

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi
Prof.Dr. M. Masum Şimşek



**KARACİĞERİN FOKAL KİTLESEL LEZYONLARINDA
DİNAMİK KONTRASTLI MR İNCELEME İLE
UYGULANAN SEMİKANTİTATİF ANALİZİN AYIRICI
TANIYA KATKISI**
(Radyoloji Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Z. Gamze Kılıçoğlu

Dr. Hanife G. Düzkalır

İstanbul-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, kliniğimizin bu noktalara gelmesinde büyük emeği geçen klinik şefimiz Prof. Dr. Mehmet Masum ŞİMŞEK'e,

Tezimin hazırlanmasında büyük katkısı ve emeği bulunan, eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübesinden yararlandığım, mesleki anlamda kendime örnek almaya çalıştığım, klinik şef yardımcımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep Gamze Kılıçoğlu'na,

Eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı başasistanlarımız Dr. Esin YENCİLEK ve Dr. Kaan MERİÇ'e,

İlgi ve destekleriyle eğitim sürecimde yanımda olan Uz. Dr. Özcan ÇAKIR, Uz. Dr. Hakan Fazlı SÜMER, Uz. Dr. Hikmet KARAGÜLLÜ, Uz. Dr. Mustafa SARITAŞ, Uz. Dr. Levent KAYA ve Uz. Dr. Ahmet ÇÖLÜOĞLU'na,

Asistanlığımın son zamanlarında kliniğimize katılan, tanışma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uz. Dr. Mehmet ŞAHBEY, Uz. Dr. Sibel AYDIN, Uz. Dr. Ayşe Özlem BALIK ve Uz. Dr. Levent SOYDAN'a,

Asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyenlerine, hemşire ve personellerine,

Kliniğimizden ayrılan, bereber çalıştığımız sürede eğitimime emeği geçen Uz. Dr. Yusuf Ziya BENEK, Uz. Dr. Ahmet DOĞAN, Uz. Dr. Nurcan OKAL, Uz. Dr. Perihan ÖZKAN, Uz. Dr. Deniz EROLDU ve Uz. Dr. Doğan KUŞ'a,

Ayrıca asistanlığım süresince bana destek olan yakın arkadaşlarıma,

Meslek hayatımın temelini atan, yaşamı boyunca bana büyük sevgi ve özveri gösteren, özlemlerle andığım rahmetli babacığım, bana onun eksikliğini yaşatmamaya çalışan sonsuz destekçim biricik anneme ve kardeşime;

Öğrenciliğim, asistanlığım ve tez hazırlama sürecim boyunca yanımda olan, destek ve anlayışını esirgemeyen kıymetli varlığım eşim Haluk DÜZKALIR'a ve bu zor süreçte sabrı ve anlayışı ile beni hayrete düşüren, hayatımın anlamı biricik kızım Ada'ya,

teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Hanife Gülden DÜZKALIR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
GRAFİKLER LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Fokal Karaciğer tümörleri	5
2.1.1 Benign Tümörler	7
2.1.1.1 Hemanjiom	7
2.1.1.2 FNH	9
2.1.1.3 Hepatik Adenom	11
2.1.1.4 Hamartom	12
2.1.1.5 Lipomatöz Tümörler	12
2.1.2 Malign Tümörler	13
2.1.2.1 Hepatosellüler Karsinom	13
2.1.2.2 Kolanjiyelüler Karsinom	17
2.1.2.3 Metastatik Tümörler	18
2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
2.2.1 Tarihçe	22
2.2.2 Manyetik Rezonans Fizik Prensipleri	23
2.2.3 Karaciğer MR Görüntüleme Tekniği ve İnceleme Sekansları	25
2.2.3.1 Karaciğer MR Tekniği Genel Bilgiler	25
2.2.3.2 Sekanslar	27
2.2.3.3 Karaciğer Dinamik Kontrastlı MR incelemesi ve Rötüş (Postprocessing) Tekniği	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	70
6. OLGULAR	82
7. REFERANSLAR	92

TABLolar LİSTESİ

Tablo1	Sık kullanılan MR sekansları ve kısaltmaları
Tablo 2	Ekstraselüler Gd şelatları
Tablo 3	Lezyonların brevity of enhancement değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 4	Lezyonların AUC değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 5	Lezyonların eğri tiplerine göre dağılımı
Tablo 6	Lezyonların T1 morfolojilerine göre dağılımı
Tablo 7	Lezyonların T2 morfolojik paternlerine göre dağılımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Temel bir TIC Örneği, maksimum yoğunluk (intensite) (1), maksimum kontrastlanma (2), time to peak (3), wash-in (4) ve wash-out (5) hızları ve brevity of enhancement (6)

Şekil 2. Eğri tipleri

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1** Hastaların cinsiyete göre dağılımı
- Grafik 2** Lezyonların boyuta göre dağılımı
- Grafik 3** Lezyonların tiplerine göre dağılımı
- Grafik 4** Lezyonların primer ve metastatik olarak dağılımı
- Grafik 5** Lezyonların maksimum enhansman (kontrastlanma) değerlerinin (pik değer ile S_0 arasındaki fark) karşılaştırılması
- Grafik 6** Lezyonların T_{peak} (T_0 ile pik intensite zamanı arasındaki süre farkı) değerlerinin karşılaştırılması
- Grafik 7** Lezyonların Wash in rate (T_0 ile pik intensite zamanı arasındaki maksimum diklikteki teğet; kontrast ajan tutulumunun maksimum hızını belirtir) değerlerinin karşılaştırılması
- Grafik 8** Lezyonların “wash-out” rate (pik intensite zamanı ile son ölçüm noktası arasındaki maksimum diklikteki teğet; kontrast maddenin maksimum temizlenme hızını gösterir) değerlerinin karşılaştırılması
- Grafik 9** Lezyonların Wash in rate/”wash-out” rate değerlerinin karşılaştırılması
- Grafik 10** Lezyonların maksimum rölatif enhansman(kontrastlanma) değerlerinin (maksimum postkontrast ve prekontrast sinyal intensiteleri arasındaki sinyal intensite artışının yüzdesi) karşılaştırılması
- Grafik 11** Lezyonların AUC (zaman-yoğunluk (TIC) eğrisinin altındaki alan) değerlerinin karşılaştırılması
- Grafik 12** Lezyonların eğri tiplerine göre
- Grafik 13** Lezyonların T1 morfolojik paternlerine göre dağılımı
- Grafik 14** Lezyonların T2 morfolojik paternlerine göre dağılımı
- Grafik 15** ROC eğrisi grafiği

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer (KC) primer ve sekonder benign veya malign lezyonların görülebildiği bir organdır. Primer veya metastatik, cerrahi yapılamayan karaciğer kanseri, her yıl dünya çapında birçok hastanın yaşam kalitesinin önemli ölçüde düşmesine ve ölümüne sebep olmaktadır (1, 2). Primer KC tümörleri; lezyonun rejeneratif ya da displastik doğasının, çevre hepatik stromanın anatomik özellikleriyle kombine edilmesiyle kategorize edilirler. Lezyonların çoğu hemanjiom, fokal nodüler hiperplazi (FNH), hepatosellüler adenom (HA) ve hepatosellüler karsinom (HSK)'dur (178). FNH ve HA en sık genç kadınlarda görülmekte olup ikisinin ayrımı önemlidir, çünkü HA'larda kanama ve malign transformasyon riski yüksektir (179). Nadir de olsa malign transformasyon literatürde defalarca bildirilmiştir. HSK ise en sık görülen primer hepatosellüler malignensi olup insidansı giderek artmaktadır (180). HSK'un erken yakalanması, hasta neticesini ve terapötik stratejilerin kararının verilmesini etkilediğinden önemlidir. Son iki dekad içerisinde HSK'un terapötik olasılıkları oldukça genişlemiş olmakla birlikte, küratif cerrahi tedavi hastaların yalnızca %40 kadarında uygulanabilmektedir. Bunun bir kısmı artmış KC fibrozisiyle ilgiliyken, diğer bir kısmı da tanı anında HSK'un ilerlemiş olmasıdır. Bu nedenle hasta neticesinin iyileştirilmesi yalnızca terapötik seçeneklerle değil, ayrıca gelişmiş görüntüleme ile de sağlanır (179). Bilinen malignitesi olan hastalarda karaciğer metastazı varlığı yanı sıra, metastatik lezyon sayısı da evreleme ve tedavi planlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle karaciğerin preoperatif olarak radyolojik görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Bu kitlesel lezyonların tanısında günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinden ultrason (US), renkli doppler görüntüleme ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmakta olup lezyon karakterizasyonu açısından manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemine başvurulmaktadır. BT ve MR tekniklerindeki yeni gelişmeler sayesinde, hepatik tümörlerin saptanması ve karakterizasyonunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (3, 4). Günümüzdeki yüksek kaliteli multislice BT'ler üst batındaki vasküler yapıların değerlendirilmesinde çok değerli bilgiler verse de fokal KC lezyonlarının değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadırlar. Ayrıca

tetkik sırasında maruz kalınan radyasyon da göz ardı edilmemelidir (189). MR ise iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek kontrast rezolüsyonu, multiplanar özelliği, kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelerden daha güvenli olması gibi birçok avantaja sahiptir. Standart karaciğer MR tetkiki T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar, ayrıca dinamik kontrastlı incelemeler ve bazen de yağ baskılamalı sekansları ile lezyon morfolojisi, kontrastlanma paterni ve sinyal intensitesi ile ilgili değerli bilgiler verir. Yine de bazı durumlarda vasküler metastazların hemanjiomlardan ayırt edilmesi mümkün olamamaktadır. Tüm bulgular bir arada değerlendirilse bile, benign ve malign lezyonlar arasında örtüşme olabilmektedir (5). Son on yılda MR'nin bize sağladığı ve artarak devam eden görüntüleme modaliteleri ile bunların sağladığı değerli veriler düşünüldüğünde, fokal KC lezyonlarının tespiti ve karakterizasyonunda dinamik kontrastlı MR yüksek doğruluk sağlayan bir metottur. Ayrıca yakın gelecekte fokal KC hastalıklarının tanı ve takibinde spektroskopi, perfüzyon görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR elastografinin rutin olarak kullanılması ile MR'nin çeşitli abdominal görüntülemelerde artarak kullanılacağı da muhtemeldir (172). MR tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak, hepatik tümörlerin radyolojik görüntüleme çalışmaları da gelişmiştir. Konvansiyonel kontrastlı MR'de kontrast madde verilmesi sonrası tümörün boyanmasının tek bir fazı yakalanır; yararlı anatomik bilgi elde edilir. Gadolinium şelatlarının uygulanması ile lezyonun intrinsik doku karakteristiklerinin belirlenmesi ve erken evrede neovaskülarizasyonun tespiti mümkün olarak, bu tümörlerin ayırımında çok değerli bilgiler elde edilebilmektedir (188). Fokal ya da diffüz KC anormalliklerinin ayırıcı tanısında hepatik perfüzyon esas olduğundan, bu parametrelerin kantifikasyonu/ölçümü hepatik hastalıkların değerlendirilmesini kolaylaştırabilir. Özellikle malign lezyonların tanısında pik arteryal kontrastlanmanın analizi gerekli olduğundan, dinamik kontrastlı MR tümörün tanımlanabilme olasılığını arttırmıştır (169). Bu kontrastlanma analizinde kullanılacak yöntemler görsel değerlendirme, semikantitatif analiz ve kantitatif analiz olarak gruplandırılmaktadır (183). Görsel değerlendirme oldukça sık kullanılan ve malign/benign ayırımı hakkında kabaca bir fikir veren kişiye bağımlı bir yöntemdir. Kantitatif analiz ile tümör fizyolojisi, tümör mikrovaskülarizasyonu, karakterizasyonu ve tedaviye yanıtın analizinin değerlendirilmesi mümkündür. Bu

yöntemde dinamik kontrastlı MR görüntülerinden elde edilen verilerle matematiksel olarak iki kompartmanlı farmakokinetik modellere uyan eğriler oluşturabilir. Analiz zamana göre gadolinyum (Gd) konsantrasyonlarına dayalıdır ve geçirgenlik sabitlerini hesaplamak için farmakokinetik modelleri kullanır. Ancak bu verilerin elde edilmesi ve değerlendirilmesi oldukça karmaşık matematiksel formüllere dayalıdır. Tofts ve akadaşları tümör ve doku geçirgenliklerini tarif etmek üzere K_{trans} (kontrast maddenin damar kompartmanından tümör intersitisiyumuna transendotelial taşınması), K_{ep} (kontrast maddenin damar boşluğuna geri geçişi), fpV (tüm doku volümü ile karşılaştırılan plazma volüm fraksiyonu) ve V_e (tümörün ekstraselüler, ekstraselüler volüm fraksiyonu; tümör volümünün ekstraselüler ekstraselüler boşluk tarafından doldurulan fraksiyonu) kinetik parametrelerini önermiştir (185). Elde edilen veriler *in vitro* ortamlarda oldukça başarılı sonuçlar vermekte iken, *in vivo* ortamlarda doku yapısı, doku kan akımı ve geçirgenliği, kullanılan kontrast maddenin boyutu gibi birçok faktöre bağlıdır (184). Parametrelerin kontrast maddenin verilme hızı veya hastanın kardiyovasküler durumundan etkilenmemesi için iki kompartmanlı bir modelle birlikte arteriyel girdi işlevi (AIF) kullanılarak kinetik analizi optimize etmek amaçlansa da eğer AIF elde edilme aşamasında artefaktlar varsa analiz hataları daha da artabilir (186). Bu durumlar; oluşturduğu parametrelerin fizyolojik anlamlılığı belirsiz olduğundan dinamik kontrastlı MR'nin kantitatif analizinin temel sınırlılıklarından biridir. Yukarıda tariflenen nedenlerle birlikte, verilerin elde edilmesi ve değerlendirilmesinin oldukça karmaşık ve zaman alan matematiksel formüllere ve birçok değişkene bağlı olması nedeniyle rutin günlük pratiğin yoğunluğu esnasında kantitatif analiz kullanımını oldukça güç hale getirmektedir.

Semikantitatif yöntem ise kolay uygulanma ve sinyal intensite (SI) değişikliklerinin ileri doğru hesaplanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Yöntemin MR cihazı, atım sekansı ve ölçekleme gibi tarama şartlarına bağımlılığı ortadan kaldırmak üzere kontrast öncesi tümör görüntülerine T1 haritası uygulanarak sinyal intensite (SI) değerleri Gd konsantrasyonuna çevrilir (187). Rutin abdominal görüntüleme protokolüne zaman-yoğunluk eğrisi (TIC) ve bunların semikantitatif analizinden elde edilen verilerin eklenmesi, MR görüntüleme bulgularının

spesivitesitinin arttırılmasını ve tümör tanısının, ayırıcı tanısı ve takibini kolaylaştırabilir.

Bizim çalışmamızın amacı, özellikle sık karşılaşılan HSK, hemanjiom, HA, FNH, metastazlar olmak üzere malign veya benign karaciğer lezyonu olduğu bilinen veya düşünülen hastalarda; dinamik kontrastlı abdominal MR incelemesinden elde edilen görüntüler üzerinden, mevcut yazılımdaki postprocessing (rötuş) tekniği ile otomatik ölçülen semikantitatif analiz değerleri ile lezyonların ayırımında günlük pratikte kolay kullanılacak, uygun ayırıcı tanı için ek nitelikler sağlayabilecek, eşik değerlerinin varlığını ortaya koyabilmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 FOKAL KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Karaciğer hepatositler, biliyer epitel, vasküler endotel, Kupffer hücreleri, İto hücreleri, lenfoid hücreler ve nöroendokrin hücreler olmak üzere birçok hücre tipinden oluşmaktadır. Bunların hepsinden benign ya da malign tümörler gelişebildiğinden karaciğerin fokal lezyonları başlığı altında birçok patoloji bulunmaktadır (6). Karaciğer tümörlerinin sınıflandırılması orijin aldığı doku (epitelyal, mezenkimal, vb.), orijin aldığı hücre (hepatoselüler, kolanjiyelüler, vb.), tümörün davranış şekli (benign/malign), orijin aldığı organ (primer/ sekonder), solid ya da kistik oluşlarına göre yapılabilmektedir. Benign tümörler genellikle tesadüfen saptanır, ya da kitle etkisi gibi lokal semptomlarla ortaya çıkarlar. Primer malign karaciğer tümörleri, genellikle bilinen kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkarlar. Metastatik tümörler ise genellikle primer olarak gastrointestinal sistem, akciğer veya meme dokusunun tümörü varlığında saptanır (7).

Tümöral lezyonlar kendi içerisinde, gibi yukarıda tariflenen bazı kriterlere göre alt gruplara ayrılabilir:

Primer Tümörler

A. *Benign Tümörler*

1. Epitelyal Tümörler
 - a. Hepatoselüler
 1. Nodüler transformasyon
 2. Fokal Nodüler Hiperplazi
 3. Hepatoselüler Adenom
 - b. Kolanjiyelüler
 1. Bilier adenom
 2. Bilier kistadenom
2. Mezenkimal Tümörler
 - a. Yağ dokusu tümörleri
 1. Lipom
 2. Myelolipom
 3. Anjiomyolipom
 - b. Kas dokusu tümörleri
 1. Leiomyom
 - c. Kan damarları tümörleri
 1. İnfantil hemanjiyoendotelyom
 2. Hemanjiom
 - d. Mezotelyal tümörler
 1. Benign mezotelyoma

3. Mikst doku tümörleri
 1. Mezenkimal hamartom
 2. Benign teratom
4. Diğer
 1. Adrenal rest tümörleri
 2. Pankreatik rest tümörleri

B. Malign Tümörler

1. Epitelyal tümörler
 - a. Hepatoselüler
 1. Hepatoblastom
 2. Hepatoselüler karsinom
 - b. Kolanjiyelüler
 1. Kolanjiyelüler karsinom
 2. Kistadenokarsinom
2. Mezenkimal tümörler
 - a. Kan damarı tümörleri
 1. Anjiosarkom (Hemanjiyöendotelyal sarkom)
 2. Hemanjiyöendotelyom
 - b. Kas dokusu tümörleri
 1. Leiomyosarkom
 2. Rabdomyosarkom
 - c. Diğer tümörler
 1. Embriyonel sarkom
 2. Fibrosarkom
3. Diğer
 1. Karsinosarkom
 2. Teratom
 3. Karsinoid
 4. Primer lenfoma

Sekonder Tümörler (Metastazlar)

Karaciğerin fokal lezyonları yukarıda belirtildiği gibi geniş bir spektrum oluşturmakla birlikte birçoğu oldukça nadir karşımıza çıkmaktadır. Bu kitlelerin bir kısmının klinik önemi olmayıp klinik önemi olanlar kitleler ile ayırımının yapılması gereklidir. Karaciğer fokal lezyonlarının sık görülen ve klinik önemi olanları ise aşağıda belirtilmiştir (178, 180, 190, 100).

Bunlar:

- Hemanjiom
- Hepatik adenom (HA)
- Fokal nodüler hiperplazi (FNH)
- Hepatoselüler karsinom (HSK)
- Kolanjiyelüler karsinom (KSK)
- Metastazlar

2.1.1. BENİGN TÜMÖRLER

Başlıca primer hepatik benign lezyonlar hemanjiom, fokal nodüler hiperplazi, adenom ve biliyer hamartomdur.

2.1.1.1 HEMANJİOM

Hemanjiom karaciğerin metastazlardan sonra ikinci sıklıkta görülen tümörüdür. En sık görülen benign karaciğer tümörüdür (8). Otopsi serilerinde insidansı %1-20'dir (3, 4, 9). Çocuklukta tanı alması nadir olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Kadınlarda ise beş kat fazla görülür (3, 4). Çoğunlukla asemptomatik olup görüntüleme yöntemleri esnasında tesadüfen saptanmakla birlikte çevre organlara bası, kanama, tromboz, rüptür gibi komplikasyonlara yol açabilirler (3, 10). Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Histopatolojik olarak kan dolu damar yapılarından oluşan ince duvarlı yumaklardır. Damarların duvarı tek katlı endotelle çevrili olup, birbirlerinden ince fibröz septalarla ayrılırlar (3, 11). Karaciğer dokusu içermezler. Büyük hemanjiomlarda küçük kanamaların iyileşmesine sekonder gelişmiş skar dokusu gözükülebilir (12). %20 oranında pedinküllüdür. Hemanjiomlar kapiller ve kavernöz olarak iki tiptir. Kapiller hemanjiomlar 2 cm'den küçük, kavernöz hemanjiomlar 3-5 cm ve daha büyük lezyonlardır (88, 90, 117, 47, 17). Büyüklüğü 6 cm'den fazla olanları dev kavernöz hemanjiom olarak adlandırılır (%10). Büyük lezyonu olanlarda dissemine intravasküler koagülopati, hipofibrinojenemi ve trombositopeni ile karakterize Kasabach-Meritt sendromu gelişebilir (4, 7). Miksomatöz değişiklikler ve kalsifikasyonlara (flebolit ve septal kalsifikasyonlar) bağlı olarak da heterojen olabilirler. Bazı lezyonlar östrojen reseptörü içerir ve gebelik, oral kontraseptif kullanımı, puberte gibi durumlarda ve androjen tedavisinde büyüme gösterirler. İyi sınırlı lezyonlardır. Genellikle sağ lob posterior segmentte ve subkapsüler yerleşimlidir (4). Kanlanmaları hepatik arterden olur (13). Genelde soliter olmakla birlikte %10-50 multipl olabilir (14). Görüntüleme bulguları karakteristiktir.

US görünümü iyi sınırlı, lobule kitle şeklindedir (4, 7). Hemanjiomlar %67-69 oranında hiperekoik olur, bunların %58-73'ü homojendir (15). Ancak hemoraji, fibrozis, kalsifikasyon ya da büyük lezyonlarda santral skar nedeniyle heterojen görülebilir. Bu santral hipoekoik görünüm bazen metastazlarda da izlenebildiğinden

ayırt edilmeleri mümkün değildir. Renkli Doppler incelemede hemanjiomların santralinde ve periferinde az ve orta dereceli akım hızına (0-16 m/sn) sahip punktat tarzda kan akımı saptanabilir (39).

Hemanjiomların BT’de dansitesi yaklaşık 20-25 Hounsfield ünitesi (HU)’dir ve belirgin sınırlı, çevre karaciğer parankimine oranla daha hipodens lezyonlar olarak görülürler (yağlı karaciğer hariç). BT’de dinamik çalışma ile genellikle tanı konabilir. Intravenöz (IV) kontrast madde verildikten sonra lezyonun periferinde erken arteryel fazda tutulum görülür. Kontrast tutulumu genellikle sentripedaldır (16, 17). Yaklaşık 2. dakikadan sonra lezyonun merkezi ile karaciğer dansitesi aynı olur. Kitlenin tamamen izodens hale gelmesi lezyon büyüklüğü ile ilgili değildir ve çoğunlukla kontrast madde verildikten 5-60 dakika içinde gerçekleşir. İzodens hale gelme 3 dakikadan az, 60 dakikadan fazla olmamalıdır. Geç görüntülerde lezyon içinde kontrast madde retansiyonu olur (3, 4). Primer tümör tanısı olan hastalarda geç görüntüler oldukça önemlidir çünkü periferik boyanma ve total persistan santral opasifikasyon metastazların ancak %5’inde görülmektedir (17, 46). Tümör santralinde trombüs ya da fibrozis meydana gelmişse (dev kavernöz hemanjiomlardaki gibi) geç alınan kesitlerde santral kesim kontrast tutmaz ve hipodens olarak kalır (15, 18).

MR en duyarlı yöntemdir, duyarlılığı %85, özgüllüğü %95 düzeyindedir. MR’de T1A sekansda hipointens, T2A sekansta belirgin hiperintens olup, kontrastlanma şekli BT özellikleri ile benzerdir (19, 20, 21). 3 cm’den daha büyük hemanjiomlarda kanama ve skar gelişebileceğinden heterojen sinyal intensitesinde görülebilirler. Hipervasküler metastazlar T2A sekansta benzer parlak sinyale sahip olabilirler. Hemanjiomlar genellikle periferik, nodüler ve devamlılık göstermeyen (halka tarzında devamlılık gösteren, periferik kontrastlanan metastazların tersine) kontrastlanma gösterirler. Bu özelliklere sahip lezyonlarda MR’nin spesifisitesi %100’e yaklaşır (12). Hemanjiyomlar hem normal T2A sekanslarda hem de TE süresi çok uzun tutulan ağır T2A sekanslarda (TE=150 msn) hiperintens olarak izlenirken (yanan ampul işareti), malign lezyonlar ağır T2A serilerde hiperintensitelerini kaybederler (40). Ağır T2A sekanslarda hemanjiyomların hiperintens kalmaları karakteristik olmakla birlikte feokromasitoma, karsinoid ve pankreasın adacık hücreli tümörlerinde de benzer özellik görülmektedir (41). Kistik

hemanjiomlar veya erken homojen boyanan küçük hemanjiomlar atipik bulgulara yol açarlar (22, 23). 1 cm'den küçük lezyonlar hızlı bir şekilde kontrast dolumu gösterdiği için hepatoselüler karsinom veya hipervasküler metastazdan ayrılamayabilir. Ancak hepatoselüler karsinom ve hipervasküler metastazlar hızlı bir şekilde kontrast bırakırlar (38). Bu nedenle hemanjiom şüphesinde lezyon kontrastlanmasının dinamik olarak incelenmesi tanıya yardımcı olur. Bu olgularda iğne biyopsisi yapılarak histopatolojik kanıt elde edilebilir. Beş santimetreden küçük asemptomatik olgularda tedavi gerekmez. Altı aylık aralarla en az bir defa radyolojik takip yapılmalıdır (24). Dev hemanjiomu olanlar yakın izlemde tutulmalı, semptomatik veya komplike olan olgular tedavi edilmelidir (25). Cerrahi enükleasyon, radyoterapi veya transplantasyon yapılabilir (26, 27).

2.1.1.2 FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ (FNH) :

FNH en sık ikinci benign karaciğer tümörüdür. Tüm primer hepatik tümörlerin %8'ini oluşturur (14, 24). Popülasyonda görülme oranı %3'dür. Kadınlarda erkeklerden 6-8 kat daha fazla görülür. Özellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda daha siktir (26). Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Oral kontraseptifler ile olan ilişkisi açık değildir. Kabul edilen görüşe göre, oral kontraseptifler FNH oluşumunu indüklemeyebilir, ancak mevcut tümörün büyümesini hızlandırır (7, 28). FNH'nin konjenital vasküler bir malformasyona karşı karaciğerin gösterdiği hiperplastik, nonneoplastik bir cevap olduğu düşünülmektedir (4, 29). Çoğunlukla soliterdir (%75-80) (118, 119). %23 olguda multipldir (31). Boyutları 1-20 cm. arasında değişir (43, 90). En sık karaciğer kapsülüne yakın, 5 cm'den küçük, iyi sınırlı, kapsülsüz bir kitle olarak görülür. FNH benign görünümlü hepatositlerden oluşmuştur. Normal karaciğer parankiminin bütün elemanları izlenir ancak normal karaciğer dokusunun organizasyonu yoktur (30, 43). Histolojik olarak dens, santral bir skar ve radyal uzanan septalar ile nodüllere ayrılmış olarak izlenir. Septalar arasında hepatositler, sinüzoidler ve Kupffer hücrelerinin bulunduğu parankim izlenir. En tipik bulgusu santral skardır. Skar içinde safra kanalikülleri, kolanjiyositler proliferasyon, inflamatuvar hücreler ile malforme arter ve kapiller damarlar bulunur (31). Ancak santral skar spesifik bir bulgu olmayıp hepatoselüler adenom, dev kavernoöz hemanjiom, fibrolameller karsinomda da görülmektedir (46).

Santral skar genellikle 3 cm'den büyük tümörlerde görülür. Klinik olarak genellikle asemptomatik olup hepatik görüntüleme yöntemleri esnasında insidental olarak saptanır. Nadiren epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı görülebilir (32). Spontan rüptür ve hemoraji çok nadirdir. Malign dönüşüm potansiyeli yoktur. Hepatoselüler karsinomun (HSK) fibrolamellar varyantı da, FNH gibi santral skara sahiptir. FNH'nin bu tümörün prekürsörü olduğuna dair kanıt yoktur (33). Kalsifikasyon çok nadir olup %1 olguda görülür (31, 34).

US genellikle başlangıç incelemesidir, ancak lezyonun ekojenitesi parankimden çok az farklılık gösterir. Hafif hipo, izo ya da hiperekoik olabilir. Çevresinde bazen hipoekoik halo görülebilir (30). Renkli ve Power Doppler US ile parankimal vaskülarite gösterilebilir. US kontrast maddeleri ile FNH güçlü ve homojen aktivite gösterir. Bu mekanizma Kupffer hücrelerinin aktivitesine bağlanmıştır ve ayırıcı tanıda önemlidir (35).

Dinamik BT'de kontrastsız kesitlerde izodens görülür. Arteriyel kesitlerde parankime göre homojen hiperdens boyanır. Geç dönemde çevre karaciğer parankimi ile izodensdir (31). Santral skar ve septalar geç fazda boyanır (13, 32). Büyük lezyonlarda santral skarı penetre eden dilate besleyici arterler ve yüzeyde drenaj venleri görülebilir. Besleyici arter kitle merkezine girer ve periferde doğru ışmsal tarzda küçük damarlara dallanır. Bu vaskülarite tipik "tekerlek çubukları" görünümüne neden olur (43).

MR'de FNH sinyali T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde karaciğer sinyali ile benzerdir. T1A serilerde izo/hafif hipointens, T2A serilerde izo/hafif hiperintens olabilir. Lezyon ortasındaki skar dışında homojen görülür. Santral skarın intensitesi ve boyanma paterni değişkendir (14, 28). Santral skar dokusu T1A sekansda %50 olguda görülür (37). Ancak genellikle T2A serilerde hiperintensdir. Boyanma paterni BT ile benzerdir. Süperparamanyetik demir oksit (SPIO) Kupffer hücreleri tarafından fagosite edilen bir MR kontrast ajanıdır. T2 ağırlıklı görüntülerde kontrast madde FNH tarafından tutulduğu için, normal parankim ile birlikte lezyonda da sinyal intensitesi azalır. Bu sinyal düşüşü genellikle %25'in üstündedir. Bu tipik bulgulara ek olarak atipik bulgular da olabilir. Bunlar arasında multiple lezyonlar, tümör içinde yağ içeriği veya heterojenite, santral skarın olmaması, psödokapsüler boyanma sayılabilir (3).

Tc-99m sülfür kolloid sintigrafisinde %30 normal, %30 artmış, %30 azalmış tutulum olabilir. %10 olguda ise intens bir tutulum olur ve bu spesifiktir (28).

FNH radyolojik olarak bazen fibrolamellar hepatosellüler karsinom ile karışabilir. Ancak HSK'nın fibröz skarı daha büyük ve egzantriktir. Fibröz bantlar geniştir ve kalsifikasyon daha sıktır (3, 10). Tanı konulamazsa biyopsi gereklidir. Asemptomatik olgular takip edilir. Semptomatikse, ya da tanı kuşkulu ise rezeksiyon yapılır (36).

2.1.1.3 HEPATİK ADENOM (HA)

Karaciğerin hepatositlerden gelişen nadir primer tümördür. En önemli özelliği lezyon içerisinde lipid ve glikojenle dolu hepatositler içerirken biliyer sistem yapıları ve Kupffer hücrelerinin bulunmamasıdır (42, 43, 44). En sık doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmekte ve oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Risk kullanım süresi ve miktarı ile artmaktadır (45, 4). Ayrıca steroid kullanımı, gebelik, diyabetes mellitus, glikojen depo hastalıkları, beta talasemide insidansı artmıştır (46). Genellikle tek bir lezyon olarak görülür (46). Glikojen depo hastalıklarında ise çok sayıda olma eğilimindedir (44). Lezyon kapsülü açısından farklı görüşler vardır. Foley ve arkadaşları (47) tümörün fibröz bir kapsülle çevrili olduğunu, Dahnert (48) ise bunun karaciğer dokusunun kompresyonuna bağlı yalancı bir kapsül olduğunu belirtmektedir. Sıklıkla (%85) sağ lobda subkapsüler lokalizasyondadır. Genelde 5-15 cm'dir ama 30 cm'ye kadar ulaşan tümörler rapor edilmiştir (24). Hipervasküler bir tümördür ve bağ doku desteğinin az olması nedeni ile kanamaya eğilimlidir (28). Tümör içerisinde kanama, nekroz ve yağ görülebilir (3, 4). Klinik olarak genelde asemptomatiktir. %15-36 oranında spontan kanama ya da kitle etkisine bağlı sağ üst kadran ağrısı mevcuttur. En büyük komplikasyonu olan intratümoral hemorajide kanama tümör içine ya da periton boşluğuna olabilir (90). OKS kullanımı ile birlikteliği olanlarda rüptür ve hemoperiton insidansı daha yüksektir (90, 46). Az da olsa malign dejenerasyon riski vardır (49).

Ultrasonografi, BT ve MR'de içerdikleri hemoraji, fibrozis ve yağa bağlı olarak heterojen görülürler. Nadiren kalsifikasyon tanımlanabilir. Bu nedenle görünümleri nonspesifiktir (46).

BT görünümleri hepatik adenomu tümör içerisine kanamış HSK'dan ayırmaya yetmez (90). Kontrast madde verildikten sonra erken arteriyal fazda periferik boyanır ve boyanma merkeze doğru ilerler. Portal ve geç fazda karaciğer ile izodens hale gelir (17, 45).

Manyetik rezonans görüntüleme de kontrastlanması BT'dekine benzer. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensiteleri farklılık gösterir. Dinamik gadoliniumlu görüntülerin arterial fazında karakteristik olarak kısa süreli kontrastlanma, geç fazlarda da izointensiteye dönüş gösterirler fakat; MR'de kontrast ajan olarak SPIO kullanıldığında lezyonda Kupffer hücresi olmadığı için T2 görüntülerde sinyal kaybı görülmez (50, 192).

Tc99m sülfür kolloid sintigrafisinde de Kupffer hücresi olmadığı için tutulum gerçekleşmez (4). Anjiyografide hepatik adenomlarda besleyici ana arter, kitle içerisinde girmeden önce periferinde çok sayıda dallanmalar gösterir. Bu görünüm "saplı elma" görünümü olarak adlandırılır (43). Değişen morfolojik özellikleri adenomun doku spesifik tanısını oldukça güçleştirmektedir (48).

2.1.1.4 MEZANKİMAL HAMARTOM

Nadir görülen benign bir lezyon olup, safra kanalları, immatür mezenkimal hücreler ve hepatositlerden oluşur (51). Genellikle çocukluk döneminde tanı alır. Az sayıda olgu yetişkinlerde de rapor edilmiştir (52). Klinik bulguları nonspesifiktir. Görüntüleme yöntemleri ile solid veya multikistik olarak görülebilir (53). Genellikle eksizyonel biyopsi ile tanı konur.

2.1.1.5 LİPOMATÖZ TÜMÖRLER

Karaciğerde anjiomiyolipom veya lipom çok nadir görülen benign tümörlerdir. Asemptomatiktir ve genellikle Tuberoz Skleroz hastalarında görülür (10). Görüntüleme yöntemleri ile lipomda uniform yağ içeriği gösterilirken, anjiomiyolipomda heterojen damar ve düz kas yapıları izlenir. Atipik olgular diğer hipervasküler lezyonlardan ayırt edilmelidir (54).

2.1.2 MALİGN TÜMÖRLER

2.1.2.1 HEPATOSELLÜLER KARSİNOM (HSK)

HSK dünyada sık görülen kanserler içinde beşinci sırada yer almakta olup, kanserle ilişkili ölümlerin ise üçüncü en sık nedenini oluşturmaktadır. Karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. HSK primer malign karaciğer kitlelerinin %90'ını oluştururken malign karaciğer tümörleri içinde yetişkinlerde birinci, çocuklarda ise ikinci sırada yer almaktadır (60). Erkeklerde ve 6-7. dekatlarda daha sık görülmektedir (55). Hepatoselüler karsinom, insidansı gittikçe artmaktadır. İnsidansı Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da 100.000'de 10'un altında iken Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde 100.000'de 50-150'ye ulaşmaktadır (58). Ülkemiz orta riskli ülkeler arasında yer almakta olup sayısal veri olmamakla birlikte kronik viral hepatitlerin artışı ile birlikte HSK insidans ve prevalansı da hızla artmaktadır. Ülkemizde 1994-2000 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada karaciğer sirozunda HSK prevalansı %13 olarak bulunmuştur (59). Hepatoselüler karsinomun temel nedenleri ve risk faktörleri iyi tanımlanmış ve son yıllarda bu hastalığın moleküler patolojisini aydınlatmak için çok basamaklı hepatokarsinogenez fikri ortaya konulmuştur. HSK'un belirlenmiş risk faktörleri arasında karaciğer sirozu, erkek cinsiyet ve kronik alkol kullanımı başta gelmektedir. Siroz risk faktörleri içinde kronik viral hepatitler (B, C, D), alkol, metabolik karaciğer hastalıkları (hemokromatozis ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi) ve alkolik olmayan yağlı karaciğer yer almaktadır (58). Bunlardan özellikle viral hepatitler önemli olup ülkemizde HSK etiyojisinde viral hepatitlerin %65 oranında katkısının bulunduğu belirlenmiştir (59). Bu viral etkenler içinde HBV önemini korurken HCV'nin etkinliği giderek artmaktadır. HSK'lu hastaların %70-90'ında zeminde siroz yer almaktadır. Bu nedenle sirozlu hastalarda HSK'un erken tanısı, efektif tedavi metodunun uygulanabilmesi açısından çok önemlidir.

HSK hepatositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen epitelyal bir tümör olup üç tip tümör gelişimi vardır (88):

1. Soliter (%50)
2. Diffüz infiltratif (%30)
3. Multinodüler (%20): Multifokal ya da dominant kitle ve eşlik eden satellit nodüller şeklinde olabilir.

Diffüz şekli genelde sirotik hastalarda görülmekte olup yaygınlığının belirlenmesi radyolojik olarak güçtür (90, 46, 47).

Sirotik nodüller histolojik paternlerine göre rejeneratif (benign), displastik ve malign (HSK) olarak sınıflandırılabilirler (72). HSK patogeneğinde rejeneratif nodül çok aşamalı bir differansiyasyonla sırasıyla, displastik odaklar ve düşük-yüksek gradeli displastik nodüllere ve sonuçta HSK'a dönüşür (192).

Tümör stroması yetersiz olduğundan nekroz ve hemoraji sıktır. Görüntüleme yöntemleri ile tanı konur, vasküler invazyon varlığı, peritoneal tutulum veya uzak metastaz araştırılır (7). AFP yüksekliği klinik bir ipucu olup karaciğer sirozu bulunan yüksek riskli hastalarda ultrasonografi alfa-fetoprotein (AFP) ile birlikte temel tarama yöntemini oluşturmaktadır (61, 191). Görüntüleme yöntemleri içinde US, Doppler ultrasonografi, anjiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) yer almaktadır. Tümör vaskülaritesine ve nekroz miktarına bağlı olarak değişmekle birlikte, genellikle hızlı, geçici ve heterojen kontrast boyanması olur (88, 90).

HSK'un sonografik görünümü hipoekoik ile hiperekoik arasında değişebilmektedir. Bazen de mikst ekojenitede olabilmektedir. Günümüzde ultrasonografi, kontrast ajanlarının kullanıma girmesiyle birlikte daha da etkin hale gelmiştir. Zeminde bulunan siroz, tanı konmasını zorlaştırabilir (7). Sirotik bir zeminde karaciğer parankimi kaba ve noduler görünümde olabileceği için küçük HSK odakları US ile saptanamayabilir. Bu durumda BT ve MR gibi kesitsel yöntemler başarılı olmaktadır. Renkli ve spektral doppler inceleme HSK'un hemanjiom veya metastazdan ayırımında yararlı olabilmektedir. Karsinomların neovaskülarizasyon göstermesine bağlı olarak kitle içinde kısa, tortüöz, irregüler seyirli düşük dirençli kan akımı izlenebilir. Kitle içinde arteriyovenöz şantların oluşmasına bağlı yüksek hızlar seçilir (62).

BT'de genellikle hipodensdir. Nekrotik alanlar ve nadiren hemoraji, kalsifikasyon içerebilir. Ender olarak HSK avasküler olabilir. 3 cm'den küçükse arteriyel fazda kontrastlanır. Büyük tümörler ise genellikle arteriyel ve portal fazda hipodens kalır (7). Geç fazda hızlı yıkanma nedeniyle hipodensdir. HSK'un büyük kısmının hipervasküler olması nedeniyle BT görüntülerde arteriyel fazda hızlı kontrast tutarken portal fazda kontrast yıkanması gösterir (63). Büyük boyutlu

tümörler ise heterojen veya mozaik kontrast tutulumu gösterir. Portal venöz fazda iyi differansiye HSK gibi daha az vasküler lezyonlar görüntülenebilir. Tümörün fibroz elemanlarında (kapsül, septa, psödokapsül) geç fazda kontrastlanma görülür. Kapsül portal-venöz fazda kontrastlanma gösterir ve geç fazda kontrast tutulumu artar. Psödokapsül 1,5-2cm.'den büyük lezyonlarda daha sık saptanır (120, 121, 122). Çok kesitli BT ile çok fazlı çalışmalarda HSK saptanmasındaki sensitivite %86'yı bulmaktadır (64).

Karaciğer malignitelerinin görüntülemesinde MR hem lezyon saptanmasında hem de karakterizasyonunda önemli bir yere sahiptir. MR görüntülemede HSK tanısında en önemli sekans, kontrast sonrası arteryel faz kesitlerdir. MR görüntüleme, sirotik nodüllerin tanınması ve karakterizasyonu yanısıra HSK'un tanısında BT ve US'e göre daha etkindir (70, 71). HSK'un MR görünümü değişkendir. T1A sekansda karaciğere göre hipo-, izo- veya hiperintens olabilir, genelde hipointensdir. İyi diferansiye olmuş HSK'lar ve displastik nodüller T1 sekansda yüksek sinyal gösterebilir. Sirotik karaciğerde konvansiyonel MR sekansları ile rejeneratif-displastik nodül ayrımı yapılabilmekte ve bu lezyonlarda T2 ağırlıklı görüntüde hiperintensite gelişmesi HSK tanısını kolaylaştırmaktadır (56). HSK olgularının %50'sinde izo-hiperintens görünüm belirlenmiştir (73). T2 sekansda HSK genellikle hiperintensdir. Hipointens bir nodül içerisinde hiperintensite "nodül içinde nodül" görünümü olup, displastik nodül içinden gelişen HSK'u gösterir (74). Ancak hemoraji, demir, bakır, glikojen veya yağ içeriği nedeniyle hiperintens alanlar içerebilir. Kontrastlanması BT'de olduğu gibidir (3). HSK hepatik arterden beslenir ve arteryel faz görüntülerde kontrastlanma gösterir. Bu özelliği sayesinde rejenerasyon nodülleri, displastik nodüller ve fibroziden ayrılır (75, 76). Geç dönem kesitlerde tümör etrafında fibröz kapsülün kontrast tutması özellikle büyük boyutlardaki HSK'ların bir özelliğidir. Portal sistemde tümör trombüsünün varlığı, tedavi yaklaşımını değiştirmesi nedeniyle araştırılmalıdır. MR ile HSK'un ekstrakapsüler invazyonu (ya kapsülden protrüzyon gösteren tümör nodülü olarak veya satellit nodül olarak), yağlı metamorfozu, portal venler (%25-40), hepatik venler ve vena kava inferiorunda (%16) invazyonu veya trombüsü değerlendirilebilir (117, 47, 123). Portal ve hepatik ven invazyonu HSK'u metastazlardan ayıran bir özelliktir. Portal ven içindeki trombüsün arteryel fazda

kontrast tutulumu göstermesi, tümör trombüsü tanısı koydurur (77). Tümör içinde kanama ve nekroz sık görülür.

HSK'ların çok az bir kısmı hipovasküler olup, bunlar en iyi portal venöz fazda görülürler. HSK nadiren kistik ve multiseptalı olabilir. Tanıda karaciğerde yüzey düzensizliği, rejenerasyon nodülleri, sol lob-kaudat lob hipertrofisi ve asit gibi sirotik bulguların bulunması diğer kitlelerden ayırımında önemlidir (67).

Arteriyel kontrast tutulumu gösteren ve daha sonra portal venöz fazda izlenmeyen küçük lezyonlar HSK ya da arteriyo-venöz şantla uyumlu olabilir (78). Takip incelemelerde kitlenin boyut değişikliğine bakılarak ayırıcı tanı yapılabilir (79). HSK'de lokal tedaviler sonrası görüntüleme hem BT hem MR kullanılmaktadır. Kontrastlı MR ile özellikle arteriyel faz görüntülerde kontrast tutan alanlar çoğunlukla canlı tümör dokusuna işaret eder ancak MR ile bazen canlı tümör ile granülasyon dokusu ayrımı yapılamayabilir (57).

HSK metastazları en sık akciğer, adrenal, lenf nodları ve kemikleredir. Ayrıca doğrudan komşu organ ve yapılara invazyon olabilir(90).

HSK'un bir varyantı olan fibrolamellar tip HSK, klasik HSK'dan klinik, patolojik ve prognostik olarak farklı özellikler gösterir (66, 67). Tipik olarak adolesan ve genç erişkinlerde normal alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri ile risk faktörü olmadan ortaya çıkar. Erkek-kadın oranı eşittir. AFP yüksekliği beklenmez. Prognoz HSK'dan daha iyidir. Sıklıkla soliter olup, boyutları 6-20 cm. arasında değişir. Makroskopik incelemede büyük ve %76 oranında santral skar içeren tümörlerdir (66). Nadiren kalsifikasyon ve yağ da içerebilir. Kısmi ya da tam kapsüllü olabilir. US'de ekojeniteleri değişkendir. Santral skar ve punktat kalsifikasyon sıklıktır. Bu özellikler HSK'da oldukça nadirdir. Kontrastlı BT ve MR'de fibrolamellar HSK heterojen kontrast tutulumu gösterir (3). MR'de T1A sekansda hipointens, T2A sekansda hiperintens görülür ve iyi sınırlı lezyonlardır. Ayırıcı tanısının santral skar nedeniyle FNH ile yapılması gerekir. MR'da T2 ağırlıklı görüntülerde FNH'nin skarı hiperintensdir, ancak fibrolamellar HSK'nin skarı daha dens ve bazen de kalsifik olduğundan ve vasküler komponent de içermediğinden T2 ve T1 serilerde hipointensdir (68, 69).

2.1.2.2 KOLANJİOSELLÜLER KARSİNOM (KSK)

Hepatoselüler karsinomdan sonra karaciğerin ikinci sıklıkta görülen primer malign tümörüdür (88). Ancak HSK'dan çok daha az sıklıktadır. 50-70 yaş arası siktir. Safra kanalı epitelinden kaynaklanır. Genellikle müsin oluşturan, iyi diferansiye, sklerozan adenokarsinomlardır (90). Fibröz stromanın baskın olduğu sıklıkla hipovasküler kitlelerdir (124). Yavaş büyürler. Erken bulgu verdiklerinden (sarılık) küçük boyutlarda iken tanı konur. Kronik biliyer obstrüksiyon/enfeksiyon (sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsak hastalığı, Caroli hastalığı, safra taşı gibi) predizpozan faktörlerdir. Klinik olarak temel bulgu dalgalanma gösteren, ağrısız, tıkanma sarılığıdır (88, 90). Kitle periferinde biliyer dilatasyon sık bulgudur. Kolanjiyelüler karsinom %8-13 arasında intrahepatik, %90 civarında ekstrahepatik lokalizasyonludur. Tümör genellikle büyük safra kanallarından köken alır. Lokalizasyonların sıklıkları; sağ-sol hepatik kanal (%8-13), sağ-sol hepatik kanal birleşimi (Klatskin) (%10-26), ana hepatik kanal (%14-27), proksimal koledok (%15-30), distal koledok (sistik kanal-ampulla arası) (%30-50 en sık) ve sistik kanaldır (%6). Tümörün büyüme sebeplerinin sıklık sırası ise obstrüktif tip (%70-85 (en sık)), stenotik tip (%10-25) ve polipoid papiller tiptir (%5-6). En sık görülen obstrüktif tipte kanal meme başı veya sıçan kuyruğu şeklinde sonlanır. Stenotik tipte düzensiz kenarlı, daralmış rijid lümen ve prestenotik dilatasyon görülür. Polipoid tip ise düzensiz sınırlı intraluminal dolma defekti şeklindedir. Kolanjiokarsinom biliyer kanal sistemini infiltre ederek obstrükte eder (117). Ekzofitik periduktal tümör kitlesi enderdir.

İnfiltran duktal tümörlerin BT ile saptanması güçtür. Fokal veya jeneralize biliyer dilatasyon, tümör obstrüksiyonunun noktasını gösterir (42). Obstrüksiyon noktasında kanalların içinde veya çevresinde kitle görülebilir (50). Tümörün kendisi izodens ve çok küçük olduğu için BT'de görmek zordur. Kontrastsız incelemede tümör, hepatik bifurkasyonda santral yerleşimli ise, bilobar kolanjektazi en önemli tanısal bulgudur. Tümörün kendisi görülebiliyorsa genellikle hipodensitir ve çevre dokuları infiltre etmiştir. Tümörlerin bolus kontrastlı dinamik BT ile saptanması, kesit kalınlığı 3-5 mm olsa bile zordur (125). Spiral BT'de, bolus kontrast enjeksiyonu ile erken görüntüleme, düşük dansiteli santral kitlenin biraz daha iyi gösterilmesini sağlar. Asıl önemli olan ise vasküler invazyonun gösterilmesidir (88).

KSK'ların %50'sinde geçici segmental veya lobar hepatik atenuasyon artışı görülebilir. Bu, tümörün portal ven invazyonuna sekonder artmış hepatik arteriyel perfüzyondan kaynaklanır (133).

Daha az sıklıkta görülen periferik intrahepatik kolanjiokarsinom multifokal veya soliter olabilir. HSK veya metastazlarla karışabilir (90). Fibroz stromadaki intertistel boşluklara kontrast difüzyonu nedeniyle KSK'lar geç fazda ortaya çıkabilir (130, 131). Bu nedenle bu tümörlerin gösterilmesinde geç dönem BT incelemenin daha değerli olduğu bildirilmektedir (88, 47, 126). Kontrastsız BT'de hipodens görülebilir; arteriyel ve portal fazda inkomplet rim kontrastlanma gösterebilir (127, 128, 129). Nadiren arteriyel fazda belirgin kontrastlanma gösterir (129).

MR'de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olup, kontrastlanma paterni BT'deki ile benzerdir. Santral tip kolanjiokarsinomlarda en sık görülen MR bulgusu intrahepatik biliyer dilatasyondur. Tümör en iyi kontrast sonrası T1 sekansda özellikle geç fazda alınan kesitlerde görülür. Bunun nedeni tümörde bulunan fibröz stromanın geç dönemde kontrast tutulumu göstermesidir. Damar invazyonu ve adenopati varlığı operasyon şansını ortadan kaldırdığından dikkatle araştırma yapmak gerekir (5).

Tümör genellikle komşu yapıları invaze ettiği için total rezeksiyonu çoğu kez imkansızdır. Parsiyel rezeksiyon ve/veya perkütan drenaj uygulanır (43). Prognozu kötüdür (88).

2.1.2.3 METASTATİK TÜMÖRLER:

Karaciğerin en sık görülen malign tümörü metastazlardır. Metastazlar karaciğerin primer tümörlerine göre 20 kat daha sıktır (88). Karaciğer, lenf nodlarından sonra metastatik lezyonların en sık görüldüğü organdır (46). Tüm kanserlerin 1/3'ünde karaciğer metastazları görülür (89). Karaciğer metastazlarının sayısı, büyüklükleri, karaciğer içindeki lokalizasyonu primer tümörün hem prognozunu hem de seçilecek tedavi yöntemini belirlemede çok önemlidir. Karaciğer metastazları hemen tüm primer malignensilerden orijin alabilir. Karaciğere en sık metastaz yapan tümörler kolon, meme, akciğer, pankreas kanserleri, malign melanom ve sarkomlardır. Daha az sıklıkta tiroid, özefagus karsinomları ve pelvik tümörler sayılabilir (46, 88, 90, 17).

Çoğunlukla metastazlar iyi sınırlı, fokal lezyonlardır. Soliter, multipl veya diffüz olabilirler (90). Kolorektal karsinom metastazları soliter de olabilir. Diffüz metastaz yapan tümörler meme, akciğer ve malign melanomlardır. Lenfomalarda da diffüz tutulum sık görülür (80).

US'de metastazlar değişken eko yapısında, kalsifiye, kistik veya diffüz şekillerde görülebilirler. Metastazın orijini belirlemede görüntüleme bulguları spesifik değildir. Metastazların büyük çoğunluğu hipoekoiktir. Hedef görünümü nonspesifik olup bronş ve kolorektal tümörlerde daha sıklıkla izlenmektedir (44). Hipoekoik ince bir halo ile çevrelenmiş keskin kenarlı hipoekoik lezyonlar tipik metastaz görünümüdür. İnce halo çoğunlukla metastazlarda görülmekle birlikte primer karaciğer tümörlerinde de görülebilir. Nadiren benign lezyonlarda görüldüğü de bildirilmiştir. Hipoekoik lezyonlar genellikle hipovaskülerdir. Ekojenik metastazlar genellikle gastrointestinal ve genitouriner sistem orjinlidir ve çoğunlukla hipervaskülerdir. Renal hücreli karsinom, karsinoid, koriyokarsinom, adacık hücreli tümör ve müsinöz karsinomların metastazları genellikle hiperekoiktir. Vasküler tümörler de hiperekoik metastaz yaparlar (80).

Kalsifiye metastazlar yüksek ekojeniteleri ve akustik gölgelenme oluşturmalarıyla tanımlanırlar. Kalsifikasyon gösteren metastazlar en sık kolon müsinöz karsinomu, ovaryan papiller seröz kistadenokarsinom, tiroid medüller karsinomu, pankreas tümörleri, leiomyosarkom, renal hücreli tümör, gastrik adenokarsinomlar, nöroblastom, osteojenik sarkom, kondrosarkom ve teratokarsinom metastazlarıdır (81, 46, 90). Kistik metastazlar sık görülmezler. Benign karaciğer kistlerinden ayırımı bazen çok zorlaşır. Pankreasın kistadenokarsinomu, ovarian karsinomlar ve kolonun müsinöz karsinomu gibi tümörlerin metastazları da kistik olabilir (46). Ayrıca akciğer karsinomu, melanom veya karsinoid tümör metastazları kistik veya nekrotik olabilir. Bu metastatik odaklar içerisinde sıvı seviyelenmeleri olabilir. Sıklıkla sarkom metastazlarında görülen yaygın santral nekroz da kistik metastaz görünümünü taklit edebilir (80).

Metastazların BT görüntüleri değişkendir ve tümörün boyutu, vaskülaritesi, nekroz derecesi ve kontrast infüzyonuna bağlıdır (90, 47). Metastazlar portal venöz fazda vaskülarizasyonlarına göre hipodens, izodens veya hiperdens görülebilir. Genel olarak metastazların BT görüntüleri üç tipte sınıflandırılabilir (47);

1. Homojen hiperdens
2. Homojen hipodens
3. Hipodens ve periferik halka şeklinde boyanma (“rim enhancement”)

‘Homojen hiperdens’ metastazlar enderdir ve sıklıkla hipervaskülerdirler. Bu tümörlerin primeri de genellikle hipervaskülerdir. Bunlardan bazıları adacık hücreli tümör, karsinoid, renal hücreli tümör, feokromositoma ve malign melanomdur (90, 47, 91). Bu lezyonların bazıları, bolus şeklinde kontrast madde infüzyonunu takiben normal karaciğerin boyanmasından sonra izodens hale gelip gözden kaçabilirler (47, 91, 92). Bu nedenle kontrastsız ve kontrastlı incelemelerin birlikte yapılması gerekir.

“Homojen hipodens” ve “halka” şeklinde periferik boyanma gösteren homojen hipodens metastazlar en sık görülen tipleridir (90, 91, 17). Kolon, akciğer, meme ve pankreas için karakteristiktir (47). Hipodens görünüm hipovaskülarite, kanama veya nekroz alanlarını temsil eder. Akciğer kanseri, leiomyosarkom, karsinoid tümörler, over ve kolonun müsinöz karsinomları nekrotik yapıdadır. Hipervasküler tümörler erken arteryel fazda kontrastlanırlar ve 1-2 dakika içinde yoğunluğunu kaybederek izodens olurlar.

Periferik boyanma, vaskülarize canlı tümör dokusunu gösterir (93). Tümör periferindeki vaskülarize canlı doku, kenar boyanması yerine çepeçevre izodens sınır da gösterebilir. Bu durumda tümörün kesin boyutu sağlıklı olarak saptanmayabilir. Bunun önlenmesinde dinamik inceleme tekniği, dinamik olmayan incelemeye göre daha üstündür. Kenar boyanması gösteren tümörlerin merkezinin geç dönemde boyanma göstermesi, kontrastın hem canlı, hem de nekrotik tümör alanlarına difüzyonu sonucu oluşur. İnfüzyon şeklinde kontrast uygulaması veya kontrast enjeksiyonundan 5-15 dk sonra (örn. toraks incelemesini takiben) yapılan hepatik BT incelemenin sensitivitesinin düşük olması bu nedene bağlıdır (47, 91). Kenar boyanmasının gösterilmesi ayrıca; vaskülarite derecesine, kontrast madde hacmi ve uygulama hızı ile inceleme zamanına bağlıdır (93). Tümör damarlanması hepatik arterden olacağı için kontrastın hepatik arterden enjeksiyonu ile veya arteryel faz incelemede ortaya çıkar.

Kontrastsız incelemede, hepatosteatoz yoksa veya metastazlar kalsifiye ya da hemorajik değilse, tüm metastazlar genelde hipodens olarak görülmektedir.

Karaciğerde yaygın yağlanma mevcutsa yüksek dansiteli solid kitle şeklinde de görülebilir.

Aynı hücre tipinin (örn. kolon) multipl metastazları farklı boyanma karakteristikleri gösterebileceği gibi farklı hücre tiplerinin metastazları (kolon, akciğer veya meme gibi) aynı BT görünümleri verebilir (47). Metastazların geniş BT görünüm spektrumları arasında en sık görüleni iyi sınırlı, düşük dansiteli solid kitle şeklinde olanıdır (46, 88, 91).

MR görüntülemesinde metastazların çoğu T1 sekansda hipointens, T2 sekansda hiperintens görülürler. Özellikle 15 mm'den küçük olan lezyonların hemanjiom ya da kist gibi benign bir lezyon olma olasılığı yüksektir. Bilinen kanseri olan 209 hastada 15 mm'den küçük karaciğer lezyonlarının %51'inin benign olduğu gösterilmiştir (82). Vasküler tümörlerin (koriokarsinom, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomları, pankreas adacık hücreli tümörler ve karsinoid tümör gibi) metastazları T2 sekansda belirgin hiperintens olabilirler (83). Bu özellikleri nedeniyle hemanjiom ile çok sık karışırlar. Ancak ağır T2 sekansda metastazlarda sinyal kaybı görülebilmektedir (21). Dinamik kontrastlı MR hipervasküler malignitesi olan hastalarda lezyon tespiti ve karakterizasyonunda oldukça önemlidir (84). Hipervasküler metastazlar arteriyel fazda homojen veya periferik halka tarzında kontrast tutulumu gösterirler. Ayrıca geç fazda da genelde periferik yıkanma izlenir (85). Hipervasküler metastazlar, hemanjiom ve FNH gibi benign lezyonlardan farklı olarak portal venöz fazda hipointens hale gelirler. Bazı metastazların histolojik tiplerine göre kontrastlanma paternleri değişebilir. Metastatik lezyonlarda kanama oluşabilir. Bu lezyonlar T1 sekansda ve T2 sekansda hiperintens ve bazen de kanama evrelerine göre heterojen sinyal özelliğinde görülebilirler. Malign melanom metastazları T1 ve T2 sekansda melaninin paramanyetik özelliğine bağlı olarak hiperintens ve bazen heterojen intensitede görülür (86). Pankreasın makrokistik kistadenokarsinomu gibi müsin üreten tümörlerin metastazları yüksek protein içerikleri nedeniyle T1 sekansda hiperintens görülebilirler (87). Metastazlarda periferik yıkanma, homojen kalın halka tarzında boyanma, iç kenarında düzensiz boyanma veya diffüz boyanma ya da erken yoğun periferik halka tarzında boyanma paternleri görülebilmektedir (84, 5). T2 sekanslar kontrastsız T1 sekanslara göre daha çok bilgi vermektedir. Amorf kitleler, "hedef" lezyonlar, hiperintens halo ve

“yanan ampül” görünümüleri metastazlarda görülebilen özelliklerdir. Amorf, hedef ve halo metastazlar için spesifiktir. “Yanan ampül” en sık hemanjiomlarda görülmekle birlikte malign hipervasküler tümörlerde nadiren görülebilmektedir (80). Kolorektal kanserlerde metastaz portal ven yolu ile olurken diğer metastazlar hepatic arter yolu ile olmaktadır (46, 88, 47, 42).

2.2 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

2.2.1 TARİHÇE

Daha sonraları manyetik rezonans görüntüleme (MR) olarak adlandırılan nükleer manyetik rezonansın (NMR) potansiyeli Walter Gerloch ve Otto Stern'in 1924 yılındaki yayınından beri bilinmektedir. Gerloch ve Stern bu yayında, inhomojen manyetik alanda moleküler ışın sapma ile gümüş atomlarının manyetik momentinin kuantum özelliğini tariflemişlerdir (94, 95). 1952 yılında Bloch ve Purcell, periodik sistemdeki belli çekirdeklerin manyetik özelliklerini temel alan, 1946 yılındaki bağımsız fizikokimyasal çalışmalarıyla birlikte fizik dalında Nobel ödülü almışlardır. Bu çalışma bir manyetik alan içerisindeki çekirdeğin enerjisiyi absorbe ettiği ve normal konumuna geldiğinde bu enerjisi tekrar yaydığını açıklamıştır. Manyetik alanın gücü “Larmor” eşitliğine göre radyofrekansa eşleşmektedir. Bu ise nükleer manyetik rezonansdır (96,97). Bu gelişmelere rağmen NMR sinyalinin kesin temeli, bütün deneyler tek boyutlu olduğu ve bu nedenle uzaysal bilgiye sahip olmadığı için tespit edilememiştir. 1973 yılında, hem Paul Lauterbur hem Peter Mansfield bağımsız olarak lokal manyetik alan gradyanları adıyla NMR sinyallerinin uzaysal lokalizasyonu için bir metod yayınlamışlardır. Onların buluşları modern MR görüntülemenin temellerini oluşturmuştur (94, 98, 99), ve bu tarihte, ilk kez görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (102). 2003 yılında, Paul Lauterbur ve Peter Mansfield manyetik rezonans görüntülemenin temellerindeki öncü çalışmaları ile tıp dalında Nobel ödülü almışlardır (94).

Bugün günlük pratikte MR görüntüleme hepatobiliyer sistemin birçok çeşitli patolojilerinde hastalara rutin uygulanmaktadır. MR görüntüleme, farklı T1 ve T2 ağırlıklarına dayanan birçok görüntüleme sekansı aracılığıyla intrinsik doku özelliklerinin yeterli karakterizasyonunu sağlayan çok yönlü görüntüleme

modalitesine dönüşmüştür. Ayrıca dinamik yolla, IV kontrast uygulamasından sonra fokal veya diffüz hastalık süreçlerinin karakterizasyonuna olanak sağlayan multipl vasküler fazlar görüntülenebilir (100).

Dinamik kontrastlı multifazik sekanslar, arteryal kontrastlanma miktarı, kontrastın lezyon içerisindeki dağılımı, yıkanma karakteristiği, lezyonun içerisindeki veya çevresindeki fibrotik komponentin kontrastlanmasını içeren, lezyonun kontrastlanma paternini gösterir. Bu sekansların bileşimi çoğu vakada yeterli tanıyla sonuçlanır. Perkutan iğne biyopsisi gibi invaziv tanı stratejilerine olan ihtiyacı azaltır (101).

2.2.2 MR FİZİK PRENSİPLERİ

Manyetik rezonans görüntüleme, yumuşak doku çözümü gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniği olup manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin toplanarak görüntüye dönüştürülmesini temel almaktadır. Atom çekirdeği proton ve nötron adı verilen nükleonlardan oluşur. Nükleonlar kendi eksenleri etrafında spin hareketi adı verilen dönüş yapar ve doğal bir manyetik alan oluştururlar. Küçük miktarda kabul edebileceğimiz protonlar dış manyetik alan içinde kuzey ve güney kutupları ile dış manyetik alana paralel veya ona zıt şekilde konum alırlar. Nükleonlar çift sayıda ise birbirlerinin spin hareketini ortadan kaldırırken; tek sayıda ise net bir manyetik dipol hareketi oluştururlar. MR’de rezonans etkisinin oluşturulmasında altta yatan temel kavram budur. MR’de tek bir protondan oluşan çekirdek yapısı ile en güçlü manyetik dipol hareketine sahip olan ve biyolojik dokularda yaygın olarak bulunan hidrojen atomu (H+) tercih edilmektedir. Protonlar manyetik alanda paralel ve antiparalel dizilirken içine yerleştirildikleri manyetik alanın gücü ile orantılı olarak değişen salınım (presesyon) hareketi gösterirler. Salınım hareketinin frekansı Larmor denklemi ile belirtilmiştir.

$$W = \gamma \cdot B_0$$

W: salınım frekansı (MHz/sn)

γ : gyromanyetik katsayı (MHz/ Tesla)

B₀: manyetik alan gücü (Tesla)

Manyetik alan içinde protonların paralel dizilimi, antiparalel dizilime göre daha az enerji gerektirmektedir. Bu nedenle paralel dizilen proton sayısı antiparalel dizilenlere göre biraz daha fazladır. Böylece net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur. Buna longitudinal manyetizasyon denir (103). Ancak bu vektör ana manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alamayız. Sinyal alabilmek için longitudinal manyetizasyonun 90° radyofrekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. Oluşan yeni duruma transvers manyetizasyon denir. RF pulsu kesildiğinde ise protonlar eski durumlarına dönerken aldıkları enerjiyi geri verirler. Bu da alıcı sarmalda elektrik akımına neden olur. Transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artar. Bu değişim “free induction decay” (FID, serbest indüksiyon kaybı) olarak adlandırılmaktadır. 90° RF pulsu verilmesi sonrasında longitudinal manyetizasyonun %63’ünün yeniden kazanılması için gereken süreye T1 relaksasyon süresi adı verilir. RF pulsu kesildikten sonra longitudinal manyetizasyona eşit olan transvers manyetizasyon azalmaya başlar. Transvers manyetizasyonun başlangıç değerinin %37’si seviyesine inmesine kadar geçen süre ise T2 relaksasyon süresi olarak adlandırılır. T1 relaksasyon zamanı ana manyetik alanın gücüne ve dokuların özelliklerine göre değişir. T2 süresi dış manyetik alan gücünden bağımsız olup iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir (103).

MR’de veri toplama ve görüntü oluşturulmasında Fourier Transformasyonu (FT) kullanılır. RF sargıları ile kesit alınacak vücut düzlemine Larmor frekansı eşitliğinde bir RF pulsu gönderilir ve sadece istenilen kesit alanındaki protonlar uyarılır. Uyarı kesildikten sonra ilgili kesitteki protonların rezonanslarının oluşturduğu sinyaller algılayıcı sargılar tarafından toplanır. Bu sinyaller frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek FT adı verilen yöntemle bir dizi bilgisayar işlemi sonrasında görüntüye çevrilir. Toplanan sinyallerin uzaysal frekanslarına göre kodlanarak yerleştirildiği yer K- alanı olarak adlandırılmaktadır. K- alanında, y ekseninde faz kodlama, x ekseninde frekans kodlama gradientlerinden alınan sinyallerin frekanslarına göre yerleri belirlenir. Düşük frekanslı sinyaller merkezde toplanır ve kontrast rezolüsyonundan sorumludurlar. Yüksek frekanslı sinyaller ise çevrede toplanır ve geometrik rezolüsyondan sorumludurlar. K- alanı ne kadar büyük olursa görüntünün uzaysal rezolüsyonu o kadar artacaktır (102).

Half-Fourier transformasyonu dataların yarısından fazlasının toplanarak K alanının yarısının doldurulduğu, gerisinin bilgisayar tarafından tamamlanarak görüntünün oluşturulduğu bir görüntüleme tekniğidir. Tetkik süresi kısadır ancak sinyal/gürültü oranı azaldığı için kontrast rezolüsyonu ve geometrik rezolüsyon olumsuz etkilenir.

2.2.3 KARACİĞER MR GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ VE İNCELEME SEKANSLARI

Karaciğer lezyonlarının ve hemodinamisinin non-invaziv değerlendirilmesi amacıyla çeşitli görüntüleme metodları önerilmiştir (164). Doppler US ya da kontrastlı US bu amaçla kullanılabilir (166, 167, 168). Ancak US uygulayıcıya bağımlı bir işlem olduğundan aynı görüntünün tekrar elde edilmesi güçtür ve sensitivitesi düşüktür (169). BT'de kontrastlanma paternlerinin ölçümü amacıyla önerilmiştir (170). Modern çok sıralı çok dedektörlü BT'lerin piyasaya sürülmesiyle daha kuvvetli veriler elde ediliyor ve çeşitli rötuş olanakları sağlanıyor olsa da, bunların halen kanıtlanmış kullanım alanı yoktur (171).

Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde MR kullanımı artarak sürmektedir. MR'ın eşsiz kabiliyetlerinden biri, dinamik multifazik gadolinium kontrastı ile kombine edildiğinde, intrinsik doku komponentlerini tespit edebilmesidir. Bu da MR'ı, fokal karaciğer lezyonlarının tespiti ve tiplendirilmesinde hastayı radyasyona maruz bırakmayan üstün bir teknik kılar (169). Ayrıca gelecekte, karaciğerin difüzyon ağırlıklı görüntülenmesi, MR elastografi ve perfüzyon görüntüleme gibi tekniklerin kombinasyonu ile karaciğer fonksiyonlarının, morfolojik ve metabolik özelliklerinin daha detaylı değerlendirilmesi mümkün olabilir (172).

2.2.3.1 KARACİĞER MR TEKNİĞİ GENEL BİLGİLER

Hareket artefaktları karaciğer MR işlemini güçleştiren önemli bir kısıtlamadır. Yüksek nitelikli MR inceleme için iki strateji belirlenmiştir. Bunlar hareket artefaktlarının baskılanması ve inceleme süresinin kısaltılmasıdır. Hareket artefaktından kaçınmak için solunum tetiklemeli sekanslar oluşturulmuştur. Görüntüler solunumun ekspiryum fazına odaklanır; ancak solunum yetmezliği olan

hastalarda düzensiz solunum nedeni ile inceleme süresi uzar. Yağ baskılama, hareket artefaktlarını azaltmada kullanılan diğer bir yöntemdir. Özellikle abdominal duvar hareketinden kaynaklanan abdominal organlar üzerinde meydana gelen konsantrik hiperintens çizilenmeleri elimine eder. Sinyal gürültü oranının artımı için hızlı imajlarda yağ baskılama gerekir. Nefes tutmalı tekniklerde ise görüntüler maksimum inspirasyon süresinde elde edilir. Hastalara nefes verme esnasında hiperventilasyon yapmaması söylenir. Nefes tutmalı hızlı görüntüleme, solunum artefaktlarını ve bulanıklaşmayı ortadan kaldırarak inceleme zamanını kısaltır.

Son yıllarda gelişmiş olan paralel MR inceleme tekniği [SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI (Philips)] her tip görüntüleme sekansını hızlandırır. Siemens firması IPAT (Integrated Parallel Acquisition Techniques), General Electric firması ASSET (Array Spatial Sensitivity Encoding Technique) adı verilen paralel inceleme tekniklerini kullanmaktadır (115, 116).

Karaciğer manyetik rezonans incelemesi ilk olarak standart T1 ve T2 ağırlıklı spin eko teknikleri ile gerçekleştirilmiştir. Ancak bu tekniklerin uzun sürmesi nedeniyle kardiyak pulsasyon ve barsak peristaltizmi istenmeyen etkiler oluşturmuştur. Bu nedenle solunumsal tetikleme gibi ek destekleyici metotlar kullanılmış ancak bunlar da tetkik süresini oldukça arttırmıştır (104). Son dönemde kullanılan MR sekansları oldukça kısa sekanslar olup bir nefes tutma süresinde tamamlanabilmektedir (SGE ve HASTE gibi) (105,106).

Son yıllarda MR görüntüleme karaciğer protokolü tipik olarak 2B veya 3B kontrastsız T1 sekanslar (in-out faz görüntüleme (kimyasal shift), yağ baskılı, kontrastsız T2 sekanslar (single shot echo train spin eko –yağ baskılı/yağ baskısız, TSE–yağ baskılı/yağ baskısız, True-FISP) ve dinamik multifazik gadolinyum kontrastlı görüntüler içerir. Uyum sorunu olan hastalarda (nefes tutma problemi olan pediatrik yaş grubu, sedatize edilmiş veya ajite hastalar) protokol kontrastsız T1 sekanslar (MP-RAGE ya da Turbo-FLASH), kontrastsız T2 sekanslar (single shot echo train spin echo-yağ baskılı/yağ baskısız) ve kontrastlı T1A sekanslar (Gd kontrastlı MP-RAGE ya da Turbo FLASH) olarak uygulanabilir. İlâveten safra yollarının görüntülenmesi için ağır T2 sekanslar eklenebilir (MRCP) (101). Bu yeni sekanslar farklı firmalar tarafından farklı isimlendirilmişlerdir (107) (Tablo 1).

Tablo1. Sık kullanılan MR sekansları ve kısaltmaları

Sekans	Philips	GE	Siemens
Fast Spin-Echo	TSE	FSE	TSE
Single Shot Fast Spin-Echo	SSh TSE	SSFSE/RARE	HASTE/RARE
Snapshot/Ultrafast Gradient Echo	TFE	Rapid SPGR	Turbo Flash
		FIRM	MP RAGE
3D Turbo Field Echo with fat suppression	THRIVE	FAME/LAVA	VIBE
Fast Field Echo	FFE	SPGR	FLASH
		FSPGR	FISP
		GRASSE	GRE
		GRE	

Single shot spin eko teknikleri ile yaklaşık 1 saniyede solunum ve hareketten etkilenmeden tek bir kesit alınabilmektedir. T1 ağırlıklı iki ve üç boyutlu görüntülerde ise birçok kesit tek bir nefes tutma süresinde yüksek çözünürlüklü olarak elde edilebilmektedir. Bu özellik, öncesinde presaturasyon veya inversiyon pulsu uygulanan ve K-alanının merkezini çok hızlı dolduran TFE, Turbo FLASH ve FIRM gibi teknikler ile sağlanmıştır (108, 109).

2.2.3.2. SEKANSLAR

Spin eko ve gradient eko sekansı olmak üzere iki esas MR puls sekansı vardır. Diğer tüm MR sekansları farklı parametreler eklenmiş olan bu sekansların varyasyonlarıdır. Rutin olarak karaciğer hastalıklarının araştırılmasında T1 ve T2 sekanslar kullanılır. Karaciğer batının hareketli bölgesinde bulunduğu uzun sürede elde edilen spin eko yerine gradient eko sekanslar tercih edilir. Kontrastsız T1 sekanslarda fibröz dokunun arttığı lezyonlar düşük dansiteli izlenirken, subakut kanama, konsantre protein ve yağ yüksek sinyalli olarak izlenir. Kist, hemanjiom, yüksek sıvı içeriğine sahip diğer lezyonlar hipointens olarak izlenir. T2 sekanslarda ise fokal hepatik lezyonlar genellikle karaciğer parankimine göre hiperintens olarak izlenirler (117).

Spin Eko Sekansı (SE)

SE sekansta 90° radyofrekans (RF) pulsarı ile net manyetik vektör transvers plana yatırılır. Dönen protonların hızla defaze olmasından dolayı transvers manyetizasyon hızla azalır. "Time to echo" (TE) değerinin yarısında 180° RF pulsı gönderilerek protonların yeniden refaze olması sağlanır. Total TE zamanında dönen protonlar tekrar aynı faza girer bu noktada eko oluşur ve okunur. SE sekansta 90° RF pulsarı arasında zaman aralığı "time to repetition" (TR), 90° RF pulsundan en güçlü eko sinyali elde edilen kadar geçen süre TE olarak adlandırılır. TR (<750 ms) ve TE (<40 ms) zamanının kısa olması T1 sekansını, uzun TR (>1500 ms), kısa TE proton dansite ağırlığını, uzun TR ve uzun TE T2 (>75 ms) sekansını belirler (17).

Gradyent Eko Sekansı (GRE)

GRE sekansta net manyetizasyon vektörü 90° RF pulsı yerine parsiyel sapma açıları (flip angle=FA) ile transvers plana yatırılır. 180° RF pulsı yerine gradyent çeviriciler kullanılır. Gradyentler RF pulsı uygulamasından önce protonları defaze, sonrada refaze etmek için kullanılır. Refaz sonucu sinyal oluşur (47). Bu çeviriciler sayesinde lokal magnetik alan gücü gradientin uygulandığı yönde artar veya azalır. Protonlar hızla defaze olurken bu gradyentin süre ve güç bakımından eşiti olan ters yönde bir gradyent uygulanırsa defaze protonlar refaze olarak sinyal üretirler ki buna gradyent eko sinyali denir. GRE sekansı dokular arasındaki manyetik alan inhomojenitelerine duyarlıdır. GRE sekansında doku kontrastını belirleyen en önemli değişken sapma açısıdır. Sapma açısı 45° den büyük ve TE değeri 15 ms'den kısa tutulursa T1 görüntüler elde edilir. Sapma açısı 30° den küçük tutulup, TE değeri kısa tutulursa görüntüler proton ağırlıklı, uzun tutulursa GRE T2 (T2*) ağırlıklı olur (17).

T1 Ağırlıklı Sekanslar

Konvansiyonel T1 ağırlıklı görüntülerde TR ve TE değerleri kısa tutulur. Böylece T1 relaksasyonu hızlı olan dokular maksimum longitudinal manyetizasyona ulaşacakları için anatomik detay da fazla olacaktır. Yağ dokuları ve subakut kanama hiperintens iken sıvılar hipointens görülür.

Spoiled Gradient Eko (sGRE) Sekansları

sGRE sekansta “spoiler” (bozucu) RF pulsu kullanılarak her ekodan sonra kalan transvers manyetizasyonu ortadan kaldırarak T1 ve proton ağırlıklı görüntüler oluşturmada kullanılır. Nefes tutmalı sGRE karaciğerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan T1 sekanstır. Tipik parametreler TR 150 ms, TE 4 ms (1,5 Tesla), sapma açısı (FA) 80°, matris 128-171x256 (faz kodlama-frekans kodlama), inceleme süresi 14-22 saniyedir. TR'nin yeterince uzun olması ise yeterli miktarda kesit alınmasına ve iyi sinyal gürültü oranı (SNR) sağlanmasına yol açar. Kısa TE olması T1 ağırlığının güçlü olmasını sağlar, manyetik duyarlılık artefaktını en aza indirger, birçok kesit elde edilmesini sağlar. FA 80° olması iyi T1 ağırlığı sağlayıp, az radyofrekans gücü depolanmasına ve doku saturasyonuna yol açar (46). sGRE sekanslar özellikle kontrastlı MR incelemede ve kardiyak incelemede kullanılır (118). Fast Low Angle Shot (FLASH-Siemens, T1 FFE-Philips) görüntüleme spoiled GRE sekansıdır. Bu yöntemde düşük açılı RF pulsları uygulanarak transvers manyetizasyon oluşturulur. Daha sonra frekans kodlama gradiyenti çalıştırılarak eko elde edilir. Oluşan görüntüler T1 ağırlıklıdır (119).

Faz dizilimli çok kanallı koillerin kullanılmasıyla birlikte bu sekanslar uzun zaman alan spin eko T1 ağırlıklı görüntülerin yerini almıştır. 1.5 Tesla cihazlarda TR süresi rölatif daha uzun (yaklaşık 150 msn) ve TE süresi kısa (4,2-4,5) tutularak sinyal-gürültü oranı ve bir nefes tutmada alınabilecek kesit sayısı arttırılmaktadır. T1 ağırlıklı sinyali arttırmak için flip açısı değeri 70-90 arasında tutulur. Aslen, T1 GE sekanslar yüksek protein, fibrozis ve yağlı komponent hakkında bilgiyi içeren dokuların karakterizasyonu amacıyla kullanılır (101).

Refokused Gradyent Eko:

Bu grup “steady state” sekans olarak da bilinir ve sıklıkla T2* ağırlıklı görüntüler elde etmede kullanılır. T2* ağırlığı TR, TE ve FA'a bağlı olarak oluşur. Uzun TR ve düşük FA'da transvers manyetizasyon hızla azalır. Kısa TE kullanılırsa görüntü kontrastı ara intensitede olur. T2 görüntüler elde etmek için kısa TR ve yüksek FA kullanılır.

Aynı Faz (In Phase) ve Ters Faz (Out of Phase) SGE Sekansları:

Tek bir nefes tutmada dual eko tekniği ile elde edilen aynı ve ters faz görüntüleme ile karaciğerdeki düşük dereceli intraselüler yağ birikimi saptanabilmektedir. Bu görüntüleme özellikle aynı voksel içinde yağ ve su protonlarının bulunduğu hastalıklar için önemlidir. İçinde yağ birikimi olan hepatositler ters faz görüntülerde, aynı faz görüntülere göre sinyal düşüşü gösterirler. Fakat subkütan yağ dokusu veya intraabdominal adipositler içinde çok az serbest su bulunduğu için bu hücrelerde ters faz etkisi oluşmaz (110). Dual eko görüntülemenin bir başka kullanımını da demirin oluşturduğu paramanyetik etkinin saptanmasıdır (111). Demir depo hastalıklarında, karaciğer parenkim sinyali uzun eko zamanının kullanıldığı aynı faz görüntülerde T2* etkisinden dolayı düşer (110). Demir birikimi yanı sıra metal veya havaya bağlı duyarlılık artefaktları da uzun eko zamanlı görüntülerde sinyal kaybı oluşturur. Bu durum yağlanmanın aksine ters faz ağırlıklı SGE sekansta sinyal artışı şeklinde karşımıza çıkar.

Yağ Baskılı SGE Sekansları

Yağ kısa T1 zamanına sahip olmasından dolayı, T1 sekanslarda yüksek sinyal intensitesine sahiptir. Farklı metodlarla yağ saturasyonu sağlanabilir. Kontrast uygulaması öncesinde yağ baskılı gradient eko görüntüler pankreas değerlendirmesi ve subakut kanamanın saptanması için önemlidir (112). Standart gradient eko sekanslarından önce su molekülerine göre daha yavaş salınım yapan yağ moleküllerine uygun bir RF pulsu gönderilir. Yağ baskılama ile kontrastlı görüntülerde kan damarları, intraabdominal yağ ve hastalıklı dokular arasındaki kontrast artırılır. Yağ baskılı T2 sekanslar karaciğer nodüllerinin tespitinde önemlidir. Çünkü nodüllerin çoğu çevre hepatik stroma ile kıyaslandığında yüksek sinyal intensitesi gösterir (101).

SPIR (Selective Presaturation Inversion Recovery)

Bu yöntemde RF pulsu herhangi bir sekansa başlanmadan önce uygulanıp, bunu takiben bozucu gradiyent uygulanarak yağ için net manyetizasyon vektörü kaydırılır. Bunu takiben yağdan transvers manyetizasyon elde edilemez. Bu metod

sıklıkla yağdan kaynaklanan sinyali baskılamak için kontrastlı T1 sekanlarda kullanılır (47).

STIR (Short Time Inversion Recovery)

Bu metotta ise yağdan kaynaklanan sinyali baskılamak için 90° RF pulsu öncesi “inversion recovery” pulsu kullanılır. Bu sekansta 90° RF pulsu yağ protonlarının longitudinal manyetizasyonlarının sıfır olduğu anda (null point) uygulanır. Bu noktada yağa ait longitudinal magnetizasyon bulunmayacağı için transvers manyetizasyon oluşturulamaz ve yağ dokusundan sinyal elde edilmez. “Null point” dokuların T1 süresine bağlı olup, T1 süresinin 0,69’una eşittir. Yağ için bu değer 140-180 ms olup inversiyon süresi bu düzeylerde seçilir (17). Ayrıca T1 relaksasyon süresi yağ gibi kısa olan kan ve Gd gibi maddelerin de baskılanmasına neden olur.

Üç Boyutlu SGE Sekansları

Üç boyutlu SGE MR anjiyografi için yaygın olarak kullanılırken flip açısının 12-15°’ye düşürülmesi ile kontrast rezolüsyon artmış ve batin uygulamalarında yumuşak doku değerlendirilmesinde kullanım alanı bulmuştur (107). Çekilen bölgenin volümetrik veri seti oluşturularak bu veri daha ince kesitlere ayrılabilir ve postprocessing işlemi uygulanabilir. Yüksek gradientli cihazlarda çok kısa TR ve TE değerleri kullanılarak tek bir nefes tutma süresinde fazla sayıda ince kesit yağ baskılı görüntüler elde edilebilmektedir. Bu sekansın önemli bir dezavantajı ise sinyal gürültü oranında azalmadır. Bu da kontrast kullanımı ile düzeltilebilir (113).

Harekete Duyarsız (“Motion insensitive”) SGE Sekansları

İki ve üç boyutlu gradient eko sekanslar harekete duyarlı oldukları için hastalarla uygun kooperasyon ve düzgün nefes tutma gerektirmektedir. Uyumsuz hastalar için SGE teknikler minimum TR zamanı kullanılarak single-shot tekniği şeklinde modifiye edilmiştir. Bunlar MP-RAGE (Rapid acquisition gradient echo) ve Turbo FLASH (Turbo-fast low angle shot) sekanslarından oluşmaktadır (107). Bu tekniklerde transvers manyetizasyonu suprese eden inversiyon pulsu verilmesi sonrasında kısa TR (yaklaşık 1,5 sn) süresi ile tek kesit görüntü alınır. Ancak bu

teknikğin önemli dezavantajları yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilememesi ve “slice-by-slice” tekniği nedeniyle karaciğere yönelik özellikle arteriyel faz dinamik kontrastlı uygulamalarda toplam sürenin artması sonucu kullanılamamasıdır (113).

Kontrastlı SGE Sekanslar

Kontrast madde verilmesi sonrasında multifaz gradient eko sekanslar rutin batın değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Santral K-alanı yaklaşık 4-5 sn. içinde doldurularak oldukça hızlı veri seti oluşturulmaktadır. Böylece tek bir vasküler fazın (hepatik arteriyel dominant faz gibi) homojen olarak tüm karaciğer dokusu boyunca yakalanması da mümkün olmaktadır (107).

T2 Ağırlıklı Sekanslar

T2 ağırlıklı sekanslar diffüz karaciğer hastalıklarının karakterizasyonunda önemli olup perfüzyon bozukluklarının, ödem, fibrozis ve depo birikiminin değerlendirilmesinde önemlidir (114).

Standart Spin Eko ve Fast-Spin Eko Sekanslar

Standart T2 ağırlıklı spin eko ve fast-spin eko sekanslar uzun çekim süreleri gerektirirken sinyal/gürültü oranları yüksektir. Ancak uzun çekim süresi nedeniyle oluşan solunum artefaktları değerlendirmeyi sınırlayabilmektedir. Bu nedenle “respiratuar gating” gibi solunum hareketlerinin düzeltici metodlarla birlikte kullanılmaktadır. Ancak solunum paternine bağlı olarak tetkik süresi 5-7 dakika arasında değişebilmekte, hatta uyumsuz hastalarda tekrar gerektirebilmektedir. İnceleme ikiye bölünerek, sekans parametreleri de modifiye edilerek sekans nefes tutmalı hale getirilebilir. Bununla birlikte T2 görüntülemeye hızlı görüntüleme yöntemlerinin uygulamaya girmesi inceleme zamanını oldukça kısaltmıştır.

Fast spin echo (FSE) veya turbo spin echo (TSE) inceleme süresini azalttığından hareket artefaktlarını elimine eder. T2 FSE, SE’ye göre sinyal gürültü oranı (SNR) ve görüntü kalitesi açısından daha üstündür. Bütün bu avantajlar FSE’nin SE’nun yerini almasına neden olmuştur. Uzun “echo train length” (ETL) kullanımı görüntü kalitesini bozmadan T2 kontrast ağırlığı sağlar (120). Ancak

TSE’da uzun ETL kullanımı özellikle solid lezyonlarda dezavantajdır. Bu durumda lezyon-karaciğer kontrastı düşmektedir.

Yağ dokusundan yüksek sinyal elde edilmesi ise TSE’nun dezavantajıdır. Yağ dokusundan yüksek sinyal varlığı, özellikle yağlı karaciğere sahip vakalarda yanlış lezyon algılamasına neden olabilir. T2 TSE imajlarda yağlı karaciğer çok yüksek sinyal intensitesine sahip olmasından dolayı, lezyon ile karaciğer arasındaki kontrast yağ baskılama tekniği kullanılarak artırılabilir. Kist ve hemanjiomlar uzun T2 zamanına sahip iken, malign solid lezyonlar kısa T2 zamanına sahiptir. SE görüntülerde uzun TE kullanımından dolayı T2 ağırlığı azalırken, TSE’da artar. Bu nedenle solid malign lezyonlar ile hemanjiom ve kist gibi benign lezyonlar arasındaki SNR TSE görüntülerde SE’dan daha fazladır (120). Konvansiyonel SE sekanslar her TR’de tek bir faz kodlama basamağı kullanırken, hızlı sekanslar her TR’de çok sayıda faz kodlama basamağı kullanır. Bunun sonucunda K alanı dolumu belirgin şekilde azalarak inceleme süresi kısalmıştır. FSE sekansında 90° RF arası zaman TR’dir. Bir TR süresinde 180° RF pulslar ile kaç defa eko elde edildiği ETL (turbo faktör) ile, ekolar arası mesafe “echo spacing” (ESP) ile tanımlanır. TE efektif ise ETL’nin ortasında bulunan, K alanında santrale yerleştirilen ekoyu tanımlar. Oluşturulacak görüntüdeki kontrastı belirleyen ana unsur efektif TE’dur (121, 122).

Echo-Train Spin Eko Sekansları

Echo-train spin eko (ETSE) sekanslar single shot spin eko, turbo spin eko ve RARE (rapid acquisition with relaxation enhancement) gibi sekanslardan oluşur. Bu sekanslar tek bir 180° pulsu yerine bir dizi 180° refocusing pulsu verilmesine dayanır. Aynı TR süresi içinde oluşan çok sayıda eko toplanarak “slice-by-slice” tekniği ile K-alanı doldurulur. Bu sekanslar ile rutin spin eko T2 sekanslara göre süre kısalmıştır duyarlılık artefaktları da azalır. Ancak yağ sinyalinin çok artışı yağ-su ayırımında bir dezavantaj oluşturduğu için yağ baskılama mutlaka gereklidir. Fast Spin Eko Görüntüleme “rapid acquisition with relaxation enhancement” (RARE) ve “half Fourier single shot spin echo” (HASTE) olarak adlandırılan görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır.

RARE tek eksitasyon pulsu uygulamasından sonra elde edilen tüm radyofrekans odaklı ekoların oluşturulmasında kullanılan hızlı bir tekniktir.

Multishot RARE, FSE veya TSE olarak da adlandırılır. Bu sekansda her RF eksitasyon pulsundan sonra gruplar halinde ekolar elde edilir (123).

HASTE (Half-Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo) sekansı single shot ETSE sekanslarından biri olup uzun eko train uzunluğu ve half Fourier tekniği ile kısa sürede yüksek kalitede görüntüler sağlar. Kısa süre sayesinde hareketten etkilenmez. RARE yönteminin modifikasyonu olup, multipl 180° RF pulsu yerine tek puls kullanarak, bu pulstan elde edilen ekolarla K alanının yarısının doldurulması esasına dayanır. Görüntüler T2 ağırlıklıdır (17).

Bu sekanslar özellikle MR kolanjiopankreatografi (MRCP), MR ürografi ve fetal MR incelemelerinde kullanılır. Ancak dokular arasında azalmış T2 farklılıkları nedeniyle kontrast da azalmaktadır. Bu özellikle karaciğerde normal parankim ile hastalıklı doku ayırımını zorlaştırmaktadır (113).

Çok Hızlı (Ultra Hızlı) Görüntüleme Yöntemleri

Bu görüntüleme yöntemlerinin gündeme girmesi ile inceleme süresi 88 ms'nin altına inmiştir. Paralel inceleme tekniği (sensitivity encoding, SENSE), echo planar imaging (EPI) bu görüntüleme yöntemleri arasında sayılabilir. Aralarındaki fark K alanının farklı şekilde doldurulmasına dayanır (119). Paralel MR görüntüleme (pMRI), toplam tarama zamanını azaltmak amacıyla K-alanının az örneklenmesine dayanan bir metottur. Günümüzde pMRI hemen tüm ticari MR cihazlarında rutin olarak mevcuttur (17,18). K- alanının az örneklenmesi sinyal gürültü oranının (SNR) bir miktar kaybına ve daha iyi TIC uyumu için gerekli olan temporal çözünürlüğün oldukça artmasına neden olur. Günümüzde pMRI halen geliştirilmekte ve yeni metotlar yayınlanmaktadır (134, 135).

SENSE Tekniği

İlk defa 1998-1999 yıllarında uygulamaya girmiş bir yöntemdir. Bugün ise yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. SENSE tekniği en son gelişmiş olan hızlı görüntüleme tekniğidir (124). Faz tarayıcı sargıların gündeme girmesinin hemen ardından, paralel inceleme tekniği gündeme gelmiştir. Faz tarayıcı sargılar çok sayıda yüzeyel sargının birleşmesinden oluşur. Bu durumda her sargının farklı duyarlılığından dolayı sargılar arası intensite farklılığı oluşacaktır. SENSE tekniğinin

kullanımı ile son görüntüdeki intensite homojen hale gelmektedir (42). MR görüntüleme görüntü oluşumu K alanının iki ya da üç boyutlu olarak doldurulması ile oluşur. Ancak frekans kodlama yönündeki tarama oldukça hızlı ve birkaç milisaniyede gerçekleşirken, faz kodlama yönündeki tarama oldukça uzun zaman alır. Paralel inceleme yöntemi ile K alanındaki faz kodlama basamak sayısı azaltılarak inceleme zamanında belirgin derecede azalma sağlanır (117, 42). Faz kodlama basamak sayısının azalması SENSE redüksiyon faktörü (R) tarafından sağlanır. Örneğin R=2 seçildiğinde K aralığında mevcut olan faz kodlama basamaklarının yarısı kodlanır, inceleme zamanı yarı yarıya düşer. R=3 seçildiğinde K aralığının üçte biri kodlanır, inceleme zamanı üçte bir oranında kısalır. Faz kodlama basamaklarının azalması aliasing artefaktının azalmasına neden olur. Aynı zamanda faz kodlama basamaklarının azalması ETL'de kısaltmaya, görüntü bulanıklığında azalmaya yol açar (50). TR'nin minimum olması ise her TR'de alınan kesit sayısının artmasına, uzaysal rezolüsyonun iyileşmesine, tek nefes tutma ile çok sayıda sinyal oluşturulmasına neden olur. Dezavantajları ise rekonstrüksiyon artefaktları ve sinyal-gürültü oranında düşmedir (125).

SENSE tekniğinin esas fonksiyonu hızlı görüntülemedir. Redüksiyon zamanının azalması görüntü kalitesini kötüleştiren solunum hareketinden ve barsak peristaltizminden kaynaklanan artefaktları azaltıp, görüntü kalitesini artırır. SENSE tekniği her tip puls sekansı ile birlikte kullanılan oldukça esnek bir yöntemdir. Hızlı görüntüleme yöntemleri ile kombinasyonu mümkündür. İleride girişimsel MR incelemelerinde gerçek zamanlı görüntülemeye izin verecek umut verici bir yöntemdir (50, 125).

Eko Planar Görüntüleme (EPI)

“Single shot” ve “multi-shot“ olarak yapılır. “Single shot” teknikte bir 90° RF pulsunu faz ve frekans kodlama gradiyentlerinin uygulamaları izler. Görüntü bilgilerinin tümü bir TR süresince toplanır. Veri toplanmasına K alanının periferinden başlanır. Daha sonra 180° RF pulsunu uygulanarak frekans ve faz kodlama gradiyentlerinin hızla çalışması sağlanır. Oluşan ekolarla K alanı zig-zag şeklinde dolar. Eko gradiyentlerle oluşturulduğundan inceleme bir GRE yöntemidir. Görüntüler T2* ağırlığı taşır. İnceleme süresi 50 ms altında olup, diffüzyon-

perfüzyon çalışmaları ve fonksiyonel MR incelemelerinde kullanılır (17). EPI sekansında ise eşit büyüklükte ancak ters yönde gradient puls çifti eklenir. Uygulanan gradient ile protonlar farklı faz kaymalarına maruz bırakılırlar. 180° lik geri çevirme pulsü sonrasında eşit büyüklükte gradient ile hareketsiz protonlar için faz farkı geri döndürülür; fakat ilk faz kaydırmadan sonra hareket ederek yer değiştirmiş serbest su protonları için faz farkı geri döndürülemez ve sinyal kaybı oluşur (152). Kısıtlanmış difüzyonu olan protonlar ise tam olarak refaze olurlar ve yüksek sinyale neden olurlar.

Difüzyon MR ve Karaciğer İncelemesinde Kullanımı

Difüzyon ağırlıklı MR tekniği ise doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış difüzyon hareketinin (Brown hareketi) ölçümü esasına dayanan bir görüntüleme tekniğidir. Hücre içi ve dışındaki su miktarındaki farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin farklı olmasını sağlar. Moleküllerin rastgele difüzyonu ile değişen manyetik alanlar salınım fazlarında bozulmaya (dephase) ve sinyal kaybına yol açmaktadır. Ancak bu etki standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Bu etkiyi belirginleştirmek için uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır (132). Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka faktörlerde sinyal kaybına katkıda bulunabilir bu yüzden D yerine ADC (“Apparent Diffusion Coefficient”) terimi kullanılmaktadır. Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradientin gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eden b değeri ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. DAG (Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme); difüzyon görüntülemenin en basit şeklidir. Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanı sıra T2 sinyali de rol alır. Tek puls gradient spin eko sekansın tek gradient yönü boyunca uygulanmasıyla elde edilir (151). Uygulanan gradiente paralel liflerde difüzyon hızlı iken, buna dik olanlarda difüzyon kısıtlıdır. Trace DAG; her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin rötuşlama (postprocessing) işlemi ile ortak bir sinyale dönüştürülmesi esasına dayanır. Böylece yön bağımlılığı ortadan kalkar ve difüzyon büyüklüğü ile T2 sinyali görüntüyü oluşturur. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kullanılan sekanslarda T2 ağırlığı olduğundan, T2 etkisinin silinmesi için sadece difüzyonun etkisinin görüldüğü ADC

haritaları oluşturulur (152, 153). Oluşan görüntüler difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası elde edebilmek için iki ayrı b değeri ile çekim gereklidir. Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri izlenirken artmış difüzyonda yüksek ADC değerleri izlenir. Difüzyon MR, SE (spin echo), STE (stimulated echo), SSFP (steady-state free precession) gibi puls sekansları ile uygulanabilse de günümüzde en yaygın olarak single-shot EPI (echoplanar imaging) metodu ile kullanılmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin; tümör saptanması, karakterizasyonu, tümör dokusunun normal dokudan ayrımı, tedavinin şekillenmesi ve tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde önemli katkıları bulunmaktadır (154). Karaciğer incelemelerinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme nefes tutmalı ya da nefes tutmasız şekilde yapılabilir. Nefes tutmalı uygulamalarda sadece belli bir hedefe yönelik görüntü alınır ve solunum hareketi veya volum averajı olmadığı için anatomik detay iyi görüntülenir. Bu teknik ile çekim her nefes tutmada 20-30 sn. olacak şekilde birkaç nefes tutma periyodunda tamamlanmaktadır. Ancak nefes tutma süresinde kısıtlı b değeri kullanılarak görüntü elde edilmesi, sinyal gürültü oranının düşük olması ve pulsasyon ve duyarlılık artefaktlarına daha duyarlı olması dezavantajlarını oluşturmaktadır. Nefes tutmasız yağ baskılı spin eko EPI sekansı ise batında daha geniş alanlarda kullanılabilir. Çoklu kesit uyarılması ve uzun zamanda sinyal toplanması sinyal/gürültü ve kontrast/gürültü oranlarını arttırmaktadır (154). Daha ince (4-5 mm) kesitler elde edilerek uzaysal rezolüsyon arttırılmakta ve multiplanar reformat görüntüler alınabilmektedir. Ayrıca daha uzun çekim zamanı, çoklu (>5) veya yüksek b değerlerinin (1000 s/mm²) uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Ancak tetkik süresi hastanın nefes düzenine göre ve kullanılan b değeri sayısına göre 3-10 dakika arasında değişmektedir. Karaciğer difüzyon incelemelerde düşük b değerleri (50-150 s/mm²) hepatik damarlardan gelen yüksek sinyali baskılayarak 'black-blood' görüntü oluşturmaktadır. Böylece lezyon saptanması daha kolaylaşmaktadır. Bu nedenle karaciğer incelemede 0-500 s/mm² arasında b değerleri uygun kabul edilmektedir (155, 156). Hepatik lezyon karakterizasyonunda hem düşük hem yüksek b değerlerinin gerektiği, orta b değerlerinin ise gerekli olmadığı saptanmıştır. Lezyon karakterizasyonu dışında malign lezyonlarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin önemini giderek artmaktadır (157).

3.0 Tesla MRG

Abdomen MR ise büyük FOV kullanma gerekliliği ile birlikte yüksek manyetik alanın getirdiği internal inhomojeniteler, duyarlılık etkileri, dielektrik artefaktları nedeniyle 3T MR'nin en zorlu çalışmalarından biridir (159). Son yıllarda kullanımı artan 3T MR'nin 1,5T sisteme göre en önemli avantajı artan manyetik alan gücü ile birlikte SNR (Signal to noise ratio) değerinin artırılması ve görüntü kalitesi yüksek imajların elde edilmesidir (158). Karaciğer MR görüntülemesinde ise asit ve asite bağlı etkiler sorun oluşturmakla birlikte görüntü rezolüsyonu artmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ise 3T sistemde daha yüksek SNR değerleri, difüzyona daha duyarlı olan yüksek b değerlerinin kullanımını olanaklı kılmaktadır. Spin eko ekoplanar görüntülemenin kullanılması ile birlikte yüksek uzaysal rezolüsyon sağlanırken çekim süresi azalmaktadır. Ancak geometrik distorsiyon oluşmaktadır. Bu distorsiyon paralel görüntüleme teknikleri ve daha kısa TE değerleri kullanılarak azaltılabilir (160). Hareket artefaktlarını azaltmada ise solunum tetiklemesinin (respiratory triggering) kullanılması iyi sonuçlar vermektedir (157).

2.2.3.3 KARACİĞER DİNAMİK KONTRASTLI MR ve RÖTUŞ İŞLEMLERİ (POSTPROCESSİNG)

Dinamik kontrastlı multifazik görüntüleme tekniği

Günümüzde KC'in nefes tutularak yapılan T1 kontrastlı dinamik MR görüntülemesi, 1 Tesla'dan daha kuvvetli herhangi bir modern MR cihazıyla yapılabilmektedir. Paralel görüntüleme ile tanışmamız sonrası sekansların hızlanması ve abdomenin dinamik kontrastlı görüntülenmesinin mümkün olmuştur.

KC hastalıklarının analizinde dinamik multifazik gadolinium kontrastlı MR görüntüleme; tümör anjiogenezi, evresi, metastaz potansiyeli ve anti-tümör tedavisine yanıt gibi çeşitli parametreler hakkında bilgi vermesinden ötürü rutin olarak kullanılmaktadır (100, 161).

Dinamik kontrastlı görüntülemelerde tarama protokolleri arzu edilen ölçümlere göre adapte edilmektedir. Bu nedenle sekans ve parametrelerin seçimi; anatomik olarak incelenecek alanın boyutları (karaciğerin ne kadarlık bölümünün

görüntüleneceği), sekans süresi (görüntünün elde edilme zamanı), manyetik alan inhomojenitelerinden kaynaklanan artefaktlara hassasiyet ve ölçüm ihtiyacına göre değişmektedir (173). Dinamik multifazik görüntüleme amacıyla karaciğere spesifik olmayan IV 0.01 mmol/kg bolus gadolinium şelatı uygulanması sonrası; 2B/3B T1 sekanslar (gradient-echo=GRE, saturasyon recovery/inversion recovery snap shot sekanslar ya da echo/planar sekanslar) uygulanabilir. pMRI kullanımına bağlı SNR kaybının düzeltilmesi amacıyla total ilaç dozu bir miktar arttırılabilir. Rutin olarak elektronik bir enjektörle 3 ml/sn hızında uygulanır ve ardından 15-20 ml SF bolus uygulanır.

Karaciğerin dinamik görüntülenmesi, en az dört farklı vasküler fazın görüntülenmesini gerektirir. Bu fazlar; 1) prekontrast fazı, 2) arterial faz, 3) portal (equilibrium) faz, 4) geç (venöz) fazdır. Arterial fazı düzgün yakalayabilmek için kontrast madde 3 ml/sn hızında verilir ve ardından 15 ml SF bolus uygulanır. Portal faz genellikle arterial fazdan 45 sn sonra, geç faz ise arterial fazdan en az 120 sn sonra elde edilir (120, 174, 175). Her faz için sekanslar, KC'in tümünü içerecek şekilde, tek bir nefes tutma periodunda (<25 sn) ayarlanmalıdır. Rutin olarak 2B GRE sekanslarında 6-8 mm'lik kesit kalınlıkları kullanılır. 3B GRE sekanslarında daha ince kullanılabilir (3-4 mm). İdeal olarak, zaman-intensite eğrisinde (TIC) daha fazla veri noktası elde etmek amacıyla, bir "time-resolved" gadoliniumlu sekans da uygulanmalıdır. Abdomende nefes tutma gerekliliği nedeniyle her bir fazın yakalanması için sürekli tarama pek mümkün olmadığından birçok MR merkezi en az dört farklı fazda görüntü almaktadır.

Hepatik kontrast tutulumunun değerlendirilmesi diğer intraabdominal organlara nazaran daha karmaşıktır, çünkü kanlanmasında hepatic arter ve portal ven olmak üzere iki komponent vardır (163, 164). Bu iki damar karaciğere iki farklı zamanda kan akımı sağlar. Bu da kontrastın KC'e girişi, dağılımı ve çıkışını etkiler. Ayrıca bu verilerin değerlendirilmesi, farklı akım eğrilerinden etkilenebilir. Bu fark hepatic arterin tipik arterial kontrastlanma eğrisi (sistolik ve diastolik pikler) ve portal venin sürekli pozitif venöz akım eğrisidir (165).

3T MR cihazları sayesinde SNR değerleri yükselmiş, yüksek performanslı gradient sistemleri ve gelişmiş yazılım platformları ile abdomenin dinamik

görüntülenmesinde gelişmeler başlamıştır. Bu sayede, özellikle MR anjiyografi çekimlerinde önem arz eden, çözünürlüğü daha yüksek, daha hızlı ve daha ince kesitli görüntülerin elde edilebilmesi sağlanmaktadır (176, 177).

Dinamik Multifazik Görüntülemede Kullanılan Kontrast Maddeler

Birçok MR kontrast maddenin MR görüntülemede kullanılması karaciğerdeki lezyonların saptanması ve karakterizasyonunda gelişme sağlamıştır. Dinamik multifazik kontrastlı MR görüntülemede yüksek ya da düşük molekül ağırlıklı maddeler ya da karaciğere spesifik olan veya olmayan gadolinium şelatları kullanılabilir. İdeal kontrast madde güçlü manyetik etkiye sahip, biyodağılımsal farklılığı olan, yan etkisi az olmalıdır. Kontrast maddeler dokuya ulaştıklarında T1 ve T2 relaksasyon zamanında kısalma oluştururlar. T1 süresinin kısalması kontrastı tutan dokularda sinyal gücünün artmasına neden olur. T2 süresinin kısalması ise kontrastlanan dokularda sinyal azalmasına neden olur (137).

Hepatik perfüzyon ve biliyer eksresyonun ölçümü amacıyla T1 kısaltıcı ajanlar, T2 kısaltıcı ajanlar ve makromoleküler ajanlar gibi farklı kontrast ajanlarının kullanıldığı MR görüntülemenin kullanımını öneren yayınlar mevcuttur (148).

MR kontrast maddeler; nonspesifik ekstrasellüler, hepatobiliyer sisteme özgü (retiküloendotelial, hepatosit spesifik), kan havuzu ve ekstra-intrasellüler (kombine) olarak gruplandırılmışlardır (136).

Ekstrasellüler Maddeler

Günümüzde kullanılan karaciğere spesifik olmayan gadolinium şelatlarının çoğu ekstrasellüler ajanlardır (Tablo 2). Güvenli ve ucuz olmaları yanında diğer organ lezyonlarını da gösterdiğinden en sık kullanılan ajanlardır. Gadolinium karaciğere hepatik arter ve portal ven yoluyla girer. KC'e spesifik olmayan düşük molekül ağırlıklı gadolinium şelatları plazmada hızlıca dilüe olurlar. İntravasküler alanı hızlıca terk ederek intersitisyuma geçerler ve intravasküler alandaki konsantrasyonlarıyla intersitisyumdaki konsantrasyonları kısa sürede dengelenir. Karaciğer incelemesinde 0,1 mmol/kg dozunda kullanılır ve 2-3 ml/sn hızla IV verilir. Uygulanan toplam dozun yalnızca %1-2'si hücre içine geçer (143). Hem T1 hem T2 zamanlarını kısaltırlar; ancak T1 kısaltma etkisi çok daha belirgindir. Bu

nedenle rutinde ekstraselüler MR kontrast ajanı alımı sonrası kullanılan sekans T1 sekansdır (233). Bu tip kontrast maddeler ile doku kontrastlanmasını etkileyen faktörler; arterial kan akım miktarı, kapiller yatakta kan yayılımının kinetiği, kapiller duvarlardan dışarı kaçış ve intersitisyel alanın hacmidir. Ancak yüksek vasküler geçişleri nedeniyle, kan volümünün ve kapiller geçişin tahmininde sıkıntılar yaratmaktadırlar. Böbrek yolu ile elimine edilirler. Düşük dozları renal yetmezlikli hastalarda bile kullanılabilir; ancak yüksek dozları iyotlu kontrast maddeler gibi nefrotoksiktir. Serbest gadolinium toksik olduğundan şelat halinde olmalıdır. Gadolinyum şelatlarının biyokimyasal farkı iyonik/noniyonik yükte ve makrosiklik/lineer özellikte olan şelatlarca belirlenir (234).

Tablo 2: Ekstraselüler Gd şelatları

Genel Adı	Kısa Adı	Ticari İsmi	Firma Adı
Gadopentetate dimeglumine	Gd-DTPA	Magnevist	Schering
Gadodiamide	Gd-DTPA-BMA	Omniscan	Nycomed Amersham
Gadoteriol	Gd-HP-DO3A	ProHance	Bracco
Gadoversetamide	Gd-DTPA-BMEA	Optimark	Mallinckrodt
Gadoterate meglumine	Gd-DOTA	Dotarem	Guebert
Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	Gadovist	Schering

Retiküloendotelial Maddeler:

Retiküloendotelial sisteme yönelik kontrast maddeler demir oksit içeren partiküllerdir ve retiküloendotelial sistem hücrelerine, hücre duvarındaki reseptörlere veya kan havuzuna yönelik olarak etki ederler.

SPFeO partikülleri karaciğer, dalak ve kemik iligindeki makrofaj-monositik sistem hücreleri tarafından fagosite edilir ve hepatositler tarafından değişken oranda biliyer sekresyona uğrarlar. T2 sekanslarda sinyal kaybına yol açarlar (138, 148-150). Superparamanyetik demir oksid partikülleri (SPIO) ve çok küçük superparamanyetik demir oksid partiküllerinden oluşur (USPIO). SPIO partikülleri

50 nm'den büyük iken, USPIO partikülleri 50 nm'den küçüktür. USPIO partikülleri bolus enjeksiyon şeklinde kullanılabilir (138). SPIO partikülleri T2 ve T2* zamanını kısaltıp, biriktiği dokularda sinyal intensitesini azaltırlar. 0,05 ml/kg dozunda kullanırlar. 100 ml %5 dextroz içerisinde 30-60 dakika infüzyon şeklinde verilir. IV enjeksiyon sonrası SPFeO partiküllerinin büyük kısmı (enjekte edilen dozun yaklaşık %80'i) karaciğerde tutulurken, %5-10'u dalakta tutulur. Demirin yarı ömrü karaciğerde 3 gün, dalakta ise 4 gün kadardır. SPFeO partikülleri metabolize olarak demirin süperparamanyetik olmayan formuna dönüşür ve birkaç gün içinde vücuttaki demir havuzuna katılır (ferritin, hemosiderin ve hemoglobin). Tek doz için toplam demir yükü total vücut demirinin %2'sini geçmez (145, 148). T2 ve T2* görüntülerde ilk 24 saatte karaciğer belirgin hipointens izlenir (136). Bu maddeler sıklıkla kontrastsız ve Gd'lu MR inceleme lezyon tanımlanmasında yetersiz kaldığı zaman kullanılır. Örneğin arteriyel fazda kontrastlanma gösteren küçük hipervasküler metastazın Gd'lu imajlarda küçük FNH'dan ayırımı zordur. Bununla birlikte bu lezyonlar retikuloendotelial ajanlarla kolayca ayırte edilir (139). Sonuçta özellikle metastazlarla karaciğer arasındaki kontrast farklılığı belirginleşir. Normal karaciğer dokusunda SNR'da azalma, tümör ve çevre karaciğer dokusu arasındaki SNR'da artma sonucu lezyon saptama oranı artar (144,145). Karaciğer lezyonunu saptamada SPFeO sonrası alınan MR görüntülerinin kontrastsız T1 ve T2 sekanslara ve kontrastlı helikal BT'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (146).

Görüntüleme zamanı geniş olup 30 dk ile 6 saat arasında değişmektedir. Kontrast etki süresi 3-7 gün sürer (144, 147). Yan etki olarak en sık infüzyon sırasında ortaya çıkan bel ağrısı (%4), yüzde kızarma (%2) ve dispnedir. Bu tür hastalarda infüzyon hızının yavaşlatılması veya durdurulup bel ağrısı geçince tekrar başlatılması önerilmektedir (138, 145). Etki mekanizması bilinmemektedir. Diğer yan etkiler baş ağrısı, göğüs ağrısı, soğuk ekstremiteler, gastrointestinal semptomlar, ürtiker ve kas spazmidir (144).

Gadopentat dimeglubün ile işaretlenmiş albumin gibi makromoleküler kontrast maddeler -diğer adıyla kan havuzu maddeleri (blood pool agents)- de geliştirilmiştir (29). Kan havuzu maddelerinin vasküler görüntülemelerde hem uzaysal çözünürlük hem de SNR avantajları vardır. Bununla birlikte, düşük glomerular filtrasyon hızları

(GFR) ve proteinlere düşük ve geri dönüşümlü bağlanımları nedeniyle bu ajanların klinik uygulamaları kısıtlıdır.

Hepatobiliyer Maddeler

Hepatositler tarafından alınıp, biliyer sekresyona uğrarlar. Mangafodipir trisodyum (Teslascan), gadobenate dimeglumin (Multihance), Gd-EOB-DTPA(Primovist) kullanılan formlardır (140). Karaciğere spesifik gadolinium şelatlarının gelişimi, fokal karaciğer lezyonlarının belirlenmesi ve tanımlanmasındaki doğruluk oranını arttırmıştır (30). Gadobenate dimeglumin (gadolinium-BOPTA) ve gadolinium-etoksibenzil-dietilentriaminpentaasetik asit (gadolinium-EOB-DTPA) gibi karaciğere spesifik bu maddeler, ekstrasellüler yayılımlarının ilk fazında hem dinamik (morfolojik) hem de fonksiyonel bilgiler verdiğinden lezyonun tanımlanmasında değerli veriler sağlarlar (30). Geleneksel ekstrasellüler gadolinium şelatlarının özelliklerini karaciğere spesifik halde göstererek, kontrast tutulumunun dinamik fazındaki gadolinium şelatlarıyla analog davranış gösterirler (31). T1 görüntülerde hepatositten yoksun lezyonlar hipointens olarak kalırlar. Geç fazda MR'ın karaciğer lezyonunu gösterebilme gücünü arttırırlar (30).

Mangafodipir (Teslascan) veya süperparamanyetik demir-oksit partikülleri (SPIO) gibi bazı karaciğer spesifik kontrast maddelerin dinamik görüntü verme kabiliyetleri yoktur. Hem dinamik hem de geç görüntülerin alınabilmesi amacıyla gadolinium şelatları ve Teslascan'ın ardarda uygulanabileceği de bildirilmiştir (32). Bununla birlikte bu tip kombinasyonlar yüksek maliyetleri, iki maddenin birleşimine bağlı karmaşık T1 kısalma etkileri ("T1 shortening effect") ve yakın zamanda bildirilmiş olan nörotoksik yan etkileri (Parkinson benzeri progresif ekstrapiramidal bozukluk) nedeniyle tercih edilmemektedir (33).

Gadobenate Dimeglumine veya Gd BOPTA (Multihance); ekstrasellüler Gd ajanlarından hepatosit selektif olması ve safrayla sekrete edilmesi ile ayrılır. Önerilen doz 0,1 ml/kg'dır. Fonksiyone hepatositler tarafından selektif olarak alınırken, hepatosit içermeyen tümörler (metastaz ve kolanjiokarsinom gibi) ve fonksiyon görmeyen hepatosit içeren tümörler tarafından tutulum göstermez. Böylece lezyon-karaciğer kontrastının artmasına neden olur. Gd-BOPTA hipovasküler lezyonların saptanma oranında artış sağlamıştır (142).

Gadoksetik Asid veya Gd-EOB-DTPA (Primovist); diğer Gd şelatlarına göre yüksek T1 relaksivitesine sahiptir. İnjesiyonu takiben vasküler-intertisyel aralığa dağılım gösterir. Biliyer sistemden atılımının yüksek ve erken olması kontrastlı MR kolanjiografi için çekici kılar. Önerilen doz 0,1 ml/kg'dır. İnjesiyonu takiben 20 dakika sonra karaciğer kontrastlanması en fazla olur ve etkisi 2 saat sürer (142). Metastazlar ve kolanjiyelüller karsinom, enjesiyonu takiben 90-120 sn en fazla kontrastlanma gösterirken, 3 dakika sonra kontrastlanma azalır. Kontrast enjesiyonundan 10 dakika sonra uzamış kontrast varlığı hemanjiomları metastaz ve kolanjiokarsinomdan ayırt ettirir. HSK hepatik arteriyel fazda karaciğer parankimine benzer şekilde kontrastlanır, geç fazlarda ise saptanması güçleşir (141).

Mangafodipir Trisodyum (Teslascan); Mn-DPDP T1'de fonksiyone hepatositlerde artmış sinyal intensitesi oluşturur. 1-2 dakikada enjekte edilen yavaş intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. İnfüzyondan sonraki 10 dakika içinde karaciğer kontrastlanması en fazla olup, birkaç saat sürer. Hepatosit içermeyen fokal lezyonlar genel olarak hipointens görülürler. FNH, adenom ve HSK gibi hepatosellüler lezyonlar genellikle Mn-DPDP ile kontrastlanır. Böylece hepatosellüler orjinli lezyonlar ile hepatosellüler olmayan lezyonları ayırmak mümkün olur (142). Mn-DPDP intraselüler alımını takiben Mn⁺² salmaya başlar ki bu, karaciğerde Gd şelatlarına göre 3 kat fazla T1 relaksivitesi sağlar. Kolanjiokarsinom hepatosit içermediğinden dolayı Mn-DPDP'yi tutmaz ve tipik olarak santral kontrastlanma göstermez. Bu bulgular karaciğer metastazlarına oldukça benzerdir. Diğer hepatosit içermeyen lezyonlar (örneğin kist ve hemanjiom) kontrast ajanı almazlar. İyi diferansiye HSK önemli derecede Mn-DPDP tutulumu gösterirken, az diferansiye HSK minimal kontrastlanma gösterir veya hiç kontrastlanmaz (141).

Dinamik kontrastlı MR görüntüleme, görüntülenen dokunun mikrovasküler yapısı ve fonksiyonunu yansıtan kantitatif parametreler elde etmek için kullanılan noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir (228). Kontrastlanmanın temelinde tümoral anjiogenezis yatmaktadır.

Kontrast madde intravenöz uygulandıktan sonra vasküler sistem boyunca dolaşarak neoplastik dokuya ulaşır ve tümör damarlanmasından sızarak pasif difüzyonla, ekstrasellüler ekstraselüler boşlukta (EES) birikmeye başlar. Renal

atılım nedeniyle plazma konsantrasyonu düşmeye başladığında, kontrast ajan tamamen elimine edilene kadar EES'den plazmaya geri akımı devam edecektir (229). Dinamik kontrastlı MR görüntülerde dinamik bilgi toplama sırasında kontrast maddenin relaksitivite etkisini belirlemek için, T1 ağırlıklı görüntüler kullanılır. Gadoliniumlu kontrast ajanlarının solüsyonlarında, T1 relaksasyon oranının artması kontrast maddenin konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu yüzden T1 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal artışı dokuda kontrast ajanın konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Zaman içinde tümör dokusu içindeki gadolinium konsantrasyonunu tarif eden zaman-konsantrasyon fonksiyonu yaratılabilir (230).

İnsan tümörleri vasküler proliferasyon ile tempo tutabilecek yapısal maturasyonun derecesine dayanan bir spektrum boyunca bir seri patoloji kombinasyonu içerir (231). Lezyonların kontrast tutulumundaki farklılıklara sebep olan mekanizmaların; tümör perfüzyonu, tümör kapiller duvarlarının geçirgenliği ve hidrostatik basınç olduğu düşünülmektedir. Anjiogenez ve tümörün büyümesi genellikle hızlı ve düzensiz olduğundan; 1) immatür kan damarlarının miktarı fazladır, 2) damarlarda perisit ve endotelial hücrelerle ilişkili düz kasların yokluğuna bağlı olarak damar duvarlarının anormal bazal membranlara sahip olmasından dolayı kontrast maddenin damardan kaçışı artar, 3) tümör damarları kıvrımlı, çapları değişken ve aşırı derecede dallanma ve şantlar içermeye eğilimindedir, 4) damarlar akut olarak kollabe olup intermitan ve instabil kan akımına neden olurlar, ve 5) tümör ve normal doku arasındaki azalmış ya da kaybolmuş lenfatik akımdan kaynaklanan hidrostatik basınç farkları kontrast maddenin tutulumunu etkiliyor olabilir (192). Yoğun neovaskülarizasyon içeren tümör bölgeleri, diğer bölgelerden daha hızlı kontrastlanabilir. Bu bölgelerin tümör içindeki yeri, tümörün kan dağılımına göre değişir. Bu yüzden yüksek dereceli anaplastik tümörler fark edilebilen matür elementler içermeden, oldukça disorganize ve heterojen vasküler yollar içermeye eğilimli iken, iyi differansiye tümörler normale yakın damarsal mimari içerebilir. Bu da tümoral kontrastlanmadaki farklılıkların temelinde rol alır (232).

Kan hacmi, kan akımı, ortalama geçiş süresi ve mikrovasküler permeabilite ile yüzey alanı çarpımı gibi değerler aslında farmakokinetik modellemelerin

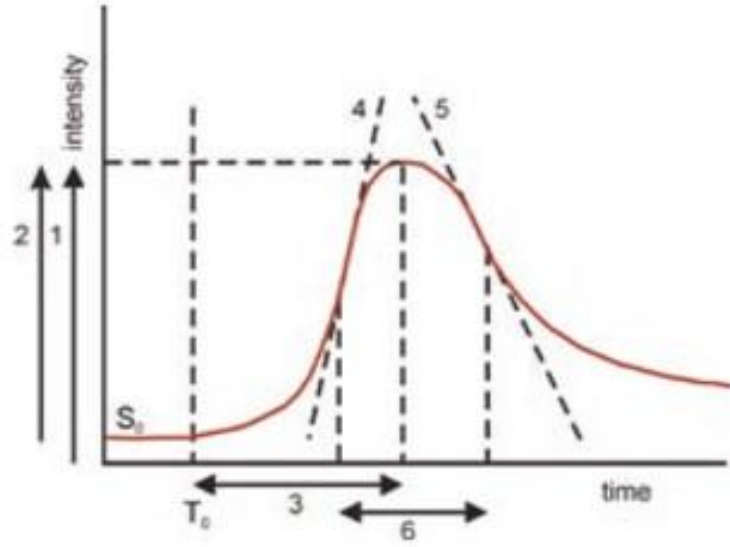
kullanımıyla yapılan dinamik gadolinyum kontrastlı MR görüntülerinin analizi sayesinde ölçülebilirler (221).

Karaciğerin dinamik multifazik gadolinyum kontrastlı MR incelemelerinin analizinde görsel, kantitatif ve semi kantitatif metottan yararlanılmaktadır. Bu amaçla otomatize edilmiş rötuş teknikleri günümüzde kullanılmaktadır. Elde edilen dinamik kontrastlı MR görüntülerinin rötuşlama işleminde mevcut cihazdaki yazılım paketi, kontrast uygulamasını takiben farklı vasküler fazlarda gerçekleşen kontrastlanma değişikliklerini adım adım analiz ederek zaman-yoğunluk eğrilerinin (time-intensity curve, TIC) elde edilmesini sağlar (194). Bu da KC lezyonlarının içindeki neo-anjiogenezin tespitinde değerli bilgi anlamına gelir. Çevre KC parenkiminin kontrast tutulum paternleri de bu bilgilerle kombine edilerek daha ayrıntılı bilgi edinilebilir. TIC görüntülerin analizi, tümör davranışlarının anlaşılabilir yorumlanmasını şematik ve kolay bir hale getirmekte ve uygun ayırıcı tanı için ek nitelikler sağlamaktadır (192). Rutin abdominal görüntüleme protokolüne TIC görüntülerin eklenmesi; MR görüntüleme bulgularının spesivitesinin artırılmasını ve tümör tanısının, evrenmesinin ve anti-tümör tedavisinin takibini kolaylaştırabilir.

Kantitatif ve semi kantitatif analiz görüntü analizinde niteliksel veriler sağlayabilir. Toft ve ark. yakın zamanda; doku perfüzyonu, mikrovasküler geçirgenlik ve yüzey alanı ile ilgili kantitatif parametreler elde edilirken kullanılan bu tekniği uygularken benimsenmesi gereken standart kantiteler ve semboller ile ilgili bir fikir birliği oluşturma girişiminde bulunmuşlardır (185). Bununla birlikte çoğu grup halen, T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensitesi -zaman eğrisinin başlangıç gradienti (initial gradient) gibi semi-kantitatif indeksi kullanmaktadır. Bu gibi semi-kantitatif parametrelerdeki rölatif değişiklikler, perfüzyon gibi fizyolojik bir sonuç ile indirekt olarak ilişkilidir (222-225). Bugüne kadar dinamik kontrastlı MR'ın farklı dönemlerde tekrarlanabilirliği ile ilgili çok az yayın yapılmıştır (226). Bu tekrarlanabilirlik, özellikle tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada 21 hastadan oluşan bir grupta herhangi bir tedavi almadan bir hafta içerisinde iki kez dinamik kontrastlı MR görüntüleme yapılmıştır. Semikantitatif parametrelerden gradient, AUC ve kontrastlanma ile kantitatif parametrelerden Ktrans, Kkep, Ve karşılaştırmıştır. Ek olarak tüm tümör ROI'sinde

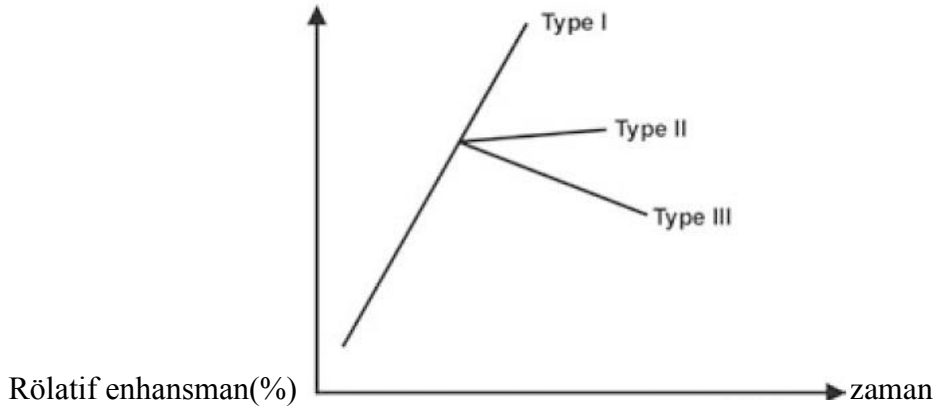
ya da tek tek piksel analiziyle hesaplanan parametre ölçümleri de karşılaştırılmıştır. Burada semi-kantitatif parametrelerin tam kantitatif parametrelerden daha düşük varyasyon katsayısı değerlerine sahip olduğu, Kas ve Ktrans'ın varyasyon katsayısı ölçümünün güvenilir olmadığı belirtilmiştir. Kontrastlanma semi-kantitatif ve kantitatif parametrelerin en tekrarlanabilir olanıdır, Kontrastlanma ve başlangıç AUC gibi semi-kantitatif parametreler oldukça tekrarlanabilirlerdir. Ktrans gibi bir gradient daha değişken bir parametredir. Gradient ve Ktrans'taki büyük değişkenliğin sebebi, bunların arteryal inputtaki ya da kardiyak outputtaki değişikliklere daha hassas olmalarından kaynaklanıyor olabilir (212). Kantitatif analiz için MR sinyali intensitelerinin T1 relaksasyon zamanı değerlerine çevrilmesi, doku T1'inden de denklemler aracılığıyla Gd-DTPA konsantrasyonlarına çevrilmesi gerekir (227). Gd-DTPA'nın arterden EES (ekstrasellüler ekstrasvasküler alan) içine akışını ve venöz çıkışını tanımlamak gerekir. Bu da denklemler aracılığıyla kontrast madde konsantrasyonunun zaman içerisindeki eğrisini tanımlayan standart bir kompartman modeli ile olabilir. Bu model, iki serbest parametre olan Ktrans ve kep değerlerini elde etmek amacıyla, dinamik MR konsantrasyon verilerine uyarlanmıştır. Üçüncü bir parametre olan ve birim doku hacmi başına düşen EES'yi (yani akış alanını) belirten V_e ise Ktrans'ın kep'e bölünmesiyle bulunmuştur. Kantitatif analiz yukarıda tariflendiği üzere birçok formüle dayanılarak elde edilirken; semi-kantitatif analiz direkt olarak T1 ağırlıklı görüntülerde uygulanarak elde edilebilmektedir (212). Bu semikantitatif analiz sayesinde kinetik kontrast bilgisi otomatik olarak, yorumlaması kolay veriler haline dönüştürülebilir. Bu da dokudaki kontrastlanmanın heterojenitesi ve miktarının hızlıca değerlendirilebilmesini sağlar.

TIC oluşumu, görüntülerde kullanıcı tarafından yerleştirilen ROI alanlarının tanımlanmasıyla elde edilen sinyal yoğunluk ölçümlerine dayanmaktadır. Kontrast uygulanması öncesi ve sonrasında oluşan minimal sinyal yoğunluk farklarını düzeltmek için, TIC oluşumunun ölçümleri substraksiyonlu görüntülerden yapılır. Bu işlem yazılım programı tarafından otomatik olarak uygulanır. Dinamik değerlendirmenin bu semikantitatif yorumlanmasının çözüm hareketlerinden etkileneceğini de belirtmek gerekir. Bu durum en belirgin olarak subdiyafragmatik yerleşimli milimetrik fokal lezyonlarda görülmektedir (192).



Şekil 1: maksimum yoğunluk (intensity) (1), maksimum kontrastlanma (2), time to peak (3), wash-in (4) ve wash-out (5) hızları ve brevity of enhancement (6)

Şekil 1 spesifik kontrastlanma paternlerinin bazı parametrelerin gösterildiği temel bir TIC örneğidir. Literatürde de bazı tipik şekilli TIC'ler tanımlanmıştır (Şekil 2) (194).



Şekil 2. Eğri tipleri

Tip I eğrisi (sabit/devamlı kontrastlanma), benign bir özellik olarak kabul edilen, lezyonun içinde sürekli artan sinyal yoğunluğunu gösterir. Tip II kontrastlanma eğrisi kontrast uygulanmasının ilk fazlarında sinyal yoğunluğunda hızlı bir artışı, sonrasında ise geç fazlarda bu artışın azalmasını gösterir. Bu tip bir eğri; stabil bir mikrosirkülasyona sahip, yaşama ve büyüme ihtimali olan bir tümörün

belirteci olarak kabul edilir. Tip III kontrastlanma eğrisi hızlı bir arterial kontrastlanmayı takiben geç fazlarda sinyal yoğunluğunun kaybını gösterir. Bu da malignensinin, tümör sınırlarının ya da damarlarının proliferasyonunun belirteci olarak kabul edilir (192). TIC, intravasküler ve ekstrasvasküler kompartmanlardaki kontrast madde tarafından belirlenir. İlk geçiş esnasında kontrast maddenin büyük kısmı damar içindedir ve kontrastlanma perfüzyonu ve kan hacmini yansıtır. Geç kontrastlanma ise kontrast maddenin damar dışına çıkışıyla olur.

TIC elde edilen parametrelerin tanımlamaları:

1. T0: Kontrastın dokuya varış anı.
2. S0: kontrastın varışından önceki intensite/yoğunluk.
3. Maksimum intensite: Eğrinin pik değeri.
4. Maksimum kontrastlanma: Pik değer ile S0 arasındaki fark.
5. Time to peak (uptake hızı): T0 ile pik intensite zamanı arasındaki süre farkı
6. “Wash-in”: T0 ile pik intensite zamanı arasındaki maksimum diklikteki teğet (Şekil 1, 4 numara). Kontrast madde tutulumunun maksimum hızını belirtir. Bu da tümör dokusunun erkenden güçlü bir şekilde kontrast tutulumunun yeterince tahmin edilebilmesini sağlar.
7. “Wash-out”: Pik intensite zamanı ile son ölçüm noktası arasındaki maksimum diklikteki teğet. Kontrast maddenin maksimum temizlenme hızını gösterir.
8. “Brevity of enhancement” (kontrastlanma kısalığı): “Wash-in” ve “wash-out” arası geçen süre.
9. Relatif kontrastlanma: Sırasıyla, postkontrast ve prekontrast sinyal intensiteleri arasındaki sinyal intensite artışlarının yüzdesi.
10. “Maksimum relatif kontrastlanma: Maksimum postkontrast ve prekontrast sinyal intensiteleri arasındaki sinyal intensite artışının yüzdesi.

11. Eğri altındaki alan: Zaman-yoğunluk (TIC) eğrisinin altındaki alan (yani eğrinin integrali).
12. Hacim aktarma/iletim/geçiş sabiti (K_{trans}): Bu sabit kontrast maddenin damar içinden dışına geçişini belirler. Yaklaşık olarak endotelial permeabilite ile yüzey alanının çarpımına denk gelir.
13. Hız sabiti (K_{ep}): Kontrast maddenin damar dışından içine geçişini belirler. K_{ep} , damar permeabilitesinden yüksek oranda etkilenir ve mikrodamar yoğunluğu (195) ve relative kan hacmiyle (rBV) (196, 197) yüksek oranda ilişkilidir.
14. Ekstrasellüler ekstrasvasküler alan (V_e): Dokunun birim hacmine düşen ekstrasellüler ekstrasvasküler alanı belirtir (195). Bu alana olan akışı belirler.

Bu bilgiler aracılığıyla kantitatif ve semikantitatif analiz değerlerinin değerlendirilmesi ve yorumlanması daha kolay hale gelebilir. Bu da dokudaki kontrastlanmanın heterojenitesi ve miktarının hızlıca değerlendirilebilmesini sağlar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2011-Kasım 2011 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü MR birimine dinamik kontrastlı üst batın MR istemi nedeniyle başvuran benign ve malign, primer veya metastatik karaciğer tümörü bulunan, 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalar dahil edildi. Genel durumu bozuk, solunum kooperasyonu kurulamayan, MR çekimi için uygunsuz durumu olan (MR uyumsuz protez, kardiyak pace-maker taşıyanlar, vs) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 91 hastadaki 376 (n) karaciğer kitlesi dahil edildi. Çalışmaya multipl lezyonu olan hastalarda, çapı 1 cm üzerindeki lezyonlar dahil edildi.

Çalışmaya dahil hemanjiomlar (n=60) MR görünüm özellikleri, tipik kontrastlanma paternleri ile kesin tanıya ulaştı. Bu lezyonların 33 tanesi zaten radyolojik görüntüleme yöntemleri (US, BT ya da MR) ile takipli idi. Çalışmadaki 203 metastatik kitleden 102 tanesi primer malignitesi patolojik tanısı ile bilinen olgularda (meme kanseri, GİS, pankreas vs.) rutin takipler sırasında ortaya çıkıp büyüme gösteren ve metastaz olarak tanı alan lezyonlardı. Geri kalan 101 metastatik karaciğer kitlesi ise biyopsi ile tanısı konan hastalardaki lezyonlardı. Çalışmadaki primer karaciğer tümörlerine dahil olan 4 adenom hastasından biri takipli ve tipik radyolojik görüntüleme özellikleri olan, ikisi ek olarak karaciğere spesifik kontrast madde ile çekilen dinamik kontrastlı MR ile teyit edilen ve biri de biyopsi ile kesin tanı almış hasta idi.

Çalışmaya dahil olan hastalar arasında görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile tanı alan bir FNH, bir malign hemanjioendotelioma olgusu mevcuttu. 1 hasta ise anjiomyolipom nedeni ile takip edilmekte idi.

Çalışmaya dahil 15 hepatoselüler karsinom olgularının 13 tanesinin tanısında literatürde mevcut radyolojik (AASLD) ve laboratuvar tanı kriterleri referans alındı (211) ve bunların 3 tanesinde portal ven invazyonu da mevcuttu. 2 olgu ise histopatolojik olarak HSK tanısı almıştı. MRG sinyal özelliklerine göre displastik veya rejeneratif nodül olarak değerlendirilen kitleler çalışmaya alınmadı. HSK'lu hastalardan 10 tanesi siroz nedeni ile takip edilmekteydi. HSK'lu hastaların 7 tanesi kronik HBV, 4 tanesi kronik HCV nedeni ile takipli hastalardı.

İki intrahepatik kolanjioselüler karsinom tanılı hastadan birinin histopatolojik tanısı mevcuttu; diğer hastada ise tipik radyolojik görüntüleme özellikleri ve klinik ile tanı konuldu.

Tüm hastaların klinik ve radyolojik takiplerinde tanısal değişiklik olmadı.

Hastalardan tetkik öncesi en az iki saat süre boyunca gıda almamaları istendi, teknik bilgi verildi ve aydınlatılmış onam bilgi doldurtuldu. Bunu takiben antekubital venlerden birine IV kanül ile damar yolu açıldı. Tüm hastalara 1,5 Tesla MR cihazında (Philips Achieva) faz dizimli sargı ile rutin üst batın dinamik kontrastlı MR incelemesi yapıldı. Tüm olgulara aksiyal planda karaciğerin tümü görüntülenecek şekilde ve kubbedeki artefaktları azaltabilmek amacıyla karaciğer santralize edilerek FOV yerleştirilip kesit planı uygulandı. Rutin incelemeyi, aksiyal planda yağ baskılı TSE T2 ağırlıklı (TR/TE: 386/80; yatış açısı: 90°; kesit kalınlığı 7,5mm; FOV: 375 mm), TSE T2 ağırlıklı (TR/TE: 524/80), TSE long TE T2 ağırlıklı (TR/TE: 520/200), gradyent eko “in faz” ve “out of faz” T1 ağırlıklı, (TR/TE: 181/4,6 (in faz), 181/2,3 (out faz); flip angle: 80°), dinamik kontrastlı, yağ baskılı gradyent eko T1 ağırlıklı görüntüler (THRIVE sekansı) (TR/TE: 4,1/1,9, flip angle: 10°, FOV: ortalama 400, matrix: 196x224, kesit kalınlığı: 4 mm., kesit aralığı: 2 mm.) oluşturuyordu. Dinamik seriler arteryel fazı olası teknik problemlerden dolayı kaçırmamak amacıyla 5 fazda alındı. Kontrastlı kesitler alınmadan önce difüzyon ağırlıklı MR incelemesi uygulandı. Difüzyon ağırlıklı sekans (TR/TE: 1666/76; flip angle: 90°; kesit kalınlığı: 7,5 mm; kesit aralığı:1,5 mm; FOV: ortalama 375; matrix:152x124) aksiyal planda, single-shot eko-planar sekansa, her 3 yönde (x, y, z), b=0 değerine ek olarak b=1000 mm²/s difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak elde edildi.IV kontrast madde verildi. Kontrastsız kesitlerin alınmasını takiben Kontrast maddenin tam olarak gitmemesi ya da kardiyovasküler ve solunum problemlerinden dolayı dinamik fazların optimal olmadığı hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı. Bütün hastalar kontrastlı tetkik sonrası yaklaşık 45 dakika gözlem altında tutuldu, herhangi bir problem olmaması üzerine hastalar gönderildi.

Elde edilen imajlar daha sonra incelenmek ve sinyal intensite ölçümü yapılmak amacı ile sistem hafızasında bekletildi. Dinamik kontrastlı kesitlerde elde edilen görüntülerden iş istasyonunda mevcut yazılımdaki kantitatif analiz ölçümünden yararlanılarak aşağıda tariflenen kriterlere uyarak TIC eğrileri otomatik

olarak oluşturuldu ve tüm lezyonların semikantitatif analiz değerleri bu ekrandan değerlendirildi.

Ölçümlerde kitle eğer homojen iç yapıda ve yuvarlak şekilli ise ROI kitlenin tamamını içine alacak ve kitle dışına taşmayacak şekilde yerleştirildi. Yuvarlak olmayan homojen kitlelerde kitle sınırları “free-hand” ROI ile çizilerek yapıldı. Lezyonlardan 2,5 cm.’nin altındaki lezyonlarda tüm lezyonu kapsayacak region of interest (ROI) yerleştirilerek ölçüm yapıldı. 2,5 cm. ve üzerindeki lezyonlar ile heterojen iç yapıdaki lezyonlarda ise hem tüm lezyonu kapsayacak ROI yerleştirilerek ölçüm yapıldı; hem de lezyonun konvansiyonel sekanslar ve kontrastlı kesitlerde en çok kontrast tutan solid periferik kısmına ROI yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Büyük lezyonlarda aynı kesitten 3 ölçüm değeri alınmış olup bunların ortalaması alındı. 1 cm.’nin altındaki lezyonlar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca değerleri karşılaştırabilmek için her hastada karaciğer dokusu için de ölçümler yapıldı. Karaciğer için ölçümler sağ lob posterior segmentlerinden, her kesitte 3 ayrı lokalizasyona yerleştirilen 1 cm çaplı ROI’ler ile yapılmış olup bunların ortalaması alındı. Sağ lobda kitlesel lezyonların varlığı nedeniyle ölçüm yapılamayan hastalarda ise kitlesel lezyonlara en az 2 cm. uzaklıkta ve vasküler yapıları içermeyen sağ lobun diğer segmentleri ya da sol lobtan yine 1 cm. çaplı ROI’ler ile yapılan ölçümlerin ortalaması alındı.

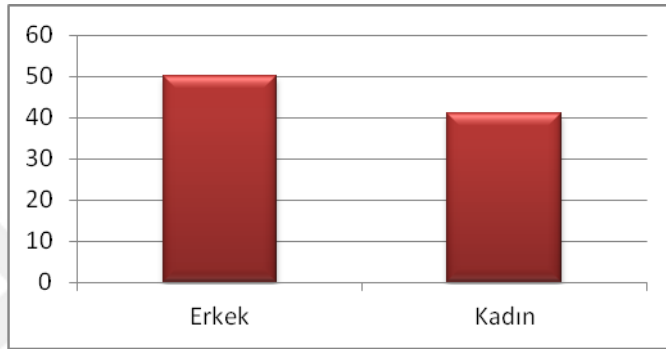
İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde MedCalc® yazılım programı kullanıldı. TIC verilerinin istatistiksel farklılığı ANOVA testi, gruplar arasındaki farklılık ise Student-Newman-Keuls testi ile değerlendirildi. Lezyonların T1 ve T2 ağırlıklı serilerdeki morfolojik özelliklerinin karşılaştırılmasında frekans ve ki kare testi kullanıldı. Lezyon gruplarının benign-malign ayrımında yararlanılabilecek “cut- off” (eşik değer) belirlenmesinde ise ROC eğrisi yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

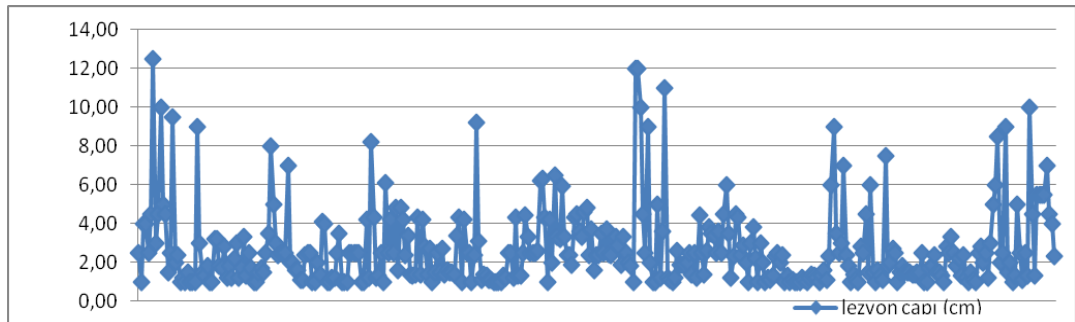
Çalışmaya Ocak 2011-Kasım 2011 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği MR birimine dinamik kontrastlı üst batın MR istemiyle başvuran, benign veya malign primer veya metastatik karaciğer tümörü bulunan, 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalar dahil edildi.

Çalışmadaki 91 hastanın 50'si erkek, 41'i kadın idi. Yaşları 28 ile 81 yıl arasında olup ortalama 55 idi.



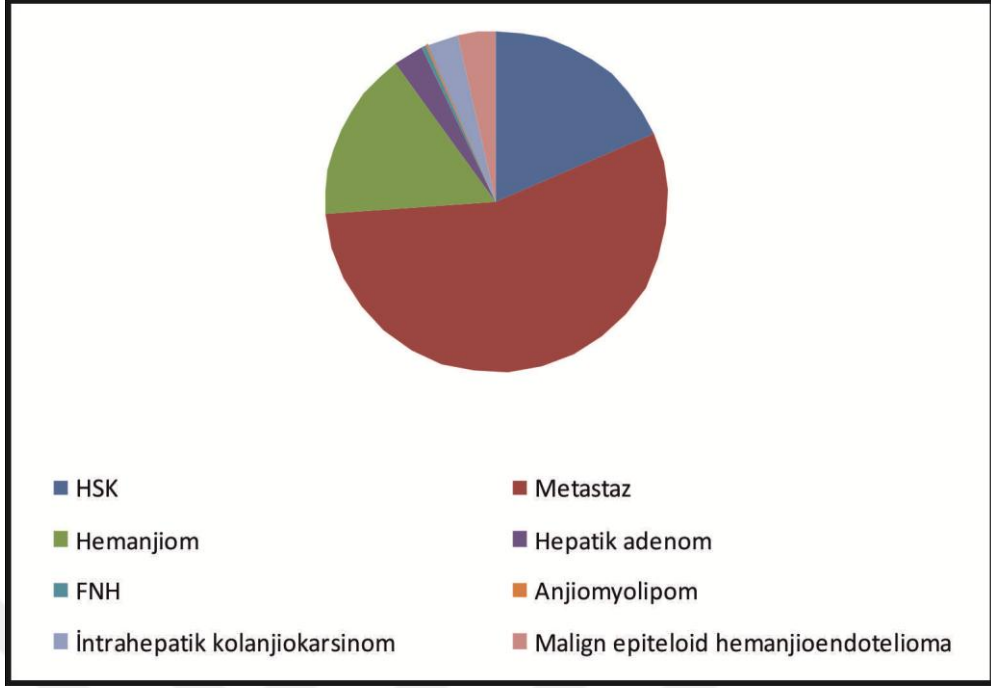
Grafik 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 91 olguda toplam 376 karaciğer kitlesi değerlendirildi. Lezyonların boyutları 1 cm. ile 12,5 cm. arasında değişmekte olup ortalama 2,7 cm. idi.

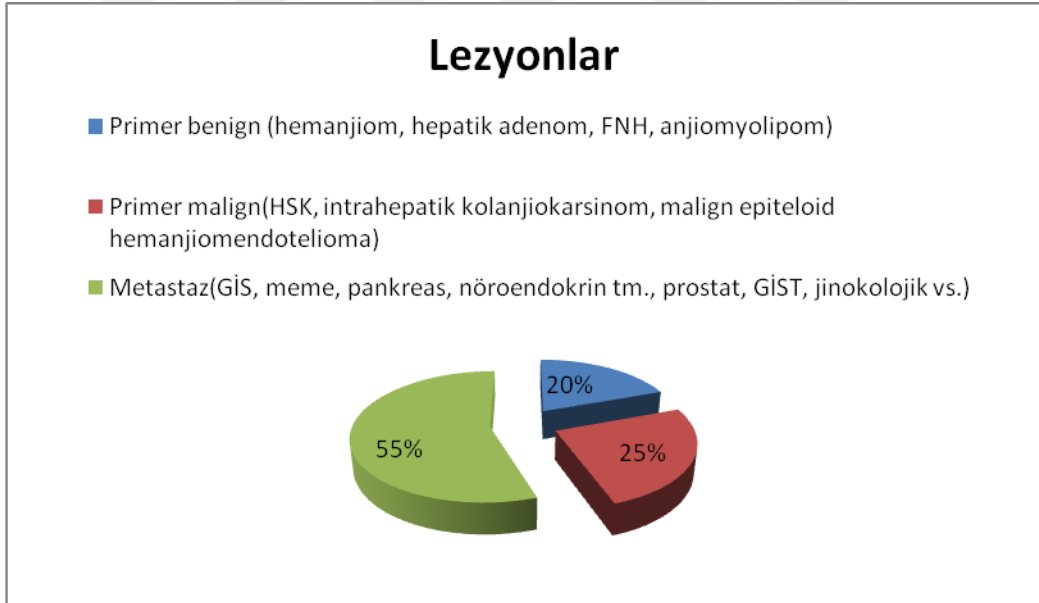


Grafik 2: Lezyonların boyuta göre dağılımı

Kitlelerin 303'ü malign, 73'ü benign lezyonlardı. Malign lezyonların 70'i hepatoselüler karsinom, 11'i intrahepatik kolanjiokarsinom, 14'ü malign epitelioid hemanjiyoendotelioma ve 208'i metastaz idi. Benign 73 lezyonun 60'ı hemanjiom, 11'i hepatic adenom, 1'i FNH, 1'i anjiomyolipomdu.



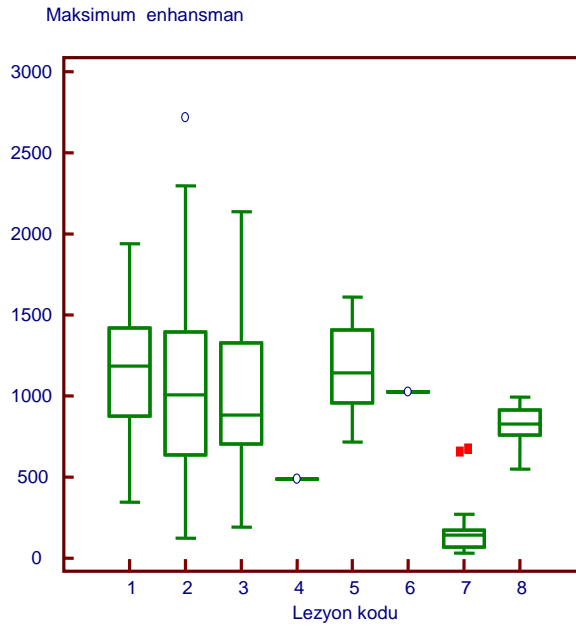
Grafik 3: Lezyonların tiplerine göre dağılımı



Grafik 4: Lezyonların primer ve metastatik olarak dağılımı

MAKSİMUM ENHANSMAN

Lezyon gruplarında maksimum enhansman değerlerinin (pik değer ile S_0 arasındaki fark) karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). İkili karşılaştırma verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. F oranı:8,58, $P < 0,001$, ANOVA; Student-Newman-Keuls testi kullanıldı.

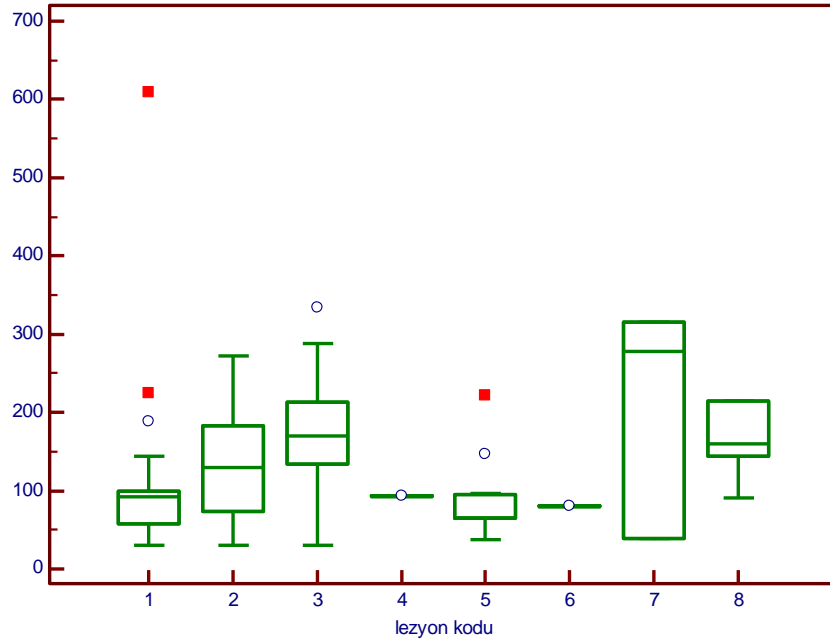


Grafik 5: Lezyonların maksimum enhansman (kontrastlanma) değerlerinin (pik değer ile S_0 arasındaki fark) karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjoendotelioma, 8= Lenfoma).

TIME-TO-PEAK

Time to peak (uptake hızı), T_0 ile pik intensite zamanı arasındaki süre farkıdır. Lezyon gruplarının Tpeak değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). İkili karşılaştırma verilerinde, üç temel grup arasındaki (hepatoselüler karsinom, metastaz, hemanjiom) değerler birbirlerinden anlamlı düzeyde farklıydı. F oranı:11,63, $P<0,001$; ANOVA, Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Uptake hızı hepatoselüler karsinomda metastaz ve hemanjiomlardan yüksektir; yani kontrastın dokuya varış anı ile pik intensite zamanı arası süre kısadır.

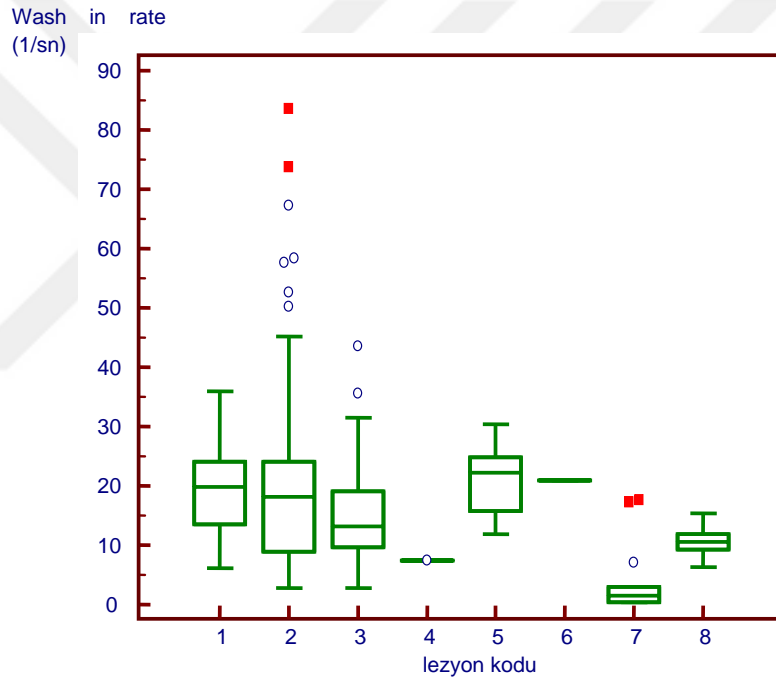
Diğer gruplar da bu ana gruplara oranla anlamlı olarak farklılık göstermekteydi.



Grafik 6: Lezyonların Tpeak (T_0 ile pik intensite zamanı arasındaki süre farkı) değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjoendotelioma, 8= Lenfoma).

WASH-IN RATE

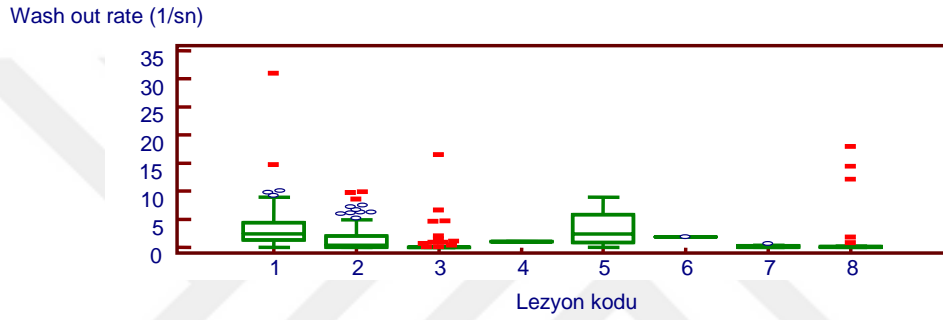
“Wash-in” değerinin lezyon grupları arasında karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Metastazların hemanjiomlara oranla daha uzun “wash-in” gösterdiği ve ikili karşılaştırma sonuçlarına göre bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Hepatoselüler karsinom ve metastazlar ile hemanjioendotelioma ve lenfoma grubu arasında da ikili karşılaştırmada anlamlı farklılık izlendi. F oranı: 6,26, $P<0,001$; ANOVA, Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Buna göre, hepatoselüler karsinomun kontrast maddeyi tutma hızı metastazlara ve hemanjiomlara oranla daha hızlıdır.



Grafik 7: Lezyonların Wash in (T_0 ile pik intensite zamanı arasındaki maksimum diklikteki teğet; kontrast ajan tutulumunun maksimum hızını belirtir) değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

WASH OUT

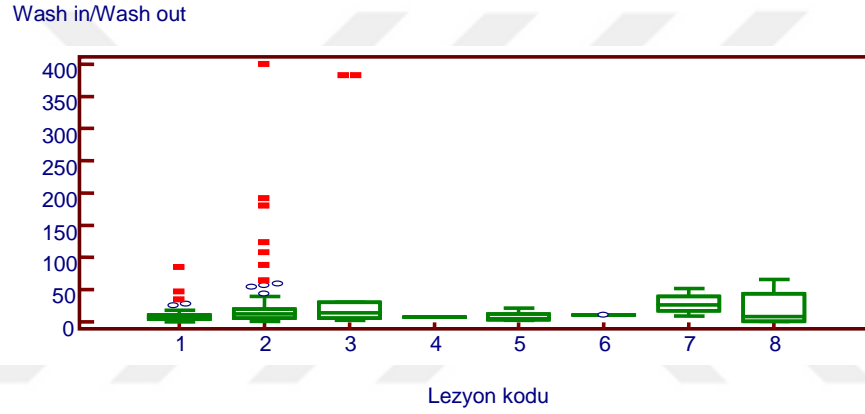
“Wash-out” oranının karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Metastaz ve hemanjiomlar hepatoselüler karsinom’lar ile karşılaştırıldığında, hepatoselüler karsinom’ların “wash-out” değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. F oranı: 6,85, $P<0,001$; ANOVA, Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Buna göre , hepatoselüler karsinomun kontrast maddeyi bırakma hızı metastazlara ve hemanjiomlara oranla daha hızlıdır. Metastazların kontrast maddeyi bırakma hızı da hemanjiomlardan istatistiksel olarak anlamlı farklıdır.



Grafik 8: Lezyonların “wash-out” (pik intensite zamanı ile son ölçüm noktası arasındaki maksimum diklikteki teğet; kontrast maddenin maksimum temizlenme hızını gösterir) değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

WASH IN/WASH OUT

Wash in rate/"wash-out" değerlerinin lezyon grupları arasında karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,020$). İkili karşılaştırmada hemanjiomlardaki Wash in rate/"wash-out" rate oranı metastaz ve hepatoselüler karsinom'lerden ortalama değerlerde farklılık gösterdi. F oranı: 2,43, $P<0,02$; ANOVA, Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Buna göre Wash in rate/ wash out rare değeri, hemanjiomların eğri paterni ile uyumlu olarak, hemanjimolarda metastaz ve hepatoselüler karsinoma oranla yüksektir.



Grafik 9: Lezyonların Wash in /wash-out değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

“BREVITY OF ENHANCEMENT”

“Wash-in” ve “wash-out” arası geçen süre olarak tanımlanan ve kontrastlanmanın kısalığını ifade eden brevity of enhancement değerlerinin karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$, F oranı: 12,82). İkili karşılaştırmada hepatoselüler karsinom, hemanjiom ve metastazların “brevity of enhancement” değerlerinde anlamlı farklılık olduğu saptandı. F oranı: 3,51, $P = 0,001$; ANOVA, Student-Newman-Keuls testi kullanıldı.

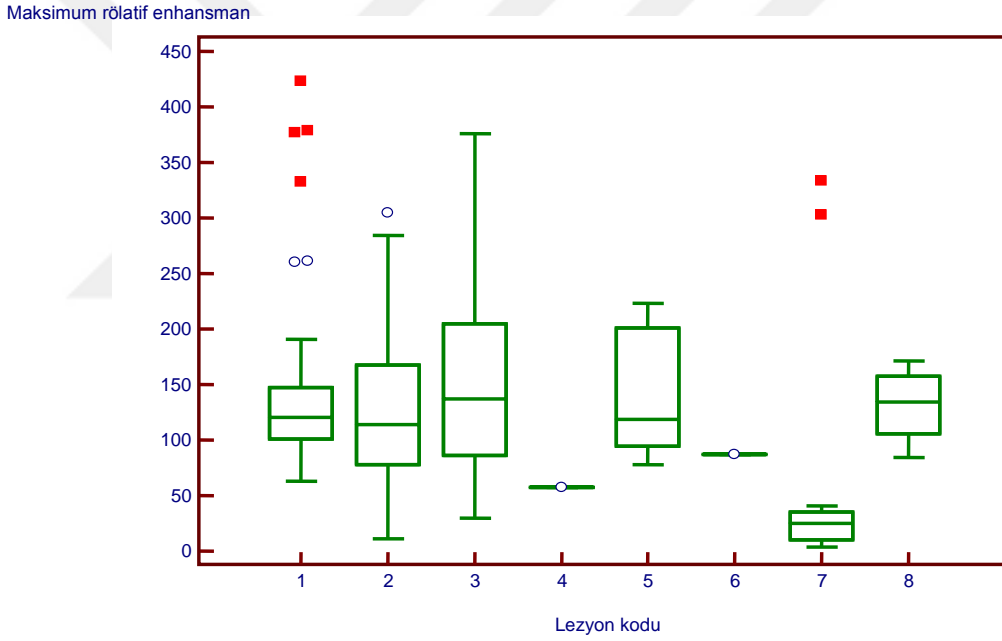
Tablo 3: Lezyonların brevity of enhancement değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

Student-Newman-Keuls testi

Lezyon	n	Mean	Different ($P < 0.05$) from factor
(1)1	70	74,2500	(2)(3)(7)(8)
(2)2	194	39,3562	(1)(3)(7)
(3)3	59	15,2102	(1)(2)
(4)4	1	41,5000	
(5)5	11	50,8636	
(6)6	1	80,1000	
(7)7	14	10,9143	(1)(2)
(8)8	25	25,5080	(1)

MAKSİMUM RÖLATİF ENHANSMAN

Maksimum rölaf enhansman değerlerinin (maksimum postkontrast ve prekontrast sinyal intensiteleri arasındaki sinyal intensite artışının yüzdesi) karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). İkili karşılaştırmada hemanjoendoteliomaların maksimum rölaf enhansman değerleri ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Yine ikili karşılaştırmada metastaz ve hemanjiom arasındaki maksimum rölaf enhansman değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi. F oranı: 3,602, $p=0,001$; ANOVA Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Buna göre hemanjiomların maksimum postkontrast ve prekontrast sinyal intensiteleri arasındaki artış yüzdesi metastazlardan yüksektir.



Grafik 10: Lezyonların maksimum rölaf enhansman(kontrastlanma) değerlerinin (maksimum postkontrast ve prekontrast sinyal intensiteleri arasındaki sinyal intensite artışının yüzdesi) karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjoendotelioma, 8= Lenfoma).

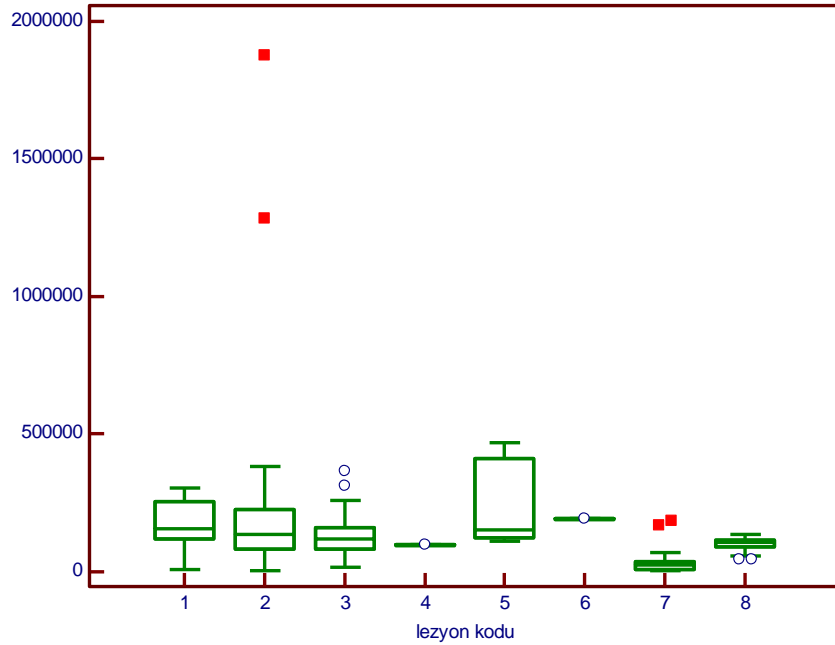
AUC

Lezyonların AUC değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). İkili karşılaştırmaya göre hemanjioendoteliomaların AUC değerleri; hepatoselüler karsinom, metastaz ve HA' dan anlamlı farklılık gösterdi. Hemanjiom ve metastazların karşılaştırılmasında da AUC değerleri anlamlı farklıydı.

Tablo 4: Lezyonların AUC değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

Student-Newman-Keuls test

Lezyon	n	Mean	Different (P<0.05) from factor nr
(1)1	70	176586,2943	(7)
(2)2	194	172292,0160	(3)(7)(8)
(3)3	59	130598,9729	(2)
(4)4	1	100745,0000	
(5)5	11	250616,2727	(7)(8)
(6)6	1	191545,0000	
(7)7	14	45594,1429	(1)(2)(5)
(8)8	25	101438,9600	(2)(5)



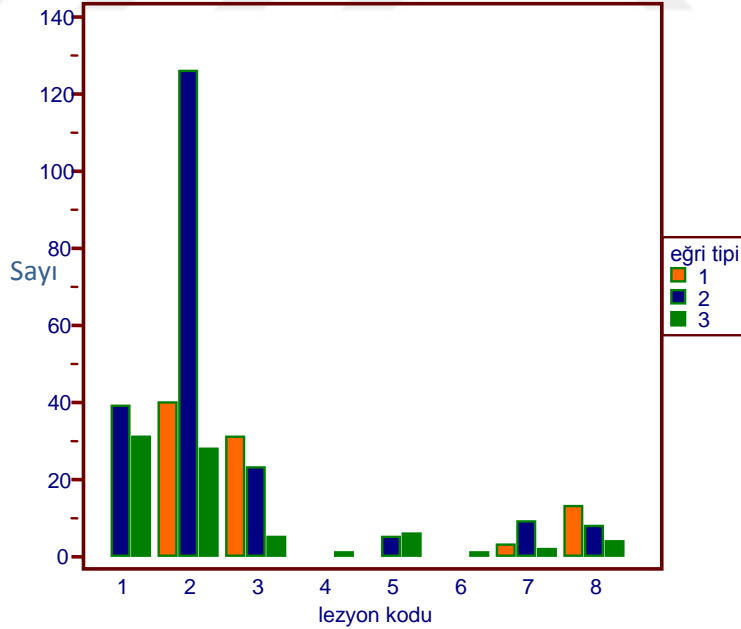
Grafik 11: Lezyonların AUC (zaman-yoğunluk (TIC) eğrisinin altındaki alan) değerlerinin karşılaştırılması (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

EĞRİ TIPLERİ

Lezyon grupları ile eğri tiplerinin karşılaştırılması oldukça anlamlı idi ($p < 0,0001$). Frekans-Ki kare testi kullanıldı. Tip I eğri daha çok hemanjiomlar ve metastazlarda, tip 2 eğri metastazların çoğunluğunda ve hepatoselüler karsinomda ve tip 3 eğri hepatoselüler karsinomların çoğunluğunda ve metastazlarda görülmekteydi. Tip 1 eğri hepatoselüler karsinomlarda görülmedi.

Tablo 5: Lezyonların eğri tiplerine göre dağılımı (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

Eğri tipi	Lezyon kodu								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	0	40	31	0	0	0	3	13	87(23,2%)
2	39	126	23	0	5	0	9	8	210(56,0%)
3	31	28	5	1	6	1			6)
	70 (18,7%)	194 (51,7%)	59 (15,7%)	1 (0,3%)	11 (2,9%)	1 (0,3%)	14 (3,7%)	25 (6,7%)	375



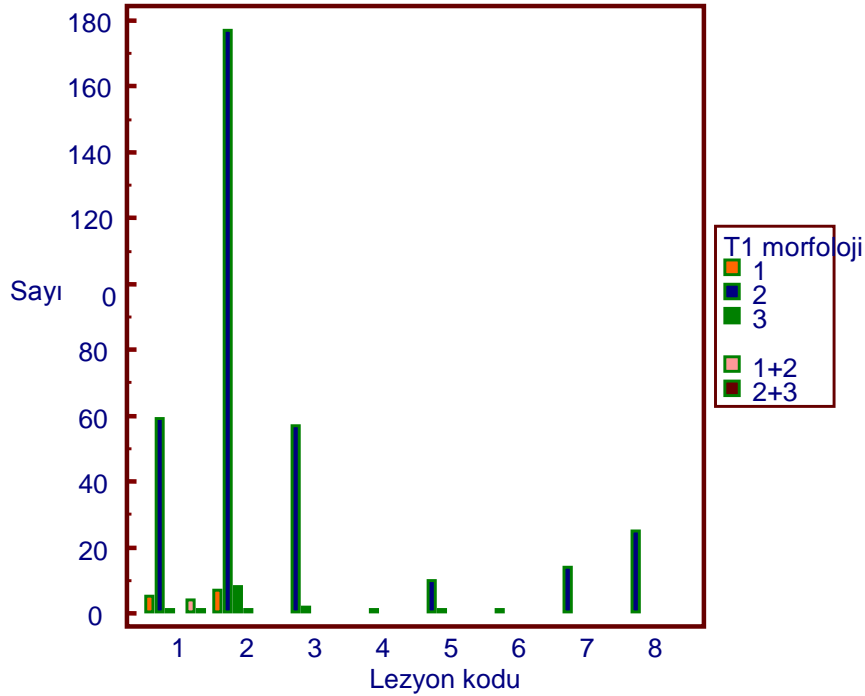
Grafik 12: Lezyonların eğri tiplerine göre dağılımı (1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

T1 SİNYALİ

Lezyon gruplarının T1 morfolojilerinin değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0035$). Lezyonların büyük çoğunluğu(%91,7) T1 ağırlıklı serilerde hipointens olarak gözlemlendi. $P < 0,0035$ Frekans-Ki kare testi kullanıldı.

Tablo 6: Lezyonların T1 morfolojilerine göre dağılımı (T1 morfolojisi: 1: Hiperintens, 2: Hipointens, 3: İzointens, 1+2: hipointens ve hiperintens alanlar içeren heterojen , 2+3: hipointens alanlar içeren izointens) (Lezyon kodu: 1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

T1 morfolojisi	Lezyon kodu								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	5	7	0	0	0	0	0	0	12(3,2%)
2	59	178	57	0	10	1	14	25	344(92%)
3	1	8	2	1	1	0	0	0	13(3,5%)
1+2	4	0	0	0	0	0	0	0	4(1,1%)
2+3	1	0	0	0	0	0	0	0	1(0,3%)
	70 (18,7%)	193 (51,6%)	59 (15,8%)	1 (0,3%)	11 (2,9%)	1 (0,3%)	14 (3,7%)	25 (6,7%)	374



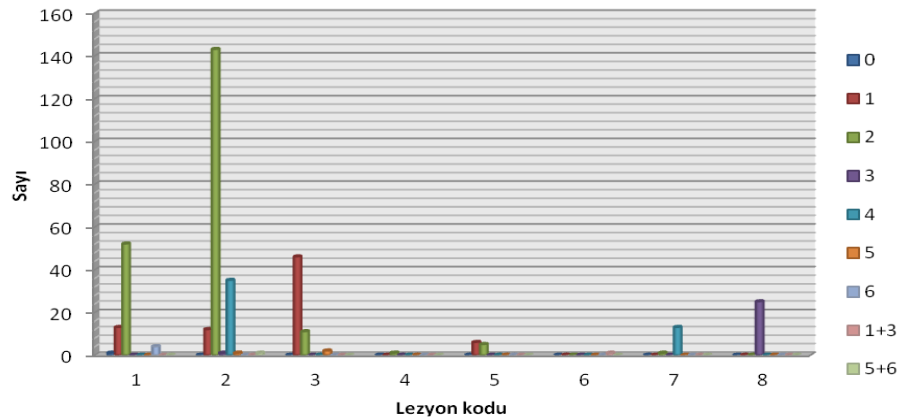
Grafik 13: Lezyonların T1 morfolojik paternlerine göre dağılımı (T1 morfolojisi: 1: Hiperintens, 2: Hipointens, 3: İzointens, 1+2: hipointens ve hiperintens alanlar içeren heterojen , 2+3: hipointens alanlar içeren izointens) (Lezyon kodu: 1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

T2 SİNYALİ

Lezyon gruplarının T2 morfolojilerinin değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,0001$). Lezyonların %57'lik kısmı T2 ağırlıklı serilerde heterojen hiperintens sinyal özellikleri gösterdi. Bu grubun da çoğunluğunu metastazlar ve hepatoselüler karsinom oluşturdu. %20'lik kısmı oluşturan, homojen hiperintens sinyal özelliklerine sahip grubun da çoğunluğunu hemanjiomlar oluşturdu. Lenfomalar periferel hiperintens sinyal özelliklerine sahipti. Hemanjioendotelioma periferel hipointens sinyal özellikleri gösterdi. $P < 0,0001$ Ki kare testi kullanıldı.

Tablo 7: Lezyonların T2 morfolojik paternlerine göre dağılımı (0: Homojen hipointens, 1: Homojen hiperintens, 2: Heterojen hiperintens, 3: Periferel hiperintens, 4: Periferel hipointens, 5: İzointens, 6: Heterojen hipointens)) (Lezyon kodu: 1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

T2 morfolojik paterni	Lezyon kodu								
	1	2	3	4	5	6	7	8	%
0	1	0	0	0	0	0	0	0	(0,3%)
1	13	12	46	0	6	0	0	0	(20,6%)
2	52	143	11	1	5	0	1	0	(57,0%)
3	0	1	0	0	0	0	0	25	(7,0%)
4	0	35	0	0	0	0	13	0	(12,8%)
5	0	1	2	0	0	0	0	0	(0,8%)
6	4	0	0	0	0	0	0	0	(1,1%)
1+3	0	0	0	0	0	1	0	0	(0,3%)
5+6	0	1	0	0	0	0	0	0	(0,3%)
%	(18,7%)	(51,6%)	(15,8%)	(0,3%)	(2,9%)	(0,3%)	(3,7%)	(6,7%)	



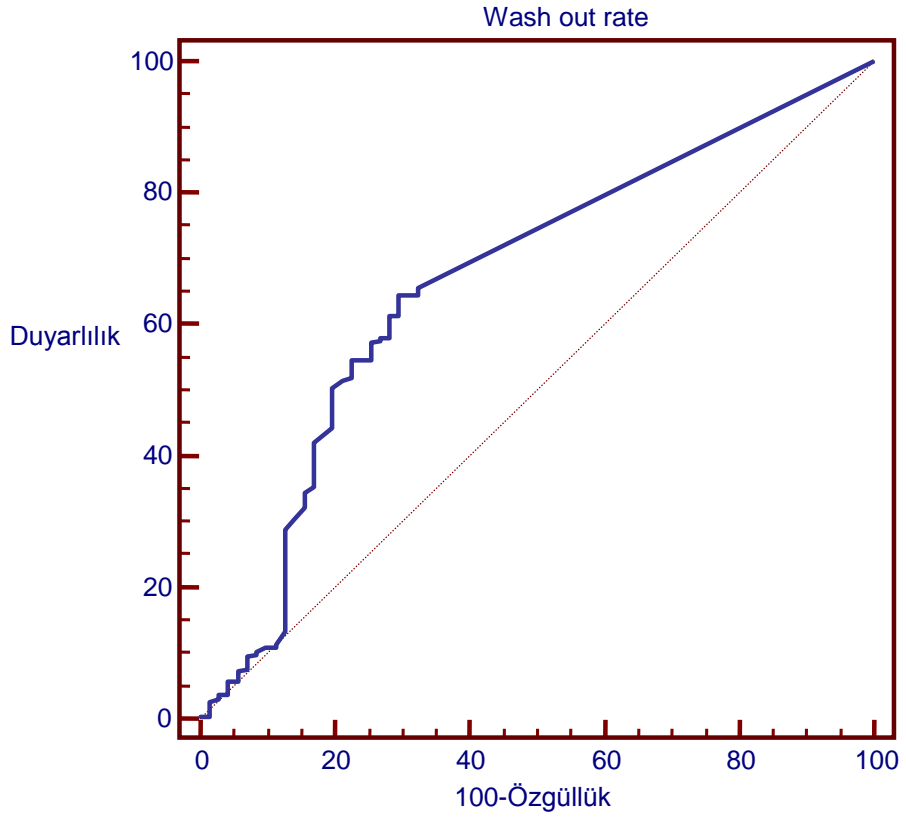
Grafik 14: Lezyonların T2 morfolojik paternlerine göre dağılımı (0: Homojen hipointens, 1: Homojen hiperintens, 2: Heterojen hiperintens, 3: Periferel hiperintens, 4: Periferel hipointens, 5: İzointens, 6: Heterojen hipointens)) (Lezyon kodu: 1= Hepatoselüler karsinom, 2= Metastaz, 3= Hemanjiom, 4= FNH, 5= Hepatoselüler adenom, 6= Anjiomyolipom, 7= Hemanjioendotelioma, 8= Lenfoma).

ROC EĞRİSİ

Örneklem büyüklüğü		335
Pozitif grup	Malign? = 1	264
Negatif grup	Malign? = 0	71
(AUC)		0,667
Standard Error ^a		0,0352
95% güven aralığı(CI) ^b		0,614to0,717
Significancelevel P (Area=0.5)		<0,0001

^aDeLong et al., 1988

^bBinomial exact



Grafik 15: ROC eğrisi grafiği

ROC Eğrisi Analiz Değerleri

Sınır değer/Criterion	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR
>=0	100,00	98,6 - 100,0	0,00	0,0 - 5,1	1,00	
>0	65,53	59,5 - 71,2	67,61	55,5 - 78,2	2,02	0,51
>0,06	64,39	58,3 - 70,2	67,61	55,5 - 78,2	1,99	0,53
>0,08*	64,39	58,3 - 70,2	70,42	58,4 - 80,7	2,18	0,51
>0,34	61,36	55,2 - 67,3	70,42	58,4 - 80,7	2,07	0,55
>0,35	61,36	55,2 - 67,3	71,83	59,9 - 81,9	2,18	0,54
>0,58	57,95	51,7 - 64,0	71,83	59,9 - 81,9	2,06	0,59
>0,65	57,95	51,7 - 64,0	73,24	61,4 - 83,1	2,17	0,57
>0,66	57,58	51,4 - 63,6	73,24	61,4 - 83,1	2,15	0,58
>0,7	57,20	51,0 - 63,2	74,65	62,9 - 84,2	2,26	0,57
>0,82	54,55	48,3 - 60,7	74,65	62,9 - 84,2	2,15	0,61
>0,88	54,55	48,3 - 60,7	77,46	66,0 - 86,5	2,42	0,59
>0,99	51,89	45,7 - 58,1	77,46	66,0 - 86,5	2,30	0,62
>1	51,52	45,3 - 57,7	78,87	67,6 - 87,7	2,44	0,61
>1,1	50,38	44,2 - 56,6	80,28	69,1 - 88,8	2,55	0,62
>1,4	44,32	38,2 - 50,5	80,28	69,1 - 88,8	2,25	0,69
>1,5	42,05	36,0 - 48,3	83,10	72,3 - 91,0	2,49	0,70
>1,9	35,23	29,5 - 41,3	83,10	72,3 - 91,0	2,08	0,78
>2	34,47	28,8 - 40,5	84,51	74,0 - 92,0	2,22	0,78
>2,2	32,20	26,6 - 38,2	84,51	74,0 - 92,0	2,08	0,80
>2,3	30,30	24,8 - 36,2	85,92	75,6 - 93,0	2,15	0,81
>2,4	28,79	23,4 - 34,7	87,32	77,3 - 94,0	2,27	0,82
>4,3	13,26	9,4 - 18,0	87,32	77,3 - 94,0	1,05	0,99
>4,4	11,36	7,8 - 15,8	88,73	79,0 - 95,0	1,01	1,00
>4,5	10,98	7,5 - 15,4	88,73	79,0 - 95,0	0,97	1,00
>4,6	10,98	7,5 - 15,4	90,14	80,7 - 95,9	1,11	0,99
>4,7	10,23	6,8 - 14,5	91,55	82,5 - 96,8	1,21	0,98
>4,8	9,85	6,5 - 14,1	91,55	82,5 - 96,8	1,17	0,98
>4,9	9,47	6,2 - 13,7	92,96	84,3 - 97,7	1,34	0,97
>6	7,58	4,7 - 11,5	92,96	84,3 - 97,7	1,08	0,99
>6,1	7,20	4,4 - 11,0	94,37	86,2 - 98,4	1,28	0,98
>6,4	5,68	3,2 - 9,2	94,37	86,2 - 98,4	1,01	1,00
>6,6	5,68	3,2 - 9,2	95,77	88,1 - 99,1	1,34	0,98
>7,5	3,79	1,8 - 6,9	95,77	88,1 - 99,1	0,90	1,00
>7,6	3,79	1,8 - 6,9	97,18	90,2 - 99,7	1,34	0,99
>8,6	3,03	1,3 - 5,9	97,18	90,2 - 99,7	1,08	1,00
>8,9	2,65	1,1 - 5,4	98,59	92,4 - 100,0	1,88	0,99
>14,7	0,38	0,010 - 2,1	98,59	92,4 - 100,0	0,27	1,01
>16,5	0,38	0,010 - 2,1	100,00	94,9 - 100,0		1,00
>31	0,00	0,0 - 1,4	100,00	94,9 - 100,0		1,00

. ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,667' dir. "wash-out" için eşik değer > 0,08 olarak saptandı ($p < 0,0001$, 95%güven aralığı: 0,61- 0,71). Bu eşik değerde duyarlılık %64,3 (95% güven aralığı: 58,3%-70,2%), özgüllük ise % 70,4 (95% güven aralığı: 58,4%- 80,7%). Pozitif LR (likelihood ratio) 2,18, negatif LR 0,51'dir.

TIC eğrilerinin istatistiksel analizinde FNH ve AML sayısal olarak yetersiz olduğundan değerlendirme dışı bırakıldı.



TARTIŞMA

MR görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak, primer hepatik tümörlerin radyolojik değerlendirmesi de değişiklikler göstermektedir. Dinamik kontrastlı MR görüntüleme, tümörlerin başlangıç tanısı ve evrelendirmesi de dahil olmak üzere pek çok klinik durum için kullanılmıştır (198-200). Coulam ve arkadaşlarının 2001 yılında 114 fokal karaciğer lezyonunu 3B dinamik GRE görüntüler ve kontrastsız 3B T1A görüntüleri karşılaştırdıkları çalışmada, 3B dinamik GRE görüntülerin fokal karaciğer lezyonlarının çoğunu saptadığı rapor edilmiştir (207). Dinamik kontrastlı MR ile lezyonun intrinsik doku karakteristiklerinin belirlenmesi ve erken evrede neovaskülarizasyonun tespiti mümkün olmakta, bu tümörlerin ayırımında çok değerli bilgiler elde edilebilmektedir. Ayrıca bu kontrast maddeler tümörün orijini ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler sağlayabilmektedir. Bu özellikleriyle dinamik MR görüntüleme, fokal karaciğer lezyonlarının tespiti ve ayırımı açısından ideal tetkiktir (169). Biz de çalışmamızı ayırıcı tanısına yönelik daha fazla niteliksel veriye ihtiyaç duyulduğuna inandığımız, günlük pratikte de sık olarak karşılaştığımız ve ayırımının klinik süreç açısından önemli olduğu fokal karaciğer lezyonlarına yönelik yapmaya karar verdik.

Teknolojik gelişmeler neoplastik süreçlerin daha iyi görüntülenebilmesini sağlayan yağ baskılı T2 ağırlıklı sekansların ve “black-blood” eko-planar görüntüleme gibi yeni sekansların geliştirilmesini sağlamıştır (193). Yakın gelecekte fokal karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde spektroskopi, perfüzyon görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR elastografinin rutin olarak kullanılması muhtemeldir (172). Ek olarak, kontrast madde uygulaması sonrası elde edilen gelişmiş multifazik dinamik görüntüleme ile arteriyel pik kontrastlanma zamanlamasında gelişme sağlanmıştır. Özellikle malign lezyonların tanısında pik arteriyel kontrastlanmanın analizi gerekli olduğundan, dinamik MR görüntüleme ve TIC analizleri birlikte kullanılarak tümörün tanımlanabilme olasılığı artmıştır (169).

Literatüre baktığımızda son yıllarda karaciğer kitlelerinin ayırımına yönelik yapılan çalışmalarda diffüzyon MRG'nin önemli bir yer tuttuğunu görmekteyiz. Koh ve ark.'nın (155) derlemesinde; Taouli ve ark. (216), Namimoto ve ark. (217), Muller ve ark. (218), Yamada ve ark. (219) ve Ichikawa ve ark.'nın (220) ölçtükleri

normal karaciğer dokusu ve metastazlardaki ADC değerlerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak literatürdeki benign ve malign lezyonlar arasındaki ADC değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Bu farklılığın başlıca nedeni çalışmalarda kullanılan difüzyon ağırlıklı görüntüleme yöntemleri arasındaki teknik farklılıklar olabileceği gibi, bu görüntüleme yönteminin artefaktlardan etkilenmeye açık olduğu da unutulmamalıdır. Biz bu nedenleri de göz önünde bulundurarak çalışmamızı dinamik kontrastlı MR tetkiki ile yapmayı planladık. Çalışmamızda karaciğerin dinamik kontrastlı MR incelemesinde fokal karaciğer kitlelerinin ayırımında bize yol gösterici olabilecek; ancak günlük pratikte de kolay uygulanabilecek ipuçları bulmayı hedefledik. Bu amaçla da, dinamik MR görüntülerin analizinde kullanılan subjektif değerlendirme olan görsel değerlendirme ve oldukça karmaşık formüller ve zamana ihtiyaç gösteren kantitatif analiz yerine semikantitatif değerlendirmeyi seçtik.

Primer ve metastatik karaciğer tümörleri; lezyonun rejeneratif ya da displastik doğasının, çevre hepatik stromanın anatomik özellikleriyle kombine edilmesiyle kategorize edilirler. Lezyonların çoğu hemanjiom, FNH, hepatosellüler adenom, hepatoselüler karsinom ve metastazdır (178). Bizim çalışmamızdaki 376 lezyonun da büyük çoğunluğunu (%90,4) bu lezyonlar oluşturmaktaydı.

Hepatoselüler karsinom karaciğerin en yaygın primer malignitesidir ve sıklıkla erkeklerde görülür (100). %50 olguda soliter, %40'ında multifokal ve %10'unda da diffüzdür. Sirotik karaciğer hastalığı olanlarda adım adım gelişen primer bir karaciğer lezyonu olan hepatoselüler karsinom; displastik odakların displastik nodüllere (düşük grade ve yüksek grade) ve bunların da hepatoselüler karsinoma dönüşmesiyle gelişir. Bu gelişim dinamik kontrastlı MRG ile takip edilebilir (179). Diğer taraftan, nonsirotik karaciğerde gelişen hepatoselüler karsinom çok daha büyüktür (181). Sirozlu hastalarda hepatoselüler karsinomun erken yakalanması, hasta neticesini ve terapötik stratejilerin kararının verilmesini etkilediğinden önemlidir (179). Yapılan çalışmalar hepatoselüler karsinomun erken evrede yakalanmasında ve büyümekte olan hepatoselüler karsinomun değerlendirilmesinde seçilecek olan modalitenin dinamik MR görüntüleme olduğunu belirtmektedir (192). Hepatoselüler karsinom T2 görüntülerde genellikle orta derecede yüksek sinyal gösterir. Arterial fazda tipik olarak yoğun kontrastlanma

gösterir (yüksek “wash in”), sonraki fazlarda ise kontrastının büyük bir kısmını kaybeder (yüksek “wash out”). Geç fazlarda çoğu hepatoselüler karsinom tümör kapsülünde kontrastlanma gösterir. Öncesinde bilinen hepatit ya da sirozu olan hastalarda yukarıda anlatılan tarzda kontrastlanan ve T2 görüntü veren lezyonlar özellikle hepatoselüler karsinomu düşündürür. Hepatoselüler karsinomlar tip III kontrastlanma eğrisi gösterirler. Yani geç fazda karaciğer ile karşılaştırıldığında lezyonun daha düşük sinyal intensitesi gösterdiği görülür (192). Bununla beraber arteryel hipervaskülaritenin spesifitesi sirotik karaciğerde sınırlıdır (201). Benign ve malign lezyonlardan hipervasküler hepatoselüler karsinomun ayırımında venöz faz wash-out spesifiktir; ama bunun sensitivitesi de küçük lezyonlarda kafa karıştırmaktadır. Yapılan yeni çalışmalarda 2 cm'nin altındaki hepatoselüler karsinom tanısında portal ve geç faz değerlendirme sensitif bir araç olmak için çok zayıftır (201). AASLD ve EASL kriterlerine göre birçok küçük hipervasküler hepatoselüler karsinom, hepatoselüler karsinomun non-invaziv tanı kriterlerini karşılayamamaktadır (202, 203). Büyümekte olan hepatoselüler karsinomların MR görüntüleme bulguları farklılık gösterebildiğinden displastik nodülün hepatoselüler karsinoma dönüşümü esnasında T2 sinyal intensitelerindeki ve arteryel kontrastlanma paternlerindeki değişimlerin değerlendirilmesi önemlidir. Bu durum yalnızca intrinsik doku karakteristiklerini yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda değişen kan miktarını ve gadolinium şelatı uygulanması sonrası şelatın dağılımı ve eksresyonu gibi dinamik kontrastlanma paternlerini de yansıtır (179). Bizim çalışmamızdaki hepatoselüler karsinom olgularının 4'ünde hepatoselüler karsinom ile birlikte farklı evrelerdeki displastik nodüller de mevcuttu. Ancak bunların istatistiksel değerlendirmesi ve prospektif görüntüleme takibi yapılamadığından bu lezyonlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda kullandığımız semikantitatif analiz değerleri ile lezyon sayısı yüksek tutularak yapılacak bir çalışma bu nodüllerin karakterizasyonu ve takibinde faydalanılan niceliksel değerlere ek olarak niteliksel değerler de sağlayabilir; ancak literatürde bu yönde yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızdaki 70 hepatoselüler karsinom lezyonunun tamamında arteryel fazda kontrastlanma mevcuttu. Bu lezyonların çoğunluğunda (%61,4) tip III kontrastlanma eğrisi izlenmekteydi. Hepatoselüler karsinom olgularında tip I kontrastlanma eğrisi gözlenmedi. Tip II eğri izlenen 27 lezyonun

tamamı kronik karaciğer sirozu zemininde gelişmiş lezyonlar olup 13 tanesi 2 cm'nin altında, 7 tanesi ise 5 cm'nin üzerindeydi. Eğrideki bu farklılık arteriyel hipervaskülaritenin spesifitesinin sirotik karaciğerde sınırlı olması (201) ile birlikte, lezyon boyutlarındaki büyüklüğe bağlı inhomojenite ve 2cm'nin altındaki lezyonlarda portal ve venöz wash-out sensitivitesinin zayıflığına bağlı olabilir (201). Lezyonun tamamını içeren ROI ölçümlerinde tip II eğri gösteren 12 lezyonda (>3 cm); tariflenen kriterlere göre alınan parsiyel ölçümlerde tip III eğri paterni gözlemlendi. Ölçümlerde tip III kontrastlanma eğrisinin izlenmesi; kapsüler boyanma gösteren hepatoselüler karsinom lezyonlarının iç yapılarındaki heterojenite nedeniyle parsiyel ölçümlerin daha duyarlı olabileceği ihtimalini de düşündürdü. Çalışmamızdaki hepatoselüler karsinom lezyon sayısı yüksek olsa da hasta sayısı kısmen yetersizdi. Hepatoselüler karsinomu olan hasta sayısı artarsa, hasta grubunun heterojenitesiyle lezyonun kontrastlanma kinetiğini etkileyen faktörlerin çeşitliliği artacağından, eğrilerdeki patern farkının kitle nedeni, zemin karaciğer nedeni ve ölçüm tekniği nedeni etkileri daha detaylı ortaya konabilir kanaatindeyiz.

Fibrolamellar hepatoselüler karsinom, hepatoselüler karsinomun nadir görülen bir tipidir ve genç kadınlarda daha siktir (120). MRG'de fibrolamellar hepatoselüler karsinom ve FNH bazı benzerlikler gösterir. Bunlardan biri merkezlerindeki fibröz skar dokusunun özelliğidir. Aralarındaki diğer önemli farklar şunlardır; 1) FNH arterial fazda daha belirgin ve homojen kontrastlanma gösterirken, fibrolamellar hepatoselüler karsinom daha heterojen ve daha az belirgin bir kontrastlanma gösterir. 2) Fibrolamellar hepatoselüler karsinomda kontrast uygulaması sonrası geç fazda wash out görülür, FNH'de kontrast uygulaması sonrası geç fazda persistan yüksek sinyal intensitesi görülür (192). Fibrolamellar hepatoselüler karsinom ve FNH ayrımının daha rahat yapılabilmesi için TIC görüntüler kullanılabilir. Daha geniş gruplarla semikantitatif analiz sonuçları değerlendirilebilir. Ancak çalışmamızdaki hasta grubumuzda fibrolamellar hepatoselüler karsinom olgusu mevcut değildi.

Hemanjiomlar %0,4-20'lik insidanslarıyla en yaygın görülen hepatik tümörlerdir (190). Uzun T2 değerlerine sahip olduklarından, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi gösterirler. Ayrıca, uzun eko süreli görüntülerde de sinyal intensitelerini korurlar. Bu da lezyonun çok sayıda sıvı dolu

alandan oluştuğunu gösterir (192). Hemanjiomların büyük çoğunluğu, zamanla tüm lezyonu dolduran, tipik periferik nodüler kontrastlanma paterni gösterirler. Bu kontrastlanma paterni, tip I eğriye sahip tipik bir benign lezyonun kontrastlanma paternidir (192). Bizim çalışmamızda da hemanjiomlar beklenildiği üzere T2 ağırlıklı serilerde oldukça yüksek oranda (%78) homojen hiperintens, az (%20) oranda heterojen hiperintens sinyal özellikleri göstermekteydi, heterojen sinyal gösterenlerin boyutları daha büyüktü. Çalışmamızda hemanjiomlar genellikle tip I olmak üzere, tip I ve tip II eğri paterni göstermekteydi. Tip II kontrastlanma eğrisi gösteren 2,5 cm. üzerindeki hemanjiomlarda ise lezyonun periferinden ölçülen ROI'ler tama yakın oranda tip I eğri ile uyumlu idi. Periferik kontrastlanma paterni gösteren lezyonların eğri analizinde periferik ROI ölçümleri daha değerli olabilir.

Hepatik adenom genellikle OKS kullanan genç erişkin kadınlarda görülür (208). Adenomun T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensiteleri farklılık gösterir. Hepatik adenomlar dinamik gadoliniumlu görüntülerin arterial fazında karakteristik olarak kısa süreli kontrastlanma, geç fazlarda da izointensiteye dönüş gösterirler(192). Bizim çalışmamızda hepatik adenomlar tip II ve tip III eğri paternine sahip olup T1ağırlıklı serilerde %92 oranında hipointens, T2 ağırlıklı serilerde homojen/heterojen hiperintens sinyal özellikleri gösterdiler.

FNH genellikle erişkin kadınlarda görülmekle birlikte erkeklerde de görülebilir (30). FNH'lerin OKS'ler ile ilişkisi yoktur ve olguların 2/3'ünde tek lezyon olarak görülürler. FNH T1 görüntülerde karaciğere göre hafif hipointens, T2 görüntülerde ise hafif hiperintensdir. Orta kısmında tipik olarak skar dokusu görülür ve burası gadolinium uygulanması sonrası geç fazda kontrast tutar (30,209). FNH'ler arterial fazda tipik olarak yoğun homojen kontrastlanma gösterirler. Bu kontrastlanma, gecikmiş fazda izointensiteye döner. Her ne kadar FNH'ler benign lezyonlar olsalar da, tip I değil de tip III kontrastlanma eğrisi paternini gösterirler. Bunun sebebi bilinmemektedir, ancak geç fazda FNH'nin kontrastlanma eğrisinin karaciğerden daha yüksek olduğunu, yani wash out'un olmadığını da göz önünde bulundurmak gerekir (192). FNH'nin zaman-yoğunluk eğrisinin (TIC) ilk bölümü arteriyalizasyonun (hızlı kontrastlanma) tipik bulgularını içerir, bunu takiben hepatizasyon bulgularını gösterir (eğri hafifçe yukarı doğru çıkmaya devam eder ancak karaciğerin eğrisine paralel gider). FNH'nin MR görüntüleme bulgularının

değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada (210) bu durumdan bahsedilmiştir. Ek bir bilgi olarak, FNH'lerde karaciğere spesifik demiroksit kontrast maddesinin verilmesi FNH tanısını kolaylaştırmaktadır. Çünkü bu madde ile FNH'nin karakteristik özelliği olan merkezi skar ve septanın görülmesi kolaylaşır. FNH ve adenomun ayrımı önemlidir, çünkü adenomlarda kanama ve malign transformasyon riski yüksektir. Nadir de olsa malign transformasyon literatürde defalarca bildirilmiştir. Bu bağlamda karaciğer hücre displazisi, adenom ve hepatoselüler karsinom arasındaki bağlantı olarak değerlendirilmiştir, çünkü hepatik adenom premalign değilken, karaciğer hücre displazisi potansiyel olarak maligndir ve hepatoselüler karsinoma dönüşebilir (179). Adenom-FNH ayırımına yönelik çalışmalar, çoğu hepatik adenomda yağlı infiltrasyon mevcutken FNH'de böyle bir durumun çok nadir olduğunu göstermiştir (169). Rutin klinik uygulamalarda klasik olarak FNH'nin takibine gerek yokken, adenomlarda 6-12 aylık aralıklarla takipler önerilmektedir. Bu takip amacıyla, hem tümör karakteristiği ile ilgili ayrıntılı bilgi vermesi, radyasyon içermemesi, hem de hepatoselüler karsinoma dönüşüm ya da kanama gibi potansiyel komplikasyonları gösterebilmesi nedeniyle dinamik kontrastlı MRG ideal tetkiktir (169). Bizim çalışmamızdaki FNH olgusunda da literatürle uyumlu olarak arteriel fazda yüksek sinyal intensitesi mevcuttu ve tip III kontrastlanma eğrisi gözlemlendi. FNH T1 ağırlıklı serilerde histopatolojik özelliklerine uygun olabilecek şekilde izointens olarak izlendi. Lezyon T2 ağırlıklı serilerde ise santralde daha heterojen olmak üzere hafif hiperintens olarak izlendi. Ancak adenom başta olmak üzere diğer lezyonlarla TIC analiz değerlerinin karşılaştırması için istatistiksel olarak anlamlı sonuç verecek sayılara ulaşılamadı. Klinik önem arzeden adenom-FNH ayırımında, yeterli olgu sayısı ile yapılacak çalışmalarda TIC eğrilerinin semikantitatif analizi ile yol gösterici sayısal verilere ulaşılabileceği kanaatindeyiz.

Metastazlar karaciğerin en yaygın malign tümörleridir (192). MRG'de optimal değerlendirmenin yapılabilmesi için, tümörün tespitinin yanısıra tanımlanmasının da yapılması gereklidir. Tanımlama önemlidir; çünkü bilinen primer malignensili hastaların çoğunda küçük benign kistler ve hemanjiomlar da bulunur. Ek olarak, metastatik hastalığın segmental yayılımının doğru değerlendirilmesi, hastanın tedavisinin yönetiminde önemli etkiye sahiptir. Karaciğer

metastazları genelde T1 görüntülerde düşük, T2 görüntülerde orta derecede yüksek sinyal intensitesi gösterirler. Küçük hipervasküler metastazlar arterial fazda yoğun kontrastlanma gösterebilirler. Karaciğer metastazları genellikle periferik, düzensiz halka şeklinde kontrastlanma gösterirler. Karaciğer metastazlarının TIC'leri en çok tip II kontrastlanma paterniyle uyum gösterir. Lezyonun kontrastlanma paterni arterial fazda çevre karaciğer dokusuyla benzerlik gösterir, ancak portal ve geç fazlarda farklılıklar içerirler. Bu fazlarda kontrastlanma yoğunluğu çevre karaciğer dokusundan daha düşüktür. Bu da tip II kontrastlanma eğrisiyle uyumludur (192). Bizim çalışmamızdaki metastazların arteriyal fazda sinyal intensiteleri ve oluşturdukları eğri tiplerinde farklılıklar olduğu gözlemlendi. Tip I kontrastlanma eğrisine sahip lezyon grubunda hemanjiomlar yanında buna yakın oranda metastaz da izlendi. Metastazların hipovasküler veya hipervasküler olması ve ana kitlenin histopatolojik diferansiyasyon derecesi bunda etkili olabilir. Ancak çalışmamızda metastazlar kategorize edilmediğinden bu yönde bir değerlendirme yapılamadı. Gelecek çalışmalarda metastazların vaskülarizasyon ve differansiyasyon dereceleri de dikkate alınarak kategorize edilmesi, primer hastalıkların ayırıcı tanısı için daha anlamlı ipuçları elde etmemize yardımcı olabilir. Çalışmamızda TIC semikantitatif analizinde metastazların ve hemanjiomların AUC ve maksimum rölatif enhansman, "wash-in", "wash-out" değerlerinin ikili karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Bu bilgiler, özellikle primer malignitesi olan hastalarda diğer özellikleri ile net ayırtedilemeyen hemanjiom ve metastaz ayrımında yarar sağlayabilir. Çünkü lezyonların T2 sinyal özellikleri ana grubumuzdaki lezyonlardan hemanjiomlar ile metastaz ve hepatoselüler karsinom ayrımında kısmen yol gösterici olabilse de örtüştüğü durumların varlığı nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Lezyon gruplarının T1 morfolojilerinin değerlendirilmesinde de büyük çoğunluğu (%91,7) hipointens olarak gözlenmiş olup ayırıcı tanıda yarar sağlayamamaktadır.

Çalışmamızdaki hemanjioendoteliomalar periferik hipointens sinyal özellikleri gösterdi. Lezyonların çoğunluğu sırasıyla tip I ve II eğri tiplerine sahipti. Lenfomalar ise periferik hiperintens sinyal özelliklerine sahip olup yüksek oranda tip II eğri paterni gösterdi. Çalışmamızdaki hemanjioendotelioma ve lenfoma olguları lezyon sayısı olarak kabul edilebilir değerde olmasına rağmen; lezyonların az sayıda hastaya ait multipl lezyonlar olmaları istatistiksel verileri homojen hale getirmiştir.

Bu lezyonların AUC ve “wash-in” değerlerinin ikili karşılaştırmaya göre hepatoselüler karsinom, metastaz ve hepatik adenomdan anlamlı farklılık göstermiş olması bundan kaynaklanabileceğinden değerlendirmeye alınmadı. Yine hemanjiomlardaki maksimum enhansman ve maksimum rölatif enhansman değerlerinin diğer gruplarla farklılığı tariflenen nedenlerle dikkate alınmadı; ancak geniş alt gruplara sahip daha kapsamlı analiz sonuçları ile sağlıklı bir yorum yapılabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızdaki TIC eğrilerinin semikantitatif analiz sonuçlarından “time to peak” (uptake hızı) değerinin ikili karşılaştırma verilerine bakıldığında ise özellikle bizim için ayrı bir önem arz eden üç gruptaki (hepatoselüler karsinom, metastaz, hemanjiom) değerlerin birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Uptake hızı hepatoselüler karsinomda metastaz ve hemanjiomlardan yüksektir. Bu durum lezyonların kontrastlanma karakteristikleri ile uyumlu olarak değerlendirilmiş olup ayırıcı tanıda yol göstermede önemli ipuçlarından olabilir.

Yine TIC semikantitatif analizinde, “wash-in” ve “wash-out” arası geçen süre olarak tanımlanan ve kontrastlanmanın kısalığını ifade eden “brevity of enhancement” değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Daha heterojen bir veri grubu oluşturan hepatoselüler karsinom, hemanjiom ve metastazların kontrastlanma kısalığının ikili karşılaştırmada birbirinden anlamlı farklı olduğu tespit edildi. Bu durum yukarıda tariflendiği üzere lezyon kontrastlanma karakteristiklerindeki farklılıklar ile uyumlu olarak değerlendirildi.

TIC eğrisi semikantitatif analizinde maksimum enhansman değerlerinin (pik değer ile S_0 arasındaki fark) ikili karşılaştırma verileri değerlendirildiğinde ise gruplar arasında önemli farklılık saptanmadı.

“Wash-in”/“wash-out” oranının ikili karşılaştırma sonuçlarında hemanjiomlarda metastaz ve hepatoselüler karsinomlardan ortalama değerlerde farklılık gösterse de, ROC analizinde, iki lezyonun birbirinden ayrımını sağlayacak bir eşik değeri hesaplamada güvenilir bir değer sağlayamadı.

Elde ettiğimiz parametrelerden biri olan “wash-out” değerinin lezyon gruplarının benign-malign ayrımındaki etkinliğinin belirlenmesinde kullanılan ROC analizinde eğri altında kalan alanı 0,667’ dir. “Wash-out” için eşik değeri 0,08 olarak

saptandı($p < 0,0001$, 95% güven aralığı: %0,61-%0,71). Bu sınır değerde duyarlılık %64,3 (95% güven aralığı: %58,3-%70,2), özgüllük ise %70,4 (95% güven aralığı: %58,4- %80,7). Pozitif LR (likelihood ratio) 2,18, negatif LR 0,51'dir; yani "wash-out">0,08 olduğunda yukarıda belirtilen güven aralıklarında malignite riskinin yüksek olduğu bulundu. Ancak bu verilerin daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşabilmesi için daha heterojen hasta gruplarına ihtiyaç vardır. Biz de bu ön sonuçlarla daha geniş bir çalışma yapmayı planladık.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttu. Geniş bir hasta-lezyon popülasyonunun çalışmaya dahil edilmiş olmasına rağmen bazı lezyon tiplerinde sınırlı sayıda vaka olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmenin imkansız hale gelmesi bunlardan biridir. TIC eğrilerinin istatistiksel analizinde FNH ve anjiomyolipom sayısal olarak yetersiz olduğundan değerlendirme dışı bırakıldı. Ayrıca ROI'lerin tek bir okuyucu tarafından yerleştirilmesi de bir önyargıya neden olabilir. ROI heterojen lezyonlarda hem lezyonun tamamından hem de konvansiyonel ve kontrastlı serilerde en çok kontrast tutan periferik kısımdan ölçülmüş olmakla birlikte, nereye yerleştirileceği konusunda sabit bir protokolün bulunmaması belki de bu konuda yapılan tüm çalışmaların bir sorunudur.

Bir dezavantaj olarak dinamik kontrastlı MRG fizyolojik olarak hareketli olan akciğer ya da karaciğer gibi organlarda kısıtlıdır ve bu kısıtlılığı ortadan kaldırmak için nefes tutma, deformasyon kaydı ya da navigatör atımlar gerekebilir (205,206). Bizim çalışmamızda da solunum artefaktları nedeniyle dahil edilemeyen hastalar olduğu gibi özellikle 1 cm'in altındaki lezyonlarda görüntü kalitesinin ve semikantitatif değerlendirmenin optimal yapılamadığı görüldü. Bu nedenler birlikte değerlendirildiğinde çalışmamıza 1cm'in altındaki lezyonlar dahil edilmedi. Ancak yüksek manyetik alanlı MR tarayıcılarının gelişimiyle (3.0T) artan sinyal-gürültü oranının (SNR) (teorik olarak 2 kat daha fazla), hepatobiliyer görüntülemeye gelişmeler sağlayacağı kanaatindeyiz. Çünkü bu iki kat artmış SNR, aynı sekans süresindeki uzaysal çözünürlüğün artmasını, aynı kapsama alanındaki kesit kalınlığının ½ oranında azalmasını ya da aynı çözünürlükte 4 kat daha hızlı tarama yapılmasını sağlayabilmesiyle kontrastlı dinamik MR görüntülemenin kalitesini arttırmış, paralel görüntüleme ile yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı sekanslar elde edilebilmiştir (176). Ayrıca bu küçük lezyonlarda SPIO kontrastlı dinamik MRG'nin,

venöz “wash-out” göstermeyen küçük hipervasküler hepatoselüler karsinomların erken tanısında tamamlayıcı olabileceğine dair de yayınlar mevcuttur (204).

Ayrıca dinamik kontrastlı MR görüntülemenin böbrek yetmezliği (nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle), metalik implantları bulunan (kalp pili, kapak protezi, kafa içi anevrizma klipleri, şarapnel yarası) ve klostrofobisi olan hastalarda kullanılmaması da bir dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek kalitesi ve tekrarlanabilir ölçümleri nedeniyle dinamik kontrastlı MR görüntülemenin hepatobiliyer sistem patolojileri olan hastaların tanı ve takiplerinde kullanılacak kesin, noninvaziv ve hasta dostu bir görüntüleme yöntemi olması yanında anjiogenezin in-vivo bir belirteci olarak kullanılabilmesini, hatta anjiogenezin gösterilmesinde altın standart olarak kabul edilen histolojik incelemeden de doğru sonuç verdiğini öne sürenler olmuştur (173, 211). Son on yılda MR’ın bize sağladığı ve artarak devam eden görüntüleme modaliteleri ve bunların sağladığı değerli veriler düşünüldüğünde, gelecekte de MR görüntülerinin semikantitatif analizi önemli ve değerli bilgiler verecektir. Ancak halen hangi protokolün kullanılacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Ayrıca kurumlar verilerini değerlendirmek için genellikle kendi analiz cihazlarını kullanmaktadır ve nicel ölçümlerin daha fazla standardizasyonuna ihtiyaç vardır. MR’ın potansiyelinin gelişimini sağlayacak çalışmalar, daha hızlı ve uygulaması kolay görüntüleme üzerine yoğunlaşmalıdır. Etkinin büyüklüğünün ölçülebilmesi için tekrarlanabilirlik ve çoğaltılabilirlik çalışmaları gereklidir. Bu bağlamda, daha gelişmiş semikantitatif analiz amacıyla, daha geniş alt gruplar içeren veri gruplarının elde edilmesine odaklanılmalıdır. 3.0T MR’ların kullanıma girmesi bu alanda potansiyel bir gelişme imkanı sağlayacaktır. TIC’ler vasıtasıyla karaciğerin dinamik kontrastlı görüntülerinin semikantitatif analizi, büyük veri gruplarının analizini de kolaylaştıracaktır. Fokal ya da diffüz karaciğer patolojilerinin ayırıcı tanısında hepatic perfüzyon esas olduğundan, bu parametrelerin kantifikasyonu/ölçümü hepatic hastalıkların değerlendirilmesini kolaylaştırabilir (192). Bu sayede abdominal radyolojide daha deneyimsiz radyologların da kolay değerlendirebilecekleri sayısal veriler ve görüntüler elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Galbraith ve ark. tam kantitatif parametreleri oluşturmak için kompleks bir farmakokinetik modelleme kullanmanın, tekniğin tekrarlanabilirliğini anlamlı olarak değiştirmedini; tek bir hastadaki ya da bir grup hastadaki rölatif değişikliklerin

ölçümü gerektiğinde, daha basit olan semi-kantitatif tekniklerin yeterince tekrarlanabilir olduğunu belirtmiştir (212). Bu nedenle semikantitatif analiz klinik iş akışı ile kolaylıkla birleştirilebilir bir yöntem olarak kabul edilebilir. Bir parametrenin tekrarlanabilirliği, onun faydalı olup olmadığının tek ölçütüdür. Tekrarlanabilirliğin ölçümünde ideal parametre; bir popülasyondaki geniş varyasyonlara hassas, aynı bireyden farklı zamanlarda elde edilen sonuçlarda ise küçük varyasyonlar gösteren, yani geniş varyans oranına sahip parametredir. Bu amaçla alt grup sayılarının artırıldığı ve birbirleri ile karşılaştırma yapılabilecek daha geniş olgu serilerinde bu yönde araştırma yapılması faydalı veriler sağlayabilir. Parametrelerin her bir pikselde ayrı değerlendirilmeleri ile tüm ROI'de değerlendirilmeleri arasında tekrarlanabilirlik açısından anlamlı farklılık olmadığı da Galbraith ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir(212).

Şunu da belirtmek gerekir ki tekrarlanabilir semi-kantitatif ölçümler, özellikle farklı ekipman ve sekansların kullanılması halinde, her bir merkezde kolaylıkla uygulanamaz. Çünkü belirli bir sekansın kullanıldığı her bir dokunun bazal sinyali, görüntüleyicinin seçimine göre değişir. Zamanla Gd-DTPA enjeksiyonunda MR uyumlu ve elektronik enjektör kullanımının standardizasyonundaki iyileşmesi beklenebilir. Ancak doku kan akımındaki değişiklikler, manyetik alanlardaki varyasyonlar, hastanın pozisyonu ve vücut ısısı gibi sebeplerden kaynaklanan bazı değişkenlikler gelecekte de devam edecektir (213-215). Burada kullanılan kantifikasyon tekniklerinin amacı; görüntüleme sistemleri, manyetik alan güçleri, sekanslar ve parametrelerin seçiminden kaynaklanan değişkenlikleri minimize indirmektir. Bu sayede de hastalar ve farklı merkezler arasında karşılaştırma yapabilmektir. Bunun ötesinde kantifikasyon teknikleri, kinetik parametrelerin türetilmesini sağlayarak tümör biyolojisinin anlaşılmasında gelişmeler kaydedilmesini sağlayabilirler (212).

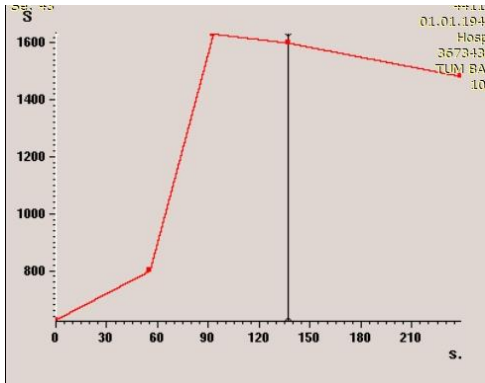
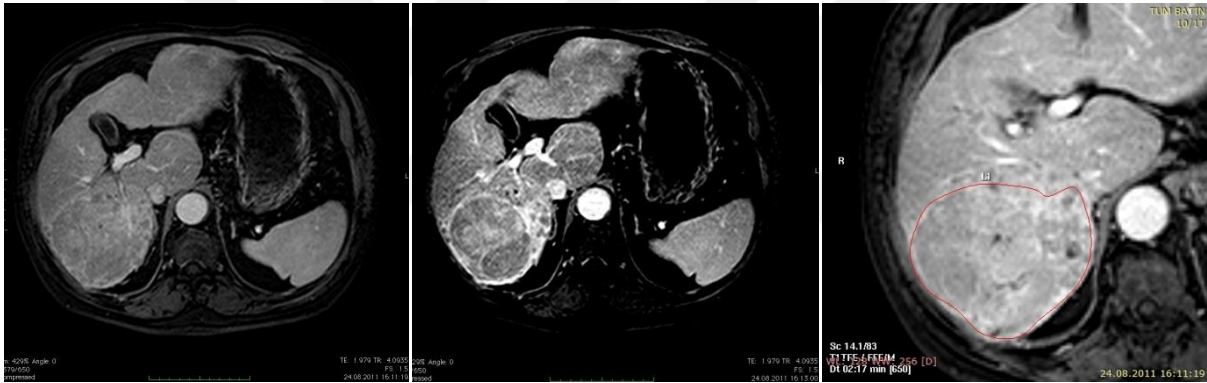
SONUÇ

Abdomenin dinamik kontrastlı MR incelemeyle elde edilen TIC verileri, tümör içi damar dağılımı ve yapısı hakkında bilgi verebilir. Bu sayede tümör kontrastlanma paternlerinin ve anjiogenezin daha iyi anlaşılması ve dolayısıyla tümörlerin tanımlanması kolaylaşabilir. Bunun ötesinde, hepatik hastalıkların tespiti, evrelendirilmesi, tedavi takibi ve anti-tümör ilaçların geliştirilmesindeki tanısal çalışmaları kolaylaştırabilir. Çalışmamızda TIC semikantitatif analizinde; özellikle hepatoselüler karsinom, metastaz ve hemanjiom ayırımında “Tpeak” ve “wash-out” rate değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. ROC analizinde” wash-out” için bulduğumuz 0,08 eşik değerinin malign-benign ayırımında yol gösterici olabileceği düşünüldü. Bu nedenle semikantitatif analiz ve TIC’in alt grup sayılarının arttırıldığı ve birbirleri ile karşılaştırma yapılabilecek daha geniş olgu serilerinde araştırılması, klinik iş akışı ile kolaylıkla birleştirilebilir bir yöntem olarak yeni fırsatlar sağlayabilir.

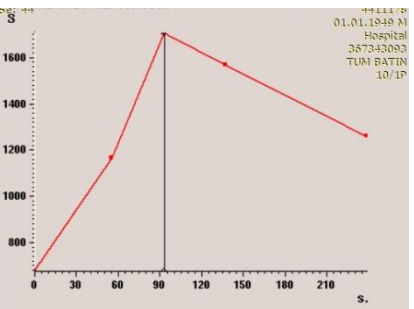
OLGULAR

Olgu 1: Hepatoselüler karsinom (M.R.A. 62 yaş-erkek)

A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E- Dinamik seride lezyon, F, G, H- Dinamik seride arteriel fazda lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri, I, J, K- Dinamik seride lezyonun parsiyeline ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri



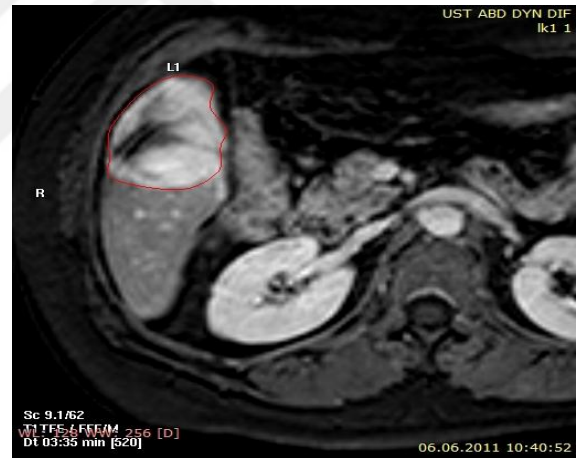
L1				TUM BATTIN
Maximum enhancement				1004.3
Maximum relative enhancement				160.3 %
T0				0.0 s.
Time to peak				93.0 s.
Wash-in rate				22.2 1/s.
Wash-out rate				1.2 1/s.
Brevity of enhancement				81.6 s.
Area under curve				163293.8
Region area				7820.0 mm ²
Number of pixels				2248.0
Nr	Time	Measured	Relative	
1	00:00.000	626.4	0.0 %	
2	00:55.550	798.8	27.5 %	
3	01:32.970	1630.7	160.3 %	
4	02:17.170	1598.8	155.2 %	
5	03:58.720	1481.9	136.6 %	



L1				TUM BATTIN
Maximum enhancement				1026.0
Maximum relative enhancement				151.0 %
T0				0.0 s.
Time to peak				93.0 s.
Wash-in rate				14.4 1/s.
Wash-out rate				3.1 1/s.
Brevity of enhancement				37.4 s.
Area under curve				158512.0
Region area				87.2 mm ²
Number of pixels				25.0
Nr	Time	Measured	Relative	
1	00:00.000	679.7	0.0 %	
2	00:55.550	1166.4	71.6 %	
3	01:32.970	1705.7	151.0 %	
4	02:17.170	1557.2	130.6 %	
5	03:58.720	1257.5	85.0 %	

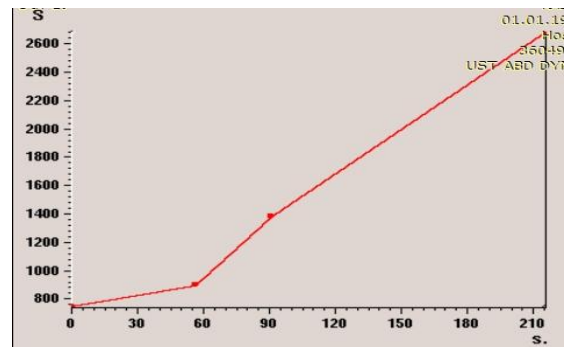
OLGU 2: Hemanjiom (L.K. 39 yaş-kadın)

A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C , D-Dinamik seride lezyonun erken arteryel ve geç faz görüntüleri ve zaman yoğunluk eğrisi ile semikantitatif analiz değerleri



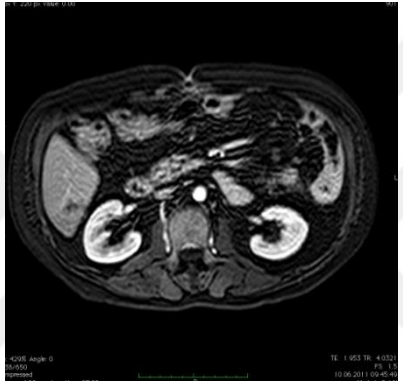
L1				UST ABD DYN DIF Ik1 1	
Maximum enhancement		1863.3			
Maximum relative enhancement		227.2 %			
T0		56.4 s.			
Time to peak		159.2 s.			
Wash-in rate		14.0 1/s.			
Wash-out rate		-			
Brevity of enhancement		-			
Area under curve		161905.0			
Region area		2165.3 mm ²			
Number of pixels		768.0			
Nr	Time	Measured	Relative		
1	00:00.000	746.6	0.0 %		
2	00:56.400	893.7	19.7 %		
3	01:31.180	1381.6	85.1 %		
4	03:35.610	2683.5	259.4 %		

WL: 128 WW: 256 [D] 12.08.2011 17:10:15



OLGU 3: Kolon Adenokarsinom Metastazı (S.E. 61 yaş-erkek)

A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E, F, G- Dinamik seride lezyon, H,I,J- Dinamik seride lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri



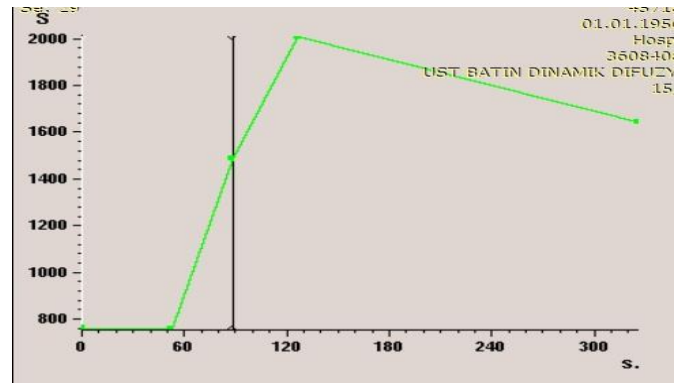
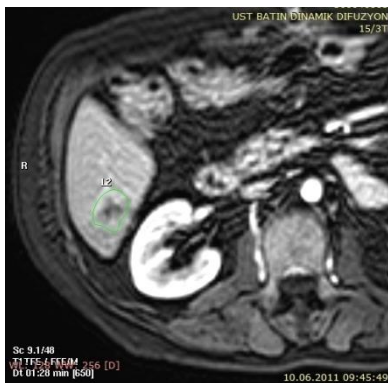
L2

Maximum enhancement	1250.4
Maximum relative enhancement	164.8 %
T0	52.9 s.
Time to peak	73.5 s.
Wash-in rate	20.5 1/s.
Wash-out rate	1.8 1/s.
Brevity of enhancement	73.5 s.
Area under curve	262868.3
Region area	362.4 mm ²
Number of pixels	128.0

Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	753.8	0.0 %
2	00:52.900	757.8	-0.3 %
3	01:28.510	1487.4	95.8 %
4	02:06.430	2009.2	164.4 %
5	05:25.350	1643.9	116.4 %

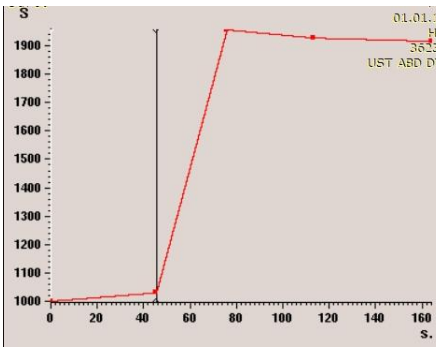
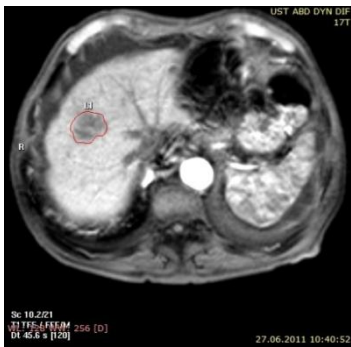
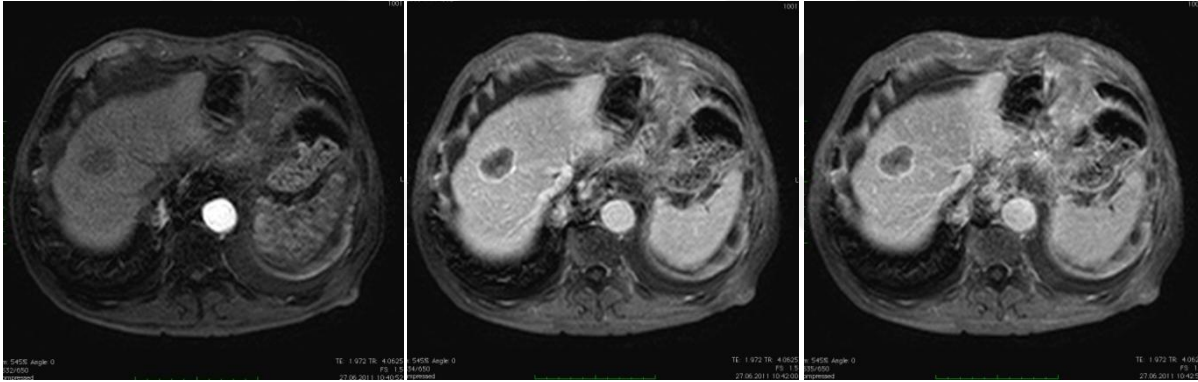
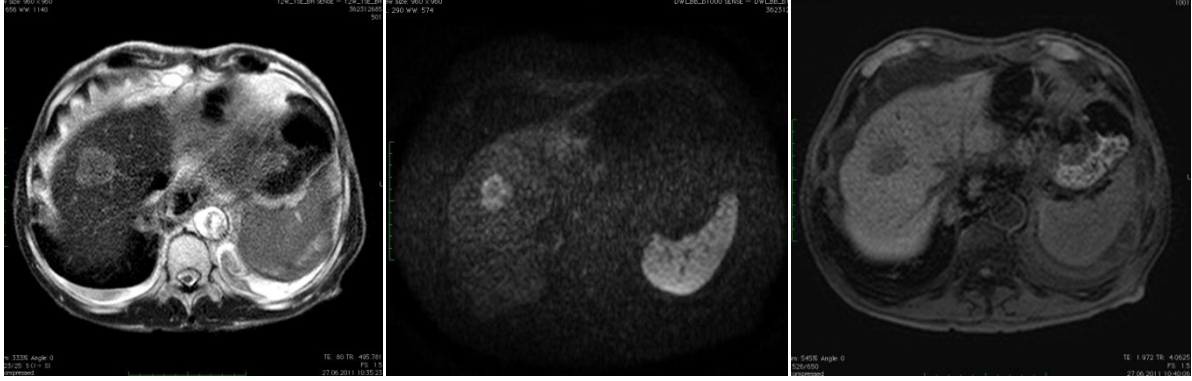
WL: 128 WW: 256 [D]

UST BATIN DİNAMİK DİFUZYON
3608-40885
15/3T
23.10.2011 16:03:25



OLGU 4: Mide Adenokarsinom Metastazı (M.E. 68 yaş-erkek)

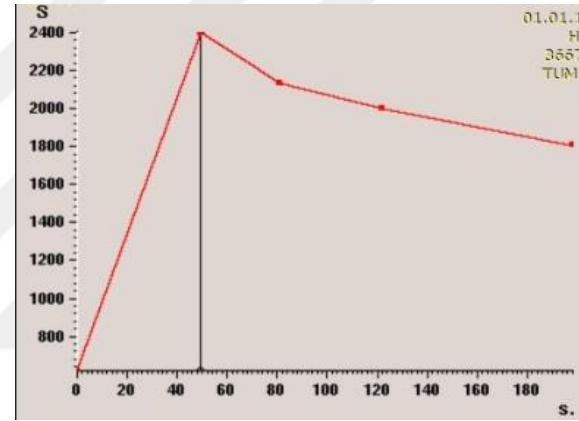
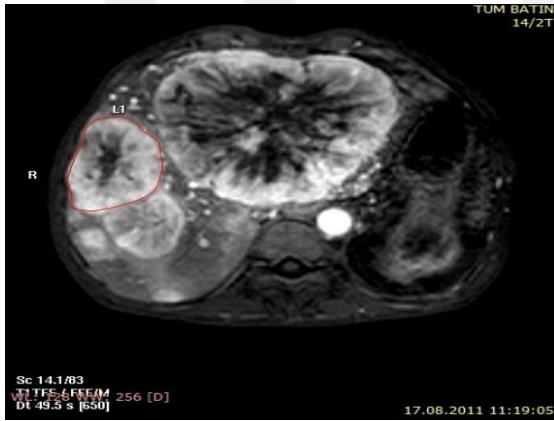
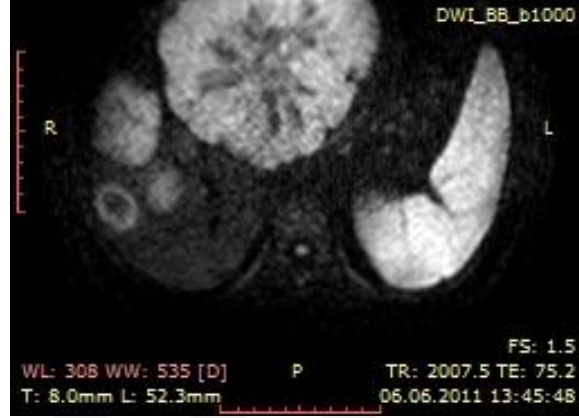
A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E, F - Dinamik seride lezyon, G, H, I – Dinamik seride arteriyel fazda lezyon, lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri



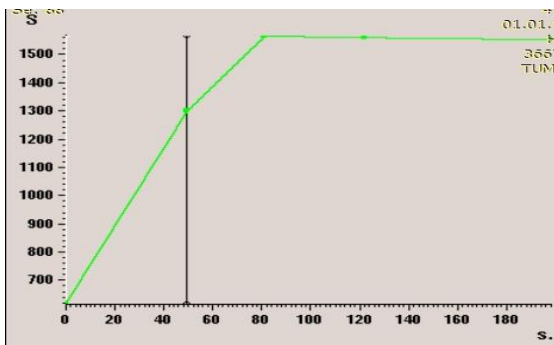
L1																											
Maximum enhancement			942.3																								
Maximum relative enhancement			92.9 %																								
T0			45.6 s.																								
Time to peak			30.4 s.																								
Wash-in rate			30.5 1/s.																								
Wash-out rate			0.77 1/s.																								
Brevity of enhancement			30.4 s.																								
Area under curve			95278.8																								
Region area			711.1 mm ²																								
Number of pixels			215.0																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr</th> <th>Time</th> <th>Measured</th> <th>Relative</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>00:00:00.0</td> <td>939.4</td> <td>0.0 %</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>00:45:61.0</td> <td>1029.1</td> <td>3.0 %</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>01:16:03.0</td> <td>1356.5</td> <td>95.8 %</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>01:53:50.0</td> <td>1327.8</td> <td>92.9 %</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>02:44:12.0</td> <td>1316.2</td> <td>91.7 %</td> </tr> </tbody> </table>				Nr	Time	Measured	Relative	1	00:00:00.0	939.4	0.0 %	2	00:45:61.0	1029.1	3.0 %	3	01:16:03.0	1356.5	95.8 %	4	01:53:50.0	1327.8	92.9 %	5	02:44:12.0	1316.2	91.7 %
Nr	Time	Measured	Relative																								
1	00:00:00.0	939.4	0.0 %																								
2	00:45:61.0	1029.1	3.0 %																								
3	01:16:03.0	1356.5	95.8 %																								
4	01:53:50.0	1327.8	92.9 %																								
5	02:44:12.0	1316.2	91.7 %																								

OLGU 5: Nöroendokrin Tümör Metastazı (T.Ç. 41 yaş-erkek)

A- TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E- Dinamik seride arteryel fazda lezyon, lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri, F, G, H- dinamik seride arteryel fazda lezyon, lezyonun parsiyeline ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri.



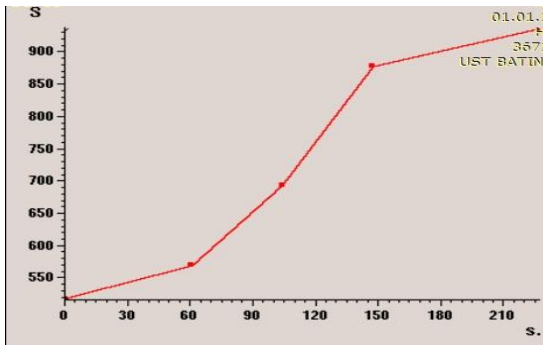
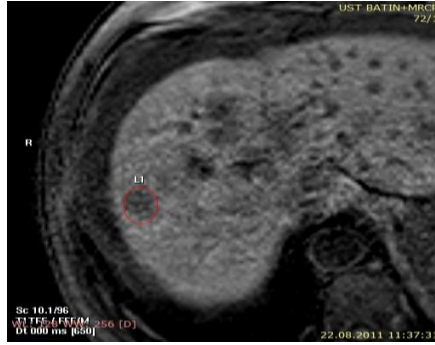
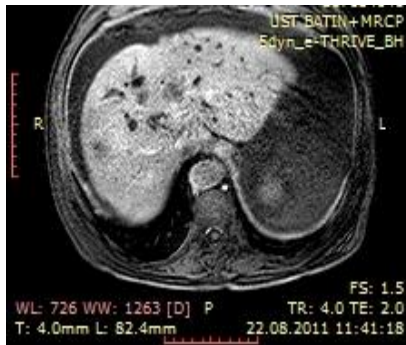
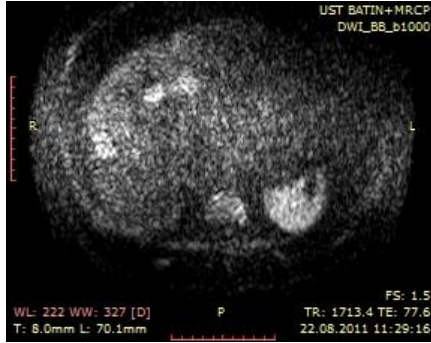
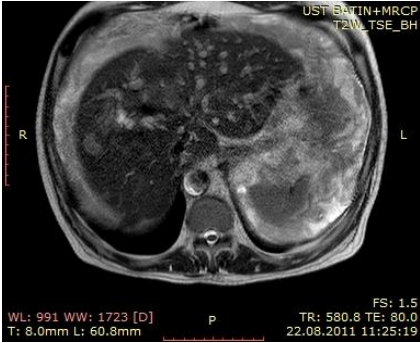
L1		TUM BATIN 14/2T	
Maximum enhancement	1163.1		
Maximum relative enhancement	178.2 %		
T0	0.0 s.		
Time to peak	81.3 s.		
Wash-in rate	21.6 1/s.		
Wash-out rate	1.2 1/s.		
Brevity of enhancement	122.6 s.		
Area under curve	189983.3		
Region area	3186.6 mm ²		
Number of pixels	884.0		
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	652.5	0.0 %
2	00:49.460	1723.2	164.1 %
3	01:21.250	1815.6	178.2 %
4	02:02.580	1767.5	170.9 %
5	03:18.250	1676.3	156.9 %



L1		TUM BATIN 14/2P	
Maximum enhancement	1771.5		
Maximum relative enhancement	282.4 %		
T0	0.0 s.		
Time to peak	49.5 s.		
Wash-in rate	35.8 1/s.		
Wash-out rate	8.4 1/s.		
Brevity of enhancement	49.5 s.		
Area under curve	251592.9		
Region area	97.0 mm ²		
Number of pixels	27.0		
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	627.4	0.0 %
2	00:49.460	2398.9	282.4 %
3	01:21.250	2131.6	239.8 %
4	02:02.580	1997.3	218.4 %
5	03:18.250	1803.3	187.4 %

OLGU 6: Intrahepatik Kolanjioselüler Karsinom Metastazı (61 yaş, erkek)

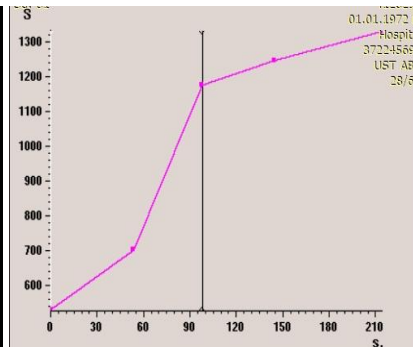
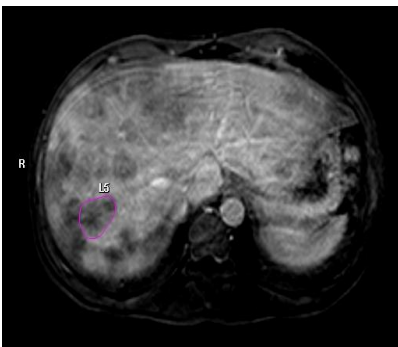
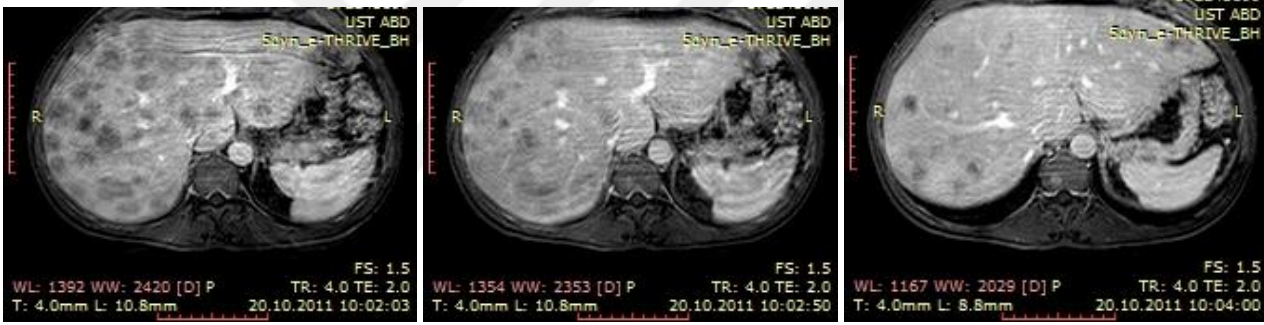
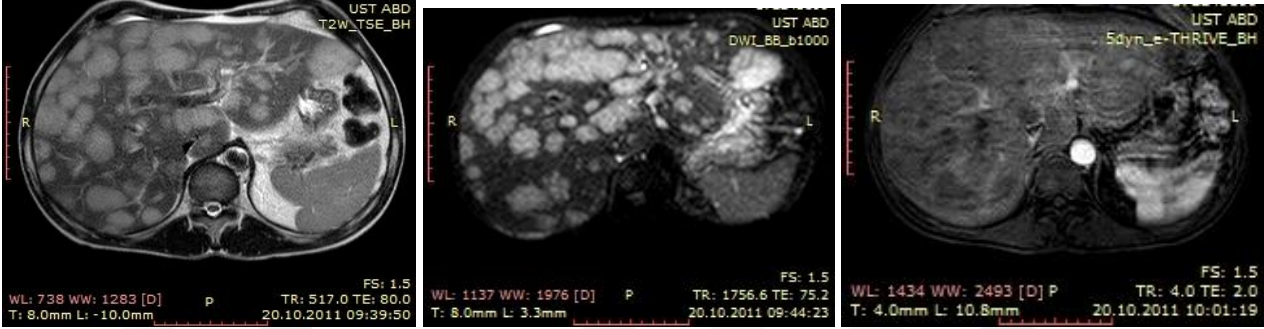
A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E, F, G - Dinamik seride lezyon, H, I, J- Dinamik seride arteriyel fazda lezyon, lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri



L1				UST BATIN+MRCP 72/1
Maximum enhancement				392.4
Maximum relative enhancement				72.2 %
T0				61.1 s.
Time to peak				166.0 s.
Wash-in rate				4.2 1/s.
Wash-out rate				-
Brevity of enhancement				-
Area under curve				43144.4
Region area				353.6 mm ²
Number of pixels				38.0
Nr	Time	Measured	Relative	
1	00:00.000	517.7	0.0 %	
2	01:01.130	568.8	9.9 %	
3	01:44.290	693.2	33.9 %	
4	02:27.700	877.1	69.4 %	
5	03:47.180	935.6	80.7 %	

OLGU 7: Low Grade Lenfoma MetastazI (Ş.A. 39 yaş-erkek)

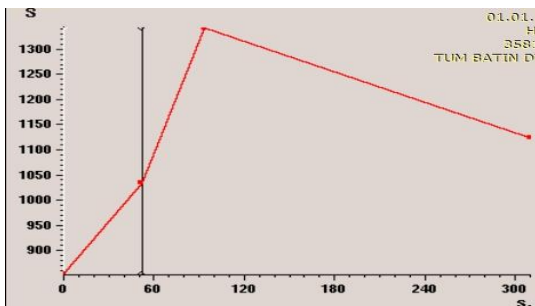
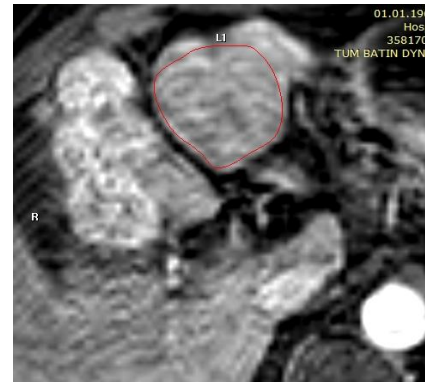
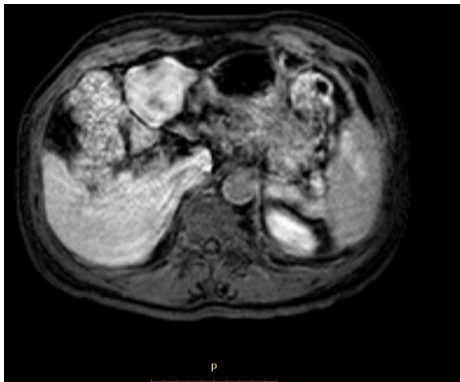
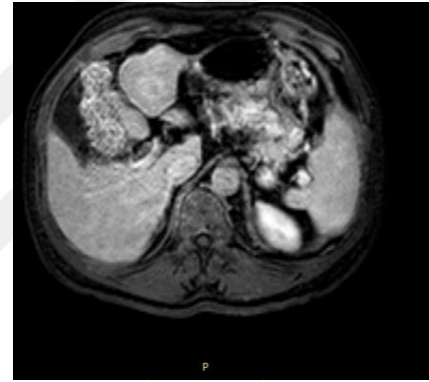
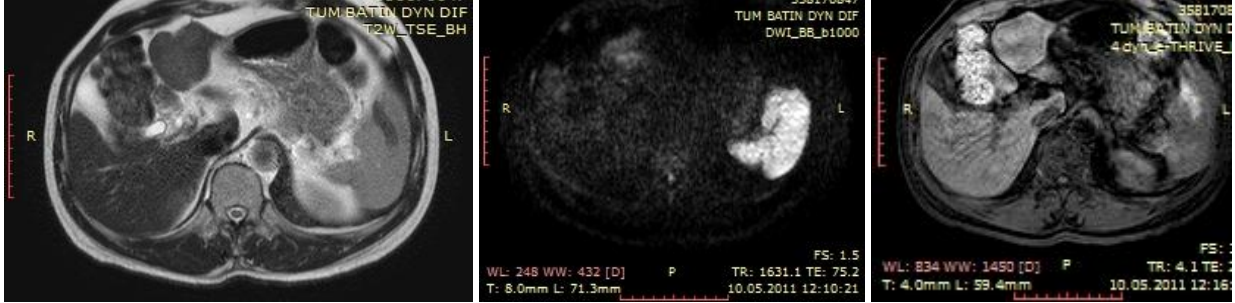
A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E, F - Dinamik seride lezyon, G,H,I- dinamik seride lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi-kantitatif analiz değerleri



L5		UST ABD 28/6T
Maximum enhancement	802.9	
Maximum relative enhancement	151.9 %	
T0	0.0 s.	
Time to peak	214.2 s.	
Wash-in rate	10.8 1/s.	
Wash-out rate	-	
Brevity of enhancement	-	
Area under curve	107571.4	
Region area	811.4 mm ²	
Number of pixels	287.0	

OLGU 8: Fokal Nodüler Hiperplazi (A.Ü. 45 yaş-erkek)

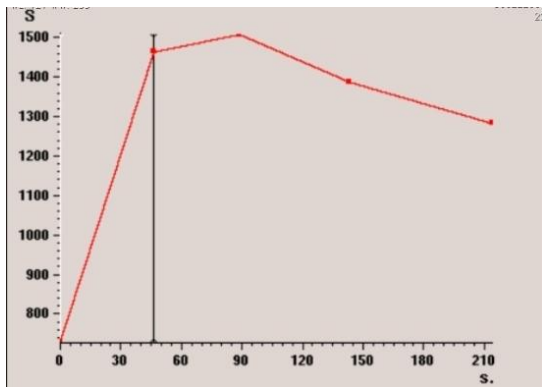
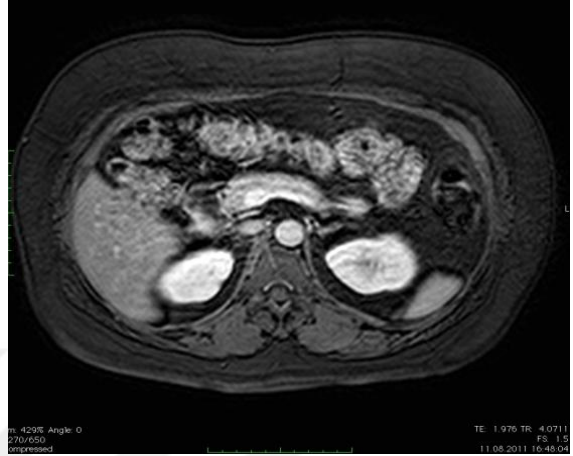
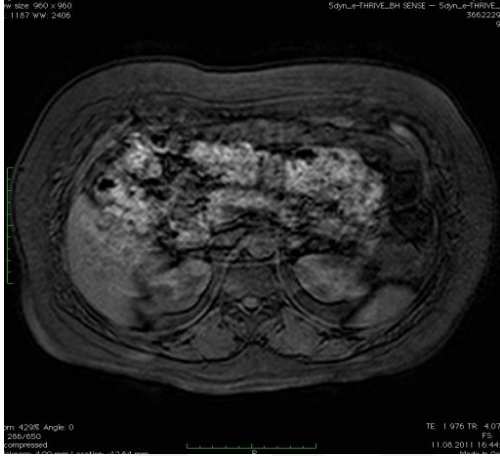
A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E, F - Dinamik seride lezyon, G, H, I- arteryel fazda lezyon, lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri



General application			
Slice number: 81.			
L1			
Maximum enhancement			489.1
Maximum relative enhancement			57.3 %
T0			0.0 s.
Time to peak			93.5 s.
Wash-in rate			7.4 1/s.
Wash-out rate			1.0 1/s.
Brevity of enhancement			41.5 s.
Area under curve			100745.4
Region area			1481.1 mm ²
Number of pixels			437.0
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	853.4	0.0 %
2	00:52.050	1033.5	21.1 %
3	01:38.540	1342.4	57.3 %
4	05:09.950	1123.8	31.7 %

OLGU 9: Adenom (S.A. 46 yaş-kadın)

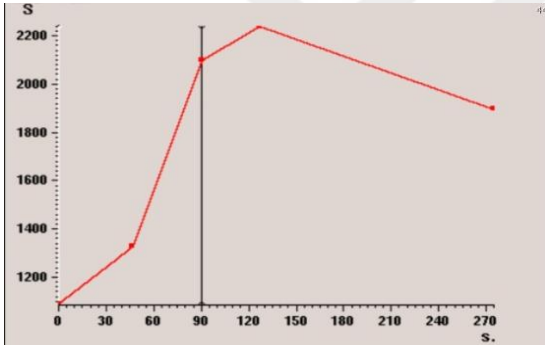
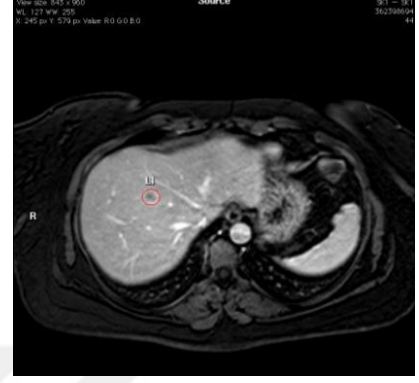
A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E- Dinamik seride arteryel fazda lezyon, lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri,



L1			
Maximum enhancement	777.5		
Maximum relative enhancement	106.5 %		
T0	0.0 s.		
Time to peak	88.8 s.		
Wash-in rate	15.8 1/s.		
Wash-out rate	2.2 1/s.		
Brevity of enhancement	88.8 s.		
Area under curve	130824.0		
Region area	183.3 mm ²		
Number of pixels	56.0		
Region Data			
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	730.1	0.0 %
2	00:46.360	1453.0	100.4 %
3	01:28.760	1507.6	106.5 %
4	02:23.660	1386.3	89.9 %
5	03:33.940	1282.2	75.6 %

OLGU 10: Anjiomyolipom (S.K. 36 yaş-erkek)

A-TSE T2A, B- DWI b 1000, C, D, E - Dinamik seride arteryel fazda lezyon, lezyonun tamamına ait zaman-yoğunluk eğrisi ve semi kantitatif analiz değerleri, F, G- in-out faz görüntüleri



L1	
Maximum enhancement	1149.3
Maximum relative enhancement	105.5 %
T0	0.0 s.
Time to peak	126.9 s.
Wash-in rate	17.7 1/s.
Wash-out rate	2.3 1/s.
Brevity of enhancement	80.1 s.
Area under curve	216525.2
Region area	209.3 mm ²
Number of pixels	66.0

Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1089.3	0.0 %
2	00:46.860	1326.3	21.8 %
3	01:30.490	2097.8	92.6 %
4	02:06.940	2238.5	105.5 %
5	04:34.770	1894.6	73.9 %



7. REFERANSLAR

- 1 Sanjeeva P, Kalva AT, Stephan W: Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* 2008; 28: 101–117
- 2 Lau WY, Lai EC: Hepatocellular carcinoma: Current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7:237-257
- 3 Fulcher AS, Sterling RK: Hepatic neoplasms: Computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(4): 463-471
- 4 Choi BY, Nguyen MH: The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(5): 401-412
- 5 Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY, Kroeker RM, Micflikier AB: Focal liver disease: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 1992 Sep;184(3):687-694
- 6 LaBrecque DR: Mass Lesions and Neoplasia of the Liver In: *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, 2nd edition. Appleton and Lange 2003; 696-725
- 7 Fallon M: Hepatic Tumors In: Goldman L, Benett JC. *Cecil Textbook of Medicine*, 21st edition. Saunders Company 2000; 819-821
- 8 Kumar V, Cotran RS, Robbins LS: *Basic pathology*. 5 th ed. London: WB Saunders Co. 1992: 523-569
- 9 Karhunen PJ: Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J ClinPathol* 1986; 39(2): 183-88
- 10 Mergo PJ, Ros PR: Benign lesions of the liver. *Radiol Clin North Am* 1998; 36(2):319-31
- 11 Yamashita Y, Ogata I, Urata J, Takahashi M: Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with dynamic CT findings. *Radiology* 1997; 203(1): 121-125
- 12 Erden İ: Gvde Manyetik Rezonans. *İzmir: Manyetik Rezonans Derneđi*, 2005:4-11,13-18
- 13 Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, Soyer P, Fishman EK: CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999; 19(2): 431-451
- 14 Federle MP, Brancatelli G: Imaging of benign hepatic masses. *Semin Liver Dis* 2001;21(2): 237-49
- 15 Takayasu K, Moriyama N, Shima Y, Muramatsu Y, Yamada T, Makuuchi M, Yamasaki S, Hirohashi S: Atypical radiographic findings in hepatic cavernous hemangioma: correlation with histologic features. *Am J Roentgenol* 1986;146:1149-1153
- 16 Quinn SF, Benjamin GG: Hepatic cavernous hemangiomas: simple diagnostic sign with dynamic bolus CT. *Radiology* 1992; 182(2): 545-48.
- 17 Leslie DF, Johnson CD, Johnson CM, Ilstrup DM, Harmsen WS: Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT: value of contrast enhancement patterns. *Am J Roentgenol* 1995; 164(3): 625-29

- 18 Ohtomo K, Itai Y, Yoshida H, Kokubo T, Yoshikawa K, Iio M: MR differentiation of hepatocellular carcinoma from cavernous hemangioma: complementary roles of FLASH and T2 values. *Am J Roentgenol* 1989;152:505-507.63
- 19 Olcott EW, Li KC, Wright GA, Pattarelli PP, Katz DS, Chen IY, Daniel BL: Differentiation of hepatic malignancies from hemangiomas and cysts by T2 relaxation times: early experience with multiply refocused four-echo imaging at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(1): 81-86
- 20 Unal O, Sakarya ME, Arslan H, Tuncer I, Etlik O: Hepatic cavernous hemangiomas: patterns of contrast enhancement on MR fluoroscopy imaging. *Clin Imaging* 2002;26(1): 39-42
- 21 Whitney WS, Herfkens RJ, Jeffrey RB, McDonnell CH, Li KC, Van Dalsem WJ, Low RN, Francis IR, Dabatin JF, Glazer GM: Dynamic breath-hold multiplanar spoiled gradient-recalled MR imaging with gadolinium enhancement for differentiating hepatic hemangiomas from malignancies at 1.5 T. *Radiology* 1993;189:863-870
- 22 Kim T, Federle MP, Baron RL, Peterson MS, Kawamori Y: Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001; 219(3): 699-706
- 23 Jang HJ, Kim TK, Lim HK, Park SJ, Sim JS, Kim HY, Lee JH: Hepatic hemangioma: atypical appearances on CT, MR imaging, and sonography. *Am J Roentgenol* 2003; 180(1): 135-41.
- 24 Biecker E, Fischer HP, Strunk H, Sauerbruch T: Benign hepatic tumours. *Z Gastroenterol* 2003; 41(2): 191-200
- 25 Yoon SS, Charny CK, Fong Y, Jarnagin WR, Schwartz LH, Blumgart LH, DeMatteo RP: Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma. *J Am Coll Surg.* 2003 Sep;197(3):392-402
- 26 Trotter JF, Everson GT: Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 2001; 5(1):17-42.55
- 27 Srivastava DN, Gandhi D, Seith A, Pande GK, Sahni P: Transcatheter arterial embolization in the treatment of symptomatic cavernous hemangiomas of the liver: a prospective study. *Abdom Imaging* 2001; 26(5): 510-14
- 28 Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, et al.: Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *European Radiology* 2001; 11: 202-212
- 29 Wanless IR: Benign liver tumors. *Clin Liver Dis* 2002; 6(2): 513-26
- 30 Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JN, de Man RA. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 2004; 24(1): 3-19
- 31 Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L: Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001; 219(1): 61-68
- 32 Morteale KJ, Ros PR: Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis* 2002; 6(1): 119-45
- 33 Brunt EM: Benign tumors of the liver. *Clin Liver Dis* 2001; 5(1): 1-15.

- 34 Caseiro-Alves F, Zins M, Mahfouz AE, Rahmouni A, Vilgrain V, Menu Y, Mathieu D: Calcification in focal nodular hyperplasia: a new problem for differentiation from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1996; 198(3): 889-92
- 35 von Herbay A, Vogt C, Haussinger D: Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist. *J Ultrasound Med* 2004; 23(2): 207-15
- 36 Descottes B, Glineur D, Lachachi F, et al.: Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surg Endosc* 2003; 17(1): 23-30
- 37 Stahlberg F, Brockstedt S, Thomsen C, Wirestam R: Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil. *Acta Radiol* 1999; 40(3): 339-53
- 38 Namasivayam S, Salman K, Mittal P: Hypervascular Hepatic Focal Lesions: Spectrum of Imaging Features. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007; 36: 107-123
- 39 Lin ZY, Wang LY, Wang JH et al.: Clinical utility of color Doppler sonography in the differentiation of hepatocellular carcinoma from metastases and hemangioma. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1997;16:51-58
- 40 Mitchell D, Saini S, Wrinreb J, et al.: Hepatic metastases and cavernous hemangiomas: distinction with standard and triple-dose gadopentetate-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994;193:49-57
- 41 Li KC, Glazer GM, Cluitt LE: Distinction of hepatic cavernous from hepatic metastases with MRI. *Radiology* 1988;169:409-415
- 42 Webb WR, Brant WH, Helms CA: Liver. In : Bralow L (ed) *Fundamentals of body CT* (2nd ed) WB Saunders Co. 1991;139-153
- 43 Davis M, Williamson MR, Williamson SR, Stimac GK: Alimentary tract and abdominal radiology. II. Solid organs of the abdomen. In: Stimac GK (ed) *Introduction to diagnostic imaging* (1st ed) WB Saunders Co. 1992;178-186.
- 44 Lee PJ: Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *European Journal of Pediatrics* 2002; 161: 46-49
- 45 Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G et al.: Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 877-894
- 46 Shamsi K, Schepper A: Focal hepatic lesions. In : *Medical imaging of focal liver lesions : a clinico-radiologic approach* Elsevier Science B. V. 1994;57-89
- 47 Foley WD, Jochem RJ: Computed tomography: Focal and diffuse liver disease. *Radiologic Clinics of North America*. 1991;29:1213-1233
- 48 Dahnert W: Liver, bile ducts, pancreas and spleen. In: Grayson TH *radiology review manual* (2nd ed) Wilkins Co. 1993;417-462
- 49 Mathien D, Bruneton JN, Droillard J: Hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia: Dynamic CT study. *Radiology* 1988;160:53-58

- 50 Beets-Tan RG, Van Engelshoven JM, Greve JW: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: MR findings with superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Clinical Imaging* 1998; 22: 211-215
- 51 Cook JR, Pfeifer JD, Dehner LP: Mesenchymal hamartoma of the liver in the adult: association with distinct clinical features and histological changes. *Hum Pathol* 2002; 33(9): 893-98
- 52 Brkic T, Hrstic I, Vucelic B, et al.: Benign mesenchymal liver hamartoma in an adult male: a case report and review of the literature. *Acta Med Austriaca* 2003; 30(5): 134- 37
- 53 Papastratis G, Margaritis H, Zografos GN, Korkolis D, Mannika Z: Mesenchymal hamartoma of the liver in an adult: a review of the literature. *Int J Clin Pract* 2000; 54(8): 552-54
- 54 Yan F, Zeng M, Zhou K, et al.: Hepatic angiomyolipoma: various appearances on two-phase contrast scanning of spiral CT. *Eur J Radiol* 2002; 41(1): 12-8
- 55 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156
- 56 Olivia MR, Saini S: Liver cancer imaging: role of C, MRI, US and PET. *Cancer Imaging* 2004;4:S42-S46
- 57 Vossen JA, Buijs M, Kamel IR: Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech Vasc Interventional Rad* 2006;9:125-132
- 58 Blum HE: Treatment of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2005;19:129-145
- 59 Ökten A: Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:187-191
- 60 Alobaidi M, Shirkhoda A: Malignant cystic and necrotic liver lesions: a pattern approach to discrimination. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004;33:254-268
- 61 Kudo M: The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: From surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:439-452
- 62 Bates J: *Abdominal Ultrasound*. Churchill Livingstone, 2nd edition, London 2004, pp.79-119
- 63 Kamel IR, Liapi E, Fishman EK: Liver and biliary system: Evaluation by multidetector CT. *Radiol Clin N Am* 2005;43:977-997
- 64 Murakami T, Kim T, Takamura M, et al.: Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001;218:763-767
- 65 Ros PR, Taylor HM: Malignant Tumors of the Liver In: Gore RM, Levine MS. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1523-68
- 66 Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213(2): 352-61
- 67 McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR: Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19(2): 453-71

- 68 Honda H, Tajima T, Kajiyama K, et al.: Vascular changes in hepatocellular carcinoma: correlation of radiologic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(5): 1213-17
- 69 Lee MJ, Saini S, Hamm B, Taupitz M, Hahn PF, Seneterre E, Ferrucci JT: Focal nodular hyperplasia of the liver: MR findings in 35 proved cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156(2): 317-20
- 70 Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Koga H: Early advanced HCC:evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:379-387
- 71 Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, et al.: Small nodule detection in cirrhotic livers:evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:327-336
- 72 Krinsky G: Terminology of Hepatocellular Nodules in Cirrhosis: Plea for Consistency. *Radiology* 2002;224:638
- 73 Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W, Hammerstingl R., Mack MG., Diebold T, et al.: HCC evaluation with dynamic and static gadobentate dimeglumine enhanced. MR with histologic correlation. *Radiology* 1997;205:721-728
- 74 Mitchell DG, Rubin R, Siegelman ES, Burk DL, Rifkin Jr. MD: HCC within siderotic regenerative nodules: appearance as a nodule within a nodule on MR images. *Radiology* 1991;178:101-103
- 75 Kim T, Murakami T, Oi H, Matsushita M, Kishimoto H, Igarashi H, et al.: Detection of hypervascular HCC by dynamic MRI and dynamic spiral CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(6):948-954
- 76 Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H: Dynamic MR imaging and early phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of HCC. *AJR* 1996;166:369-374
- 77 Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakonuma Y, et al.: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991;178:493-497
- 78 Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N: Cirrhosis or chronic hepatitis:evaluation of small (< or = 2 cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-555
- 79 Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T: Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of cirrhotic liver: clinical implications. *AJR* 2002;178:1327-1334
- 80 Tuncel E: *Klinik Radyoloji*. Bursa: Güneş ve Nobel Kitapçılık, 1994:302-310
- 81 Bernard L, Lee JKT, Stanley RJ: Liver and biliary tract. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Eds. *Computed tomography with MRI correlation*, 4th ed. New York:Raven press, 1998:593-660

- 82 Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME: The frequency and significance of small (less than or equal to 15mm) hepatic lesions detected by CT. *AJR* 1992;158:535-539
- 83 Larson RE, Semelka RC, Bagley AS, Molina PL, Brown ED, Lee JK: Hypervascular malignant lesions: comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. *Radiology* 1994;192:393-399
- 84 Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Luning M, Saini S, et al.: Focal liver lesions characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MRI. *Radiology* 1994;190:417-23
- 85 Stark DD, Wittenberg J, Buthch RJ, Ferrucci JT: Hepatic metastases: randomized, controlled comparison of detection with MR imaging and CT. *Radiology*. 1987;165:399-406
- 86 Prekumar A: Visceral metastase from melanoma: findings of MRI. *AJR* 1992;158:293-298
- 87 Semelka RC, Cumming MJ, Shoenuit JP, Magro CM, Yaffe CS, Kroeker MA, et al.: Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* 1993;186:799-802
- 88 Blemke DA, Soyer P, Fishman EK: Spiral CT evaluation of liver tumors. In Fishman EK, Jeffrey RB (Eds). *Spiral CT: Principles, Techniques. and Clinical Applications* (1st ed). Raven Press Ltd. New York 1995:25-43
- 89 Sherlock S: Hepatic tumors. In: *Diseases of the liver and biliary system* (8 th ed). Blackwell Scientific Publications. 1989;584-617
- 90 Hoogewoud HM: Anatomy of the liver. In : *Hepatocellular carcinoma and liver metastases : diagnosis and treatment* Springer-Verlag Co. 1993;1-9
- 91 Honda H, Matsuura Y, Onitsuka H, Murakami J: Differential diagnosis of hepatic tumors (hepatoma, hemangioma, and metastasis) with CT: value of two-phase incremental imaging. *AJR*. 1992;159:735-740
- 92 Bressler EL, Alpern MB, Glazer GM: Hypervascular hepatic metastasis:CT evaluation. *Radiology*. 1987;162:49-51
- 93 Paushter DM, Zeman RK, Scheibler ML, Choyke PL, Jaffe MH, Clark LR: CT evaluation of suspected hepatic metastases: comparison of techniques for iv contrast enhancement. *AJR* 1989;152:267-271
- 94 Geva T: Magnetic resonance imaging: historical perspective. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:573-580
- 95 Gerlach W, Stern O: Uber die richtungsquantelung im magnetfeld. *Ann Phys* 1924; 74:673
- 96 Bloch F, Hanson W, Packard M: Nuclear Infracation. *Phys Rev* 1946; 69:127
- 97 Purcell E, Torrey H, Pound R: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69:37-38
- 98 Mansfield P, Grannel PK: NMR "diffraction" in solids? *J Phys C: Solid State Phys* 1973; 6:422-426
- 99 Lauterbur PC: Image formation by induced local interactions: examples of employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242:190-191

- 100 Hussain SM, Semelka RC: Liver masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005; 13:255-275
- 101 Hussain SM: Liver MRI: correlation with other im-aging modalities and histopathology. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007.
- 102 Köroğlu M, Oyar O, Gülsoy UK. Radyolojide kullanılan kontrast maddeler. Oyar O. Gülsoy UK, Ed. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 1. Basım. Ankara: Timasat Basım Sanayi, 2003; 281-372
- 103 Grossman B. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*, ikinci baskı, Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 10-58
- 104 Bradley WG: Optimizing lesion contrast without using contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:442-449
- 105 Gaa J, Hatabu H, Jenkins RL, Finn JP, Edelman RR: Liver masses: replacement of conventional T2-weighted spin-echo MR imaging with breath-hold MR imaging. *Radiology* 1996;200:459-464
- 106 Semelka RC, Kelekis NL, Thomasson D, et al.: HASTE MR imaging: description of technique and preliminary results in the abdomen. *J Mag Reson Imaging* 1996;6:698-699
- 107 Schneider G, Grazioli L, Saini S: MRI of the liver. 2nd edition. Springer- Verlag Italia 2003, pp. 1-16
- 108 Siewert B, Müller MF, Foley M, Wielopolski PA, Finn JP: Fast MR imaging of the liver: quantitative comparison of techniques. *Radiology* 1994;193:37-42
- 109 Semelka RC, Balci NC, Op de Beeck B, et al.: Evaluation of a 10-minute comprehensive MR imaging examination of the upper abdomen. *Radiology* 1999;211:189-195
- 110 Merkle EM, Nelson RC: Dual gradient-echo in-phase and opposed-phase hepatic MR imaging: A useful tool for evaluating more than fatty infiltration or fatty sparing. *Radiographics* 2006;26:1409-1418
- 111 Siegelman ES: MR imaging of diffuse liver disease: Hepatic fat and iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997;5:347-365
- 112 King LJ, Scurr ED, Murugan N, et al.: Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis: MR imaging appearances. *Radiographics* 2000;20:767-777
- 113 Vu TL, Quareshi W, Turan N, Yonkers S, Stallings C, Semelka RC: Pediatric body MR imaging: Our approach. *Applied Radiology* 2010;39:8-19
- 114 Semelka RC, Martin DR, Balci NC: Magnetic resonance imaging of the liver: How I do it. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:632-637
- 115 Sodickson DK: Parallel Imaging Methods. In: Edelman RR, Hesselink JR, eds. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*, volume one, third edition, Saunders Elsevier 2006: 232, 241.
- 116 Soyer P, Givry SE, Gueye C. Detection of Focal hepatic lesions with MR Imaging: Prospective Comparison of T2-Weighted Fast Spin Echo with and without Fat Suppression, T2-Weighted Breath-Hold Fast Spin Echo, and gadolinium Chelate-Enhanced 3D Gradient Recalled Imaging. *AJR* 1996; 166: 1115-1121
- 117 Ferruci JT: Liver tumor imaging: Current concept. *Radiol Clin North Am* 1994;32(1):39-54

- 118 Carlson SK, Johnson CD, Bender CE, et al.: CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR* 2000, 174:705-712
- 119 Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al.: Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441-1454
- 120 Hussain SM, Semelka RC, Mitcheu DG: MR imaging of hepatocellular carcinoma. *Mag Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 31-52
- 121 Fujita T, Honjo K, Ito K, Matsunaga N, Hamm B: High resolution dynamic MR imaging of hepatocellular carcinoma with a phased- array body coil. *Radiographics* 1997; 17: 315-331; discussion 332-315
- 122 Kajiwara M: MR imaging of small hepatocellular carcinoma (< or = 20 mm)--correlation with vascularity and histological features. *Kurume Med J.* 1997;44(4):327-38
- 123 İmeda T, Kanematsu M, Mochizuki R, Goto H, Saji S, Schiowaka K: Extracapsular invasion of small hepatocellular carcinoma: MR and CT findings. *J comput Asist Tomogr* 1994; 18: 755-760
- 124 Powers C, Ros PR, Stoupis C, et al.: Primary liver neoplasms: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 459-482
- 125 Nelson RC: Techniques for computed tomography of the liver. *Radiol Clin North Am* 1991;29(6):1199-1212
- 126 Baron RL: Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR* 1994;163:323-331
- 127 Bothwell TH, RW C: Hemochromatosis. In Schiff L, Schiff ER, eds. *Disease of the liver* Philadelphia: JB Lippincott Co, 1982:1003
- 128 Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N: Imaging of hepatic cirrhosis. *Radiology* 1997;202:1-16
- 129 Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, et al.: Hepatic hemangioma: findings with two- phase CT. *Radiology* 1995; 196:465-469
- 130 Goodman ZD, Ishak KG: Anjiomyolipomas of the liver. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:745-750
- 131 Choi BI, Lim JH, Han MC, et al.: Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *Radiology* 1989; 171:57-61
- 132 Oyar O, Gulsoy UK: Tıbbi görüntüleme fiziği, Ankara 2003, 281-372
- 133 Yamashiata Y, Takahashi M, Kanazawa S, et al.: Parenchymal changes of the liver in cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:161-166
- 134 Wiesinger F, Van de Moortele PF, Adriany G, De Zanche N, Ugurbil K, Pruessmann KP: Potential and feasibility of parallel MRI at high field. *NMR Biomed* 2006; 19:368-378
- 135 Heidemann RM, Griswold MA, Seiberlich N, et al.: Direct parallel image reconstructions for spiral trajectories using GRAPPA. *Magn Reson Med* 2006; 56:317-326
- 136 Creasy JL, Partain CL, Price RR: Quality of clinical MR Images and the Use of Contrast Agents. *RadioGraphics* 1995; 15: 683-696.

- 137 Terroz S, Becker CD: Cholangiocellular Carcinoma. In: Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C, eds. Focal Liver Lesions Detection, Characterization, Ablation. Newyork: Springer, 2005: 225-226
- 138 Semelka RC, Helmberger TK: Contrast Agents for MR Imaging of the Liver. Radiology 2001; 218: 27-38
- 139 Low RN: Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterisation. Lancet Oncol 2007; 8: 525-533
- 140 Akgül A, Çevik O: İstatiksel Analiz Teknikleri. Ankara: Emek Matbaası, 2003 212-213
- 141 Reimer P, Schneider G, Schima W: Hepatobiliary Contrast Agents for Contrast Enhanced MRI of the Liver: Properties, Clinical Development and Applications. Eur Radiol 2004; 14: 559-578
- 142 Schneider G, Grazioli L, Saini S: MRI of the Liver Imaging Techniques, Contrast Enhancement, Differential Diagnosis. Boston; Springer, 2002: 164- 165
- 143 Dawson P: Functional imaging in CT. Eur J Radiol 2006 Dec; 60(3):331-40
- 144 Clement O, Siauve N, Cuenod CA: Liver imaging with ferumoxides: Fundamentals, controversies, and practical aspects. Topics in Mag Reson Imag 1998;9(3):167-182
- 145 Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Hahn PF, Saini S, Todd LE, et al.: Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. Radiology 1988;168:297-301
- 146 Kim MJ, Kim JH, Chung JJ, Park MS, Lim JS, Oh YT: Focal hepatic lesions:detection and characterization with combination gadolinium and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. Radiology 2003;228:719-726
- 147 Bellin MF, Zaim S, Auberton E, Sarfati G, Duron SS, Khayat D, et al.: Liver metastases:safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. Radiology 1994;193:657-663
- 148 Wang YX, Hussain SM, Krestin GR: Superparamagnetic iron oxide contrast agents:physicochemical characteristics and applications in MR imaging. Eur Radiol 2001;11:2319-2331
- 149 Akın O, Agildere AM: MR görüntüleme kullanılan kontrast maddeler. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2000;6:348-354
- 150 Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, de Lange EE, Semelka R, Redvanly RD, et al.: Hepatic MR imaging with ferumoxides:multicenter study of safety and effectiveness of direct injection protocol. Radiology 2003;228:457-64
- 151 Hangman P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R: Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusionweighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. Radiographics 2006;26:205-223
- 152 Bammer R: Basic principles of diffusion weighted imaging. Eur J Radiol 2003;45:169-184
- 153 Jones DK: Fundamentals of diffusion MR imaging. Section 1 Physiological MR techniques. Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion, Spectroscopy. Cambridge University Press 2005, 54-86

- 154 Koh DM, Collins DJ: Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *AJR* 2007;188:1622-1635
- 155 Koh DM, Scurr E, Collins DJ et al.: Colorectal hepatic metastases: quantitative measurement using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2006;16:1898-1905
- 156 Nasu K, Kuroki Y, Nawano S et al.: Hepatic metastases: Diffusion-weighted sensitivity-encoding MR imaging. *Radiology* 2006;239:122-130
- 157 Zech CJ, Herrmann KA, Dietrich O, Horger W, Reiser MF, Schoenberg SO: Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a Standard T2-weighted sequence for the detection of focal liver lesions. *Invest Radiol* 2008;43:261-266
- 158 Merkle EM, Dale BM: Abdominal MRI at 3.0 T: The basics revisited. *AJR* 2006;186:1524-1532
- 159 Willinek WA, Schild HH: Clinical advantages of 3.0 MRI over 1.5 T. *Eur J Radiol* 2008;65:2-14
- 160 Erturk SM, Alberich-Bayarri A, Herrman KA, Marti-Bonmati L, Ros PR: Use of 3.0-T MR imaging for evaluation of the abdomen. *Radiographics* 2009;29:1547-1563
- 161 Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al.: Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006; 45:831-837.
- 162 Materne R, Smith AM, Peeters F, et al.: Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47:135-142
- 163 Becker GA, Muller-Schauenburg W, Spilker ME, Machulla HJ, Piert M: A priori identifiability of a one-compartment model with two input functions for liver blood flow measurements. *Phys Med Biol* 2005; 50:1393-1404
- 164 Materne R, Van Beers BE, Smith AM, et al.: Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartmental model. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99:517-525
- 165 Cosar S, Oktar SO, Cosar B, Yucel C, Ozdemir H: Doppler and gray-scale ultrasound evaluation of morphological and hemodynamic changes in liver vasculature in alcoholic patients. *Eur J Radiol* 2005; 54:393-399
- 166 Li J, Dong BW, Yu XL, Li CF: Gray scale contrast enhancement and quantification in different positions of rabbit liver. *J Ultrasound Med* 2006; 25:7-14
- 167 Renault G, Tranquart F, Perlberg V, Bleuzen A, Herment A, Frouin F: A posteriori respiratory gating in contrast ultrasound for assessment of hepatic perfusion. *Phys Med Biol* 2005; 50: 4465-4480
- 168 Krix M, Plathow C, Kiessling F, et al.: Quantification of perfusion of liver tissue and metastases using a multivessel model for replenishment kinetics of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30:1355-1363

- 169 Hussain SM, Semelka RC: Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(5):929-947, ix
- 170 Bader TR, Herneth AM, Blaicher W, et al.: Hepatic perfusion after liver transplantation: noninvasive measurement with dynamic single-section CT. *Radiology* 1998; 209:129-134
- 171 Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, Lee VS: Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. *Radiology* 2005; 234:661-673
- 172 Hyslop WB, Balci NC, Semelka RC: Future horizons in MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005; 13:211-224
- 173 Goh V, Padhani AR: Imaging tumor angiogenesis: functional assessment using MDCT or MRI? *Abdom Imaging* 2006; 31:194-199
- 174 Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G: Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005; 236:166-177
- 175 Kim SK, Lim JH, Lee WJ, et al.: Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic three-phase computed tomography images and four-phase computed tomography images using multidetector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:691-698
- 176 Hussain SM, Wielopolski PA, Martin DR. Abdominal magnetic resonance imaging at 3.0 T: problem or a promise for the future? *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16:325-335
- 177 Michaely HJ, Dietrich O, Nael K, Weckbach S, Reiser MF, Schoenberg SO: MRA of abdominal vessels: technical advances. *Eur Radiol* 2006; 16:1637-1650
- 178 International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22:983-993
- 179 Van den Bos IC, Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, De Man RA: Step-wise carcinogenesis of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: demonstration on serial MR imaging. *JMRI* 2006 Nov; 24(5): 1071-80
- 180 El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127:27-34
- 181 Verhoef C, de Man RA, Zondervan PE, Eijkemans MJ, Tilanus HW, IJzermans JN: Good outcomes after resection of large hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Dig Surg* 2004; 21:380-386
- 182 Hollett MD, Jeffrey RB, Nino-Murcia M, Jorgensen MJ, Harris DP: Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (<1,5cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR* 1995; 164: 879-884
- 183 Michael J, Paldino MD, Daniel P, Barboriak, MD: Fundamentals of quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 17(2009), 277-289
- vessels: technical advances. *Eur Radiol* 2006; 16:1637-1650

- 184 De Lussanet QG, Langereis S, Beets-Tan RG, et al.: Dynamic contrast-enhanced MR imaging: kinetic parameters and molecular weight of dendritic contrast agents in tumor angiogenesis in mice. *Radiology* 2005; 235:65–72
- 185 Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al.: Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:223–232
- 186 Padhani AR, Leach MO: Antivascular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2005; 30:324–341
- 187 Turkbey B, Thomasson D, Pang Y, Bernardo M, Choyke PL: The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Sep;16(3):186-92. Epub 2009 Nov 2
- 188 Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV: Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17:509–520
- 189 Martin DR, Semelka RC: Health effects of ionising radiation from diagnostic CT. *Lancet* 2006; 367:1712-1714
- 190 Terkivatan T, Hussain SM, De Man RA, Ijzermans JN: Diagnosis and treatment of benign focal liver lesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006:102-115
- 191 Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-1022
- 192 Indra Céline van den Bos: State-of-the-art MR Imaging in the Work-up of Primary Hepatocellular Tumors. Print Partners Ipskamp, 2007; 114-136
- 193 Hussain SM, De Becker J, Hop WC, Dwarkasing S, Wielopolski PA: Can a single-shot black-blood T2-weighted spin-echo echo-planar imaging sequence with sensitivity encoding replace the respiratory-triggered turbo spin-echo sequence for the liver? An optimization and feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:219-229
- 194 Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al.: Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; 211:101-110
- 195 Kiessling F, Krix M, Heilmann M, et al.: Comparing dynamic parameters of tumor vascularization in nude mice revealed by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced intermittent power Doppler sonography. *Invest Radiol* 2003; 38:516-524
- 196 Jackson A, Haroon H, Zhu XP, Li KL, Thacker NA, Jayson G: Breath-hold perfusion and permeability mapping of hepatic malignancies using magnetic resonance imaging and a first-pass leakage profile model. *NMR Biomed* 2002; 15:164-173
- 197 Preda A, van Vliet M, Krestin GP, Brasch RC, an Dijke CF: Magnetic resonance macromolecular agents for monitoring tumor microvessels and angiogenesis inhibition. *Invest Radiol* 2006; 41:325-331
- 198 Liu PF, Krestin GP, Huch RA, Göhde SC, Caduff RF, Debatin JF: MRI of the uterus, uterine cervix, and vagina: diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced fast multiplanar

- gradient-echo imaging in comparison with fast spin-echo T2-weighted pulse imaging. *Eur Radiol* 1998; 8:1433–1440
- 199 Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al.: Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology* 1997; 203:645–652
- 200 Ocak I, Bernardo M, Metzger G, et al: Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:849
- 201 Yu JS, Lee JH, Chung JJ, Kim JH, Kim KW: Small hypervascular hepatocellular carcinoma: limited value of portal and delayed phases on dynamic magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2008; 49:735–743
- 202 Nakano M, Saito A, Takasaki K, Obata H, Kobayashi S: A histopathologic study of early hepatocellular carcinoma: portal tract invasion and progression to advanced hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Japan* 1990; 31:754–762
- 203 Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208–1236
- 204 Yu JS, Chung JJ, Kim JH, Kim KW: Small hypervascular hepatocellular carcinomas: value of "washout" on gadolinium-enhanced dynamic MR imaging compared to superparamagnetic iron oxide-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009 Nov;19(11):2614-2622
- 205 Taylor NJ, Lankester KJ, Stirling JJ, et al.: Application of navigator techniques to breath-hold DCE-MRI studies of the liver. In: *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 11th Scientific Meeting*. Toronto, Canada, 2003, 1306
- 206 Castro MA, Yao J, Turkbey B, Pang Y, Choyke PL, Thomasson D: Improvement of DCE-MR images to study liver cancer by means of a deformable registration algorithm. *RSNA, Chicago, USA, 2008*, 691
- 207 Coulam CH, Chan FP, Li KJ: Can a multiphasic contrast-enhanced three-dimensional fast spoiled gradient-recalled echo sequence be sufficient for liver MR imaging? *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Feb;178(2):335-341
- 208 Hussain SM, van den Bos IC, Dwarkasing RS, Kuiper JW, den Hollander J: Hepatocellular adenoma: findings at state-of-the-art magnetic resonance imaging, ultrasound, computed tomography and pathologic analysis. *Eur Radiol*. 2006 Sep;16(9):1873-86
- 209 Terkivatan T, van den Bos IC, Hussain SM, Wielopolski PA, de Man RA, Ijzermans JN: Focal nodular hyperplasia: lesion characteristics on state-of-the-art MRI including dynamic gadolinium-enhanced and superparamagnetic iron-oxide uptake sequences in a prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:864-872
- 210 Schwickert HC, Roberts TP, Shames DM, et al.: Quantification of liver blood volume: comparison of ultra short TI inversion recovery echo planar imaging (ULSTIR-EPI), with dynamic 3D-gradient recalled echo imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34:845-852

- 211 Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al.: Assessment of antiangiogenic and antivascular therapeutics using MRI: recommendations for appropriate methodology for clinical trials. *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1:S87-91
- 212 Galbraith SM, Lodge MA, Taylor NJ, Rustin GJ, Bentzen S, Stirling JJ, Padhani AR: Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis. *NMR Biomed.* 2002 Apr;15(2):132-42
- 213 Henriksen O, de Certaines JD, Spisni A, Cortsen M, Muller RN, Ring PB: In vivo field dependence of proton relaxation times in human brain, liver and skeletal muscle: a multicenter study. *Magn Reson Imag* 1993; 11: 851–856
- 214 Brateman L, Jennings LW, Nunnally RL, Vaughan JT: Evaluations of magnetic resonance imaging parameters with simple phantoms. *Med Phys* 1986; 13: 441–448
- 215 Barker GJ, Simmons A, Arridge SR, Tofts PS: A simple method for investigating the effects of non-uniformity of radiofrequency transmission and radiofrequency reception in MRI. *Br J Radiol* 1998; 71: 59–67
- 216 Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y: Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226:71–78
- 217 Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M: Focal liver masses: characterization with diffusion weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204:739–744
- 218 Muller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR : Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology.* 1994 Feb;190(2):475-478
- 219 Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H: Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echoplanar MR imaging. *Radiology* 1999; 210: 617–623
- 220 Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T: Diffusion weighted MR imaging with a singleshot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:397–402
- 221 Tofts PS: Modeling tracer kinetics in dynamic gadolinium-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:91-101
- 222 Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I: Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imag* 1998; 16: 743–54
- 223 Beauregard DA, Thelwall PE, Chaplin DJ, Hill SA, Adams GE, Brindle KM: Magnetic resonance imaging and spectroscopy of combretastatin A4 prodrug-induced disruption of tumour perfusion and energetic status. *Br J Cancer* 1998; 77: 1761–1767

- 224 Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, Moehler T, Kauffmann GW, Kaick G: Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imag* 1999; 10: 286–294
- 225 Bonnerot V, Charpentier A, Frouin F, Kalifa C, Vanel D, Di Paola R: Factor analysis of dynamic magnetic resonance imaging in predicting the response of osteosarcoma to chemotherapy. *Invest Radiol* 1992; 27: 847–55
- 226 Li K, Zhu X, Jayson G, Carrington B, Jones A, Lawrance J, Waterton J, Checkley D, Tessier J, Jackson A: Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in tumors. A reproducible technique in the head? A reproducible technique in the breast? *Proc Intl Soc Magn Reson Med* 2000; 8: 724
- 227 Parker GJ, Suckling J, Tanner SF, Padhani AR, Revell PB, Husband JE, Leach MO: Probing tumor microvascularity by measurement, analysis and display of contrast agent uptake kinetics. *J Magn Reson Imag* 1997; 7: 564–574
- 228 Hunwintz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342
- 229 Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, et al: Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:260-266
- 230 Cheng HL: Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:736-743
- 231 Dadiani M, Furman-Haran E, Degani H: The application of NMR in tumor angiogenesis research. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2006; 6:626-635
- 232 Kaur B, Tan C, Brat DJ, et al.: Genetic and hypoxic regulation of angiogenesis in gliomas. *J Neurooncol* 2004; 70:229-243
- 233 Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB: MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006; 26:1621-1636
- 234 Ersoy H, Rybicki FJ: Biochemical safety profiles of gadolinium based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:1190-1197