



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP
FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI VE
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KARACİĞERİN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME VE RAPORLAMA
SİSTEMİNİN (LI-RADS) KARACİĞER PATOLOJİLERİNDEKİ
DİAGNOSTİK PERFORMANSININ İNCELENMESİ**

Dr. Deniz GÜVENİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP
FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI VE
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KARACİĞERİN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME VE RAPORLAMA
SİSTEMİNİN (LI-RADS) KARACİĞER PATOLOJİLERİNDEKİ
DİAGNOSTİK PERFORMANSININ İNCELENMESİ**

Dr. Deniz GÜVENİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa TAŞAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dekanlığına:

“KARACİĞERİN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME VE RAPORLAMA SİSTEMİNİN (LI-RADS) KARACİĞER PATOLOJİLERİNDEKİ DİAGNOSTİK PERFORMANSININ İNCELENMESİ” konulu bu çalışmamız jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA:

Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Mustafa TAŞAR
Başkan	: Prof. Dr. Mustafa TAŞAR
Üye	: Prof. Dr. Hatice Tuba SANAL
Üye	: Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN
Yd. Üye	: Prof. Dr. Deniz AKATA
Yd. Üye	: Prof. Dr. Uğur BOZLAR

Dr. Deniz GÜVENİR’in 17.06.2019 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülüş ve kabul edilmiştir.

DEKAN

Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tezin oluşum sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda desteğini ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa TAŞAR'a,

Uzmanlık eğitimimdeki akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Uğur BOZLAR'a, Prof. Dr. Kemal Niyazi ARDA'ya, Prof. Dr. Hatice Tuba SANAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda ilgi ve desteklerini gördüğüm kliniğimizin öğretim görevlileri Dr.Öğr.Üyesi Sinan AKAY'a, Dr.Öğr.Üyesi Ferhat CÜCE'ye ve kliniğimizin uzmanı Dr. Tuncer ERGİN'e,

Çalışmanın istatistik kısmında büyük emeği geçen İstanbul Medeniyet Üniversitesinde görevine devam eden Sn. Abdülkadir KESKİN'e,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgi, ilgi, destek ve imkanlarını benden esirgemeyen canım aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği personeline,

Her zaman sevgisini, desteğini ve sabrını benden esirgemeyen hayat arkadaşım Dr. Ayşegül ALTUN GÜVENİR'e ve hayatıma renk katan biricik oğlum Eymen GÜVENİR'e sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
ACR	: American College of Radiology
ADC	: Apparent diffusion coefficient
AFP	: Alfa fetö protein
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
BIRADS	: Breast imaging reporting and data system
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüler
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EASL	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
FNH	: Fokal nodüler hiperplazi
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HSK	: Hepatosellüler karsinom
iKSK	: İntrahepatik kolanjiosellüler karsinom
KH	: Kist hidatik
KSK	: Kolanjiosellüler karsinom
LIRADS	: The Liver Imaging Reporting and Data System
LR-1	: LIRADS 1
LR-2	: LIRADS 2
LR-3	: LIRADS 3
LR-4	: LIRADS 4
LR-5	: LIRADS 5

LR-M	: LIRADS definite or probable malignancy
LR-NC	: LIRADS non-categorizable
LR-TİV	: LIRADS tumor in vein
LR-TR	: LIRADS treatment response
LUNG-RADS	: Lung imaging reporting and data system
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NPD	: Negatif prediktif değer
OATP	: Organik anyonik transport peptid
PACS	: Picture Archiving and Communication System
PIRADS	: Prostate imaging reporting and data system
PPD	: Pozitif prediktif değer
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon
TCF	: Transkripsiyon faktör
TE	: Time to echo
TIRADS	: Thyroid image reporting and data system
TR	: Repetition time
US	: Ultrason

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KARACİĞERİN MALİGN TÜMÖRLERİ	2
2.1.1. Hepatoblastom	2
2.1.2. Kolanjiokarsinom.....	2
2.1.3. Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma	2
2.1.4. Hepatik Anjiosarkom.....	3
2.1.5. Biliyer Kistadenokarsinom	3
2.1.6. Fibrolamellar Hepatosellüler Karsinom.....	3
2.1.7. Metastaz	3
2.1.8. Hepatosellüler Karsinom	4
2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etiyoloji	4
2.2.3. Patogenez	5
2.3. SİROZ	8
2.3.1. Siroz Gelişimi	8
2.3.2. Siroz Sınıflama	9
2.3.3. Klinik	9
2.3.4. Sirotik Karaciğerde Hepatokarsinogenez	10
2.4. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA RADYOLOJİ.....	12

2.4.1. Tarama Programı	12
2.4.2. Radyolojik Görüntüleme.....	14
2.4.3. Rejeneratif Nodul, Displastik Nodul Ve HSK Görüntüleme Özellikleri..	15
2.5. HSK'DA EVRELEME VE TEDAVİ	16
2.6. LI-RADS	18
2.6.1. Genel Özellikler	18
2.6.2. Major Özellikler.....	20
2.6.3. Yardımcı Özellikler	23
2.6.4. LR-TİV Özellikleri	25
2.6.5. LR-M Özellikleri	25
2.6.6. LR-1 ve LR-2 Kategorisine Örnekler	26
2.6.7. Nihai LI-RADS Kategorisini Belirleme	28
2.6.8. LI-RADS Kategorilerine Göre Yönetim.....	29
3. MATERYAL ve METOD	30
3.1. OLGULAR.....	30
3.1.1. Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	30
3.1.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	30
3.2. GÖRÜNTÜLEME.....	31
3.3. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR.....	34
5. OLGU ÖRNEKLERİ	42
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇ.....	49
8. KAYNAKLAR	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Karaciğer siroz sınıflaması	9
Tablo 2:	Child-Turcotte-Pugh skorlama sistemi.....	10
Tablo 3:	Sirotik Karaciğerde Nodul Tipleri	10
Tablo 4:	Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyete göre dağılımı.	34
Tablo 5:	Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve serum AFP değerlerine göre dağılımı.	34
Tablo 6:	LI-RADS kategorisi verilen olguların US tetkik sonuçları.....	35
Tablo 7:	Çalışmaya dahil edilen olguların BT ve MR alt grupları ile patoloji sonucu olanlarda LI-RADS kategorilerine göre dağılımı.	36
Tablo 8:	LI-RADS kategorilerine göre gözlemciler arası uyum.	37
Tablo 9:	LI-RADS v2018 kategorisinin major özelliklerine göre her iki gözlemci arasındaki korelasyon.	38
Tablo 10:	Her iki gözlemcinin patolojik tanısı olan 16 olgu için belirttikleri LI-RADS kategorilerinin dağılımı.	39
Tablo 11:	Her iki gözlemci için LI-RADS sınıflarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı.	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Aktive RAS proteini Raf-MEK-ERK ve PI3K –AKT-mTOR yolaklarını aktive ederek nükleusta hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi aktive eder	6
Şekil 2: Wnt/ β -katenin sinyal mekanizması	8
Şekil 3: Sirotik Nodullerdeki Hepatokarsinogenez Süreci	11
Şekil 4: AASLD kılavuzuna göre nodul yaklaşımı	13
Şekil 5: EASL kılavuzuna göre nodul yaklaşımı	13
Şekil 6: BCLC Evreleme ve Tedavi Şeması	17
Şekil 7: Major Özelliklerine Göre LI-RADS Sınıflaması	21
Şekil 8: Yardımcı Bulguların LI-RADS Kategorisine Etkisi	23
Şekil 9: Eşitlik Durumunda LI-RADS Kategorisi Belirleme	28
Şekil 10: Nihai LI-RADS Kategorisi Belirleme	28
Şekil 11: LI-RADS Kategorilerine Göre Yönetim Şeması	29
Şekil 12: Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri ile çalışmanın ana hatları.....	33
Şekil 13: Çalışmaya dahil edilen olguların LI-RADS kategorilerine göre dağılımı.....	36
Şekil 14: LI-RADS kategorilerine göre gözlemciler arası uyum.	37
Şekil 15: 16 hastanın patolojik tanılarına göre benign-malign dağılımı.....	39
Şekil 16: Her iki gözlemcinin patolojik tanısı olan 16 olgu için verdikleri LI-RADS kategorilerine göre risk beklentileri.	40
Şekil 17: Gözlemciler arası geçerlilik ölçütlerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 18: LİRADS 1, Hemanjiom.....	42
Şekil 19: LİRADS 5, HSK.....	43
Şekil 20: LİRADS 4 (LİRADS 3 + maligniteyi destekleyen yardımcı bulgu).....	43

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada amacımız LİRADS v2018 (the liver imaging reporting and data system) raporlama sisteminin gözlemciler arası uyumunu belirleme ve geçerlilik ölçütlerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu onayı sonrası başladı. Kronik hepatit (HBV, HCV) ya da siroz tanıları ile hepatosellüler karsinom ön tanısı olan 135 olgunun 94 BT ve 41 MR tetkiki çift kör olarak iki gözlemci tarafından LI-RADS raporlama sistemine göre değerlendirildi. LI-RADS raporlama sisteminin ve major özelliklerinin gözlemciler arası uyumu ve korelasyonu Kendall's sıralı korelasyon analizi ve Cohen's κ analizi ile değerlendirildi. Patolojik tanısı olan 16 olgu için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk değerleri hesaplandı.

BULGULAR: Gözlemciler arası tüm LI-RADS kategorilerine göre korelasyon Kendall Tau b ve Cohen Kappa katsayıları sırasıyla 0,898 ve 0,791 olarak saptandı. LR-1 ve LR-5 kategorilerinde uyum daha yüksekken LR-2 kategorisi için uyum daha düşük tespit edildi. LI-RADS raporlama sisteminin major özelliklerinden arteriyel kontrastlanma, washout, psödokapsül ve ven içi tümör varlığı için iki gözlemci arasındaki korelasyonu gösteren "Kendall tau-b" katsayıları sırasıyla tau-b=0,785, tau-b=0,755, tau-b=0,542 ve tau-b=0,820 olarak bulundu. Major özelliklerden en düşük uyum psödokapsül bulgusu için saptandı. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, doğruluk oranları sırasıyla gözlemci 1 için %100, %33,3, %86,6, %100 ve %87,5 ve gözlemci 2 için %100, %66,6, %92,8, %100 ve %93,75 olarak hesaplandı.

SONUÇ: LI-RADS raporlama sisteminin gözlemciler arası uyumu ve sensitivitesi yüksektir. LR-1/LR-2 ve LR-4/LR-5 gruplarının bir arada değerlendirilmesinin doğruluğu ve tutarlılığı arttıracığını düşünüyoruz. LI-RADS kriterlerinin net olarak tanımlandığı ve görsel olarak açıklandığı bir atlas mevcut olup standart bir eğitim programı oluşturularak yapılacak raporlamanın ve tarama yapılan grupta atlasta belirtilen teknik gerekliliklerin tüm merkezlerce karşılanmasının, uyum ve geçerlilik değerlerini daha da artıracığını, merkezler arası değerlendirme ve raporlama farklılıklarını ortadan kaldıracığını ve klinisyenler ile iletişimi güçlendireceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, HSK, LİRADS, siroz, HBV

ABSTRACT

PURPOSE: In this study, our aim is to determine the interobserver compatibility of LIRADS v2018 (the liver imaging reporting and data system) reporting system and to determine the validity criteria.

METHOD: Our study was single-center and retrospectively started after approval of the Ethics Committee of the University of Health Sciences 94 CT and 41 MRI examinations of 135 cases with chronic hepatitis (HBV, HCV) or cirrhosis diagnosis and hepatocellular carcinoma pre-diagnosis were evaluated by two observers according to the LI-RADS reporting system. The interobserver agreement and correlation of the LI-RADS reporting system and its major features were assessed by Kendall's sequential correlation analysis and Cohen's analysis. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy values were calculated for 16 cases with pathologic diagnosis.

RESULTS: Correlation between all LI-RADS categories was found to be Kendall Tau b and Cohen Kappa coefficients were 0.898 and 0.791, respectively. In the LR-1 and LR-5 categories, while compliance was higher, the compliance for the LR-2 category was lower. The LI-RADS reporting system of the major characteristics of the arterial enhancement, washout, pseudocapsul and tumor within lumen of vein, the coefficients of Kendall tau-b were determined tau-b = 0,785, tau-b = 0,755, tau-b = 0,542 and tau-b = 0,820, respectively. The lowest compliance with the major features was detected for pseudocapsule sign. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy rates were calculated for observer 1 were 100%, 33.3%, 86.6%, 100% and 87.5%, and observer 2 100%, 66.6%, 92.8%, 100% and 93.75%, respectively.

CONCLUSION: Interobserver compliance and sensitivity of the LI-RADS reporting system is high. We believe that it will increase accuracy and consistency after evaluation of LR-1 / LR-2 and LR-4 / LR-5 groups by merging. There is an atlas where LI-RADS criteria are clearly defined and explained visually. We believe that compliance and validity values will further increase, between centers evaluation and reporting differences will eliminate and communication with clinicians will be strengthened after the establishment of a standard training program and meeting the technical requirements in the LI-RADS atlas.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, HCC, LIRADS, cirrhosis, HBV

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK) dünya çapında artan bir insidansa sahiptir. Siroz en önemli risk faktörüdür. HSK tanısının erken evrede konulması küratif tedavilerin uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile HSK tanısının konulması tedaviye başlamak için yeterli kabul edilmektedir ve ek ileri tetkike gerek olmadığı belirtilmektedir. Biyopsi radyolojik bulguların şüpheli olduğu durumlarda önerilmektedir. Bu nedenle HSK'nın mümkün olan en erken evrede saptanmasında radyolojinin rolü giderek artmaktadır ve radyologların önemli bir sorumluluğu bulunmaktadır. HSK'nın patognomonik radyolojik özellikleri geniş ölçüde kabul görmeye birlikte klinisyen-radyolog arasında yaygınlık kazanmış ve kabul gören tek bir algoritma yoktur.

Amerika Radyoloji Cemiyeti'nin (American College of Radiology-ACR) ilk olarak 2011 yılında geliştirdiği ve daha sonra 2013, 2014, 2017 ve son olarak 2018'de revize ettiği LI-RADS raporlama sistemi bu eksikliği gidermeyi amaçlamaktadır. ACR'nin web sitesinden online ulaşılabilen ve tanımlamaları gösteren görsel bir atlasla sahip olması, HSK riski taşıyan bütün hastaları kapsamaması, makrovasküler invazyon ve HSK dışı malignitelerin ayrı kategorilerde raporlanmasına olanak vermesi bakımından benzeri olan diğer raporlama sistemlerinden farklıdır. Diğer raporlama sistemlerinde BİRADS ve PİRADS kadar yaygın olmasa da LI-RADS'ın son yıllarda ülkemizde ve diğer ülkelerde raporlama aracı olarak kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Gözlemciler arası uyum düzeyinin yüksek olması ve ortak bir dil oluşturması nedeniyle LI-RADS'ın kullanımını giderek yaygınlaştıracaktır.

Bu çalışmada amacımız, LI-RADS raporlama sisteminin gözlemciler arası uyumluluk derecesini ve geçerlilik ölçütlerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN MALİGN TÜMÖRLERİ

2.1.1. Hepatoblastom

Çocukluk çağında en sık görülen karaciğer tümörüdür. %90'ı 5 yaşın altında görülmekte olup sıklıkla ilk 2 yılda tanı konur. Kliniği genellikle asemptomatik olup karında kitle, iştahsızlık, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla da ortaya çıkabilir. Serum alfa fetoprotein (AFP) değerleri olguların büyük kısmında yüksektir. Beckwith-Wiedemann sendromu, Gardner sendromu, familial adenomatosis, tip 1A glikojen depo hastalığı ve trizomi 18 gibi sendromlarla ilişkili olabilir. En sık akciğere metastaz yapar. Ayrıca tanısında sıklıkla infantil hemanjiyoendotelyoma yer alır (1).

2.1.2. Kolanjiokarsinom

Kolanjiokarsinomlar safra yollarının epitel hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Tutulum yerine göre intrahepatik (periferal), perihiler veya distal ekstrahepatik kolanjiokarsinom olarak sınıflandırılırlar. Primer sklerozan kolanjit, tekrarlayan kolanjit atakları, toksin nedenler, safra yollarının kistik hastalıkları ve viral nedenler risk faktörleridir. Sarılık en önemli bulgularındandır. İntrahepatik kitle oluşturan tipinde kapsülde çekinti ve safra yollarındaki genişleme önemli radyolojik bulgularını oluşturur (2).

2.1.3. Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma

Karaciğerin düşük gradeli vasküler endotelial orijinli mezenkimal bir tümörüdür. Kadınlarda biraz daha sık olup 3-4. dekada pik yapar. Oral kontraseptif kullanımı, vinil klorid maruziyeti ve karaciğer travması etiyolojide suçlanan faktörlerdir. Serum alkalen fosfataz hastaların %70'inde yüksek bulunur (3).

2.1.4. Hepatik Anjiosarkom

Karaciğerin en sık görülen 3. primer malign tümörüdür. Daha çok ileri yaş grubunu (60-70 yaş) etkiler ve erkeklerde 3 kat fazladır. Tümörün spontan rüptürü ve buna bağlı kanama ciddi bir komplikasyonu olup yaklaşık %27 oranında görülür. Etiyolojide genelde toksik maruziyet (thorotrast, vinil klorid ve arsenik) rol oynar. Nörfibromatozis tip 1 ilişkili olabilir. Sıklıkla karaciğerde multipl kitle şeklinde görülmekte olup bu haliyle metastazı, tek bir kitle olarak görüldüğünde ise atipik hemanjiomu taklit edebilir (4).

2.1.5. Biliyer Kistadenokarsinom

Karaciğerin nadir görülen kistik neoplazisidir. Kadınlarda biraz daha sık olup 6. dekada pik yapar. Biliyer kistadenomun malign transformasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Radyolojik olarak kontrastlanan kalın septalar ve mural nodül kistadenomdan ayırımında önemlidir (5).

2.1.6. Fibrolamellar Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinomun (HSK) nadir görülen bir formu olup genç yaşlarda karşımıza çıkar. HSK'ya göre prognozu daha iyidir. Siroz, viral hepatit ve alkol ile ilişkili değildir. Serum AFP genelde normaldir. İyi sınırlı soliter kitle şeklinde karşımıza çıkar ve %50-75 rezektablardır (6).

2.1.7. Metastaz

Karaciğerin metastazları yani sekonder karaciğer tümörleri primer karaciğer tümörlerinden yaklaşık 20 kat daha fazla görülür. En sık kolon, meme, akciğer, pankreas ve mide metastazları görülür. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'da genelde periferik kesintisiz kontrastlanan multipl lezyon şeklinde karşımıza çıkar. Kesintisiz kontrastlanma hemanjiomdan ayırımında önemlidir (7).

2.1.8. Hepatosellüler Karsinom

Hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür. En büyük risk faktörü sirozdur. Viral hepatitler ve alkol ülkemizde sirozun en sık nedenidir. Serum AFP değerleri yüksektir. Erken teşhis için sirozu olan hastalarda 6 ayda bir ultrason (US) ve serum AFP değerlerine bakılması önerilmektedir (8).

2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

2.2.1. Epidemiyoloji

Hepatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörü olup hepatositlerden köken almaktadır. Tüm dünyada en sık rastlanan beşinci kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde sıklığı giderek artmaktadır. İnsidansı Asya ve Afrika'da daha yüksek olup sırasıyla 36/100.000 ve 24/100.000 civarındadır. Bu oran tüm HSK vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Kuzey Avrupa ve Amerika'da ise insidans daha düşüktür (9, 10).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2009 verilerine göre erkeklerde bu oran 2,1/100.000 olup her ne kadar düşük riskli grupta yer alsada önceki yıllara kıyasla vaka sayısında artış bildirilmiştir (10).

HSK en sık 50-60 yaş aralığında ortaya çıkmakta olup özellikle günümüzde alkole bağlı sirozun yaygınlaşması nedeniyle daha genç vakalarda bildirilmektedir (10).

Tüm populasyonlarda erkeklerde kadınlara oranla HSK riski daha fazladır (11).

2.2.2. Etiyoloji

Siroz en önemli risk faktörüdür ve HSK olgularının %80'i siroz zemininde gelişir. Sirozun en sık nedenleri ise viral hepatitler (hepatit B ve C virüsleri) ve alkol kullanımındır. Asya ve Afrika'da viral nedenler ile aflatoksin maruziyeti daha ön

planda iken alkole bağlı siroz Avrupa'da daha yaygındır (11, 12). Nonalkolik steatohepatit, obezite, diabetes mellitus, erkek cinsiyet, primer hemakromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, tirozinemi, sigara kullanımı ve aile öyküsü diğer daha nadir nedenlerdir (13, 14).

Siroz ve kronik hepatit aynı zamanda kolanjioselüler karsinom (KSK) gelişimi açısından da risk teşkil etmektedir (15).

2.2.3. Patogenez

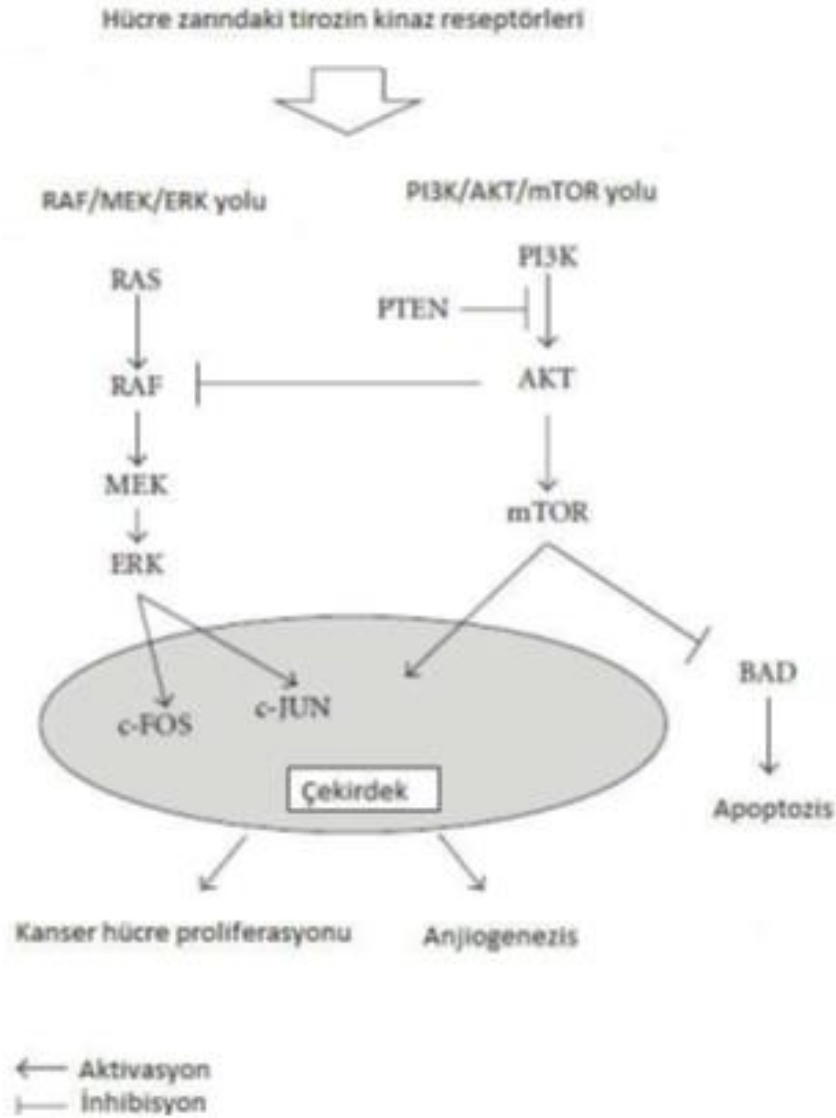
Hepatokarsinogenezde temel neden olarak siroz, kronik hepatit, alkol kullanımı sonucu meydana gelen uzun süreli inflamatuvar süreçlere sekonder gelişen hepatosit hasarının olduğu düşünölmektedir. Rejenerasyon sırasında oluşun mutasyonlar ile Deoksiribo Nökleik Asit (DNA) onarım mekanizmalarının yetersiz kalması kanser oluşumuna yol açabilmektedir (16). Aflotoksin maruziyetinin ise p53 mutasyonu vasıtasıyla HSK'ya neden olduğu öne sürölmüştür (17, 18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HSK'nın hem matür hepatositlerden hem de intrahepatik kök hücrelerinden gelişebildiği değerlendirilmiş olup bu görüş intrahepatik kök hücrelerinin hem hepatosite hem de kolanjiosite diferansiyasyon gösterdikleri için sirotik karaciğerde intrahepatik kolanjioselüler karsinom gelişimini de açıklayabilmektedir (19).

Hepatosit hasarı sonucu intrahepatik kök hücrelerinin rejenerasyonu tetiklenir. Bu hücreler mutasyonlara açık hale gelir. Özellikle kendini yenileme ve sürekli çoğalma yetenekleri HSK gelişimi ile yakın ilişki gösterir. Hepatoselüler karsinom tedavisinde bu hücreleri hedef alan farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (20).

HSK hipervasköler bir tümör olup hem anjiogenezis hem de kanser hücrelerinin proliferasyonu açısından büyüme faktörleri patogenezde önemli role sahiptir. Büyüme faktörleri aynı zamanda tümör invazyonu ve portal tromboz ile de yakın ilişkilidir (20).

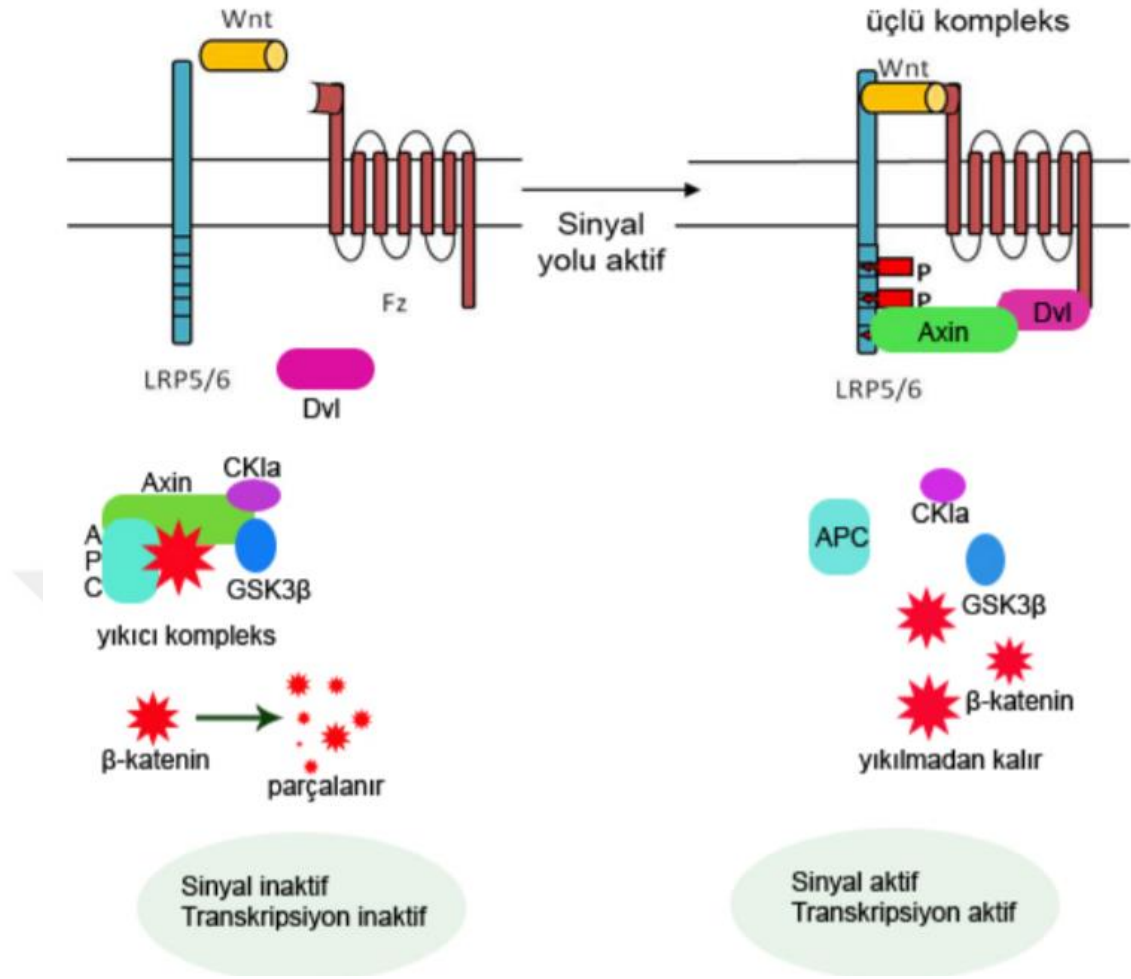
Büyüme faktörlerinin reseptörleri intrinsek tirozin kinaz aktivitesi taşırlar. Bu özelliklerinden dolayı sırasıyla ligand bağlanması, reseptör dimerizasyonu ve sitoplazmik otofosforilasyon gerçekleşir. Otofosforilasyon sonrasında aktive olan reseptörler bir dizi proteini fosforilleyerek aktive ederler (20, 21). Bu aktivasyon sonrası sinyal iletici protein olan RAS ve iki önemli kaskaddaki efektör moleküller kullanılarak hücre nükleusuna sinyal iletilir. Bu kaskadlardan biri RAF-MEK-ERK yolu diğeri PI3K –AKT-mTOR kaskadıdır (20, 22, 23). Böylece nükleusa iletilen sinyaller kanser hücresi proliferasyonuna, anjiogenezise ve apoptozisin inhibisyonuna neden olmaktadır (23).



Şekil 1: Aktive RAS proteini Raf-MEK-ERK ve PI3K –AKT-mTOR yolaklarını aktive ederek nükleusta hücre proliferasyonunu ve anjiogenezisi aktive eder (20).

Hepatit B virüsü (HBV) siroz ve HSK gelişiminde önemli bir role sahip olmakla birlikte mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte viral genomun X bölgesi tarafından kodlanan ve viral transkripsiyonu aktive eden HBV X adlı proteinin (HBx) hepatosit replikasyonunu bozarak HSK'ya neden olduğu öne sürülmektedir. HBx proteini apoptozisi tetikleyen p53 genini bloke eder. Ayrıca DNA tamir mekanizmalarını bozarak mutasyonların onarımını engeller. C-myc üzerinden Ras-Raf-MEK-ERK yolağını aktive ederek hücre proliferasyonunu ve angiogenezi artırır. Ayrıca HBx proteinin PTEN inhibisyonu ile PI3K-AKT-mTOR yolağının aktive olmasına yol açarak HSK gelişimine neden olabileceği de öne sürülmektedir (24-26).

Hepatit C virüsü (HCV) bir RNA virüsü olup hepatosit DNA'sına bağlanamaz. HCV enfeksiyonunun kliniği asemptomatik olmasına rağmen karaciğerde yineleyen hepatosit hasarı mevcuttur. HCV'nin, HSK'ya bu yolla neden olabileceği düşünülmektedir. Kronik hepatit gelişme ihtimali HBV enfeksiyonuna göre daha yüksektir. Ayrıca HCV'nin kor proteini, WNT/ β -katenin yolunu aktive edip hücre proliferasyonunu uyararak HSK patogenezinde rol oynamaktadır. WNT-reseptörü bir transmembran proteini olup ligandı ile bağlandığında sitoplazmada β -katenini bağlayıp fosforilleyerek parçalanmasına neden olan yıkıcı kompleksi (APC-Axin-GSK3 β -CKI) inhibe eder. Böylece sitoplazmik derişimi artan β -katenin nükleusa etki ederek transkripsiyon faktör (TCF) ile kompleks oluşturur ve hücre proliferasyonunu uyarır (27-29).



Şekil 2: Wnt/β-katenin sinyal mekanizması (28).

2.3. SİROZ

2.3.1. Siroz Gelişimi

Sirozun başlıca nedenleri viral hepatitler, alkolik veya nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hastalıklar ve aşırı demir yüklenmesidir. Siroz karaciğerin büyük bölümü veya tamamını etkileyen, kronik hasarın en önemli bulgusu olan fibröz septumlar ile bu fibröz bantlar tarafından çevrelenen rejeneratif mikro-makronoduller ile karakterize kronik bir hastalık sürecidir. Başlıca klinik bulgu ve komplikasyonları karaciğer fonksiyonlarının azalması, HSK riskinin artması ve portal hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir (16).

Siroz gelişim sürecinde ekstrasellüler matriks birikimi, hepatositlerin ölmesi ve vasküler reorganizasyon olayları izlenmektedir. Sirozda aşırı miktarda üretilen kollajen önce Disse aralığında birikir ve fenestrasyonları tıkayarak besin alışverişini bozar. Bu da hepatosit kaybına neden olur. Ayrıca portal venlerin, hepatic arterler ile hepatic venlerin inflamasyonu ve trombozu sonrası parankimde oluşan hipoperfüzyone alanlar ile sinüzoidlerdeki fenestrasyon kayıpları sonrası vasküler yapılar arası oluşabilecek şantlar karaciğer fonksiyon kaybına yol açan önemli vasküler reorganizasyon durumlarıdır (16).

2.3.2. Siroz Sınıflama

Karaciğer sirozu sınıflamasında özellikle etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha fazla kullanılmakla birlikte morfolojik özelliklerine ve fonksiyonel durumuna göre de sınıflandırılabilir (30).

Tablo 1: Karaciğer siroz sınıflaması (30).

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

2.3.3. Klinik

Siroz klinik olarak hiçbir semptomaya yol açmayacağı gibi yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi nonspesifik bulgularla veya sarılık, kaşıntı, ciltte morarmalar, kolay kanamalar, saç dökülmeleri, kilo kaybı, ciltte “spider anjiyoma” diye belirtilen damar genişlemelerinin olması, kadınlarda adet düzensizliği, hepatoslenomegali gibi bulgularla da karşımıza çıkabilir.

Sirozun başlıca komplikasyonları portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanamaları, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati ve HSK gelişimidir. Asit ve portal hipertansiyon en sık karşılan komplikasyonlar olup özefagus varis kanamaları en ölümcül komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (30, 31).

Siroz hastalarında prognozu belirlemede ve cerrahi riski saptamada Child-Turcotte-Pugh skorum sistemi kullanılmaktadır (32).

Tablo 2: Child-Turcotte-Pugh skorum sistemi (32).

Puan	1	2	3
Asit	yok	hafif	şiddetli
Bilirubin (mg/dl)	<2	2--3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8--3,5	<2,8
Protrombin zamanında uzama (sn) veya INR	<4	4--6	>6
Ensefalopati	yok	grade 1-2	grade 3-4
Child A: 5-6 (iyi kompanse hastalık), Child B: 7-9 (ciddi fonksiyonel bozukluk), Child C: 10-15 (dekompanse siroz)			

2.3.4. Sirotik Karaciğerde Hepatokarsinogenez

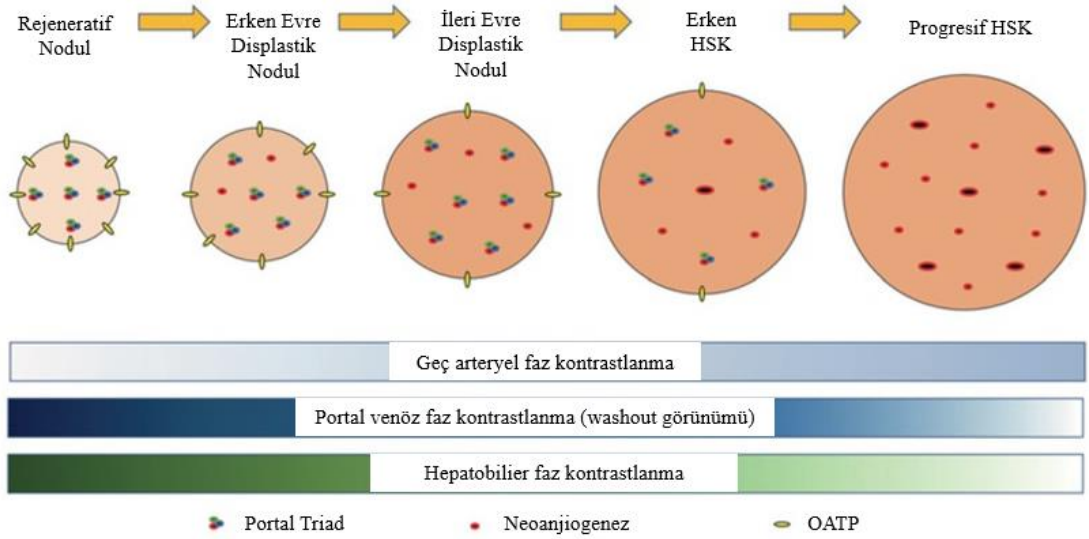
Sirotik karaciğerde histolojik olarak farklı tipte noduller izlenmekte olup HSK'dan ayrımlarının yapılması önemlidir. Bu noduller sırasıyla rejeneratif nodul (sirotik nodul), düşük evreli displastik nodul, yüksek evreli displastik nodul ve HSK olarak izlenmektedir (33, 34).

Tablo 3: Sirotik Karaciğerde Nodul Tipleri (34).

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

Karaciğer beslenmesi portal ven ve hepatik arterlerden sağlanmakta olup dual kanlanma mevcuttur. Beslenmenin yaklaşık %75'i portal venler aracılığıyla olmaktadır. Rejeneratif nodullerin kanlanması normal karaciğer parankimine benzerdir. Hepatokarsinogenez ve neoanjiogenez sırasında portal ven dalının ve safra kanallarının eşlik etmediği yeni arteryel yapılar (eşleşmemiş arterler) ortaya çıkar ve böylece portal venöz akım azalırken arterler aracılığıyla beslenme artar. Bu durum HSK'nın saptanabilirliğini artırmaktadır (35).

Bazı yayınlarda bir transfer glikoproteini olan ve hepatositlerin bazolateral membranında bulunan organik anyonik transport peptidin (OATP) miktarındaki azalmanın neoanjiogenez sürecinden daha erken meydana geldiğini ve bu nedenle ekstrasellüler HSK'nın erken tanısında hepatobilier kontrast ajanların ekstrasellüler kontrast ajanlardan daha üstün olduğu ileri sürülmektedir (35, 36).



Şekil 3: Sirotik Nodullerdeki Hepatokarsinogenez Süreci (35).

Hepatokarsinogenez sürecinde neoanjiogenez ve OATP'de saptanan değişiklikler dışında düşük gradeli displastik nodulden erken HSK'ya doğru nodul içi steatoz artmaktadır. Nodul içi steatoz oranı erken HSK'da %40'a ulaşmaktadır. HSK derecesi ve boyutu ilerledikçe bu steatoz oranı azalır. Bu durumun hepatokarsinogenez başlangıcında azalan portal ve normal arteriyel akıma bir yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

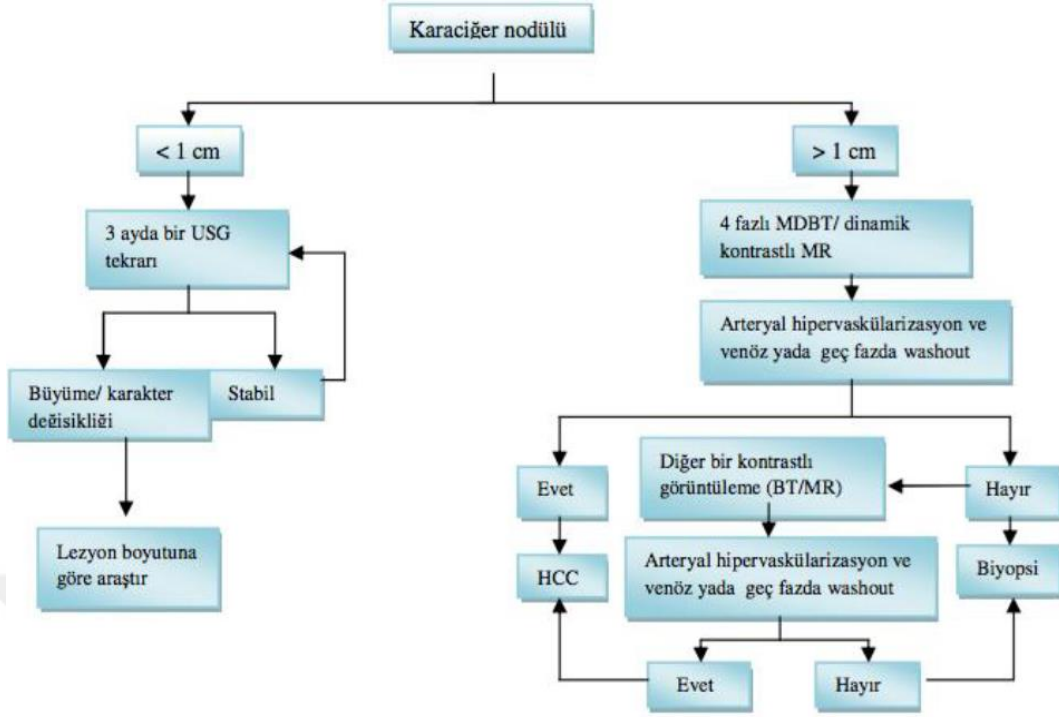
Yüksek gradeli displastik nodul, erken HSK ve ileri HSK'ların genellikle demir içermemesi nedeniyle sirotik nodullerin malignite potansiyeli arttıkça demir içeriklerinin azaldığı düşünülmektedir (37).

2.4. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA RADYOLOJİ

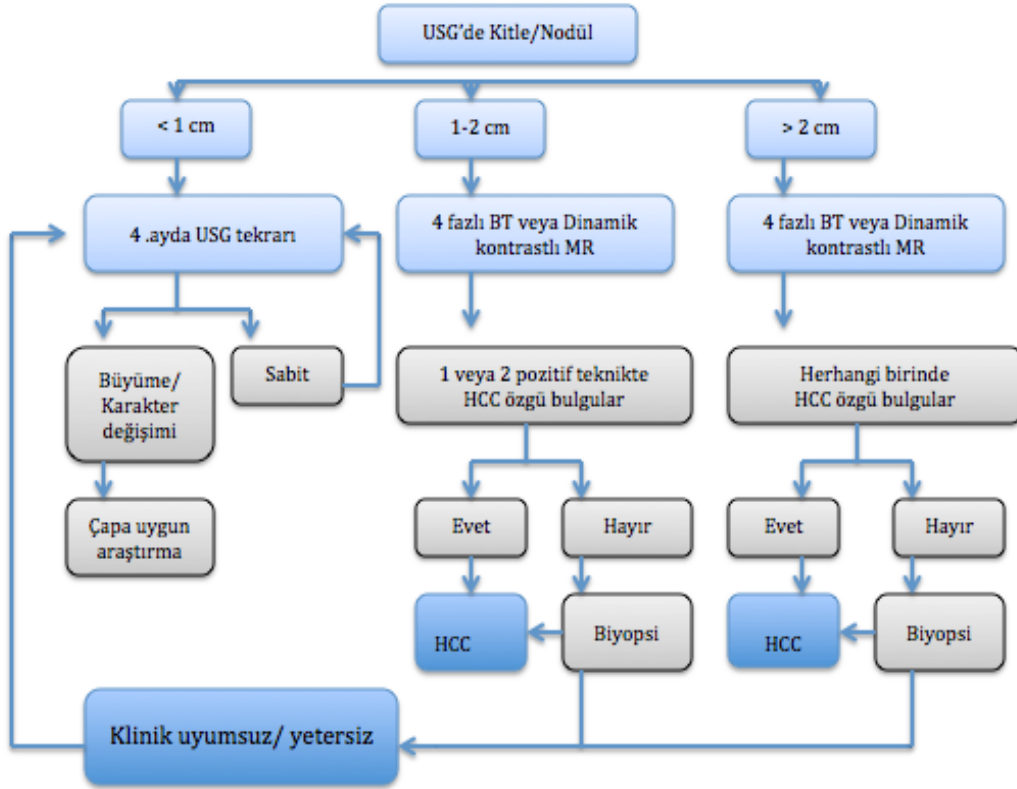
2.4.1. Tarama Programı

HSK riski olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için tarama metodları geliştirilmiştir. Tarama amaçlı HSK riski olan hastalarda 6 ayda bir yapılan US incelemesinin sensitivitesi %60-80 ve spesifitesi %90'ın üzerinde bulunmuştur. Ayrıca tarama amaçlı serum AFP ölçümünün diğer biyomarkere kıyasla üstün olduğu bildirilmektedir. Eşik değer olarak 10.9 ng/ml kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda US ve AFP'nin kombine kullanımının maliyeti ve yanlış pozitifliği artırdığı belirtilmiştir. Ancak US ve AFP'nin HSK taramasında kombine kullanımını desteklemek veya olumsuz görüş bildirmek için yeterli kanıt olmadığı da belirtilmektedir (38).

Yüksek HSK riski olan hastalarda klinik uygulamada sıklıkla Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) kılavuzlarının yaklaşımları benimsenmiştir. Bu iki kılavuz arasında 1-2 cm arasındaki nodullere yaklaşım ve US takip süreleri açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır. HSK riski bulunan hastalarda 1 cm'nin altındaki nodullerde bir süre sonra (AASLD-3 ay, EASL-4 ay) US tekrarı ve boyut takibi önerilmektedir. 1 cm'nin üzerindeki nodullerde 4 fazlı dinamik BT ve/veya MR tetkiki yapıp sonucunda arteriyel kontrastlanma ile venöz veya geç fazlarda washout görülmesi durumunda HSK tanısı konur. Eğer tipik görüntüleme bulguları izlenmez ise BT veya MR tetkiklerinden yapılmayan var ise o yapılabilir. Bu tetkikte de eğer tipik bulgular yok ise biyopsi önerilir. Biyopsi klinik uyumsuzluk durumunda tekrarlanabilir. Negatif biyopsi durumunda lezyonda boyut, karakter ve kontrastlanma özelliklerinde değişiklik oluncaya kadar belirli aralıklarla (AASLD-3 ay, EASL-4 ay) US takibi önerilir (38-42).



Şekil 4: AASLD kılavuzuna göre nodul yaklaşımı (42).



Şekil 5: EASL kılavuzuna göre nodul yaklaşımı (39).

2.4.2. Radyolojik Görüntüleme

HSK taramasında radyolojik görüntüleme hem BT hem de MR'da mutlaka dinamik şekilde yapılmalıdır. Bu tetkikler prekontrast, geç arteryel faz (postkontrast enjeksiyonu sonrası 20-40 sn), portal venöz faz (postkontrast enjeksiyonu sonrası 60-80 sn) ve geç faz (3-5 dk) serilerini içermelidir. Erken arteryel fazda tümör kontrastlanmasının yeterli düzeyde olmayabileceği ve lezyonun gözden kaçabileceği belirtilmiş olup bu nedenle geç arteryel faz görüntülerin alınması önerilmektedir. Geç arteryel fazda hepatik arterler ve portal venöz yapılarda kontrast madde dolumu izlenir. Portal venöz fazda karaciğer parankimi optimal düzeyde kontrast maddeyi tutarken aynı zamanda portal venlerde ve hepatik venlerde kontrast madde izlenir. Geç faz görüntülerde özellikle HSK'un washout özelliği ve kapsüler boyanma değerlendirilir. Ayrıca geç faz görüntüler, santrale doğru ilerleyen ve giderek artan kontrastlanma gösteren intrahepatik kolanjiosellüler karsinomun HSK'dan ayrımında faydalıdır (43).

Kontrast madde BT'de 4-6 ml/sn, MR'da 2 ml/sn hızla uygulanır. Sonrasında rezidü kontrast maddenin yıkanması amacıyla serum infüzyonu yapılır. Uygulanacak kontrast madde miktarı hastanın kilosu ile orantılıdır. BT için kilogram başına yaklaşık 1,5 ml kontrast madde uygulanırken, MR için kilogram başına 0,1-0,3 mmol kontrast madde uygulanır. Bu oranlar çekilen tetkiğin özelliğine ve görüntülenecek alanın büyüklüğüne göre değişiklik gösterebilir (44, 45).

HSK araştırılırken BT ve MR çekim teknikleri için kullanılması gereken teknik özellikler ve sekanslar Karaciğer Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sisteminin 2018 versiyonunda (LI-RADS v2018) belirtilmiştir. Buna göre çekim en az 8 dedektörlü BT cihazında yapılmalı ve arteryel faz (tercihen geç arteryel), portal venöz faz ve geç faz görüntüleri içermelidir. Ayrıca prekontrast görüntüler ile multiplanar reformat görüntülerin alınması önerilmektedir. MR çekiminin ise 1,5T veya 3T cihazlarda yapılması gerekmekte olup kontrastsız T1 in faz-out faz, T2A (tercihen yağ baskılı olarak da alınabilir), dinamik T1A (prekontrast, arteryel faz, portal venöz faz, geç faz) sekanslar alınmalıdır. Hepatospesifik kontrast madde ile yapılan çalışmalarda hepatobiler fazda ilave olarak alınmalıdır. Ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG), subtrakte görüntüler ve multiplanar reformat görüntülerin de çekime eklenmesi önerilmektedir (46).

2.4.3. Rejeneratif Nodul, Displastik Nodul Ve HSK Görüntüleme Özellikleri

Tüm siroz hastalarında patolojik olarak çok sayıda rejeneratif nodul izlenmekte olup bu nodullerin radyolojik olarak tespit edilmeleri zordur. Rejeneratif noduller genelde kontrastsız BT ile prekontrast T1A, T2A ve DAG'lerde parankim ile benzer dansite/intensite özelliğinde izlenirler (47). Kontrast madde uygulanması sonrası komşu parankim ile genelde benzer kontrastlanma özelliği göstermekle birlikte portal venöz faz ve geç faz görüntülerde bazen parankime kıyasla hipodens/hipointens görünüm verebilir. Hepatobilier fazda ise parankime kıyasla hiperintens görünüm verebilirler. Bunun nedeni olarak da hepatosellüler fonksiyonun kontrast madde alımını gerçekleştirecek düzeyde olduğu ancak atılımının yetersiz olduğu görüşü bildirilmektedir. Ayrıca bazı nodullerde değişen oranlardaki yağ ve demir içeriğine bağlı olarak T1A'de hiperintensite ve T2A'de hipointensite de izlenebilir (37, 47, 48).

Düşük gradeli displastik nodul, yüksek gradeli displastik nodul ve erken HSK ayrımı görüntülemeye temel hedeflerdendir. Displastik nodullerde yaklaşımın HSK'dan farklı olarak takip olması nedeniyle bu ayrım önem arz etmektedir. Ancak mevcut görüntüleme yöntemleri ile bu ayrım kesin olarak mümkün değildir. Hem düşük gradeli/yüksek gradeli displastik nodul hem de erken HSK kontrastsız in faz T1A MR'da izo/hiperintens görünümde olabilir. İçindeki yağ miktarına göre out faz T1A MR'da sinyal kaybı gösterebilirler. Ayrıca demir içeriğine bağlı olarak da T1A'da izo/hiperintens ve T2A'da izo/hipointens görünümde olabilirler. Displastik noduller demir içeriğine (siderotik nodul) bağlı olarak kontrastsız BT de hiperdens görünümde izlenebilir. T2A ya da DAG'deki hiperintensite ise çok yüksek olasılıkla HSK lehine değerlendirilmektedir. Dinamik görüntülerde (arteryel faz, portal venöz faz ve geç faz) genel olarak displastik noduller ve erken HSK izo/hipointens olarak izlenir. Ancak yüksek gradeli displastik nodul ve erken HSK arteryel fazda bazen neovaskülarizasyona bağlı olarak hiperintens görünüm verebilir. Bu durumda displastik nodulleri HSK'dan ayırmak çok güçtür (49-53).

Son yıllardaki bazı araştırmalar hepatospesifik ajanla yapılan incelemelerde hepatobilier faz görüntülerin displastik nodul ile HSK ayrımında faydalı olabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada displastik nodulun HSK'dan ayrımında

T2A'de izo/hipointensite, kontrastsız T1A'de izo/hiperintensite, postkontrast arteryel fazda izo/hipointensite ve hepatobilier fazda izo/hiperintensite kombinasyonunun displastik nodul lehine olduğu belirtilmiştir (52). Başka bir çalışmada ise düşük riskli nodul (rejeneratif nodul, düşük gradeli displastik nodul) ve yüksek riskli nodul (yüksek gradeli displastik nodul, erken HSK) ayrımında hepatobilier faz görüntülerdeki hiperintensitenin düşük riskli nodul lehine olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca T2A'de hiperintens, erken arteryel kontrastlanması olan ancak wash-out'u izlenmeyen nodullerde hepatobilier fazdaki hipointensitenin malignite kriteri olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (53). Ancak tek başına hepatobilier fazdaki hipo/hiperintens görünümün kesin tanı koydurmadığı, diğer görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği ve bazı yüksek gradeli displastik nodüllerin hepatobilier fazda hipointens ya da erken HSK lezyonlarının izo/hiperintens olabileceği unutulmamalıdır (54).

HSK'da görüntüleme bulguları olarak T1A'de hipointensite, T2A ve DAG'lerde hiperintensite, dinamik BT/MR'da arteryel kontrastlanma ile portal venöz faz/geç fazda'da wash-out, psödokapsül görünümü, hepatobilier fazda hipointensite izlenmekte olup özellikle wash-out görünümü ve T2A/DAG'lerdeki hiperintensite en değerli olanlarıdır (55, 56).

2.5. HSK'DA EVRELEME VE TEDAVİ

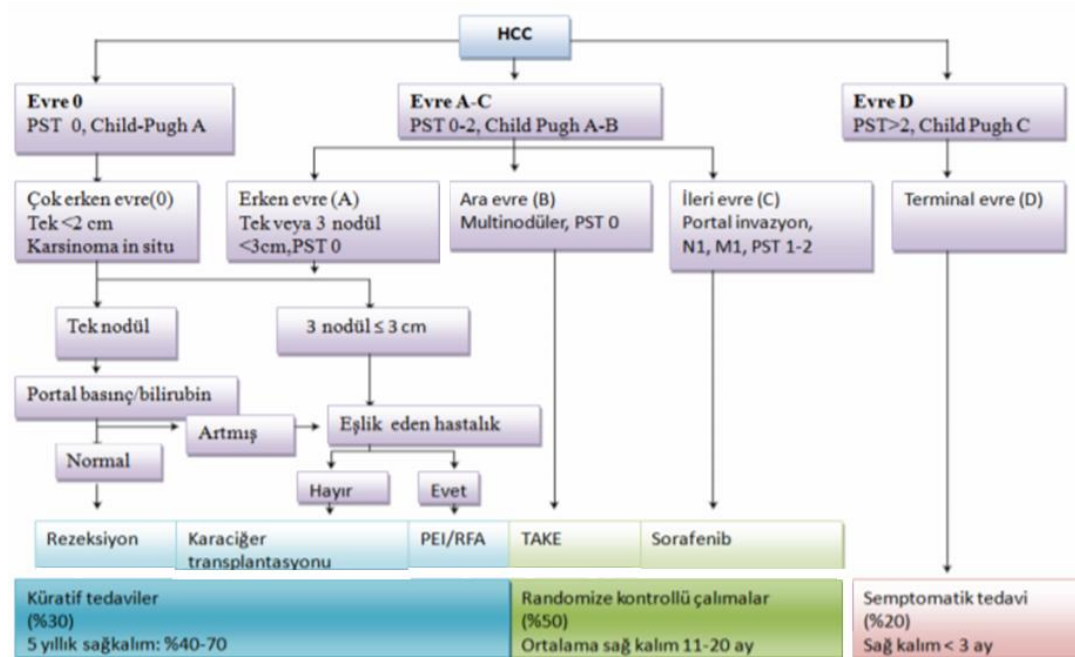
HSK evrelemesinde farklı ülkeler ve kuruluşlar tarafından geliştirilmiş çok sayıda sistem mevcuttur. Bu konuda dünya genelinde kabul edilmiş ortak bir evreleme sistemi olmayıp en sık kullanılanlar TNM sınıflaması ile Okuda ve Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemidir.

TNM sınıflamasında tümör sayısı, vasküler invazyon varlığı, lenf nodu (LN) tutulumu ve uzak metastaz varlığının tespiti önemlidir. Karaciğer fonksiyonu hakkında bilgi vermemesi dezavantajıdır.

BCLC evreleme sisteminde tümör boyutu (%50'den az veya fazla parankim tutulum yaygınlığı) ile karaciğer fonksiyonel durumu (albumin, asit, bilirubin) önemlidir.

Bu sistemdeki vasküler invazyon varlığının ve nodal-uzak metastaz varlığının değerlendirilmemesi özellikle cerrahi planlanan hastalarda dezavantaj oluşturmaktadır.

Günümüzde HSK tarama ve takip programları sayesinde hastalar karaciğer rezervi korunmuşken, kansere bağlı semptomlar ortaya çıkmadan, erken evrelerde tanı almakta ve sağkalım süresini uzatacak pek çok tedavi seçeneğine sahip olmaktadır. BCLC evreleme sistemine göre HSK olguları en uygun tedavi seçeneği için 5 gruba ayrılmaktadır. Çok erken (evre 0) veya erken evre (evre A) hastalar (karaciğer fonksiyonları korunmuş, Child-Pugh A ve B, tek lezyon ya da 3cm'nin altında 3'e kadar nodülü olan hastalar) cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan tedavi gibi daha radikal tedavilerden fayda sağlayabilirler. Ara evre (evre B) grubundaki hastalar (multifokal kitlesi olan, asemptomatik, makrovasküler invazyonu veya metastazı olmayan, Child-Pugh A ve B evre hastalar) transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) için en uygun hasta grubudur. İleri dönem (evre C) grubundaki hastalar (kansere bağlı semptomları olan, vasküler invazyonu veya lenf nodu-uzak metastazı olan hastalar) için sorafenib tedavisinin sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Terminal dönem (evre D) grubundaki hastalarda ise semptomatik tedavi önerilmektedir (57-59).



Şekil 6: BCLC Evreleme ve Tedavi Şeması (58).

2.6. LI-RADS

2.6.1. Genel Özellikler

Hepatosellüler karsinomun erken evrede saptanması diğer malignitelere benzer şekilde küratif tedavi seçeneklerine olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte diğer malignitelerden farklı olarak radyolojik bulguların HSK tanısının konulup tedaviye başlanabilmesi için yeterli kabul edildiğinden ve rezeksiyon, transplantasyon gibi küratif tedavilerin zor ve maliyetli olduğundan radyolojik raporlamanın önemi daha belirgin hale gelmektedir (60).

Karaciğer görüntüleme, raporlama ve veri sistemi (LI-RADS, The Liver Imaging Reporting and Data System) geliştirilmesinin amacı benzer amaçlara hizmet eden Bİ-RADS (meme), Pİ-RADS (prostat), Tİ-RADS (tiroid), LUNG-RADS (akciğer) sistemleri gibi radyologlar arasında raporların standardizasyonunu sağlamak, radyolog-klinisyen iletişimini artırmak, farklı merkezlerce hazırlanan raporlar arasındaki varyasyonu azaltmak ve lezyon takip-tedavisini daha iyi yönetmek olarak belirlenmiştir. LI-RADS dinamik bir sistem olup ilk olarak 2011 yılında tanımlanmıştır. Yıllar içerisinde radyolog, klinisyen ve genel cerrahlar tarafından gelen geri bildirimler ile HSK tanı, tedavi ve görüntülemesinde bilgi birikimindeki artış doğrultusunda 2013, 2014, 2017 ve son olarak 2018 yıllarında revize edilmiştir (60-63).

LI-RADS'ın ilk tanımlandığı 2011 yılında sadece LR-1, LR-2, LR-3, LR-4 (a-b), LR-5 (a-b) kategorileri mevcut olup 2014 yılındaki revizyonda LR-TR, LR-V ve LR-M kategorileri eklenmiştir (61). 2014 yılındaki revizyonda ayrıca LR-4 ve LR-5 kategorilerindeki a ve b alt grupları kaldırılmıştır (61). 2017 yılındaki revizyonda ise LR-V kategorisi LR-TİV olarak isimlendirilmeye başlanmış olup ayrıca LR-TR ve LR-M kategorilerinin içerikleri daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (64). LR-TR kategorisi LI-RADS v2014 de tüm tedavi alan olguları tek başlıkta toplarken LI-RADS v2017'de tedaviye cevap canlı doku kalıp kalmamasına göre daha ayrıntılı tanımlanmıştır (64). LI-RADS v2018'deki revizyonda boyutu 10-19 mm arasındaki non-rim arteriyel kontrastlanması olan lezyonlardaki LR-4/LR-5 ayrımında US görünürlüğünün önemi kalmamış olup wash-out göstermesi tek başına

LR-5 için yeterli kabul edilmektedir (65). Ayrıca LI-RADS v2018'de eşik büyüme olarak sadece ilk 6 aydaki %50 ve üzeri boyut artışı kabul edilmekte olup LI-RADS v2017 de eşik büyüme olarak kabul edilen 6 aydan uzun süredeki %100 ve üzeri boyut artışı ile son 2 yıl içerisinde yeni gelişen 1 cm ve üzerindeki yeni lezyon varlığı LI-RADS v2018'de yardımcı malign özelliklerden eşik büyüme değerinin altındaki büyüme olarak kabul edilmektedir (65).

LI-RADS raporlama sisteminin kapsadığı hasta grubu HSK riski yüksek olan hastalar olup 3 gruba ayrılmıştır (46):

- 1- Sirozu olan hastalar,
- 2- Kronik hepatit B viral enfeksiyonu olan hastalar,
- 3- Mevcut durumda veya daha önceden HSK öyküsü olan hastalar.

LI-RADS raporlama sisteminde kategori dışı bırakılan hastalar ise:

- 1- HSK riski yüksek olarak belirlenip raporlama sistemine dahil edilen 3 alt başlıkta toplanan kriteri taşımayan hastalar,
- 2- 18 yaşından küçük hastalar,
- 3- Siroz etiyojisi konjenital hepatik fibrozis veya vasküler nedenler (herediter hemorajik telenjiektazi, Budd-Chiari sendromu, kronik portal venöz okluzyon, kardiyak nedenli) olan hastalar olarak belirlenmiştir (46).

Ayrıca patolojik olarak malign lezyon varlığı veya non-hepatosellüler orjinli benign lezyon varlığı kanıtlanan olgularda raporlama sistemine dahil edilmemektedir (46).

LI-RADS raporlama sisteminde diagnostik kategoriler ile tedavi uygulanan hasta gruplarında tedaviye cevabı değerlendiren kategoriler bulunmaktadır.

Tedavi uygulanan hastalarda tedaviye cevap (LR-TR) dört alt başlıkta değerlendirilmektedir (46):

- 1- LR-TR değerlendirilemeyen (görüntüleme tekniğindeki aksaklıklar nedeniyle tedaviye cevabı değerlendirilemeyen hastalar)

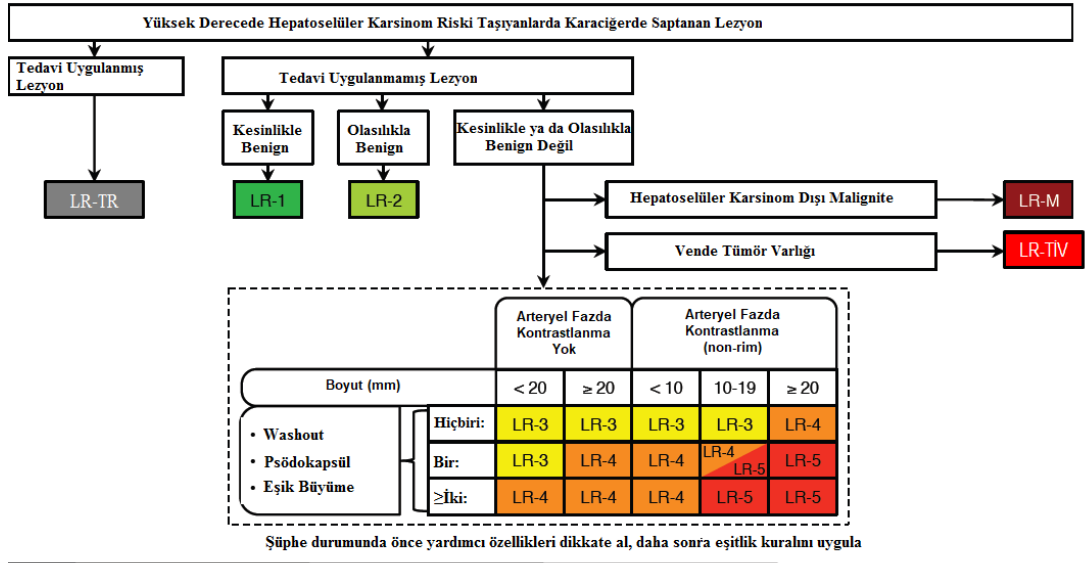
- 2- LR-TR canlı doku yok (kesinlikle veya muhtemel canlı doku varlığının olmadığı tespit edilirse, lezyon kontrastlanmasının izlenmediği veya tedavi spesifik kontrastlanma paterninin izlendiği hasta grubu)
- 3- LR-TR canlı doku varlığı belirsiz (tedavi spesifik kontrastlanma paterni açısından atipik kontrastlanma paterni sergileyen hastalar ve kesinlikle veya muhtemel canlı doku varlığını gösteren kriterleri taşımayan hastalar)
- 4- LR-TR canlı doku var (kesinlikle veya muhtemel canlı doku varlığı tespit edilirse, tedavi edilen lezyon içerisinde arteryel faz kontrastlanması/washout görünümü/tedavi öncesine benzer kontrastlanma özelliklerinden birini gösteren noduler/kitlesel/kalın düzensiz doku varlığı tespit edilen hastalar) (46, 66).

Diagnostik kategoriler ise LR-NC (kategorize edilemeyen), LR-1 (kesinlikle benign), LR-2 (muhtemel benign), LR-3 (malignite şüphesi), LR-4 (muhtemel HSK), LR-5 (kesinlikle HSK), LR-M (muhtemel veya kesinlikle malign, ancak HSK olması şart değil), LR-TİV (ven içerisinde tümör varlığı mevcut ise) olarak belirlenmiştir (46). Bu kategoriler major bulgular ve yardımcı bulgular aracılığıyla belirlenir. LI-RADS raporlama sisteminde dört adet major bulgu mevcuttur. Bu bulgular:

- 1- Arteryel faz kontrastlanması (non-rim),
- 2- Kapsül kontrastlanması,
- 3- Wash-out görünümü (non-periferel),
- 4- Eşik büyüme değeri (67).

2.6.2. Major Özellikler

LI-RADS raporlama sistemine göre tedavi uygulanmamış olgular, HSK dışı malignite bulguları olmayanlar, vende trombus izlenmeyen olgular ile kesinlikle veya olasılıkla benign kabul edilmeyen olgular arteryel faz kontrastlanması, boyutu, washout özelliği, kapsüler boyanması ve eşik büyümesi gibi major özelliklerine göre LR-3, LR-4 veya LR-5 olarak kategorize edilirler (46).



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

Şekil 7: Major Özelliklerine Göre LI-RADS Sınıflaması (46).

Arteriyel kontrastlanma varlığının değerlendirilmesi için geç arteriyel fazda (hepatik arter ve portal venlerde kontrast varken hepatik venlerde kontrast izlenmez) elde edilen görüntüler kullanılmalıdır (46). Arteriyel kontrastlanma lezyon/gözlenen alanın tümünün veya bir kısmının arteriyel fazda karaciğer parankimine göre daha hiper kontrastlanması olarak tanımlanır. Bu özellik hepatokarsinogenez sırasındaki neovaskülarizasyon süreci ile ilişkili olup en önemli kriterlerden birisidir. HSK'ya spesifik olmayıp hemanjiom, vasküler anomaliler, perfüzyon farklılıkları, fokal noduler hiperplazi (FNH), bazı displastik nodüller, diğer maligniteler vb. durumlarda da arteriyel fazda kontrastlanma izlenebileceği akılda tutulmalıdır (46). Burada özellikle periferol olmayan (non-rim) kontrastlanma HSK tanısında daha değerlidir. Rim tarzı (periferol) kontrastlanma LR-M (muhtemel veya kesinlikle malign, ancak HSK olması şart değil) kategorisi için daha değerli bir bulgudur (46).

Boyut ölçümü dıştan-dışa yapılır ve kapsül ölçüme dahil edilir. Ölçüm lezyon/gözlenen alan sınırlarının en iyi gözüktüğü fazda/sekansta/planda yapılır. Mümkünse (diğer faz ve sekanlarda da lezyon sınırları seçiliyorsa) arteriyel faz ve difüzyon ağırlıklı görüntüler ölçüm için kullanılmamalıdır. Arteriyel fazda lezyon/gözlenen alanın boyutu peritümöral perfüzyonal değişikliklere sekonder (arteryo-

portal şunt vb.) olduğundan daha büyük gözükebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde ise anatomik detaylar net ayırt edilmediğinden yanlış ölçüm yapılabilir (46).

Wash-out özelliği lezyon/gözlenen alanın tümünün veya bir kısmının portal venöz fazda ya da geç fazda karaciğer parankimine göre daha hipo kontrastlanması olarak tanımlanır. Mekanizması net olarak açıklığa kavuşturulmamış olup lezyon/gözlenen alanın azalmış portal akımına, venöz drenajdaki artışa, komşu fibrotik karaciğer parankiminin geç kontrastlanmasına sekonder olabilir. Burada özellikle periferik olmayan wash-out HSK tanısında daha değerlidir. Periferik wash-out LR-M kategorisi için daha değerli bir bulgudur (68).

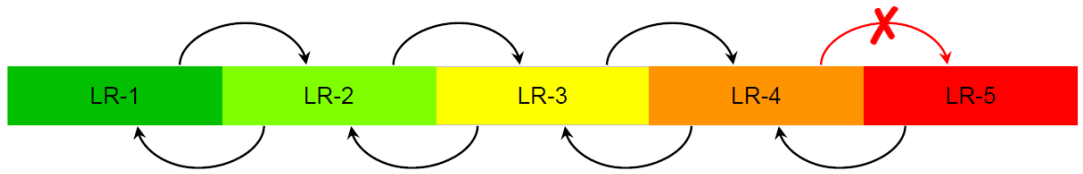
Kontrastlanan kapsül LI-RADS'a göre lezyon/gözlenen alanın tümünün veya bir kısmının çevresinde portal venöz faz/geç faz/hepatobilier fazdaki kalın, uniform, keskin sınırlı hiper kontrastlanma olarak tanımlanır (46). Bu kontrastlanma sirotik nodullerin çevresindeki fibrotik doku kontrastlanmasına oranla daha kalın ve dikkat çekici görünümündedir. LI-RADS'da tariflenen kontrastlanan kapsül görünümünün mutlaka patolojik olarak kanıtlanan gerçek bir kapsül anlamına gelmediği, lezyon çevresindeki dilate sinüzoid ve fibröz dokuya sekonder "psödokapsül" görünümünü de içerdiği belirtilmektedir. Kontrastlanmayan kapsül görünümü (örneğin T2A sekansta kapsül görülmesi) ise LI-RADS'a göre major özellik kategorisinde değerlendirilmeyip HSK spesifik olmayan ancak maligniteyi destekleyen yardımcı bulgular kategorisindedir. Ayrıca LR-M kategorisi (intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom, kombine HSK-kolanjiyosellüler karsinom) için önemli bir bulgu olan arteriyel fazda izlenen periferik kontrastlanmanın psödokapsül görünümü ile karıştırılmaması gerektiği, burada izlenen erken kontrastlanmanın geç fazlarda santrale doğru ilerlediği akılda tutulmalıdır (46, 68).

Eşik büyüme lezyon çapındaki 6 ay içinde %50 ve üzeri büyümeyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Burada psödolezyon görünümü veren perfüzyon farklılıkları ölçüm dışında tutulur. Ayrıca eşik büyüme için önceki BT veya MR tetkikleri ile karşılaştırma yapılması gerekmekte olup önceki US tetkikleri bu ölçüm için temel alınmaz. Ölçümler karşılaştırılırken mümkünse aynı sekans, faz ve plan kullanılır (46, 60, 69).

2.6.3. Yardımcı Özellikler

LI-RADS raporlama sistemindeki major bulgular sonucunda belirlenen LI-RADS kategorisini yükseltmek veya azaltmak için yardımcı bulgulara başvurulur. Bu yardımcı bulgular malign süreci veya benign süreci destekleyenler şeklinde temel olarak ikiye ayrılır (70). Malign süreci destekleyenler ise özellikle HSK'yı destekleyenler veya maligniteyi destekleyenler ancak HSK için spesifik olmayanlar şeklinde ikiye ayrılırlar. Malign süreci destekleyen yardımcı bulgulardan bir veya daha fazlasının olması halinde major bulgular sonucunda belirlenen kategori bir derece yükseltilir. Bu yükseltme işlemi LR-4 kategorisine kadar yapılmaktadır. LR-4'den LR-5 kategorisine yardımcı bulgular temel alınarak yükseltme işlemi yapılmaz (70-72).

Benign süreci destekleyen yardımcı bulgulardan bir veya daha fazlasının olması halinde major bulgular sonucunda belirlenen kategori bir derece azaltılır. LR-4 den LR-5'e geçiş için kullanılmayan yardımcı bulgular LR-5'den LR-4'e azaltma işleminde kullanılmaktadır. Hem benign süreci hem de malign süreci destekleyen yardımcı bulguların varlığında ise major bulgular sonucunda tespit edilen kategori değiştirilmez. Ayrıca yardımcı bulguların varlığı şüpheli ise bu bulgu yokmuş gibi kabul edilmelidir ve kategori değişikliğinde kullanılmamalıdır (70, 72).



Şekil 8: Yardımcı Bulguların LI-RADS Kategorisine Etkisi (72).

2.6.3.1. Maligniteyi destekleyen yardımcı bulgular

Malign süreci destekleyip HSK için spesifik olmayan bulgular (46, 72);

- 1) Eşik büyüme değerinin altındaki büyüme,
- 2) Lezyon/gözlenen alanın periferinde geç arteryel veya portal venöz fazda kontrastlanma (korona kontrastlanma, peritümöral venöz drenaja bağlı invazyon bulgusu olabilir),

- 3) Lezyon/gözlenen alanın içerisinde karaciğere veya nodülün periferine kıyasla daha az yağ ve daha az demir içeren alanların olması,
- 4) Difüzyon kısıtlaması,
- 5) İlimli T2 hiperintensitesi,
- 6) Transizyonel faz veya hepatobilier fazda karaciğer parankimine kıyasla hipointensite (46, 72).

Malign süreci destekleyip ön planda HSK düşündüren bulgular (46, 72);

- 1) Kontrastlanmayan kapsül görünümü,
- 2) Nodül içinde nodül görünümü,
- 3) Mozaik görünüm (lezyondaki kistik-nekrotik değişiklik/heterojenite),
- 4) Lezyon/gözlenen alanın içerisinde karaciğere kıyasla daha fazla yağ izlenmesi,
- 5) Lezyon/gözlenen alanın içerisinde kanama ürünleri olması (biyopsi öyküsü ve travma yokluğunda) (46, 72).

2.6.3.2. Benign süreci destekleyen yardımcı bulgular

Benign süreci destekleyen yardımcı bulgular (46, 72);

- 1) Lezyon/gözlenen alanın boyutunun iki yıldan uzun süreli stabil seyretmesi,
- 2) Lezyon/gözlenen alanın boyutunun azalması (artefaktların, teknik değişikliklerin, ölçüm hatalarının, kan elemanları mevcut ise rezorbsiyon süreci haricinde),
- 3) Kan havuzu ile paralel kontrastlanma,
- 4) Vasküler yapıların lezyon/gözlenen alanda herhangi bir distorsiyona uğramaması,

- 5) Lezyon/gözlenen alanın içerisinde karaciğere kıyasla daha fazla demir içeren alanların olması,
- 6) Belirgin T2 hiperintensitesi (safra yolları, sıvı dolu alanlar ile benzer),
- 7) Hepatobilier fazda karaciğer parankimi ile izointens görünüm (46, 72).

2.6.4. LR-TİV Özellikleri

Vasküler invazyon varlığı tümör evresinin değişmesi ve transplantasyon olasılığının ortadan kalkması nedeniyle önem arz etmektedir. LR-TİV kategorisi parankimde kitle olsun/olmasın portal ven içerisindeki kontrastlanan yumuşak doku kitlesinin olması durumunu ifade etmektedir (46). Kontrastlanmanın izlenmediği durumlarda benign/malign trombus ayrımında damar duvarındaki düzensizlik, trombusun difüzyon kısıtlaması, oklude görünümdeki veya sınırları seçilmeyen venöz yapıya karaciğerde kitlesel lezyonun eşlik etmesi durumlarında ön planda malign trombus düşünülmelidir. LR-TİV kategorisi kullanılırken en olası etioloji hakkında da bilgi verilmelidir;

- 1) LR-TİV, HSK dışı malignite kaynaklı (targetoid kitle ile devamlılık mevcut ise)
- 2) LR-TİV, kesin HSK kaynaklı (LR-5 kategorisinde kitle ile devamlılık mevcut ise)
- 3) LR-TİV, muhtemelen HSK kaynaklı (diğer durumlarda) (46).

2.6.5. LR-M Özellikleri

Muhtemelen veya kesinlikle malign ancak HSK spesifik olmayan görüntüleme özellikleri varlığında LR-M kategorisi kullanılır (46). LR-M kategorisi;

- 1) Targetoid kitle (periferik hipersellülarite ve santral fibrozis/iskemi)
- 2) Non-targetoid kitle (LR-5 veya LR-TİV kriterleri yokluğunda);

- a. İnfiltratif görünüm
- b. Belirgin difüzyon kısıtlaması
- c. Ciddi iskemi/nekroz
- d. Radyologların raporunda HSK dışı bir malignite varlığını düşündürür bulguları tariflemesi (46).

Hedef benzeri (targetoid) kitlelerin dinamik BT/MR görünümünde arteryel fazda periferal (rim tarzı) kontrastlanma, periferal wash-out ve geç fazda santral kontrastlanma izlenmektedir. Ayrıca DAG'lerde periferal difüzyon kısıtlaması ile transizyonel faz/hepatobilier faz görüntülerde periferin santral kesime kıyasla daha hipointens izlenmesi hedef benzeri kitlenin görüntüleme özellikleri arasındadır (46, 73). Hedef benzeri görünüm intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (iKSK), kombine HSK-KSK, atipik HSK, diğer HSK dışı maligniteler (primer veya metastatik malignite) ile sklerozan hemanjiom veya abse gibi benign süreçlerde görülebilir. Bu nedenle hedef benzeri görünüm öncelikle HSK dışı maligniteleri desteklemekte olup HSK olasılığını kesin olarak dışlamamaktadır (46, 73).

Malign süreçlerdeki infiltratif görünüm belirsiz sınırlı, genelde birden fazla segmenti etkileyen, bir veya daha fazla fazda heterojen kontrastlanan, difüzyonu kısıtlayan, hafif/ılımlı T1 hipointensitesi, hafif/ılımlı T2 hiperintensitesi, parankimal distorsiyon gösteren alanları ifade etmektedir. İnfiltratif görünüme sahip bir alanda ven içinde trombus izleniyorsa LR-TİV, LR-5 kriterlerini taşıyorsa LR-5, fokal veya bölgesel benign süreçler düşünülüyor ise (fokal yağlanma, perfüzyon farklılıkları, nonneoplastik parankimal süreçler vb.) LR-2, diğer durumlarda ise LR-M kategorisi düşünülmelidir (73).

2.6.6. LR-1 ve LR-2 Kategorisine Örnekler

LR-1 kesinlikle benign durumlara karşılık gelmektedir (46).

- 1) Kist

- 2) Hemanjiom
- 3) Fokal yağlanma/yağdan korunmuş alan
- 4) Konfluent hepatik fibrozis/fokal skar
- 5) Perfüzyon farklılığı/vasküler anomali
- 6) Hipertrofik psödolezyon
- 7) Lezyonun spontan kaybolması (46).

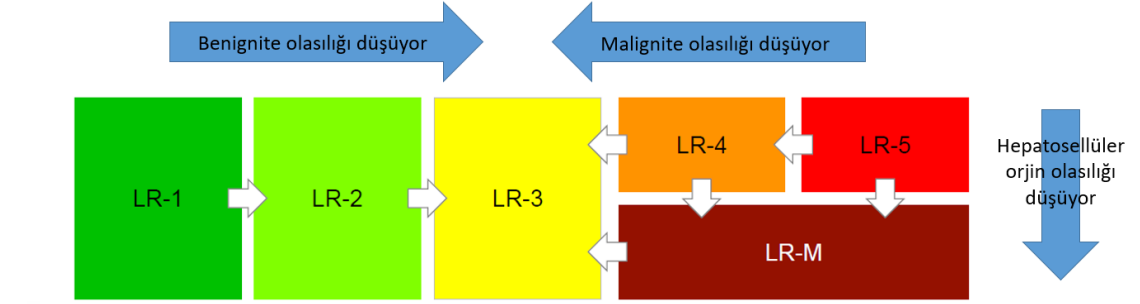
LR-2 muhtemel benign durumlara karşılık gelmektedir (46).

- 1) LR-1 kategorisindeki lezyonların daha atipik görünümüleri
- 2) Solid nodul 20 mm'den küçük ve major özellikleri yoksa, LR-M kategorisine karşılık gelmiyorsa ve malignite açısından yardımcı bulgular izlenmiyorsa
 - a. Siderotik nodul
 - b. T1 hiperintens nodul
 - c. T2 hipointens nodul
 - d. DAG'lerde hipointens nodul
 - e. Hepatobilier fazda hiperintens nodul
- 3) Solid nodul 20 mm'den küçük ve major özellikleri yoksa, LR-M kategorisine karşılık gelmiyorsa ve yardımcı bulgulardan malign süreç ile benign süreci destekleyen bulgulardan an az birer tanesinin birlikte olması durumunda (46).

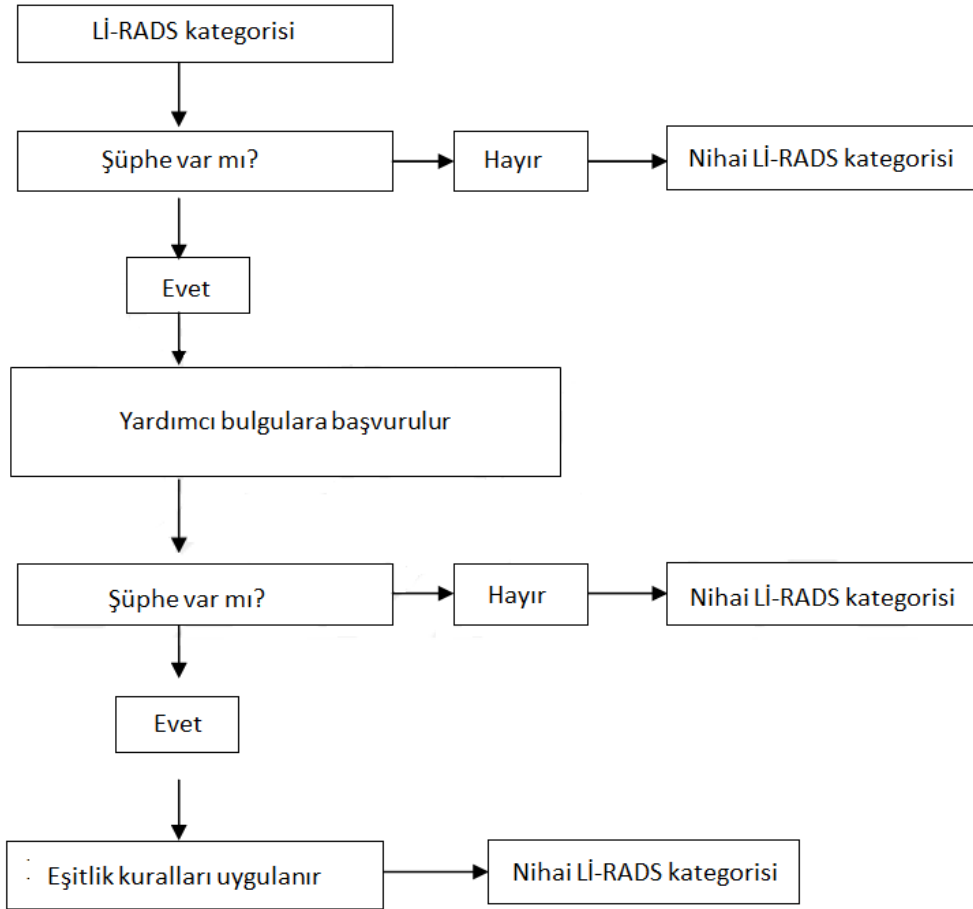
Fokal noduler hiperplazi (FNH) veya hepatik adenom düşünülüyor ise LR-3 veya daha az sıklıkla LR-2 kategorisi kullanılabilir. Ancak LR-1 kategorisi kullanılmamalıdır (46).

2.6.7. Nihai LI-RADS Kategorisini Belirleme

Eğer iki kategori arasında kararsız kalınıyorsa benignite veya malignite olasılığı açısından daha düşük olasılıklı olan tercih edilir (46).



Şekil 9: Eşitlik Durumunda LI-RADS Kategorisi Belirleme (62).

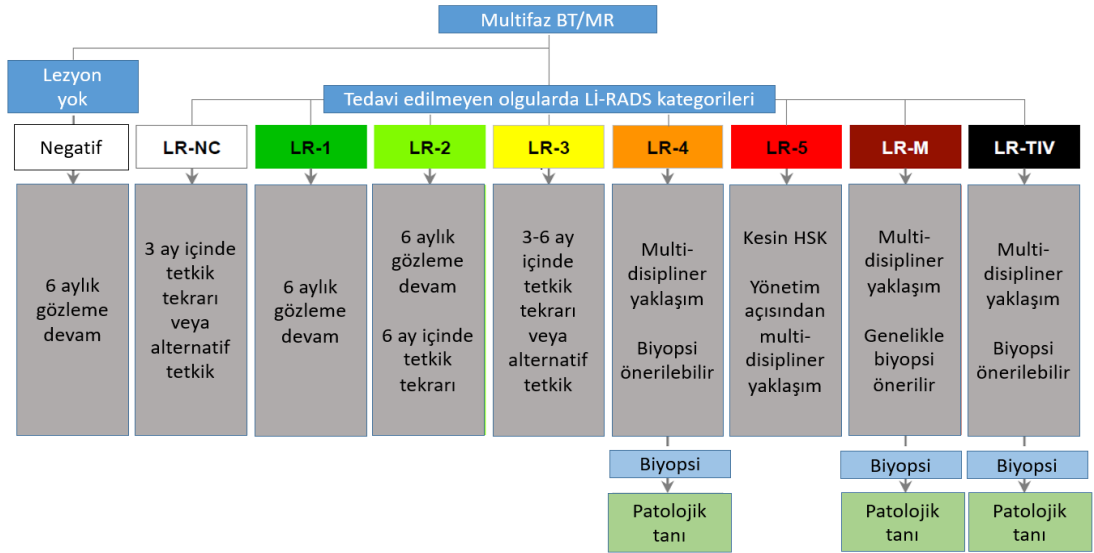


Şekil 10: Nihai LI-RADS Kategorisi Belirleme (46).

2.6.8. LI-RADS Kategorilerine Göre Yönetim

Tedavi edilmeyen olgularda saptanan LI-RADS kategorilerine göre olguların yönetimi;

- 1) LR-1 ve LR-2 kategorilerinde rutin takip süreci uygulanır.
- 2) LR-3 kategorisinde 3-6 ay içerisinde tetkik tekrarı veya farklı bir görüntüleme yöntemi kullanılabilir.
- 3) LR-4 kategorisinde yönetim şekline multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir.
 - a. Kısa süre sonra tetkik tekrarı
 - b. Farklı bir görüntüleme yöntemi
 - c. Biyopsi
- 4) LR-5 kategorisinde biyopsiye gerek yoktur. Lezyonun evresine göre tedavi uygulanmalıdır (46).



Şekil 11: LI-RADS Kategorilerine Göre Yönetim Şeması (46).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak planlanıp Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu onayı sonrası başladı.

3.1. OLGULAR

Ekim 2016 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve radyoloji bölümünde her hangi bir sebeple karaciğere yönelik dinamik kontrastlı BT ya da MRG tetkiki yapılan olgular ön taramadan geçirildi (Şekil 12).

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi-işlem programı olan FONET üzerinden bu hastaların başvuru nedeni, mevcut ise eski tetkikleri, epikriz notları, yaşı ve laboratuvar bulguları değerlendirildi (Şekil 12).

3.1.1. Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Kronik hepatit (HBV, HCV) ya da siroz tanıları ile hepatosellüler karsinom ön tanısı olan 135 olgu çalışmamıza dahil edilmiştir (Şekil 12).

3.1.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Daha önce hepatosellüler karsinom tanısı olan tedavi edilmiş veya edilmemiş olgular, 18 yaş altı hastalar, kronik hepatit ve siroz gibi HSK riski olmayıp benign ön tanılarla dinamik incelemesi yapılmış hastalar, görüntüleri herhangi teknik bir nedenle (artefakt/dinamik görüntüleme özellikleri LI-RADS kriterlerini karşılamayan) LR-NC olarak kabul edilen hastalar, herhangi bir primer malignitesi olan ve metastaz taraması yapılan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir (Şekil 12).

3.2. GÖRÜNTÜLEME

135 olgunun 94 dinamik üst abdomen BT ve 41 dinamik üst abdomen MR tetkiki değerlendirildi.

Karaciğere yönelik dinamik üst abdomen MR çekimleri 3T (Achieva; Philips Medical Systems, Best, Hollanda), 1.5T (Gyrosan Intera; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) ve 1.5T (Magnetom Symphony, Siemens AG, Erlangen, Almanya) MR cihazlarından elde edildi. Görüntüler prekontrast T1A in faz görüntüler, ağır-T2A görüntüler, yağ baskılı T2A görüntüler, dual_FFE görüntüler, DAG-ADC görüntüler ile dinamik serilerden oluşuyordu. Dinamik görüntüler prekontrast THRIVE, THRIVE_35 sn (geç arteryel faz), THRIVE_70 sn (portal venöz faz) ve THRIVE_5 dk (geç faz) görüntülerden oluşuyordu (time to echo (TE): 1,43-4,76ms, repetition time (TR): 3,02-4,37ms). 0,1 mmol/kg kontrast madde 3-5 ml/sn hızıyla uygulanmış olup kontrast enjeksiyonu sonrası 35. sn, 70. sn ve 5. dk'da dinamik görüntüler elde edildi.

Karaciğere yönelik dinamik üst abdomen BT çekimleri Toshiba Aquilion One 320 dedektörlü BT cihazından (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japonya) elde edildi. Dinamik çekimler prekontrast, geç arteryel faz (30. sn), portal venöz faz (70. sn) ve geç faz (5. dk) görüntüleri içermekteydi. 1,5 ml/kg iyotlu kontrast madde otomatik enjektörle 4 ml/sn hızıyla uygulanmış olup kontrast enjeksiyonu sonrası 30. sn, 70. sn ve 5. dk'da dinamik görüntüler elde edildi. Hastanemiz PACS (Picture Archiving and Communication System) sisteminde standart olarak prekontrast görüntüler 3 mm kesit kalınlığında, geç arteryel faz ve geç faz görüntüler hem 3 mm hem de 1 mm kesit kalınlığında, portal venöz faz görüntüler hem 3 mm hem de 0.5 mm kesit kalınlığında tespit edildi.

3.3. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza dahil edilen 135 olgunun yaşları, cinsiyetleri ve serum alfa fetoprotein (AFP) değerleri kaydedildi.

Birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından 135 olgunun BT (94 hasta) ve MR (41 hasta) görüntüleri değerlendirilerek lezyon/gözlenen alan olup olmadığı,

eğer lezyon/gözlenen alan saptanması durumunda boyutu, arteryel faz kontrastlanması, wash-out göstermesi, psödokapsül özelliği, vende tümör varlığı, yardımcı benign-malign özellikleri ayrı ayrı değerlendirildi. LI-RADS major bulgularından olan eşik büyüme özelliği 135 hastanın görüntü arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS, Picture Archiving and Communication System) tek kesitsel görüntülemesinin olması, takibinde ultrason yönteminin kullanılması, takip görüntülerinin LI-RADS kategorizasyonu için gerekli dinamik serileri içermeyip sadece tek faz görüntüleri içermesi veya tedavi sonrası görüntüleme özelliklerinin değişmesi nedeniyle değerlendirilmedi.

135 olgunun patoloji sonuçlarına retrospektif olarak hastanemiz bilgi-işlem programı FONET üzerinden ulaşılmaya çalışıldı. 135 olgunun 16 tanesinde patolojik tanıya ulaşılabildi. Bu 16 hastanın patolojik tanıları ile gözlemci-1 ve gözlemci-2 tarafından verilen nihai LI-RADS kategorileri arasındaki uyum ayrı ayrı istatistiksel analizler kullanılarak tespit edildi.

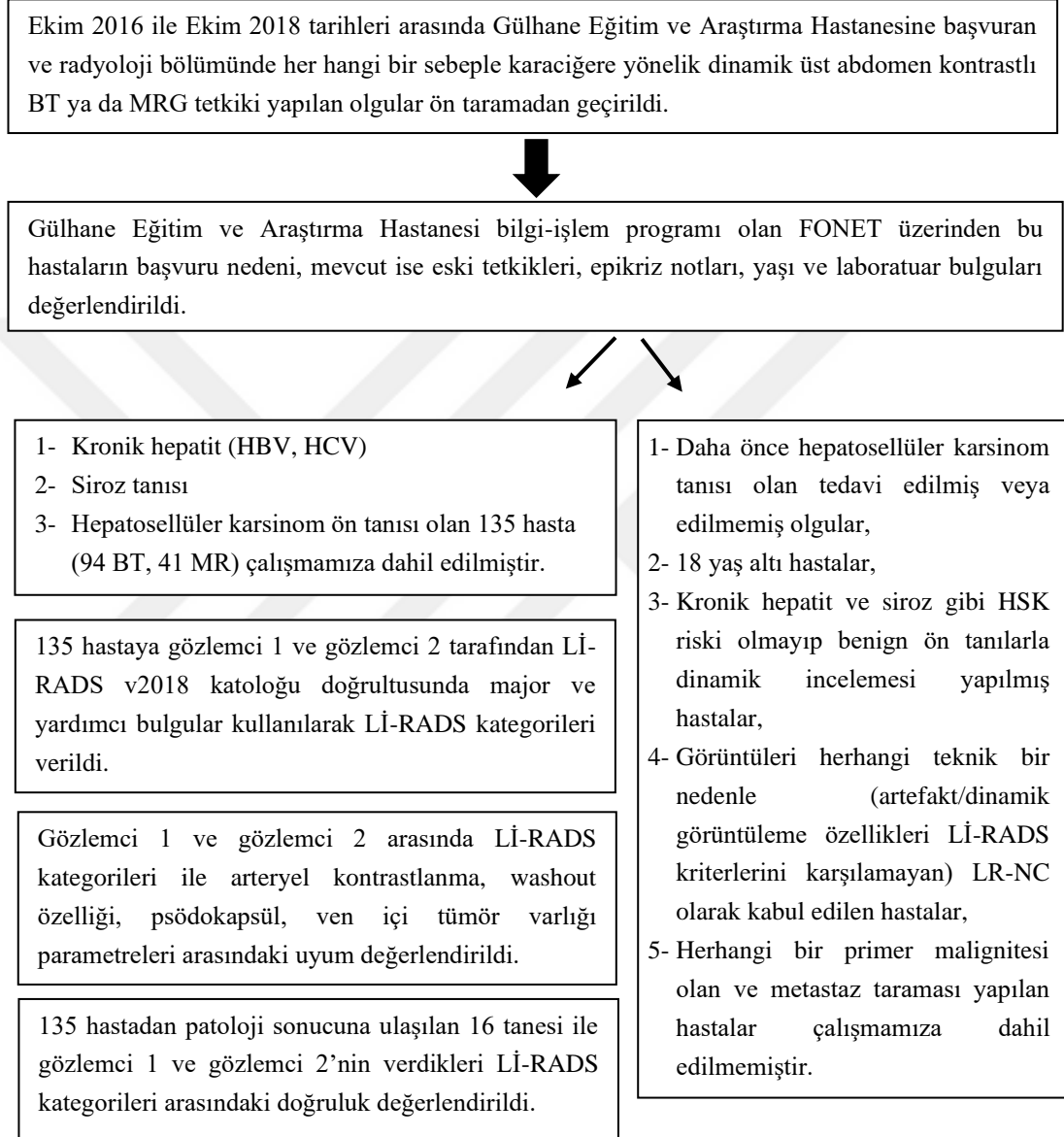
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 18 paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,001$ olarak belirlendi.

Yaş, cinsiyet ve serum AFP değerleri ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel analizde yüzde sıklıkları, maksimum ve minimum değerler, aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplandı.

İki gözlemci LI-RADS major özellikleri ile yardımcı bulguların varlığında nihai LI-RADS kategorisini ayrı ayrı belirterek sonuçları SPSS Windows 18 paket programına kaydetti. İki gözlemci arasındaki uyum nihai LI-RADS kategorileri, arteryel faz kontrastlanması, wash-out özelliği, psödokapsül görünümü ve vende tümör varlığının tespiti alt başlıklarında ayrı ayrı değerlendirildi. Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde Kendall's sıralı korelasyon analizi ve Cohen's κ analizi kullanıldı. Kendall's korelasyonunda tau-b değerleri, Cohen's kappa analizinde ise κ değerleri hesaplandı.

LIRADS raporlama sisteminin geçerlilik ölçütlerini değerlendirmek için histopatolojik incelemeler altın standart olarak kabul edilmiş olup gözlemci-1 ve gözlemci-2 için ayrı ayrı sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk değerleri hesaplandı.



Şekil 12: Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri ile çalışmanın ana hatları.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kronik hepatiti (HBV, HCV), siroz tanısı ve hepatosellüler karsinom ön tanısı olan 135 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 94'ünün (%69,62) dinamik BT, 41'inin (%30,38) dinamik MR çekimleri mevcuttur. Hastaların cinsiyet dağılımı 80 (%59,25) erkek, 55 (%40,75) kadın şeklindeydi. BT tetkiki olan 94 hastadan 53'ü (%56,4) erkek, 41'i (%43,6) kadındır. MR tetkiki olan 41 hastadan 27'si erkek (%65,9), 14'ü (%34,1) kadındır (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	BT	MR
Erkek	53 (%56,4)	27 (%65,9)
Kadın	41 (%43,6)	14 (%34,1)
Toplam	94 (%100)	41 (%100)

Çalışmaya dahil edilen 135 olgunun yaş aralıkları 32-87 olup bu yaş aralıkları BT tetkiki için 32-87 ve MR tetkiki için 34-79 şeklindeydi. BT tetkiki için yaş ortalaması $57,53 \pm 11,15$ ve MR tetkiki için yaş ortalaması $55,39 \pm 12,39$ olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 94 BT olgusunun 75 ve 41 MR olgusunun 33 tanesinde retrospektif olarak serum AFP değerlerine ulaşılmıştır. Serum AFP değerleri BT tetkiki alt grubunda 0,76-7366,32 ng/ml aralığında, MR tetkiki alt grubunda 1,92-399,30 ng/ml aralığında hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve serum AFP değerlerine göre dağılımı.

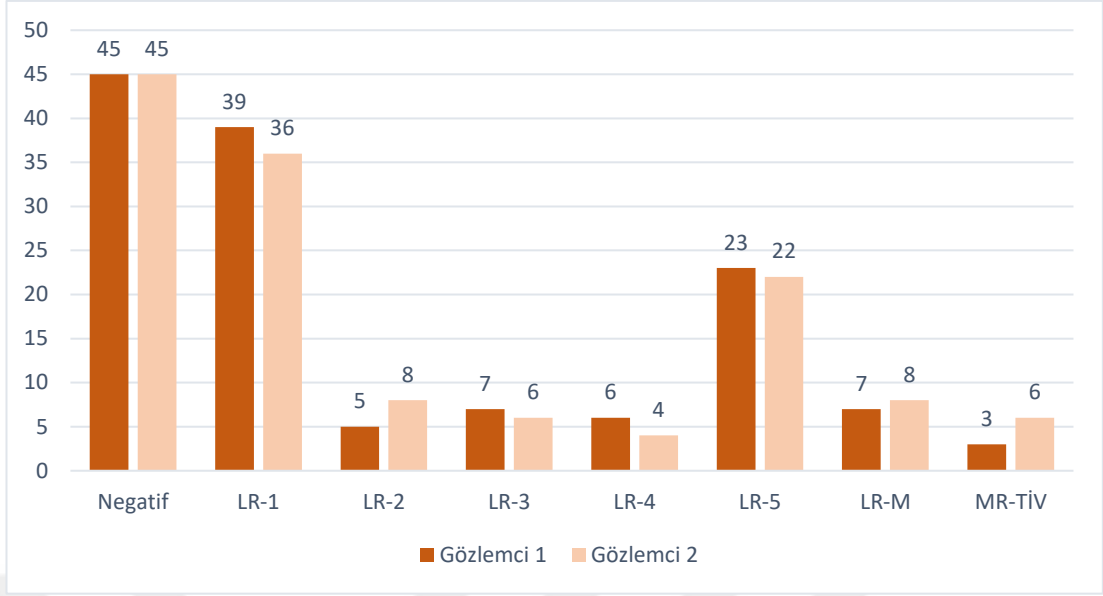
	BT		MR	
	Minimum-Maksimum	Ortalama-Standart sapma	Minimum-Maksimum	Ortalama-Standart sapma
Yaş	32-87	57,53-11,15	34-79	55,39-12,39
Serum AFP	0,76-7366,32	160,76-873,91	1,92-399,30	27,57-72,83

Bilgi-işlem programı olan FONET üzerinden yapılan değerlendirmede LR-1, LR-2, LR-3, LR-4, LR-5, LR-M ve LR-TİV kategorileri verilen 90 olgunun 18 tanesinin eski US tetkiki olmayıp 72 tanesinin eski US tetkikine ulaşıldı. US raporları baz alınarak yapılan değerlendirmede 57 olgunun eski US tetkikinde LI-RADS kategorisi verilen lezyonlar saptanmıştır. Dinamik üst abdomen kesitsel incelemesinde lezyon/gözlenen alan saptanan 15 olgunun (5 MR, 10 BT) eski US tetkiklerinde bu lezyon/gözlenen alandan bahsedilmemiştir. Bu olguların BT veya MR incelemeleri sonrasında 6 LR-1, 1 LR-2, 2 LR-3, 3 LR-5, 2 LR-M ve 1 LR-TİV kategorileri kullanılmıştır. 15 olgunun 8 tanesinde saptanan lezyon/gözlenen alan boyutu 1 cm ve altındaydı. 7 olgu da ise boyutlar 2 cm-3,5 cm aralığında tespit edildi. LR-TİV kategorisi verilen bir olgunun US incelemesinde portal vendeki trombus görülmüş ancak trombuse eşlik eden lezyon saptanmamıştır.

Tablo 6: LI-RADS kategorisi verilen olguların US tetkik sonuçları

		US TETKİKİ			TOPLAM
		Yok	Pozitif	Negatif	
LI-RADS KATEGORİSİ	LR-1	6	27	6	39
	LR-2	1	3	1	5
	LR-3	2	3	2	7
	LR-4	2	4	0	6
	LR-5	4	16	3	23
	LR-M	2	3	2	7
	LR-TİV	1	1	1	3
TOPLAM		18	57	15	90

135 olgunun BT ve MR tetkikleri LI-RADS v2018'e göre gözlemci 1 ve gözlemci 2 tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Gözlemci 1 tüm olguların 45'ini (%33,3) negatif, 39'unu (%28,8) LR-1, 5'ini (%3,7) LR-2, 7'sini (%5,1) LR-3, 6'sını (%4,4) LR-4, 23'ünü (%17) LR-5, 7'sini (%5,1) LR-M ve 3'ünü (%2,2) LR-TİV olarak kategorize etti. Gözlemci 2 tüm olguların 45'ini (%33,3) negatif, 36'sını (%26,6) LR-1, 8'ini (%5,9) LR-2, 6'sını (%4,4) LR-3, 4'ünü (%2,9) LR-4, 22'sini (%16,2) LR-5, 8'ini (%5,9) LR-M ve 6'sını (%4,4) LR-TİV olarak kategorize etti (Şekil 13, Tablo 6).



Şekil 13: Çalışmaya dahil edilen olguların LI-RADS kategorilerine göre dağılımı.

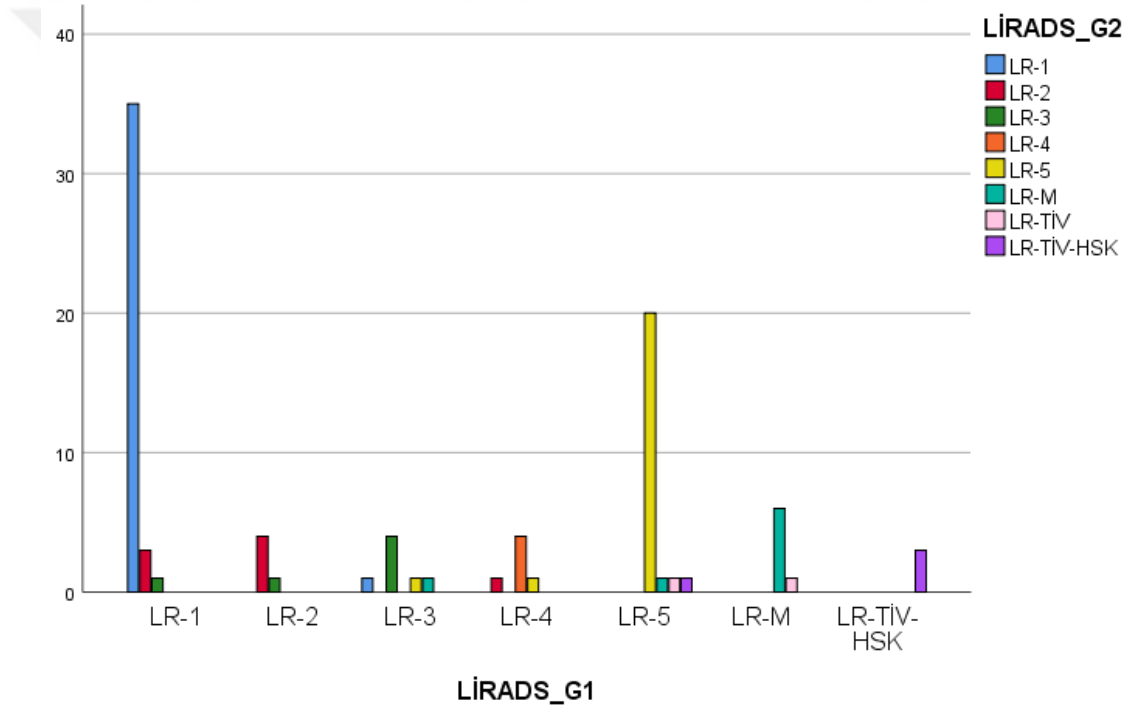
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen olguların BT ve MR alt grupları ile patoloji sonucu olanlarda LI-RADS kategorilerine göre dağılımı.

LI-RADS	Gözlemci 1			Gözlemci 2		
	BT	MR	Patoloji	BT	MR	Patoloji
LR-1	24 (%25,5)	15 (%36,6)	1 (%6,3)	21 (%22,3)	15 (%36,6)	1 (%6,3)
LR-2	4 (%4,3)	1 (%2,4)		7 (%7,4)	1 (%2,4)	
LR-3	6 (%6,4)	1 (%2,4)		6 (%6,4)	0 (%0)	1 (%6,3)
LR-4	2 (%2,1)	4 (%9,8)	1 (%6,3)	0 (%0)	4 (%9,8)	
LR-5	18 (%19,1)	5 (%12,2)	6 (%37,5)	17 (%18,1)	5 (%12,2)	5 (%31,3)
LR-TİV	3 (%3,2)	0 (%0)	3 (%18,8)	5 (%5,4)	1 (%2,4)	4 (%25)
LR-M	6 (%6,4)	1 (%2,4)	5 (%31,3)	7 (%7,4)	1 (%2,4)	5 (%31,3)
negatif	31 (%33)	14 (%34,1)		31 (%33)	14 (%34,1)	
Toplam	94 (%100)	41 (%100)	16 (%100)	94 (%100)	41 (%100)	16 (%100)

Gözlemciler arası LI-RADS kategorilerine göre korelasyon Kendall Tau b ve Cohen Kappa katsayıları kullanılarak değerlendirildi. Bu değerler sırasıyla 0,898 ve 0,791 olarak saptanmış olup “iyi derece ilişki/önemli derece uyuşma” olarak değerlendirilmiştir (Şekil 14, Tablo 7).

Tablo 8: LI-RADS kategorilerine göre gözlemciler arası uyum.

		LI-RADS G2								Toplam
		LR-1	LR-2	LR-3	LR-4	LR-5	LR-M	LR-TİV	LR-TİV-HSK	
LI-RADS G1	LR-1	35	3	1	0	0	0	0	0	39
	LR-2	0	4	1	0	0	0	0	0	5
	LR-3	1	0	4	0	1	1	0	0	7
	LR-4	0	1	0	4	1	0	0	0	6
	LR-5	0	0	0	0	20	1	1	1	23
	LR-M	0	0	0	0	0	6	1	0	7
	LR-TİV-HSK	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Toplam		36	8	6	4	22	8	2	4	90



Şekil 14: LI-RADS kategorilerine göre gözlemciler arası uyum.

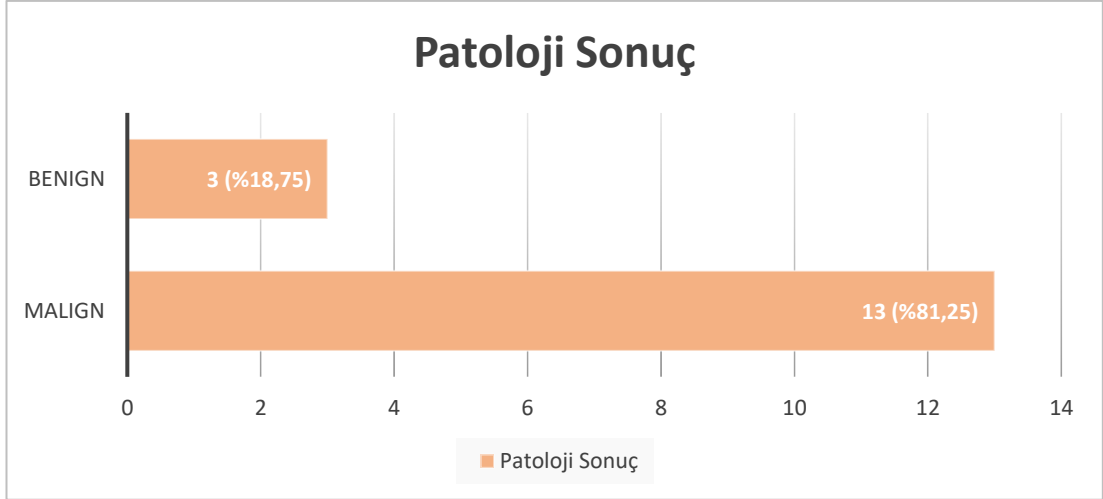
LI-RADS v2018'e göre kategori verilirken kullanılan major özellikler arteriyel kontrastlanma, washout özelliği, psödokapsül ile ven içinde tümör varlığı her iki gözlemci tarafından var veya yok şeklinde belirtilmiştir. Major özelliklerden bir diğeri eşik büyüme varlığı her iki gözlemci tarafından sadece 3 olguda değerlendirilebilmiştir. 132 olgu eski tetkikleri olmadığından veya eski/takip tetkikleri ultrason ile yapılmış olup kıyaslama yapılabilecek BT/MR tetkiki olmadığından değerlendirilememiştir.

Tablo 9: LI-RADS v2018 kategorisinin major özelliklerine göre her iki gözlemci arasındaki korelasyon.

		Gözlemci-1 N(%)	Gözlemci-2 N(%)	
Arteriyel faz	Yok	9 (%6,7)	8 (%5,9)	Tau-b= 0,785 P<0,001
	Var	39 (29,8)	39 (29,8)	
	Yanıtızsız	87 (%64,4)	88 (%65,2)	
	Toplam	135 (%100)	135 (%100)	
Wash - out	Yok	24 (%17,8)	24 (%17,8)	Tau-b= 0,755 P<0,001
	Var	24 (17,8)	23 (17,0)	
	Yanıtızsız	87 (%64,4)	88 (%65,2)	
	Toplam	135 (%100)	135 (%100)	
Psödokapsül	Yok	27 (%20,0)	30 (%22,2)	Tau-b= 0,542 P<0,001
	Var	21 (15,6)	17 (12,6)	
	Yanıtızsız	87 (%64,4)	88 (%65,2)	
	Toplam	135 (%100)	135 (%100)	
Tümör trombusu	Yok	45 (%33,3)	41 (%30,4)	Tau-b= 0,820 P<0,001
	Var	3 (%2,2)	6 (4,4)	
	Yanıtızsız	87 (%64,4)	88 (%65,2)	
	Toplam	135 (%100)	135 (%100)	

LI-RADS v2018 major özelliklerine göre her iki gözlemci arasındaki korelasyon “Kendall tau-b” katsayısı hesaplanarak değerlendirildi. Gözlemciler arası korelasyon arteriyel kontrastlanma, washout, psödokapsül ve ven içi tümör varlığı için sırasıyla tau-b=0,785, tau-b=0,755, tau-b=0,542 ve tau-b=0,820 olarak bulunmuştur. Korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p<0,001). En yüksek uyum tau-b=0,820 değeri ile ven içi tümör kategorisinde olurken en düşük uyum tau-b=0,542 değeri ile psödokapsül kategorisindeydi. Psödokapsül varlığı kategorisinde gözlemciler arasında “orta derece ilişki” saptanırken arteriyel kontrastlanma, washout ve ven içi tümör kategorileri için gözlemciler arasında “iyi derece ilişki” saptanmıştır (Tablo 8).

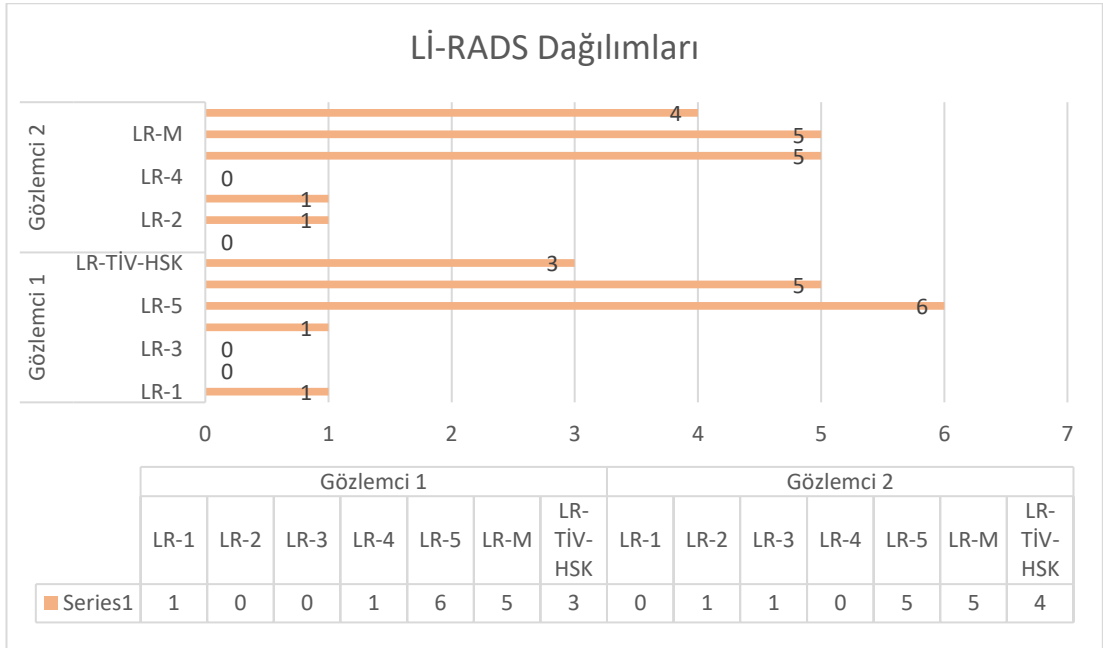
Çalışmaya dahil edilen 135 olgunun 16 tanesinin patoloji sonucuna ulaşıldı. 16 olgunun 3 tanesinde patoloji sonucu benign geri kalan 13 tanesinde patoloji sonucu malign olarak gelmiştir. Patolojisi benign olarak saptanan 3 olgunun sonuçları kist hidatik (KH), peliozis hepatis ve hepatik adenom?+kronik fibrozis olarak belirtilmiştir. Geri kalan 13 malign patolojisi olan olgunun patolojik tanıları HSK, KSK, HSK+KSK kombine tip, HSK metastazı ve adenokarsinom metastazı olarak belirtilmiştir (Şekil 15).



Şekil 15: 16 hastanın patolojik tanılarına göre benign-malign dağılımı.

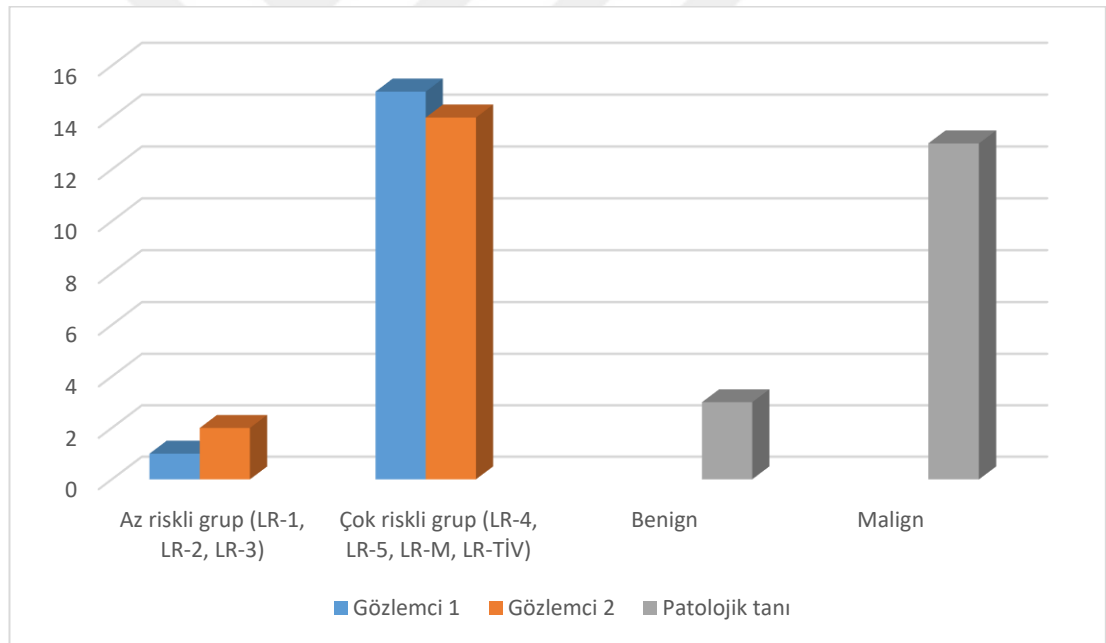
Patolojik tanısı olan 16 olgunun gözlemci 1 tarafından 1'i (%6,3) LR-1, 1'i (%6,3) LR-4, 6'sı (%37,5) LR-5, 5'i (%31,3) LR-M ve 3'ü (%18,8) LR-TİV olarak kategorize edilmiştir. Gözlemci 2 ise aynı olguları 1'i (%6,3) LR-2, 1'i (%6,3) LR-3, 5'i (%31,3) LR-5, 5'i (%31,3) LR-M ve 4'ü (%25) LR-TİV olarak kategorize etmiştir (Tablo 9).

Tablo 10: Her iki gözlemcinin patolojik tanısı olan 16 olgu için belirttikleri LI-RADS kategorilerinin dağılımı.



Her iki gözlemcinin verdiği LI-RADS kategorilerinden LR-1, LR-2 ve LR-3'ü bir grup ve LR-4, LR-5, LR-M ve LR-TİV'i bir grup olarak kabul edersek ilk grubu benign veya malign olasılığı düşük grup (az riskli), ikinci grubu ise kesin malign veya malignite olasılığı yüksek grup (çok riskli) olarak tanımladık. Patolojik tanısı olan 16 olgu için verilen LI-RADS değerleri gözlemci 1 için 15 hastada çok riskli 1 hastada az riskli grubunda, gözlemci 2 için 14 hastada çok riskli 2 hastada az riskli grubundaydı.

Altın standart test olarak patolojik tanı baz alındığında ve LR-1, LR-2, LR-3 kategorileri ile LR-4, LR-5, LR-M, LR-TİV kategorileri kendi içlerinde birleştirilerek yapılan değerlendirmede gözlemci 1 için yanlış pozitif olgu sayısı 2, gözlemci 2 için yanlış pozitif olgu sayısı 1 olarak hesaplanmıştır. Her iki gözlemci için yanlış negatif olgu sayısı ise 0'dır (Şekil 16, Tablo 10).

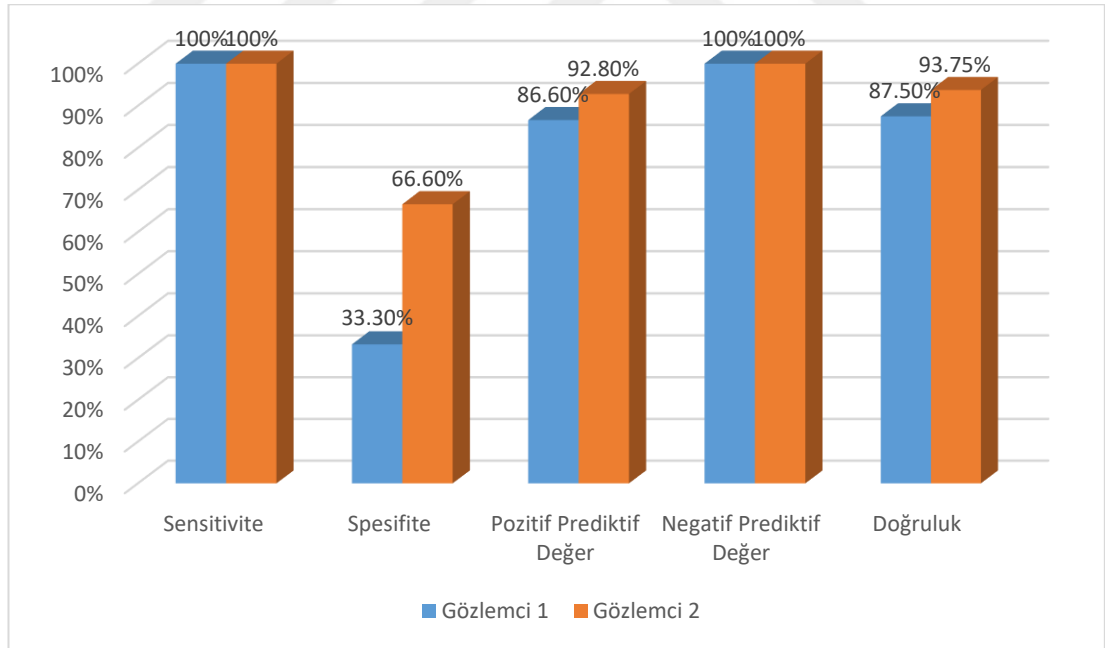


Şekil 16: Her iki gözlemcinin patolojik tanısı olan 16 olgu için verdikleri LI-RADS kategorilerine göre risk beklentileri.

Tablo 11: Her iki gözlemci için LI-RADS sınıflarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı.

		Patolojik Tanı		
		Benign	Malign	Toplam
Gözlemci 1	LR-1, LR-2, LR-3	1	0	1
	LR-4, LR-5, LR-M, LR-TİV	2	13	15
Toplam		3	13	16
Gözlemci 2	LR-1, LR-2, LR-3	2	0	2
	LR-4, LR-5, LR-M, LR-TİV	1	13	14
Toplam		3	13	16

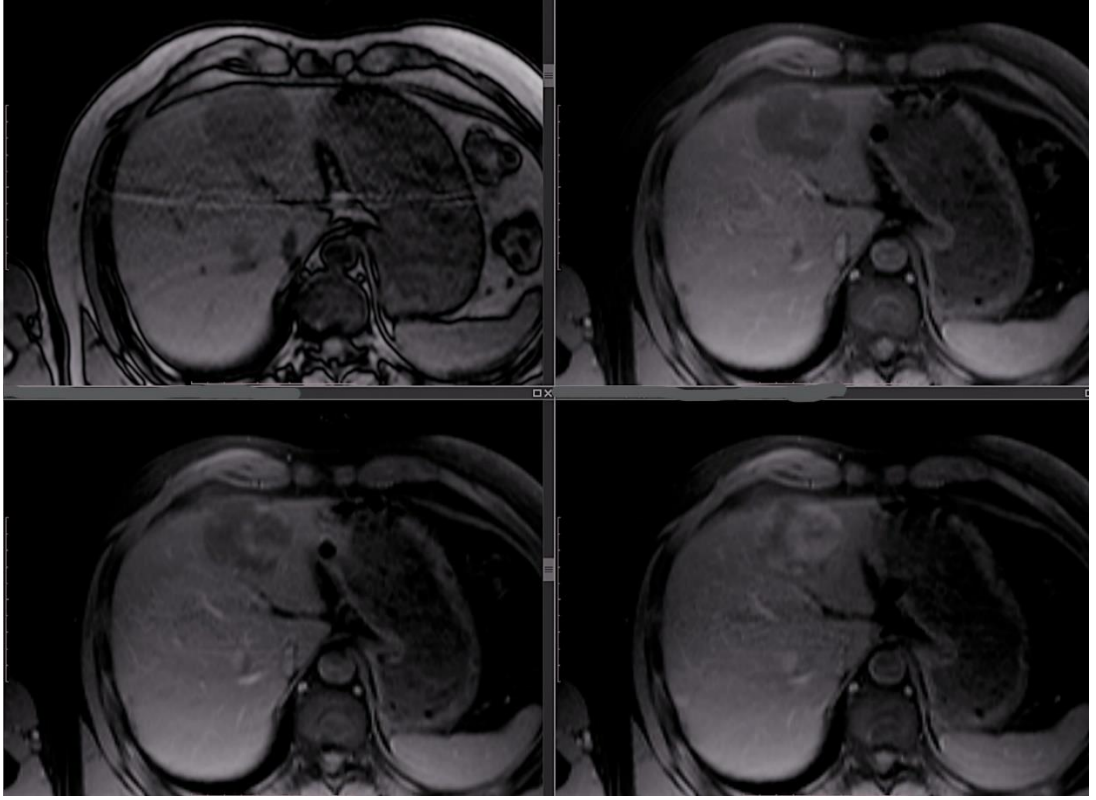
Gözlemci 1 için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, doğruluk oranları sırasıyla %100, %33,3, %86,6, %100 ve %87,5 olarak hesaplanmıştır. Aynı değerler gözlemci 2 için sırasıyla %100, %66,6, %92,8, %100 ve %93,75 olarak hesaplanmıştır (Şekil 17).



Şekil 17: Gözlemciler arası geçerlilik ölçütlerinin karşılaştırılması.

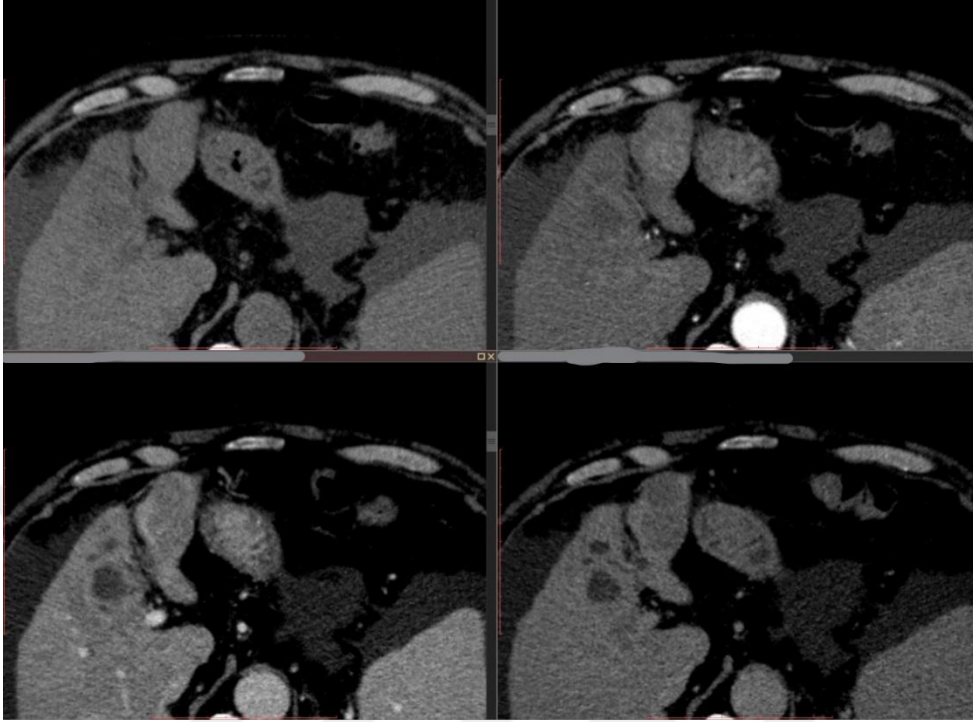
5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1: 43 yaş, erkek hasta, kronik hepatit (HBV), HSK? (Şekil 18).



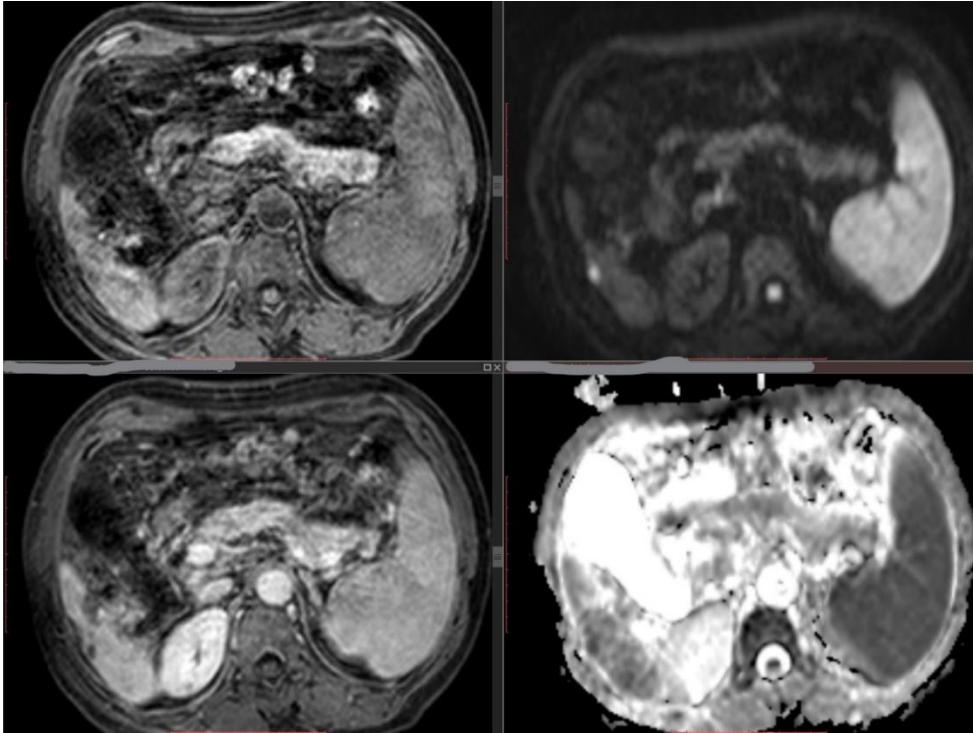
Şekil 18: LİRADS 1, Hemanjiom

OLGU 2: 70 yaş, erkek hasta, siroz, serum AFP 359.1, HSK? (Şekil 19).



Şekil 19: LİRADS 5, HSK

OLGU 3: 66 yaş, erkek hasta, siroz, serum AFP 8.73, HSK? (Şekil 20).



Şekil 20: LİRADS 4 (LİRADS 3 + maligniteyi destekleyen yardımcı bulgu)

6. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki 135 olgunun 80'i erkek (%59,3), 55'i kadın (%40,7) olarak saptanmıştır. Andrea ve arkadaşlarının LI-RADS v2017'nin etkinliğini değerlendirmek için yapmış olduğu çalışmada 114 olgunun 75'i erkek (%65,8), 39'u kadın (%34,2) olarak belirtilmiş olup çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı ile benzerdir (74).

Çalışmamızdaki 135 olgunun yaş aralığı 32-87 olup yaş ortalaması 56,88 olarak saptanmıştır. Andrea ve arkadaşlarının LI-RADS v2017'nin etkinliğini değerlendirmek için yapmış olduğu çalışmada 114 olgunun yaş aralığı 21-97 olup yaş ortalaması 57 olarak saptanmıştır ve çalışmamızdaki yaş dağılımı ile benzerdir (74).

Çalışmamızda HSK riski olan hastaların LIRADS v2018'e göre değerlendirilmesinde iki gözlemci arasındaki LI-RADS kategorizasyonu ve LI-RADS'ın major özellikleri açısından uyumu tespit etmeyi amaçladık. LR-NC olarak tanımlanan ve herhangi bir teknik nedenle (artefakt/dinamik görüntüleme özellikleri LI-RADS kriterlerini karşılamayan) değerlendirilemeyen hasta grubuna karşılık gelen kategori ile tedavi görmüş lezyonları temsil eden LR-T kategorisi çalışma dışı bırakıldı. LI-RADS major özelliklerinden olan eşik büyüme özelliği hastaların kıyaslama yapılabilecek eski tetkikleri olmadığından değerlendirilmedi.

Ayman Alhasan ve arkadaşlarının 104 gözlenen alan/lezyon ile yapmış oldukları çalışmada LR-1 %1, LR-2 %2.9, LR-3 %18.3, LR-4 %26, LR-5 %40.3, LR-M %2.9 ve LR-TİV %8.6 sıklığında saptanmıştır (75).

Milena Cerny ve arkadaşlarının 275 gözlenen alan/lezyon ile yapmış oldukları çalışmada LR-1 %10.9, LR-2 %18.2, LR-3 %29.8, LR-4 %13.8, LR-5 %21.1, LR-M %5.5 ve LR-TİV %0.7 sıklığında saptanmıştır (71).

A-Hong Ren ve arkadaşlarının 217 gözlenen alan/lezyon ile yapmış oldukları çalışmada LR-1 %4.1, LR-2 %6.9, LR-3 %8.3, LR-4 %17.5, LR-5 %50.7, LR-M %6.5 ve LR-TİV %6 sıklığında saptanmıştır (76).

135 olgu ile yapmış olduğumuz çalışmada gözlemci 1 için kategoriler LR-1 %28.8, LR-2 %3.7, LR-3 %5.1, LR-4 %4.4, LR-5 %17, LR-M %5.1, LR-TİV %2.2 ve negatif %33.3 sıklığında, gözlemci 2 için kategoriler LR-1 %26.6, LR-2 %5.9, LR-3 %4.4, LR-4 %2.9, LR-5 %16.2, LR-M %5.9, LR-TİV %4.4 ve negatif %33.3 sıklığında saptanmıştır.

Diğer çalışmalarda bizden farklı olarak negatif kategorisi çalışma dışı bırakılmış olup sadece gözlenen alan/lezyon pozitif olgular üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Biz HSK riski olan hastaları görüntülerini ön taramadan geçirmeden çalışmamıza dahil ettiğimizden bazı olgularda gözlenen alan/lezyon saptanmamış olup negatif kategorisinde değerlendirilmiştir. Çalışmamız ile LI-RADS'ın etkinliğini araştıran diğer çalışmalar karşılaştırıldığında LI-RADS kategorilerinin sıklıkları arasında farklılık tespit edilmiştir. Bu farklılıkların çalışma yapılan ülkelerin farklı risk gruplarında olmasından ve olguların seçildiği hastanelerdeki bazı spesifik bölümlerin (hepatoloji birimi, transplantasyon birimi, onkoloji birimi) varlığının seçilen hasta gruplarını etkilemesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Kathryn J. Fowler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 380 gözlenen alan/lezyon toplamda 113 gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup gözlemciler arasındaki LI-RADS kategorilerinde BT için (ICC:0.67) ve MR için (ICC:0.73) iyi düzeyde uyum saptamışlardır. LI-RADS'ın major özelliklerinden arteriyel kontrastlanma, washout ve psödokapsül (sırasıyla ICC:0.87, 0.85, 0.84) için çok iyi düzeyde uyum tespit etmişlerdir (77).

Matthew S. Davenport ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 gözlenen alan/lezyon toplamda 10 gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup gözlemciler arasındaki en yüksek uyum değerlerini LR-5+LR-TİV kategorisinin birlikteliğinde saptamışlardır ($\kappa=0,62$). Tüm gözlemciler için LR-1 sınıfında orta decede uyum saptamışlardır ($\kappa=0,54$). LR-2 kategorisinde ($\kappa=0,11$) zayıf derecede uyum, LR-3 ($\kappa=0,26$) ve LR-4 ($\kappa=0,28$) kategorilerinde ise düşük derecede uyum saptamışlardır. LI-RADS'ın major özelliklerinden arteriyel faz kontrastlanması ($\kappa=0,67$) iyi düzeyde uyum, washout ($\kappa=0,48$) orta düzeyde uyum, psödokapsül ($\kappa=0,52$) orta düzeyde uyum göstermiştir (78).

Borna K. Barth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 104 gözlenen alan/lezyon toplamda 4 gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup gözlemciler arası LI-RADS kategorilerinde orta derecede uyum ($\kappa=0,44$) saptamışlardır. LI-RADS'ın major özelliklerinden arteryel kontrastlanma ($\kappa=0,51$) ve washout ($\kappa=0,52$) için orta düzeyde uyum saptanırken psödokapsül ($\kappa=0,37$) için zayıf düzeyde uyum saptamışlardır (79).

Yu-Dong Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 118 gözlenen alan/lezyon toplamda 2 gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup LI-RADS'ın major özelliklerinden arteryel kontrastlanma, washout ve psödokapsül BT ve MR için ayrı ayrı değerlendirildiklerinde orta/iyi düzeyde uyum gösterdikleri tespit etmişlerdir (80).

Bizim yaptığımız çalışmada 135 olgu toplamda 2 gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup LI-RADS kategorilerinde gözlemciler arası “iyi derece ilişki” (Kendall Tau b katsayısı 0,898) ve “iyi düzeyde uyum” (Cohen Kappa katsayısı 0,791) tespit edildi. Çalışmamızdaki LI-RADS kategorilerindeki gözlemciler arası uyum diğer çalışmalara benzer şekilde “iyi düzeyde uyum” olarak saptamış olmakla birlikte $\kappa=0,791$ değeri diğer çalışmalardan hafif yüksek bulundu. Ayrıca Barth ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak LI-RADS kategorilerinde gözlemciler arası uyumu “orta düzeyde uyum” olarak tespit etmiştir (79). Yapılan çalışmalarda gözlemciler arası LI-RADS kategorilerindeki uyum farklılıkları ile “ κ ” katsayısı farklılıklarının gözlemci sayılarının ve gözlemci tecrübelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (77-80).

Çalışmamızda LR-1 ve LR-5 kategorilerinde gözlemciler arası uyum daha yüksekken LR-2 kategorisinde uyumu daha düşük olarak tespit ettik. LR-1 (kesinlikle benign) ve LR-2 (muhtemel benign) kategorilerini bir arada değerlendirdiğimizde gözlemciler arası uyumun yükseldiğini saptadık. LR-1 (kesinlikle benign) ve LR-2 (olasılıkla benign) kategorileri arasındaki ayrım LI-RADS atlasında keskin sınırlarla belirtilmemiş olup daha çok gözlemcilerin bilgi ve tecrübesine bırakılmıştır. Bu nedenle tek başına LR-2 kategorisi için gözlemciler arasındaki uyum daha düşükken LR-1 ve LR-2 kategorileri birlikte değerlendirildiğinde bu oran yükselmiş olabilir.

Çalışmamızda LI-RADS'ın major özelliklerinden arteryel kontrastlanma, washout ve psödokapsül için Tau-b değerleri sırasıyla 0.785, 0.755 ve 0.542 olarak belirlenmiş olup gözlemciler arası arteryel kontrastlanma ve washout "iyi derece ilişki" gösterirken psödokapsül "orta derece ilişki" göstermektedir. Diğer çalışmalara benzer şekilde psödokapsül için uyum değeri diğer özelliklere kıyasla daha düşük tespit edildi. Bunun nedeni arteryel fazda gözlenen alan/lezyon çevresinde oluşan kontrastlanmanın gözlemciler tarafından yanlışlıkla psödokapsül gibi değerlendirilmesi ve BT'de psödokapsül görünümünün MR'daki kadar net saptanamaması olabilir.

Milena Cerny ve arkadaşlarını 275 gözlenen alan/lezyon ile yapmış oldukları çalışmada LI-RADS'ın diagnostik performansını LR-4, LR-5 ve LR-T1V kategorilerini bir arada gruplayarak değerlendirmişlerdir. Sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) değerlerini sırasıyla %87.9, %86.2, %84.8, %85.1 ve %87.1 olarak tespit etmişlerdir (71).

A-Hong Ren ve arkadaşları 217 gözlenen alan/lezyon ile yapmış oldukları çalışmada bu gözlenen alan/lezyonların hepsinin patoloji sonucuna ulaşımlardır. Patoloji sonuçlarının 162 tanesini (146 HSK, 16 non-HSK) malign (%74,7) ve 55 tanesini benign (%25,3) olarak saptamışlardır. LR-5 ve LR-4+LR5 kategorileri için sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD, NPD değerlerini sırasıyla %71.2, %91.5, %77.9, %94.5, %60.7 ve %89.1, %74.6, %84.3, %87.8 ve %76.8 olarak tespit etmişlerdir (76).

Yu-Dong Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 118 gözlenen alan/lezyon toplamda 2 gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup bu gözlenen alan/lezyonların hepsinin patoloji sonucuna ulaşımlardır. Patoloji sonuçlarının 76 tanesini malign (%64,4) ve 42 tanesini benign (%35,6) olarak saptamışlardır. BT ve MR için sırasıyla doğruluk, sensitivite, spesifite değerleri %54.3, %31.6, %95.2 ve %67.8, %71.1, %61.9 olarak tespit etmişlerdir (80).

Çalışmamızda 135 olgunun sadece 16 tanesinin patoloji sonucuna ulaşabildik. Patoloji sonuçlarını LI-RADS'ın diagnostik etkinliğini saptamak için altın standart olarak kabul ettiğimiz düşünüldüğünde 16 olgu sayısı diğer çalışmalara kıyasla çok

daha azdı. Bu sonuçlardan 13 tanesi (%81.25) malign, 3 tanesi (%18.75) benign grubunda olup diğer çalışmalara kıyasla malign grup oranımız daha yüksek bulundu. LI-RADS'ın diagnostik etkinliğini değerlendirirken LR-1+LR-2+LR-3'ü bir grup ve LR-4+LR-5+LR-M+LR-TİV'i bi grup olarak seçtik. Sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD, NPD değerlerini gözlemci 1 için sırasıyla %100, %33.3, %87.5, %86.6, %100 ve gözlemci 2 için sırasıyla %100, %66.6, %93.75, %92.8, %100 olarak saptadık. Çalışmamızda tespit ettiğimiz sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD ve NPD değerleri ile diğer çalışmalardaki oranlar arasında farklılıklar mevcuttur.

Çalışmamızda gözlemci 1 tarafından 39 olgu gözlemci 2 tarafından ise 40 olgu LR-4, LR-5, LR-M ve LR-TİV kategorilerinde değerlendirilmiştir. Bu kategorilere göre patoloji sonucuna ulaşılan olgu sayısı 16 ile sınırlıydı. LR-5 kategorisi verilen olgularda histopatolojik tanıya ihtiyaç duyulmadan tedavi başlanabiliyor olması ve olguların bir kısmının sadece kesitsel tetkik için hastanemize başvurup ileri tetkik/takip/tedavilerini başka merkezlerce yaptırması patoloji sonucuna ulaşılan hasta grubunun azlığına neden olmuş olabilir. Çalışmamızdaki sensitivite, spesifite, doğruluk, PPD ve NPD değerlerinin diğer çalışmalardan farklı olmasını da patoloji sonucuna ulaşılan hasta grubunun az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki temel kısıtlayıcı etkenlerden biri LI-RADS major özelliklerinden olan ve kategorizasyonu etkileyebilecek “eşik büyüme” grubunu değerlendirebilecek yeterli hasta sayımızın olmamasıydı. Hastaların büyük kısmının sadece tetkik için hastanemize başvurmuş olması nedeniyle hastaların takip görüntülerine ulaşamamıştır ve bu grup değerlendirilememiştir. Aynı nedenden dolayı LI-RADS'ın geçerliliğini değerlendirmek için altın standart kabul ettiğimiz patoloji sonucuna ulaşılan olgu sayımızın az olduğunu düşünmekteyiz. Benzer çalışmaların daha fazla patoloji sonucu olan ve LI-RADS'ın tüm özelliklerini değerlendirmeye imkan veren hasta grupları ile yapılmasının daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca gözlemci sayısının artması major bulgular, yardımcı bulgular ve tüm LI-RADS kategorileri arasındaki korelasyonu daha net ortaya koyabilir.

7. SONUÇ

Yüksek riskli hastalarda tarama yapılırken LI-RADS v2018'de belirtilen teknik gerekliliklerin tüm merkezlerce karşılanmasının daha doğru değerlendirmelere imkan vereceğini düşünüyoruz. Örneğin arteryel kontrastlanma LIRADS raporlama sisteminin en önemli major özelliği olup arteryel kontrastlanması olmayan nodüller LR-5 olarak kabul edilemezler. Bu nedenle MR'da subtraksiyon görüntülerin ve BT'de prekontrast görüntülerin olmasının arteryel kontrastlanmanın daha doğru olarak değerlendirilmesine imkan vereceğini düşünüyoruz.

LR-1 ve LR-2 kategorilerinde LIRADS yaklaşımları benzer olup rutin takip sürecine devam edilmesi önerilmektedir. LR-1 ve LR-2 kategorileri arasındaki geçiş net ortaya konmamış olup LR-2 lezyon/gözlenen alanların benzer özellikte kalması, bunların LR-1 olarak kabul edilmelerine neden olabilir. Biz çalışmamızda LR-2 sınıfı için gözlemciler arası uyum değerini diğer kategorilerden düşük bulduk. LR-1 ve LR-2 kategori özelliklerinin daha net ortaya konmasının veya LR-1 ve LR-2 kategorilerini birlikte benign grup olarak değerlendirmenin gözlemciler arası uyumu artıracığını düşünüyoruz.

LR-5 kategorisinin HSK tespitinde yüksek sensitiviteye sahip olduğunu saptadık. Yapılan çalışmalarda, LR-4 kategorisi içinde sensitivite değerlerinin yüksek olduğu ve bu kategorideki lezyon/gözlenen alanın HSK'ya dönüşme olasılığının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle LR-4 kategorisinde takip/biyopsi kararı verilirken yönetim şeklinin multidisipliner konseyde değerlendirilerek belirlenmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Hem daha önce yapılmış çalışmaların bazılarında hem de bizim çalışmamızda LR-4 sınıfında gözlemciler arası uyumun LR-1 ve LR-5 kategorilerine göre daha düşük olduğu saptandı. LR-4 kategorisinin LR-5 ile birlikte değerlendirilmesinin gözlemciler arası uyum ve sensitivite değerlerini artıracığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak LI-RADS kriterlerinin net olarak tanımlandığı ve görsel olarak açıklandığı bir atlas mevcut olup standart bir eğitim programı oluşturularak yapılacak

raporlamanın, LR-1/LR-2 ve LR-4/LR-5 gruplarının bir arada değerlendirilmesinin doğruluğu ve tutarlılığı arttıracadıını dūşünüyoruz. Ayrıca LI-RADS raporlama sisteminin merkezler arası değerlendirme ve raporlama farklılıklarını ortadan kaldıracadıını ve klinisyenler ile iletişimi güçlendireceğini dūşünüyoruz.



8. KAYNAKLAR

1. Chung EM, Lattin GE, Jr., Cube R, Lewis RB, Marichal-Hernandez C, Shawhan R, et al. From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation. Part 2. Malignant tumors. Radiographics. 2011;31(2):483-507.
2. Seo N, Kim DY, Choi J-Y. Cross-sectional imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: development, growth, spread, and prognosis. American Journal of Roentgenology. 2017;209(2):W64-W75.
3. Uraz S, Yaprak O, Dayangaç M, Tokat Y. Hepatik epiteloid hemanjiyoendoteliyoma: Nadir bir karaciğer nakli endikasyonu. Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi. 2012;28(1).
4. Thapar S, Rastogi A, Ahuja A, Sarin S. Angiosarcoma of the Liver: Imaging of a rare salient entity. Journal of radiology case reports. 2014;8(8):24.
5. Kim JY, Kim SH, Eun HW, Lee MW, Lee JY, Han JK, et al. Differentiation between biliary cystic neoplasms and simple cysts of the liver: accuracy of CT. American Journal of Roentgenology. 2010;195(5):1142-8.
6. Ganeshan D, Szklaruk J, Kundra V, Kaseb A, Rashid A, Elsayes KM. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. American Journal of Roentgenology. 2014;202(3):544-52.
7. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. American Journal of Roentgenology. 2000;174(3):691-8.
8. Balogh J, David Victor III EHA, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. Journal of hepatocellular carcinoma. 2016;3:41.
9. Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition). 2013;59(5):514-24.
10. Obuz F. Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. 2015.

11. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S5-S16.
12. Çelik F, Tekin F, Ünal NG, Özütemiz Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*.16(2):47-53.
13. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S35-S50.
14. Yi SW, Choi JS, Yi JJ, Lee Yh, Han KJ. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer*. 2018;124(13):2748-57.
15. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173-84.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins basic pathology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
17. Villar S, Ortiz-Cuaran S, Abedi-Ardekani B, Gouas D, da Costa AN, Plymoth A, et al. Aflatoxin-induced TP53 R249S mutation in hepatocellular carcinoma in Thailand: association with tumors developing in the absence of liver cirrhosis. *PloS one*. 2012;7(6):e37707.
18. Unsal H, Yakicier C, Marcais C, Kew M, Volkmann M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(2):822-6.
19. Cogliati B, Aloia TPA, Bosch RV, Alves VAF, Hernandez-Blazquez FJ, Dagli MLZ. Identification of hepatic stem/progenitor cells in canine hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Veterinary and comparative oncology*. 2010;8(2):112-21.
20. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Hirata K. The molecular pathogenesis and clinical implications of hepatocellular carcinoma. *International journal of hepatology*. 2011;2011.
21. Sümer-Turanlıgil NC, Uyanıkgil Y. Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2010;19(3):180-91.

22. Li L, Zhao GD, Shi Z, Qi LL, Zhou LY, Fu ZX. The Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway and its role in the occurrence and development of HCC. *Oncology letters*. 2016;12(5):3045-50.
23. Pazarbaşı A, Kasap M, Kasap H. Kanser Yolakları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2011;20(4):187-229.
24. Li W, Miao X, Qi Z, Zeng W, Liang J, Liang Z. Hepatitis B virus X protein upregulates HSP90alpha expression via activation of c-Myc in human hepatocarcinoma cell line, HepG2. *Virology journal*. 2010;7(1):45.
25. Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2006;147(2):58-66.
26. Chen J, Siddiqui A. Hepatitis B virus X protein stimulates the mitochondrial translocation of Raf-1 via oxidative stress. *Journal of virology*. 2007;81(12):6757-60.
27. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*. 2006;25(27):3834.
28. Dönmez HG, Demirezen Ş, Beksaç MS. WNT/Beta-Katenin Sinyal Yolunun Sitoplazmik Biyomolekülleri. 2011.
29. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *Journal of cell science*. 2006;119(3):395-402.
30. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(6):85.
31. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
32. Sonsuz A. Karaciğer Sirozunda Hasta Takibi ve Klinik Sorunlar. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 58 L. 2007.
33. Peng C, Kaščáková S, Chiappini F, Olaya N, Sandt C, Yousef I, et al. Discrimination of cirrhotic nodules, dysplastic lesions and hepatocellular

- carcinoma by their vibrational signature. *Journal of translational medicine*. 2016;14(1):9.
34. Shah A, Tang A, Santillan C, Sirlin C. Cirrhotic liver: What's that nodule? The LI-RADS approach. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;43(2):281-94.
 35. Horvat N, Monti S, Oliveira BC, Rocha CCT, Giancipoli RG, Mannelli L. State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Radiology and oncology*. 2018;52(4):353-64.
 36. Kogita S, Imai Y, Okada M, Kim T, Onishi H, Takamura M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *European radiology*. 2010;20(10):2405-13.
 37. Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics*. 2008;28(3):747-69.
 38. Tejada-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, González-Aguirre A, Vilatobá-Chapa M, Armengol-Alonso A, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World journal of hepatology*. 2015;7(3):362.
 39. Liver EAFTSOT. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
 40. Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, Piscaglia F, Biolato M, Fanigliulo L, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2014;60(5):995-1001.
 41. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
 42. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.

43. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272(3):635-54.
44. Schima W, Kulinna C, Ba-Ssalamah A, Grünberger T. Multidetektor-CT (MDCT) der Leber. *Der Radiologe*. 2005;45(1):15-23.
45. Frydrychowicz A, Lubner MG, Brown JJ, Merkle EM, Nagle SK, Rofsky NM, et al. Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(3):492-511.
46. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology*. 2018;289(3):816-30.
47. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics*. 2001;21(suppl_1):S117-S32.
48. Krinsky GA, Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging: frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(4):1023-7.
49. Chou C-T, Chou J-M, Chang T-A, Huang S-F, Chen C-B, Chen Y-L, et al. Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: the utility of conventional MR imaging. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(42):7433.
50. Park HJ, Choi BI, Lee ES, Park SB, Lee JB. How to differentiate borderline hepatic nodules in hepatocarcinogenesis: emphasis on imaging diagnosis. *Liver cancer*. 2017;6(3):189-203.
51. Obuz F, Dicle O, Cakmakci H. Small Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules in Cirrhotic Livers: Differentiation with Dynamic MR Imaging. *Eastern Journal of Medicine*. 2001;6(1):3-6.
52. Quaia E, Paoli LD, Pizzolato R, Angileri R, Pantano E, Degrossi F, et al. Predictors of dysplastic nodule diagnosis in patients with liver cirrhosis on unenhanced and gadobenate dimeglumine-enhanced MRI with dynamic and hepatobiliary phase. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(3):553-62.

53. Golfieri R, Grazioli L, Orlando E, Dormi A, Lucidi V, Corcioni B, et al. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36(3):648-57.
54. Rhee H, Kim M, Park M, Kim K. Differentiation of early hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI. *The British journal of radiology*. 2012;85(1018):e837-e44.
55. Arif-Tiwari H, Kalb B, Chundru S, Sharma P, Costello J, Guessner RW, et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20(3):209.
56. K Nowicki T, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma-A pictorial essay. *Current medical imaging reviews*. 2017;13(2):140-53.
57. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World journal of hepatology*. 2015;7(3):406.
58. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(1):16.
59. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
60. Kielar AZ, Elsayes KM, Chernyak V, Tang A, Sirlin CB. LI-RADS version 2018: What is new and what does this mean to my radiology reports? *Abdominal Radiology*. 2019;44(1):41-2.
61. An C, Rakhmonova G, Choi J-Y, Kim M-J. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(2):296.
62. Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, Morshid A, Furlan A, Masch WR, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent

- integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;6:49-69.
63. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61(3):1056-65.
 64. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR imaging: an update. *Radiographics*. 2017;37(7):1994-2017.
 65. El-Diasty M, Wazzan M, Sadec H, AbouRayan M, Rezk M, Abduljabbar A, editors. Applying CT/MRI LI-RADS v2018 imaging features in interpreting liver MRI of patients at risk of HCC: a simplified approach for the juniors2019: European Congress of Radiology 2019.
 66. Hussein RS, Tantawy W, Abbas YA. MRI assessment of hepatocellular carcinoma after locoregional therapy. *Insights into imaging*. 2019;10(1):8.
 67. Fowler KJ, Hecht E, Kielar AZ, Singal AG, Sirlin CB. LI-RADS v2018: a Primer and Update for Clinicians. *Current Hepatology Reports*. 2018;17(4):425-33.
 68. Santillan C, Fowler K, Kono Y, Chernyak V. LI-RADS major features: CT, MRI with extracellular agents, and MRI with hepatobiliary agents. *Abdominal Radiology*. 2018;43(1):75-81.
 69. El-Diasty M, editor Applying CT/MRI LI-RADS v2018 imaging features in interpreting liver MRI of patients at risk of HCC: a simplified approach for the juniors2019: European Congress of Radiology 2019.
 70. Cerny M, Bergeron C, Billiard J-S, Murphy-Lavallée J, Olivie D, Bérubé J, et al. LI-RADS for MR imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: performance of major and ancillary features. *Radiology*. 2018;288(1):118-28.
 71. Cerny M, Bergeron C, Billiard JS, Murphy-Lavallee J, Olivie D, Berube J, et al. LI-RADS for MR Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Performance of Major and Ancillary Features. *Radiology*. 2018;288(1):118-28.

72. Cerny M, Chernyak V, Olivie D, Billiard J-S, Murphy-Lavallée J, Kielar AZ, et al. LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI. *RadioGraphics*. 2018;38(7):1973-2001.
73. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):976-86.
74. Kierans AS, Makkar J, Guniganti P, Cornman-Homonoff J, Lee MJ, Pittman M, et al. Validation of Liver Imaging Reporting and Data System 2017 (LI-RADS) Criteria for Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018.
75. Alhasan A, Cerny M, Olivie D, Billiard J-S, Bergeron C, Brown K, et al. LI-RADS for CT diagnosis of hepatocellular carcinoma: performance of major and ancillary features. *Abdominal Radiology*. 2019;44(2):517-28.
76. Ren AH, Zhao PF, Yang DW, Du JB, Wang ZC, Yang ZH. Diagnostic performance of MR for hepatocellular carcinoma based on LI-RADS v2018, compared with v2017. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2019.
77. Fowler KJ, Tang A, Santillan C, Bhargavan-Chatfield M, Heiken J, Jha RC, et al. Interreader Reliability of LI-RADS Version 2014 Algorithm and Imaging Features for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Large International Multireader Study. *Radiology*. 2018;286(1):173-85.
78. Davenport MS, Khalatbari S, Liu PS, Maturen KE, Kaza RK, Wasnik AP, et al. Repeatability of diagnostic features and scoring systems for hepatocellular carcinoma by using MR imaging. *Radiology*. 2014;272(1):132-42.
79. Barth BK, Donati OF, Fischer MA, Ulbrich EJ, Karlo CA, Becker A, et al. Reliability, Validity, and Reader Acceptance of LI-RADS-An In-depth Analysis. *Academic radiology*. 2016;23(9):1145-53.
80. Zhang YD, Zhu FP, Xu X, Wang Q, Wu CJ, Liu XS, et al. Liver Imaging Reporting and Data System:: Substantial Discordance Between CT and MR for Imaging Classification of Hepatic Nodules. *Academic radiology*. 2016;23(3):344-52.