



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. OSMAN KIZILKILIÇ

**KARACİĞER LEZYONLARINDA HİSTOPATOLOJİ İLE
DİFUZYON MR, ULTRASON SHEARWAVE ELASTOGRAFİ VE
SUPERB-MİCROVASCULAR GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUHAMMAD O. AWIWI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. A. GÜNDÜZ ÖĞÜT

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde eğitim ve öğrenimime katkıları bulunan tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma gönülden bir teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde deneyimlerini ve bilgisini benimle paylaşan, eğitimim için her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanı hocam Prof. Dr. Gündüz Öğüt'e ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim dönemimde yardımlarından her zaman faydalandığım Anabilim Dalımızda görevli teknisyen, sekreter, hemşire ve diğer tüm personelimize teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve desteklerini benden esirgemeyerek bu günlere gelmemi sağlayan aileme, eşime ve tüm sevdiğlerime teşekkür ederim.

Dr. Muhammed O. Awiwi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Karaciğerin Embriolojisi	3
2.2 Karaciğerin Histolojisi	3
2.3 Karaciğerin Anatomisi	4
2.4 Karaciğerin Benign Tümörleri	6
2.4.1 Hemanjiom	6
2.4.2 Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)	8
2.4.3 Hepatoselüler Adenom	10
2.4.4 Nodüler Rejeneratif Hiperplazi (NRH)	11
2.4.5 Karaciğerin Lipomatöz Tümörleri.....	12
2.4.6 Basit Kist	12
2.4.7 Multipl Biliyer Hamartom (Von Meyenburg kompleksi)	13
2.4.8 Konjenital Hepatik Fibrozis ve Polikistik Karaciğer Hastalığı	13
2.4.9 Biliyer Kistadenom.....	14
2.4.10 İnfantil Hemanjioendoteliom.....	14
2.4.11 Mezenkimal Hamartom	15
2.4.12 Biliyer Adenom	15
2.4.13 Hepatik Lenfanjiomatosis	16
2.4.14 Leiyomyom.....	16
2.4.15 Enflamatuvar Psödötümör	16
2.5 Karaciğerin Malign Primer Tümörleri	17
2.5.1 Hepatoselüler Karsinom	17
2.5.2 Fibrolamellar karsinom (FLC)	22
2.5.3 Hepatoblastom	24
2.5.4 İntra-hepatik Kolanjiokarsinom.....	25
2.5.5 Biliyer Kistadenom ve Kistadenokarsinom	27
2.5.6 Anjiosarkom	28
2.5.7 Undiferansiye (Embriyonal) Sarkom	29
2.5.8 Epitelial Hemanjioendoteliom.....	30
2.5.9 Diğer Mezenkimal Sarkomlar	31
2.5.10 Lenfoma.....	31
2.5.11 Metastaz (kaynaklar GORE malign karaciğerden alınmış).....	32
2.6 Karaciğerin Radyolojik Görüntüleme Modaliteleri	33
2.6.1 Renkli doppler US, Power doppler US ve Superb Microvascular Imaging (SMI)	34
2.6.2 Shearwave Elastografi (SWE)	40
2.6.3 Diffüzyon ağırlıklı MRG	44

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4. BULGULAR.....	54
4.1 RDUS, PDUS ve SMI	54
4.2 Shearwave Elastografi (SWE).....	56
4.3 Diffüzyon-ağırlıklı MRG	58
5. TARTIŞMA.....	60
5.1 SMI.....	60
5.2 Shearwave Elastografi.....	62
5.3 Diffüzyon-Ağırlıklı MRG	67
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR	71



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Karaciğerin Benign Tümörleri.....	6
Tablo 2. Karaciğerin Malign Primer Tümörleri.....	17
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri	54
Tablo 4. Lezyonların anatomik ve sonografik özellikleri	54
Tablo 5. Tüm lezyonların arasında vaskülarite skorların karşılaştırması.	55
Tablo 6. 5cm'den daha derin ile daha yüzeysel lezyonların vaskülarite skorlarının karşılaştırması.	55
Tablo 7. 3cm'den daha küçük ve daha büyük çaplı lezyonların vaskülarite skorlarının karşılaştırması.	56
Tablo 8. Malign ve benign lezyonların arasında vaskülarite skor karşılaştırması.	57
Tablo 9. Lezyonların SWE değerleri ve başarısız ölçümlerin dağılımı.	58
Tablo 10. Malign ve benign lezyonların sinyal/gürültü oranları, parankime göre kontrast/gürültü oranları, sinyal intansiteleri ve ADC değerlerinin karşılaştırması.	59

KISALTMALAR

ADC	Aapparent Diffusion Coefficient/Görünen Diffüzyon Katsayısının
AFP	Alfa-Fetoprotein
ARFI	Akustik Radyasyon Force Impulse
AUC	Area Under the Curve/eğri altında kalan alan
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EPG	Echo-Planar Görüntüleme
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjio-pankreatografi
FDG	Florodeoksiglukoz
FID	Free Induction Decay
FLC	Fibrolamellar Karsinom
Gd-BOPTA	Gadobenate Dimeglumine
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetate Disodium
HCC	HepatoselÜler karsinom
HU	Hounsfield Unit
KGO	Kontrast/gürültü oranları
NRH	Nodüler Rejeneratif Hiperplazi
NST	Non-stres test
MR PI-RADS	Magnetic Resonance Prostate Imaging Raporting and Data System
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjio-pankreatografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OATP1B3	Organik anion-transporting protein 1B3
PDUS	Power Doppler Ultrasonografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PRF	Pulse repetion frequency
RF	Radyofrekans
RDUS	Renkli Doppler US
ROI	Region of interest
SI	Sinyal intensitesi
SGO	Sinyal/gürültü oranları
SPIO	Supraparamanyetik demir (iron) oksit
SMI	Superb Microvasculer Imaging
SWE	Shearwave Elastografi
US	Ultrason

ÖZET

Amaç: Fokal karaciğer lezyonları radyologların sık karşılaştığı bir patolojik entitedir. Günlük pratiğimizde, non-invazif radyolojik görüntüleme teknikleri ile kesin benign/malign ayrımı yapılamayan birçok lezyon ile karşı karşı kalmaktayız ve bu lezyonların biyopsi ile örneklenip histopatolojik incelenmesi gerekebilir. Bu çalışmada, biyopsi kararı verilen karaciğer lezyonları shearwave elastografi (SWE), superbmicrovascular imaging (SMI) ve yüksek b-değerleri ile diffüzyon ağırlıklı MRG ile değerlendirilmiş olup histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karaciğer lezyon biyopsisi için kliniğimize yönlendirilen hastalara biyopsi işleminin öncesinde yüksek b değerleri (1000, 1500 ve 2000 sn/mm²) ile diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleri alınmıştır. Lezyonların sinyal intensiteleri, sinyal/gürültü oranları, sinyal/kontrast oranları ve ADC değerleri hesaplanmıştır. Lezyonların sertliği SWE ile değerlendirilmiştir. Lezyonların vaskülarite skorları renkli doppler (RDUS), power doppler (PDUS) ve SMI ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 30 hastada (18 erkek ve 12 bayan) 30 karaciğer lezyonuna tru-cut biyopsi yapılmıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda 6 lezyon benign ve 24 lezyon malign olarak raporlanmıştır. Tüm lezyonlarda SMI ile vasküler kodlanma izlenebilmiştir. SMI, RDUS ve PDUS'a göre anlamlı düzeyde daha yüksek vaskülarite skorları elde edilmiştir (p<0.01). 5cm'den daha derin yerleşimli lezyonlarda ve 3cm'den daha küçük lezyonlarda SMI ile PDUS'a göre anlamlı düzeyde daha yüksek vaskülarite skorları elde edilmiştir. Malign ile benign grupların SMI, RDUS ve PDUS'un vaskülarite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 5 olgu SWE ile değerlendirilememiştir. SWE ile değerlendirdiğimiz malign ve benign lezyonların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm b-değerlerinde malign ile benign lezyonların sinyal intansiteleri ve ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Malign lezyonların kontrast/gürültü oranları benign lezyonlara göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: RDUS, PDUS, SMI, SWE ve ADC değerleri ile karaciğer lezyonlarının radyolojik olarak malign/benign ayrımını yapmak güvenilir bulunmamıştır. Tüm b-değerlerinde malign lezyonların kontrast/gürültü oranları benign lezyonlara göre yüksek bulunmuştur. Özellikle küçük ve derin lezyonlarda SMI PDUS'a göre üstün bulunmuştur.

ABSTRACT

Aim: Focal liver lesions are frequently encountered in radiologists' daily practice. Despite the recent advances in radiology, non-invasive imaging modalities may not be able to separate benign from malignant lesions, and obtaining a histopathologic sample is a must in several cases. In this study, we plan to investigate patients who presented for biopsy for a liver lesion with shearwave elastography (SWE), superbmicrovascular imaging (SMI) and high b-value diffusion weighted magnetic resonance imaging.

Materials and Methods: Patients planned to get biopsy from a liver lesion were imaged with high b-value (1000, 1500 ve 2000 s/mm²) diffusion weighted MRI. The ADC values of the lesions, signal/contrast ratios and the signal/noise ratios were calculated. Lesion stiffness was evaluated with SWE. Lesion vascularity was determined using a vascularity score obtained with color doppler (CD), power doppler (PD) and SMI. Biopsy results were compared with imaging data.

Results: Core biopsy was obtained from 30 patients (18 male and 12 female). According to the pathology reports, 6 lesions were benign and 24 were malignant. SMI detected vascular flow in all lesions. Vascularity scores were significantly higher in SMI compared to CD and PD ($p < 0.01$). SMI and PD recorded significantly higher vascularity scores in lesions deeper than 5cm and in lesions smaller than 3cm. No significant difference in vascularity scores was found between benign and malignant lesions in SMI, CD and PD. SWE could not be performed in 5 patients. No significant difference was found between malignant and benign lesions with SWE. No significant difference in ADC values of benign and malignant lesions was found across all the b-values. The contrast/noise ratio of malignant lesions was significantly higher in malignant lesions ($p < 0.05$).

Results: CD, PD, SMI, SWE and ADC values could not reliably identify benign from malignant liver lesions. The contrast/noise ratio was significantly higher in malignant lesions. SMI performed better than PD in smaller and deeper lesions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fokal karaciğer lezyonları radyologların sık karşılaştığı bir patolojik entitedir. Günlük pratiğimizde, bunların çoğu benign olmasına rağmen (basit kist, hemanjiom), radyolojik olarak benign/malign ayrımı net yapılamayan birçok lezyon ile karşı karşı kalmaktayız. Primer malignite öyküsü olmayan düşük riskli hasta grubunda lezyonun yakın takibi olası bir seçenektir. Primer malignitesi olan ve tümör evrelemesi yapılan hastalarda veya karaciğer sirozu ya da kronik viral hepatit nedeniyle primer karaciğer malignitesi gelişme ihtimali yüksek olan hastalarda tedavi planlarını doğrudan etkileyeceğinden saptanan lezyonun benign/malign ayrımının yapılabilmesi önemlidir. Her radyolojik modalite lezyonun farklı özelliklerini inceleyerek radyoloğa lezyon hakkında farklı bilgi vermektedir. Radyolog bu modalitelerin verdiği verileri birleştirerek bulmaca çözer gibi hastalığın adına koymaya çalışmaktadır. Günümüzde karaciğer lezyonların değerlendirmesinde kullanılan görüntüleme modaliteleri şunlardır:

1. Ultrasonografi (US)
 - a. Gri skala US
 - b. Doppler US (renkli doppler, power doppler, spektral doppler)
 - c. Kontrastlı US
2. Bilgisayarlı tomografi (BT)
3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
4. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri:
 - a. Pozitron emisyon tomografi (PET)
 - b. Tc-99m ile işaretlenen eritrosit görüntüleri

Bu non-invaziv modalitelere rağmen lezyon hala malignite şüphesi taşıyorsa biyopsi yaparak histopatolojik değerlendirme gerekli olmaktadır. Fakat biyopsi işlemi az da olsa morbidite ve hatta mortalite riski taşıdığından dolayı histopatolojik inceleme son çare olarak saklanmaktadır.

Bu çalışmada biyopsi kararı verilen karaciğer lezyonları yüksek b değerleriyle (b 1000, 1500 ve 2000 sn/mm²) diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DWI-MRG), ultrason shearwave elastografi (SWE), renkli doppler US, power doppler US ve Superb Microvasculer Imaging (SMI) teknikleri kullanılarak değerlendirilmiş ve sonuçlar histopatolojik tanıları ile karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğerin Embriolojisi

İntrauterin 3. haftanın ortasında, embriyolojik önbarsağın distal kısmında endodermal epitelin oluşturduğu karaciğer taslağı görülmeye başlar. Hızlı bir biçimde çoğalan hücrelerin oluşturduğu bu bölge hepatic divertikül olarak adlandırılır. Ardından, bu hücreler yolk sak ve perikardiyal kavite arasındaki mezodermal tabakadan oluşan transvers septumu penetre etmeye başlar. Hepatic hücre kümeleri septumu penetre ederken, aynı zamanda hepatic divertikül ile önbarsak (duodenum) arasındaki bağlantı daralmaya başlar ve safra kanallarını oluşturur. Safra kanalından safra kesesini ve sistik kanalı oluşturmak üzere küçük bir ventral kabarıklık gelişmeye başlar. Gelişme süresinde, karaciğerin epitelyal hücre kordonları safra kanallarının epitelinin ve hepatic parankimi oluşturur. Kupffer hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve hematopoetik hücreler transvers septumun mezodermal hücrelerinden gelişirler. Hızlı büyümesinin sonucunda karaciğer abdominal kaviteye doğru uzanmaya başlar. Karaciğer ile batin ön duvarı arasında uzanan transvers septumun mezodermi inceliyor gerilerek falsiform ligamanı oluşturur. Umbilikal ven transvers septumun mezodermi içerisinden geçer ve falsiform ligamanın serbest kaudal kenarı içinde yer alır. Benzer şekilde karaciğer ve önbarsak arasındaki mezodermal septum da gerilir, membranöz bir şekil alır ve gastro-hepatik ile hepato-duodenal ligamanlardan oluşan omentum minörü oluşturur. Omentum minörün serbest kenarında portal ven, safra kanalı ve hepatic arter yer almaktadır. Kranial yüzeyi haricinde, karaciğerin yüzeyindeki mezoderm visseral periton tabakasına dönüşür. Gelişimin 10. haftasında sinüzoidler içerisindeki lökosit ve eritrosit üreten hücre kümeleri sayesinde karaciğer hematopoetik fonksiyonlara katılmaya başlar. Doğuma kadar karaciğerin hematopoetik fonksiyonu giderek azalır. ikinci haftada hepatositler safra üretimini başlatılır[1].

2.2 Karaciğerin Histolojisi

Karaciğer ince bağ dokusundan oluşan Glisson kapsülü ile sarıdır. Porta hepaticte (hilusta), bu kapsül kalınlaşıp portal ven, hepatic arter, sağ ve sol hepatic duktusları çevreler.

Karaciğerin temel fonksiyonel ünitesi olan lobüllerin içerisinde radial olarak yerleşmiş hepatositler bulunmaktadır. Bu hücreler polihedral şekilli olup eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Hepatik lobüller yaklaşık 0.7x2.0mm çaplarında olup köşelerinde portal yapılar (portal ven dalları, hepatik arter dalları ve safra kanallikülleri), santralinde ise bir santral ven bulunur. Lobüllerin içinde hepatositler kordonlar oluşturmaktadır. Bu kordonların arasında, kapillerlerin oluşturduğu sinüzoidler yer alır. Sinüzoidler lobülün periferik kısmından başlayıp portal ven ve hepatik arter dalları ile eşlenirler ve santrale doğru ilerleyerek santral vene dökülürler. Sinüzoidler içerisinde yaşlı eritrositleri ve içerdikleri hemoglobini metabolize eden, makrofaj hücreleri olan, Kupffer hücreleri de yer alır. Ayrıca, Kupffer hücreleri vucuda giren yabancı organizmaları sindirip taşıdıkları antijenleri immün sisteme sunar. Sinüzoidlerin endoteli ile hepatositlerin arasında Disse mesafeleri bulunmaktadır. Yağ depolayan İto hücreleri ise, bu mesafede yerleşir[2].

2.3 Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer abdomende bulunan en büyük organ olup karın boşluğunun sağ üst kadranı işgal etmektedir. Diagrafma karaciğerin superior, lateral ve anterior komşuluğunda yer almaktadır. Medialinde ise, mide duodenum ve transvers kolon yer almaktadır. Hepatik fleksura karaciğerin inferioründe bulunmaktadır. Sağ böbrek ve sağ sürrenal bez karaciğerin posterioründe yer almaktadır. Karaciğer parankimi yoğun bağ dokusundan oluşan Glisson kapsülünün içinde enkapsüledir. Safra kesesi fossası, vena cava inferior fossası ve area nuda hepatis dışında, karaciğer parietal periton tarafından örtünmektedir. Karaciğerin diafragmatik yüzeyi konveks morfolojiye sahip olup visceral yüzeyi konkavdır. Area nuda hepatisin üst kısımları diafragmanın posteriorü ile bitişik olup koroner ligament area nudanın sınırını oluşturmaktadır. Koroner ligament parietal ve visceral periton yapraklarının katlanmasından oluşmaktadır. Koroner ligamanın anterior ve posterior kısımları birleşerek karaciğerin lateralinde sağ ve sol ligamentum triangularisleri oluşturmaktadır. Koroner ligamanın sağ ve sol kısımları karaciğerin ventral yüzünde birleşip falsiforme ligamenti oluşturmaktadır. Ligamentum teres, falsiform ligamentin içinde bulunmakta olup umblikus ile karaciğerin arasında uzanmaktadır [3].

Karaciğerin lobralını ve bazı segmentlerini ayıran üç fissür bulunmaktadır. Karaciğerin sağ ile solu lobunu ayıran interlobar fissür, karaciğerin inferior yüzünde, safra kesesi fossası ile orta hepatic ven arasında uzanan bir planda uzanmaktadır. Bu ligman çoğu zaman radyolojik olarak seçilememektedir. Fakat bazı hastalarda çok belirgin izlenmektedir. Sol inter-segmental fissür (ligamentum teres fissürü), karaciğer sol lobda belirgin bir yarık oluşturup onu sol lobu medial (segment IV) ve lateral (II ve III) segmentlere ayırmaktadır. Oblitere olan umbilikal ven ligamentum teresi oluşturmaktadır. Bu ligaman yağ dokusu içerebilmekte olup falsiform ligamentin serbest ucunun içinden geçerek umblikus il karaciğer arasında uzanmaktadır. Ligamentum venozum fissürü ise, kaudat lob (segment I) ile karaciğer sol lob lateral segment arasında koronal/oblik bir planda uzanmaktadır. Bu ligaman, intersegmental ligaman ile birleşmektedir. Ayrıca, bu ligaman omentum minörün her iki yaparağını da içine almaktadır. Bu omental refleksyonun içinden hepatic arter, portal ven, sağ ve sol ana safra yolları, hepatic sinir pleksusları ve lenfatik kanallar geçerek porta hepatisi oluşturmaktadır[4].

Yukarıda tariflenen interlobar fissür ve ligamentum venozum fissür karaciğeri anatomik olarak sağ lob, sol lob ve kaudat lob ayırmaktadır. Fakat, cerrahi tekniklerin gelişmesi ile bu anatomik sınıflama yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle karaciğeri fonksiyonel olarak segmentlere ayıran Bismuth-Couinaud sistemi geliştirildi. Bu sınıflama sistemi, cerrahi ekibe lezyonun lokalizasyonunu daha ayrıntılı bir biçimde aktardığı gibi, yapılacak olası intra-hepatik rezeksiyon hatlarına dayanmaktadır[5][6]. Her bir segmentin ayrı vasküler ve bilyer yapıları bulunmaktadır. Her segmentin içinde seyreden intersegmental hepatic arter, portal ven ve safra yolları bulunmaktadır. Her segmentin periferinde ise bir hepatic ven bulunmaktadır. Bismuth-Couinaud sistemi karaciğer parankimini bir lob ve 8 segmente ayırmaktadır. Caudat lob segment I olarak adlandırılmaktadır. Caudat lobun venöz drenajı direk vena cava inferiora dökülmektedir. Bu nedenle, Budd-Chiari sendromu gibi hepatic ven oklüzyonuna neden olan durumlarda caudat lob parankimi korunmaktadır ve kompensatuvar olarak caudat lob hipertofisi izlenebilmektedir. Karaciğerin sağ ve sol lobu üç vertikal ve bir horizontal plan ile 8 adet segmente ayrılmaktadır. Vertikal olan planlar hepatic venlere dik geçmektedir. Horizontal plan ise sağ ve sol portal ven seviyesinden geçmektedir [7],[8].

2.4 Karaciğerin Benign Tümörleri

Bu bölümde karaciğerin benign tümörleri incelenecektir. Karaciğerin benign lezyonları tablo 1’de sıralanmıştır.

Tablo 1. Karaciğerin Benign Tümörleri

Hepatosellüler Orijinli Tümörler Hepatosellüler adenom Hepatosellüler hiperplazi Fokal nodüler hiperplazi Nodüler rejeneratif hiperplazi Makrorejeneratif nodül (adenomatöz hiperplazi)
Kolanjiosellüler Orijinli Tümörler Hepatik kistler Basit hepatik kistler Konjenital hepatik fibrozis veya polikistik karaciğer hastalığı Biliyer kistadenom Biliyer adenom
Mezenkimal Orijinli Tümörler Mezenkimal hamartom Hemanjiyom İnfantil hemanjiyoendoteliyom Lenfanjiyom Leiyomyom Fibrom Heterotopik doku Adrenal restler (artıklar) Pankreatik restler (artıklar)

2.4.1 Hemanjiom

Hemanjiom karaciğerin en sık benign tümörü olup insidansı %1 ile %20 arasında değişmektedir. Kadınlarda 5 kat daha sık görülür[9]. Hemanjiomların çoğu asimptomatik olup insidental olarak saptanır. Çok nadiren hemanjiomlar rüptür ve intra-peritoneal kanamaya neden olabilir. Büyük hemanjiomalarda trombositopeni, dissemine

intravasküler koagülopati ve hipo-fibrinojenemi ile karakterize olan Kasabach-Meritt sendromu gelişebilir[10].

Mikroskopik olarak, hemanjiom ince fibröz stroma ile desteklenmiş, tek tabakalı endotel hücreler ile döşeli multipl vasküler kanallardan oluşan benign bir tümördür. Makroskopik olarak düzgün sınırlı ve kan ile dolu olup boyutları birkaç milimetre ile 20 cm'den daha fazla arasında değişen kitleler şeklinde izlenmektedir[10]. 10cm'den büyük hemanjiomlar dev hamenjiom olarak adlandırılıp sıklıkla patolojik incelemede fibrozis, nekrotik ve ksitik alanlar içermektedirler[11].

Radyonüklid ile işaretlenmiş eritrositlerle yapılan sintigrafik incelemede, erken fazda hemanjiomlar dolum defekti göstermektedir. Geç fazlarda ise hemanjiomlarda tipik olarak uzun ve persistan dolum izlenmektedir[12]. Nadiren bu dolum patterni anjiosarkomlarda da görülebilir. Hepatoselüler kasinom, adenom, ve fokal nodüler hiperplazi gibi hipervasküler karaciğer lezyonları da geç ve persistan fiksasyon gösterebilir. Hemanjiom ise erken dolum gösterir[13].

Ultrasonda, tipik hemanjiomlar düzgün sınırlı, hiperekoik posterior akustik güçelenme gösteren lezyonlar olarak izlenmektedirler. Hemanjiomun periferinde ince hipoeoik rim de izlenebilir[14]. Renkli doppler US'de (RDUS), hemanjiomun periferinde bulunan besleyici damarların kodlanması alınabilir. Fakat, lezyonun içinde belirgin kodlanma izlenmez. Power doppler US'de ise, hemanjiomun içinde de minimal kodlanma izlenebilir, fakat bu kodlanma patterni non-spesifik olup hepatoselüler karsinom ve metastazlarda da izlenebilir[15]. Kontrastlı US'de hemanjiomlar BT ve MRG'de izlen periferel nodüler sentriptal kontrastlanma patterni izlenmektedir. Fakat, BT ve MRG'den farklı olarak hemanjiomların doluşu (fill-in) 60 sanye den daha az sürebilir[16].

Bilgisayarlı tomografide, kontrastsız serilerde hemanjiom hipodens lezyon olarak izlenmektedir. Hemanjiomlarda kalsifikasyonlar görülebilir. Kontrastlı BT görüntülerinde, tipik hemanjiomlar periferel, nodüler, sentriptal kontrastlanma göstermektedir. Geç fazlarda lezyon kontrast ile tamamen dolmaktadır. Tüm fazlarda,

kontrastlanan periferik nodüller, aort lümenindeki kontrastlı kan ile aynı attenüasyonda olmaktadır[17]. Bu kontrastlanma paterninin dışında, hemanjiomlarda iki kontrastlanma paterni daha bulunmaktadır. 1.5cm'den küçük hemanjiomlar nodüler kontrastlanma göstermeden, tamamen homojen uniform kontrast ile dolmaktadır. Bu tipte kontrastlanan lezyonlar 'flash-filling' hemanjiomlar olarak bilinir. Diğer kontrastlanma paterni büyük (5cm'den daha büyük) hemanjiomlarda daha sık görülür. Bu hemanjiomlarda, sentriyal nodüler kontrastlanma patterni izlendiğine rağmen, lezyonda kontrast tutmayan santral skar bulunduğundan dolayı lezyonun tamamen kontrast ile dolması gerçekleşmez[18].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hemanjiomlar T1 ağırlıklı sekanslarda genellikle düşük intensiteye sahiptir. T2 ağırlıklı sekanslarda ise, hemanjiomlar belirgin hiperintens olarak izlenmektedir. Büyük hemanjiomların santralinde T1 ve T2 hipointens, kontrast tutmayan fibrotik skar görülebilir[19]. Kontrastlı serilerde, hemanjiomlar BT'de izlenen üç kontrastlanma patterni göstermektedir[20]. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, hemanjiomlar yüksek apparent diffusion coefficient (ADC) değerlerine sahiptir[21]. Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) ve gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA) gibi hepatosit-spesifik MRG kontrast madde, geç fazda (hepatosit/hepatobiliyer fazda) kontrast madde hepatositler tarafından alınıp biliyer sisteme atılır. Hemanjiomlarda fonksiyonel hepatosit bulunmadığından dolayı, dinamik T1 ağırlıklı sekanslarda hepatosit fazında hemanjiom komşu karaciğer parankimine göre hipointens olarak izlenir[22].

2.4.2 Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

Fokal nodüler hiperplazi karaciğerin ikici en sık benign tümörü olup otopsi serilerinde primer karaciğer tümörlerinin %8'ini oluşturmaktadır[23]. 30-50 yaşlarında kadınlarda daha sık görülür. FNH genellikle asemptomatik bir tümördür ve çoğu lezyon insidental olarak rastlanır. FNH'ların yaklaşık 1/3'ü epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı ile prezente olur.

Histopatolojik olarak, FNH santralinde fibrotik skar ve çevresindeki hiperplastik hepatositler ve ince safra yollarından oluşur. FNH'ların çoğu 5cm'den küçüktür. Fakat,

dev, karaciğer lobunu dolduran FNH'lar görülebilir[23]. Mikroskopik değerlendirmede (özellikle iğne biyopsi örneklerinde) FNH sirotik süreçler ile karışabilir[24].

Ultrasonografide, skarı dışında, FNH düzgün konturlu homojen hipoekoik lezyon olarak görülür[25]. FNH'lar hipervasküler lezyonlardır. Power doppler ve RDUS incelemelerinde artmış kan akımı izlenir. Santral besleyici arterden perifere doğru olan yıldız veya araba tekerleği şeklinde tanımlanan kanlanma paterni görülebilir[26].

Bilgisayarlı tomografide, kontrastsız görüntülerde FNH homojen hipodens veya izodens lezyon olarak izlenir. Özellikle 3cm'den daha büyük lezyonlarda santral skar daha düşük dansiteli bir alan olarak görülebilir. Arteriyel fazda, FNH karaciğer parankimine göre belirgin hiperdens homojen kontrastlanma gösterir. Fakat, santral skarı erken fazda kontrast tutmaz. Portal ve geç fazlarda FNH ile normal karaciğer parankiminin arasındaki attenüasyon farkı azalır, hatta izodens olabilir[27]. Onuncu dakikada alınan geç kontrastlı imajlarda santral skar ilerleyici kontrastlanma göstererek çevre karaciğer parankimine göre hiperdens olarak görülebilir[28].

Manyetik rezonans görüntüleme, kontrastsız T1 ağırlıklı imajlarda FNH normal karaciğer parankimi ile izointensitir. T2 ağırlıklı imajlarda ise izo intens veya hafif hiperintens olarak izlenir. FNH'nın santral skarı T1 ağırlıklı imajlarda hipo-, T2 ağırlıklı imajlarda ise hiperintens olarak izlenir. Hipervasküler bir tümör olması nedeniyle, kontrastlı serilerde arteriyel fazda FNH belirgin homojen kontrastlanma gösterir. Santral skarı ise, giderek artan tarzda kontrastlanma gösterir[29]. FNH hiperplastik hepatositlerden oluştuğu için, hepatosit spesifik kontrast madde ile yapılan görüntüleme, geç hepatobiliyer fazda FNH hiperintens olarak görülür, skarı bu kontrast maddeyi tutmadığı için hipointens kalır[30]. FNH'nın kapsülü yoktur. Fakat, çevre karaciğer parankimini komprese etmesi ve bu dokularda enflamatuvar reksiyondan kaynaklanan, FNH çevresinde birkaç millimetre kalınlığında psödokapsül görülebilir. Bu psödokapsül T2 serilerde hafif hiperintens olarak görülebilir. Kontrastlı geç fazlarda ise hafif kontrast fiksasyonu gösterebilir[31]. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, yüksek b değerlerinde FNH yüksek intensiteye sahip olup ADC değerleri 1.0 ile 1.4×10^{-3} mm^2/s arasında değişmektedir.

2.4.3 Hepatoselüler Adenom

Hepatoselüler adenom kord şeklinde dizilmiş hepatositlerden oluşan benign bir karaciğer tümörüdür. Bu hepatositlerin safra ürettiğine rağmen, mikroskopik incelemede portal triadlar, safra kanalları veya terminal hepatik venlei mevcut değildir. Dolayısıyla, bu tümörde rüptür, hemoraji ve nekroz sık görülür. Adenomunu oluşturan hücrelerde yağ görülebilir[32][23].

Hepatoselüler adenom oluguların çoğu oral kontraseptif ilaçlar veya androjenik steroidler ile ilişkilidir. Kadınlarda dört kat daha sık görülür[33]. Oral kontraseptif ilaç alımı kesildikten sonra adenomların boyutlarında tedrici regresyon görülebilir[34]. Yıllarca stabil boyutlarda seyretmesine rağmen, adenomlar nadiren malign dejenerasyona uğrayarak hepatoselüler karsinoma dönüşebilir [35].

Ultrasonda, hemorajik alanlar içerdiğinden dolayı adenom anekoik alanlar içeren büyük hiperekojen kitlesel lezyon olarak görülür. Bazen belirgin intralezyonel hemoraji ve nekroz nedeniyle adenom kompleks kistik kitle olarak görülebilir. RDUS lezyonun periferinde arteriyel ve venöz vasküler yapılar gösterir. Lezyonun içinde ise venöz akım görülebilir[36].

Bilgisayarlı tomografide, yağ ve glikojen içerdiğinden dolayı, adenom hipodens kitle olarak görülür. Lezyonun içinde hemoraji ile uyumlu hiperdens alanlar da görülebilir. Büyük adenomlar sıklıkla küçük adenomlara göre daha heterojen olarak görülür. Kontrastlı serilerde, arteriyel fazda adenom hipervasküler bir tümör olması nedeniyle hiperdens olarak izlenir. Venöz ve geç fazlarda karaciğer parankimi ile izodens olur[37].

Manyetik rezonans görüntümede hepatoselüler adenom kitlesel lezyon olarak izlenir. Nekroz alanları ve yağ içerdiğinden dolayı, T1-ağırlıklı serilerde lezyonda hiperintens alanlar izlenir. T2-ağırlıklı sekanslarda ise, adenom karaciğer parankimine göre hafif hiperintens ve heterojen olarak görülmektedir[38]. Olguların yaklaşık üçte birinde adenomun çevresinde T1 ve T2-ağırlıklı sekanslarda hipointens fibröz kapsül lezyonun çevresinde görülebilir[39]. Yağlı içeriğinden dolayı, out-of-faz T1-ağırlıklı

gradient-eko imajlarda sinyal kaybı gösterirler[40]. Dinamik kontrastlı incelemede, adenom belirgin arteriyel kontrastlanma gösterir. Venöz ve geç fazlarda ise izointens veya hafif hipointens olarak izlenir. Gd-EOB-DTPA gibi hepatosit spesifik kontrast madde kullanıldığında, hepatoselüler fazda olguların çoğu normal karaciğer parankimine göre hipointens olur[41]. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye, yüksek b değerlerinde hepatoselüler adenom hafif yüksek intensiteye sahip olup ADC değerleri 1.0 ile $1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ arasında değişmektedir[42].

2.4.4 Nodüler Rejeneratif Hiperplazi (NRH)

Literatürde karaciğerin nodüler transformasyonu, non-sirotik nodülasyon, parsiyel nodüler transformasyon, milyer hepatoselüler adenomatozis, adenomatöz hiperplazi ve diffüz nodüler hiperplazi gibi farklı isimlerle anılan nadir bir hastalıktır[23]. NRH klinik olarak asimptomatiktir. Çoğu olgu splenomegali ve asit nedeniyle portal hipertansyon açısından araştırılırken rastlanır. Patogenezi tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte myeloproliferatif hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, bazı romatolojik hastalıklar, steroid ve bazı anti-neoplastik tedaviler ile ilişkili olduğu bulunmuştur[43][44][45][46].

NRH, hiperplastik hepatositlerin oluşturduğu, karaciğeri diffüz olarak tutan, rejeneratif nodüller ile karakterize, multiple metastaz veya makronodüler siroza benzer makroskopik bir görünüme sahiptir[47]. Fakat, mikroskopik olarak sirozun aksine, NRH normal hepatositlere benzeyen hücreler görülür ve fibrotik reaksiyon bulunmaz[43]. Olguların yaklaşık üçte biri FNH ile karışabilir. NRH'deki nodüllerin boyutları 0.1-4 cm arasında değişir.

Ultrasonda, karaciğerde farklı ekojenitelere sahip multipl fokal nodüller izlenebildiği gibi, tamamen normal karaciğer parankimi görülebilir. Büyükçe bir nodülde santral hemoraji gelişmesi halinde kompleks bir kistik lezyon görülebilir.

Bilgisayarlı tomografide, NRH nodülleri çoğunlukla hipodensdir. Fakat, izodens ve hiperdens nodüller de görülebilir. Bazen de karaciğer parankimi tamamen normal görünümde olur. Arteriyel fazda, NRH'nin nodülleri hipervasküler olması nedeniyle

yoğun kontrastlanma gösterir. Portal fazda ise nodüller karaciğer parankimi ile izodens olur[46].

Manyetik rezonans görüntüleme NRH nodülleri T2-ağırlıklı sekanslarda karaciğer parankimi ile izointens olarak görülür. T1-ağırlıklı sekanslarda nodüllerde hiperintens odaklar görülebilir. Nodüller hipervasküler olmaları sebebiyle yoğun arteriyel kontrastlanma görülür[48].

2.4.5 Karaciğerin Lipomatöz Tümörleri

Lipom, hibernom, anjiomyolipom, anjiomyelolipom ve myelolipom karaciğerin lipomatöz tümörleridir. Bu lezyonlar çoğunlukla asimptomatik olup rastlantısal olarak saptanır. Tuberöz skleroz hastaları ve renal anjiolipomu olan hastalarının yaklaşık %10'unda karaciğerde lipomatöz tümör bulunur (lipom veya anjiomyolipom)[49].

Anjiomyolipomlar, karaciğerdeki diğer lipomatöz tümörler gibi BT'de yağ dansitesinde bir yoğunluğa sahiptir. Fakat, renal anjiomyolipomlar gibi, bu lezyonlar hipervasküler olup büyük lezyonlarda kitlenin içinde makroanevrizmalar görülebilir. MRG'de bu lezyonlar T1 ve T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. Yağ baskılı sekanslarda ise hipointens olurlar[50]. Büyük anjiomyolipomlardaki makroanevrizmalar klasik bir bulgu olup RDUS, anjiografi, BT ve MRG'de görülebilir[51].

2.4.6 Basit Kist

Karaciğerin basit kisti tek sıra küboid biliyer epitel ile döşeli, uniloküler, ince cidarlı bir lezyondur. Basit kistler konjenital veya developmental bir etiopatogeneze sahiptir. İnsidansı %1 ile %14 arasında değişmektedir. Kadınlarda 5 kat daha sık görülür. Basit kistler çoğu asimptomatiktir[23].

Ultrasonografide, karaciğerin basit kistleri anekoik, düzgün konturlu, lateral gölgelenme, posterior akustik güçlenme, septasız, cidarları saptanmayan, mural nodüler komponentleri veya cidar kalsifikasyonları bulunmayan lezyonlar olarak izlenmektedir.

Bilgisayarlı tomografide basit kistler düzgün konturlu, sıvı dansitesinde, yuvarlak veya oval şekilli, ince cidarlı, mural nodüler komponenti bulunmayan, kontrast tutmayan lezyonlar izlenmektedir[52].

Manyetik rezonans görüntülemesinde basit karaciğer kistleri T2-ağırlıklı sekanslarda çok yüksek sinyale sahip olup T1-ağırlıklı sekanslarda hipointenstir. Kontrast fiksasyonu göstermez[40].

2.4.7 Multipl Biliyer Hamartom (Von Meyenburg kompleksi)

Multipl biliyer hamartom intrahepatik safra yollarının nadir bir malformasyonudur. Fibröz bir stroma içinde gömülmüş safra kanaliküllerinin proliferasyonu sonucunda meydana gelir. Normal bir karaciğerde 50,000 ile 100,000 adet, çapları 1-5mm arasında lezyonlar bulunabilir. Neredeyse tüm yetişkin polikistik karaciğer hastalığı olan hastalarda multipl biliyer hamartom görülür.

BT’de multipl biliyer hamartomda multipl sayıda 5mm’den daha küçük kontrast tutmayan multipl sayıda lezyonlar izlenir. MRG’de ise, T1-ağırlıklı sekanslarda hipo-, T2-ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens olarak görülürler. Normal safra yolları kanallarıyla iştirakli olmadıkları için hepatosit-spesifik kontrast maddenin bu lezyonların lümenine itrahi izlenmemektedir[53].

2.4.8 Konjenital Hepatik Fibrozis ve Polikistik Karaciğer Hastalığı

Konjenital hepatik fibrozis ve polikistik karaciğer hastalığı karaciğerin kistik hastalıklarının spektrumunun bir parçasıdır. Konjenital hepatik fibroziste aberran safra kanallarının proliferasyonu ve periduktal fibrozis olur. Patolojik mikroskopik incelemede bu hastalıktaki kistler çıplak gözle görülmesi oldukça güçtür. Polikistik karaciğer hastalığında ise büyük ve küçük kistler görülür. Von Meyenburg kompleksleri (multipl biliyer hamartom) çoğunlukla bu hastalığı eşlik edebilir. Kistlerin komşuluğundaki karaciğer parankiminde fibrozis bulunur[23].

Konjenital hepatik fibrozis çocukluk çağında varis kanaması ve diğer portal hipertansiyon bulguları ile prezente olur. Konjenital hepatik fibrozisin Caroli hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur[54].

Polikistik karaciğer hastalığı ise çoğunlukla asemptomatik olup rastlantısal saptanır. Polikistik karaciğer hastalığı olgularının %70'inde polikistik böbrek hastalığı da bulunur.

Radyolojik görüntüleme karaciğerde multipl kistler görülür. Böbreklerde de sıklıkla kistler görülebilir. Kistler BT'de sıvı dansitesinde olur ve kontrast tutmazlar. MRG'de ise kistler T1-ağırlıklı sekanslarda hipo-, T2-ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens olarak izlenir ve kontrast madde fiksasyonu görülmez. Bazen de kist içi hemoraji ile uyumlu görünüm veya cidarlarında kalsifikasyon görülebilir[52].

2.4.9 Biliyer Kistadenom

Biliyer kistadenom karaciğerde kompleks bir kist olarak görülür. Pre-malign bir lezyon olması nedeniyle biliyer kistadenokarsinom ile birlikte anlatılacaktır.

2.4.10 İnfantil Hemanjioendoteliom

İnfantil hemanjioendoteliom 6 aydan küçük çocuklarda en sık görülen benign karaciğer tümörü. Hepatomegali, konjestif kalp yetmezliği ve trombositopeni ile prezente olur. Nadiren hasta rüptür ve hemoperitoneum sonrası tanı alır [55][56]. Çoğu olguda lezyon 1 yaşına kadar büyümeye devam eder, ardından mühtemelen tromboz ve skar formasyonu nedeniyle spontan bir şekilde boyutları regrese olur[57]. Karaciğerde tek bir infanıl hemanjioendoteliom bulunması nadir olup genellikle bir kaç lezyon aynı hastada görülür[58]. Lezyonların boyutları birkaç millimetre ile 15cm arasında değişir. Multipl infanıl hemanjioendoteliom hastalarında kütanöz hemanjiomlar sık görülür[23].

Ultrasonda infanıl hemanjioendoteliom kompleks bir kitlesel lezyon olarak görülür. Hipokojen veya hiperekojen olabilir. Yaş ilerledikçe lezyon boyutları regrese

etmeye başlar ve daha ekojen olur[59]. Hipervasküler bir lezyon olması nedeniyle karaciğerde ve lezyon içinde belirgin vasküler yapılar görülebilir.

Bilgisayarlı tomografide infantil hemanjiyoteliomda tek veya birkaç adet hipodens lezyon görülür. Lezyonlar kalsifikasyon içerebilir[60]. Kontrastlı incelemede infantil hemanjiyoteliom yetişkindeki hemanjioma benzer erken periferik, nodüler, sentriyal kontrastlanma paterni gösterir. Büyük lezyonların santral kısmında nekroz, hemoraji ve fibrozis bulunması nedeniyle bu alanlar kontrast tutmaz ve hipodens kalır[57][61].

Manyetik rezonans görüntüleme de infantil hemanjiyoteliom T1-ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2-ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens olur[60]. Nekroz veya lezyon içi fibroz alanları bulunması halinde lezyonda T1 hiperintens alanlar görülebilir[60]. Yüksek kan akımı ve arteriovenöz şantlar nedeniyle T2 ağırlıklı sekanslarda vasküler yapılarda sinyal void görülebilir. MRG'de kontrastlanma paterni yukarıda anlatılan BT kontrastlanma paterni ile benzerdir[62].

2.4.11 Mezenkimal Hamartom

Mezenkimal hamartom 3 yaş altında çocuklarda nadir görülen benign karaciğer tümörüdür[63]. Yavaş, progresif, ağrısız karın distansyonu ile prezente olur.

Solid predominant variantları bulunduğu anda rağmen, bu lezyonların %80 kistik predominant tiptedir. BT ve MRG'de solid lezyon, kistik lezyon veya solid komponenti olan kistik bir lezyon görülür. Kalın septaları görülebilir[64][65].

2.4.12 Biliyer Adenom

Otopside insidental olarak saptanan 1cm'den küçük, küçük safra kanallarından oluşan benign bir tümördür[23].

2.4.13 Hepatik Lenfanjiomatozis

Karaciğerde lenfatik kanallardan oluşan multipl lezyonlardan oluşur. Genellikle sistemik bir sendromun bir parçası olarak görülüp dalak, iskelet sistemi, akciğer ve beyinde de benzer lezyonlar bulunabilir[23].

2.4.14 Leiomyom

Oldukça nadir, düz kastan oluşan, iyi sınırlı benign bir karaciğer tümörüdür. Radyolojik görünümü non-spesifiktir. Kontrastsız BT’de, leiomyom karaciğer parankimine göre hipodensdir. Kontrastlı serilerde 2 kontrastlanma paterni literatürde tarif edilmiştir; Apsenin periferik rim tarzda kontrastlanmasına benzer bir patern veya hemanjiomun homojen kontrastlanmasına benzer bir patern. MRG’de T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2-ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens, kontrast madde sonrası BT ile benzer kontrastlanma gösterir[66][67][68].

2.4.15 Enflamatuvar Psödötümör

Enflamatuvar psödötümör karaciğerde nadir görülen, enflamatuvar hücre ve fibrovasküler dokuların proliferasyonu ile karakterize bir lezyondur. Etiolojisi tam olarak açıklanmış değildir¹⁵¹. Cerrahi rezeksiyonu gerekli değil ve çoğu olguda lezyon tamamen regrese olur. Fakat karaciğerin diğer malign lezyonlarından ayrımı oldukça zordur²⁶.

Bilgisayarlı tomografide, enflamatuvar psödötümör hipodens veya izodens bir lezyon olarak görülür. Kontrastlı serilerde erken arteriyel kontrastlanma gösterip portal fazda izo- veya hafif hiperintens olur. Geç fazlarda ise, karaciğer parankimine göre daha fazla kontrast fiksasyonu gösterir[28]. MGR’de, çoğu olgu T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. Fakat, pre-kontrast T1 ve T2-ağırlıklı görüntülerde hipo-, izo veya hiperdens de görülebilir[69]. Kontrastlanma paterni BT’de görülen kontrastlanmaya benzerdir.

2.5 Karaciğerin Malign Primer Tümörleri

Karaciğerde en sık görülen malign lezyon metastazdır. Fakat, siroz hastalarında en sık görülen primer malignite hepatoselüler karsinomdur[70]. Karaciğerin primer malign tümörleri tablo 2’de sıralanmıştır.

Tablo 2. Karaciğerin Malign Primer Tümörleri

Hepatoselüler Orijinli Tümörler Hepatoselüler karsinom Atipik hepatoselüler karsinom Berrak hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Fibrolamellar karsinom Hepatoblastom Sklerozan hepatik karsinom
Kolanjiyelüler Orijinli Tümörler Kolanjiokarsinom Biliyer kistadenokarsinom
Mezenkimal Orijinli Tümörler Anjiosarkom Epitelioid hemanjioendoteliom Leiomyosarkom Fibrosarkom Malign fibröz histiositom Primer lenfoma Primer hepatik osteosarkom

2.5.1 Hepatoselüler Karsinom

Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğerin en sık görülen primer malign tümürüdür. Literatürde hepatom ve primer karaciğer kanseri olarak da adlandırılır.

Klinik olarak, HCC halsizlik, ateş ve karın ağrısı ile prezente olur. HCC’de sarılık nadiren gelişir. Karaciğer fonksiyon testleri sirotik hastalar ile benzerdir. Fakat, alfa-feto protein (AFP) değerleri yüksek olabilir. HCC hücrelerinde üretilen bazı proteinler eritrositoz, hiperkalsemi, hipoglisemi, hirsutizm ve hiperkolesterolemi gibi

paraneoplastik sendromlar görülebilir[71][72][73]. Çok agresif vakalar karaciğer rüptürü ve hamatoperitoneum ile başvurabilir[74, 75]. Çoğu hastada alkolik siroz, hemokromatoz, steroid kullanımı, aflatoksin maruziyeti, kronik hepatit B veya hepatit C öyküsü olur[71][73][74]. Batı ülkelerinde HCC hastalarında %60 oranında siroz bulguları, ve %20 oranında hemokromatoz izlenmektedir[76][77].

Makroskopik incelemede HCC'nın üç farklı büyüme paterni tarif edilmiştir. Massif veya tek form olarak bilinen büyüme paternde, çoğunlukla tek bir lezyon bulunur, bazen de kitlenin boyutları oldukça büyük olabilir. Nodüler veya multifokal formda ise multipl sayıda, dağınık yerleşimli, bir birinden ayrı lezyonlar görülür. Bu HCC formda makroskopik görünüm metastatik hastalık ile benzeyebilir. üçüncü form ise diffüz veya sirotomimetik form olarak bilinir. Bu formda karaciğer parankiminde multipl, diffüz, küçük boyutlu malign hücreleri içeren foküsler olur[78][77].

Lezyonun çevresinde fibröz bir kapsülün bulunması daha iyi prognoz ile ilişkisi bulunmuştur[78][77]. HCC palpasyonda yumuşak bir tümördür. HCC'de malign hücrelerin arasında stromal hücrelerinin bulunmaması nedeniyle nekroz ve hemoraji sık görülür. HCC'de vasküler envazyon sık görülürken, safra yollarının envazyonu nadir görülür[72].

Sirozda karaciğerde tamamen veya kısmen fibroz septa ile çevrelenen rejeneratif nodüller (diğer adıyla sirotik nodül) gelişir. Bir nodülde displastik histolojik değişiklikler bulunduğu bu nodül displastik nodül olarak adlandırılır. Mikroskopik özellikleriyle displastik nodüller düşük-gradeli ve yüksek-gradeli nodüllere sınıflandırılır[79]. Displastik nodül pre-malign bir lezyon olarak kabul edilmiştir. Fakat, sirotik nodülden displastik nodüle, ve displastik nodülden HCC'ye transformasyon mekanizması henüz açıklanmış değildir[80].

¹⁸F- Florodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan PET incelemelerinde, HCC olgularının %30-50'si glukoz-6-fozfataz enzimi bulunduğundan dolayı, hiç veya hafifçe FDG tutar[81][82]. Bu enzim, glukoz-6-fozfataz, intraselüler alandaki FDG-6-fosfatı defosforile eder. Dolayısıyla, FDG hücre dışına geri kaçar. Bu nedenle, FDG PET'in

HCC tanısı ve evrelemesinde rutin kullanılmamaktadır. Fakat, FDG tutulumu tümörün agresif özellikleriyle korelasyon göstermekte olup hastanın sürvisi ile ters orantılıdır[83].

Ultrasonda HCC farklı griskala görüntüleme özelliklerine sahiptir. Küçük HCC'ler (<3cm) sıklıkla hipoeoik görünümde olup posterior akustik güçlenme de görülebilir. 3cm'den büyük lezyonlar ise griskalada mozaik veya mikst bir görünüme sahiptir[84][85][86]. Eğer tümör hücrelerinde yağlanma veya sinüsleri genişse, HCC'sıklıkla hiperekojen olarak görülür[87][88]. Eğer tümörün kapsülü varsa lezyonun çevresinde ince hipoeoik rim görülebilir. Griskala US ve RDUS imajlarında portal ven, hepatic ven ve vena cavanın tümör trombus ile envazyonu saptanabilir. Kontrastlı US incelemelerinde, karaciğer parankimine göre HCC'de erken arteriyel kontrastlanma ve portal fazda washout görülür[89][90].

Doğu ülkelerinde yüksek riskli hastalarda, ultrasonografi ve serum AFP düzeyleriyle yapılan tarama programları küçük boyutlu HCC saptamakta oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir[91][92]. Fakat, batı ülkelerinde aynı metodla yapılan bu tarama programlarında çok daha düşük sensitivite elde edilemiştir. Bu fark toplumların arasındaki vucut yapısındaki farklılıklar ve tıbbi ekiplerin farklı deneyimleri lehine yorumlanmış.

Kontrastsız BT görüntülerinde büyük boyutlarda HCC'ler büyük hipodens lezyon ve ortasında da nekroz ile uyumlu daha hipodens alan olarak görülebilir. Küçük HCC'ler ise karaciğer parankimine göre farklı attenüasyona sahip bir alan olarak görülür[93]. Hastada altta yatan hemokromatoz varsa, kontrastsız BT görüntülerinde karaciğer parankimi demire sekonder dens görünümde olur[76].

HCC'nin tanısında ve pre-operatif planlamada BT protokolü kontrastsız, hepatic arteriyel, portal venöz ve geç fazlar içermelidir[94][95]. HCC, hepatic arter aracılığıyla beslenen hipervasküler bir tümör olması nedeniyle arteriyel faz BT görüntülerinde parankime göre hiperdens olarak izlenir; Geç fazda ise washouta sekonder nispeten hipodens olur. Venöz portal fazda ise değişken görüntüleme özellikleri görülebilir.

Arteriyel fazda, HCC'nin kapsülü hipo- veya izodens olarak görülebilir; Geç faz imajlarında ise hiperdens olarak görülür[93].

HCC venöz yapıları envaze ederek portal ven ve hepatik venlerde tümör trombüne neden olabilir. Hepatik venöz tümör trombüs vena cava inferior ve hatta sağ atriuma dek uzanabilir. Tümör trombüs olgularında ana portal ven çapı artar (>23mm) ve arteriyel fazda lümeninde neovasküler yapılar izlenir[96].

BT anjiyografi hepatik arteriyel anatomi göstermekte oldukça etkin bir modalite olup konvansyonel anjiyografiye göre majör vasküler yapıları göstermekte benzer bir etkinliğe sahiptir[97].

Manyetik rezonans görüntüleme, siroz hastalarında HCC'yi rejenerasyon nodülleri ve displastik nodülleri ayırtmak için kullanılabilir[98][99][100][100].

Rejenerasyon nodülleri (diğer adıyla sirotik nodüller), genellikle T1-ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görülür. T2-ağırlıklı imajlarda ise, bu nodüller izo- veya hipointens olarak görülür. Hipointens olarak görünümüne sahip olmaları, çevredeki karaciğer parankimine göre daha yüksek demir içermelerinden kaynaklanmaktadır[101]. Bu nedenle bu T1- ve T2-ağırlıklı hipointens nodüller 'siderotik nodüller' olarak da bilinir[102]. Sirotik nodüllerin çevrelerindeki fibrotik septa T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. Bundan dolayı sirotik nodüller bu septaların sayesinde çevre parankimden hipointens olarak görülebilir. İyi diferansiye HCC sirotik nodüllerin sinyal özelliklerine sahip olabilir. Fakat, tipik HCC, sirotik nodüle göre T2-ağırlıklı imajlarda daha yüksek sinyale sahiptir. Bundan dolayı bir sirotik nodülün zemininde gelişen HCC T2-ağırlıklı hiperintens bir odak olarak görülür ve bu karakterisitik görünüm 'nodül within nodül sign' olarak bilinir[101]. Bu lezyonlar çoğunlukla sadece MRG'de tespit edilebilir ve biyopsi işlemleri oldukça zordur. Bu nedenle birçok merkezde MRG eşilğinde biyopsi işlemi yapılabilir, veya hasta direk cerrahiye yönlendirilebilir[101].[103]. HCC'nin aksine, rejenerasyon (siderotik) nodüllerin kanlanması önemli bir bölümü portal venden gelir ve hepatik arter perfüzyonun daha düşük bir oranını sağlar. Bu nedenle, sirotik nodüller genellikle erken arteriyel

kontrastlanma göstermez ve karaciğer parankimi ile benzer şekilde portal venöz fazda daha belirgin kontrastlanma gösterir[102]. Hepatosit-spesifik kontrast madde ile yapılan MRG incelemelerinde rejenerasyon nodüllerindeki hücreler henüz hepatosit fonksyonlarını kaybetmedikleri için kontrast maddeyi intraselüler alana alıp safra kanalliküllerine salırlar. Bundan dolayı, bu nodüllerin kontrastlanma özellikleri karaciğer parankimine benzerdir[104].

Displastik nodüller, rejenerasyon nodüllerinden gelişir ve sirotik karaciğerlerin %15-25 arasında bulunurlar[105]. Bu nodüllerde atipik hepatositler bulunur, fakat kesin histopatolojik malignite özellikleri yoktur[106]. Hücrelerin diferansiyasyon derecesine göre, displastik nodüller düşük-grade ve yüksek-grade olarak sınıflandırılır. Yüksek-grade displastik nodüller pre-malign lezyonlar olarak bilinir[107] ve kısa bir sürede malign tümöre dönüşebilirler[108]. Displastik nodüller T1-ağırlıklı sekanslarda hiperintens ve T2-ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülür. Bir displastik nodülün içinde hiperintens bir odağın gelişmesi ‘nodül within nodül sign’ olarak bilinir ve displastik nodül zemininde HCC gelişimi için karakteristik bir bulgudur. Düşük-grade displastik nodüller ana perfüzyon kaynağı portal venken, yüksek-grade displastik nodüllerin ana perfüzyon kaynağı hepatic arterdir[109]. Bundan dolayı, düşük-grade displastik nodüller rejenerasyon nodüller ve karaciğer parankiminde olduğu gibi erken arteriyel kontrastlanma göstermez ve portal venöz fazda kontrastlanıp karaciğer parankimi ile izointens olur. Yüksek-grade displastik nodüller ise erken arteriyel fazda hiperintens olarak görülebilir. Displastik nodüllerdeki hücresel atipi ve displazi arttıkça, hücrelerin hepatosit-spesifik kontrast maddeyi tutma ve atma özelliklerini de kaybeder. Kontrast maddeyi intraselüler alandan safra kanalliküllere atan membran taşıyıcı protein (organik anion-transporting protein 1B3 (OATP1B3) gibi) kayb olduğunda intraselüler kolestaz gelişir ve bu displastik nodüller hepatosit fazında homojen veya heterojen hiperintens olarak görülür. Displazi derecesi daha da arttıkça, hücreler kontrast maddeyi hücre içine taşıyan membran taşıyıcı proteini de üretmemeye başlar ve bu nodüller hepatosit-spesifik fazda hipointens görülür. Bu görünüm de HCC ve metastatik lezyonlar ile karışabilir[104].

MRG’de HCC, lezyondaki dominant histolojik patern, yağlanma ve fibrotik değişikliklere sekonder kontrastsız T1-ağırlıklı sekanslarda hipointens, izointens veya hiperintens olarak görülebilir[110][111][112]. Enkapsüle HCC’lerin çevresinde T1-ağırlıklı hipointens rim görülebilir. T2-ağırlıklı sekanslarda ise, HCC çoğunlukla hiperintens olur[101]. Bu nedenle hipointens bir displastik veya rejenerasyon nodülde T2-ağırlıklı hiperintens bir odağın gelişmesi ‘nodül within nodül sign’ olarak bilinir ve HCC için karakteristik bir bulgu olarak sayılır. Ancak, bazı iyi diferansiye HCC’lerin sinyal özellikleri rejenerasyon nodüllerinden ayırt edilemez ve saptanmaları oldukça zor olabilir[101]. Kontrastlı MRG incelemesinde, çoğu HCC dominant olarak hepatic arterden kanlandığı için erken arteriyel kontrastlanma görülür; Portal venöz fazda ise genellikle izointens ve geç fazda ‘washout’ göstererek hipointens olur[93]. HCC’nin çevresinde kapsül varsa geç fazda hiperintens halka (ring enhancement) görülebilir[102]. Literatürde HCC’nin bu tipik kontrastlanma paterninin dışında giderek artan tarzda kontrastlanma paterni[93] tarif edilmiştir. Küçük hipovasküler HCC’lerde yukarıda tariflenen tipik kontrastlanma paterni de göstermeyebilir; Bu lezyonlarda erken arteriyel kontrastlanma olmadan, portal faz ve geç fazlarda hafif hipointens olarak görülebilir[113]. Gd-EOB-DTPA gibi hepatosit-spesifik kontrastlı MRG’de, hepatosit-spesifik fazda HCC hipointens bir nodül olarak görülebilir[114][115]. Dinamik kontrastlı BT ve Gd-DTPA kontrastlı MRG incelemelerine göre, hepatosit-spesifik Gd-EOB-DTPA ile yapılan MRG hipovasküler ve hipervasküler HCC spatamakta daha hassastır[115].

Difüzyon-ağırlıklı görüntüleme, karaciğerin solit tümörlerini kist ve hemanjiomlardan ayırt etmekte yardımcı olabilir. Fakat, HCC, FNH ve adenom gibi solit lezyonların ayırıcı tanısı ADC değerlerine dayanarak yapılamayabilir(Kumaresan Sandrasegaran et al., 2009)[118]. Sirotik bir karaciğerde diffüzyon kısıtlayan solit bir lezyonun görülmesi çoğunlukla HCC’yi işaret eder. Ayrıca, diğer HCC’nin özelliklerini taşıyan bir lezyon difüzyonu kısıtlamayabilir.

2.5.2 Fibrolamellar karsinom (FLC)

Tipik olarak, FLC adolesan ve 40 yaş altı, siroz öyküsü olmayan hastalarda görülür. FLC olgularının sadece %20’sinde karaciğer sirozu görülür[119]. FLC hastaları

ağrı, halsizlik ve kilo kaybı ile başvurur. Hastaların üçte ikisinde palpabl kitle saptanır. Tipik FLC olgularında sarılık görülmez, ancak hepatobiliyer envazyon gerçekleştiyse sarılık görülebilir. HCC'de görülen AFP artışı çoğu FLC'de görülmez[120]. FLC hastalarının beklenen yaşam süresi HCC'ye göre oldukça iyi (FLC'de 45-60 ay; HCC'de 6 ay) olup eğer tümör cerrahi olarak operabl ise %40 oranında kür sağlanabilir[121][122].

FLC'de normal karaciğer parankiminden orijin alan yavaş büyüyen bir tümördür[71]. Satalit FLC tümörleri izlenebilir. FNH'da olduğu gibi, FLC'de santral skar ve multipl fibröz septa görülebilir. Tümör içi hemoraji ve nekroz nadir görülür[119]. Fakat FNH'ın aksine FLC'skarında sıklıkla kalsifikasyon görülebilir.

Ultrasonda, FLC iyi sınırlı, lobüle, heterojen iç yapıda kitlesel lezyon olarak görülür. Dominant olarak FLC'de hiper- ve izo ekojen alanlar izlenir. Santral skar varsa, US'de santral hiperekoik alan olarak görülür[123].

Bilgisayarlı tomografide, kontrastsız imajlarda iyi sınırlı hipodens lezyon olarak görülür. Santral skar, ve nadir olarak görülen kitle içi hemoraji ve nekroz alanları daha hipodens alanlar olarak görülür[124]. Santral skarda kalsifikasyonlar görülebilir. Kontrastlı BT imajlarında ise, arteriyel ve venöz fazlarda FLC'de heterojen kontrastlanma görülür. Geç fazda ise homojen kontrastlanma görülür. FNH'ın aksinde, FLC'nin skarı tipik olarak kontrast madde tutmaz, fakat literatürde skarı kontrast tutan FLC bildirilmiştir. FLC enkapsüle bir tümör değildir. Fakat, lezyonun çevresindeki normal karaciğer parankimini komprese ettiği için FLC'nin çevresinde geç kontrastlanan bir halka görülebilir[123].

Manyetik rezonans görüntülemde FLC T1-ağırlıklı görüntülerde karaciğer parankimine göre izo- veya hafif hipointens olarak görülür. T2-ağırlıklı imajlarda ise izo- veya hafif hiperintens olarak görülür[125][126]. Skarı saf fibrotik dokudan oluştuğundan dolayı T1 ve T2-ağırlıklı görüntülerde skarı hipointens olarak görülür. Fakat, T2-ağırlıklı hiperintens FLC skarı literatürde tarif edilmiştir[127]. Kontrastlı MRG imajlarında FLC arteriyel ve portal fazlarda heterojen kontrastlanma gösterip geç

fazlarda ise lezyonun parankimi homojen kontrast tutar[126]. Hepatosit-spesifik kontrast madde kullanıldığında ise, hepatosit fazında FLC hipointens olur, fakat lezyonun küçük bir komponenti hiperintens olabilir.

FLC'nin ayırıcı tanısında FNH bulunmaktadır. FNH'ın skarı T2-ağırlıklı imajlarda hiperintens olup nadiren kalsifikasyon içerir (<%1.5 FNH'de; %55 FLC'de). FLC, kontrastlı BT ve MRG'de arteriyel ve portal fazlarda heterojen kontrastlanma gösterirken, FNH bu fazlarda homojen kontrastlanma görülür. Fakat, geç fazda her iki tümör homojen kontrastlanma gösterir[124][128]. Hepatosit-spesifik fazda MRG'de FNH'de yoğun kontrast fiksasyonu gösterirken FLC'de hepatosit spesifik fazda daha az kontrast fiksasyonu görülür. FNH çoğunlukla asimptomatikken, FLC hastalarda bazı semptomlarda görülür. Patolojik incelemede ise FLC'de malign eosinofilik hepatositler görülürken, FNH'de normal hepatositler ve safra kanalikülleri görülür.

2.5.3 Hepatoblastom

Hepatoblastom çocukluk çağında en sık görülen primer karaciğer neoplastik lezyonu olup insidansı 18 ile 24 ay arasında pik yapar. Hepatoblastom doğuştan mevcut olabilir veya daha sonra adolesan ve genç yetişkin hastalarda gelişebilir[129]. Hastalar karında şişlik, anoreksi ve kilo kaybı ile başvurur. Gonadotropin veya testosteron salgılayabildiği için çocuklarda erken puberte bulguları çıkabilir. AFP düzeyleri çoğu hastada oldukça yüksek olur[130]. Hepatoblastom oldukça agresif bir tümör olup çoğunlukla tanı alındığında akciğer metastazları görülür[131].

Hepatoblastom fetal veya embryonal malign hepatositlerden orijin alan bir tümör olup bazen mezenkimal elemanlar da içerebilir[132]. Çoğu olguda tek lezyon görüldüğüne rağmen, vakaların yaklaşık %20'si multifokaldır[71]. Histopatolojik olarak epiteliyal veya mikst (epiteliyal-mezenkimal) olarak sınıflandırılır[71]. Mikst hepatoblastomda epiteliyal (hepatosit) komponentinin yanında primitif mezenkimal doku, osteoid doku veya kıkırdak görülür[133]. Epitelial tip hepatoblastomun prognozu mikst tipe göre nispeten daha iyidir.

Ultrasonografide, hepatoblastom hiperekojen kitlesel lezyon olarak görülür. Kalsifikasyon ile uyumlu posterior akustik gölgelenme gösteren hiperekoik odaklar içerebilir[131]. Nekroz veya hemoraji ile uyumlu hipoekoik veya kistik alanlar içerebilir[61][134].

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi imajlarında hepatoblastom solid, hipodens, büyük çaplı kitlesel lezyon olarak görülür. Lezyonda fibrotik bantlar görülebilir[131]. Kalsifikasyon ve lezyonlar mikst tip hepatoblastomda daha sık görülür. Hipervasküler bir tümör olması nedeniyle, kontrastlı BT'nin arteriyel fazında hepatoblastomun nekroza uğramamış kısımları yoğun kontrastlanma gösterir[135].

Manyetik rezonans görüntüleme hepatoblastom T1-ağırlıklı imajlarda hipo-, T2-ağırlıklı imajlarda ise hiperintens olarak görülür. T1-ağırlıklı sekanslarda hemorajiye sekonder hiperintens odaklar izlenebilir[136]. Tümördeki fibröz septalar T2-ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülür. hepatoblastomun mikst tipi nekroz, hemoraji, fibrozis, fibröz septa, kalsifikasyon ve kıkırdak dokusu içerdiğinden dolayı T1-ağırlıklı ve T2-ağırlıklı sekanslarda daha heterojen olur. Kontrastlı sekanslarda erken homejen veya heterojen kontrastlanma ve sonrasındaki fazlarda hızlı washout görülür. Hepatobiliyer kontrast madde ile yapılan incelemelerde, hepatosit fazında hepatoblastom kontrast fiksasyonu göstermez[137].

2.5.4 İntra-hepatik Kolanjiokarsinom

İntra-hepatik kolanjiokarsinom küçük intra-hepatik safra kanallarından orijin alır ve kolanjiokarsinomların %10'unu oluşturur. Hiler (Klatskin) ve ekstra-hepatik safra-yollarında oluşan lezyonlar kolanjiokarsinomların diğer %90'ını oluşturur[71][138]. İntra-hepatik kolanjiokarsinom yetişkinde ikinci en sık görülen primer karaciğer malign tümördür. Olguların çoğu geç evrede prezente olur. Hastalar en çok karın ağrısı ve palpabl kitle ile başvurur. Hiler ve duktal kolanjiokarsinomların aksine, intra-hepatik kolanjiokarsinom hastaları nadiren sarılık ile başvurur[71].

İntra-hepatik kolanjiokarsinomda fibrozis, müsin ve kalsifikasyon görülebilirken, yoğun dezmoplastik reaksiyon bu hastalık için tipik bir bulgudur[139]. Lezyonda internal nekroz veya hemoraji nadiren görülebilir.

Ultrasonda intra-hepatik kolanjiokarsinom homojen hipoekoik lezyon olarak görülür. Çevresinde satallit lezyonlar görülebilir. Lezyonun içinde kalsifikasyon ile uyumlu posterior akustik gölgelenme veren ekojen odaklar izlenebilir.

Bilgisayarlı tomografide, kontrastsız imajlarda intra-hepatik kolanjiokarsinom homojen hipodens kitlesel lezyon olarak görülür. Kontrastlı imajlarda ise, erken periferik arteriyel kontrastlanma görülür. Geç fazda ise (bazen ancak 5-15 dakika sonra görülebilen) persistan santral kontrast fiksasyonu görülür[139][140][141][142]. Olguların %30'unda santral skar görülebilir. Küçük nekroz, hemoraji, müsin ve kalsifikasyon içeren alanlar da görülebilir. Olguların %20'sinde lezyonun komşuluğundaki safra yollarında dilatasyon görülür. HCC'de nadir görülen, Glisson kapsül ve komşu organlara envazyon, kolanjiokarsinomda sık olabilir. Vasküler envazyon ise intra-hepatik kolanjiokarsinomda nadiren görülür.

Manyetik rezonans görüntüleme intra-hepatik kolanjiokarsinom T1-ağırlıklı sekanslarda hipointens ve T2-ağırlıklı sekanslarda hafif hiperintens olarak görülür. Lezyonun santralinde T2-ağırlıklı sekanslarda skar ile uyumlu hipointens alan görülebilir[143][52]. Kontrastlı MRG incelemesinde, intra-hepatik kolanjiokarsinomun kontrastlanma paterni lezyonun boyutlarına göre değişiklik gösterir. Daha büyük lezyonlar (>4cm), periferik kısımlardan başlayan, santrale doğru ilerleyen (sentriyal) bir kontrastlanma paterni görülür. Skar ise kontrast tutmaz. Daha küçük (<2-4cm) lezyonlarda ise homojen kontrastlanma görülür. Bu kontrastlanma paternleri hemanjiomda da görülebilir. Ancak, hemanjiomda görülen kontrastlanma intensitesi daha fazla olup satallit lezyon, komşu safra yolu dilatasyonu, vasküler yapılarda distorsiyon ve envazyon ve kapsül retraksiyon gibi görülen sekonder bulgular intra-hepatik kolanjiokarsinomda daha sık görülür[52]. İntra-hepatik kolanjiokarsinom hepatosit-spesifik kontrast madde fiksasyonu göstermez. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ise diffüzyon kısıtlaması ve düşük ADC değerleri gösterir.

2.5.5 Biliyer Kistadenom ve Kistadenokarsinom

Biliyer kistadenom ve kistadenokarsinom karaciğerin nadir görülen tümörlerindedir. Günümüzde, bu iki antite aynı hastalığın iki farklı formu olduğunu düşünülüyor (kistadenom pre-malign form ve kistadenokarsinom malign form). Kistadenomun kistadenokarsinoma transformasyonu bu hastalıkta bilinen bir komplikasyondur[24][144].

Biliyer kistadenom ve kistadenokarsinomlar kalın cidarlı, bir biriyle iştirakli multiloküller veya uniloküler, kalın veya ince septalar içerebilen, mural nodüler ve papiller komponenti görülebilen, soliter kistik lezyonlardır. Cidarları nadiren kalsifikasyon içerir. Başvurduğunda lezyonun çapı 30cm kadar büyük olabilir[71]. Biliyer kistadenom ve kistadenokarsinomların aberran safra yollarından orijin aldığı düşünülmektedir. Orta yaşta bayanlarda daha sık görülür[71]. Bu lezyonlar genellikle müsinöz tümörlerdir. Fakat, seröz olgular da literatürde bildirilmiştir[71]. Kistlerin iç cidarları biliyer tipte epitel hücreler ile döşelidir. Biliyer kistadenokarsinomlarda ovarian stroma görülebilir ve bulunması halinde daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir[145].

Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatografi (ERCP) ve manyetik rezonans kolanjio-pankreatografi (MRCP) tetkiklerinde bu kistik lezyonların safra yollarına iştirakı gösterilebilir[145].

Ultrason ve BT’de biliyer kistadenom ve kistadenokarsinomlarda kalın fibröz cidarlı, üni- veya multiloküler, mural nodüler komponenti olan lezyon olarak görülür. US’de lezyonun kistik kısımları anekoik olarak görülür. BT’de ise bu lezyonlar hipodens olarak görümler ve cidarlarında nadiren kalsifikasyon görülebilir[145]. MRG’de biliyer kistadenom/kistadenokarsinom T2-ağırlıklı imajlarda hiperintens olarak görülür. T1-ağırlıklı sekanslarda ise mikst veya düşük sinyale sahiptir. Lezyonda hemorajik sıvı bulunması halinde T1-ağırlıklı imajlarda hiperintens gözükür. Cidarlarındaki hemorajiye sekonder, lezyonun cidarları T2-ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak gözükür[145].

Biliyer kistadenom ile kistadenokarsinomun ayrımı radyolojik olarak yapılamaz. Fakat, septasyon ve cidardaki nodülerite birlikte bulunduğunda kistadenokarsinom olma olasılığı daha yüksektir; Mural nodüler komponent görülmeden septasyon görülen lezyonların biliyer kistadenom olma ihtimalleri daha yüksektir. Ayrıca, uzak metastaz veya lenfadenopati bulunması kistadenokarsinomu ön plana çıkarmaktadır[145].

Kist hidatik ve karaciğer apsesi gibi, karaciğerin diğer kompleks kistik hastalıkları biliyer kistadenom ve kistadenokarsinomlarının ayırıcı tanısında girmektedir. Ancak, kesitsel radyolojik incelemelerde bu lezyonları ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle, klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte değerlendirip enfeksiyöz süreçlerin ekartasyonu gerekmektedir[145].

2.5.6 Anjiosarkom

Anjiosarkom, karaciğerin nadir görülen primer tümörlerinden biridir. Anjiosarkom sıklıkla 70'lı yaşlarda gelişir ve erkeklerde daha sık görülür[13]. Anjiosarkom hastaları halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, hepatomegali ve ascit şikayetleri ile başvurur. Tümör için platelet sekestrasyonuna sekonder trombositopeni görülebilir. Tümör rüptür ve hemoperitoneum gelişmesi nadir görülen bir komplikasyondur [146][147]. Radyasyon (toriyum oksit), vinil klorid, arsenik, steroid ilaçlar ve Thorotrast maruziyeti anjiosarkom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir[148][149][13].

Anjiosarkom karaciğerde malign endotel hücrelerinden gelişir. Çoğu olgu multisantrik olup lezyon içi hemoraji sık görülmektedir.

20. yüzyılın ilk yarısında radyoaktif kontrast madde olarak kullanılan Thorotrast'a maruz kalan hastaların karaciğer, dalak, çöliak ve mezenterik lenf nodularında ağ şeklinde dansiteler görülür. Anjiosarkom geliştikten sonra, düz batın grafisinde bu dansitelerin lezyon tarafından itildiği görülebilir[150].

Ultrasonda, anjiosarkom tek veya multiple sayıda hiperekojen lezyon olarak görülür. Farklı zamanlarda gelişmiş olan lezyon içi hemoraji alanlarının olması nedeniyle anjiosarkom US'de heterojen olur.

BT’de Thorotrast’a ait olan ağ şeklindeki dansite paterni dalak ve karaciğerde gözükür. Yeni gelişen anjiosarkom Thorotrast’ın dansitelerini perifere doğru iterek deplase eder[150]. Thorotrast maruziyeti yoksa, kontrast BT imajlarında anjiosarkom hipodens lezyon olarak gözükür. Yeni gelişmiş intra-lezyonal hemoraji alanları varsa hiperdens olarak gözükür. Kontrastlı BT imajlarında, anjiosarkom hemanjioma benzer sentriptal kontrastlanma paterni göstermektedir[151]. Fakat, aort lümeninden daha düşük dansiteli kontrastlanan alanlar ve periferel halka-şekilli kontrastlanma gibi, hemanjiomda görülmeyen bazı atipik radyolojik bulgular anjiosarkomda görülür.

Manyetik rezonans görüntüleme, anjiosarkom çoğunlukla T1-ağırlıklı imajlarda hipo- ve T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülür. Fakat, lezyon içi hemoraji sık bulunmasından dolayı lezyon heterojen sıklıkla heterjen olarak görülür; hemorajiye sekonder sıvı-sıvı seviyeleri görülebilir veya T1-ağırlıklı sekanslarda hiperintens alanlar izlenebilir[152][153]. Dinamik kontrastlı MRG’de, hemanjioma benzer periferel sentriptal progresif kontrastlanma görülür. Fakat, lezyonun satralindeki fibrotik skar dokusu veya deoksihemoglobinden dolayı, lezyonun santral kısımlarında kontrast fiksasyonu görülmeyebilir[152][153].

2.5.7 Undiferansiye (Embriyonal) Sarkom

Mezenkimal sarkom olarak da bilinen, undiferansiye (embriyonal) sarkom çocukluk çağında görülen primitif spindle hücrelerden oluşan malign bir tümördür. Hepatoblastom, infantil hemanjiendoendoteliom ve HCC’den sonra, çocukluk çağında görülen dördüncü en sık karaciğer neoplastik tümörüdür[154]. Hastaların %90’ı 15 yaşından küçükken[155] karın ağrısı, karında şişlik, ateş, sarılık ve kilo kaybı gibi şikayetler ile prezente olmaktadır. AFP değerleri çoğu olguda yüksek değildir. Lezyonda kistik dejenerasyon sık görülür ve içinde nekrotik debris, hemorajik sıvı, kan ve jelatinöz material bulunabilir[154][156].

Ultrasonografide, multiseptalı, heterojen, çoğunlukla hiperekojen kitlesel veya kistik lezyon olarak görülür. BT’de, undiferansiye embrional sarkom karaciğerde parankiminde eski hemorajik alana benzeyebilir[157]. Kalsifikasyonlar nadiren görülebilir[158]. Septalar, lezyonun solid bir komponenti olup kistik lezyonda dens

bantlar şeklinde izlenmektedirler. Kontrastlı BT imajlarında, lezyonun periferik solid kısımlarında heterojen kontrastlanma görülür[159][160].

Manyetik rezonans görüntüleme, undiferansiye embriyonal sarkom T1-ağırlıklı imajlarda hipo-, T2-ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens olarak gözükür. Lezyon içi kanamaya sekonder, tümörde T1-ağırlıklı hiperintens odaklar görülebilir. Lezyonun çevresinde psödokapsül varsa T1- ve T2-ağırlıklı sekanslarda hipodens olarak görülür[158]. MRG'de izlenen kontrastlanma paterni BT'dekine benzerdir.

2.5.8 Epitelial Hemanjioendoteliom

Epitelial hemanjioendoteliom, vasküler yapılardan orijin alan erişkin yaş grubunda görülen karaciğerin nadir bir malign lezyonudur. Çocukluk çağında görülen infantil hemanjioendoteliom ile karıştırılmaması gerekiyor. Çoğunlukla insidental olarak saptanır; Fakat, hastalar bazen sarılık veya karaciğer yetmezliği ile başvurabilir[161].

Epitelial hemanjioendoteliomda multipl sayıda nodül büyüyüp bir biriyle konglomerasyon gösterir. Lezyon içinde sıklıkla kalsifikasyon görülür ve fibrotik doku içerir[162]. BT'de, epitelial hemanjioendoteliom multiple sayıda nodül veya konglomere kitlesel lezyon olarak görülebilir. Kontrastsız BT imajlarında, miksoid stromasından dolayı lezyon hipodens olarak gözükür. Kontrastlı BT imajlarında, lezyonun bazı kısımları karaciğer parankimi ile izodens olabilir. Bu nedenle, kontrastsız imajlar lezyonun gerçek boyutlarını ve uzanımını göstermek için daha etkin olabilir[163].

Manyetik rezonans görüntüleme lezyonlar T1-ağırlıklı imajlarda hipo-, T2-ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens olarak görülür. Nekroz, hemoraji veya kalsifikasyon nedeniyle lezyonun santral kısmı T1- ve T2-ağırlıklı hipointens olarak görülebilir. Kontrastlı MRG imajlarında, epitelial hemanjioendoteliomun periferik kısımlarında hafif bir kontrastlanma görülür. Geç fazda ise, santral kontrastlanma izlenir. MRG'de portal veya hepatik ven envazyonu da görülebilir[164].

2.5.9 Diğer Mezenkimal Sarkomlar

Anjiomyosarkom, fibröz sarkom, rhabdomyosarkom, leiomyosarkom ve malign fibröz histiositom karaciğerin mezenkimal dokusundan orijn alan, oldukça nadir görülen karaciğerin primer malign lezyonlarından[138][165][166]. Bu lezyonlar genellikle büyük çapta olup içinde fibröz septa, santral nekroz veya hemoraji görülebilir.

2.5.10 Lenfoma

Karaciğerde primer veya sekonder Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma tipleri görülebilir. Karaciğerin primer lenfoması oldukça nadir bir hastalıktır. Organ nakilli hastalar ve edinsel immün yetmezlik sendromu olan hastalar primer hepatik lenfoma açısından yüksek risktedirler. Karaciğerin sekonder lenfoma tutulumu ise hastaların %50'sinde olabilir[167]. Karaciğer lenfomasının nodüler ve diffüz formları vardır. Diffüz form lenfoma tutulumu mikroskopik olarak başlayıp zaman geçtikçe birkaç millimetre/santimetre çaplı nodüller oluşturabilir[168].

Ultrasonda, nodüler formdaki hepatik lenfoma tek veya multiple sayıda hipoekoik kitleler olarak görülebilir. Diffüz formda ise karaciğer parankim ekojenitesi tabii veya kabalaşmış olabilir[169]. BT'de nodüler form hepatik lenfoma çoğu olguda çok sayıda, iyi sınırlı, büyük homojen düşük-dansiteli kitlesel lezyonlar olarak görülür. Diffüz form hepatik lenfoma ise normal karaciğer parankiminden ayırt etmek mümkün olmayabilir. Hepatomegali, dalakta nodüler lezyonlar, lenfadenopatiler ve böbrek tutulumu görüldüğünde hepatik lenfoma tanısını destekleyebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme hepatik lenfoma karaciğer parankimine göre T1-ağırlıklı imajlarda hipointens olup T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintensdir. Dinamik kontrastlı MRG'de hepatik lenfoma hipovasküler olamsından dolayı, lezyonda hafif periferik kontrastlama görülebilir[102]. Radyolojik görüntüleme ile hepatik lenfomanın metastatik lezyonlardan ayırt etmek mümkün olmayabilir.

2.5.11 Metastaz (kaynaklar GORE malign karaciğerden alınmış)

Metastazlar karaciğerde en sık görülen malign lezyonlar olup karaciğerin primer lezyonlarına göre 18 kez daha sık görülür. Lokal lenf nod metastazlarından sonra, karaciğer malign tümörlerin ikinci en sık metastaz yaptığı organdır. Kolon (%42), mide (%23), pankreas (%21), meme (%14) ve akciğer (%13) kanserleri karaciğere en sık görülen metastaz yapan tümörlerdir. Oran olarak, safra kesesi, pankreas, kolon ve meme kanserleri en çok karaciğer metastazı yapan tümörlerdir. Kanser nedeniyle hayatını kaybeden hastaların %25-50'si arasında otopside karaciğer metastazları bulunuyor. Klinik olarak, hepatomegali (%31), asit (%18), sarılık (%14.5) ve varisler (%1) karaciğer metastazı olan hastalarda en sık görülen bulgulardır. Maraciğer metastazları olan hastaların %25-50'sinde karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardadır. Bu nedenle radyolojik görüntüleme karaciğer metastazların tanısı ve takiplerinde önemli bir rol oynamaktadır[170] [171].

Ultrason, karaciğer metastazlarını saptamakta %90 sensitiviteye sahiptir[172]. Genel olarak, karaciğer metastazları 6 sonografik paterni vardır: hipokoik metastazlar, hiperekoik metastazlar, target-şekilli metastazlar, kalsifik metastazlar, kistik ve diffüz metastazlar[172]. BT'de ise metastazlar hiperdens, izodens, hipodens, kistik, kalsifik veya diffüz olarak görülebilir[173]. Kontrastlı BT incelemelerinde hipervasküler tümörlerde arteriyel kontrastlanma görülebilir. Hipovasküler tümörler ise, en iyi portal venöz fazda görülür[174]. Geç fazda ise, bir çok metastaz karaciğer parankimine izodens olarak görülür, bazen de bu metastazların çevresinde washout nedeniyle oluşan geç fazda hipodens rim görülebilir[175]. Hipodens lezyonun satralindeki nekroza sekonder rim şeklindeki kontrastlama görülebilir[176]. Kistik metastazlar 20 Hounsfield unit (HU) dansitesine sahip olabilir ve karaciğerin basit kistlerinden ayırt etmeleri zor olabilir. Bu lezyonların ayırıcı tanısında ultrasonografi yardımcı olabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme, karaciğer metastazlarının çoğu T2-ağırlıklı sekanslarda karaciğer parankimine göre hafif hiperintens ve karaciğer kistleri ve hemanjiomlara göre hipointenstir[177][178][179][180][181][182][183]. Dinamik kontrastlı incelemelerde, hipervasküler metastatik lezyonlar uniform veya rim tarzında erken arteriyel kontrastlanma gösterir. Mutakip portal ve geç fazlarda ise bu lezyonlar

karaciğer parankimine göre izo- veya hipointens olarak görülür. Hipovasküler metastazlarda ise, arteriyel fazda ince periferik kontrastlanma görülür. Geç fazda ise, sentripetal internal kontrast fiksasyonu görülebilir [184].

Supra-paramanyetik demir (iron) oksit (SPIO) ile yapılan kontrastlı MRG'de karaciğer parankimi hipointens görülürken, metastatik lezyonlarda kontrast fiksasyonu görülmediği için hiperintens olarak görülür [175]. Kontrastsız MRG, perkütan US ve kontrastlı BT incelemelerinde göre, SPIO-kontrastlı MRG, karaciğer metastazlarını saptamakta daha hassas olduğu gösterilmiştir [185][186].

Gd-EOB-DTPA gibi hepatobiliyer kontrast madde ile yapılan MRG'de ekstra-hepatik orijinli metastatik lezyonların hepatosit fonksiyonu sahip olmadıkları için hepatosellüler fazda normal karaciğer parankimi homojen kontrastlanırken, bu lezyonlar hipointens kalır. Bu lezyonların çevresinde, komprese edilmiş karaciğer hepatositleri ve/veya reaksiyonel artmış safra salınımına sekonder, hiperintens rim görülebilir [113]. Gd-EOB-DTPA, 1cm'den küçük metastazları saptamakta etkin bir seçenek olmakla birlikte, karaciğerin basit kistleri ile FNH'ın ayırıcı tanısında önemli rol oynar[187][188][189].

Diffüzyon-ağırlıklı görüntüleme, düşük b değerleriyle çevredeki vasküler yapılardan kaynaklanan sinyal baskılandığı için karaciğerdeki metastaz ve hemanjiomlar parankime göre daha belirgin hale gelir[190]. Konvansiyonel T2-ağırlıklı imajlarına göre, DAG karaciğer lezyonlarını saptamakta daha hassas olduğu gösterilmiştir[191]. 10mm'den küçük lezyonları saptamakta, DAG kontrastlı ve kontrastsız imajlara göre daha hassas olduğu da gösterilmiştir[192]. Fakat, DAG konvansiyonel sekanslara göre lezyon saptamakta daha hassas olduğuna rağmen, lezyonların karakterizasyonunda daha zayıftır[193].

2.6 Karaciğerin Radyolojik Görüntüleme Modaliteleri

Karaciğer lezyonları, ultrason, renkli doppler US, power doppler US, spektral doppler US, sonografik elastografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanarak radyolojik olarak tetkik edilebilir. Bunlara ek olarak, pozitron

emisyon tomografisi (PET) gibi bazı nükleer tıp modaliteleri de kullanılabilir. Bu bölümde çalışmamızda kullandığımız renkli doppler US (RDUS), power doppler, Superb Microvascular Imaging (SMI), Shearwave Elastografi (SWE) ve diffüzyon-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme anlatılacaktır.

2.6.1 Renkli doppler US, Power doppler US ve Superb Microvascular Imaging (SMI)

Doppler etkisi 1842 senesinde fizikçi olan Christian J. Doppler tarafından ilk defa tanımlanmıştır. Sabit frekansta akustik dalga oluşturan bir yapı, dinleyiciye yaklaştıkça daha ince (düşük dalga boyu ve yüksek frekans), uzaklaştıkça ise daha pes (daha uzun dalga boyu ve düşük frekans) olarak işitilmektedir. Ses dalgalarındaki harekete bağlı meydana gelen frekans değişikliklerine Doppler kayması (Doppler etkisi veya Doppler shift) adı verilmektedir[194]. Bu fizik temeline dayanarak, vasküler yapılar da akan kandan geri yansıyan frekans değişiklikleri saptanır ve akım açısı verildiğinde akım hızı hesaplanır. Doppler shifti aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$Doppler\ shift = 2 \times F_0 \times V \times \cos\theta / c$$

F₀: transdüser frekansı,
V: damarda akım hızı,
θ: doppler açısı,
c: sesin dokudaki ortalama hızı.

Güvenilir doppler kaymasını kullanarak hız ölçümlerinin doğru bir biçimde hesaplanabilmesi için doppler açısının 30° ile 60° arasında olması gerekmektedir. Doppler açısı 90° olduğunda, yani probda oluşturulan ses dalgaları damardaki akan kana dik bir açı ile gönderildiğinde Cos90°'nin sıfır olmasından dolayı bu vasküler yapıdan doppler sinyali elde edilemeyecektir[194].

Dopplerin İnceleme Parametreleri

Doppler ultrasonografide inceleme parametreleri başlıca kan akımının hızını belirleyen frekans shifti ve transdüser dönen akımın yönünü belirleyen faz değişikliğidir. Faz değişikliğine göre, ekranda akım kırmızı veya mavi renk olarak gösterilir. Frekans kaymasının miktarına göre bu renkler açık veya koyu tonda gösterilir.

1. Pulse repetition frequency (PRF)

Transdüserde bulunan piezoelektrik kristalin arka arkaya uyarılması sonucunda ortaya çıkan akustik dalgalar dokuya gönderilmektedir. Her saniyede buna benzer binlerce puls gönderilebilir. Doppler incelemesinde bu pulsların sanyede tekrarlanma frekansına puls tekrarlanma frekansı (pulse repetition frequency; PRF) denir. Günlük kullanımda maksimum ulaştığımız değer 12.5 kHz'dir. PRF manuel olarak ayarlanabildiği gibi bazı ultrason cihazlarında mevcut kontrol mekanizması ile örnek volümün derinliğine göre otomatik olarak da ayarlanır. Doppler şifti, PRF ile örneklenerek oluşturulduğundan dolayı, doğru ölçümü elde edebilmek için, dokuya gönderilen ultrason pulsu proba geri varmadan yeni bir puls gönderilmemelidir. Doppler pulsunun inceleme alanına ulaşması ve bir o kadar transdüser geri dönme süresine ihtiyaç gösterdiğinden dolayı PRF, ölçülecek doppler kaymasının en az 2 katı değerde tutulmalıdır. Bu değere Nyquist limiti denir aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$V_{max} = c(PR F)/4 \times F_o \times \text{Cos } \theta$$

V_{max} : damar içerisindeki maksimum akım hızı,
 c : sesin dokudaki ortalama hızı (1540m/sn),
 F_o : transdüser frekansı,
 $\text{Cos } \theta$: doppler açısı.

Doppler frekansının artırılması için PRF veya doppler açısını yüksek değerde tutulmalıdır. Nyquist limiti aşılsa akımlar hatalı olarak ters yönde algılanır. Bu duruma "aliasing" denir. Aliasing'tan kurtulmak için ilk yapılması gereken değişiklik PRF değerini artırmaktır. Doppler frekans şiftini azaltarak veya sürekli atan dopplere geçerek de çözüm yollarının arasındadır[194].

2. Geliş açısı

Doppler dalgaların eşitliğinde geliş (insonasyon) açısı, doppler şifti etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Fakat, ultrasonografik dalga değerlendirilen damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği $\text{Cos } 90^\circ$ 'nin değeri 0 olması nedeniyle doppler kaymasının frekansı hesaplanamayacaktır. Bundan dolayı doppler incelemesinde 30° ile 60° arasında insonasyon açısının kullanılması önerilir[194].

3. Örnek Volüm (Sample volüm)

Örnek volüm (sample volüm), akım hızını hesaplanacak olan doku volümünü işaret etmektedir. Örnek volümün aksiyel çapı transdüserin gönderdiği dalga frekansı ile orantılı olup 3.5 MHz frekansında bir puls kullanılırsa, örnek volümün aksiyel çapı 1mm'ye kadar inebilmektedir. Örnek volümün diğer çapları ise probdan gelen akustik impuls demetinin genişliğine bağlıdır. Örneğin, incelenen alanda akustik demetinin genişliği 2 mm genişlikteyse, örnek volüm 1 mm uzunlukta ve 2 mm genişliğinde olacaktır. Renkli doppler ultrason incelmesinde inceme alanında yayılan multiple sayıda örnek volümler kullanılır ve sonuçları renk olarak kodlanıp B-mod imajın üstüne gösterilir[194].

4. Duvar Filtreleri

Doppler cihazındaki kullanılan algoritmalar, yansıtıcı özellikleri taşıyan yeri değişikliği gösteren, düşük frekanslı, yüksek amplitüdü (respiratuar yada kardiyak, damar duvarı) yapılarda oluşan doppler kaymasının kaynağı gerçek akan kandan ayırt edemez. Bu yüksek amplitüdü, düşük frekanstaki Doppler çift sinyalleri sıklıkla damar duvarında oluşur ve incelenen alanın içerisinde oluşmaları nedeniyle sorun oluşturulabilirler. Kapillerlerden daha büyük olan vasküler yapılar akustik dalganın dalga boyuna oranla çok büyük olmaları nedeniyle ses dalgalarını kuvvetle yansıtırlar. Bu etkiye "wall thump" denir. Doppler cihazlarında duvar filtresi (wall filter) olarak bilinen ayarlanabilen özellik, yüksek frekansları geçirip düşük frekansları zayıflatır. Bu filtre sistemi düşük frekanslı (50-1600 Hz civarında) "wall thump" etkisinden kurtulmakta yardımcı olur. Fakat, yavaş kan akımının oluşturduğu düşük frekanslı sinyalin kaybına neden olmaması için bu filtrenin dikkatlice kullanılması önemlidir[194].

5. Çerçeve hızı (frame rate)

Renkli doppler incelemesinde saniyede oluşturulan imaj sayısına çerçeve hızı (frame rate) denir. İnceleme alanı (pencere) büyüdükçe, görüntüyü oluşturmak için gereken veri de arttığı için çerçeve hızı düşer.

Günlük kullanımda, patolojiye göre ve incelenen anatomik yapıya göre göre uygun çerçeve hızı seçilir. Ekokardiografide zamansal çözümleme (temporal rezolüsyon) daha önemlidir, bundan dolayı çerçeve hızı olabildikçe yüksek olmalıdır. Abdominal ve periferik vasküler incelemelerde ise, akım karakteristikleri daha önemli olması nedeniyle akıma duyarlılığı artıran parametrelerden vazgeçerek, çerçeve hızını artırmanın bir anlamı yoktur[194].

Doppler US' de Gösterim Yöntemleri:

1. Sürekli dalga Doppler (continuous wave)

Sürekli dalga (continuous wave) doppler cihazları basit ve kullanışlıdır. Bu cihazların probunda yan yana yerleştirilmiş biri devamlı akustik dalga üreten (verici transduser), diğeri ise yansıyan ekoları algılayan (alıcı transduser) iki adet transduser bulunur. Algılanan Doppler kayması (frekanstaki değişiklik) kulak ile duyulan bir ses şeklinde verilir. Yüksek frekans ile çalışan continuous wave aygıtları, düşük frekanslarda çalışan spektral doppler aygıtlarına göre daha hassastır. Fakat, bu cihazlarda aksiyal rezolüsyonu bulunmaması nedeniyle algılanan Doppler kaymasının kesin kaynağını saptamak mümkün değildir. Gönderilen akustik demeti boyunca hareket eden herşey sinyale katılır ve bu demetin kat ettiği farklı vasküler yapılardan gelen sinyaller birbirinden ayırdedilemez. Obstetride non-stres testinde (NST) fetal kalp tepe atım hızını grafik olarak veren, ve damar cerrahisinde periferik vasküler yapıların değerlendirmesinde kullanılan, el Doppleri olarak bilinen, aygıtlar sürekli dalga teknolojisini kullanan aygıtlardır[194].

2. Spektral doppler (duplex doppler)

Puls-eko sistemi olup günlük kullanımda real-time iki boyutlu gri skala imajları ile kombine edilmiştir. Böylece doppler şiftin kaynağı gri skala imajlarındaki lokalizasyonunu saptamak mümkün hale gelir.

Partik kullanımda, ilk olarak B-mode görüntüleme ile imaj oluşturulur. Sonrasında kullanıcı bu imajdaki değerlendirmek istediği alanı range-gate isimli bir işaretleyici ile seçilir. Bu alandan yansıyan ekolar B-mode görüntünün altında frekanstaki değişiklik/zaman grafiği olarak gösterilir. Bu elde edilen veriler kantitatif olup dopple açısı (geliş açısı) verildiğinde hız/zaman grafiği heasplanıp gösterilebilir. Daha hassas olması nedeniyle, B-mode imajlarında görülemeyecek kadar ince kalibrasyonda vasküler yapıların akımı spektral doppler ile değerlendirmesi mümkün olabilir. Ayrıca, B-mod ile ayrımı net yapılamayan ciddi stenoz ile total oklüzyon spektral doppler incelemesinde ayırt edilebilir[194].

3. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Renkli doppler incelemesinde dokuya akustik dalgalar gönderilip doppler ile incelecek alanda birçok range-gate otomatik olarak alınır ve yansıyan dalgalardaki frekans şifti kodlanır. Sonuç olarak, vasküler yapıların akım yönleri ve hızları belirlenip B-mod imajının üstüne renklendirilebilmektedir. Genellikle, transdüserine doğru gelen akımlar kırmızı, transdüserden uzaklaşan akımlar ise mavi renkte kodlanır. Hızlı akımlar da açık ve yavaş akımlar ise koyu tonda kodlanır. RDUS imajlarındae gösterilen akım yönü hakkındaki bilgiler kalitatiftir[194].

4. Power Doppler Ultrasonografi (PDUS)

Power doppler ilk 1994'te kullanıma giren bir doppler yöntemi olup US anjiyografi ve renkli US anjiyografi olarak da adlandırılmıştır. Power doppler ultrasonografi damar değerlendirmesinde RDUS'a göre beş kat daha iyi görüntüleyebilmektedir. RDUS'ta görüntü Doppler şiftine dayanırken, power dopplerde görüntü sinyalin gücüne dayanır. Power doppler akım yönü ve hız bilgilerini taşımaz ve görüntülerde gösterilen akım rengi açıya bağımlı değildir. Power doppler insonasyon

açısına bağlı olmadığı için aliasing ortadan kalkmış olur. Fakat, doppler verileri daha uzun bir sürede toplandığı için diğer yöntemlere kıyasen hareketlere karşı hassas bir yöntemdir. Power doppler incelemesinde incelenecek alanı belirledikten bu bölgenin spektral doppler incelemesi yapılabilir, ve böylece buradaki akım yönü ve hızı belirlenebilir.

Power doppler ultrasonografide görüntü kalitesi, örnekleme volümündeki eritrosit yoğunluğu ve incelenen alan ile prob arasındaki dokuların atenuasyonuna bağlıdır. Alınan sinyaller genellikle tek bir renk (kırmızı) ile kodlanıp gri skala imajının üstünde gösterilir. Sinyallerin gücü ise parlak ve sönük tonlar şeklinde kodlanır. Power doppler sonografi yavaş kan akımları görüntülemekte daha duyarlı olması nedeniyle özellikle ciddi stenotik segmentleri ve regürjitan akımı daha iyi karakterize edilmesinde, fetal ve plasental kan akımlarının değerlendirilmesinde, kitlesel lezyonların neo-vaskülarizasyonunu görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, Power doppler transplante böbreklerde intrarenal vasküler yapıların görüntülenmesinde ve akut pyelonefrit tanısında etkindir. Kas-iskelet sistemini etkileyen inflamatuvar ve otoimmün (romatoid arterit veya aktif Crohn hastalığı) hastalıklarda gelişen kanlanma artışı, ve testis torsiyonun tanılarında da kullanılabilir[194].

5. Superb Microvascular Imaging (SMI)

Superb Microvascular Imaging (SMI), mikrovasküler kan akışını araştırmakta yeni geliştirilen bir Doppler ultrasonografi tekniğidir. SMI'da doppler sinyalleri hem kan akışı hem doku hareketleri tarafından kaynaklanır. Renkli Dopplerde daha hızlı akımdan kaynaklanan sinyaller, daha yavaş kan akışından oluşan sinyalleri bastırır ve gösterilen görüntüde hızlı kan akışından meydana gelen sinyallerden oluşur. SMI tekniğinde ise, doku hareketleri nedeniyle oluşan sinyaller baskılanır ve yavaş kan akım tespit edilir. Sonuçta, hem hızlı hem yavaş akımlar SMI görüntüsünün oluşmasında rol oynar[194].

Renkli Doppler US tekniğinde, hareket artefaktlarını ve noise'u azaltan filtre uygulanır. Bundan dolayı RDUS'ta düşük hızlı akım sinyalleri elimine edilip

gösterilmeyebilir. Yani, RDUS'ta düşük hızdaki akım ve hareketten oluşan doppler şift sinyallerinin arasında ayırım yapılamaz ve bu sinyaller baskılanır. SMI'da ise hareket artefaktlar baskılanır ve yavaş akım daha belirgin hale getirilir. Böylece daha yavaş akımlar, daha iyi uzamsal çözünürlük ve gelişmiş hassasiyet ile görüntülenebilir. Bu yeni geliştirilen teknoloji, mevcut Power Doppler US tekniklerine göre, daha iyi bir çözünürlük sağladığı bildirilmiştir[195].

2.6.2 Shearwave Elastografi (SWE)

Elastografi 1990'ların başında uygulanmaya başlanan bir radyolojik görüntüleme tekniğidir. Sonoelastografi dokulara uygulanan aralıklı bası etkisine, sertlik özelliklerine göre verdikleri esneyebilme yanıtını ölçen görüntüleme tekniğidir.

Sonoelastografi dokudaki geriniminin dağılım haritasını hesaplar. Bir dokuya basıya bağlı olan yer değiştirme oranı gerinim olarak bilinir. Bu oran US cihazı ile doppler yöntemini kullanarak hesaplanabilir. Bir alana gönderilen ses dalgalarının basıdan önce ve sonra çapraz ilinti (kros korelasyon) yöntemi ile yer değiştirme oranları ortaya konmaktadır. Sonrasında da matematiksel algoritmaların sayesinde dokunun tüm elastik özellikleri tahmini olarak elde edilmektedir.

Dokuların esneme özellikleri arasındaki farkı hesaplayabilmek için bir kuvvet bu dokuya dik bir şekilde ve sürekli bastırarak uygulanır. Baskı altındaki dokular sertlik derecelerine göre verdikleri cevap kaydedilir. Sert dokularda esneme miktarı daha az iken, yumuşak dokularda esneme miktarı daha fazladır. Dokuların bu gerinim özelliklerini haritalayan yöntem elastogram denir. İncelenen dokular arasındaki gerinim farklılıkları ise, B-mod imajının üzerine bindirilmiş eş zamanlı başka renkler ile kodlanır.

Vucuttaki dokuların farklı yapısal özelliklerine rağmen, hepsi viskoelastik özellik taşır. Bu dokuların visköz veya elastik özelliklerden hangisi daha baskınsa ona göre uygulanan ekstrensek basıya yanıt verirler. Visköz özellikleri daha baskın olan dokular, ekstrensek bası etkisini dağıtarak azaltan dokulardır. Elastik özellikleri daha baskın olan dokulara ekstrensek bası uygulandığında şekil değişimine uğrayıp bası

ortadan kalktığında eski şekline dönebilen dokulardır. Elastik dokuların cevabı, sahip oldukları esneklik katsayısı ile orantılıdır.

Vucuttaki dokulara uygulanan strese verecekleri cevabı kavrayabilmek için “elastiklik katsayısı” denilen yeni bir kavram ortaya konmuştur. Şekil değiştirmelerde, dokuyu oluşturan molekül ve atomların yer değiştirmeleri söz konusudur. Katı yapılarındaki esnek şekil değişiklikleri sırasında atomların arasındaki bağlar kopmaz veya yeni bağ oluşmaz; Atomların arasındaki mesafeler değişir[196].

Sonoelastografi Çeşitleri

Yarı Statik Sonoelastografi Yöntemleri

Strain Elastografi

Strain elastografi yarı-statik ve yarı-kantitatif bir elastografi yöntemi olarak sınıflandırılır. Bu teknikte doku prob ile kompresyon yapılır. Uygulanan basıya yanıt olarak ortaya çıkan dokudaki deformasyon ve yer değişiklikleri izlenir. Sonrasında basıyı uygulanmadan önce ve sonra dokunun lokalizasyonu belirlenir ve dokunun hareketi hesaplanır. Dokuya uyguladığımız kuvvet ultrason probuyla vücut yüzeyine bası ve geri çekme olarak gerçekleştirilir. Dokunun prob ile komprese olduğu ve probun geri çekilmesi ile dekomprese olmasından kaynaklanan dokudaki hareketi US monitöründe gerçek zamanlı B-mod ve renkli elastogram olarak izlenebilir. Ayrıca, kompresyon ve dekompresyon dalgaları ultrasonografi cihazı monitöründe sinüzoidal dalgalar olarak da gösterilebilir. Bir dokuda görülen basıya bağlı oluşan deformasyonu ve yer değişikliği dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Vucuda dışarıdan mekanik cihazlar yardımıyla veya el ile probu bastırarak kuvvet uygulanabilir[196].

Strain elastografide, kompresyon öncesi ve sonrası ilgili alandan gelen ekolar analiz edilir ve iki görüntüde karşılaştırılarak aralarındaki farklılıklar ve dokunun yer değişiklikleri belirlenir. Ardından ilgili alanın probdan uzaklığına orantılı olarak görüntüdeki her noktanın yer değişikliklerinin hızı hesaplanıp kaydedilir. Bu hız

değerleri strain değeri olarak adlandırılır ve elastogramda gösterilir. Strain değeri aynı zamanda dokunun deforme olma derecesi ile orantılıdır. Sert dokular komprese edildiklerinde yumuşak dokulara göre daha az şekil değişikliğine uğrarlar ve daha az yer değiştirirler. Yumuşak dokularda ise, uygulanan bası sonrası daha fazla deformasyon ve yer değişikliğine uğrar. Yumuşak dokular sünger gibi davrandıkları için kompresyon altındayken proba daha yakın olan alanlar uzaktakilerden daha fazla yer değiştirir.

Strain elastografi incelemesinde veriler doku strain özelliklerine göre alınan imajlarda renkli olarak veya gri skala şeklinde kodlanırlar. Genel olarak, sert dokular mavi, yumuşak dokular ise kırmızı ve ara sertliktekiler yeşil ile gösterilir. İncelenen lezyon ile çevresindeki dokuların strain değerleri arasındaki orana strain indeksi denir. Sert dokular daha az kompresyona uğradıkları için strain indeks değerleri yüksektir[196].

Dinamik Sonoelastografi Yöntemler

Dinamik elastografi yöntemleri de doku hareketini ölçerek veri elde eder. Ancak bu yöntemlerin farkı kuvvetin uygulanma biçimi ve dokuda oluşan yanıtı ölçme şeklidir. Dinamik US elastografide temel prensip dokuların akustik impulslar yada titreşim dalgaları ile kuvvete maruz bırakılması ve dokulara uygulanan bu kuvvet sonucu oluşan shear wave (SW) hızlarının ölçülmesidir. Shear dalgaları ultrason dalgalarına benzer özellikleri olup mekanik dalgalardır ve yumuşak dokularda yayılım gösterirler. Shear dalgaları aksial düzlemdeki kompresyon düzlemine dik olarak laterale doğru tıpkı suyun titreşimi ile oluşan dalgalar gibi hareket ederler. Bu hareket esnasında dokunun su dalgası gibi aşağı-yukarı olan hareketi sonografik dalgalarla tespit edilir ve bu şekilde shear dalgalarının hızı ölçülebilir. Shear dalgaları dokular tarafından hızla zayıflatılırlar ve düşük viskoziteli sıvılarda yayılım göstermezler. Çünkü shear dalgalarının hızları (1-10m/sn) sonografik dalgalardan (1540 m/sn) düşüktür ve yayılım için elastik bir ortama ihtiyaç duyarlar. Ultrason elastografide shear dalgaları US dalgaları ile oluşturulur ve yine US ile hızları ölçülür. Shear wave hızlarının ölçümü ile dokular kalitatif olarak siyah- beyaz yada renkli haritada görsel olarak

değerlendirilebilir. Aynı zamanda farklı dokularda oluşan SW hızları karşılaştırılarak dokular birbirinden ayırteedilebilir.

Akustik Radyasyon Force Impulse (ARFI) Tekniği

ARFI tekniğinde, ultrason probu tarafından oluşturulan kısa (0.03-0.4 millisanye) ve yüksek enerjili akustik impulsar incelenen dokuda küçük miktarda yer değişikliğine (1-20 μm) neden olur. Dokunun yer değişikliği sonucunda shear dalgaları ortaya çıkar. Bu shear dalgaları ultrason cihazı tarafından algılanır.

ARFI tekniğinde oluşan shear dalga hızları ölçölmez. Fakat, akustik radyasyon force (kuvvet) impulsu ile oluşturulan dokularda yer değişikliği kalitatif olarak ölçölür. ARFI tekniği ile elde edilen imajlar siyah beyaz görüntülerde gösterilir. Yumuşak dokular parlak renkte sunulurken, sert dokular siyah renkte gösterilir. Bu teknikte oluşan shearwave dalga hızları ile doku sertliği ortantılı olup bu hızlar doku sertliğin kantitatif değerlendirmesinde kullanılabilir. Shear dalgalarının hızları doku elastisitesinin kare köküne eş değerdir.

Shear Wave Elastografisi (SWE)

Shear wave elastografi (SWE) tekniğinde dokuya odaklanmış ses dalgaları gönderilir ve dokuda meydana gelen shear dalgaları prob tarafından algılanır ve yayılım hızları ölçölür. SWE tekniği gerçek zamanlı bir sonografik elastografi metodudur. Ölçülen shear dalgalarının hızları m/sn ve buna orantılı olan dokunun sertliği kilo Pascal (kPa) olarak gösterilir. Doku elastisitesi aşağdaki denklem ile hesaplanır:

$$E=\rho c^2$$

E: doku elastisitesini,
 ρ : doku densitesi (kg/m^3),
c: shear dalga hızını (m/sn).

2.6.3 Diffüzyon ağırlıklı MRG

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanın içine elektromanyetik dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. MRG, yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme modalitesidir.

Atomların çekirdeği proton ve nötrondan oluşur. Bunlar da nükleonlar adıyla bilinir. Bütün nükleonlar kendi etrafında sürekli spin yaparak dönüşler yaparlar. Bu dönüş hareketleri sayesinde doğal bir manyetik alan oluşur. Dış manyetik alanın yokluğunda bu manyetik alanın momentleri rastgele dağılır[197]. Tek sayıda nükleon içeren atomlarda net bir manyetik dipol hareketi bulunur. MRG'de sinyal kaynağı olarak tek sayıda nükleon içeren ve dokularda bol miktarda bulunan hidrojen atomu (H+) kullanılmaktadır. Dokularda rastgele dağılan H+ dipolleri bir manyetik alanın içinde yerleştirildiklerinde, bu manyetik alana anti-paralel ve paralel olarak dizilir. Paralel dizilim daha az enerji gerektirmektedir. Bundan dolayı atomların çoğu paralel dizilime girer. Daha az bir oranda ise antiparalel dizilime girer ve sonuç olarak bunların net manyetik vektörü dış manyetik alana paralel olur[197][198]. Bu etki longitudinal magnetizasyon olarak adlandırılır. Hidrojen atomlar (protonlar) spin hareketine devam ederken, bir yandan da onların kendi manyetik vektörün aksı etrafında precession (salınım) hareket halindedir. Larmour denklemi ile bu salınım hareketinin frekansını hesaplanır:

$$\text{Larmour denklemi} \quad f = g \cdot B_0$$

- f : Salınım frekansı (MHz/sn),
 g : Gyromanyetik sabite (MHz/Tesla),
 B_0 : Manyetik alanın gücü (Tesla)

Dokunun longitudinal magnetizasyon dış manyetik alana paralel olması nedeniyle bu dokudan sinyal alınmaz. Sinyal alınabilmesi için 90° radyofrekans (RF) pulsunu kullanarak dokunun manyetik vektörünün aksını transvers plana yatırılır. Bu yeni duruma transvers magnetizasyon adı verilir. RF pulsunu kesildiğinde protonların manyetik vektörü düşük enerjili durumuna dönmeye başlarlar. Bu süreçte protonların transvers

manyetizasyon bozulmaya başlar ve longitudinal manyetizasyon tekrar oluşur. Bu değişime free induction decay (FID) denilir ve sinyal bu aşamada alınır. Sinyal alıcı sargılar (coil) tarafından algılanır ve bilgisayar aracılığıyla görüntüye dönüştürülür[197][198].

90° RF pulsu kesildikten sonra longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. Bu süre dışarıdan uygulanan manyetik alanın gücü ve dokuların iç yapı özelliklerine göre değişebilir. T1 süresi kısa olan dokular (yağ gibi) oluşan imajlarda parlak (hiperintens), T1 süresi uzun olan dokular ise, (beyin omurilik sıvısı gibi), düşük intensitede (hipointens olarak) görülürler[199].

90° RF pulsu kesildikten hemen sonraki transvers manyetizasyonun gücü, 90° pulstan önceki longitudinal manyetizasyonun gücü ile eşittir. Aynı zamanda, protonlar arasında faz uyumu (in faz) oluşmuş durumdadır. Radyofrekans pulsu bittikten hemen sonra ise protonlar arasındaki etkileşimler sonucunda faz birlikteliği bozulup faz kaybı oluşmaya başlar. Transvers manyetizasyon giderek azalır ve başlangıç değerinin %37'si inmesine kadar geçen süreye T2 relaksasyon zamanı denilir [197][198].

Diffüzyon su moleküllerinin rastgele hareketleridir. Bir ortamda bulunan su molekülleri ısı ajitasyonu nedeniyle serbest diffüzyon gösterirler (3 boyutlu Gaussian dağılımı ile). Gaussian dağılımının genişliği geçen zaman ile artar ve birim zamanda bu genişliğin küpkökü diffüzyon katsayısı (diffusion coefficient =D) birimlerini verir. Dokuda görünen diffüzyona 'apparent diffusion' denilir; Çünkü su moleküllerinin difüzyonu hücre membranları, interstisel alandaki makromoleküller ve kapiller perfüzyona bağlı etkileşir ve hareketleri modifiye olur. Bu durumda ölçülen difüzyon katsayısı 'apparent diffusion coefficient' (ADC) olarak adlandırılır[200].

Difüzyon ağırlıklı MRG'deki kontrastı farklı dokulardaki protonların mobilite farklılıklarından yola çıkarak elde edilir. Oldukça sellüler dokularda (örneğin tümör dokuları), ekstrasellüler alanların çok dar olduğu ve hidrofobik hücre membranlarının bir birine yakın ve yoğun olduğu dokulardaki su moleküllerinin (ve içerdikleri

protonların) ADC'si sınırlanır. Bu dokularda su diffüzyonu nispeten 'sınırlanmış' veya 'kısıtlanmış' denir. Bunun aksine, yoğunluğu az olan kistik lezyonlarda ise, su moleküllerinin ADC'si nispeten serbesttir. Dolayısıyla DAG görüntüleme dokunun sellülaritesi ve hücre membran yoğunluğunu yansıtarak kendine özgüdür [201].

MRG'de su diffüzyonunu gözlemlemek ve ölçmek için 180 derece refokus pulsunun her iki yanına diffüzyonu sensitize edici simetrik gradient ekleyerek standart T2 ağırlıklı görüntülemeyi modifiye edilir[200]. İlk diffüzyon sensitize edici pulse ile hareket eden su molekülleri faz shift kazanır. Hareket etmeleri nedeniyle ikinci gradient ile tamamiyle eski faza gelemeyiz. Sonuç olarak su diffüzyonunun varlığı DAG'de sinyal kaybı olarak görülür[200].

Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde belli bir zamandaki net su devinimini ölçer. Örneğin 'x' yönünde su devinimini ölçmek için 'x' yönünde büyüklüğü birbirine eşit olan, karşıt yönde iki gradient pulsu kullanılır. Fakat bu iki dengeli gradientin kuvveti 'x' yönü boyunca artar. Bu nedenle vokseldeki su moleküllerinin 'x' yönünde net bir devinim yok ise iki dengeli gradient birbirlerini sıfırlar. Sonuç olarak, bu vokselde oluşan sinyal intensitesi, diffüzyon ağırlıklı gradientlerin kullanılmadığı sekanslarda elde edilen sinyal intensitesi ile eşit olur. Fakat, su moleküllerinin 'x' yönünde net bir devinimi varsa, ilk uygulanan gradient pulsu belli bir su molekülünü belli bir 'x' lokalizasyonunda etkilerken millisaniyenin onda biri kadar kısa bir ara sonra uygulanan ikinci gradient pulsu aynı molekülü başka bir 'x' lokalizasyonunda, dolayısıyla farklı bir kuvvette etkiler. Artık bu iki gradientin oluşturdukları sinyalin büyüklükleri eşit olmayıp birbirlerini sıfırlamazlar. Sonuç olarak, bu su molekülleri hareketsiz moleküller gibi aynı fazda salınmayıp farklı fazlarda salınacakları için sinyal oluşumuna katkıda bulunmayacaklar ve bu vokselde sinyal kaybı izlenecektir [198][201].

Bu sekansların sensitivitesi uygulanan gradientler doğrultusunda olduğundan en az üç farklı yönde gradient uygulanır; ve 3 yönde diffüzyon ölçümlerinden yararlanılarak 'global diffüzyon ağırlıklı' diffüzyon görüntüsü ('trace' imaj) elde edilir[202].

Biyofizik yönünden bakacak olursak DAG voksel içindeki su moleküllerinin mikroçevresine odaklanan bir görüntüleme yöntemidir. Suyun difüzyon hareketi mikroçevresinde hücre membranları, makromoleküller, fibröz yapılar vb. çeşitli engellerle karşılaşır. Suyun homojen difüzyonuna izin vermeyen bu engeller doku tipine göre değişiklikler göstereceği gibi bazı patolojik süreçlerde (intrassellüler ödem, abseler, tümör gibi) modifiye olurlar. Ekstrasellüler sıvı DAG'nin asıl objesidir. İlgili alandan elde ettiğimiz su difüzyon bilgileri su moleküllerinin içinde bulunduğu ortam hakkında bize indirekt bilgi verir[200] [203]. Basitçe söyleyecek olursak su moleküllerinin rastgele yer değiştirmesini 3 tipe ayırabiliriz; serbest difüzyon, kısıtlanmış izotropik difüzyon ve kısıtlanmış anizotropik difüzyon[203].

Serbest difüzyonda su molekülleri bütün yönlerde serbestçe difüze olabilir. Genellikle, malign lezyonlardan farklı olarak, hücre sayısı yoğun olmayan normal dokularda su moleküllerinin difüzyonu daha serbesttir. Kısıtlanmış izotropik difüzyon ise; hipersellüler malign dokular ve intrasellüler ödemde görülen ekstrasellüler boşlukların azalmasından kaynaklanan su moleküllerinin rahatça hareket (difüzyon) edemediği durumlarda ve belli bir yön ayırımı olmaksızın, net olarak suyun difüzyon kapasitesinde azalmadır. Bu durumda, verilen ilk sensitize edici gradient ile su molekülleri küçük bir miktarda hareket etseler dahi etrafa fazla dağılamazlar. Uygulanan ters yöndeki ikinci gradient ise, ilk difüzyon sensitize edici gradient ile oluşmuş olan precession hareketindeki faz bozunum ikinci gradient ile aynı derecede kuvvette etkiyeceği için normale çevrir. Sonuçta, bu durumdaki su moleküllerinden alınan sinyale aynı fazda olmaları nedeniyle toplam sinyalda katkıda bulunacak ve sinyal kaybı izlenmeyecektir.

Kısıtlanmış anizotropik difüzyonda, bazı dokularda su moleküllerinin hareketini belirli yönlerde kısıtlayan anatomik ve histolojik yapılar bulunması nedeniyle meydana gelir. Bu dokularda yalnızca bazı uzaysal yönlerde difüzyon kısıtlanmıştır. Bu etkiye anizotropik difüzyon kısıtlanması denir. Örneğin, sinirlerdeki aksonlar birbirine paralel seyrederek ve seyri boyunca konsantrik myelin tabakası tarafından sarılmış olarak sinir lifleri boyunca uzanırlar. Sonuç olarak bu sinir liflerinde su moleküllerinin transvers difüzyonunu kısıtlanmış olur. Sinir sisteminin bu özelliğinden yararlanarak

Difüzyon Tensor MRG ile sinir liflerin anatomik seyirleri indirek olarak haritalandırılabilir [202].

DAG'de, voksel başına sinyal intensitesi aşağıdaki denklem ile hesaplanabilir:

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

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

Manyetik rezonans sekansının difüzyona olan sensitivitesi *b* değeri değiştirilerek değiştirilebilir. 'b-değeri' gradient difüzyon süresinin karesi, gradientin büyüklüğünün (değri) karesi ve yaklaşık 2 pulse arasındaki zaman süresi ile orantılı olup aşağıdaki formül ile hesaplanır[200]:

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

δ: gradient difüzyon uzunluğu,
γ: gyromanyetik oran,
Δ: difüzyon süresi,
G: difüzyon gradient büyüklüğü.

Bu formülde, difüzyon görüntüsünün ağırlığı ('b' değeri) belirlenir. Bu da uygulanan ekstra gradient pulsunun gücü ve süresi ile orantılıdır. 'b değri'ni (diğer adıyla *b* faktörü) arttırarak difüzyon ağırlığı yükseltilebilir[202].

DAG'de oluşan görüntü difüzyon ağırlıklı olmasına rağmen, alınan sinyalin bir kısmı T2-relaksasyon ve kapiller perfüzyon gibi diğer mekanizmalarla oluşur. Dolayısıyla, ADC değerleri ve haritaları günlük klinik kullanılan MRG sekanslarında önem taşır[200]. ADC değri aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

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

SI₀: *b*-değri 0sn/mm²'de sinyal intansitesi,
SI: daha yüksek *b* değeri için sinyal intansitesi

Yukarıdaki denklemde gösterildiği gibi, ADC değrinin belirlenebilmesi için en az iki adet 'b' değeri bilinmesi gerekir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme 0 sn/mm² *b* değeri ile elde edildiğinde oluşan görüntü T2 etkisi ile oluşmaktadır. *b* değeri azaldıkça

görüntünün diffüzyon etkisi (diffüzyon ağırlığı) azalır ve T2 etkisi daha baskın olur. b değeri arttıkça ise, görüntüde diffüzyonun etkisi (diffüzyon ağırlığı) artar. DAG'de elde edilen sinyal intensitesi, bir tek doku içindeki suyun difüzyon özelliklerinin bir sonucu değildir. Dokunun diffüzyon özelliklerine ek olarak, T2 uzaması gibi diğer özelliklere de bağlıdır. Dokudaki DAG'de görülebilen, fakat ADC haritasında izlenmeyen T2 sinyalinin ek katkısına 'T2 parlama etkisi' (T2 shine through) denir. ADC görüntüleri T2 shine through etkisinden arındırılmış olup DAG'lerde izlenen sinyal artışı T2 parlama etkisini ayırt etmektedir[204][205].

ADC haritasının hesaplaması klinik MRG sistemlerinde otomatize bir şekilde yapılır. Yukarıda gösterilen formül ile, diffüzyon imajlarındaki her bir vokselin sinyal intensitesi ve imajların b değerleri kullanarak bu voksele ait ADC değeri hesaplanır[200]. Bir vokselde farklı b değerleriyle alınan sinyal intensiteleri bulunup grafi şeklinde gösterilirse, grafinin eğimi ADC'yi temsil eder. Voksellerin ADC değerleri genellikle parametrik bir harita olarak sunulur. ADC haritasına ROI (Region of interest / ilgi alanı) çizerek su diffüzyon yetisini yansıtan ortalama ADC değerleri elde edilir[200].

ADC haritasında ölçülen diffüzyon büyüklüğünün mutlak değerini verir; yani kısıtlanmış diffüzyon, düşük ADC değerine sahip olup düşük bir sinyal olarak gösterilir; serbest diffüzyon, yüksek ADC değerine sahip olup yüksek sinyal olarak gösterilir[205]. Günümüz klinik uygulamada DAG'nin, T2-ağırlıklı görüntüler ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması gerekir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme harekete oldukça duyarlı bir sekanstır. Hasta hareketleri, kalp atımı, beyin omurluk sıvısındaki akım veya solunum kaslarıyla oluşan hareketler, istemsiz ve ufak olsa bile görüntü kalitesinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle DAG'de hareket artefaktlarını azaltmak gerekir[206][207][208][209]. Ayrıca, en küçük saptanabilen moleküler diffüzyon mesafesi, gradiyent pulsunun gücü ile orantılıdır. Bundan dolayı, DAG'de çekim süresini kısaltabilecek, yeterli sinyal kazanımına izin verebilen, kuvvetli gradiyent pulsu sağlayabilecek donanıma ihtiyaç vardır.

Diffüzyon ağırlıklı Echo-Planar Görüntüleme (EPG) günlük kullanımda sık kullanılan, yaklaşık 0,1 sanyede tam bir görüntü oluşturabilen hızlı bir DAG tekniğidir[200][210]. Bu özelliklerinden dolayı, EPG hareket artefaktlarına nispeten az duyarlıdır. Spin eko EPG'de DAG elde etmek için çift diffüzyon gradyentine ihtiyaç vardır. Beyin DAG'de bu teknik sıklıkla kullanılmasına rağmen, kemik iliği patolojilerinde kullanılması zordur. Gerektiğinde, bu sekansa nefes ve/veya kalp atışını gözleyen navigatör ekoların ve uygun zaman parametrelerinin eklenmesiyle daha yüksek kalitede görüntüler oluşturulabilir. Ayrıca, diffüzyon ağırlıklı EPG diğer karışık sinyalleri elimine ederek daha kesin diffüzyon etkisinin hesaplanmasına izin verir[200]. Buna ilaveten, paralel görüntü kazanım teknikleri de kullanarak sekans süresi ve TE daha da kısaltılabilir, ve böylece bazı artefaktlar da elimine ederek imajların kalitesi daha da artırılabilir [211].

Özellikle karaciğerde izlenebilen DAG'nin psödo-anizotropi artefaktı söz konusu olabilir. Bu artefaktta, gardiant yönündeki farklılıklara sekonder oluşan lokalize sinyal kayıpları meydana gelir. İlk bakışta karaciğerde diffüzyon artışına neden olabilecek hiçbir histolojik özellik bulunmasa da anizotropiye benzemektedir. Dolayısıyla psödo-anizotropi olarak adlandırılır. Bu artefaktın yoğun olduğu görüntülerde, hesaplanan ADC değerleri normalden fazla çıktığı gösterildi[212].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2018 ile 15 Ocak 2019 tarihleri arasında karaciğer lezyonu nedeniyle Girişimsel Radyoloji Kliniği' mize yönlendirilen 18 yaş ve üzerinde erişkin, kooperasyon kurabilen, bilinci açık, kanama diatezi bulunmayan, MRG cihazına girmek için kontraendikasyonu bulunmayan (kalp pacemaker, klostrofobi, vb.), onam formu imzalayarak çalışmamıza dahil olmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Etik Kurulu'ndan çalışmamız için onay alınıp olgular prospektif yöntem olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara karaciğer tru-cut biyopsisi (core biyopsi) işlemi gerçekleştirilmeden önce hastalara b 50, 1000, 1500 ve 2000 sn/mm² değerleri ile üst

batın diffüzyon-ağırlıklı MRG yapılmıştır. Ardından biyopsi yapılmasına karar verilen lezyon shearwave elastografi (SWE), renkli doppler US (RDUS), power doppler US (PDUS) ve Superbmicrovascular Imaging (SMI) teknikleri ile incelenmiştir. Sonrasında biyopsi işlemi tamamlanmıştır. Alınan doku örnekleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Patoloji Kliniği'ne incelenmek üzere gönderilmiştir.

Tüm SWE incelemeleri Aplio 500 Platinum series ultrason cihazı (Toshiba, America Medical systems), 1-6 MHz kurvilineer prob kullanarak yapılmıştır. İmajları alırken prob cilde dik bir şekilde yerleştirilmiştir. Sağ lobda yerleşimli lezyonların SWE imajları interkostal pencereden, derin inspiryum veya ekspiryum yaptırmadan, nötr nefes pozisyonundayken alınmıştır. Sol lobda yerleşimli lezyonlar ise, probu komprese etmeden, probu epigastrik bölgeye dik bir şekilde cilde koyarak, nötr nefes pozisyonunda SWE imajları alınmıştır. Derin inspirium sırasında veya subkostal yolla SWE çekimleri hiç yapılmamıştır. Normal karaciğer parankimin SWE değerleri de ölçülmüştür.

Tüm RDUS, PDUS ve SMI incelemeleri yukarıda tariflenen ultrason cihazının aynı probu ve aynı çekim tekniği ile yapılmıştır. Artefakt oluşturmadan, olabildikçe en yüksek doppler gain ayarlarıyla ve olabildikçe en düşük PRF ayarlarıyla görüntüler

alınmıştır. İzlenen kodlanma gerçek akıma ait olmadığını şüphelendiğimizde spektral US kullanarak sinyalin kaynağı verifiye edilmiştir. Lezyonların vaskülarite skorları çevresinde ve santralindeki damar sayısına göre hesaplanmıştır. Lezyonun periferinde bir veya daha fazla vasküler kodlanma izlendiğinde 1 puan verilmiştir. Lezyonun santralinde tek bir damar izlendiğinde 1 puan verilmiştir; santralinde 2 veya daha fazla damar izlendiğinde 2 puan verilmiştir. Bu puanları toplayarak lezyonların vaskülarite skorları 0, 1, 2 veya 3 olarak kayıt edilmiştir.

Tüm hastaların diffüzyon ağırlıklı MRG incelemeleri 1.5 Tesla Philips MRG cihazı ile gerçekleştirilmiştir. b-1000, 1500 ve 2000 sn/mm² değerleriyle elde edilen diffüzyon ağırlıklı imajlar, b-0 sn/mm² imajlarıyla kıyaslanarak 3 farklı ADC haritası çıkartılmıştır. Biyopsi yapılan lezyonların ADC değerleri ve karaciğer parankiminin ADC değerleri kayıt edilmiştir. DAG'lerde b 0, 1000, 1500 ve 2000 sn/mm²'de lezyonun ve normal karaciğer parankiminin sinyal intensiteleri ölçülmüştür. Ayrıca, vucut dışındaki hava sinyalinin standart sapması da ölçülmüş ve sinyal/gürültü oranı (ratio) ve kontrast/gürültü oranı hesaplanmıştır.

Kantitatif analiz görüntü kalitesinin objektif olarak değerlendirilmesi için lezyonların sinyal/gürültü oranı (SGO) aşağıdaki formülü kullanarak hesaplanmıştır:

$$\text{Sinyal/gürültü oranı (SGO)} = \text{lezyonun SI} / \text{havanın SI'nin standart sapması}$$

Lezyonun sinyal intansitesi ve havanın sinyal intansitesinin standart sapmasının değerleri, tüm b değerleri için (0, 1000,1500 ve 2000 sn/mm²) manüel olarak tanımlanan ilgi alan (ROI) çerçevelerinin lezyonlar üzerine ve ilgili diffüzyon MR görüntülerinde eliptik ROI'lerin hava üzerine yerleştirilmesi ile ölçülmüştür. ROI dikkatlice yerleştirilmiş ve ROI boyutu, lezyonu çevreleyen normal doku ile karışmasından kaçınmak için, lezyonun varsa nekrotik odakları haricindeki kesiminin kapsayacak şekilde mümkün olduğu kadar büyük tutulmuştur. Herbir ROI, farklı b değerleri ile alınan diffüzyon ağırlıklı görüntüleri arasında, aynı boyut ve lokalizasyonda olacak şekilde kopyalanmıştır. Lezyon saptanabilirliğinin

değerlendirmesi için lezyonların kontrast/gürültü oranları (KGO) aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{Kontrast/gürültü oranı} = (\text{lezyonun SI} - \text{normal karaciğer parankiminin SI}) / \text{havanın SI'nin standart sapması}$$

Normal karaciğer parankim sinyal intensitesinin değeri vasküler yapıları içermeyecek şekilde normal görünen bir alanda yapılmıştır. Hava intansitesinin standart sapması abdomen ön duvarının sağ aterolateralinde ölçülmüştür.

Görünen Diffüzyon Katsayısının (ADC) ölçümü lezyonların benigne/malignite yönünden değerlendirilmesi için lezyon ADC değerleri ölçülerek kantitatif olarak analiz edilmiştir. ADC değerleri, üç ayrı ADC haritasında, lezyonların üzerine manüel olarak çizilen ROI yerleştirilerek ölçüldü. ROI'ler, yukarıda sinyal intensitelerinin ölçümünde bahsedilen hassasiyetin aynısı gösterilerek yerleştirildi. ROI boyutu lezyon boyutuna bağlı değişkenlik göstermekteydi. Lezyonların ADC değerlerinin ortalaması kaydedilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS v22.0 yazılımı (SPSS inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılımda olup olmadığının belirlenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılımda bulunan veriler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılımda bulunmayan veriler medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada; normal dağılım için bağımsız Student-t testi, normal dağılımda bulunmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. RDUS, PDUS ve SMI skorları Wilcoxon signed ranks testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 30 hasta (18 erkek ve 12 bayan) dahil edildi (tablo 3). Bu hastalarda 30 karaciğer lezyonu RDUS, PDUS, SMI, SWE ve ağır diffüzyon MRG ile değerlendirilmiştir. Tru-cut biyopsilerinin sonucunda 6 lezyon benign ve 24 lezyon malign olarak raporlanmıştır. Benign lezyonların içerisinde 3 rejenerasyon nodülü, 1 displastik nodül, 1 FNH ve 1 skar dokusu/fibrozis bulunmaktadır. Malign lezyonların içinde 18 metastaz, 4 kolanjiokarsinom, 1 HCC ve 1 stromal epitelial tümör/teratoid hepatoblastom olgusu bulunmaktadır. Metastazların içinde 6 kolon adenokarsinom, 4 meme adenokarsinom, 2 nöroendokrin tümör, 1 akciğer adenokarsinom, 1 pankreas adenokarsinom, 1 mide adenokarsinom, 1 renal hücreli karsinom, 1 medüller tiroid karsinom ve 1 over adenokarsinomu bulunmaktadır. Lezyonların genel anatomik ve sonografik özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

	Malign	Benign
Cinsiyet		
Erkek, n	14	4
Kadın, n	10	2
Yaş, ortalama yıl (min-max)	58 (21-83)	61 (24-69)

Tablo 4. Lezyonların anatomik ve sonografik özellikleri

	Malign	Benign
En uzun çap, ortalama mm (min-max)	35 (17-170)	18 (13-77)
Sonografide lezyonun ciltten uzaklığı, ortalama mm (min-max)	26 (6-90)	49 (21-65)
Lezyonun bulunduğu lob		
Karaciğer sağ lob, n	21	2
Karaciğer sol lob, n	3	4
Lezyonların ekojenitesi		
Hipoekoik, n	10	1
İzoekoik, n	4	2
Hiperekoik, n	10	3

4.1 RDUS, PDUS ve SMI

SMI ile değerlendirilen tüm lezyonların periferinde veya santralinde en az 1 damar izlenebilmiştir. RDUS'ta ve PDUS'ta ise sırasıyla lezyonların 11 (%36.7) ve 4

(%13.3)'ünde hiç bir vasküler kodlanma izlenmiştir. Bu üç modalite karşılaştırıldığında, PDUS ile RDUS'a göre anlamlı düzeyde daha yüksek vaskülarite skorları elde edilmiştir. SMI'da ise RDUS ve PDUS'a göre anlamlı düzeyde daha yüksek vaskülarite skorları elde edilmiştir ($p<0.01$) (tablo 5).

Tablo 5. Tüm lezyonların arasında vaskülarite skorların karşılaştırması.

Vaskülarite skoru	Modalite*			<i>p değerleri**</i>		
	RDUS	PDUS	SMI	SMI vs RDUS	SMI vs PDUS	RDUS vs PDUS
0	11 (36.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	0.000	0.002	0.000
1	12 (40.0)	8 (26.7)	10 (33.3)			
2	5 (6.7)	6 (20.0)	3 (10.0)			
3	2 (6.7)	12 (40.0)	17 (56.7)			

* Veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.
** Modaliteler Wilcoxon ranked testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda değerlendirilen lezyonların yarısı probdan yaklaşık 5cm uzaklıkta izlenmiştir. 5cm'den daha yüzeysel ile 5cm'den daha derin lezyonlar değerlendirildiğinde; 5cm'den yüzeysel lezyonların SMI ve PDUS vaskülarite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.059$). Bunun dışında, diğer grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tablo 6).

Tablo 6. 5cm'den daha derin ile daha yüzeysel lezyonların vaskülarite skorlarının karşılaştırması.

	Vaskülarite skoru	Modalite*			<i>p değerleri**</i>		
		RDUS	PDUS	SMI	SMI vs RDUS	SMI vs PDUS	RDUS vs PDUS
5cm'den daha yüzeysel lezyonlar	0	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.001	0.059	0.001
	1	8 (50.0)	5 (31.3)	3 (18.8)			
	2	4 (25.0)	4 (25.0)	3 (18.8)			
	3	0 (0.0)	7 (43.8)	10 (62.5)			
5cm'den daha derin lezyonlar	0	7 (50.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	0.002	0.014	0.014
	1	4 (28.6)	3 (21.4)	7 (50.0)			
	2	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0.0)			
	3	2 (14.3)	5 (35.7)	7 (50.0)			

* Veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.
** Modaliteler Wilcoxon ranked testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda median lezyon boyutu 3cm olarak bulunmuştur. 3cm'den daha büyük ve daha küçük lezyonların vaskülarite skorları RDUS, PDUS ve SMI ile tablo 7'de karşılaştırılmıştır. 3cm'den daha büyük lezyonlarda SMI ile PDUS vaskülarite skorlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7. 3cm'den daha küçük ve daha büyük çaplı lezyonların vaskülarite skorlarının karşılaştırması.

	Vaskülarite skoru	Modalite*			<i>p değerleri**</i>		
		RDUS	PDUS	SMI	SMI vs RDUS	SMI vs PDUS	RDUS vs PDUS
3cm'den daha küçük lezyonlar	0	10 (66.7)	4 (26.7)	0 (0.0)	0.001	0.014	0.007
	1	5 (33.3)	5 (33.3)	8 (53.3)			
	2	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (20.0)			
	3	0 (0.0)	3 (20.0)	4 (26.7)			
3cm'den daha büyük lezyonlar	0	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.003	0.059	0.002
	1	7 (46.7)	3 (20.0)	2 (13.3)			
	2	5 (33.3)	3 (20.0)	0 (0.0)			
	3	2 (13.3)	9 (60.0)	13 (86.7)			

* Veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.
** Modaliteler Wilcoxon ranked testi ile karşılaştırıldı.

Vaskülarite skorları benign ile malign lezyonların arasında tablo 8'de karşılaştırılmıştır. RDUS, PDUS ve SMI incelemelerinde malign ile benign grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ROC analizinde ise AUC (eğri altında kalan alan) değerleri RDUS'ta 0.514, PDUS'ta 0.653 ve SMI'da 0.632 olarak hesaplanmıştır.

4.2 Shearwave Elastografi (SWE)

Çalışmamızda 30 karaciğer lezyonu SWE ile değerlendirildi. 5 olguda (%16.7) SWE ölçümleri yapılamadı. Bunun en sık sebepleri lezyonun derin olması (3 olguda), solunum inkooperasyonu (1 olguda) ve kalp yetmezliğine sekonder sol lobda belirgin kardiak pulsasyonun olmasıdır (1 olguda).

Tablo 8. Malign ve benign lezyonların arasında vaskülarite skor karşılaştırması.

Modalite	Vaskülarite skoru	Tanı*		AUC	%95 CI	p-değri
		Malign	Benign			
RDUS	0	8 (33.3)	3 (50.0)	0.514	0.213-0.815	0.917
	1	11 (45.8)	1 (16.7)			
	2	4 (16.7)	1 (16.7)			
	3	1 (4.2)	1 (16.7)			
PDUS	0	2 (8.3)	2 (33.3)	0.653	0.370-0.935	0.254
	1	6 (25.0)	2 (33.3)			
	2	6 (25.0)	0 (0.0)			
	3	10 (41.7)	2 (33.3)			
SMI	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0.642	0.394-0.891	0.288
	1	7 (29.2)	3 (50.0)			
	2	2 (8.3)	1 (16.7)			
	3	15 (62.5)	2 (33.3)			

* Veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.

4 olguda radyolojik olarak kronik karaciğer hastalığının bulguları (karaciğer konturunda nodülarite, sol lob hipertrofisi ve heterojen/kaba parankim eko striktürü) görüldü. Bu hastalarda ortalama SWE değerleri 13.3 ± 1.5 kPa olarak bulundu. Kronik karaciğer bulgusu olmayan hastalarda ise ortalama parankim SWE değerleri 8.9 ± 2.8 kPa olarak bulundu. Bu iki grubun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0.007$).

Çalışmamızda değerlendirilen 6 benign lezyonun medyan SWE ölçümleri 22.1 (min-max, 8.3-132.8) kPa olarak bulundu. Değerlendirdiğimiz 24 malign lezyonun 19 tanesinin SWE ölçümleri yapılabildi ve 5 olguda SWE ölçümleri yapılamadı. Bu 19 malign lezyonun medyan SWE değerleri 59.5 (12.1-106.9) kPa olarak bulundu. Bu iki grubun arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.161$).

Çalışmamızda değerlendirilen en sert lezyonun histopatolojik örneklemesi 3 defa tekrarlandı ve skar dokusu/şiddetli fibrozis olarak raporlandı. Ortalama SWE değeri 132.8 kPa olarak bulundu. Lezyonların SWE değerleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Lezyonların SWE değerleri ve başarısız ölçümlerin dağılımı.

	n	Başarısız SWE ölçüm sayısı (n)	Ortalama (kPa)	Standart sapma (kPa)
Benign				
Rejenerasyon nodülü	3	0	19.5	9.0
Displastik nodül	1	0	25.2	-
Fokal nodüler hiperplazi	1	0	8.3	-
Skar dokusu	1	0	132.8	-
Malign				
Metastaz	18	4	51.3	31.1
Kolanjiokarsinom	4	3	41.2	25.5
Hepatoselüler karsinom	1	0	89.2	-
Stromal epiteliyal tümör/teratoid hepatoblastom	1	0	106.9	-

4.3 Diffüzyon-ağırlıklı MRG

Farklı b-değerleri ile elde edilen diffüzyon ağırlıklı görüntülerde benign ve malign lezyonların sinyal intansiteleri, kontrast/gürültü oranları, sinyal/gürültü oranları ve ADC değerleri tablo 10’da karşılaştırılmıştır.

Malign ve benign lezyonların sinyal intansiteleri b-değri arttıkça azaldığı bulunmuştur. Tüm b-değerlerinde malign ile benign lezyonların sinyal intansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kontrast/gürültü oranları tüm b-değerlerinde malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Malign ile benign lezyonların ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda 3cm’den daha küçük 14 (10 tane malign ve 4 tane benign) lezyonun ortalama ADC değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı. 3cm’den küçük benign ve malign lezyonların ortalama ADC değerlerinin arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Malign ve benign lezyonların sinyal/gürültü oranları, parankime göre kontrast/gürültü oranları, sinyal intansiteleri ve ADC değerlerinin karşılaştırması.

		Malign	Benign	p-değri	AUC	%95 CI
Lezyonların sinyal/gürültü oranı	b-0	820.50±408.48	443.12±302.16	0.026	0.799	0.584-1.000
	b-1000	317.92±172.68	206.59±110.99	0.147	0.694	0.450-0.939
	b-1500	234.80±180.42	184.01±186.37	0.254	0.653	0.350-0.956
	b-2000	191.32±169.19	82.34±36.77	0.034	0.785	0.615-0.955
Lezyonların kontrast/gürültü oranı	b-0	559.54±333.51	148.87±227.73	0.005	0.875	0.696-1.000
	b-1000	210.51±157.44	83.77±79.13	0.038	0.778	0.595-0.960
	b-1500	156.06±148.69	63.88±91.34	0.038	0.778	0.520-1.000
	b-2000	132.74±146.96	20.74±33.03	0.026	0.799	0.632-0.965
ADC (10-3 mm²/s)	b-1000	1.10±0.31	0.94±0.25	0.254	0.653	0.422-0.883
	b-1500	0.95±0.24	0.91±0.21	0.500	0.590	0.338-0.842
	b-2000	0.84±0.18	0.84±0.18	0.917	0.514	0.246-0.782
Lezyonların sinyal intansiteleri	b-0	1325.17±1128.19	1830.67±1174.68	0.325	0.368	0.053-0.683
	b-1000	482.58±434.60	820.50±609.10	0.300	0.361	0.044-0.678
	b-1500	357.54±362.94	552.00±415.21	0.437	0.396	0.073-0.719
	b-2000	292.50±358.74	414.00±330.27	0.325	0.368	0.045-0.692

5. TARTIŞMA

5.1 SMI

SMI teknolojisi yeni geliştirilen algoritmalar ve filtreleme teknikleri uygulayarak konvansiyonel doppler görüntülemeye gösterilemeyen yavaş kan akımını gösterebilen bir renkli doppler tekniğidir[213]. Neo-anjiogenez fokal karaciğer lezyonlarının gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır[214]. SMI'nin yüksek duyarlılığı nedeniyle tümör parankiminin içindeki yavaş kan akımını daha ayrıntılı bir şekilde gösterebilmektedir. Hatta SMI'da izlenen kanlanma paternleri tümör tipine göre değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, renkli doppler US (RDUS) ve power doppler US (PDUS) ile kıyaslandığında, SMI imajlarında daha az hareket artefaktları ve flash artefaktları izlenmektedir[213].

Yeni geliştirilen bir teknoloji olması nedeniyle, fokal karaciğer lezyonlarını SMI ile değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmada olduğu gibi, bazı çalışmalar lezyonları damar sayısına göre sınıflandırırken[215], bir kaç çalışma SMI'da lezyonların kanlanma paternlerini incelemiştir[216] [213].

Lee ve arkadaşları [213] SMI ile karaciğer lezyonlarının kanlanma paternlerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada hemanjiomların %67'sinde ya lezyonun içinde ya da çevresinde vaskülarite izlenmiş olup internal kanlanma izlenen lezyonlarda rim tarzında nodüler kanlanma paterni veya 'noktalı-benekli' kanlanma paterni görülmüştür. Yüksek akımlı hemanjiomlarda ise, peri-tümoral hepatofugal portal akım gösterebilmişlerdir. Aynı çalışmada, Lee ve arkadaşları 7 FNH olgusunun 6 tanesinde (%85.7) SMI ile internal kanlanma gösterilebilmiştir. Literatürde, RDUS'ta bu oran %30-40 arasında değişmektedir [217][218]. FNH'larda en sık gördükleri kanlanma paterni ise 'at arabası tekerliği' paternidir [213]. Yine bu çalışmada, BT'de arteriyel kanlanma gösteren 7 adet HCC'nin sadece 4 (%57) tanesinde SMI ile internal kanlanma izlenebilmiştir. Bu HCC'lerde non-spesifik kanlanma paterni izlenmiştir. Sonuç olarak Lee ve arkadaşları[213] SMI'da izlenen kanlanma paternlerinin karaciğer lezyonlarına göre farklılık gösterebildiğini bildirmişlerdir. Fakat, SMI'da kanlanma göstermeyen şüpheli lezyonların kontrastlı US ile ileri tetkik edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. SMI'a göre

daha pahalı ve zaman gerektirmesine rağmen, hem internal kanlanma paterni hem de lezyonların washout paternlerini göstermekte daha hassas olması nedeniyle, kontrastlı US incelemeleri lezyon hakkında daha ayrıntılı bilgi verebildiğini bildirilmiştir[213].

Başka bir çalışmada, Meng-Na ve arkadaşları[216] 31 fokal karaciğer lezyonunun kanlanma paternlerini SMI ve RDUS ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, tüm lezyonlarda SMI ile internal kanlanma izlenirken, RDUS ile 3cm'den küçük lezyonların %69.2'si, ve 3cm'den daha büyük lezyonların %11.8'sinde internal kanlanma saptanmamıştır. Dolayısıyla, özellikle daha küçük boyutlu lezyonlarda, SMI RDUS'a göre daha hassas olduğu için internal kanlanma paternlerini göstermekte avantajlı olacağı raporlanmıştır. Lezyonların kanlanma paternleri değerlendirildiğinde ise, karaciğerde en sık görülen malign lezyonlarda, HCC'de non-spesifik ve 'diffüz bal peteği' kanlanma paternleri izlenirken, metastatik lezyonlarda ince rim ve kalın rim paternleri izlenmiştir. Karaciğerin en sık benign lezyonu olan hemanjiomda ise 'diffüz noktalı benekli', ince rim tarzında ve nodüler rim tarzında kanlanma paternleri görülmüş olup bu kanlanma paternleri hemanjiomların boyutlarına göre değişiklik gösterdiği raporlanmıştır. Bu farklı kanlanma paternlerinin hemanjiomların histolojik yapısına bağlı olduğu düşünülmüş olup kontrastlı BT veya MRG'de izlenen kanlanma paternleri ile korele olabileceği bildirilmiştir [216]. Metastatik lezyonların kanlanma paterni, bazen lenfoma ve hemanjiomların kanlanma paternleri ile benzerlik gösterebilir. Bu nedenle, malignite öyküsü olan hastalarda, karaciğerde saptanan lezyonların, SMI'ya ek olarak diğer görüntüleme teknikleri ve eski incelemeleri ile birlikte incelenmesi uygundur [216].

Başka bir çalışmada, Dubinski ve arkadaşları [215], 2cm'den daha küçük HCC'lerin kanlanma paternlerine bakmadan, renkli doppler US, power doppler US ve SMI'da internal ve periferel damar sayılarına göre lezyonları sınıflandırarak karşılaştırmışlar. Bizim çalışmamız ile benzer bir protokolda tasarlanan bu çalışmada, RDUS ve PDUS tekniklerine göre SMI hem HCC'lerde hem kontrol benign lezyonlarda daha fazla damar gösterebilmiştir. RDUS ve PDUS'ta hiç bir lezyonun içinde 2'den fazla damar gösterilemezken, SMI'da bazı HCC'lerde 3 ve daha fazla damar gösterilebilmiştir. HCC'lerin periferinde, lezyonun santrline göre daha fazla damar

gösterilebilmiş. Benign lezyonların çoğunda ise, hiç veya tek bir damar gösterilebilmiştir. Sonuç olarak, benign lezyonlara göre HCC'lerde daha fazla kanlanma gösterilebildiğine rağmen, kanlanma tek kriter olarak kullanıldığında eğri altındaki kalan alan (area under the curve; AUC) değeri 0.64 olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle, kanlanma özellikleri tek kriter olarak uygulandığında HCC'yi diğer benign lezyonlardan ayırt etmekte yetersiz kaldığı öne sürülmüştür.

Çalışmamızda fokal karaciğer lezyonlarının vaskülaritesini RDUS, PDUS ve SMI ile değerlendirilmiştir. Literatür[215] ile uyumlu olarak vaskülariteyi göstermekte SMI'nın PDUS ve RDUS'a anlamlı düzeyde üstün olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Fakat, benign ile malign ayrımında ROC analizinde elde edilen AUC değerleri düşük bulunmuştur. Bu nedenle, malign/benign ayrımını yapmak için SMI ve diğer doppler modaliteleri ile hesaplanan vaskülarite skorları tek kriter olarak kullanılması mümkün değildir. Lezyonları derinliklerine göre değerlendirdiğimizde, 5cm'den daha yüzeysel lezyonların PDUS ve SMI vaskülarite skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamışken ($p=0.059$), 5cm'den daha derin lezyonların vaskülarite skorları SMI'da diğer modalitelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, lezyonları en uzun çaplarına göre değerlendirildiğinde ise, 3cm'den daha büyük lezyonların SMI ve PDUS ile vaskülarite skorlarının arasında anlamlı fark yokken, 3cm'den daha küçük lezyonlarda SMI'da vaskülarite skorları PDUS'a göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, özellikle daha küçük lezyonlarda ve daha derin lezyonlarda SMI PDUS'a göre üstün olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmada bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlar çalışmadaki lezyon sayısının az olması, hastayı ultrason ile değerlendiren hekimin hastanın klinik ön tanısından haberdar olup eski görüntülemelerini de değerlendirmesi ve verilerin tek bir araştırmacı tarafından ve tek bir merkezde elde edilmesidir.

5.2 Shearwave Elastografi

Shearwave elastografi (SWE), dokuda oluşan shearwave dalgaların hızını ölçerek dokunun elastisitesini kantitatif olarak değerlendiren non-invazif yeni bir görüntüleme tekniğidir[219] [219][220][221][222]. Yeni üretilen ultrason cihazlarının

çoğuna entegre olması nedeniyle, SWE fokal karaciğer lezyonlarının hakkında hızlıca tanıya yardımcı olabilecek bilgi verebilmektedir[219][223][224]. Çalışmamızda, biyopsi kararı verilen lezyonları SWE ile değerlendirip benign ve malign ayrımında sertlik değerlerinin rolünü araştırmıştır.

Shearwave elastografi tekniği fokal karaciğer lezyonlarının hakkında değerli bilgi verebilmesi için uygun teknik şartlarda yapılması gerekmektedir. SWE hareket artefaktlarına çok hassas olması nedeniyle hastanın solunum inkooperasyonu ve özellikle sol lob lezyonlarını etkileyen kardiyak pulsasyon, teknik olarak SWE ölçümlerin alınmasını zorlaştırmaktadır. Subkostal pencerenin kullanılması ve derin inspirasyon sırasında alınan görüntüler karaciğer parankimini ve lezyona ekstrensek kompresyon uygulamakta olup SWE ölçümlerinin gerçek değerlerden daha yüksek çıkmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla SWE’de interkostal pencere kullanılması tercih edilmektedir. Derin yerleşimli lezyonlarda da güvenilir SWE ölçümlerin alınması daha zor olabilir[225].

Bizim çalışmada 30 lezyondan 5 tanesinde (%16.7) SWE ölçümleri yapılamamıştır. Bunun en sık sebepleri lezyonun derin yerleşimli olması (6cm’den daha derin), kalp yetmezliğine sekonder artmış kardiyak pulsasyon ve solunum inkooperasyonudur. Literatüre bakıldığında, Guibal ve arkadaşlarının çalışmasında lezyonların %14’ünde benzer sebeplerden dolayı SWE ölçümleri yapılamamıştır. Bu çalışmada bunun en sık nedeni lezyonun derin yerleşimli (>8 cm) olmasıdır. Bazı olgularda uygun interkostal pencere bulunmaması ve hastanın nefes tutamaması da SWE ölçümlerin alınamamasına neden olmuştur[225]. Brunel ve arkadaşlarının çalışmasında[226], elastografi incelemelerinin %13.8’inde SWE değerleri elde edilememiştir. Lezyonun derin yerleşimli olması, hastanın nefes tutamaması ve sol loba kardiyak pulsasyon, bu yetersizliğin en sık sebepleri arasında yer almaktadır. Ronot ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %8’inde ve lezyonların %9’unda güvenilir SWE değerleri elde edilememiştir. Bu değerler ARFI elastografi tekniği ile yapılan diğer çalışmalar ile yakın oranlarda bulunmuştur [227][228][229][222][230][231][232].

Park ve arkadaşlarının çalışmasında fokal karaciğer lezyonlarını SWE ile değerlendirip gözlemci-içi tekrarlanabilirliği (intraobserver reproducibility) değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, oldukça iyi gözlemci-içi tekrarlanabilirlik elde edilmiş (interclass korelasyon 0.763). Fakat, 6cm'den daha derin lezyonlarda daha yüzeysel lezyonlara göre SWE ölçümlerinin gözlemci-içi tekrarlanabilirliği anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur[233]. Başka bir çalışmada, karaciğerde SWE ölçümlerinin en optimal şekilde 2 ile 5 cm derinliğinde elde edilmiş[234]. SWE ölçümlerinin gözlemci-içi tekrarlanabilirliği ve elde edilen ortalama sertlik değerleri memenin derin yerleşimli lezyonlarında da daha düşük olduğu raporlanmıştır[27][235]. Diğer yandan, 2cm'den daha yüzeysel derinlikte alınan SWE ölçümlerinin daha derinden alınan ölçümlere göre daha yüksek kPa değerleri ve daha düşük gözlemci-içi tekrarlanabilirlik değerleri raporlanmıştır[230][234]. Fakat, bazı çalışmalar bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını raporlamıştır[233][219]. Karaciğer sol lobunda yerleşimli lezyonlardan alınan ölçümler sağ lobdan alınan ölçümlere göre daha düşük gözlemci-içi tekrarlanabilirlik değerleri raporlanmıştır; Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır[233]. İnterkostal akustik pencereyi kullanarak elde edilen ölçümlerin gözlemci-içi, subkostal yoldan alınan SWE ölçümlere göre gerçek değerlere daha yakın olduğu gösterilmiştir[236]. Obezite ise, akustik puls attenuasyonuna neden olduğu için SWE ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini etkilediği gösterilmiştir[26][237][238]. Fakat, bazı çalışmalarda obezitenin etkileri anlamlı olmadığı raporlanmıştır[233][239][221]. Karaciğerde sirotik değişikliklerin bulunması da SWE ölçümlerinin tekrarlanabilirliği küçük bir miktarda etkilediği raporlanmıştır[233][240].

Çalışmamızda, benign lezyonların medyan sertliği 22.1 kPa olarak bulunmuştur. Malign lezyonların sertliği ise 59.5 kPa olarak bulunmuştur. Bu rakamlar literatürde triflelenen değerlere benzerdir[233]. Park ve arkadaşlarının çalışmasında 85 malign ve 51 benign karaciğer lezyonu SWE ile değerlendirmişler. Bu çalışmada malign ve benign lezyonların ortalama sertliği sırasıyla 60.4 kPa ve 22.1 kPa olarak raporlanmıştır. Benign/malign ayrımında 30.8 kPa cut-off değer olarak kullanıldığında yapılan ROC analizinde AUC değeri 0.793 olarak bulunmuştur. Bu cut-off değerinde sensitivite %70.6 ve spesifisite %82.4 olarak raporlanmıştır[233]. Bazı benign lezyonlar yüksek sertliğe

sahip olmaları, ve tam aksine bazı malign lezyonların düşük sertliğe sahip olmaları nedeniyle, malign/benign ayırımında sertlik tek kriter olarak kullanılamamaktadır. Örneğin, karaciğerin en sık benign neoplastik lezyonu olan hemanjomda (özellikle daha büyük hemanjomlarda görülen) fibröz septa ve trombüs içerebildikleri için yüksek sertlik değerlerine sahip olabilmektedirler[241]. FNH karaciğerin ikinci en sık benign lezyonu olup büyük oranda fibrotik doku ve skar dokusu içermesi nedeniyle sertlik değerleri yüksektir[242][243]. Diğer yanda, karaciğerin en sık görülen primer malignitesi olan HCC, çoğu metastatik lezyon ve bazı kolanjiokarsinomların sertlik değerleri FNH'tan daha düşük olabilir[233] [241] [244] [245] [231]. Çoğu HCC sirotik bir zeminde geliştiği için, çevresindeki dokuda bulunan fibrotik değişikliklere sekonder parankimin sertliğinde bir artış söz konusudur. Dolayısıyla, karaciğer/parankim sertlik oranları HCC'de diğer malign lezyonlara göre oldukça düşük bulunmuştur[246][247].

Benign ve malign lezyonların SWE değerlerinin örtüşmesi nedeniyle, benign/malign ayırımında sertlik değerleri tek kriter olarak kullanılamamaktadır. Fakat FNH/adenom ayırımında, veya HCC/kolanjiokarsinom ayırımı gibi spesifik klinik senaryolarda SWE yardımcı bilgi verebilmektedir. Örneğin:

FNH ve hepatoselüler adenomun T1-ağırlıklı, T2-ağırlıklı ve kontrastlanma paternleri benzerlik gösterebilmektedir. Fakat, adenom benign bir lezyon olmasına rağmen, kanama ve malign dejenerasyon riskleri taşıdığından dolayı cerrahi rezeksiyonu tercih edilmektedir. Eğer FNH'ta skar yoksa ve hepatosit spesifik MRG kontrast madde ile inceleme yapılamıyorsa, bu iki lezyonun ayırımı yapılamayabilmektedir. Böyle bir senaryoda SWE tanıyı koymada yardımcı olabilmektedir. Guibal ve arkadaşlarının çalışmasında FNH/adenom ayırımında 21.1 kPa'den yüksek SWE değerlerine sahip olan tüm lezyonlar FNH oldukları bulunmuştur (%100 spesifisite). Aynı çalışmada, bu iki lezyonun ayırımında 9.7 kPa bir cut-off değer olarak kullanıldığında %90 sansitivite, %93.7 spesifisite, %90 negatif prediktif değer ve %93.8 pozitif prediktif değerler elde edilmiştir[225]. Başka bir çalışmada, Brunel ve arkadaşları 18.8 kPa cut-off değri kullanıldığında FNH ile hepatoselüler adenomun ayırımı %95 doğruluk oranında yapabilmişlerdir[226]. Ronot ve arkadaşları hepatoselüler adenomun alt tiplerinin SWE özelliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada telanjiktatik ve enflamatuvar alt tiplerde,

steatotik alt tipe göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek sertlik değerleri bulunmuştur. Bu farkın adenomun alt tiplerinin farklı içeriğine sekonder olduğu düşünülmüştür. Fakat bu çalışmada, hepatoselüler adenomun tüm alt tipleri FNH'a göre daha az SWE değerlerine sahip olduklarını bulunmuştur[227]. FNH ve hepatoselüler adenom hepatositlerden içermelerine rağmen, aralarındaki SWE farkı doku içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir[227]. FNH'de normal hiperplastik karaciğer parankiminin aralarında fibröz septa bulunmaktadır ve nodüler oluşumlar oluşabilmektedir; bazen de bu lezyonların santralinde yıldız şeklinde bir fibröz skar görülebilmektedir[238][248]. Hepatoselüler adenom dokusunda ise, biliyer kanallar ve portal triad yapıları içermeyen hepatositler bulunmaktadır[249].

HCC ile kolanjiokarsinomun ayırımında da SWE yardımcı olabilmektedir. Guibal ve arkadaşlarının çalışmasında, HCC/kolanjiokarsinom ayırımında 27.5 kPa bir cut-off değer olarak kullanıldığında %92.3 sensitivite, %85.7 spesifisite, %96 negatif prediktif değer ve %75 pozitif prediktif değerler elde edilmiştir[225].

Lezyonun SWE değerleri ile çevre karaciğer parankimin arasındaki oranı değerlendiren bazı çalışmalar yapılmıştır. Hasab-Allah ve arkadaşlarının çalışmasında lezyon/parankim SWE oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır[219]. Başka bir çalışmada Ronot ve arkadaşları, lezyon/parankim sertlik oranlarının benign-malign ayırımında istatistiksel olarak bir üstünlük saptanmamıştır[227].

Çoğu HCC siroz zemininde geliştiği için lezyonun çevresindeki parankimin SWE değerleri fibroza sekonder artmış olarak ölçülebilmektedir[250][225][251]. Hasab-Allah ve arkadaşlarının çalışmasında, HCC'lerin SWE değerleri çevre karaciğer parankimine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (5.43 (3.03) vs. 17.05 (8.53)) [219]. Guibal ve arkadaşlarının çalışmasında, HCC'lerin %65'i çevresindeki karaciğer parankimine göre daha düşük SWE değerlerine sahip olduğu bulunmuştur[225]. Ronot ve arkadaşlarının çalışmasında ise siroz zemininde oluşmayan HCC olgularının SWE değerleri karaciğer parankimine göre yine daha düşük bulunmuştur[219].

Çalışmamızda benign ve malign lezyonların SWE medyan değerleri literatürde[233] yayınlanan değerlere yakın bulunmuştur. Fakat, bizim çalışmamızda bu iki grubun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bunun en olası sebebi, çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasıdır.

Literatürdeki diğer çalışmalardaki lezyonlarda altın standart olan histopatolojik incelemenin yanında, malignite riski olmayan lezyonlarda radyolojik takip uygulanmıştır. Ancak, diğer çalışmalardan farklı olarak, bizim değerlendirdiğimiz tüm lezyonlar malignite açısından şüpheli bulunmuş olup, histopatolojik tetkikleri ilgili klinisyenler tarafından uygun görülmüştür. Çalışmamızda histopatolojik inceleme olmaksızın sadece radyolojik olarak takip edilen lezyon dahil olmamıştır.

Ayrıca, çalışmamıza dahil olan birçok olguya daha önce bilinen malignite nedeniyle kemoterapi ve hatta immünoterapi ajanları da verilmiştir. Bu ilaçlar karaciğerde fibroze ve dolayısıyla daha yüksek SWE değerlerine neden olabilmektedir. Literatürde rastladığımız çoğu çalışmada, kemoterapi alan hasta grubu çalışmadan dışlanmıştır.

Bunun dışında, çalışmamızın bir takım potansiyel sınırlılıkları da bulunmaktadır. Benign lezyon grubunda hepatik adenomun olmaması ve FNH sayısının yetersiz (1) olması sınırlayıcı faktörlerdir. Ayrıca, SWE incelemesini yapan radyolog hastanın diğer görüntüleme imajlarını incelemiş olup, klinik ve radyolojik olarak hastanın ön tanısını bilmekteydi . Bu faktör özellikle ROI'ler seçilirken çalışmamızda bir bias kaynağı olmuş olabilir.

5.3 Diffüzyon-Ağırlıklı MRG

Bizim çalışmada, diğer radyolojik modaliteler ile tanısı konulamayan 30 fokal karaciğer lezyonu ağır (b-1000, b-1500 ve b-2000 değerleri) diffüzyon ağırlıklı MRG ile değerlendirilmiştir. Tüm b değerlerinde benign ile malign lezyon gruplarının ADC değerleri ve diffüzyon ağırlıklı MRG'de sinyal intansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lezyonun saptanabilirliği ile korele olan, kontrast/gürültü oranları ise tüm b değerlerinde malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fakat kontrast/gürültü oranları b-değerleri arttıkça benign ve malign lezyon gruplarında giderek azaldığı bulunmuştur. Malign

lezyonlarda b-1000 ile b-2000 arasında kontrast/gürültü oranları yaklaşık %40 (210.51'den 132.74'e) azalırken, benign lezyon grubunda kontrast/gürültü oranı yaklaşık %67 (83.77'den 20.74'e) azalmıştır. Dolayısıyla, b-değerleri 2000'e kadar arttıkça malign lezyonların saptanabilirliği benign lezyonlara göre daha iyi olabileceğini düşünmekteyiz.

Günümüzde diffüzyon ağırlıklı imajlar batın MRG incelemesinin içinde rutin alınan bir sekans haline gelmiştir. Daha yüksek b değerlerinde normal dokulardan alınan sinyal intansitesi tümörlerin sinyaline göre daha çok baskılanmaktadır. Böylece tümörü çevresindeki normal parankimden ayırt ederek saptaması daha kolay hale gelmektedir. Fakat, b 1000 sn/mm² değerlerinin üstünde alınan görüntülerde, kullanılan uzun TE değerleri ve eşlik eden T2 sinyal kaybı giderek azalan sinyal/gürültü oranlarına neden olmaktadır. Ayrıca, b 1000 sn/mm² değerlerinin üstünde çekim süresi arttığı için bu değerler tercih edilmemektedir[252]. Son yıllarda, b 1000 sn/mm² değerlerinin üstü ile elde edilen diffüzyon ağırlıklı görüntülerin prostat ve tiroid bezi kanserlerini saptamakta daha hassas olduğu gösterilmiştir[253] [254] [255] [256] [257] [258]. Ayrıca, prostat kanserinde kullanılan MR PI-RADS (Magnetic Resonance Prostate Imaging Reporting and Data System) v2 kalavuzu yüksek b değerlerinin tanısal değrini kabul etmiş olup rutin klinik kullanımını önermektedir[259]. Literatürde fokal karaciğer lezyonları yüksek b değerleri ile değerlendiren az sayıda çalışma yayınlanmıştır[260].

1994 yılında Müller ve arkadaşları fokal karaciğer lezyonlarının ADC değerleri ile ilgili ilk makalelerden birini yayımlamıştır [261]. Bu makalede hemanjiom ve karaciğer kistlerinin ADC değerleri, HCC ve metastatik lezyonlara göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Literatürde ADC değerlerini kullanarak benign/malign ayrımı yapmaya çalışan çok sayıda yazı bulunmaktadır[262][263]. Bu çalışmaların çoğunda benign ile malign lezyonların ADC değerlerinin arasında anlamlı fark bulunmuştur. Fakat bu çalışmaların benign lezyon popülasyonları çok sayıda hemanjiom ve karaciğer kisti içermektedir. Dolayısıyla benign lezyonların ortalama ADC değerleri oldukça yüksek bulunmuştur. Taouli ve arkadaşlarının[264] yaptığı çalışmada karaciğer kistleri ve hemanjiomlar çalışma dışına alınmış ve sonucunda karaciğerin benign solid

lezyonları (FNH ve hepatoselüler adenom) ile malign lezyonlarının (HCC, kolanjiokarsinom ve metastaz) ADC değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha sonra yapılan başka çalışmalar da bu sonuçları desteklemiştir[118]. Son dönemde çok yüksek b-değerleri kullanarak prostat ve tiroid kanserlerinde olumlu sonuçlar yayımlanmıştır. Çalışmamızda bu teknik karaciğerin fokal lezyonlarının ayırıcı tanısı için kullanılmıştır. Ancak rutin DAG ile benzer şekilde çalışmamızda benign ile malign karaciğer lezyonların ADC değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

3 Tesla MR ile yapılan başka bir çalışmada da b-1600 ve b-2000 sn/mm² değerlerinde malign ile benign lezyonların ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır[260]. Sonuç olarak konvansyonel DAG ile benzer şekilde, b-1500 ve b-2000 sn/mm² değerleri ile yapılan DAG'nin ADC değerleri ile karaciğer lezyonlarında malign/benign ayırımında bir fayda sağlamamaktadır.

Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde karaciğer parankiminin sinyal intansiteleri karaciğer lezyonlarına göre daha fazla baskılanmaktadır. Dolayısıyla lezyonları çevre dokulardan ayırt etmek daha kolay hale gelmektedir. Birçok çalışmada DAG'nin karaciğer metastazlarını saptamakta, en az kontrastlı görüntüler kadar iyi olduğu gösterilmiştir [265][266][267][268][86][85]. Çalışmamızda tüm b değerlerinde lezyon saptanabilirliği ile korele olan kontrast/gürültü oranları malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde bulunmuş. Fakat kontrast/gürültü oranı b değerleri arttıkça düştüğü izlenmiştir². Dolayısıyla, çalışmamızda b 0, b1000, b1500 ve b2000 sn/mm² değerleri ile yapılan DAG'de malign lezyonların saptanma oranının benign lezyonlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, RDUS, PDUS, SMI, SWE ve diffüzyon ağırlıklı MRG ile karaciğer lezyonlarının malign/benign ayrımı net olarak güvenilir bir şekilde yapılamamaktadır. Ancak, bu modaliteler kombine edildiğinde tanısal değerleri artmaktadır. Örneğin, diffüzyon ağırlıklı MRG incelemesi lezyonların benign/malign özelliklerini ayrımı yapamamasına rağmen, malign lezyonları benign lezyonlara göre çevre dokudan daha iyi ayırt edebilmektedir. Ayrıca literatürde SWE, FNH/adenom ayrımı ve HCC/kolanjiokarsinom ayrımı gibi spesifik klinik senaryolarda ayırıcı tanıda değerli veriler verebilmektedir.

Karaciğerdeki hem benign hem malign lezyonlarda vaskülarizasyonun değerlendirilmesinde RDUS, PDUS ve SMI kullanılabilir. Ancak bu yöntemlerin hiçbirinde malign/benign lezyonlar arasında anlamlı fark saptanmamış olup, bu modaliteler ile ayırıcı tanı yapılamamaktadır.

SMI'nin özellikle küçük ve daha derin lezyonlarda vasküler yapıları göstermekte RDUS ve PDUS'a göre daha etkin olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, over torsyonu, testis torsyonu veya solid/kistik lezyon ayrımı gibi vaskülarizasyonun kritik olduğu klinik senaryolarda SMI'nin rolünü irdeleyen araştırmalar planlanabilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sadler TW (1990) Digestive System. In: Langman's medical Embryology. pp 242–245
2. Junqueira LC, Carneiro J KR (1995) Glands associated with the digestive tract. In: Basic histology 8 th. edition. pp 306–18
3. RM, McCuskey, Boyer TD, Manns MP SA (2012) Anatomy of the liver. Zakim Boyer's Hepatol ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 3–19
4. Sherlock S, Dooley J (1997) Diseases of the Liver and Biliary System Edited. J Hepatol 27:956–957. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80343-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80343-1)
5. C. Couinaud (1957) Le foie: Études anatomiques et chirurgicales. Paris, Masson
6. Bismuth H, Houssin D CD (1982) Major and minor segmentectomies “régées” in liver surgery. World J Surg
7. Soyer P, Bluemke DA, Bliss DF et al (1994) Surgical segmental anatomy of the liver: Demonstration with spiral CT during arterial portography and multiplanar reconstruction. AJR Am J Roentgenol 163:99–103
8. Lafortune M, Madore F, Patriquin H et al (1991) Segmental anatomy of the liver: A sonographic approach to the Couinaud nomenclature. Radiology 181:443–448
9. Ros PR (1990) Computed tomography: Pathologic correlations in hepatic tumors. In Ferrucci JT, Mathieu DG, editors: Advances in Hepatobiliary Radiology, St. Louis, CV Mosby.
10. Choi BY, Nguyen MH (2005) The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J Clin Gastroenterol 39:401–12

11. Ros PR, Lubbers PR, Olmsted WW et al (1987) Hemangioma of the liver: Magnetic resonance–gross morphologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 149:1167–1170
12. Schillaci O, Filippi L, Danieli R, Simonetti G (2007) Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Abdominal Diseases. *Semin Nucl Med* 37:48–61. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2006.07.001>
13. Buetow PC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD (1994) Malignant vascular tumors of the liver: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 14:153–166. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.1.8128048>
14. Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, et al (2007) Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19:3–14. <https://doi.org/10.1097/01.meg.0000250585.53608.3c>
15. Kim SH, Lee JM, Kim KG, et al (2006) Comparison of fundamental sonography, tissue-harmonic sonography, fundamental compound sonography, and tissue-harmonic compound sonography for focal hepatic lesions. *Eur Radiol* 16:2444–53. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0205-6>
16. Dietrich CF (2004) Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 51 Suppl:S9-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.034>
17. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, et al (2000) Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics* 20:379–97. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc01379>
18. Yamashita Y, Ogata I, Urata J, Takahashi M (1997) Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with dynamic CT findings. *Radiology* 203:121–125. <https://doi.org/10.1148/radiology.203.1.9122378>

19. Soyer P, Bluemke DA, Rymer R (1997) MR imaging of the liver. Technique. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 5:205–21
20. Noone TC, Semelka RC, Balci NC, Graham ML (1999) Common occurrence of benign liver lesions in patients with newly diagnosed breast cancer investigated by MRI for suspected liver metastases. *J Magn Reson Imaging* 10:165–9
21. Qayyum A (2009) Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics* 29:1797–810.
<https://doi.org/10.1148/rg.296095521>
22. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM (2010) Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 195:13–28.
<https://doi.org/10.2214/AJR.10.4392>
23. Terkivatan T, Hussain SM, De Man RA, Ijzermans JNM (2006) Diagnosis and treatment of benign focal liver lesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 102–15.
<https://doi.org/10.1080/00365520600664391>
24. Ishak KG (1988) Benign tumors and pseudotumors of the liver. *Appl Pathol* 6:82–104
25. Shen Y-H, Fan J, Wu Z-Q, et al (2007) Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 6:52–7
26. Huang-Wei C, Bleuzen A, Bourlier P, et al (2006) Differential Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia With Quantitative Parametric Analysis in Contrast-Enhanced Sonography. *Invest Radiol* 41:363–368.
<https://doi.org/10.1097/01.rli.0000195835.56589.55>
27. Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, et al (1996) Focal nodular

hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 16:369–388. <https://doi.org/10.1148/radiographics.16.2.8966294>

28. Ibrahim S, Chen C-L, Wang S-H, et al (2007) Liver resection for benign liver tumors: indications and outcome. *Am J Surg* 193:5–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.04.017>
29. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M, Wolf KJ (1993) Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 186:133–8. <https://doi.org/10.1148/radiology.186.1.8416554>
30. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G (2005) Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 236:166–77. <https://doi.org/10.1148/radiol.2361040338>
31. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, et al (2004) Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 24:3-17; discussion 18–9. <https://doi.org/10.1148/rg.241035050>
32. Yoshida H, Itai Y, Ohtomo K, et al (1989) Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma: differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd-DTPA. *Radiology* 171:339–42. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.2.2539606>
33. Trotter JF, Everson GT (2001) Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 5:17–42, v
34. Andersen PH, Packer JT (1976) Hepatic adenoma. Observations after estrogen withdrawal. *Arch Surg* 111:898–900

35. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, et al (2001) Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. *RadioGraphics* 21:877–892.
<https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01jl04877>
36. Golli M, Van Nhieu JT, Mathieu D, et al (1994) Hepatocellular adenoma: color Doppler US and pathologic correlations. *Radiology* 190:741–4.
<https://doi.org/10.1148/radiology.190.3.8115621>
37. Bluemke DA, Soyer P, Fishman EK (1995) Helical (spiral) CT of the liver. *Radiol Clin North Am* 33:863–86
38. Hussain SM, van den Bos IC, Dwarkasing RS, et al (2006) Hepatocellular adenoma: findings at state-of-the-art magnetic resonance imaging, ultrasound, computed tomography and pathologic analysis. *Eur Radiol* 16:1873–86.
<https://doi.org/10.1007/s00330-006-0292-4>
39. Arrivé L, Fléjou JF, Vilgrain V, et al (1994) Hepatic adenoma: MR findings in 51 pathologically proved lesions. *Radiology* 193:507–512.
<https://doi.org/10.1148/radiology.193.2.7972769>
40. Motohara T, Semelka RC, Nagase L (2002) MR imaging of benign hepatic tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 10:1–14
41. Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, et al (2011) Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics* 31:1547–68. <https://doi.org/10.1148/rg.316115528>
42. Schmid-Tannwald C, Dahi F, Jiang Y, et al (2014) DW-MRI of liver lesions: can a single ADC-value represent the entire lesion? *Clin Radiol* 69:492–8.
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.12.007>
43. Ghabril M, Vuppalanchi R (2014) Drug-Induced Nodular Regenerative

Hyperplasia. *Semin Liver Dis* 34:240–245. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375963>

44. Wanless IR, Solt LC, Kortan P, et al (1981) Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with macroglobulinemia. A clue to the pathogenesis. *Am J Med* 70:1203–9
45. Nakanuma Y, Ohta G, Sasaki K (1984) Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with polyarteritis nodosa. *Arch Pathol Lab Med* 108:133–5
46. Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, et al (1987) Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol* 148:717–22. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.4.717>
47. Steiner P (1959) Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 35:943–53
48. Siegelman ES, Outwater EK, Furth EE, Rubin R (1995) MR imaging of hepatic nodular regenerative hyperplasia. *J Magn Reson Imaging* 5:730–2
49. Roberts JL, Fishman EK, Hartman DS, et al (1986) Lipomatous tumors of the liver: evaluation with CT and US. *Radiology* 158:613–7. <https://doi.org/10.1148/radiology.158.3.3511497>
50. Hooper LD, Mergo PJ, Ros PR (1994) Multiple hepatorenal angiomyolipomas: diagnosis with fat suppression, gadolinium-enhanced MRI. *Abdom Imaging* 19:549–51
51. Ros PR (1994) Hepatic angiomyolipoma: is fat in the liver friend or foe? *Abdom Imaging* 19:552–3
52. Murphy BJ, Casillas J, Ros PR, et al (1989) The CT appearance of cystic masses

of the liver. *Radiographics* 9:307–22.
<https://doi.org/10.1148/radiographics.9.2.2538868>

53. Ba-Ssalamah A, Baroud S, Bastati N, Qayyum A (2010) MR Imaging of Benign Focal Liver Lesions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 18:403–419.
<https://doi.org/10.1016/j.mric.2010.08.001>
54. KERR DN, HARRISON C V, SHERLOCK S, WALKER RM (1961) Congenital hepatic fibrosis. *Q J Med* 30:91–117
55. Earnest F, Johnson CD (2006) Case 96: Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *Radiology* 240:295–298.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2401032099>
56. Braun P, Ducharme JC, Riopelle JL, Davignon A (1975) Hemangiomatosis of the liver in infants. *J Pediatr Surg* 10:121–6
57. Roos JE, Pfiffner R, Stallmach T, et al (2003) Infantile Hemangioendothelioma. *RadioGraphics* 23:1649–1655. <https://doi.org/10.1148/rg.236035024>
58. McLean RH, Moller JH, Warwick WJ, et al (1972) Multinodular hemangiomatosis of the liver in infancy. *Pediatrics* 49:563–73
59. Pardes JG, Bryan PJ, Gauderer MW (1992) Spontaneous regression of infantile hemangioendotheliomatosis of the liver: demonstration by ultrasound. *J Ultrasound Med* 1:349–53
60. Pobielski RS, Bisset GS (1995) Pictorial essay: imaging of liver tumors in the infant and child. *Pediatr Radiol* 25:495–506
61. Helmberger TK, Ros PR, Mergo PJ, et al (1999) Pediatric liver neoplasms: a radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 9:1339–47.

<https://doi.org/10.1007/s003300050845>

62. Mortelé KJ, Vanzieleghem B, Mortelé B, et al (2002) Solitary hepatic infantile hemangioendothelioma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging findings. *Eur Radiol* 12:862–5. <https://doi.org/10.1007/s003300101004>
63. Stocker JT, Ishak KG (1983) Mesenchymal hamartoma of the liver: report of 30 cases and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1:245–67
64. Ros PR, Goodman ZD, Ishak KG, et al (1986) Mesenchymal hamartoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 158:619–624. <https://doi.org/10.1148/radiology.158.3.3511498>
65. Stanley P, Hall TR, Woolley MM, et al (1986) Mesenchymal hamartomas of the liver in childhood: sonographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 147:1035–9. <https://doi.org/10.2214/ajr.147.5.1035>
66. Mueller BU, Butler KM, Higham MC, et al (1992) Smooth muscle tumors in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 90:460–3
67. Reinertson TE, Fortune JB, Peters JC, et al (1992) Primary leiomyoma of the liver. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 37:622–7
68. Wachsberg RH, Cho KC, Adekoso A (1994) Two leiomyomas of the liver in an adult with AIDS: CT and MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 18:156–7
69. Mortelé KJ, Wiesner W, de Hemptinne B, et al (2002) Multifocal inflammatory pseudotumor of the liver: dynamic gadolinium-enhanced, ferumoxides-enhanced, and mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging findings. *Eur Radiol* 12:304–8. <https://doi.org/10.1007/s003300101015>
70. Ayuso C, Rimola J, García-Criado Á (2012) Imaging of HCC. *Abdom Imaging*

37:215–230. <https://doi.org/10.1007/s00261-011-9794-x>

71. Ros PR, Rasmussen JF LK (1989) Radiology of malignant and benign liver tumors. *Curr Probl Diagn Radiol*
72. Noguchi S, Yamamoto R, Tatsuta M, et al (1986) Cell features and patterns in fine-needle aspirates of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 58:321–8
73. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al (1983) Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 51:863–77
74. Kudo M, Hirasa M, Takakuwa H, et al (1986) Small hepatocellular carcinomas in chronic liver disease: detection with SPECT. *Radiology* 159:697–703.
<https://doi.org/10.1148/radiology.159.3.2422678>
75. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-oelcambre V (1997) Hepatic Iron Quantification. *October* 1205–1208
76. Roth CG, Mitchell DG (2014) Hepatocellular carcinoma and other hepatic malignancies: MR imaging. *Radiol Clin North Am* 52:683–707.
<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.02.015>
77. Catala V, Nicolau C, Vilana R, et al (2007) Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 17:1066–1073.
<https://doi.org/10.1007/s00330-006-0444-6>
78. Freeny PC, Baron RL, Teefey SA (1992) Hepatocellular carcinoma: reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in a non-Asian population. *Radiology* 182:143–8.
<https://doi.org/10.1148/radiology.182.1.1309214>

79. Hecht EM, Holland AE, Israel GM, et al (2006) Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. *Radiology* 239:438–47.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2392050551>
80. Feldman M, Scharschmidt BF SM (Editors); KM (1998) Hepatic tumors and cysts. In: Sleisinger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, ed 6, Philadelphia, WB Saunders. pp 1364–1387
81. Ho CL (2004) Clinical PET imaging--an Asian perspective. *Ann Acad Med Singapore* 33:155–65
82. Cottone M, Marcenò MP, Maringhini A, et al (1983) Ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Radiology* 147:517–9.
<https://doi.org/10.1148/radiology.147.2.6300963>
83. Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, et al (2001) Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 96:1877–80.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03888.x>
84. De Santis M, Romagnoli R, Cristani A, et al (1992) MRI of small hepatocellular carcinoma: comparison with US, CT, DSA, and Lipiodol-CT. *J Comput Assist Tomogr* 16:189–97
85. Catalano O, Nunziata A, Lobianco R, Siani A (2005) Real-time harmonic contrast material-specific US of focal liver lesions. *Radiographics* 25:333–49.
<https://doi.org/10.1148/rg.252045066>
86. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bartolozzi C (1996) Assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of power Doppler US and color Doppler US. *Radiology* 201:353–8.

<https://doi.org/10.1148/radiology.201.2.8888222>

87. Tanaka S, Kitamura T, Imaoka S, et al (1983) Hepatocellular carcinoma: sonographic and histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 140:701–7. <https://doi.org/10.2214/ajr.140.4.701>
88. Shapiro RS, Katz R, Mendelson DS, et al (1996) Detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: sensitivity of CT and ultrasonography. *J Ultrasound Med* 15:497-502; quiz 503–4
89. Doyle DJ, O’Malley ME, Jang H-J, Jhaveri K (2007) Value of the Unenhanced Phase for Detection of Hepatocellular Carcinomas 3 cm or Less When Performing Multiphase Computed Tomography in Patients With Cirrhosis. *J Comput Assist Tomogr* 31:86–92. <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000233126.21303.f0>
90. Yu SCH, Yeung DTK, So NMC (2004) Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 59:145–56
91. Solmi L, Primerano AM, Gandolfi L (1996) Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma: results of a prospective study on 360 cases. *Am J Gastroenterol* 91:1189–94
92. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al (1990) The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *Am J Roentgenol* 155:49–54. <https://doi.org/10.2214/ajr.155.1.1693808>
93. Choi BG, Park SH, Byun JY, et al (2001) The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol* 74:142–146. <https://doi.org/10.1259/bjr.74.878.740142>
94. Tublin ME, Dodd GD, Baron RL (1997) Benign and malignant portal vein

- thrombosis: differentiation by CT characteristics. *Am J Roentgenol* 168:719–723.
<https://doi.org/10.2214/ajr.168.3.9057522>
95. Iannaccone R, Piacentini F, Murakami T, et al (2007) Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Helical CT and MR Imaging Findings with Clinical-Pathologic Comparison. *Radiology* 243:422–430.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2432051244>
 96. Winter TC, Freeny PC, Nghiem H V, et al (1995) Hepatic arterial anatomy in transplantation candidates: evaluation with three-dimensional CT arteriography. *Radiology* 195:363–370. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.2.7724754>
 97. Mathieu D, Guinet C, Boukha-Hassane A, Vasile N (1988) Hepatic vein involvement in hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Radiol* 13:55–60.
<https://doi.org/10.1007/BF01889025>
 98. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N (1997) Imaging of hepatic cirrhosis. *Radiology* 202:1–16. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.1.8988182>
 99. Harisinghani M, Clinics PH-G, 2002 undefined Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of liver cancer. gastro.theclinics.com
 100. Harisinghani MG, Hahn PF (2002) Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of liver cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 31:759–76, vi
 101. Hussain SM, Zondervan PE, IJzermans JNM, et al (2002) Benign versus Malignant Hepatic Nodules: MR Imaging Findings with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 22:1023–1036.
<https://doi.org/10.1148/radiographics.22.5.g02se061023>
 102. Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al (1995) Hepatocellular

- carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 195:106–112.
<https://doi.org/10.1148/radiology.195.1.7892448>
103. Shimamoto K, Sakuma S, Ishigaki T, et al (1992) Hepatocellular carcinoma: evaluation with color Doppler US and MR imaging. *Radiology* 182:149–153.
<https://doi.org/10.1148/radiology.182.1.1309215>
104. Saito K, Kotake F, Ito N, et al (2005) Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci* 4:1–9
105. Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E (2009) HCC diagnosis with liver-specific MRI--close to histopathology. *Dig Dis* 27:125–30.
<https://doi.org/10.1159/000218344>
106. Salgia R, Singal AG (2014) Hepatocellular carcinoma and other liver lesions. *Med Clin North Am* 98:103–18. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.003>
107. Coleman WB (2003) Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* 3:573–88
108. Byam J, Renz J, Millis JM (2013) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2:22–30. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2012.11.03>
109. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al (1991) Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 178:493–497.
<https://doi.org/10.1148/radiology.178.2.1846240>
110. Murakami T, Kim T, Nakamura H (1998) Invited. Hepatitis, cirrhosis, and hepatoma. *J Magn Reson Imaging* 8:346–358.

<https://doi.org/10.1002/jmri.1880080214>

111. Mitchell DG, Rubin R, Siegelman ES, et al (1991) Hepatocellular carcinoma within siderotic regenerative nodules: appearance as a nodule within a nodule on MR images. *Radiology* 178:101–103.
<https://doi.org/10.1148/radiology.178.1.1845784>
112. Mitchell DG (1992) Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 185:1–11. <https://doi.org/10.1148/radiology.185.1.1523289>
113. Murakami T, Okada M, Hyodo T (2012) CT versus MR imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. *Magn Reson Med Sci* 11:75–81
114. Kogita S, Imai Y, Okada M, et al (2010) Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 20:2405–2413.
<https://doi.org/10.1007/s00330-010-1812-9>
115. Okada M, Imai Y, Kim T, et al (2010) Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate- and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 32:903–913. <https://doi.org/10.1002/jmri.22333>
116. Sandrasegaran K, Akisik F, Lin C, et al The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. Elsevier
117. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, et al (2009) The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. *Acad Radiol* 16:1208–14.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.05.013>
118. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, et al (2010) Utility of diffusion-weighted

- MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 32:138–147. <https://doi.org/10.1002/jmri.22235>
119. Berman MA, Burnham JA, Sheahan DG (1988) Fibrolamellar carcinoma of the liver: an immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 19:784–94
 120. Francis IR, Agha FP, Thompson NW, Keren DF (1986) Fibrolamellar hepatocarcinoma: Clinical, radiologic, and pathologic features. *Gastrointest Radiol* 11:67–72. <https://doi.org/10.1007/BF02035035>
 121. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, et al (1999) Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 19:453–71. <https://doi.org/10.1148/radiographics.19.2.g99mr09453>
 122. Buetow PC, Midkiff RB (1997) MR imaging of the liver. Primary malignant neoplasms in the adult. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 5:289–318
 123. Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH, Nagorney DM (1995) Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *Am J Roentgenol* 164:1153–1158. <https://doi.org/10.2214/ajr.164.5.7717223>
 124. Mattison G, Glazer G, Quint L, et al (1987) MR imaging of hepatic focal nodular hyperplasia: characterization and distinction from primary malignant hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 148:711–715. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.4.711>
 125. Caseiro-Alves F, Zins M, Mahfouz A-E, et al (1996) Calcification in focal nodular hyperplasia: a new problem for differentiation from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 198:889–892. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.3.8628888>

126. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R (2014) Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 6:486–95.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.486>
127. Honeyman JN, La Quaglia MP (2012) Malignant liver tumors. *Semin Pediatr Surg* 21:245–254. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.05.007>
128. Karski EE, Dvorak CC, Leung W, et al (2014) Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:362–8. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000130>
129. Kaude J V, Felman AH, Hawkins IF (1980) Ultrasonography in primary hepatic tumors in early childhood. *Pediatr Radiol* 9:77–83
130. Miller JH (1981) The ultrasonographic appearance of cystic hepatoblastoma. *Radiology* 138:141–3. <https://doi.org/10.1148/radiology.138.1.6256810>
131. Bates SM, Keller MS, Ramos IM, et al (1990) Hepatoblastoma: detection of tumor vascularity with duplex Doppler US. *Radiology* 176:505–507.
<https://doi.org/10.1148/radiology.176.2.2164236>
132. Murakami T, Baron RL, Peterson MS, et al (1996) Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 200:69–77.
<https://doi.org/10.1148/radiology.200.1.8657947>
133. Stringer MD (2007) The Role of Liver Transplantation in the Management of Paediatric Liver Tumours. *Ann R Coll Surg Engl* 89:12–21.
<https://doi.org/10.1308/003588407X155527>
134. Plumley DA, Grosfeld JL, Kopecky KK, et al (1995) The role of spiral (helical) computerized tomography with three-dimensional reconstruction in pediatric

solid tumors. *J Pediatr Surg* 30:317–21

135. Powers C, Ros PR, Stoupis C, et al (1994) Primary liver neoplasms: MR imaging with pathologic correlation. *RadioGraphics* 14:459–482.
<https://doi.org/10.1148/radiographics.14.3.8066263>
136. KLATSKIN G (1965) ADENOCARCINOMA OF THE HEPATIC DUCT AT ITS BIFURCATION WITHIN THE PORTA HEPATIS. AN UNUSUAL TUMOR WITH DISTINCTIVE CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES. *Am J Med* 38:241–56
137. Ros PR, Buck JL, Goodman ZD, et al (1988) Intrahepatic cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 167:689–93.
<https://doi.org/10.1148/radiology.167.3.2834769>
138. Soyer P, Bluemke DA, Reichle R, et al (1995) Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: 1. Peripheral cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 165:1427–1431. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.6.7484579>
139. Itai Y, Araki T, Furui S, et al (1983) Computed tomography of primary intrahepatic biliary malignancy. *Radiology* 147:485–490.
<https://doi.org/10.1148/radiology.147.2.6300962>
140. Fan ZM, Yamashita Y, Harada M, et al (1993) Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Am J Roentgenol* 161:313–317. <https://doi.org/10.2214/ajr.161.2.8392787>
141. Brown KM, Geller DA (2014) Proximal biliary tumors. *Surg Clin North Am* 94:311–23. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.12.003>
142. Adjei ON, Tamura S, Sugimura H, et al (1995) Contrast-enhanced MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 50:6–10

143. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al (1995) Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: clinical-imaging-pathologic correlations with emphasis on the importance of ovarian stroma. *Radiology* 196:805–810.
<https://doi.org/10.1148/radiology.196.3.7644647>
144. Mortelé KJ, Ros PR (2001) Cystic Focal Liver Lesions in the Adult: Differential CT and MR Imaging Features. *RadioGraphics* 21:895–910.
<https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01jl16895>
145. Stoupis C, Ros PR, Dolson DJ (1994) Recurrent biliary cystadenoma: MR imaging appearance. *J Magn Reson Imaging* 4:99–101.
<https://doi.org/10.1002/jmri.1880040119>
146. Weitz J, Klimstra DS, Cymes K, et al (2007) Management of primary liver sarcomas. *Cancer* 109:1391–1396. <https://doi.org/10.1002/cncr.22530>
147. Azodo MVU, Gutierrez OH, Greer T (1993) Thorotrast-induced ruptured hepatic angiosarcoma. *Abdom Imaging* 18:78–81. <https://doi.org/10.1007/BF00201708>
148. Heo SH, Jeong YY, Shin SS, et al (2007) Solitary small hepatic angiosarcoma: initial and follow-up imaging findings. *Korean J Radiol* 8:180–3.
<https://doi.org/10.3348/kjr.2007.8.2.180>
149. Levy D, Rindsberg S, Friedman A, et al (1986) Thorotrast-induced hepatosplenic neoplasia: CT identification. *Am J Roentgenol* 146:997–1004.
<https://doi.org/10.2214/ajr.146.5.997>
150. Zheng Y, Zhang X, Zhang J, et al (2014) Primary hepatic angiosarcoma and potential treatment options. *J Gastroenterol Hepatol* 29:906–911.
<https://doi.org/10.1111/jgh.12506>
151. Horowitz ME, Etcubanas E, Webber BL, et al (1987) Hepatic undifferentiated

- (embryonal) sarcoma and rhabdomyosarcoma in children. Results of therapy. *Cancer* 59:396–402. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870201\)59:3<396::AID-CNCR2820590307>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870201)59:3<396::AID-CNCR2820590307>3.0.CO;2-W)
152. Teoh AYB, Ng SSM, Lee KF, Lai PBS (2006) Biliary Cystadenoma and Other Complicated Cystic Lesions of The Liver: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *World J Surg* 30:1560–1566. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0461-7>
153. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al (1997) Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology* 203:779–783. <https://doi.org/10.1148/radiology.203.3.9169704>
154. Vermess M, Collier NA, Mutum SS, Crofton ME (1984) Misleading appearance of a rare malignant liver tumour on computed tomography. *Br J Radiol* 57:262–265. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-57-675-262>
155. Miller WJ, Dodd GD, Federle MP, Baron RL (1992) Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 159:53–57. <https://doi.org/10.2214/ajr.159.1.1302463>
156. Zhao XY, Rakhda MIA, Habib S, et al (2014) Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comparison of Western and Chinese methods with respect to diagnosis, treatment and outcome. *Oncol Lett* 7:977–983. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1847>
157. Ohtomo K, Araki T, Itai Y, et al (1992) MR imaging of malignant mesenchymal tumors of the liver. *Gastrointest Radiol* 17:58–62. <https://doi.org/10.1007/BF01888510>
158. Radin DR, Craig JR, Colletti PM, et al (1988) Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology* 169:145–148.

<https://doi.org/10.1148/radiology.169.1.3420251>

159. Boechat MI, Kangarloo H, Ortega J, et al (1988) Primary liver tumors in children: comparison of CT and MR imaging. *Radiology* 169:727–32.
<https://doi.org/10.1148/radiology.169.3.2847233>
160. Ito Y, Kojiro M, Nakashima T, Mori T (1988) Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 62:1153–62
161. Van Beers B, Roche A, Mathieu D, et al (1992) Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 16:420–4
162. Ferrozzi F, Bova D, Zangrandi A, Garlaschi G (1996) Primary liver leiomyosarcoma: CT appearance. *Abdom Imaging* 21:157–160.
<https://doi.org/10.1007/s002619900034>
163. Worawattanakul S, Semelka RC, Kelekis NL, Woosley JT (1997) Angiosarcoma of the liver: MR imaging pre- and post-chemotherapy. *Magn Reson Imaging* 15:613–7
164. Reed JG, Goodman P, Soloway RD (1993) Primary malignant fibrous histiocytoma of the liver MRI findings. *Magn Reson Imaging* 11:139–43
165. Loddenkemper C, Longerich T, Hummel M, et al (2007) Frequency and diagnostic patterns of lymphomas in liver biopsies with respect to the WHO classification. *Virchows Arch* 450:493–502. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0384-9>
166. LEVITAN R, DIAMOND HD, CRAVER LF (1961) The liver in Hodgkin's disease. *Gut* 2:60–71

167. Cerban R, Gheorghe L, Becheanu G, et al (2012) Primary focal T-cell lymphoma of the liver: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 21:213–6
168. Shirkhoda A, Ros PR, Farah J, Staab E V (1990) Lymphoma of the solid abdominal viscera. *Radiol Clin North Am* 28:785–99
169. Castellino R, Hoppe R, Blank N, et al (1984) Computed tomography, lymphography, and staging laparotomy: correlations in initial staging of Hodgkin disease. *Am J Roentgenol* 143:37–41. <https://doi.org/10.2214/ajr.143.1.37>
170. SR B (1990) *The Abdominal Plain Film*. Appleton & Lange, East Norwalk,
171. Paley MR, Ros PR (1998) Hepatic calcification. *Radiol Clin North Am* 36:391–8
172. Li R, Guo Y, Hua X, et al (2007) Characterization of focal liver lesions: Comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT. *J Clin Ultrasound* 35:109–117. <https://doi.org/10.1002/jcu.20310>
173. Larsen LPS, Rosenkilde M, Christensen H, et al (2007) The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 62:302–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.033>
174. Kim YK, Ko SW, Hwang SB, et al (2006) Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 16:1337–45. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0140-y>
175. Palmucci S (2014) Focal liver lesions detection and characterization: The advantages of gadoxetic acid-enhanced liver MRI. *World J Hepatol* 6:477–85.

<https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.477>

176. Oliver JH, Baron RL, Federle MP, Rockette HE (1996) Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *Am J Roentgenol* 167:71–77. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.1.8659425>
177. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, et al (2006) MR Contrast Agents for Liver Imaging: What, When, How. *RadioGraphics* 26:1621–1636. <https://doi.org/10.1148/rg.266065014>
178. Reinig JW (1991) Differentiation of hepatic lesions with MR imaging: the last word? *Radiology* 179:601–2. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.3.2027957>
179. Paling MR, Abbitt PL, Mugler JP, Brookeman JR (1988) Liver metastases: optimization of MR imaging pulse sequences at 1.0 T. *Radiology* 167:695–699. <https://doi.org/10.1148/radiology.167.3.3363125>
180. Lee MJ, Saini S, Compton CC, Malt RA (1991) MR demonstration of edema adjacent to a liver metastasis: pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 157:499–501. <https://doi.org/10.2214/ajr.157.3.1872235>
181. Outwater E, Tomaszewski JE, Daly JM, Kressel HY (1991) Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. *Radiology* 180:327–332. <https://doi.org/10.1148/radiology.180.2.2068294>
182. Goldberg MA, Saini S, Hahn PF, et al (1991) Differentiation between hemangiomas and metastases of the liver with ultrafast MR imaging: preliminary results with T2 calculations. *Am J Roentgenol* 157:727–730. <https://doi.org/10.2214/ajr.157.4.1892026>
183. Onishi H, Murakami T, Kim T, et al (2006) Hepatic Metastases: Detection with

Multi-Detector Row CT, SPIO-enhanced MR Imaging, and Both Techniques Combined. *Radiology* 239:131–138. <https://doi.org/10.1148/radiol.2383041825>

184. Caudana R, Morana G, Pirovano GP, et al (1996) Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA)--preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 199:513–520. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.2.8668804>
185. Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, et al (1996) Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 200:59–67. <https://doi.org/10.1148/radiology.200.1.8657946>
186. Del Frate C, Bazzocchi M, Mortelet KJ, et al (2002) Detection of Liver Metastases: Comparison of Gadobenate Dimeglumine-enhanced and Ferumoxides-enhanced MR Imaging Examinations. *Radiology* 225:766–772. <https://doi.org/10.1148/radiol.2253011854>
187. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al (2008) Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 18:457–67. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0716-9>
188. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, et al (2004) Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol* 14:14–20. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1966-9>
189. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO (2007) MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 6:43–52
190. Maurea S, Mainenti PP, Tambasco A, et al (2014) Diagnostic accuracy of MR

imaging to identify and characterize focal liver lesions: comparison between gadolinium and superparamagnetic iron oxide contrast media. *Quant Imaging Med Surg* 4:181–9. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2014.01.02>

191. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al (2008) Focal Liver Lesion Detection and Characterization with Diffusion-weighted MR Imaging: Comparison with Standard Breath-hold T2-weighted Imaging. *Radiology* 246:812–822. <https://doi.org/10.1148/radiol.2463070432>
192. Bruegel M, Rummeny EJ (2010) Hepatic metastases: use of diffusion-weighted echo-planar imaging. *Abdom Imaging* 35:454–461. <https://doi.org/10.1007/s00261-009-9541-8>
193. Kele PG, van der Jagt EJ (2010) Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 16:1567–76
194. ÜNAL ÖF (2018) Juvenil Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Periartrikuler Yumusak Dokuların Superb Microvascular İmaging ve Shear Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi
195. Larché MJ, Seymour M, Lim A, et al (2010) Quantitative power Doppler ultrasonography is a sensitive measure of metacarpophalangeal joint synovial vascularity in rheumatoid arthritis and declines significantly following a 2-week course of oral low-dose corticosteroids. *J Rheumatol* 37:2493–501. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100322>
196. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al (1991) Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. *Ultrason Imaging* 13:111–134. <https://doi.org/10.1177/016173469101300201>
197. CB G (1996) Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine. In: CB G (ed) 2nd editio. Lippincott Williams&Wilkins, pp 10–

198. Gülsoy UK OO (2003) *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Rekmay Basımevi, Ankara
199. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al (1990) Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 11:423–9
200. Taouli B, Koh D-M (2010) Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology* 254:47–66. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090021>
201. Koh D-M, Collins DJ (2007) Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 188:1622–35. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.1403>
202. <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging/diffusionweighted-sequences>
203. <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging/diffusionprinciples>
204. Bammer R (2003) Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 45:169–84
205. Nicholson C, Phillips JM (1981) Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol* 321:225–57
206. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al (2006) Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 239:122–30. <https://doi.org/10.1148/radiol.2383041384>
207. Kwee TC, Takahara T, Koh D-M, et al (2008) Comparison and reproducibility of

- ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 28:1141–8. <https://doi.org/10.1002/jmri.21569>
208. Mürtz P, Flacke S, Träber F, et al (2002) Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology* 224:258–64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2241011117>
209. de Bazelaire CMJ, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC (2004) MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology* 230:652–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303021331>
210. Bammer R, Fazekas F (2003) Diffusion imaging of the human spinal cord and the vertebral column. *Top Magn Reson Imaging* 14:461–76
211. <http://www.imaio.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging-artifacts-quality>
212. Nasu K, Kuroki Y, Fujii H, Minami M (2007) Hepatic pseudo-anisotropy: a specific artifact in hepatic diffusion-weighted images obtained with respiratory triggering. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med* 20:205–211. <https://doi.org/10.1007/s10334-007-0084-0>
213. Lee DH, Lee JY, Han JK (2016) Superb microvascular imaging technology for ultrasound examinations: Initial experiences for hepatic tumors. *Eur J Radiol* 85:2090–2095. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.026>
214. Dietrich C (2012) Liver Tumor Characterization – Comments and Illustrations Regarding Guidelines. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound* 33:S22–S30. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312892>

215. Dubinsky TJ, Revels J, Wang S, et al (2018) Comparison of Superb Microvascular Imaging With Color Flow and Power Doppler Imaging of Small Hepatocellular Carcinomas. *J Ultrasound Med* 37:2915–2924.
<https://doi.org/10.1002/jum.14654>
216. He M-N, Lv K, Jiang Y-X, Jiang T-A (2017) Application of superb microvascular imaging in focal liver lesions. *World J Gastroenterol* 23:7765–7775. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i43.7765>
217. Learch TJ, Ralls PW, Johnson MB, et al (1993) Hepatic focal nodular hyperplasia: findings with color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 12:541–4
218. Uggowitz M, Kugler C, Machan L, et al (1997) Power Doppler imaging and evaluation of the resistive index in focal nodular hyperplasia of the liver. *Abdom Imaging* 22:268–273. <https://doi.org/10.1007/s002619900187>
219. Park HS, Kim YJ, Yu MH, et al (2015) Shear Wave Elastography of Focal Liver Lesion. *Ultrasound Q* 31:262–271.
<https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000175>
220. Yu H, Wilson SR (2011) Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound Q* 27:217–23.
<https://doi.org/10.1097/RUQ.0b013e318239422e>
221. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al (2007) Assessing liver tumor stiffness by transient elastography. *Hepatol Int* 1:394–397.
<https://doi.org/10.1007/s12072-007-9012-7>
222. Frulio N, Laumonier H, Carteret T, et al (2013) Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. *J Ultrasound Med* 32:121–30

223. DeWall RJ, Bharat S, Varghese T, et al (2012) Characterizing the compression-dependent viscoelastic properties of human hepatic pathologies using dynamic compression testing. *Phys Med Biol* 57:2273–86. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/8/2273>
224. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al (2013) Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 58:928–35. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.021>
225. Guibal A, Boularan C, Bruce M, et al (2013) Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. *Eur Radiol* 23:1138–1149. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2692-y>
226. Brunel T, Guibal A, Boularan C, et al (2015) Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: The value of shear wave elastography for differential diagnosis. *Eur J Radiol* 84:2059–2064. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.029>
227. Ronot M, Di Renzo S, Gregoli B, et al (2015) Characterization of fortuitously discovered focal liver lesions: additional information provided by shearwave elastography. *Eur Radiol* 25:346–58. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3370-z>
228. Cho SH, Lee JY, Han JK, Choi BI (2010) Acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of focal solid hepatic lesions: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol* 36:202–8. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.10.009>
229. Davies G, Koenen M (2011) Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary observations. *Br J Radiol* 84:939–43. <https://doi.org/10.1259/bjr/97637841>

230. Gallotti A, D'Onofrio M, Romanini L, et al (2012) Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions. *Eur J Radiol* 81:451–455. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.12.071>
231. Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz RS (2010) Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. *Ultraschall Med* 31:405–9. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245565>
232. Park H, Park JY, Kim DY, et al (2013) Characterization of focal liver masses using acoustic radiation force impulse elastography. *World J Gastroenterol* 19:219. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.219>
233. Hasab Allah M, Salama RM, Marie MS, et al (2018) Utility of point shear wave elastography in characterisation of focal liver lesions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 12:201–207. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1415144>
234. Hussain SM, Semelka RC (2005) Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am* 43:929–47, ix. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2005.05.006>
235. Kim JE, Lee JY, Bae KS, et al (2013) Acoustic radiation force impulse elastography for focal hepatic tumors: usefulness for differentiating hemangiomas from malignant tumors. *Korean J Radiol* 14:743–53. <https://doi.org/10.3348/kjr.2013.14.5.743>
236. Semelka RC, Worawattanakul S, Kelekis NL, et al (1997) Liver lesion detection, characterization, and effect on patient management: Comparison of single-phase spiral CT and current MR techniques. *J Magn Reson Imaging* 7:1040–1047. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880070616>
237. Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, et al (2009) [Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study]. *J Radiol* 90:109–22

238. Vilgrain V (2006) Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 58:236–45.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.11.043>
239. Ladam-Marcus V, Mac G, Job L, et al (2009) [Contrast-enhanced ultrasound and liver imaging: review of the literature]. *J Radiol* 90:93-106; quiz 107–8
240. Quaia E, Stacul F, Gaiani S, et al (2004) Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue-enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian. europepmc.org
241. Ma X, Zhan W, Zhang B, et al (2014) Elastography for the differentiation of benign and malignant liver lesions: a meta-analysis. *Tumour Biol* 35:4489–97.
<https://doi.org/10.1007/s13277-013-1591-4>
242. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al (2008) Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 48:808–18. <https://doi.org/10.1002/hep.22417>
243. Zaleska-Dorobisz U, Pawluś A, Szymańska K, et al (2015) Ultrasound Elastography--Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics--Part 2. *Adv Clin Exp Med* 24:725–30. <https://doi.org/10.17219/acem/34581>
244. Gerber L, Fitting D, Srikantharajah K, et al (2017) Evaluation of 2D- Shear Wave Elastography for Characterisation of Focal Liver Lesions. *J Gastrointestin Liver Dis* 26:283–290. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.263.dsh>
245. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al (2012) Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology* 56:2125–2133. <https://doi.org/10.1002/hep.25936>
246. Jiao Y, Dong F, Wang H, et al (2017) Shear wave elastography imaging for detecting malignant lesions of the liver: a systematic review and pooled meta-

- analysis. *Med Ultrason* 19:16–22. <https://doi.org/10.11152/mu-925>
247. Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, et al (2008) MR Elastography of Liver Tumors: Preliminary Results. *Am J Roentgenol* 190:1534–1540. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3123>
248. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, et al (2007) Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 46:521–527. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.12.007>
249. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al (2009) Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 50:481–9. <https://doi.org/10.1002/hep.22995>
250. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 22:696–9
251. Hata S, Imamura H, Aoki T, et al (2011) Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg* 35:2779–87. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1264-7>
252. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF (2010) Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol* 76:314–322. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.018>
253. Wang Q, Guo Y, Zhang J, et al (2018) Utility of high b-value (2000 sec/mm²) DWI with RESOLVE in differentiating papillary thyroid carcinomas and papillary thyroid microcarcinomas from benign thyroid nodules. *PLoS One* 13:e0200270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200270>
254. Rosenkrantz AB, Parikh N, Kierans AS, et al (2016) Prostate Cancer Detection

Using Computed Very High b-value Diffusion-weighted Imaging: How High Should We Go? *Acad Radiol* 23:704–711.

<https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.02.003>

255. Rosenkrantz AB, Chandarana H, Hindman N, et al (2013) Computed diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T: impact on image quality and tumour detection. *Eur Radiol* 23:3170–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2917-8>
256. Ueno Y, Takahashi S, Ohno Y, et al (2015) Computed diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection: the influence of the combinations of b-values. *Br J Radiol* 88:20140738. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140738>
257. Maas MC, Fütterer JJ, Scheenen TWJ (2013) Quantitative evaluation of computed high B value diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the prostate. *Invest Radiol* 48:779–86. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31829705bb>
258. Bittencourt LK, Attenberger UI, Lima D, et al (2014) Feasibility study of computed vs measured high b-value (1400 s/mm²) diffusion-weighted MR images of the prostate. *World J Radiol* 6:374–80. <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i6.374>
259. PI-RADS | American College of Radiology. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>. Accessed 3 Mar 2019
260. Göya C, Hamidi C, Önder H, et al (2015) Primary and Metastatic Liver Malignancy: Utility Low and High B Value (1600-2000) in 3 Tesla MRI. *Hepatogastroenterology* 62:962–5
261. Müller MF, Prasad P, Siewert B, et al (1994) Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 190:475–8. <https://doi.org/10.1148/radiology.190.2.8284402>

262. Kim T, Murakami T, Takahashi S, et al (1999) Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *Am J Roentgenol* 173:393–398. <https://doi.org/10.2214/ajr.173.2.10430143>
263. Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, et al (2010) Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 76:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.014>
264. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al (2003) 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* 226:71–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2261011904>
265. Zheng S-G, Xu H-X, Liu L-N (2014) Management of hepatocellular carcinoma: The role of contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 6:7. <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i1.7>
266. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, et al (2006) Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging* 31:537–544. <https://doi.org/10.1007/s00261-005-0150-x>
267. Wilson SR, Burns PN, Muradali D, et al (2000) Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 215:153–61. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.1.r00ap08153>
268. Tanaka S, Kitamra T, Fujita M, et al (1992) Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. *Radiology* 182:161–5. <https://doi.org/10.1148/radiology.182.1.1309217>

