



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARACİĞER KİTLELERİNİN TANI VE
TAKİBİNDE KONVANSİYONEL MR
BULGULARININ YANI SIRA DİFÜZYON
AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET TANYERİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU

AYDIN – 2018

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARACİĞER KİTLELERİNİN TANI VE
TAKİBİNDE KONVANSİYONEL MR
BULGULARININ YANI SIRA DİFÜZYON
AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET TANYERİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU

AYDIN – 2018

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
EKLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Histoloji	3
2.3. Karaciğerin Anatomisi.....	3
2.3.1. Karaciğerin Peritoneal Ligamentleri	5
2.3.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi	6
2.3.3. Safra Sistemi Anatomisi	6
2.3.4. Karaciğerin Sinirleri	7
2.4. Karaciğerin Görevleri	7
2.5. Karaciğer Kitleleri	7
2.5.1. Karaciğer Benign Tümörleri.....	7
2.5.1.1. <i>Hemanjiom</i>	8
2.5.1.2. <i>Fokal Nodüler Hiperplazi</i>	10
2.5.1.3. <i>Hepatik Adenom & Adenomatosis</i>	12
2.5.1.4. <i>İntrahepatik Safra Kanalı Adenomu</i>	14
2.5.1.5. <i>Nodüler Rejeneratif Hiperplazi</i>	14
2.5.1.6. <i>Makrorejeneratif Nodül</i>	15
2.5.1.7. <i>Displastik Nodül</i>	15

2.5.1.8. <i>Mezenkimal Hamartom</i>	16
2.5.1.9. <i>Lipomatöz Tümörler</i>	16
2.5.1.10. <i>İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör (İnflamatuvar Psödotümör)</i>	17
2.5.1.11. <i>Basit Karaciğer Kisti</i>	17
2.5.1.12. <i>Bilier Kistadenom</i>	18
2.5.1.13. <i>Bilier Hamartom (Von Meyenburg Kompleksi)</i>	19
2.5.1.14. <i>Caroli Hastalığı</i>	19
2.5.1.16. <i>Peliosis Hepatika</i>	20
2.5.1.17. <i>İnfanıl Hemanjioendotelyoma</i>	20
2.5.2. <i>Karaciğer Enfeksiyöz Kitleleri</i>	21
2.5.2.1. <i>Pyojenik Apseler</i>	21
2.5.2.2. <i>Amip Apsesi</i>	22
2.5.2.3. <i>Ekinokokus Granülozus Kistleri (Kist Hidatik)</i>	23
2.5.2.4. <i>Ekinokokus Multilokülaris</i>	24
2.5.2.5. <i>Tüberküloz</i>	25
2.5.2.6. <i>Şistozomiazis</i>	25
2.5.2.7. <i>Kandidiazis</i>	26
2.5.2.8. <i>Basiller Anjiomatozis</i>	27
2.5.2.9. <i>Kedi Tırmığı Hastalığı</i>	27
2.5.3. <i>Karaciğer Malign Tümörleri</i>	27
2.5.3.1. <i>Metastaz</i>	29
2.5.3.2. <i>Hepatosellüler Karsinom</i>	31
2.5.3.3. <i>İntrahepatik Periferik Kolanjiyokarsinom</i>	40
2.5.3.4. <i>Anjiosarkom</i>	42
2.5.3.5. <i>İndiferansiye Embriyonel Sarkom</i>	43

2.5.3.6. <i>Epiteloid Hemanjioendotelyoma</i>	43
2.5.3.7. <i>Hepatoblastom</i>	44
2.5.3.8. <i>Nörofibrom</i>	45
2.5.3.9. <i>Primer Hepatik Nöroendokrin Tümör</i>	46
2.5.3.10. <i>Hepatik Lenfoma</i>	46
2.5.3.11. <i>Nested Stromal Epitelyal Tümör</i>	46
3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	47
3.1. Temel Fizik Prensipler	47
3.2. Karaciğerde Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Fizik Prensipleri	49
3.3. Difüzyon Ağırlık Derecesi ve ADC	51
3.4. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri.....	53
4. GEREÇ-YÖNTEM.....	55
4.1. Çalışma Grubu.....	55
Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	55
4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	58
4.3. Radyolojik Değerlendirme	59
4.4. İstatistiksel Analiz	60
5. BULGULAR	61
5.1. Benign Lezyonların Görüntüleme Özellikleri ve Hesaplanan ADC Değerleri	61
5.2. Malign Lezyonların Görüntüleme Özellikleri ve Hesaplanan ADC Değerleri	64
5.3. Benign-Malign Lezyon ve Alt Gruplarının Ayrımında ADC'nin Etkinliği	66
5.4. Hepatosellüler Karsinomlarda Li-RADS ve Diferansiyasyon Derecelerine Göre Oluşturulan Grupların ADC ile İlişkisi	70
5.5. Malign Karaciğer Lezyonlarının Tedavi Yanıtında ADC'nin Etkinliği ve PET/BT ile Karşılaştırılması	73
6. OLGULAR	77

7. TARTIŞMA.....	80
7.1. Lezyon Karakterizasyonunda Konvansiyonel MR Sekanslarının Yanında Difüzyon Ağırlıklıklı Görüntülemenin Yeri	80
7.2. Hepatosellüler Karsinomlarda Li-RADS ve Diferansiyasyon Derecelerine Göre Oluşturulan Grupların ADC ile İlişkisi	87
7.3. Malign Karaciğer Lezyonlarının Tedavi Yanıtında ADC'nin Etkinliği ve PET/BT ile Karşılaştırılması	91
8. SONUÇ.....	95
ÖZET	96
SUMMARY	98
KAYNAKLAR.....	100
EKLER	134

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Karaciğer Sınıflamasının Özeti	4
Tablo II. Li-RADS v2017 (Liver Imaging Reporting and Data System version 2017)	57
Tablo III. Üst Abdomen MRG Protokolündeki Sekans Parametreleri	58
Tablo IV. Tümör Gruplarının Tanı Alma Metotları	61
Tablo V. Benign Lezyon Gruplarında Demografik Özellikler, Konvansiyonel MRG Bulguları ve Hesaplanan ADC Değerleri	63
Tablo VI. Malign Lezyon Gruplarında Demografik Özellikler, Konvansiyonel MRG Bulguları ve Hesaplanan ADC Değerleri	65
Tablo VII. Benign-Malign Lezyon Gruplarının Ayırımında ADC Değerlerinin Etkinliği	66
Tablo VIII. Tüm Lezyon Alt Grupları Arasındaki ADC Değerlerinin Karşılaştırılması....	67
Tablo IX. ADC Ölçümünün MRG Tanısal Başarısına Etkisi	69
Tablo X. Hepatosellüler Karsinomun Diferansiyasyon Derece Gruplarında Demografik Özellikler, Konvansiyonel MRG Bulguları ve ADC Değerleri.....	71
Tablo XI. Hepatosellüler Karsinomun Diferansiyasyon Derece Grupları Arası ADC Değerlerinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo XII. Li-RADS Grupları ile ADC Değerleri Arasındaki İlişki.....	73
Tablo XIII. Tedavi Altındaki Malign Karaciğer Lezyonlarında MRG ve PET/BT’de Tanımlanan Tedavi Yanıtına Göre Oluşturulan Grup Verileri.....	74
Tablo XIV. MRG ve PET/BT’ye Göre Tedavi Yanıt Gruplarında Öncesi-Sonrası ADC Değerleri	75
Tablo XV. Karaciğer Metastazlarının Saptanmasında Konvansiyonel MRG Sekanslarının DAG ile Karşılaştırılması İlgili Çalışmalar	84
Tablo XVI. ADC’ye Dayalı Karaciğer Lezyon Karakterizasyonu ile İlgili Çalışmalar.....	86
Tablo XVII. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde ADC’nin Rolü ile İlgili Çalışmalar	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Couniaud Sınıflamasına Göre Karaciğer Segmentleri	5
Şekil 2. Spin Eko Eko-Planar DAG'de Gradient Veri Kazanım Şemasını Gösteren Örnek	49
Şekil 3. Benign-Malign Lezyonlarda ADC Değerlerinin Dağılımını Gösteren Kutu Grafikleri.....	66
Şekil 4. Lezyon Alt Gruplarında ADC Değerlerinin Dağılımı Gösteren Kutu Grafikleri ..	68
Şekil 5. HSK Alt Gruplarında ADC Değerlerinin Dağılımı Gösteren Kutu Grafikleri	72
Şekil 6. Tedavi Öncesi (1.MRG)-Tedavi Sonrası (2.MRG) ADC Değerlerinin Tedavi Yanıtına Göre Oluşturulan Gruplardaki Dağılımını Gösteren Kutu Grafikleri.....	76

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EPG	: Echo-Planar Görüntüleme
FNH	: Fokal Nodüler Hiperplazi
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
İV	: İntravenöz
KSK	: Kolanjiosellüler Karsinom
Li-RADS	: Liver Imaging Reporting and Data System
NET	: Nöroendokrin Tümör
PACS	: Picture Archiving Communication Systems
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RF	: Radyofrekans
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SPDO	: Süperparamanyetik Demiroksit
T1,T2-AG	: T1,T2 Ağırlıklı Görüntüleme
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
USG	: Ultrasonografi

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	134
--	-----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde karaciğer lezyonlarının radyolojik olarak saptanması ve karakterizasyonunda ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme yüksek kontrast rezolüsyonu, üç düzlemde görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajlarıyla US ve BT'ye göre üstündür. Karaciğer MRG rutin protokolünde kontrastsız konvansiyonel sekanslar ile dinamik intravenöz (İV) kontrastlı sekanslar bulunmaktadır. MRG ile kitle karakterizasyonu için elde edilen bütün veriler (lezyon morfolojisi, sinyal intensitesi, kontrastlanma paterni vs.) bir araya getirilse dahi benign ile malign lezyon bulgularında örtüşme olabilmektedir. Kontrast maddenin tanısallık kaliteyi arttırdığı bilinmektedir ancak özellikle tekrarlayan kullanımda belirginleşen yan etkileri sebebiyle kendince sakıncaları vardır. Son yıllarda tümörün hücre organizasyonu, mikrostrüktürü ve mikrosirkülasyonu hakkında bilgi veren DAG (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ile elde edilen ADC ("apparent diffusion coefficient": görünür difüzyon katsayısı) ölçümünün tanısallık kaliteyi arttırmada yüksek potansiyele sahip olduğunu bildirir çalışmalar yapılmıştır. Kontrast madde gereksinimi olmadan var olan protokollere kolayca entegre edilebilen ve kantitatif veri sağlayan ADC'nin rutin pratikte kullanımı halen emekleme dönemindedir. Yapılan birçok çalışmaya konu olan ve bilinen faydalarına rağmen kantitatif ADC verilerinin kullanımında ortak dil oluşturulamaması yani standardize edilememesi değerini kısmen gölgelemektedir. Yapılacak çalışmalarla var olan verilerin doğrulanmasına ve olası yeni kullanım alanlarının keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı karaciğerde saptanan lezyonlarda kantitatif ADC verilerinin, kontrastlı rutin MR değerlendirmesi karşısında ve yanında benign-malign ve alt grup ayırımındaki tanısallık etkinliğini araştırmaktır.

Bu çalışmanın ikincil amacı malign karaciğer lezyonu sebebiyle tedavi alan ve takipte olan olgularda ADC'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki etkinliği araştırmaktır.

Bu çalışmanın üçüncül amacı sıkça görülen hepatosellüler karsinomlu olgularda ADC'nin histopatolojik diferansiyasyon tahminindeki etkinliği ile Li-RADS sınıflamasına uyumunu araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Karaciğer parankimi endoderm, stroması ise mezoderm kaynaklıdır. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları 3. haftanın ortalarında ön bağırsağın kaudal parçasından (hepatik divertikül) gelişmeye başlarlar. Hızlı çoğalan hücrelerin oluşturduğu bu bölge, perikardiyal kavite ve yolk sak arasındaki mezodermal tabakadan oluşan transvers septumu penetre etmeye başlarlar. Hepatik hücre kümeleri septumu penetre ederken bir yandan da hepatik divertikül ile önbarsak (duodenum) arasındaki bağlantı daralarak safra kanalını oluşturur. Safra kanalından safra kesesini ve sistik kanalı oluşturmak üzere küçük bir ventral kabarıklık gelişir. Gelişme süreci devam ederken, karaciğerin epitelyal hücre kordonları parankimi ve safra kanallarının döşeyici epitelini oluşturur. Hematopoetik hücreler, bağ dokusu hücreleri ve Kupffer hücreleri ise transvers septumun mezodermal hücrelerinden gelişirler (1, 2).

Hızlı büyümesi sonucu karaciğer abdominal kaviteye doğru uzanır. Transvers septumun mezodermi, batin ön duvarı ve karaciğer arasında incelişil gerilerek falsiform ligamenti oluşturur. Umblikal ven septumun mezodermi içerisinde ve falsiform ligamentin serbest kaudal kenarı içinde yer alır. Benzer şekilde karaciğer ve ön barsak arasındaki septum mezodermi de gerilir, membranöz hale geçer ve omentum minusu oluşturur (gastrohepatik ve hepatikoduodenal ligamentler). Omentum minusun serbest kenarında safra kanalı, portal ven ve hepatik arter bulunur. Karaciğer yüzeyindeki mezoderm kranial yüzeyi dışında visseral peritona dönüşür. Bu bölümü transvers septumun kalan kısmı ile direkt ilişki içindedir ve periton ile asla örtülmez; karaciğerin çıplak alanı (“bare area”) adını alır (2).

Gelişimin 10. haftasında karaciğerin ağırlığı tüm vücut ağırlığının %10’u kadardır. Sinüzoidler içerisindeki eritrosit ve lökosit üreten hücre kümeleri sayesinde hematopoetik fonksiyona katılır. Doğuma kadar bu fonksiyonu giderek azalır; ağırlığı da bu dönemde vücut ağırlığının %5’i düzeyine iner. Safra üretimi 12. haftada hepatik hücreler tarafından başlatılır. Bu sırada safra kesesi ve sistik kanal oluşmuştur. Sistik kanal hepatik kanal ile birleşip safra kanalını oluşturur ve böylece safra gastrointestinal trakta ulaşır (2).

2.2. Histoloji

Karaciğer sindirim sisteminden emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer bölümlerinin kullanımı için depolandığı vücudun en büyük organı ve bezidir. Karaciğere ulaşan kanın %70-80 kadarı portal ven ile geri kalanı ise hepatik arter yolu ile gelir. Karaciğer ince bağ dokusundan bir kapsül (Glisson kapsülü) ile sarıdır. Hilusta kalınlaşan kapsül, portal ven, hepatik arter, sağ ve sol hepatik duktusları çevreler. Temel fonksiyonel ünite olan lobüller içerisinde radial olarak yerleşmiş hepatositler polihedral şekilli, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Lobüller 0,7 x 2 mm boyutunda olup köşelerinde portal boşluklar, santralinde ise santral ven bulunur. Portal boşluklar içerisinde portal ven ve hepatik arter dalları ile safra kanallıkları yer alır. Lobül içerisinde hücre kordonları arasında, kapillerlerin oluşturduğu sinüzoidler bulunur. Sinüzoidler lobülün periferinden başlayıp portal ven ve hepatik arter dalları ile beslenirler ve santrale doğru ilerleyip santral vene dökülürler. Sinüzoidler içerisinde yaşlı eritrositleri ve hemoglobini metabolize eden özelleşmiş makrofaj hücreleri (Kupffer hücreleri) de yer alır. Sinüzoid endoteli ile hepatositler arasında Disse mesafeleri vardır. Yağ depolayan Ito hücreleri burada yerleşmiştir (3).

2.3. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer sağ üst kadranda yerleşimli, batin içindeki en büyük visceral organdır. Diyafragma, vena cava inferior ve safra kesesi çukuru ile direk teması olan çıplak alanlar dışında periton ile sarıdır. Diyafragma tarafından toraks boşluğundan ayrılır. Klasik olarak falsiform ligament tarafından sağ ve sol loblarına ayrılarak incelenir. Sağ lobunun altında önden arkaya doğru kolonun hepatik fleksurası ve sağ böbrek bulunur. Bu yapıların medialinde safra kesesi ve posteriorunda duodenum yer alır. Sol lobun alt yüzüne midenin küçük kurvaturu ve ön yüzü komşudur.

Karaciğerde lezyon lokalizasyonunu daha iyi tanımlayabilmek adına segmental anatomi tanımlanmıştır. Healey ve Schroy (1953) karaciğerde ilk kez safra kanalları ve hepatik arter dallarına göre ayırmaya dayalı sınıflama önermişlerdir (4). Gole Smith ve Woodburne 1957'de hepatik ven dağılımına göre, Couinoud 1957'de, Bismuth 1982'de hepatik ven ve portal ven dağılımına göre karaciğer segment ve subsegmentlerini tariflemişlerdir (5). Karaciğer segment terminolojisi yıllar içinde değişmiştir. 1965'te

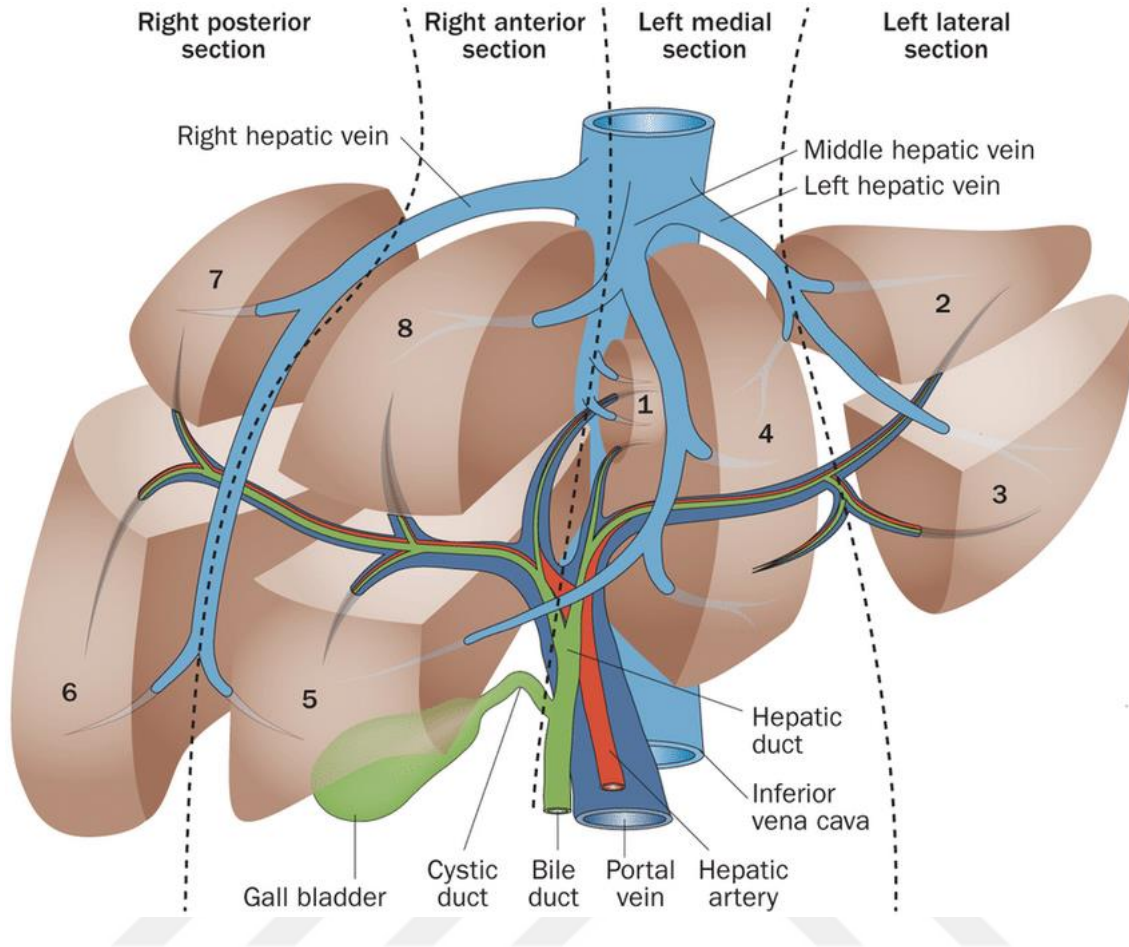
Sekizinci Uluslararası Federal Anatomi Kongre'sinde (FCAT) Healey ve Schroy'un sınıflaması tercih edilirken, 1998'de Couinaud'un sınıflaması önerilmiştir (6). Günümüzde halen Couinaud sınıflaması kullanılmakta olup Bismuth sınıflamasında farklı olarak segment 4, superior (segment 4a) ve inferior (segment 4b) olarak ikiye ayrılmıştır (**Tablo I**).

Tablo I. Karaciğer Sınıflamasının Özeti

Part	Sınıflama									
	Healey ve Schroy (1953)		Goldsmith ve Woodburne (1957)		Couinaud (1957)		Bismuth (1982)		FCAT (1998)	
	Segment	Subsegment	Segment	Subsegment	Sektör	Segment	Sektör	Segment	Sektör	Segment
Dorsal	kaudat	sağ	kaudat		kaudat	I	kaudat	I	kaudat	posterior,I
		sol								
Sol	lateral	superior	lateral	superior	lateral	II	posterior	II	lateral	posterior,II
		inferior		inferior		III		III		anterior,III
	medial	superior	medial	superior	paramedian	IV	anterior	IVa, IVb	medial	medial,IV
		inferior		inferior						
Sağ	anterior	inferior	anterior	inferior	paramedian	V	anteromedial	V	medial	anterior,V
		superior		superior		VIII		VIII		posterior,VIII
	posterior	inferior	posterior	inferior	lateral	VI	posterolateral	VI	lateral	anterior,VI
		superior		superior		VII		VII		posterior,VII

Couinaud sınıflaması göre karaciğer birbirinden bağımsız 8 fonksiyonel segmente ayrılır (5). Her bir segmentin santralinde portal ven, hepatik arter ve safra kanalı bulunur. Vasküler drenaj her bir segmentin periferindeki hepatik venler aracılığı ile olur. Sağ hepatik ven sağ lobu anterior ve posterior segmentlere ayırır. Orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır ve bu düzlem inferior vena kavadan safra kesesi fossasına uzanır. Sol hepatik ven sol lobu medial ve lateral segmentlere ayırır. Portal ven karaciğeri üst ve alt segmentlere ayırır. Sağ ve sol portal venler her bir segmentin ortasına denk gelecek şekilde superior ve inferiora dallanır (7, 8). Segmentlerin numaralandırılması saat yönüne göre yapılır. Segment 1 (kaudat lob) posterior yerleşimlidir (**Şekil 1**).

Portal hilus karaciğerin alt yüzeyinde olup içerisinde sağ ve sol hepatik kanallar, hepatik arterin sağ ve sol dalı, portal ven, sempatik ve parasempatik sinir lifleri ve lenf nodları bulunur.



Kaynak: <https://julianchoi.com.au/liver>

Şekil 1. Couinaud Sınıflamasına Göre Karaciğer Segmentleri

2.3.1. Karaciğerin Peritoneal Ligamentleri

Falsiform ligament peritonun iki tabakalı bir katlantısı olup, karaciğerden umblikusa doğru uzanır, öne ve üst yüzeye doğru uzanırken ikiye ayrılır. Sağdaki katman koronar ligamentin üst bölümünü, soldaki katman ise sol triangular ligamentin üst bölümünü oluşturur. Koronar ligamentin sağa uzanan kısmı sağ triangular ligament olarak da bilinir. Koronar ligament karaciğerin peritonsuz çıplak yüzünü çevreler. Falsiform ligamentin orak şeklindeki serbest kenarı ligamentum teresi içerir ki, bu da içinde umblikal veni barındırır. İntrauterin dönemde umblikal ven ile karaciğere gelen oksijenize kan duktus venozus ile vena kava inferiora katılır. Doğumda kapanan duktus venozus fibröz bir bant haline gelir ve ligamentum venozum adını alır (9).

2.3.2. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğere gelen kanın yaklaşık %30'u hepatik arter yolu ile gelir. Hepatik arter çölyak trunkusun bir dalıdır ve portal hilusta sağ ve sol terminal dallarına ayrılır (9). Hepatik arter tekrarlayan dallanmalar ile interlobüler arterleri oluşturur. İnterlobüler arterlerin bir kısmı portal yapıları beslerken; bir kısmı da direkt olarak sinüzoidlere dökülen arteriollerini oluşturur (3, 9).

Portal ven gastrointestinal sistemden emilmiş olan venöz kanı karaciğere getirir. Superior ve inferior mezenterik venler ile splenik venin birleşmesinden oluşmuştur. Portal hilusta ayrılan sağ ve sol ana dallar tekrarlayan dallanmalar ile interlobüler dalları ve sinüzoidlere dökülen venülleri oluşturur. Sinüzoidler lobüllerin merkezine doğru bir araya gelerek santral venleri oluşturur. Santral venler birleşip sublobüler venleri ve bunlar da daha sonra hepatik venleri oluşturup vena kava inferiora dökülürler (3, 9).

Karaciğer tüm vücuttaki lenf sıvısının 1/3 – 1/2 kadarını üretir. Lenf damarları karaciğeri terk ederek portal hilustaki lenf nodlarına dökülürler. Bu lenf nodlarının efferent lenfatikleri çölyak nodlara drene olur. Az sayıdaki lenfatik ise karaciğerin peritonsuz yüzeyinden diyaframı geçerek arka mediasten lenf nodlarına drene olur (9).

2.3.3. Safra Sistemi Anatomisi

Safra karaciğer hücreleri tarafından salgılanıp, safra kesesi içinde depolanır ve yoğunlaştırılır. Safra kanalları ile duodenuma ulaştırılır. En küçük safra kanalları portal boşluklarda bulunan interlobüler duktuslardır. İnterlobüler duktuslar birbirleri ile birleşip daha geniş duktusları ve onlar da portal hilusta sağ ve sol hepatik duktusları oluştururlar. Sağ ve sol hepatik duktuslar portal hilusta birleşip ortak hepatik duktusu oluşturur. Yaklaşık 4 cm uzunlukta olan ortak hepatik duktus, sistik kanal ile birleşip ana safra kanalını (koledok) oluşturur. Koledok genellikle pankreatik kanal ile birleşip duodenumun ikinci parçasının medial yüzünde sonlanır (9).

2.3.4. Karaciğerin Sinirleri

Karaciğer esas olarak çölyak pleksustaki sempatik ve parasempatik sinirler tarafından innerve edilir. Ayrıca vagal trunkusun da direkt olarak karaciğere ulaşan büyük bir dalı vardır (9).

2.4. Karaciğerin Görevleri

Hepatositlerin hem endokrin hem de egzokrin fonksiyonları vardır. Ayrıca birçok maddenin sentezinde, depolanmasında, taşınmasında ve detoksifiye edilmesinde rol alır. Başta albumin olmak üzere protrombin, fibrinojen ve lipoprotein gibi kan proteinlerinin sentezlenmesi ve salgılanmasından sorumludur. Lipid ve karbonhidratları trigliserid ve glikojen şeklinde depolayarak açlık dönemlerinde vücudun enerji ihtiyacını karşılar (3, 10).

Portal kan akımı ile organizmaya giren maddelerin oksidasyon, redüksiyon ve konjugasyon gibi biyokimyasal işlemlerle organizmaya zarar vermeyecek şekle dönüştürülmesini sağlar (10). Salgıladığı safra ile lipid sindiriminde rol alır. Lipid ve aminoasitleri glukoneogenez yolu ile glukoza çevirir. Aminoasit deaminasyonu ile üre üretiminde görev yapar (3).

2.5. Karaciğer Kitleleri

2.5.1. Karaciğer Benign Tümörleri

Karaciğer arteriyal ve portal sistemden getireni ve hepatik venöz sistemden götüreni ile vasküler açıdan oldukça zengin bir organdır. Karaciğerde birçok hücre tipi vardır. Hepatositler, biliyer epitel, vasküler endotel, Kupffer hücreleri, İto hücreleri, lenfoid hücreler ve nöroendokrin hücreler karaciğerde bulunan hücre tipleridir (11). Bunların hepsinden malign ya da benign tümörler gelişebilir. Benign lezyonların görülme sıklığı malign lezyonlardan daha fazla olmakla birlikte aynı karaciğerde hem malign ve hem de benign lezyon birlikte yer alabilmektedir.

Benign kitleler aşırı hücre ya da doku büyümesi sonucu gelişen lezyonlardır. Karaciğer dışına yayılım riskleri yoktur. Benign doğaya sahip lezyonlar genellikle asemptomatik olmaları nedeni ile tesadüfen saptanmasına karşın kitlenin artan boyutu ve olası komplikasyonları nadiren farklı semptomlara sebep olabilir. Bu kitle lezyonlarında

tedavi seçenekleri hastanın tanısına bağlı olarak takipten cerrahi girişime kadar geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Tedavide seçilecek yöntem için radyolojik bulgular önem arz ettiğinden tanısal radyolojiye büyük sorumluluk düşmektedir.

2.5.1.1. Hemanjiom

En sık görülen benign hepatik tümördür. Otopsi serilerinde %1-20 civarı insidansı mevcuttur (12-14). Kadınlarda beş kat daha fazla görülür (12, 13). Sıklıkla asemptomatik olup, tesadüfen saptanırlar. Ancak dev hemanjiomlar nadiren rüptür ve intraperitoneal kanamaya yol açabilirler (12, 15). Büyük lezyonu olanlarda bazen disemine intravasküler koagülopati, hipofibrinojenemi ve trombositopeni ile karakterize Kasabach-Meritt sendromu gelişebilir (13, 16).

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup morfolojik olarak bağ doku ile ayrılan vasküler yumak görünümündedir (12, 17). Bazı hemanjiomlar hormon reseptörü içerdiğinden gebelik, oral kontraseptif kullanımı, androjen tedavisi ve puberte dönemi gibi durumlarda büyüyebilir. Büyümesi hiperplazi ya da hipertrofiden çok vasküler ektazi nedeniyle olur. İyi sınırlı lezyonlar olup, genellikle sağ lobda ve subkapsüler yerleşimlidir (13). Boyut ve görünümleri çeşitlilik gösteren hemanjiomların başlıca tipleri şunlardır;

Tipik (kavernöz) karaciğer hemanjiomu (en sık)

Atipik karaciğer hemanjiomları:

- Dev hemanjiom
- Hızlı dolum (“flash filling”) hemanjiom
- Yavaş dolum hemanjiom
- Kalsifikasyon içeren hemanjiom
- Hiyalinize/skleroza hemanjiom

Diğer nadir hemanjiom görünümleri:

- Kapsüler retraksiyon gösteren hemanjiom
- Çevresel nodüler hiperplazili hemanjiom
- Yağ infiltrasyonu içeren hemanjiom
- Pedinküllü hemanjiom
- Kistik hemanjiom
- Sıvı – sıvı seviyelenmesi içeren hemanjiom

Tipik hemanjiomun görüntüleme bulguları karakteristiktir. US görünümü iyi sınırlı, lobule, homojen, hiperekoik kitle şeklindedir (13, 16). Hiperekojenitenin nedeni vasküler yumağı oluşturan damarların endotel tabakasıdır. Ultrason görüntüsü tipik olmakla birlikte hemanjioma özgü olmadığından bazen karakterizasyon açısından diğer kesitsel yöntemlere gerek duyulmaktadır.

BT’de dinamik çalışma ile genellikle tanı konur. Kontrastsız BT’de hipodens olarak görülür. Erken arteriyel fazda periferik, devamsız, globüler tarzda boyanır ve zamanla santrale doğru boyanma devam eder (18, 19) . Geç faz görüntülerde lezyon içinde kontrast madde birikimi olur (12, 13).

MRG en tanımlayıcı tetkik olup duyarlılığı %85, özgüllüğü %95 düzeyindedir. T2-A görüntülerde belirgin hiperintens sinyal görülür (20, 21). Bu hiperintensite uzun eko zamanlı (>160 ms) ağır T2-A görüntülerde sebat eder. Hemanjiomların uzun T2 relaksasyon zamanı çoğu olguda metastazlardan ayırım yapılmasına olanak verir (22, 23). T2 relaksasyon zamanı kitledeki endotel hücrelerinin sayısı ile ters orantılı ve yavaş akan kan ile dolu vasküler boşlukların boyutuyla doğru orantılıdır (24). Dev hemanjiomlarda (en azından bir boyutu 6 cm’nin üzerinde olan lezyonlar) T1-A ve T2-A görüntülerde izlenen heterojen sinyal intensitesi karma yapısını gösterir (25). Heterojen sinyal kitle içi hemoraji, tromboz, hiyalinizasyon, likefaksiyon ve miksoid dejenerasyonlarla ilgilidir (25-27). Gadolinyumlu dinamik MRG’de üç tip kontrastlanma paterni tanımlanmıştır; erken homojen kontrastlanma (patern 1), periferik kontrast tutulumu ve santrale doğru kontrastlanmanın ilerlemesi (patern 2) ve periferik nodüler tarzda kontrast tutulumu ve santrale doğru kontrastlanmanın ilerlemesi fakat santral hipointensitenin sebat etmesi (patern 3). Patern 2 hemanjiomlarda en sık gözlenendir. Orta boyutlu lezyonların (1,5-5 cm) üçte ikisi patern 2 kontrastlanma gösterir ve lezyonların üçte biri patern 3 kontrastlanma gösterir (20). Büyük lezyonların çoğu (>5cm) patern 3 kontrastlanma gösterir (21, 20). Kontrastlanma paterni vasküler boşluğun büyüklüğüne bağlı olduğu gibi, lezyonun boyutuna, intratümöral fibrozis, hemoraji veya tromboz varlığına ve muhtemelen hastanın dolaşım durumuna bağlıdır (17, 28).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; kavernöz hemanjiom b:0 değerinde parlak olarak izlenmekte olup, b değeri yükseldikçe lezyon sinyalindeki parlaklık devam etmektedir. ADC görüntüsünde de difüzyon kısıtlaması mevcut değildir. Normal karaciğer

dokusunda ADC değeri kaynaklarda 0,70-1,30 arasında değişmektedir. Hemanjiomdaki değeri 1,90-2,90 arasında bulunmuştur (29, 30).

SPECT incelemesi, teknesyum işaretli eritrosit kullanılarak yapılır ve iki cm'den büyük ve yüzeye yakın lezyonlarda MRG ile benzer başarısı vardır (31, 32).

Beş santimetreden küçük asemptomatik olgularda tedavi gerekmez. Altı aylık aralarla en az bir defa radyolojik takip yapılmalıdır (31). Dev hemanjiomu olanlar yakın izlemde tutulmalı; semptomatik veya komplike olan olgular tedavi edilmelidir (33). Kitlenin durumuna göre tedavi yöntemi değişebilir (32, 34).

2.5.1.2. Fokal Nodüler Hiperplazi

Kavernöz hemanjiomdan sonra ikinci sıklıkla görülen benign vasküler karaciğer kitlesidir. Genellikle 20-30 yaşları arasında genç bayanlarda görülürler. Erişkinlerde görülme oranı %3 olarak rapor edilmiştir (14). Fokal nodüler hiperplazi (FNH)'nin 2 tipi tanımlanmıştır; %80 klasik tip FNH ve %20 nonklasik tip FNH (35). FNH'nin intrauterin dönemde karaciğerdeki arteriovenöz malformasyondan veya vasküler bir yaralanmadan köken aldığı bildirilmektedir (35, 36). Oral kontraseptifler ile olan ilişkisi açık değildir. Kabul edilen görüşe göre, oral kontraseptifler FNH oluşumunu indüklemeyebilir, ancak mevcut tümörün büyümesini hızlandırır (16, 37). Son yıllarda steroidlerle birlikteliği de rapor edilmiştir (38). Lokal bir bölgede zenginleştirilmiş damar yapıları normal hepatik elementlerin gelişmesini stimüle eder. Lobule konturlu, iyi sınırlı tümör benzeri hipervasküler solid kitle, histolojik olarak anormal paternde hepatosit proliferasyonu, safra kanalları, Kuppfer hücreleri ve kan damarlarından oluşmaktadır (36). Çok sayıda hiperplastik hepatosit nodülleri santral fibröz skardan radyan ya da radyan olmayan fibröz septa ile ayrılmaktadır. Bu lezyonlar kapsüllüdür ve komşu karaciğerde basıya bağlı fibrozis nadirdir. Safra kanalları ve anormal genişlemiş arteriyel damarlar skar ve septa boyunca lezyonun santralinden periferik uzanır tarzda ön plandadır (39). Asemptomatik olmaları nedeni ile başka bir nedenle uygulanmakta olan radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanırlar. Bilinen komplikasyonu ve maligniteye dönüşme riski bulunmadığından herhangi bir tedavi gerekmemektedir. Boyutları değişken olup büyük boyuttaki kitleler nadiren çevre yapılara ve diafragma bası sonucu ağrıya neden olabilmektedir. Az sayıdaki semptomatik olgular nadiren tedavi gerektirirler.

Tipik FNH ultrasonda sıklıkla iyi gösterilemez. Tek bulgu normal karaciğer parankimine oranla hafif ekojenite değişikliğidir. Lezyon hafif hipoeoik, izoeoik veya hafif hiperekoik izlenebilir. Özellikle yağlı karaciğer zemininde gelişen lezyonlar çevresinde basılanmış parankim ve vasküler yapılara bağlı düşük ekojenitede halo gözlenebilir. Doppler US uygulamasında görülen artmış damarlanma tanı için faydalı olsa da tek başına US yeterli değildir (40).

BT’de pre-kontrast seride normal karaciğer dokusuna oranla izodens, hafif hipodens veya yağlı karaciğer zemininde hafif hiperdens olduklarından seçilmeleri zor olup kitle etkisi ve düşük dansiteli santral skar ile tanınabilirler. Nadiren santralde noktasal kalsifikasyon gösterebilirler (39). Kontrastlı incelemelerde arteriyel ve portal venöz faz olmak üzere bifazik çalışma esastır. Dinamik çalışmada FNH, erken dönemde zengin arteriyel kanlanmaya bağlı homojen hiperdens görünüm iken, portal ve geç fazda drenajı sağlayan geniş venlere bağlı kontrastın yıkanması sonucu izodens hale gelirler. Yine geç faz taramada sıklıkla kapsüler boyanma izlenmektedir. Tek başına arteriel faz taramasında hipervasküler doğası nedeni ile hasta gereksiz biyopsi veya cerrahiye gönderilebilir. Enjeksiyondan 2-5 dk. sonra santral skar kontrast tutabilir veya kapsülde ince şerit tarzında kontrast kalabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme, günümüzde uygulanmaya başlayan hepatositlere duyarlı hepatospesifik kontrast ajan uygulamaları ile FNH tanısında daha güvenilir bir modalite olarak kullanılmaktadır. MR’ın FNH tanısındaki duyarlılık ve özgünlük değerleri %70 ve %98 olarak rapor edilmiştir (41). FNH genel olarak prekontrast T1-A sekansında izo-hipointens, T2-A sekansında hafif hiper-izointens görülürken santral skar yine T2-A’da hiperintens sinyal gösterir. Paramanyetik kontrast ajan sonrası arteriel fazda homojen sinyal artışı, geç faz sekanslarda santral skar boyanması izlenmektedir. Hepatosellüler adenomdan farkı adenomdaki kontrastlanmanın daha düşük oluşu ve santral skar boyanmasının olmayışdır. MRG’yi diğer modalitelerden üstün kılan ve tanıda özgünlük yüzdesini arttıran çalışmalar organa spesifik kontrast uygulamalarıdır. 2000’li yılların başında bu amaçla kullanılmış olan Kuppfer hücrelerine duyarlı süperparamanyetik demiroksit (SPDO) veya manganer içeren kontrast ajanlar günümüzde önemini yitirmiştir. Günümüzde kullanılmakta olan ve özgünlüğü arttıran kontrast madde grubu hem hücreler arası ve hem de hepatositlere etkili olanlardır. Gadobutrol olarak bilinen bu kontrast

maddenin 20. Dakikada alınan hepatik faz görüntülerde hepatositlerde tutulması sonucu FNH parlak sinyalde izlenmektedir. Adenomda ise disfonksiyone hepatositler nedeni ile 20. dakikada sağlanan hepatik faz imajlarda kontrast hücre içine girememekte ve lezyon hipointens görünmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye; b:0 değerinde parlak olarak izlenmekte iken b değeri yükseldikçe lezyon sinyali düşmektedir. ADC haritasında difüzyon kısıtlaması mevcut değildir. ADC değeri 1,40-1,95 arasında değişmektedir (29, 30). Bu değer hepatik adenom içinde geçerli olduğundan FNH-hepatik adenom ayırıcı tanısında güvenirliliği düşüktür.

FNH radyolojik olarak bazen fibrolamellar hepatosellüler karsinom (HSK) ile karışabilir. Ancak HSK'nın fibröz skarı daha büyük ve egzantriktir. Fibröz bantlar geniştir ve kalsifikasyon daha sıktır (13, 15). Tanı konulamazsa biyopsi gereklidir. Asemptomatik olgular takip edilir. Semptomatikse ya da tanı kuşkulu ise rezeksiyon yapılır (42). Hasta gebe ise lezyonun büyüklüğü daha sık takip edilmelidir.

2.5.1.3. Hepatik Adenom & Adenomatosis

Hepatositlerin benign proliferasyonu ile ilişkili oldukça nadir görülen bir tümördür. Oral kontraseptif ve anabolik androjen kullanımıyla görülme sıklığında artış gözlenmiştir (12). Glikojen depo hastalığı bulunanlarda hepatik adenomların çoklu olmaya ve malign dönüşüm göstermeye eğilimleri vardır (43). Adenom genellikle soliter olup, iyi sınırlı ve kapsülsüzdür. Boyutları 1-15 cm arasında değişmektedir. Yağ, nekroz, hemoraji ve büyük subkapsüler damarlar sıklıkla görülür. Mikroskopik olarak normal hepatosit benzeri büyük hücre kümeleri ve aralarında genişlemiş sinüzoidlerden oluşur (13, 12). Sinüzoidleri arterler besler ve çok az bağ dokusu desteği olduğu için kanama eğilimi fazla olan bir tümördür (44). Arteriel hipervasküler özelliği ile hepatosellüler karsinomla karışabilmektedir. Nadiren adenom içerisinde az sayıda Kupffer hücresi bulunabilir (13). Safra kanalikülleri içermemesi ise FNH'den ayrımında yararlı olmaktadır (44).

Klinik olarak genellikle asemptomatik olmakla beraber büyük olanlar kitle etkisine bağlı ağrı, dolgunluk gibi semptomlar verebileceği gibi spontan rüptüre bağlı akut batın tablosuyla da karşımıza çıkabilir (45). Spontan rüptür ve malign transformasyon

riskleri nedeniyle tanı konulduktan sonra tedavi edilmelidir (44, 46). Beş cm'den küçük lezyonlarda östrojen kullanımı varsa kesilip takibe alınabilir (47).

Hepatik adenomatozis ise 10'dan fazla adenomun izlendiği farklı klinik özellikleri olan bir antitedir (48). Oral kontraseptiflerden bağımsızdır. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Serum alkalen fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz düzeyleri artmıştır. Rüptür, hemoraji ve malign transformasyon riski daha yüksektir (48). Histolojik ve radyolojik olarak klasik adenomlar ile benzerdir.

US görüntüleme bulguları değişken ve nonspesifiktir. Hipoekoik, hiperekoik ve karma eko paternleri sırasıyla, basit adenom, yağlı dejenerasyon veya hemoraji içeren adenom ve nekroz içeren adenomda görülebilir (49). Renkli doppler US incelemede periferik ve intra-tümöral artmış damarlanma görülebilir.

BT'de adenom sıklıkla hemoraji, nekroz ve yağ içeriğine bağlı olarak heterojendir. İdeal bir BT incelemesinde kontrastsız, arteriyel, portal venöz ve geç faz olmak üzere 4 fazlı çekim uygulanmaktadır. Ancak bu uygulama radyasyon dozunu arttırdığından pratikte arteriyel ve portal venöz faz taramaları tanı için yeterli görülmektedir. Kontrastsız görüntüler yağ, hemoraji ve olası kalsifikasyonu göstermede faydalı olmaktadır. Erken arteriyel dönemde sıklıkla periferik boyanır ve merkeze doğru boyanma devam eder. Portal ve geç fazda karaciğer ile izodens hale geçer (12, 44, 50).

MRG'de T1-A sekansta içerdiği yağ ve hepatosit-Kupffer hücre oranına bağlı olarak hiperintens, izointens veya hipointens, zemindeki hemoraji, kalsifikasyon ve nekroza bağlı heterojen görülebilir. Yağ dokusu yüksek adenomlar T1-A sekansta hiperintens izlenirken eski kanama ve nekroz içerenler hipointens kalmaktadır (44). T2-A sekanslarda ise normal karaciğer dokusuna oranla hafif hiperintens olarak izlenirler. Az sayıda lezyon hemoraji ve nekroza bağlı izo veya hipointens kalabilir. Gadolinium türevi kontrast madde sonrası dinamik çalışmalarda erken arteriyel fazda subkapsüler besleyici damarlar izlenir. Geç fazda Kupffer hücre düzeyindeki azalmaya bağlı SPIO tutulmuş gözlenmez. Buna bağlı olarak T2-A sekansta normal karaciğer dokusunda sinyal azaldığı halde adenom kontrast tutmayacağından hiperintens izlenir. Hepatospesifik kontrast madde uygulamasında 20.dakika hepatik faz imajlarda hepatik adenom fonksiyonel hepatosit

içermemesi nedeni ile hipointens kalmaktadır. Bu özellik FNH'den ayırımında önemli bir ölçüt olarak kullanılmaktadır.

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemeye; b:0 değerinde tüm karaciğer lezyonları gibi parlak olarak izlenmektedir. İçyapısındaki hemoraji ve nekroza bağlı olarak b değeri yükseldikçe lezyonda sinyal düşmekte, b:500 düzeyinde ise hipointens görünmektedir. ADC haritasında ise difüzyon kısıtlaması mevcut değildir (29, 30). Difüzyon kısıtlaması halinde adenom zemininde gelişmiş hepatosellüler karsinom akla gelmektedir. Bu yönü ile karakterizasyon açısından MRG'nin önemi ön plana çıkmaktadır.

2.5.1.4. İntrahepatik Safra Kanalı Adenomu

Benign, asemptomatik ve genelde tesadüfen saptanan bir kitledir (51). Genellikle iyi sınırlı, subkapsüler yerleşimli ve bir cm'den küçük kitlelerdir. Safra kanalikülleri, inflamatuvar hücreler ve fibrozis içerir. Radyolojik olarak nonspesifik görüntüleme bulguları olup histopatolojik analizi gereklidir.

2.5.1.5. Nodüler Rejeneratif Hiperplazi

Hiperplastik hepatositlerin oluşturduğu rejeneratif nodüller ile karakterize karaciğeri diffüz olarak tutan ve nadir görülen bir hastalıktır. Sirozdaki rejeneratif nodül ve FNH'den farklı bir entitedir (52). Literatürde nodüler transformasyon, nonsirotik nodülasyon ve parsiyel nodüler transformasyon gibi farklı isimlerle anılır.

Boyutları değişken, multiple, kümeleşmiş rejeneratif nodüllerden oluşmuştur. Makroskopik görünümü makronodüler siroza benzeyebilir (32). Histolojik olarak çok çekirdekli hepatositler ve sentrilobüler atrofi görülür (11).

Patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bir hipoteze göre primer bir vasküler olayın portal vende oklüzyona, sonuçta iskemi, atrofi ve hepatosit proliferasyonuna neden olduğu düşünülmüştür (53). Bir başka hipoteze göre ise preneoplastik bir patolojinin neden olduğu, bunun da hepatosit displazisi ve HSK prevalansını arttırdığı ileri sürülmüştür (54).

Genellikle orta yaş üzerinde görülür. Bir dizi sistemik hastalık ve ilaçlarla ilişkili bulunmuştur. Myeloproliferatif sendrom, lenfoproliferatif sendrom, Felty sendromu, kollajen vasküler ve romatolojik hastalıklar, steroid ve antineoplastik ilaçlar etiyojide

başlıca yer alır (45). Klinik olarak genellikle asemptomatik olup tesadüfen saptanırlar. Bazen ana portal vene bası sonucu portal hipertansiyon bulguları ile ortaya çıkabilir. Bazen de kolestatik semptomlar oluşabilir (55). Nadiren hepatik yetmezlik, karaciğer rüptürü veya malign transformasyon görülebilir (54).

Görüntüleme bulguları nonspesifiktir. US'de genellikle normal hepatik parankim görülürken bazen de iyi sınırlı hipoeoik veya izoeoik nodüller tespit edilebilir. Çok nadiren hiperekoik nodüller izlenebilir (56). BT'de izodens ya da hipodens görülebilir. Hemoraji ya da arterio-portal şant içeren kısımları hiperdens görülebilir (45). MRG bulguları üzerine çok az yayın vardır (56). T1'de hiperintens, T2'de izo/hipointens olarak tarif edilmiştir (57, 58). Perkütan iğne biyopsileri yalancı negatif sonuç verebildiğinden genellikle açık biyopsi gerekir. Asemptomatik ise tedavi gerekmez. Nadiren HSK gelişimi olabilir, bu yüzden takip edilmesi gereklidir.

2.5.1.6. Makrorejeneratif Nodül

Sirotik karaciğer ya da akut masif-submasif nekrotik karaciğerde, kalan parankimde oluşan kompanseuar lobüller hiperplazi zemininde gelişir. Klinik olarak önemi HSK'ya dönüşüm gösterebilmesidir. Değişik derecelerde atipi içerebilir; atipi yoksa tip 1; varsa tip 2 olarak gruplandırılır (12).

US ile nadiren saptanabilir (59). BT'de arteriyel ve portal fazlarda karaciğer ile izodensdir (60). MRG'de T1 özellikleri değişken olup T2'de hipointens görülür. Arteriyel fazda boyanmaz. Bunlar HSK'dan ayırımında önemlidir. HSK, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensdir ve arteriyel fazda güçlü kontrast tutulumu olur (59, 61). Makrorejeneratif nodül içinde HSK geliştiğinde, 'nodül içinde nodül' görünümü olur (62). Özellikle atipi içeren lezyonların rezeke edilmesi gereklidir.

2.5.1.7. Displastik Nodül

Sıklıkla sirotik karaciğer parankim zemininde oluşan displastik hepatosit orjinli nodüllerdir. Histolojik olarak düşük dereceli ya da yüksek dereceli olabilirler. Yüksek dereceli displastik nodüller küçük HSK odaklarından ayırt edilemeyebilir. MRG görünüm özellikleri ve kontrastlanma paternleri tipik değildir. Rejeneratif nodüller ile kesin ayrım

yapmak güçtür. T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olup, T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ya da izointens olabilirler.

2.5.1.8. Mezenkimal Hamartom

Nadir görülen benign bir lezyon olup, safra kanalları, immatür mezenkimal hücreler ve hepatositlerden oluşur (63). Gross patolojik incelemede kapsülsüz, solid ve kistik komponenti bulunan kitle olarak izlenir (51). Genellikle çocukluk döneminde tanı alır. Az sayıda olgu yetişkinlerde de rapor edilmiştir (64). Erkeklerde iki kat sıktır (51, 65). Sıklıkla sağ lobta görülür ve büyük boyutlara ulaşabilir (51). Klinik bulguları nonspesifiktir. Görüntüleme yöntemleri ile solid veya multikistik olarak görülebilir (66). Genellikle eksizyonel biyopsi ile tanı konur.

2.5.1.9. Lipomatöz Tümörler

Karaciğerde anjiomiyolipom (AML) veya lipom çok nadir görülen benign tümörlerdir. Görüntüleme yöntemleri ile lipomda uniform yağ içeriği gösterilirken, anjiomiyolipomda damar ve düz kas yapıları izlenir (67, 68). AML histolojik olarak yağ içeriğine göre mikst, lipomatöz ve miyomatöz olmak üzere 3 alt tipe ayrılır (69-71).

BT'de AML periferik vasküler bileşen içeren yumuşak doku ve -20 HU'dan daha düşük atenuasyon değerleri gösteren yağ olmak üzere 2 doku komponentinden oluşur. MRG sinyali tümör içi yağ miktarına göre değişmekle beraber sıklıkla T1-A görüntülerde hiperintens ve yağ baskılı T2-A görüntülerde ise yüksek yağ miktarına bağlı olarak belirgin sinyal kaybı gösterir (69-71).

Kontrastlı dinamik BT veya MRG'de gözlenen erken dönem boyanma AML'nin yağ içeren HSK'dan ayırımında kullanılabilir (69). AML'deki yağ dokusu çok iyi kanlandığından HSK'dan daha erken fazda kontrast tutarken, HSK'un yağ bileşeni hemen hemen avasküler olduğundan AML'ye kıyasla daha az kontrastlanma gösterir (69-71). Ancak, böbrek AML'sine kıyasla karaciğer AML'lerinin %50'si yüksek yağ içermez. Yağ içeriğindeki bu varyasyondan dolayı yağdan fakir karaciğer AML'lerini diğer karaciğer tümörlerinden ayırmak bazen güç olmaktadır (67).

2.5.1.10. İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör (İnflamatuvar Psödotümör)

İnflamatuvar psödotümör, fibrovasküler dokuların ve infiltratif kronik inflamatuvar hücrelerin proliferasyonu ile karakterize nadir görülen benign bir tümördür. Genellikle soliterdir ve genç erkeklerde daha fazla görülür (72). Gerçek sebebi bilinmese de enfeksiyöz ajanlar ve biliyer obstrüksiyon en olası sebepler olarak ileri sürülmektedir.

Klinik bulguları ateş, kilo kaybı ve sağ üst kadranda ağrısıdır. Laboratuvar bulguları ise lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve artmış C reaktif protein düzeyidir. İnflamatuvar psödotümörün prognozu genelde iyidir; spontan, konservatif tedavi veya cerrahi ile iyileşebilir.

MRG’de T1-T2 ağırlıklı görüntülerde hipo veya hiperintens görülebilir (72). Bununla beraber T2-AG’de hiperintens sinyal daha yaygın bir bulgudur. Kontrast madde tutulumu değişken olsa da iki farklı kontrastlanma paterni tanımlanmıştır. Periferik halkasal kontrastlanma gösteren hipovasküler kitle veya düzensiz, yoğun kontrastlanan ve hızlı wash-out gösteren kitle şeklinde görülür (72). Fibröz doku komponenti fazla olduğu için geç faz görüntülerde daha iyi görünür. Ancak, karaciğer metastazı ve periferik kolanjiyosellüler karsinom gibi fibrotik komponenti olan tümörlerde geç fazda kontrast tutulumu gösterdiğinden sadece BT görünümüyle ayırım yapmak güç olabilir. Lezyon gross incelemede ve görüntülemde her ne kadar malign bir karaciğer kitlesini taklit etse de, klinik bulgular ve hasta hikâyesi aktif inflamatuvar bir antiteyi işaret eder (73, 74).

2.5.1.11. Basit Karaciğer Kisti

Sık görülen ve genellikle tesadüfen saptanan benign lezyonlardır. Genellikle konjenital olup, embriyogenez sırasında anormal intrahepatik safra yollarında obstrüksiyonlar sonucu kistler oluşur. Patogeneze rağmen biliyer sistem ile çok nadiren bağlantı gösterirler ve seruma benzer bir sıvı içerikleri vardır (75). US prevalansı %5 olup, kadınlarda ve 5. dekatta daha sıktır (76). Beş cm’den büyük lezyonlar semptomatik hale geçebilir; kitle etkisi, ağrı, nadiren intrakistik kanama ve enfeksiyon görülebilir (77). US ile tanısı kolayca konur. BT ve MRG’de su ile benzer dansite ve intensiteye sahip olup, ince duvarlıdır ve septasyon içermez. Kontrast tutulumu görülmez (76). İntrakistik kanama olursa, T1 ve T2’de hiperintens sıvı-sıvı seviyelenmesi görülebilir.

Aseptomatik olgularda tedaviye gerek yoktur. Semptomatik olgularda US/BT eşliğinde perkütan aspirasyon ve skleroterapi yapılabilir. Biliyer sistemle ilişkili olduğu durumlarda ya da enfekte olduğunda cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır (78). Polikistik karaciğer hastalığı otozomal dominant geçişli olup, genellikle renal polikistik hastalık ile ilişkilidir. Genellikle aseptomatiktir. Ancak ileri olgularda hepatomegali, karaciğer yetmezliği, Budd-Chiari Sendromu gelişebilir (79).

2.5.1.12. Bilier Kistadenom

Bilier kistadenom nadir görülen, yavaş büyüyen multiloküle kistik benign bir tümördür. Genellikle intrahepatik yerleşimli olmakla birlikte nadiren ekstrahepatik lezyonlar da bildirilmiştir. Boyutları 1,5-35 cm arasında değişmekte olup ortalama 12 cm'dir (80). Sıklıkla orta yaş kadınlarda görülmektedir ve pre-malign lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Yavaş gelişmesine rağmen prekanseröz özelliği nedeni ile tedavi gerektirmektedir. Bu hastalarda malignite potansiyeli olduğundan görüntülerdeki maligniteyi destekleyen bulgulara dikkat etmek gereklidir. İnternal septasyonlar kistadenomlarda izlenebilirken kist içerisinde uzanan papiller yapılar ve solid komponent varlığı malignite yani kistadenokarsinom lehine bulgulardır. Kistadenokarsinomlu hastalar genellikle daha ileri yaştadır. Semptomlar kitlenin boyutları ile bağlantılıdır. Büyük kitlelerde ağrı ve tıkanma sarılığı gelişebilir. Mikroskopik olarak kist duvarı müsin üreten tek tabakalı hücrelerden oluşmaktadır. Tümör içindeki sıvı proteinöz, müsinöz, jelatinöz, pürülan veya hemorajik olabilir. Sıklıkla ovarian stromaya benzer doku ile kuşatılmış epitelial hücre tabakası ile sınırlanmış multiloküle kistlerden oluşmaktadır (81, 79).

US'de karaciğer içinde multiloküle, septasyon ve fibröz bantlar içeren lobule konturlu kistik yapılar şeklinde izlenir. BT'de iyi sınırlı kalın fibröz kapsüllü mural nodüller ve septalar içeren nadiren kapsülde kalsifikasyonu mevcut soliter kitle şeklinde izlenmektedir. Karsinom geliştiğinde pedinküllü nodüller, papiller projeksiyonlar izlenmektedir. MR karakteristikleri morfolojik bulgularla koreledir. Sıvı içeren kistik kitlelere özgü T1 ağırlıklı seride homojen hipointens, T2 ağırlıklı seride hiperintens multiloküle kitle şeklinde izlenirler. Post-kontrast T1'de septasyon ve ince kenar kontrastlanması göstermektedir. Kistik kitleler içinde kontrast tutan polipoid yapıların izlenmesi bilier kistadenokarsinom göstergesi olabilmektedir. Gerek bilier hamartomda ve

gerekse bilier kistadenomda kistik içeriğe bağılı olarak düşük b değeriinde parlak sinyale sahiptir ve ADC’de difüzyon kısıtlaması göstermeksizin parlak olarak izlenmektedir

Sadece görüntüleme özellikleriyle bilier kistadenom ve bilier kistadenokarsinom ayrımı yapılamaz fakat her iki lezyonun tedavisi cerrahi rezeksiyon olması nedeniyle böyle bir ayırım gerekli değildir.

2.5.1.13. Bilier Hamartom (Von Meyenburg Kompleksi)

Safra kanalı hamartomları, dezorganize safra kanalikül proliferasyonu ve fibrokollajenöz stromadan oluşan, benign ve nispeten sık görülen lezyonlardır (45). Otopsi serilerindeki insidansı yaklaşık %1-3 olarak rapor edilmiştir (82). Genellikle asemptomatik olup, görüntüleme sırasında tesadüfen saptanırlar. Karaciğer parankimi boyunca safra ağacı ile bağlantısı olmayan, boyutları 1-15 mm arasında değişen kistik nodüller olarak izlenmektedir.

US’de karaciğerin tüm segmentlerinde adeta milier dağılım gösteren, safra kanalları ile bağlantısı olmayan, safra kanallarında staza neden olmayan ve ortalama bir cm boyutlarında hipoeoik/aneikoik kistik yapılar şeklinde izlenirler.

Pre-kontrast BT kesitlerinde karaciğerin tüm loblarında 1,5 cm’den küçük çok sayıda hipodens nodüller izlenmektedir. Basit kistlerden farkı konturlarındaki hafif düzensizliktir. Post kontrast seride lezyonlarda opaklaşma gözlenmez. Bilier hamartomlar MR incelemede tüm karaciğerde çok sayıda T1-A sekansta hipointens, T2-A sekansta kuvvetli hiperintens küçük kistik lezyonlar şeklinde izlenirken MR kolanjiografi lezyonların safra ağacı ile ilişkisi olmadığını göstermede yardımcı olmaktadır. Malignite riski ya da herhangi bir komplikasyon riski mevcut olmayan bilier hamartomlar herhangi bir tedavi gerektirmemektedir. Klinik önemi metastazı veya mikroabseleri taklit edebilmesidir (83).

2.5.1.14. Caroli Hastalığı

Nadir görülen otozomal resesif geçişli gelişimsel bir bozukluk olup intrahepatik safra yollarında non-obstrüktif sakküler dilatasyonlarla karakterizedir. Polikistik böbrek hastalığı ile ilişkilidir (84). Rekürren ağrı, ateş ve bazen sarılık atakları gelişebilir. US ile

irregüler geniş duktuslar görüntülenebilir. Kontrastlı BT ve MRG’de dilate kanallar içerisinde yoğun boyanan portal ven dallarına bağlı ‘santral dot’ işareti görülür ve tipiktir (85). Dirençli kolanjit durumunda cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir.

2.5.1.16. Peliosis Hepatika

Nadir görülen benign bir lezyondur. Karaciğer, dalak, kemik iliği ve akciğeri tutabilir. Diffüz olarak tutulum yapar; kan dolu kistik boşluklar ile karakterizedir (86). Uzun süreli steroid, östrojen, tamoksifen, immünglobulin kullanımıyla ve hematolojik hastalıklar, enfeksiyonlar ve renal transplantasyonla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Değişik boyutlarda multiple kistik lezyonlar şeklinde görülür. Çok küçük lezyonlar ise bazen non-kistik veya diffüz hepatik tutulum olarak görüntülenebilir (86, 87).

2.5.1.17. İnfantil Hemanjioendotelyoma

İnfantil hemanjioendotelyoma (IH) çocukluk çağında karaciğerin üçüncü en sık gözlenen karaciğer tümörüdür (67, 68). Çoğu IH benign vasıfta olmasına rağmen var olan IH zemininden malign dönüşüm bildirilmiştir. IH’lerin birçoğu yaşamın ilk yılında büyümeye devam eder ve daha sonra kendiliğinden küçülmeye başlar (88, 89).

İnfantil hemanjioendotelyoma asemptomatik bireylerde insidental olarak rastlanabileceği gibi sağ üst kadranda büyüyen kitle ve karında distansiyon gibi bulgularla da presente olabilir. Tümörde yaygın arteriyo-venöz (AV) şantlar olduğu için periferik vasküler dirençte düşme gözlenir. Buna bağlı olarak organ perfüzyonunu devam ettirebilmek için kan hacmi ve kardiyak outputta artış gözlenir. İlerleyen dönemde bu değişiklikler yüksek debili kalp yetmezliğine sebep olur (88, 89). Kardiyak yan etkilere ek olarak IH içinde tuzaklanan trombositler sonucunda trombositopeni tablosu ve tüketim koagülopatisinin bir sebebi olan Kasabach–Merritt sendromu gözlenebilir (89).

US incelemede IH, hipo-hiperekojen alanlar içeren daha çok solid karakterde kompleks kitleler şeklinde gözlenir. Doppler US’de lezyonda belirgin AV şantlar mevcutsa karaciğerde artmış kan akımıyla belirginleşmiş damarlar gözlenebilir (88). BT incelemede IH normal karaciğer parankimine göre hipodens lezyonlar şeklinde gözlenir. Vakaların % 16-40’ında lezyon santral kesiminde hemoraji ya da kalsifikasyona bağlı heterojen hiperdens alanlar gözlenebilir (88). Kontrastlı BT’de boyanma şekli erişkinlerde gözlenen

büyük hemanjiomlar gibi periferik nodüler başlangıçlı olup progresif olarak artmaktadır. MRG’de T1-A görüntülerde hipointens, T2-A görüntülerde hiperintens olarak gözlenir. AV şantların varlığında T2A görüntülerde sinyalsiz alanlar gözlenebilir (88). Hemoraji, nekroz ve fibroze bağlı T1 ve T2-A görüntülerde heterojen kitle olarak gözlenir ve post kontrast T1-A görüntülerde kontrastlanma paterni BT’dekine benzerdir.

IH’de prognoz (özellikle bir yaş sonrasında spontan regresyon gösterenlerde) çoğu zaman mükemmeldir. Yine de bazı olgularda ciddi kalp yetmezliği görülebilir (89). Tedavi seçimi kalp yetmezliği, koagülopati ve AV şantların durumuna göre değişir.

2.5.2. Karaciğer Enfeksiyöz Kitleleri

Karaciğer pek çok sistemik enfeksiyöz hadiseden etkilenir. Pyojenik apse, hepatit ve granümatöz hastalıklar en sık görülendir. Bakteriyel ajanlar kan yoluyla, safradan komşuluk yoluyla ve travmalar sonucunda karaciğere ulaşabilir (90). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler enfektif lezyonların saptanmasında ve karakterize edilmesinde görüntülemenin önemini artırmıştır. İlâveten, görüntüleme rehberliğinde perkütan drenajlar apselerin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Buna karşın epidemiyolojik ve klinik bilgiler tanıya ulaşmada halen önemini korumaktadır (91).

2.5.2.1. Pyojenik Apseler

Akse çok sayıda ise enfeksiyon hematojen yolla, asendan kolanjit yoluyla veya nekrotik dokularda gelişen süperenfeksiyonlar nedeniyle olur (92, 93). Soliter apseler farklı bir gruptur ve genelde saptanabilen nedeni yoktur dolayısıyla kriptojenik kabul edilirler (94, 95). Olguların yarısında mikrobik ajan birden fazladır. En sık etken *Escherichia Coli* olmasına rağmen aerob ve anaerob birçok ajan etken olabilir (95, 96). Çoğu olguda apse safra yolu obstrüksiyonuna sekonder kolanjit sonucu gelişir (97). Karaciğer fonksiyon testleri spesifik değildir. Bilirübin, transaminaz yüksekliği ve albümin düşüklüğü görülebilir (92). Apseler tek ve değişken boyutlarda veya çok sayıda küçük odaklar şeklinde olabilir. Akse kavitesi genellikle multiloküle görünümde, pürülan materyalle dolu ve sert fibröz bir kapsülle çevrilidir. Mikroskopide evreye bağlı olarak içerisinde süpürasyon, likefaksiyon, fibrinopürülan debris ve fibröz doku olabilir. Kenarlarında kronik enflamatuvar infiltrasyon görülür; epiteloid makrofajlar, lenfositler, nötrofiller,

eozinofillerle çevrilidir (98). Apse iki cm'den küçükse mikroapse olarak adlandırılır. Mikroapseler immünsüpre hastalarda fungal apseler gibi dağınık ya da birleşme eğiliminde olabilir (99, 100). Diffüz milier tarzda dağılım gösteren mikroapseler, septik hastalarda genellikle stafilokok sebebiyle oluşur ki bu durumda eş zamanlı dalak tutulumu da görülebilir. Mikroapseler US'de hipoekoik nodüler lezyon ya da fokal eko değişikliği şeklinde, BT'de ise küçük, iyi sınırlı, hipodens lezyonlar çevresinde zayıf halkasal kontrastlanma ve ödem şeklinde görülebilir. Bu bulgular kistten ayrımı sağlar. Büyük apselerin US ve BT görünümü değişkendir (100, 101). US'de değişik düzeyde internal eko ve debris içeren heterojen görünüme sahiptir. Lezyonda hava ekojen, arkasında akustik gölge ya da reverberasyon artefaktı veren bir alan olarak görülür (102). BT'de değerlendirme için kontrast gereklidir. Büyük apseler BT'de hipodens, iyi sınırlı, uniloküler ya da irregüler konturlu, septalı karmaşık kitleler olarak görülebilir ve diğer tümörlerden ayrımı bazen güç olabilir (103, 104). MRG'de proteinöz içeriğe göre sinyali değişkendir. Lezyon çevresinde ödem T2'de artmış sinyalle karakterizedir (91). BT ve MR'da benzer tarzda periferik halkasal kontrastlanma görülür (105, 106).

2.5.2.2. Amip Apsesi

Etken olan *Entamoeba Histolytica* dünyada endemik ve yaygındır. Karaciğer absesi en sık (%8,5) kolon dışı komplikasyonudur (107, 108). Trofozoidler portal venöz dolaşıma geçip karaciğer parakimini invaze ederler. Büyük oranda (%85) soliter olup, genellikle sağ lobe tutar. Pyojenik etkenlere göre daha akut seyirlidir. Klinikte yüksek ateş, sağ üst kadranda ağrısı ve diyare görülür. Hastalarda genellikle endemik bölgeye seyahat öyküsü vardır (109). Akut dönemde serolojik testler negatif olabileceği gibi daha önce geçirmiş hastalarda pozitif de olabilir. Medikal tedavi çoğu zaman yeterlidir (107, 109).

US ve BT apseyi saptanmada çok etkindir fakat çoğu olguda amip-pyojenik ayrımı güçtür. Epidemiyolojik, klinik bulgular ve serolojik testlerle tanı desteklenir (94). US'de görünümü düşük düzeyde internal ekolar içeren hipoekoik kitle şeklindedir. Belirgin duvar ekosu yoktur. Yuvarlak veya oval şekilli olup kapsüle yakın yerleşimlidir. Pyojenik apse ile karşılaştırıldığında daha yuvarlak ya da oval olma eğilimindedir (110-112). BT görünümü değişkendir ve spesifik değildir. Kontrastlı BT'de yuvarlak, iyi sınırlı, kompleks sıvı içeriği görülür (113). Çevresinde 3-15 mm arasında kontrastlanan duvar ve ödem sıktır. Bu bulgular karakteristik kabul edilir. Apse kavitesi ince septalar, sıvı-debris

seviyelenmesi gösterebilir. Hava ve hemoraji nadirdir (114). Sağ hemitoraksta plevral sıvı, göğüs duvarı, plevra, perikard, komşu organ tutulumu gibi ekstrahepatik tutulumlar nispeten sıktır (115). MRG’de iyi sınırlı görünümde olup T1-A hipointens, T2-A görüntülerde hiperintensdir. Olguların yarısında lezyon çevresinde T2 hiperintens ödem görülür (79). Tedaviden sonra ise lezyon T2’de homojen hipointens olur (116, 117).

2.5.2.3. Ekinokokus Granülozus Kistleri (Kist Hidatik)

Ciddi ve yaygın bir parazitik hastalıktır. Akdeniz bölgesi ve koyun yetiştiriciliği olan bölgelerde sıktır (79). İnsanda hastalık, parazit yumurtalarının kontamine gıdalar aracılığıyla oral yoldan alımı ile oluşur. Embriyo barsaktan portal ven yoluyla karaciğere ulaşır ve çoğu filtre edilerek etkisiz hale getirilir. Kalanlar ise küçük kistlere dönüşüp büyümeye başlar. Laboratuvarda eozinofili görülebilir. Seroloji olguların %25’inde pozitifdir (94, 79). Histolojik olarak hidatik kist üç katmandan oluşur. En dışta komprese ve fibrotik karaciğer dokusundan oluşan perikist, altında germinatif tabaka yani endokist ve en içte ise ince membran şeklinde ektokist bulunur (79).

US’de görünümü basit kistten solid psödotümöre kadar değişkendir. Bulgular hastalığın evresine göre değişir. BT’de genellikle iyi sınırlı, duvarı seçilebilen hipodens lezyon olarak görülür. Yarısında kalsifikasyon, %75’inde kız veziküller bulunur (79). MRG perikist, matriks, hidatik kumu, kız vezikülleri göstermede en iyi yöntemdir. Perikist fibrozis ve kalsifikasyon nedeniyle T1 ve T2’de hipointensdir. Hidatik matriks T1’de hipo, T2’de belirgin hiperintensdir (118). Görüntülemeye tamamen kalsifikasyon olmadıkça ölü kistten bahsedilemez (119). US’de kist duvarı hipoekoik bir tabaka ile ayrılan, çift ekojenik tabaka olarak görülür (120). Kist içinde hasta hareketiyle yer değiştiren ekojenik hidatik kum adı verilen ekojeniteler görülebilir (121). Endokist basınç azalması, travma, tedavi yanıtı, dejenerasyon gibi nedenlerle perikistten ayrılabilir. Tamamen ayrılırsa ultrasonografik nilüfer çiçeği bulgusu adı verilir. US, membran, septa ve hidatik kumu değerlendirmede duyarlıdır (120, 122). Multiveziküler kist, septalarla ayrılmış bal peteği görünümünde izlenir. Kist içindeki septalar kız veziküllerin duvarıdır. Kız veziküller kist içinde kist şeklinde görülür. Kız veziküller hidatik matriks tarafından ayrılırsa araba tekerleği görünümü ortaya çıkar. Matriks, içerisinde kız veziküllerin membranları, skoleks ve hidatik kum bulunan sıvıdır (120, 123). Matriks kistin içini tamamen doldurursa miks ekojenik bir görünüm alır ve solid kitleleri taklit eder (122-124). Solid kitleden ayırım

önemlidir, bu durumda kız vezikül ve membran varlığının araştırılması gerekir (125). Kalsifikasyon duvarda görülür ancak matrikste de olabilir. Kist duvarı yoğun kalsifiye olduğunda yalnızca anterior duvar ve akustik gölgesi görülür (124). Kist duvarında parsiyel kalsifikasyon kistin ölü olduğu anlamına gelmez (122-126). Kistlerin US görünümünü için 5 tip tanımlanmıştır. Tip 1 hidatik kist iyi sınırlı, anekoik görünümde olup basit kiste benzerdir. Tip 2 kist kum içeriğine bağlı yüzen ekojeniteler barındıran anekoik yapıda, tip 3 kist kız veziküller içeren multiseptalı kist ve arasında ekojenik material (karakteristik kabul edilir) barındıran yapıda, tip 4 kist içinde hareketli ve ayrılmış membran barındıran yapıda, tip 5 kist ise kalsifiye kitle şeklinde görülür (127). BT ve MRG ile değerlendirmeye genellikle ihtiyaç duyulmaz ancak duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. US bulguları kesitsel yöntemlerde de rahatça gözlenir. Komplikasyon şüphesi yoksa kontrast madde gerekli değildir (128). Kalsifikasyon ve septalar BT’de kolayca görülür. Kontrastsız BT’de kalsifikasyon yok iken bile kist duvarı hiperdenstir. Ayrılmış membran sıvı içinde lineer bir yapı şeklindedir. T2 ağırlıklı MRG’de kist periferinde hipointens rim karakteristik bulgu kabul edilir (129).

Komplikasyonları içerisinde öncelikle rüptür vardır. Safra yolu veya vücut boşluğuna açılabilir (130). Bunun dışında bası ve süperenfeksiyon gelişebilir (131). Görüntüleme rehberliğinde perkütan tedavi uygun olgularda yüksek başarı (%90), düşük komplikasyon ve nüks oranıyla uygulanabilmektedir (132).

2.5.2.4. *Ekinokokus Multilokülaris*

Daha nadir görülen multilokülaris ve alveolar form ekinokok enfeksiyonlarından sorumludur (133). Konakçı tilkilerdir, daha az sıklıkla kedi ve köpeklerdir. Bulaşma yolu benzerdir. Etken çok sayıda alveole benzeyen kist üretir. Büyüdükçe santalinde nekroz gelişir ve çevresi canlı veziküllerle çevrilidir (133). En sık karaciğer tutulur (%90). Tek ya da birden fazla olabilir ve sağ lob tutulumu sıktır.

US’de görünümü dolu fırtınasına (“hailstorm”) benzetilir. İrregüler ve sınırları seçilmeyen çok sayıda ekojenik nodül görülür (134). BT ve MRG’de irregüler, kötü sınırlı, tutulan segment boyunca dağılmış lezyonlar şeklindedir. BT’de hipodens, MRG’de T2 serilerde hiperintensirler. Metastaz ve pyojenik apseleri taklit edebilir. Lezyonlar hipovasküler olup kontrast sonrası zayıf kontrastlanır ya da hiç kontrastlanmazlar. Geç

dönemde santral kalsifikasyon görülebilir. Olguların yarısında hiler infiltrasyon gelişir. Bunun sonucunda intrahepatik safra yolu genişlemesi, tutulan segmentlerde atrofi görülür (133). Tedavisi lezyonun parsiyel hepatektomiyle çıkarılmasıdır (134, 135).

2.5.2.5. Tüberküloz

Tüm dünyada çok yaygındır. Miliyer ya da lokal formda tutulabilir. Karaciğer tutulumunda farklı yollar söz konusudur (miliyer, lokal, tübüler, hepatobiliyer form gibi) (136). Miliyer daha yaygındır, olguların %80-100'ünde otopside karaciğer ve dalak tutulumu görülür (137).

Görüntülemelerde miliyer tüberküloz genellikle saptanamaz ve bazen tek bulgu hepatomegali olabilir. BT'de hipodens lezyonlar görülebilir ve spesifik değildir. İyileşme döneminde kalsifikasyonlar görülebilir (104). Tüberkülomlar US'de hipoekoiktir ancak hiperekoik formunda tanımlanmıştır (136, 138, 139). MRG'de T1'de hipo, T2'de izo ya da hipointenstir. Görüntüleme spesifik olmadığından tüberküloz şüpheli olgularda biyopsi gereklidir (140).

2.5.2.6. Şistozomiazis

Akut formu endemik bölgeye seyahat edenler için risktir. Barsakta yaşar ve yumurtalar portal ven yoluyla karaciğere ulaşır. Enflamatuvar reaksiyon ile birlikte granülomatöz yanıtı yol açar ve sonuçta fibrozise bağlı presinüzoidal hipertansiyon gelişir. Kronik dönemde ise sirozla sonuçlanır ve hepatosellüler kanser gelişme riski mevcuttur (141). Tanı epidemiyolojik öykü, eozinofili, dışkıda yumurtanın gösterilmesi ve serolojik testlerle konur (108). Akut dönemde görüntülemenin tanıya katkısı yoktur. Karakteristik bulgular enfeksiyonların başlangıcından yıllar sonra görülür.

US'de irregüler, yüzey ve parankimde 15-30 mm çaplı ekojenik septa ile çevrili poligonal alanlar şeklinde mozaik patern görülür. BT'de en patognomonik bulgu çoğunlukla kapsüle dik kalsifikasyonlardır ve kaplumbağa sırtına benzetilir. Diğer bulgular kapsüler kalsifikasyon, irregular kontur, konturda retraksiyon, fibrozis ve retraksiyona sekonder periportal yağın karaciğere doğru indentasyondur (142-144). Kronik dönemde portal ven ve dallarında duvar kalınlaşması, artmış ekojenite görülür. Bu tipik boğa gözü görünümü anekoik portal venin fibrozisle çevrelenmesi sonucu oluşur. İlave bulgular

büyümüş sol lob, dalak büyümesi ve kollateral gelişimidir (143). BT’de periportal fibrozis ven çevresinde hipodens alan şeklindedir ve kontrast madde sonrasında belirgin kontrastlanır. MRG ise T1’de izo, T2’de hiperintensir ve kontrastlanır (143, 144).

2.5.2.7. *Kandidiazis*

İmmünsüprese ya da hematolojik hastalıklarda sistemik hastalığın karaciğer tutulumu olarak karşımıza çıkar. Mikroapseler sıklıkla dalağı, nadiren de böbreği tutar. En sık ajan *Candida albicans*’tır. Olguların çoğu akut lösemili hastalardır. Klinik bulgularla tanı güçtür ve %50 olguda kan kültürü pozitifdir. Tanı için görüntüleme gereklidir. Tipik histolojik özelliği mikroapselerdir. Santralde etkene ait ürünler, çevresinde nekroz ve polimorfonükleer infiltrasyon görülür. İyileşme döneminde apse küçük, fibröz doku ise fazladır (108).

US ve BT bir cm’den büyük apseleri saptamada duyarlıdır. Bu hastalık için tanımlanmış 4 US paterni vardır (145). Birincisi tekerlek içinde tekerlek görünümüdür. Santralinde mantar bulunan hipoekoik nekroz ve bunu çevreleyen enflamatuvar hücrelerden oluşan ekojenik zon, periferde ise fibröz dokudan oluşan ince hipoekoik halka görülür. İkincisi boğa gözü olarak adlandırılır. Santral ekojenik nidus ve çevresinde hipoekoik halka görülür. Aktif enfeksiyonda görülür ve beyaz küre sayısı nispeten normaldir (141). Üçüncüsü üniform, hipoekoik görünümüdür; en sık fakat ve en az özgül olan da budur. Metastaz ve lenfoma tutulumundan ayrımı güçtür. Sonuncusu ise farklı düzeylerde posterior akustik gölge veren hiperekoik odaklar şeklindedir. Enfeksiyonun geç döneminde görülür ve genellikle erken rezolüsyon gösterir (145, 146). BT’de yuvarlak, 2-20 mm arası değişen hipodens lezyonlardır. Periferik ya da santral kontrastlanırlar (147-149). MRG’de sinyal intensitesi değişkendir. T1’de hafif hipo, T2’de belirgin hiperintensir ve kontrastlanırlar (150-152). Tedavi sonrası subakut dönemde T1 ve T2 hafif ya da belirgin hiperintens olur ve yine kontrastlanırlar (151). Lezyonlar çevresinde tüm sekanslarda koyu bir halka görülebilir. Tedavi sonrasında T1’de ılımlı hipo, T2’de izo ya da ılımlı hiperintens olur. Kontrast madde sonrasında hipointensirler (153).

2.5.2.8. Basiller Anjiomatozis

İmmünsüprese hastada Bartonella Henselae etkeinin neden olduğu enfeksiyonudur. Farklı organlarda vasküler proliferasyonla karakterizedir. Peliozis hepatitis, etkenin karaciğer tutulumunu ifade etmek için kullanılan terimdir (154-156).

US'de karaciğer ve dalakta iyi sınırlı, küçük hipoekoik lezyonlar görülür (157, 158). BT'de bir cm'den küçük, hipo ya da hiperdens lezyonlar görülür. Bunun dışında periportal ödem, asit, safra yollarında dilatasyon saptanabilir. Bulgular spesifik olmayıp apse, lenfoma, kaposi sarkomu ve diğer fırsatçı enfeksiyonlardan ayrımı gereklidir (158).

2.5.2.9. Kedi Tırmığı Hastalığı

Etken yine gram negatif bir basil olan Bartonella Henselae'dır. İmmün yetmezliği olmayan çocuk ve adölesanlarda görülür. Lokal lenfadenopatiden, sistemik hastalığa kadar değişen formları vardır. Tanı serum antikor testleriyle ya da biyopsiyle konur (159). Histopatolojik olarak vasküler proliferatif ve nekrotizan granülomatöz lezyonlarla karakterizedir (160). US'de hipoekoik, iyi sınırlı ve homojen yapıdan, net sınır vermeyen heterojen görünüme kadar değişken olabilir. Kontrastsız BT'de parankime göre hipodens, kontrastlı BT'de ise parankime göre hipodens veya izodens olabilir; zayıf kontrastlanma görülebilir (159).

Sonuç olarak karaciğerin enfeksiyöz hastalıkların değerlendirmesinde klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularına ilaveten görüntüleme yöntemleri hem tanıyı doğrulamada, hem de benzer bulgulara yol açan diğer hastalıkları ekarte etmede önemli bir rol oynar. Çoğu enfektif lezyon görüntülemeye saptanabilirken, bazı olgularda ise görüntüleme tamamen normal olabilir.

2.5.3. Karaciğer Malign Tümörleri

Karaciğerin fokal lezyonlarının ayırıcı tanısı yapılırken lezyon dışındaki parankim yapısının normal veya sirotik olması ayırıcı tanıda öncelikli düşünülecek lezyonları değiştirmektedir. Sirotik bir zeminde rejenerasyon nodülü, displastik nodül, hepatoselüler karsinom, nodüler rejeneratif hiperplazi gibi lezyonlar ayırıcı tanıda öncelikli düşünülmesi gerekirken parankimin normal olduğu vakalarda kist, hemanjiom, fokal nodüler hiperplazi,

adenom, fibrolameller HSK, kolanjiyokarsinom ve metastazlar ön plana çıkmaktadır (161-163). Parankimin normal olduğu olgularda gerçek prevalansı tam olarak bilinmesi de benign asemptomatik lezyon sıklığı genel popülasyonda yaklaşık %52 olarak verilmektedir (164). Primer malignitesi bulunan hastalarda bile 15 mm'nin altındaki lezyonların yaklaşık %80'inden fazlasının benign olduğu da rapor edilmektedir (165). Bu nedenle özellikle primer malignitesi olan hastalarda olası bir metastazın insidental benign bir lezyondan ayrımı kritiktir. Kontrast öncesi görüntülerdeki bazı morfolojik ipuçları ve kontrast sonrası görüntülerdeki lezyonların kontrastlanma paternleri ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. Ayrıca primer malignite, enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi hastadaki önemli olabilen klinik hikâyenin ve AFP, CEA veya Ca 19-9 gibi anormal yüksek olan kanser belirteçlerinin bilinmesi de ayırıcı tanıda zaman zaman oldukça önemli olmaktadır (161-163).

Günümüzde karaciğer lezyonların değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin hangi sırayla ve hangi kombinasyonla kullanılması gerektiğini belirleyen ortak bir konsensus yoktur. Ekipman ve radyoloğun deneyimi modalite seçiminde önemli rol oynamaktadır. Günlük pratikte çeşitli kombinasyonlarla US, BT, MRG ve PET-BT kullanılmaktadır (163, 166, 167). US başlangıç yöntem olarak kullanılabilir ancak her zaman problem çözücü olamamaktadır. BT'nin radyasyon ve iyotlu kontrast madde nefropatisi gibi dezavantajları mevcut olsa da vasküler anatomisinin değerlendirilmesinde üstünlük göstermektedir. PET-BT'nin ise özellikle karaciğer metastazlarının sayısının saptanmasında sensitivitesi yüksektir. Ancak opere edilecek hastalarda yeterli anatomik detayı sağlayamamaktadır. Hem fokal hem diffüz karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde yüksek tanısal değere sahip olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise günümüzde problem çözücü hatta ilk tanı yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (163, 167).

2.5.3.1. Metastaz

Metastazlar karaciğerin primer malign tümörlerinden yaklaşık 20 kat daha sıklıkla izlenen en sık malign lezyonlarıdır (164). Metastazların tümü aynı görüntüleme bulgularına sahip olmayıp primer tümörün histopatolojik yapısına, hemoraji, fibrozis veya nekroz içeriğine bağlı olarak farklı radyolojik görünümde olabilmektedirler (164, 167).

MRG, özellikle küçük boyuttaki (≤ 1 cm) karaciğer metastazlarının saptanmasında ve karakterize edilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek tetkik olarak kabul edilmektedir (164, 166, 167). Ayrıca hepatobiliyer spesifik kontrast maddeler ve DAG özellikle küçük boyuttaki bu metastazların saptanmasındaki duyarlılığı arttırmaktadır (168-171). Günümüzde gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) ve gadoksetik asid (Gd-EOB) olmak üzere iki farklı hepatobiliyer paramanyetik gadolinyum şelatı bulunmaktadır. Bu farklı iki kontrast madde farklı özelliklere sahiptir. Gd-EOB'nun daha hızlı ve daha fazla biliyer atılımı vardır. Hepatobiliyer faz için gerekli bekleme zamanı Gd-EOB'tan sonra 20 dk. iken Gd-BOPTA'dan sonra 1-2 saat kadardır. Ancak Gd-BOPTA daha yüksek relaksiviteye sahiptir (168-170, 172-174). Hepatobiliyer fazda normal karaciğer dokusu belirgin kontrast tutarak hiperintens, hem hipovasküler hem de hipervasküler metastazlar ise fonksiyone hepatosit veya safra yolu içermediğinden kontrast tutulumu göstermeyerek hipointens izlenmektedir. Sonuç olarak sağlıklı parankim-tümör kontrastı artmakta dolayısıyla da metastazların saptanabilirliği artmaktadır (168-170). Ayrıca orta veya ileri derecede hepatosteatozu olan vakalarda kontrastlı BT'nin küçük metastazları saptamadaki başarısı oldukça kısıtlıdır. MRG bu hastalardaki metastaz saptama oranını %65'ten %88'e çıkarmıştır (166). Günümüzde PET-BT'nin evrelemede kullanımı kabul edilen bir yöntemdir. Ancak BT kontrast madde verilmeden yapıldığından bir cm'nin altındaki metastazların saptanmasında sensitivitesi MRG'den düşüktür (164-167).

Metastazların çoğunluğu T2-AG'de orta derecede hiperintens izlenirler (167,164). Ancak kistik metastazlar (müsinöz over, pankreas veya kolon tümörü) veya nöroendokrin tümör (NET) metastazları T2-AG'de belirgin hiperintens izlenebilmektedir (161, 162, 167). Bu nedenle T2-AG'de hiperintens izlenen lezyonların ayırıcı tanısında hemanjiom ve benign kistler yer almakla birlikte bu metastazlarda her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Tipik görüntüleme bulgularına sahip hemanjiomların tanısı kolay olmakla birlikte skleroze hemanjiomlarda olduğu gibi atipik görüntüleme bulguları olan olgularda özellikle de primer malignite varlığında saptanan lezyonun metastaz olup olmadığının kararını vermek güç olabilir. Bu gibi vakalarda lezyonların varsa eski tarihli görüntüler ile karşılaştırılması veya PET-BT ile ileri tetkiki problem çözücü olabilmektedir. T2-AG'de hiperintens lezyonların ayırıcı tanısında abseler her zaman yer almaktadır. Perilezyonel

ödem abselerin %50'sinde mevcuttur. Ancak perilezyonel ödem hepatik malignitelerde de görülebilir. Perilezyonel ödem ile birlikte kesintisiz halkasal kontrastlanan lezyonların ayırıcı tanısında abse ve kistik metastazlar yer almakta olup ayırıcı tanıda hastanın klinik bulguları yaklaşım açısından oldukça önemlidir. Metastazların çoğunluğu kontrast sonrası geç portal venöz fazda karaciğer parankimine göre hipovasküler özelliktedir (164, 167). Kolon, akciğer, meme ve mide tümör metastazları en sık hipovasküler tümör metastazlarıdır. Bu lezyonlar sıklıkla geç arteriyel fazda periferik kesintisiz halkasal, geç portal venöz fazda ise perilezyonel kontrast tutulumu gösterirler (164, 165). Ancak tedavi edilmiş metastazların hemanjiyomu taklit edecek şekilde erken periferik kontrastlanma ve geç kontrast tutulumu gösterebileceği unutulmamalıdır. Hipervasküler metastazlar nöroendokrin tümör (karsinoid, feokromasitoma ve adacık hücreli tümör), renal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, melanoma ve sarkoma metastazlarında izlenir. Meme karsinomu ve pankreas adenokarsinomu da nadiren hipervasküler metastaz yapabilirler. Bu lezyonlar en iyi geç arteriyel faz görüntülerde izlenirler (161-164, 167). Normal karaciğer parankiminde zemininde saptanan hipervasküler lezyonların ayırıcı tanısında hipervasküler metastazlara ek olarak arterio-portal şant, FNH, hepatik adenom, flash-filling hemanjiom gibi çoğunlukla benign lezyonlar yer almaktadır. Bu lezyonlardan farklı olarak metastazlar geç venöz faz görüntülerde wash-out gösterme eğilimindedirler. Ayrıca lezyonda periferik wash-out ve santral target görünümü hipervasküler metastazlar için özgül bir bulgu olarak kabul edilmektedir ve sıklıkla NET metastazlarında izlenir (165; 164). NET metastazlarında arteriyel fazdaki hipervasküler tutulumu takiben geç fazda devam eden kontrastlanma izlenebilmektedir. Yağ içerebilen hepatik adenokarsinom, HSK, anjiyomyolipom, liposarkom, germ hücreli tümör metastazı gibi lezyonlarda intrasellüler veya makroskobik yağın saptanması tanıda önemlidir. Bu amaçla mikroskobik yağı saptamak için kimyasal şift görüntüleme, makroskobik yağı saptamak için ise yağ baskılı sekansları kullanılmaktadır. İnternal hemoraji renal hücreli karsinom, melanom, koryokarsinom, akciğer kanseri metastazlarında olabilir ve bu lezyonlar T1-AG'de hiperintens izlenmektedir (161-163, 167). Hemorajik metastazların yani kontrastsız T1-AG'de izointens-hiperintens izlenen lezyonların ayırıcı tanısında ise öncelikle FNH, hepatik adenom, rejenerasyon nodülü ve hematoma yer almaktadır. Bazı metastazlar ise (pankreas endokrin tümörü, leiomyosarkom, osteosarkom ve müsinöz tümörler) kalsifikasyon içerebileceğinden T2-AG'de hipointens izlenebilir (167). Kalsifikasyon

içeren lezyonların ayırıcı tanısında hemanjiom, fibrolameller HCC ve kolanjiyokarsinom her zaman akılda tutulmalıdır.

DAG'de malign lezyonlar yüksek hücrel içeriğe bağlı kısıtlanmış difüzyonu yansıtır şekilde yüksek b değerlikli ($b:1000 \text{ sn/mm}^2$) görüntülerde yüksek sinyal intensitesinde izlenmektedir. Böylece lezyon-karaciğer parankim kontrastı dolayısıyla lezyonların saptanabilirliği artmaktadır. Kısıtlanmış difüzyona ikincil malign lezyonlardaki ADC değerlerinin normal karaciğer parankiminden düşük olduğu birçok çalışma ile ortaya konmaktadır. ADC değerinin 1,5 altında olması malign lezyon, 1,5 üzerinde olması ise benign lezyon lehinedir. Ancak atipik hemanjiyom, FNH ve adenom gibi benign lezyonlarda da kısıtlanmış difüzyon izlenebileceği akılda tutulmalıdır (164, 165, 171).

2.5.3.2. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin epitelial kökenli en sık görülen primer malign tümördür. Dünyada en sık görülen beşinci tümördür. Kanserle ilgili tüm ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır. Hepatit B ve C'nin prevalansının yüksek olduğu Asya ve Afrika'da HSK insidansı daha yüksektir. Türkiye'de 2008 yılı verilerine göre HSK insidansı 2.5/100.000 olup düşük ve yüksek riskli ülkeler arasında kabul edilmektedir (175). HSK erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte ve en çok 50-60 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. ABD verilerine göre ortalama tanı yaşı 65 olup erkeklerde daha sık olduğu (%74) bildirilmektedir. Günümüzde alkole bağlı siroz zemininde gelişen olgular nedeniyle daha genç yaşlarda görülme sıklığı artmaktadır (176).

Siroz en önemli risk faktörü olup tümörlerin %80'i sirotik karaciğerde ortaya çıkmaktadır. Sirozun en sık nedenleri viral hepatitler ve alkoldür. Uzunlamoğlu ve ark. tarafından yayınlanan toplam 207 hastayı içeren çalışmada, Türkiye'de HSK etiyolojisinde en sık HBV enfeksiyonuna bağlı sirozun (%56), ikinci sırada HCV enfeksiyonuna bağlı sirozun (%23), üçüncü sırada ise alkolik karaciğer hastalığının olduğu belirtilmektedir (177).

HSK non-sirotik karaciğerde de görülebilmektedir. Uzun süreli hepatit B ve C virüs enfeksiyonları ile nonalkolik steatohepatit siroz oluşmadan HSK'a neden olabilmektedir. HSK için diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite,

diyabet, primer hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, aflatoksinler ve ailede HSK öyküsüdür (178). Son yıllarda siroz ve kronik hepatitin intrasellüler kolanjiosellüler karsinom için de bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır (179).

HSK hastalarının belirtileri genellikle altta yatan siroza bağlıdır. İlk başvuruda semptomatik olan hastaların prognozu daha kötüdür. Bu hastalarda ortalama sağkalım 1 yıl, 5 yıllık sağkalım ise %10'dan azdır (180). Günümüzde sirotik hastaların izleminde en çok kabul gören görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Amerikan ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Dernekleri US'de saptanan lezyonun ayırıcı tanısı için multifazik BT veya ekstrasellüler kontrastın kullanıldığı MRG'yi önerirken, Japon klavuzları ise hepatobiliyer kontrastlı MRG'yi önermektedir (181-184).

HSK çoğunlukla risk faktörlerini taşıyan hastalarda yıllar içinde gelişmektedir. Karaciğerde virüsler, alkol kullanımı, non-alkolik steatohepatit gibi durumlara bağlı devam eden karaciğer hasarına yanıt, hücresel döngüde artış şeklindedir. Bunun sonucunda rejenerasyon meydana gelir. Etken ne olursa olsun karaciğerde ilk önce inflamasyon görülür. İnflamasyondan sonra sırasıyla fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrozis ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Daha önceleri HSK'ların 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 açıklanabilmektedir (185, 186).

HSK'un belirli bir öncül lezyon olmaksızın geliştiği durum “de novo hepatokarsinogenez” olarak tanımlanmaktadır. Sirotik karaciğerde gelişen değişik nodüler lezyonların HSK'dan ayırt edilebilmesi için standart bir terminolojinin kullanılması kaçınılmazdır. Bu nodüller sırasıyla rejeneratif nodül, düşük dereceli displastik nodül, yüksek dereceli displastik nodül ve erken HSK'dur. Rejeneratif nodül, sirotik karaciğerde çok sayıda, fibrozis ile çevrili, boyutları 1-15 mm arasında değişen, düzgün konturlu yuvarlak rejeneratif parankim alanlarıdır. Makroskobik ve mikroskobik olarak rejeneratif nodülleri birbirinden ayırt etmek mümkün değildir (187).

Displastik nodüller 1-1,5 cm boyutta, makroskopik ve mikroskopik olarak zemin parankimden ayırt edilebilen nodüler lezyonlardır. Displastik nodüller sitolojik atipi varlığına göre düşük ve yüksek gradeli displastik nodüller olarak sınıflandırılır. 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 tanımlanmaktadır (188, 189).

Erken HSK, diğer organlardaki karsinoma in situ veya mikroinvaziv karsinom ile eşdeğerdir. Makroskopik olarak genellikle 1-1,5 cm boyutlardadır. Çoğu erken HSK, düzensiz konturlu olup kapsülü bulunmaz. Makroskopik olarak yüksek gradeli displastik nodülden ayrılamaz. Mikroskopik olarak küçük iyi diferansiye neoplastik hücrelerden oluştuğu görülür. Erken HSK’u yüksek gradeli displastik nodülden ayıran özellik stromal invazyon varlığıdır (190, 191).

Progrese (ileri) HSK, vasküler invazyon ve metastaz yapabilen lezyondur. Tümör kapsülü ve internal fibröz septa içerirler. İleri HSK’ların %80’i orta derecede diferansiye, %20’si ise miks yapıda iyi ve orta diferansiye tümörlerdir. HSK sirotik karaciğerde çok aşamalı gelişim gösterirken, kanlanması da değişmektedir. Rejeneratif nodüller, displastik nodüller ve erken HSK hepatik venlere drene olurken, kapsülsüz ileri HSK sinüzoidlere, kapsüllü ileri HSK ise portal venlere drene olmaktadır (192, 193). Nodül içi diffüz steatoz düşük gradeli displastik nodülden erken HSK’a doğru giderek artmakta, erken HSK’da %40’a ulaşmaktadır. HSK boyutu ve derecesi arttıkça steatoz azalır, az diferansiye HSK’larda genellikle görülmez (194, 195). Nodüllerin malign potansiyeli artarken demir içerikleri azalmaktadır. Çoğu yüksek gradeli displastik nodül, erken HSK ve ileri HSK demir içermez (196).

Organik anyonik transport polipeptitleri (OATP) hepatositlerden salgılanan ve safra tuzlarının taşınması ile ilişkili proteinlerdir. Bunlardan OATP 8’in Gd-EOB ve Gd-BOPTA’nın hepatosite alınmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda hepatokarsinogenez sırasında nodüllerin malign potansiyali arttıkça OATP 8 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yüksek gradeli displastik nodül, erken HSK ve ileri HSK’da ekspresyon düşüktür. OATP 8 ekspresyonundaki azalmanın, portal kanlanmadaki azalma ve arteriyal kanlanmadaki artıştan daha önce meydana geldiği, bu nedenle hepatobiliyer

kontrastların HSK'un erken tanısında ekstrasellüler kontrastlardan daha yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (197, 198).

HSK makroskopik olarak üç temel formda görülür: Ekspansil HSK, büyük HSK'ların en sık görülen formudur. Genellikle tek, büyük kitle şeklindedir. Sınırları belirgindir. Kapsüllü veya kapsülsüz olabilir. Mozaik patern ekspansil HSK'un karakteristik bir özelliğidir. Fibröz septalarla ayrılan çok sayıda internal nodül vardır. İnfiltratif HSK'lar (%5) segmental dağılım gösteren, kitle etkisi belirgin olmayan, sınırları silik lezyonlardır. Histolojik olarak genellikle az diferansiye veya andiferansiye tümörlerdir. Nodüler veya multifokal HSK (%10), çok sayıda, küçük, iyi sınırlı kitlelerden oluşur (199). HSK'un bu formu karaciğerde multifokal hepatokarsinogenezis sonucu gelişir. HSK stromadan yoksun olduğu için özellikle büyük kitlelerde nekroz ve hemoraji görülebilir. Vasküler invazyon ve tümör trombüsü sık olmasına karşın, biliyer invazyon nadirdir. Tümör trombüsü HSK'un diğer malign tümörlerden özellikle metastazlardan ayırt edilmesini sağlar. Portal venler hepatik venlerden daha sık invaze olur. Arteriyel invazyon genellikle görülmez. Mikroskopik olarak tümör hücreleri normal hepatositlere benzerler. Bu durum iyi diferansiye HSK'larda daha belirgindir. Karaciğer biyopsilerinde iyi diferansiye HSK'u hepatik adenom veya displastik nodülden ayırt etmek güçtür. Tümör hücrelerinin sitoplazmasında yağ ve glikojen bulunabilmektedir (199).

Ultrasonografi kronik karaciğer hastalarının izleminde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Serum AFP değeri ile birlikte 4-6 ayda bir tekrarlanır. HSK'un US görünümü değişken ve nonspesifiktir. Küçük tümörler (<3 cm) genellikle homojen hipoekoiktir. Bu görünümü ile sirotik karaciğerdeki rejeneratif veya displastik nodüller ile karışabilir. Büyük tümörler genellikle heterojen ekojenitededir. Fibröz kapsülle uyumlu periferik hipoekoik halka görülebilir. Hipoekoik halosu olan hedef görünümü, tümör içinde farklı ekojenitelerden oluşan mozaik patern, lateral gölgelenme diğer bulgulardır. Tümör, yağ depozisyonuna bağlı olarak belirgin hiperekojen olup, hemanjioma benzer görünüm oluşturabilir (199). Transplantasyon öncesinde geniş bir seride (200 hasta) yapılan US çalışmasında, sirotik hastalarda HSK saptama duyarlılığı %20,5 özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur (200). Doppler USG'de tümör içinde sürekli veya pulsatil akım saptanması tanıda yardımcıdır. Ancak diğer vasküler lezyonlardan

ayırıcı tanısı güçtür. Portal vendeki trombüsün gösterilmesinde de Doppler US kullanılabilir.

Optimum bir BT incelemesi, çok kesitli BT cihazı ile bifazik veya trifazik olarak yapılmalıdır. Arteriyel (geç arteriyel), portal ve geç faz (3-5 dk) görüntüleri içeren BT incelemesi HSK tanısında önemli bir yere sahiptir. Kontrastsız BT'yi de rutin olarak önerenler olsa da hasta dozunu artırmamak için genellikle kullanılmamaktadır. Günümüzde dual enerji BT ile elde edilebilen sanal kontrastsız görüntüler bu sorunu ortadan kaldırmıştır (201-205).

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) HSK ile ilgili kılavuzlarında siroz hastalarında iki cm'den büyük olan ve kontrastlı BT veya MRG'de tipik görüntüleme özellikleri (arteriyel fazda kontrastlanan, portal veya geç fazda kontrast yıkanma gösteren) bulunan lezyonlarda biyopsiye gerek kalmaksızın HSK tanısının konulabileceği belirtilmiştir (182, 206, 207). Boyutları 1-2 cm olan nodüllerde ise biyopsi olmaksızın HSK tanısı için BT ve MRG'nin her ikisinde de tipik görüntüleme özellikleri bulunmalıdır. Kontrastsız BT'de HSK hipodens olarak izlenir. Kalsifikasyon nadiren gözlenir (%0,2-1). HSK'lar genellikle arteriyel fazda diffüz homojen veya heterojen hiperdenstir. Diffüz homojen kontrast tutan lezyonlar genellikle 3 cm'den küçük HSK'lardır. Portal fazda lezyonlarda kontrast yıkanması, artmış vaskülarizasyonun göstergesidir. Arteriyel artmış vaskülarite ve portal fazda hızlı yıkanma trabeküler veya psödoglandüler HSK'un özelliği olup, bunlar genellikle orta deredece differansiye tümörlerdir. Nadiren displastik veya rejeneratif nodüllerde de arteriyel fazda hipervaskülarite saptanabilmektedir (61, 208). Ancak portal veya geç fazda kontrast yıkanması olmaması HSK'dan ayırıcı tanıda önemlidir. Hastaların %10'unda HSK arteriyel fazda hipodenstir. Bunlar çoğunlukla küçük, iyi diferansiye tümörlerdir (erken HSK). Zaman içinde giderek artan kontrastlanma ise sklerozan HSK'da görülür. Nadir görülen bu formda, histopatolojik olarak yaygın fibröz stroma vardır. Kolanjiosellüler karsinom ile karışabilirler (209, 210). Ekspansil tip HSK'larda tipik özellikler tümör kapsülü ve internal mozaik paternidir. Kapsül tümörlerin %30-67'sinde görülür. Daha çok iyi diferansiye HSK'larda 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 yoktur (199, 211, 212). Kitlenin santralinde lineer veya yıldız şeklinde, düşük dansiteli, kontrast tutmayan skar bulunabilir. Histopatolojik olarak skar, inflamasyon, nekroz ve/veya ödem ya da dens sklerotik kollajen içerebilir. Yağlı dejenerasyon olguların %2-21'inde görülür (213). Portal vende erken ve uzamış kontrastlanma, anormal dilate portal ven, irregüler periportal damarlar veya tümörün distalinde kama şeklinde parankimal kontrast tutulumu arterioportal şantı gösterir (213). Olguların %33-48'inde portal veya hepatik venöz invazyon vardır. Bu daha çok infiltratif tip HSK'da görülmektedir. Büyük HSK'ların komşuluğunda sıklıkla küçük satellit nodüller görülmektedir. Bunlar intrahepatik metastazlar olup, portal venler yoluyla yayılmaktadır. Satellit nodüllerin sayısının ve lokalizasyonunun doğru olarak belirlenmesi hastaların tedavi planlamasında önem taşımaktadır. Satellit lezyonların, multifokal küçük HSK'dan ayrımı gerekmektedir. İntrahepatik metastazlar daha ileri evreyi gösterdiği gibi, bu hastalarda prognoz da daha kötüdür. Multifokal gelişimde, farklı diferansiyasyon derecelerini yansıtan, BT'de değişik kontrast tutulumu gösteren multipl küçük tümör görülür (199). Helikal BT ile lezyon bazında HSK saptanmasında literatürdeki çalışmalarda %37-82 arasında değişen duyarlılık değerleri bildirilmiştir. Bu konuda çok kesitli BT'de yapılan çalışmalarda ise lezyon bazında duyarlılık %64-89 arasında yer almaktadır. Özgüllük değerleri ise %50-100 arasında değişmektedir (214-221). Özgüllüğün düşük olması yalancı pozitif lezyonlara bağlıdır. Yalancı pozitif sonuçlar arteriyel fazda hipervasküler olabilen rejeneratif nodül, displastik nodül, hemanjiom, fokal konfluent fibrozis, geçici hepatik atenuasyon farklılığı ya da arteriovenöz şant gibi lezyonlara bağlı olabilir. Arterioportal şantlar karaciğer periferinde kama şeklinde küçük arteriyel fazda homojen hiperdens görünümde lezyonlar şeklinde izlenir, portal ve geç fazlarda ise izodens olup parankimden ayrı olarak seçilemezler (222). Holland ve arkadaşları yalnızca arteriyel fazda kontrastlanan, diğer fazlarda seçilemeyen lezyonların yalnızca %7'sinin tümoral olduğunu bildirmişlerdir (223). Jeong ve ark. (224) iki cm'den küçük olan, yalnızca arteriyel faz kontrastlanması olan lezyonlarda HSK sıklığını %13 olarak ifade etmişlerdir.

BT arteriyografi, BT arteriyel portografi ve lipiodol BT tetkikleri, konvansiyonel BT tetkiklerine göre özellikle küçük HSK'lerin saptanmasında daha duyarlıdır (199). BT

arteriyel portografi (BTAP), uzun yıllar karaciğerdeki lezyonların saptanmasında en duyarlı (%80-97) yöntem olarak tanımlanmıştır (225-227). Helikal veya çok kesitli BT kullanılarak bifazik veya trifazik olarak yapılan tetkikler ile karşılaştırmalı çalışmalarda, arteriyel kateterizasyon gerektiren bu yöntemlerin belirgin bir üstünlüğü gösterilmemiştir (228). Teknikle ilgili sorunlar ve yalancı pozitif sonuçlar, BT arteriyel portografinin özgüllüğünü düşürmektedir. Yalancı pozitiflik oranı %20-30'a ulaşmaktadır (229).

HSK, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda çok değişik intensitede olabilir. Bununla birlikte en sık görülen kombinasyon T1 ağırlıklı sekansta hipointensite, T2 ağırlıklı sekansta hiperintensitedir. Kuzey Amerika kökenli geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada bu özellik tümörlerin %54'ünde gösterilmiştir. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda izointensite %16, T1 ağırlıklı sekansta hipointensite ve T2 ağırlıklı sekansta izointensite %10, T1 ve T2 ağırlıklı sekansta hiperintensite %7, T1 ağırlıklı sekansta izointensite ve T2 ağırlıklı sekansta hiperintensite ise %6,2 olarak saptanmıştır (230). İki cm'den küçük tümörler T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda daha çok izointenstir. T2 ağırlıklı sekansta izo veya hipointens olan HSK'lar iyi diferansiye formlardır (231-233). Bazı lezyonlar T2 ağırlıklı sekansta belirgin hiperintens odaklar içerebilirler. Bu özellik HSK'ların %44'ünde görülebilir. Genellikle intratümöral sinüzoidlerdeki peliotik değişikliklere bağlıdır. T1 ağırlıklı sekanstaki hiperintensite yağlı dejenerasyona, bakır, glikojen veya hemorajiye bağlı gelişebilir (234). Mozaik patern MRG'de üç cm'den büyük HSK'lerin yaklaşık %50'sinde saptanabilir. T1'den çok T2 ağırlıklı sekansta izlenir. Tümör kapsülü en sık T1 ağırlıklı sekansta ince hipointens halka şeklinde görülür. Bazen T2 ağırlıklı sekansta da hipointens olarak gözlenebilir. Daha nadiren, T2 ağırlıklı sekansta içte hipointens, dışta hiperintens çift tabakalı kapsül yapısı seçilebilir. Kapsülün görüntülenmesinde MR, BT'ye üstündür. MRG'de santral skar, T1 ağırlıklı sekansta hipointens, T2 ağırlıklı sekansta hipo veya hiperintens olarak izlenebilmektedir (106, 209). Karaciğer incelemelerinde MRG'de kullanılan ekstrasellüler ve spesifik kontrast maddelerin tanısal doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir. Ekstrasellüler MR kontrastlarının enjeksiyonu sonrasında %84 olguda, lezyonlar diffüz homojen veya heterojen kontrastlanma göstermektedir (210, 230). Dinamik MRG'deki bulgular genellikle dinamik BT'dekine benzerdir. Krinsky ve arkadaşlarının (61) yaptığı ve organ nakli yapılan sirotik hastalardan oluşan çalışmada, HSK'un saptanmasında dinamik MRG'nin duyarlılığı %55'dir. Bu oranlar HSK dışı tümörlere göre daha düşüktür. Duyarlılıktaki düşüklük bir cm'den küçük lezyonların

genellikle saptanamaması veya hipovasküler lezyonlara bağlı olabilir. Sirotik hastalardaki parankimal distorsiyon ve heterojenite yoğun fibrozis odaklarının HSK olarak değerlendirilmesine neden olabilmektedir.

MRG’de kullanılan spesifik kontrast maddelerden biri retiküloendotelial sistem (RES) tarafından tutulan süperparamanyetik demir oksit (SPDO) preparatlarıdır (235, 236). Normal karaciğer dokusundaki Kupffer hücreleri bu kontrastı tuttuklarından, karaciğerin sinyal intensitesi T2 ağırlıklı sekansta diffüz olarak azalmaktadır. Tümöral lezyonlarda genellikle Kupffer hücresi bulunmadığından, lezyon-karaciğer kontrastı artmakta, lezyon saptanma oranları da yükselmektedir. Metastatik hastalardan farklı olarak, sirotik hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak SPDO tutulumu azaltmakta, bu da lezyon-karaciğer kontrastını düşürmektedir. Ayrıca iyi diferansiye HSK’lar da SPDO’yu alabilmektedir. Kwak ve arkadaşlarının (237) yaptığı bir çalışmada HSK’ların preoperatif saptanmasında, dinamik MR ve SPDO’nun birlikte kullanımının, tek başına kullanımlarına göre üstün olduğu bildirilmektedir. SPDO’ların bolus uygulanabilen formlarının (ferucarbotran) geliştirilmesi ile dinamik MR ve geç fazdaki RES tutulumu aynı anda değerlendirilebilmektedir. Bu ajanlar ile trifazik BT’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, HSK’ların saptanmasında duyarlılık MRG’de %90, BT’de %91, özgüllük MRG’de %97, BT’de %95 olup, anlamlı fark gösterilmemiştir ($p>0,05$), (238). MRG’de kullanılan diğer bir grup spesifik kontrast madde, hepatositler tarafından tutulan ve T1 ağırlıklı sekansta karaciğer sinyal intensitesini artıran hepatobiliyer kontrast maddelerdir. Bunlar Gd-BOPTA ve Gd-EOB’dır. Gd-BOPTA ile yapılan çalışmalarda, özellikle küçük HSK’ların saptanma oranının kontrastsız MRG’ye göre arttığı bildirilmektedir (239-241). Hepatobiliyer kontrastların özellikle displastik nodül-HSK ayrımında yararlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (242; 243). Sirotik karaciğerde hepatobiliyer fazda hipointens lezyon HSK’u desteklerken, benign sirotik lezyonlar genellikle izointens ya da hiperintensdir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, HSK tanısında ve karaciğer içindeki yaygınlığın belirlenmesinde yararlı olmaktadır. HSK, DAG’de hafif veya belirgin difüzyon kısıtlılığı oluştururken, displastik nodüllerde nadiren difüzyon kısıtlılığı tanımlanmaktadır (244).

Sirotik hastaların taraması sırasında ortak bir rapor dili oluşturabilmek amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ilk olarak 2011’de Li-RADS’ı yayınlamıştır. En son

2014'de revize edilmiştir. Buna göre lezyonlar beş kategoriye ayrılmıştır; kategori 1 (kesinlikle benign), kategori 2 (olasılıkla benign), kategori 3 (orta olasılıkla HSK), kategori 4 (olasılıkla HSK), kategori 5 (kesinlikle HSK). Son versiyonda olasılıkla malign, ancak HSK için spesifik olmayanlar LR-M, venöz tümör trombusu olanlar LR-5V olarak sınıflandırılmıştır (245). Eşik büyüme olarak kabul edilen, ≤ 6 ay $\geq$ %50 büyüme veya > 6 ay $\geq$ %100 büyümedir. Bu sınıflamada malignite ve HSK tanısına yardımcı olan bulgulara tanımlanmıştır. Malignite tanısında yardımcı bulgular, T2-A sekansta hafif-orta hiperintensite, difüzyon kısıtlılığı, hepatobiliyer fazda hipointensite, lezyon içi kan ürünleri, lezyonda demirden korunma, lezyonda yağdan korunma, eşik değerinden daha az büyümedir. HSK tanısı için yardımcı bulgular, rim boyanma, lezyon çevresi halo kontrastlanma (corona), mozaik patern, nodül içinde nodül görünümü, lezyon içinde yağ varlığıdır (240, 245).

Sirotik karaciğerde saptanan her solid fokal lezyon, aksi kanıtlanana kadar HSK olarak kabul edilmelidir. Eğer lezyon dinamik incelemelerde tipik hipervasküler özellik taşıyorsa (arteriyal fazda belirgin kontrast tutulumu, portal fazda kontrast yıkanması) HSK tanısı konabilir. Kapsül ve mozaik patern varlığı tanıyı güçlendirir. Kitlede tipik morfolojik özellikler yoksa HSK, sirotik karaciğerde nadir olarak görülebilen diğer hipervasküler lezyonlardan (hemanjiom, hipervasküler metastaz) ayırt edilmelidir. Hemanjiomlar periferik nodüller ve sentripedal kontrastlanırlar. Küçük hemanjiomlar arteriyal fazda diffüz homojen kontrast tutsa da, geç fazda parankime göre hiperdens/hiperintens olmaları ile HSK'dan ayrılabilirler. Dinamik incelemeler dışında, T2 ağırlıklı MRG'de hemanjiom tanısı kesinleştirilebilir. Karaciğer dışı primer malignitesi olan hastada teorik olarak HSK ile hipervasküler metastazı ayırt etmek mümkün değildir. Küçük hipovasküler lezyonlar, displastik nodül, iyi diferansiye HSK, hipovasküler metastaz veya atipik hemanjiom ile uyumlu olabilir.

Nonsirotik karaciğerde gelişen HSK'ler çok büyük boyutlara ve ileri evrelere ulaşana kadar semptom vermeyebilirler. Bu kitlelerin diğer tümörlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (246-249). Ekspansil tipte ve vasküler invazyon oluşturmamış HSK'ların öncelikle benign karaciğer tümörlerinden ayrılması gerekmektedir. Bunlar hemanjiom, hepatik adenom ve fokal nodüler hiperplazidir. Hemanjiomlar, T2-A sekanlarda parlak olmaları ve dinamik incelemelerdeki tipik özellikleri ile kolayca saptanabilirler. Fokal

nodüler hiperplazi arteriyel fazda hipervaskülerdir. Boyutu üç cm'den büyük kitlelerde geç fazda kontrastlanan vasküler skar bulunabilir. Hepatik adenomu, görüntüleme yöntemleri ile HSK'dan ayırt etmek güçtür. Nonsirotik karaciğerde gelişen HSK'u ayırt etmek gereken malign tümörler metastazlar, intrahepatik kolanjiokarsinom ve fibrolamellar HSK'dur. Kolanjiokarsinomda yaygın fibroblastik stroma bulunur. Dinamik incelemelerde genellikle hipovasküler olup, arteriyel fazda periferik ve geç fazda heterojen internal kontrastlanma gösterirler. Proksimal biliyer dilatasyon HSK'dan farklı olarak izlenebilir. Fibrolamellar karsinomda %30-70 oranında santral kalsifikasyon görülmesi önemlidir (248, 249).

Fibrolamellar hepatosellüler karsinom genç erişkinlerde görülen ve yavaş büyüyen bir tümördür. Zeminde kronik karaciğer hastalığı olguların ancak %20'sinde bulunur. Serum AFP düzeyi normaldir. Fibrolamellar HSK genellikle tek, büyük kitle (>10 cm) olarak karşımıza çıkar. Normal parankimden net olarak ayrılabilir. Bazı tümörlerde fokal nodüler hiperplazidekine benzer santral skar vardır. Farklı olarak bu tümördeki skar fibröz dokudan oluşur. US'de fibrolamellar HSK hipoekoik, hiperekoik veya izoekoik olabilir. Olguların %50'sinde hiperekojen santral skar görülmektedir. Kontrastsız BT'de olguların yaklaşık %40'ında santral kalsifikasyon izlenir. Kitle arteriyel fazda hipervaskülerdir. Geç fazlı BT'de skar bazen kontrast tutabilir. MRG'de fibrolamellar HSK, T1 ağırlıklı sekansa hipointens, T2 ağırlıklı sekansa hiperintens izlenirken, santral skar T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointensdir. Bu özellikler FNH'den farklı ise de bazı olgularda MR bulguları örtüşmektedir (250, 251).

2.5.3.3. İntrahepatik Periferik Kolanjiyokarsinom

Kolanjiyokarsinom, biliyer sistem epitelinden kaynaklanan bir adenokarsinomdur. İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar tüm kolanjiyokarsinomların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (167). Diğerleri ekstrahepatik veya hilustadır. HSK'dan sonra en sık 2. primer hepatik malign tümörlerdir. Genelde kolanjit, Caroli hastalığı, hepatit, non-alkolik kronik karaciğer hastalığı ve obezite gibi kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişme eğilimindedir (163, 167). Hastaların çoğunluğu beşinci ve altıncı dekatlardadır. Karın ağrısı, kilo kaybı veya sarılık en sık rastlanan semptomlardır. MRG'de T1-AG'de hipointens, T2-AG'de hiperintens heterojen kitle olarak izlenirler. Çoğu olguda ana kitle komşuluğunda satellit nodüller mevcuttur (167). Kontrast sonrası erken arteriyel fazda

kesintisiz kalın halkasal periferik kontrastlanmayı takiben sentripedal (merkeze doğru) kontrast tutulumu gösterirler. Geç portal venöz fazda internal fibröz dokunun geç kontrastlanmasına bağlı progresif heterojen kontrast tutulumu gösterirler. Tümör en iyi bu fazda elde edilen görüntülerde izlenir. Geç fazda persiste eden kontrast tutulumunun ayırıcı tanısında kolanjiyokarsinomun yanı sıra hemanjiom, leiomyosarkom ve gastrointestinal stromal tümör metastazı, anjiosarkom, hemanjiyoendotelyoma ve peliozis de yer almaktadır. Arteriyel fazdaki kesintisiz halkasal kontrastlanma geç venöz fazda periferik yıkanma gösterebilmektedir (163).

Olguların yaklaşık %30'u kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmektedir. Bu olgulardaki kolanjiyokarsinomlar hipervasküler özellik gösterme eğiliminde olup hipervasküler HSK'dan ayrımı önemlidir. Kolanjiyokarsinomlarda HSK'lardan farklı olarak periferik safra yolu dilatasyonu ve kapsüler tutulum olmadan intratümoral fibrosise sekonder geç fazda kontrast tutulumu izlenir (163, 252). Az sıklıkla saptansa da radyolojik olarak kolanjiyokarsinom için daha spesifik olan bulgular ise santral fibrozisi yansıtan T2-AG'de hipointens skar ve kapsüler retraksiyondur (163). Kapsüler retraksiyona sebep olan ve skar içeren bir kitle kontrast sonrası geç fazda persisten kontrast tutulumu gösteriyorsa kolanjiyokarsinom olasılığı yüksektir. Periferik safra yolu dilatasyonu ve segmenter atrofi ek bulgularıdır. Santral skar varlığı her zaman kolanjiyokarsinom için spesifik olmayıp ayırıcı tanıda FNH ve fibrolameller HSK yer almaktadır. Skar dokusu fibrotik değişikliklerden dolayı hem T1-AG hem de T2-AG'de hipointens izlenmektedir. Ancak bir istisna olarak FNH'deki skar dokusu ödemden dolayı T2-AG'de hiperintensir ve geç fazda kontrast tutulumu göstermektedir. Fibrolameller HSK ve FNH benzer yaş grubunu etkilemekte ve benzer klinik bulgular olmaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanı oldukça önemlidir. FNH tipik olarak arteriyel fazda diffüz homojen belirgin kontrast tutulumu göstermekte geç portal venöz fazda solmaktadır. Ayrıca tipik olarak skar dokusu dışında kalan lezyonda hepatobiliar spesifik kontrast madde sonrasında kontrast tutulumu izlenir. Metastazlarında bazen santral skar içerebileceği akılda tutulmalıdır (163, 167). Kapsüler retraksiyon fibröz dokunun ağır bastığı infiltratif büyüme paternin göstergesidir. Kolanjiyokarsinom kapsüler retraksiyona sebep olan en sık tümördür. Yine kronik portal ven obstrüksiyonu, skleroze hemanjiomlar, ekinokokus alveolaris ve hepatik epitelioid hemanjiyoendotelyomalarda daha az sıklıkla kapsüler retraksiyona sebep olan lezyonlardır (253).

2.5.3.4. Anjiosarkom

Anjiosarkom endotel, lenfatik ya da kan damarlarından orijin alabilen agresif, malign nadir ama karaciğerin en sık görülen sarkomudur (254, 255). Genellikle 50-79 yaş arası erkeklerde daha sık görülür (256). Thorotrast, vinil klorid, arsenik, anabolik steroid ve radyasyon maruziyeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (257).

Kontrastsız BT incelemede normal karaciğer parankimine göre hipodens soliter ya da multipl kitle lezyonları şeklinde gözlenir. Taze kanama alanlarına bağlı hiperdens ya da eski hemorajiye bağlı sıvı dansitesinde alanlar içerebilir (254, 255).

Kontrast sonrasında geç arteriyel fazda heterojen küçük kontrastlanan odakları takiben portal venöz ve geç fazda progresif kontrast tutulumu izlenmektedir. İçerisinde geniş hipovasküler alan sıklıkla mevcuttur. Çoğu vakada kontrastlanan ana kitleye ek çok sayıda hipovasküler kitle mevcuttur. Kontrastlanma paterni hemanjiomu taklit etse de daha biçimsiz ve düzensiz opaklaşmasının olması dikkat çeker. Ayrıca bu kontrastlanma kavernöz hemanjiomda, aorta gibi büyük damarların kontrastlanmasına benzer şekilde hem BT hem de MRG'de kan havuzunun dansite veya intensitesini takip etmektedir. Bu özellik anjiyosarkomda pek izlenmemektedir (256).

TC-99m-işaretli kırmızı kan hücre sintigrafisi hemanjiomdan ayıramayan vakalarda kullanılabilir. Bazı olgularda tam tersi sentrifugal (ters hemanjiyom) kontrastlanma izlenebilir (255, 256). Dalak ve akciğer, karaciğer dışı en sık yayılım yeridir ve vakaların yarısından fazlasında mevcuttur (258). Tümörün karaciğer ve peritona spontan rüptürü yaklaşık %27 olguda izlenebilen komplikasyonudur (256). Siroz zemininde gelişen tümörlerde ayırıcı tanıda her zaman multifokal HSK, intrahepatik kolanjiyokarsinom yer alır. Sirotik bir parankim zemini olan yaşlı bir hastada, hemanjioma benzer kontrastlanan multipl kitle ayırıcı tanısında mutlaka anjiyosarkom akılda tutulmalıdır. Siroz zemini olmayan vakalarda ise peliozis hepatitis ve hipervasküler metastaz (özellikle hipervasküler NET) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (256).

2.5.3.5. İndiferansiye Embriyonel Sarkom

İndiferansiye embriyonel sarkom daha çok 6-10 yaşları arasında çocuklarda gözlenen, nadir ancak agresif bir karaciğer tümörüdür (259, 260). Tipik klinik prezentasyon karın ağrısı, ateş ve kilo kaybıdır. BT ve MRG’de kistik kitle lezyonu şeklinde gözlenir. Bu kistik görünümün sebebi zengin miksoid stromadaki yüksek su içeriğidir. Görüntüleme bulguları hidatik kist ve amip apsesine benzediğinden hastalar yanlış tanı alabilir. Ancak, US incelemede lezyonun solid yapısı kolayca gösterilebilir. BT ve MRG incelemede kistik karakterde gözlenirken US incelemede solid predominant olarak gözlenir (259, 260). Solid içeriği kistik bileşenden ayırt etmekte geç faz BT ve MRG görüntüleme de faydalıdır.

2.5.3.6. Epiteloid Hemanjioendotelyoma

Epiteloid hemanjioendotelyoma (EH) karaciğerin nadir görülen düşük dereceli malign bir tümörüdür. Primer olarak erişkin kadınlarda görülür. Çoğu vaka asemptomatik aşamada saptansa da, yaygın hastalığı olan vakalarda diffüz tümör infiltrasyonuna bağlı karaciğer yetmezliği gözlenebilir (261-264).

Histolojik olarak karaciğerde var olan ya da yeni oluşan damar trasesi boyunca yayılan epitelioid (dentritik) hücreler EH’ye karakteristik özelliklerini verir. Makroskopik incelemede tümör nodülleri kitleden ayrı gibi görünse de mikroskopik incelemede EH’de infiltratif karakter mevcuttur. Lezyonlar genellikle çok odaklı olup tümör nodülleri daha çok karaciğer periferinde yerleşmiştir. Neoplastik endotel hücreleri sinüzoidleri, portal ve hepatik ven dallarını tıkayabilir. Bu intravasküler büyüme paterni tümörün kendi damarlarını tıkayarak “intihar” iskemisiyle sonuçlanabilir (261-264).

US incelemede EH tümör ekojenitesi değişkenlik gösterse de çoğunlukla birbirinden ayrık multiple hipoekoik nodüller şeklinde gözlenir.

BT incelemede karaciğerin her iki lobunu da tutan hipodens kitleler şeklinde gözlenirler ve bu kitleler periferik ya da subkapsüler bölgede birleşerek daha büyük birleşik kitle şeklinde görülebilir. Daha küçük tümörlerde halo ya da target (hedef) şeklinde kontrast tutulumu gözlenebilir. Kapsüler retraksiyon vakaların yaklaşık %25’inde, kalsifikasyon ise %20’sinde görülür (261-264).

MRG incelemede T1-A görüntülerde düşük, T2-A görüntülerde yüksek sinyal özelliğindedir. Bazı EH'lerde santral kesimde kalsifikasyon, koagülasyon nekrozu ya da hemorajiye bağlı T2-A hipointens target bulgusu gözlenebilir (261-264). Kontrast madde sonrası santral hipointens alan, kalın kontrastlanan periferik halka ve en dışta hipointens halka olmak üzere üç konsantrik tabaka görülür (265).

Radyolojik olarak EH'nin multifokal formu metastatik karaciğer hastalığından ayıramayabilir. Ancak, periferik subkapsüler lokalizasyon, etkilenmeyen karaciğerde artmış vaskülarite ve buna bağlı hipertrofi daha çok EH'yi destekleyen radyolojik bulgulardır.

2.5.3.7. Hepatoblastom

Hepatoblastom (HBL) çocukluk çağında en sık görülen karaciğer tümörü olup tümör hücreleri embriyonik karaciğer hücrelerine benzer. Ortalama yaş tanısı bir yıldır. Sıklıkla asemptomatik kitle şeklinde görülür. Serum alfa fetoprotein düzeyi olguların %80-90'ında yüksektir. Olguların yarısında hepatit B enfeksiyonu, tip 1 glikojen depo hastalığı, tirozinemi, familial kolestatik siroz gibi mevcut olan karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Hepatoblastom, Beckwith- Wiedemann sendromu, Gardner sendromu, familial adenomatosis gibi hastalıklarla birlikte görülebilir. Olguların %5'inde genitoüriner ve gastrointestinal sistemin konjenital anomalileri mevcuttur. HBL karında kitle, iştahsızlık, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıkar. Sarılık nadir olup %5 olguda görülebilir. Tanı anında metastaz oranı %10-20 olup sıklıkla akciğerde görülür. Kemik, beyin, lenf nodları ve overler diğer uzak metastatik organlardır. Kitlenin hepatik vasküler yapılar veya inferior vena kavaya invazyonu ya da kompresyonu görülebilir (266-268).

Epitelial HBL tipik olarak homojen görülürler. Mikst epitelial ve mezenkimal tümörler ise heterojen olup, kemik kıkırdak ve fibröz kısımlardan oluşur. HBL, HSK gibi portal, hepatik venleri invaze edebilir. Kesitsel görüntülemelerde bu vasküler yapılar özellikle kitle invazyonu açısından bakılmalıdır. Abdominal direkt grafide hepatomegali, kitle içinde kalsifikasyon var ise ona ait kalsifik dansiteler görülür. USG'de kitle her zaman karaciğere göre daha ekojendir. Epitelial HBL'lar homojen, mikst epitelial ve mezenkimal tümörler ise heterojen, ekojenik odaklar içeren şekilde görülürler. Abdominal

BT tetkikinde ise kitlesel lezyon karaciğer parankimine göre hafifçe hipodens olup yine epitelioid HBL'lar homojen dansitededir. Mikst olan kitlelerde olguların %50'sinde kitlede kalsifikasyon görülebilir. Kontrastlı serilerde arteriyel fazda çevresel ya da septalarda kontrastlanma görülür. MRG'de ise, kitlede fibröz septalar var ise T1 ve T2 ağırlıklı serilerde hipointens olurlar. Mikst tümörlerde mevcut olabilecek kalsifikasyonlar ise ayırt edilemez. Kitle içerisindeki kanama alanları T1 ağırlıklı serilerde hiperintens olur. MR anjiyografi sekansları ile vasküler invazyon görüntülenebilir (266-269).

2.5.3.8. Nörofibrom

Karaciğer nörofibromları çok nadir gözlenen tümörler olup çoğunlukla jeneralize abdominal ve retroperitoneal tutulumda gözlenir (270-272). BT incelemede düşük dansiteli, T1-A görüntülerde düşük sinyal intensiteli ve T2-A görüntülerde yüksek sinyal intensiteli lezyonlar olarak gözlenirler (270). Periferik yerleşimli nörofibromlar T2A görüntülerde nodüler, santral kesimi hipointens lezyonlar olarak gözlenir (270, 271).

Periportal kılıf boyunca yayılım nörofibromların tipik yayılım şekli olup lezyonun intrahepatik sinir fiberleri trasesi boyunca yayıldığını gösteren değerli bir bulgudur. Periportal infiltrasyon çölyak ganglion ve ötesine yayılırsa retroperitoneal nörofibrom gibi yanlış tanımlara sebep olabilir. Bu tür kompleks vakalarda retroperitoneal kitle ile karaciğer kitlesi arasındaki ilişkinin radyolojik olarak gösterilmesi ayırım açısından kritiktir.

2.5.3.9. Primer Hepatik Nöroendokrin Tümör

Primer hepatik NET, tüm NET'lerin %0,3'ünü oluşturur. Sıklıkla 7. dekada kadınlarda görülür. Hastalarda sıklıkla abdominal ağrı ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar görülürken yaklaşık %10 olgu karsinoid sendrom bulguları görülebilir. Bu tümörlerin tanısında somatostatin sintigrafisi kullanışlıdır. BT ve MRG'de tek veya çok sayıda solid, heterojen, hipervasküler kitleler olarak izlenirler (273).

2.5.3.10. Hepatik Lenfoma

Primer hepatik lenfoma beraberinde dalak, lenf nodu veya diğer uzak tutulum alanları olmadan yalnızca karaciğer parankiminin etkilendiği oldukça nadir bir neoplazidir. Çoğunlukla 5. dekada erkeklerde görülmektedir. Radyolojik olarak çoğunlukla 4 cm'nin

üzerinde kontrast sonrası periferik ve santral (target) kontrastlanan soliter kitle mevcuttur. Multinodüler veya infiltratif prezentasyon daha çok sistemik hastalığa sekonder karaciğer tutulumunda izlenir (273).

2.5.3.11. Nested stromal epitelyal tümör

Nested stromal epitelyal tümör (NSET) yeni tanımlanmış, karaciğerde hepatosit dışı hücrelerden orijin alan ve çok nadir gözlenen mezenkimal bir karaciğer tümörüdür (274, 275). İğsi ve epitelioid hücrelerden oluşan yuva benzeri kitle lezyonları şeklinde gözlenir (274). Tümör agresif özelliğiyle ekstrahepatik tutulumla gidebileceği gibi Cushing sendromu gibi endokrinopatilere sebep olabilir (274, 275). Radyolojik olarak lobüle konturlu solid santral kesiminde kaba kalsifikasyon gösteren büyük kitleler şeklinde gözlenir (274). Post-kontrast incelemede yavaş ve progresif boyanma paterni gözlenir. Makroskopik incelemede tümör çoğunlukla karaciğer sağ lobda gözlenir. Histopatolojik olarak NSET, iyi sınırlı multinodüler görünümde kitle lezyonları olarak gözlemlenir. Tümör büyükten küçüğe, yuvarlaktan iğsi şekle kadar değişen boyut ve şekillerde varyasyon gösteren hücre gruplarından oluşur. Kalsifikasyon psammom cisimciği ya da ossifikasyon şeklinde gözlenebilir. Mikroskopik olarak tümör sınırlarında duktüler proliferasyon gözlemlenebilir.

3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

3.1. Temel Fizik Prensipler

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrast çözümleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Fizik prensipleri 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanmış olup, görüntüleme yöntemi olarak ise ilk kez 1973 yılında Lauterbur tarafından kullanılmıştır (276).

Atomların çekirdek yapısını proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturur. Bütün nükleonlar kendi etrafında devamlı olarak spin hareketi denilen dönüşler yaparlar. Bu spin hareketleri sayesinde nükleonlar doğal bir manyetik alan oluştururlar. Dış manyetik alanların yokluğunda bu momentler rastgele dağılmıştır (277). Çekirdekteki nükleonlar eğer çift sayıda ise birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterirler. Ancak tek sayıda nükleon içeren atomlarda net bir manyetik dipol hareketi bulunur. MRG’de sinyal kaynağı olarak tek sayıda nükleon içermesi ve biyolojik yapılarda fazla miktarda bulunması nedeniyle hidrojen atomu (H^+) kullanılır. Normalde dokularda rastgele dağılmış olan H^+ dipolleri güçlü bir manyetik alana yerleştirildiklerinde, dış manyetik alana paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için, atomlardan biraz fazlası bu dizilimi antiparalel dizilime tercih eder ve böylelikle net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur (276, 277). Buna longitudinal manyetizasyon denir.

Protonlar kendi etraflarındaki spin hareketine devam ederken, bir yandan da dış manyetik alanın gücü ile orantılı olarak bu manyetik vektörün aksı etrafında salınım (precession) hareketi yaparlar. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile belirtilmiştir:

$$f = g \times B_0$$

f = salınım frekansı ($\mu\text{Hz/sn}$), g = gyromanyetik sabite ($\mu\text{Hz/Tesla}$), B_0 = manyetik alanın gücü (Tesla)

Dokunun net manyetik vektörü (longitudinal manyetizasyon) dış manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alamayız. Sinyal alabilmek için manyetik vektörün 90° radyofrekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. RF pulsu ana manyetik alan gücünde ve dokuya özgü Larmour frekansı ile uygulanır (276). Oluşturulan yeni durum transvers manyetizasyon adını alır ve RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerjili durumlarına dönmeye başlarlar. Bu sırada protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu da bozulmaya başlar ve longitudinal manyetizasyon tekrar artar. Bu değişim ‘free induction decay = FID’ adını alır ve sinyal kaydı bu sırada gerçekleştirilir. Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller alternatif akıma ve sonra da bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür (276, 277).

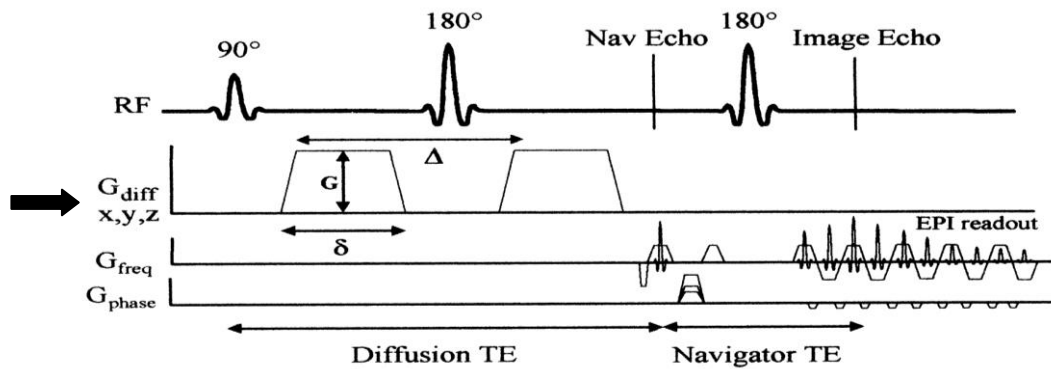
90° RF pulsu verildikten sonra, ana manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63’ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak isimlendirilir ve bu süre ana manyetik alanın gücü ile dokuların içyapı özelliklerine göre değişir. T1 süresi hızlı olan dokular (yağ gibi) parlak (hiperintens), T1 süresi uzun olan dokular ise, beyin omurilik sıvısı gibi, düşük intensitede (hipointens olarak) görülürler (276).

90° RF pulsu verilmesinden hemen sonra transvers manyetizasyonun gücü, 90° pulstan önceki longitudinal manyetizasyonun gücüne eşittir. Aynı zamanda protonlar arasında faz uyumu (in faz) oluşmuş durumdadır. RF pulsu kesildikten hemen sonra ise protonlar arası etkileşimler sonucu faz birlikteliği bozulur ve faz kaybı (out of faz) oluşmaya başlar. Transvers manyetizasyon azalır ve başlangıç değerinin %37’si seviyesine inmesine kadarki süre T2 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. T2 süresi iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir, dış manyetik alan gücünden bağımsızdır. Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir. Hem dış alan manyetik inhomojenitelerinden, hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona T2* relaksasyon denir (276, 277).

3.2. Karaciğerde Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Fizik Prensipleri

Fiziksel bir durum olan difüzyon su moleküllerinin ısıya bağımlı rastgele hareketleridir. Bir su kabı içerisinde su molekülleri ısı ajitasyonu ile serbest difüzyon gösterirler (3 boyutlu Gaussian dağılımı ile). Gaussian dağılımının genişliği geçen zaman ile genişler ve birim zamanda bu genişliğin küpkökü difüzyon katsayısı (diffusion coefficient =D) birimlerini verir. Dokularda ise görünen difüzyon (apparent diffusion) gözlemlenir; çünkü su moleküllerinin difüzyonu hücre membranları ve makromoleküller ile etkileşimleri ve kapiller perfüzyona bağlı hareket nedeniyle modifiye olur. Bu durumda ölçülen difüzyon katsayısı da görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient=ADC) adını alır (29).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme görüntü kontrastını farklı dokulardaki protonların (primer olarak sudaki protonlar) mobilite farklılıklarından yola çıkarak yaratır. Oldukça sellüler dokularda (örneğin tümör dokuları), ekstrasellüler boşlukların çok tortuylu olduğu ve hidrofobik hücre membranlarının daha yoğun olduğu durumlarda su moleküllerinin ADC'si sınırlanır. Böyle ortamlarda su difüzyonu nispeten “sınırlanmış” denir. Tersine kistik veya nekrotik dokularda su moleküllerinin ADC'si nispeten “serbest” olarak izlenir. Dolayısıyla DAG doku sellülaritesi ve hücre membran bütünlüğünü yansıtmasıyla kendine özgüdür.



Kaynak: <http://www.ajnr.org/content/21/10/1799>

Şekil 2. Spin Eko Eko-Planar DAG'de Gradyent Veri Kazanım Şemasını Gösteren Örnek

➡ 180 derece refokus pulsların her iki yanına yerleştirilen difüzyon hassaslaştırıcı gradyentlere dikkat ediniz.

Stejskal ve Tanner (29) sıvı difüzyonunu gözlemleme ve ölçmek için MR deneyini açıklayan ilk kişilerdir. 180 derece refokus pulsunun her iki yanına difüzyon sensitize edici simetrik gradian ekleyerek Standart T2 ağırlıklı görüntülemeyi modifiye ettiler (29). Hareket eden su molekülleri ilk difüzyon sensitize edici puls ile faz şift kazanırlar ve hareket nedeniyle ikinci gradient ile tamamiyle eski faza gelemesler. Dolayısıyla su difüzyonunun varlığı DAG’de sinyal kaybı olarak izlenir (29).

Difüzyon ağırlıklı sekans bir yönde, belli zamandaki net su deviniminin ölçümüne olanak sağlamaktadır. Örneğin “x” yönünde su devinimini ölçmek için “x” yönünde büyüklüğü birbirine eşit olan, karşıt yönde iki gradiyent pulsu kullanılır. Ama bu iki dengeli gardiyentin kuvveti “x” yönü boyunca artar. Bu nedenle vokseldeki su moleküllerinin “x” yönünde net bir devinim yok ise iki dengeli gradiyent birbirlerini sıfırlar. Bu vokselde sonuçta oluşan sinyal intensitesi, diffüzyon ağırlıklı gradiyentlerin kullanılmadığı sekanslarda elde edilen sinyal intensitesine eşit olur. Ama su moleküllerinin “x” yönünde net bir devinimi varsa, ilk uygulanan gradiyent pulsu belli bir su molekülünü belli bir “x” lokalizasyonunda etkilerken milisaniyenin onda biri kadar kısa bir sonra uygulanan ikinci gradiyent pulsu aynı molekülü başka bir “x” lokalizasyonunda, dolayısıyla farklı bir kuvvette etkiler. Artık bu iki gradiyentin oluşturdukları sinyalin büyüklükleri eşit olmayıp birbirlerini sıfırlamazlar. Sonuçta bu su molekülleri diğer hareketsiz olanlar gibi aynı fazda salınmayıp farklı fazlarda salınacaklarından sinyal oluşumuna katkıda bulunmayacak ve ilgili vokselde sinyal kabı izlenecektir (29, 276).

Bu sekansların sensitivitesi uygulanan gradientler doğrultusunda olduğundan en az üç farklı yönde gardient uygulanır ve 3 yönde difüzyon ölçümlerinden yararlanılarak “global difüzyon ağırlıklı” difüzyon görünütüsü (“trace”) imaj elde edilir (278). Biyofizik yönünden bakacak olursak DAG voksel içindeki su moleküllerinin mikroçevresine odaklanan bir görüntüleme yöntemidir. Suyun difüzyon hareketi mikroçevresinde hücre membranları, makromoleküller, fibröz yapı vb. çeşitli engellerle karşılaşır. Suyun homojen difüzyonuna izin vermeyen bu engeller doku tipine göre değişiklikler göstereceği gibi bazı patolojik süreçlerde (intrassellüler ödem, abseler, tümör gibi) modifiye olurlar. Ekstrasellüler sıvı DAG’nin asıl objesidir. İlgili alandan elde ettiğimiz su difüzyon bilgileri su moleküllerinin içinde bulunduğu ortam hakkında bize indirekt bilgi verir (29, 278).

Basitçe söyleyecek olursak su moleküllerinin rastgele yer değiştirmesini 3 tipe ayırabiliriz; serbest difüzyon, kısıtlanmış izotropik difüzyon, kısıtlanmış anizotropik difüzyon.

Serbest difüzyonda su molekülleri bütün yönlerde serbestçe difüze olabilir. Genel olarak malign dokulardan farklı olarak sellüleritesi çok yoğun olmayan normal dokularda difüzyon daha serbesttir.

Kısıtlanmış izotropik difüzyon; intrasellüler ödem, hipersellüler malign dokularda olduğu gibi ekstrasellüler boşlukların küçüldüğü su moleküllerinin rahat hareket ortamına sahip olmadığı durumlarda belli bir yön ayırımı olmaksızın (izotropik) genel olarak su difüzyon kapasitesinde azalmaz. Bu durumda su molekülleri ilk sensitize edici gradient ile bir miktar hareket etseler dahi çok fazla etrafa dağılamazlar. Bu durumda ters yönde uygulanan ikinci gradient, ilk difüzyon sensitize edici gradient ile oluşan salınım (precession) hareketindeki faz bozunum ikinci ters yönde gradient ile aynı derecede kuvvet etkiyeceğinden normale çevrir bu durumda su molekülleri bulundukları vokselden alınan sinyale aynı fazda olmaları ile katkıda bulunacak ve sinyal kaybı izlenmeyecektir.

Kısıtlanmış anizotropik difüzyon belirli bazı dokular su moleküllerinin hareketini belirli yönlerle kısıtlayan anatomik ve histolojik özelliklere sahiptir. Bunlarda difüzyon yalnızca bazı uzaysal yönlerde kısıtlanmıştır (anizotropi). Örneğin sinir lifleri birbirine paralel akson demetlerinden oluşurlar ve konsantrik yerleşimli myelin tabakası su moleküllerinin transvers difüzyonunu kısıtlar. Kısıtlanmış anizotropik difüzyon özelliğinden yararlanarak Difüzyon Tensor MR görüntüleme ile sinir liflerin merkezi sinir sistemi ve vücuttaki diğer alanlarda anatomik seyirleri indirekt olarak haritalandırılabilir (276).

3.3. Difüzyon Ağırlık Derecesi ve ADC

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde dokunun voksel başına sinyal yoğunluğu aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$SI = SI_0 \times \exp(-b \times ADC)$$

SI₀: T2 ağırlıklı görüntüdeki sinyal intensitesi, ADC: Su molekülünün görünür difüzyon katsayısı, b: Difüzyon duyarlılık faktörüdür.

Manyetik rezonans sekansının difüzyona olan sensitivitesi, difüzyon kodlama dalga formlarına kendine özgü matematiksel bir bağı olan, b değeri değiştirilerek değiştirilebilir. B değeri gradient değerinin karesi, gradian difüzyon süresinin karesi ve yaklaşık 2 puls arası zaman süresi ile orantılıdır (29):

$$b \text{ (sn/mm}^2\text{)} = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

γ =gyromanyetik oran, G=difüzyon gradyan büyüklüğü, δ =gradyan difüzyon uzunluğu, Δ = difüzyon zamanı

Bu denklemde sinyalin difüzyon ağırlığı (“b” değeri) yani uygulanan ekstra gradient pulsunun gücü ve süresi belirlenir. Uygulanan gradientler ne kadar güçlü olursa ve/veya ne kadar uzun süre uygulanırsa b faktörü o kadar büyük olur. B faktörünün difüzyon derecesini yükseltmek için TE (time echo) süresini uzatma etkisi olan gradient uygulama süresini artırmak yerine güçlü gradient kullanmak, uygulanan gradientler arası boşluğu uzatma ihtiyacından kurtaracağından avantajlıdır.

Elde edilen görüntü difüzyon ağırlıklı olmakla birlikte görüntü kontrastının bir kısmı diğer mekanizmalarla (T2 relaksasyon ve kapiller perfüzyon) oluşmaktadır. Bu nedenle doku mikrostriktürünü değerlendirmede önemli olan intrinsik dokuya özgü ADC değerleri ile günümüz MR platformlarında yarı otomatize olarak gerçekleştirilen ADC haritalaması önem taşır (29).

$$ADC = \ln(SI_0/SI) / b$$

SI_0 = b:0 için sinyal intensitesi, SI=daha yüksek b değeri için sinyal intensitesi

Yukarıda verilen eşitliğin gösterdiği gibi ADC’nin belirlenebilmesi için en az iki “b” değeri gereklidir. “b” değeri 0 sn/mm²’de görüntü T2 etkisi ile oluşmakta, “b” değeri düştükçe görüntünün difüzyon etkisi azalmakta ve daha çok T2 etkisi ortaya çıkmaktadır. “b” değeri arttıkça görüntüde difüzyonun etkisi artmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyal intensitesi sadece doku içindeki suyun difüzyon özelliklerinin bir sonucu olmayıp, aynı zamanda T2 uzaması gibi diğer özelliklere de bağımlıdır. İncelenen dokudaki difüzyon ağırlıklı görüntülerde izlenebilen fakat ADC haritasında görülmeyen T2 uzamasının ek katkısına “T2 parlama etkisi” (“T2 shine through”) denir. ADC görüntüleri

T2 etkisinden arındırılmış olup difüzyon kısıtlaması ile “T2 parlama etkisini” ayırt etmektedir. T2 parlama sorunu önlemek için DAG’deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC (“görünen difüzyon katsayısı”) haritası elde edilir (279, 280).

Her bir b değerindeki imajlar görsel olarak değerlendirilebilir. Ayrıca iki veya daha fazla b değeri ile difüzyon çalışması dokuların ADC değerlerinin (su moleküllerinin mobilite derecesinin) kantitifiye edilmesine imkân verir. ADC hesaplaması genellikle klinik MR sistemlerinde otomatize edilmiştir. Bu matematiksel olarak difüzyon imajda her bir voksel için, sinyal intansitesi ile b değeri arasındaki ilişkinin logaritmik olarak uyumlanması ile yukarıda gösterilmiş olan formül ile elde edilir. Her bir vokselde bu ilişkiyi açıklayan grafinin eğimi ADC’yi temsil eder. Her bir voksel için hesaplanmış ADC değerleri genellikle parametrik harita olarak sergilenir. Bu haritaya ROI (“Region of interest”, ilgi alanı) çizilerek su difüzyon yetisini yansıtan ortalama ADC değerleri kaydedilebilir (29).

ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğü olduğu için bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG’dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG’de yüksek ve ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG’de düşük, ADC haritasında ise yüksek sinyalli izlenir. Uygulamada DAG’nin, T2 ağırlıklı görüntü ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır.

3.4. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri

Yüksek hareket duyarlılığı, difüzyon ağırlıklı sekansların genel problemidir. Bu sekanslar mikroskopik su difüzyon hareketine duyarlı olduğu için, görüntülenen objenin makroskopik hareketine de oldukça duyarlıdır. Tetkikin uzadığı durumlarda daha sık rastlanan hasta hareketi yanında kalp atımı, BOS veya solunum nedeniyle olan ufak hareketler bile görüntünün bozulmasına sebep olabilir. Difüzyon ağırlıklı incelemede hareket etkisini azaltmak gerekmektedir (281-283). Ayrıca moleküler difüzyon mesafesinin saptanabilen en küçük uzaklığı gradiyent pulslarının gücüne bağlıdır. Bu

nedenlerle difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde çekim süresini kısaltan, yeterli sinyal kazanımına izin verecek stabil ve güçlü gradient pulsarı sağlayabilen donanımlara ihtiyaç vardır.

Difüzyon ağırlıklı Echo-Planar Görüntüleme (EPG) en sık kullanılan, yaklaşık 100 ms'de bir tam görüntü elde edebilen hızlı bir DA görüntüleme tekniğidir (284). Bu nedenle EPG sekansı hareket artefaktlarına daha az duyarlıdır. Spin eko EPG'de difüzyon ağırlıklı görüntüleme elde etmek için bir çift difüzyon gradyenti gerekir. Beynin difüzyon ağırlıklı görüntülenmesinde çok sıklıkla kullanılmakla birlikte; geometrik bozulmaya yol açan duyarlılık nedeniyle kemik iliği patolojilerinde kullanılması zordur. Bu sekansa gerektiğinde solunum ve/veya kalp atımını gözleyen navigatör ekoların ve uygun zaman parametrelerinin eklenmesiyle daha kaliteli imajlar elde edilebilir. Aynı zamanda DA-EPG (Difüzyon ağırlıklı eko planar görüntüleme) diğer karışık sinyalleri elimine ederek kesin difüzyon etkisinin hesaplanmasına olanak sağlar. Buna ayrıca paralel görüntü kazanım teknikleri de eklenmesiyle sekans süresi, TE daha da kısaltılabilir ve belli bazı artefaktları da elimine ederek imajların kalitesi daha da artırılabilir.

Difüzyon görüntülemelerde özellikle karaciğerde izlenebilen psödoanizotropi artefaktı söz konusudur. Bu artefakt gradient yönündeki farklılıklara bağlı olarak oluşan lokalize sinyal kayıplarıdır. Bu ilk bakışta karaciğerde lokalize difüzyon artımına neden olabilecek histolojik özellik hiçbir zaman bulunmasa da anizotropiye benzemektedir (psödoanizotropi). Bu artefaktın yoğun olduğu kesitlerde ADC ölçümlerinin normalden yüksek çıktığı gösterilmiştir (285).

4. GEREÇ YÖNTEM

4.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlanmış olup etik kurul kararı ekte sunulmuştur (**Ek-1**).

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Aralık 2014 – Aralık 2017 yılları arasında, 18 yaş ve üzerinde olan hastalar için herhangi bir sebeple elde edilmiş intravenöz kontrastlı üst abdomen MRG tetkikleri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Toplam 2212 hastanın MRG raporu PACS (Picture Archiving Communication Systems) üzerinden incelenerek karaciğerde solid ya da kistik yer kaplayan lezyondan bahsedilen 948 hastanın tetkikleri ayrılarak kaydedilmiştir. Ayrılan tetkiklerin görüntüleri tekrar incelenerek çeşitli nedenlerle tanısız kalitede olmayan, ADC haritasında lokalize edilemeyen ve/veya 1 cm altı lezyonları olan 254 inceleme ayıklanmıştır. Geriye kalan 694 tetkikin nihai raporunda belirtilen ön tanımlar kaydedilmiştir. Ardından aşağıda belirtilen çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyma şartı araştırılmıştır.

Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. Primer karaciğer malign tümörü (hepatosellüler karsinom, intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom) ise mutlak doku tanısı (karaciğer kesici iğne biyopsisi ve/veya cerrahi spesmen) olması gereklidir.

2. Sekonder karaciğer malign tümörü (metastaz) ise doku tanısı ve/veya karaciğer dışı kanıtlanmış primer malignitesi olması gereklidir.

3. Benign karaciğer lezyonu ön tanısı olup doku tanısı yoksa tipik MR görüntüleme bulgularının olması ile birlikte kurumumuzda elde edilmiş en az 6 aylık takip MRG kontrolü ve/veya diğer görüntüleme modaliteleri (US, BT, PET/BT) ile doğrulanma ya da aksini ispat edememe şartı gereklidir. MRG'de belirtilen ön tanı takip MRG ve/veya diğer görüntüleme incelemelerinde değişmiş ise uyumsuzluğu çözmek adına son tanı için

öncelikle doku tanısı yoksa aksi ispat edilememiş/klinik-radyolojik ortak kanaat ile kabul edilen son tanı kaydedilmiştir.

4. Malign tanı alıp tedavi almış ve/veya almaya devam eden lezyonlarda tedaviye tam yanıt (PET/BT’de inaktif, laboratuvar biyo-belirteçlerinin normal olduğu ve MRG’de kistik lezyon olarak sebat eden) olmaması gereklidir.

5. Lezyonların oluşturduğu grubun sayıca 10’dan az olmaması gereklidir.

Yukarda belirtilen kriterlerden 1, 2 ve 3. şartı sağlayamayan 132 tetkik (histopatolojik tanı hastane arşiv sisteminden elde edilmiş olup kurumumuzda mevcut patoloji sonucu olmayan birkaç olguda hasta geçmişine kayıtlı dış merkezli patoloji sonucu kabul görmüştür), 4. şartı sağlayamayan 22 tetkik, 5. şartı sağlayamayan (6 hepatik abse, 5 kist hidatik, 3 lipom, 2 anjiosarkom) 16 tetkik çalışma dışı bırakılmıştır. Geriye kalan toplam 524 hastanın 564 tetkiki çalışmaya dâhil edilmiştir.

Malign karaciğer lezyonu olup tedavi uygulanan, tedaviye tam yanıt alınamayan ve tedavi öncesi-sonrası MRG, PET/BT tetkiki olma şartını sağlayan 40 hastanın her iki MRG tetkiki incelenmiştir. Bu 40 olgu haricinde diğer hastaların yalnızca bir MRG tetkiki incelenmiş olup birden fazla MRG tetkiki olan hastaların yalnızca ilk tetkiki değerlendirildi. Takibinde kontrol MRG görüntülemesi mevcut ise yalnızca mevcut son tanının doğrulama ölçütleri dâhilinde gereklilik olması durumunda incelendi.

Her tetkikte yalnızca bir lezyon değerlendirilmiştir. Karaciğerde birden fazla benzer lezyon olması durumunda en büyük ve/veya en tanısal (artefakt içermeyen) olan, farklı natürde lezyonlar olması durumunda malign-benign lezyon birlikteliğinde malign olan, benign-benign lezyon birlikteliğinde ise daha nadir görüleni çalışmaya dâhil edildi. Ek olarak tedavi öncesi-sonrası MRG incelemesi olan 40 hastada; birden fazla lezyon mevcut ve RF ablasyon tedavisi uygulanan tek lezyon olması durumunda tedavi yanıtı için her iki tetkikte işlem uygulanmış olanı, sistemik tedavi (KT) veya TAKE tedavisi uygulanmış olanlar için ise her iki tetkikte de sebat eden lezyonu değerlendirildi.

Tüm lezyonlar son tanıya göre ana grup (benign-malign) ve alt gruplarına (benign: basit kist, hemanjiom, FNH, hepatik adenom / malign: metastaz, HSK, KSK)

ayrılarak kaydedilmiştir. Ana ve alt grupların her biri için yaş ve cinsiyet dağılımını içeren demografik özellikler, konvansiyonel MRG bulguları ve ADC ölçümleri kaydedilmiştir.

Ana ve alt gruplarda ölçülen ADC değerleri arasında farklılık araştırılmıştır. Lezyonlara MRG’de verilen ön tanı (konvansiyonel sekanslar, dinamik kontrastlı seriler ve çıplak gözle DAG-ADC kalitatif değerlendirmesini içeren nihai MRG rapor sonucu) ile ispatlanmış ve/veya kabul edilen son tanı karşılaştırılarak ölçülen kantitatif ADC değerlerinin tanı doğruluğuna etkisi olup olmadığına bakılmıştır.

Hepatosellüler karsinom tanısı almış 41 tümör histopatoloji sonucuna göre kötü, orta ve iyi diferansiye olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Oluşan her alt grubun demografik özellikleri, konvansiyonel MRG bulguları ve ADC ölçümleri kaydedilmiştir. Ek olarak bu hasta grubunda tetkikler tekrar değerlendirilip Li-RADS v2017 (Liver Imaging Reporting and Data System version 2017)’ye tümörler 3 kategoriye (LR-3, LR-4, LR-5) ayrılmıştır. Li-RADS kategori sistemi **Tablo II**’de özetlenmiştir. Patoloji ve Li-RADS’a göre oluşturulan grupların ADC değerleriyle olan ilişkisine bakılmıştır.

Tablo II. Li-RADS v2017 (Liver Imaging Reporting and Data System version 2017)

Tümör çapı (mm)		Arteryal fazda İzo veya hipointens		Arteryal fazda hiperintens		
		<20	≥20	<10	10-19	≥20
Kontrast yıkanması Kapsül Eşik büyüme	Hiçbiri	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Bir	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/5	LR-5
	≥İki	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5
Eşik büyüme olarak kabul edilen, ≤ 6 ay ≥ %50 büyüme veya > 6 ay ≥ %100 büyümedir.						

Tedavi takip şartlarını sağlayan malign karaciğer lezyonlu 40 hastada 2.MRG’ye göre hedef kitlelerin tedavi yanıtı RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre 3 gruba (regresyon, progresyon, stabil) ayrılmıştır. Regresyon grubu için takip MRG’de hedef kitlelerin çapında en az %30 azalma, progresyon grubu için çapta en az %20 artış veya bir ya da daha fazla yeni lezyon çıkması, stabil grubu için %30’dan az küçülme/%20’den az büyüme şartı aranmıştır. Oluşturulan bu grupların her biri için dâhil olan tümör çeşidi, 1.MRG öncesinde tedavi alıp/almadığı, aldıysa tedavi çeşidi, 1.MRG ADC ölçümleri, 1.MRG-2.MRG arasında uygulanan tedavi çeşidi,

MRG'ler arası geçen süre, 2.MRG ADC ölçümleri, 2.MRG' den sonra varsa uygulanan ek tedavi çeşidi kaydedilmiştir. Ek olarak aynı hasta grubunda PET/BT nihai raporları incelenerek sonuca göre tedavi yanıtı PET/BT için tekrar 3 gruba (regresyon, progresyon, stabil) ayrılmıştır. MRG ve PET/BT'ye göre oluşturulan tedavi yanıt grupları için her iki MRG tetkikinde ölçülen ADC değerleri karşılaştırılmıştır.

4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm görüntüler 1,5 Tesla MR cihazı (Philips Achieva, Philips Medical Systems Nederland B.V.) ile 32 kanallı vücut sarmalı kullanılarak elde edilmiştir. Üst abdomen MRG çekim protokolünde kontrast madde öncesi aksiyel T1A-FFE-IP (T1 ağırlıklı-fast field echo-in phase), aksiyel T1A-FFE-OP (T1 ağırlıklı-fast field echo-out phase), aksiyel T2A-TSE-HR (T2 ağırlıklı-turbo spin echo-high resolution), aksiyel T2A-SPAIR (T2 ağırlıklı-spectral attenuated inversion recovery), aksiyel BTFE (balanced turbo field-echo sequence), aksiyel DW-EPI (diffusion weighted-echo planar imaging); kontrast madde sonrası aksiyel yağ baskılı 4 dinamik T1A-TSE (T1 ağırlıklı-turbo spin echo), aksiyel ve koronal geç faz kontrastlı T1A-TSE sekansları mevcuttu (**Tablo III**).

Tablo III. Üst Abdomen MRG Protokolündeki Sekans Parametreleri

	T1A-FFE -IP	T1A-FFE -OP	T2A-TSE -HR	T2A -SPAIR	BTFE	T1A* -TSE	DW -EPI
FOV	375x302	375x302	375x302	375x302	375x302	375x295	375x302
FA	15	15	90	90	90	10	90
TR	10	11	484	424	3,4	4,2	1410
TE	4,6	6,9	80	80	16	1,98	69
K.kalınlığı	7	7	7	7	7	5	7
Matriks	252X151	252X151	252X173	236X165	288X226	188X148	124x99
* Dinamik kontrastlı seriler yağ baskılı T1A-TSE sekansında elde edilmiştir.							

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme aksiyal planda, single-shot eko-planar sekansta, her 3 yönde (x,y,z), 3 farklı b değerinde (b=0, b=600, b=1000 mm²/s) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak elde olundu. Sekansın görüntü kümesindeki ilk seriyi eko-planar spin eko T2 ağırlıklı görüntüler (b=0), sonraki 3 seriyi ilk seriye x, y ve z yönlerinde her biri için ayrı ayrı difüzyon duyarlı gradientler uygulanmış görüntü verileri ve bu 3 yöndeki difüzyon verilerinden hesaplanarak elde edilen izotropik görüntüler oluşturmaktaydı. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin

çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran “trace” imaj (üç difüzyon gradyan yönünde elde edilen imajların ortalama imajları) görüntülerden ibaretti. Elde edilen görüntüler ayrı bir yazılım programına (Myrian, Imoios, Montpellier, Fransa) aktarıldı. Görüntü işleme yazılımı, $ADC \text{ mm}^2/s = 1/b1 \times \ln [IS(b0) / IS(b1)]$ eşitliğindeki algoritmaya göre ikili b değerlerinde (b=0, b=600 ve b=0, b=1000) otomatize olarak her bir “trace” imaj kesitine ait ADC değerleri hesaplanmış ve ADC haritaları oluşturulmuştur. ADC ölçümü ise b=0 ve b=1000 değerlerine göre oluşturulan haritadan yapıldı.

İntravenöz opak madde olarak hepatosit spesifik olan veya olmayan şelatlarlar otomatik enjektör (Medrad, Inc., A.B.D.) kullanılarak 0,15 ml/kg olacak miktarda 3 ml/sn hızla verilip ardından 25 cc salin infüzyonu uygulandı.

4.3. Radyolojik Değerlendirme

Görüntüler, 20 yıllık aşkın abdomen radyolojisi tecrübesi olan profesör doktor gözetiminde 4. yıl radyoloji araştırma görevlisi doktor tarafından değerlendirilmiştir.

Konvansiyonel MRG bulguları PACS üzerinden tekrar değerlendirildi. Her tetkik için mevcut lezyon sayısı sayısı üç gruba ayrıldı: tek, iki-beş, beşten fazla-multiple. Seçilen lezyonun yeri (segment), boyutu (aksiyel plandaki en uzun transvers çap milimetre cinsinden), kenarı (düzgün [veya makrolobüle olanlar], düzensiz [mikrolobüle veya spiküle olanlar]), sınırı (belirli, belirsiz) ve T1, T2 sinyali (hipointens-hiperintens [pür veya heterojen olanlar], izointens) kaydedildi.

Lisanslı görüntü analiz yazılım programı (Myrian, Imoios, Montpellier, Fransa) aracılığıyla seçilen kitlenin kontrast madde ile boyanma paterni (tip 1 patern: giderek artan boyanma, tip 2 patern [plato]: erken fazda hızla boyanan geç fazda boyanmanın sebat ettiği, tip 3 patern [wash-out]: erken fazda hızla boyanan geç fazda kontrast maddeyi bırakan) ve ADC değerleri bulundu. ADC değerleri aksiyel planda tek kesitten manuel ROI (Region of Interest) çizilerek otomatik olarak hesaplandı. Ölçüm, öncesinde konvansiyonel sekanslar incelenerek malign lezyonlar için perifer sınırlarından ve varsa kistik/nekrotik komponentinden uzaklaşarak, en yoğun kontrastlanan ve olabildiğince en geniş plandan yapıldı. Benign lezyonlarda yine perifer sınırlardan kaçınarak lezyon

santralinden en geniş planı kapsayacak manuel ROI çizilerek ölçüm yapıldı. Otomatik olarak oluşturulan histogram analiz tablosu üzerinden ortalama, minimum ve maksimum ADC değerleri ayrı ayrı kaydedildi (**Olgu 1**).

4.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MedCalc (MedCalc Software version 18; Ostend, Belgium) kullanılarak yapıldı.

Tüm tümörler malign ve benign olmak üzere iki ana gruba ayrılıp her ana grup kendi içinde alt gruplarına ayrıldı. Ana ve alt grupların her biri için ortalama, minimum, maksimum, göreceli ADC değerlerinin normalize dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak araştırıldı.

ADC değerlerinde normal dağılıma uyan-uymayan tüm değerler için “ortanca (25.persentil-75.persentil)” şeklinde gösterim tercih edildi. Yaş ve boyut verileri için ise dağılımına bakmaksızın grubu daha iyi tanımlayabilmek adına “ortalama ($\pm$ standart sapma/minimum-maksimum)” şeklinde gösterim tercih edilmiştir.

İki grup arasındaki karşılaştırmalarda parametrik varsayımları yerine getiren veriler için Student T testi, parametrik varsayımları yerine getirmeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Benign-malign gruplar arasında oluşan farklılık üzerine MedCalc programı aracılığıyla ROC (receiver operating characteristic) analiz testi uygulanarak ayırım için optimal eşik değer, özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) bulundu. Çoklu grup karşılaştırmalarında parametrik varsayımları yerine getiren veriler için One Way ANOVA testi, parametrik varsayımları yerine getirmeyen veriler için ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan veriler için post hoc testler kullanıldı ve farkın hangi gruptan kaynaklandığı belirlendi. Tedavi öncesi-sonrası ADC ölçümlerinin karşılaştırılmasında Paired-Samples T testi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 524 (242 erkek, 282 kadın) olgunun 564 üst abdomen MRG tetkiki değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalaması 60 ($\pm 12/21-88$)'dı. MRG de saptanan lezyonlardan 350 (%67)'si benign, 174 (%33)'ü malign tümör grubu içerisinde yer almıştır. 350 benign lezyonun 171'i basit kist, 152'si hemanjiom, 16'sı FNH, 11'i hepatik adenom ve 174 malign lezyonun 121'i metastaz, 41'i HSK, 12'si KSK tanısı almıştır. Tümör gruplarının tanı alma metotları **Tablo IV**'de özetlenmiştir.

Tablo IV. Tümör Gruplarının Tanı Alma Metotları

Tümör Grupları	Sayı (%)	Doku Tanısı	PET/BT	MRG Takip ve/veya Ek Modalite
Metastaz	121 (%23)	45 (%37)	66 (%55)	10 (%8)
HSK (Hepatosellüler Karsinom)	41 (%8)	41 (%100)	*	*
KSK (Kolanjiosellüler Karsinom)	12 (%2)	12 (%100)	*	*
Basit Kist	171 (%33)	--	16 (%9)	155 (%91)
Hemanjiom	152 (%29)	--	18(%12)	134 (%88)
FNH (Fokal Nodüler Hiperplazi)	16 (%3)	3 (%19)	3 (%19)	10 (%62)
Hepatik Adenom	11 (%2)	9 (%82)	--	2 (%18)
Toplam	524 (%100)	110 (%21)	103 (%20)	311 (%59)
* Doku tanısı olan olgularda diğer doğrulama metotlarına bakılmamıştır.				

Benign-malign lezyon grupları içerisinde yer alan alt grupların her biri için yaş-cinsiyet dağılımına, lezyon sayı gruplarına, inceleme için seçilen lezyonun boyutuna, oransal olarak en sık bulunduğu karaciğer segmentine, kenar-sınır özelliklerine, T1/T2-AG sinyal özelliklerine, kontrastlanma paterni ve minimum-maksimum-ortalama ADC değerlerine bakılmıştır. Bu veriler benign lezyonlar için **Tablo V**'de malign lezyonlar için **Tablo VI**'da özetlenmiştir.

5.1. Benign Lezyonların Görüntüleme Özellikleri ve Hesaplanan ADC Değerleri

Benign lezyonları olan 350 (yaş: $54\pm 14/21-84$, cinsiyet: 134 erkek/216 kadın) olgunun 222 (%63)'ünde tek lezyon mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 30 ($\pm 20/10-125$) mm, en sık bulunduğu alan 7. segment (%37)'ti. Lezyonların tama yakını düzgün kenarlı (%99), tamamının sınırları belirli, T1-AG'de tama yakını hipointens (%99)

ve T2-AG'de ise hiperintens (%96)'ti. Tüm benign lezyonların %50'sinde basit kistlerin baskın sayısı sebebiyle kontrastlanma izlenmezken ikinci sıklıkla (%37) tip 1 boyanma paterni mevcuttu. Minimum ADC: 1,56 (1,17-1,77)x10⁻³mm²/s, maksimum ADC: 1,96 (1,75-2,37)x10⁻³mm²/s, ortalama ADC: 1,77 (1,45-2,12)x10⁻³mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo V**).

Basit kisti olan 171 (yaş: 56±12/25-84, cinsiyet: 63 erkek/108 kadın) olgunun 105 (%61)'inde tek lezyon mevcuttu. Seçilen kistlerin ortalama boyutu 31 (±21/10-125) mm, en sık bulunduğu alan 7.segment (%35)'ti. Kistlerin tamamı düzgün kenarlı, sınırları belirli, T1-AG'de hipointens, T2-AG'de hiperintens ve kontrastlanma göstermeyen lezyonlardı. Minimum ADC: 1,77 (1,70-1,94)x10⁻³mm²/s, maksimum ADC: 2,35 (2,19-2,47)x10⁻³mm²/s, ortalama ADC: 2,05 (1,93-2,16)x10⁻³mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo V**).

Hemanjiomu olan 152 (yaş: 53±12/21-84, cinsiyet: 60 erkek/92 kadın) olgunun 95 (%62)'inde tek lezyon mevcuttu. Seçilen hemanjiomların ortalama boyutu 27 (±17/10-120) mm, en sık bulunduğu alan 7.segment (%38)'ti. Hemanjiomların tama yakını düzgün kenarlı, tamamının sınırları belirli, T1-AG'de hipointens, T2-AG'de hiperintens lezyonlardı. Dinamik kontrastlı serilerde büyük oranda (%81) kontrast madde ile giderek artan boyanma (tip 1 patern) mevcuttu. Minimum ADC: 1,22 (1,11-1,35)x10⁻³mm²/s, maksimum ADC: 1,78 (1,64-1,96)x10⁻³mm²/s, ortalama ADC: 1,49 (1,32-1,66)x10⁻³mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo V**).

Fokal nodüler hiperplazi (FNH)'si olan 16 (yaş: 48±18/43-65, cinsiyet: 4 erkek/12 kadın) olgunun 13 (%81)'ünde tek lezyon mevcuttu. Seçilen FNH'ların ortalama boyutu 35 (±19/15-84) mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%38)'ti. FNH'lar büyük oranda düzgün kenarlı (%81), tamamının sınırları belirli, tamamı T1-AG'de hipointens, T2-AG'de ise çoğunlukla (%63) hiperintens lezyonlardı. Dinamik kontrastlı serilerde büyük oranda (%69) kontrast madde ile plato tarzında (tip 2 patern) boyanma mevcuttu. Minimum ADC: 0,94 (0,81-1,05)x10⁻³mm²/s, maksimum ADC: 1,67 (1,53-1,84)x10⁻³mm²/s, ortalama ADC: 1,26 (1,24-1,35)x10⁻³mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo V**).

Hepatik adenomu olan 11 (yaş: 56±17/21-69, cinsiyet: 7 erkek/4 kadın) olgunun 9 (%82)'unda tek lezyon mevcuttu. Seçilen adenomların ortalama boyutu 40 (±23/20-85) mm, en sık bulunduğu alan 5.segment (%27)'ti. Adenomların tamamı düzgün kenarlı ve

sınırları belirli lezyonlardı. T1-AG’de çoğunlukla hipointens (%64), T2-AG’de ise izointens (%92) lezyonlardı. Dinamik kontrastlı serilerde kontrast madde ile yarıya yakını (%46) plato tarzında (tip 2 patern) diğer yarısına yakını (%46) hızlı boyanma-yıkanma tarzında (tip 3 patern) etkileşim gösterdi. Minimum ADC: 0,88 (0,78-1,06)x10⁻³mm²/s, maksimum ADC: 1,36 (1,35-1,56)x10⁻³mm²/s, ortalama ADC: 1,06 (0,96-1,20)x10⁻³mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo V**).

Tablo V. Benign Lezyon Gruplarında Demografik Özellikler, Konvansiyonel MRG Bulguları ve Hesaplanan ADC Değerleri

Benign Lezyonlar			Basit kist	Hemanjiom	FNH	H.Adenom	Toplam& Ortalama
Olgu Sayısı			171	152	16	11	350
Yaş ^a			56 (±12/25-84)	53 (±12/21-84)	48 (±18/43-65)	56 (±17/25-69)	54 (±14/21-84)
Cinsiyet (erkek/kadın)			63/108	60/92	4/12	7/4	134/216
Lezyon Sayısı	Tek		105 (%61)	95 (%62)	13 (%81)	9 (%82)	222 (%63)
	İki-Beş		62 (%36)	53 (%35)	3 (%19)	2 (%18)	120 (%34)
	>Beş-Multiple		4 (%3)	4 (%3)	-	-	8 (%3)
Seçilen Lezyon	Boyut(mm) ^b		31 (±21/10-125)	27 (±17/10-120)	35 (±19/15-84)	40 (±23/20-85)	30 (±20/10-125)
	Segment		7 (%35)	7 (%38)	6 (%38)	5 (%27)	7 (%37)
	Kenar	Düzgün	171 (%100)	150 (%99)	13 (%81)	11 (%100)	345 (%99)
		Düzensiz	-	2 (%1)	3 (%19)	-	5 (%1)
	Sınır	Belirli	171 (%100)	152 (%100)	16 (%100)	11 (%100)	350 (%100)
		Belirsiz	-	-	-	-	
	T1-AG	Hipointens		171 (%100)	152 (%100)	16 (%100)	7 (%64)
Hiperintens		-	-	-	4 (%36)	4 (%1)	
İzointens		-	-	-	-		
T2-AG	Hipointens		-	-	-	-	
	Hiperintens		171 (%100)	152 (%100)	10 (%63)	2 (%18)	335 (%96)
	İzointens		-	-	6 (%37)	9 (%82)	15 (%4)
Boyanma Paterni	Yok/Periferik ince		171 (%100)	4 (%3)	-	-	175 (%50)
	Tip 1		-	123 (%81)	5 (%31)	1 (%8)	129 (%37)
	Tip 2		-	12 (%8)	11 (%69)	5 (%46)	28 (%8)
	Tip 3		-	13 (%8)	-	5 (%46)	18 (%5)
ADC ^c	Minimum		1,77 (1,70-1,94)	1,22 (1,11-1,35)	0,94 (0,81-1,05)	0,88 (0,78-1,06)	1,56 (1,17-1,77)
	Maksimum		2,35 (2,19-2,47)	1,78 (1,64-1,96)	1,67 (1,53-1,84)	1,36 (1,35-1,56)	1,96 (1,75-2,37)
	Ortalama		2,05 (1,93-2,16)	1,49 (1,32-1,66)	1,26 (1,24-1,35)	1,06 (0,96-1,20)	1,77 (1,45-2,12)

a, b) Yaş ve boyut ortalama ($\pm$ standart sapma/minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.
c) ADC değerleri ortanca (25. persentil- 75.persentil) şeklinde sunulmuştur.

5.2. Malign Lezyonların Görüntüleme Özellikleri ve Hesaplanan ADC Değerleri

Malign lezyonları olan 174 (yaş: $65\pm 10/42-90$, cinsiyet: 108 erkek/66 kadın) olgunun 58 (%33)'inde tek, 48 (%28)'inde iki ile beş adet arası, 68 (%39)'inde ise beşten çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu $52 (\pm 40/10-200)$ mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%49)'ti. Lezyonların %53'ü düzensiz kenarlı, %83'ünün sınırları belirli, T1-AG'de tama yakını hipointens (%95) ve T2-AG'de ise hiperintens (%89)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde malign lezyonların %59'unda tip 3 patern, %30'unda tip 2 patern, %10'unda tip 1 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: $0,53 (0,45-0,64)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, maksimum ADC: $1,06 (0,93-1,27)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, ortalama ADC: $0,84 (0,74-0,99)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplandı (**Tablo VI**).

Metastatik lezyonları olan 121 (yaş: $64\pm 11/34-89$, cinsiyet: 71 erkek/50 kadın) olgunun 34 (%28)'ünde tek, 36 (%30)'sında iki ile beş adet arası, 51 (%42)'inde ise beşten çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu $41 (\pm 32/10-200)$ mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%51)'ti. Lezyonların %59'u düzensiz kenarlı, %82'sinin sınırları belirli, T1-AG'de tamamı hipointens ve T2-AG'de ise tama yakını hiperintens (%92)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde metastatik lezyonların %69'unda tip 3 patern, %22'sinde tip 2 patern, %8'inde tip 1 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: $0,51 (0,45-0,60)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, maksimum ADC: $1,05 (0,91-1,23)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, ortalama ADC: $0,82 (0,74-0,98)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplandı (**Tablo VI**).

Hepatosellüler karsinom (HSK)'u olan 41 (yaş: $66\pm 9/39-90$, cinsiyet: 31 erkek/10 kadın) olgunun 19 (%46)'unda tek, 8 (%20)'inde iki ile beş adet arası, 14 (%34)'ünde ise beşten çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu $70 (\pm 45/16-195)$ mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%46)'ti. Lezyonların %66'sı düzensiz kenarlı, %83'ünün sınırları belirli, T1-AG'de çoğunlukla hipointens (%77) ve T2- AG'de ise hiperintens (%87)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde HSK'ların %54'ünde tip 2 patern, %27'sinde tip 3 patern, %19'unda tip 1 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: $0,70 (0,56-0,84)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, maksimum ADC: $1,20 (1-1,39)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, ortalama ADC: $0,91 (0,75-1,10)\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplandı (**Tablo VI**).

Kolanjiosellüler karsinom (KSK)'u olan 12 (yaş: 65±10/52-78, cinsiyet: 6 erkek/6 kadın) olgunun 5 (%42)'inde tek, 4 (%33)'ünde iki ile beş adet arası, 3 (%25)'ünde ise beşten çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 92 (±40/60-170) mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%50)'ti. Lezyonların %50'si düzensiz, %50'si düzenli kenarlı, %67'sinin sınırları belirli, %33'ünün belirsizdi. KSK' ların T1-AG'de tamamı hipointens, T2-AG'de ise büyük kısmı hiperintens (%84)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde %67 sinde tip 2 patern, %33'sinde tip 1 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,53 (0,45-0,64)x10⁻³mm²/s, maksimum ADC: 1,06 (0,93-1,27)x10⁻³mm²/s, ortalama ADC: 0,84 (0,74-0,99)x10⁻³mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo VI**).

Tablo VI. Malign Lezyon Gruplarında Demografik Özellikler, Konvansiyonel MRG Bulguları ve Hesaplanan ADC Değerleri

Malign Lezyonlar			Metastaz	HSK	KSK	Toplam& Ortalama
Olgu Sayısı			121	41	12	174
Yaş ^a			64 (±11/34-89)	66 (±9/38-90)	65 (±10/52-78)	65 (±10/42-90)
Cinsiyet (erkek/kadın)			71/50	31/10	6/6	108/66
Lezyon Sayısı	Tek		34 (%28)	19 (%46)	5 (%42)	58 (%33)
	İki-Beş		36 (%30)	8 (%20)	4 (%33)	48 (%28)
	>Beş-Multiple		51 (%42)	14 (%34)	3 (%25)	68 (%39)
Seçilen Lezyon	Boyut(mm) ^b		41 (±32/10-200)	70 (±45/16-195)	92 (±40/60-170)	52 (±40/10-200)
	Segment		6 (%51)	6 (%46)	6 (%50)	6 (%49)
	Kenar	Düzgün	62 (%51)	14 (%34)	6 (%50)	82 (%47)
		Düzensiz	59 (%49)	27 (%66)	6 (%50)	92 (%53)
	Sınır	Belirli	103 (%82)	34 (%83)	8 (%67)	145 (%83)
		Belirsiz	18 (%14)	7 (%17)	4 (%33)	29 (%17)
T1-AG	Hipointens		121 (%100)	32 (%77)	12 (%100)	165 (%95)
	Hiperintens		-	9 (%23)	-	9 (%5)
	İzointens		-	-	-	-
T2-AG	Hipointens		7 (%6)	-	-	7 (%4)
	Hiperintens		112 (%92)	32 (%87)	10 (%84)	154 (%89)
	İzointens		2 (%2)	9 (%13)	2 (%16)	13 (%7)
Boyanma Paterni	Yok/Periferik ince		1 (%1)	-	-	1 (%1)
	Tip 1		10 (%8)	8 (%19)	-	18 (%10)
	Tip 2		26 (%22)	22 (%54)	4 (%33)	52 (%30)
	Tip 3		84 (%69)	11 (%27)	8 (%67)	103 (%59)
ADC ^c	Minimum		0,51 (0,45-0,60)	0,70 (0,56-0,84)	0,53 (0,52-0,55)	0,53 (0,45-0,64)
	Maksimum		1,05 (0,91-1,23)	1,20 (1-1,39)	1,22 (1,02-1,39)	1,06 (0,93-1,27)
	Ortalama		0,82	0,91	0,85	0,84

		(0,74-0,98)	(0,75-1,10)	(0,77-0,86)	(0,74-0,99)
a, b) Yaş ve boyut ortalama ($\pm$ standart sapma/minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.					
c) ADC değerleri ortanca (%25. persentil- %75.persentil) şeklinde sunulmuştur.					

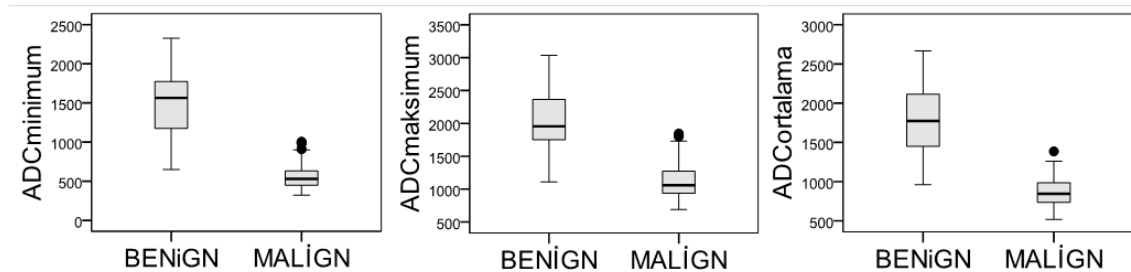
5.3. Benign-Malign Lezyon ve Alt Gruplarının Ayırımında ADC'nin Etkinliği

Bening-malign lezyon grupları arasında minimum, maksimum ve ortalama ADC değerleri için önemli ölçüde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo VII. Benign-Malign Lezyon Gruplarının Ayırımında ADC Değerlerinin Etkinliği

Lezyon Grupları	Benign (n:350)	Malign (n:174)	p	Eşik değer	Duyarlılık	Özgüllük	NPD	PPD	EAA*
ADC Minimum	1,56 (1,17-1,77)	0,53 (0,45-0,64)	<0,001	1,47	%97	%100	%100	%93	0,966
ADC Maksimum	1,96 (1,75-2,37)	1,06 (0,93-1,27)	<0,001	1,85	%83	%98	%99	%74	0,948
ADC Ortalama	1,77 (1,45-2,12)	0,84 (0,74-0,99)	<0,001	1,72	%95	%99	%99	%90	0,982
*: Eğri altında kalan alan (EAA) - Normal dağılıma uymayan gruplar arasında istatistiksel farklılık için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. -“MedCalc” programı ile eşik değer, duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD bulunmuştur.									

Lezyon gruplarını ayırmak için ADC'nin alt gruplarında optimal eşik değer bulunmuştur. Minimum ADC için grupları ayıracak eşik değer $1,47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ alındığında duyarlılık %97, özgüllük %100, NPD %100, PPD %93 bulunmuştur. Maksimum ADC için eşik değer $1,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ alındığında duyarlılık %83, özgüllük %98, NPD %99, PPD %74 bulunmuştur. Ortalama ADC için eşik değer $1,72 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ alındığında duyarlılık %95, özgüllük %99, NPD %99, PPV %90 bulunmuştur (**Tablo VII**). Bening-malign lezyonların ADC değerlerinin dağılım aralığını gösteren kutu grafikleri **Şekil 3**'de gösterilmiştir.

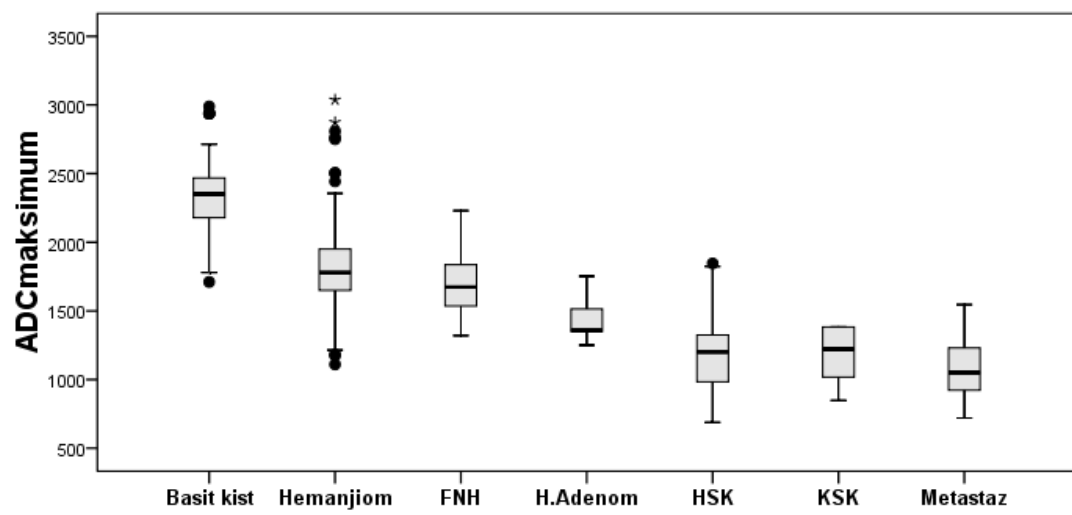
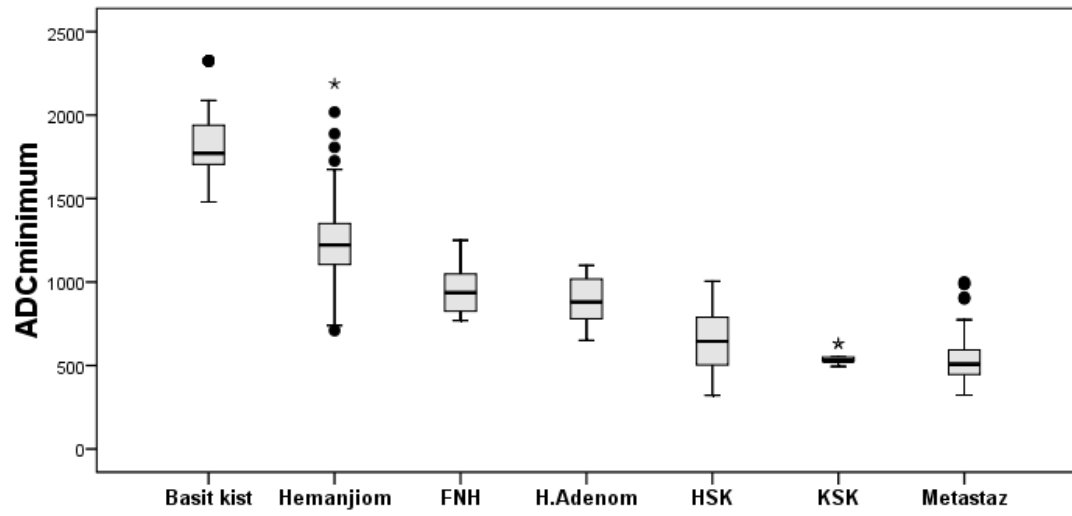


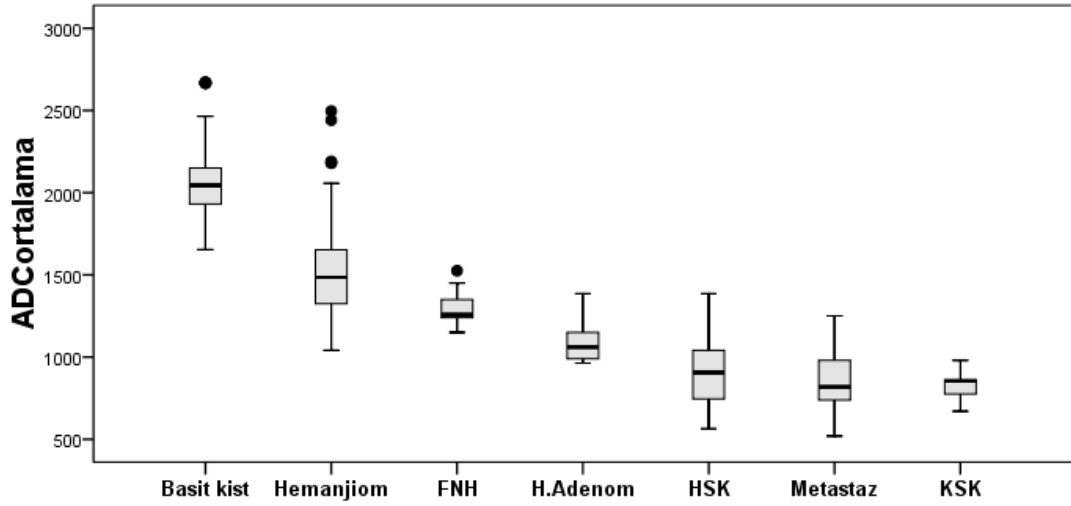
Şekil 3. Benign-Malign Lezyonlarda ADC Değerlerinin Dağılımını Gösteren Kutu Grafikleri

Tüm lezyon alt grupları arasında ADC değerleri için farklılık oluşturan alt grupları ayırmak adına yapılan istatistiksel incelemede; minimum, maksimum, ortalama ADC için basit kist ile diğer benign ve malign lezyonlar arasında ve hemanjiom ile malign lezyonlar arasında önemli ölçüde istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). FNH-metastaz grubu arasında minimum ADC için fark oluşmamasına karşın maksimum ve ortalama ADC için gruplar arasında önemli ölçüde istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Malign gruptaki lezyonların kendi arasında, basit kist dışında benign gruptaki lezyonların kendi arasında ve hepatik adenomun ek olarak malign tümörlerle arasında ADC değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (**Tablo VIII**). Lezyon alt gruplarında ADC değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafikleri **Şekil 4**'te gösterilmiştir.

Tablo VIII. Tüm Lezyon Alt Grupları Arasında ADC Değerlerinin Karşılaştırılması

Tümör Grupları	1 Basit kist	2 Hemanjiom	3 FNH	4 Adenom	5 Metastaz	6 HSK	7 KSK	
Sayı	171 (%33)	149 (%28)	16 (%3)	11 (%2)	121 (%23)	41 (%8)	12 (%3)	p
ADC Minimum	1,77 (1,70-1,94)	1,22 (1,11-1,35)	0,94 (0,81-1,05)	0,88 (0,78-1,06)	0,51 (0,45-0,6)	0,70 (0,56-0,84)	0,53 (0,52-0,55)	<0,001 ^a
ADC Maksimum	2,35 (2,19-2,47)	1,78 (1,64-1,96)	1,67 (1,53-1,84)	1,36 (1,35-1,56)	1,05 (0,91-1,23)	1,20 (1-1,39)	1,22 (1,02-1,39)	<0,001 ^b
ADC Ortalama	2,05 (1,93-2,16)	1,49 (1,32-1,66)	1,26 (1,24-1,35)	1,06 (0,96-1,20)	0,82 (0,74-0,98)	0,91 (0,75-1,10)	0,85 (0,77-0,86)	<0,001 ^c
Çoklu gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı araştırmak için Kruskal–Wallis H testi kullanılmıştır. a) 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 2-5, 2-6, 2-7 grupları arasında anlamlı farklılık vardır. b) 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 2-5, 2-6, 2-7, 3-5 grupları arasında anlamlı farklılık vardır. c) 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 2-5, 2-6, 2-7, 3-5 grupları arasında anlamlı farklılık vardır.								





Şekil 4. Lezyon Alt Gruplarında ADC Değerlerinin Dağılımı Gösteren Kutu Grafikleri

Lezyon alt gruplarının her biri için MRG raporunda verilen ön tanı ile nihai son tanı kıyaslanarak ölçülen kantitatif ADC değerlerinin tanı doğruluğuna olan etkisine bakılmıştır. Ölçülen ADC değeri tanı doğruluğunu metastaz için %92'den %96'ya, HSK için %63'ten %73'e, hemanjiom için %90'dan %99'a, FNH için %56'dan %75'e çıkarmıştır. Hepatik adenom, basit kist ve KSK için ADC ölçümü tanı doğruluğuna etki etmemiştir (**Tablo IX**).

Tablo IX. ADC Ölçümünün MRG Tanısal Başarısına Etkisi

5.4. Hepatosellüler Karsinomlarda Li-RADS ve Diferansiyasyon Derecelerine Göre Oluşturulan Grupların ADC ile İlişkisi

Hepatosellüler karsinomu olan 41 olgu histopatoloji sonucunda belirtilen

Son Tanı	Sayı	MRG Ön Tanı	Sayı	Oran	Gruplar Arası ADC Farkı	Tanı Başarı Oranı ADC Öncesi-Sonrası
Metastaz	121	Metastaz	111	%92		%92 / %96
		HSK	4	%3	Fark yok	
		Hemanjiom	5	%4	p<0,001	
		KSK	1	%1	Fark yok	
HSK	41	HSK	26	%63		%63 / %73
		Metastaz	9	%22	Fark yok	
		Hemanjiom	4	%10	p<0,001	
		KSK	2	%5	Fark yok	
KSK	12	KSK	3	%25		%25 / %25
		Metastaz	8	%67	Fark yok	
		HSK	1	%8	Fark yok	
Basit Kist	171	Basit kist	171	%100		%100 / %100
Hemanjiom	152	Hemanjiom	137	%90		%90 / %99
		Metastaz	14	%9	p<0,001	
		FNH	1	%1	Fark yok	
FNH	16	FNH	9	%56		%56 / %75
		Hemanjiom	4	%25	Fark yok	
		Metastaz	3	%19	p<0,001	
Hepatik Adenom	11	Hepatik adenom	7	%64		%64 / %64
		Metastaz	3	%27	Fark yok	
		Hemanjiom	1	%3	Fark yok	

diferansiyasyon derecesine göre 3 gruba (kötü, orta, iyi diferansiye) ayrılmıştır (**Tablo X**).

Kötü diferansiye olan 14 HSK (yaş: 67±7/58-84, cinsiyet: 13 erkek/1 kadın) olgusunun 4 (%29)'ünde tek, 1 (%7)'inde iki ile beş adet arası, 9 (%64)'unda ise beşten

çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 103 ($\pm 52/30-195$) mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%50)'ti. Lezyonların %86'sı düzensiz kenarlı, %71'inin sınırları belirli, T1-AG'de çoğunlukla hipointens (%86) ve T2-AG' de ise hiperintens (%77)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde kötü diferansiye HSK'ların %36'sında tip 1 patern, %36'sında tip 3 patern, %28'inde tip 2 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,59 ($0,47-0,64$) $\times 10^{-3}$ mm²/s, maksimum ADC: 1,00 ($0,88-1,24$) $\times 10^{-3}$ mm²/s, ortalama ADC: 0,75 ($0,72-0,86$) $\times 10^{-3}$ mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo X**).

Orta diferansiye olan 15 HSK (yaş: 64 $\pm 10/38-79$, cinsiyet: 11 erkek/4 kadın) olgusunun 7 (%46)'sinde tek, 4 (%27)'ünde iki ile beş adet arası, 4 (%27)'ünde ise beşten çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 48 ($\pm 33/16-141$) mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%55)'ti. Lezyonların %74'ü düzensiz kenarlı, %80'inin sınırları belirli, T1-AG'de çoğunlukla hipointens (%80) ve T2-AG'de ise hiperintens (%80)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde orta diferansiye HSK'ların %80'inde tip 2 patern, %13'ünde tip 1 patern, %7'sinde tip 3 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,67 ($0,56-0,79$) $\times 10^{-3}$ mm²/s, maksimum ADC: 1,17 ($1,05-1,31$) $\times 10^{-3}$ mm²/s, ortalama ADC: 0,97 ($0,75-1,00$) $\times 10^{-3}$ mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo X**).

İyi diferansiye olan 12 HSK (yaş: 68 $\pm 10/58-90$, cinsiyet: 7 erkek/5 kadın) olgusunun 8 (%67)'sinde tek, 3 (%25)'ünde iki ile beş adet arası, 1 (%8)'inde ise beşten çok-multiple kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 57 ($\pm 26/27-102$) mm, en sık bulunduğu alan 6.segment (%41)'ti. Lezyonların %67'si düzenli kenarlı, tamamının sınırları belirli, T1-AG'de çoğunlukla hipointens (%67) ve T2-AG'de ise hiperintens (%75)'ti. Dinamik kontrastlı serilerde iyi diferansiye HSK'ların %50'sinde tip 2 patern, %42'sinde tip 3 patern, %8'inde tip 1 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,96 ($0,82-0,97$) $\times 10^{-3}$ mm²/s, maksimum ADC: 1,40 ($1,29-1,62$) $\times 10^{-3}$ mm²/s, ortalama ADC: 1,12 ($1,01-1,24$) $\times 10^{-3}$ mm²/s olarak hesaplandı (**Tablo X**).

Tablo X. Hepatosellüler Karsinomun Diferansiyasyon Derece Gruplarında Demografik özellikler, Konvansiyonel MRG Bulguları ve ADC Değerleri

HSK / Diferansiyasyon	KÖTÜ	ORTA	İYİ	Toplam& Ortalama
Olgu Sayısı	14 (%34)	15 (%37)	12 (%29)	41
Yaş ^a	67 ($\pm 7/58-84$)	64 ($\pm 10/38-79$)	68 ($\pm 10/58-90$)	66 ($\pm 9/38-90$)

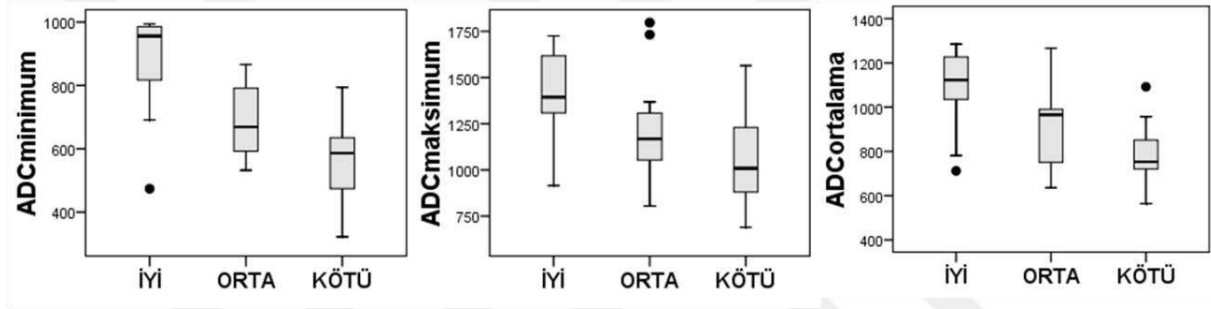
Cinsiyet (E/K)			13/1	11/4	7/5	31/10
Lezyon Sayısı	Tek		4 (%29)	7 (%46)	8 (%67)	19 (%46)
	İki-Beş		1 (%7)	4 (%27)	3 (%25)	8 (%20)
	>Beş-Multiple		9 (%64)	4 (%27)	1 (%8)	14 (%34)
Seçilen Lezyon	Boyut (mm) ^b		103 (±52/30-195)	48 (±33/16-141)	57 (±26/27-102)	70 (±46/16-195)
	Segment		6 (%50)	6 (%55)	6 (%41)	6 (%46)
	Kenar	Düzgün	2 (%14)	4 (%26)	8 (%67)	14 (%34)
		Düzensiz	12 (%86)	11 (%74)	4 (%33)	27 (%66)
	Sınır	Belirli	10 (%71)	12 (%80)	12 (%100)	34 (%83)
		Belirsiz	4 (%29)	3 (%20)	--	7 (%17)
T1-AG	Hipointens		12 (%86)	12 (%80)	8 (%67)	32 (%77)
	Hiperintens		2 (%14)	3 (%20)	4 (%33)	9 (%23)
	İzointens		--	--	--	--
T2-AG	Hipointens		--	--	--	--
	Hiperintens		11 (%77)	12 (%80)	9 (%75)	32 (%77)
	İzointens		3 (%21)	3 (%20)	3 (%25)	9 (%23)
Boyama Paterni	Tip 1		5 (%36)	2 (%13)	1 (%8)	8 (%19)
	Tip 2		4 (%28)	12 (%80)	6 (%50)	22 (%54)
	Tip 3		5 (%36)	1 (%7)	5 (%42)	11 (%27)
ADC ^c	Minimum		0,59 (0,47-0,64)	0,67 (0,56-0,79)	0,96 (0,82-0,97)	0,70 (0,56-0,84)
	Maksimum		1,00 (0,88-1,24)	1,17 (1,05-1,31)	1,40 (1,29-1,62)	1,20 (1,00-1,39)
	Ortalama		0,75 (0,72-0,86)	0,97 (0,75-1,00)	1,12 (1,01-1,24)	0,91 (0,75-1,10)
Li-RADS	L3		1 (%7)	3 (%20)	3 (%25)	7 (%17)
	L4		3 (%21)	8 (%53)	3 (%25)	14 (%34)
	L5		10 (%72)	4 (%27)	6 (%50)	20 (%49)
a, b) Yaş ve boyut ortalama (±standart sapma/minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur. c) ADC değerleri ortanca (25. persentil- 75.persentil) şeklinde sunulmuştur.						

Hepatosellüler karsinomların diferansiyasyon derecesine göre oluşturulmuş alt gruplar arası ADC değerlerinin karşılaştırılmasında; minimum ADC için kötü-orta, kötü-iyi, orta-iyi gruplar arasında, ortalama ADC için orta-iyi, kötü-iyi gruplar arasında ve maksimum ADC için yalnızca kötü-orta gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$), (**Tablo XI**). HSK alt gruplarında ADC değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafikleri **Şekil 5**'te gösterilmiştir.

Tablo XI. Hepatosellüler Karsinomun Diferansiyasyon Derece Grupları Arası ADC Değerlerinin Karşılaştırılması

ADC	(K) Kötü diferansiye	(O) Orta diferansiye	(İ) İyi diferansiye	p
Minimum	0,59 (0,47-0,64)	0,67 (0,56-0,79)	0,96 (0,82-0,97)	<0,001 ^{K-O, K-İ, O-İ}
Maksimum	1,00 (0,88-1,24)	1,17 (1,05-1,31)	1,40 (1,29-1,62)	0,003 ^{K-O}
Ortalama	0,75 (0,72-0,86)	0,97 (0,75-1)	1,12 (1,01-1,24)	<0,001 ^{O-İ, K-İ}

Çoklu grup arasındaki istatistiksel farklılığı araştırmak için One- Way ANOVA testi kullanılmıştır. Minimum ADC için kötü ve orta, kötü ve iyi, orta ve iyi diferansiye HSK'lar arasında fark saptanmıştır. Maksimum ADC için kötü ve orta diferansiye HSK'lar arasında fark saptanmıştır. Ortalama ADC için orta ve iyi, kötü ve iyi diferansiye HSK'lar arasında fark saptanmıştır.



Şekil 5. HSK Alt Gruplarında ADC Değerlerinin Dağılımı Gösteren Kutu Grafikleri

Tüm HSK'lar Li-RADS sınıflamasına göre 3 gruba (%17'si L3, %34'ü L4 ve %49'u L5) ayrılmıştır. Diferansiyasyon gruplarına göre ADC değerlerinin dağılımlarına bakılmıştır. Li-RADS grupları ile ADC değerlerinin arasındaki ilişki için yapılan incelemede; grupların herhangi birinde ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (**Tablo XII**).

Tablo XII. Li-RADS Grupları İle ADC Değerleri Arasındaki İlişki

ADC	Li-RADS 3	Li-RADS 4	Li-RADS 5	p
Minimum	0,80 (0,62-0,85)	0,70 (0,56-0,81)	0,65 (0,53-0,91)	0,744
Maksimum	1,26 (0,92-1,39)	1,12 (1,03-1,37)	1,17 (0,99-1,40)	0,905
Ortalama	1,08 (0,75-1,15)	0,94 (0,73-1,02)	0,88 (0,75-1,09)	0,698

Tüm ADC değerleri için Li-RADS grupları arasında farklılık saptanmamıştır.

5.5. Malign Karaciğer Lezyonlarının Tedavi Yanıtında ADC'nin Etkinliği ve PET/BT İle Karşılaştırılması

Malign karaciğer lezyonu sebebiyle tedavi alan ve tedavi öncesi-sonrası MRG, PET/BT tetkikleri bulunan 40 olgu (27 metastaz, 12 HSK, 1 KSK)'nın RECIST 1.1 kriterlerine göre MRG tedavi yanıtı progresyon, regresyon ve stabil olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Her bir grup için tedavi uygulanan tümör çeşitleri, 1.MRG öncesi tedavi alıp-almadığı, aldıysa tedavi yöntemi (KT, RF/TAKE), 2.MRG'den önce uygulanan tedavi yöntemi, her iki MRG için minimum, maksimum ve ortalama ADC değerleri ve tetkikler arası geçen süre **Tablo XIII**'de özetlenmiştir. İkinci MRG'den sonra tekrar tedavi alıp-almadığı, aldıysa tedavi yöntemi ve 2.MRG den sonra elde edilen PET/BT tetkiki ile arasında geçen süre, PET/BT raporuna göre bu gruplar için nihai tedavi yanıtı **Tablo XIII**'de özetlenmiştir.

İkinci MRG'ye göre 16 progresyon olgusunun ortalama 30 (15-120) gün sonra çekilen PET/BT tetkikinde metabolik açıdan 10 (%62)'u progresyon, 3 (%19)'ü stabil, 3 (%19)'ü regresyon gösteren lezyon olarak tanımlanmıştır. 16 regresyon olgusunun ortalama 35 (20-140) gün sonra çekilen PET/BT tetkikinde 10 (%63)'u regresyon, 6 (%37)'si progresyon iken 8 stabil seyreden olgusunun ortalama 50 (40-130) gün sonra çekilen PET/BT tetkikinde 4 (%50)'ü regresyon, 2 (%25)'si stabil, 2 (%25)'si progresyon gösteren lezyon olarak tanımlanmıştır (**Tablo XIII**).

MRG'nin tedavi yanıtına göre oluşturulan her bir grup için tedavi öncesi (1.MRG) ve tedavi sonrası (2.MRG) tetkiklerinde ölçülen minimum, maksimum, ortalama ADC değerleri arasında; progresyon (n:16) gösteren lezyonlar için anlamlı farklılık saptanmazken, regresyon gösteren grupta ADC değerindeki artış anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Stabil grubunda ise tedavi sonrası yalnızca minimum ADC değerindeki artış anlamlı derecede farklılık oluşturmuştur (**Tablo XIV**). MRG tedavi yanıt gruplarına göre ADC değerlerinin her iki tetkikte olan dağılımını gösteren kutu grafikleri **Şekil 6**'da gösterilmiştir.

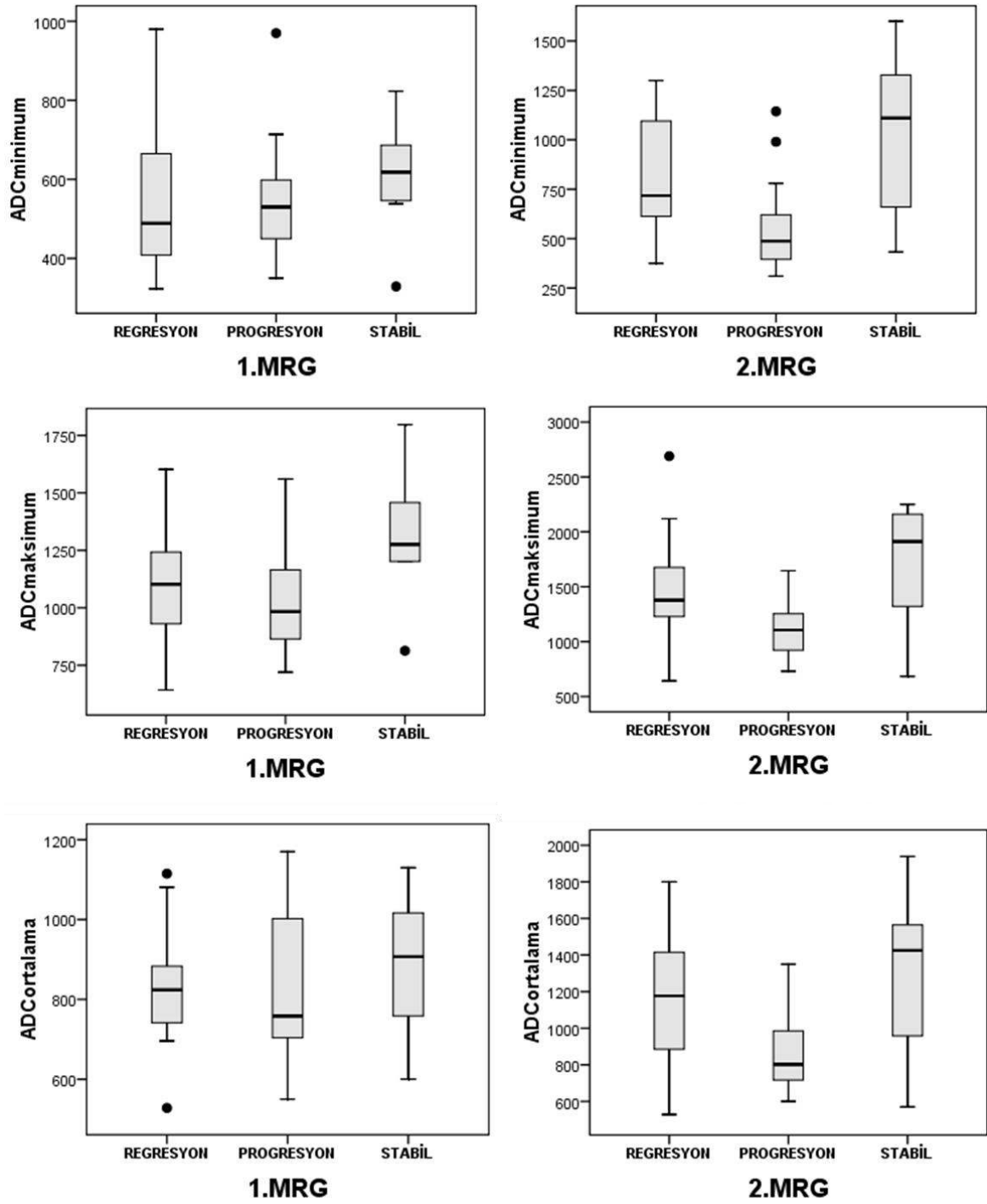
Tablo XIII. Tedavi Altındaki Malign Karaciğer Lezyonlarında MRG ve PET/BT’de Tanımlanan Tedavi Yanıtına Göre Oluşturulan Grup Verileri

2.MRG/Tedaviye yanıt		Progresyon (n:16)	Regresyon (n:16)	Stabil (n:8)	Toplam& Ortalama
Tümör Grubu	Metastaz	9 (%56)	13 (%81)	5 (%63)	27 (%68)
	HSK	6 (%38)	3 (%19)	3 (%37)	12 (%30)
	Kolanjio-karsinom	1 (%6)	--	--	1 (%2)
Tetkik Öncesi Tedavi	Yeni tanı	9 (%56)	10 (%62)	5 (%63)	24 (%60)
	KT	7 (%44)	4 (%25)	2 (%56)	13 (%32)
	RF/TAKE	--	2 (%13)	1 (%56)	3 (%8)
1.MRG /ADC	Minimum	0,53 (0,45-0,61)	0,49 (0,41-0,67)	0,62 (0,54-0,72)	0,55 (0,48-0,65)
	Maksimum	0,98 (0,86-1,19)	1,10 (0,9-1,25)	1,28 (1,20-1,47)	1,1 (0,88-1,28)
	Ortalama	0,76 (0,69-1,01)	0,82 (0,74-0,88)	0,91 (0,74-1,03)	0,82 (0,73-0,98)
Uygulanan Tedavi	KT	5 (%31)	12 (%75)	5 (%63)	22 (%55)
	RF/TAKE	11 (%69)	4 (%25)	3 (%37)	18 (%45)
Tetkikler arası geçen süre (gün)		210 (90-270)	190 (120-270)	240 (180-360)	210 (150-270)
2.MRG /ADC	Minimum	0,49 (0,39-0,63)	0,72 (0,61-1,11)	1,10 (0,62-1,37)	0,64 (0,44-1,10)
	Maksimum	1,11 (0,92-1,26)	1,38 (1,19-1,69)	1,91 (1,13-2,21)	1,3 (0,97-1,7)
	Ortalama	0,80 (0,72-1)	1,18 (0,86-1,40)	1,43 (0,84-1,62)	0,99 (0,75-1,38)
Tetkik Sonrası Tedavi	Tedavisiz İzlem	--	4 (%25)	4 (%50)	8 (%20)
	Aynı KT	9 (%56)	11 (%69)	3 (%37)	23 (%58)
	Farklı KT	5 (%31)	--	1 (%13)	6 (%45)
	RF/TAKE	2 (%13)	1 (%6)	--	3 (%7)
2.MRG-PET/BT arası geçen süre (gün) ^a		30 (15-120)	35 (20-140)	50 (40-130)	40 (15-130)
PET/BT Tedaviye Yanıt	Regresyon	3 (%19)	10 (%63)	4 (%50)	17 (%43)
	Stabil	3 (%19)	--	2 (%25)	5 (%12)
	Progresyon	10 (%62)	6 (%37)	2 (%25)	18 (%45)
a) 2.MRG-PET/BT arası geçen süre (gün): ortalama (minimum-maksimum)					

PET/BT’de tedavi yanıtına göre oluşturulan her bir grup için 1.MRG-2.MRG minimum, maksimum, ortalama ADC değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; progresyon ve stabil grubu için değerler arasında anlamlı istatistiksel farklılık oluşmazken, regresyon grubunda ADC değerindeki yükseliş anlamlı farklılık oluşturmuştur (**Tablo XIV**).

Tablo XIV. MRG ve PET/BT'ye Göre Tedavi Yanıt Gruplarında Öncesi-Sonrası ADC Değerleri

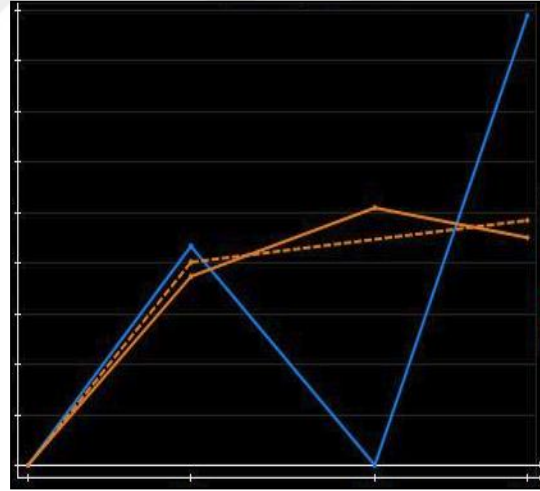
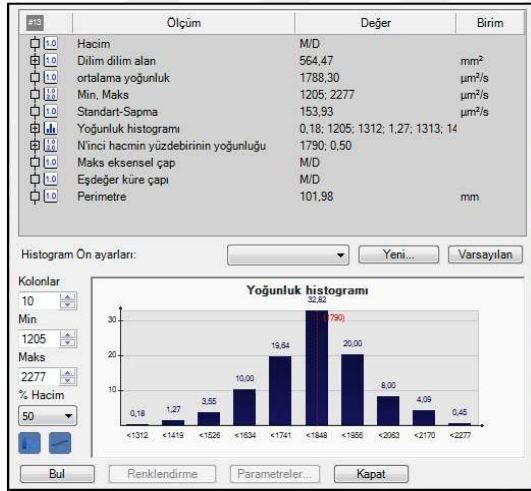
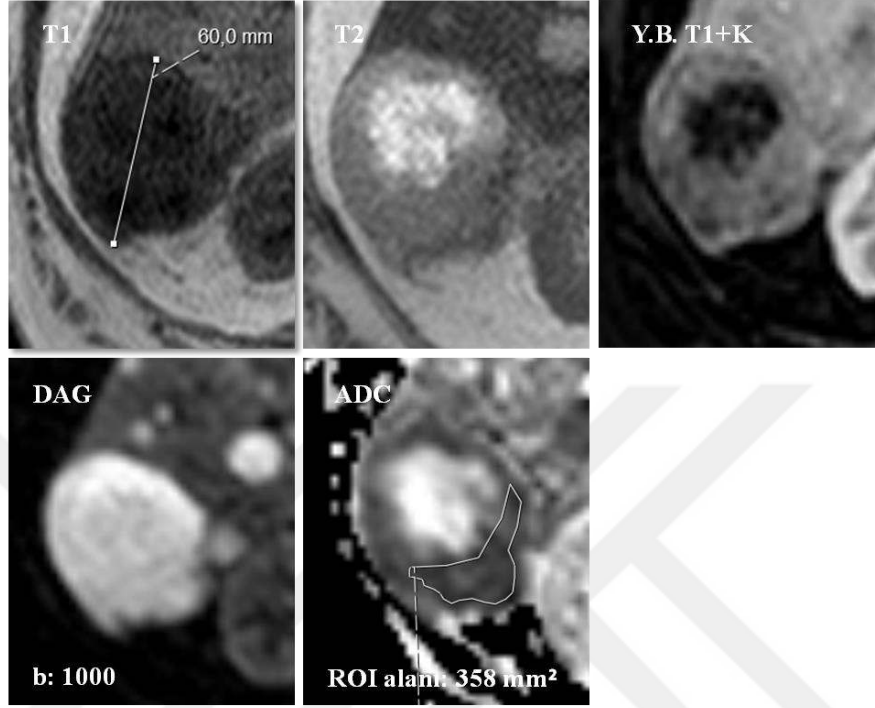
MRG	ADC	1.MRG	2.MRG	p
Progresyon (n:16)	Minimum	0,53 (0,45-0,61)	0,49 (0,39-0,63)	0,535
	Maksimum	0,98 (0,86-1,19)	1,11 (0,92-1,26)	0,109
	Ortalama	0,76 (0,69-1,01)	0,80 (0,72- 1)	0,642
Regresyon (n:16)	Minimum	0,49 (0,41-0,67)	0,72 (0,61-1,11)	0,003
	Maksimum	1,10 (0,9-1,25)	1,38 (1,19-1,69)	0,008
	Ortalama	0,82 (0,74-0,88)	1,18 (0,86-1,4)	0,001
Stabil (n:8)	Minimum	0,62 (0,54-0,72)	1,10 (0,62-1,37)	0,003
	Maksimum	1,28 (1,20-1,47)	1,91 (1,13-2,21)	0,105
	Ortalama	0,91 (0,74-1,03)	1,43 (0,84-1,62)	0,024
PET/BT	ADC	1.MRG	2.MRG	p
Progresyon (n:17)	Minimum	0,54 (0,44-0,66)	0,48 (0,38-0,61)	0,943
	Maksimum	1,02 (0,86-1,22)	1,14 (0,92-1,41)	0,076
	Ortalama	0,79 (0,72-1)	0,81 (0,71-1,18)	0,266
Regresyon (n:18)	Minimum	0,53 (0,45-0,62)	0,79 (0,67-1,11)	<0,001
	Maksimum	1,23 (0,96-1,36)	1,52 (1,23-1,96)	0,003
	Ortalama	0,87 (0,74-0,99)	1,20 (0,95-1,45)	<0,001
Stabil (n:5)	Minimum	0,62 (0,44-0,84)	0,57 (0,44-1,13)	0,517
	Maksimum	1,11 (0,94- 1,3)	1,30 (0,83-1,56)	0,412
	Ortalama	0,75 (0,67-1,07)	0,97 (0,62-1,30)	0,893
Normalize dağılan gruplar arasında Paired-Samples T testi uygulanmıştır. Normalize dağılmayan gruplar arası Wilcoxon T testi uygulanmıştır.				



Şekil 6. Tedavi Öncesi (1.MRG)-Tedavi Sonrası (2.MRG) ADC Değerlerinin Tedavi Yanıtına Göre Oluşturulan Gruplardaki Dağılımını Gösteren Kutu Grafikleri

6. OLGULAR

1. OLGU

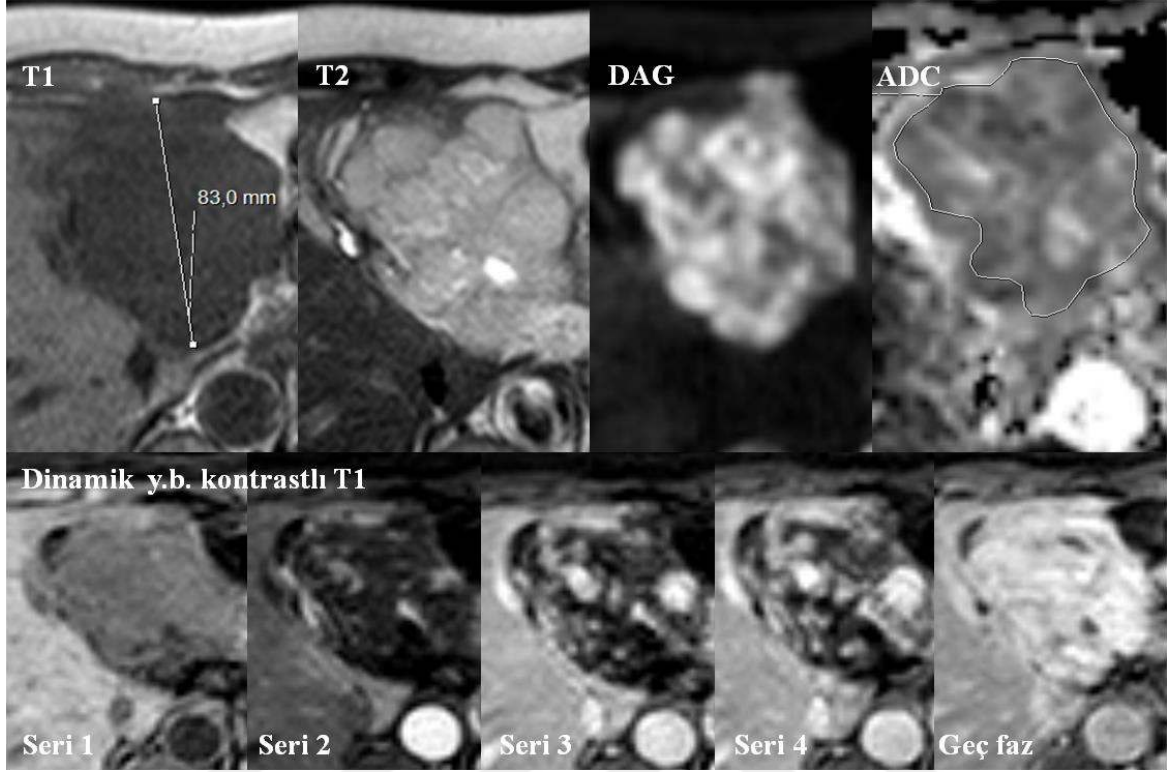


70 yaş/ erkek/ akciğer kanseri karaciğer metastazı:

+ Üstte karaciğer segment 6'da T1 heterojen hipointens, T2 heterojen hiperintens, yağ baskılı post-kontrast T1'de periferik opaklaşan, santralinde nekrotik dejenerasyon bulunan kitle ve ADC ölçüm metodu

+ Altta sırasıyla program tarafından otomatik olarak oluşturulan ADC histogram analiz tablosu ve kontrast-zaman eğrisi

2. OLGU



68 yaş/ kadın hasta/ hemanjiom ile karışan iyi diferansiye HSK:

Karaciğer segment 3'te T1 hipointens T2 heterojen hipeintens, lobule konturlu, iyi sınırlı, post-kontrast serilerde periferden santrale doğru nodüler tarzda opaklaşan ve geç fazda kontrast maddeyi tutan kitle.

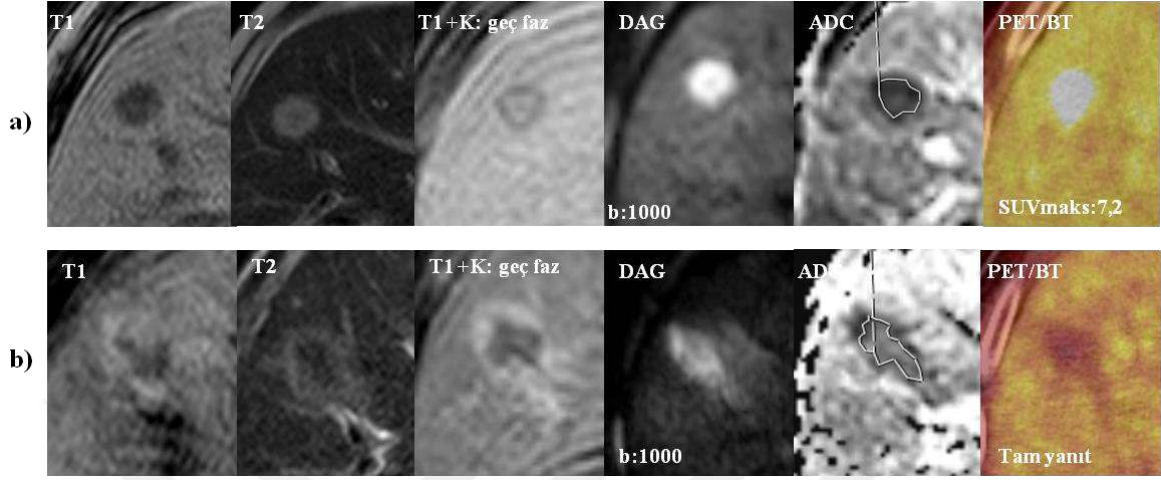
Ortalama ADC: $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Minimum ADC: $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Maksimum ADC: $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Yorum: Lezyon morfolojisi ve boyanma paterni hemanjiomu taklit etse dahi ADC ölçümünün katkısı ile malign tümörü düşündürmektedir.

3. OLGU



63 yaş/ erkek hasta/ kolon kanseri karaciğer metastazı

a) Segment 8'de 22 mm çapında T1 hipointens, T2 hafif hiperintens, post-kontrast serilerde giderek artan tipte boyanma gösteren, iyi sınırlı, mikrolobule/düzensiz konturlu kitle. ADCort:0,8 /ADCmin:0,5 /ADCmaks:1,1

MRG'den 19 gün önce çekilen PET/BT'de kitlede patolojik FDG tutulumu (SUVmaks:7,2)

b) Tedavi (RF ablasyon)'den 12 gün sonra çekilen MRG'de kitle sınırlarının genişleme (35mm), T1/T2 sekansında kanama ürünlerine bağlı sinyal değişimi ve post kontrast serilerde periferik giderek artan tipte boyanma görülmektedir.

ADCort:1,1 /ADCmin:0,9 /ADCmaks:1,5

MRG'den 15 gün sonra çekilen PET/BT'de kitlede metabolik tam yanıt

Yorum: Malign karaciğer lezyonlarının tedavi takibinde erken dönemde yalnızca konvansiyonel sekanslara dayanarak morfolojik değerlendirme hatalı olabilir. Bu olguda olduğu gibi RF sonrası tümör nekrozuna bağlı boyutsal artış gösteren lezyonda progresyon olduğu bildirilmiştir. Post-kontrast seriler erken dönemde görülebilecek enflamasyon nedeniyle kafa karıştırıcı olabilir. Ancak sellülaritedeki azalmayı gösteren ADC değerlerindeki yükseliş tedaviye erken yanıtın olumlu olduğunu göstermektedir.

7. TARTIŞMA

7.1. Lezyon Karakterizasyonunda Konvansiyonel MR Sekanslarının Yanında Difüzyon Ağırlıklıklı Görüntülemenin Yeri

Mevcut neoplazinin tetkik sınırları dâhilinde saptanabilmesi ve doğru karakterize edilebilmesi radyoloji hekiminin başlıca görevidir. Saptanan bir lezyonda radyoloji hekimin başlıca sorumluluğu benign-malign ayırımı ve bunun ötesinde mümkün olduğunca spesifik tanıya ulaşmaktadır. Tıbbın gözü olan radyolojide artan tanısal kalite hasta yönetimini doğrudan etkilemektedir. Örneğin hepatik adenom benign olmasına karşın malignleşme, hemoroji veya bası etkileri gibi sebeplerle tedavi edilmesi gerekebilirken, yine benign ve hipervasküler olan FNH ise takip edilebilir. Gelişen teknoloji ile birlikte artan bilimsel veriler radyodiagnostik kalitenin hızla evrimleşen sürecine öncülük etmektedir. İnvaziv olmayan, kolay ulaşılır, az maliyetli ve etkinliği yüksek tanı yöntemleri, tıbbın her alanında istenilen, araştırılan ve geliştirilen, hayati önem sahip bir konudur. Bu ihtiyaçtan yola çıkarak yapılan bu çalışmada, halen araştırma-geliştirme sürecinde olan ve konvansiyonel MRG sekansları yanında rutin olarak elde edilen ADC haritasından elde edilen kantitatif ölçümlerin tanısal başarısı karaciğerde saptanan lezyonlar için araştırılmıştır.

Dinamik kontrastlı MRG, karaciğer lezyon tespiti ve karakterizasyonu için günümüzde kullanılan son teknoloji görüntüleme yöntemidir. MRG, fokal lezyonlar ve diffüz parankimal hastalıklar dâhil olmak üzere geniş bir karaciğer hastalığı spektrumunun değerlendirilmesinde US ve BT'ye göre üstündür. Buna karşın MRG ile kitle karakterizasyonu için elde edilen tüm veriler (lezyon morfolojisi, sinyal intensitesi, kontrastlanma paterni vs.) birlikte değerlendirilse dahi benign-malign lezyonlar arasında bile örtüşme olabilmektedir. Ek olarak maliyet ve bilinen diğer yan etkilerin yanı sıra intravenöz gadolinium kontrastı verilen renal yetmezlikli hastalarda yakın zamanda tanımlanmış ve ciddi bir yan etki olan nefrojenik sistemik fibrozis (286-288) gadolinium kullanmadan tanıya katkı sağlayacak yeni MR tekniklerini geliştirme ihtiyacını gündeme getirmiştir. Fonksiyonel bir görüntüleme tekniği olan ve rutin MR'ı tamamlayan DAG, kontrast madde gereksinimi olmadan hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirme sağlayarak son yıllarda önemini arttırmıştır. DAG'nin onkolojik ve non-onkolojik

uygulamalardaki rolü geçtiğimiz on yıl içinde yapılan çok sayıda çalışma ile doğrulamıştır. DAG, fokal lezyonların saptanmasında duyarlılığı artırır, benign-malign fokal hepatik lezyonların ayırt edilmesine yardımcı olur ve ayrıca primer ve sekonder karaciğer malignitelerinde sistemik ve lokal tedavilere yanıtın değerlendirilmesine izin verir.

DAG, dokuların ekstrasellüler/ekstravasküler bölmesi içindeki su moleküllerinin hareketindeki bölgesel farklılıkları kullanır. Yüksek oranda hücreli dokularda (örneğin lenfoma, karsinoma ve apse) hücre dışı alanın kompakt yapısı, su moleküllerinin hareketinde artan engele neden olmakta ve bu tür dokularda ortaya çıkan su difüzyonunun “kısıtlı” olduğu söylenmektedir. Tersine, difüzyonun “serbest” olduğu söylenen nekrotik veya sıvı dolu (örneğin kistler) dokularda, su moleküllerinin sınırsız hareketi vardır. Bu nedenle, farklı dokulardaki difüzyon özellikleri, doku hücreliliği ve hücreli membranların bütünlüğü hakkında bilgi sağlar (29, 279). ADC (“Apparent Diffusion Coefficient”: görünen difüzyon katsayısı), DAG’dan elde edilen doku su difüzyon özelliklerinin ölçülebilir parametresidir.

Son yıllarda geliştirilen intravoxel incoherent motion (IVIM) görüntüleme ise DAG ile alınan sinyal üzerinde doku perfüzyonunun etkilerini niceliksel olarak incelemek için kullanılan bir tekniktir ve DAG ölçümünü gerçek moleküler tabanlı (D) ve perfüzyon ilişkili (D^* , f) difüzyona dönüştürür (289).

DAG temel olarak, sinyal yoğunluğunun doku difüzyon özelliklerini tasvir ettiği modifiye edilmiş bir T2 ağırlıklı dizidir. SSSE-EPI (Single-shot spin-echo echo-planar imaging) tekniği, yağ baskılanmasıyla birlikte DAG’yi elde etmek için en çok kullanılan tekniktir (290). Yüksek hareket duyarlılığı, difüzyon ağırlıklı sekansların genel problemidir. Uzun çekim sürelerinden doğan hasta hareketleri yanı sıra, kalp atımı, solunum, barsak peristaltizmi gibi fizyolojik nedenlerle olan ufak hareketler bile görüntünün bozulmasına sebep olabilir. Hızlı MRG yöntemlerinden olan ekoplanar görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve yüksek performanslı gradient donanımlar ile uzun çekim süreleri ve buna bağlı artefaktlar ortadan kalkmış ve DAG, abdominal organların değerlendirilmesinde de kullanılabilir hale gelmiştir.

Hareketin etkisini ortadan kaldırmak için DAG, nefes tutma, çoklu sinyal alımları ile serbest solunum ve solunum ve/veya kardiyak tetiklemeli yöntemler ile elde edilebilir.

Serbest solunum sekansları, nefes tutma sekanslarına kıyasla daha iyi sinyal gürültü oranı (SNR), daha ince görüntü kesitleri ve daha yüksek sayıda b-değeri sağlar. Serbest solunum ile karşılaştırıldığında (40-60 sn) daha uzun süre (3-6 dakika) gerekir (291). Serbest solunum tekniğinin, nefes tutma, solunumla tetiklemeli gibi diğer edinim tekniklerinden daha iyi ADC değerlerine sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (292, 293). Öte yandan Nasu K ve ark.'nın (294) 59 karaciğer lezyonun incelendiği bir çalışmada serbest solunum ve solunum tetikleme yöntemleri ile elde edilen ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Ayrıca solunum tetikleyici ile birlikte, özellikle de non-sirotik karaciğerde ADC hesaplamasında bozulmalara neden olan psödoanizotropi artefaktı riskinin daha da yüksek olduğu Nasu K ve ark.'nın (295) yaptığı başka bir çalışmada gösterilmiştir. Düzenli solunum karaciğerden ek sinyal atenuasyonuna neden olmayan tutarlı hareket olduğundan karaciğeri yüksek kaliteli difüzyon görüntüleri serbest solunum tekniği kullanılarak elde edilebilir (296). Ayrıca Kwee TC ark.'nın (297) 60 gönüllüde yaptıkları bir çalışma sonucuna göre serbest solunum tekniği ile elde edilen ADC değerlerinin soluk tutma veya navigator kontrollü imaj kazanımları ile elde edilen ADC değerlerine göre daha tekrar edilebilir olduğunu bildirmişlerdir. Karaciğer sol lobunda kardiyak harekete bağlı artefakt izlenir. Bu artefaktların daha yüksek b değerlerinde daha şiddetli olduğu ve sol lobda oldukça yüksek ADC değerlerine neden olabildiği gösterilmiştir (298). Bu tür artefaktları minimize etmenin bir yolu nabız veya kardiyak tetikli imaj kazanımıdır. Kardiyak tetikleme ölçüm zamanını artırır ve solunum ile kardiyak tetikleme kombine edildiğinde kazanım süresi serbest solunum ile kazanım süresinin 6 katına dek uzayabildiğinden klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır (299). Bizim çalışmamızda, kalbe yakın sol lob lateral segment ve segment 4a yerleşimli artefakt etkisindeki lezyonlar çalışma dışı tutulmuştur. Ayrıca büyük lezyonların bu segmentlere uzanan komponentleri ölçüm dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak genel kanı, karaciğerde DAG'de teknik seçimi kullanılan MR cihazı, kullanıcı tecrübesi, fiziki destek ve istenilen inceleme zamanına göre değiştiğidir (29). Bizim kurumumuzda DAG elde edinimi için serbest solunumlu SSSE-EPI tekniği kullanılmaktadır.

Normal karaciğer parankiminin nispeten kısa T2 relaksasyon zamanı (yaklaşık 1,5 Teslada 46 ms, 3 Teslada 24 ms) nedeniyle klinik difüzyon görüntülemelerde kullanılan b değerleri tipik olarak 1000 sn/mm² den daha fazla değildir (29). Bundan daha yüksek b

değerleri genellikle daha uzun eko zamanı ile daha uzun difüzyon gradyan puls sekansları gerektirir. Bu durumda da T2 bozunum ve ekoplanar görüntüleme tekniğinin kendisiyle ilişkili imaj distorsiyonu artan b değerleri ile daha da artma eğilimindedir. Ayrıca imaj sinyalinde kayba yatkınlık mevcuttur (300). Bizim çalışmamızda b=0, b=600 ve b=1000 değerlerinde elde edilmiş DAG kullanıldı.

Yüksek b değerlerinde elde edilen DAG, normal karaciğer parankiminde düşük bir arka plan sinyali oluşturarak parankim-lezyon arası kontrast artışı sağlar (301). DAG özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde saptanması zor olan damarlar etrafında ve karaciğerin periferindeki küçük lezyonların fark edilmesinde yararlıdır (302, 303). Tek başına DAG'nin metastatik karaciğer lezyonları saptamadaki duyarlılığı kontrastlı MRG'ye göre düşük olsa da MRG ile kombine kullanımında duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. Özellikle renal fonksiyon bozulukluğu olan onkolojik hastalarda DAG'nin kontrastlı serilere göre tanısal duyarlılığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir kaç **Tablo XV**'te sunulmuştur (304-307). DAG'nin hem sirotik hem de sirotik olmayan karaciğerlerde hepatosellüler karsinom ve kolanjiokarsinom gibi primer hepatik malignitelerin saptanmasında yararlı olduğu bulunmuştur. DAG'de sinyal artışı ve arteriyel fazda hiperintens sinyal kombinasyonun, özellikle küçük HSK (<20mm)'larda klasik kriterlere kıyasla tanı duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (308, 309). MRG taraması ve sürveyansı için düşük maliyetli, kısaltılmış bir MRG protokolü, hepatobiliyer fazda elde edilen kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleme ve DAG kullanılarak yapılan bir simülasyon çalışmasına dayanılarak önerilmiştir. Tam dinamik kontrastlı MRG için sensitivite % 90,3 ve negatif prediktif değer % 94,9 iken kısaltılmış MRG (DAG ve T1+k) için sırasıyla % 80,6 ve % 80 bulunmuştur (310).

Bu çalışmada, **Tablo XV**'te özetlenen çalışmalardan farklı bir metod kullanılarak konvansiyonel MRG sekanslarına karşı kantitatif ADC ölçümlerinin tanısal yararı araştırılmıştır. Bahsi geçen çalışmalarda ayrı ayrı farklı sekanların DAG'ye karşı etkinliği bildirilmiştir. Bu çalışmada ise geriye dönük olarak toplam 524 hastanın MRG raporunda verilen tanıları kaydedilerek ek modalite ve/veya doku tanısı ile konfirme edilen nihai son tanıları karşılaştırılmıştır. Kurumumuzda rutin üst abdomen MRG incelemesinde (**Tablo III**) konvansiyonel sekansların yanında yer alan DAG-ADC çıplak gözle kalitatif olarak değerlendirilmektedir. Yapılan ADC ölçümleri sonrasında nihai tanıları ve öncesinde

raporda belirtilen tanımlar karşılaştırılarak uyumsuzluk olması durumunda kantitatif verinin tanısal etkinliği saptanmaya çalışılmıştır. MRG raporunda toplam 174 malign tanımlı olgunun %95'ine malign, 350 benign tanımlı lezyonun ise % 94'üne benign lezyon ön tanısı verilmiştir. Kullanılan kantitatif ADC değerleriyle bu tanısal başarı malign lezyonlar için %95'ten %100'e, benign lezyonlar için %94'ten %99'a çıkmıştır. Tek başına ADC kullanımıyla benign-malign ayırımının ötesinde alt tipleri ayırmadaki etkinliği tartışılabilir. Sonuçlarımıza dayanarak konvansiyonel sekanslarla %100 tanı başarısı sağlanan basit kist gibi benign bir lezyonun ayırıcı tanısı için rutin kantitatif ADC ölçümü pratik olmayacaktır. Ancak yine benign ve sıkça görülen, metastaz gibi malign lezyonlarla karışabilen, atipik boyanma ve sinyal özellikleri gösterebilen hemanjiomun tanısında ise kuşku halinde ADC ölçümünün tanısal başarıya önemli katkısı bulunacaktır (**Olgu-2**), (**Tablo IX**).

Tablo XV. Karaciğer Metastazlarının Saptanmasında Konvansiyonel MRG Sekanslarının DAG ile Karşılaştırılması İlgili Çalışmalar

Çalışmalar (kaynak)	b değeri (s/mm ²)	Karşılaştırılan Sekans	DAG Sensitivitesi&Diğer Sekanslar	DAG Doğruluğu&Diğer Sekanslar	DAG'nin Avantajları
Bruegel ve ark. (305)	50,300,600	5 farklı T2-TSE	DAG: % 88-92 T2: % 45-62	DAG: % 91-92 T2: % 47-67	*Daha iyi duyarlılık ve doğruluk
Zech ve ark. (307)	50	Yağ baskılı T2	DAG: %83 T2: % 62	--	*Daha iyi görüntü kalitesi *Daha az artefakt *Daha iyi duyarlılık
Hardie ve ark. (304)	0, 50, 500	Kontrastlı T1	DAG: %66,3 T1+k: %73,5	DAG: % 88,2 T1+k: % 90,2-92	*Anlamlı farklılık saptanmadı
Donati ve ark. (306)	0, 150, 500	Kontrastlı MRG +DAG	--	% 84	*Tanısal güvende artış *Tanısal doğrulukta farklılık yok
		Yalnızca kontrastlı MRG		% 73	
		Yalnızca DAG		% 72	
Colagranade ve ark. (311)	0, 500	Kontrastsız MRG	% 62,5	% 81	*1 cm altı ya da üstü tüm lezyonlarda DAG özgüllük ve negatif prediktif değeri arttırdı.
		Kontrastsız MRG+DAG	% 85	% 89	
		Kontrastlı MRG	% 95,6	% 92.9	
		Kontrastlı MRG+DAG	% 97.3	% 95,5	

Literatürde DAG'yi kullanarak karaciğer lezyonlarının karakterizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda mevcuttur. Ortak kanaat, ADC değerlerinin benign lezyonlarda daha yüksek ve malign karaciğer lezyonlarında daha düşük olmasıdır (305, 312-316). Farklı çalışmalarda, büyük olasılıkla ADC haritalarının elde edilmesinde kullanılan parametrelerdeki farklılık, seçilen lezyon dağılımı ya da ölçüm tekniği nedeniyle değişkenlik gösteren çeşitli ADC eşik değerleri kullanılarak farklı başarı oranları bildirilmiştir (**Tablo XVI**). Bizim çalışmamızda rutin pratikte sıkça kullanılan ortalama ADC için eşik değer $1.72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında benign-malign ayırımındaki duyarlılık %95, özgüllük %99, NPD %99, PPD %90 olarak bulunmuş olup yüksek başarı göstermiştir (**Tablo VII**). Literatürdeki çalışmalara göre göreceli daha yüksek bulunan ortalama ADC eşik değeri yine bu çalışmalara göre daha belirgin başarı göstermiştir.

Tablo XVI. ADC'ye Dayalı Karaciğer Lezyon Karakterizasyonu ile İlgili Çalışmalar

Çalışmalar ^a (lezyon sayısı)	b	Lezyon türü	Ort. ADC	Sonuç
Parsai ve ark. (317) (n: 77)	100 200 500 750 1000	Benign Malign Kist HSK Metastaz KSK Hemanjiom FNH Adenom	1,99 1,07 2.66 1.07 1.04 1.43 1.62 1.19 1.12	* $1.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn'lik}$ ADC eşik değeri, benign-malign ayırımında yüksek doğruluk sağlamıştır. ADC benign solid lezyonları malign olandan ayırmak için güvenilir değildir
Taouli ve ark. (318) (n: 52)	0 500	Benign Malign Kist HSK Metastaz Hemanjiom	2,45 1,01 3.63 1.33 0.94 2.95	* $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn'lik}$ eşik ADC değeri benign-malign ayırımında farklılık saptanmıştır ancak solid hepatosellüler lezyonlar ve HSK'lar arasında örtüşme mevcuttur. *Duyarlılık %84, özgüllük %89 bulunmuştur.
Parikh ve ark. (313) (n: 211)	0 50 500	Benign Malign Kist HSK Metastaz FNH Hemanjiom Adenom	2,19 1,39 2.54 1.31 1.49 1.64 2.54 1.64	* $1.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn'den}$ daha düşük bir eşik ADC değeri kullanarak benign-malign ayrılması için % 75,3 doğruluk mevcuttur. *Lezyon karakterizasyonu için DAG ve T2-AG eşdeğer performans göstermiştir.
Bruegel ve ark. (319) (n: 204)	50 300 600	Kist HSK Metastaz FNH Hemanjiom	3.02 1.05 1.22 1,40 1,92	* $1.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn'lik}$ bir eşik değer kullanılarak lezyonların %88'i benign-malign olarak sınıflandırıldı. *Duyarlılık %90, özgüllük %86 bulunmuştur. *Solunum tetiklemeli DAG fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonu için yararlı bir yardımcı yöntem olabilir.

Tablo XVI. ADC'ye Dayalı Karaciğer Lezyon Karakterizasyonu ile İlgili Çalışmalar (Devamı)

Çalışmalar ^a (lezyon sayısı)	b	Lezyon türü	Ort. ADC	Sonuç
Gourtsoyianni ve ark. (320) (n: 37)	0 50 500 1000	Benign Malign Kist HSK Metastaz Hemanjiom	2,55 1,04 2.55 1.38 0.99 1,90	* 1.47×10^{-3} mm ² /sn'lik bir ADC eşik değeri kullanılarak benign-malign lezyon ayırımında %100 duyarlılık ve özgüllük bulunmuştur.
Holzapfel ve ark. (321) (n:185)	50 300 600	Benign Malign Kist HSK Metastaz Hemanjiom FNH&Adenom	2,36 1,09 2,61 1,12 1,08 1,69 1,43	* 1.41×10^{-3} mm ² /sn'lik bir ADC eşik değeri kullanılarak benign-malign lezyon ayırımında %90,8 duyarlılık %89,9 özgüllük bulunmuştur.
Kim ve ark. (332) (n:79)	0 <850	Benign Malign Kist HSK Metastaz Hemanjiom	2,49 1,01 3,03 1,28 1,11 2,10	* 1.60×10^{-3} mm ² /sn'lik bir ADC eşik değeri kullanılarak benign-malign lezyon ayırımında %98 duyarlılık %80 özgüllük bulunmuştur.
Bu çalışma (n:524)	0 600 1000	Benign Malign Kist HSK Metastaz KSK Hemanjiom FNH Adenom	1,77 0,84 2.05 0.91 0.82 0.85 1.49 1.26 1.06	*Minimum ADC, ortalama ve maksimum ADC'ye göre daha başarılı bulunmuştur. * 1.47×10^{-3} mm ² /sn'lik bir minimum ADC eşik değeri kullanılarak benign-malign ayırımı için duyarlılık %97, özgüllük %100, NPD %100, PPD %93 bulunmuştur.
a) İlk parantez kaynak numarası, ikinci parantez (n) çalışmadaki lezyon sayısıdır.				

Fokal hepatik lezyonların karakterizasyonu için tek başına ADC kullanımından kaçınılmalı ve konvansiyonel MR sekansları ile birlikte kullanılmalı yorumunun yapıldığı çalışmalar mevcuttur (322-324). Bazı çalışmalarda ise solid benign ve malign lezyonlar arasında ADC değerlerinde örtüşme olduğu bildirilmiştir (317, 325). Bizim çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü üzere tek başına ADC ölçümünün benign-malign ayırımının ötesinde spesifik lezyon karakterizasyonu için yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Çalışmamızda yalnızca basit kist diğer benign lezyonlardan belirgin yüksek ADC değerleriyle ayrılabilmiştir. Ancak rutin pratikte kolayca tanınabilen basit kistin tanımlanmasında ADC ölçümü gerekli olmayabilir. Hemanjiyom, FNH ve hepatik adenom gibi solid benign lezyonların normal karaciğer parankimi ile karşılaştırıldığında difüzyon

kısıtlaması gösterebileceğini unutmamak gerekir. Bu kısıtlanma malign lezyonlara göre büyük oranda daha azdır ancak ayırım çıplak gözle kalitatif DAG değerlendirilmesinde fark edilemeyebilir. Çalışmamızda ADC ölçümü ile solid benign lezyonlardan olan FNH ve hemanjiom diğer malign tümörlerden kolaylıkla ayrılabilirken, hepatik adenom-malign tümör ayırımında başarılı olamamıştır (**Tablo VIII**).

Bahsi geçen bu çalışmalarda kullanılan ortalama ADC değeridir. Bizim çalışmamızda ortalama ADC'ye ek olarak yazılım programı aracılığıyla oluşturulan histogram analiz tablosu ile minimum ve maksimum ADC değerlerine bakılmıştır. Minimum ADC heterojen yapıdaki tümörlerde hücreliliğin en yoğun olduğu, en proliferatif alanı temsil eder (326). Bunun karşıtı olan maksimum ADC ise hücreliliğin en az olduğu, ekstrasellüler sıvı yoğunluğunun en yüksek olduğu alanı gösterir. Meme ve beyin tümörlerinde minimum ADC'nin benign-malign ayırımı ve tümör gradelemesinde etkili bir parametre olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (327-329). Literatürde karaciğer kitleleri için benzerine rastlamasak da çalışmamızın sonucunda da bulduğumuz üzere minimum ADC, maksimum ADC'ye göre belirgin başarılı iken ortalama ADC'ye göre ise kısmen daha başarılı bulunmuştur. Ölçüm yapılırken her ne kadar kistik/nekrotik komponentten uzak durulsada bazen bu mümkün olmayabilir. Lezyon küçüldükçe bu komponentin fark edilebilmesi zorlaşır. Solid alanlar içerisine dağılan fokal nekrotik alanların ölçüm esnasında uzaklaştırılması teknik açıdan zor hatta imkânsız olabilir. Ayrıca standardizasyonu sağlanmaya çalışılan ADC ölçümünün bu yönü kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Minimum ADC'nin bu yönüyle de faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Karma yapı içerisindeki hücreliliğin en yoğun olduğu alanı temsil etmesi hem ayırım için hem ölçüm standardizasyonu için faydalı görünmektedir.

7.2. Hepatosellüler Karsinomlarda Li-RADS ve Diferansiyasyon Derecelerine Göre Oluşturulan Grupların ADC İle İlişkisi

DAG, sirotik hepatosellüler nodüllerin ayırımında yardımcı olmak için de kullanılmıştır (330). Özellikle geç hepatosellüler faz görüntülerde hipointensite ve DAG'de hiperintensite, HSK veya yüksek dereceli displastik nodül şüphesini arttırmaktadır (331). HSK'lar anjiyoinvazyon eğilime sahiptir ve portal veya hepatik venlerde dolum defektine sebep olabilir. Anjiyoinvazyon, transplantasyon sonrası nüks ve uzak metastaz riski taşır. Portal ven invazyonu, karaciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon olarak kabul

edilir. Tümör trombüsünü kronik portal hipertansiyonda sık görülen ve farklı klinik etkilere sahip olan trombüsten ayırmak önemlidir. Lokal ileri HSK’u olan hastalarda, DAG’nin venöz trombüsün karakterize edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Tümör trombüsü- HSK ortalama ADC oranının (<2), portal hipertansiyon kaynaklı oluşan trombüs- HSK oranına (2,9) kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (332).

Son zamanlarda, DAG kullanılarak HSK’un histopatolojik derecelerini öngörme girişimleri olmuştur. Okamura S. ve ark. HSK’larda kötü diferansiye histopatolojik farklılaşma ve mikrovasküler invazyonun hepatektomi sonrası nüksüz sağ kalımı kısalttığını öne sürerek yaptığı bir çalışmada kontrastlı MRG ve DAG’nin operasyon öncesi bu faktörleri tahmin edip edemeyeceğini araştırmışlardır. Ortalama ADC değerleri arasında (75 iyi diferansiye HSK: $1.328 [aralık: 0.985-2.25] \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 52 orta diferansiye HSK: $1.218 [aralık: 0.665-2.97] \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 15 kötü diferansiye HSK: $0.995 [aralık: 0.815-1.485] \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) kötü diferansiye HSK’ların orta ve iyi olanlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. $1.175 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ADC eşik değeri kötü diferansiye olanları diğerlerinden ayırmada başarı bulunmuştur. Sonuç olarak mikrovasküler invazyonun sadece ADC değeri ile ilişkili olduğunu, kontrastlanma paterni ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (333).

Tang Y. ve ark. HSK’ların patolojik dereceleri ile ortalama ADC değerleri arasındaki ilişkiyi tanımlamak adına 105 tümör ile yaptığı bir çalışmada (10 iyi diferansiye: $1.32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 11 iyi-orta diferansiye: $1.24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 51 orta diferansiye: $1.13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 20 orta-kötü diferansiye: $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 13 kötü diferansiye: $0.92 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) kötü diferansiye olanların diğerlerinden anlamlı derecede daha düşük ADC değeri olduğunu bulmuşlardır. İyi diferansiye HSK’larda ise orta ve orta-kötü diferansiye olanlara göre ADC değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak ADC’nin tümör grade ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkiyi göstermede non-invaziv bir yöntem olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir (334).

T. Jiang ve ark. 254 HSK’da histopatolojik dereceyi öngörmeye kalitatif ve kantitatif DAG uygulanmasını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada (39 iyi diferansiye: $1.67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 186 orta diferansiye: $1.31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 29 kötü diferansiye: $1.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) iyi-orta-kötü diferansiye grupları arasında ortalama ADC değeri için istatistiksel farklılık saptamışlardır ($p < 0.001$). Kötü ile orta-iyi diferansiye HSK’ları

ayırmak için ortalama ADC optimal eşik değeri $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında %73 spesifite, %97 sensitivite bulunmuştur. Sonuç olarak DAG'nin preoperatif HSK diferansiyasyonunu tahmin etmede non-invaziv bir yöntem olarak faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (335).

Xubin Li ve ark. 241 HSK'da minimum ve ortalama ADC değeri ile patolojik derece arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada (ortalama ADC: [39 iyi diferansiye: $1.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 186 orta diferansiye: $1.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 29 kötü diferansiye: $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$], minimum ADC: [39 iyi diferansiye: $1.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 186 orta diferansiye: $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 29 kötü diferansiye: $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]); kötü ile orta-iyi diferansiye olanlar arasında her iki ADC değeri için istatistiksel anlamlı farklılık saptamışlardır ($p < 0.001$). Minimum ADC için eşik değeri $0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında %78,26 sensitivite, %61,47 spesifite, ortalama ADC için eşik değeri $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında %69,57 sensitivite, %73,39 spesifite ile kötü diferansiye olan ve olmayanlar arasında ayırım olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak DAG'nin preoperatif HSK histolojik derecesini tahmin etmek için kantitatif parametreler sağlayabileceğini belirtmişlerdir (336).

Nasu K. ve ark. 99 HSK ile T2-AG sinyal yoğunluğu ve ADC değerinin histopatolojik derece olan ilişkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada (25 iyi diferansiye: $1,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 61 orta diferansiye: $1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 39 kötü diferansiye: $1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); derece ile ADC arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak ADC ile HSK patolojik derecesi arasında ilişki olmadığını, derece yükseldikçe ADC değerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu ve preoperatif patolojik derece tahmininde kullanımının uygun olmadığını belirtmişlerdir (337).

Heo S. ve ark. 27 HSK'un histopatolojik farklılaşmasının ve vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ekspresyonunun ADC ile korelasyon gösterip göstermediğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada (9 iyi diferansiye: $1.2 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 9 orta diferansiye: $1.1 \pm 0.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 9 kötü diferansiye: $0.9 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); histopatolojik derece ile ADC arasında anlamlı korelasyon saptanırken ($r = -0.51$, $p = 0.012$), VEGF ile korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. ADC değerlerinde kötü ile orta-iyi diferansiye HSK'lar arasında anlamlı farklılık saptanırken, orta-iyi olanlar arasında farklılık saptanmadığını belirtmişlerdir. Kötü diferansiye olanları diğerlerinden ayırmak için optimal eşik değeri $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında %78 duyarlılık, %83 özgüllük, %70 PPV, %88 NPV ve %82 doğruluk ile tanı başarısı gösterilmiştir. Sonuç olarak ADC'nin

preoperatif histopatolojik dereceyi göstermede non-invaziv yararlı bir araç olduğunu belirtmişlerdir (338).

ADC ve histopatolojik dereceler arasındaki ilişki, diğer birkaç çalışmada da çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bu durum kötü diferansiye HSK'larda tümör nekrozunun bir sonucu olarak azalmış selülarite, artmış ADC ile sonuçlanabileceğinden olabilir. Çalışmamızın sonucunda minimum ADC'nin orta-iyi, orta-kötü ve iyi-kötü diferansiye HSK'ları ayırmada başarılı olduğunu saptadık. Buna karşın ortalama ADC orta-iyi ve iyi-kötü diferansiye olanları, maksimum ADC ise yalnızca orta-kötü diferansiye olanları ayırmada başarılı olabilmıştır (**Tablo XI**). En proliferatif alanı temsil eden minimum ADC'nin beklenildiği gibi diferansiyasyon dereceleri ile daha korele olduğunu ve diğer ADC değerlerine göre daha başarılı olduğunu saptadık. Bu durum klinik kullanımda kullanışlı olabilir. Diferansiyasyon derecesi hastalığın seyrinde önemlidir. Doku tanısı olsa dahi radyolojik-patolojik uyumsuzluk olması durumunda verileri tekrar gözden geçirme hasta yönetiminde zemini güçlendirebilir. Bu haliye özellikle minimum ADC, HSK diferansiyasyonunu tahmin etmede yararlı görünmektedir.

Li-RADS ("The Liver Imaging Reporting and Data System": Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi), hepatosellüler karsinom riski olan hastalarda görüntüleme tetkiklerinin yorumlanmasını ve rapor edilmesini standardize eder. Son yıllarda HSK hastalarının prognozunda önemli iyileşme sağlayan multimodalite tedavi yaklaşımında çok büyük gelişmeler görülmüştür. Bu nedenle, HSK'nın erken ve doğru teşhisi, tedavi planlaması için tümör evrelemesi giderek daha önemli hale gelmiştir. Li-RADS sınıflandırma sistemi sadece sirozlu veya kronik hepatit B enfeksiyonu olan olgularda saptanan nodüllere veya bilinen HSK'ı olan olgulara uygulanmalıdır (339). Asıl amaç kronik karaciğer hastalığı zemininde saptanan nodülün benign-malign ayrımının yapılabilmesidir. Nodüller 5 ana kategoriye ayrılır; LR-1: kesinlikle benign, LR-2: olasılıkla benign, LR-3: orta olasılıkla HSK, LR-4: olasılıkla HSK, LR-5: kesinlikle HSK. Bu sınıflamada LR-3, 4, 5 grubuna giren nodüllerin birbirinden ayırımında arteriyal fazda kontrastlanma paterni, wash-out, kapsül yapısı ve zamana göre boyutsal değişimi kullanılmaktadır (**Tablo II**). Difüzyon kısıtlanması kategori sisteminde "maligniteyi destekleyen yardımcı özellikler" başlığı altında belirtilmiştir ancak kategorilendirmede kullanılmamaktadır (339). Çalışmamızda hali hazırda HSK tanısı almış nodül-kitleler

geriye dönük olarak tekrar değerlendirilip Li-RADS'a göre sınıflandırılmıştır. Oluşturulan L3-L4-L5 grupları arasında ADC değerleri için anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (**Tablo XII**). ADC'nin Li-RADS gruplarını ayırımı ile ilgili literatürde benzer bir çalışmaya rastlamadık. Ancak yakın zamanlı birkaç çalışmada difüzyon kısıtlanmasının malignite ön görüşünde faydalı olduğundan bahsedilmiştir (340, 341).

7.3. Malign Karaciğer Lezyonlarının Tedavi Yanıtında ADC'nin Etkinliği ve PET/BT İle Karşılaştırılması

Hepatik malignitelerde tedaviye yanıtın izlenmesi için DAG'nin bir görüntüleme biyo-belirteci olarak kullanılması konusunda yapılan çalışmalar mevcuttur (**Tablo XVII**). Tedavi yanıtında tümör boyutlarındaki değişikliklere dayanan RECIST ve WHO gibi geleneksel morfolojik izleme yöntemlerine kıyasla, DAG boyut değişikliğinden önce gelişen tümör fizyolojisindeki erken cevap hakkında bilgi sağlar. Tedavi sonrası ADC değerlerinde artış, özellikle sistemik tedavi sonrası yanıt için geleneksel ölçüm yöntemi olan tümör boyutundaki azalmadan önce gelir (342-344).

Hepatik malignitelerde uygulanan perkütan radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi sonrası, ablasyon bölgesi komşuluğunda olan sinyal değişikliklerinin ADC'ye dayalı değerlendirilmesi, lokal tümör progresyonunun tümör dışı tedavi sonrası doku değişikliklerinden ayrılmasına katkıda bulunabilir (345). Erken post-ablasyon bölgesi ödem, kanama ve inflamatuvar reaksiyona bağlı T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen sinyal gösterebilir. Bu değişiklikler ablasyon sonrası 4-6 ay içinde yüksek T1 ve düşük T2 sinyali (koagülasyon nekrozu) olarak kalır. Ablasyon bölgesi içindeki nodüler kontrastlanan odaklar, lokal nüksün bir işareti olarak kabul edilir. RFA sonrası 1 ay içinde ablasyon bölgesinde düşük ADC değerleri ($<1.145 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)'nin olmasının HSK'un erken lokal nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (346).

HSK'un transarteriyel kemoembolizasyonundan (TAKE) sonra tedavi yanıtında ADC'nin faydası değerlendirilmiştir (347-350). DAG'nin kemoembolizasyon sonrası tümör nekrozu alanını ölçmede kontrastlı MRG'den daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir (351). ADC değerlerindeki artış, patolojide tümör nekrozunun derecesi ile yüksek korelasyon göstermektedir (349, 352). Mannelli ve ark. (351), TAKE'den sonra tedaviye tam yanıtın gösterilmesinde ADC'nin (%75 duyarlılık ve %88 özgüllük)

mükemmel performans sergilediğini ve kontrastlı MRG (%100 duyarlılık ve %58-79) ile karşılaştırabilir olduğunu belirtmişlerdir.

DAG ileri kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazları üzerinde antianjiyogenetik tedavi ile kombine kemoterapinin etkilerini tespit edebilir (353). Sistemik kemoterapiyi takiben ADC değerlerinde artış tedavi yanıtının bir belirtisi olabilir (354). DAG'nin tedavi yanıtının izlenmesine ek olarak, kemoterapötik ajanlara verilen erken yanıtın öngörülmesinde de yararlı olduğu bulunmuştur (355, 356).

Bu çalışmada malign karaciğer lezyonu sebebiyle tedavi alan olguların tedavi yanıtı RECIST 1.1'e göre gruplandırılmıştır. Tedavi öncesi-sonrası ADC değerleri kıyaslanarak morfolojik değerlendirme ile ADC değişimi arasındaki korelasyona bakılmıştır. MRG yanıtı progresyon olarak değerlendirilen olguların ADC değerlerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmazken, regresyon grubunda ADC değerlerinde yükseliş gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmuştur. Yani tümör büyümesinde malign dokudaki sellülarite miktarı artarken yoğunluğunda anlamlı değişim olmadığı gözlenmiştir. Buna karşın tümör küçülmesinde sellülarite miktarı azalırken yoğunluktaki azalmada buna eşlik etmektedir. MRG'ye göre boyutsal anlamlı değişimin olmadığı stabil grubunda ise ADC değerleri arasında uyumsuzluk olduğu saptanmıştır. Stabil olarak değerlendirilen lezyonlarda ADC artışı olduğu yani sellüler yoğunlukta azalma olduğu gözlenmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**Tablo XIV**).

Metabolik aktivite hakkında kantitatif veri sağlayan PET/BT incelemeleri aynı hasta grubunda karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası PET/BT incelemelerinin hepsi tedavi sonrası MRG incelemelerinden ortalama 30 ila 40 gün sonra elde edilmiştir. MRG'ye göre progresyon gösteren lezyonların %62'si, regresyon gösterenlerin %63'ü, stabil olanların ise yalnızca %25'i PET/BT'de aynı şekilde yorumlanmıştır (**Tablo XIII**). Gözlenen bu uyumsuzluk aradan geçen süreçte lezyonda oluşabilecek olası değişimle açıklanabilir. Ancak PET/BT'ye göre oluşturulan tedavi yanıt gruplarıyla ADC'nin korelasyonu, MRG tedavi yanıt grubuna göre daha anlamlı sonuçlar vermiştir. MRG'nin aksine PET/BT'ye göre stabil grupta beklendiği üzere ADC değerlerinde anlamlı değişim olmamıştır (Tablo XIV). Bu haliyle ADC değerleri, boyutsal stabiliteyle korele değilken metabolik stabiliteyle korele bulunmuştur. Bu durum tedavi yanıtına göre klinisyenin uyguladığı rejimi etkilediğinden önemli olabilir. Buna benzer yapılmış literatürde çalışmaya

rastlamasak da ADC'nin tedavi yanıtında etkin rol aldığını düşünüyoruz. Pahalı ve radyasyon miktarı yüksek PET/BT karşısında basit, etkili ve ucuz ADC değerlendirilmesinin rutin pratikte kullanışlı olabileceğini düşünüyoruz. Metabolik aktiviteyle olan korelasyonu tedavi yanıtının tahmininde güçlü bir yardımcı olarak durmaktadır.

Tablo XVII. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde ADC'nin Rolü İle İlgili Çalışmalar

Çalışmalar (kaynak)	Tedavi	Lezyon türü	Sonuç
Chapiro ve ark. (357)	TAKE	HSK	TAKE'den sonra tümör nekrozunun değerlendirilmesinde 3 boyutlu kantitatif tekniklerin (kontrastlı ve DAG MR) yüksek tanısal performansı klinik olarak önemlidir.
Mannelli ve ark. (350)	TAKE	HSK	TAKE öncesi 0, 50, 500 sn / mm ² b değerlerinde elde edilen ADC, TAKE sonrası HSK cevabını tahmin etmek için kullanılabilir.
Park ve ark. (322)	RT	HSK	Konvansiyonel sekanslara DAG eklendiğinde canlı tümör dokusu daha iyi saptanmaktadır.
Yu ve ark. (358)	RT	HSK	RT öncesi ve sonrası ADC değerindeki değişim, lokal tedavi yanıtı ile ilgilidir. Bu nedenle kontrast ajanları alamayan hastalarda ADC değeri RECIST tedavi yanıt değerlendirme kriterleri yerine kullanılabilir.
Schraml ve ark. (345)	RFA	KSK:1 HSK:16 Metastaz:37	Ablasyon bölgesi komşuluğundaki sinyal değişikliklerinin ADC tabanlı değerlendirmesi, lokal tümör progresyonunun ve non-tümoral tedavi sonrası doku değişikliklerinin ayırımında katkıda bulunabilir.
RT: Radyoterapi, RFA: Radyofrekans Ablasyon, TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon			

Çalışmanın Sınırlılıkları

1) Benign-malign lezyon gruplarını oluşturan tümörlerin dağılımı göreceli homojen değildi. Buna karşın sayıca 10'dan az olan tümör grupları çalışmaya dâhil edilmeyerek istatistiksel homojenite korunmaya çalışılmıştır.

2) Kantitatif ölçüm metodu ve kullanılan b değeri sorguya açık olabilir. Bu konu üzerinde literatürde ortak bir kanaat bulunmamaktadır. Bununla birlikte çoğunluğun fikir birliği sağladığı ve kurumumuzdaki kendi tecrübelerimiz doğrultusunda da akla yatkın olan ölçüm teknikleri kullanılmıştır.

3) Kantitatif ölçümlerin tekrarlanabilirliği sorguya açık olabilir. Çalışmamızdaki ölçümler abdomen radyolojisi alanında yaklaşık 20 yıl deneyimi olan kıdemli profesör ile birlikte ya da gözetiminde yapılmıştır.

4) Malign karaciğer lezyonu sebepli tedavi alan ve takipte olan olguların PET/BT tetkiklerinin sonuçları ADC ile korelasyonu açısından değerlendirilmiştir. PET/BT, MRG'den farklı süreler sonrasında tetkik edilmişti. Geçen bu süreçte, bir kısmında devam eden tedavi başta olmak üzere farklı etkenler mevcut lezyonda değişikliğe sebep olmuş olabilir. Çalışmanın retrospektif yapısı bu duruma müdahale etme şansı vermemiştir.

5) Son olarak DAG, çoğunlukla sekansın EPI tabanlı doğasına atfedilebilen çeşitli sınırlamalara sahiptir. SS-EPI, düşük uzaysal çözünürlük ve zayıf SNR ile sınırlı görüntü kalitesi sağlar ve bulanıklaştırma, gölgelenme ve bozulma gibi çeşitli artefaktlara açıktır. Çok kanallı bobinlere sahip modern tarayıcılar, güçlü gradyanlar, yüksek manyetik alanlar ve gelişmiş yazılımlar, bu etkilerin büyük ölçüde azaltılmasında başarılı olsada özellikle küçük (1cm altı) lezyonlarda sorun olabilmektedir. Bu sebeple küçük lezyonları, çeşitli etkilerle oluşmuş ve ADC haritasına yansımış artefaktlı tetkikleri çalışma dışı bırakarak olabildiğince optimal veriler elde etmeye çalıştık.

8. SONUÇ

Konvansiyonel MRG sekanslarının yanında kantitatif ADC ölçümleri benign-malign lezyon ayırımında tanısal kaliteyi arttırmaktadır. Lezyon alt tiplendirmesinde ise makul başarı gösterememiştir. Buna karşın ADC, hepatosellüler karsinomun diferansiyasyon derecelerinin tahmininde faydalı bulunmuştur. Bu yanı ile onkoloji ve cerrahi pratiğinde kullanışlı olabilir. Hepatik maligniteler için sistemik ve lokal tedaviler alan hastalarda, ADC tedavi yanıtını izlemek ve prognozu öngörmek için klinik bir araç olarak görev yapabilir. Tümör sellülaritesini yansıtan ADC, tümör boyutundaki değişimden daha öte metabolik aktiviteyle korele görünmektedir.

Kontrastlı serilerin tanısal etkisi göz ardı edilemez ancak özellikle tekrarlayan kontrast madde maruziyetinin oluşturduğu toksik etki fayda-zarar ikilemine sebep olmaktadır. Seçilmiş hasta grubunda uygulanabilecek kontrastsız ve kantitatif ADC ölçümünü temel alan bir MRG protokolünün faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

ADC değerlerinin donanım, insan veya biyolojik faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değiştiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu önemli biyo-belirleteci “standardize” etmek için büyük çaba sarf edilmiştir. Gelecekte standardize edilmiş kantitatif ADC ölçümü, basit, kullanışlı ve ucuz bir problem çözücü araç olarak rutin pratikte yerini alacaktır. DAG şu haliyle konvansiyonel sekanslara güçlü bir yardımcı olarak yerini korumaktadır.

ÖZET

KARACİĞER KİTLELERİNİN TANI VE TAKİBİNDE KONVANSİYONEL MR BULGULARININ YANI SIRA DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Amaç: Bu çalışmanın amacı MRG (manyetik rezonans görüntüleme)'de saptanan karaciğer lezyonlarının tanı ve takibinde kantitatif ADC (apparent diffusion coefficient) verilerinin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Aralık 2014-2017 yılları arasında, karaciğerde solid ve/veya kistik lezyon saptanan 18 yaş ve üzeri 948 hastadan 524'ü çalışmaya dâhil edilmiştir. Tedavi takibinde olan 40 olgunun iki MRG'si, diğer her olgu için tek MRG ve her tetkikte bir lezyondan ölçüm yapılmıştır (564 tetkik; 564 ölçüm). 1,5 Tesla MRG cihazı ile edilen konvansiyonel sekanslarda lezyonun yeri, boyutu, kenar-sınır özellikleri, T1-T2 sinyali değerlendirilmiştir. Kantitatif ADC ölçümleri (minimum, maksimum, ortalama) ve lezyon kontrastlanma paterni lisanslı görüntü analiz yazılım programı aracılığıyla bulunmuştur. İstatistiksel analizde (SPSS 22. versiyon, MedCalc 18. versiyon) $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 524 (242 erkek, 282 kadın) olgudan 350 (%67)'si benign, 174 (%33)'ü malign tanı almıştır. Olguların yaş ortalaması $60 (\pm 12/21-88)$ 'di. Benign lezyonlarda ortalama boyut $30 (\pm 20/10-125)$ mm, malign lezyonlarda $52 (\pm 40/10-200)$ mm idi. Bening-malign lezyon grupları arasında minimum, maksimum ve ortalama ADC değerleri için önemli ölçüde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$ /Mann-Whitney U). Rutin pratikte sıkça kullanılan ortalama ADC için eşik değer $1,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ alındığında benign- malign ayırımında duyarlılık %83, özgüllük %98, negatif prediktif değer %99, pozitif prediktif değer %74 bulunmuştur (ROC analizi, MedCalc). Hepatosellüler karsinomların (HSK) iyi, orta ve kötü diferansiyasyon gösteren tipleri arasında minimum ADC için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$ /One-Way ANOVA). Li-RADS sınıflamasına göre ise L3-L4-L5 grupları arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p: 0,698$). Tedavi altındaki malign lezyonlardan boyutsal regresyon gösterenlerde ADC değerindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$ /Wilcoxon T test).

Sonuç: Konvansiyonel MRG sekanslarının yanında kantitatif ADC lmleri benign-malign lezyon ayrımında, HSK'ın diferansiyasyon derecelendirmesinde ve tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesinde faydalı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Lezyonları, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG), ADC (Apperent Diffusion Coefficient)

İletişim Adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, AYDIN / **E-mail:** dr.a.tanyeri@gmail.com



SUMMARY

THE ROLE OF DIFFUSION WEIGHTED IMAGING IN DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF LIVER MASSES ALONGSIDE CONVENTIONAL MRI FINDINGS

Purpose: The aim of this study is to investigate the efficiency of quantitative ADC (apparent diffusion coefficient) data in the diagnosis and follow-up of liver lesions detected in MRI (magnetic resonance imaging).

Material-Method: 524 out of 948 patients who had solid and/or cystic hepatic lesions detected in MRI between december 2014-2017 and aged 18 and over, were included in the study. One lesion was measured at each examination. Two MRIs of 40 patients who were under follow-up and one MRI for each another patient. (564 examinations; 564 measurements). The location, size, margin-border and T1-T2 signal characteristic of the lesion were evaluated with 1.5 Tesla MRI device. Quantitative ADC measurements (minimum, maximum, mean) and lesion enhancement pattern were identified through the licensed image analysis software program. Statistical analysis (SPSS v22, MedCalc v18) $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Out of 524 (242 male, 282 female) cases 350 (67%) were benign and 174 (33%) were malignant. The mean age of the patients was 60 ($\pm 12/21-88$). The mean size was 30 ($\pm 20/10-125$) mm in benign lesions and 52 ($\pm 40/10-200$) mm in malignant lesions. Statistically significant difference was found for the minimum, maximum and mean ADC values of benign-malignant lesion groups ($p < 0.001$, Mann-Whitney U). When the mean ADC value which used commonly in routine practice taken $1.72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ as cut-off value for the differentiation of benign-malignant lesions, sensitivity was 83%, specificity was 98%, negative predictive value was 99% and positive predictive value was found 74% respectively (ROC analyse, MedCalc). Statistically significant difference was found between the good, moderate and poor differentiation types of hepatocellular carcinomas (HCC) for minimum ADC ($p < 0.001$ /One-Way ANOVA). According to the Li-RADS classification, there was no significant difference between the L3-L4-L5 groups in ADC values ($p: 0.698$). The increase in ADC values in malign lesions which showed dimensional regression under treatment, were significant. ($p < 0.001$ /Wilcoxon T test).

Conclusion: In addition to conventional MRI sequences, quantitative ADC measurements were found to be useful in the differentiation of benign-malign lesions, in the differentiation histological grading of HCC and in the correct evaluation of treatment response.

Keywords: Liver Lesions, Magnetic Resonance Imaging (MRI), Diffusion-Weighted Imaging (DWI), ADC (Apperent Diffusion Coefficient)

Contact Address: Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Radiology, AYDIN / E-mail: dr.a.tanyeri@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN. Klinik yönleri ile İnsan Embriyolojisi. (M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık, Çev.). 1. baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002.
2. Sadler TW. Digestive System In: Langman's medical embryology. 6 th. edition 1990;242-245.
3. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Glands Associated with the Digestive Tract In: Basic Histology 8 th. edition 1995; 306-18.
4. Healey JE SP. Analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. Anat. biliary ducts within Hum. liver. Am Med Assoc Arch Surg; 1953; 599-616.
5. Ohashi I, Ina H, Okada Y, Yoshida T, Gomi N, Himeno Y, et al. Segmental anatomy of the liver under the right diaphragmatic dome: evaluation with axial CT. Radiology 1996;200(3):779-83.
6. Terminologia Anatomica. International anatomical terminology, FCAT. New York: Thieme, Stuttgart; 1998; 54-6.
7. Van Leeuwen MS, Noordzij J, Fernandez MA, Hennipman A, Feldberg MA, Dillon EH. Portal venous and segmental anatomy of the right hemiliver: observations based on threedimensional spiral CT renderings. AJR Am J Roentgenol. 1994; 163(6):1395-404.
8. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. Medicina (Kaunas).2006; 42(2):98-106.
9. Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: Clinical Anatomy for medical Students. 5 th. edition 1995; 216-221.
10. Şimşek İ. Karaciğer Tümörleri In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003; 1766-71.
11. LaBrecque DR. Mass Lesions and Neoplasia of the Liver In: Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology, 2nd edition. Appleton and Lange 2003; 696-725.

12. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(5): 401-12.
13. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(4): 463-71.
14. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986; 39(2): 183-88.
15. Mergo PJ, Ros PR. Benign lesions of the liver. *Radiol Clin North Am* 1998; 36(2):319-31.
16. Fallon M. Hepatic Tumors In: Goldman L, Benett JC. *Cecil Textbook of Medicine*, 21st edition. Saunders Company 2000; 819-21.
17. Yamashita Y, Ogata I, Urata J, Takahashi M. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with dynamic CT findings. *Radiology* 1997; 203(1): 121-25.
18. Quinn SF, Benjamin GG. Hepatic cavernous hemangiomas: simple diagnostic sign with dynamic bolus CT. *Radiology* 1992; 182(2): 545-48.
19. Leslie DF, Johnson CD, Johnson CM, Ilstrup DM, Harmsen WS. Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT: value of contrast enhancement patterns. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164(3): 625-29.
20. Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas:a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994;192:401-406.
21. Coumbaras M, Wendum D, Monnier-Cholley L, Dahan H, Tubiana JM, Arrive L. CT and MR imaging features of pathologically proven atypical giant hemangiomas of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1457-1463.
22. McNicholas MM, Saini S, Echeverri J, Foley M, Kaufman J, et al. T2 relaxation times of hypervascular and non-hypervascular liver lesions:do hypervascular lesions mimic haemangiomas on heavily T2-weighted MR images? *Clin Radiol* 1996;51:401 40.
23. McFarland EG, Mayo-Smith WW, Saini S, Hahn PF, Goldberg MA, Lee MJ. Hepatic hemangiomas and malignant tumors:improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193:43-47.

24. Tung GA, Vaccaro JP, Cronan JJ, Rogg JM. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with high-field MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:1113-1117.
25. Choi BI, Han MC, Park JH, Kim SH, Han MH, Kim CW. Giant cavernous hemangioma of the liver: CT and MR imaging in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:1221-1226.
26. Danet IM, Semelka RC, Braga L, Armao D, Woosley JT. Giant hemangioma of the liver: MR imaging characteristics in 24 patients. *Magn Reson Imaging* 2003;21:95-101.
27. Danet IM, Semelka RC, Leonardou P, Braga L, Vaidean G, Woosley JT, et al. Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:809-817.
28. Yu JS, Kim MJ, Kim KW. Intratumoral blood flow in cavernous hemangioma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1998;208:549-550.
29. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology* 2010; 254: 47-66.
30. Yılmaz E, Yılmaz A, Öner B: Karaciğer Kitlelerinin Benign-Malign Ayrımında Difüzyon Ağırlıklı Sekansın Önemi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2013; 66: 7-13.
31. Biecker E, Fischer HP, Strunk H, Sauerbruch T. Benign hepatic tumours. *Z Gastroenterol* 2003; 41(2): 191-200.
32. Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 2001; 5(1): 17-42.55.
33. Yoon SS, Charny CK, Fong Y, Jarnagin WR, Schwartz LH, Blumgart LH, DeMatteo PP. Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma. *J Am Coll Surg* 2003; 197(3): 392-402.
34. Srivastava DN, Gandhi D, Seith A, Pande GK, Sahni P. Transcatheter arterial embolization in the treatment of symptomatic cavernous hemangiomas of the liver: a prospective study. *Abdom Imaging* 2001; 26(5): 510-14.

35. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JN, et al. Focal Nodular Hyperplasia: Findings at State-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. *Radiographics* 2004; 24: 3-19.
36. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5: 1194-200.
37. Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001; 11(2): 202-12.
38. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmaouni A, Chergui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000; 118: 560-4.
39. Carlston SK, Johnson D, Bender CE, Welch TJ. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 705-12.
40. Shirkhoda A, Farah MC, Bernacki E, Madrazo B, Roberts J. Hepatic focal nodular hyperplasia: CT and sonographic spectrum. *Abdom Imaging* 1994; 19: 34-8.
41. Morteale KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 687-92.
42. Descottes B, Glineur D, Lachachi F, et al. Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surg Endosc* 2003; 17(1): 23-30.
43. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002; 161(1): 46-49.
44. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21(4): 877-94.
45. Morteale KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis* 2002; 6(1): 119-45.
46. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, et al. An algorithm for the accurate identification of benign liver lesions. *Am J Surg* 2004; 187(2): 274-79.
47. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, van Rijn RR, Zondervan PE, Tilanus HW. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal. *Arch Surg* 2001; 136(9): 1033-38.

48. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, Balzano E, Nalesnik M, Madariaga J. Liver adenomatosis: clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. *Radiology* 2000; 216(2): 395-402.
49. Hung CH, Changchien CS, Lu SN, et al. Sonographic features of hepatic adenomas with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2001; 26(5): 500-6.
50. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology* 2000; 214(3): 861-68.
51. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, Soyer P, Fishman EK. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999; 19(2): 431-51.
52. Federle MP, Brancatelli G. Imaging of benign hepatic masses. *Semin Liver Dis* 2001; 21(2): 237-49.
53. Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004; 75(4): 225-30.
54. Dogan E, Ozgur R, Ercan V, Tekin A, Senkal O, Cevikbas U. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(1): 64-67.
55. Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(41): 1425-29.
56. Clouet M, Boulay I, Boudiaf M, Soyer P, Nemeth J, Kiselman R, Rymer R. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging* 1999; 24(3): 258-61.
57. Casillas C, Marti-Bonmati L, Galant J. Pseudotumoral presentation of nodular regenerative hyperplasia of the liver: imaging in five patients including MR imaging. *Eur Radiol* 1997; 7(5): 654-58.
58. Horita T, Tsutsumi A, Takeda T, et al. Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus* 2002. *Cilt* 11(3):193-96.

59. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(3): 327-36.
60. de Ledinghen V, Laharie D, Lecesne R, et al. Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(2): 159-65.
61. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, Teperman LW. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001; 219(2): 445-54.
62. Serra C, Piscaglia F. Nodule in nodule: malignant transformation of a macroregenerative nodule in cirrhosis revealed by duplex-Doppler. *J Hepatol* 1999; 30(5): 955.
63. Cook JR, Pfeifer JD, Dehner LP. Mesenchymal hamartoma of the liver in the adult: association with distinct clinical features and histological changes. *Hum Pathol* 2002; 33(9): 893-98.
64. Brkic T, Hrstic I, Vucelic B, et al. Benign mesenchymal liver hamartoma in an adult male: a case report and review of the literature. *Acta Med Austriaca* 2003; 30(5): 134-37.
65. Ros PR, Goodman ZD, Ishak KG, Dachman AH, Olmsted WW, Hartman DS et al. Mesenchymal hamartoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1986 Mar; 158(3): 619-24.
66. Papastratis G, Margaritis H, Zografos GN, Korkolis D, Mannika Z. Mesenchymal hamartoma of the liver in an adult: a review of the literature. *Int J Clin Pract* 2000; 54(8): 552-54.
67. Prabhu VR, Burt AR. Pathology of liver tumors. *Surgery*. Oxford; 2007.p.10-5.
68. Burt AD, Portmann BC, Ferrell LB. MacSween's pathology of the liver. 5th edn. London; 2006.p.761-814.

69. Basaran C, Karcaaltincaba M, Akata D, Karabulut N, Akinci D, Ozmen M, et al. Fat-containing lesions of the liver: cross-sectional imaging findings with emphasis on MRI. *AJR* 2005; 184: 1103-10.
70. Szentpáli K, Petri A, Oláh T, Szendrényi V, Iványi B, Balogh A. Lipoma of the liver: a differential-diagnostic problem. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 31-3.
71. Ahmadi T, Itai Y, Takahashi M, Onaya H, Kobayashi T, Tanaka YO, et al. Angiomyolipoma of the liver: significance of CT and MR dynamic study. *Abdom. Imaging* 1998; 23: 520-6.
72. Mortelé KJ, Wiesner W, Hemptinne B de, Elewaut A, Praet M, Ros PR. Multifocal inflammatory pseudotumor of the liver: dynamic gadolinium-enhanced, ferumoxides-enhanced, and mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging findings. *Eur. Radiol.* 2002 Feb; 12(2).
73. Sürer E, Bozova S, Gökhan GA, Gürkan A, Elpek GO. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 129-34.
74. Fukuya T, Honda H, Matsumata T, Kawanami T, Shimoda Y, Muranaka T, et al. Diagnosis of inflammatory pseudotumor of the liver: value of CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1087-91.
75. Karavias DD, Tsamandas AC, Payatakes AH, Solomou E, Salakou S, Felekouras ES, Tepetes KN. Simple (non-parasitic) liver cysts: clinical presentation and outcome. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(35): 1439-43.
76. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 2003; 58(8): 626-29.
77. Kitajima Y, Okayama Y, Hirai M, et al. Intracystic hemorrhage of a simple liver cyst mimicking a biliary cystadenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2003; 38(2): 190-93.
78. Moorthy K, Mihssin N, Houghton PW. The management of simple hepatic cysts: sclerotherapy or laparoscopic fenestration. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83(6):409-14.
79. Morteale KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics* 2001; 21(4): 895-910.

80. Palacios E, Shannon M, Solomon C, Guzman M. Biliary cystadenoma: ultrasound, CT, and MRI. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 313-6.
81. Thomas KT, Welch D, Trueblood A, Sulur P, Wise P, Gorden DL, et al. Effective Treatment of Biliary Cystadenoma. *Ann Surg* 2005; 24: 769-75.
82. Principe A, Lugaesi ML, Lords RC, D'Errico A, Polito E, Gallö MC et al. Bile duct hamartomas: diagnostic problems and treatment. *Hepatogastroenterology*; 44(16): 994–7.
83. Neri S, Mauceri B, Cilio D, Sciacca C, et al. Biliary hamartomas (von Mayenburg complex): magnetic resonance imaging in a case report. *Intern Med J* 2004; 34(1-2): 71-72.
84. de Tommaso AM, Santos DS, Hessel G. Caroli's disease: 6 case studies. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2003; 33(1): 47-51.
85. Levy AD, Rohrmann CA, Murakata Jr. LA, Lonergan GJ. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(4): 1053-57.
86. Verswijvel G, Janssens F, Colla P, Mampaey S, Verhelst H, et al. Peliosis hepatis presenting as a multifocal hepatic pseudotumor: MR findings in two cases. *Eur Radiol* 2003; 13(4): 40-44.
87. Gouya H, Vignaux O, Legmann P, de Pigneux G, Bonnin A. Peliosis hepatis: triphasic helical CT and dynamic MRI findings. *Abdom Imaging* 2001; 26(5): 507-509.
88. Selby DM, Stocker JT, Waclawiw MA, Hitchcock CL, Ishak KG. Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Hepatology* 1994; 20: 39-45.
89. Kim EH, Koh KN, Park M, Kim BE, Im HJ, Seo JJ. Clinical features of infantile hepatic hemangioendothelioma. *Korean J Pediatr* 2011; 54: 260-6.
90. Wisplinghof H, Appleton DL. Bacterial infection of the liver. In: Weber O, Protzer U, editors. *Comparative Hepatitis*. Basel: Birkhauser Verlag; 2008.p.143-60.
91. Morteale KJ, Segatto E, Ros PR. The Infected Liver: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2004; 24: 937-55.
92. Barnes PF, De Cock KM, Reynolds TN, Ralls PW. A comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver. *Medicine* 1987; 66: 472-83.

93. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA Jr, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. *Ann Surg* 1996; 223: 600-9.
94. Ralls PW. Focal inflammatory disease of the liver. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 377-89.
95. Land MA, Moinuden M, Bianco AL. Pyogenic liver abscess: changing epidemiology and prognosis. *South Med J* 1985; 78: 1426-30.
96. McDonald MI, Corey RG, et al. Single and multiple pyogenic liver abscesses: natural history, diagnosis and treatment with emphasis on percutaneous drainage. *Medicine* 1984; 63: 291-302.
97. Decock KM, Reynolds TB. Amebic and pyogenic liver abscess. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Disease of the liver*. Philadelphia; Lippincott: 1993. p.1320-1337.
98. Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 2002; 235: 383-91.
99. Jeffrey RB Jr, Tolentino CS, Chang FC, Federle MP. CT of pyogenic hepatic microabscesses: the cluster sign. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 487-9.
100. Mathieu D, Vasile N, Fagniez PL, Segui S, Grably D, Larde D. Dynamic CT features of hepatic abscesses. *Radiology* 1985; 154: 749-52.
101. Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, Siverman PM, Thompson WM. The variable CT appearance of hepatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 941-6.
102. Subramanyam BR, Balthazar EJ, Raghavendra BN, Horii SC, Hilton S, Naidich DP. Ultrasound analysis of solid-appearing abscesses. *Radiology* 1983; 146: 487-91.
103. Lundstedt C, Nyman R, Brismar J, Hugosson C, Kagevi I. Imaging of tuberculosis. II. Abdominal manifestation in 112 cases. *Acta Radiol* 1996; 37: 489-95.
104. Radin DR. Intraabdominal *Mycobacterium tuberculosis* vs *Mycobacterium avium* intracellular infection in patients with AIDS: distinction based on CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 158: 486-91.
105. Barreda R. Diagnostic imaging of liver abscess. *Crit Rev Diagn Imaging* 1992; 33: 29-58.

106. Ros PR, Barreda R, Gore RM. Focal hepatic infections. In: Gore RM, Levine MS, Laufer I, editors. Textbook of gastrointestinal radiology. Philadelphia; Pa: Saunders: 1994. p.1947-67.
107. Eckburg PB, Montoya JG. Hepatobiliary infections. In: Wilson WR, Sande MA, editors. Diagnosis and treatment in infectious diseases: Lange current series. New York; McGraw-Hill: 2001. p.269-86.
108. Samuelson J, Von Lichtenberg F. Infectious diseases. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. Pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia; Pa: Saunders: 1994. p.305-77.
109. Conter RL, Pitt HA, Tompkins RK, Longmire WP Jr. Differentiation of pyogenic from amebic hepatic abscesses. Surg Gynecol Obstet 1986; 162: 114-20.
110. Ralls PW, Colletti PM, Quinn MF, Halls J. Sonographic findings in hepatic amebic abscess. Radiology 1982; 145: 123-6.
111. Missalek W: Ultrasonography in the diagnosis of amoebic liver abscess and its complications. Trop Doct 1992; 22: 59-63.
112. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch KD. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology 1981; 139: 459-63.
113. Radin DR, Ralls PW, Colletti PM, Halls JM. CT of amebic liver abscess. AJR Am J Roentgenol 1988; 150: 1297-301.
114. Suwan Z. Sonographic findings in hydatid disease of the liver: comparison with other imaging methods. Ann Trop Med Parasitol 1999; 93: 261-9.
115. Verhagen F, Poey C, Lebras Y, Iscain P, Guiot S, Lyonnet P, et al. CT findings in diagnosis and treatment of amebic liver abscess. J Radiol 1996; 77: 23-8.
116. Rall PW, Henley DS, Coletti PM, Benson R, Raval JK, Radin DR, et al. Amebic liver abscess: MR imaging. Radiology 1987; 165: 801-4.
117. Elizondo G, Wiessleder R, Stark DD, Todd LE, Compton C, Wittenberg J, et al. Amebic liver abscess: diagnosis and treatment evaluation with MR imaging. Radiology 1987; 165: 795-800.

118. Kalovidouris A, Gouliamos A, Vlachos L, Papadopoulos A, Voros D, Pentea S, et al. MRI of abdominal hydatid disease. *Abdom Imaging* 1994; 19: 489-94.
119. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola H, Ferreiros J, Pedrosa CS. Hydatid disease: Radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics* 2000; 20: 795-817.
120. Moguillanski SJ, Gimenez CR, Villavicencio RL. Radiología de la hidatidosis abdominal. In: Stoop ME, Kimura K, Ros PR, editors. *Radiología e imagen diagnóstica y terapéutica: abdomen*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.47-72.
121. Lewall DB, McCorkell SJ. Hepatic echinococcal cyst: sonographic appearance and classification. *Radiology* 1985; 155: 773-5.
122. Beggs I. The radiology of hydatid disease. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 639-48.
123. von Sinner WN. New diagnostic sign in hydatid disease: radiography, ultrasound, CT and MRI correlated to pathology. *Eur J Radiol* 1990; 12: 150-9.
124. Friedman AC, Fraiser S, Hendrix TM, et al. Focal disease. In: Friedman AC, Dachman AH, editors. *Radiology of the liver, biliary tract, and spleen*. St. Louis, Mosby Year Book; New York: 1994. p.169-328.
125. el Hajjam M, Essadki O, Chikhaoui N, Kadiri R. Ultrasound signs of pseudoneoplastic forms of hepatic hydatid cysts: a prospective analysis of 50 cases. *Ann Radiol* 1996; 39: 172-81.
126. Lewall DB. Hydatid disease: biology, pathology, imaging and classification. *Clin Radiol* 1998; 52: 863-74.
127. Ross PR, Taylor HM, Barreda R, Gore RM. Focal hepatic infections. In: Gore RM, Levine MS editors. *Textbook of gastrointestinal radiology*. Philadelphia; WB saunders: 2000. p.1569-86.
128. de Diego Cholz J, Lecumberri Olaverri FJ, Franquet Casas T, Ostiz Zubieta S. Computed tomography in hepatic echinococcosis. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 699-702.
129. Davolio SA, Canossi GC, Nicoli FA, Alberti GP, Monni SG, Casolo PM. Hydatid disease: MR imaging study. *Radiology* 1990; 175: 701-6.

130. Lewall DB, Mc Corkell SJ. Rupture of echinococcal cysts: diagnosis, classification and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 391-4.
131. Polat P, Atamanalp S. Hepatic hydatid disease. Radiographics findings. *Euroasia J Med* 2009; 41: 49-55.
132. Ustunsoz A, Akhan O, Kamiloğlu MA, Somuncu I, Uğurel MS, Cetiner S. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 91-6.
133. Czermak BV, Unsinn KM, Gotwald T, Waldenberger P, Freund MC, Bale RJ, et al. *Echinococcus multilocularis* revisited. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1207-12.
134. Didier D, Weiler S, Rohmer P, Lassegue A, Deschamps JP, Vuitton D, et al. Hepatic alveolar echinococcosis: correlative US and CT study. *Radiology* 1985; 154: 179-86.
135. Bresson-Hadni S, Franza A, Miguët JP, et al. Orthotopic liver transplantations for incurable alveolar echinococcosis of the liver: report of 17 cases. *Hepatology* 1991; 13: 1061-70.
136. Alvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 833-9. .
137. Thoeni RF, Matgulis AR. Gastrointestinal tuberculosis. *Semin Roentgenol* 1979; 14: 283-4.
138. Mills P, Saverymuttu S, Fallowfield M, Nussey S, Joseph AE. Ultrasound in the diagnosis of granulomatous liver disease. *Clin Radiol* 1990; 41: 113-5.
139. Jain R, Sawhney S, Gupta RG, Acharya SK. Sonographic appearances and percutaneous management of primary tuberculous liver abscess. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1563.
140. Hickey N, McNulty JG, Osborne H, Finucane J. Acute hepatobiliary tuberculosis: a report of two cases and a review of the literature. *Eur Radiol* 1999; 9: 886-9.
141. Morteale KJ, Ros PR. Imaging of diffuse liver disease. *Semin Liver Dis* 2001; 21:195-212.
142. Heung H, Lai YM, Loke TK, Lee KC, Ho WC, Choi CH, et al. The imaging diagnosis of hepatic schistosomiasis japonicum sequelae. *Clin Radiol* 1996; 51: 51-5.

143. Nompleggi DJ, Farraye FA, Singer A, Edelman RR, Chopra S. Hepatic schistosomiasis: report of two cases and literature review. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1658-64.
144. Patel SA, Castillo DF, et al. Magnetic resonance imaging appearance of hepatic schistosomiasis, with ultrasound and computed tomography correlation. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 113-6.
145. Pastakia B, Shawker TH, Thaler M, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatosplenic candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 1988; 166: 417-21.
146. Gorg C, Weide R, Schwerk WB, Köppler H, Havemann K. Ultrasound evaluation of hepatic and splenic microabscesses in the immunocompromised patient: sonographic patterns, differential diagnosis, and follow-up. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 525-9.
147. Berlow ME, Spirit BA, Weil L. CT follow-up of hepatic and splenic fungal microabscesses. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 42-5.
148. Francis IR, Glazer GM, Amendola MA, Trenkner SW. Hepatic abscesses in the immunocompromised patient: role of CT in detection, diagnosis, management, and follow-up. *Gastrointest Radiol* 1986; 11: 257-62.
149. Shirkhoda A, Lopez-Berestein G, Holbert JM, Luna MA. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. *Radiology* 1986; 159: 349-53.
150. Lamminen AE, Anttila VJ, Bondestam S, Ruutu T, Ruutu PJ. Infectious liver foci in leukemia: comparison of short-inversion time inversion recovery, T1-weighted spin echo, and dynamic gadolinium enhanced MR imaging. *Radiology* 1994; 191: 539-43.
151. Semelka RC, Kelekis NL, Sallah S et al. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1311-6.
152. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, Korhola O, Färkkilä M, Sivonen A, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. *Eur J Haematol* 1996; 56: 82-7.

153. Semelka RC, Shoenut JP, Greenberg HM, Bow EJ. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast enhanced CT and MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 341-5.
154. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 714-18.
155. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al. The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323: 1573-80.
156. Berger TG, Koehler JE. Bacillary angiomatosis. *AIDS Clin Rev* 1993; 94: 43-60.
157. Moore EH, Russell LA, Klein JS, White CS, Mc- Guinness G, Davis LG, et al. Bacillary angiomatosis in patients with AIDS: multiorgan imaging findings. *Radiology* 1995; 197: 67-72.
158. Wyatt SH, Fishman EK. Hepatic bacillary angiomatosis in a patient with AIDS. *Abdom Imaging* 1993; 18: 336-8.
159. Larsen CE, Patrick LE. Abdominal (liver, spleen) and bone manifestations of cat-scratch disease. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 353-5.
160. Danon O, Duval-Arnould M, Osman Z, Boukobza B, Kazerouni F, Cadranel JF, et al. Hepatic and splenic involvement in cat-scratch disease: imaging features. *Abdom Imaging* 2000; 25: 182-3.
161. Siegelman ES, Chauhan A. MR characterization of focal liver lesions: pearls and pitfalls. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014; 22: 295-313.
162. Tan GJ, Berlangieri SU, Lee ST, Scott AM. FDG PET/CT in the liver: lesions mimicking malignancies. *Abdom Imaging* 2014; 39: 187-95.
163. Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology* 2011; 54: 2227-37.
164. Gore RM, Thakrar KH, Wenzke DR, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? *Cancer Imaging* 2012; 12: 373-84.

165. Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME. The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 535-9.
166. Schima W, Kölblinger C, Ba-Ssalamah A. Non-invasive diagnosis of focal liver lesions: an individualized approach. *Cancer Imaging* 2012; 12: 365-72.
167. Coenegrachts K. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions. *World J Radiol* 2009; 1: 72-85.
168. Francisco FA, de Araújo AL, et al. Hepatobiliary contrast agents: differential diagnosis of focal hepatic lesions, pitfalls and other indications. *Radiol Bras* 2014; 47: 301-9.
169. Bormann RL, da Rocha EL, Kierzenbaum ML, Pedrassa BC, Torres LR, D'Ippolito G. The role of gadoxetic acid as a paramagnetic contrast medium in the characterization and detection of focal liver lesions: a review. *Radiol Bras* 2015; 48: 43-51.
170. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization: The advantages of gadoxetic acid-enhanced liver MRI. *World J Hepatol* 2014; 6: 477-85.
171. Galea N, Cantisani V, Taouli B. Liver lesion detection and characterization: role of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1260-76.
172. Albiin N. MRI of Focal Liver Lesions. *Curr Med Imaging Rev* 2012; 8: 107-16.
173. Purysko AS, Remer EM, Veniero JC. Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA. *Clin Radiol* 2011; 66: 673-84.
174. Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics* 2011; 31: 1547-68.
175. International Agency for Research on Cancer 2008 IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.
176. Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 517-20.

177. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-8.
178. Ros PR, Taylor HM. Malignant tumors of the liver. In: Gore RM, Levine MS, ed. *Textbook of gastrointestinal radiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2000; 1523-1568.
179. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173-84.
180. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1299- 305.
181. Kudo M. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology* 2010; 78: 180-8.
182. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
183. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
184. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-74.
185. van Malenstein H, van Pelt J, Verslype C. Molecular classification of hepatocellular carcinoma anno 2011. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1789-97.
186. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76.
187. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-93.
188. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensusgroup for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-64.

189. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Part I: development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014; 272: 635-54.
190. Park YM, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging- pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2011; 36: 232-43.
191. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 17-25.
192. Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, Nakanuma Y, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 1998; 206: 161-6.
193. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 2009; 252: 605-14.
194. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 704-15.
195. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336: 1150-3.
196. Terada T, Kadoya M, Nakanuma Y, Matsui O. Iron-accumulating adenomatous hyperplastic nodule with malignant foci in the cirrhotic liver. Histopathologic, quantitative iron, and magnetic resonance imaging in vitro studies. *Cancer* 1990; 65: 1994- 2000.
197. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Shinmura R, Koda W, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011; 21: 2056-66.
198. Kogita S, Imai Y, Okada M, Kim T, Onishi H, Takamura M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010; 20: 2405-13.

199. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Hepatocellular carcinoma. In: Terrier F, Grossholz M, Becker CD, ed. *Spiral CT of the abdomen*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2002; 111-132.
200. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am J R*.
201. Kamel IR, Liapi E, Fishman EK. Liver and biliary system: evaluation by multidetector CT. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 977-97.
202. Kawata S, Murakami T, Kim T, Hori M, Federle MP, Kumano S, et al. Multidetector CT: diagnostic impact of slice thickness on detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 61-6.
203. Oto A, et al. Multidetector row CT of the liver. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 827-48.
204. Vilgrain V. Tumor detection in the liver: role of multidetector-row CT. *Eur Radiol Suppl* 2005; 15: D85-8.
205. Brodoefel H, Tognolini A, Zamboni GA, Gourtsoyianni S, Claussen CD, Raptopoulos V. Standardisation of liver MDCT by tracking liver parenchyma enhancement to trigger imaging. *Eur Radiol* 2012; 22: 812-20.
206. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
207. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an eastern point of view. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 1): S3-8.
208. Krinsky GA, Theise ND, Rofsky NM, Mizrachi H, Tepperman LW, Weinreb JC. Dysplastic nodules in cirrhoric liver: arterial phase enhancement at CT and MR imaging- a case report. *Radiology* 1998; 209: 461-4.
209. Menu Y, Vilgrain V, Terris B. Malignant liver tumors. *Eur Radiol* 2000; 10: S185-95.

210. Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, Matsukawa T, Yoshimatsu S, Miyazaki T, et al. Spin-echo and dynamic gadolinium enhanced flash MR imaging of hepatocellular carcinoma: Correlation with histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 83-90.
211. Honda H, Ochiai K, Adachi E, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation of CT, angiographic, and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 189: 857-62.
212. Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH, Batts KP. CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic tumor grade. *Radiology* 1994; 191: 531-7.
213. Freeny PC, Baron RL, Teefey SA. Hepatocellular carcinoma: reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in non-Asian population. *Radiology* 1992; 182: 143-8.
214. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD 3rd, Federle M. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994; 193: 645-50.
215. de Ledinghen V, Laharie D, Lecesne R, Le Bail B, Winnock M, Bernard PH, et al. Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.
216. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miguel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-42.
217. Zacherl J, Pokieser P, Wrba F, Scheuba C, Prokesch R, Zacherl M, et al. Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patients undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: what is the truth? *Ann Surg* 200.
218. Van Thiel DH, Yong S, Li SD, Kennedy M, Brems J. The development of de novo hepatocellular carcinoma in patients on a liver transplant list: frequency, size, and assessment of current screening methods. *Liver Transpl* 2004; 10: 631-7.

219. Freeny PC, Grossholz M, Kaakaji K, Schmiedl UP. Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlati.
220. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8: 749-61.
221. Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr, Oliver JH 3rd, Confer SR, Hunt LE. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic c.
222. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics* 2001; 21: S117-32.
223. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, Kim DC, Babb JS, Lee VS, et al. Importance of small (≤ 20 - mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Ra*.
224. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1327-34 .
225. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK, Balfe DM, Picus D, Brunt EM, et al. Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 1989; 171: 47-51.
226. Matsui O, Takashima T, Kadoya M, Ida M, Suzuki M, Kitagawa K, et al. Dynamic computed tomography during arterial portography: the most sensitive examinations for small hepatocellular carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9: 19-24.
227. Nelson RC, Chezmar JL, Sugarbaker PH, Bernardino ME. Hepatic tumors: comparison of CT during arterial portography, delayed CT, and MR imaging for preoperative evaluation. *Radiology* 1989; 172: 27-34.

228. Kanematsu M, Oliver JH, Carr B, Baron RL. Hepatocellular carcinoma: the role of helical biphasic contrast-enhanced CT versus CT during arterial portography. *Radiology* 1997; 205: 75-80.
229. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M, et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 2003; 13: 262-72.
230. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, de Lange EE, Ascher SM, Ahn IO, et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *AJR Am J*.
231. Muramatsu Y, Nawano S, Takayasu K, Moriyama N, Yamada T, Yamasaki S, et al. Early hepatocellular carcinoma: MR imaging. *Radiology* 1991; 181: 209- 13.
232. Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Koga H, et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192: 379-87.
233. Earls JP, Theise ND, Weinreb JC, DeCorato DR, Krinsky GA, Rofsky NM, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation. *Radiology* 1996; 201: 207-14.
234. Nakayama M, Kamura T, Kimura M, Seki H, Tsukada K, Sakai K. Quantitative MRI of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. *Clinical Imaging* 1998; 22: 280-3.
235. Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA, DeSena S, Clavien PA. Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1653-8.
236. Kanematsu M, Itoh K, Matsuo M, Maetani Y, Ametani F, Kondo H, et al. Malignant hepatic tumors detection with ferumoxides-enhanced MR imaging with a 1.5-T system: comparison of four imaging pulse sequences. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 249-57 .

237. Kwak HS, Lee JM, Kim CS. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: comparison of combined contrast-enhanced MR imaging and combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *Eur Radiol* 2004; 14: 447-57.
238. Kim SH, Choi D, Kim SH, Lim JH, Lee WJ, Kim MJ, et al. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1069-76.
239. Manfredi R, Maresca G, Baron RL, Cotroneo AR, De Gaetano AM, De Franco A, et al. Delayed MR imaging of hepatocellular carcinoma enhanced by gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 704-10.
240. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Part II: Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014; 273: 30-50.
241. Ichikawa T, Sano K, Morisaka H. Diagnosis of pathologically early HCC with EOB-MRI: experiences and current concensus. *Liver Cancer* 2014; 3: 97- 107.
242. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 29-41.
243. Rhee H, Kim MJ, Park MS, Kim KA. Differentiation of early hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Br J Radiol* 2012; 85: 837-44.
244. Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 506-12.
245. Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS> .
246. Smalley SR, Moertel CG, Hilton JF, Weiland LH, Weiland HS, Adson MA, et al. Hepatoma in the non-cirrhotic liver. *Cancer* 1988; 62: 1414-24.
247. Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, Kondo Y, Wada K. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-6.

248. Winston CB, Schwartz LH, Fong Y, Blumgart LH, Panicek DM. Hepatocellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and non-cirrhotic livers. *Radiology* 1999; 210: 75-9.
249. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology* 2002; 222: 89-94.
250. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, March W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213: 352-61.
251. McLarney JK, Jucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 453-71.
252. Murakami T, Tsurusaki M. Hypervascular benign and malignant liver tumors that require differentiation from hepatocellular carcinoma: key points of imaging diagnosis. *Liver Cancer* 2014; 3: 85-96.
253. Zhou L, Cui MY, Xiong J, Dong Z, Luo Y, Xiao H, et al. Spectrum of appearances on CT and MRI of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 69.
254. Peterson MS, Baron RL, Rankin SC. Hepatic Angiosarcoma: findings on multiphasic contrast-enhanced helical CT do not mimic hepatic hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 165-70.
255. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, Kuo MS, Notohara K, Burgart LJ. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 2002; 222: 667-73.
256. Thapar S, Rastogi A, Ahuja A, Sarin S. Angiosarcoma of the liver: imaging of a rare salient entity. *J Radiol Case Rep* 2014; 8: 24-32.
257. Fernandez MP, Redvanly RD. Primary hepatic malignant neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1998; 36(2): 333-48.

258. Pedrassa BC, da Rocha EL, Kierszenbaum ML, Bormann RL, Torres LR, D'Ippolito G. Uncommon hepatic tumors: iconographic essay - Part 1. *Radiol Bras* 2014; 47: 310-6.
259. Buetow PC¹, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Marshall WH, Ros PR, Levine MS, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology* 1997; 203: 779-83.
260. Ros PR, Olmsted WW, Dachman AH, Goodman ZD, Ishak KG, Hartman DS. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 161: 141-5.
261. Earnest F, Johnson C. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *Radiology* 2006; 240: 295-8.
262. Paolantonio P, Laghi A, Vanzulli A, Grazioli L, Morana G, Ragozzino A, et al. MRI of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *J Magn Reson Imaging*.
263. Lyburn ID, Torreggiani WC, Harris AC, Zwirewich CV, Buckley AR, Davis JE, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: sonographic, CT, and MR imaging appearances.
264. Ponferrada A, Salcedo M, Matilla A, Núñez O, Bañares R, Alvarez E, et al. Clinical heterogeneity and distinct outcomes in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 32.
265. Miller WJ, Dodd GD, Federle MP, Baron RL. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1992 Jul; 159(1): 53–7.
266. Siegel MJ, Chung EM, Conran RM. Pediatric liver: focal masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16: 437-52.
267. Chung EM, Cube R, Lewis RB, Conran RM. Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation. I. Benign tumors. *Radiographics* 2010; 30: 801-26.
268. Chung EM, Lattin GE Jr, Cube R, Lewis RB, Marichal- Hernández C, Shawhan R, et al. Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation. II. Malign tumors. *Radiographics* 2011; 31: 483-507.

269. Helmberger TK, Ros PR, Mergo PJ, Tomczak R, Reiser MF. Pediatric liver neoplasms: a radiologicpathologic correlation. *Eur Radiol* 1999; 9: 1339-47.
270. Malagari K, Drakopoulos S, Brountzos E, Sissopulos A, Efthimidadou A, Hadjiyiannakis E, et al. Plexiform neurofibroma of the liver: findings on mr imaging, angiography, and CT portography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 493-5.
271. Tirumani SH, Shanbhogue AK, Vikram R, Prasad SR, Menias CO. Imaging of the porta hepatis: spectrum of disease. *Radiographics* 2014; 34: 73-92.
272. Chen TC, Kuo WR, Chai CY, Juan KH. Huge plexiform neurofibroma of the head and liver--case report. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1991; 7: 650-6.
273. Pedrassa BC, da Rocha EL, Kierzenbaum ML, Bormann RL, Francisc VV, D'Ippolito G. Uncommon hepatic tumors: iconographic essay - Part 2. *Radiol Bras* 2014; 47: 374-9.
274. Makhlof HR, Abdul-Al HM, Wang G, Goodman ZD. Calcifying nested stromal-epithelial tumors of the liver: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 9 cases with a long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 976-83.
275. Heerema-McKenney A, Leuschner I, Smith N, Sennesh J, Finegold MJ. Nested stromal epithelial tumor of the liver: six cases of a distinctive pediatric neoplasm with frequent calcifications and association with cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 10.
276. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003; 281-366.
277. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2nd edition. Williams&Wilkins 1996; 10-58.
278. [http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor Imaging/diffusion weighted sequences](http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor%20Imaging/diffusion%20weighted%20sequences).
279. Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003; 45(3):169-84.

280. Nicholson C, Phillips JM. Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol.* 1981; 321:225-57.
281. Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nievelstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and freebreathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28(5):1141-8.
282. Murtz P, Flacke S, Traber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology* 2002; 224(1):258-64.
283. de Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology* 2004; 230(3):652-9.
284. Bammer R, Fazekas F. Diffusion imaging of the human spinal cord and the vertebral column. *Top Magn Reson Imaging* 2003; 14 (6):461-76.
285. Nasu K, Kuroki Y, Fujii H, Minami M. Hepatic pseudo-anisotropy: a specific artifact in hepatic diffusion-weighted images obtained with respiratory triggering. *MAGMA.* 2007; 20(4):205-11.
286. Sunil N. Gandhi, Michèle A. Brown, James G. Wong, Diego A. Aguirre, and Claude B. Sirlin MR Contrast Agents for Liver Imaging: What, When, How *Radiographics* 2006; 26(6):1621-36.
287. Krishna Juluru, Jens Vogel-Claussen, Katarzyna J. Macura, Ihab R. Kamel, Alexander Steever, and David A. Bluemke Quality Initiatives MR Imaging in Patients at Risk for Developing Nephrogenic Systemic Fibrosis: Protocols, Practices, and Imaging Techniques .
288. American Collage of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR manual on contrast media*; 2010 version 7.
289. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval- Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168: 497-50.

290. Mürtz P, Flacke S, Träber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulsetriggered single-shot sequences. *Radiology* 2002; 224: 258-264.
291. Schmid-Tannwald C, Oto A, Reiser MF, Zech CJ. Diffusionweighted MRI of the abdomen: current value in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 35-47.
292. Chen X, Qin L, Pan D, Huang Y, Yan L, Wang G, Liu Y, Liang C, Liu Z. Liver diffusion-weighted MR imaging: reproducibility comparison of ADC measurements obtained with multiple breathhold, free-breathing, respiratory-triggered, and navigator-triggered tech. *Radiology*. 2014 Apr;271(1):113-25.
293. Choi JS, Kim MJ, Chung YE, Kim KA, Choi JY, Lim JS, Park MS, Kim KW. Comparison of breathhold, navigator-triggered, and free-breathing diffusion-weighted MRI for focal hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 109-118.
294. Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Nawano S. The effect of simultaneous use of respiratory triggering in diffusion-weighted imaging of the liver. *Magn Reson Med Sci*. 2006;5(3):129-36.
295. Nasu K, Kuroki Y, Fujii H, Minami M. Hepatic pseudo-anisotropy: a specific artifact in hepatic diffusion-weighted images obtained with respiratory triggering. *MAGMA*. 2007;20(4):205-11.
296. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol*. 2007; 25(26):4104-9.
297. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted wholebody imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol*. 2008; 18(9):1937-52.
298. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, Kuroki S, Tsukamoto T, Yamamoto S et al. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity encoding versus SPIO-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2006; 239(1):122-30.
299. Nasu K, Kuroki Y, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in the liver: is it a reliable index for hepatic disease diagnosis? *Radiat Med* 2006; 24: 438-444.

300. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-Weighted Single-ShotEchoplanar MR Imaging for Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(2):393-8.
301. Koh DM, et al. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol* 2008; 18: 903-910.
302. van den Bos IC, et al. Liver imaging at 3.0 T: diffusion-induced black-blood echoplanar imaging with large anatomic volumetric coverage.: feasibility study. *Radiology* 2008; 248: 264-271.
303. Coenegrachts K, et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of singleshot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. *Br J Radiol* 2007; 80: 524-531.
304. Hardie AD, et al. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2010; 20: 1431-1441.
305. Bruegel M, et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1421-1429.
306. Donati OF, et al. Accuracy and confidence of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and diffusion-weighted imaging alone and in combination for the diagnosis of liver metastases. *Eur J Radiol* 2013; 82: 822-828.
307. Zech CJ et al. Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a Standard T2-weighted sequence for detection of focal liver lesions. *Invest Radiol* 2008; 43: 261-266.
308. Piana G et al. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2011; 55: 126-132.
309. Vandecaveye V, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2009; 19:2456-2466.

310. Besa C et al. Hepatocellular carcinoma detection: diagnostic performance of a simulated abbreviated MRI protocol combining diffusion-weighted and T1-weighted imaging at the delayed phase post gadoxetic acid. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 179-190 .
311. Colagrande S et al. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1027-1034.
312. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 397-402.
313. Parikh T et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusionweighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008; 246: 812-822 .
314. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Aisen AM. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. *Acad Radiol* 2009; 16: 1208-1214.
315. Calistri L et al. Focal Liver Lesions Classification and Characterization: What Value Do DWI and ADC Have? *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 701-708.
316. Caraiani CN et al. The role of the diffusion sequence in magnetic resonance imaging for the differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and benign liver lesions. *Clujul Med* 2016; 89: 241-249.
317. Parsai A, Zerizer I, Roche O, Gkoutzios P, Miquel ME. Assessment of diffusion-weighted imaging for characterizing focal liver lesions. *Clin Imaging* 2015; 39: 278-284.
318. Taouli B et al. Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 677-680.
319. Bruegel M et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008; 18: 477-485.

320. Gourtsoyianni S et al. Respiratory gated diffusionweighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008; 18: 4.
321. Holzapfel K et al. Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur. J. Radiol.* 2010 Oct; 76(1): 89–95.
322. Park HJ et al. Differentiating hepatic abscess from malignant mimickers: value of diffusion-weighted imaging with an emphasis on the periphery of the lesion. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 1333-1341.
323. Wei C et al. Differential diagnosis between hepatic metastases and benign focal lesions using DWI with parallel acquisition technique: a metaanalysis. *Tumour Biol* 2015; 36: 983-990.
324. Lee NK et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for non-neoplastic conditions in the hepatobiliary and pancreatic regions: pearls and potential pitfalls in imaging interpretation. *Abdom Imaging* 2015; 40: 643-662.
325. Taouli B et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226: 71-78.
326. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast masses: comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198:717–22.
327. Kitis O, Altay H, Calli C, et al. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol* 2005;55:393–400.
328. Lee EJ, Lee SK, Agid R, et al. Preoperative grading of presumptive lowgrade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29: 1872–7.
329. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a oneversus two-parameter pilot method. *Radiology* 2009;251:838–45.

330. Nishie A et al. Detection of hepatocellular carcinoma (HCC) using super paramagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI: Added value of diffusion-weighted imaging (DWI). *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 373-382.
331. Inchingolo R et al. Role of diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient and correlation with hepatobiliary phase findings in the differentiation of hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules in cirrhotic liver. *Eur Radiol* 2015; 25: 10.
332. Catalano OA et al. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010; 254: 154-162.
333. Okamura S et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 945-952.
334. Tang Y, et al. Diffusionweighted imaging of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of correlation between apparent diffusion coefficients and histological grade. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1539-1545.
335. T. Jiang, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of the correlation between qualitative and quantitative DWI and tumour grade. *Clinical Radiology* 72 (2017) 465e472.
336. Xubin Li, et al. Correlations Between the Minimum and Mean Apparent Diffusion Coefficient Values of Hepatocellular Carcinoma and Tumor Grade. *J. Magn. Reson. Imaging* 2016;00:000 000.
337. Nasu K, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 438-444 .
338. Heo SH, et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean J Radiol* 2010; 11: 295-303 .
339. Wolfgang Schima and Jay Heiken. LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report. *Cancer Imaging* (2018) 18:14.

340. Hicks Robert M, et al. Comparison of Diffusion-Weighted Imaging and T2-Weighted Single Shot Fast Spin-Echo: Implications for LI-RADS Characterization of Hepatocellular Carcinoma, Magnetic Resonance Imaging (2016), doi: 10.1016/j.mri.2016.04.007.
341. Vincenza Granata, et al. Critical analysis of the major and ancillary imaging features of LI-RADS on 127 proven HCCs evaluated with functional and morphological MRI: Lights and shadows. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 31), pp: 51224-51237.
342. Koh DM, et al. Husband JE. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1001-1008 .
343. Schraml C, Schwenzer NF, Martirosian P, Bitzer M, Lauer U, Claussen CD, Horger M. Diffusion-weighted MRI of advanced hepatocellular carcinoma during sorafenib treatment: initial results. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W301-W307 .
344. Tam HH, Collins DJ, Brown G, Chau I, Cunningham D, Leach MO, Koh DM. The role of pre-treatment diffusion-weighted MRI in predicting long-term outcome of colorectal liver metastasis. *Br J Radiol* 2013; 86: 20130281 .
345. Schraml C, Schwenzer NF, Clasen S, Rempp HJ, Martirosian P, Claussen CD, Pereira PL. Navigator respiratory-triggered diffusion-weighted imaging in the follow-up after hepatic radiofrequency ablation-initial results. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 1308-131.
346. Barat M, Fohlen A, Cassinotto C et al. One-month apparent diffusion coefficient correlates with response to radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45: 1648-1658 .
347. Chen CY, Li CW, Kuo YT, Jaw TS, Wu DK, Jao JC, Hsu JS, Liu GC. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants--initial experience. *Radiology* 2006; 239: 448-456.
348. Goshima S, Kanematsu M et al. Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator? *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 834-839 .

349. Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind JF. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology* 2009; 250: 466-473.
350. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 577-582 .
351. Mannelli L, Kim S et al. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1044-1052 .
352. Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, Liapi E, Messersmith W, Reyes DK, Geschwind JF. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 505-512 .
353. Anzidei M. et al. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35:.
354. Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 2008; 248: 894-900 .
355. Shirota N, Saito K, Sugimoto K, Takara K, Moriyasu F, Tokuuye K. Intravoxel incoherent motion MRI as a biomarker of sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Cancer Imaging* 2016; 16: 1 .
356. Zheng DX, Meng SC, Liu QJ, Li CT, Shang XD, Zhu YS, Bai TJ, Xu SM. Predicting liver metastasis of gastrointestinal tract cancer by diffusion-weighted imaging of apparent diffusion coefficient values. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3031-3037 .

357. Chapiro J, Wood LD et al. Radiologic-pathologic analysis of contrastenhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with HCC after TACE: diagnostic accuracy of 3D quantitative image analysis. *Radiology* 2014; 273: 746-758 .
358. Yu JI, Park HC et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 814-821



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/11/2017-E.65890



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.11.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 2 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Kurul Başkanı

KARAR 2

Protokol No : 2017/1267
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr.Ö.F. Kutsi KÖSEOĞLU
Radyoloji Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Prof.Dr.Ö.F. Kutsi KÖSEOĞLU'nun "Karaciğer kitlelerinin tanı ve takibinde konvansiyonel MR bulgularının yanı sıra diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin rolü" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anketi)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakın Doğrulanması İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/A53FE0N>

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüsü Tıp Fakültesi Merkez Kampüsü Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: zoetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:
Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

Bilgi İçin: Necla Yıldız

Unvan: Memur