyon grupları arasında benzerlik göstermektedir ($p > 0.05$). Diferansiyasyonu iyi olan hastalar, diferansiyasyonu orta+kötü olan hastalardan anlamlı olarak daha düşük rad-skora sahiptir. Rad-skorum orta+kötü diferansiyasyonu öngörmedeki EAKA değeri, 0.77 duyarlılık ve 0.776 seçicilik ile 0.803 (%95 GA: 0.697-0.909) olarak elde edilmiştir. Rad-skorum orta+kötü diferansiyasyonu öngörmedeki EAKA değeri, 0.77 duyarlılık ve 0.776 seçicilik ile 0.803 (%95 güven aralığı: 0.697-0.909) olarak elde edilmiştir. Klinik modelin EAKA değeri 0.749 (%95 GA: 0.615-0.883, $p=0.002$) iken rad-skorum bilgisinin eklenmesi ile 0.827'e (%95 GA: 0.716-0.937, $p < 0.001$) yükselmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamız klinik parametrelerden ve Gd-EOB-DTPA kontrastlı MRG radyomiks özelliklerinden (yalnızca hepatobiliyer faz) oluşan kombine modellerin iyi ve orta+kötü diferansiye HSK'leri yüksek oranda başarı ile ayırt edebildiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Karsinom, Gadoksetik Asit, Radyomiks

ABSTRACT

Gadoxetic Acide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Radiomics Features for Predicting Histopathological Grade of Hepatocellular Carcinoma

Purpose: To create preoperative models to predict histological grade of hepatocellular carcinoma (HCC) based on gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) radiomics.

Materials and Methods: 68 patients who were diagnosed with hepatocellular carcinoma histopathologically by trucut needle biopsy in Çukurova University Hospital between September 2015 and November 2021 were retrospectively included in our study. Histopathological grading was performed according to the Edmondson-Steiner system, and the patient group was examined in two groups as well and moderate+poor differentiated. Radiomics features were extracted from hepatobiliary phase images. In addition to the radiomics features, some clinical and laboratory features of the patients were examined in order to create a combined model. The LASSO method was combined with the logistic regression model to select the most important radiomics features. Clinically significant features were included in the logistic regression analysis using the backward LR method and the clinical model was constructed. In addition, a combined model was obtained by adding the rad-score to the clinical model. The performance of the Rad-score and models were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and performance measures (area under the curve-AUC, sensitivity, selectivity) were obtained.

Results: Of the 68 patients included in the study, 10 (%14.7) were female, 58 (%85.3) were male, and the mean age was 64.1 ± 10.2 . It was determined that 48.5% (n=33) of the patients had well, and 51.5% (n=35) had non-well (moderate+poor) differentiation. The distribution of laboratory results (AFP, total bilirubin, Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), ALT, INR) was similar between the differentiation groups ($p > 0.05$). Patients with well differentiation have significantly lower rad-scores than patients with moderate+poor differentiation. The AUC value of the Rad-score in predicting moderate+poor differentiation was obtained as 0.803 (95% CI: 0.697-0.909), with a sensitivity of 0.77 and a specificity of 0.776. The AUC value of the Rad-score in predicting moderate+poor differentiation was obtained as 0.803 (95% CI: 0.697-0.909), with a sensitivity of 0.77 and a specificity of 0.776. The AUC of the clinical model was 0.749 (95% CI: 0.615-0.883, $p = 0.002$), which increased to 0.827 (95% CI: 0.716-0.937, $p < 0.001$) with the addition of rad-score information.

Conclusion: Combined model consisting of clinical parameters and Gd-EOB-DTPA contrast (hepatobiliary phase only) enhanced MR radiomics features can distinguish well and moderately+poorly differentiated HCCs with high success.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Radiomics, Gadoxetic Acid

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK), dünya çapında artan prevalansı ile en sık primer karaciğer malignitesidir. Dünya çapında, 2020 yılında (HSK) beşinci en yaygın malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci sıklıkla nedenidir¹. HSK için risk faktörleri arasında kronik hepatit B ve hepatit C, alkol bağımlılığı, metabolik karaciğer hastalığı (özellikle non-alkolik steatohepatit) ve aflatoksin maruziyeti yer almaktadır².

Histopatolojik olarak ve/veya non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile tanısının konulabilmesi HSK'yi diğer tümörlerden ayırmaktadır. Diğer solid tümörlerde HSK'de olduğu gibi histopatolojik diferansiyasyon tümör davranışı, tedavinin seçimi ve prognoz tahmininde önemi bir yer tutmaktadır. HSK'nın görüntüleme bazlı tanı kriterleri esasında hepatik arteriyel fazda kontrastlanma ve venöz fazda yıkanma hemodinamik özelliklerine dayanmaktadır. Tanıda manyetik rezonans görüntülemede (MRG) ekstrasellüler gadolinyum bazlı kontrast maddeler ilk tercih olmasına karşın, 2004 yılındaki ilk onayından bu yana, gadoksetik asit (gadolinyum etoksibenzil dietilentriamin pentaasetik asit veya gadoksetat disodyum, Gd-EOB-DTPA), tüm dünyada giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Birçok çalışma, gadoksetik asidin, hemodinamik bilgilerin yanı sıra hepatosit-spesifik kontrast madde olarak fonksiyonel bilgi sağlayarak HSK'nin erken tespitinde klinik etkinliğini göstermiştir³.

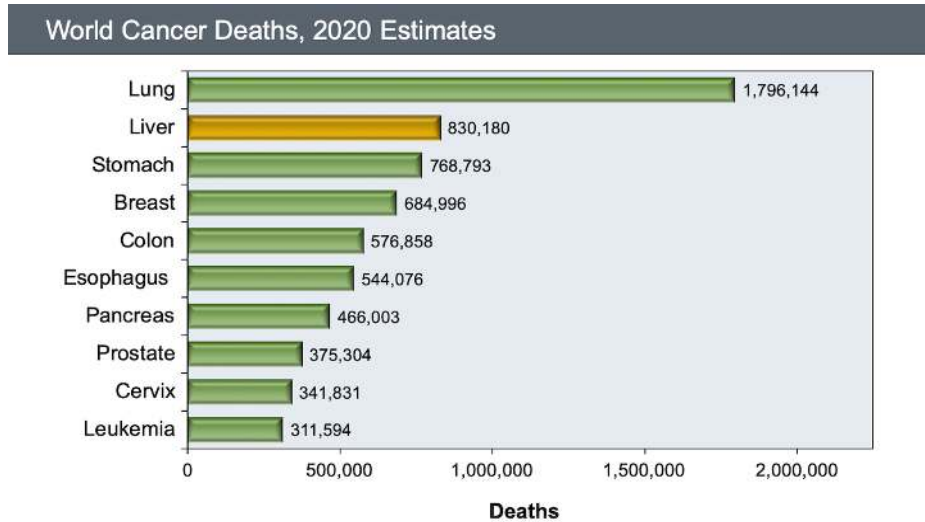
Radyomiks, tıbbi görüntülerden nicel radyolojik verileri ve bunların klinik sonuçlarla ilişkisini invaziv olmayan bir şekilde araştıran, yeni gelişmekte olan bir alandır⁶. Bu tez çalışmasının amacı gadoksetik asit kullanılarak elde edilen manyetik rezonans (MR) görüntülerinin radyomiks ve klinik verileri kullanılarak modeller oluşturmak ve bu modellerin HSK diferansiyasyonunu öngörmedeki etkinliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatosellüler Karsinom: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Hepatokarsinogenez

HSK dünya çapında yılda 850.000'den fazla yeni vaka ile önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada en sık görülen beşinci tümör olmasına karşın kansere bağlı ölümlerin ikinci sıklıkta önde gelen nedenidir ve bu sayı progresif olarak artış göstermektedir. Primer malign karaciğer tümörleri arasında HSK olguların %90'ını oluşturur. Dünya çapındaki dağılımında erkek:kadın oranı 2,4 olup, tanı yaşı genellikle 30 ile 50 yaş arasındadır.HSK gelişimi için çeşitli risk faktörleri arasında siroz (fibrozisin neden olduğu kronik karaciğer hasarı), hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, alkol kullanımı, non-alkolik steatohepatit, primer hemokromatoz, alfa-1 anti-tripsin eksikliği yer almaktadır. Tütün kullanımı ve aflatoksin B1 (tümör baskılayıcı gen TP53'deki mutasyonlarla ilişkili bir mantar kanserojeni) alımı gibi diğer kofaktörler yine HSK gelişimi açısından predispozan faktörler arasında yer almaktadır. Çin, Moğolistan, Güneydoğu Asya ve Sahra Altı Batı ve Doğu Afrika dahil olmak üzere Asya ülkelerinde daha sık görülür^{1,4-6}.

Tablo 1. 2020 Yılı Dünya Geneline Kanser Kaynaklı Ölüm

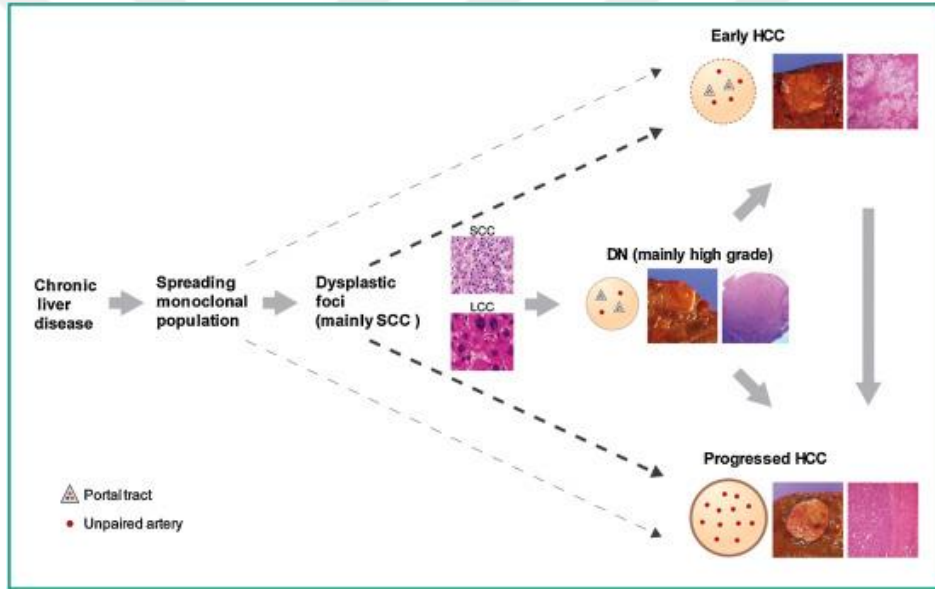


HSK tümör yıkımını önleyen, apoptozdan kaçan, tümör proliferasyonu ve neovaskülarizasyonu destekleyen mekanizmalar yoluyla hepatositlerin malign dönüşüme uğraması sonucu meydana gelmektedir. Siroz kanserojen değişikliklere neden olur ve HSK tanısı alan hastaların %90'ında bulunur. Kalan %10'luk hastada ise malign hastalıktan sirotik olmayan karsinogenez mekanizmaları sorumludur⁷. Sirotik karaciğerlerde, metabolik ve oksidatif hasar siklik inflamasyona, nekroza ve tekrarlayan kompanstauar rejenerasyona neden olur ve on yıllar boyunca hepatositlerin turnoveri, TP53, AXIN1 ve CTNNB1'de nokta mutasyonları, delesyonlar gibi genetik hataların ve mutasyonların birikmesine neden olur. Ayrıca RAS-MAPK yolu ve β -katenin gibi protoonkogenlerin aktivasyonu monoklonal displastik hepatositlerin oluşmasına neden olur⁸. Yine anjiyogenezi tetikleyen vasküler endotelial growth faktör (VEGF), HSK'nin karsinogenezinde önemli bir rol oynar. Tümör hücreleri, vasküler endotelial hücreler, immün sistem hücreleri ve tümör mikroçevresi tarafından üretilen aşırı anjiyojenik faktörler nedeniyle anormal ve zayıf vasküler ağ oluşmasına ve tümörde nekroza neden olur⁹.

Etken ne olursa olsun karaciğerde sırasıyla inflamasyon, fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Hepatokarsinogenez sirotik karaciğerde malign olmayan hücrelerden çok aşamalı bir gelişim sonucu HSK'nin oluşmasıdır. Daha önceleri HSK'lerin matür hepatositlerin dediferansiyasyonu ile oluştuğu kabul edilirdi. Günümüzde HSK'ların intrahepatik kök hücrelerden de gelişebildiği gösterilmiştir. Bu hücreler hepatosit veya kolanjiosite diferansiyasyon göstermektedir. Böylece sirotik karaciğerde HSK ile birlikte daha az sıklıkla da olsa intrahepatik kolanjiosellüler karsinom veya miks özellik gösteren tümörlerin gelişimi açıklanabilmektedir¹⁰⁻¹². HSK'nin belirli bir öncül lezyon olmaksızın geliştiği durum “*de novo* hepatokarsinogenez” olarak tanımlanmaktadır.

Sirotik karaciğerde gelişen değişik nodüler lezyonların HSK'den ayırt edilebilmesi için standart bir terminolojinin kullanılması kaçınılmazdır. Bu nodüller sırasıyla rejeneratif nodül, düşük dereceli displastik nodül, yüksek dereceli displastik nodül ve erken HSK'dır. Rejeneratif nodül, sirotik nodül olarak da bilinmektedir. Sirotik karaciğerde çok sayıda, fibrozis ile çevrili, boyutları 1-15 mm arasında değişen, düzgün konturlu yuvarlak rejeneratif parankim alanlarıdır. Boyutları 1 cm'den büyük olan rejeneratif nodüller büyük rejeneratif nodül olarak adlandırılır. Makroskobik ve mik-

roskobik olarak rejeneratif nodülleri birbirinden ayırt etmek mümkün değildir¹³. Displastik nodüller 1-1,5 cm boyutta, makroskopik ve mikroskopik olarak zemin parankimden ayırt edilebilen nodüler lezyonlardır. Displastik nodüller sitolojik ve yapısal atipi varlığına göre düşük ve yüksek gradeli displastik nodüller olarak sınıflandırılır. Düşük gradeli displastik nodülü rejeneratif nodülden ayıran histolojik özellikler, çiftleşmemiş arterinin bulunması, zemin parankime göre nodül içinde demir, bakır ve yağ birikiminin fazla olmasıdır. Düşük gradeli displastik nodüllerin maligniteye dönüşme potansiyeli düşüktür. Yüksek gradeli displastik nodüllerde histolojik olarak hücresel atipi vardır. Ancak bu atipi HSK tanısı için yeterli değildir. Bazı yüksek gradeli displastik nodüllerin içinde iyi veya orta diferansiye HSK gelişebilmektedir. Bunlar “nodül içinde nodül” olarak tanımlanmaktadır¹⁴.



Şekil 1. Hepatokarsinogenez sırasında prekürsör nodüllerin maligniteye doğru ilerleyişi. DN: displastik nodül; HCC: hepatoselüler karsinom; LCC: büyük karaciğer hücre değişikliği; SCC: küçük karaciğer hücre değişikliği².

Erken HSK, diğer organlardaki karsinoma in situ veya mikroinvaziv karsinom ile eşdeğerdir. Makroskopik olarak genellikle 1-1,5 cm boyutlardadır. Nadiren 2 cm'yi geçerler. Çoğu erken HSK, silik-düzensiz konturlu olup kapsülü bulunmaz. Makroskopik olarak yüksek gradeli displastik nodülden ayrılamaz. Mikroskopik olarak küçük iyi diferansiye neoplastik hücrelerden oluştuğu görülür. Erken HSK'yı yüksek gradeli

displastik nodülden ayıran özellik stromal invazyon varlığıdır¹⁵. Progrese (ileri) HSK, vasküler invazyon ve metastaz yapabilen kesin malign lezyondur. Boyutları 2 cm'den küçük olanlar düzgün konturlu keskin sınırlı lezyonlardır. Tümör kapsülü ve internal fibröz septa içerirler. HSK sirotik karaciğerde çok aşamalı gelişim gösterirken, kanlanması da değişmektedir. Safra duktusu ve portal vene eşlik etmeyen arterlerin ortaya çıkması ve sinüzoidal kapillarizasyonun oluşması unpaired anjiogenez olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra bir yandan da portal traktlarda (portal venler ve nontümöral hepatik arterler) azalma oluşmaktadır. Rejeneratif nodüller ve düşük gradeli displastik nodüllerde portal traktlar korunurken, yüksek gradeli displastik nodüller ve erken HSK'de azalmaktadır. HSK oluşurken bu nodüllerin önce normal arteriyel daha sonra portal kanlanması azalmakta, daha sonra arteriyal kanlanması (unpaired arterlerin artmasıyla) artmaktadır Hepatokarsinogenez sırasında venöz drenaj da değişiklik göstermektedir. Rejeneratif nodüller, displastik nodüller ve erken HSK hepatik venlere drene olurken, kapsülsüz ileri HSK sinüzoidlere, kapsüllü ileri HSK ise portal venlere drene olmaktadır¹⁶. Özetle, HSK'nin epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patogenezi karmaşıktır. Ancak etiyoloji, risk faktörleri ve hepatokarsinogenez ile ilgili yollar hakkında bilgi sahibi olmak tanı, tedavi ve takip konusunda geniş perspektif, gelişmiş stratejiler sağlayabilir.

2.2 Hepatosellüler Karsinomda Görüntüleme Bulguları

2.2.1 Ultrason

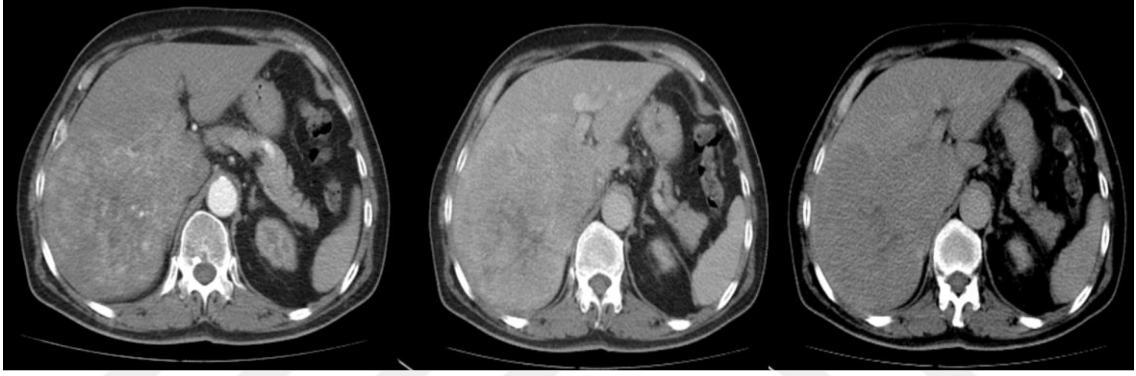
Ultrason (US) ucuz, gerçek zamanlı ve invaziv olmayan tespit sağladığı için major sürdürülebilir bir hepatosellüler karsinom (HSK) sürveyans modalitesidir. Kronik karaciğer hastalarının izleminde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Serum alfa-fetoprotein (AFP) değeri ile birlikte 4-6 ayda bir tekrarlanır¹⁷. Özellikle küçük boyutlu HSK tedavi stratejisini belirlemek için malignite potansiyelinin değerlendirilmesi önemlidir. Renkli Doppler ve kontrastlı US kullanılarak akım dinamiklerinin tespiti, HSK malignite potansiyelini değerlendirmede en önemli yaklaşımlardan biridir¹⁸. HSK'nin US görünümü değişken ve nonspesifiktir. Küçük tümörler (<3 cm) genellikle homojen ve hipoekoiktir. Bu görünümü ile sirotik

karaciğerdeki rejeneratif veya displastik nodüller ile karışabilir. Büyük tümörler genellikle heterojen ve miks ekojenitededir. Patolojideki fibröz kapsülle uyumlu periferik hipoekoik rim görülebilir. Hipoekoik halosu olan hedef görünümü, tümör içinde farklı ekojenitelerden oluşan mozaik patern, lateral akustik gölgelenme diğer bulgulardır. Tümör, yağ depozisyonuna bağlı olarak belirgin hiperekojen olup, hemanjioma benzer görünüm oluşturabilir. Ocak 2012 ile aralık 2017 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan geniş kapsamlı bir seride ultrasonun tümörü saptamadaki duyarlılığı % 33 olarak bulunmuştur. Doppler US'de tümör içinde sürekli veya pulsatil akım saptanması tanıda yardımcıdır¹⁹. Ancak diğer vasküler lezyonlardan ayırıcı tanısı güçtür. Portal vendeki trombüslerin gösterilmesi de Doppler US kullanılabilir. US kontrast maddeleri ile yapılan çalışmalar, HSK saptanma duyarlılığının arttığını göstermektedir². Ancak bu kontrast maddelerin ülkemizde kullanımı bulunmamaktadır.

2.2.2 Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sirozlu hastalarda HSK'nin non-invaziv teşhisinde kullanılabilir. Bu açıdan tümörler arasında yalnızca radyolojik olarak, non-invaziv tanı konulabilmesi HSK'yi benzersiz kılmaktadır²⁰. Arteriyel (geç arteriyel), portal ve geç faz (3.-5.dk) görüntüleri içeren BT incelemesi HSK tanısında önemli bir yere sahiptir. HSK kontrastlı BT veya MRG klasik görüntüleme bulguları, doğrudan patogenezi ile ilişkilidir. Tümör hücrelerinin beslenmesi esas olarak portal venöz sistem yoluyla gerçekleşen normal hepatositlerden farklı olarak anormal hepatik arterler tarafından sağlanır. Ortaya çıkan görüntüleme özellikleri; geç arteriyel faz sırasında gelişen kontrastlanma ve kontrastın progresif yıkanması, hem de portal venöz veya 3-5 dakikalık geç faz görüntülemesinde periferik bir kontrastlanma (psödokapsül) olarak karşımıza çıkmaktadır²¹. Arteriyel artmış vaskülarite ve portal fazda hızlı yıkanma trabeküler veya psödoglandüler HSK'nin özelliği olup, bunlar genellikle orta deredede diferansiye tümörlerdir. Nadiren displastik veya rejeneratif nodüllerde de arteriyel fazda hipervaskülarite saptanabilmektedir²². Ancak portal veya geç fazda kontrast yıkanması olmaması HSK'den ayırıcı tanıda önemlidir. Hastaların %10'unda HSK arteriyel fazda hipodenstir. Bunlar çoğunlukla küçük, iyi diferansiye tümörlerdir (erken HSK). Zaman içinde giderek artan kontrastlanma ise skirröz tip HSK'de görülür. Nadir görülen bu formda, histopatolojik olarak yaygın fibröz stroma vardır.

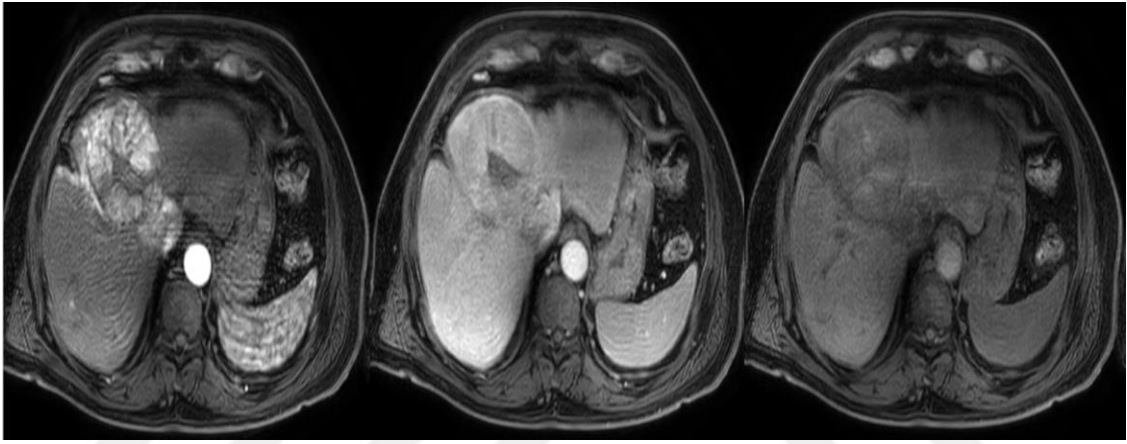
Kolanjiosellüler karsinom ile karışabilirler²³. Kapsül tümörlerin %30-67'sinde görülür. Daha çok iyi differansiye HSK'lerde bulunur. Patolojide makroskopik kapsülü bulunan lezyonların %70-80'inde BT'de kapsül saptanabilmektedir. BT'de kapsül hipodens olup, geç fazda kontrast tutar. Mozaik patern, BT'de ince fibröz septalarla ayrılmış, farklı dansitedeki komponentler şeklinde izlenir. İnternal septalar fibröz kapsül gibi geç fazda kontrast tutarlar. Mozaik patern olguların %40-60'ında görülür. Daha çok büyük tümörlerde karşımıza çıkar. Histolojik tümör derecesi ile ilişkisi yoktur²⁴. Olguların %33-48'inde portal veya hepatik venöz invazyon vardır. Bu, daha çok infiltratif tip HSK'de görülmektedir. HSK'ler portal venlerin içine doğru büyüyüp, tümör trombüsü oluşturma eğilimindedir²⁵.



Şekil 2. Kontrastlı BT görüntülerde sağ lobdaki dev HSK'de erken arteriyel fazdaki kontrastlanma, portal ve geç fazdaki yıkanma

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) HSK ile ilgili kılavuzlarında siroz hastalarında 2 cm'den büyük olan ve kontrastlı BT veya MRG'de tipik görüntüleme özellikleri (arteriyel fazda kontrastlanan, portal veya geç fazda kontrast yıkanması gösteren) bulunan lezyonlarda biyopsiye gerek kalmaksızın HSK tanısının konulabileceği belirtmiştir. Boyutları 1-2 cm olan nodüllerde ise biyopsi olmaksızın HSK tanısı için BT ve MRG'nin her ikisinde de tipik görüntüleme özellikleri bulunmalıdır²⁶. BT ile lezyon bazında HSK saptanmasında literatürdeki çalışmalarda; 544 noduler lezyonu olan 381 hastayı içeren prospektif çok merkezli bir çalışmada 20-30 mm arasındaki lezyonlarda ekstraselüler kontrast ajanları kullanan ve BT için sırasıyla %71,6 ve %93,6 duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. 10-20 mm boyutundaki lezyonlarda, kontrastlı BT incelemede duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %67,9 ve %76,8 olarak bulunmuştur²⁷.

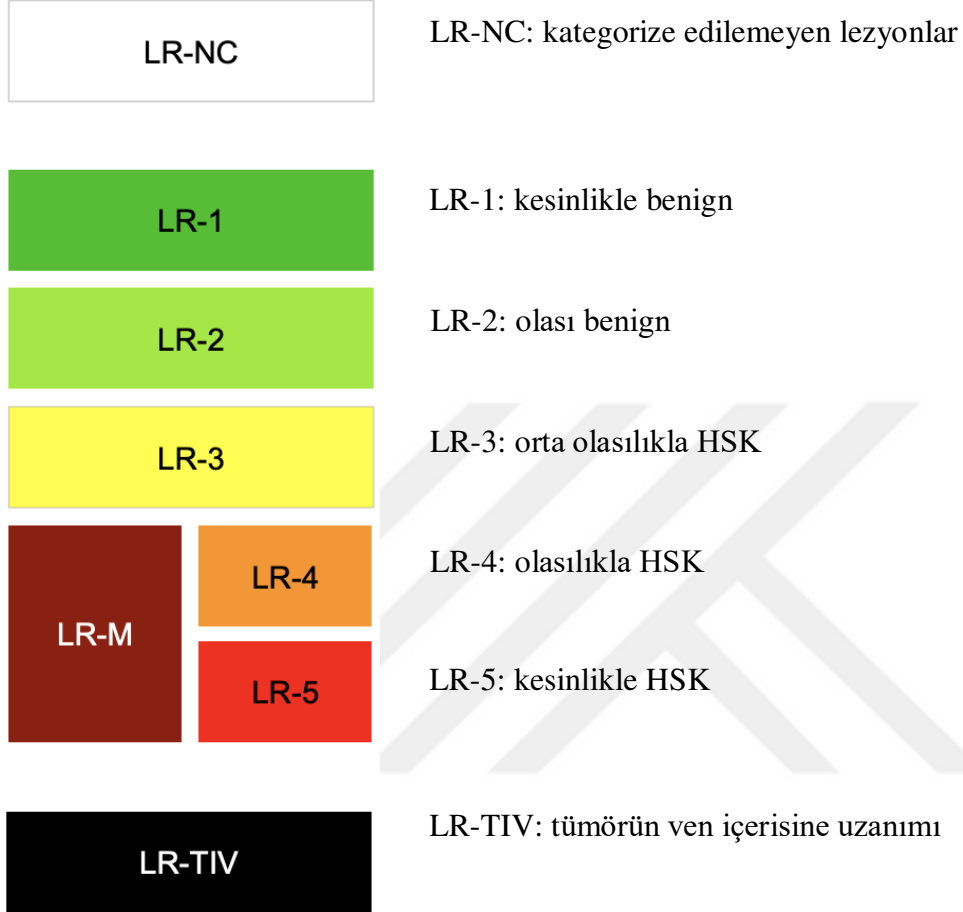
MRG HSK'nin teşhis, evreleme ve tedaviye cevabının değerlendirilmesi amacıyla tercih edilebilir. İyonizan radyasyon içermemesi ve yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması başlıca üstünlükleri arasında sayılabilir²⁸. Çok sayıda çalışma, HSK'nin saptanması ve karakterizasyonu için MRG'nin mükemmel duyarlılığını ve özgüllüğünü göstermiştir^{29,30}. Özellikle daha küçük tümörler 1-2 cm boyut aralığındaki tümörleri saptamada MRG, BT ye sırasıyla %84 ve %47'ye varan duyarlılıkla daha üstündür³¹.



Şekil 3. Dinamik kontrastlı MR görüntülerde erken fazdan itibaren tümördeki kontrastlanma ve yıkanma. Ayrıca tümörün vena kava inferiora invazyonu görülmektedir

Karaciğer Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS), HSK gelişme riskinin yüksek olduğu, karaciğer sirozu ve sirozu olmayan kronik hepatit B virüs (HBV) hastalarında kullanılan, karaciğer lezyonlarını tanımlamak; ortak terminoloji, yorumlama ve raporlamayı standartlaştırmak için Amerikan Radyoloji Koleji tarafından ilk kez 2011 yılında yayınlanmış, en son olarak 2018 yılında revize edilmiş bir sınıflandırma sistemidir. BT/MRG LI-RADS, 18 yaşından küçük hastalarda, konjenital hepatik fibrozis veya vasküler bozukluklar sonucunda gelişmiş sirozu olan hastalarda HSK gelişme ihtimalinin düşük olması nedeniyle kullanılmamaktadır. Buna göre lezyonlar beş kategoriye ayrılmıştır; Kategori LI-RADS 1 (kesinlikle benign), kategori LI-RADS 2 (olasılıkla benign), kategori LI-RADS 3 (orta olasılıkla HSK), kategori LI-RADS 4 (olasılıkla HSK), kategori LI-RADS 5 (kesinlikle HSK). Diğer kategoriler ise; LR-TIV: ven içerisinde tümör, LR-M: malign ancak HSK

değil, LR-TR: tedavi edilmiş HSK, LR-NC: kategorize edilemeyen lezyonlar olarak belirlenmiştir³².



Şekil 4. BT/MRG LI-RADS sınıflaması diagnostik kriterleri

Karaciğer sirozu ve kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hastalarda HSK için tipik olarak görülen beş ana görüntüleme bulgusu vardır. Bunlardan ilki ve en önemlisi arteryel fazda görülen kontrastlanmadır. Diğerleri ise ‘washout’ yani yıkanma, lezyonda kapsül bulunması, tümör büyüklüğü ve son olarak tümörün hızlı büyüme (takip görüntülemelerde 6 ay içinde %50 veya daha fazla boyut artışı) özelliğidir. LR-1 ve LR-2 lezyonlar benign olup kist, hemanjiom, perfüzyon farklılığı ve fokal yağlanma bu grup içerisindeki patolojiler arasında sayılabilir. LR-3, benign lezyonlardan displastik nodüllere ve HSK’ye kadar geniş spektrumlu bir skala içerisinde farklı özellikteki lezyonları kapsamaktadır. Birçok LR-3 psödolezyondur. Tüm LR-3 lezyonlarının yaklaşık %37’si HSK, LR-4 lezyonların yaklaşık %74’ü HSK olarak bildirilmiştir³². LR-5 lezyonlar kesinlikle HSK kategorisinde yer alır ve majör özellikleri; boyut > 20mm, non-rim arteryel kontrastlanma ve washout olarak belirlenmiştir. Yine bazı yardımcı özellikler

HSK tanısı koymada yardımcıdır. Bunlardan en önemlileri; hepatobiliyer fazda hipointens görünüm, nodül içerisinde nodül, geç faz görüntülerde oluşan yapısal mozaik patern, tümörün kan elemanları/kalıntıları içermesi, tümörde meydana gelen difüzyon kısıtlılığı ve tümörün yağ içeriğidir.

Sınıflandırmanın en zorlayıcı tarafı, bir lezyonun orta olasılık olan LR-3 kategorisi, yoksa olası HSK'yi temsil eden LR-4 kategorisine mi, yoksa kesinlikle HSK olan LR-5 lezyonları ayırıp kategorize etme kısmıdır. Önce kontrastlanma özelliğine, varsa bunun non-rim şeklinde olup olup olmadığını belirlemek gerekiyor. Ardından lezyonun boyutuna bakılmalı ve son olarak yardımcı ana özelliklerin sayısı sayılmalıdır.

Tablo 2. BT/MRG LI-RADS lezyon ayırıcı tanı algoritması

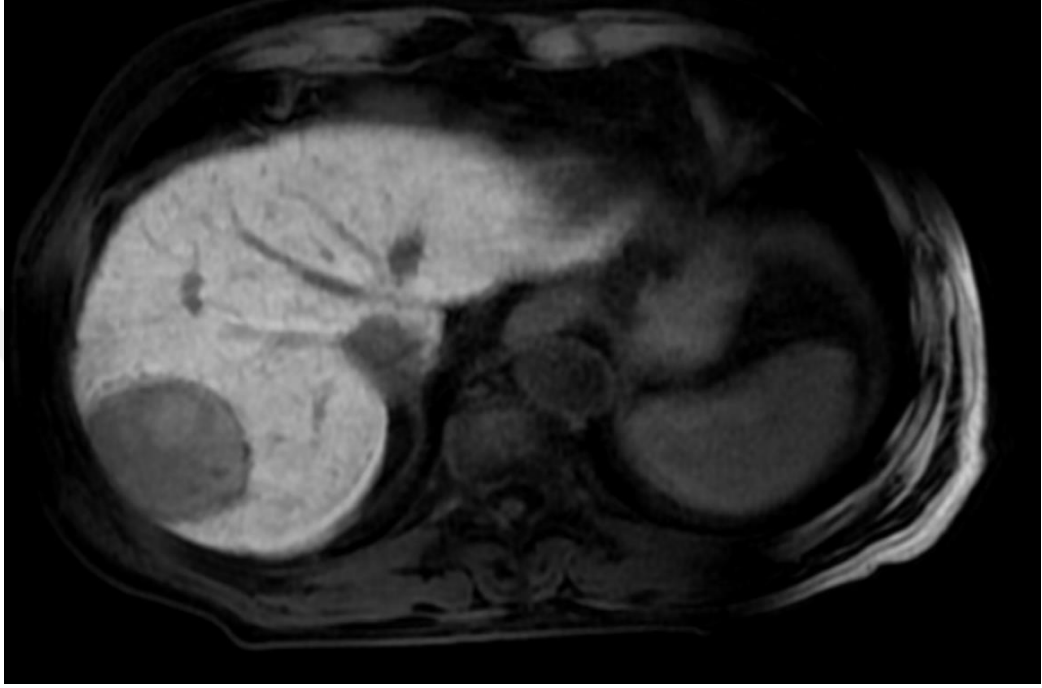
Arteriyel fazda kontrastlanma (AFK)		AFK özelliği yok		Non-rim AFK özelliği var		
Tümör boyutu (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Aşağıda belirtilen özelliklerin sayısı: • Kontrastlanma “kapsüler” • Nonperiferik “washout” • Hızlı büyüme özelliği	Yok	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Bir	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ İki	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

LI-RADS tarafından oluşturulan HSK görüntülemesinin tüm yönlerinin standardizasyonu, HSK'li veya riski altındaki hastaların tanı konması amacıyla veya tedavi sonrası cevabın değerlendirilmesine yönelik görüntüleme bulgularının radyologlar ve diğer ilgili meslek profesyonelleri arasındaki iletişimi ve araştırma sonuçlarının klinik uygulamaya dönüştürülmesini kolaylaştırmıştır.

2.2.3 Gadoksetik Asit Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Gadoksetik asit (Gadolinium-etoksibenzil-dietilenetriamin pentaasetik asit; Gd-EOB-DTPA; Primovist®, Bayer, Berlin, Almanya) hepatosit-spesifik, MRG'de kullanılan bir kontrast madde olup, HSK tanısı için önemli bir kontrast ajan olarak ortaya çıkmıştır³³. Hepatosit spesifik kontrast ajanlar, küçük HSK'lerin tespiti ve fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonunu belirlemede son yıllarda öneml rol oynamaktadır³⁴. Yaygın olarak kullanılan bu kontrast madde, yaklaşık 1:1 oranında safra ve idrardan itrah

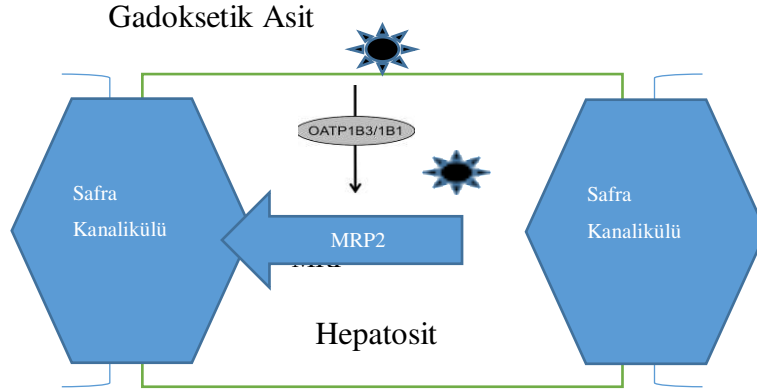
edilir. Hepatobiliyer faz yeterli hepatobiliyer ekskresyon özelliği, lezyon-karaciğer kontrast farkının maksimum olduğu kontrast madde enjeksiyonundan yaklaşık 20 dakika sonra görüntüler elde olunarak oluşur³⁵. Erken aşamada HSK tanısı konması amacıyla gadoksetik asit kontrastlı MRG'nin kullanılması birçok kılavuz tarafından önerilmektedir^{36,37}.



Şekil 5. Gadoksetik asit kontrastlı hepatobiliyer faz MR görüntülemesinde sağ lobdaki HSK lezyonunda hipointens görünüm

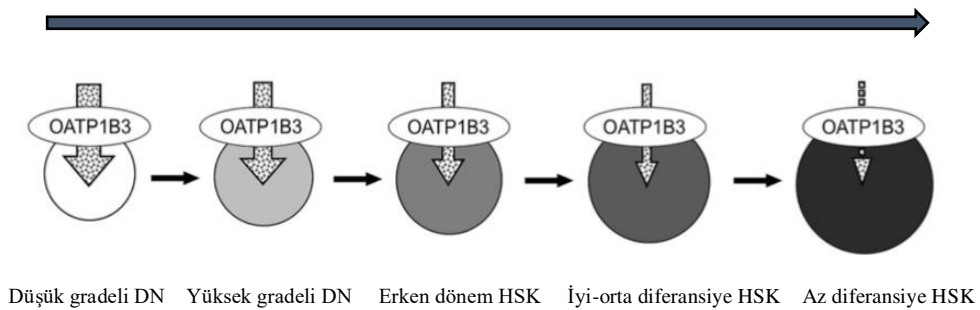
Deneysel çalışmalar, gadoksetik asidin insan hepatositleri tarafından alınmasına ve atılmasına organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) ile 1B3/1B1 ve çoklu ilaca dirençle ilişkili protein 2 (MRP2)'nin aracılık ettiğini ortaya koymuştur³⁸. OATP1B1 ve OATP1B3 hepatositlerin sinüzoidal tarafında yerleşen ve organik anyon transportunda en sık görev alan transfer polipeptitleridir. İlk olarak Narita ve ark. tarafından tanımlanan OATP1B3 ekspresyonu ile HSK lezyonlarındaki kontrastlanma oranının korelasyon gösterdiği gözlenmiştir³⁹. Yani karaciğer parankimine göre hiperintens HSK, OATP1B3'ün korunmuş ekspresyonunu ve bu da olasılıkla iyi diferansiyasyonu ifade eder^{39,40}. Hepatobiliyer fazdaki kontrastlanma derecesi OATP1B3 ekspresyonunun aksine, MRP2 (çoklu ilaç direnci ilişkili protein) ekspresyon miktarıyla daha zayıf bir ilişki göstermektedir^{41,42}. OATP1B3 ekspresyonunun aynı zamanda fokal nodüler hiperplazi (FNH) ve hepatoselüler adenomdaki artışla da ilişkili olduğu bildirilmektedir.

FNH korunmuş OATP1B3 ekspresyonu nedeniyle genellikle hepatobiliyer fazda izo veya hiperintens olarak izlenir⁴³.



Şekil 6. Gadoksetik asidin hepatosite alım ve atılım mekanizması. Gadoksetik asit hepatosit içine organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP) 1B3/1B1 ile alınıp, daha sonra safraya atılır. MRP2 (çoklu ilaç direnci ilişkili protein)

Erken HSK'nin hipovasküler yapısı nedeniyle konvansiyonel dinamik kontrastlı görüntülemelerde teşhis edilmesi zordur¹⁶. Ancak, gadoksetik asitle kontrastlı MR görüntülemenin, arteriyel portografi/hepatik arteriyografi dinamik BT ile karşılaştırıldığında, hepatobiliyer fazda hafif hipointens bir nodül olarak erken HSK'yi yüksek oranda saptayabilmektedir^{44,45}. Düşük gradeli displastik nodüller, normal hepatositler ile aynı düzeyde OATP1B3 ekspresyonu göstermektedir. Bununla birlikte, yüksek dereceli displastik nodüllerin %30'u ve erken HSK'lerin %75 kadarında, OATP1B3 ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine kötü diferansiye HSK'lerde OATP1B3'ün azalmış ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.



Şekil 7. OATP1B3 ekspresyonunda azalma ve gadoksetik asit kontrastlı hepatobiliyer faz MRG'de sinyal kaybı⁵¹

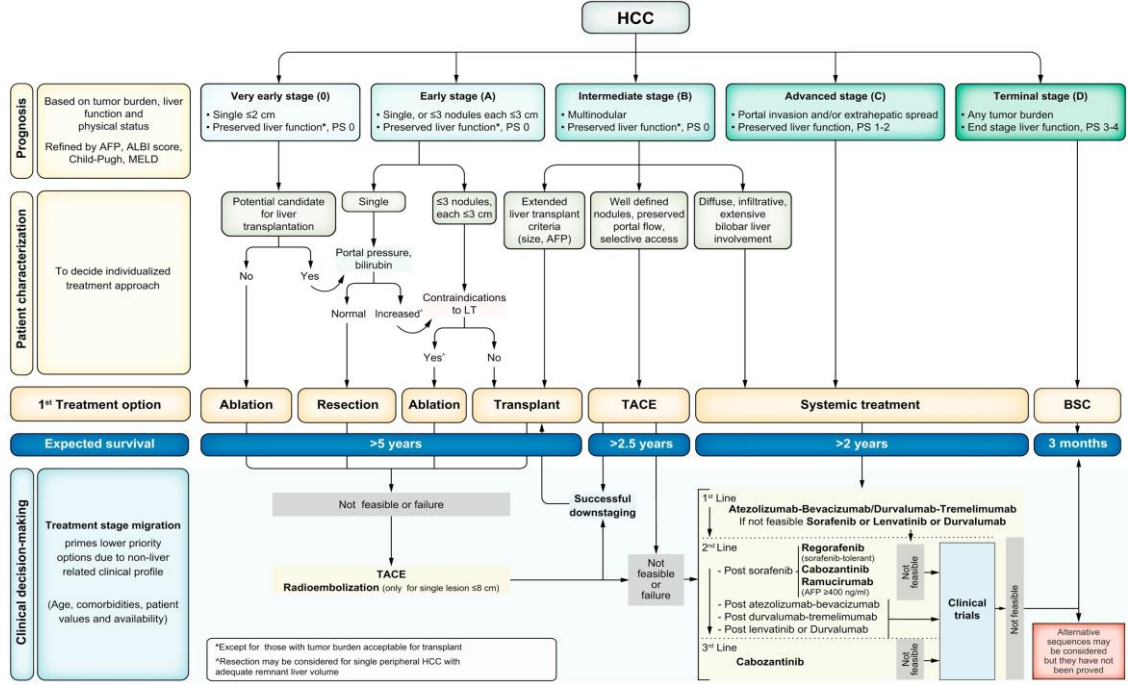
OATP1B3 ekspresyonu, tümör farklılaşmasının azalmasıyla önemli ölçüde azalmakta; bununla birlikte, orta derecede diferansiye HSK'lerin %6'sında, OATP1B3'ün diğer hepatositlerle eşdeğer miktarda veya artmış ekspresyonu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir⁴⁶. Ayrıca, nonhipervasküler hipointens nodüller, tedavi sonrası daha yüksek nüks oranı açısından bir belirteç olarak kullanılabilir⁴⁷. Öte yandan hiperintens HSK'lerin klinik ve patolojik özellikleri araştırıldığında patolojik olarak hiperintens HSK'ler hipointens olanlardan daha iyi diferansiye, psödoglandüler proliferasyon paterni ve safra tıkaçı oluşumu hiperintens HSK'lerde anlamlı olarak daha sık olarak izlenmektedir. Hiperintens HSK'lerde hipointens HSK'lere göre portal ven invazyon oranı ve nüks riski daha düşüktür^{46,48,49}. HSK tanısı ve tedavi sonrası takipte sıkça kullanılan primer tümör belirteci AFP hiperintens HSK'li hastalarda, hipointens lezyonlara oranla önemli ölçüde daha düşüktür^{49,50}. AFP, K vitaminine bağlı faktörlerin dekarboksile formları (PIVKA: Protein induced by vitamin K absence), epitel hücre adezyon molekülü (EpCAM) ve Glypican3'ün immünohistokimyasal ekspresyonu önemli ölçüde azalırken, HepPar-1 (hepatosit parafin, hepatosit belirteci) ve β -katenin (hücre sinyal markeri) hipointens HSK'lere kıyasla hiperintens HSK'lerde önemli ölçüde artış göstermektedir⁵¹. Yine hepatosit nükleer faktör 4 α (HNF4 α), karaciğer gelişimi ve metabolizmasında çok önemli bir role sahip olan nükleer reseptördür^{52,53}. HNF4 α 'nın ayrıca tümör supresyonu ve HSK'nin tümör biyolojisinin belirlenmesinde de bir rolü olduğu düşünülmektedir^{54,55}. HNF4 α 'nın azalması, insan hepatokarsinogenezinin önemli başlatıcılarından biridir. Buna dayanarak, HNF4 α 'daki azalma, hepatokarsinogenezin erken aşamasında OATP1B3 ekspresyonunu azaltacaktır. HNF4 α , bazı genetik/moleküler değişikliklerle tekrar aktive olup sonrasında OATP1B3 ekspresyonuna neden olabilir^{56,57}.

Özetle gadoksetik asit kontrastlı hepatobiliyer faz MRG, erken dönem HSK tanısının konması, tümör biyolojisinin ve moleküler/biyolojik paterninin anlaşılması amacıyla kullanımı hızla artan bir kontrast maddesidir⁵⁶.

2.3. Hepatosellüler Karsinomda Evreleme ve Tedavi

HSK'lı hastaların çoğunda altta yatan hastalık siroz olduğu için, prognoz tümör yükünün yanı sıra karaciğer disfonksiyonu ve hastanın performansına bağlıdır. HSK evrelemesi, çoğu solid neoplazmaların aksine TNM sistemine göre yapılmaz. Avrupa ve

Amerika klinik uygulama kılavuzları tarafından onaylanan Barselona Clinic Liver Cancer (BCLC) sistemine göre yapılır.



Şekil 8. BCLC evreleme ve tedavi algoritması⁶³

BCLC prognoz öngörme ve tedavi stratejisinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır²¹. İlk olarak 1999 yılında yayınlanan BCLC'ye göre HSK; tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrelendirilmiştir. Bu sisteme göre HSK beş evrede değerlendirilmektedir. Bunlar; çok erken dönem (BCLC-0), erken dönem (BCLC-A), ara dönem (BCLC-B), ileri dönem (BCLC-C) ve terminal dönem (BCLC-D) olarak sınıflandırılmıştır. BCLC, elde edilen bilgiler ışığında ve gelişmeler sonucunda 2022 yılında güncellenmiştir. Çok erken dönem (BCLC-0) karaciğer fonksiyonu korunmuş ve kansere bağlı semptomları olmayan bir hastada vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılma olmaksızın, soliter, HSK <2 cm olarak tanımlanır. Bu noktada hasta potansiyel transplant hastası olarak kategorize edilirse tümör rezeksiyonu ilk tercih olmalıdır. Artmış nüks riskini gösteren mikrovasküler invazyon, satellit lezyon şeklinde patoloji bulguları mevcutsa karaciğer transplantasyonu düşünülebilir⁵⁸⁻⁶⁰. Transplant mümkün değilse, ilk tedavi yaklaşımı

rezeksiyona benzer sağkalım sonuçları mevcut olan ablasyon olacaktır^{58,61-63}. Radyofrekans ve mikrodalga ablasyon en sık tercih edilen ablasyon yöntemleridir. Perkütan etanol enjeksiyonu seçilmiş bazı hastalarda daha az sıklıkla tercih edilen bir ablasyon yöntemidir^{64,65}. Rezeksiyon veya ablasyon herhangi bir sebepten dolayı uygun değilse transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) veya klinik araştırmalarda aynı derecede efektif olduğu saptanan transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) tercih edilir^{66,67}. Erken dönem (BCLC-A) boyutundan bağımsız olarak soliter HSK veya makrovasküler invazyon, ekstrahepatik metastaz veya kansere bağlı semptomlar (PS-0) olmaksızın; 3 lezyon (hiçbiri >3 cm olmayacak) multifokal HSK tümörleri kapsamaktadır. Karaciğer fonksiyonları korunmuş olmalıdır. BCLC-A hastaları için tedavi yaklaşımı, tümör sayısı ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesine göre değişmektedir. Soliter HSK’de tedavi seçimi multiparametrik bir yaklaşım gerektirir⁶⁸. Portal hipertansiyon yoksa öncelikle rezeksiyon düşünülür. Tümör yükü ve yerleşimi ile rezeke edilmiş bir HSK’nin patoloji profili yüksek nüks riski gösteriyorsa hasta karaciğer transplantasyonuna adaydır^{61,62,68}. Patolojik incelemede herhangi bir spesifik bulgu mevcut değilse <3 cm lezyonlarda ablasyon ile rezeksiyon arasında anlamlı sağkalım farklılığı mevcut olmadığından daha az invaziv ve maliyeti nedeniyle ablasyon öncelikle önerilmektedir. Bununla birlikte >3 cm lezyonlarda ve ablasyon için yüksek riskli yerlerde rezeksiyon tercih edilir⁶⁹⁻⁷². Ablasyon >2 cm üzerindeki tümörlerde daha az etkilidir. Daha düşük tam yanıt oranı ve daha yüksek lokal nüks oranı nedeniyle rezeksiyon tercih edilmelidir. Mikrodalga ablasyon (MW), radyofrekans ablasyondan (RF) daha geniş tümör nekrozu sağlar ve <4 cm olan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir⁷³⁻⁷⁵. Ara dönem yani BCLC-B karaciğer fonksiyonu korunmuş, PS 0, vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımının olmadığı multifokal HSK’yi tanımlar. Bu evrede karaciğer transplantasyonu, TAKE ve sistemik tedavi seçenekleri bulunmaktadır^{76,77}. TAKE yapılacak hastalarda karaciğer fonksiyonları korunmuş olmalıdır. TAKE, lipiodol içinde emülsifiye hale getirilmiş kemoterapik ajanın tümör besleyici artere enjeksiyonu (geleneksel TAKE) veya ilaç salınımlı mikroküreler (DEB-TAKE) kullanılarak yapılabilir⁷⁸. DEB-TAKE daha iyi farmakokinetik profile sahipken, konvansiyonel TAKE’de toksisite ve işlem sonrası ağrı gibi komplikasyonlar daha sık görülür. İki yöntem arasında tedaviye yanıtta anlamlı farklılık saptanmamıştır⁷⁹⁻⁸¹. TAKE için uygun olmayan hastalarda sistemik tedavi veya karaciğer nakli düşünülmelidir.

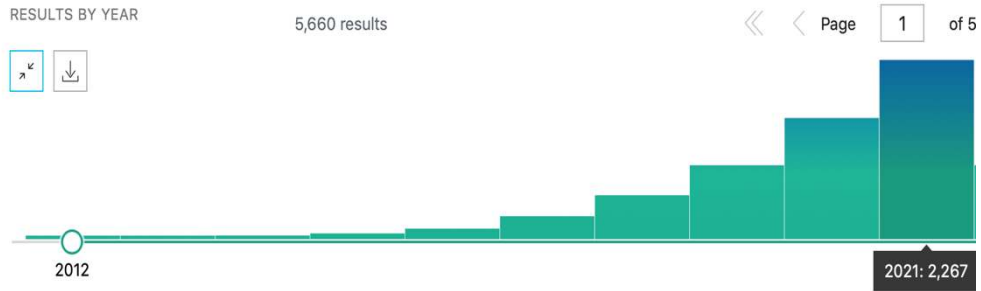
Milan kriterleri, transplant aşamasında birçok klinik tarafından kullanılsa da revize edilmiş Milan veya bazı kliniklerde farklı spesifik kriterleri içeren algoritmalar mevcuttur^{82,83}. HSK'de nakil için genişletilmiş kriterler konusunda fikir birliğine varılamamış, tümör biyolojisinin (en sık araştırılan AFP) ve neoadjuvan tedavilere yanıtı dikkate alan birtakım kriterlerin, transplant fizibilitesini tanımlamak için geleneksel morfolojik kriterlerin gelecekte yerini alacağı öngörülmektedir. LT için farklı AFP eşik değerleri kullanılsa da yaygın görüş 1.000 ng/ml'nin üzerindeki değerlerde transplantın kontrendike olduğu yönündedir^{84,85}. AFP >1000 ng/ml olan ve lokorejyonel tedavilere biyokimyasal yanıt (en az 500 ng/ml'lık bir düşüş) veren hastalar, Milan kriterlerine dahil edilebilir⁸⁶. Bu noktada downstaging, transplant için hasta seçiminde güvenilir bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Downstaging amacı tümör yükünü azaltıp, hastayı transplant kriterlerine uygun hale getirmektir^{87,88}. BCLC-C, vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımın mevcut olduğu, PS <2, hala nispeten genel durumu iyi olan ve karaciğer fonksiyonu korunmuş hastaları içerir. Bu evrede ilk basamak tedavi sistemik tedavidir⁸⁹. Atezolizumab ile bevacizumab (Atezo-Bev) kombinasyonu, sorafenib ile karşılaştırıldığında daha uzun sağkalım sağladığı için şu anda birinci seçenek sistemik tedavi olarak tercih edilmektedir⁹⁰⁻⁹². Atezo-Bev, karaciğer fonksiyonu normal (altta yatan siroz varsa kompanse Child-Pugh A) ve üst endoskopide kanama için yüksek riskli olmayan hastalarda tercih edilir. Arteriyel hipertansiyonun yanı sıra ciddi otoimmün bozukluklar ve transplantasyon öyküsü Atezo-Bev tedavisi için kontrendikasyon oluşturur⁹³. Tremelimumab ve durvalumab kombinasyonunun sorafenib'den üstün olduğunu belirten çalışmalar olup, birinci basamak tedavide alternatif bir seçenek olarak tercih edilebilir⁹⁴. İleri evre HSK hastalarının önemli bir kısmı, monoterapi olarak Atezo-Bev veya tremelimumab ve durvalumab veya durvalumab için uygun olmayabilir. Bu gibi durumlarda sorafenib veya lenvatinib yine düşünülebilir⁸⁹. Tedaviye yanıt, tümör yükünün azaltılması ve sonucunda downstaging; küratif seçeneklerden yararlanma konusunda imkan yaratmaktadır⁹⁵. BCLC-C HSK hastalarında TARE'nin karaciğer dışında ekstrahepatik tutulumu olmayan hastalarda sorafenib kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁹⁶⁻⁹⁸. BCLC-D, kansere bağlı semptomları (PS >2) ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan terminal dönem hastaları tanımlar. Bu evre klinik olarak yapılırlar ve kısa süreli sağkalım öngörülmektedir⁹⁹. Bu evrede yalnızca, semptomatik ve palyatif tedavi yapılabilir. 2022 yılında yayınlanan güncel BCLC'ye

göre, HSK'lı hastaların beklenen medyan sağkalımı, BCLC 0/A, B, C ve D için sırasıyla 5 yıl, 2.5 yıl, 2 yıl ve 3 ay olarak belirtilmiştir⁶⁰.

Özetle her HSK hastası için multiparametrik bir değerlendirme yapılmalı, bu amaçla multidisipliner tümör konseyli oluşturulmalı, etkin ve bireyselleştirilmiş yaklaşım benimsenmelidir. Güncellenmiş BCLC modeli ve düzenli güncellenmesi bu amaca hizmet etmektedir.

2.4. Radyomiks

Radyomiks, tıbbi görüntülerden kalitatif ve kantitatif verilerin çıkarılması ve bunların klinik verilerle olan ilişkisini invaziv olmayan bir şekilde araştıran, gelişmekte olan bir alandır¹⁰⁰. “-omiks” eki moleküler biyoloji disiplinde arkasına eklendiği kelimenin molekülün detaylı çalışılması anlamına gelir¹⁰¹. Görüntülerden elde olunan verilerin genetik sonuçlarla korele edildiği alan ise radyogenomiks adını alır¹⁰². Radyomiks genellikle, insan gözünün ayırt etmesi zor, karmaşık modeller de dahil olmak üzere; MRG, BT, pozitron emisyon tomografisi-BT (PET-BT) veya US görüntülerinden kalitatif ve kantitatif verileri çıkarmayı amaçlar¹⁰³. Kantitatif elde edilen veriler klinik, laboratuvar test sonuçları, genomik veya proteomik testler tarafından sağlanan verilerden farklı olarak tümör fenotipi ve mikroçevresi hakkında bilgi sunar. Radyomiks, potansiyel olarak kanser tespiti, teşhisi, prognoz, tedaviye yanıt değerlendirme ve takip kontrollerde yardımcı olabilecek neredeyse sınırsız bir kaynak sunmaktadır.



Şekil 9. Radyomiks konu başlığı içeren makale sayısının mart 2022 tarihi itibarıyla Pubmed’de yıllara göre artışı. Adres:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Tümör biyopsisinden elde edilen sonuçlar tümör karakterizasyonunun anlaşılmasında sınırlı bir bilgi sağlar. Çünkü sınırlı bir lokalizasyondan elde edilen biyopsi materyali her zaman tümörün tam anlamıyla heterojenitesini temsil etmeyebilir. Radyomiks, görüntü özelliklerini üç boyutlu olarak (3D) kapsamlı bir şekilde

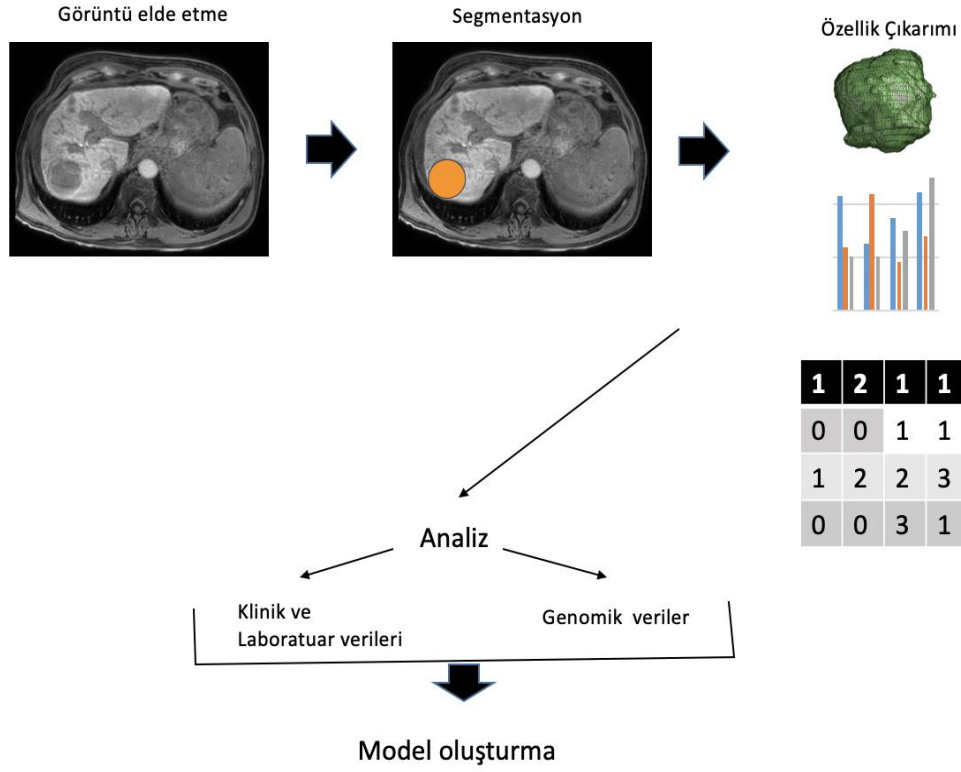
değerlendirebilir¹¹⁰. Görüntülerden elde edilen radyomiks özellikleri makine öğrenimi bazlı yöntemler kullanılarak; genotip, fenotip, teşhis, prognoz veya tedavi yanıtını öngörmeye bilgiler elde etmemizi sağlar^{104,105}. Radyomiks ve radyogenomiks özellikle ‘kişiselleştirilmiş ve öngörülebilir tıp’ alanında kullanılan terimler ve yöntemler olup, son zamanlarda gittikçe artan miktarlarda bilimsel çalışmalarda adından sıkça söz ettirmektedir^{106–108}. Radyomiks analizi, doğru zamanda, doğru hasta için, doğru tedaviyi öngörmek için moleküler ve diğer biyobelirteçlerin kullanıldığı kişiselleştirilmiş ve öngörülebilir tıp alanında önemli bir rol oynayabilir¹⁰⁹. Radyomiksin en önemli avantajı kanser hastalarının tamamına yakınının radyolojik görüntülerinin olması ve bu görüntülerin hepsinin potansiyel radyomiks verileri olarak kullanılabilmesidir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl yaklaşık 1,9 milyon yeni kanser vakası bildirilmektedir¹¹⁰. Bu hastaların çoğunun birden fazla BT, MRG ve PET görüntüleri mevcuttur. Gelecekte görüntü yorumlamanın radyomiks yöntemleri kullanılarak kompleksleşmesi ve birbiri ile korelasyonlarını keşfetme potansiyelinin olduğu, benzeri görülmemiş bir büyük veri kaynağı oluşması öngörülmektedir. Radyomiks, yeni genomik uygulamalar ve gelişmiş fenotipleme yöntemleri aracılığıyla hastaların ve hastalıklarının daha iyi karakterizasyonuna olanak sağlarken, aynı zamanda veri yönetiminin zorluklarını da artıracaktır¹¹¹. Radyomiks ve radyogenomiks verilerinin analizi sonucunda sebepleri değil birbiri ile korelasyonlarını belirlemenin ön plana çıkacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, yalnızca görüntüleme tümörün genotipi veya diğer özelliklerinin belirlenmesinin kesin olarak değerlendirilmesi beklenmemelidir. Bununla birlikte, radyomiks verilerin genomik verilerle korelasyonu, yalnızca biyopsi örneklerinde belirli gen değişikliklerini belirleme konusundaki bulgularının yanısıra aynı zamanda biyopsi bölgelerinin seçimi konusunda da yardımcı olabilir. Yine radyomiks histopatolojik bulguları desteklemek için doğrulama amaçlı bilgiler sağlayabilir^{112–114}.

2.4.1 Radyomiks İş Akışı

Radyomiks iş akışı dört ana adımdan oluşur; görüntü elde etme, tümör segmentasyonu, segmente edilen alanın içindeki radyomiks özelliklerinin hesaplanması, özellik seçimi, model oluşturma ve sınıflandırma.

Görüntü eldesi, birden fazla modalite ile gerçekleştirilebilen iki boyutlu ve/veya volümetrik özellikte olabilmektedir. Radyomiks farklı modalite (x-ışını, US, BT, MR, nükleer tıp) görüntülerinden elde edilen görüntülere bağlı olduğundan verilerin değişkenliği söz konusudur. Yine aynı modalite içinde kullanılan protokol ve cihaz özelliklerine göre değişkenlik gözlenebilir¹¹⁵⁻¹¹⁷. Bunlar görüntü kalitesini etkilemekle birlikte görsel değerlendirmede yorumu değiştirmeyeceğinden günlük pratikte çok önemli bir sorun teşkil etmez. Bununla birlikte, görüntülerden anlamlı veriler elde etmek için sayısal olarak analiz edildiğinde, edinim ve görüntü rekonstrüksiyon parametrelerindeki farklılıklar, altta yatan biyolojik etkilere bağlı olmayan değişiklikler getirebilir. Herhangi bir görüntüleme yönteminde ele alınması gerekenlerin en önemlisi piksel veya voksellerin boyutu, gri seviye sayısı ve gri seviye değerleri aralığıdır. Bu farklılıkların giderilmesi amacı ile veri elde edilme aşamasında rehberlerin önerdiği standart protokollerin kullanılması önerilmekte veya çeşitli yazılımlar kullanılarak görüntüler tekrar yapılandırılmakta ve standardizasyon sağlanmaya çalışılmaktadır¹¹⁸. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupada bu alanda çok sayıda girişim mevcuttur¹¹⁹⁻¹²¹.

Prognostik özelliklere sahip ilgili doku hacimlerinin (VOI) belirlenmesi, radyoonkoloji çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, prognostik değere sahip olabilen alt hacimlerin (tümör heterojenitesini temsil eden özellikler) ayrıntılı analizi, görüntülerin uzaysal çözünürlükteki sınırlamalar nedeniyle genellikle bir rutin radyoloji raporunda mevcut değildir. Heterojenite, solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterlerine (mRECIST) dahil edilmezken meme, prostat ve akciğer görüntüleme raporlama ve veri sistemlerine (BI-RADS, PI-RADS, Lung-RADS) dahil edilmeye başlanmıştır¹²²⁻¹²⁵. Son zamanlarda, lezyon içindeki farklı bölgeleri tanımlamak için görüntülerden elde edilecek verilerin kullanılması kavramı oluşmuştur¹²⁶. Kan akım miktarı, hücre yoğunluğu, nekroz ve ödem kombinasyonuna sahip tümör alanlarından radyomiks özellikler çıkarımı glioblastoma multiforme gibi tümörlerde progresif (<400 günlük sağkalım) alt tipleri ile daha az agresif olanlar ayırma yapmamızı sağlayabilir¹²⁷.



Şekil 10. Radyomiks iş akışı

Segmentasyon, radyomiks iş akışının kritik, zorlu ve tartışmalı bileşenlerinden bir tanesidir. Zorlayıcı olmasının nedeni çünkü birçok tümörün sınırlarının belirsiz olmasından ileri gelmektedir. Manuel, yarı otomatik ve otomatik olmak üzere üç farklı şekilde segmentasyon yapılabilir. Otomatik segmentasyon, makine öğrenimi alanında devam eden çalışmalara konu olmaktadır¹²⁸. Manuel iyileştirme ve cihaz desteğinin eşlik ettiği yöntem ile optimum ve tekrarlanabilir segmentasyonun elde edilebileceği konusunda bir fikir birliği ortaya çıkmaktadır. Öte yandan manuel segmentasyonda tümörlerin uygulayıcılar arasındaki segmentasyon değişkenliğinin yüksek olduğu iyi bilinmektedir^{129,130}.

Özellik çıkarımı radyomiks iş akışının esas teknik ve karmaşık kısmını oluşturur. Burada VOI'lerin niteliklerini kantitatif olarak tanımlamak için yüksek boyutlu veriler çıkarılır. “Agnostik” ve “semantik” nitelikler olmak üzere iki alt başlığa ayrılmaktadır¹⁰⁸. Semantik özellikler, günlük radyoloji pratiğinde incelenin bölgeyi (ROI) tanımlamak için yaygın olarak kullanılan lezyonun boyutu, şekli, yeri ve varsa nekroz içeriği gibi özellikleri kapsar. Semantik özelliklerin prognostik değere sahip

olduğunun bilinmesiyle birlikte radyomiks alanında erken dönemden itibaren literatürde sıkça bahsi geçmektedir. Bu konuda önemli bir başlangıç noktası olarak kabul edilen radyogenomiksin ilk örneklerinden sayılabilecek hepatosellüler karsinomdaki gen ekspresyon modellerini tahmin etmek için sonlu bir dizi kullanan radyolog tarafından puanlanan kantitatif özellikler kullanan Segal ve arkadaşlarından geldi^{131,132}. Semantik özellik analizinin gözlemciye bağımlı olması ve gözlemciler arası değişkenliğe sahip olması dezavantajları arasında sayılabilir.

Tablo 3. Radyomiks agnostik ve semantik özellikleri

Semantik Özellikler	Agnostik Özellikler
Boyut	Birinci derece istatistiksel özellikler
Şekil	İkinci derece istatistiksel özellikler
Lokalizasyon	Yüksek dereceli istatistiksel özellikler
Vaskülarite	
Spikülasyon	

Agnostik özellikler genellikle radyologların sözlüğünün bir parçası olmayan, matematiksel olarak çıkarılan nicel tanımlayıcılardır. Bunlar birinci, ikinci veya yüksek dereceli istatistiksel çıktılara bölünebilir¹⁰³. Birinci derece istatistikler voksellerin tek tek değerlendirilmesi ve buna göre bir histogram oluşturulmasına dayalıdır. Burada ortalama, ortanca değer, asimetri, entropi ve kurtosis gibi radyologların pekçoğu için yeni bir terminoloji üzerinden çalışılmaktadır¹³³. İkinci derece istatistiğe dayanan agnostik özellikler komşu vokseller arası istatistiki ilişkinin saptanması üzerinde çalışılır ve aynı zamanda doku özellikleri olarak tanımlanır. Radyomiks verisinde, doku özellikleri intratümöral heterojenliği yansıtır¹⁰³. Görüntü bazlı doku analizi terimi ilk olarak 1973'te Haralick ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır¹³⁴. Bu seviyeden sonra yüksek dereceli istatistiğe dayanan görüntü filtreleri ve matematiksel transformlar kullanılarak elde olunan agnostik özellikler çıkarılır. Bu seviye günümüzde bilinirliği giderek artan derin öğrenme algoritmaları yardımı ile yapılacak olursa işlemin ismi konvolüsyonel radyomiks adını alır¹²⁸. Agnostik özellikler her bir VOI için binlerce veri ögesi sağlar. Bu veriye semantik özellikler de dahil edilirse bu büyük bir veri ve buna bağlı elde olunan binlerce değişken meydana gelmektedir. Bu denli büyük veri gruplarının sınıflandırılması

ve analizinde klasik istatistiksel yöntemler kullanılmadığından; makine öğrenmesi, derin öğrenme algoritmaları veya bunların en genel ismi olan yapay zeka bu alanda tercih edilmektedir¹¹⁸. Bu denli karmaşıklık ve büyük verilerin analizlerinde ‘overfitting’ yani özellik ile altta yatan genetik veya patofizyolojik süreç ile gerçekte olamayacak kadar yüksek uyumun izlenmesi tehlikesi vardır ve bu nedenle, özelliklere öncelik verilerek boyutsallık azaltılmalıdır¹³⁵. Benzer şekilde her sınıfta sınıflandırmayı sağlayacak yeterli verinin olmaması diğer bir sınırlılık olup, dengesiz veri dağılımı denir ve bunu engellemek için örnekleme sayısı azaltılabilir veya arttırabilir. Verinin özelliklerine göre sınıflandırmada en yüksek doğruluğu verecek algoritmanın seçimi diğer bir sınırlılıktır ve günümüzde veri analistleri tarafından popüler araştırma alanıdır. Seçilen algoritmanın optimizasyonu ve düzenlenmesi sınıflandırma doğruluğunu etkileyebilecek önemli parametrelerdir. Sınırlılıklar aşıp, en uygun algoritma seçildikten sonra yani veri işleme aşamalarından sonra, altta yatan patolojiyi yansıtan veya genetik altyapıyı yansıtan sınıflandırıcı modeller daha sonra her sınıftaki en yüksek iki veya üç öncelikli özellik ile oluşturulabilir. Son analizde, özellik kümelerinin değeri, veri madenciliği yoluyla oluşturulan sınıflandırıcı modellerine katkıları ile belirlenir^{102,118}.

Özellikler çıkarılıp, veriler işlendikten sonra diagnostik, prognostik ve/veya öngörü amaçlı model yapılandırılır. İdeal olarak, sağlam modeller görüntülemenin ötesinde hasta özelliklerini barındırır. Bunlar mutasyonlar, polimorfizmler, histoloji, serum belirteçleri, hasta öyküsü ve spesifik biyobelirteçlerdir. Modelin gücü tamamen veritabanındaki verilerin boyutuna ve kalitesine bağlıdır. Kalite, yalnızca görüntü elde etme koşullarına değil, aynı zamanda ortak değişkenlerin mevcudiyetine ve güvenilirliğine de bağlıdır¹⁰². Lojistik regresyon, random forest, lineer regresyon gibi çeşitli istatistiksel yöntemler ve makine öğrenimi yaklaşımları da dahil olmak üzere radyomiks analizi için çok çeşitli model türleri vardır¹³⁶. Model seçiminin, öngörülen hedefe ulaşabilmek için radyomiks model performansını etkilediği bilinmektedir¹³⁷. En iyi performansı gösteren modeli seçmek için birkaç model tipinin test edilmesi önerilir.

Modelin performansını ölçme amacıyla daha sonra validasyon (doğrulama) gerçekleştirilir. Modelin performansını en üst düzeye çıkarmak için modeli daha da optimize etmek için kullanılabilen çapraz doğrulama kullanılabilir. Optimize edilmiş nihai model, model optimizasyonu için kullanılmayan ayrı bir bağımsız hasta kohortunda doğrulanmalıdır. Tipik olarak öğrenme seti ideal olarak prospektif toplanması gereken

bağımsız test setinin 2-4 katı olmalıdır^{136,138}. Ayrıca, radyomiks kaynaklı nomogramların başarısı karar eğrisi analizi kullanılarak değerlendirilebilir¹³⁹.

Günümüzde radyomiks, hala klinik rutin radyoloji, nükleer tıp uygulamalarında kullanılmamaktadır; bunun nedenleri arasında teknik karmaşıklık, zayıf çalışma tasarımı (özellikle, hipotez üretiminin hipotez testi ile karıştırılması) ve sonuçların doğrulanması için standartların eksik olması, sonuçların eksik raporlanması en önemli nedenleridir. Bu nedenle, herhangi bir biyobelirteç çalışmasında olduğu gibi, retrospektif bir araştırma, tamamen bağımsız bir veri setine ihtiyaç duyar. Ayrıca, biyobelirtecın rutin uygulamaya geçirilebilmesi prospektif çok merkezli geniş hasta grubu olan çalışmalar gerektirir. Henüz yeterli olgunlağa ulaşmamış olan radyomiksin vaad ettiği potansiyel göz ardı edilmemeli çok merkezli ve geniş olgu sayıları içeren prospektif çalışmalarla günlük uygulamaya eklemenin yolları aranmalıdır¹¹⁸.

2.4.2 Hepatosellüler Karsinom ve Radyomiks

Hepatosellüler karsinom tanısının büyük ölçüde non-invaziv, yalnızca görüntüleme ile konulabilmesi, önemli ölçüde tümör içi ve tümörler arası heterojenite sergilemesi radyomiks araştırmalarında en çok çalışılan alanlardan bir tanesi olmasına neden olmuştur. Yayınlanmış çalışmalar; tümör biyolojisi, moleküler profiller, tedavi sonrası yanıt ve tedaviye yanıt tahminini öngörme açısından önemli bilgiler sağlamaktadır¹⁴⁰⁻¹⁴².

HSK tümörleri arasındaki tümör biyolojisi değişkenliğinin yanı sıra, tümörlerin histopatolojik ve moleküler genomik profillerinde önemli heterojenlik gözlenmiştir. Maalesef biyopsi materyalleri genellikle tümörün sadece küçük bir kısmını örnekleyerek intratümöral heterojeniteyi analiz etmemizi engeller. Radyomiks analizi ise lezyonun tamamında heterojeniteyi yansıtabilecek ve potansiyel olarak optimal terapötik yaklaşım hakkında bilgi sağlayabilecek çok sayıda özelliği barındıran güçlü ve invazif olmayan bir araçtır¹⁴³. Bazı histopatolojik belirteçler grade, mikrovasküler invazyon (MVI) varlığı ve belirteçlerin immünohistokimyasal ekspresyonu dahil olmak üzere HSK prognozu ile ilgili değerli bilgiler sağlar. HSK'nin histolojik gradesi yapısal ve hücresel özelliklerin kombinasyonu ile belirlenir ve birçok çalışmada, kötü tümör diferansiyasyonu daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur¹⁴⁴. Kontrastsız T1A, difüzyon ve apparent diffusion coefficient (ADC) harıtlama, dinamik kontrastlı MRG, T2A ve kontrastlı BT

görüntülerinden elde edilen radyomiks verilerin tek başına veya klinik veriler ile kombine edilmesi sonucunda bazı çalışmalarda kötü diferansiye tümörleri ayırt edebildiği gösterilmiştir¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Tümör rekürensisi ile ilişkili olduğu gösterilmiş MVI¹⁴⁹ konvansiyel görüntülemeye tespit edilemez. Yapılan bazı çalışmalarda BT ve MR görüntülerinden elde edilen radyomiks verilerinin MVI'yı saptayabildiği gösterilmiştir¹⁵⁰⁻¹⁵². İmmünohistokimyasal markerlerden yüksek derecede proliferasyonu kötü prognoz ile ilişkili olan Ki-67, tümör rekürensisi ve metastatik hastalık ile ilişkili sitokeratin 19 (CK19) ekspresyonunu değerlendirmek amaçlı yapılan radyomiks çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda ADC haritalama ve kontrastlı MR görüntülerinden elde edilen radyomiks analizi ve klinik verilerin kombinasyonunu içeren sonuçlarda modellerin öngörü başarısı yüksek bulunmuştur¹⁵³⁻¹⁵⁵. Moleküler ve immün karakterizasyon ile ilişkili radyomiks çalışmaları da mevcuttur. Tedavi planını oluşturma amaçlı tümör hücrelerinde doksorubisin reseptörünün TAKE tedavisi planlanan hastalarda radyomiks analizi ile belirlenebildiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur¹⁵⁶. Hectors ve ark. difüzyon ağırlıklı görüntü (DWI), kan oksijenasyon düzeyine bağlı (BOLD), doku oksijen düzeyine bağlı (TOLD) ve dinamik kontrastlı MRG dahil olmak üzere fonksiyonel multiparametrik MRG'den elde edilen parametrelerin kullanıldığı bir histogram analizi gerçekleştirdi ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirdi. Sonuçta veriler HSK'nin moleküler ve histolojik bazı özelliklerinin histogram analizi ile elde edilebileceğini gösterdi¹⁵⁷.

TAKE, TARE, mikrodalga ablasyon ve sistemik tedavi de dahil olmak üzere lokorejyonel tedaviler (LRT) orta ila ileri evre HSK'li hastalarda veya cerrahiye aday olmayan hastalarda kullanılır. Radyomiks analizi tedavi gören hastalarda tedavi öncesi görüntülemeye dayalı terapötik etkinliğin tahmini ve tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi amacıyla kullanılabilir. TAKE öncesi BT ve MR görüntülerinden çıkarılan radyomiks özellikleri ve klinik faktörleri (Child-Pugh skoru, AFP ve tümör boyutu) içeren birleşik bir model, tek başına klinik veya radyomiks modellere kıyasla sağkalımın saptanmasında daha güçlü öngöründe (hazard ratio (HR) 19,88; $p < 0.0001$) bulunmuştur¹⁵⁸. Yine başka çalışmalar bu sonuçlarla benzer olarak TAKE uygulanan hastalarda tümör yanıtının öngörülmesi ve tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi için tedavi öncesi kontrastlı BT veya MRG'den çıkarılan radyomiks özelliklerinin önemini vurgulamıştır¹⁵⁹.

Parsiyel hepatektomi veya karaciğer nakli yapılan HSK hastalarının sırasıyla %40 ve %31.6'sında tümör nüksü geliştiğinden, önemli bir klinik problem olmaya devam eden cerrahi sonrası nüks araştırması için radyomik analizleri çalışılmıştır. Hem BT hem de MR görüntülerinden çıkarılan belirli semantik ve agnostik radyomiks özelliklerin, cerrahi rezeksiyondan sonra erken nüks (EN), daha rekürrensiz sağkalım (RSK) veya genel sağkalım (SK) gelişen hastaları ayırt edebildiği gösterilmiştir^{160,161}.

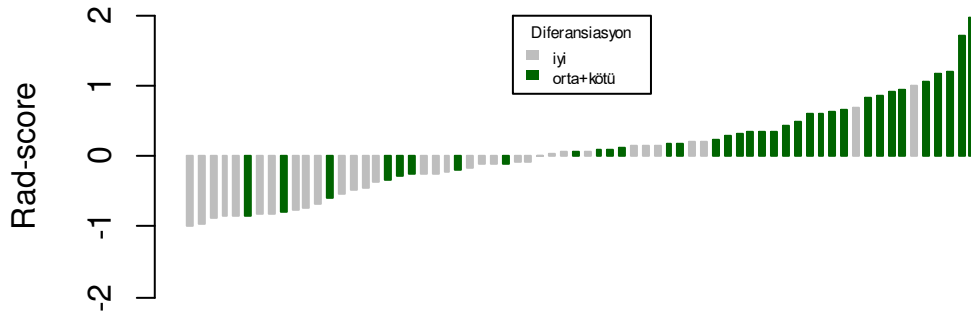
Radyomiks, tümör biyolojisini anlamada, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve tedavi sonrası takip aşamasında non-invaziv analizi mümkün kıldığından HSK özelliklerinin değerlendirilebilmesi umut vericidir. Radyomiks özelliklerinin belirli patolojik, moleküler ve immün belirteçlerle tümör agresifliği ve hasta sonuçlarıyla güçlü ilişkisi göz önüne alındığında, radyomiks analiz optimize edilmiş ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Birçok çalışma, klinik ve laboratuvar bilgileriyle birlikte radyomiks verilerinin daha isabetli değerlendirmeler sağlayabileceğini göstermiştir. Gelecekte yapay zeka ve derin öğrenme algoritmaları ile birlikte radyomiksin daha da önem kazanacağı tahmin edilmektedir.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Eylül 2015-Kasım 2021 tarihleri arasında trucut iğne biyopsisi ile histopatolojik olarak HSK tanısı alan toplam 68 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Histopatolojik gradeleme Edmondson-Steiner sistemine göre gerçekleştirilmiş olup, hasta grubu iyi ve orta+kötü diferansiye olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Tamamı naïve 68 hastadan; 50 hastanın görüntüleri 3 tesla Philips IntelliSpace Portal, Version 5.0 (Philips Healthcare, Amsterdam, The Netherlands), 18 hastanın görüntüleri ise 1,5 Tesla General Electric HDI ECHOSPEED (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazlarıyla gadoksetik asit kontrast ajan verildikten sonra 20. dakikada elde olunmuştur. Görüntü arşivleme ve iletişim sistemlerinden (PACS- Picture Archiving Communication Systems) alınan yalnızca hepatospesifik kontrast ajanlı DICOM görüntüleri içeren seriler özel bir yazılım programı (Olea Sphere, Version 3; Olea Medical Solutions, La Ciotat, France) kullanılarak radyomiks analizi

gerçekleştirilmiştir. Tümör segmentasyonu manuel olarak her kesit için yapılmış, toplamda 111 (36 birinci derece istatistiksel özellik, 75 ikinci derece istatistiksel özellik) radyomiks özelliği analiz edilmiştir. Radyomiks özelliklerinin yanında kombine model oluşturmak amacıyla hastalara ait bazı klinik ve laboratuvar özellikler incelenmiştir. Daha önce intraarteriyel embolizasyon ve/veya termal ablasyon uygulanan, hareket artefaktları nedeniyle ve infiltratif patern nedeniyle tümör sınırları ayırt edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tibshirani tarafından önerilen en küçük mutlak küçülme ve seçim operatörü (LASSO) yöntemi, özellikle son yıllarda radyomiks çalışmalarında yüksek boyutlu verilerin indirgenmesi ve değişken seçimi için yaygın olarak kullanılan bir algoritmadır. Temel olarak LASSO, radyomiks özelliklerin en iyi alt kümesini belirlemek için anlamsız özelliklerin regresyon katsayılarını en aza indirir¹⁶². Bu tez çalışmasında her bir hasta için gadoksetik asit kontrastlı geç faz görüntülerine dayalı olarak toplam 111 (36 birinci derece istatistiksel özellik, 75 ikinci derece istatistiksel özellik) özellik çıkarıldı ve özellik sayısı hasta sayısından fazla olduğu için LASSO kullanılarak radyomiks özellik seçim süreci yürütüldü. En önemli radyomiks özelliklerini seçmek için LASSO yöntemi lojistik regresyon modeli ile birleştirildi. LASSO algoritması kullanılarak 111 özellikten diferansiyasyon ile en çok ilişkili özelliklerin seçilmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda öncelikle, maksimum eğri altında kalan alanı (EAKA) ve minimum çapraz geçerlilik hatasını veren LASSO ayar parametresi (λ) belirlendi. 100 tekrarlı 5 katlı çapraz geçerlilik ile minimum kriteri kullanılarak modelin veriye en iyi uyum sağladığı optimal ayar parametresinin değeri $\lambda=0.04816489$ olarak belirlendi. Belirlenen ayar parametresi ile sıfır olmayan 7 radyomiks özellik seçildi ve bu özelliklere Tablo 4’de yer verildi. Daha sonra, seçilen radyomiks özelliklerin ilgili katsayıları ile lineer kombinasyonu elde edilerek her hasta için rad-skor hesaplandı. Rad skoru= $9.134958+(-0.7333704) \times \text{Original Shape Flatness} +(-0.3624622) \times \text{Original First Order Minimum} +(-0.3264919) \times \text{Original First Order 10th Percentile} +(-5.697986e-07) \times \text{Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Prominence} +(-4.175423e-05) \times \text{Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Shade} +(-9.626540) \times \text{Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient} + (0.05846716) \times \text{Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Busyness}$



Şekil 11. Rad-skorların dağılımı, şelale grafiği (Waterfall plot). Gri çubuklar, diferansiyasyonu iyi olan hastalar için rad-skorları gösterirken, yeşil çubuklar diferansiyasyonu orta+kötü olan hastalar için rad-skorları göstermektedir

Tablo 4. LASSO ile seçilen radiomics özellikleri	
Özellik	Katsayı
Sabit terim	9.134958
Original Shape Flatness	-0.7333704
Original First Order Minimum	-0.3624622
Original First Order 10th Percentile	-0.3264919
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Prominence	-5.697986e-07
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Shade	-4.175423e-05
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation	-9.626540
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Busyness	0.05846716

3.1. İstatistiksel Analiz

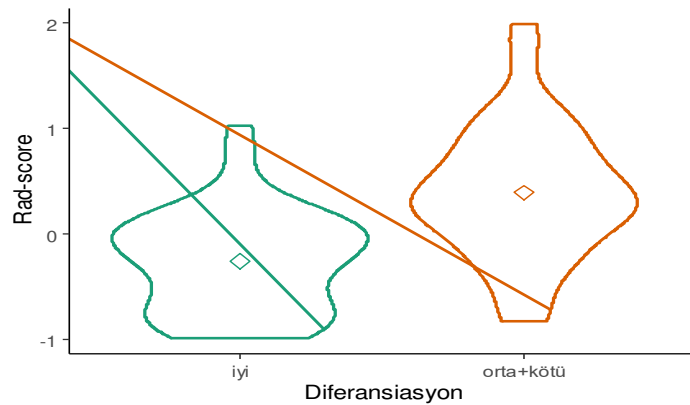
Verilerin istatistiksel analizinde IBM Corporation Statistics versiyon 20.0 paket programı ve R yazılımı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. LASSO lojistik regresyonu için R yazılımında “glmnet” paketi (R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) kullanıldı.

Diferansiyasyon gruplarında rad-skorlarının dağılımı, violin (keman) grafiği ile gösterilmiştir. Keman grafiklerinin oluşturulması için R yazılımında “ggplot2” paketi kullanıldı. Diferansiyasyon değişkeni için risk faktörlerini belirlemede LR kullanıldı. Klinik olarak önemli özellikler, geriye doğru LR yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizine dahil edildi ve klinik model oluşturuldu. Ek olarak, klinik modele rad-skorun eklenmesi ile bir kombine model elde edildi. Modellerin uyum iyiliği Nagelkerke R-kare ile değerlendirildi. Rad-skorun ve modellerin performansı alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirildi ve performans ölçütleri (eğri altında kalan alan-EAKA, duyarlılık, seçicilik) elde edildi. En iyi kesim noktası İÜ yöntemine göre belirlendi.

Modellerin EAKA’ları Delong testi ile karşılaştırıldı. Net yeniden sınıflandırma iyileştirmesi (net reclassification index-NRI) ve entegre ayırım iyileştirmesi (integrated discrimination improvement-IDI), modellerin ayırt etme yeteneğindeki gelişmeyi değerlendirmek için etkili ölçümlerdir. NRI ve IDI hesaplamaları için 'PredictABEL' paketi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

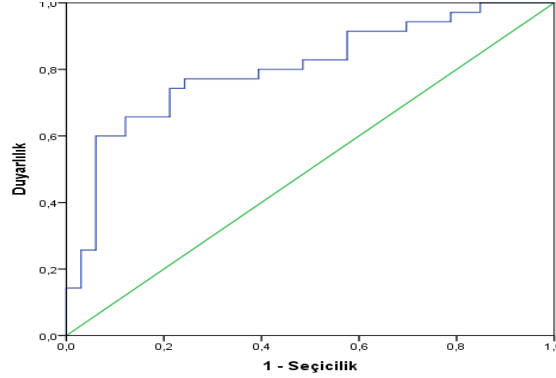
4-BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 10 (14,7)'u kadın, 58 (85,3)'i erkekti ve yaş ortalaması 64.1 ± 10.2 , hastaların %48.5'inin (n=33) diferansiyasyonu iyi, %51.5'inin (n=35) diferansiyasyonunun ise orta+kötü olduğu belirlendi. Hastaların diferansiyasyon gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir. Diferansiyasyon gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla, $p=0.235$ ve $p=0.507$). Diferansiyasyonu iyi ve orta+kötü olan hastalarda hepatit grupları açısından istatistiksel farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0.083$). Diferansiyasyonu iyi ve orta+kötü olan hasta gruplarında tümör büyüklüğü $>5\text{cm}$ oranı açısından fark bulunamamıştır (sırasıyla %69.7 ve %60.0, $p=0.560$). Laboratuvar sonuçlarının (AFP, total bilirubin, NLO, ALT, INR) dağılımı diferansiyasyon grupları arasında benzerlik göstermektedir ($p>0.05$). Diferansiyasyonu iyi olan hastalar, diferansiyasyonu orta+kötü olan hastalardan anlamlı olarak daha düşük rad-skorlara sahiptir ($p<0.001$) (Şekil 15). Diferansiyasyon gruplarına göre rad-skorların keman grafiğine Şekil 12'de yer verilmiştir.



Şekil 12. Diferansiyasyon gruplarında rad-skorların keman grafiği (violin plot). Grafiğin daha geniş bölümleri, gruptaki hastaların verilen değeri alma olasılığının daha yüksek olduğunu, daha ince bölümleri ise olasılığın daha az olduğu göstermektedir. Kareler ise ortalama değerleri temsil eder. Diferansiyasyon grupları arasında rad-skorların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Rad-skorun orta+kötü diferansiyasyonu öngörmedeki AUC değeri, 0.77 duyarlılık ve 0.776 seçicilik ile 0.803(%95 GA: 0.697-0.909) olarak elde edilmiştir (Şekil 13-Şekil 14).

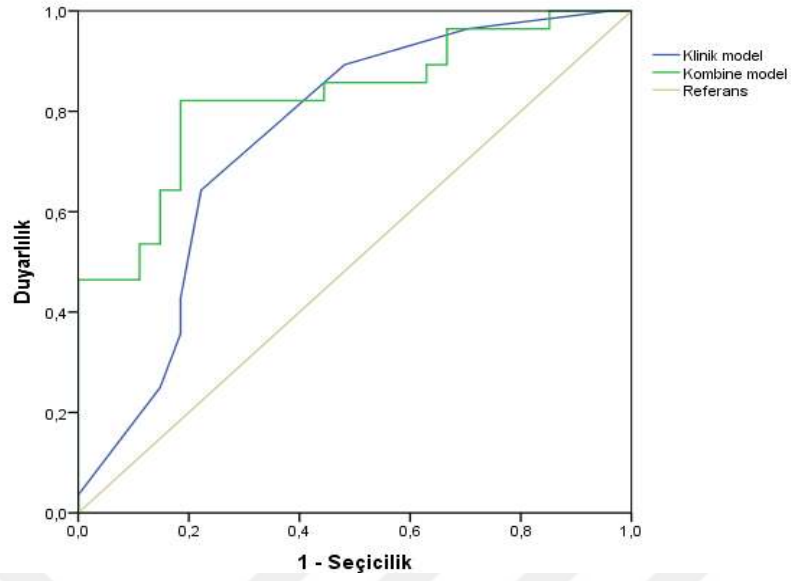


Şekil 13. Rad-score için ROC eğrisi (EAKA:0.803, 95% GA:0.697-0.909, $p<0.001$)

Tablo 5. Lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Klinik Model		Kombine Model	
	OR(95% GA)	p	OR(95% GA)	p
Hepatit				
Negative	Ref.	-	Ref.	-
B+	0.21(0.05-0.82)	0.024	0.22(0.05-1.06)	0.058
C+	0.13(0.02-0.79)	0.027	0.23(0.03-1.72)	0.154
ALBI				
1	Ref.	-	Ref.	-
2	1.57(0.41-6.08)	0.511	0.94(0.20-4.33)	0.932
3	15.9(1.32-192.2)	0.030	9.15(0.69-122.08)	0.094
Rad-score			6.42(1.75-23.47)	0.005

Lojistik regresyon analizinin sonuçlarına Tablo 5’de yer verilmiştir. Geriye doğru LR yöntemi uygulanarak elde edilen klinik model, hepatit ve ALBI skorunun diferansiyasyon için önemli bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koydu (iki değişken için de $p<0.05$). Kombine modelde (önemli klinik özellikler ve rad skorunun entegre edilmesiyle elde edilen model) ise yalnızca rad-skorun diferansiyasyon için risk faktörü olduğu saptanmıştır (OR=6.24, %95 GA: 1.75-23.47, $p=0.005$).



Şekil 14. Klinik ve kombine model için ROC eğrisi

Uyum iyiliğinin ölçülerinden biri olan Nagelkerke R^2 , klinik modelin ve kombine modelin diferansiyasyonun sırasıyla %26 ve %45'ini açıkladığını öne sürmektedir. Modellerin tahmin performansı için ayrıntılı bilgiler Tablo 6'da verilmiştir.

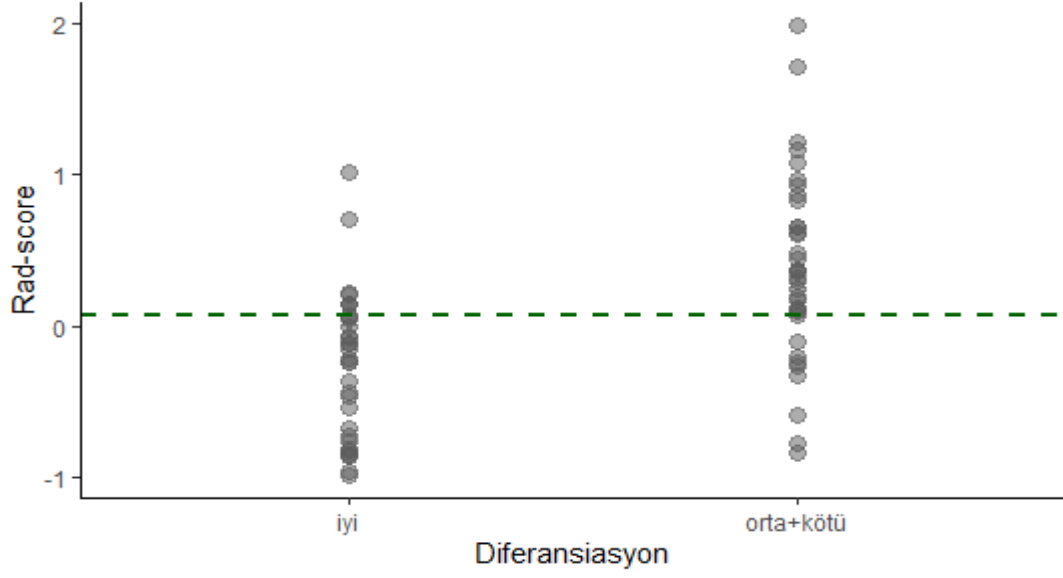
Tablo 6. Model performanslarının değerlendirilmesi

	Cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	EAKA (%95GA)	P	IDI (95GA)	P
Klinik model	0.5174187	0.64	0.79	0.749(0.615-0.883)	0.002		
Kombine model	0.3892911.	0.82	0.82	0.827(0.716-0.937)	<0.001	0.45	0.003

EAKA, eğri altında kalan alan; GA, güven aralığı.

Not: Nagelkerke R^2 : Clinic model 0.258, Combine model 0.446.

Klinik modelin diferansiyasyonu öngörmedeki EAKA değeri 0.749(%95 GA: 0.615-0.883, $p=0.002$) iken kombine modelin diferansiyasyonu öngörmedeki EAKA değeri 0.827(%95 GA: 0.716-0.937, $p<0.001$)'dir (Şekil 5). Her ne kadar kombine modelin EAKA değeri daha yüksek olsa da, iki model arasında EAKA değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.122$). Klinik modelin duyarlılığı ve seçiciliği sırasıyla %64 ve %79, kombine modelin duyarlılığı ve seçiciliği %82'dir. Klinik modele göre, kombine modelin kullanımı ile %62 ($p = 0.015$) NRI ve %45 ($p = 0.003$) IDI elde edildi. Yeniden sınıflandırma ölçütleri, klinik modele rad-skoru eklemenin (kombine model) klinik modelden daha iyi performans gösterdiğini doğruladı.



Şekil 15. Diferansiyasyonu ayırt etmede rad-skorun performansı. Gri yuvarlaklar hastaları temsil eder. Kesikli çizgi rad-skorun kesim gösterir. Eşik değeri çizgisinin üzerindeki hastalar orta+kötü olarak sınıflandırılırken, eşik değeri çizgisinin altındaki hastalar iyi olarak sınıflandırıldı

Tablo 7. Hastaların diferansiyasyon gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

	Diferansiasyon		p
	Orta+Kötü (n=35)	İyi (n=33)	
Yaş(yıl)	62.8±9.3 64.0(44.0-82.0)	65.4±10.9 65.0(20.0-86.0)	0.235
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	31(88.6)	27(81.8)	0.507
Kadın	4(11.4)	6(18.2)	
AFP, n(%)			
<200	25(73.5)	23(69.7)	0.939
>200	9(26.5)	10(30.3)	
Hepatit, n(%)			
Negative	13(46.4)	5(18.5)	0.083
B	11(39.3)	15(55.6)	
C	4(14.3)	7(25.9)	
Portal ven trombozu, n(%)			
yok	25(71.4)	25(75.8)	0.897
var	10(28.6)	8(24.2)	
Assit, n(%)			
yok	29(82.9)	32(97.0)	0.107
var	6(17.1)	1(3.0)	
Tümör büyüklüğü, n(%)			
<5 cm	14(40.0)	10(30.3)	0.560
>5 cm	21(60.0)	23(69.7)	
Tümör sayısı, n(%)			
>5	23(65.7)	24(72.7)	0.717
<5	12(34.3)	9(27.3)	
Tümör tipi, n(%)			
Nodüler	29(82.9)	26(78.8)	0.906
İnfiltratif	6(17.1)	7(21.2)	
Multifokal tutulum, n(%)			
yok	20(57.1)	20(60.6)	0.965
var	15(42.9)	13(39.4)	
Portal hipertansiyon, n(%)			
yok	26(74.3)	24(72.7)	>0.999
var	9(25.7)	9(27.3)	
Tümör distrübisyonu, n(%)			
Unilobar	23(65.7)	24(72.7)	0.717
Bilobar	12(34.3)	9(27.3)	
ALBI score, n(%)			
1	11(31.4)	11(33.3)	0.359
2	18(51.4)	20(60.6)	
3	6(17.1)	2(6.1)	
CP, n(%)			
A	27(77.1)	26(78.8)	>0.999
B	8(22.9)	7(21.2)	
BCLC stage, n(%)			
2	7(20.0)	4(12.1)	0.631
3	16(45.7)	18(54.5)	
4	12(34.3)	11(33.3)	
Total Bilirubin	1.5±1.9 0.9(0.3-11.0)	1.2±0.8 1.0(0.5-3.5)	0.521
NLO	3.4±3.0 2.3(0.6-13.6)	3.7±2.8 2.6(1.1-11.3)	0.778
ALT	34.4±18.6 29.0(9.0-75.0)	63.0±112.7 39.0(10.0-671.0)	0.118
INR	1.09±0.2 1.1(0.9-1.9)	1.1±0.1 1.1(0.9-1.5)	0.761
Rad-score	0.3872±0.6307 0.3563(-0.8301-1.9844)	-0.2604±0.4839 -0.2143(-0.9850-1.0173)	<0.001

Aski belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı

Sonuç olarak klinik modelin EAKA değeri 0.749 (%95 GA: 0.615-0.883, p=0.002) iken rad-skor bilgisinin eklenmesi ile 0.827'e (%95 GA: 0.716-0.937, p<0.001) yükselmiştir. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını test etmek için kullanılan DeLong testinin p değeri 0,122'dir. Yani iki modelin ayırım gücü birbirine benzer bulunmuştur. Klinik ve kombine modellerin EAKA değerleri birbirine benzer iken NRI ve IDI istatistikleri anlamlı sonuç vermiştir. Yani, klinik modele rad-skoru bilgisinin eklenmesi ile elde edilen modeldeki performans artışı anlamlı bulunmuştur (Rad-skorun eklenmesi, yeniden sınıflandırma performansını önemli ölçüde iyileştirdi).

5- TARTIŞMA

Radyomiksin renal hücreli karsinom, yumuşak doku sarkomları, kolorektal adenokarsinom, gliom ve akciğer kanserlerinde evreleme, histopatolojik gradelemenin öngörülmesi amacı ile kullanılabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. HSK'nin oldukça değişken tümör biyolojisi, tümör içi ve tümörler arası heterojenite özellikleri, non-invaziv olarak yalnızca görüntüleme yöntemleriyle tanısının konulabilmesi radyomiksi bu alanda ilgi çekici hale getiren etkenlerden en önemlileri arasında sayılabilir. HSK primer malign karaciğer tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Hastaların çoğunlukla tanı anında inoperabl ve ileri evrede olması nedeniyle günümüzde ve gelecekte önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir¹⁶³.

Bu çalışmada her hasta için ayrı ayrı gadoksetik asit kontrastlı MR görüntülerinden radyomiks verileri çıkarılmıştır. Klinik ve laboratuvar özellikleri histopatolojik gradelemenin öngörülmesi amacıyla klinik özelliklerin kullanıldığı klinik model, yalnızca radyomiks özelliklerinden elde edilen rad skoru ve klinik model ile rad skorunun entegre edilmesiyle elde edilen kombine modeller oluşturuldu ve modellerin başarısı karşılaştırıldı. Özellikle kombine modelin (EAKA: 0.827) iyi ve orta+kötü diferansiye tümörleri birbirinden ayırt etmede klinik modelden (EAKA: 0,749) daha başarılı olduğu, iyi diferansiye tümörlerin anlamlı oranda (p<0.001) orta+kötü diferansiye tümörlerden daha düşük rad-skoruna sahip olduğu gösterildi. Elde edilen veriler ışığında iyi ve orta+kötü diferansiye tümörlerin hepatobiliyer faz MRG radyomiks özelliklerinde önemli farklılıklar vardı. Radyomiksin özellikle klinik modelle kombine edildiğinde

histopatolojik gradeyi tahmin etmek için yeni bir araç olarak kullanılabileceğini, farklı gradedeki HSK'ler arasında önemli farklılıklar olduğunu kanıtladık. Öte yandan klinik model, hepatit ve ALBI skorunun diferansiyasyon için önemli bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koydu (iki değişken için de $p < 0.05$). Benzer şekilde bazı çalışmalarda hepatitin önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir¹⁶⁸. Literatürde ALBI skorunun diferansiyasyon tahmininde anlamlı bir değişken olduğunu belirten çalışma mevcut değildir. Bu yönüyle çalışmamız bir ilki teşkil etmektedir. Diğer klinik ve laboratuvar verileri ile diferansiyasyon arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Mao ve ark. yapay sinir ağları ve lojistik regresyon oluşturularak yapılan modelleri karşılaştırdıkları çalışmada, Gd-EOB-DTPA kontrastlı MR radyomiks özelliklerine dayalı tahmin modelleri, eğitim setinde EAKA: 0.805-0.975 ve test setinde EAKA: 0.777 ile 0.944 arasında değişmekte, iyi ve kötü diferansiye tümörler arasında ayrımın yüksek öngörüyle yapılabildiğini göstermiştir¹⁶⁹. Cucchetti ve ark. yine benzer bir çalışmada HSK'nin tümör gradesini tahmin etmede ANN modelinin lojistik regresyon modelinden daha iyi performans gösterdiğini bulmuştur (EAKA: 0.94 vs 0.85)¹⁷⁰. Zhou ve ark. test grubu oluşturmadan 46 hastada yaptıkları Gd-EOB-DTPA kontrastlı MR radyomiks analizine dayalı çalışmada; ortalama değer ve grey-level run-length non-uniformity değerlerinin HSK'nin patolojik derecesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizim yaptığımız çalışmaya benzer şekilde oluşturulan modelin histopatolojik gradeyi öngörmedeki başarısı çalışmamız ile benzer (EAKA: 0.827) bulunmuştur¹⁷¹. Wu ve ark. düşük gradeli HSK ile yüksek gradeli tümörler arasındaki ayrımı yapmak için klinik ve radyomiks özelliklerinden oluşturulan (Kontrastsız T1A görüntüleri, T2A görüntüleri) kombine modeller oluşturmuştur. Test veri seti için EAKA'lar sırasıyla 0,742 ile 0,800 arasında çalışmamıza oranla daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamıza paralel olarak kombine modelin başarısının, klinik modele oranla üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında Gd-EOB-DTPA kontrastlı MR radyomiks özelliklerinin tümörlerin heterojenliği hakkında daha fazla bilgi sağlayabilmesi olabilir¹⁷². Mao ve ark. arteriyel faz BT görüntülerini kullandıkları radyomiks, eğitim ve test veri setlerinde EAKA sırasıyla 0,731 ve 0,718 ile HSK'nin patolojik gradelemesini başarılı bir şekilde ayırt edebildiğini göstermiştir¹⁷³. Benzer bir başka çalışmada portal fazda alınan BT görüntülerinin kullanıldığı radyomiks çalışmada LASSO ve destek vektör makineleri (support vectore machine) kullanılarak yapılandırılan modelin düşük

ve yüksek gradeli HSK'yi birbirinden ayırt etmede başarılı olduğu belirtilmiştir (EAKA:0.904)¹⁷⁴. Chang ve ark. arteriyel fazdaki görece kontrastlanma oranının (HSK'nin kontrastlanma miktarı/komşu karaciğer parankiminin kontrastlanma miktarı), HSK'leri gradelemede hepatobiliyer fazdakinden daha iyi performans gösterdiğini belirtmiştir (EAKA: 0.95 vs 0.70)¹⁷⁵. Sungwon ve ark. 167 hastanın gadoksetik asit kontrastlı MR görüntülerini kullanarak yaptıkları radyomiks çalışmasında, küratif rezeksiyon sonrasında gelişebilecek erken lokal rekürrensi tahmin etmede anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. Kombine model oluşturularak yapılan preoperatif gadoksetik asit kontrastlı MR görüntülerinde tümörün uygun kontur uzantısına sahip modelin, erken rekürrensi ve progresyonsuz sağkalımı öngörmeye postoperatif klinikopatolojik modellerle karşılaştırılabilir düzeyde performans gösterdiği belirtilmiştir. Bu sonuç, HSK'li hastalarda cerrahi sonrası patoloji raporundan önce preoperatif klinik karar vermede radyomiksin klinik önemini desteklemektedir¹⁷⁶. Zhen ve ark. 155 hastayla yaptıkları yine gadoksetik asit kontrastlı benzer nomogram çalışmasında; hepatektomiye takiben erken nüks açısından daha yüksek risk altındaki hastaları preoperatif olarak belirlemek için radyomiksin noninvaziv ve etkili bir araç olduğunu belirtmişlerdir¹⁷⁷. Wentao ve ark. hepatosellüler karsinomun sitokeratin 19 (CK19) ekspresyonunu önceden belirlemek için gadoksetik asit kontrastlı MR görüntülerinden elde edilen kantitatif verileri analiz edilerek yapılan radyogenomiks çalışmasında; kombine modelin tümörleri CK19 ekspresyonuna göre sınıflandırmak için tatmin edici bir performansı gösterdiği belirtilmiştir (EAKA:0.931)¹⁷⁸. Gadoksetik kontrastlı hepatobiliyer faz MR görüntüleri kullanarak karaciğer sirozu etiolojisini sınıflandırmak amacıyla radyomiks tabanlı bir model geliştirilerek, karaciğer siroz etiolojisi bilinen ve 248 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada 2D tabanlı ROIs kullanılarak oluşturulan modelin kolestatik ve nonkolestatik sirozu birbirinden %87,6 oranında doğrulukla birbirinde ayırt edebildiği gösterilmiştir¹⁷⁹.

Bu çalışma literatürde Mao ve ark. yaptıkları çalışma dışında benzeri olmayan özgün bir çalışmadır. Özellikle oluşturduğumuz kombine model iyi ve orta+kötü diferansiye tümörleri yüksek oranda başarıyla birbirinden ayırt edebilmesi nedeniyle anlamlı sonuçlar içermektedir. Çalışmamızda; yalnızca gadoksetik asit kontrastlı hepatobiliyer faz görüntülerinin kullanılması, gradelemede faydalı olabilecek T2A, erken faz kontrastlı görüntüler ve/veya DWI görüntülerle kombine edilmemesi, hasta sayısının görece az olması (n=68), eksternal validasyonunun yapılmamış olması, çalışmanın tek

merkezli retrospektif olması, manuel segmentasyonun tek radyolog tarafından yapılması, hasta grubunun heterojen (farklı hastalıklar zemininde HSK gelişmesi) özelliği ve radyomiksin doğası gereği oluşabilecek overfitting limitasyonları arasında sayılabilir.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamız klinik parametrelerden ve Gd-EOB-DTPA kontrastlı MRG radyomiks özelliklerinden (yalnızca hepatobiliyer faz) oluşan kombine modellerin iyi ve orta+kötü diferansiye HSK'leri yüksek doğrulukla ayırt edebildiğini göstermiştir. Diğer faz (arteryel ve portal faz) görüntüler gelecekteki çalışmalara dahil edilmelidir. HSK etiyojisinin sınıflandırılması, alkol veya NASH ilişkili siroz gibi farklı etiyojilerden etkilenip etkilenmeyeceğini belirlemek çalışmanın etkinliğini artıracaktır. Tedavi edilen hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, erken ve geç lokal rekürrens ile nükslerin tespit edilebilmesi amacıyla preoperatif ve postoperatif görüntülemelerin radyomiks kullanılarak tahmin etmek amacıyla yapılacak çalışmaların gelecekte öngörülebilir-kışıselleştirilmiş tıpta önemli bir yere konumlanacağı düşünülmektedir. Makine öğrenimine dayalı farklı modaliteler kullanılarak yapılacak radyomiks analizleri, tahmin modelinin doğruluğunu artırabilir ve görüntüler ile HSK'nin histopatolojik gradelemesi arasındaki temel ilişkiyi invazif olmayan bir şekilde keşfedebilir.

Radyomiks henüz çok genç bir alan olduğundan günlük klinik pratikte rutin kullanımı mevcut değildir. Yapılan çalışmalar günden güne radyomiksin başta onkoloji alanında olmak üzere birçok alanda rolü olacağını belirtmektedir. Literatürde yayınlanan HSK odaklı çalışmaların eksponansiyel olarak arttığı, HSK yönetimi için radyomiksin güncel bir ilgi alanı olduğunu göze çarpmaktadır. HSK yalnızca tümör tipine değil, aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığına da bağlı olarak son derece değişken bir fenotipe, yüksek derecede intra ve inter tümöral heterojen özelliklere sahiptir. Elde edilen veriler HSK'da tümör fenotipinin de en az genotipi kadar önemli olduğunu ortaya koymuş, bu bağlamda, tümör fenotipindeki varyasyonları ölçebilen görüntüleme biyobelirteçlerinin araştırılması, umut verici olmaya devam etmektedir. Bu da kışıselleştirilmiş tıp için umut verici bir seçenek olması nedeniyle HSK'yi özellikle ilgi odağı haline getirmektedir.

Diagnostik ve prognostik radyomiks özelliklerinin belirlenebilmesi için çalışmaların çok merkezli yürütülmesi, fazla sayıda hastayı çalışmalara dahil etmek ve analiz yöntemlerinin standart hale getirilmesi gerektiği açıktır. Yeni prospektif çalışmalara, görüntü elde etme yöntemlerinin ve enjeksiyon protokollerinin standardizasyonu ihtiyaç vardır. HSK diğer tümörlerden farklı olarak çoğunlukla altta yatan farklı nedenlerden kaynaklanan kronik karaciğer hastalığı zemininde geliştiğinden tüm karaciğerin analizi ve yapısını, temel sinyalin ve vaskülarizasyonunu etkileyen faktörler tümör analizinin bir parçası olarak gelecekte çalışmalarda yerini almalıdır. Ayrıca, klasik radyomikste kullanılan çok sayıda, genel ve spesifik olmayan özelliklerin basit bir şekilde biriktirilmesinden daha spesifik ve daha karmaşık görüntü analiz yöntemlerinin (yapay zeka dahil) kullanılmasına ihtiyaç vardır. Günümüzde radyomiks algoritmaları ve özellik çıkarımı yerini gelecekte derin öğrenme olarak bilinen yeni bir yapay zeka yaklaşımına bırakabilir¹⁸⁰. Derin öğrenme insan müdahalesi olmadan, tümör segmentasyonuna gerek kalmadan belirli bir görev için en iyi özellikleri otomatik olarak belirleyebilir.

Özetle, HSK’de radyomiks çok erken aşamadadır ve birçok zorluğun ele alınması, aşılması gerekmektedir. Radyomiks tanı amaçlı, patolojik ve moleküler olarak HSK lezyonlarını karakterize etmeye yardımcı olabilir. Prognoz, tedaviye yanıt tahmini gibi alanlarda radyomiksin kişiselleştirilmiş tıbbın önemli bir parçası haline geleceği açıktır.

KAYNAKÇA

1. Park, J. W. *et al.* Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* **35**, 2155–66 (2015).
2. Cassinotto, C., Aubé, C. & Dohan, A. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: An update on international guidelines. *Diagn Interv Imaging* **98**, 379–391 (2017).
3. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma with Gadoteric Acid-Enhanced MRI: 2016 Consensus Recommendations of the Korean Society of Abdominal Radiology. *Korean J Radiol* **18**, 427–443 (2017).
4. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* **136**, E359-86 (2015).
5. Nault, J. C. *et al.* Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet* **47**, 1187–93 (2015).
6. Torre, L. A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **65**, 87–108 (2015).
7. Zhang, D. Y. & Friedman, S. L. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* **56**, 769–775 (2012).
8. Jhunjhunwala, S. *et al.* Diverse modes of genomic alteration in hepatocellular carcinoma. *Genome biology* **15**, 1–14 (2014).
9. Zhu, A. X., Duda, D. G., Sahani, D. V. & Jain, R. K. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nature reviews Clinical oncology* **8**, 292–301 (2011).
10. Clements, O., Eliahoo, J., Kim, J. U., Taylor-Robinson, S. D. & Khan, S. A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* **72**, 95–103 (2020).
11. Trevisani, F., Cantarini, M. C., Wands, J. R. & Bernardi, M. Recent

advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* **29**, 1299–305 (2008).

12. van Malenstein, H., van Pelt, J. & Verslype, C. Molecular classification of hepatocellular carcinoma anno 2011. *Eur J Cancer* **47**, 1789–97 (2011).

13. Corwin, M. T. *et al.* Nonstandardized terminology to describe focal liver lesions in patients at risk for hepatocellular carcinoma: implications regarding clinical communication. *American Journal of Roentgenology* **210**, 85–90 (2018).

14. Choi, J.-Y., Lee, J.-M. & Sirlin, C. B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* **272**, 635–654 (2014).

15. Narsinh, K. H., Cui, J., Papadatos, D., Sirlin, C. B. & Santillan, C. S. Hepatocarcinogenesis and LI-RADS. *Abdom Radiol (NY)* **43**, 158–168 (2018).

16. Matsui, O. *et al.* Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* **36**, 264–72 (2011).

17. Park, H. J. *et al.* Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: comparison with ultrasound. *Journal of hepatology* **72**, 718–724 (2020).

18. Tanaka, H. Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Med Ultrason (2001)* **47**, 239–255 (2020).

19. Esfeh, J. M., Hajifathalian, K. & Ansari-Gilani, K. Sensitivity of ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma in obese patients compared to explant pathology as the gold standard. *Clin Mol Hepatol* **26**, 54–59 (2020).

20. Manini, M. A. *et al.* Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **60**, 995–1001 (2014).

21. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* **69**, 182–236

(2018).

22. Chou, C.-T. *et al.* Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: the utility of conventional MR imaging. *World J Gastroenterol* **19**, 7433–7439 (2013).

23. Kim, H., Jang, M. & Park, Y. N. Histopathological variants of hepatocellular carcinomas: an update according to the 5th edition of the WHO classification of digestive system tumors. (2020).

24. Lee, J. H. *et al.* Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphasicmultidetector row CT: comparison with pathological differentiation. *Br J Radiol* **85**, e573-83 (2012).

25. Khan, A. R., Wei, X. & Xu, X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma—The Changing Tides. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* **8**, 1089 (2021).

26. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **56**, 908–43 (2012).

27. Aubé, C. *et al.* EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int* **37**, 1515–1525 (2017).

28. Lee, Y. J. *et al.* Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* **275**, 97–109 (2015).

29. Khalili, K. *et al.* Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *Journal of hepatology* **54**, 723–728 (2011).

30. Pitton, M. B. *et al.* MRI versus 64-row MDCT for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG* **15**, 6044 (2009).

31. Ayuso, C., Rimola, J. & García-Criado, A. Imaging of HCC. *Abdom Imaging* **37**, 215–30 (2012).

32. Chernyak, V. *et al.* Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* **289**, 816–830 (2018).
33. Kim, Y. Y., Park, M. S., Aljoqiman, K. S., Choi, J. Y. & Kim, M. J. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: Hepatocellular carcinoma and mimickers. *Clin Mol Hepatol* **25**, 223–233 (2019).
34. Joo, I. & Lee, J. M. Recent Advances in the Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Value of Gadoteric Acid-Enhanced MRI. *Liver Cancer* **5**, 67–87 (2016).
35. Hope, T. A. *et al.* Hepatobiliary agents and their role in LI-RADS. *Abdom Imaging* **40**, 613–25 (2015).
36. Omata, M. *et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* **11**, 317–370 (2017).
37. 2014 KLCSSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* **9**, 267–317 (2015).
38. Nassif, A. *et al.* Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology* **264**, 741–50 (2012).
39. Narita, M. *et al.* Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **44**, 793–8 (2009).
40. Sciarra, A. *et al.* OATP1B1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of malignancy. *Liver Int* **39**, 158–167 (2019).
41. Ueno, A. *et al.* OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoteric acid in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **61**, 1080–7 (2014).

42. Tsuboyama, T. *et al.* Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology* **255**, 824–33 (2010).
43. Fujiwara, H. *et al.* Ring-like enhancement of focal nodular hyperplasia with hepatobiliary-phase Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: radiological-pathological correlation. *Jpn J Radiol* **29**, 739–43 (2011).
44. Sano, K. *et al.* Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* **261**, 834–44 (2011).
45. Kogita, S. *et al.* Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* **20**, 2405–13 (2010).
46. Kitao, A. *et al.* The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* **21**, 2056–66 (2011).
47. Kim, T. H. *et al.* Hepatobiliary phase hypointense nodule without arterial phase hyperenhancement: are they at risk of HCC recurrence after ablation or surgery? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* **30**, 1624–1633 (2020).
48. Choi, J. W. *et al.* Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker. *Radiology* **267**, 776–86 (2013).
49. Kitao, A. *et al.* Hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation between biologic features and signal intensity on gadoxetic acid-enhanced MR images. *Radiology* **265**, 780–9 (2012).
50. Miura, T. *et al.* Distinct clinicopathological phenotype of hepatocellular carcinoma with ethoxybenzyl-magnetic resonance imaging hyperintensity: association with gene expression signature. *Am J Surg* **210**, 561–9 (2015).
51. Yoneda, N. *et al.* Hypervascular hepatocellular carcinomas showing

hyperintensity on hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging: a possible subtype with mature hepatocyte nature. *Jpn J Radiol* **31**, 480–90 (2013).

52. Halilbasic, E., Claudel, T. & Trauner, M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol* **58**, 155–68 (2013).

53. Crestani, M. *et al.* LXR (liver X receptor) and HNF-4 (hepatocyte nuclear factor-4): key regulators in reverse cholesterol transport. *Biochem Soc Trans* **32**, 92–6 (2004).

54. Bonzo, J. A., Ferry, C. H., Matsubara, T., Kim, J. H. & Gonzalez, F. J. Suppression of hepatocyte proliferation by hepatocyte nuclear factor 4 α in adult mice. *J Biol Chem* **287**, 7345–56 (2012).

55. Ning, B. F. *et al.* Hepatocyte nuclear factor 4 α suppresses the development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* **70**, 7640–51 (2010).

56. Kitao, A. *et al.* Gadoteric acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. *Eur Radiol* **30**, 3438–3447 (2020).

57. Hatziapostolou, M. *et al.* An HNF4 α -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell* **147**, 1233–47 (2011).

58. Ferrer-Fàbrega, J. *et al.* Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* **63**, 839–849 (2016).

59. Fuks, D. *et al.* Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* **55**, 132–140 (2012).

60. Reig, M. *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update. *Journal of hepatology* (2021).

61. Cho, Y. K., Kim, J. K., Kim, W. T. & Chung, J. W. Hepatic resection

versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* **51**, 1284–1290 (2010).

62. Cucchetti, A. *et al.* Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* **59**, 300–307 (2013).

63. Doyle, A. *et al.* Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *Journal of hepatology* **70**, 866–873 (2019).

64. Feng, K. *et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* **57**, 794–802 (2012).

65. Germani, G. *et al.* Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of hepatology* **52**, 380–388 (2010).

66. Burrel, M. *et al.* Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of hepatology* **56**, 1330–1335 (2012).

67. Salem, R. *et al.* Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study. *Hepatology* **74**, 2342–2352 (2021).

68. Citterio, D. *et al.* Hierarchic interaction of factors associated with liver decompensation after resection for hepatocellular carcinoma. *JAMA surgery* **151**, 846–853 (2016).

69. Feng, K. *et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* **57**, 794–802 (2012).

70. Ng, K. K. C. *et al.* Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Journal of British Surgery* **104**, 1775–1784 (2017).

71. Chen, M.-S. *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* **243**, 321 (2006).
72. Izumi, N. *et al.* A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). (2019).
73. Han, J., Fan, Y. & Wang, K. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for early stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* **99**, (2020).
74. Violi, N. V. *et al.* Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **3**, 317–325 (2018).
75. Yu, J. *et al.* Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut* **66**, 1172–1173 (2017).
76. Galle, P. R. *et al.* The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *Journal of hepatology* **67**, 173–183 (2017).
77. Kloeckner, R., Galle, P. R. & Bruix, J. Local and regional therapies for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **73**, 137–149 (2021).
78. Raoul, J.-L. *et al.* Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer treatment reviews* **72**, 28–36 (2019).
79. Lammer, J. *et al.* Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology* **33**, 41–52 (2010).
80. Varela, M. *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of hepatology*

46, 474–481 (2007).

81. Golfieri, R. *et al.* Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer* **111**, 255–264 (2014).

82. Zhu, A. X. *et al.* Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology* **20**, 282–296 (2019).

83. Hameed, B., Mehta, N., Sapisochin, G., Roberts, J. P. & Yao, F. Y. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplantation* **20**, 945–951 (2014).

84. Mazzaferro, V. *et al.* Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **154**, 128–139 (2018).

85. Duvoux, C. *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* **143**, 986–994. e3 (2012).

86. Mehta, N., Dodge, J. L., Roberts, J. P., Hirose, R. & Yao, F. Y. Alpha-fetoprotein decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes. *Hepatology* **69**, 1193–1205 (2019).

87. Mazzaferro, V. *et al.* Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *The lancet oncology* **21**, 947–956 (2020).

88. Yao, F. Y. *et al.* Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* **61**, 1968–1977 (2015).

89. Bruix, J., Chan, S. L., Galle, P. R., Rimassa, L. & Sangro, B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *Journal of hepatology* **75**, 960–974 (2021).
90. Llovet, J. M. *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* **359**, 378–390 (2008).
91. Cheng, A.-L. *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology* **10**, 25–34 (2009).
92. Finn, R. S. *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* **382**, 1894–1905 (2020).
93. Bruix, J., Chan, S. L., Galle, P. R., Rimassa, L. & Sangro, B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *Journal of hepatology* **75**, 960–974 (2021).
94. Abou-Alfa, G. K. *et al.* Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. (2022).
95. Ho, W. J. *et al.* Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab convert locally advanced hepatocellular carcinoma into resectable disease with enhanced antitumor immunity. *Nature Cancer* **2**, 891–903 (2021).
96. Hilgard, P. *et al.* Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* **52**, 1741–1749 (2010).
97. Mazzaferro, V. *et al.* Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* **57**, 1826–1837 (2013).
98. Sangro, B. *et al.* Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* **54**, 868–878 (2011).

99. Reig, M. *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology* (2021).
100. Wakabayashi, T. *et al.* Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review. *Hepatol Int* **13**, 546–559 (2019).
101. Omenn, G. S., Nass, S. J. & Micheel, C. M. Evolution of translational omics: lessons learned and the path forward. (2012).
102. Gillies, R. J., Kinahan, P. E. & Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563–77 (2016).
103. Gillies, R. J., Kinahan, P. E. & Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563–77 (2016).
104. Kumar, V. *et al.* Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic resonance imaging* **30**, 1234–1248 (2012).
105. Panth, K. M. *et al.* Is there a causal relationship between genetic changes and radiomics-based image features? An in vivo preclinical experiment with doxycycline inducible GADD34 tumor cells. *Radiotherapy and Oncology* **116**, 462–466 (2015).
106. Limkin, E. J. & Sun, R. Radiomics to predict response to immunotherapy: an imminent reality? (2020).
107. Tselikas, L. *et al.* Role of image-guided biopsy and radiomics in the age of precision medicine. *Chin Clin Oncol* **8**, 57 (2019).
108. Ismail, M. *et al.* Spatial-And-Context aware (SpACe)“virtual biopsy” radiogenomic maps to target tumor mutational status on structural MRI. in 305–314 (Springer, 2020).
109. Bates, S. E. It’s all about the test: the complexity of companion diagnostic co-development in personalized medicine. (2014).
110. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* **71**, 7–33 (2021).

111. Gillies, R. J., Kinahan, P. E. & Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563–77 (2016).
112. Kronz, J. D., Westra, W. H. & Epstein, J. I. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* **86**, 2426–2435 (1999).
113. Staradub, V. L., Messenger, K. A., Hao, N., Wiely, E. L. & Morrow, M. Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions. *Annals of surgical oncology* **9**, 982–987 (2002).
114. Nguyen, P. L. *et al.* The impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate. in vol. 22 295–299 (Elsevier, 2004).
115. Shiri, I. *et al.* The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies. *European radiology* **27**, 4498–4509 (2017).
116. deSouza, N. M. *et al.* Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights into Imaging* **10**, 1–16 (2019).
117. Meijer, K. M. Accuracy and stability of radiomic features for characterising tumour heterogeneity using multimodality imaging: a phantom study. (University of Twente, 2019).
118. BOZBUĞA, N. & GÜLSEÇEN, S. TIP BİLİŞİMİ.
119. Scapicchio, C. *et al.* A deep look into radiomics. *La radiologia medica* **126**, 1296–1311 (2021).
120. Shankar, L. K. *et al.* Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *Journal of Nuclear Medicine* **47**, 1059–1066 (2006).

121. Clarke, L., Sriram, R. D. & Schilling, L. B. Standards for Change Measurements in Therapy Workshop Summary. (2006).
122. Mercado, C. L. BI-RADS update. *Radiol Clin North Am* **52**, 481–7 (2014).
123. Martin, M. D., Kanne, J. P., Broderick, L. S., Kazerooni, E. A. & Meyer, C. A. Lung-RADS: pushing the limits. *Radiographics* **37**, 1975–1993 (2017).
124. An, J. Y., Unsdorfer, K. M. & Weinreb, J. C. BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and Data Systems. *Radiographics* **39**, 1435–1436 (2019).
125. van Persijn van Meerten, E. L., Gelderblom, H. & Bloem, J. L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *European radiology* **20**, 1456–1467 (2010).
126. Gatenby, R. A., Grove, O. & Gillies, R. J. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology* **269**, 8–14 (2013).
127. Zhou, M. *et al.* Radiologically defined ecological dynamics and clinical outcomes in glioblastoma multiforme: preliminary results. *Translational oncology* **7**, 5–13 (2014).
128. Savadjiev, P. *et al.* Demystification of AI-driven medical image interpretation: past, present and future. *European radiology* **29**, 1616–1624 (2019).
129. van Dam, I. E. *et al.* Improving target delineation on 4-dimensional CT scans in stage I NSCLC using a deformable registration tool. *Radiotherapy and Oncology* **96**, 67–72 (2010).
130. Velazquez, E. R. *et al.* A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiotherapy and Oncology* **105**, 167–173 (2012).
131. Segal, E. *et al.* Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nature biotechnology* **25**, 675–680 (2007).
132. Just, N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with

histograms. *British journal of cancer* **111**, 2205–2213 (2014).

133. Yang, F. *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI)-based radiomics for prostate cancer radiotherapy. *Translational andrology and urology* **7**, 445 (2018).

134. Haralick, R. M., Shanmugam, K. & Dinstein, I. H. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics* 610–621 (1973).

135. Balagurunathan, Y. *et al.* Test–retest reproducibility analysis of lung CT image features. *Journal of digital imaging* **27**, 805–823 (2014).

136. Rizzo, S. *et al.* Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European radiology experimental* **2**, 1–8 (2018).

137. Parmar, C., Grossmann, P., Bussink, J., Lambin, P. & Aerts, H. J. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Scientific reports* **5**, 1–11 (2015).

138. Dobbin, K. K. & Simon, R. M. Optimally splitting cases for training and testing high dimensional classifiers. *BMC medical genomics* **4**, 1–8 (2011).

139. Lewis, S., Hectors, S. & Taouli, B. Radiomics of hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology* **46**, 111–123 (2021).

140. Fransvea, E., Paradiso, A., Antonaci, S. & Giannelli, G. HCC heterogeneity: molecular pathogenesis and clinical implications. *Analytical Cellular Pathology* **31**, 227–233 (2009).

141. Lin, D.-C. *et al.* Genomic and epigenomic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Cancer research* **77**, 2255–2265 (2017).

142. Zhu, S. & Hoshida, Y. Molecular heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *Hepatic oncology* **5**, HEP10 (2018).

143. Liu, J., Dang, H. & Wang, X. W. The significance of intertumor and intratumor heterogeneity in liver cancer. *Experimental & molecular medicine* **50**, e416–e416 (2018).

144. Martins-Filho, S. N., Paiva, C., Azevedo, R. S. & Alves, V. A. F. Histological grading of hepatocellular carcinoma—a systematic review of literature. *Frontiers in medicine* **4**, 193 (2017).
145. Wu, M. *et al.* Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature. *European Radiology* **29**, 2802–2811 (2019).
146. Zhou, W. *et al.* Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **45**, 1476–1484 (2017).
147. Oh, J. *et al.* Hepatocellular carcinoma: texture analysis of preoperative computed tomography images can provide markers of tumor grade and disease-free survival. *Korean journal of radiology* **20**, 569–579 (2019).
148. Piskin, F. C., Balli, H. T., Erdoğan, K. E., Sozutok, S. & Aikimbaev, K. Whole tumor volumetric ADC analysis: relationships with histopathological differentiation of hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology* **46**, 5180–5189 (2021).
149. Lim, K.-C. *et al.* Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria. *Annals of surgery* **254**, 108–113 (2011).
150. Ma, X. *et al.* Preoperative radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced CT. *European radiology* **29**, 3595–3605 (2019).
151. Bakr, S. H. *et al.* Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Journal of Medical Imaging* **4**, 041303 (2017).
152. Xu, X. *et al.* Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* **70**, 1133–1144 (2019).
153. Hu, X. *et al.* Whole-tumor MRI histogram analyses of hepatocellular

carcinoma: Correlations with Ki-67 labeling index. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **46**, 383–392 (2017).

154. Wang, H. *et al.* Magnetic resonance texture analysis for the identification of cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma. *European Journal of Radiology* **117**, 164–170 (2019).

155. Yao, Z. *et al.* Preoperative diagnosis and prediction of hepatocellular carcinoma: Radiomics analysis based on multi-modal ultrasound images. *BMC cancer* **18**, 1–11 (2018).

156. Kuo, M. D., Gollub, J., Sirlin, C. B., Ooi, C. & Chen, X. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **18**, 821–830 (2007).

157. Hectors, S. J. *et al.* Quantification of hepatocellular carcinoma heterogeneity with multiparametric magnetic resonance imaging. *Scientific reports* **7**, 1–12 (2017).

158. Kim, J., Choi, S. J., Lee, S.-H., Lee, H. Y. & Park, H. Predicting survival using pretreatment CT for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: comparison of models using radiomics. *American Journal of Roentgenology* 1026–1034 (2018).

159. Park, H. J. *et al.* Prediction of Therapeutic Response of Hepatocellular Carcinoma to Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Pretherapeutic Dynamic CT and Textural Findings. *AJR Am J Roentgenol* **209**, W211–W220 (2017).

160. Hui, T. C. H., Chuah, T. K., Low, H. M. & Tan, C. H. Predicting early recurrence of hepatocellular carcinoma with texture analysis of preoperative MRI: a radiomics study. *Clin Radiol* **73**, 1056.e11–1056.e16 (2018).

161. Chen, S., Zhu, Y., Liu, Z. & Liang, C. Texture analysis of baseline multiphasic hepatic computed tomography images for the prognosis of single hepatocellular carcinoma after hepatectomy: A retrospective pilot study. *Eur J Radiol* **90**,

198–204 (2017).

162. Tibshirani, R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective Series B Statistical methodology. (2011).

163. Kulik, L. & El-Serag, H. B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **156**, 477–491 (2019).

164. Parmar, C. *et al.* Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for lung and head & neck cancer. *Scientific reports* **5**, 1–10 (2015).

165. Coroller, T. P. *et al.* CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology* **114**, 345–350 (2015).

166. Leijenaar, R. T. *et al.* External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta oncologica* **54**, 1423–1429 (2015).

167. Qi, C. *et al.* A quantitative SVM approach potentially improves the accuracy of magnetic resonance spectroscopy in the preoperative evaluation of the grades of diffuse gliomas. *NeuroImage: Clinical* **23**, 101835 (2019).

168. Chung, J. W. *et al.* Development of a nomogram for screening of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* **8**, 106499 (2017).

169. Mao, Y. *et al.* Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI radiomic features for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* **11**, 13 (2022).

170. Cucchetti, A. *et al.* Preoperative prediction of hepatocellular carcinoma tumour grade and micro-vascular invasion by means of artificial neural network: a pilot study. *Journal of hepatology* **52**, 880–888 (2010).

171. Zhou, W. *et al.* Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **45**, 1476–1484 (2017).

172. Wu, M. *et al.* Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on

non-contrast-enhanced MRI radiomics signature. *European Radiology* **29**, 2802–2811 (2019).

173. Mao, B. *et al.* Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning–based radiomics. *European Radiology* **30**, 6924–6932 (2020).

174. Chen, W. *et al.* Radiomics analysis of contrast-enhanced CT for hepatocellular carcinoma grading. *Frontiers in oncology* **11**, 2037 (2021).

175. Chang, W.-C. *et al.* Histological grade of hepatocellular carcinoma correlates with arterial enhancement on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Abdominal imaging* **39**, 1202–1212 (2014).

176. Kim, S. *et al.* Radiomics on gadoxetic acid–enhanced magnetic resonance imaging for prediction of postoperative early and late recurrence of single hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* **25**, 3847–3855 (2019).

177. Zhang, Z. *et al.* Hepatocellular carcinoma: radiomics nomogram on gadoxetic acid-enhanced MR imaging for early postoperative recurrence prediction. *Cancer Imaging* **19**, 1–10 (2019).

178. Wang, W. *et al.* A radiomics-based biomarker for cytokeratin 19 status of hepatocellular carcinoma with gadoxetic acid–enhanced MRI. *European Radiology* **30**, 3004–3014 (2020).

179. Elkilany, A. *et al.* A radiomics-based model to classify the etiology of liver cirrhosis using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Sci Rep* **11**, 10778 (2021).

180. Chartrand, G. *et al.* Deep learning: a primer for radiologists. *Radiographics* **37**, 2113–2131 (2017).

