

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nermin TUNÇBİLEK

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMUN TANISAL
AYRIMINDA MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE DİFÜZYON TENSÖR
GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON AĞIRLIKLIL
GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cihan ÖZGÜR

EDİRNE - 2020

TEŞEKKÜR

Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız ve tez yöneticim Sn. Prof. Dr. Nermin TUNÇBİLEK'e, Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Osman KULA, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Fethi Emre USTABAŐIOĐLU ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Serdar Solak'a, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez verilerinin istatistik aşamalarındaki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Necdet SÜT'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KARACİĞER ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİSİ VE	
FİZYOLOJİSİ	3
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM	6
DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME ve DİFÜZYON TENSÖR	
GÖRÜNTÜLEME	23
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	35
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	59
ÖZET	62
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	66
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

- AASLD** : American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan karaciğer hastalıkları araştırmaları derneği)
- ADC** : Apparent Diffusion Coefficient (Görünür difüzyon katsayısı)
- AFB1** : Aflatoksin B1
- AFP** : Alfa-feto protein
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- DAG** : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
- DDDN** : Düşük Dereceli Displastik Nodül
- DTG** : Difüzyon Tensör Görüntüleme
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu)
- FA** : Fraksiyonel Anizotropi
- HbsAg** : Hepatitis b surface antigen (Hepatit B yüzey antijeni)
- HBV** : Hepatit B virüsü
- HCV** : Hepatit C virüsü
- HSK** : Hepatosellüler Karsinom
- LI-RADS** : Liver Imaging Reporting and Data System (Karaciğer görüntüleme, raporlama ve bilgi sistemi)
- MELD** : Model For End-Stage Liver Disease (Son dönem karaciğer hastalığı için model)
- MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NAFLD** : Non-alcoholic fatty liver disease (Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı)
- PACS** : Picture Archiving and Communication Systems (Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri)

- RFA** : Radyofrekans ablasyon
ROI : Region of Interest (İlgilenilen alan)
SGO : Sinyal gürültü oranı
TAKE : Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE : Transarteriyel Radyoembolizasyon
TE : Time of echo (Eko zamanı)
US : Ultrasonografi
YDDN : Yüksek Dereceli Displastik Nodül

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer parankim hastalıkları ve genellikle bu zeminden gelişen hepatosellüler karsinom (HSK) dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Akciğer ve mide kanserinden sonra dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir (1). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan çalışmada 2011-2015 yılları arasında 386908 kanser vakası içinde 4998 karaciğer kanseri saptanmıştır. Ülkemizde karaciğer kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı erkeklerde 4,4/100.000; kadınlarda 1.6/100.000 bulunmuştur (2).

Görüntüleme yöntemleri HSK tanısında ve tedavi sonrası hasta yönetiminde önemli rol oynar. HSK histopatolojik doğrulamaya gerek olmadan büyük oranda görüntüleme ile teşhis edilebilir. Atipik vakalarda ve moleküler değerlendirme amacıyla doku örnekleme gerekebilir. Görüntülemenin ek avantajları arasında tüm lezyonu analiz edebilmesi, lezyon heterojenitesinin tespiti ve tedaviye yanıtı değerlendirmek yer alır (3). Bu noktada radyolog; görüntüleme, tarama, tanı, evreleme ve tedavi sonrası takip ve lokal tedavi noktasında görev üstlenmektedir.

Hepatosellüler karsinom, tümör boyutuna ve histolojik farklılaşma derecesine bağlı olarak geniş radyolojik görüntüleme bulgularına sahiptir. İlk olarak Mart 2011'de Amerikan Radyoloji Koleji tarafından yüksek riskli hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de karaciğer değerlendirmelerini standartlaştırmak amacıyla Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) oluşturulmuştur (4).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), Brownian hareketi olarak bilinen serbest su moleküllerinin rastgele mikroskopik hareketinin saptanmasına dayanır. Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ile birlikte kullanıldığında difüzyon ağırlıklı görüntüleme dokulardaki suyun

fonksiyonel ortamı hakkında bilgi sağlar, böylece geleneksel manyetik rezonans görüntülemenin sağladığı morfolojik bilgiyi artırır. Su moleküllerinin hareketindeki değişikliklere bağlı olarak elde edilen fonksiyonel bilgi, onkolojik görüntülemede, tümör tespitinde, karakterizasyonunda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcıdır (5). Konvansiyonel DAG'de, difüzyon duyarlılaştırıcı gradyentler x, y ve z olmak üzere üç yön boyunca uygulanır. Tensör modeli ise anizotropik difüzyonu tanımlamak ve ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) modelinde su moleküllerinin hareketinin olası her yönünü hesaplayan bir matris oluşturma amacıyla birçok ara yönde difüzyon gradyenti oluşturulmaktadır (6). DTG'de canlı dokulardaki anatomik mimariye ait daha fazla bilgi alınabilmesi DTG'nin DAG'ye göre üstünlüklerinden biridir (7).

Bu çalışmada LI-RADS sınıflamasında yardımcı yöntem olarak belirlenen DAG'nin ve DTG'nin HSK tanısındaki katkısını ve tanıda biyobelirteç olarak kullanımını, zeminde çoğunlukla eşlik eden sirotik parankim özellikleriyle karşılaştırmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Karaciğer en büyük iç organdır ve birçok temel metabolik, ekzokrin ve endokrin fonksiyon sağlar. Bunlar arasında safra üretimi, besinlerin metabolizması, detoksifikasyon, glikoz seviyelerinin glikojen depolanması yoluyla düzenlenmesi ve pıhtılaşma faktörlerinin ve albumin gibi serum proteinlerinin salgılanması bulunur. Hepatositler karaciğerde ana hücre tipidir ve bunlar safra epitel hücreleri ile birlikte embriyonik endodermden gelişir. Hepatositler, organın kütesinin yaklaşık % 70'ini oluşturan karaciğerdeki ana hücre türüdür. Safra epitel hücreleri olan kolanjiyositler ile birlikte hepatositler embriyonik endodermden gelişirken, stromal hücreler, stellat hücreler, kuppfer hücreleri ve kan damarları mezodermal kökenlidir. Karaciğerin embriyolojik olarak trilaminar germ diski oluşumundan sonra üçüncü haftanın ortası ve dördüncü haftanın başında ön bağırsağın kaudal parçasındaki hepatik divertikülden gelişmektedir. Hepatik divertikülün ön kesiminden karaciğer ve intrahepatik safra yolları, arka kesiminden ise safra kesesi ile ekstrahepatik safra yolları gelişir (8). Bu gelişim aşamalarında çok sayıda transkripsiyon faktörleri, proteinler, genler ve sinyal yolları rol oynamaktadır (9). Erişkin karaciğeri içinde intrahepatik safra yolları, portal ven ve hepatik arter paralel olarak ilerler ve portal triadı oluşturur. Portal triad, sinüsoid boşluklarıyla ayrılmış hepatositler ile çevrilidir. Portal venden gelen kan plazması sinüsoid boşluğa girer hepatositlerin bazal yüzeyi ile doğrudan temas eder. Safra, hepatositlerden komşu safra kanaliküllerine salgılanır ve daha sonra intrahepatik safra yollarından ekstrahepatik safra yollarına ve depolandığı safra kesesine akar (8).

KARACİĞER ANATOMİSİ VE SEGMENTASYONU

Genel Anatomi

Karaciğer toplam vücut ağırlığının %2,5'ünü oluşturan ve yaklaşık 1500 gr ağırlığa sahip vücuttaki en büyük organdır (10). Sağ ve kısmen sol hemidiyaframın altında sağ üst kadranda yerleşimli olup kostalar tarafından kısmen çevrelenir. Ligamentöz yapışma olarak tariflenen peritoneal refleksiyonlar yoluyla pozisyonunu korur. Bu yapışmalar gerçek ligament olarak adlandırılmamakla birlikte Glisson kapsülü ile devamlılık gösterir (11). Karaciğer ayrıca 'çıplak alan' dışında önden ve arkadan viseral periton ile çevrelenir (12). Porta hepatis içinde sırasıyla lateral, medial ve posteriorda ortak safra kanalı, hepatik arter ve portal ven bulunur (11).

Komşuluklar

Mide gastrohepatik ligamen ve omentum minusun üst kısmı yoluyla sol lob ile komşuluk gösterir. Gastrohepatik ligamentin içinde vagusun hepatik dalları ve bazı durumlarda aberran sol gastrik arterden köken alan aberran sol hepatik arter bulunur. Kolonun hepatik fleksurası karaciğer sağ lobu ile yakın komşulukta olup bazen direk temas halindedir. Duodenum ve portal yapılar, hepatoduodenal ligament ve porta hepatis yoluyla karaciğer ile doğrudan ilişkilidir. Sağ adrenal bez sağ hepatik lobun altındaki retroperitoneal alanda bulunur (11).

Vaskülarizasyon

Kan akımı ve oksijenizasyon başlıca portal ven tarafından sağlanır. Superior ve inferior mezenterik ven ile splenik venin pankreas boynu arkasında birleşek oluşturduğu kapaksız ve düşük basınçlı (3-5 mm Hg) bir damardır. Portal vene dökülen diğer venöz dallar arasında koroner (sol gastrik) ven, sistik ven ve sağ gastrik ve pankreatikoduodenal damarların dalları bulunur. Karaciğere girmeden hemen önce portal ven, sol ve sağ portal ven sistemine ayrılır. Ayrılmadan hemen önce veya sonra kaudat loba giden küçük bir dal görülür. Sağ tarafta genellikle iki sektörel dal vardır (ön ve arka); sol tarafta ise, sol ana portal dalın iki kısmı vardır: Ekstrahepatik kısım (pars horizontalis) ve intrahepatik kısım (pars umbilicalis). Sektörel dallar daha distalde segmental dallara ayrılırlar (11, 13).

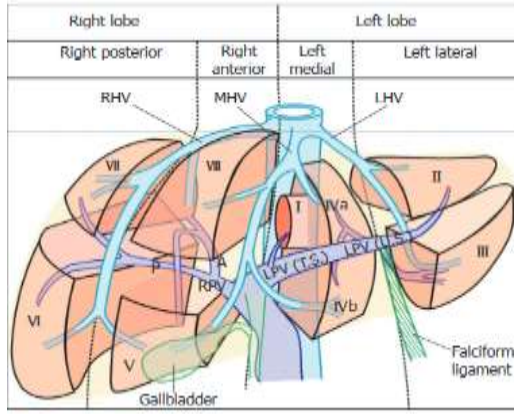
Karaciğerin venöz drenajı İnferior Vena Cava'ya dökülen üç adet hepatik ven aracılığıyla olur. Sol hepatik ven anatomik sol lobun, orta ve sağ hepatik venler ise sağ lobun

venöz drenajını gerçekleştirir. Kaudat lobu ise kısa subhepatik venler drene eder. Sol ve orta hepatik damarlar doğrudan İnférieur Vena Cava'ya dökülebilir; ancak daha yaygın olarak dökülmeden önce kısa bir ortak gövde oluşturur. Sağ hepatik ven daha geniş olup, kısa bir ekstrahepatik seyir ile doğrudan İnférieur Vena Cava'ya dökülür. Bunun yanında kısa retrohepatik damarlar ve bazen de sağ inferior aksesuar hepatik ven yoluyla İnférieur Vena Cava'ya ek drenaj sağlanabilir (11,13).

Karaciğer arteriyel beslenmesini sağlayan arteria hepatica propria, çölyak trunkustan kaynaklanan arteria hepatica kommunisin, gastroduodenal arteri verdikten sonraki dalıdır. Hepatoduodenal ligamanın içinde, portal venin anteromedial ve ortak safra kanalının medialinde seyrederek portal triadı oluşturur. Porta hepatis girilmeden önce sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılır (14). Hepatobiliyer ve pankreatik cerrahilerde ve organ nakli cerrahisinde olası yaralanmaların önüne geçebilmek için arteriyel ve portal sistem ile safra yolu anatomisi ve varyasyonlarının bilinmesi oldukça önem taşımaktadır. Literatürde çok sayıda varyasyon tanımlanmıştır (15-17).

Segmentasyon

Karaciğer fonksiyonel ve anatomik segmentasyonu 1957'de Couinaud tarafından ismiyle anılan sınıflamaya göre yapılmaktadır. Karaciğer kendisine ait vasküler yapıları ve biliyer drenajı bulunan birbirinden bağımsız sekiz segmente ayrılır (18) (Şekil 1). Daha sonra yapılan yapılan önemli değişikliklerle karaciğer, iki lob, dört sektör ve sekiz segmente ayrılmaktadır (19, 20). Sağ ve sol lob safra kesesi fundusundan İnférieur Vena Cava'ya uzanan hat şeklinde tanımlanan Cantlie çizgisiyle birbirinden ayrılmaktadır (21). Sağ, orta ve sol hepatik venler dört sektörü birbirinden ayırmaktadır: Sağ anterior, sağ posterior, sol lateral ve sol medial sektörler. Sektörler portal ven dalları bifurkasyonundan geçen hayali enine bir düzlemlle sekiz segmente ayrılır (Şekil 1). Kaudat lob segment 1 olarak isimlendirilir. Diğer segmentler kaudat loba göre saat yönünde numaralandırılır (12).



Şekil 1. Karaciğerin segmental anatomisi görülmektedir (22)

Orta ve sol hepatik venler arasında superiorda segment 4a, inferiorda ise segment 4b yer alır. Orta ve sağ hepatik ven arasında superiorda segment 8, inferiorda ise segment 5 yer alarak sağ anterior sektörünü oluştururlar. Sağ posterior sektör ise sağ hepatik ven ile karaciğer posterior sınırı arasında olup superiorda segment 7, inferiorda segment 6 yer alır (12).

Biliyer Sistem

Safra kesesi, IV. ve V. segmentlerin arka arayüzünde safra kesesi fossasında yer alır. Sistik kanal yoluyla ortak safra kanalı ile devamlılık sağlar. Sistik arter en sık sağ hepatik arterden bir dal olarak ortaya çıkar. Safra kanalının anatomisi, portal sistemi ve karaciğerin segmentasyonunu takip eder. Safra kanalı, portal triadın bir parçasıdır ve karaciğere Glisson kapsülünün hilumdan invajinasyonu yoluyla girer. Sağ ve sol loblar sağ ve sol hepatik kanalla boşaltılır. Segment 1, hilumdaki biliyer konflüense yakın sağ ve sol safra kanallarına drene olan kanallar tarafından boşaltılır. Sağ ve sol hepatik safra kanalları karaciğer parankiminin dışında birleşerek ortak hepatik safra kanalını oluşturur. Portal venin sağ dalının anterioru boyunca seyir gösterir. Ortak hepatik kanal sistik kanalla birleşerek koledoğu oluşturur. Sistik kanalın ortak hepatik kanalla birleştiği düzey değişkenlik gösterir. Bu durum biliyer cerrahide önem taşımaktadır (23).

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

Epidemiyoloji

Hepatosellüler karsinom, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre en sık görülen beşinci kanser olup kansere bağlı ölümlerinde üçüncü en sık sebebidir. Erkeklerde görülen en sık beşinci,

kadınlarda ise yedinci kanserdir (24, 25). 2012 yılında dünya genelinde 782.000 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Bu vakaların % 83'ü dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde tanı almıştır. Doğu Asya ve Sahra Altı Afrika'da yıllık insidans oranları 100.000 kişi başına 15'i aşarken, rakamlar Akdeniz Havzası, Güney Avrupa ve Kuzey Amerika'da orta düzeydedir (100.000'de 5-15 arasında). Kuzey Avrupa'da ise 100.000'de 5'in altındadır. Coğrafi farklılığın genetik yatkınlıktan ziyade risk faktörlerine ve predispozan faktörlere maruz kalma oranındaki farklılıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (26). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2014 yılı için ülkemizde HSK insidansı erkeklerde 100.000'de 3,9 iken kadınlarda 100.000'de 1,5 saptanmıştır.

Hepatosellüler karsinomun ortaya çıktığı yaş cinsiyete, coğrafi bölgeye ve kanser gelişimi ile ilişkili risk faktörlerine göre değişmektedir. Yüksek riskli ülkelerde, tanıdaki ortalama yaş genellikle 60 yaşın altındadır. Orta ve düşük riskli ülkelerde ise genellikle 60 yaşın üstünde tanı konulmaktadır. Bununla birlikte HSK çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde de ortaya çıkabilir (27). Tüm bölgelerde erkeklerin kadınlara göre prevalansı daha yüksektir, cinsiyet oranı genellikle 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir ve çoğu bölgede kadınlarda tanı yaşı erkeklerden daha yüksektir (28). HSK için 5 yıllık sağkalım % 6,5-8,3 olarak belirtilmiştir. Ortalama sağkalım süresi 11 aydır (29, 30). El-Serag ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada Türkiye için erkek kadın oranı E/K: 1.7 ve yaşa göre standardize edilmiş insidans erkekler için 100.000'de 1,5 kadınlarda ise 100.000'de 2,6 olarak bildirilmiştir.

Etyoloji

Hepatosellüler karsinom, olguların %80'inde siroz zemininde gelişmektedir. Sirozlu hastalarda yıllık % 2-8 HSK gelişme riski vardır (31). Bu nedenle, kronik karaciğer hasarına ve nihayetinde siroza yol açan herhangi bir etiyolojik ajan, HSK için bir risk faktörü olarak düşünülmelidir (26, 32). Bununla birlikte HSK en çok sirotik karaciğerde ortaya çıkmasına rağmen, premalign bir durum olmayıp hepatokarsinogenez ile aynı koşullara yanıt olarak ortaya çıkan paralel bir süreç olduğunu savunan görüşler de bulunmaktadır (33). Çoklu risk faktörleri olan hastalar daha yüksek risk altındadır. Ülkemizde viral hepatitler önemli bir sağlık sorunudur. 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu olgularının yaklaşık yarısından fazlasını viral hepatitler oluşturmaktadır. 1999-2009 yıllarını kapsayan çalışmada (34) Türkiye'de hepatitis b surface antigen (HbsAg) pozitifliği %4,57 saptanmış, 3.3 milyon kişide HBV taşıyıcılığı olduğu öngörülmüştür. Tozun ve ark. (35)

tarafından 2015'te yapılan çalışmada yetişkin nüfusun %4'ünde HBsAg pozitifliği, yetişkinlerin %1'inde anti-HCV pozitifliği saptanmış ve nüfusun en az üçte birinin HBV enfeksiyonuna maruz kaldığı bildirilmiştir.

Hepatit B enfeksiyonu: Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları virüsle ilişkili HSK'nın %75-80'ini oluştururken, HCV %10-20'sinden sorumludur. Genel olarak HSK'nın yüksek insidanslı olduğu bölgelerde etyolojide ana faktör HBV iken Batı Avrupa ve Kuzey Amerika gibi düşük insidanslı bölgelerde ana faktör hepatit C virüsü (HCV)'dir (1). Kronik hepatit B viral enfeksiyonu olan hastalar, siroza yol açan uzun inflamasyon döneminden önce HSK'yı geliştirebilir. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hastaların % 30'unda siroz gelişmeden HSK gelişebilir (36). Yıllık HSK riski, asemptomatik HBsAg taşıyıcıları için %0,5, kronik hepatit B'li hastalar için %0,8 iken HBV'ye bağlı siroz gelişen hastalarda, HBsAg negatif bireylere kıyasla 100 kat daha fazla HSK gelişme riski bulunmaktadır (1). Alacacıoğlu ve ark. (37) tarafından yapılan çok merkezli yapılan çalışmada Türkiye'de HSK tanılı olgularda %44,4 oranında HBV, %21,3 oranında HCV pozitifliği saptanmıştır. Benzer şekilde Uzunalımoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da %56 oranında HBV pozitifliği, %23,2 oranında HCV pozitifliği, %15,9 oranında alkol kullanımı saptanmış ve hastaların %16,3 oranı kriptojenik olarak değerlendirilmiştir. Türkiye'de, HSK etiyolojisi coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir. Türkiye'nin batısındaki etiyolojik patern, hepatit B ve hepatit C maruziyeti için, Avrupa'nın Akdeniz'e komşu ülkelerinin etiyolojik paternine benzemektedir. İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da ise Hepatit C sıklığında azalmayla birlikte Hepatit B baskın nedendir. Hepatit B'nin coğrafi bölgeye göre HSK gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin varyasyon, Türkiye'nin farklı bölgelerindeki HBsAg taşıyıcı oranındaki farklılığa paraleldir (38).

Hepatit C enfeksiyonu: Hepatit C virüsü, Batı ülkelerinde en sık görülen HSK nedenidir. Küresel HCV prevalansının %2,5 olduğu ve dünyada 177.5 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (39). Enfekte bireylerde HSK riski 20 kat artmıştır (40). Siroz gelişmeyen olgularda HSK riski yıllık %1'in altındayken, siroz geliştiğinde risk %2-8 arasında değişen bir oranda artmaktadır (41, 42).

Alkol kullanımı: Uzun süre boyunca 50-70 g/gün'den fazla kullanım olarak tanımlanan ağır alkol alımı, iyi bilinen bir HSK risk faktörüdür ve Batı dünyasında önde gelen

HSK risk faktörlerinden biridir. Düşük veya orta düzeyde alkol alımı olanlarda HSK riskinin önemli ölçüde değişip değişmediği belirsizdir. Ağır kullanım siroz gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olmasına rağmen, alkolün doğrudan kanserojen etkisine dair çok az kanıt vardır (43). Siroz oluşumunda alkolün HCV ve daha düşük oranda HBV ile sinerjistik etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır (25). Child-Pugh Sınıf A veya B alkolik sirozlu hastalardaki yıllık HSK oranı yaklaşık %2,5'tur (44).

Diyabet, obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı: Birçok çalışmada, hastaların % 30-50'si kadarında, HSK veya kronik kronik hastalığı için önemli bir risk faktörü tanımlanamamaktadır (30, 43). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve daha ileri formu olan non-alkolik steatohepatit (NASH), kriptojenik HSK olgularında etiolojide risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. NAFLD epidemiyolojisi, obezite ve diyabet prevalansındaki değişikliklerle korelasyon göstermektedir (45). NAFLD'nin kronik hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı gibi diğer HSK risk faktörleri ile sinerji gösterdiğine dair kanıtlar da vardır (1). Aşırı kilolu kişiler için %117, obezlerde ise %189 artmış relatif HSK riski bulunmaktadır (46). Çoğunluğu siroz zemininde gelişmekle birlikte NAFLD olgularının %39-49'unda HSK nonsirotik zeminden gelişebilmektedir (47). Diyabet ve obezitenin ortadan kaldırılmasının HSK insidansında % 40'luk bir azalma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (48).

Aflatoksin B1 maruziyeti: Aflatoksin B1 (AFB1), Aspergillus mantarı tarafından üretilen bir mikotoksindir. Asya ve Afrika'nın Güneyi gibi aflatoksin endemik bölgelerinden toplanan HSK örneklerinin % 30 ila % 60'ında bulunur (49). Bu mantar sıcak, nemli koşullarda depolanan mısır ve yer fıstığı gibi gıda maddelerinde kolayca büyür (43). AFB1, DNA'ya bağlanır p53 tümör baskılayıcı proteinin belirli bir amino asidini değiştirir. HSK prevalansı yüksek ve AFB1 maruziyeti yüksek alanların, endemik HBV enfeksiyonu olan bölgelere karşılık geldiği ve HSK geliştirme riski en yüksek olan hastaların hem HBV hem de AFB1'e maruz kalan hastalar olduğu gözlemlenmiştir. AFB1 maruziyetinin HSK riskini 4 kat, hem AFB1 hem HBV enfeksiyonunun ise HSK riskini 60 kat arttırdığı ve HBV ile AFB1'nin sinerjistik etki ettiği bildirilmiştir (50-52). HBV ile ilişkili HSK'nın önlenmesi, aflatoksinin HSK riski üzerindeki etkilerini azaltacaktır (25).

Daha az sıklıkta görülen nedenler: Herediter hemokromatozis, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği ve çocukluk çağında görülen HSK (HBV, biliyer

atrezi, primer sklerozan kolanjit, Fanconi sendromu, kalıtsal tirozinemi ve glikojen depo hastalığı tip IA) daha az sıklıkta görülen HSK nedenleri arasındadır. Alfa-feto protein (AFP) dışında cinsiyet hormonlarındaki farklılıklar da HSK için bir risk faktörü olarak önemli görünmektedir. Testosteron, hepatosit hücre döngüsü düzenleyicilerinin pozitif bir düzenleyicisidir, bu da hepatokarsinogenezi hızlandırır, aksine östradiol hücre döngüsü düzenleyicilerini baskılar ve böylece karaciğer kanseri gelişimini engelleyici etkisi bulunur (53).

Siroz

Siroz, etyolojiden bağımsız olarak karaciğer parankim hastalığının son evresi olarak tanımlanır. Siroz, fibrotik bantlarla çevrili sayısız rejeneratif nodül normal parankimin yerini alması ile karakterizedir (31). Parankimal hasarın şiddetine bağlı olarak hepatosellüler fonksiyonda değişken kayıp gelişir. Kronik karaciğer hastalıklarının tümü siroza ilerleyerek karaciğer fibrozisine yol açabilir. Erken siroz potansiyel olarak geri dönüşümlü iken ileri evre siroz geri dönüşümsüz bir süreçtir. Kronik karaciğer parankim hastalığı olgularında siroz gelişimini saptamak, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom dahil artan karaciğer ilişkili morbidite ve azalan yaşam süresini belirlemesi nedeniyle oldukça önem taşımaktadır (54-56). Karaciğer biyopsisi hala sirozun tipik özelliklerini tanımlamak için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte sirozun tanısında non-invaziv teknikler geliştirilmiştir. Bu non-invaziv teknikler radyolojik görüntüleme teknikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları olarak ikiye ayrılabilir. Bunlar arasında en sık kullanılan kolaylıkla ulaşılabilen laboratuvar ve klinik verileri değerlendiren NAFLD Fibrozis Skoru (NFS), Fibrotest, Fibrozis-4 (FIB-4) ve aspartat aminotransferaz (AST)-Trombosit Oranı İndeksi (APRI) ve Fibroindeks'tir (56). Bununla birlikte, bu serum testleri fibrozis ile ilişkili olmayan (Aktif hepatit veya Gilbert sendromu gibi) durumlarda yanlış pozitif sonuçları verebildiğinden ve farklı seviyelerdeki fibrozu ayırt edemediğinden güvenilir değildir (57).

Ultrasonografi (US), MRG veya BT'de normal görünen bir karaciğer siroz tanısını dışlamaz. Ayrıca sadece görüntüleme bulgularına dayanarak siroz tanısı koyulamamaktadır. Bununla birlikte uygun klinik ve laboratuvar bulgularının eşliğinde görüntüleme bulguları tanıya yardımcıdır. Aşağıda tanımlanan görüntüleme bulguları etyolojide rol alan durumlara göre değişik ağırlıkta görülebilir. Bununla birlikte temel görüntüleme bulguları benzerdir: Yüzey nodularitesi, karaciğer volümünde azalma, segmental volümde değişiklik, bölgesel ya da fokal parankimal çekinti, parankimal nodüller, parankimal nodülleri çevreleyen fibrotik

skar, konfluent hepatik fibrozis, nonspesifik parankimal heterojenite, yağ birikimi, demir birikimi, hepatik arter genişlemesi ve tortuozitesi, kavernöz malformasyon, arterioportal şant gelişimi, portosistemik kollateral gelişimi, portal venede genişleme, daralma, tromboz ve skleroz, intrahepatik venlerde ve intrahepatik vena kavada distorsiyon ve daralma, portosistemik kollateraller, splenomegali ve Gamna-Gandy cisimleri, asit, mezenterik, omental, retroperitoneal ödem, perihepatik ve retroperitoneal lenfatiklerde genişleme, safra kesesi, mide, jejunum, sağ kolonda submukozal ödem, peribiliyer kistler, sarkopeni (31, 58-66).

Hepatokarsinogenez

Hepatokarsinogenez, çok aşamalı bir süreç olup ilerleyici hücresel ve moleküler farklılaşma zemininde benigniteden maligniteye dek uzanan bir spektrumu oluşturur. Bu zincirin oluşmasında en önemli rol oynayan faktörlerin başında kronik enflamasyon gelmektedir. Kronik enflamasyon hücre hasarını, ölümünü ve rejenerasyonunu tetikleyerek anormal hücre sinyali ile genetik ve epigenetik mutasyonlar oluşturarak HSK oluşumunda rol oynar. Bu süreçte en sık etkilenen yollar arasında p53 ve Retinoblastoma (Rb) tümör baskılayıcı genlerinin inaktivasyonu, Wnt/b katenin ve Epidermal growth factor receptor (EGFR) hücresel proliferasyon sinyal yollarının aktivasyonu ve konakçı immünosupresyonu yer alır (67). Hepatokarsinogenez sırasında, hepatosellüler nodüller, benigniteden HSK ile sonuçlanan maligniteye doğru aşamalar halinde spektrum şeklinde ilerler; ancak atlamalı şekilde ilerleme de görülebilir. Bu aşamalar beş kategoride açıklanmıştır: rejeneratif nodül, düşük dereceli displastik nodül, yüksek dereceli displastik nodül, erken dönem HSK ve ileri dönem HSK (68, 69).

Rejeneratif nodül: Sirotik nodül olarak da bilinir. Hasarlı karaciğer dokusunun rejenerasyonu ile ortaya çıkan fibrotik skar dokusu ile çevrili iyi sınırlı bir nodüler bölgedir. Hücreler histolojik olarak benign olarak kabul edilirler ve klonal özellikleri yoktur (69). Rejeneratif nodüller, Budd Chiari sendromu gibi vasküler bozukluklarda siroz zemini bulunmadan oluşabilir (33).

Displastik nodül: Benign rejeneratif nodül ile malign HSK arasında prekanseröz aşamada olan küçük nodüllerdir. Genellikle renk, doku ve hücresel değişim açısından çevredeki karaciğer parankiminden farklıdır. Düşük dereceli (DDD) ve yüksek dereceli

(YDDN) olarak alt gruplara ayrılırlar (69). DDDN'ler genellikle belirsiz olup karaciğer parankiminden fibröz skar ile çevrelenmeleriyle ayrılırlar. Gerçek kapsül ve hücresel atipi içermezler. Nodül içinde nodül görünümü DDDN'lerde mevcut değildir. DDDN'ler diffüz siderozis veya bakır tutulumu gösterebilirler. YDDN ise hücresel ve yapısal atipi gösteren premalign nodüllerdir. Artmış vaskülarizasyon gösterebilirler. Bu nedenle iyi diferansiye HSK ile karışabilirler. Artmış hücre yoğunluğu, düzensiz trabeküller, küçük hücre değişiklikleri ve bağımsız arteriyel beslenme özelliği gösterirler. Nodül içinde nodül görünümü bazen bulunabilir. Stromal invazyonun ve artmış anjiyogenezin gerçekleşmesiyle YDDN'den HSK'ya dönüşüm tamamlanmış olur (70, 71).

Klinik Bulgular

Hepatosellüler karsinomda klinik bulgular olgunun yaşına, genellikle altta yatan siroza, tümörün büyüklüğü ve yayılımına bağlı olarak değişir. Semptomlar genellikle hastalığın ilerlemesine bağlı ortaya çıkar. Sağ omuza vuran sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Fizik muayenede hastalarda hepatomegali veya palpabl kitle bulunur. Bu en sık saptanan bulgudur. Sarılık, ani massif intraperitoneal kanama, ateş, dispne, asteni, kilo kaybı, periferik ödem görülebilir. Portal hipertansiyona bağlı özefagus varisleri ve gastrointestinal kanama, asit görülebilir. En yaygın görülen paraneoplastik tablo hipoglisemidir (72).

Tarama

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), genel sağkalımı iyileştirdiği için sirozlu yetişkinlerin taramasını önermektedir. US, HSK taramasında tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Optimal sürveyans aralığı 4 ile 8 ay arasında önerilmiştir. İstisna olarak, European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EASL-EORTC)'ye göre boyutu 1 cm altında nodül saptanan olguların takiplerinin ve rezeksiyon veya lokorejyonel tedavi sonrası takiplerinin, daha kısa aralıklarda, 3-4 ayda bir gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir (73). Tarama için uygun aralığın belirlenmesinde hastanın etyolojisine ve risk durumuna göre değişik süreler belirtilmemiştir. AFP'nin USG ile taramaya eklenmesinin sağkalımda daha fazla iyileşmeye yol açtığını belirlemek mümkün değildir. Bu sebeple taramanın AFP ile birlikte veya AFP olmadan gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir. Child Pugh C sirozu olan hastalar için düşük beklenen sağkalım göz önüne alındığında, nakil bekleme listesinde olmadıkça bu hastalarda

tarama yapılması önerilmemektedir. BT ve MRG, sirozlu hastalarda HSK'nın sürveyansı için birincil yöntem olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, yetersiz US olasılığında veya US denenmesine rağmen yetersiz kaldığında (alkol kullanımı, obezite, NAFLD, göğüs duvarı deformitesi, intestinal gaz varlığı gibi) BT veya MRG kullanılabilir (26, 73, 74). AASLD tarafından HSK gelişimi açısından yüksek riskli gruplar belirlenmiş olup bu gruplara tarama yapılması önerilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Hepatosellüler karsinom gelişimi açısından en yüksek riskli hastalar (75)

<p>Taramanın faydalı olduğu hastalar</p> <ol style="list-style-type: none">1-Hepatit B taşıyıcısı 40 yaşın üstündeki Asyalı erkekler2-Hepatit B taşıyıcısı 50 yaşın üstündeki Asyalı kadınlar3-Ailede hepatosellüler karsinom öyküsü olan hepatit B taşıyıcıları4-Hepatit B'li Afrika ve/veya Kuzey Amerika siyahileri5-Sirozlu hepatit B taşıyıcıları6-Hepatit C'ye bağlı sirozlu hastalar7-Evre 4 primer biliyer sirozlu hastalar8-Sirozlu herediter hemakromatozis hastaları9-Sirozlu alfa-1-antitripsin ekliği hastaları10-Diğer nedenlere bağlı sirozlu hastalar <p>Taramanın faydasının belirsiz olduğu hastalar</p> <ol style="list-style-type: none">1-Kadınlarda 50 yaşın altında, erkeklerde 40 yaşın altında Hepatit B taşıyıcıları2-Hepatit C enfeksiyonu ve evre 3 fibrozis
--

Alfa-fetoprotein

Alfa-fetoprotein, HSK'yı etkili bir şekilde tespit etmek için ideal bir belirteç olmamasına rağmen, hala HSK tanısında ve erken tespitinde en yaygın kullanılan tümör biyobelirtecidir. AFP'nin HSK'daki eşik değerini belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır (76). Eşik değer olarak 20 ng/ml alındığında, AFP'nin duyarlılığının %41-65 ve özgüllüğünün %80-94 olduğu belirtilmiştir (77-82). Eşik değer olarak 400 ng/ml alındığında ise özgüllük %99,4'e ulaşmaktadır (76). Bununla birlikte bu eşik değerlerde duyarlılık belirgin şekilde düşmektedir. Küçük HSK olgularının % 80'inde artmış AFP değerinde artış olmadığı belirtilmiştir (83). Ayrıca AFP, gebelik sırasında, aktif karaciğer hastalığında, embriyonik tümör ve bazı gastrointestinal tümörlerde yanlış pozitif sonuçlanabilmektedir (84). AASLD kılavuzunda HSK taramasında USG ile birlikte bakılıyorsa, serum AFP değeri için ≥ 20 ng/mL değerinin HSK açısından uyarıcı olması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca tedavi sonrası rekürrens takibinde de AFP kullanımı için eşik değerler bildirilmiştir. LI-RADS'ta

AFP ≥ 200 ng/mL değeri için HSK için yüksek olasılık ifadesi kullanılmıştır. Ayrıca radyologların biyobelirteç değerlerini multidisipliner tartışma bağlamında yorumlayabileceği belirtilmiştir (31).

Hepatosellüler Karsinomda Tanı Yöntemleri

Biyopsi: American Association for the Study of Liver Diseases kılavuzuna göre HSK tanısında her hastada biyopsi yapılma gerekliliği bulunmamaktadır. Biyopsi, tedavi kararını değiştirme potansiyeli bulunan durumlarda önerilmektedir. Bununla birlikte biyopsinin kanama, tümör ekilmesi gibi riskleri bulunur. Biyopsi sonrası tümör ekilme prevelansının %2,7 olduğu gösterilmiştir (85). Ayrıca tümörün uygun komponentinden yapılmayan örnekleme negatif biyopsi sonucu oluşturabilir. Karaciğer biyopsisinin duyarlılığı yerleşime, büyüklüğe ve karaciğer biyopsisi konusunda tecrübeye bağlıdır ve tüm tümör boyutları için %70 ile %90 arasında değişebilmektedir. Patolojik tanı özellikle 1 ile 2 cm arasındaki nodüller için zordur (86). HSK içi görüntüleme yöntemleri tipik olmayan hastalarda özellikle LI-RADS-4 ve LI-RADS-M olarak tanımlanan grupta biyopsi yapılabilir (26). Tipik mikroskopik morfoloji ve retikülin paterni ile birlikte CD34 ve hepatosit parafin antijen (Hep-Par1) tümör belirteçlerinin varlığı, hepatosellüler karsinom tanısı koymada temel bileşenler olarak kabul edilir (87). HSK ile yüksek dereceli displastik nodül ayırımında glifikan-3 (GPC3), ısı şok proteini 70 (HSP70) ve glutamin sentetaz (GS) ve çeşitli gen ekspresyon profilleri (GPC3, LYVE1, survivin gibi) histopatolojik işaret olarak önerilmiştir (88).

Ultrasonografi: Ultrasonografi, siroz ve/veya portal hipertansiyon şüphesi olan hastalarda yapılacak ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Non-invaziv, ucuz, güvenli, kolayca tekrarlanabilir olması ve hastalar tarafından kolayca kabul edilebilir olması USG'nin avantajları arasındadır (58, 89). USG ile sirotik parankimde kaba nodüler görünüm, hepatomegali, kaudat lob hipertrofisi görülür. Karaciğerde meydana gelen morfolojik değişikliklerin yanı sıra portal ven çapını, akım paternini, splenomegali ve asit varlığını saptayarak, portal hipertansiyon gibi kronik karaciğer hastalığının komplikasyonları hakkında yararlı veriler sağlar (90). HSK'nın tarama amaçlı kullanımında ve erken tanısında faydalı bulunmuştur. AASLD kılavuzuna göre uygun risk grubundaki hastalar için 6 ay süreyle AFP değeri ile birlikte ve/veya birlikte olmaksızın USG ile tarama yapılması önerilmektedir (26). USG taramasında kist gibi kesinlikle benign karakterde özelliklerin tanımlanması durumunda tarama negatif kabul edilir. Bununla birlikte 10 mm eşik değer olarak belirlenmiş, 10 mm ve

üzeri lezyonlarda artan malignite olasılığı nedeniyle taramanın pozitif kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (26, 36). Colli ve ark. tarafından yapılan 300 olguluk çalışmada USG'nin karaciğer sirozu ve ciddi hepatik fibrozu saptamada duyarlılığı düşük (%41-57) bulunmakla birlikte özgülüğü yüksek (%76 -95) bulunmuştur (91).

Bilgisayarlı tomografi: Hepatosellüler karsinomda radyolojik görüntüleme özellikleri geniş olup lezyon boyutuna ve histolojik farklılaşma derecesine bağlı olarak değişebilmektedir (92). Hepatosellüler karsinomun radyolojik tanısı, incelemenin çok fazlı kontrast madde ile gerçekleştirilmesi şartıyla BT veya MRG ile yapılabilir. HSK karakteristik olarak, anormal hepatik arteriyel kanlanma nedeniyle arteriyel faz sırasında kontrast madde tutulumu gösterir. Bu aşamada çevre parankimdeki kan akışı henüz kontrast maddenin ulaşmadığı portal damarlar tarafından sağlanır. Portal venöz fazda, çevre karaciğer parankiminde kontrast madde tutulumu başlar ve portal venöz kanlanma azlığı nedeniyle lezyon hipoattenüe şekilde algılanır. Bu görünüm, wash-out (yıkanma) etkisi olarak adlandırılır. Bazı durumlarda wash-out etkisi geç faz görüntülerde belirgin olur. Bu nedenle, kontrastsız faz, arteriyel faz, portal venöz faz ve geç fazı içeren dört fazlı görüntüleme önerilmektedir. Arteriyel fazda kontrastlanma ile portal venöz veya geç fazda yıkanma özelliklerinden her ikisi birlikte görülmezse ve görüntüleme bulguları iyi huylu bir süreçle (hemanjiyom gibi) uyumlu değilse, alternatif bir yöntemle ikinci görüntüleme yapılmalıdır (87). Ayrıca 2 cm'den küçük boyutlu olarak tariflenen küçük HSK'larda ve büyük boyutlu HSK'larda bu klasik paternin görülmeyebileceği belirtilmiş ve bu lezyonlar hipovasküler HSK olarak tanımlanmıştır. BT'de kontrast madde olarak iyot bazlı düşük moleküler ağırlıklı hücre dışı kontrast madde kullanılır. İncelemenin en az 8 dedektörlü multidedektör BT ile yapılması önerilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme: Hepatosellüler karsinom tümör boyutuna ve histolojik farklılaşma derecesine bağlı olarak geniş radyolojik görüntüleme bulgularına sahiptir. Klasik HSK, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülmektedir. HSK'da izlenen T2 hiperintensitesi displastik nodüllerden ayırıcı faydalı bir bulgudur. Arteriyel fazda kontrastlanma neoanjiyogenezi temsil eder. Yıkanma etkisi çevre karaciğer parankimine göre hipointensite şeklinde izlenmekte olup lezyonda ekstrasellüler volüm azalması, hızlı venöz drenaj ve azalmış portal beslenmeye bağlı olarak gelişir. Kapsül görünümü, HSK'ların yaklaşık % 80'inde görülmekte olup, lezyondaki azalmış portal beslenmeye ikincil olarak geç

faz görüntülemelerde görülmektedir. Histolojik olarak sıkıştırılmış bitişik karaciğer parankiminden oluşan bir psödokapsüle karşılık gelmektedir. Çevresel kontrastlanma, tümörün kendisinin kontrastlanmasından sonra görülen periferik parankimal kontrastlanma olup kontrast maddenin drenaj sinüsleri ve portal venüller yoluyla çevre sinüzoidlere ulaşmasına bağlı oluşur. Lezyonda demirden korunmuş alan bulgusu, siderotik bir nodül içerisinde demir içermeyen HSK odağını göstermektedir. Lezyonda yağ izlenmesi, faz dışı görüntülerde faz içi görüntülere göre hipointensite şeklinde saptanır. Mozaik patern, hemoraji, arteriyovenöz şant, fibrozis ve nekroz alanları içeren nodüler alanlar şeklinde izlenir. Nodül içinde nodül görünümü, T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli nodül içinde hafif yükselmiş sinyalli alan şeklinde izlenir. Bu alan arteriyel fazda kontrastlanabilir. DDDN'deki HSK odağını temsil etmektedir. Geçiş fazı ve hepatobiliyer faz hipointensitesi, hepatobiliyer kontrast maddelerle gerçekleştirilen incelemelerde saptanır. Çevre parankime göre hipointensite şeklinde görülür. Bununla birlikte hepatobiliyer fazda paradoksal kontrastlanma da bildirilmiştir (93). Tümör trombüsü, HSK'nın lümen içerisini invaze etmesiyle genişlemiş damarın içerisinde tümörle benzer sinyal özelliklerine sahip sinyal değişiklikleri şeklinde izlenir (Tablo 2) (92, 94).

Tablo 2. Hepatosellüler karsinomda manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında değerlendirilebilen özellikler (92).

MRG sekansları	HSK görüntüleme özellikleri
T2 ağırlıklı görüntüler	Genellikle hiperintens görülür.
T1 faz-içi ve faz-dışı görüntüler	Lezyon içinde mikroskopik yağ (faz-dışı düşük sinyal) veya demir (faz-içi düşük sinyal) görülür.
Kontrast öncesi yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler	Makroskopik yağ ve kan ürünlerinin varlığını gösterir. Lokorejyonel tedavilerden sonra hiperintensite koagülasyon nekrozunu gösterir.
Dinamik geç arteriyel faz	Kontrastlanma görülür.
Dinamik portal venöz faz	Yıkanma ve kapsül görünümü görülür.
Dinamik geç faz	Yıkanma ve kapsül görünümü görülür.
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme	Kısıtlanmış difüzyon görülür. Lezyon saptanmasını kolaylaştırır.
Çıkarma görüntüleri	Kontrast öncesi T1 görüntülerde hiperintens görülen nodüllerin kontrastlanmasını gösterir. Özellikle kan ürünleri içeren lezyonlarda ve lokorejyonel tedavi sonrası değerlendirmede faydalıdır.
Multiplanar görüntüleme	HSK'yı kitle benzeri lezyonlardan veya karaciğer dışı lezyonlardan ayırt etmeye yardımcı olur.
Hepatobiliyer faz	Genellikle hipointens görülür.

MRG: manyetik rezonans görüntüleme, **HSK:** hepatosellüler karsinom.

2 cm'den küçük boyutlu olarak tariflenen küçük, erken dönem HSK'ların görüntüleme bulguları bazen displastik nodüllerle karışabilmektedir. Histopatolojik olarak bu ayrım stromal invazyon varlığıyla yapılabilmektedir. Radyolojik olarak ise, HSK'lar T2'de sinyal intensitesinin daha yüksek olması, arteryel fazda parankime göre izo-hipointens kontrastlanma ve geç fazda wash out göstermeleriyle ayrılırlar. İleri evre HSK'lar ise metastaz oluşturma ve vasküler yapıları invaze etme eğiliminde olan malign tümörlerdir. Değişken görüntüleme bulgularına sahiptirler. Sıklıkla, mozaik patern gösterirler. Ana görüntüleme bulguları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite, arteryel fazda kontrastlanma, geç ya da portal venöz fazda yıkanma, geç fazda nodül çevresinde kapsül ya da yalancı kapsül görünümüdür (92).

Hepatosellüler karsinom büyüme paternine göre soliter nodüler tip, multifokal tip ve diffüz patern gösteren tip olarak sınıflandırılmaktadır. Soliter nodüler tip kapsüle sahip iyi sınırlı ve daha iyi prognozludur. Olguların %50'sinde görülür. Multifokal tip birden fazla segmentte nodüller ile karakterizedir. Kötü prognozludur. Diffüz patern ise geniş alana yayımlı, heterojen yapıda değişik derecelerde kontrastlanan alanlar barındıran, genellikle geç faz hipointensite alanları içeren ve vasküler invazyon saptanan tiptir (36, 95, 96). Kötü prognozludur.

Atipik veya az görülen görüntüleme bulguları: Santral kontrastlanan skar, venöz ve geç fazlarda artan veya devam eden kontrastlanma, zayıf arteryel beslenme, devamlı çevresel kontrastlanma, tümör içinde geniş drenaj venleri, nodüler çevresel kontrastlanma, kistik dejenerasyon, tümör rüptürü ve hemoperitonyumdur (94).

Fibrolamellar hepatosellüler karsinom: Hepatosellüler karsinomun hepatit veya siroz ile ilişkili olmayan varyantıdır. Olguların sadece %20'sinde kronik karaciğer hastalığı bulunur. Çoğunlukla genç erişkinlerde görülür ve olgularda ele gelen kitle veya karın ağrısı görülür. Tek, büyük (>10cm), iyi sınırlı kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Görüntüleme bulguları fokal nodüler hiperplazi, sklerozan hemanjiyom, metastaz, kolanjiokarsinom veya hepatik adenoma benzerlik gösterebilmektedir. MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens veya hiperintens görülürler. %35-68 oranında santral kalsifikasyon gösterirler. %20-71 oranında santral skarları bulunabilir. Santral skar T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olup geç kontrastlı serilerde değişen oranda kontrastlanma gösterebilir (97-100).

Kollizyon tümörler: Hepatosellüler karsinom ve kolanjiyokarsinomun birlikteliği ile karakterize bifenotipik tümörlerdir. Tüm HSK'ların %1'ini, karaciğerin primer tümörlerinin %7'sini oluştururlar. Görüntüleme bulguları henüz tam olarak anlaşılammıştır. İntralezyonel yağ, AFK ve yıkanma gibi HSK'ya ait özellikler gösterebilmekle birlikte fibröz komponent baskınlığı ve portal venöz fazda kontrastlanma gibi kolanjiokarsinoma benzerlikleri de bulunabilmektedir. Hepatosellüler farklılaşma derecelerine bağlı olarak, HSK'dan ayrımı güç olabilir. Tanı için biyopsi gerekebilir (31, 101, 102). Literatürde HSK ve lenfoma birlikteliği bulunan kollizyon tümör de tanımlanmıştır (103).

Hepatokarsinogenez sürecinde neoanjiyogenez aşamasından çok daha öncesinde bir safra tuzu taşıyıcı protein olan organik anyonik transport polipeptitlerinin hepatositler tarafından ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgu hepatobiliyer kontrast maddelerin kullanılmasıyla HSK'nın erken tespitinde fayda sağlamıştır (92). MRG ile HSK tanısında iki farklı tipte Gadolinium bazlı kontrast madde kullanılabilir: hücre dışı kontrast maddeler (ekstrasellüler kontrast madde) ve hepatobiliyer kontrast maddeler. Her iki kontrast maddenin de avantajları ve dezavantajları vardır. Her ikisi de uygun kriterler sağlanırsa yüksek özgüllükte HSK tanısına izin verir. HSK tanısında kullanımda iki adet hepatobiliyer kontrast madde bulunmaktadır: gadoksetat disodyum (Gd-EOB-DTPA) ve gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA). Yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde ekstrasellüler yada hepatobiliyer kontrast maddelerle gerçekleştirilen MRG'nin HSK tanısında BT'ye göre duyarlılığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (47). Bununla birlikte AASLD, benzer performans özellikleri nedeniyle HSK hastalarının tanısız değerlendirilmesinde çok fazlı BT veya çok fazlı MRG önermektedir (26, 75). European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) and American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzları tarafından, HSK'da MRG'nin ana endikasyonları tablo 3'te özetlenmiştir (73,75).

Tablo 3. Hepatosellüler karsinomda manyetik rezonans görüntülemenin ana endikasyonları (73, 75)

1-Ultrasonografide 1 cm'den büyük nodüller tanımlanması
2-Ortotopik karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalar
3-Bilgisayarlı tomografide nodülün görüntüleme özellikleri tanısız olmadığında
4-Bilgisayarlı tomografide kullanılan iyotlu kontrast maddeye karşı alerji öyküsü
5-Lokorejyonel tedavi sonrası

cm: santimetre.

İncelemenin en az 1.5T (Tesla) manyetik alan gücüne sahip cihazlarda çok kanallı faz sıralı bobinlerle (coil) ile gerçekleştirilmesi önerilmektedir. HSK tanısında MRG'de standart olarak bulunması önerilen sekanslar, kontrast öncesi, arteryel faz (Geç arteryel faz önerilmektedir.), portal venöz fazları içeren dinamik görüntülemeler, kontrast öncesi T1 ağırlıklı faz içi ve faz dışı sekanslar, kontrast öncesi T2 ağırlıklı sekanslar (Yağ baskılama da uygulanabilir.). Hücre dışı kontrast maddeler ve gadobenat için geç faz, gadoksetat için geçiş fazı ve hepatobiliyer faz görüntüleri elde edilmelidir. Gadobenat ile hepatobiliyer faz görüntüleme ve ADC haritasıyla birlikte DAG, multi planar görüntüleme, çıkartma görüntüleri (subtraction) opsiyonel olarak belirlenmiştir (104, 105). Kesit kalınlığı, dinamik seriler için 5 mm veya daha az, diğer görüntülemelerde 8 mm veya daha az olmalıdır. Kontrast madde 2 mL/sn'lik hızda uygulanır, bunu salin infüzyonu takip eder. Doz genellikle vücut ağırlığına (kg başına 0.025 ile 0.1 mmol arasında), kullanılan kontrast maddeye ve diğer faktörlere göre ayarlanır (106).

Liver Imaging Reporting and Data System

Liver Imaging Reporting and Data System, karaciğer görüntüleme terminolojisi, tekniği, yorumu, raporlaması ve veri toplanmasını standartlaştırmak amacıyla geliştirilen kapsamlı bir sistemdir. İlk olarak Mart 2011'de Amerikan Radyoloji Koleji tarafından yüksek riskli hastalarda BT ve MRG'de karaciğer değerlendirmelerini standartlaştırmak amacıyla oluşturulmuştur (4). En son düzeltme 2018 yılında gerçekleştirilmiştir. LI-RADS, sirotik nodüllerin değerlendirilmesinde standart ve sade bir yaklaşım sağlar. Radyoloğun nodülleri HSK olma olasılıklarına göre sınıflandırmasını sağlar. LI-RADS, lezyonları “kesinlikle benign” ile “kesinlikle HSK” spektrumu arasında beş ana kategoriye ve üç ek kategoriye ayırmaktadır (Tablo 4). LI-RADS 1 lezyonlar kist, tipik hemanjiyom gibi kesinlikle iyi huylu lezyonlardır. LI-RADS 2'den 4'e yükseldikçe lezyonların HSK olma olasılığı artar. LI-RADS 5 lezyonlar ise kesinlikle HSK olarak tanımlanan lezyonlardır (87). Malign, ancak HSK için spesifik olmayanlar LR-M, venöz tümör trombüsü olanlar LR-TIV olarak tanımlanmaktadır. HSK olasılığı LI-RADS 1 için %0, LI-RADS 2 için % 11, LI-RADS için %33, LI-RADS 4 için %80 (%64-87), LI-RADS 5 için %96 (%95-99)'dır. LI-RADS M lezyonlar değerlendirildiğinde %42'sinde HSK ve %57'sinde HSK dışında başka bir tümör saptanmıştır (4, 107-110). LI-RADS 4 ve LI-RADS M lezyonlarda kesin tanı için biyopsi önerilmektedir.

Major kriterler olarak arteryel fazda kontrastlanma (AFK), periferik olmayan yıkanma, eşik büyüme, kontrastlanan kapsül özellikleri belirlenmiştir. Eşik büyüme 6 ay veya daha kısa

bir sürede kitlenin boyutunda %50 veya daha fazla artış olarak tanımlanmıştır. LI-RADS sözlüğünde major kriterlere ek olarak çeşitli yardımcı görüntüleme özellikleri de tanımlanmıştır. HSK tanısı için yardımcı bulgular kontrastlanmayan kapsül, nodül içinde nodül görünümü, mozaik patern, lezyon içinde parankime göre daha fazla yağ varlığı, lezyon içinde kan ürünlerinin varlığıdır. Genel olarak malignite tanısında yardımcı bulgular, nodülün USG’de görünürlüğü, eşik değerinden daha az büyüme, DAG’de kısıtlanmış difüzyon, T2A sekansta hafif-orta hiperintensite, rim şeklinde kontrastlanma, lezyonda demirden ya da yağdan korunma, geçiş fazında ya da hepatobiliyer fazda hipointenstedir. Bu yardımcı özellikler radyologların tanıda güvenini arttırmada, doğru kategorilendirmede ve lezyon saptamada fayda sağlamaktadır. Örneğin LR-4 kategorisine kadar olan skorlarda 1 veya daha fazla yardımcı özellik bulunması durumunda bir üst veya alt kategoriye geçiş yapılabilmektedir (31).

Konjenital hepatik fibroz veya vasküler bozukluklara bağlı siroza bağlı gelişen HSK’larda ve 18 yaş altı olgularda LI-RADS skorlaması yapılmamaktadır. Yapılan revizyonlarla birlikte ultrasonografi tarama algoritmaları, kontrastlı ultrasonografi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi başlıkları eklenmiştir. DAG, LI-RADS teknik önerilerinde isteğe bağlı olarak önerilmiştir. Optimal b değeri için fikir birliği bulunmamakla birlikte düşük b değerleri (≤ 50 sn/mm²) ve yüksek b değerleri (≥ 400 sn/mm²) içermelidir (31, 111). Kesit kalınlığı, dinamik seriler için 2 mm veya daha az, kesit aralığı 8 mm veya daha az olmalıdır. Paralel görüntüleme kullanılması önerilmektedir.

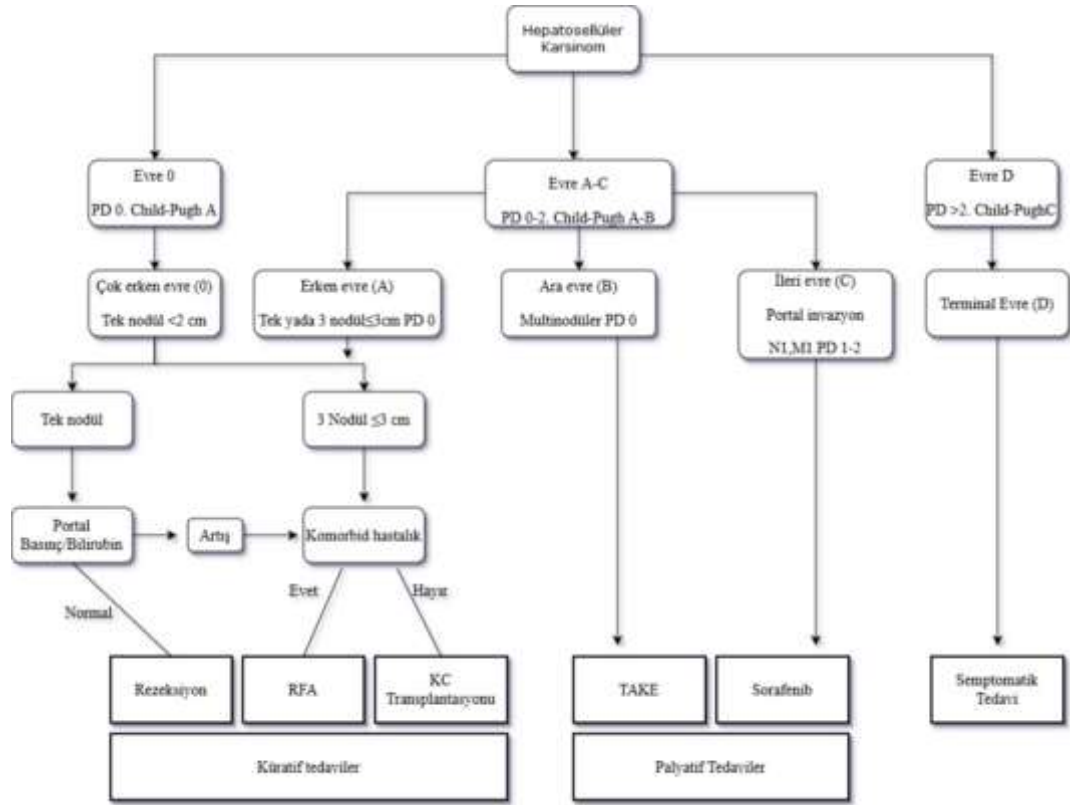
Tablo 4. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)’a göre skorum algoritması (31)

Arteriyel fazda kontrastlanma (AFK)		AFK Yok		Periferal olmayan AFK		
		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Tümör çapı (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Major özelliklerin sayısı:	Hiçbiri	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1-Periferal olmayan yıkanma	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/5	LR-5
	2-Eşik büyüme					
3-Kontrastlanan kapsül	\geq İki	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

AFK: Arteriyel fazda kontrastlanma, **mm:** milimetre, **LR:** LI-RADS kategorisi.

Hepatosellüler Kanserde Evreleme ve Tedavi

Hepatosellüler karsinomun çoğu olguda siroz zemininde geliştiği göz önüne alındığında, prognoz sadece tümör yüküne değil, aynı zamanda karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesine ve hastanın performans durumuna da bağlıdır. Diğer solid organ tümörlerinde evreleme genellikle tümör rezeksiyonu sonrası yapılan Tumour-Node-Metastasis (TNM) evrelemesi ile belirlenirken, HSK'lı olgularda genellikle altta yatan siroz varlığından ötürü, karaciğer parankim disfonksiyonu ve hastanın performans durumu oldukça önemlidir (26). Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program, Japan Integrated Staging, Chinese University Prognostic Index gibi çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir (112). Bu evreleme sistemleri arasında en çok tercih edilen sistem BCLC sistemidir (113). Bu sistemde tümör yükü, karaciğer fonksiyonu ve hastanın performans durumu da değerlendirilerek hastaların sağkalım süreleri, evreleriyle uyumlu olacak şekilde belirlenebilmektedir (114). BCLC evreleme sistemi prognoz için tüm kriterleri karşılayan tek evreleme sistemidir. AASLD yönergesine göre BCLC evrelemesi HSK'lı hastaların değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. BCLC evreleme sistemi performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ölçeğini kullanmaktadır. Bunun dışında Child Pugh skoru, radyolojik tümör yayılımı bulguları (tümör boyut ve sayısı, vasküler invazyon, nodal yayılım, ekstrahepatik metastaz) değerlendirilmektedir. BCLC sınıflandırması, HSK hastalarını önceden belirlenmiş prognostik değişkenlere göre 5 evreye (0, A, B, C ve D) böler (Şekil 2). Evreye göre tedavi önerileri sunar. Böylece hem prognostik öngörü sağlar hem de tedavi kararı hakkında bilgi verir. Tedavi seçiminde, bilirubin, portal hipertansiyon veya semptom varlığı (ECOG) gibi tedavi sonucu etkileyen değişkenler değişkenler belirleyicidir. HSK olgularında BCLC sistemine göre doğru evreleme oranları multidedektör BT için %58-80, ekstraselüler kontrast ajan kullanılarak gerçekleştirilen MRG'de %59 (115, 116), hepatobiliyer kontrastlı MRG'de %92 (117) olarak bildirilmiştir.



PD: performans durumu, **KC:** karaciğer, **TAKE:** transkateter arteriyel kemoembolizasyon, **RFA:** radyofrekans ablasyon, **cm:** santimetre, **N:** lenf nodu metastazı, **M:** uzak metastaz, **Child Pugh:** Child-Pugh Skoru.

Şekil 2. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi (113)

HSK'da prognoz büyük ölçüde hastalığın tanı alındığı evreye bağlıdır. Lokal tedaviler genellikle erken dönem HSK'da etkili olup ileri evre hastalığa göre daha iyi sağkalım sağlamaktadır (114). HSK süreyansı ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ile, üç, beş ve on yıllık kümülatif sağkalım oranları sırasıyla %62,1, %44,3 ve %20,5 olarak belirtilmiştir (118). Radyofrekans ablasyon (RFA), transkateter arteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve transarteriyel radyoembolizasyon (TARE, İtiryum-90) tedavisi, alkol ablasyonu ve kriyoablasyondan daha etkili olduğu kanıtlanmış lokorejyonel tedavi seçenekleridir (119). Cerrahi rezeksiyon, karaciğer sirozu veya ekstrahepatik metastazı olmayan, vasküler invazyon göstermeyen unifokal tümörlü hastalarda tercih edilen tedavidir. Child-Pugh A sirozu olan, klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonu bulunmayan ve total bilirubin düzeyi 1 mg/dL'den az olan hastalarda da rezeksiyon düşünülebilir (120). Sistemik tedavi, ekstrahepatik nodal veya uzak metastatik hastalık olduğunda veya hastanın tümör yükü veya diğer klinik faktörler, daha önce tarif edilen diğer tedavilerin kullanılmasını engellediğinde tercih edilir. Sorafenib, lenvatinib, regorafenib, nivolumab sistemik tedavide kullanılan ajanlardır (26).

DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME ve DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Brownian hareket olarak bilinen serbest su moleküllerinin rastgele mikroskopik hareketinin saptanmasına dayanır. ADC haritasıyla eş zamanlı kullanıldığında, DAG dokulardaki suyun fonksiyonel ortamı hakkında bilgi sağlar, böylece konvansiyonel MRG'nin sağladığı morfolojik bilgiyi artırır (5).

Patolojik süreçler, membranöz elementlerin hasarı veya rejenerasyonunda değişiklik ile veya hüresellikte bir değişiklik (örneğin skar, enflamatuvar veya neoplastik infiltrasyon) ile biyolojik yapıda değişiklik oluşturma eğilimindedir. Geçirgenlik, ozmolarite veya aktif taşıma sistemlerindeki değişiklikler dokulardaki su protonlarının sayısında değişikliğe yol açar. DAG, termal enerji tarafından yönlendirilen rastgele hareket eden (Brownian hareket) su moleküllerinin görüntülenmesini ve nicelleştirilmesini, böylece doku karakterizasyonu ile ilgili bilgi sağlar (121). Beyin omurilik sıvısı gibi bir ortamda su molekülleri herhangi bir yönde sınırlanmadığından MRG sinyali tüm yönlerde aynı şekilde olacaktır. Bununla birlikte su molekülleri hücre zarı gibi bir engelle karşılaştığında sinyal daha farklı olacaktır. Suyun hareketini engelleyen yapılar birbiriyle uyumlu şekilde oryante olduğunda ölçülen sinyal de dokunun yönelimine göre değişecektir (122). DAG, su moleküllerinin mikroskopik difüzyonunun ve mikrosirkülasyonunun noninvaziv olarak dolaylı değerlendirmesini sunan fonksiyonel MR görüntüleme yöntemlerinden biridir. DAG'nin, geleneksel morfolojik ve hemodinamik tabanlı görüntüleme tekniklerinden temel farkı, lezyonlardaki hastalıkla ilişkili histolojik değişiklikler hakkında ek bilgi sağlayabilmesidir (105).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, T2 ağırlıklı spin eko sekansına 180 derecelik puls öncesi ve puls sonrası iki gradyent pulsunu eklenmesiyle oluşan Stejskal-Tanner sekansı olarak bilinen sekans kullanılarak oluşturulur (123, 124). Bu sekans difüzyona diğer MR sekanslarına göre daha duyarlıdır. Uygulanan ilk gradyent defaze edici (difüzyon duyarlılaştırıcı) gradyenttir. Radyofrekans (RF) pulsunun sonraki ikinci gradyent ise refaze edici gradyenttir. Difüzyonun sınırlı olduğu dokularda refaze edici gradyent, defaze edici gradyentin etkisini ortadan kaldırır. Difüzyon engellenmediği dokularda ise, su molekülleri defaze ve refaze gradyentler arasında önemli bir mesafe katedebilir. DAG, su moleküllerinin mikroskopik düzeyde çok küçük ölçekli hareketine duyarlıdır. Beyinde yaklaşık 50 ms'nlik difüzyon zamanında, su molekülleri ortalama 10 nanometre civarında mesafe kateder (6). Su DAG için en uygun moleküldür; ancak diğer bazı metabolitlerde de DAG gerçekleştirilebilir. DAG sekansının hassasiyeti, s/mm^2 olarak ifade edilen b değeri ile belirtilir. B değeri,

DAG'deki gradyanların etkisini toplar. B değeri ne kadar yüksek olursa, sekans difüzyon etkilerine o kadar duyarlı olur. DAG, en az iki b değeri ile gerçekleştirilir (121, 125). B değeri, DAG'de görüntü kalitesini ve ADC değerlerini etkileyecek temel faktördür. Difüzyonun miktarı, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan bir katsayı şeklinde tanımlanır. Birimi mm²/s'dir (milimetrekare/saniye). İn vivo difüzyon katsayısı ölçümü biyolojik dokulardaki çeşitli faktörlerden etkilenir. Kılcal perfüzyon, sıcaklık, dokunun manyetik hassasiyeti ve hareket gerçek difüzyonu etkiler. Bu nedenle, "difüzyon katsayısı" yerine "görünür difüzyon katsayısı" (ADC) terimi kullanılır (126). Su moleküllerinin serbest dolaşımını etkileyen bu etkiler görünür difüzyon katsayısı (ADC) ile sayısal olarak ölçülebilir. ADC değeri şu formüle göre hesaplanmaktadır:

$$ADC = \ln (s_2 / s_1) / (b, -b_2)$$

Burada S, sinyal gücünü temsil etmektedir. Stejskal and Tanner, difüzyon değişikliklerini sayısallaştırarak ve görüntü kontrastı ile difüzyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak DAG ile ilgili ilk çalışmaları gerçekleştirmişlerdir (123). 1985'te DAG'nin ilk uygulamaları yapılmıştır (127-129). Le Bihan ve ark. 1986'da ilk kez DAG'yi insan beyinde uygulamıştır (130). Günümüzde ise DAG, intraabdominal onkolojik antitelere, tümör saptanması, karakterizasyonu, tümöral lezyonları non-tümöral lezyonlardan ayırmada, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, tedavi yanıtının öngörülmesinde önemli rol oynamaktadır (131). Bunun yanında kanser taraması amaçlı kullanımı açısından tüm vücut DAG ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (132).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve DTG tümör görüntüleme biyobelirteç olarak işlev görebilir. Malign tümörlerde difüzyon kısıtlamasının altında yatan temel tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte hiper hücreliliğin ana neden olduğu düşünülmektedir (133). Kanser hücreleri saldırgan bir şekilde çoğaldıkça genellikle hücre dışı boşluğu ve dolayısıyla ADC'yi azaltır. Bu nedenle ADC, vücuttaki malign tümörlerin hücreliliğinin bir belirteci olarak kabul edilir (134). Agresif tümörün merkezindeki difüzyon genellikle izotropik (FA:0) olmakla birlikte, beyin tümörlerinin yüksek çözünürlüklü DTG'sinde infiltrasyon kenarında radyal veya açısız olarak dizilen hücre paternini yansıtan difüzyon anizotropisi görülmüştür (135, 136).

Karaciğer parankiminin kısa T2 relaksasyon süresi nedeniyle (1.5 T MRG ünitesinde 46 ms), klinik görüntüleme için kullanılan b değerleri genellikle 1000 s/mm²'den yüksek değildir. B <100-150 s/mm²'lik küçük bir difüzyon ağırlığı uygulamak, intrahepatik vasküler

sinyali baskılar (Siyah kan görüntüsü oluşturur), fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasını iyileştirirken, 500 s/mm² ve üstündeki b değerleri lezyon karakterizasyonu hakkında bilgi verir. Bu nedenle karaciğerde DAG uygulamalarında düşük ve yüksek b değerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir (134, 137-140). Karaciğer DAG genellikle kontrast madde uygulamasından önce yapılır ancak kontrast madde uygulamasından sonra DAG görüntülemesi yapmanın ADC hesaplamalarını önemli ölçüde etkilemediği ve DAG'nin her iki şekilde de elde edilebileceği belirtilmiştir (31, 141). Bununla birlikte inceleme süresini kısaltacağı ve dinamik inceleme sırasında hasta yorgunluğunu azaltacağı öngörülyorsa postkontrast incelemenin tercih edilebileceği belirtilmiştir (31).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin HSK'da kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Difüzyon hiperintensitesi LI-RADS sisteminde yardımcı bulgu olarak sınıflandırılmıştır. DAG'de, sadece T2 parlama (shine trough) etkisine bağlı olmadan, karaciğer parankimine göre daha yüksek sinyal veya ADC haritasında karaciğer parankiminden daha düşük sinyal olarak tanımlanmıştır (31). Kontrastlı incelemeye (gadolinium veya süperparamanyetik demir oksit) DAG eklenmesinin HSK tespitinde duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (142, 143). İlmli difüzyon kısıtlanmasının özellikle atipik kontrastlanma paternine sahip iyi diferansiye, küçük HSK'ları saptama duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (96, 105). DAG, HSK'nın intrahepatik metastazlarının da görülebilirliğini arttırmaktadır (144). DAG'de, T2 ağırlıklı görüntülemeye göre, özellikle sirotik parankimde nodüler rejenerasyon, fibroz ve skarlaşmanın sonucuyla gelişen parankimin heterojenitesi ve artmış sinyal yoğunluğu zemininde HSK'nın seçilebilirliğini artırır (137). Hepatobiliyer ajanlarla gerçekleştirilen kontrastlı incelemelere DAG'nin eklenmesinin HSK saptanmasında, ekstrasellüler kontrast ajanlarla gerçekleştirilen incelemelere göre teşhis performansını arttırdığı bildirilmiştir (145, 146). DAG'de parankime göre hiperintens şekilde saptanan HSK, izointens şekilde görünen rejeneratif nodüller, DDDN, YDDN ve arteriyoportall şantlardan ayrılır (147). DAG'nin HSK'daki tümör trombüsünü tümör dışı trombüsten ayırmada faydalı olduğu bildirilmiştir (148). Bununla birlikte bazı iyi diferansiye veya nekrotik HSK'lar kısıtlanmış difüzyon göstermeyebilir (149). DAG HSK olgularında prognozu değerlendirmede, tedaviye yanıtı tahmin etmede, tümör ile tedaviye ikincil değişiklikleri ayırt etmede ve tedaviye yanıtı izlemede fayda sağlamaktadır (150-153). DAG'de ölçülen ADC değerleri HSK lezyonlarında tedavi sonrası gelişen nekrozun derecesini öngörmeye faydalı bulunmuştur (154). DAG'nin tüm bu olumlu yönlerine rağmen özellikle intrahepatik kolanjiyokarsinomlarda, hepatik metastazlarda ve (tanısal ayırımında zorlukla

karşılaşılmamakla birlikte) küçük hemanjiyomlarda kısıtlanmış difüzyon görülebilmektedir. Ayrıca fokal nodüler hiperplazi, hepatosellüler adenom gibi benign lezyonların ADC değerleri, HSK ve diğer malign lezyonların ADC değerleri ile çakışabilmektedir (155,156). Kistik nekrotik komponentli malign tümörler kısıtlanmış difüzyon göstermeyebilir (125). Bu nedenle DAG'nin diğer sekanslarla birlikte yorumlanması önem taşımaktadır (157).

Fibrotik parankimdeki yapısal değişiklikler ADC değerlerini değiştirmektedir. Sirotik olgularda normal karaciğer parankimine göre daha düşük ADC değerleri bildirilmiştir (158). Karaciğerde fibrozis derecesi ilerledikçe ADC değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (159-162). Taouli ve ark. tarafından yapılan çalışmada sirozu olan hastalarda, sağlıklı olgulara kıyasla karaciğer ADC'si anlamlı derecede düşük bulunmuştur (163). Tosun ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tüm fibrotik evrelerdeki sirotik olguların ADC değerleri $0,91 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bildirilmiş; ancak fibrotik derece arttıkça ADC değerlerinde düşme eğilimi bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fibrozisi değerlendirmede manyetik rezonans elastografi şu anda mevcut olan en doğru invaziv olmayan görüntüleme tekniğidir (162,164,165).

DIFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Konvansiyonel DAG'de, difüzyon duyarlılaştırıcı gradyentler x, y ve z olmak üzere üç yön boyunca uygulanır. Tensör modeli ise anizotropik difüzyonu tanımlamak ve ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. DTG modelinde su moleküllerinin hareketinin olası her yönünü hesaplayan bir matris oluşturma amacıyla birçok ara yönde difüzyon gradyenti oluşturulmaktadır (6).

Difüzyon anizotropi ilk olarak kas dokusunda gözlenmiştir. MRG teknolojisinin gelişmesiyle birlikte 1980'lerin sonlarında santral sinir sisteminde DTG uygulamaları geliştirilmeye başlandı. Ak madde traktlarının yönleri doğrultusunda difüzyon yönünün daha hızlı olduğunun görülmesiyle bu özelliğin renk skalası halinde haritalanabileceği keşfedildi (166). DTG günümüzde, beyindeki kullanımı dışında spinal kordda (167), periferik sinirlerde (168), iskelet kasında (169) ve abdominal organlarda (170) kullanım alanı bulmuştur. DTG abdominal organlarda daha çok renal fonksiyonel değerlendirme için kullanılmıştır. Prostat, karaciğer ve pelvik taban DTG'de yeni görüntüleme alanları arasındadır. Ayrıca pankreas ve adrenal bezlerde de DTG'yle ilgili çalışmalar bildirilmiştir (170). Karaciğerde DTG kullanımı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır (111,171-177).

Difüzyon tensör görüntülemeye canlı dokulardaki anatomik mimariye ait daha fazla bilgi alınabilmesi DTG'nin DAG'ye göre üstünlüklerinden biridir (7). Santral sinir sisteminde yapılan çalışmalarda beyin dokusu içerisindeki difüzyon sürecinin oldukça anizotropik olduğu gösterilmiştir. Bu anizotropik ortam sayesinde suyun difüzyon yönünde oluşturduğu etkilerle aksonal anatomi hakkında bilgi edinilebilmektedir (7). Bu bilgilerin rekonstruksiyonu yoluyla özellikle beyindeki ak made traktlarının görüntülenmesini sağlayan difüzyon tensör traktografi tekniği geliştirilmiştir (167). Böbrek medullası gibi belirli bir yönde dizilim gösteren dokularda, su piramidal kanallar boyunca neredeyse hiç dirençle karşılaşmadan difüzyona uğrarken, kanallara dik yönde difüzyon oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, DTG yoluyla belirli bir yönde oluşan difüzyon katsayıları ölçülerek araştırılan dokunun yapısı hakkında dolaylı bilgi elde edilebilmektedir (170).

Difüzyon değerlerinin ölçümü çeşitli faktörlere bağlıdır. Difüzyon kodlama yön sayısı arttıkça difüzyon tensörünün hesaplanması için daha fazla difüzyon görüntüsü kullanılır, bu da daha doğru difüzyon tensör tahmini ve daha yüksek bir SGO ile sonuçlanır. Bununla birlikte difüzyon kodlama yön sayısı arttıkça inceleme süresi de uzamaktadır (178,179). DTG görüntülemenin optimal yapılabilmesi için en az 6 yönde difüzyon ölçümü gerçekleştirilmelidir (180). Çalışmamızda difüzyon kodlama yön sayısını (diffusion direction) 20 olarak belirledik. Literatürdeki çalışmalarda 6'nın üzerindeki difüzyon kodlama yön sayısının, FA değerleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (181-183). Bununla birlikte daha fazla sayıda kodlama yönünün beyindeki difüzyon tensör analizinin doğruluğunun artmasını sağlayabileceği gösterilmiştir (179,184). Çeşitli sekans optimizasyon modelleri oluşturulmaya çalışıldıysa da karaciğer DTG görüntülemesinde difüzyon kodlama yön sayısı ve b değerleri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Fraksiyonel anizotropi, klinik pratikte DTG'den türetilen en yaygın kullanılan parametredir. Anizotropinin hassas bir göstergesidir (167). FA değeri aralığı 0 ile 1 arasında değişmektedir. Birimi yoktur. FA değeri:1 olduğunda, difüzyonun sadece tek bir doğrultuda sınırlandığı anlaşılırken, tamamen serbest veya izotropik olarak difüzyona izin veren yapılar, FA:0 değeri ile sonuçlanır (178). Difüzyon momentleri difüzyon yönünden bağımsızsa, difüzyona "izotropik" denir. Sağlıklı karaciğer gibi bazı biyolojik dokular izotropik iken, kas, serebral beyaz cevher ve renal medulla gibi diğer yapılar belirgin bir şekilde anizotropiktir (134).

Difüzyon tensör görüntüleme su moleküllerinin hareketinin yöne bağımlılığını tanımlamak için, hareketin ana yönlerinin köşegen hale getirilmesini sağlayan 3x3 tensör matris kullanır:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

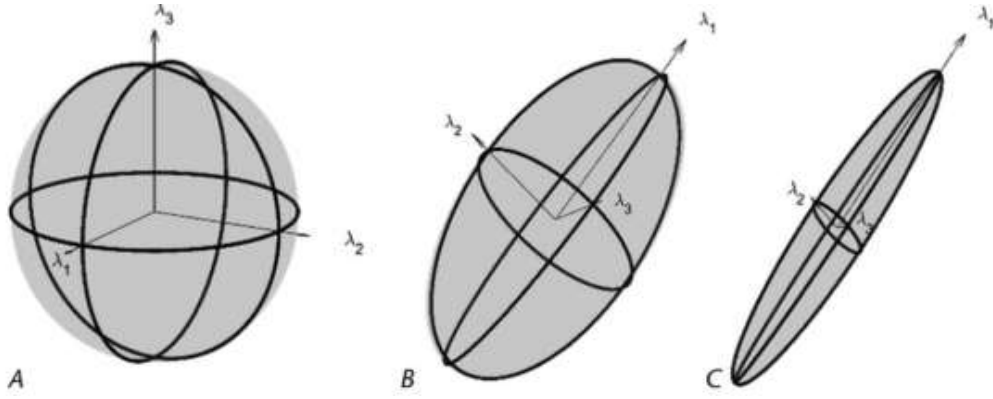
D difüzyon tensörü, D ise difüzyon katsayısını temsil etmektedir. Bu tensördeki simetri nedeniyle, en az altı adet doğrusal olmayan yönde difüzyon ağırlıklı görüntüler gereklidir. Ayrıca tensörün tüm elemanlarını hesaplayabilmek için difüzyon ağırlığı olmayan bir görüntü (b0 görüntü) elde etmek de gereklidir. Rutin pratikte difüzyon tensör görüntüsünün doğruluğunu arttırmak için altıdan daha fazla yönde difüzyon elde edilir. D 'nin tüm elemanları bilindikten sonra, tensör köşegenleştirilir. Bu işlem standart bir matematiksel matris işlemi olup tensörün ana eksenleri olan özvektörlere (eigenvector, $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$) karşılık gelen özdeğerleri (eigenvalue, $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) oluşturur. Özvektörler difüzyon tensörünün difüzyon yönlerini, özdeğerler difüzyon büyüklüğünü belirtir. Özvektörleri temsil eden özdeğerler λ_1 her zaman büyük, λ_3 her zaman en küçük olacak şekilde yazılır (185-187). Maksimum difüzivite ile ilişkili olan ana özdeğer $\lambda_1(D_{xx})$ 'dir. Bu özdeğer, dokunun ana oryantasyonu boyunca oluşan su difüzyonunu temsil eder ve paralel ya da aksiyel difüzyon olarak isimlendirilir. Diğer özdeğerler (minör özdeğerler), $\lambda_2(D_{yy})$ ve $\lambda_3(D_{zz})$ olup kalan iki dik yön boyunca difüzyonu temsil ederler. Bu değişkenler kullanılarak ADC ya da ortalama difüzivite ($\bar{\lambda}$) şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$\mathbf{ADC}(\bar{\lambda}) = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Difüzyon tensör görüntüleme difüzyon anizotropisi hakkında bilgi veren ve rutin pratikte en çok kullanılan parametre olan fraksiyonel anizotropi (FA) ise şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$\mathbf{FA} = \frac{\sqrt{3} \sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{2} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Difüzyon tensör verilerini temsil etmek için difüzyon elipsoidleri kullanılır. İzotropik difüzyonda özdeğerler eşit olacağından difüzyon tensör küresel şekilde oluşacaktır. Anizotropik difüzyon arttığında küresel şekil daha elipsoid hale gelecektir (Şekil 3).



Şekil 3. İzotropik ve anizotropik difüzyonun karşılaştırılması. A) İzotropik doku (fraksiyonel anizotropi [FA]: 0). Difüzyonun izotropik olduğu dokularda difüzyon tensör küresel şekilde temsil edilir. B) Orta dereceli anizotropik dokuda difüzyon tensör (FA: 0,46). C) Yüksek dereceli anizotropik dokuda difüzyon tensör (FA: 0,86). Difüzyon yönü birbirine dik üç özvektörle ilişkili özdeğerin diagonalizasyonu yoluyla belirlenir. En büyük özdeğer (λ_1) baskın doku oryantasyonu ile ilişkilidir (188).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında HSK ön tanısıyla dinamik kontrastlı üst batın MRG ile tetkik edilen ve tetkiklerinde radyolojik, klinik ve/veya histopatolojik olarak HSK tanısı alan 62 hastanın MRG görüntüleri retrospektif olarak incelendi. İkinci grupta klinik olarak siroz ön tanısı olan 56 olgu (ortalama yaş $58,7\pm 11,2$), üçüncü grupta ise sağlıklı 52 olgu (ortalama yaş $59,75\pm 15,78$) kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 2020/74 nolu etik kurul onayı alındı (Ek I).

VERİ VE GÖRÜNTÜ ELDE EDİLMESİ

Hastalar 1.5T Manyetik Rezonans Görüntüleme ünitesi (Aera, Siemens Medical Systems, Enlargen, Almanya) ile tetkik edildi. Görüntüler 18 kanallı body matriks koil kullanılarak elde edildi. Kontrast madde (Gadobutrol, Gd-BT-DO3A, Gadovist, Schering, Berlin) dozu 0.2 mmol/kg'dı. Hastaların başı önde ve kolları yanda vücuda bitişik olacak şekilde masaya yatırıldı. Solunum hareketlerinden kaynaklanabilecek artefaktları önlemek için karaciğerden geçen görüntülerde nefes tutturuldu. Uygun nefes tutamayan olgularda solunumsal artefaktlar solunum tetikleme kullanılarak azaltıldı. Toplam tetkik süresi 30 dakikaydı.

Üst batın MR görüntüleri için aksiyel ve koronal Ultrafast Spin Echo T2A (HASTE) , Gradient Echo in phase ve out-of phase T1A sekanslar, nefes tutmalı Gradient Echo T1A ve

kontrast madde sonrasında aksiyel multifaz yağ baskılamalı Ultra fast Gradient Echo T1A (VIBE) görüntüleri alındı. Tüm sekanslarda FOV 380 mm idi.

Aksiyel Ultrafast Spin Echo T2A (HASTE) incelemede; TR/TE: 1000/94 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 320x200, NSA: 1, FA: 160° uygulandı.

Koronal Ultrafast Spin Echo T2A (HASTE) incelemede; TR/TE: 1000/91 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 36, matriks boyutu 256x256, , NSA: 1, FA: 180° uygulandı.

Gradient Echo in phase ve out-of phase T1A sekanslar TR 104 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1.2 mm, kesit sayısı 36, matriks boyutu 256x166, FA 70° olup sırasıyla in phase/out-of phase TE 4,76/2.38 ms alındı.

İlaç öncesi ve sonrasında aksiyel Ultra fast Gradient Echo T1A (VIBE) görüntülerde TR/TE: 4,49/2,19 ms, kesit kalınlığı/aralığı 3,4/0,68 mm, kesit sayısı 80, matriks boyutu 320x195 FA 70° ve görüntü averaj sayısı (NSA) 2 olarak uygulandı. .

İlaç sonrasında aksiyel T1A fl2d fat sat görüntülerde TR/TE: 170/2,38 ms, kesit kalınlığı/aralığı 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 256x166 ve NSA (average) 1, FA: 70° uygulandı.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, 3 farklı b değeri (50, 400, 800 s/mm²) ile TR/TE/: 6400/60 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 192x115 ve NSA 2 (her biri için) olup ortalama çekim süresi yaklaşık 2,27 dakikaydı.

Difüzyon tensör görüntüleme, 3 farklı b değeri (50, 400, 800 s/mm²) ile TR/TE/: 6300/69 ms, kesit kalınlığı/aralığı: 6/1,2 mm, kesit sayısı 40, matriks boyutu 192x115 ve NSA 1 (her biri için) difüzyon yönü (NED, diffusion direction) 20 olup ortalama çekim süresi yaklaşık 6,50 dakikaydı.

Difüzyon tensör görüntülemeleri T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerden sonra, dinamik kontrastlı görüntülemelerden önce gerçekleştirildi.

PACS sistemi üzerinden HSK'lı olgularda sayı, tümoral patern, boyut, yağ, nekroz, kalsifikasyon, hemoraji, T1 hiperintensitesi, T2 hiperintensitesi, arteryel fazda kontrastlanma, geç fazda yıkanma, kapsüller kontrastlanma, görsel fizüyon kısıtlanması, satellit nodül, takipte büyüme, asit, vasküler invazyon, LAP ve sürrenal metastaz özellikleri değerlendirildi. Olguların demografik verileri, siroz varlığı, etyoloji, laboratuvar değerleri (AFP), seroloji sonuçları, klinik skorlamaları (Child Pugh ve MELD skorları), tedavi öyküleri (TAKE, TARE, RF ablasyon), biyopsi sonuçları hastane otomasyon sisteminden kayıt altına alındı.

Sirozlu olgularda tanı klinik olarak ve eski görüntülemelere göre konulmuştu. Bu olgularda DAG ve DTG ölçümlerine ek olarak yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi. AFP değerleri kayıt altına alındı.

GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ

Görüntülerin işlenmesi için veriler iş istasyonuna (Syngo.Via VB10B, Siemens) aktarıldı. Ölçümlerde anatomik oryantasyon T2 ağırlıklı görüntüler ve kontrastlı seriler üzerinden sağlandı. Kantitatif analiz MR iş istasyonu üzerinden gerçekleştirildi. Her DAG'nin ve DTG'nin görüntülerine ait ADC haritası cihaz tarafından otomatik oluşturuldu. ADC değeri bu harita üzerinden ölçüldü. Siroz tanılı hastalarda, sağlıklı hasta grubunda ve HSK'lı olguların lezyon dışı parankim ölçümlerinde, ADC ölçümleri sağ lob posterior sektörden majör vasküler ve biliyer yapılardan kaçınılarak yapıldı. Lezyonların ADC değerlerini ölçmek için 2 cm² çapında dairesel bir ROI (Region of interest) kullanıldı. 2 cm² çapında ROI uygulanamayan lezyonlarda mümkün olan en büyük ROI kullanıldı. Büyük lezyonlarda aynı dilim üzerinde 3 farklı ROI ölçümünün ortalama değeri hesaplandı. Düşük uzaysal rezolusyondan dolayı 1 cm altındaki lezyonlardan ölçüm yapılmadı. HSK'lı hastaların lezyon ölçümleri lezyonların görsel olarak en çok difüzyon kısıtlanması gösteren komponentinden, kistik ve nekrotik komponentlerden kaçınarak en uygun ROI konularak gerçekleştirildi. Her hastanın yalnızca bir lezyonundan ölçüm yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı analizde sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya sayı (%) olarak düzenlendi. HSK pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında değişkenlerin dağılım özellikleri dikkate alınarak niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi, normal dağılım gösteren değişkenler için student t testi kullanıldı. ADC değerinin ve FA değerlerinde HSK pozitifliği için kesim noktası belirlemek için ROC analizi kullanılarak söz konusu noktaya ilişkin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif kestirim değerleri hesaplandı. HSK üzerine olası faktörlerin etkisini değerlendirmede çok değişkenli analiz yöntemlerinden diskriminant analizi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $P < 0,05$ kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın Lisanslı programı olan

IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. programı ile yapıldı.

LİMİTASYONLAR

DAG'nin ana sınırlaması ADC ölçümünün tekrarlanabilirliği ve görüntü kalitesidir. Single-shot spin eko eko planar DAG'de zayıf SGO, sınırlı uzaysal çözünürlük ve eko-planar görüntülemeyle ilgili artefaktlara (bozulma, gölgelenme ve bulanıklaşma) bağlı olarak görüntü kalitesi sınırlıdır (149). Çalışmamızda artefaktlara bağlı ölçüm hatalarını en düşük düzeyde tutabilmek amacıyla mümkün olan bütün ölçümler sağ lob posterior segmentten gerçekleştirildi. Boyutu 1cm altındaki lezyonlardan ölçüm yapılmadı. Yeterli büyüklüğe sahip bütün lezyonlardan üçer kez ölçüm yapılarak aritmetik ortalamaları hesaplandı. Sirotik hastalarda biyopsi yapılan ve biyopsi yapılmayan olgular mevcuttu. Bundan dolayı fibrotik evre çalışmaya dahil edilmedi. Sirotik parankimde ölçümleri etkileyebileceği bildirildiğinden, görüntüleme ile hepatosteatoz saptanan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda dahil edilen hastaların bazılarında solunum tetikleme kullanılırken bazı hastalarda nefes tutma tekniği uygulandı. Karaciğerde DTG ve DAG uygulamasındaki güçlüklerden en önemlisi diğer intraabdominal organlarda olduğu gibi karaciğerin de solunum hareketlerinden etkilenmesidir. Solunum hareketlerinin ve kardiyak hareketin karaciğer parankiminin ADC ve FA değerlerine etki ettiği bilinmektedir. Bu durumu önlemek tekli nefes tutma, çoklu nefes tutma, solunum tetikleme gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Tek nefes tutmalı teknikler düşük sinyal gürültü oranı ile sonuçlanmaktadır (149). DTG'de DAG'ye kıyasla gürültü oranı daha fazla bulunmuştur (189). Wong ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı insanlar üzerinde yapılan ölçümlerde karaciğer sol lobunda kardiyak döngüye ikincil FA değerlerinde artış bildirilmiştir. Ayrıca solunum hareketine bağlı, nefes tutmasız incelemede çoklu nefes tutma tekniğine göre artmış FA değerleri belirtilmiştir (190). LI-RADS'ta nefes tutmasız inceleme ile nefes tutmalı tekniğe göre daha yüksek b değerleri, daha yüksek SGO, daha ince kesitler elde edilebileceği belirtilmekte; bununla birlikte görüntüleme süresinde artış ve daha fazla artefakt oluşacağı belirtilmektedir. Sistol sırasında sol lobda FA değerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bununla birlikte karaciğer sağ lob ölçümlerinde anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (190). Literatürde Twee ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı karaciğer parankiminde ADC ölçümleri solunum tetikleme ile $2,07-2,27 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, nefes tutma ile $1,57-1,62 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal solunum ile $1,62-1,65 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, bulunmuştur (191). Solunum tetiklemeli DAG'nin nefes tutmalı

DAG'ye kıyasla karaciğerde lezyon tespitini iyileştirdiği ve görüntü kalitesini, SGO'yu ve ADC kantifikasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (192). Çalışmamızda harekete bağlı artefaktı en aza indirmek için sağ lob posterior sektör tercih edilmekle birlikte solunum denetimi konusunda farklı yöntemler uygulanmıştır.

ADC ölçümü, donanım, gözlemciye ve biyolojik faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Karaciğerde ADC ölçümleriyle ilişkili olarak kranyal MRG incelemelerinden daha büyük hata olasılığı bildirilmiştir (149). Çalışmamızda bütün ölçümler tek radyolog tarafından gerçekleştirildi. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum değerlendirilmedi.

Çalışmamıza dahil edilen 10 olgu sorafenib tedavisi görmekteydi. Ayrıca 13 olguda incelemeler TAKE, TARE ve RF ablasyon tedavisi sonrası nüks gelişen komponentten ölçüm gerçekleştirildi. Literatürde sorafenib tedavisi sonrasında lezyon ADC değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (193). Kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon sonrası ADC değerlerinde değişim olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (194,195). Bizim olgularımızda da ADC değerlerinde tedaviye ikincil değişiklikler meydana gelmiş olabilir.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya dahil edilen 170 olgunun (Ort. yaş 62,4±11,4) 54'ü kadın, 116'sı erkekti. Karaciğer parankim hastalığı ve karaciğer lezyonu bulunmayan hasta grubu sağlıklı popülasyon olarak değerlendirildi. Sağlıklı popülasyondaki olguların %57,7 (n=30)'unun erkek, %42,3 (n=22)'sinin ise kadın olduğu bulundu. Sağlıklı popülasyondaki olguların yaşları en az 18, en çok 84 yıl olarak bulunurken olguların yaş ortalamasının 59,75±15,78 yıl olduğu bulundu.

Siroz grubunu oluşturan hastaların %67,3 (n=37)'inin erkek, %32,7 (n=19)'sinin ise kadın olduğu bulundu. Siroz grubundaki olguların yaşları en az 20, en çok 79 yıl olarak bulunurken olguların yaş ortalamasının 58,69±11,43 yıl olduğu bulundu.

HSK lezyonu saptanan grupta olguların %79 (n=49)'unun erkek, %21 (n=13)'ünün ise kadın olduğu bulundu. Bu olguların yaşları en az 45, en çok 84 yıl olarak bulunurken olguların yaş ortalamasının 65,08±8,19 yıl olduğu bulundu.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

HSK'lı olguların %35,5 (n=22)'inde histopatolojik örnekleme mevcutken %65,5 (n=40) olguda tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerle konulmuştu. Sirozlu olgularda biyopsi oranı araştırılmadı; ancak bu grupta biyopsi yapılan ve biyopsi yapılmayan olgular mevcuttu.

ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYİ

HSK lezyonu saptanan grupta serum AFP değeri en az 2 ng/mL, en çok 48000 ng/mL olarak bulunurken olguların ortalamasının 1205,97±6117,35 ng/mL olduğu bulundu. Siroz grubunu oluşturan hastalarda serum AFP değeri en az 1 ng/mL, en çok 350 ng/mL olarak bulunurken olguların ortalamasının 17,62±53,45 ng/mL olduğu bulundu. Sağlıklı grupta AFP değeri araştırılmadı. HSK'lı grup ile sirotik parankimi ayıran istatistiksel anlamlı cut-off değeri bulunmadı (p>0,05). Bununla birlikte ortalama AFP değeri HSK'lı grupta daha yüksekti.

ETYOLOJİ

HSK lezyonu saptanan grupta etyolojide %59,7 (n=37) HBV, %12,9 (n=8) alkol kullanımı, %4,8 (n=3) HCV, %6,5 (n=4) HBV ve alkol kullanımı, %1,6 (n=1) NASH, %1,6 (n=1) otoimmün hepatit saptandı. Olguların %12,9 (n=8)'nda kriptojenik veya sebebi bilinmeyen karaciğer parankim hastalığı vardı.

Siroz grubunu oluşturan hastalarda etyolojide %53,6 (n=30) HBV, %8,9 (n=5) alkol kullanımı, %3,6 (n=2) HBV ve alkol kullanımı, %3,6 (n=2) otoimmün hepatit, %1,8 (n=1) HCV, %1,8 (n=1) NASH, %1,8 (n=1) Wilson Hastalığı, %1,8 (n=1) Primer Biliyer Siroz, %1,8 (n=1) olguda ise HBV ve Hepatit Delta Virüs koenfeksiyonu saptandı. Olguların %21,4 (n=12)'nda kriptojenik veya sebebi bilinmeyen karaciğer parankim hastalığı vardı.

CHILD PUGH VE MELD SKORU İLE İLİŞKİ

HSK lezyonu saptanan grupta Child Pugh ve MELD skorları araştırıldı. Olguların %50 (n=31)'i A grubu, %32,2 (n=20)'si B grubu, %14,5 (n=9)'u ise C grubundaydı. 2 olgunun Child Pugh skoru bilinmiyordu. Olguların MELD skorları en az 5, en çok 35 olarak bulunurken olguların ortalamasının 11,7±6,1 olduğu bulundu. Sirozlu olgularda bu skorlar hesaplanmadı.

Child Pugh ve MELD skorları ile DAG ve DTG'ye ait ADC ve FA ölçümleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Spearman korelasyon analizi yapıldı. DAG'ye ait ADC değerleri ile Child Pugh skoru arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf şiddette anlamlı korelasyon bulundu (r: -0.396, p: 0.008). DTG'ye ait ADC ve FA ölçümleri ile Child Pugh skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.695, p: 0.932). DAG'ye ait ADC değerleri ile MELD skoru arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf şiddette anlamlı korelasyon bulundu (r: -0.335, p: 0.026). DTG'ye ait ADC ve FA ölçümleri

ile MELD skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.385, p: 0.887).

TEDAVİ

HSK'lı olguların %35,5 (n=22)'ü RF ablasyon, TAKE, TARE, sorafenib tedavilerinin en az birini almıştı. %64,5 (n=40) olgu HSK'ya yönelik tedavi almıyordu. Tedavi alan ve tedavi almayan hastaları karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Tedavi alan olgularda DAG'ye ait ADC değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0.026). DTG'ye ait ADC ve FA ölçümlerinde ortalama değerler ADC'de daha yüksek, FA'da daha düşük ölçülmekle birlikte istatistiksel olarak sınırda anlamlılık izlendi (sırasıyla p: 0.096, p: 0.088). HSK'lı ve sirozlu olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 5'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Hepatosellüler karsinomlu olguların ve sirozlu olguların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Sosyodemografik Faktörler	HSK Grubu Hasta Sayısı (%)	Siroz Grubu Hasta Sayısı (%)
Cinsiyet		
Erkek	49 (%79)	37 (%66,1)
Kadın	13 (%21)	19 (%33,9)
Yaş (ort±std. sapma)(dağılım)	65,1±8,2 (45-84)	58,7±11,2 (20-79)
Etyoloji		
Hepatit B	37 (%59,7)	30 (%53,6)
Hepatit C	3 (%4,8)	1 (%1,8)
Etanol	8 (%12,9)	5 (%8,9)
Hepatit B+ Etanol	4 (%6,5)	2 (%3,6)
NASH	1 (%1,6)	1 (%1,8)
Kriptojenik/Bilinmeyen	8 (%12,9)	12 (%21,4)
Otoimmün Hepatit	1 (%1,6)	2 (%3,6)
Wilson		1 (%1,8)
HBV-HDV Koenfeksiyon		1 (%1,8)
Primer Biliyer Siroz		1 (%1,8)
AFP (ng/mL) (ort±std. sapma) (dağılım)	1205,97±6117,35 (2-48000)	17,62±53,45 (1-350)
Siroz		
Var	48 (%77,4)	56 (%100)
Yok	14 (%22,6)	
Child Pugh Skoru		
A	31	
B	20	
C	9	
MELD skoru (ort±std. sapma)(Dağılım)	11,7±6,1 (5-35)	
Tedavi	22 (%35,5)	
Sorafenib	10 (%16,1)	
RF Ablasyon	3 (%4,8)	
TAKE	8 (%12,9)	
TARE	2 (%3,2)	

AFP: alfa-fetoprotein, ng/mL: nanogram/mililitre, **MELD:** Model For End-Stage Liver Disease, **TAKE:** transarteriyel kemoembolizasyon, **TARE:** transarteriyel radyoembolizasyon, **RF:** radyofrekans, **ort:** ortalama, **std:** standart.

Siroz, Asit, Tümör Boyutu ve Sayısı

HSK'lı olguların %77,4 (n=48)'ünde zeminde sirotik parankim bulunurken %22,6 (n=14)'ünde sirotik parankim bulunmuyordu. Sirotik olmayan parankimden gelişen HSK'lı olguların %71,4 (n=10)'unda etyolojide HBV bulunmaktaydı. Sirotik parankim zemininde gelişen HSK ile sirotik zeminde gelişmeyen HSK'lar karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki parankim ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Konvansiyonel DAG, DTG ve FA değerleri için sırasıyla p: 0.759, p: 0.832, p: 0.911). Sirotik parankim zemininde gelişen HSK ile sirotik zeminde gelişmeyen HSK'lar karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki lezyon ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Konvansiyonel DAG, DTG ve FA değerleri için sırasıyla p: 0.640, p: 0.329, p: 0.297). HSK'lı olgular, lezyon sayısı ve infiltrasyon paternine göre soliter, multifokal ve diffüz-infiltratif HSK olarak sınıflandırıldı. Olguların %48,4 (n=30)'u soliter, %38,7 (n=24)'ü multifokal, %12,9 (n=8)'i diffüz patern gösteriyordu. Diffüz patern gösteren HSK'lı olgularda tümör boyut ölçümü yapılmadı. Multifokal HSK'larda en büyük lezyondan ölçüm gerçekleştirildi. 46 olguda yapılan ölçümde HSK boyutları en az 13 mm, en çok 133 mm olarak bulunurken olguların ortalamasının $47,9 \pm 27,8$ mm olduğu bulundu. HSK lezyonu saptanan grupta %43,5 (n=27) olguda asit saptanırken %56,5 (n=35) olguda asit saptanmadı.

LI-RADS

HSK'lı olguların %79 (n=49)'u LI-RADS 5, %17,7 (n=11)'i LI-RADS 4, %1,6 (n=1)'i LI-RADS 3, %1,6 (n=1)'i LI-RADS M olarak sınıflandırıldı. Histopatolojik olarak HSK tanısı alan 22 olgunun %86,4 (n=19)'u LI-RADS 5, %9 (n=2)'si LI-RADS 4, %0,5 (n=1)'i LI-RADS 3 olarak sınıflandırılmıştı.

GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ

HSK'lı olgularda lezyonların MRG özellikleri değerlendirildi. HSK'lı olgularda lezyonlarda yağ, nekroz, kalsifikasyon ve hemoraji varlığı özelliklerine bakıldığında %11,3 (n=7) olguda yağ, %30,6 (n=19) olguda hemoraji, %21 (n=13) olguda nekroz varlığı saptandı. Hiçbir lezyonda kalsifikasyon saptanmadı.

HSK'lı olgularda lezyonların MRG sinyal ve sekans özellikleri ile kontrastlanma paternleri incelendiğinde, %37,1 (n=23) olguda T1 hiperintensite, %82,3 (n=51) olguda T2 hiperintensite, %59,7 (n=37) olguda görsel difüzyon kısıtlılığı, %87,1 (n=54) olguda arteryel

fazda kontrastlanma, %85,5 (n=53) olguda geç fazda kapsüler kontrastlanma, %88,7 (n=55) kontrast sonrası yıkanma saptandı.

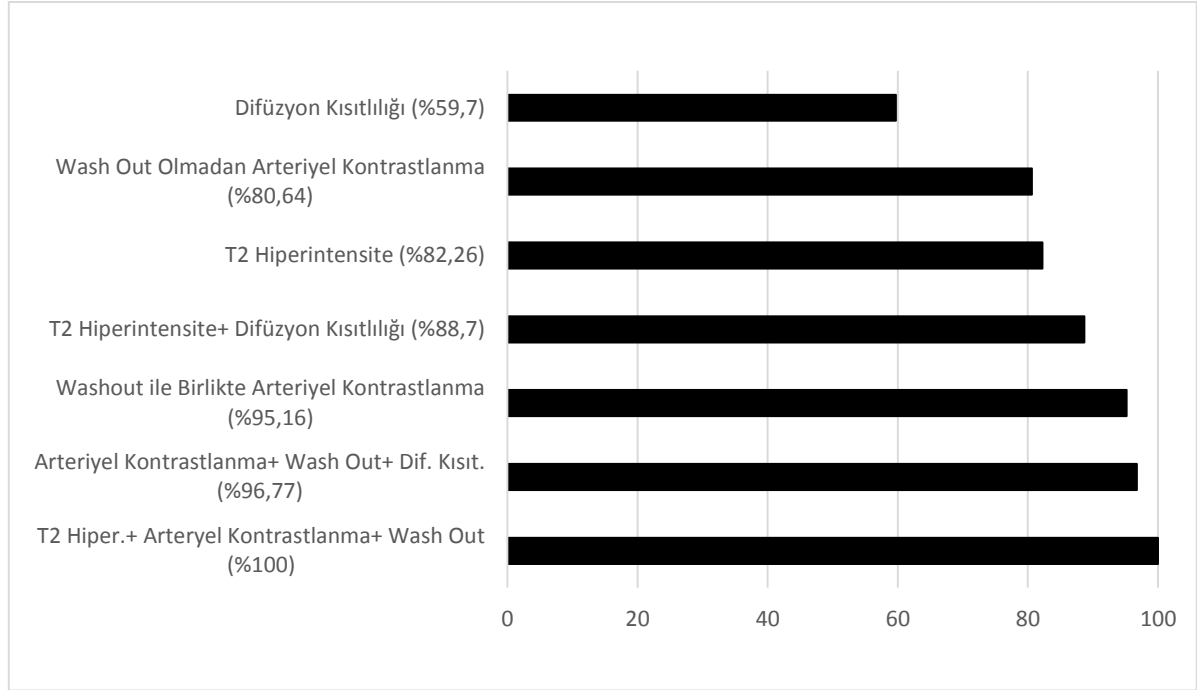
HSK'lı olgularda lezyonların %12,9 (n=8)'inde satellit lezyon, %25,8 (n=16)'sında lenfadenopati (LAP), %27,4 (n=17)'sinde vasküler invazyon, %3,2 (n=2)'sinde sürrenal metastazı saptandı. %41,9 (n=26) olgunun takip incelemelerinde tümörde anlamlı büyüme saptandı. HSK'lı olguların MRG özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hepatosellüler karsinomlu olguların manyetik rezonans görüntüleme özellikleri

Görüntüleme Özellikleri	Hasta Sayısı (%)
Sayı	
Soliter	30 (%48,4)
Multifokal	24 (%38,7)
Diffüz-infiltratif	8 (%12,9)
Boyut (cm) (ort±std. sapma)(dağılım)	47,9±27,8 (13-133)
Asit	27 (%43,5)
Yağ	7 (%11,3)
Hemoraji	19 (%30,6)
Kalsifikasyon	0 (%0)
Nekroz	13 (%21)
Difüzyon	37 (%59,7)
T1 hiperintensite	23 (%37,1)
T2 hiperintensite	51 (%82,3)
Arteriyel fazda kontrastlanma	54 (%87,1)
Yıkanma	55 (%88,7)
Geç faz kapsüler kontrastlanma	53 (%85,5)
LAP	16 (%25,8)
Satellit	8 (%12,9)
Vasküler invazyon	17 (%27,4)
Sürenal metastaz	2 (%3,2)
Takipte büyüme	26 (%41,9)
LI-RADS	
4	11 (%17,7)
5	49 (%79)
Diğer	2 (%3,2)

cm: santimetre, **LAP:** lenfadenopati, **LI-RADS:** Liver Imaging Reporting and Data System **ort:** ortalama, **std:** standart.

T2 hiperintensite, difüzyon kısıtlılığı, arteriyel fazda kontrastlanma, wash out özellikleri kendi aralarında birlikte değerlendirildiğinde toplam bulgu saptama oranları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Dif. Kısıt.: difüzyon kısıtlılığı, **T2 Hiper.:** T2 hiperintensite.

Şekil 4. Hepatosellüler karsinomlu olgularda manyetik rezonans görüntüleme özelliklerinin tek başına ve/veya birlikte bulunma oranları

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme Ölçümleri

Hepatosellüler karsinomlu olgularda lezyonlardan yapılan ölçümlerde DAG ve DTG'deki ADC değerleri ve FA değerleri sırasıyla $0,94 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=45), $1,04 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=62), $0,46 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=62) saptanmıştır. HSK'lı olgularda parankimden yapılan ölçümlerde DAG ve DTG'deki ADC değerleri ve FA değerleri sırasıyla $1,05 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=40), $1,13 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=54), $0,39 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=54) saptanmıştır. Sirozlu olgularda parankimden yapılan ölçümlerde DAG ve DTG'deki ADC değerleri ve FA değerleri sırasıyla $1,05 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=56), $1,18 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=56), $0,40 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=56) saptanmıştır. Sağlıklı olgularda parankimden yapılan ölçümlerde DAG ve DTG'deki ADC değerleri ve FA değerleri sırasıyla $1,06 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=52), $1,14 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=52), $0,40 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n=52) saptanmıştır. HSK'lı olgular, sirotik olgular ve sağlıklı gruptaki olgularda yapılan DAG ve DTG'ye ait ADC ve FA ölçümlerinin ortalama değerleri, standart sapma değeri ve ölçüm sayısı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve DTG’de ölçüm parametrelerinin HSK tanısındaki değerini incelemek için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. HSK’lı olgular, sirotik olgular ve sağlıklı gruptaki olgularda, gruplar arasında ROC eğrileri oluşturulmuştur. ADC ve FA değerleri için cut-off, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), odds oranı (OR) ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplanmıştır (Tablo 8 ve 9).

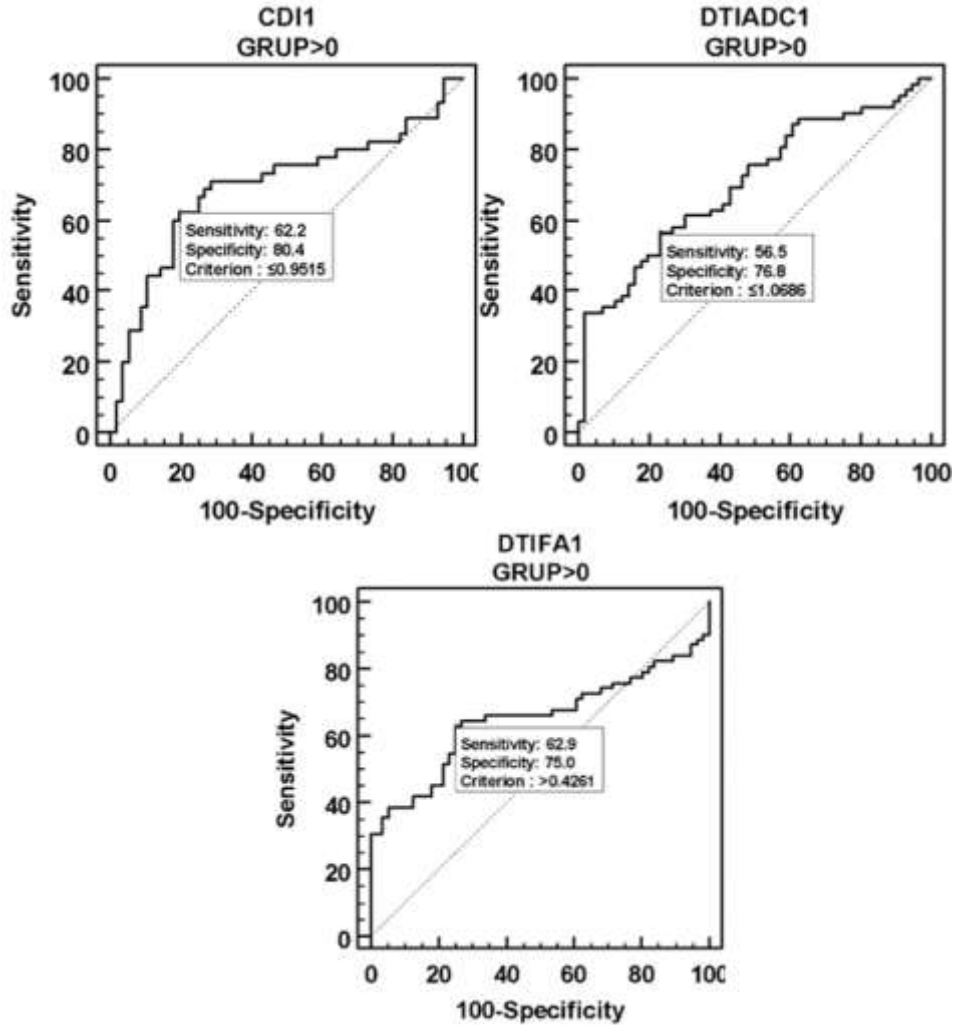
Tablo 7. Olguların difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	Konvansiyonel DAG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		DTG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		DTG (FA)	
	n	Ortalama ± SD	n	Ortalama ± SD	n	Ortalama ± SD
HSK lezyon	n:45	0,9415±0,1750	n:62	1,0351±0,2153	n:62	0,4638±0,1440
HSK parankim	n:40	1,0450±0,1387	n:54	1,1326±0,1426	n:54	0,3933±0,0783
Siroz	n:56	1,0503±0,1475	n:56	1,1814±0,0254	n:56	0,4011±0,0679
Sağlıklı	n:52	1,0642±0,1836	n:52	1,1399±0,1331	n:52	0,3983±0,0719

DAG: difüzyon ağırlıklı görüntüleme, **DTG:** difüzyon tensör görüntüleme, **ADC:** apparent diffusion coefficient, **FA:** Fraksiyonel Anizotropi, **n:** sayı, **mm²/s:** milimetre kare/saniye, **HSK:** hepatosellüler karsinom.

Hepatosellüler karsinomlu ve Sirozlu Olguların Karşılaştırılması

Hepatosellüler karsinomlu olguların lezyon ölçümleri ile sirotik hasta grubundaki parankim ölçümlerinin karşılaştırıldığı ROC eğrisi analizinde; HSK’lı olgularda DAG ve DTG’deki ADC değerleri sirozlu olgulara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p: 0.0005, p<0.0001). HSK’lı olgularda FA değerleri sirozlu olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p: 0.0043). HSK ve sirotik parankimi ayıran cut-off değeri DAG ve DTG’deki ADC değerleri için sırasıyla $0,95 \times 10^{-3}$ mm²/s ve $1,07 \times 10^{-3}$ mm²/s, FA değeri için ise 0.43 olarak hesaplanmıştır. Sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla DAG için %62.2 ve %80.4, DTG için %56.5 ve %76.8, FA için %62.9 ve %75 olarak hesaplanmıştır. Pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) sırasıyla DAG için %71.8 ve %72.6, DTG için %72.9 ve %61.4, FA için %73.6 ve %64.6 olarak hesaplanmıştır (Şekil 5, Tablo 8).



CD11: konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme verileri, **DTIADC1**: difüzyon tensör görüntüleme verileri, **DTIFA1**: difüzyon tensör görüntülemede fraksiyonel anizotropi değerleri.

Şekil 5. Hepatosellüler karsinomlu ve sirozlu olguların karşılaştırıldığı receiver operating characteric eğrisi analizi

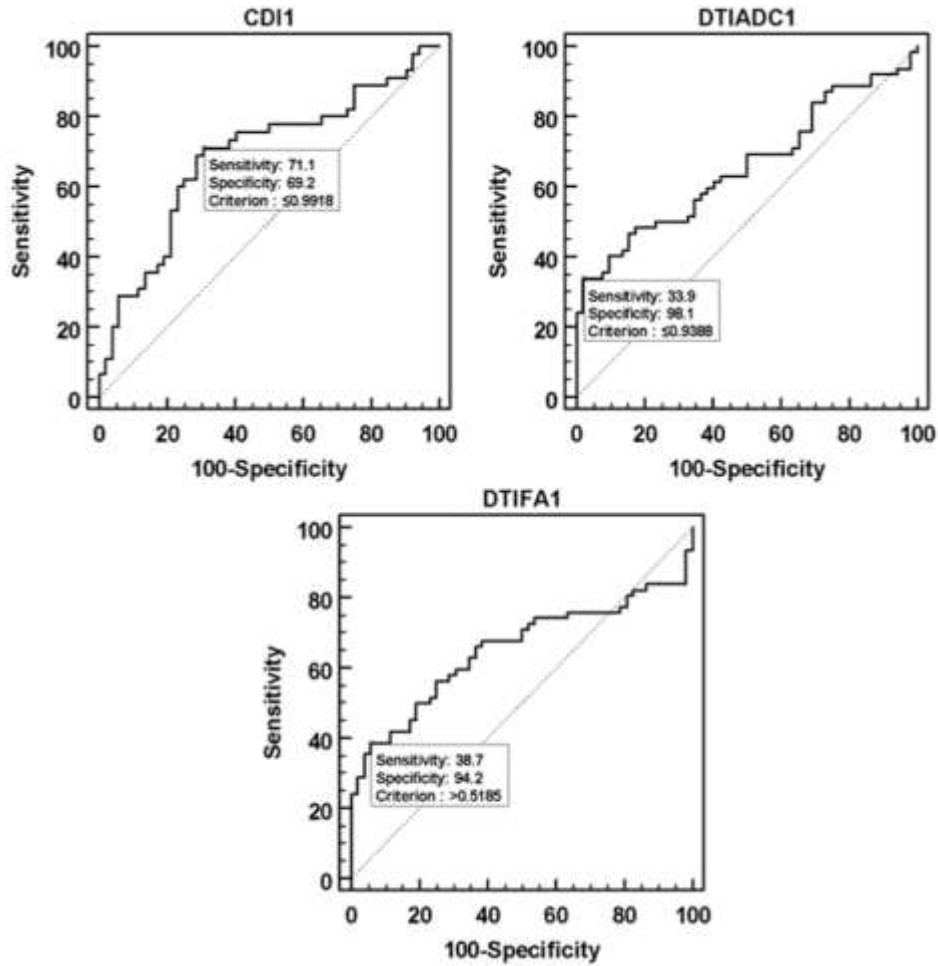
Tablo 8. Hepatosellüler karsinomlu ve sirozlu olguların karşılaştırıldığı receiver operating characteric eğrisi analizi sonuçları

	Konvansiyonel DAG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	DTG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	DTG (FA)
Cut-off	≤0.9515	≤1.0686	>0.4261
AUC	0.696	0.702	0.649
p	0.0005	<0.0001	0.0043
Sensitivite (%)	62.2	56.5	62.9
Spesifite (%)	80.4	76.8	75.0
PPV (%)	71.8	72.9	73.6
NPV (%)	72.6	61.4	64.6
Doğruluk (%)	73.3	66.1	68.6
OR (95% GA)	6.76 (2.75-16.39)	4.29 (1.93-9.52)	5.08 (2.30-11.26)

mm²/s: milimetre kare/saniye, **AUC**: eğri altında kalan alan, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, **PPV**: pozitif prediktif değer, **NPV**: negatif prediktif değer, **OR**: odds oranı, **GA**: güven aralığı.

Hepatosellüler Karsinomlu ve Sağlıklı Olguların Karşılaştırılması

Hepatosellüler karsinomlu olguların lezyon ölçümleri ile sağlıklı olgu grubundaki parankim ölçümlerinin karşılaştırıldığı ROC eğrisi analizinde; HSK'lı olgularda DAG ve DTG'deki ADC değerleri sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p: 0.0007$, $p<0.0021$). HSK'lı olgularda FA değerleri sağlıklı olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p: 0.0035$). HSK ve sağlıklı parankimi ayıran cut-off değeri DAG ve DTG'deki ADC değerleri için sırasıyla $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $0,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, FA değeri için ise 0.52 olarak hesaplanmıştır. Sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla DAG için %71.1 ve %69.2, DTG için %33.9 ve %98.1, FA için %38.7 ve %94.2 olarak hesaplanmıştır. Pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) sırasıyla DAG için %66.7 ve %73.5, DTG için %95.5 ve %55.4, FA için %38.7 ve %94.2 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6, Tablo 9).



Şekil 6. Hepatosellüler karsinomlu ve sağlıklı olguların karşılaştırıldığı receiver operating characteric eğrisi analizi

Tablo 9. Hepatosellüler karsinomlu ve sağlıklı olguların karşılaştırıldığı receiver operating characteric eğrisi analizi sonuçları

	Konvansiyonel DAG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm²/s)	DTG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm²/s)	DTG (FA)
Cut-off	≤ 0.9918	≤ 0.9388	> 0.5185
AUC	0.688	0.656	0.653
p	0.0007	< 0.0021	0.0035
Sensitivite (%)	71.1	33.9	38.7
Spesifite (%)	69.2	98.1	94.2
PPV (%)	66.7	95.5	88.9
NPV (%)	73.5	55.4	56.3
Doğruluk (%)	70.1	63.2	64
OR (95% GA)	5.54 (2.31-13.26)	26.12 (3.37-202.47)	10.32 (2.89-36.84)

mm²/s: milimetre kare/saniye, **AUC**: eğri altında kalan alan, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, **PPV**: pozitif prediktif değer, **NPV**: negatif prediktif değer, **OR**: odds oranı, **GA**: güven aralığı.

Hepatosellüler Karsinomlu Olguların Lezyon Ölçümleri ile Lezyon Dışı Parankim Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Hepatosellüler karsinomlu olguların lezyon ölçümleri ile lezyon dışı parankim ölçümlerini karşılaştırmak amacıyla bağımlı örneklem t-testi uygulandı. HSK'lı olguların lezyon ölçümleri ile parankim ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; söz konusu ortalamaların anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (Konvansiyonel DAG, DTG ve FA değerleri için sırasıyla $p: 0.022$, $p < 0.009$, $p: 0.005$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hepatosellüler karsinomlu olguların lezyon ölçümleri ile lezyon dışı parankim ölçümlerinin karşılaştırılması

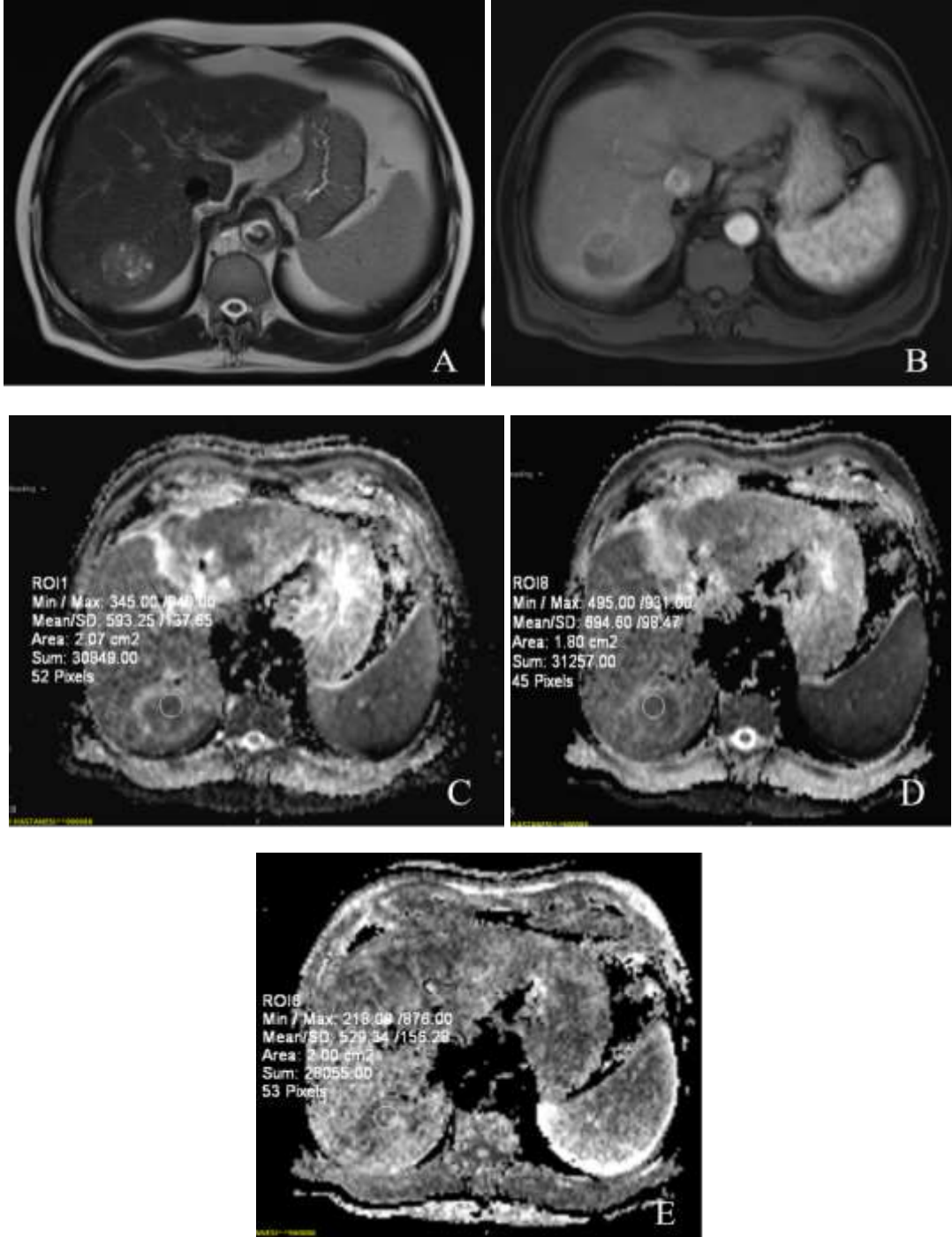
		n	Ortalama	Std. Sapma	p
Konvansiyonel DAG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm²/s)	HSK	37	0,96	0,16	0.022
	HSK'lı Parankim	37	1,04	0,14	
DTG (ADC) ($\times 10^{-3}$ mm²/s)	HSK	54	1,05	0,22	0.009
	HSK'lı Parankim	54	1,13	0,14	
DTG (FA)	HSK	54	0,45	0,14	0.005
	HSK'lı Parankim	54	0,39	0,08	

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, **DTG**: Difüzyon Tensör Görüntüleme, **ADC**: Görünür Difüzyon Katsayısı, **FA**: Fraksiyonel Anizotropi, **n**: sayı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, **mm²/s**: milimetre kare/saniye, **Std**: standart.

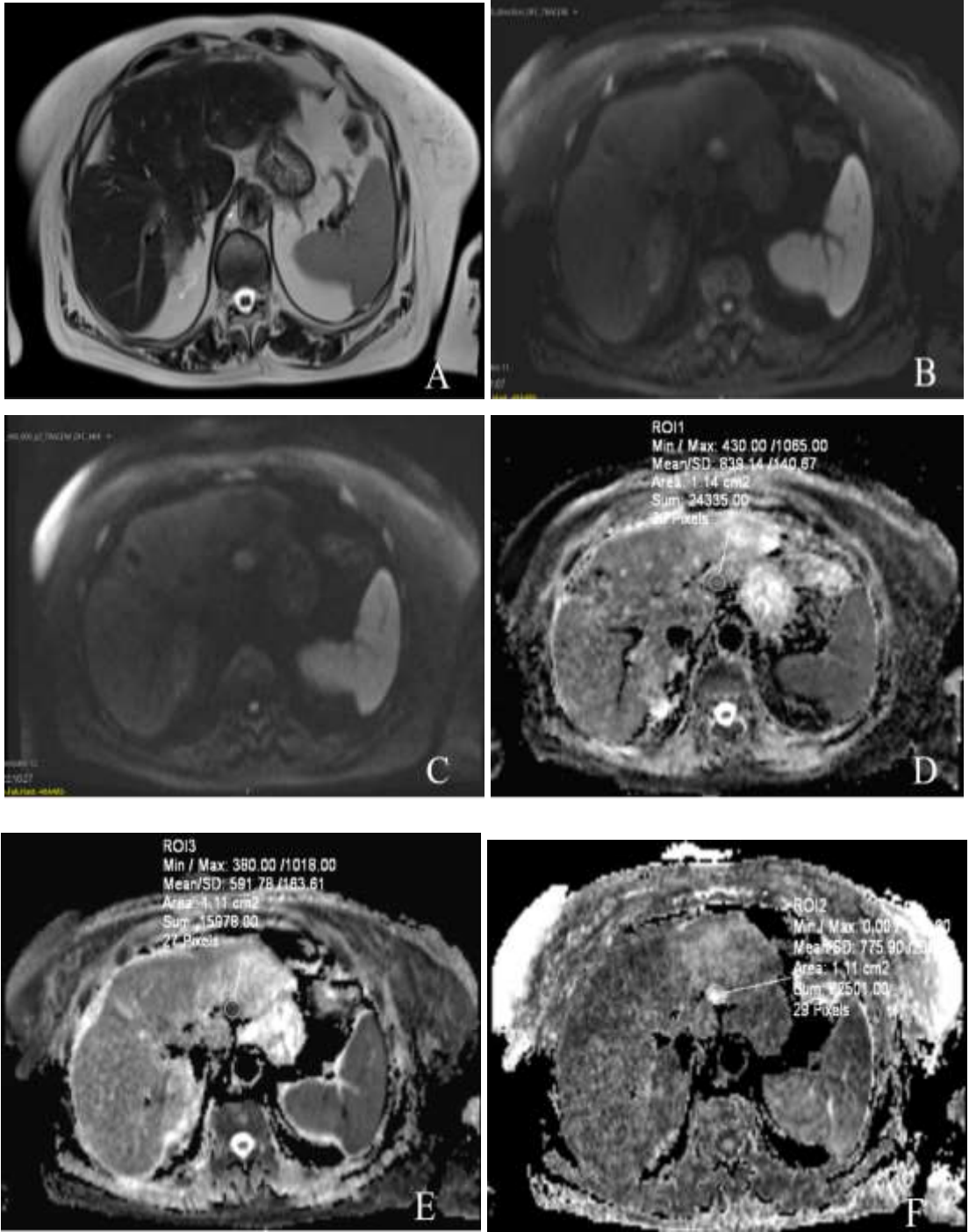
Sirotik ve Sağlıklı Olguların Karşılaştırılması

Sirotik olguların parankim ölçümleri ile sağlıklı grubun parankim ölçümleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Konvansiyonel DAG, DTG ve FA değerleri için sırasıyla $p: 0.904$, $p: 0.469$, $p: 0.995$).

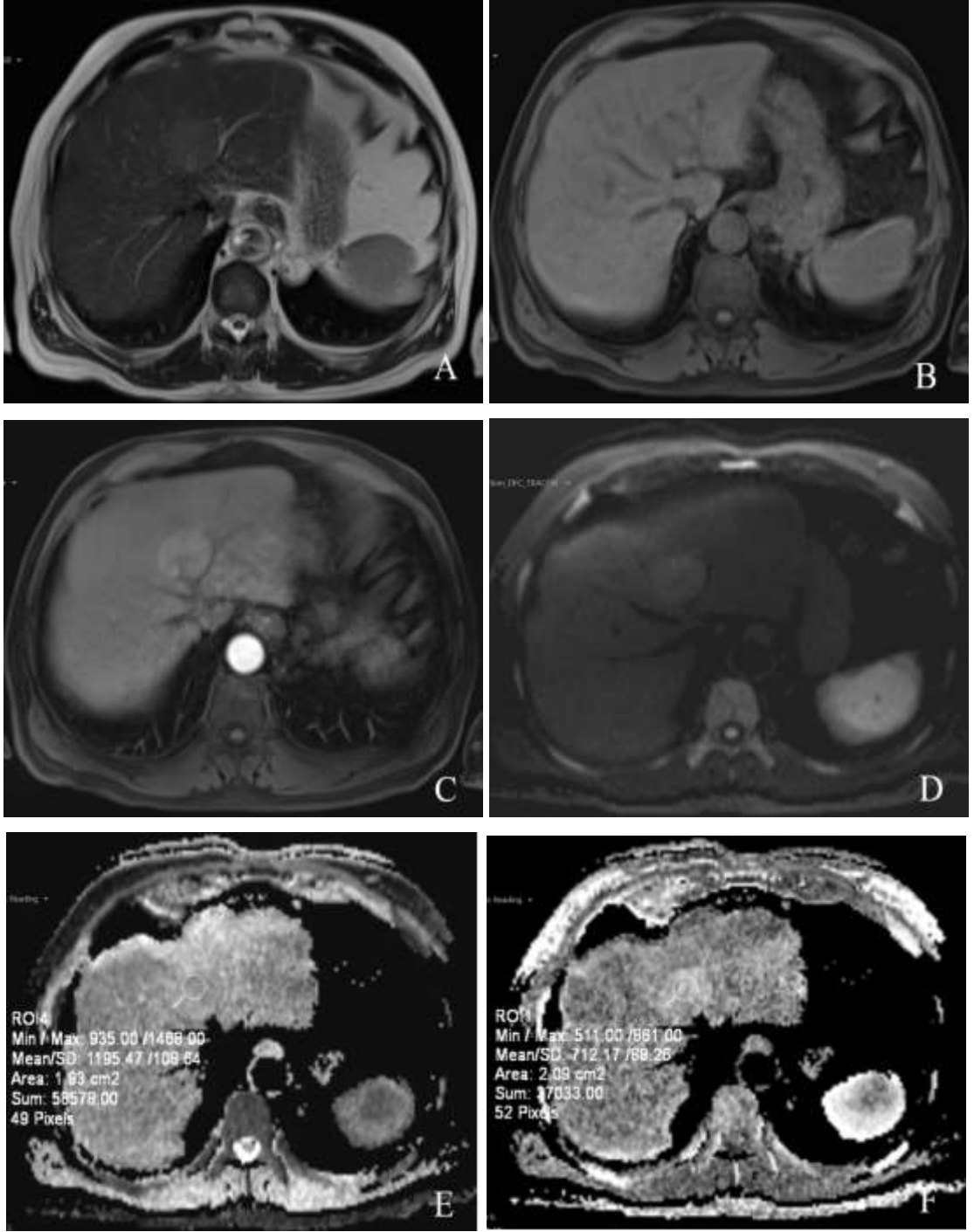
Çalışmamıza dahil ettiğimiz lezyonlara ait manyetik rezonans görüntüleri ile DAG ve DTG ölçümleri Şekil 7, 8, 9, 10 ve 11'de gösterilmiştir.



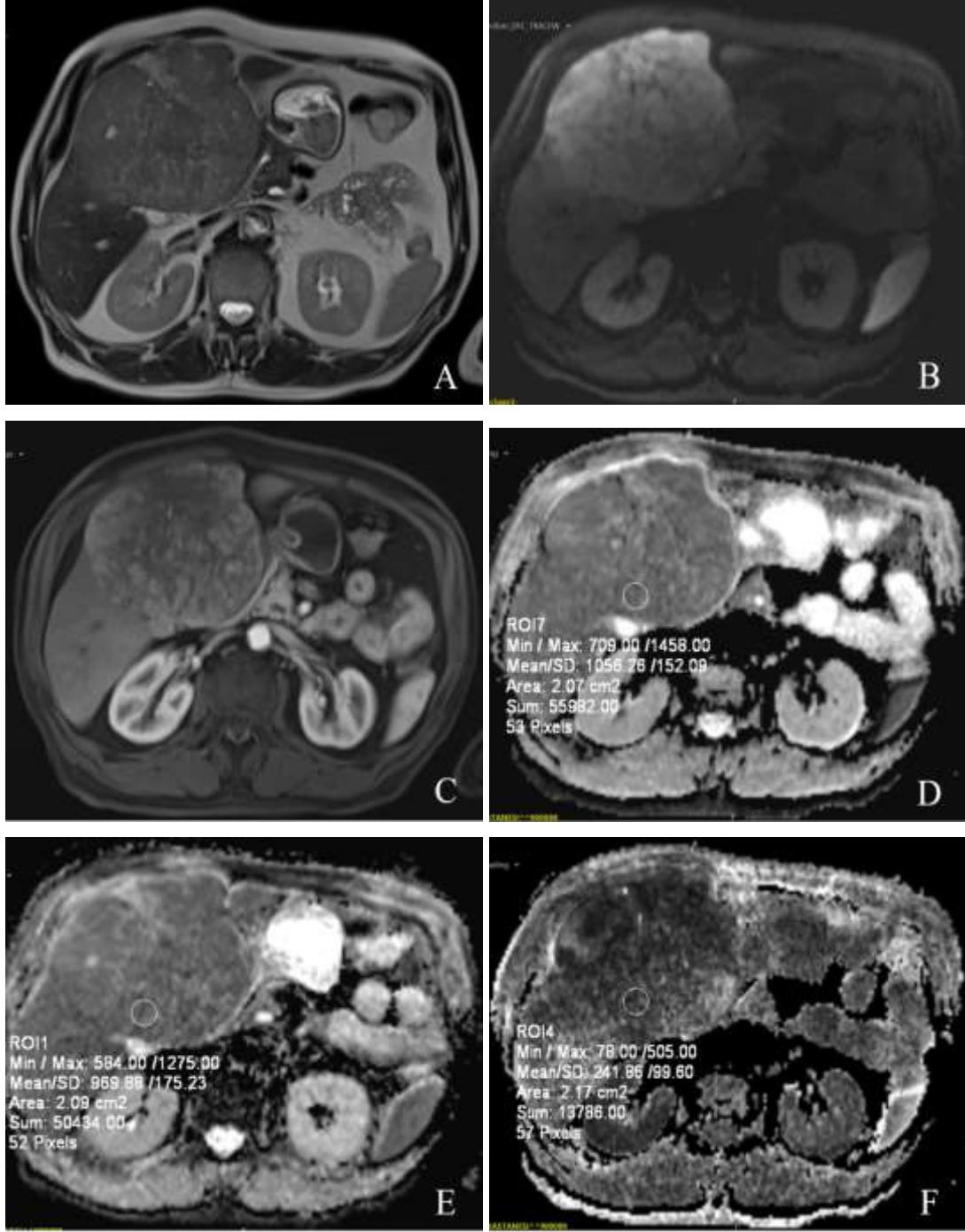
Şekil 7. 61 yaşında erkek olguda, HBV enfeksiyonu ve etanol kullanım öyküsü bulunmaktadır. A) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü karaciğer sağ lob posteriorda parankime göre hiperintens kitle lezyon görülüyor. B) Lezyon arteryel fazda kontrast tutulumu göstermektedir. C) DAG; b-800, ort ADC: 0,59 x 10 mm²/sn. D) DTG ADC b-800 ort ADC: 0,69 x 10 mm²/sn E) DTG FA; 0,52934.



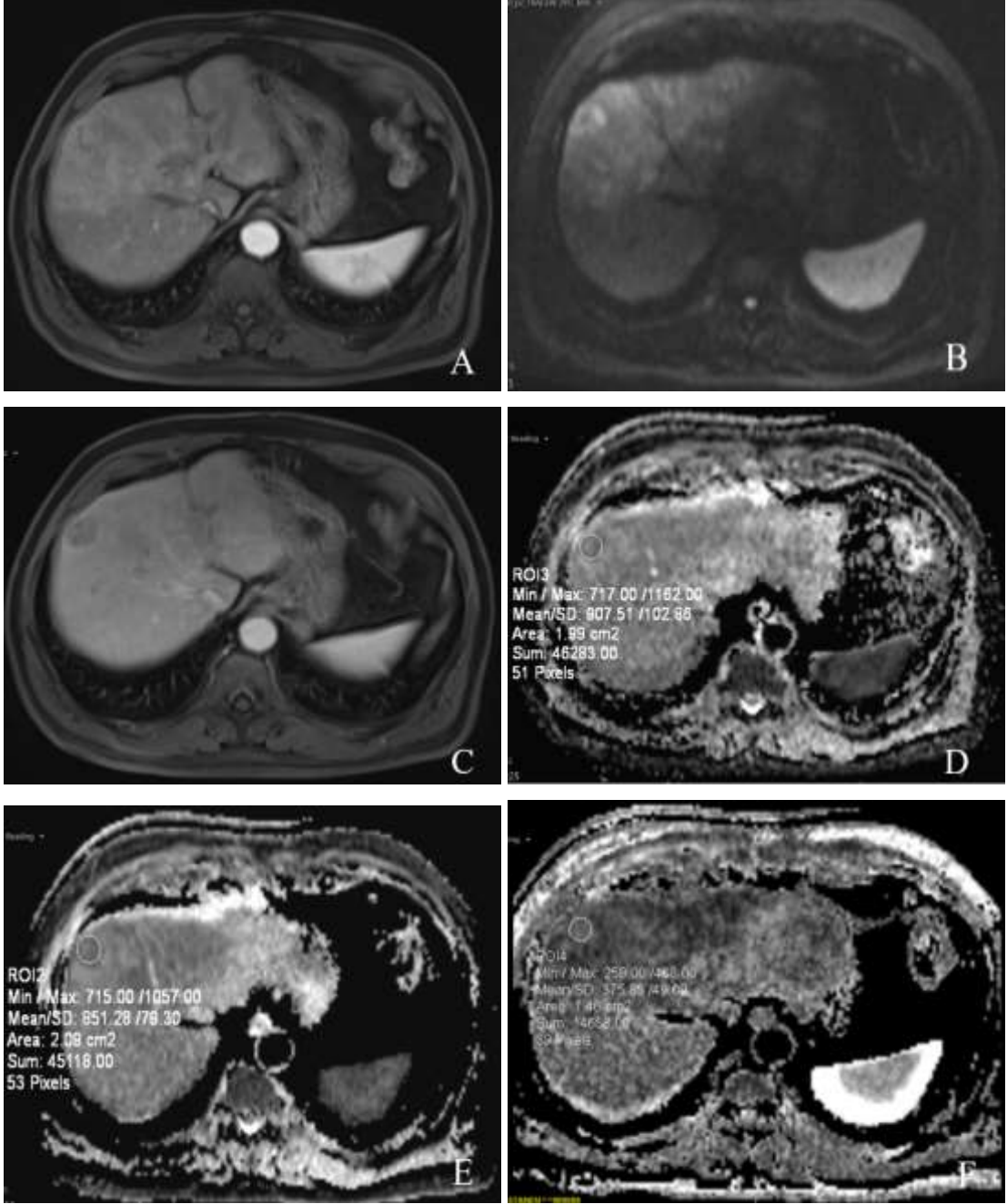
Şekil 8. 74 yaşında kadın olguda, HBV enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. A) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü karaciğer sol lob yerleşimli parankime göre hiperintens kitle lezyon görülüyor. B) Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüde lezyon hiperintens karakterdedir. C) Difüzyon tensöre ait görüntüde lezyon hiperintens karakterdedir. C) DAG; b-800, ort ADC: $0,84 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. D) DTG ADC b-800 ort ADC: $0,59 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$ E) DTG FA; $0,7759$.



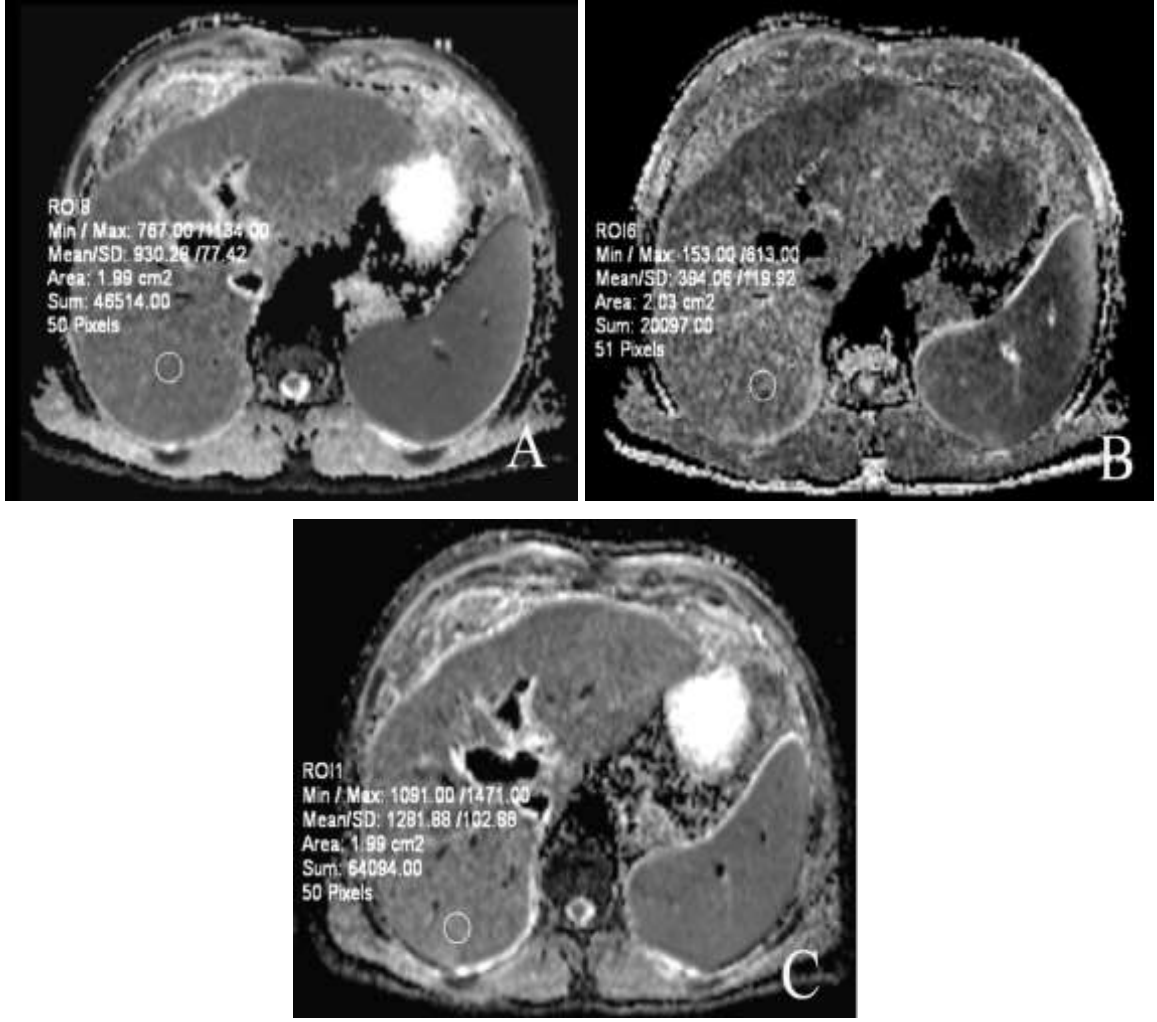
Şekil 9. 67 yaşında erkek olguda, HBV enfeksiyonuna bağlı siroz öyküsü bulunmaktadır. A) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü karaciğer sağ lob yerleşimli parankime göre hiperintens kitle lezyon görülüyor. B) Kontrast öncesi T1 yağ baskılı görüntüde lezyon parankime göre hipointens. C) Arteriyel fazda lezyonda kontrastlanma görülüyor. D) Difüzyon tensöre ait görüntüde lezyon hiperintens karakterdedir. D) DTG; b-800, ort. ADC: $1,2 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. E) DTG FA; 0,71217.



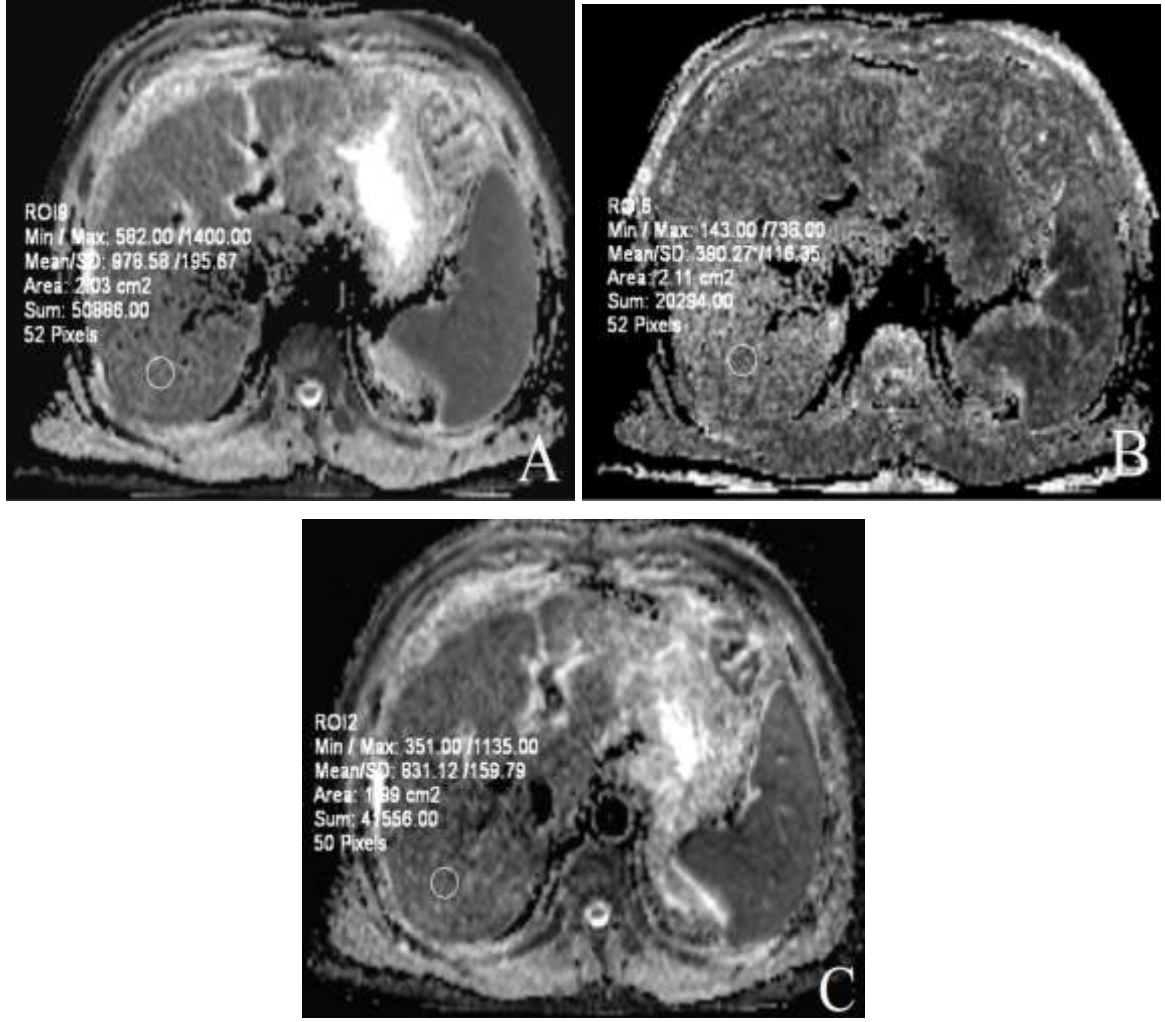
Şekil 10. 69 yaşında erkek olguda, etanol kullanımı öyküsü bulunmaktadır. A) Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü karaciğer sağ lob yerleşimli parankime göre hiperintens kitle lezyon görülüyor. B) Difüzyon tensöre ait görüntüde lezyon hiperintens karakterdedir. C) Arteriyel fazda kontrastlı T1 yağ baskılı görüntüde lezyon parankime göre heterojen artmış kontrastlanma göstermektedir. D) DTG; b-800, ort. ADC: $1,06 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. E) DAG; b-800, ort ADC: $0,97 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. F) DTG FA; 0,24186.



Şekil 11. 65 yaşında erkek olguda, HBV enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. A) Lezyon arteryel fazda kontrastlı T1 yağ baskılı görüntüde lezyon parankime göre artmış kontrastlanma göstermektedir. B) Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüde lezyon hiperintens karakterdedir. C) Portal venöz fazda T1 yağ baskılı görüntüde lezyonda wash-out izlenmektedir. D) DAG; b-800, ort. ADC: $0,91 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. E) DTG; b-800, ort ADC: $0,85 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. F) DTG FA; $0,37585$.



Şekil 12. HBV enfeksiyonuna bağlı siroz öyküsü bulunan 42 yaşında erkek olguda parankim ölçümleri gösterilmiştir. A) DTG; b-800, ort. ADC: $0,93 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. B) DTG FA; $0,39406$. C) DAG; b-800, ort. ADC: $1,29 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$.



Şekil 13. HBV enfeksiyonuna bağlı siroz öyküsü bulunan 58 yaşında erkek olguda parankim ölçümleri gösterilmiştir. A) DTG; b-800, ort. ADC: $0,98 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$. B) DTG FA; $0,39027$. C) DAG; b-800, ort. ADC: $0,83 \times 10 \text{ mm}^2/\text{sn}$.

TARTIŞMA

HSK, Dünya Sağlık Ögütü'ne göre en sık görülen beşinci kanser olup kansere bağılı ölümlerinde üçüncü en sık sebebidir. Erkeklerde görülen en sık beşinci, kadınlarda ise yedinci kanser tipidir (24, 25).

AASLD kılavuzuna göre HSK tanısında her hastada biyopsi yapılma gerekliliğı bulunmamaktadır. Biyopsi, tedavi kararını değıştirme potansiyeli bulunan durumlarda önerilmektedir. Bununla birlikte biyopsinin kanama, tümör ekilmesi gibi riskleri bulunur. Biyopsi sonrası tümör ekilme prevalansının %2,7 olduğı gösterilmiştir (85). Ayrıca tümörün uygun komponentinden yapılmayan örnekleme negatif biyopsi sonucu oluşturabilir. Bu nedenlerden ötürü non-invazif bir yöntem olan radyolojik görüntüleme HSK tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Bu radyolojik görüntüleme yöntemlerinden MRG, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile HSK'nın saptanması ve karakterizasyonunda önemli rol oynar. İlk olarak Mart 2011'de geliştirilen LI-RADS ile karaciğer görüntüleme terminolojisi, tekniğı, yorumu, raporlaması ve veri toplanması standardize edilerek biyopsiye gerek kalmadan HSK tanısı yüksek doğruluk oranıyla konabilmektedir.

Normal karaciğer parankiminde DAG ile elde edilen ADC değerleri $0,69-2,28 \times 10^{-3}$ mm²/s arasında değişmektedir (111, 146, 158, 178, 196-200) (Tablo 11) . Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında DAG'nin kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kist, hemanjiyom, metastaz gibi fokal karaciğer lezyonları tek tek veya benign-malign şekilde gruplandırılarak ADC değerleri karşılaştırılmıştır. Literatürde HSK olgularında 1.5 T MRG ünitelerindeki ADC değerleri $0,81-1,54 \times 10^{-3}$ mm²/s arasında değişmektedir (Tablo 8). Malign lezyonlar ile benign lezyonları ayrıca çeşitli cut off değerleri bildirilmiştir. Kist ve

hemanjiyom olgularında malign lezyonlara göre daha yüksek ADC değerleri bildirilmiştir (111, 156, 197, 201-210).

Hepatoseller karsinomlu olgularda ADC değerleri ile histopatolojik grade arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında histolojik grade ile ADC arasında ilişki saptanmazken (210, 211), bazı çalışmalarda az diferansiye HSK'lardaki ADC değerleri iyi ve/veya orta derecede diferansiye HSK'lara göre daha düşük ADC değerleri göstermiştir (212-215). Taouli ve ark. tarafından yapılan çalışmada ADC değeri $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlendiğinde %84 sensitivite, %89 duyarlılıkla benign ve malign lezyonların ayrılabilirdiği bildirilmiştir (111). HSK'lı olgularda lokorejyonel ve tedaviye cevabı temsil eden nekrotik değişikliklere bağlı ADC değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (153, 193, 216, 217).

Tablo 11. Sağlıklı Karaciğer Parankiminde Apparent Diffusion Coefficient Değerleri

Çalışma	Hasta Sayısı	b Değeri (s/mm ²)	KC ADC Değeri (x10 ⁻³ mm ² /s)
Namimoto ve ark.(197)	51	30-1200	0,69
Chen ve ark.(200)	20	0-500	1,67
Miller ve ark. (156)	112	0-500	1,53 ± 0,22
Taouli ve ark. (111)	14	400-500	1,83 - 1,51
Li ve ark. (178)*	18	100-300-500-800	1,52
Girometti ve ark. (158)*	24	0-400-800	1,33-1,48
Dale ve ark. (146)	16	0-800	1,28-1,45
Müller ve ark. (198)	10	328-454	1,39 ± 0,16
Yamada ve ark. (199)	78	30-300-900-1100	0,87 ± 0,26
Ichikawa ve ark. (196)	46	<55	2,28 ± 1,23
Tosun ve ark. (177)*	34	0-1000	1,08 ± 0,18
Kim ve ark.(205)	54	0-850	1,02 ± 0,25

*: Bu çalışma 3 tesla manyetik rezonans görüntüleme ünitesinde gerçekleştirilmiştir. **KC**: karaciğer, **mm²/s**: milimetrekare/saniye, **s/mm²**: saniye/milimetrekare, **ADC**: apparent diffusion coefficient, **ark.:** arkadaşları.

Tablo 12. Hepatosellüler Kanserde Apparent Diffusion Coefficient Değerleri

Çalışma	Hasta Sayısı	b Değeri (s/mm²)	HSK ADC Değeri (x10⁻³ mm²/s)
Nasu ve ark. (210)	125	0-500	1.43 ± 0.32
Chen ve ark. (200)	20	0-500	1,56
Miller ve ark. (156)	112	0-500	1,54 ± 0,44
Taouli ve ark. (111)	9	400-500	1,33-1,39
Nishie ve ark. (212)	85	500-1000	0,76-1,21
Kim ve ark. (218)	240	0-800	1,18-1,40
Le Moigne ve ark. (219)	63	50-400-800	0,99-1,05
Choi ve ark.* (220)	18	0-200-400-800	1,08-1,16
Piana ve ark. (221)	74	500	1,21
Schraml ve ark.(193)	10	50-400-1000	1,14
Levin ve ark. (216)	10	0-200-400-800	1,27-1,44
Li ve ark.* (178)	18	100-300-500-800	1,38
Kamel ve ark. (154)	24	50-750	1,86
Rhee ve ark. (195)	20	0-500	1,64
Muhi ve ark. (222)	98	500-1000	0,81
Demir ve ark. (201)	4	0-1000	0.90 ± 0,10
Holzapfel ve ark. (209)	17	50-300-600	1,12 ± 0,28
Bruegel ve ark. (207)	11	50-300-600	1,05 ± 0,09
Gourtsoyianni ve ark. (204)	2	0-50-500-1000	1,38
Kandpal ve ark. (208)	12	0-500	1,22-1,27
Goshima ve ark. (202)	21	100-200-400-800	1,08-1,79
Parikh ve ark. (137)	77	0-50-500	1.31 ± 0,33

*: Bu çalışma 3 tesla manyetik rezonans görüntüleme ünitesinde gerçekleştirilmiştir. **KC**: karaciğer, **mm²/s**: milimetrekare/saniye, **s/mm²**: saniye/milimetrekare, **ADC**: apparent diffusion coefficient, **ark.**: arkadaşları.

Literatürdeki çalışmalar DAG’de ölçülen ADC değerlerinin fokal hepatik lezyonları karakterize etmek için kullanılabileceğini göstermiştir (111, 197, 206, 207). Bununla birlikte fokal nodüler hiperplazi, hepatosellüler adenom gibi benign lezyonların ADC değerleri, HSK ve diğer malign lezyonların ADC değerleri ile çakışabilmektedir (155, 156). Kistik nekrotik komponentli malign tümörler kısıtlanmış difüzyon göstermeyebilir (125). Bu nedenle DAG’nin diğer sekanslarla birlikte yorumlanması önem taşımaktadır (157).Yüksek b değerleri kullanılarak gerçekleştirilen incelemeler görsel olarak solid ve kistik lezyonları ayırt etmede yardımcıdır. DAG, malign lezyonların farklı bileşenlerini de (kistik ve/veya nekrotik ve solid bileşenler) ayırt etmede yararlıdır (137, 149). Literatürde HSK’lı olgularda ADC değerlerinin bildirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (111, 137, 154, 156, 178, 193, 195, 201, 202, 204, 207, 209, 210, 212, 216, 218-222) (Tablo 12). Bizim çalışmamızda elde edilen veriler HSK’ya ait ADC değerlerinin sirotik parankime, sağlıklı parankime ve tümör dışı

parankime göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu göstermekte olup literatür ile uyumludur.

Taouli ve ark. tarafından yapılan çalışmada sirotik parankimdeki ADC değerlerinin sağlıklı parankime göre düşük bulunmuştur. Anizotropi hesaplaması yapılmayan çalışmada karaciğer fibrozisi ve enflamasyonunu belirlemede DAG'deki ADC ölçümlerinin DTG'ye göre daha iyi sonuçlar verdiği öne sürülmüştür (163). Müller ve ark. (198), Nimamoto ve ark. (197), Ichikawa ve ark. (196), Kim ve ark. (205) tarafından yapılan çalışmalarda da sirotik parankimdeki ADC değerlerinin sağlıklı parankime göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak fibrotik parankimde su difüzyonunun sınırlı olması belirtilmiştir. Bununla birlikte üstüste binen değerler de olduğu bildirilmiştir (111). Bizim çalışmamızda sağlıklı karaciğer ile sirotik karaciğer parankimi arasındaki ölçümlerde farklılık saptanmadı. Bu sonucun sirotik olguların heterojen bir grup olmasına bağlamaktayız. Fibrozis derecesi yüksek olgularda yapılacak çalışmalarda ADC değerlerinin daha düşük olabileceğini düşünmekteyiz.

FA, klinik pratikte DTG'den türetilen en yaygın kullanılan parametredir. Anizotropinin derecesini karakterize eder (167). Sugita ve ark. tarafından yapılan çalışmada malign lezyonlardaki hücrelerin yoğun bir şekilde birarada bulunduğu belirtilmiştir (223). Kinoshita ve ark. tarafından malign beyin tümörlerinde yapılan çalışmada fraksiyonel anizotropi ile tümör hücre yoğunluğu arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Daha yüksek FA değerine sahip tümörlerin daha yüksek hücre yoğunluğuna sahip olduğu ve yüksek ki-67 endeksine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu korelasyonun nedeni ilgili net bir açıklama veya teori öne sürülememiştir (224).

Karaciğerde DTG ile ilgili literatürde sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (111, 163, 171, 173, 176-178, 190, 225). Taouli ve ark. tarafından yapılan (111) çalışmada sağlıklı ve sirotik karaciğer parankimi ile fokal hepatik lezyonlarda difüzyonun izotropik karakterde olduğu saptanmıştır. Karaciğerde, beyin ve böbreğin aksine, muhtemelen rastgele organize yapısı nedeniyle karaciğerin izotropik bir difüzyon paternine sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada malign lezyonların benign lezyonlara ve parankim değerlerine göre daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Taouli ve ark. tarafından yapılan çalışmada FA değerleri belirtilmemiştir. Çalışmanın çok az sayıda hasta ile gerçekleştirilmesi bu sonuçları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda da HSK'lı olgularda ADC değerleri anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda bu çalışmayla uyumsuz olarak sağlıklı ve sirotik

karaciğer parankimi ile HSK lezyonlarında FA değerlerini orta dereceli anizotropi ile uyumlu olarak saptadık (sırasıyla 0,3983, 0,4011, 0,4638).

Ertürk ve ark. tarafından yapılan karaciğerde metastaz, hemanjiyom ve kistleri DTG özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada (173) malign lezyonların (metastazların) benign lezyonlardan (hemanjiyom ve kistlerden) daha anizotropik yapıya sahip olduğunu bildirmişlerdir. FA'nın karaciğer lezyonlarının tanısal aşamasında kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Kistlerin yüksek FA değerlerine sahip olduğu metastazların düşük FA değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca FA değerlerinin hemanjiyomları ve kistleri ayırt etmede ADC değerlerine göre daha üstün bir performans gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada HSK ve parankim özellikleri değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda HSK'daki FA değerleri HSK dışı parankime, sağlıklı ve sirotik parankime göre daha yüksek bulunmuş olup bu çalışmanın hipoteziyle uyumlu bulunmuştur.

Girometti ve ark. tarafından 3T MRG ünitesi kullanılarak yapılan çalışmada sağlıklı ve sirotik karaciğer parankimi izotropik difüzyon göstermektedir (158). Sirotik parankimde sağlıklı parankime göre daha düşük ADC değerleri saptanmıştır. Bu çalışma örneklem (12 hasta-12 kontrol grubu) oldukça az olup FA değerleri belirtilmemiştir.

Tosun ve ark. tarafından 3T MRG ünitesinde, b: 0-1000 s/mm² değerinde, 37 sirotik ve 34 sağlıklı olguda yaptıkları çalışmada sağlıklı karaciğer parankimi için FA değeri 0.46 ± 0.06 sirotik olgular için FA değeri 0.48 ± 0.06 saptanmıştır. Sağlıklı karaciğer ile sirotik karaciğerdeki FA değerleri arasında ve karaciğerdeki enflamasyon dereceleri ile FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve farklılık görülmemiştir (177). Bu çalışmada saptanan parankim değerleri bizim çalışmamıza göre farklı manyetik alan gücünde (3T) ve farklı b değerleriyle gerçekleştirilmiş olmakla birlikte çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur.

Li ve ark. tarafından 3T MRG ünitesinde yapılan çalışmada (178) HSK'da DTG ile ilgili sekans optimizasyonu ve DTG bulguları çalışılmıştır. 18 HSK'lı olgu ile yapılan çalışmada FA değerlerinin sağlıklı parankime göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca difüzyon kodlama yön sayısı ve b değerlerinin optimizasyonu ile ilgili öneriler sunulmuştur. 3T MRG ünitesinde gerçekleştirilen bu çalışmada b: 0-300 s/mm² ve difüzyon kodlama yön sayısı 9 olarak belirlendiğinde (Bu değerler optimal değer olarak hesaplanmıştır.), HSK için FA değeri 0.42 ± 0.11 normal parankim değeri ise 0.32 ± 0.10 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, 1.5T MRG ünitesi kullanılarak b: 0-800 s/mm² ve difüzyon kodlama yön sayısı 20 olarak belirlendi. FA değeri HSK için 0,46 ± 0,14, sağlıklı parankim için 0,40 ± 0,07 bulundu. Bu çalışmada saptanan parankim değerleri bizim çalışmamıza göre farklı manyetik

alan gücünde (3T), farklı b değerleriyle ve farklı difüzyon kodlama yön sayısı ile gerçekleştirilmiş olmakla birlikte çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmadaki bulgular da HSK ve parankim değerlerinin orta dereceli anizotropi gösterdiğini belirtmektedir. Çalışmamız daha düşük manyetik alan gücüne sahip (1.5T) MRG ünitesinde gerçekleştirilmiş olmakla birlikte daha yüksek difüzyon kodlama yön sayısı ve daha yüksek b değerleriyle daha doğru difüzyon tensör hesaplaması yapıldığını düşünmekteyiz.

Le Moigne ve ark. tarafından yapılan çalışmada DAG'nin HSK'yı T2 ağırlıklı serilerden daha yüksek bir olasılıkla (%78,8'e karşılık %60,6) hiperintens olarak gösterebildiği belirtilmiştir (105). Bununla birlikte aynı çalışmada lezyonların %32,4'ünde DAG parankim ile izointens olarak saptanmıştır. DAG'nin %9,8 olgunun (82 hastadan 8'inin) tanısını doğru şekilde değiştirdiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da DAG hiperintensitesi oranı %59,7 bulunmuş olup literatürdeki çalışmalarla benzerdir (105, 222). Arteriyel kontrastlanma ve/veya yıkanma özellikleri olguların %95,16'sında bulunmaktayken arteriyel kontrastlanma, yıkanma ve/veya görsel difüzyon kısıtlılığı birlikte değerlendirildiğinde olguların %96,77'si (ilave olarak bir olgu) saptanabilmekteydi. Bu oranlar tanıda kontrastlı incelemenin halen yerini koruduğunu göstermekle birlikte DAG'nin konvansiyonel sekanslara eklenmesinin önemini göstermektedir. HSK'ların DAG'de saptanamama nedeninin düşük yapısal atipi derecesi ve T2 ağırlıklı serilerdeki izo-hipointensiteye bağlı olduğu düşünülmektedir (222). Ayrıca DAG, sirotik zeminde artmış sinyal intensitesi ve heterojenite nedeniyle küçük fokal malign lezyonların görünebilirliğini T2 ağırlıklı serilere göre daha fazla arttırmaktadır (137). Bununla birlikte çalışmamızda sadece T2 hiperintensitesi özelliği baz alındığında olguların %80,3'ü saptanabilmiştir. DAG'de bu oran %59,7 düzeyinde kalmıştır. T2 hiperintensi ve/veya difüzyon kısıtlılığı birlikte değerlendirildiğinde ise bu oran %88,7'ye (ilave olarak dört olgu) yükselmektedir. DAG'nin konvansiyonel MRG'ye eklenmesinin küçük HSK'ların saptanma oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda dinamik kontrastlı incelemeye göre alternatif olarak önerilmiştir (144).

Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada (218) Child-Pugh sınıf A'dan C'ye doğru ilerledikçe parankime ait ortalama ADC değerlerinde düşüş olduğu gösterilmiştir. ADC değerleri arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Child Pugh sınıfı ile MELD skorlarındaki artışın HSK'ya ait DAG'deki ADC değerindeki düşüşle zayıf şiddette negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu sonuçta daha agresif seyirli (dolayısıyla klinik olarak daha kötü) olgularda tümör sellüleritesindeki artışın (dolayısıyla ADC değerlerindeki düşüşün) etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Görüntüleme, tedavi sonrası yanıtın değerlendirmesinde de önemli rol oynar. DAG'nin tümör hücrelerindeki ve hücre zarı bütünlüğündeki değişikliklere duyarlılığı nedeniyle kanser hastalarının tedavi izleminde değeri olduğu kanıtlanmıştır (131). Schraml ve ark. tarafından yapılan çalışmada (193) seri DAG uygulanan HSK'lı olgularda sorafenib tedavisi sonrası ADC değerinde erke düşüş ve bunu takip eden ADC artışı saptanmıştır. Rhee ve ark. tarafından yapılan çalışmada TARE sonrası bazal ADC değerlerine göre artış saptanmıştır. Kamel ve ark. tarafından yapılan çalışmada TAKE sonrası bazal ADC değerlerine göre artış saptanmıştır (194). Bizim çalışmamızda da tedavi alan olgularda DAG'ye ait ADC değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. DTG'ye ait ADC ve FA ölçümlerinde ortalama değerler ADC'de daha yüksek FA'da daha düşük ölçülmekle birlikte istatistiksel olarak sınırda anlamlılık izlendi.

Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlar, DTG'nin HSK lezyon tanısında konvansiyonel MRG tekniklerini tamamlayıcı rolü olduğunu göstermektedir. Karaciğerde DTG görüntüleme parametrelerinin HSK'yı, lezyon dışı, sirotik ve normal parankimden ayırımında tanısallık kalitesi değerlendirilmiştir. ROC eğrisi analizlerinde yüksek AUC değerleri, sensitivite ve spesifite değerleri izlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler HSK'da DTG kullanımı ile ilgili öncü rol oynamaktadır. Diğer fokal karaciğer lezyonlarının ve parankimal patolojilerin dahil edildiği daha geniş serilerde yapılacak çalışmalar ile DTG'den elde edilecek kalitatif ve kantitatif verilerin karaciğer görüntülemesine önemli katkılar sağlayacağı düşüncesindeyiz. Literatürde DAG ile ilgili olan veriler ile benzer şekilde DTG ile ilgili az sayıdaki çalışmada da görüntü elde etme ve veri analizi metodolojileri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle, görüntüleme parametrelerinin standardizasyonu için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

HSK olgularında, hasta yönetiminde, tarama, tanı, takip, tedavi süreçlerinde multidisipliner yaklaşım önem taşımaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada multidisipliner yaklaşımın HSK olgularında daha iyi klinik sonuçları sağladığı belirtilmiştir (226). Görüntüleme sistemlerindeki gelişmeler ve yeni tedavi seçenekleri ile birlikte hasta bazlı ve multidisipliner yaklaşım sağkalımda artış sağlayacaktır. Standart DAG ve DTG'nin görüntüleme protokollerine eklenmesiyle özellikle karaciğer parankim hastalıklarının ve kanserin tespit, tanı, izlem ve tedavisinde batın görüntülemenin diagnostik gücü artacaktır.

SONUÇLAR

HSK'lı olguların lezyon ve parankim ölçümlerini sirotik ve sağlıklı olguların parankimlerinde yaptığımız ölçümler ile karşılaştırarak HSK tanısal ayırımında MRG'de DAG ve DTG'nin katkısını, olguların lezyon özellikleri ve sosyodemografik özellikleriyle birlikte değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda varılan sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. HSK, yaşlılarda ve erkek hastalarda daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı 3.7 bulunmuştur.
2. HSK lezyonu saptanan grupta ve sirotik grupta etyolojide ile en sık HBV bulunmuştur [Sırasıyla %59,7 (n=37) ve %53,6 (n=30)].
3. HSK'lı olguların lezyon ölçümleri ile sağlıklı olgu grubundaki parankim ölçümleri karşılaştırıldığında HSK'lı olgularda DAG ve DTG'deki ADC değerleri sirozlu olgulara göre anlamlı derecede düşük (sırasıyla p: 0.0007, p<0.0021), FA değerleri sirozlu olgulara göre anlamlı derecede yüksek (p: 0.0035) saptanmıştır.
4. HSK ve sağlıklı parankimi ayıran cut-off değeri DAG ve DTG'deki ADC değerleri için sırasıyla $0,99 \times 10^{-3}$ mm²/s ve $0,94 \times 10^{-3}$ mm²/s, FA değeri için ise 0.52 olarak alındığında sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla DAG için %71.1 ve %69.2, DTG için %33.9 ve %98.1, FA için %38.7 ve %94.2 olarak hesaplanmıştır.
5. HSK'lı olguların lezyon ölçümleri ile sirozlu olgu grubundaki parankim ölçümleri karşılaştırıldığında HSK'lı olgularda DAG ve DTG'deki ADC değerleri sirozlu olgulara göre anlamlı derecede düşük (sırasıyla p: 0.0005, p<0.0001), FA değerleri sirozlu olgulara göre anlamlı derecede yüksek (p: 0.0043) saptanmıştır.

6. HSK ve sirotik parankimi ayıran cut-off değeri DAG ve DTG'deki ADC değerleri için sırasıyla $0,95 \times 10^{-3}$ mm²/s ve $1,07 \times 10^{-3}$ mm²/s, FA değeri için ise 0.43 olarak alındığında sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla DAG için %62.2 ve %80.4, DTG için %56.5 ve %76.8, FA için %62.9 ve %75 olarak hesaplanmıştır.
7. HSK'lı olguların lezyon ölçümleri ile lezyon dışı parankim ölçümleri karşılaştırıldığında; lezyonlardaki ADC değerleri lezyon dışı parankime göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük (Konvansiyonel DAG ve DTG değerleri için sırasıyla p: 0.022, p<0.009), FA değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p: 0.005).
8. Sirotik olguların parankim ölçümleri ile sağlıklı grubun parankim ölçümleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Konvansiyonel DAG, DTG ve FA değerleri için sırasıyla p: 0.904, p: 0.469, p: 0.995).
9. Sirotik parankim zemininde gelişen HSK ile sirotik zeminde gelişmeyen HSK'lar karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki parankim ve lezyon ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).
10. Child skoru ile ADC ve FA ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde; DAG'ye ait ADC değerleri ile Child skoru arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf şiddette anlamlı korelasyon bulundu (r: -0.396, p: 0.008). DTG'ye ait ADC ve FA ölçümleri ile Child skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.695, p: 0.932).
11. MELD skoru ile ADC ve FA ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde; DAG'ye ait ADC değerleri ile Child skoru arasında istatistiksel olarak negatif yönde zayıf şiddette anlamlı korelasyon bulundu (r: -0.335, p: 0.026). DTG'ye ait ADC ve FA ölçümleri ile MELD skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0.385, p: 0.887).
12. HSK'lı olgularda tedavi alan ve tedavi almayan grupların ölçümleri arasındaki farklılık incelendiğinde; tedavi alan olgularda DAG'ye ait ADC değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p: 0.026). DTG'ye ait ADC ve FA ölçümlerinde ortalama değerler ADC'de daha yüksek FA'da daha düşük ölçülmekle birlikte istatistiksel olarak sınırda anlamlılık izlendi (sırasıyla p: 0.096, p: 0.088).
13. AFP değeri için HSK'lı grup ile sirotik parankimi ayıran istatistiksel anlamlı cut-off değeri bulunmadı (p>0.05). Bununla birlikte ortalama AFP değeri HSK'lı grupta daha yüksekti (Sırasıyla 1205,97 ng/mL ve 17,62 ng/mL).

14. HSK'lı olguların %79 (n=49)'u LI-RADS 5 olarak sınıflandırıldı. Histopatolojik olarak HSK tanısı alan 22 olgunun %86,4 (n=19)'u LI-RADS 5, %9 (n=2)'si LI-RADS 4 olarak sınıflandırılmıştı.
15. HSK'lı olgularda MRG özellikleri incelendiğinde en sık saptanan bulgular sırasıyla %88,7 (n=55) kontrast sonrası yıkanma, %87,1 (n=54) olguda arteriyel fazda kontrastlanma, %85,5 (n=53) olguda geç fazda kapsüler kontrastlanma, %82,3 (n=51) olguda T2 hiperintensite idi.
16. Görsel difüzyon kısıtlılığı olguların %59,7 (n=37)'sinde saptandı.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı difüzyon tensör görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin hepatosellüler karsinomun tanısai ayırımında katkısını sağlıklı ve sirotik parankim özellikleriyle karşılaştırarak hesaplamaktır.

Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında hepatosellüler karsinom ön tanısıyla manyetik rezonans görüntüleme ile tetkik edilen ve tetkiklerinde radyolojik, klinik ve/veya histopatolojik olarak hepatosellüler karsinom tanısı alan 62 hasta, klinik ve/veya histopatolojik olarak siroz tanısı alan 56 hasta ve sağlıklı 52 olgu çalışmaya dahil edildi. Kantitatif verilerden fraksiyonel anizotropi ve apparent diffusion coefficient değerleri hesaplandı.

Hepatosellüler karsinomlu olgularda sayı, tümoral patern, boyut, yağ, nekroz, kalsifikasyon, hemoraji, T1 hiperintensitesi, T2 hiperintensitesi, arteryel fazda kontrastlanma, geç fazda yıkanma, kapsüler kontrastlanma, görsel difüzyon kısıtlanması, satellit nodül, takipte büyüme, asit, vasküler invazyon, lenfadenopati ve sürrenal metastaz özellikleri değerlendirildi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri otomasyon sisteminden kayıt altına alındı.

Hepatosellüler karsinomlu olgularda lezyon apparent diffusion coefficient değerleri lezyon dışı parankime, sirotik parankime ve sağlıklı parankime göre anlamlı derecede düşük, fraksiyonel anizotropi değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Child Pugh ve Model For End-Stage Liver Disease skorlarındaki artış ile konvansiyonel apparent diffusion coefficient değerindeki düşüş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Tedavi alan olgularda apparent diffusion coefficient değerleri düşük, fraksiyonel anizotropi değerleri yüksek

bulunmuştur. Zeminde sirotik parankim olan ve olmayan hepatosellüler karsinomlu olgularda lezyonlar ve parankim değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Hepatosellüler karsinom tanısında apparent diffusion coefficient ve fraksiyonel anizotropi değerlerinin lezyon dışı parankim, sağlıklı ve sirotik karaciğer ile ayırmda faydalı olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte dinamik kontrastlı inceleme hepatosellüler karsinom tanısında önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Karsinom, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Difüzyon Tensör Görüntüleme, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.

THE CONTRIBUTION OF DIFFUSION TENSOR IMAGING IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

SUMMARY

The aim of this study is to analyze the contribution of diffusion weighted and diffusion tensor imaging in hepatocellular carcinoma diagnosis and comparing them with healthy and cirrhotic parenchyma features.

62 patients diagnosed as hepatocellular carcinoma radiologically, clinically and / or histopathologically were included in the study who magnetic resonance imaging examination was performed between January 2019 and December 2019, at Trakya University Faculty of Medicine, Department of Radiology. Fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values were calculated from quantitative data.

Tumor number, tumoral pattern, size, presence of fat necrosis calcification and hemorrhage, T1 hyperintensity, T2 hyperintensity, arterial phase enhancement, washout, capsular enhancement, visual diffusion restriction, satellite nodule, growth in follow-up, ascites, vascular invasion, lymphadenopathy and adrenal metastasis features were evaluated. Demographic data, clinical history and laboratory values were recorded from the automation system.

Apparent diffusion coefficient values were significantly lower and fractional anisotropy values were significantly higher compared to non-cancerous liver parenchyma, cirrhotic parenchyma and healthy parenchyma in the patients with hepatocellular carcinoma. A significant correlation was found between the increase in Child Pugh and Model For End-

Stage Liver Disease scores and the decrease in apparent diffusion coefficient value in diffusion weighted imaging. Apparent diffusion coefficient values were lower and fractional anisotropy values were higher in patients receiving treatment. In patients with hepatocellular carcinoma without evidence of cirrhosis, there was no significant difference in lesion and parenchyma values compared with patients with hepatocellular carcinoma in presence of cirrhosis.

In the diagnosis of hepatocellular carcinoma, apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy values were found to be useful in differentiation with non-cancerous liver parenchyma, healthy and cirrhotic liver. Dynamic contrast-enhanced imaging remains important in the diagnosis.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Tensor Imaging, Diffusion Weighted Imaging.

KAYNAKLAR

1. Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Canc* 2017;48(3):238-40.
2. Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Baran Deniz E, Boztaş G, Dündar S, Kavak Ergün A. Türkiye kanser istatistikleri 2015. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara 2018.
3. Naik Vietti Violi SL, Hectors S, Said D, Taouli BJHCTPMA. Radiological Diagnosis and Characterization of HCC. 2019:71.
4. An C, Rakhmonova G, Choi JY, Kim MJ. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm. *Clin Mol Hepatol* 2016 Jun;22(2):296-307.
5. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics* 2011;31(6):1773-91.
6. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4):534-46.
7. Mori S. Introduction to diffusion tensor imaging: Elsevier; 2007.
8. Zong Y, Friedman J. Liver development. In: Suchy F, Sokol R, W. B, editors. *Liver Disease in Children*: Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 1-813.
9. Samancı TÇ, Gökçimen A. Moleküler Yönleriyle Karaciğer Gelişimi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med* 2019;4(1):32-42.
10. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010;18(2):175-89.
11. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am* 2010;90(4):643-53.

12. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat* 2014;27(5):764-9.
13. Gadzijev EM, Ravnik D. Atlas of applied internal liver anatomy: Springer Science & Business Media; 2012.
14. McMinn R. Last's anatomy: regional and applied. Marrickville (NSW), Australia: Elsevier; 2003.
15. Catalano OA, Singh AH, Uppot RN, Hahn PF, Ferrone CR, Sahani DV. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics* 2008;28(2):359-78.
16. Göktay AY, Seçil M, Dicle O. Çölyak trunkus ve hepatic arterlerin normal dallanma varyasyonları: anjiyografik bulgular. *Diagn Interv Radiol* 2001;7:226-31.
17. Sahani D, D'souza R, Kadavigere R, Hertl M, McGowan J, Saini S, et al. Evaluation of living liver transplant donors: method for precise anatomic definition by using a dedicated contrast-enhanced MR imaging protocol. *Radiographics* 2004;24(4):957-67.
18. Couinaud C. Le foie. *J Etudes anatomiques et chirurgicales* 1957.
19. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Ann Surg* 2013;257(3):383-6.
20. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(5):351-5.
21. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat Physiol* 1898;32:4-10.
22. Sharma M, Somani P, Rameshbabu CS, Sunkara T, Rai P. Stepwise evaluation of liver sectors and liver segments by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10(11):326-39.
23. Castaing D. Surgical anatomy of the biliary tract. *HPB* 2008;10(2):72-6.
24. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1485-91.
25. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-73 e1.
26. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases 2018;68(2):723-50.
27. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.

28. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359-86.
29. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005;92(10):1862-8.
30. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9(2):191-211, v.
31. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018;289(3):816-30.
32. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58(3):593-608.
33. Narsinh KH, Cui J, Papadatos D, Sirlin CB, Santillan CS. Hepatocarcinogenesis and LI-RADS. *Abdom Radiol* 2018;43(1):158-68.
34. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11(1):337.
35. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. 2015;21(11):1020-6.
36. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JAJR. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. 2008;247(2):311-30.
37. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683-8.
38. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digest Dis* 2001;46(5):1022-8.
39. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22(34):7824-40.
40. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157(8):674-82.
41. Goodgame B, Shaheen NJ, Galanko J, El-Serag HB. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? *Am J of Gastroenterol* 2003;98(11):2535-42.

42. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(7):839-43.
43. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7):2557-76.
44. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(1):95-101.
45. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012;56(6):1384-91.
46. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97(7):1005-8.
47. Thompson SM, Garg I, Ehman EC, Sheedy SP, Bookwalter CA, Carter RE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma: effect of hepatic steatosis on major hepatocellular carcinoma features at MRI. *Brit J Radiol* 2018;91(1092):20180345.
48. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidem Biomar* 2014;23(1):144-53.
49. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 2014;60(5):1767-75.
50. Groopman JD, Scholl P, Wang J-S. Epidemiology of human aflatoxin exposures and their relationship to liver cancer. *Prog Clin Biol Res* 1996;395:211.
51. Kucukcakan B, Hayrulai-Musliu Z. Challenging Role of Dietary Aflatoxin B1 Exposure and Hepatitis B Infection on Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3(2):363-9.
52. Qian G-S, Ross RK, Yu MC, Yuan J-M, Gao Y-T, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China 1994;3(1):3-10.
53. Pok S, Barn VA, Wong HJ, Blackburn AC, Board P, Farrell GC, et al. Testosterone regulation of cyclin E kinase: A key factor in determining gender differences in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1210-9.
54. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7(1):122-8.
55. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.

56. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(2):281-9.
57. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(3):462-74.
58. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep* 2017;5(2):79-89.
59. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989;172(2):389-92.
60. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Brit J Radiol* 1999;72(853):29-34.
61. Torres WE, Whitmire LF, Gedgaudas-McClees K, Bernardino ME. Computed tomography of hepatic morphologic changes in cirrhosis of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(1):47-50.
62. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Dery R, Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. *Radiology* 1998;206(1):157-60.
63. Ito K, Mitchell DG, Kim MJ, Awaya H, Koike S, Matsunaga N. Right posterior hepatic notch sign: a simple diagnostic MR finding of cirrhosis. *J Magn Reson Imaging* 2003;18(5):561-6.
64. Tan KC. The right posterior hepatic notch sign. *Radiology* 2008;248(1):317-8.
65. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology* 1999;211(3):723-6.
66. Yu JS, Shim JH, Chung JJ, Kim JH, Kim KW. Double contrast-enhanced MRI of viral hepatitis-induced cirrhosis: correlation of gross morphological signs with hepatic fibrosis. *Br J Radiol* 2010;83(987):212-7.
67. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6(9):674-87.
68. Neoplasia ICGfHNICGfH. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64.
69. Wanless IR, Party IW. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22(3):983-93.
70. Neoplasia ICGfH. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49(2):658-64.
71. Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T, et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer* 1983;51(12):2197-205.

72. Göksoy E KM. Karaciğerin Primer Habis Tümörleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002. p. 159-82
73. Liver EAFTSOT. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908-43.
74. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 Jan;45(1):169-77.
75. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
76. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. 2001;34(4):570-5.
77. Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2008;395(1-2):19-26.
78. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1535-8.
79. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepato Gastroenterol* 2000;47(36):1654-8.
80. Poon TC, Mok TS, Chan AT, Chan CM, Leong V, Tsui SH, et al. Quantification and utility of monosialylated alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma with nondiagnostic serum total alpha-fetoprotein. *Clin Chem* 2002;48(7):1021-7.
81. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23(2C):1747-53.
82. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20(1):65-71.
83. Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1169-79.
84. Zhao YJ, Ju Q, Li GC. Tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2013;1(4):593-8.

85. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57(11):1592-6.
86. Roskams T, Kojiro M, editors. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Seminars in liver disease*; 2010: © Thieme Medical Publishers.
87. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics* 2013;33(6):1653-68.
88. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45(3):725-34.
89. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(48):18131-50.
90. Aubé C, Oberti F, Koralı N, Namour M-A, Loisel D, Tanguy J-Y, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30(3):472-8.
91. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227(1):89-94.
92. Horvat N, Monti S, Oliveira BC, Rocha CCT, Giancipoli RG, Mannelli L. State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol* 2018;52(4):353-64.
93. Kim SH, Jeong WK, Kim Y, Kim MY, Kim J, Pyo JY, et al. Hepatocellular carcinoma composed of two different histologic types: imaging features on gadoteric acid-enhanced liver MRI. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(1):92-6.
94. Roumanis PS, Bhargava P, Kimia Aubin G, Choi JI, Demirjian AN, Thayer DA, et al. Atypical magnetic resonance imaging findings in hepatocellular carcinoma. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44(3):237-45.
95. Jeong YY, Yim NY, Kang HK. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(4):1024-32.
96. Sadek AG, Mitchell DG, Siegelman ES, Outwater EK, Matteucci T, Hann H. Early hepatocellular carcinoma that develops within macroregenerative nodules: growth rate depicted at serial MR imaging. *Radiology* 1995;195(3):753-6.
97. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. From the Archives of the AFIP: Fibrolamellar Carcinoma of the Liver: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 1999;19(2):453-71.

98. Smith MT, Blatt ER, Jedlicka P, Strain JD, Fenton LZ. Best cases from the AFIP: fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiographics* 2008;28(2):609-13.
99. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999;213(2):352-61.
100. Obuz F. Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. *Trd Sem* 2015;3:437-60.
101. Pua U, Low S-C, Tan Y-M, Lim K-H. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with sarcomatoid transformation: radiologic–pathologic correlation of a case. *Hepatol Int* 2009;3(4):587.
102. Fowler KJ, Sheybani A, Parker RA, 3rd, Doherty S, E MB, Chapman WC, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: imaging features and diagnostic accuracy of contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2):332-9.
103. Heidecke S, Stippel DL, Hoelscher AH, Wedemeyer I, Dienes H-P, Drebber U. Simultaneous occurrence of a hepatocellular carcinoma and a hepatic non-Hodgkin's lymphoma infiltration. *World J Hepatol* 2010;2(6):246.
104. Kambadakone AR, Fung A, Gupta RT, Hope TA, Fowler KJ, Lyshchik A, et al. LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Radiol* 2018;43(1):56-74.
105. Le Moigne F, Durieux M, Bancel B, Boublay N, Boussel L, Ducerf C, et al. Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Magn Reson Imaging* 2012;30(5):656-65.
106. 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(3):635-54.
107. Kim YY, An C, Kim S, Kim MJ. Diagnostic accuracy of prospective application of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) in gadoxetate-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2018;28(5):2038-46.
108. Liu W, Qin J, Guo R, Xie S, Jiang H, Wang X, et al. Accuracy of the diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma with LI-RADS. *Acta Radiol* 2018;59(2):140-6.
109. Lee SE, An C, Hwang SH, Choi J-Y, Han K, Kim M-J. Extracellular contrast agent-enhanced MRI: 15-min delayed phase may improve the diagnostic performance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Eur Radiol* 2018;28(4):1551-9.
110. Basha MAA, El Sammak DAEA, El Sammak A. Diagnostic efficacy of the Liver Imaging-Reporting and Data System (LI-RADS) with CT imaging in categorising small nodules (10–20 mm) detected in the cirrhotic liver at screening ultrasound. *J Clinical radiology* 2017;72(10):901. e1-. e11.

111. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. 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(1):71-8.
112. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2010;15(4):23-33.
113. Llovet JM, Brú C, Bruix J, editors. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*; 1999: © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
114. Bruix J, Sherman MJH. Management of hepatocellular carcinoma: an update. 2011;53(3):1020-2.
115. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
116. Choi SH, Byun JH, Kwon HJ, Ha HI, Lee SJ, Kim SY, et al. The usefulness of gadoxetic acid-enhanced dynamic magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma: toward improved staging. *Ann Surg Oncol* 2015;22(3):819-25.
117. Wang JH, Chen TY, Ou HY, Wang CC, Liu YW, Hung CH, et al. Clinical Impact of Gadoxetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging on Hepatoma Management: A Prospective Study. *Dig Dis Sci* 2016;61(4):1197-205.
118. Kudo M, Izumi N, Ichida T, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, et al. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2016;46(5):372-90.
119. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151-6.
120. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44(6):479-86.
121. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45(3):169-84.
122. Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S. Diffusion tensor imaging: a practical handbook: Springer; 2015.
123. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42(1):288-92.
124. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal* 2002;6(2):93-108.

125. Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 2010;16(13):1567-76.
126. Le DB. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7(1):1-30.
127. Merboldt K-D, Hanicke W, Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J Magnetic Resonance* 1985;64(3):479-86.
128. Taylor DG, Bushell MC. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol* 1985;30(4):345-9.
129. Le Bihan D, Breton E. Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire *Comptes rendus de l'Académie des sciences Série 2, Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de l'univers, Sciences de la Terre* 1985;301(15):1109-12.
130. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161(2):401-7.
131. Koh D-M, Collins DJJAJoR. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. 2007;188(6):1622-35.
132. Gong J, Cao W, Zhang Z, Deng Y, Kang L, Zhu P, et al. Diagnostic efficacy of whole-body diffusion-weighted imaging in the detection of tumour recurrence and metastasis by comparison with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography or computed tomography in patients with gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;3(2):128-35.
133. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010;254(1):47-66.
134. Taouli B. Extra-cranial applications of diffusion-weighted MRI: Cambridge University Press; 2010.
135. Kim S, Pickup S, Hsu O, Poptani H. Diffusion tensor MRI in rat models of invasive and well-demarcated brain tumors. *NMR Biomed* 2008;21(3):208-16.
136. Zhang J, van Zijl PC, Laterra J, Salhotra A, Lal B, Mori S, et al. Unique patterns of diffusion directionality in rat brain tumors revealed by high-resolution diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 2007;58(3):454-62.
137. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008;246(3):812-22.
138. Van Den Bos IC, Hussain SM, Krestin GP, Wielopolski PA. Liver imaging at 3.0 T: diffusion-induced black-blood echo-planar imaging with large anatomic volumetric coverage as an alternative for specific absorption rate-intensive echo-train spin-echo sequences: feasibility study. *Radiology* 2008;248(1):264-71.

139. Okada Y, Ohtomo K, Kiryu S, Sasaki Y. Breath-hold T2-weighted MRI of hepatic tumors: value of echo planar imaging with diffusion-sensitizing gradient. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(3):364-71.
140. Hussain SM, De Becker J, Hop WC, Dwarkasing S, Wielopolski PA. Can a single-shot black-blood T2-weighted spin-echo echo-planar imaging sequence with sensitivity encoding replace the respiratory-triggered turbo spin-echo sequence for the liver? An optimization and feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(3):219-29.
141. Chiu FY, Jao JC, Chen CY, Liu GC, Jaw TS, Chiou YY, et al. Effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted magnetic resonance images for evaluation of focal hepatic lesions. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):176-80.
142. Nishie A, Tajima T, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Hirakawa M, 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(2):373-82.
143. Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(2):341-9.
144. Yu J-S, Chung J-J, Kim JH, Cho E-S, Kim DJ, Ahn J-H, et al. Detection of small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinomas using diffusion-weighted imaging: comparison with conventional dynamic MRI. *Magn Reson Imaging* 2011;29(7):985-92.
145. Kim J-E, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *Am J Roentgenol* 2011;196(6):758-65.
146. Dale BM, Braithwaite AC, Boll DT, Merkle EMJr. Field strength and diffusion encoding technique affect the apparent diffusion coefficient measurements in diffusion-weighted imaging of the abdomen. *Invest Radiol* 2010;45(2):104-8.
147. K Nowicki T, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma-A pictorial essay. *Curr Med Imaging Rev* 2017;13(2):140-53.
148. Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. 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(1):154-62.
149. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2009;254(1):47-66.
150. Park M, Kim S, Patel J, Hajdu C, Do R, Mannelli L, et al. Hepatocellular carcinoma: Detection with diffusion-weighted vs. contrast-enhanced MRI in pre-transplant patients. *Hepatology* 2012;56(1):140-8.

151. Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular Carcinoma and Diffusion-Weighted MRI: Detection and Evaluation of Treatment Response. *J Cancer* 2016;7(11):1565-70.
152. Kokabi N, Ludwig JM, Camacho JC, Xing M, Mittal PK, Kim HS. Baseline and early MR apparent diffusion coefficient quantification as a predictor of response of unresectable hepatocellular carcinoma to doxorubicin drug-eluting bead chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26(12):1777-86.
153. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B, Ejlertsen B. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience 2013;82(4):577-82.
154. Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, Abusedera M, Torbenson M, Eng J, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):708-10.
155. Galea N, Cantisani V, Taouli B. Liver lesion detection and characterization: role of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(6):1260-76.
156. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, Shroff S, Khatri G, Wang Y, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(1):138-47.
157. Agostini A, Kircher MF, Do RK, Borgheresi A, Monti S, Giovagnoni A, et al., editors. *Magnetic Resonance Imaging of the Liver (Including Biliary Contrast Agents)—Part 2: Protocols for Liver Magnetic Resonance Imaging and Characterization of Common Focal Liver Lesions*. *Semin Roentgenol*; 2016: NIH Public Access.
158. Girometti R, Esposito G, Bagatto D, Avellini C, Bazzocchi M, Zuiani C. Is water diffusion isotropic in the cirrhotic liver? a study with diffusion-weighted imaging at 3.0 Tesla. *Acad Radiol* 2012;19(1):55-61.
159. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Saxena R, et al. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(6):1556-60.
160. Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46(3):658-65.
161. Feier D, Balassy C, Bastati N, Fagner R, Wrba F, Ba-Ssalamah A. The diagnostic efficacy of quantitative liver MR imaging with diffusion-weighted, SWI, and hepato-specific contrast-enhanced sequences in staging liver fibrosis—a multiparametric approach. *J Euro Radiol* 2016;26(2):539-46.
162. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):553-61.

163. Taouli B, Chouli M, Martin AJ, Qayyum A, Coakley FV, Vilgrain V. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation. *J Magn Reson Imaging* 2008 Jul;28(1):89-95.
164. Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N, et al. MRI-based staging of hepatic fibrosis: Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging with magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2015;42(1):204-10.
165. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Ultrasound Q* 2016;32(2):94-107.
166. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(6):923-9.
167. Nogueroles TM, Barousse R, Amrhein TJ, Royuela-del-Val J, Montesinos P, Luna A. Optimizing diffusion-tensor imaging acquisition for spinal cord assessment: physical basis and technical adjustments. *Radiographics* 2020;40(2):403-27.
168. Martín Nogueroles T, Barousse R, Gómez Cabrera M, Socolovsky M, Bencardino JT, Luna A. Functional MR neurography in evaluation of peripheral nerve trauma and postsurgical assessment. *Radiographics* 2019;39(2):427-46.
169. Budzik JF, Balbi V, Vercluyte S, Pansini V, Le Thuc V, Cotten A. Diffusion tensor imaging in musculoskeletal disorders. *Radiographics* 2014 May-Jun;34(3):E56-72.
170. Lanzman RS, Wittsack HJ. Diffusion tensor imaging in abdominal organs. *NMR Biomed* 2017;30(3):e3434.
171. Cheung J, Fan S, Chow A, Hui E, Cai K, Man K, et al., editors. In vivo assessment of hepatic ischemia/reperfusion injury in rat using diffusion tensor imaging. *Proceedings of the 17th ISMRM*; 2009.
172. Cheung JS, Fan SJ, Chow AM, Hui ES, Wu EX. In vivo DTI assessment of hepatic ischemia reperfusion injury in an experimental rat model. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(4):890-5.
173. Erturk SM, Ichikawa T, Kaya E, Yapici O, Ozel A, Mahmutoglu AS, et al. Diffusion tensor imaging of cysts, hemangiomas, and metastases of the liver. *Acta Radiol* 2014;55(6):654-60.
174. Lee Y, Kim H. Assessment of diffusion tensor MR imaging (DTI) in liver fibrosis with minimal confounding effect of hepatic steatosis. *Magn Reson Med* 2015;73(4):1602-8.
175. Lu L, Haus J, Flask C, editors. Liver DTI of obese insulin resistant subjects with fatty liver disease. *Proceedings of the 18th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*; 2010; Stockholm, Sweden.

176. Taouli B, Martin AJ, Qayyum A, Merriman RB, Vigneron D, Yeh BM, et al. Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR* 2004;183(3):677-80.
177. Tosun M, Inan N, Sarisoy HT, Akansel G, Gumustas S, Gurbuz Y, et al. Diagnostic performance of conventional diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging for the liver fibrosis and inflammation. *Eur J Radiol* 2013;82(2):203-7.
178. Li X, Liang Q, Zhuang L, Zhang X, Chen T, Li L, et al. Preliminary study of MR diffusion tensor imaging of the liver for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015;10(8):e0135568.
179. Ni H, Kavcic V, Zhu T, Ekholm S, Zhong JJAjon. Effects of number of diffusion gradient directions on derived diffusion tensor imaging indices in human brain. *2006;27(8):1776-81.*
180. Papadakis NG, Xing D, Huang CL-H, Hall LD, Carpenter TA. A comparative study of acquisition schemes for diffusion tensor imaging using MRI. *J Magnetic Resonance* 1999;137(1):67-82.
181. Kim C, Jang S, Park BJTBjor. Diffusion tensor imaging of normal prostate at 3 T: effect of number of diffusion-encoding directions on quantitation and image quality. *Brit J Radiol* 2012;85(1015):279-83.
182. Chuck NC, Steidle G, Blume I, Fischer MA, Nanz D, Boss A. Diffusion Tensor Imaging of the Kidneys: Influence of b-Value and Number of Encoding Directions on Image Quality and Diffusion Tensor Parameters. *J Clin Imaging Sci* 2013;3:53.
183. Hasan KM, Parker DL, Alexander AL. Comparison of gradient encoding schemes for diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(5):769-80.
184. Cosottini M, Giannelli M, Vannozzi F, Pesaresi I, Piazza S, Belmonte G, et al. Evaluation of corticospinal tract impairment in the brain of patients with amyotrophic lateral sclerosis by using diffusion tensor imaging acquisition schemes with different numbers of diffusion-weighting directions. *J Comput Assist Tomo* 2010;34(5):746-50.
185. Bassler PJ, Mattiello J, LeBihan DJBj. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *1994;66(1):259-67.*
186. Skare S, Hedehus M, Moseley ME, Li T-Q. Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with MRI. *J Magn Reson* 2000;147(2):340-52.
187. Mattiello J, Bassler PJ, Le Bihan D. The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 1997;37(2):292-300.
188. Martín Noguero T, Barousse R, Amrhein TJ, Royuela-del-Val J, Montesinos P, Luna A. Optimizing diffusion-tensor imaging acquisition for spinal cord assessment: physical basis and technical adjustments. *Radiographics* 2020;40(2):403-27.

189. Jezzard P, Barnett AS, Pierpaoli C. Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. *Magn Reson Med* 1998;39(5):801-12.
190. Wong OL, Lo GG, Lee R, Li WW, Chan PL, Yu SK, et al. The effect of respiratory and cardiac motion in liver diffusion tensor imaging (DTI) 2014;38(3):352-9.
191. Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nievelstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(5):1141-8.
192. Taouli B, Sandberg A, Stemmer A, Parikh T, Wong S, Xu J, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: comparison of navigator triggered and breathhold acquisitions. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(3):561-8.
193. Schraml C, Schwenzer NF, Martirosian P, Bitzer M, Lauer U, Claussen CD, et al. Diffusion-weighted MRI of advanced hepatocellular carcinoma during sorafenib treatment: initial results. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(4):301-7.
194. Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind J-FH. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology* 2009;250(2):466-73.
195. Rhee TK, Naik NK, Deng J, Atassi B, Mulcahy MF, Kulik LM, et al. Tumor response after yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of diffusion-weighted functional MR imaging with anatomic MR imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(8):1180-6.
196. 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(2):397-402.
197. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997;204(3):739-44.
198. Müller M, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994;190(2):475-8.
199. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999;210(3):617-23.
200. Chen C-Y, Li C-W, Kuo Y-T, Jaw T-S, Wu D-K, Jao J-C, et al. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants—initial experience. *Radiology* 2006;239(2):448-56.
201. Demir OI, Obuz F, Sagol O, Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagn Interv Radiol* 2007;13(2):81-6.

202. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Kajita K, Tsuge Y, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: optimizing b value for the detection and characterization of benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(3):691-7.
203. Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, Karademir I, Deveci S, Guvenc I, et al. Diffusion-weighted imaging in the characterization of focal liver lesions: efficacy of visual assessment. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35(3):326-31.
204. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Europe Radiol* 2008;18(3):486-92.
205. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Aug;173(2):393-8.
206. Cieszanowski A, Anysz-Grodzicka A, Szeszkowski W, Kaczynski B, Maj E, Gornicka B, et al. Characterization of focal liver lesions using quantitative techniques: comparison of apparent diffusion coefficient values and T2 relaxation times. *J Europe Radiol* 2012;22(11):2514-24.
207. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S, Kiefer B, 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(3):477-85.
208. Kandpal H, Sharma R, Madhusudhan KS, Kapoor KS. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Apr;192(4):915-22.
209. Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, Ganter C, Schuster T, Heinrich P, et al. Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *European journal of radiology* 2010;76(1):89-95.
210. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, Nakajima H, Mori K, Minami MJAJoR. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. 2009;193(2):438-44.
211. Saito K, Moriyasu F, Sugimoto K, Nishio R, Saguchi T, Akata S, et al. Histological grade of differentiation of hepatocellular carcinoma: comparison of the efficacy of diffusion-weighted MRI with T2-weighted imaging and angiography-assisted CT. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012 Jun;56(3):261-9.
212. Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, et al. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. 2011;80(2):e29-e33.

213. Heo SH, Jeong YY, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Lee JH, 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 May-Jun;11(3):295-303.
214. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1302-9.
215. Guo W, Zhao S, Yang Y, Shao G. Histological grade of hepatocellular carcinoma predicted by quantitative diffusion-weighted imaging. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):4164-9.
216. Lewin M, Fartoux L, Vignaud A, Arrivé L, Menu Y, Rosmorduc O. The diffusion-weighted imaging perfusion fraction f is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Europe Radiol* 2011;21(2):281-90.
217. Barat M, Fohlen A, Cassinotto C, Jannot AS, Dautry R, Pelage JP, et al. One-month apparent diffusion coefficient correlates with response to radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2017;45(6):1648-58.
218. Kim AY, Kim YK, Lee MW, Park MJ, Hwang J, Lee MH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in gadoteric acid-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI with respect to the severity of liver cirrhosis. *Acta Radiol* 2012;53(8):830-8.
219. Le Moigne F, Boussel L, Haquin A, Bancel B, Ducerf C, Berthezène Y, et al. Grading of small hepatocellular carcinomas (≤ 2 cm): correlation between histology, T 2 and diffusion-weighted imaging. *Brit J Radiol* 2014;87(1041):20130763.
220. Choi JS, Kim MJ, Choi JY, Park MS, Lim JS, Kim KW. Diffusion-weighted MR imaging of liver on 3.0-Tesla system: effect of intravenous administration of gadoteric acid disodium. *Eur Radiol* 2010;20(5):1052-60.
221. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2011;55(1):126-32.
222. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sano K, Matsuda M, Kitamura T, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(5):1005-11.
223. Sugita R, Ito K, Fujita N, Takahashi SJW, Joo W. Diffusion-weighted MRI in abdominal oncology: clinical applications. *World J Gastroenterol* 2010;16(7):832.
224. Kinoshita M, Hashimoto N, Goto T, Kagawa N, Kishima H, Izumoto S, et al. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *Neuroimage* 2008;43(1):29-35.
225. Cheung JS, Fan SJ, Gao DS, Chow AM, Man K, Wu EX. Diffusion tensor imaging of liver fibrosis in an experimental model. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(5):1141-8.

226. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1287-95.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUT-BAEK 2020/74	
	PROTOKOL ADI	Hepatosellüler Kansere Tanısal Ayrımında Manyetik Rezonans Görüntülemesinde Diffüzyon Tenör Görüntüleme ve Diffüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Katkısı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Nermin TUNÇBILEK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03/17	Tarih:03.01.2020	
	Fakültemiz Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nermin TUNÇBILEK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Cihan ÖZGÜR'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izneler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUT-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Ragıp KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Hast. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan DEMİR TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşim ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Seytaş HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	Mazeretli
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişkili
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
Dekan Yard.