

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LIRADS(THE LIVER IMAGING REPORTING
AND DATA SYSTEM) RADYOLOJİK
RAPORLAMA SİSTEMİNİN TUTARLILIK VE
GEÇERLİLİĞİNİN ÇİFT KÖR ÇALIŞMA İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.SEZGİN SEVİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LIRADS(THE LIVER IMAGING REPORTING
AND DATA SYSTEM) RADYOLOJİK
RAPORLAMA SİSTEMİNİN TUTARLILIK VE
GEÇERLİLİĞİNİN ÇİFT KÖR ÇALIŞMA İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.SEZGİN SEVİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.OĞUZ DİCLE

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatoselüler Karsinom	2
2.1.1. Hepatoselüler Karsinomun Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Patogenezi	2
2.1.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.1.2. Risk Faktörleri.....	2
2.1.1.3. Hepatoselüler Karsinomun Patogenezi.....	3
2.1.1.3.1. Hepatokarsinogenezde Moleküler Patogenez	3
2.1.1.3.2. Siroz Gelişimi ve Hepatokarsinogenez Sırasında Sirotik Nodüllerde Meydana. Gelen Morfolojik Değişiklikler.....	6
2.1.1.3.3. Hepatokarsinogenez Sırasında Sirotik Nodüllerde Meydana Gelen Değişiklikler.....	8
2.1.2.Hepatoselüler Karsinomda Radyolojik Bulgular	12
2.1.3. Hepatoselüler Karsinom Tanısı	17
2.2. LIRADS Raporlama Sistemi	21
2.2.1. LIRADS Raporlama Sistemine Genel Bakış	22
2.2.1.1. LR-1 Gözlenen Alanlar.....	24
2.2.1.2. LR-2 Gözlenen Alanlar.....	26
2.2.1.3. Major Özelliklere Göre LIRADS Sınıfları	27
2.2.2.Yardımcı özellikler.....	28
2.2.2.1. Malign durumu destekleyen yardımcı özellikler.....	29
2.2.2.2. Benign Durumu Destekleyen Yardımcı Özellikler.....	30

2.2.3. LIRADS Raporlama Sistemine Göre Klinik Yaklaşım:.....	30
2.3. Tutarlılık ve Geçerlilik için Yapılan Testler Hakkında Genel Bilgi	30
2.3.1. Güvenilirlik.....	32
2.3.2. Geçerlilik	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1: Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi ve Çalışmanın Dışlama Kriterleri.....	35
3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Radyolojik İnceleme Parametreleri	36
3.3. Gözlemcilerin Radyolojik Görüntüleri Değerlendirmeleri.....	37
3.4. İstatistiksel Analizde Kullanılan Yöntemler	38
4.BULGULAR	39
4.1.Tanımlayıcı İstatistiksel Bulgular.....	38
4.2.LIRADS Raporlama Sisteminin Tutarlılık Değerlendirmesi	40
4.3. LIRADS Raporlama Sisteminin Geçerlilik Değerlendirmesi	45
5. TARTIŞMA.....	49
6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	54
7.SONUÇ	55
8. KAYNAKLAR.....	56
9.EKLER	66

TABLO LİSTESİ

Tablo.1: Hepatokarsinogenez sırasında sirotik nodüllerde meydana gelen değişiklikler.....	11
Tablo.2: Hepatoselüler karsinom, intrahepatik KSK ve metastazlarda ayırıcı tanıda yardımcı bulgular.	23
Tablo.3: Landis ve Koch'un κ -değerinin yorumlanması için önerdikleri yöntem	33
Tablo.4: Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyete göre yaş ortalamaları.....	39
Tablo.5: Histolojik spesimen elde ediliş yöntemlerinin dağılımı.....	39
Tablo.6: Histopatolojik tanıların biyopsi alınma yöntemine göre dağılımı.....	40
Tablo.7: LIRADS raporlama sisteminin major özelliklerine göre gözlemciler arasındaki korelasyon.	41
Tablo.8: Lezyonların çap ölçümlerine göre iki gözlemcinin karşılaştırılması	42
Tablo.9: LIRADS raporlama sisteminin major özellikleri açısından gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi	42
Tablo.10: LIRADS sınıflarına göre gözlemciler arası κ -değerleri ve korelasyon katsayıları.....	44
Tablo.11: Her iki gözlemci için gözlenen alan çapının LIRADS sınıflarına göre dağılımı.	44
Tablo.12: Gözlemci-1 için LIRADS sınıflarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı	45
Tablo.13. Gözlemci-3 için LIRADS sınıflarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı	46

GRAFİK LİSTESİ

Grafik.1: Her iki gözlemcinin, toplam 132 lezyon/gözlenen alan için belirttikleri LIRADS sınıflarının yüzde dağılımı.	43
Grafik.2: Gözlemciler arası geçerlilik ölçütlerinin karşılaştırılması.....	46
Grafik.3: LR-4 sınıfı da dahil edildikten sonra gözlemciler arası geçerlilik ölçütlerinin karşılaştırılması.....	47
Grafik.4: LIRADS-5/5V sınıfı ile LIRADS-4 sınıfı birleştirildiğinde sensitivitede artış olmaktadır. Bu artış gözlemci-1 için istatistiksel olarak anlamlıdır.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1 : Aktive RAS proteini Raf-MEK-ERK ve PI3K –AKT-mTOR yollarını aktive ederek nükleusta hücre proliferasyonu aktive eder.....	4
Şekil.2: Siroz gelişimi sırasında Disse aralığında perisinüzoidal satellit hücrelerinin aktivasyonu ve kollajen sentezi artışı sonucunda sünüzoidal fenestrasyonların kapanması. Hepatosit ile kan dolaşımı arasındaki madde alışverişi bozulur.	7
Şekil.3: Hepatokarsinogeneze sırasında meydana gelen vasküler akım ve OATP ekspresyonu değişiklikleri. Portal triadlar azalmakta ve eşleşmemiş arterler artmaktadır. Erken HSK aşamasına kadar arteryel akım azalmakta ancak sonra artmaktadır. OATP ekspresyonu progresif azalmaktadır. Gölge alanlar lezyonu saptamak için fırsat penceresini göstermektedir.	12
Şekil.4: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin karaciğer nodülüne yaklaşım algoritması.....	19
Şekil.5: Karaciğer nodüllerinin major özelliklere göre LIRADS sınıflaması.	28
Şekil.6: Eşitlik halinde uygulanacak kurallar.....	29
Şekil.7: LIRADS raporlama sisteminde gözlenen alanın nihai LIRADS sınıfının belirlenmesinde takip edilecek algoritma.....	31
Şekil.8: Çalışmaya dahil edilen olguların belirlenme ve çalışmaya alınma aşamaları.	36

KISALTMALAR

HSK: Hepatoselüler karsinom

AASLD: American Association For The Study of Liver Diseases

ACR: American College of Radiology

LIRADS: The Liver Imaging Reporting and Data System

HBV: Hepatit-B-Virus

HCV: Hepatit-C-Virus

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

TCR: Antigen-specific T-cell receptor

HBx: Hepatit-B virus X-protein

NFκB: Nükleer faktör kappa beta

Gd-EOB: Gadobenate dimeglumine

Gd-BOPTA: Gadoxetate disodium

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

OATP: Organic anion-transporting polypeptide

SPDO: Süperparamanyetik demiroksit

DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

EASL: European Association For The Study of the Liver

b : Gradientlerin süresi ve gücü

EPI : Echo-planar imaging

T : Tesla

GRE : Gradient echo

FOV : Field of view

TR : Repetition time

TE : Echo time

TSE : Turbo spin echo

USG:Ultrasonografi

AFP: Alfa fetoprotein

APASL: The Asian Pasific Association For The Study of the Liver

JSH: Japan Society of Hepatology

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

KSK: Kolanjioselüler Karsinom

PACS: Picture Archiving and Communication System

**LIRADS(THE LIVER IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM)
RADYOLOJİK RAPORLAMA SİSTEMİNİN TUTARLILIK VE GEÇERLİLİĞİNİN
ÇİFT KÖR ÇALIŞMA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET:

AMAÇ: Bu çalışmada amacımız, LIRADS raporlama sisteminin gözlemcilerarası uyumluluk derecesini ve geçerlilik ölçütlerini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Sirotik 132 olguya ait 132 lezyon/gözlenen alan çift kör olarak iki gözlemci tarafından LIRADS radyolojik raporlama sistemine göre değerlendirilmiştir. LIRADS raporlama sisteminin ve major özelliklerinin gözlemcilerarası uyumu ve korelasyonu Cohen's κ -testi ve Kendall's korelasyonu ile değerlendirilmiştir. Histopatolojik tanısı olan 37 olgu için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk değeri hesaplanmıştır.

BULGULAR: LIRADS raporlama sisteminin major özellikleri olan arteriyal kontrastlanma, washout, psödokapsül, eşik büyüme ve vende tromboz için Cohen's κ -değerleri sırasıyla 0,529, 0,567, 0,492, 0,682 ve 0,789 saptandı. Tüm LIRADS sınıfları için κ -değeri 0,578 saptandı. LR-2 ve LR-4 sınıflarında düşük uyum düzeyi saptandı. LIRADS raporlama sisteminin sensitivitesi her iki gözlemciye göre de yüksek saptandı. LR-4 sınıfının LR5/5V sınıfıyla birleştirilmesinin, LIRADS raporlama sisteminin sensitivitesini ve doğruluk değerini her iki gözlemci için arttırdığı saptandı.

SONUÇ: LIRADS raporlama sisteminin tutarlılığı ve duyarlılığı oldukça yüksektir. BT'de kontrastsız görüntülerin de alınması, LIRADS raporlama sistemi eğitim programının oluşturulması ve uygulanması bu raporlama sisteminin tutarlılığı ve duyarlılığını daha da yükseltecektir. Çalışmamızın sonuçlarına göre LR-2 ve LR-4 sınıflarında sadeleştirilme önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, LIRADS, ACR, AASLD

EVALUATION OF THE CONSISTENCY AND VALIDITY OF LIRADS (THE LIVER IMAGING AND DATA REPORTING SYSTEM) WITH A DOUBLE-BLIND STUDY

ABSTRACT

Purpose: In this study, our aim was to determine the interobserver consistency and the validity of LIRADS reporting in liver lesions.

Method: 132 lesions/observation in 132 cirrhotic patients were evaluated by two double blind observers retrospectively utilizing LIRADS radiological reporting. The LIRADS reporting system and the major features of cohesion and interobserver correlation was evaluated by Cohen's κ -test and Kendall's correlation. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy were calculated in histopathologically proved 37 cases.

Results: The LIRADS reporting system of the major characteristics of the arterial enhancement, washout, pseudocapsule threshold of growth and tumor within lumen of vein, Cohen's κ -value were determined 0.529, 0.567, 0.492, 0.682 and 0.789, respectively. κ -value was determined 0.578 for all of classes the LIRADS. LR-2 and LR-4 classes showed low levels of compliance. Sensitivity of the LIRADS reporting system was high according to each observer. LR-4 class, LR5 / 5V class by merging, the sensitivity and accuracy of the LIRADS reporting system was found to increase for both observers.

Conclusion: Consistency and sensitivity of the LIRADS reporting system is quite high. Unenhanced CT images, LIRADS reporting system training program and its utilization in practice will improve further the consistency and sensitivity of this reporting system. A simplification in LR-2 and LR-4 classes is also recommended after the study.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, LIRADS, ACR, AASLD.

1.GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom(HSK) dünya çapında artan bir insidansa sahiptir (1). Risk faktörleri yeterince açıklığa kavuşturulmuştur ve iyi bir sürveyans sistemi ile erken aşamada yakalanması mümkündür. Hepatoselüler karsinomun tanısının erken evrede konulması küratif tedavilerin uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle HSK'nın mümkün olan en erken evrede saptanması önem taşımaktadır.

Yeni tanı rehberlerinde, HSK tanısında radyolojik bulguların önemi artmıştır. Biyopsi kanama komplikasyonları, küçük lezyonlarda yanlış yerden alınma olasılığı, işlem sırasında iğne traktı üzerinde tümör ekimi sonucu transplantasyondan sonra nükslerin görülebilmesi gibi nedenler ile Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) yeni klavuzunda sadece radyolojik bulguların şüpheli olduğu ve çapı 1 cm'den büyük nodüllerde önerilmektedir (2). Bu nedenle HSK tanısında, radyologların üzerinde önemli bir sorumluluk bulunmaktadır.

Hepatoselüler karsinomun patognomonik radyolojik özellikleri geniş ölçüde kabul görse de klinisyen-radyolog ekseninde yaygınlık kazanmış ve kabul gören tek bir algoritma yoktur. American College of Radiology(ACR)'nin ilk olarak 2011 yılında geliştirdiği ve daha sonra iki defa revize ettiği LIRADS raporlama sistemi bu eksikliği gidermeyi amaçlamaktadır.

LIRADS raporlama sistemi malignite riski açısından ara düzeyleri daha net olarak tanımlaması, ACR'nin web sitesinden online ulaşılabilen tanımlamaları gösteren illüstratif bir atlasla sahip olması, HSK riski taşıyan bütün hastaları kapsamaması, makrovasküler invazyon ve HSK dışı malignitelerin ayrı kategorilerde raporlanmasına olanak vermesi ve bütün radyologları kapsamaması bakımından benzeri olan diğer sistemlerden farklıdır.

Meme lezyonlarının raporlanmasında geliştirilen BIRADS kadar yaygınlık kazanmamış olmasına karşın LIRADS'ın son yıllarda ülkemizde ve diğer ülkelerde raporlama aracı olarak kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Bu gelişme, yönteme olan güvenin artması, yöntemin kullanılışlığının anlaşılması ile daha da artacaktır.

Bu aracın kullanım etkinliğinin artmasında yöntemin gözlemcilerarası uyum düzeyinin yüksek olmasının önemli olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada amacımız, LIRADS raporlama sisteminin gözlemcilerarası uyumluluk derecesini ve geçerlilik ölçütlerini saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatoselüler Karsinom

2.1.1. Hepatoselüler Karsinomun Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Patogenezi

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Hepatoselüler karsinom primer karaciğer kanserlerinin neredeyse tamamını oluşturur ve tüm kanserler içinde dünya çapında en sık görülen beşinci kanser türüdür. Kanser nedeniyle ölümlerin ise en sık dördüncü nedenidir. İnsidansı Amerika, Kuzey ve Orta Avrupa ile Avustralya'da 5/100.000'in altında iken Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde 15/100.000'e ve Afrika ülkelerinde 24/100.000'e çıkmaktadır. Kore, Tayvan, Güneydoğu Çin gibi uzakdoğu ülkelerinde ise 36/100.000'ya kadar artış göstermektedir. Tüm HSK'ların %76'sı Asya ülkelerinde görülmektedir. Hepatoselüler karsinom görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır . Hepatoselüler karsinom insidansının düşük olduğu bölgelerde E/K oranı 1,5:1 iken uzakdoğu ülkeleri gibi insidansın yüksek olduğu bölgelerde bu oran 3:1'e ulaşmaktadır (1).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre HSK insidansı 2003 yılında 0,85/100.000 iken 2009 yılında kadınlarda 1,2/100.000 ve erkeklerde 2,1/100.000'e ulaşmıştır (3). Bu verilere dayanarak ülkemizin HSK açısından düşük riskli ülkeler arasında olmasına rağmen HSK insidansının giderek artış gösterdiği anlaşılmaktadır.

2.1.1.2. Risk Faktörleri

Siroz en önemli risk faktörü olup HSK olgularının %80'i siroz zemininde gelişir. Sirozun en sık nedeni batı ülkelerinde Hepatit-C virüs(HCV) enfeksiyonu iken Afrika ve Asya ülkelerinde Hepatit-B virüs(HBV) enfeksiyonudur (4). Türkiye'de sirozun en sık nedeni HBV enfeksiyonudur(%56). Bunu HCV enfeksiyonu (%23,2) ve alkolik karaciğer hastalığı takip etmektedir (5). HBV ve HCV enfeksiyonları kronik dönemde bazen siroza neden olmadan da HSK gelişimine yol açabilirler. Tayvan'da yapılan bir çalışmaya göre HbsAg ve HbeAg pozitif non-sirozik erkeklerde HSK gelişme riskinin 60 kat arttığı bulunmuştur (6). Tayvanda 1984 yılında yapılan yenidoğanları HBV'ye karşı aşılama kampanyası ile 6-9 yaşlarındaki çocuklarda HSK insidansının 0,52/100.000'den 0,13/100.000'e düştüğü bulunmuştur (7). Diğer risk faktörleri alkol kullanımı, nonalkolik steatohepatit, obezite, diabetes mellitus, erkek cinsiyet, aflatoksin, primer hemakromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, tirozinemi, sigara kullanımı ve aile öyküsüdür

- (8). Siroz ve kronik hepatit aynı zamanda kolanjioselüler karsinomun da risk faktörüdürler (9).

2.1.1.3. Hepatoselüler Karsinomun Patogenezi

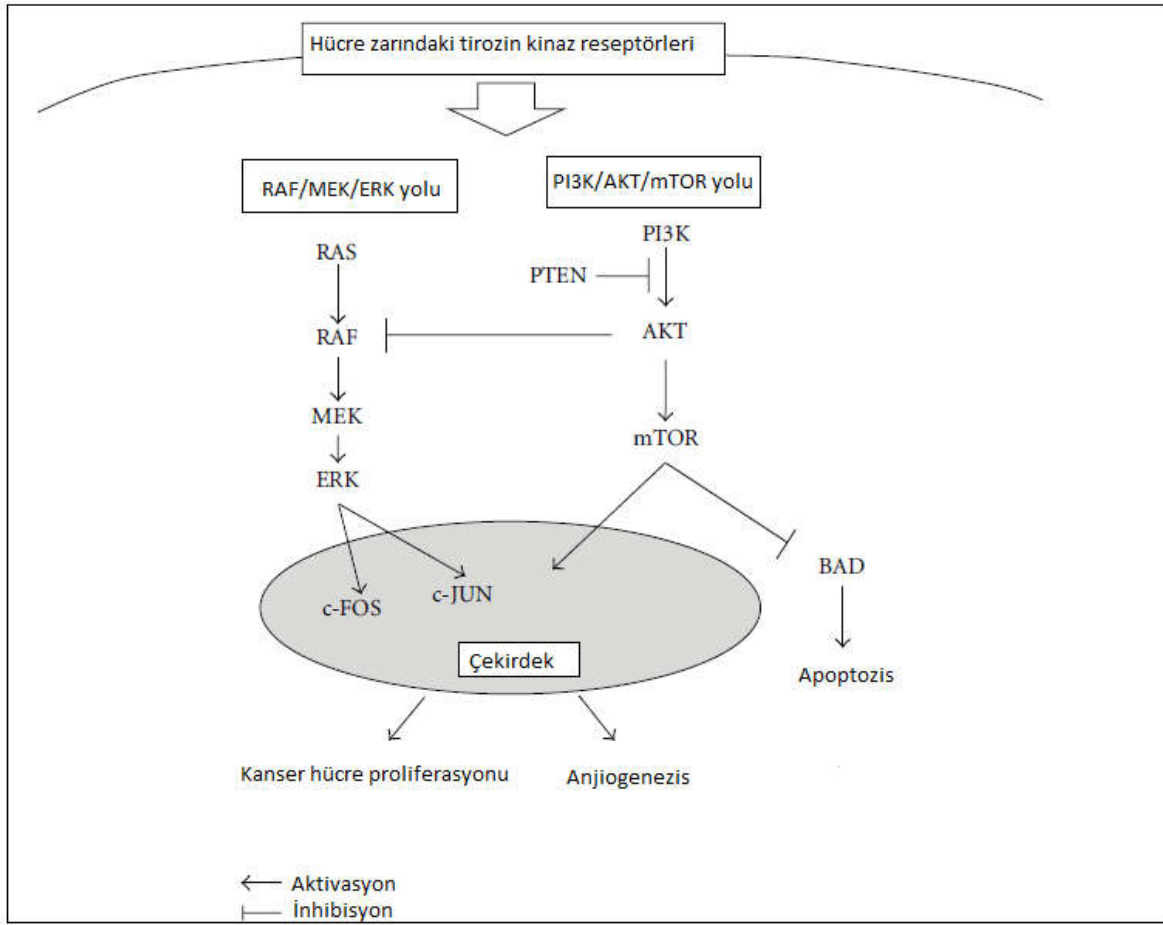
2.1.1.3.1. Hepatokarsinogeneizde Moleküler Patogenezi

Hepatokarsinogenezin tüm aşamaları ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Ancak temel nedenin siroz, kronik hepatit gibi karaciğer hastalıklarında meydana gelen uzun süreli hepatosit hasarındır. Buna sekonder gelişen rejenerasyon sırasında oluşan mutasyonlar DNA onarım mekanizmalarının yetersiz kalması nedeniyle kanser oluşumuna yol açabilmektedir. Aynı karaciğerde farklı HSK nodüllerinde farklı moleküler değişikliklerin izlenmesi bu görüşü desteklemektedir (10).

Önceden HSK'nın matür hepatositlerin dediferansiyasyonu sonucu geliştiği kabul edilirken son yıllarda intrahepatik kök hücrelerinden de gelişebildiği düşünülmektedir. Bu görüş intrahepatik kök hücreleri, hem hepatosite hem de kolanjiosite diferansiyasyon gösterdikleri için sirotik karaciğerde intrahepatik kolanjioselüler karsinom gelişimini de açıklayabilmektedir (11). Hepatosit hasarı intrahepatik kök hücrelerinin rejenerasyon yeteneğini uyarmakta ve bu hücreler mutasyonlara açık hale gelmektedirler. Hepatoselüler karsinom tedavisinde bu hücreleri hedef alan farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (12).

Son yıllarda VEGF, PDGF, EGF,FGF, TGF- α , HGF ve IGF gibi büyüme faktörlerinin tümör proliferasyonunda ve anjiogenezisinde rol oynadıkları saptanmıştır. Bu büyüme faktörlerinin reseptörleri plazma membranında bulunan sinyal iletili protein olan RAS ile ilişkilidir. RAS proteini plazma membranında GTP molekülüne bağlı olarak bulunur ve bir miktar GTPaz özelliği taşır. Büyüme faktörlerinin reseptörleri intrinsek tirozin kinaz aktivitesi taşırlar ve bu özelliklerinden dolayı ligand bağlanması ile otofosforilasyona uğrarlar. Fosforile olduklarında aktive olan reseptörler bir dizi proteini fosforilleyerek aktive ederler. Aktive olan bu proteinler RAS-GDP kompleksinin ayrılmasına ve serbest kalan RAS proteinine GTP'nin bağlanmasına neden olurlar. RAS-GTP kompleksi aktive olduktan sonra iki önemli kaskaddaki efektör molekülleri kullanarak hücre nükleusuna sinyal iletir. Bunlardan biri Raf-MEK-ERK yolu diğeri PI3K –AKT-mTOR kaskadıdır. Bu yollar sayesinde nükleusa iletilen sinyal kanser hücresi proliferasyonuna, anjiogeneze ve apoptozisin inhibisyonuna neden olmaktadır. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) adlı

protein PI3K –AKT-mTOR yolağını inhibe etmektedir. Raf proteini inhibitörü olan sorafenib HSK tedavisinde kullanımı için 2007 yılında FDA onayı almıştır (12).



Şekil.1 : Aktive RAS proteini Raf-MEK-ERK ve PI3K –AKT-mTOR yolaklarını aktive ederek nükleusta hücre proliferasyonu aktive eder (12).

Hepatositlerin HBV ile enfeksiyonu sonucu gelişen olaylar, *proliferatif* ve *integratif* olarak iki evreye ayrılabilir. Proliferatif evrede HBV-DNA'sı hepatosit sitoplazmasında epizoidik formdadır ve bu evrede virion replikasyonu görülmektedir. Sentezlenen HbsAg ve HbcAg antijenlerinin MHC sınıf-1 molekülleri ile hepatosit yüzeyine ekspresyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda CD8⁺ sitotoksik T-lenfositleri yüzey molekülleri olan antijen-specific T-cell receptor (TCR) ile hepatositlere bağlanırlar ve aktive olurlar. Aktive olmuş olan CD8⁺ lenfositler salgıladıkları perforin ve granzim molekülleri ile ya da Fas-Fas ligand(FasL) mekanizması ile hepatositlerin apoptoze uğramalarına yol açarlar. Yıkıma uğramayan hepatositlerde *integratif* evre görülebilir. Bu evrede HBV-DNA molekülü

hepatosit-DNA'sına entegre olur. HBV-DNA'sının kodladığı herhangi bir onkoprotein bilinmemektedir. Bu nedenle *insersiyonel mutagenез* denilen bir mekanizma ile HSK gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmaya göre HBV-DNA konak genomunda bulunan protoonkogenlerin yakınına entegre olmaktadır(*insersiyon*) ve onları aktive ederek ekspresyonuna yol açmaktadır. Buna ilaveten viral genomun X-bölgesi tarafından kodlanan ve viral transkripsiyonu aktive eden HBx adlı proteinin hepatosit replikasyonunu bozarak HSK'ya neden olduğu öne sürülmektedir (13). HBx proteini apoptozisi tetikleyen p53 genini bloke eder ve aynı zamanda DNA tamir mekanizmalarını bozarak mutasyonların onarımını engeller. Hücre proliferasyonunu, C-myc üzerinden Ras-Raf-MEK-ERK yolağını aktive ederek artırır. HIF-1'i aktive eder ve bu proteinde büyüme faktörlerinin salınımını indükleyerek hücre proliferasyonunu uyarır (14). HBx, transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör Kappa Beta(NFκB)'yı aktive etmektedir. NFκB aktivasyonu Fas-FasL mekanizması ile olan apoptozu inhibe eder. (15). Ayrıca HBx proteinin PTEN inhibisyonu ile PI3K-AKT-mTOR yolağının aktive olmasına yol açarak HSK gelişimine neden olabileceği de öne sürülmektedir (16).

HCV bir RNA virüsü olup enfekte kişilerde kronik hepatit gelişme ihtimali HBV enfeksiyonuna göre çok daha yüksektir(%85). RNA polimerazının çok spesifik olmaması nedeniyle virüsün çok sayıda genotipi ve alt tipi mevcuttur. Enfekte kişide bile HCV'nin farklı genotipleri kanda dolaşır. Bu durum HCV için aşı geliştirilmesini çok zorlaştırmaktadır. HCV enfeksiyonunun kliniği asemptomatik olmasına rağmen karaciğerde yineleyen hepatosit hasarı mevcuttur. Bilinen herhangi bir onkogeni bulunmayan ve HBV gibi konak hücre genomuna entegre olabilecek DNA'ya da sahip olmayan HCV'nin, HSK'ya bu yolla neden olabileceği düşünülmektedir (13). HCV'nin kor proteini p53, p73 ve pRB proteinlerine bağlanarak bu proteinleri inaktif eder ve apoptozis inhibe olurken hücre proliferasyonu aktive olur. Ayrıca, HCV'nin kor proteini, APC /β-katenin yolunu aktive ederek hücre proliferasyonunu bu yolla da uyarır (17).

APC/β-katenin yolağı da HSK patogeneğinde rol oynamaktadır. WNT-reseptörü bir transmembran proteini olup ligandı ile bağlandığında sitoplazmada β-katenini bağlayarak parçalanmasına neden olan APC proteininin nükleusdaki transkripsiyonunu inhibe eder. Böylece APC proteininin sitoplazmik derişimi düşer ve buna karşılık β-katenin proteininin derişimi artar. β-katenin nükleusa etki ederek transcription factor(TCF) ile kompleks oluşturur ve hücre proliferasyonunu uyarır (18).

Aflotoksin B1 alımının p53 mutasyonu üzerinden HSK'ya neden olduğu düşünülmektedir (19).

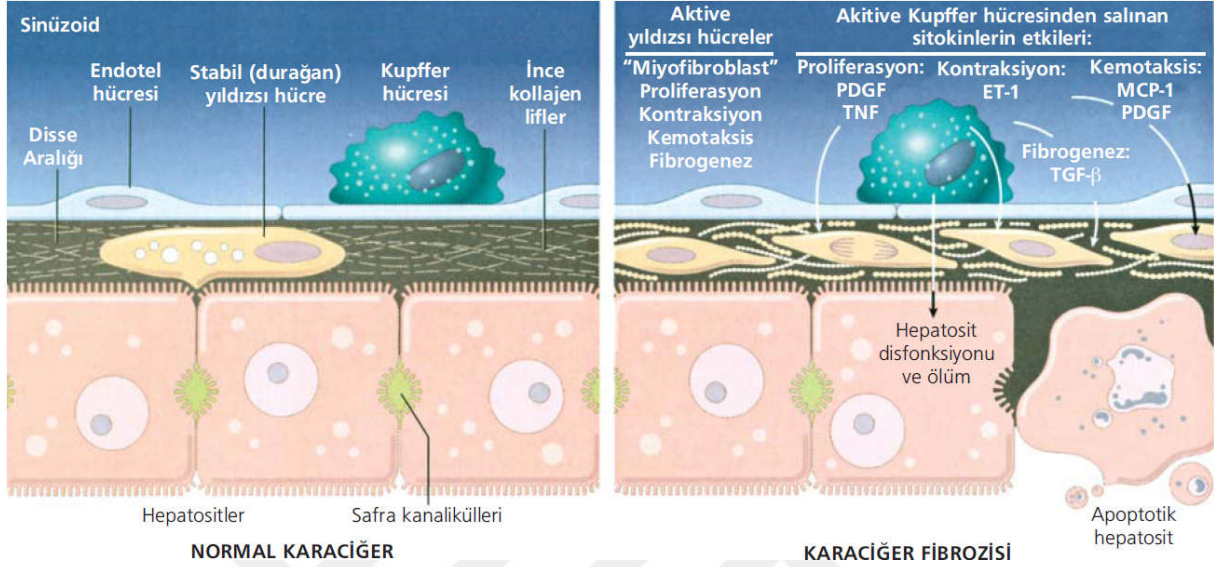
Kronik alkol alımı hepatik sinüzoidlerdeki Kupffer hücrelerini aktive ederek bu hücrelerde sitokin ve kemokin salınımı üzerinden satellat hücrelerin uyarılmasına ve hepatosit proliferasyonuna neden olarak siroza ve HSK'ya neden olabilir (20).

2.1.1.3.2. Siroz Gelişimi ve Hepatokarsinogenez Sırasında Sirotik Nodüllerde Meydana Gelen Morfolojik Değişiklikler

Siroz, karaciğer parankiminin hasarından sonra gelişen rejenerasyon ve fibrozis ile karakterizelidir. Fibrozis, uzun süreli karaciğer hasarının en önemli bulgusudur. Son yıllarda ekstraselüler kollajenin parçalanmasına bağlı fibrozisin gerilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Nodüller, rejeneratif aktivite ile fibrozis arasındaki dengeyi yansıtır. Alkolik karaciğer zedelenmesi gibi hızlı fibrozis oluşturan durumlarda nodüller büyümek ve yuvarlak şekil oluşturmak için yeterli zaman bulamazlar. Boyutları 1cm'den büyük olan nodüller makroskobik, küçük olanlar ise mikroskobik nodüller olarak adlandırılırlar. Özellikle alkolik sirozda olmak üzere birçok siroz formunda nodüller başlangıçta mikroskobiktir ancak zamanla büyüyerek makroskobik olurlar. Viral hepatitlerde ise nodül formları başlangıçta da makroskobik özelliktedir (21).

Sirozda fibrozisi oluşturan aşırı kollajenin kaynağı Disse aralığında bulunan perisinüzoidal satellat hücrelerdir. Bu hücreler normalde liposit fenotipindedirler ve Vit-A depolarlar. Ancak hepatoselüler nekroz ve inflamasyonda Kupffer hücreleri, hepatositler, endotel hücreleri, safra kanal epitel hücreleri ve inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan TNF- α , sitokinler, TGF- β , PDGF gibi faktörler ile aktive olurlar. Aktive olan perisinüzoidal satellit hücreler mitotik aktivasyon ve ekstraselüler matriks sentezi yaparlar. Fenotipleri ise kontraksiyon yapabilen miyofibroblastlara transforme olur. Bu hücrelerin salgıladığı tip-1 ve tip-3 kollajen, ağırlıklı olarak portal ve santral ven etrafında birikir. Lobül içerisinde fibrotik septal yollar oluşur ve bu alanlarda gelişen vasküler kanallar hepatik arter ve portal venleri terminal hepatik venlere bağlayarak kanın fonksiyonel hepatosit kitlesinin etrafından kısmi şantına neden olur. Disse aralığında biriken kollajen ve miyofibroblastlara dönüşen perisinüzoidal satellit hücrelerinin kontraksiyonu, sinüzoidlerin duvarında endotel hücreleri arasında bulunan fenestrasyonların kapanması ile sonuçlanır. Böylece sinüzoidler kapiller yapılara benzerler ve hepatositler ile plazma arasındaki madde geçişi bozulur. Hepatositler tarafından salgılanan maddeler(albumin, pıhtılaşma faktörleri, lipoproteinler vb.) kana

geçemediği gibi, besin maddeleri de kandan hepatositlere ulaşamaz. Fibröz septalar içerisinde hapsolmuş hepatositler rejenere ve proliferere olmak üzere uyarılırlar. Sonuçta fonksiyonel işlevi bozulmuş, fibrotik, nodüler bir karaciğer oluşur (21).



Şekil.2: Siroz gelişimi sırasında Disse aralığında perisinüzoidal satellit hücrelerinin aktivasyonu ve kollajen sentezi artışı sonucunda sünüzoidal fenestrasyonların kapanması. Hepatosit ile kan dolaşımı arasındaki madde alışverişi bozulur (21).

Sirotik nodüller rejeneratif , düşük ve yüksek dereceli displazik ile erken HSK olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır (22). Rejeneratif nodüller 1-15mm aralığında değişen boyutta, etrafı fibrozis ile çevrili rejenerasyon ile oluşan yuvarlak parankim alanlarıdır. Rejeneratif nodülleri birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Ancak moleküler analiz yöntemleri ile yapılan çalışmalar bu tür nodüllerdeki hepatosit genomlarında aberan değişiklikler olabileceğini ve displazik odaklar gelişebileceğini göstermiştir (23).

Displazik nodüller, rejeneratif nodüllerin tersine makroskopik ve mikroskopik özellikleri ile karaciğer parankim zemininden ayrılabilirler. Düşük dereceli olanlarında atipi yoktur. Bunlar rejeneratif nodüle göre daha fazla bakır, demir ve yağ içerebilirler. Yine bu nodüllerde zemin karaciğer parankiminden farklı olarak çiftleşmemiş arter görülebilir (24). Yüksek dereceli displazik nodüllerde hücresel atipi mevcuttur. Bu nodüllerde bazen iyi ya da orta diferansiye HSK gelişebilmektedir. Bu bulgu “nodül içinde nodül” olarak tanımlanmaktadır (25).

Erken HSK, diğer organlardaki karsinoma in situ ya da mikroinvaziv karsinom ile eşdeğerdir (26). Makroskobik olarak yüksek dereceli displazik nodülden ayrılamaz. Histopatolojik incelemede küçük, iyi diferansiye ancak irregüler sıralanmış, trabeküler ve psödoglandular yapılar oluşturan hepatositler izlenir. Bu bulgular ile yüksek dereceli displazik nodüle benzer (27). Ancak yüksek dereceli displazik nodülden farklı olarak stromal invazyon mevcuttur. Karaciğer parankim yapısını bozmadan, portal traktlar ve santral ven çevresindeki bağ dokusu içerisinde yayılım gösterir (28). Vasküler invazyon izlenmez (29). Progrese HSK'dan farklı olarak çevresinde kapsül bulunmaz ve silik sınırlıdır (30).

Progrese HSK'lar vasküler invazyon ve metastaz yapabilen lezyonlardır. Boyutları 2 cm'den küçük olanlar "küçük progrese HSK", büyük olanlar ise "büyük HSK" olarak adlandırılırlar. Küçük progrese HSK'lar çevre karaciğer parankimine doğru genişleyerek büyürler ve parankimi basıya uğratırlar. Çevresinde kapsülü ve iç yapısında fibröz septalar bulunur. Tüm küçük progrese HSK'ların %80'i orta derecede diferansiye, %20'si ise iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerdir (27).

Büyük HSK'lar daha yüksek dereceli olmaya eğilimli olup vasküler invazyon ve metastaz daha sıktır. Ekspansil, infiltratif ve multifokal formları vardır (31). Ekspansif form en sık görülen çeşididir. Genellikle tek ve büyük bir kitle şeklinde görülür. Genellikle çevre parankim dokusu ile iyi sınırlı olup, çevresinde tümör kapsülü bulunur. Nekroz, kanama ve tümör içi yağlanma alanları görülebilir. Histolojik olarak farklı derece, yapı ve hücre tipinden oluşan fibröz septasyonlar ile ayrılmış çok sayıda nodülden oluşur (32).

İnfiltratif tip, büyük HSK'ların %5 kadarını oluşturur. Kötü diferansiye ya da indiferansiye, silik sınırlı, segmental dağılım gösteren ve belirgin kitle etkisi oluşturmayan tümörlerdir (31).

Hepatoselüler karsinomların 1/3'den fazlası multifokaldir. Normal karaciğer parankimine yayılmış çok sayıda tümör nodülü mevcuttur. Multifokal hepatokarsinogenezis sonucu gelişir. Tümör nodüllerinin histolojik dereceleri ve diğer özellikleri farklı olabilir. Multifokal HSK'da ve HSK'nın intrahepatik metastazlarına bağlı gelişen multifokalitede prognoz kötüdür (33).

2.1.1.3.3. Hepatokarsinogenez Sırasında Sirotik Nodüllerde Meydana Gelen Değişiklikler

Rejeneratif nodüller, displazik nodüller, erken ve progrese HSK hepatokarsinogeneziste erken, ara ve son basamaklar olarak görülebilir (34). Hepatokarsinogenezis sırasında nodüllerin içeriğinde ve vaskülaritesinde değişiklikler olmaktadır.

a) Demir içeriği: Bazen diffüz parankimal demir depolanması olmaksızın rejeneratif ve düşük dereceli displazik nodüllerde, nadiren de yüksek dereceli displazik nodüllerde demir birikimi olabilir. Bu nodüller “siderotik nodüller” olarak adlandırılırlar (28). Nodüllerin malign potansiyeli artarken demir içerikleri azalır (35). Bu neoplastik hücrelerin demir kullanımının artışı ya da hücre proliferasyonunun sitoplazmik demir dilüsyonunu azaltması ile ilişkili olabilir (36).

b) Yağ içeriği: Rejeneratif nodüllerde, düşük ve yüksek dereceli displastik nodüllerde ve erken HSK’larda malignite potansiyeli ile birlikte intranodüler yağ oranı da artar. Bu oran erken HSK’da %40’a kadar ulaşır. Ancak bu aşamadan sonra tümörün boyutunun ve derecesinin artmasına bağlı olarak azalır. Az diferansiye progrese HSK’larda neredeyse hiç yağ içeriğine rastlanmaz (37). İntranodüler yağ birikiminin nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen, portal triadların azalmasına ve çiftleşmemiş arteriyel yapıların yeterli kan akımı sağlayamamasına bağlı gelişen iskemik ortamın neden olduğu düşünülmektedir (38).

c) Organik anyonik transport peptitleri(OATP): OATP’ler hepatositlerin bazolateral membranlarında bulunan ve safra tuzlarının sinüzoidal alandan hepatosit içerisine taşınmasında rol alan glikoproteinlerdir. İnsan karaciğerinde 4 çeşit OATP tanımlanmış olup bunların en önemlisi diğerlerinden farklı olarak bilirubin taşınmasında da rol alan OATP C’dir (39). OATP 8’in safra tuzu yada bilirubin taşınmasında rolü olmamasına rağmen iki gadolinyum bileşiği olan Gd-EOB ve Gd-BOPTA’nın hepatosit içerisine alınımını sağladığı düşünülmektedir (40). Hepatokarsinogenez sırasında OATP 8 ekspresyonunun azaldığı, hatta bunun arteriyel kanlanmadaki artıştan ve portal triadların azalmasına bağlı portal akımdaki azalmadan daha önce meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (41). Bu nedenle hepatobilier kontrast ajanlar ekstraselüler HSK’nın erken tanısında ekstraselüler kontrast maddelerden daha yararlı olabileceği öne sürülmektedir.

d) Tümör kapsülü ve internal fibröz septasyonlar: Bu yapılar rejeneratif ve displastik nodüller ile erken HSK’larda izlenmezler. Ancak progrese HSK’ların %70’inde mevcuttur (38). Bu nedenle malignite ile ilişkilidirler. Kapsül iç ve dış olmak üzere iki katmandan oluşur. İç katman fibröz dokudan ibaret olup içerisinde ince yarıklar şeklinde vasküler kanallar bulunur. Dış tabaka gevşek fibrovasküler dokudan oluşmakta olup içinde portal venüller, safra kanalikülleri ve sinüzoidler vardır (42). Kapsülün intakt olmasının küratif tedaviden sonra düşük rekürrens oranları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (43).

e) Hepatokarsinogenezde vasküler değişiklikler

Hepatokarsinogenezis sırasında malignite potansiyeli olan nodülün kanlanması da değişmektedir. Rejeneratif nodüllerin vaskülaritesi normal karaciğer parankimine benzer. Ancak displasik nodüllerin ve HSK'nın gelişimi aşamasında anjiogenezis ile herhangi bir safra kanalının ve portal ven dalının eşlik etmediği yeni arteriyel yapılar ortaya çıkar. Bu yeni oluşan arteriyel yapılara “unpaired(eşleşmemiş) arterler” adı verilmektedir. Ancak bu arteriyel yapılar yeterli kan akımı desteği sağlayamadıklarından hepatokarsinogenez ileri HSK aşamasına ulaşana kadar arteriyel kan akımı düşer. İleri HSK aşamasında eşleşmemiş arteriyel yapıların yoğunluğunda artış olması sonucunda intranodüler arteriyel akımı karaciğer parankimine göre belirgin derecede artar (44).

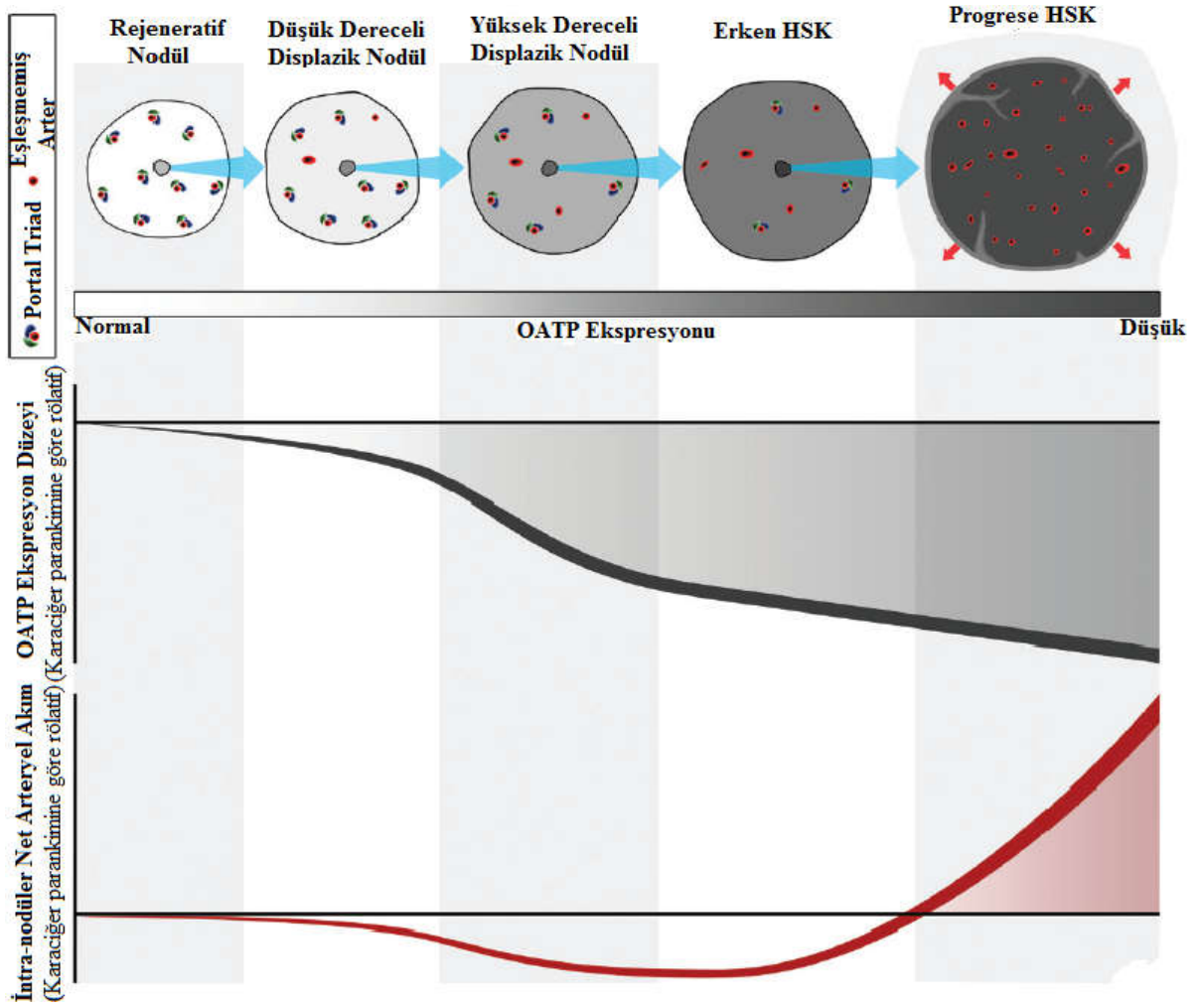
Rejeneratif ve düşük dereceli displazik nodüllerde portal alanlar korunmuştur. Ancak hepatokarsinogenezin ileri aşamalarında portal traktların sayısının azalmasına bağlı olarak portal akım azalmaktadır. Progrese HSK'larda portal akım ileri derecede azalmıştır ya da hiç izlenmez (45). Ancak 5 cm'nin üzerindeki ya da kötü diferansiye ve indiferansiye yapıdaki HSK'larda arteriyel akım da azalmıştır. Bunun hızlı hücre proliferasyonunun intersitisyel alana yaptığı basınç etkisi nedeniyle kapiller yapıların kompresyon altında kalmasına ve eşleşmemiş arterlerde regresyon oluşmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (46).

Arteriyel ve portal yapılardaki değişikliklere paralel olarak sinüzoidal yapılarda da değişiklikler meydana gelmektedir. Disse aralığında bulunan perisinüzoidal satelat hücrelerinin transformasyona uğrayarak miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşmesi ve kollajen sentezine başlamaları sonucu sinüzoidlerin duvarlarındaki fenestrasyonlar kapanır ve normal kapiller yapılara dönüşürler. Buna “sinüzoidal kapillerizasyon” adı verilmektedir. Sinüzoidal kapillerizasyon, rejeneratif ve düşük dereceli displazik nodüllerde minimal iken yüksek dereceli displazik nodüllerde, erken ve progrese HSK'larda belirgindir (47).

Hepatokarsinogenez sırasında venöz drenajda da değişiklikler meydana gelmiştir. Rejeneratif nodüller, düşük ve yüksek gradeli displazik nodüller ve erken HSK'lar hepatik venlere drene olmaktadır. Ancak kapsülsüz progrese HSK'lar sinüzoidlere, kapsüllü HSK'lar ise portal venlere drene olmaktadır. Kapsülsüz HSK'ların portal vene drene olması HSK'ların neden hepatik venlerden ziyade portal venlere yayılım yaptığını açıklayabilir (48). Dinamik MRG/BT çalışmalarında progrese HSK'ların çevresinde izlenen “korona” görünümü de progrese HSK'ların sinüzoidlere ya da portal venlere drene olması ile ilişkilidir (49).

Tablo.1: Hepatokarsinogenez sırasında sirotik nodüllerde meydana gelen değişiklikler (50) .

	Rejeneratif Nodül	Düşük Dereceli Displastik Nodül	Yüksek Dereceli Displastik Nodül	Erken Hepatoselüler Karsinom	Progrese Hepatoselüler Karsinom	
					Küçük	Büyük
Boyut (mm)	1-15	10-15	10-15	<20	<20	≥20
Makraskobik görünüm	Keskin sınırlı nodül	Silik sınırlı nodül	Silik sınırlı nodül	Silik sınırlı nodül	Keskin sınırlı nodül	Keskin sınırlı nodül ya da infiltratif
Hücre sel atipi	-	-	+	+	++	+++
Portal trakt	+++	++	+	+	-	-
Çiftleşmemiş arter	+	+	++	++	+++	+++
Stromal invazyon	-	-	-	+	+	+
Vasküler invazyon	-	-	-	-	%25	Yaygın
Metastaz					%10	Yaygın



Şekil.3: Hepatokarsineogenez sırasında meydana gelen vasküler akım ve OATP ekspresyonu değişiklikleri. Portal triadlar azalmakta ve eşleşmemiş arterler artmaktadır. Erken HSK aşamasına kadar arteriyel akım azalmakta ancak sonra artmaktadır. OATP ekspresyonu progresif azalmaktadır. Gölge alanlar lezyonu saptamak için fırsat penceresini göstermektedir (25).

2.1.2. Hepatoselüler Karsinomda Radyolojik Bulgular

Sirotik hastalarda sürveyansta kullanılması önerilen radyolojik tetkik ultrasonografidir. Hepatoselüler karsinomun ultrasonografik bulguları nonspesifiktir. Boyutları 3 cm'nin altındaki tümörler genellikle hipoekojenik izlenirken, nekroz ve kanama alanlarına bağlı mozaik paternde de izlenebilir. Bazen tümör kapsülü ile uyumlu periferik ince hipoekojenik bir rim izlenebilir. Yağ içeriğinin fazla olduğu HSK'lar hemanjiom ile karışabilir (51). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği(AASLD) rehberine göre ultrasonografi

risk gurubundaki popülasyonun taranması amacı ile önerilmektedir. Ultrasonografi ile saptanan ve boyutu 1cm'nin üzerinde olan nodüllerin dinamik kontrastlı BT/MRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir (2).

Optimum bilgisayarlı tomografi(BT) incelemesi bifazik ya da trifazik yapılmalıdır. Arteriyel, portal ve geç(venöz) faz görüntüler elde olunmalıdır. Erken arteriyel fazda tümör kontrastlanmasının yeterli olmayabileceği ve lezyonun gözden kaçabilmesi nedeniyle geç arteriyel faz görüntülerin alınması önerilmektedir (52). Bazen nodül içi demir birikimi, hemoraji gibi durumlardan kaynaklanan atenüasyon artışı kontrast tutulumu olarak yorumlanabilir. Bu yanlış yorumlamayı prekontrast görüntüler ortadan kaldırabilir. Bunun dezavantajı hastanın aldığı radyasyon dozunun artmasıdır. Ancak dual enerji BT ile kontrastlı seri görüntülerden subtraksiyon teknikleri ile sanal kontrastsız görüntüler elde edilebilmektedir (53).

Hepatoselüler karsinomların dinamik incelemelerde tipik özelliği, arteriyel fazda kontrast tutulumu(hipervaskülerite) ve portal ya da geç fazda kontrast yıkanması(washout) göstermeleridir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği(AASLD) rehberine göre sirotik karaciğerde çapı 1 cm'den büyük nodüllerin bu şekilde kontrastlanma davranışı göstermeleri HSK tanısı almaları için yeterlidir (2). Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Topluluğu(EASL) ise bu tür kontrastlanma özelliği gösteren ancak çapı 1-2cm arasında olan nodüllerde yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğuna dikkat çekmekte ve bu özellikteki nodüllerin yeterli donanım ve deneyimli bir uzmana sahip olmayan merkezlerde, koincidental olarak iki farklı görüntüleme modalitesi(BT ve MRG) ile değerlendirilmesini önermektedir. Çapı 2 cm'nin üstünde olan nodüller için ise AASLD ile benzer şekilde bu nodüllerin tek bir görüntüleme modalitesinde bile tipik kontrastlanma davranışı göstermesini HSK tanısı için yeterli kabul etmektedir (54).

Boyutları 3 cm'nin altında olan HSK'lar arteriyel fazda genellikle homojen kontrast tutarlar. Ekspansil tip HSK'lar ise mozaik patern gösterme eğilimindedirler. Mozaik patern BT'de ince fibröz septalar ile ayrılmış farklı dansitedeki alanlar olarak izlenir. Fibröz septalar geç fazda kontrast tutarlar. Mozaik patern tüm HSK'ların %40-60'ında görülür ve tümör derecesi ile ilişkili değildir (55). Hastaların %10'unda HSK'lar arteriyel fazda hipodens izlenirler. Bunlar erken HSK'lar olup portal akımın azalmasına bağlı portal fazda da hipodens/hipointens izlenirler (56). Bazen displazik nodüller de arteriyel fazda kontrast madde

tutabilirler (57). Ancak portal veya geç fazda kontrast yıkanması olmaması HSK'dan ayırıcı tanıda önemlidir (58).

Boyutları 2 cm'nin altında olan küçük HSK'ların %10-15'i arteriyel fazda hipervasküler olmalarına rağmen portal fazda izodens/izointens olup saptanamazlar (59). Portal fazda hızlı kontrast yıkanması artmış vaskülarizasyon ile ilişkilidir ve histolojik tipleri trabeküler ve psödoglandüler olan HSK'lar için spesifiktir (58). Sklerozan HSK, histolojik olarak yaygın fibröz stromadan oluşmuştur ve kolanjiyelüler karsinom gibi zamanla giderek artan kontrastlanma paterni gösterir (56).

Kapsül genellikle ekspansil tip HSK'larda mevcut olup iyi diferansiyasyon ile ilişkilidir. Kapsüllü HSK'ların %70-80'inde kapsül BT ile saptanabilmektedir. Dinamik BT incelemesinde arteriyel fazda hipodens olup portal ya da geç fazda kontrast tutulumu gösterir.

Bazen HSK'ların santralinde inflamasyon, nekroz, ödem ya da fibrozis içerebilen skar bulunabilir (60). Yine nadiren de olsa lipoid dejeneratif alanlar izlenebilir (61).

Manyetik rezonans görüntülemeye rejeneratif nodüller T1 ,T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde izointens olup dinamik kontrastlı seri görüntülerde karaciğer parankimi ile benzer kontrastlanma davranışı gösterirler (34). Nadir olarak rejeneratif nodüller, tıpkı displazik nodüller gibi T1-ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T2-ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenebilirler. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Rejeneratif nodüllerin karaciğer parankimine göre daha fazla lipit, bakır, protein gibi paramagnetik madde içerdiği de gösterilememiştir. Ayrıca displazik nodüllerden farklı olarak her zaman karaciğer parankimi ile benzer kontrastlanma gösterirler (62). Demir içeren rejeneratif nodüller , demirin susceptibilite etkisinden dolayı T1 ve T2- ağırlıklı görüntülerde hipointens izlenirler. Koagülasyon nekrozunun olduğu rejeneratif nodüller, yüksek su içeriğine bağlı olarak T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenebilirler (63).

Displazik nodüller karakteristik olarak T1-ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T2-ağırlıklı görüntülerde izo-hipointensirler. T1-ağırlıklı görüntülerdeki hiperintensite, intranodüler bakır ve lipid içeriğinin parankime göre daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır (34). Düşük dereceli displazik nodüllerin tamamı ve yüksek dereceli displazik nodüllerin büyük kısmı arteriyel kontrastlanma göstermezler. Bazen yüksek dereceli displazik nodüllerde arteriyel kontrastlanma izlenebilir (64). Ancak bu nodüller, HSK'dan farklı olarak portal/geç fazda washout göstermezler (65).

Erken HSK'lar, neovaskülarizasyonlarının tamamlanmamış olması nedeniyle arteriyel fazda izo- yada hipointens izlenirler. Ancak portal triadların bozulması sonucu portal kan akımı azaldığı için portal fazda da hipointensitirler. Bu nedenle eken HSK'ların kontrastlanma davranışı, arteriyel fazda kontrastlanma gösteren az sayıda yüksek dereceli displazik nodül dışında sirotik nodüller ile benzerlik taşır. Bu nodüllerin ayırıcı tanısında hepatobiliar kontrast ajanlar kullanılabilir.

Hepatoselüler karsinomlarda en sık izlenen MRG bulgusu T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünümdür. Kuzey Amerika'da yapılmış ve 1998 yılında yayınlanmış bir çalışmada bu şekilde görünümün sıklığı %54 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada HSK'ların T1 ve T2-ağırlıklı görüntülerde izointens(%16), T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens ve T2-ağırlıklı görüntülerde izointens(%10), T1 ve T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens (%6,8), T1-ağırlıklı görüntülerde izointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens(%6,2) olarak da izlenebildikleri bildirilmiştir (59).

T1 ağırlıklı görüntülerde izlenen hiperintens görünüm yağlı dejenerasyona, nodülün bakır, glikojen ve hemoraji ürünleri içermesine, çevre karaciğer parakimindeki çinko varlığına ve tümoral diferansiyasyon derecesine bağlıdır (66). T2 ağırlıklı görüntülerde izo-veya hipointens olan HSK'lar iyi diferansiyedirler (67).

Ekstraselüler kontrast maddeler kullanılarak yapılan MRG incelemesinde de bulgular dinamik BT ile benzerdir. Ekstraselüler ajanlar kullanılarak yapılan MRG ile trifazik BT'nin sensitivitesini karşılaştıran çalışmalarda, birkaç çalışma haricinde anlamlı fark bulunmamıştır (68). Değişik boyutlardaki lezyonlar için MRG'nin sensitivitesi %77-100, BT'nin ise %69-91 bulunmuştur. Her iki modalitenin sensitivitesi çapı 2 cm'den büyük lezyonlar için %100 iken, 1-2 cm arasındaki lezyonlar için MRG'nin sensitivitesi %44-47 ve BT'nin sensitivitesi %40-44, 1 cm'den küçük lezyonlar için sırasıyla %29-43 ve %10-33 olarak bildirilmiştir (69) (70) (71).

BT'nin avantajları daha ucuz ve ulaşımının kolay olması, incelemenin kısa sürmesi, artefakt oranının daha az olması, görüntülerin elde edilmesinin ve yorumlanmasının daha az deneyim gerektirmesi olarak söylenebilir. Hastanın radyasyon alması, kontrast resolüsyonunun MRG'ye göre daha düşük olması olumsuz yönleridir. MRG, dokuların karakteristik özelliklerinin daha iyi değerlendirilmesini sağlar ve kontrast resolüsyonu çok daha yüksektir. Üstelik single-shoot sekanslar ve paralel görüntüleme teknikleri ile inceleme süresi oldukça kısalmıştır. Hastanın radyasyon dozuna maruz kalmaması MRG'nin bir diğer

avantajıdır. Ancak erişiminin görece olarak zor olması, görüntülerin yorumlanmasının daha fazla uzmanlık ve beceri gerektirmesi, hareket artefaktlarına daha duyarlı olması dezavantajları olarak sayılabilir.

Hepatobilier ajanlar hem vasküleritenin hem de hepatoselüler fonksiyonun değerlendirilmesini sağlarlar. Bu ajanlar ile hepatobilier fazda yapılan MRG incelemesinde izlenen hiperintensite, tam olarak anlaşılmayan birçok faktöre bağlı olsa da, büyük oranda hepatositlerin OATP 8 ekspresyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. OATP 8, hepatositlerin bazolateral kısmında bulunan transmembranöz bir proteindir. Hepatobilier ajanların, sinüzoidlerden hepatosit içerisine taşınmasını sağlar. Hepatokasinogenez malignite yönünde ilerledikçe, hepatositlerin OATP 8 ekspresyonu azalır. Bu nedenle hepatobilier ajanların sinüzoidlerdeki kandan hepatosit içerisine alımı azalır ya da kaybolur (72). Progrese ve erken HSK'ların büyük kısmı ve yüksek dereceli displazik nodüllerin bazıları hepatobilier fazda hipointens izlenirler. Rejeneratif nodüllerin tamamına yakını(çok büyük boyuta ulaşan bazı rejeneratif nodüller hipointens izlenebilir), düşük dereceli displazik nodüllerin büyük kısmı, bazı yüksek dereceli displazik nodüller ile HSK'ların çok küçük bir kısmı hepatobilier fazda izo ya da hiperintens izlenirler (73).

Arteryel fazda kontrastlanan ve portal/geç fazda izointens olan lezyonların değerlendirilmesinde hepatobilier ajanlar kullanılabilir. Karaciğerin benign lezyonları da bu tür kontrastlanma göstermektedir. Hemanjiomlar dışarıda tutulursa, hepatobilier fazda hipointens izlenen ve bu tür kontrastlanma gösteren lezyonlar malignite açısından oldukça şüpheli olarak değerlendirilmelidir (74).

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde, kolestaz varlığında, yüksek oranda parankimal demir depolanması durumunda ve ileri derecede parankimal fibrozisde hepatobilier fazın değerlendirilmesi zor olabilir. Ayrıca konfluent fibrozis, kavernöz hemanjiom, intranodüler fibrozis, siderotik nodüller ile intrahepatik kolanjiokarsinom da hepatobilier fazda hipointens olarak izlenebilirler. Hepatoselüler karsinom'ların %5-12'sinin(çoğu orta derecede diferansiye) hepatobilier fazda hiperintens izlendiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (68).

Siroz ya da kronik hepatit hastalarında karaciğere yönelik yapılan radyolojik incelemelere hepatobilier kontrast ajanların eklenmesi, her bir lezyon için sensitiviteyi artırır. Bu artış gadoksetate disodium için % 6-15 iken (75) (76) (77) gadobenate dimeglumine için %9 olarak bildirilmiştir (78). Bu iki hepatobilier ajan arasındaki önemli bir fark gadoksetate disodiumun(Gd-BOPTA) hepatosit içerisine alımı ve safra kanalına ekskresyonu gadobenate

dimeglumineden(Gd-EOB) daha fazladır(%50'ye %5). Bundan dolayı gadoxetate disodium(Gd-BOPTA) enjeksiyonundan sonra hepatobilier faz daha erken sağlanır (79) .

MRG incelemesinde kullanılan spesifik kontrast maddelerin başka bir çeşidi retikuloendotelial sistem (RES) tarafından tutulan süperparamanyetik demiroksit (SPDO) preparatlarıdır. Sinzoidlerdeki Kupffer hücreleri tarafından tutulan bu maddeler T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğer parankiminin intensitesinin diffüz olarak düşmesine neden olmaktadır. Malign lezyonlarda ise Kupffer hücreleri bulunmadığından ya da düşük yoğunlukta bulunduğundan dolayı SPDO partikülleri malign lezyonlar tarafından tutulmayacaktır. Bundan dolayı T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğer parankimine göre hiperintens izlenecek ve lezyon saptanma oranı yükselecektir (80). Ancak sirotik hastalarda karaciğer parankiminin SPDO partiküllerini tutma yeteneğinin az olması, bazı iyi diferansiye HSK'ların Kupffer hcrleri içermelerinden dolayı bu preparatları tutmaları SPDO kontrast maddelerinin sensitivitesini düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada HSK'ların preoperatif saptanmasında, dinamik MRG ve SPDO'nun birlikte kullanımının, tek başına ekstraselüler kontrast madde kullanımına göre üstün olduğu bildirilmiştir (81).

Değişik çaptaki lezyonlar için ekstraselüler , hepatobilier ve SPDO kontrast ajanlar ile yapılan MRG incelemesinin sensitivite ve spesifite değerleri %81 ve %85, trifazık BT'nin ise %68 ve %93 olarak bulunmuştur (82).

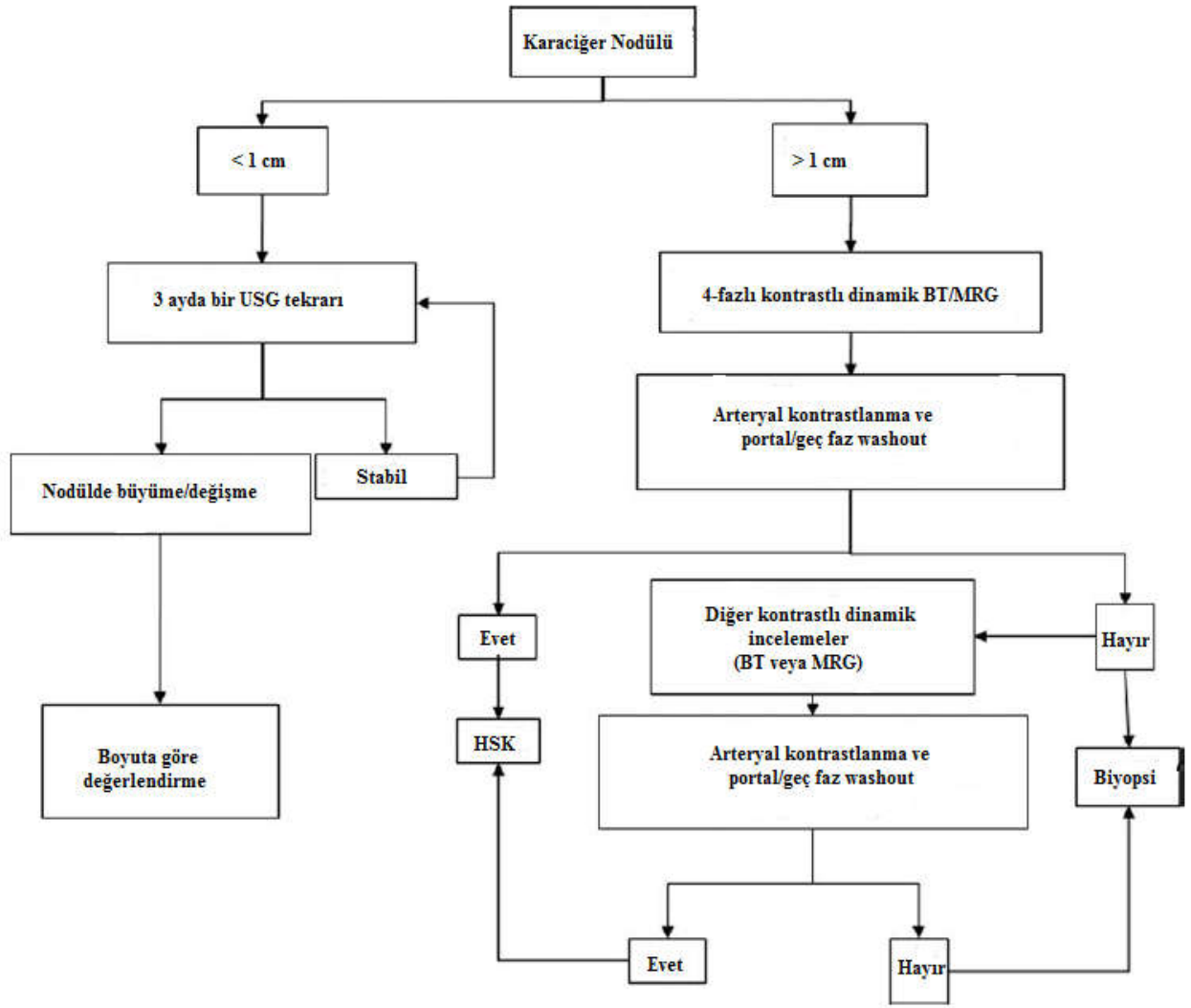
Difüzyon ağırlıklı görüntülemede(DWI), HSK'larda hafif ya da belirgin difüzyon kısıtlılığı izlenirken, displazik nodüllerde ise çok seyrek izlenmektedir (83). Vandecaveye ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı DWI ve dinamik MRG ile sadece dinamik MRG'yi karşılaştıran çalışmada, çapı 2 cm'den küçük nodüllerde DWI'nin dinamik MRG'nin sensitivite ve spesifitesini arttırdığı bildirilmiştir (84). Park ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları çalışmada, dinamik MRG'ye DWI görüntülerin eklenmesinin sensitiviteyi arttırdığını ancak, DWI sekansı ile birlikte kontrastsız MRG'nin sensitivitesinin ise dinamik MRG'den daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (85). Sirotik ve kronik hepatit gibi HSK riskinin yüksek olduğu hastaların srveyansında saptanan nodülün ileri radyolojik incelemesinde dinamik MRG incelemesine DWI sekansının da eklenmesi yararlı olabileceği söylenebilir.

2.1.3. Hepatoselüler Karsinom Tanısı

Sirotik ve kronik hepatit gibi HSK açısından yüksek risk taşıyan hastalarda saptanan nodülün tanısında radyolojik incelemeler çok önemli bir yer tutmaktadır. Amerikan Karaciğer

Hastalıkları Araştırma Derneği 2010 yılında (2) ve Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği 2011 yılında (54) son olarak güncelledikleri rehberlerinde HSK tanısı için radyolojik yöntemlerin yeterli olduğunu belirtmektedirler. Lezyonun dinamik MRG/BT incelemesinde arteriyel fazda kontrastlanması(washin) ve portal/geç fazda kontrast yıkanması göstermesi(washout) HSK'nın en spesifik radyolojik bulgusu/hallmark olarak kabul edilmektedir (86). Siroz ve kronik hepatit gibi risk grubundaki hastalarda, radyolojik hallmarkın izlendiği, çapı 1cm ve üzerindeki nodüllerin HSK olduğu %100 spesifite ve pozitif prediktif değer ile 2008 yılında yayınlanan çalışmalarda gösterilmiştir (87) (88). Bu nedenle son yayınladığı rehberinde AASLD, bu hastaların surveyansı sırasında saptanan ve 4-fazlı dinamik kontrastlı BT/MRG tetkikinde radyolojik hallmark'ın izlendiği nodüller için biyopsiye gerek olmaksızın HSK tanısının konulmasını önermektedir. Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği ise 1-2 cm çapındaki nodüllerde yanlış pozitiflik oranının dikkate değer ölçüde yüksek olmasına vurgu yapmakta ve farklı iki görüntüleme modalitesi ile koinsidental olarak değerlendirilmesini önermektedir.

Karaciğerdeki nodüle tru-cut biyopsi yapılmasının kanama(%0,5) ve iğne traktı üzerinde tümör hücrelerinin ekimi(%2,7) gibi komplikasyonları mevcuttur (2). Küçük nodüllerde yüksek yanlış negatif oranları bildirilmiştir (87) (88). Ayrıca karaciğerde çok sayıda nodül bulunduğu zaman histopatolojik tanı daha sıkıntılı olabilmektedir. Bu nedenle hem AASLD hem de EASL, karaciğer biyopsisini sadece radyolojik olarak kesin tanısı konulamayan nodüller için önermektedir.



Şekil.4: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin karaciğer nodülüne yaklaşım algoritması (2).

Hepatoselüler karsinom gelişimi açısından yüksek risk taşıyan sirotik ya da kronik hepatitli hastaların surveyansında USG önerilmektedir. Bu hastalarda nodül saptanmasında USG'nin sensitivitesi %60-80, spesifitesi ise %45-94 olarak bildirilmiştir (89). Her iki rehberde de risk gurubundaki hastaların 6 ay interval ile, USG kullanılarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Surveyans sırasında 1cm'den daha küçük nodül saptanması durumunda AASLD rehberine göre 3 ayda bir, EASL'ye göre ise 4 ayda bir en az 2 yıl süreyle izlenmesi önerilmektedir. Bu süre içerisinde nodül boyutları 1cm çapa ulaşır ya da aşarsa, nodülün 4-fazlı dinamik BT/MRG ile değerlendirilmesi, boyutları değişmezse rutin surveyansa

dönülmesi önerilmektedir. Çapı 1cm'nin altındaki nodüllere, doğru yerden tru-cut biyopsi yapmanın zor olması nedeniyle biyopsi önerilmemektedir (2) (86).

Son güncellenen AASLD ve EASL klavuzlarında surveyans sırasında AFP değerlerine bakılması önerilmemektedir. AFP değerlerinin kronik hepatitlerin alevlenmelerinde ve diğer malignitelerde de yükselmesi, küçük HSK'larda sensitivitesinin düşük olması , USG ile birlikte AFP değerlerinin kullanılmasının USG ile yapılan surveyansın sensitivitesini arttırmadığı gibi yanlış pozitif sonuçlara neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (90) (91) (92).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği ve EASL klavuzlarında HSK tanısında hepatobilier ajanlar, SPDO preparatları, DWI sekans görüntüleri ve kontrastlı USG incelemeleri yer almamaktadır.

Japon Hepatoloji Derneği ve Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Derneği'nin HSK tanısına ve surveyansına yaklaşımları AASLD ve EASL'ye göre biraz farklılık göstermektedir. AASLD ve EASL'nin yaklaşımı nodülün boyutu ile başlarken, APASL ve JSH'ın yaklaşımı nodülün arteryel kontrastlanması ile başlamaktadır. Hem APASL hem de JSH arteryel kontrastlanması ve portal/geç faz washout gösteren nodüllerin, boyutundan bağımsız olarak HSK olarak kabul edilmesini önermektedir.

Arteryel kontrastlanma gösteren ve portal/geç faz washout göstermeyen nodüllerde ise hepatobilier ajanlar, SPDO preparatları ve kontrastlı USG ile değerlendirilme ve HSK ile uyumlu bulgular varlığında tanının konulması, bu bulguların bulunmaması durumunda nodülün yakın takibi(JSH ise biyopsi) önerilmektedir. Arteryel kontrastlanma göstermeyen nodüllerde kontrastlı USG ile değerlendirmenin yinelenmesi, nodülün yine hipovasküler izlenmesi durumunda bu nodüllerin hepatobilier ajanlar , SPDO preparatları kullanılarak MRG ile incelenmesi önerilmektedir. Hepatoselüler karsinom ile uyumlu bulguların saptanması durumunda tanının konulması, saptanmaması durumunda yakın izlem(JSH 1,5cm üstündeki nodüllere biyopsi önermektedir) önerilmektedir. Yine her iki dernek klavuzlarında, surveyansın yapılmasında USG ile birlikte AFP değerlerinin de ölçülmesine yer vermektedirler (93) (94).

2.1.4.Hepatoselüler Karsinomda Evreleme ve Tedavi Yaklaşımı

Hepatoselüler karsinomun evrelemesinde günümüzde en sık kullanılan sistemler TNM, Okuda ve Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sistemleridir. TNM evrelemesi, tümör sayısı ve vasküler invazyonu dikkate almaktadır. Okuda evrelemesi ise tümör büyüklüğünün

yanı sıra sirozun şiddetini belirleyen üç parametreyi de (asit miktarı, serum albümin ve bilirübin düzeyleri) kullanır. Ancak vasküler invazyonu dikkate almaz.

Günümüzde AASLD tarafından önerilen HSK evreleme sistemi BCLC evrelendirme sistemidir. Tümör büyüklüğü ve yayılımını, karaciğer fonksiyonlarını ve hastanın performans durumunu dikkate alır. Prognozu en iyi gösteren evrelendirme sistemidir (95).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin son yayınlanan klavuzunda cerrahi eksizyon, perkütan ablasyon ve karaciğer transplantasyonu küratif tedaviler olarak kabul edilmektedir. Sistemik sorafenib tedavisi, TAKE, komoterapi ve radyoterapi palyatif tedavilerdir. Barcelona Clinic Liver Cancer evrelemesinde çok erken dönem ve erken dönemde küratif tedaviler önerilmektedir. Ara dönemde TAKE, ileri dönemde sistemik sorafenib tedavileri önerilmektedir. Terminal dönemde ise tedavi semptomatik olmalıdır (95).

2.2. LIRADS Raporlama Sistemi

Heptoselüler karsinomun en sık nedeni siroz ve kronik hepatitler olup, diğer malignitelerden farklı olarak HSK'nın tanısının konulmasında ve evrelenmesinde radyolojik incelemeler çok önemli bir yer tutmaktadır. Tümörün erken evrede saptanması küratif tedavi seçeneklerine olanak sağlamaktadır. Ancak rezeksiyon, transplantasyon gibi küratif tedavilerin zor ve maliyetli olduğu, radyolojik bulguların tanı konulup tedaviye başlanması için yeterli kabul edildiği dikkate alındığında radyolojik raporlama dilinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

The Liver Imaging Reporting and Data System(LIRADS) radyoloji raporlarına yapı ve içerik bakımından standardizasyon kazandırarak benzer bulguların ifade edilişindeki varyasyonu azaltmak, raporlardaki olası eksiklikleri engellemek, farklı görüntüleme modalitelerine ya da farklı merkezlere ait raporların birbiri ile kolayca karşılaştırılmasının yapılarak lezyonların izlenmesini kolaylaştırmak, radyolog-klinisyen iletişimini güçlendirmek ve tedavi yöntemini belirlemeyi kolaylaştırmak amacıyla American College of Radiology tarafından geliştirilmiş bir radyolojik raporlama sistemidir (96).

LIRADS sisteminin benzer diğer sistemlerden farklı bazı yönleri vardır (97):

1. Karaciğer lezyonlarının radyolojik görüntüleme bulgularının tanımlandığı ve şekiller ile gösterildiği ACR'nin web sitesinden online ulaşılabilen bir atlas mevcuttur (98).

2. Malignite riski açısından ara düzeyler daha net olarak tanımlanmıştır. Örneğin AASLD sınıflamasında karaciğer lezyonları benign, orta derecede malignite riski ve malign olarak tanımlanmıştır. Ancak LIRADS, beş kategoriden oluşan bir skala kullanarak gri zonları

daha ayrıntılı tanımlanmaktadır. Bununla birlikte bu hastaların izlenmesinde daha fazla seçenekli ve sağlıklı bir algoritma sunulmaktadır.

3. LIRADS raporlama sistemi HSK riski taşıyan bütün hastaları kapsamaktadır. Diğer sistemler belirli popülasyonları(transplantasyon bekleyen hastalar vs.) kapsamaktadır.

4. LIRADS sisteminde, diğer sistemlerden farklı olarak makrovasküler invazyon ve HSK dışı malignite ayrı kategorilerde raporlanmaktadır.

5. Diğer sistemler radyolojik raporlamanın belli kişilerce yapılmasını önermektedirler. Ancak LIRADS bütün radyologların raporlama yapabileceğini belirtmektedir.

İlk versiyonu 2011 yılında yayınlanmıştır. Ancak LIRADS dinamik bir sistem olup HSK'nın tanı, tedavi ve görüntüleme bulgularındaki bilgi birikimindeki artışa bağlı olarak radyolog, klinisyen ve cerrahlardan gelen geribildirimlerin dikkate alınmasıyla 2013 ve 2014 yıllarında güncellenmiştir.

2.2.1. LIRADS Raporlama Sisteminin Genel Bakış

Bu bölümde 2014 yılında güncellenen LIRADS raporlama sistemi dikkate alınmaktadır.

Hepatoselüler karsinom için yüksek risk grubunda olan, surveyansı yapılması gerekli ve LIRADS raporlama sisteminin kapsadığı hastalar şunlardır:

1. Herhangi bir nedene bağlı sirotik hastalar,
2. 40 yaşından büyük HBV taşıyıcısı Asya'lı erkekler,
3. 50 yaşından büyük HBV taşıyıcısı Asya'lı kadınlar,
4. HSK aile öyküsü olan HBV taşıyıcıları,
5. Afrika ve Kuzey Amerika'da yaşayan HBV taşıyıcısı zenciler.

LIRADS terminolojisinde “lezyon/nodül” terimi yerine “gözlenen alan” terimi kullanılmaktadır. Çünkü perfüzyon değişiklikleri, psödolezyonlar gibi karaciğer parankiminden farklı kontrastlanma ve görünüm özelliklerine sahip ancak histolojik olarak parankimden farklı bir özellik taşımayan alanlar da raporlanmaktadır.

LIRADS raporlama sisteminde öncelikle LR-T(Tedavi edilmiş LR-5 gözlenen alan) gözlenen alanın belirlenmesi önerilmektedir. LR-T kategorisi sadece lokorejyonel tedavi uygulandığını belirtmek için kullanılmaktadır. Tedavinin başarı ya da rezidü lezyon varlığı hakkında bilgi vermemektedir.

Hepatoselüler karsinom riski taşıyan hastalarda daha düşük oranda da olsa intrahepatik kolanjiyel karsinom gelişebilmektedir. İntrahepatik kolanjiyel karsinomda (İntrahepatik KSK) tedavi ve prognoz HSK'dan farklı olup, yüksek oranda nüks

saptandığından dolayı transplantasyon kontrendikedir. Oysa erken evre HSK'da, transplantasyon küratif tedavi seçeneğidir. Bu nedenle HSK dışı maligniteler LR-M(HSK dışı malignite) olarak belirtilmelidir.

Tablo.2: Hepatoselüler karsinom, intrahepatik KSK ve metastazlarda ayırıcı tanıda yardımcı bulgular (98).

Ayırıcı Tanıda Yardımcı Bulgular	HSK'yı Destekleyen Bulgular	İntrahepatik KSK'ı Destekleyen Bulgular	Metastazlar
<i>Arteryal Kontrastlanma</i>	Arteryal fazda diffüz kontrastlanma	Arteryal fazda rim şeklinde kontrastlanma	Arterya fazda ring ya da hedef tahtası şeklinde kontrastlanma
<i>Portal/geç fazda kontrastlanma</i>	Portal/geç fazda washout görünümü	Portal/geç fazda sentripedal/santral kontrastlanma	Portal/geç fazda santral kontrastlanma
<i>Diğer Yardımcı Bulgular</i>	İntralezyonel yağ İntralezyonel kan ürünleri Kapsül görünümü Mozik patern Yüksek AFP, AFP-L3, PIVKA/DCP düzeyleri	Karaciğer yüzeyinde retraksiyon Kitle basısı ile uyumsuz bilier obstrüksiyon Yüksek CA19-9 ve CEA düzeyleri	Santral nekroz Multiple Ekstrahepatik malignite hikayesi Sirozda çok nadir

Vasküler invazyon transplantasyon yapılmasına kontrendikasyon oluşturması ve tümörün evresini değiştirtirmesi nedeniyle mutlaka belirtilmelidir. Vasküler invazyon varlığında karaciğer parankiminde kitlesel lezyon izlenmese bile LR-5V olarak raporlanmalıdır. Ancak sirozda portal ven trombozu da görülebilmesi nedeniyle benign ve malign trombüs ayırt edilmelidir. Trombozun arteryel fazda kontrastlanması ve portal/geç fazda washout göstermesi malign olduğunu gösterir (99). Ancak malign trombozda her zaman bu şekilde kontrastlanma izlenmeyebilir. Portal ven lümeninde ekspansiyon izlenmesi, damar

duvarında kontrastlanma olması , trombozda difüzyon kısıtlanması izlenmesi ve karaciğer parankiminde LR-5 gözlenen alan olması trombozun malign olabileceğini düşündürmelidir. Yine vende belirgin tombüs izlenmemesine rağmen heterojen kontrastlanma olması, venin kısmen ya da silik olarak izlenebilmesi de vasküler invazyonu düşündürmelidir (98).

Venöz yapılar açıksa , lezyona lokorejyonel tedavi uygulanmamışsa ve HSK dışı malignite olasılığı dışlanmışsa gözlenen alanların HSK riskine göre beş kategoriye ayrıldıkları sınıflamaya geçilebilir. LIRADS raporlama sistemine göre radyolojik görüntüleme bulgularına göre gözlenen alanlar beş kategoriye ayrılmaktadır. Görüntüleme bulguları HSK ile uyumlu ise LR-5(kesinlikle HSK) gözlenen alan, benign lezyon ile uyumluysa LR-1(kesinlikle benign) gözlenen alan olarak sınıflandırılmaktadır. Hepatoselüler karsinom ile uyumlu radyolojik bulgulardan bir kısmı şüpheliyse LR-4(olasılıkla HSK), görüntüleme özellikleri benign lezyonu düşündürmekle birlikte bulgular benign lezyon için diagnostik değilse LR-2(olasılıkla benign), HSK ya da benign bir lezyon olasılığı orta derecede ise LR-3(Orta derecede olasılıkla HSK) gözlenen alan olarak sınıflandırılmaktadır.

Bilinmesi gereken önemli bir nokta kitle yapısı özelliğinde olmayan gözlenen alanların LR-4 yada LR-5 olarak kabul edilemeyeceğidir. Bu tür lezyonlar HSK açısından şüpheli özellikler gösteriyorsa LR-3 olarak sınıflandırılmalıdırlar (98). Aşağıdaki bulguların bulunması durumunda gözlenen alanın kitle yapısında olduğundan söz edilebilir (100):

1. T2,T2* ve prekontrast serilerde izlenmesi,
2. Kontrastlı serilerde portal/geç fazda rim şeklinde kontrastlanma olması(Kapsül görünümü),
3. Karaciğer konturlarında deformasyona yol açması,
4. İntraparankimal yapılarda yer değişikliğine neden olması.

2.2.1.1. LR-1 Gözlenen Alanlar

LR-1 kategorisi benign diagnostik özelliklere sahip ya da tedavisiz izlemde tamamen kaybolan gözlenen alanları içerir. LIRADS atlasında tanımlanan benign lezyonlar kistler, hemanjiomlar, vasküler anomaliler, fokal yağlanma, fokal yağdan korunmuş alan, perfüzyon değişiklikleri, hipertrofik psödokitle, konfluent fibrozis ve fokal skar olarak sıralanmıştır. Fokal nodüler hiperplazi ve hepatik adenoma sirotik hastalarda çok nadir rastlandığından, sirotik nodüllerin ise içerisinde her zaman neoplastik değişiklikler bulunabileceğinden LR-1 kategorisine dahil edilmemiştir.

1. Hepatik kist: Kübik epitel ile örtülü içi seröz sıvı dolu kavitelerdir. T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenirler. Ağır T2 görüntülerde(TE=160-180msn) hiperintensitelerinin sebat etmesi önemlidir. Kontrastlı görüntülerde kontrastlanma göstermezler. Hemoraji ve infeksiyon ile komplike olanlar T1 ve T2- ağırlıklı görüntülerde değişik sinyal intensitesinde izlenebilirler.

2. Hemanjiom: Histolojik olarak kavernöz hemanjiomlar ince fibröz stroma içerisinde endotel ile çevrelenmiş kan dolu boşluklardan oluşur. T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise homojen hiperintens olarak izlenirler. Kistler gibi ağır T2- ağırlıklı görüntülerde sebat eden hiperintensite gösterirler. Normal karaciğerde kontrastlı serilerde arteryel fazda uniform, periferik nodüler tarzda sentripedal ve periferik nodüler tarzda ancak santralinin kontrastlanmayan olmak üzere üç çeşit kontrastlanma gösterirler.

Sirotik hastalarda hemanjiom görülme olasılığı düşüktür. Sirotik hastalarda hemanjiomlar küçülüp fibrotik hal alabilirler. Sınırları silikleşebilir ve lobüle konturlu izlenebilirler. Karaciğer yüzeyine yakın olanları retraksiyona neden olabilir. T2-ağırlıklı görüntülerde orta derecede ve heterojen hiperintens izlenebilirler. Kontrastlı incelemelerde halkasal tarzda ya da kısa parmaksal yarım kalan kontrastlanma gösterebilirler. Tanı zor olmasına rağmen çaplarının stabil kalması ya da küçülmesi benigniteyi gösteren önemli bir bulgudur.

3. Vasküler anomaliler: Bu grupta anevrizmalar, varisler, kavernomlar, arteriyoportal ve arteriyoovenöz fistüller, vasküler malformasyonlar, şantlar, kavernomlar ve karaciğer yüzeyinde büyük damar yapıları yer almaktadır.

4. Perfüzyon değişiklikleri: Prekontrast BT’de izodens, MRG’de ise T1, T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde izointens izlenen, postkontrast görüntülerde arteryel fazda kontrastlanma göstermesine rağmen portal/geç fazda parankim ile eş kontrastlanan parankim alanlarıdır. Bu alanlar kama şeklinde ya da yuvarlak şekilli ve subkapsüler, peritümoral, segmental , diffüz lobar veya yamasal dağılımda olabilirler. Kitle etkisinin olmaması önemli bir özelliktir. Oluşum mekanizmaları şunlardır:

1. Hipervasküler tümörün neden olduğu arteryel hiperemi,
2. Siroz, benign ya da malign tümörlere bağlı gelişen arteriyoportal şantlar,
3. Makroskobik arteriyoportal fistüle bağlı şant,
4. Portal ven obstrüksiyonu, invazyonu ya da lokal sinüzoidal basınç yüksekliğine bağlı oluşan portal hipoperfüzyonda kompensatuar arteryel akım artışı.

Sadece arteriyel fazda izlenen 2 cm'den küçük nodüler lezyonlar nodul -like arterial phase hiperenhancement (NAPH) olarak adlandırılır. Bunlar perfüzyon defektleri olabileceği gibi küçük malignite odakları da olabilirler.

5. Fokal yağlanma: Porta hepatitis, kese fossası, falsiform ligaman ve ligamentum venosum komşuluğunda sıktır. Kitle etkisinin olmaması, jeografik sınırlı olması, tüm kontrastlı serilerde karaciğer parankimine göre değişmeyen kontrastlanma göstermesi ve MRG'de kimyasal shift görüntülemeye, outphase görüntülerde, sinyal kaybının olması tanı koydurucudur.

6. Hipertrofik psödotümör: Çevresi fibrotik ve atrofik karaciğer parankimi ile çevrili hipertrofik alan şeklinde izlenir. Büyük oranda yağ içerebilir. Görüntüleme bulguları T1-ağırlıklı görüntülerde orta derecede hiperintens, T2-ağırlıklı görüntülerde hipointens ve kontrastlı görüntülerde geç fazda izo/hipokonstrastlanma şeklindedir. Kitle etkisi mevcut değildir.

7. Konfluent fibrozis: Periferik yerleşimli olup apeksi portal hilusa bakan kama ya da bant şeklindedirler. Subkapsüler oldukları zaman karaciğer konturunda retraksiyona yol açabilirler. Bu nedenle intrahepatik KSK ile karışabilirler. Genellikle segment 5,8 ve 4'de izlenirler. Parankimal hacim kaybına neden olurlar. Yağ ya da kanama alanı içermezler.

Prekontrast BT görüntülerde izo ya da minimal hipodens olarak izlenirler. MRG'de T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens ve T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünümündedirler. Kontrastlı serilerde portal ve geç fazda zamanla artan kontrastlanma göstermeleri tipiktir.

2.2.1.2. LR-2 Gözlenen Alanlar

LR-1 kategorisinde yer alan gözlenen alanlar tam olarak tanısal kriterleri karşılamıyorsa, ancak yüksek olasılıkla benign olduğu düşünülüyorsa LR-2 olarak sınıflandırılırlar.

Sirotik nodüllerden boyut, atenüasyon/sinyal intensitesi, kontrastlanma paterni, yağ ve demir içeriği bakımından diğerlerinden ayrılan nodüller LIRADS kategorisi ile ifade edilebilirler. Bu nodüllerden aşağıdaki özellikleri taşıyanlar LR-2 olarak sınıflandırılabilirler:

1. Çapı 2 cm'nin altında olanlar,
2. BT'de orta derecede homojen hiperdens yada MRG'de T1-ağırlıklı görüntülerde orta derecede homojen hiperintens ve T2-ağırlıklı görüntülerde hipointens olanlar,
3. Karaciğer parankimi ile eşdeğer kontrastlanma gösterenler,

4. Siderotik nodüller.

2.2.1.3. Major Özelliklere Göre LIRADS Sınıfları

LIRADS raporlama sisteminde tedavi edilmemiş, HSK dışı maligniteye ait bulguları olmayan, venöz invazyon izlenmeyen ve kesinlikle ya da olasılıkla benign olarak kabul edilemeyecek lezyonlar HSK olasılığı göre LR-3, LR-4 ve LR-5 gözlenen alanlar olarak sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma gözlenen alanın arteriyel kontrastlanma, washout, kapsül görünümü, çapı ve eşik büyüme özelliklerine göre yapılır.

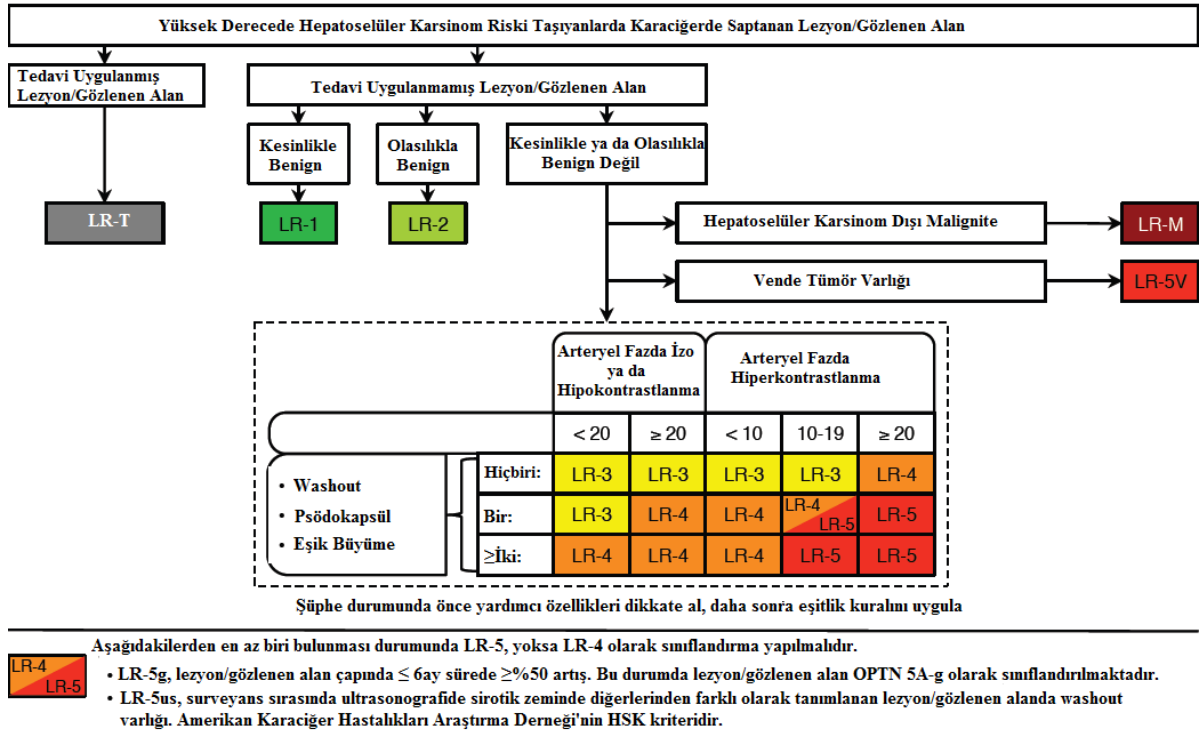
1. Arteriyel kontrastlanma: Gözlenen alanın tümünün ya da bir parçasının arteriyel fazda karaciğer parankimine göre hiperkontrastlanması olarak tanımlanmaktadır. Arteriyel kontrastlanma en önemli major özelliktir. Hepatokarsinogenez sırasında gelişen neovaskülarizasyon ile ilişkilidir. Ancak hemanjiomlar, perfüzyon değişiklikler, vasküler anomaliler, konfluent fibrozis, bazı displazik nodüller ve intrahepatik KSK'un arteriyel fazda kontrastlanma gösterdiği unutulmamalıdır (101) (102).

Erken arteriyel fazda bazı HSK'lar yeterince kontrastlanma göstermediğinden gözden kaçabilir. Bu nedenle geç arteriyel faz önerilmektedir. Erken arteriyel fazda porta ve dallarında hiç kontrast izlenmezken, geç arteriyel fazda hem arteriyel yapılarda hem de portal vende kontrastlanma izlenir. Ancak hepatik venlerde bu aşamada kontrastlanma mevcut değildir.

2. Washout: Gözlenen alanın tümünün ya da bir parçasının portal ya da geç fazda karaciğer parankimine göre hipokontrastlanma göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Mekanizması yeterince açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte lezyon içi artmış venöz drenaja, azalmış portal akıma ve lezyon çevresindeki fibrotik karaciğer parankiminin geç fazda kontrastlanmasına bağlı olabilir (97).

3. Kapsül görünümü: Gözlenen alanın periferinde portal ya da geç fazda düzgün rim şeklinde hiperkontrastlanma olarak tanımlanmaktadır. Sirotik nodüllerin çevresindeki kontrastlanmaya göre daha belirgin ve kalındır. Kapsülün kontrastlanma derecesi geç faza doğru zamanla artar. Genellikle geç fazda en iyi izlenir. Bazen arteriyel fazda lezyon periferinde izlenen rim şeklindeki kontrastlanmanın kapsül görünümü ile ilişkisi yoktur.

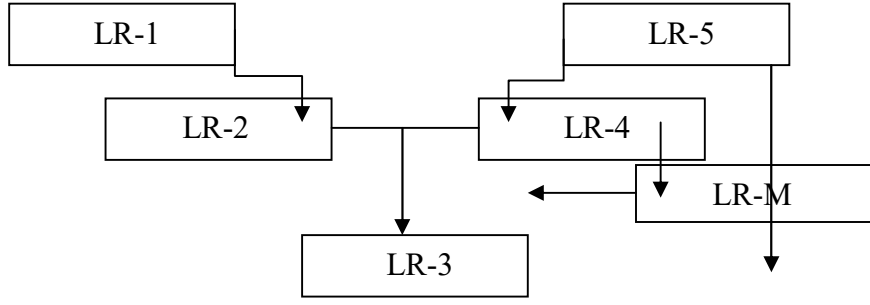
4. Eşik büyüme: Gözlenen alanın çapında en az 5mm olmak üzere ilk 6 ayda %50 ve üzerinde, 6 aydan daha uzun sürede %100 ve üzerinde çap artışı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, yeni ortaya çıkan ve çapı 10mm veya daha büyük olan bir gözlenen alan olması da eşik büyüme olarak kabul edilir.



Şekil.5: Karaciğer nodüllerinin major özelliklere göre LIRADS sınıflaması (98).

2.2.2. Yardımcı özellikler

LIRADS raporlama sisteminin major özelliklerine göre LIRADS sınıfı belirlenen gözlenen alan, malign ya da benign yardımcı özelliklerin bulunması halinde daha alt sınıfta ya da daha üst bir sınıfta raporlanabilir. Benign durumu destekleyen yardımcı özelliklerin olması durumunda gözlenen alanın sadece major özelliklere göre yapılan sınıflaması LR-1'e kadar downgrade edilebilir. Malign durumu destekleyen bulgular, gözlenen alanın major özelliklere göre yapılan sınıflandırmasının ancak LR-4'e kadar upgrade yapılmasına imkan vermektedir. LR-4 bir lezyon maligniteyi destekleyen yardımcı özellikler olsa da LR-5 olarak raporlanmamalıdır. Yardımcı özellikler dikkate alındıktan sonra yapılan nihai sınıflandırma hala şüpheli ise "eşitlik kuralları" uygulanabilir(Şekil.7).



Şekil.6: Eşitlik halinde uygulanacak kurallar.

2.2.2.1. Malign durumu destekleyen yardımcı özellikler

1. Ilımlı T2-Hiperintensitesi: T2-ağırlıklı görüntülerde lezyonun sıvıdan az ancak karaciğer parankiminden daha yüksek intensiteye sahip olmasıdır.

2. Difüzyon kısıtlanması

3. Mozaik yapı: Gözlenen alanın kontrastlanma, intensite/atenüasyon ve boyut olarak farklı nodüler yapılardan ya da kompartımanlardan oluşmasıdır. Gözlenen alan içerisinde düzensiz dağılım gösteren kontrastlanan multiple septasyonların olması da mozaik yapı olarak kabul edilir.

4. Nodül içinde nodül görünümü: Daha büyük nodülün içerisinde ondan farklı kontrastlanma ve diğer özelliklere sahip nodül bulunmasıdır. Mozaik yapının alttipi kabul edilebilir. Nodül içindeki nodülün çapının 2 cm'nin üstünde olması, arteryel kontrastlanma ve washout göstermesi durumunda LR-5 olarak kabul edilir. Çap ölçümünde büyük nodülün çapı ölçülmelidir.

5. Korona şeklinde kontrastlanma: Arteryel fazda ya da portal fazın erken safhasında, gözlenen alanın çevresinde zon ya da rim şeklinde kontrastlanma alanı oluşmasıdır. Kontrast maddenin arteryel fazda kontrastlanan kitleden sinüzoidlere ya da portal venüllere hızlı dağılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

6. Lezyon içi yağ birikimi: Bu özellik kitle özellikleri taşıyan gözlenen alanlar için dikkate alınmalıdır.

7. Lezyonun demir elementinden fakir olması: Solid lezyonun karaciğer parankimine göre demir içeriğinin az olması durumudur. Ancak bu özellik kistler, hemanjiomlar, konfluent fibrozis ve fokal skar için dikkate alınmamalıdır.

8. Lezyonun yağdan fakir olması: Lezyonun karaciğer parankimine göre yağ içeriğinin az olması durumudur. Ancak bu özellik kistler, hemanjiomlar ve konfluent fibrozis için dikkate alınmamalıdır.

9. Kan ürünleri varlığı: Biyopsi, travma ya da herhangi bir girişimsel işlem yokluğunda lezyon çevresinde kan ürünleri bulunması durumunda dikkate alınmalıdır. Kan ürünleri MRG’de genellikle T1-ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T2- ağırlıklı görüntülerde ise hipointens görünüm özelliğindedirler. BT’de ise genellikle hiperatenüe alanlar şeklinde görünürler.

10. Eşik değerden daha düşük çap artışı

11.Hepatobilier fazda hipointensite ya da lezyon çevresinde hipointens rim

2.2.2.2. Benign Durumu Destekleyen Yardımcı Özellikler

1. T2-ağırlıklı görüntülerde homojen hiperintensite

2. T2-ağırlıklı görüntülerde homojen hipointensite

3. Andistorsiyone damarlar: Gözlem içersinden geçen vasküler yapılarda deformasyon, yer değiştirme ve diğer özelliklerin olmamasıdır.

4. Paralel kan havuzu şeklinde kontrastlanma: Lezyonun kontrastlanma gösteren alanlarının bütün fazlarda birbirine benzer olmasıdır. Hemanjiomların tipik kontrastlanma paternidir.

5. Gözlenen alan çapının en az 2 yıl stabil kalması

6. Hepatobilier fazda isointensite

2.2.3. LIRADS Raporlama Sistemine Göre Klinik Yaklaşım:

LR-1 ve LR-2 lezyonlar için rutin surveyansa devam edilmesi yeterlidir. LR-3 lezyonlar için aşağıdakilerden biri uygulanabilir:

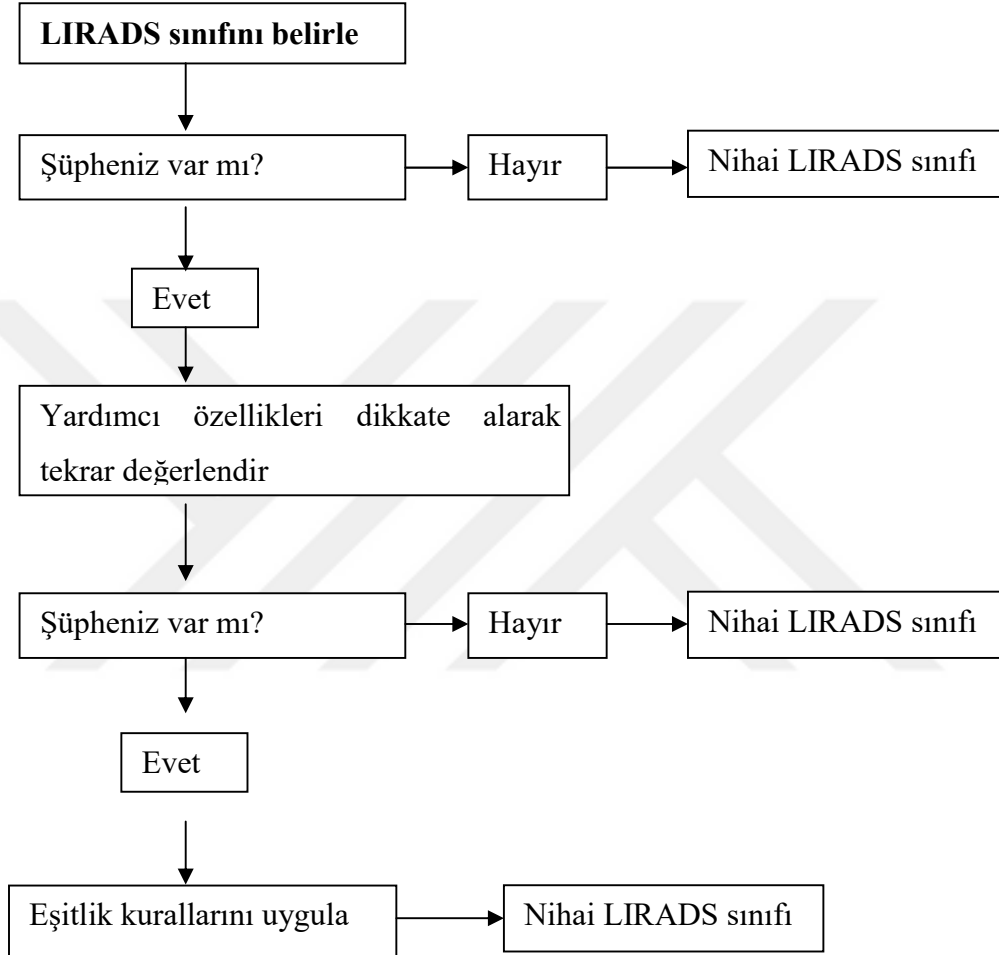
1. Kısa süre içerisinde görüntüleme tekrarı.
2. Farklı bir modalite ile görüntüleme.
3. Multidisipliner toplantıda tartışarak karar verilmesi.
4. Rutin surveyansa devam edilmesi.

LR-4 lezyonlar için ise aşağıdaki yaklaşımlar önerilmektedir.

1. Kısa süre içerisinde görüntüleme tekrarı.
2. Farklı bir modalite ile görüntüleme.
3. Multidisipliner toplantıda tartışarak karar verilmesi.
4. Biyopsi.

5. Tedavi (lokorejyonel tedavi, subtotal hepatik reseksiyon).

LR-5 lezyonlar ise biyopsi yapılmadan tedavi edilmelidir. Tedavi yaklaşımı lezyonun radyolojik evresine göre belirlenmelidir (98).



Şekil.7: LIRADS raporlama sisteminde gözlenen alanın nihai LIRADS sınıfının belirlenmesinde takip edilecek algoritma.

2.3. Tutarlılık ve Geçerlilik için Yapılan Testler Hakkında Genel Bilgi

Ölçme, bir niteliğin gözlenip, gözlem sonucunun sayı ve semboller ile gösterilmesidir (103). Bir özelliğin bilimsel bir şekilde değerlendirilebilmesi ve açıklanabilmesi için ölçülebilmesi gereklidir. Ölçülemeyen özellik için ancak betimleme yapabiliriz (104). Ölçme, ölçüm yapılacak özellik bakımından bireyler, olaylar ya da nesneler hakkında değerlendirme yapmak ve bu değerlendirme sonuçlarına dayanarak belli kararlar vermek için yapılır. Verilen

kararların doğruluğu ve uygunluğu ise kuşkusuz değerlendirmede kullanılacak ölçüm aracına bağlı olacaktır. Dolayısıyla ölçüm aracının standardize olması gereklidir (105).

Ölçümlerde daha önceden saptanmış bir kriter/norm değeri yoksa, yani ölçüm aracı standardize değilse, yapılan ölçümler kusursuz olmayabilir. Bu nedenle geliştirilen ölçeklerin ne kadar iyi olduklarının bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Ölçüm aracının standardize olabilmesi için “güvenilirlik” ve “geçerlilik” olarak nitelendirilen iki özelliğe sahip olması gereklidir.

2.3.1. Güvenilirlik

Güvenilirlik, bir ölçme aracıyla aynı koşullarda tekrarlanan ölçümlerde elde edilen ölçüm değerlerinin kararlılığını gösterir. Başka bir deyiş ile güvenilirlik, ölçüm aracının ölçtüğü şeyi tutarlı olarak ölçmesidir. İstatistikte güvenilirlik, ölçüm aracının kendi içindeki kararlılığı ve tutarlılığı olup, standart hatasının az olması demektir (106).

Ölçüm aracının güvenilirliği stabilitesi, eşdeğerliği ve homojenitesi ile ilişkilidir. Farklı zamanlarda aynı ölçüm aracıyla, benzer koşullarda ve aynı denekler üzerinde yapılan ölçümlerde benzer sonuçların alınması stabilizeyi göstermektedir. Ölçüm aracının homojenitesi ise iç tutarlılığı ile ilişkilidir. İç tutarlılık, daha çok psikiyatride kullanılan ölçekler gibi bir çok madden oluşan ölçeklerde, ölçeği oluşturan maddelerin birbiri ile olan tutarlılığını değerlendirmek için kullanılır. Aynı özelliği ölçen iki farklı ölçüm aracının, aynı zaman diliminde aynı denekler üzerine uygulanması ile benzer sonuçlar alınması durumunda iki ölçeğin eşdeğerliliğinden bahsedilebilir. Bu üç özelliğe göre güvenilirlik 4 farklı şekilde değerlendirilebilir:

1. İç tutarlılık güvenilirliği: Birçok madden oluşan ölçüm araçlarının güvenilirlik araştırmasında kullanılabilecek bir metoddur. Belli bir denek grubuna bir kez uygulanır ve istatistiksel testler kullanılarak güvenilirlik katsayısı hesaplanır. Aynı özelliği ölçen birçok maddenin birbirine ne kadar benzer sonuçlar verdiğinin değerlendirilmesidir. Ölçüm aracının homojenliği ve tutarlılığı ile ilişkilidir.

2. Test-tekrar test güvenilirliği: Aynı ölçüm aracı, aynı deneklere benzer şartlar altında iki veya daha fazla sayıda tekrarlanıp ölçüm sonuçları arasındaki korelasyon hesaplanarak değerlendirilebilir. Ölçüm aracının stabilitesinin iyi bir göstergesidir.

3. Paralel formalar güvenilirliği: Paralel form güvenilirliğini incelemek için aynı kişilere iki farklı ölçek uygulanıp aralarındaki korelasyon hesaplanır. Korelasyon ne kadar yüksek

ise iki ölçeğin o kadar eşdeğer olduğundan bahsedilebilir. Aynı zamanda ölçüm aracının stabilitesini de gösterir.

4. Gözlemcilerarası güvenilirlik: Birden fazla gözlemcinin, birbirinden bağımsız olarak aynı ölçüm aracını kullanarak aynı özellikleri ölçmesidir. Gözlemcilerarası uyuma basit uyum katsayısı, Cohen's kappa katsayısı ve Kendall's tau-b korelasyon analizi ile değerlendirilir. Ölçüm aracının tutarlılığını/eşdeğerliliği ile ilişkilidir (107). İki'den fazla gözlemci olması durumunda Cohen's kappa analizi yerine Fliess kappa analizi kullanılması önerilmektedir.

Gözlemciler arası basit uyuma katsayısı her iki gözlemcinin aynı ölçüm yaptığı ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına oranının yüzde değeridir. Ancak şans faktörü uyum değerini etkileyebilmektedir. Cohen's κ -testinde ise şans faktörü elimine edilmektedir. Gözlemcilerarası uyumu değerlendirmek için bir diğer yöntem ise Kendall's tau-b sıralı korelasyon analizidir. Her üç katsayı da 0-1 arasında değerler alır ve değerler 1'e yaklaştıkça uyum derecesinin arttığı kabul edilir (108).

Landis ve Koch, κ -değerinin yorumlanmasında 5 kategoriden oluşan bir yöntem önermişlerdir(**Tablo.2**).

Tablo.3: Landis ve Koch'un κ -değerinin yorumlanması için önerdikleri yöntem (109)

Cohen's κ -değeri	Uyuma düzeyi
<i>0-0,20</i>	Uyum yok
<i>0,21-0,40</i>	Kötü derecede uyum
<i>0,41-0,60</i>	Orta derecede uyum
<i>0,61-0,80</i>	İyi derecede uyum
<i>0,81-1,00</i>	Mükemmel derecede uyum

2.3.2. Geçerlilik

Ölçüm aracının geçerli olabilmesi için öncelikle iyi bir güvenilirliğe sahip olması gerekmektedir. Güvenilirlik ölçüm aracının hatasız ölçmesi ile ilişkili iken geçerlilik, ölçüm aracının istenilen özelliği ölçmesi ile ilişkilidir. Geçerliliği değerlendirmek için içerik

geçerliliği, prediktif geçerlilik, yapı geçerliliği, eş zamanlı geçerlik ve görünüm geçerliliğinden bahsedilebilir (107).

1. İçerik geçerliliği: Ölçeğin içeriğinin gerçekten ölçülmesi hedeflenen durumla ilgili olup olmamasıdır. Örneğin kişinin depresyon durumunu değerlendirmek için geliştirilen bir ölçeğin içerisinde gastrointestinal kanama ile ilgili soruların olması ölçeğin geçerliliğin düşük olduğunu gösterir.

2. Prediktif geçerlilik: Ölçüm aracının gerçek yaşamda durumları ne kadar tahmin ettirici olduğuyla ilgilidir. Ölçülen değişkenin ne kadar iyi ölçüldüğü ölçüm aracının geçerliliğini gösterir. Bunun için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk oranları hesaplanır. Bu oranların belirlenebilmesi için doğru pozitifler ve negatifler ile yanlış pozitifler ve negatiflerin bilinmesi gereklidir.

3. Yapısal geçerlilik: Ölçüm ile ölçülmek istenen özellik arasındaki korelasyon değerlendirilir. Bunun için temel bileşenler analizi, fonksiyonel analiz, madde analizi gibi çok değişkenli istatistiksel yöntemler kullanılır.

4. Eşzamanlı geçerlilik: Yeni geliştirilen ölçeğin, daha önce geliştirilmiş olan ve güvenilirliği ile geçerliliği kanıtlanmış başka bir ölçekle aynı zaman diliminde aynı denekler üzerinde uygulanarak korelasyonunun değerlendirilmesidir.

5. Görünüm geçerliliği: Ölçeğin maddelerin görünüşü, okunabilirliği, uygulama kolaylığı gibi konular açısından değerlendirilmesidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1: Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi ve Çalışmanın Dışlama Kriterleri

Çalışma 11.04.2016 tarihli, 2609-GOA protokol ve 2016/09-10 karar numaralı etik kurul onayı ile başlatıldı.

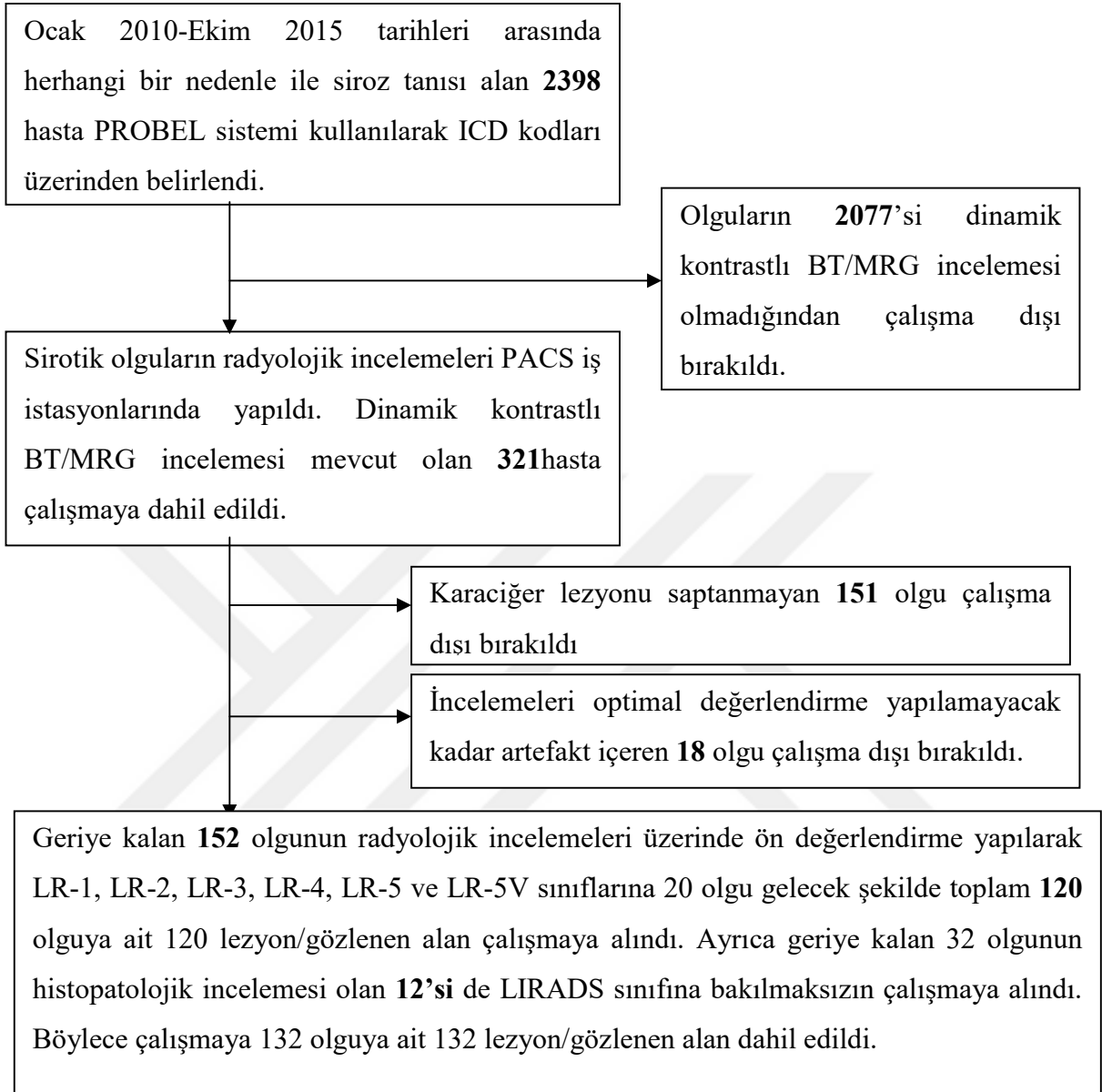
Çalışmaya Ocak 2010 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, herhangi bir nedenle siroz tanısı alan ve radyoloji bölümünde dinamik kontrastlı BT ya da MRG incelemesi yapılmış olan olgular alındı.

Herhangi bir nedenle siroz tanısı alan 2398 hasta, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Bilgi-İşlem programı olan PROBEL kullanılarak saptandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Bölümü'ndeki Picture Archiving and Communication System (PACS) istasyonları kullanılarak, olguların radyolojik incelemeleri değerlendirildi. Kontrastlı dinamik BT ya da MRG incelemesi olmayan 2077 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 321 olgunun 151'inde herhangi bir karaciğer lezyonu saptanmadığından dolayı ve 18'inin radyolojik incelemesi optimal değerlendirmeye imkan vermeyecek kadar artefakt içerdiğinden çalışmadan çıkarıldı. 152 olgunun radyolojik incelemeleri üzerinde ön değerlendirme yapılarak LR-1, LR-2, LR-3, LR-4, LR-5 ve LR-5V sınıflarına 20 olgu düşecek şekilde 120 olgu seçilerek çalışmaya alındı. Böylece, çalışma tamamlandıktan sonra her iki gözlemcinin de değerlendirme sonuçlarında, LIRADS sınıflarının her birinde istatistiksel olarak anlamlı değerlendirme yapmaya yetecek kadar olgu(yaklaşık 10-12) bulunması olasılığı arttırılmış oldu. Histopatolojik tanısı olan olgu sayısını arttırmak için geriye kalan 32 olgudan histopatolojik tanısı mevcut olan 12'si LIRADS sınıfına bakılmaksızın çalışmaya eklendi. Gözlemciler tarafından değerlendirilmek üzere her olguya ait sadece bir lezyon/gözlenen alan seçildi. Böylece 132 olguya ait 132 nodül/gözlenen alan çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 132 nodül/gözlenen alanın 37'sinin histopatolojik inceleme sonucu mevcuttu.

Çapı 1cm'nin altındaki lezyonlar için AASLD dinamik kontrastlı inceleme önermediğinden bu tür nodüller çalışmaya alınmadı. Çalışmanın dışlanma kriterleri;

1. Onsekiz yaşın altında olan olgular,
2. Çapı <1cm lezyonu olan olgular,
3. Radyolojik inceleme görüntüleri optimal değerlendirmeye olanak vermeyecek kadar artefakt içeren olgulardı.

Olguların belirlenmesi ve çalışmaya alınma aşamaları **Şekil.8'**de gösterilmiştir.



Şekil.8: Çalışmaya dahil edilen olguların belirlenme ve çalışmaya alınma aşamaları.

3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Radyolojik İnceleme Parametreleri

Olguların MRG incelemeleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde bulunan Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ve İntera(Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) 1,5 Tesla MRG cihazları ile yapıldı.

Prekontrast görüntüler DWI görüntüler, yağ baskılamalı T2-ağırlıklı ve ağır-T2 görüntüler ve T1-ağırlıklı outphase görüntülerden oluşmaktaydı. Postkontrast dinamik

görüntüler ise arteriyel, portal ve geç faz T1-ağırlıklı görüntüler ile subtraksiyon görüntülerden oluşmaktaydı.

MRG çekim protokolleri FOV:385-415mm, Matriks:256X256, kesit kalınlığı:8mm olmak üzere yağ baskılı T2-ağırlıklı aksiyel görüntüler(TSE SPIR, TR:1500-2350ms, TE:70ms, ETL:24), ağır-T2 aksiyel görüntüler(TSE SSH, TR:1300-1500ms, TE:325ms, ETL:144), T1-ağırlıklı dual faz aksiyel görüntüler(GRE T1 DUAL, TR:96-138, TE:4,6/2,3, ETL:2,FA:10-15⁰), DWI aksiyel görüntüler(SE EPI SENSE DWI B=0 sn/mm², B=5000 sn/mm², B=10000 sn/mm²), pre- ve post kontrast yağ baskılı aksiyel ve koronal görüntüler (Breath-Hold 3D GRE sTHRIVE/TFE-IP/WATS T1, TR:230-251ms, TE:4,6-6,9ms, ETL:1,FA: 10-15⁰) ile bu görüntülerden elde olunan subtraksiyon görüntülerdi.

Olguların BT incelemeleri, radyoloji bölümünde bulunan “Philips Brilliance” (16 ve 64 kesit) cihazları ile KVP:120, mA:280-400, 2mm kesit kalınlığında, FOV:385-410mm, matriks:512X512 ve pitch:1-1,5 parametreleri kullanılarak elde edilen arteriyel ve portal faz görüntülerden oluşmaktaydı. Hastanın tetkik sırasında aldığı radyasyon dozunu arttırmamak için prekontrast görüntüleme yapılmamıştı.

Eksraselüler kontrastlı incelemeler için MRG’de gadolinyum maddesi içeren kontrast ajanlar(Dotarem, Gadovist, Multihance, Omniscan, Magnevist), BT’de ise iyot içeren kontrast ajanlar(Omnipaque, Optiray, Pamiray, Ultravist) kullanıldı. Kontrast madde periferik venden 3-5cc/sn hızda verildi. Kontrast madde verilmeye başlandıktan sonra 35-40.sn’de geç arteriyel faz, 60-70.sn’de portal faz ve 3-5. dk’da geç faz görüntüler elde edildi.

3.3. Gözlemcilerin Radyolojik Görüntüleri Değerlendirmeleri:

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Gözlemcilere, her olguya ait değerlendirilmesi istenen karaciğerdeki lezyon/gözlenen alanın segmenter lokalizasyonu ve incelemenin tarihi verildi. Olgulara ait dinamik kontrastlı BT yada MRG incelemeleri birbirinden bağımsız gözlemciler tarafından ayrı PACS istasyonlarında değerlendirildi.

Gözlemcilerden az 5 yıl radyoloji deneyimine sahiptiler. Gözlemciler olguların klinik bilgilerinden ve patoloji sonuçlarından kör olarak değerlendirme yaptılar.

Gözlemciler tarafından karaciğer lezyonlarının çapı, eşik büyüme varlığı, arteriyel kontrastlanma durumu, washout varlığı, psödokapsül görünümü, vende tümör trombüsü varlığı ve yardımcı özellikler de dikkate alınarak nihai LIRADS sınıfı değerlendirildi. LIRADS sınıflama kriterleri “<http://www.acr.org/~media/ACR%20No%20Index/Documents/LIRADS/lirads%20v20131%20w%20note.pdf>” adresli resmi siteden alındı.

Sonuçlar gözlemciler tarafından Ms Office Excel formuna kaydedildi.

Olguların cinsiyeti, yaşı ve patoloji sonuçları PROBEL sistemi üzerinden retropektif olarak sorgulandı.

3.4. İstatistiksel Analizde Kullanılan Yöntemler:

Tanımlayıcı istatistiksel analizde maksimum ve minimum değerler, aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzde sıklıkları hesaplandı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler açısından iki bağımsız grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk durumunda Student t-test, normal dağılımdan farklı bir dağılım varlığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılım varlığında Pearson korelasyonu, normal dağılıma uygunluk olmadığı durumda Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

İki bağımsız grubun kategorik değişkenler açısından değerlendirilmesinde Ki-kare analizi ve Fischer's exact testi kullanıldı.

LIRADS raporlama sisteminin geçerlilik ölçütlerini değerlendirmek için histopatolojik incelemeler altın standart olarak kabul edildi. Her iki gözlemci için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk değeri hesaplandı. Gözlemcilerin sensitivite değerlerinin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı.

Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde Cohen's κ analizi ve Kendall's sıralı korelasyon analizi kullanıldı. Cohen's kappa analizinde κ –değerleri, Kendall's korelasyonunda ise tau-b değerleri hesaplandı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz sonuçlarının anlamlılığı %95 GA içerisinde değerlendirildi. $P<0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı İstatistiksel Bulgular

Çalışmaya, siroz tanısı konulmuş olan ve kontrastlı dinamik BT/MRG incelemesi olan 132 olguya ait 132 lezyon/gözlenen alan dahil edilmiştir. Olguların cinsiyet dağılımı 92/%69,7 erkek ve 40/%30,3 kadındı. Tüm olguların yaş ortalaması $58,77 \pm 11,09$ olup, erkek ve kadınların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,822$) (**Tablo.4**) .

Tablo.4: Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyete göre yaş ortalamaları

Yaş		
Cinsiyet	Minimum-Maksimum	Ortalama±Standart Sapma
Erkek	36,00-81,00	58,60±9,60
Kadın	25,00-88,00	59,15±14,07
Toplam	25,00-88,00	58,77±11,09

P=0,822

Olguların 37'sinin/%28,0 BT ve 95'inin/%72,0 MRG tetkikleri ile karaciğer lezyonları değerlendirildi.

Histopatolojik tanısı olan olguların sayısı 37/%28,0 olup histolojik spesimen olguların 16'sında/%43,2 USG eşliğinde tru-cut yöntemi ile, 19'unda/%51,4 karaciğer transplantasyonu sonucu eksplant karaciğerden ve 2'sinde/%5,4 metastazik lezyonun eksizyonu ile elde edilmiştir. Metastazik lezyonlardan biri kemik diğeri ise cilt metastazı idi(**Tablo.5**).

Tablo.5: Histolojik spesimen elde ediliş yöntemlerinin dağılımı

Biyopsi yöntemi	N(%)
Tru-cut	16(%43,2)
Karaciğer eksplantı	19(%51,4)
Metastaz eksizyonu	2(%5,4)
Toplam	37(%100)

Histopatolojik olarak tanısı konulan 37 lezyonun 28'i/%75,7 HSK ve 1'i/%2,7 kombine HSK/KSK tanısı almıştı. Olguların 7'sinde/%18,9 displazik nodül, sirotik değişiklikler ve

hemanjiom gibi benign nitelikte lezyonlar saptanmıştı. Sadece 1/%2,7 olgu HSK dışı karaciğer malignitesi tanısı aldı(**Tablo.6**).

Tablo.6: Histopatolojik tanıların biyopsi alınma yöntemine göre dağılımı

Histopatoloji	Biyopsi türü			
	Tru-cut N	Eksizyonel N	Metastaz eksizyonu N	Toplam N
<i>HCC</i>	14	13	1	28
<i>HCC ve CCC</i>	0	1	0	1
<i>Displastik nodül</i>	1	0	0	1
<i>Sirotik değişiklikler</i>	1	4	0	5
<i>Hemanjiom</i>	0	1	0	1
<i>HCC dışı malignite</i>	0	0	1	1
TOPLAM	16	19	2	37

4.2.LIRADS Raporlama Sisteminin Tutarlılık Değerlendirmesi

LIRADS sınıflamasında major özelliklerinden olan eşik büyüme, arteryel kontrastlanma, washout ve psödokapsül bulgusu ile vende trombüs bulunup bulunmadığı gözlemciler tarafından var/yok şeklinde yanıtlanmıştır. Eşik büyüme gözlemci-1 tarafından olguların 83'ünde/%62,9 ve gözlemci-2 tarafından 76'sında/%57,6 olguların önceki incelemeleri bulunmadığından dolayı değerlendirilmemiştir.

Arteryel kontrastlanma, washout ve psödokapsül görünümü bulgularının varlığı gözlemci-1 tarafından tüm olgular için yanıtlanırken gözlemci-2 tarafından 3/%2,2 olguda değerlendirilmemiştir.

Vende trombüs bulunma durumu ise tüm olgularda her iki gözlemci tarafından değerlendirilmiştir.

Major özelliklere göre her iki gözlemci arasındaki korelasyon “Kendall tau-b” katsayısı hesaplanarak değerlendirilmiştir. En yüksek korelasyon vende trombüs bulunma durumu için bulunurken/tau-b=0,791, en düşük korelasyon psödokapsül görünümü için saptandı(tau-b=0,496). Korelasyon analizinde saptanan korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,001$) (**Tablo.7**).

Tablo.7: LIRADS raporlama sisteminin major özelliklerine göre gözlemciler arasındaki korelasyon.

		Gözlemci-1 N(%)	Gözlemci-2 N(%)	
Eşik büyüme	Yok	39(%29,5)	39(%29,5)	Tau-b=0,695
	Var	10(%7,6)	17(%12,9)	P<0,001
	Yanıtsız	83(%62,9)	76(%57,6)	
	Toplam	132(%100)	132(%100)	
Arteriyel kontrastlanma	Yok	45(%34,1)	62(%47,0)	Tau-b=0,552
	Var	87(%65,9)	67(%50,8)	P<0,001
	Yanıtsız	0(%0)	3 (%2,2)	
	Toplam	132(%100)	132(%100)	
Washout varlığı	Yok	81(%61,4)	86(%65,2)	Tau-b=0,572
	Var	51(%38,6)	43(%32,6)	P<0,001
	Yanıtsız	0(%0)	3(%2,2)	
	Toplam	132(%100)	132(%100)	
Psödokapsül görünümü	Yok	98(%74,2)	101(%76,5)	Tau-b=0,496
	Var	34(%25,8)	28(%21,3)	P<0,001
	Yanıtsız	0(%0)	3(%2,2)	
	Toplam	132(%100)	132(%100)	
Venöz trombüs varlığı	Yok	108(%81,8)	110(%83,3)	Tau-b=0,791
	Var	24(%18,2)	22(%16,7)	P<0,001
	Yanıtsız	0(%0)	0(%0)	
	Toplam	132(%100)	132(%100)	

Lezyonların/gözlenen alanların belirgin sınırlı olmaması nedeniyle gözlemci-1 132 lezyon/gözlenen alanın 17'sinin/%12,88, gözlemci-2 ise 8'inin/%6,06 çapını değerlendirmede. Gözlemci-1'in çap ölçümleri ortalaması $38,68 \pm 28,56$ mm iken gözlemci-2'nin $41,05 \pm 31,72$ mm olarak bulundu. Çap ölçümlerine göre her iki gözlemci arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü derecede korelasyon saptandı(Spearman's $\rho=0,972$, $p<0,001$)(**Tablo.8**).

Tablo.8: Lezyonların çap ölçümlerine göre iki gözlemcinin karşılaştırılması

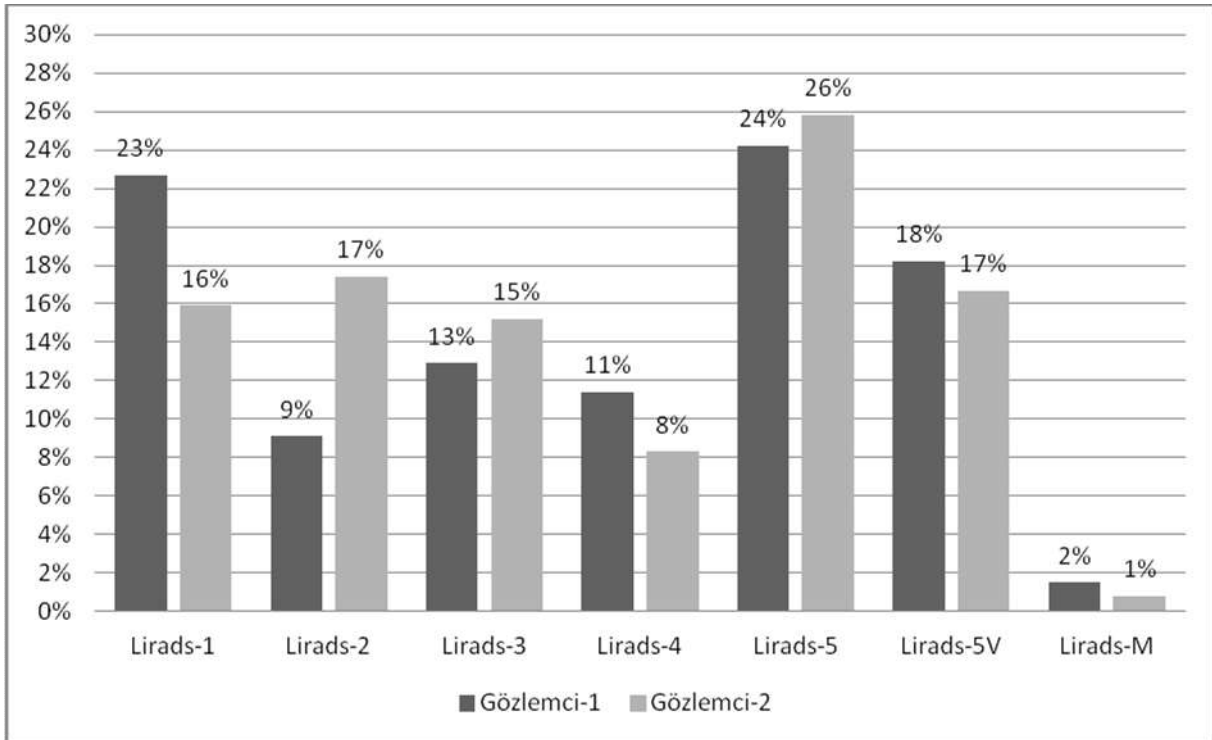
		Çap(mm)		rho
	N(%)	Minimum-Maksimum	Ortalama±Standart Sapma	0,972 P<0,001
Gözlemci-1	115(%87,12)	8,00-212,00	38,68±28,56	
Gözlemci-2	124(%93,94)	6,00-190,00	41,05±31,72	

Karaciğer lezyonlarının LIRADS raporlama sisteminin major özelliklerine göre değerlendirilmesinde ve LIRADS sınıfının belirlenmesinde her iki gözlemci arasındaki uyumluluk derecesi “Cohen’s κ ” değeri hesaplanarak saptanmıştır. LIRADS raporlama sisteminin en önemli major özelliği olan arteriyel kontrastlanma açısından her iki gözlemci arasında orta derecede uyum bulunmuştur($\kappa=0,529$, $p<0,001$). En yüksek uyum venöz trombüs bulunma özelliğinde saptanırken($\kappa=0,789$, $p<0,001$) en düşük uyum psödokapsül görünümünün saptanmasında bulundu($\kappa=0,492$, $p<0,001$). Venöz trombüs ve eşik büyüme özelliklerinin değerlendirilmesinde iki gözlemci arasında “iyi derecede uyum” saptanırken arteriyel kontrastlanma, psödokapsül görünümü ve washout özelliklerine göre “orta derecede uyum” saptanmıştır(**Tablo.9**).

Tablo.9: LIRADS raporlama sisteminin major özellikleri açısından gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi

Major Değişkenler	Cohen’s κ (%95 GA)	P
Eşik büyüme	0,682(0,377-0,932)	<0,001
Arteriyel kontrastlanma	0,529(0,391-0,669)	<0,001
Washout	0,567(0,414-0,702)	<0,001
Pseudokapsül	0,492(0,308-0,659)	<0,001
Portal trombüs	0,789(0,620-0,907)	<0,001

Tüm olgulara ait karaciğer lezyonları her iki gözlemci tarafından LIRADS sistemine göre sınıflandırıldı. Gözlemci-1 tüm olguların 30'unu/%22,7 LR-1, 12'sini/%9,1 LR-2, 17'sini/%12,9 LR-3, 15'ini/%11,4 LR-4, 32'sini/%24,2 LR-5, 24'ünü/%18,2 LR-5V ve 2'sini/%1,5 LR-M olarak değerlendirdi. Gözlemci-2 ise tüm olguların 21'ini/%15,9 LR-1, 23'ünü/%17,4 LR-2, 20'sini/%15,2 LR-3, 11'ini/%8,3 LR-4, 34'ünü/%25,8 LR-5, 22'sini/%16,7 LR-5V ve 1'ini /%0,8 LR-M olarak değerlendirdi(**Grafik.1**)



Grafik.1: Her iki gözlemcinin, toplam 132 lezyon/gözlenen alan için belirttikleri LIRADS sınıflarının yüzde dağılımı.

LIRADS sınıflarına göre gözlemciler arasındaki uyumu gösteren Cohen's κ değerleri hesaplandığında en düşük uyum değeri LIRADS-2 sınıfında görüldü($\kappa=0,254$, $p=0,002$). En yüksek uyum ise LIRADS-5V sınıfında saptandı($\kappa=0,789$, $p<0,001$). LIRADS-M sınıfında ise gözlemciler tarafından değerlendirilen olgu sayısı yetersiz olmasından dolayı κ -değerinin %95GA değerleri 0-1,00 bulundu. Bu nedenle LIRADS-M sınıfında uyum derecesi değerlendirilmedi. LIRADS 5 ve 5V sınıfları kesin maligniteyi belirttiklerinden LR-5/5V olarak birarada değerlendirildi. Kesin maligniteyi belirten bu sınıflarda iyi derecede uyum saptandı($\kappa=0,752$). Olasılıkla malignite bildiren LR-4 sınıfını da LR-5/5V sınıfları ile birlikte değerlendirildiğinde gözlemcilerarası uyumun mükemmel dereceye ulaştığı bulundu

($\kappa=0,818$). Tüm LIRADS sınıfları için gözlemciler arasında orta derece uyum saptandı($\kappa=0,578$, $p<0,001$). LIRADS sınıflarına göre gözlemciler arası κ -değerleri ve korelasyon katsayıları **Tablo.10**'da gösterilmiştir.

Tablo.10: LIRADS sınıflarına göre gözlemciler arası κ -değerleri ve korelasyon katsayıları

LIRADS	Cohen's κ (%95 GA)	P	Tau-b	p
<i>LIRADS-1</i>	0,590(0,408-0,766)	$<0,001$	0,604	$<0,001$
<i>LIRADS-2</i>	0,254(0,026-0,471)	$=0,002$	0,272	0,038
<i>LIRADS-3</i>	0,780(0,572-0,929)	$<0,001$	0,784	$<0,001$
<i>LIRADS-4</i>	0,319(0,022-0,573)	$<0,001$	0,324	0,040
<i>LIRADS-5</i>	0,596(0,411-0,748)	$<0,001$	0,597	$<0,001$
<i>LIRADS-5V</i>	0,789(0,626-0,917)	$<0,001$	0,791	$<0,001$
<i>LIRADS-M</i>	0,663(0-1,00)	Değerlendirilmedi	0,704	0,312
<i>Tüm sınıflar</i>	0,578(0,483-0,684)	$<0,001$	0,810	$<0,001$
<i>LIRADS-5/5V</i>	0,752(0,639-0,863)	$<0,001$	0,752	$<0,001$
<i>LIRADS-4/5/5V</i>	0,818(0,709-0,907)	$<0,001$	0,819	$<0,001$

Her iki gözlemcinin çap ölçümlerinin LIRADS sınıflarına göre dağılımını incelediğimizde, her iki gözlemci için de LR-4 , 5 ve 5V sınıflarındaki gözlenen alan boyutlarının LR-1, 2 ve 3 sınıflarındaki gözlenen alan boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu(Her iki gözlemci için de $p<0,001$)(**Tablo.11**).

Tablo.11: Her iki gözlemci için gözlenen alan çapının LIRADS sınıflarına göre dağılımı.

Gözlemci-1	Çap (Ortalama $\pm$ Std.Sapma)	Gözlemci-2	Çap(Ortalama $\pm$ Std.Sapma)
<i>LR-1</i>	23,50 $\pm$ 13,45	<i>LR-1</i>	23,24 $\pm$ 13,33
<i>LR-2</i>	25,50 $\pm$ 20,42	<i>LR-2</i>	26,36 $\pm$ 17,37
<i>LR-3</i>	23,12 $\pm$ 10,86	<i>LR-3</i>	21,45 $\pm$ 7,65
<i>LR-4</i>	41,40 $\pm$ 12,45	<i>LR-4</i>	44,50 $\pm$ 16,87
<i>LR-5</i>	45,06 $\pm$ 22,84	<i>LR-5</i>	51,88 $\pm$ 32,27
<i>LR-5V</i>	85,22 $\pm$ 48,42	<i>LR-5V</i>	82,75 $\pm$ 40,38

4.3. LIRADS Raporlama Sisteminin Geçerlilik Değerlendirmesi

Histopatolojik tanıları mevcut olan 37 olgunun 28'inin HSK ve birinin kombine HSK / KSK tanıları almış olduğu saptandı. Dolayısıyla 37 lezyonun 29'unun histopatolojik inceleme sonucu HSK olarak raporlanmıştı .

Gözlemci-1, 29 HSK lezyonunun 1'ini/%3,4 LR-2, 5'ini/%17,2 LR-3, 7'sini/%24,1 LR-4, 13'sini/%44,8 LR-5 ve 3'ünü/%10,3 LR-5V olarak sınıflandırdı. Gözlemci-2 ise 1'ini/%3,4 LR-2, 6'sını/%20,7 LR-3, 5'ini/%17,2 LR-4, 13'ünü/%44,8 LR-5 ve 4'ünü/%13,8 LR-5V olarak sınıflandırdı. Hem gözlemci-1 hem de gözlemci-2 geriye kalan 8 HSK dışı lezyon/gözlenen alanın 2'sini LR-5 ve geri kalan 6'sını LR-5/5V dışında herhangi bir LIRADS sınıfı olarak sınıflandırdı(**Tablo.12 ve 13.**).

Gözlemci-1 için yanlış pozitif olgu sayısı 2 ve yanlış negatif olgu sayısı 13 iken aynı değerler gözlemci-2 için sırasıyla 2 ve 12 idi.

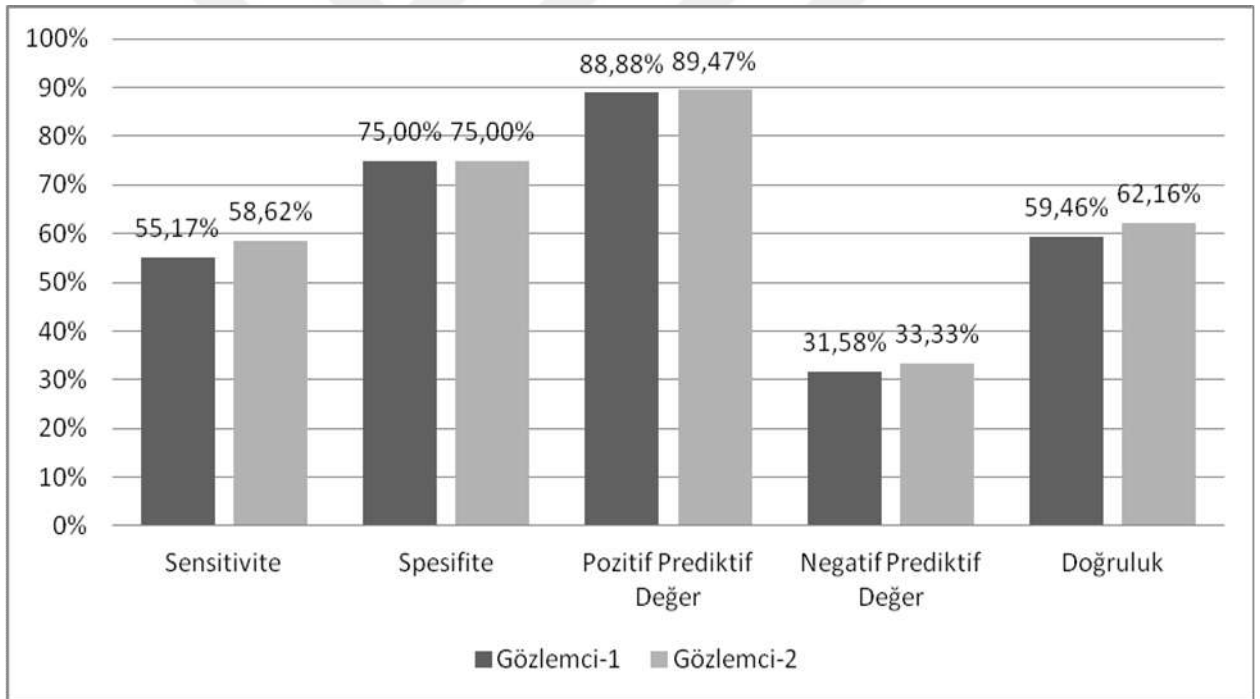
Gözlemci-1 için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk oranları sırasıyla %55,17, %75,00, %88,88, %31,58 ve %59,46; aynı değerler gözlemci-2 için sırasıyla %58,62, %75,00, %89,47, %33,33 ve %62,16 bulunmuştur(**Grafik.2**)

Tablo.12:Gözlemci-1 için LIRADS sınıflarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı

	Displastik Nodül(N)	HSK(N)	HSK Dışı Malignite(N)	Sirotik Değişiklikler(N)	Hemanjiom(N)	TOPLAM
Gözlemci-1						
LR-1	0	0	0	0	0	0
LR-2	0	1	0	0	1	2
LR-3	1	5	0	3	0	9
LR-4	0	7	0	0	0	7
LR-5	0	13	0	2	0	15
LR-5V	0	3	0	0	0	3
LR-M	0	0	1	0	0	1
TOPLAM	1	29	1	5	1	37

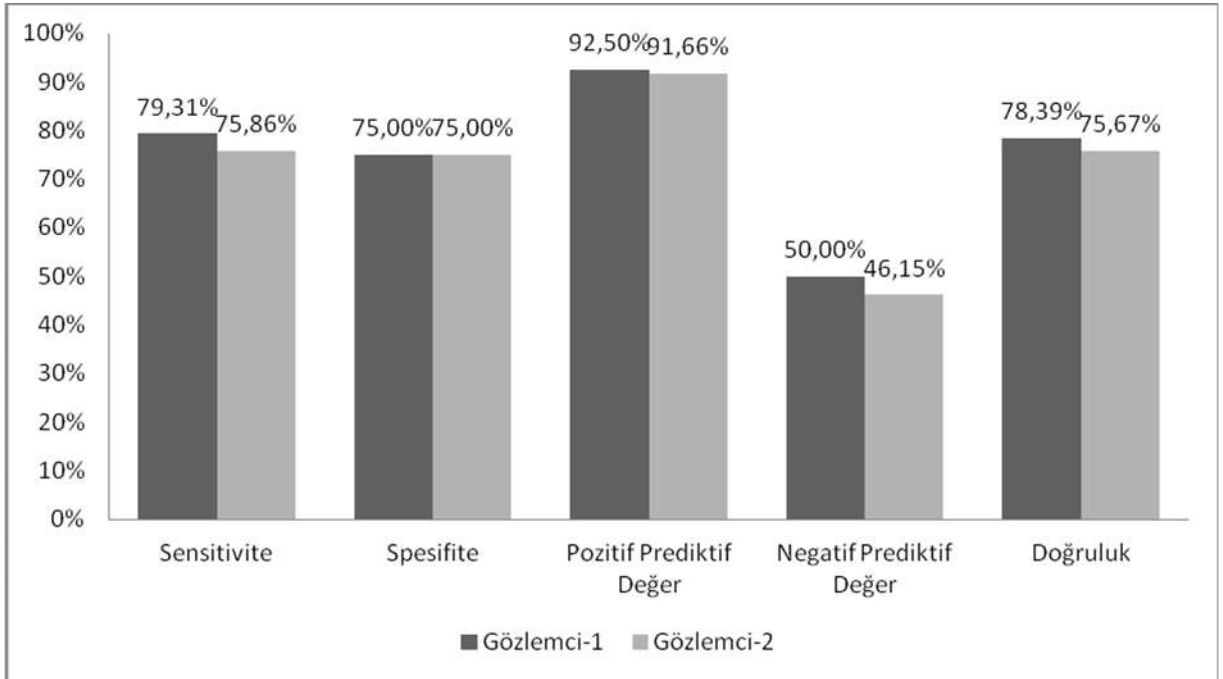
Tablo.13. Gözlemci-3 için LIRADS sınıflarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı

	Displastik Nodül(N)	HSK(N)	HSK Dışı Malignite(N)	Sirotik Değişiklikler(N)	Hemanjiom(N)	TOPLAM
Gözlemci-1						
LR-1	0	0	0	0	1	1
LR-2	0	1	0	0	0	1
LR-3	1	6	0	3	0	10
LR-4	0	5	0	0	0	5
LR-5	0	13	0	2	0	15
LR-5V	0	4	0	0	0	4
LR-M	0	0	1	0	0	1
TOPLAM	1	29	1	5	1	37



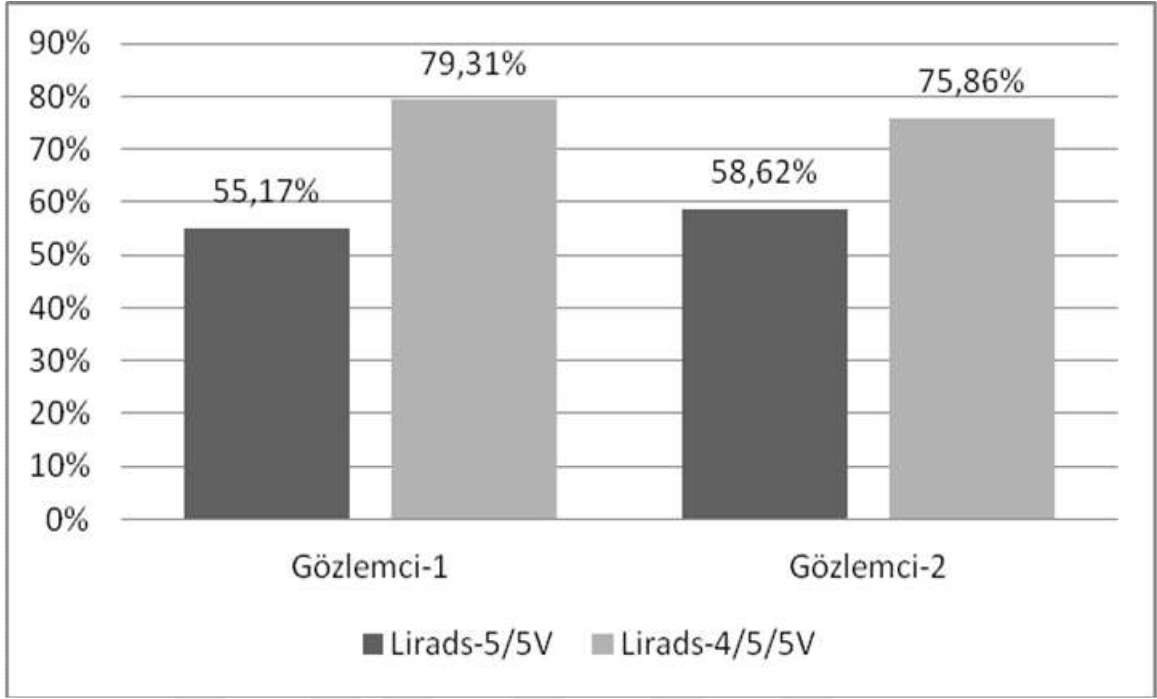
Grafik.2: Gözlemciler arası geçerlilik ölçütlerinin karşılaştırılması

LR-4 sınıfını, LR-5/5V ile birleştirilerek değerlendirildiğinde gözlemci-1 için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile doğruluk oranları sırasıyla %79,31, %75,00, %92,00, %50,00 ve %78,39; aynı değerler gözlemci-2 için sırasıyla %78,86, %75,00, %91,66, %46,15 ve %75,67 bulundu(**Grafik.3**).



Grafik.3: LR-4 sınıfı da dahil edildikten sonra gözlemciler arası geçerlilik ölçütlerinin karşılaştırılması.

Gözlemciler arası sensitivite değerleri McNemar testi kullanılarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,00$). Ancak LIRADS-4 sınıfının, LIRADS-5 ve 5V sınıfı ile birleştirildikten sonra hesaplanan sensitivite değerleri her iki gözlemci için de artmaktadır. Sadece LIRADS-5 ve 5V sınıfları dikkate alınarak hesaplanan sensitivite değeri gözlemci-1 için %55,17 iken, LIRADS-4 sınıfı da dikkate alındığında anlamlı artış göstererek %79,31 olmaktadır ($p=0,016$). Gözlemci-2 için ise sensitivite değeri LIRADS-4 sınıfı da dikkate alındığında %58,62'den %75,86'ya çıkmasına rağmen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,063$)(**Grafik.4**).



Grafik.4: LIRADS-5/5V sınıfı ile LIRADS-4 sınıfı birleştirildiğinde sensitivitede artış olmaktadır. Bu artış gözlemci-1 için istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sirotik hastalarda saptanan nodüler lezyonların LIRADS raporlama sistemine göre sınıflandırılması ve LIRADS algoritmasının temel aldığı major özellikler açısından iki radyolog arasındaki uyumu saptamaya çalıştık. Tedavi görmüş lezyonları temsil eden LR-T sınıfını çalışmamıza dahil etmedik. Ayrıca HSK dışı maligniteyi temsil eden LR-M sınıfında yeterli sayıda olgu bulunmadığından istatistiksel olarak anlamlı bir değerlendirme yapamadık.

LIRADS sınıfları içerisinde en yüksek uyum değerini LR-5V sınıfında saptadık($\kappa=0,789$). Kesin olarak maligniteyi belirttikleri için LR-5 ve 5V gruplarını birlikte değerlendirdiğimizde gözlemciler arasında önemli derecede uyum bulduk($\kappa=0,752$). LR-1 sınıfı için orta derecede uyum saptarken($\kappa=0,590$), LR-2 sınıfında düşük derecede uyum düzeyi bulduk($\kappa=0,254$). LR-1 ve LR-2 sınıflarını birlikte değerlendirdiğimizde mükemmel derecede uyum saptadık($\kappa=0,828$).

Davenport ve arkadaşları 95 olguya ait 100 nodülü değerlendirdikleri , radyolojide deneyim düzeyi yüksek beş ve daha düşük olan beş gözlemci ile yaptıkları çalışmalarında, hem deneyim düzeyi yüksek hem de düşük olan gözlemciler arasında en yüksek uyum değerlerini LR-5 ve 5V sınıflarında saptamışlardır. Tüm gözlemciler için LR-1 sınıfında ise orta derecede uyum saptamışlardır($\kappa=0,54$). LR-2, LR-3 ve LR-4 sınıflarında ise düşük derecede uyum gözlemlemişlerdir(κ –değeri sırasıyla 0,11, 0,26 ve 0,28) (110).

LIRADS raporlama sisteminde major ve yardımcı özellikler, karaciğer nodülünün HSK açısından riskini tanımlamaktadır. Bu özelliklerin bulunması ile LIRADS sınıf dereceleri arasında korelasyon mevcuttur. Ancak benign bulgular olan LR-1(kesinlikle benign) ve LR-2(olasılıkla benign) sınıfları arasında ayırım yapılmasında kullanılabilecek kriterler tanımlanmamıştır. Bu iki sınıf arasındaki ayırım, gözlemcinin bilgi ve tecrübesine bırakılmıştır. Bu nedenle bu karaciğer nodüllerinin/gözlenen alanların LR-1 ya da LR-2 olarak değerlendirilmesinde, gözlemcilerin bilgi ve deneyimleri önemli bir rol oynamış olabilir.

Barth ve arkadaşları 104 karaciğer nodülünün LIRADS sistemine göre raporlamasında, nodül çapı faktörünün etkisini inceledikleri çalışmalarında, çapı 15mm'nin üstünde ve altında olan nodülleri karşılaştırmışlar ve 15mm'nin altında çapa sahip olan nodüllerde hem major özellikler hem de LIRADS sınıfı açısından uyum değerinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (111).

Ehman ve arkadaşları iki farklı modalitenin LIRADS raporlama sistemi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, 141'inin/%77 4-fazlı dinamik BT ve 43'ünün/%23 dinamik kontrastlı MRG ile görüntülendiği toplam 184 karaciğer nodülü, karaciğer radyolojisi açısından deneyimli birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteremeseler de LR-3, LR-4 ve LR-5 sınıflarında, LIRADS sınıfı arttıkça BT ve MRG arasındaki korelasyonun gittikçe bozulduğunu belirtmişlerdir. Aynı lezyonlar MRG'de, BT'ye göre daha yüksek bir LIRADS kategorisinde sınıflandırılmışlardır (112).

Zhang ve arkadaşları 84 olguda 118 nodülü LIRADS raporlama sistemine göre değerlendirdikleri çalışmalarında iki farklı modaliteyi karşılaştırmışlardır. Bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen ve LR-2, LR-3, LR-4 olarak sınıflanan nodüllerin, MRG ile değerlendirilmesinde LIRADS sınıflarının yükseldiğini saptamışlardır. Bilgisayarlı tomografi ile LR-2 olarak sınıflanan 22 nodülün 20'si/%91 MRG ile LR-3 olarak raporlanmıştır. Yine BT'de LR-3 olarak raporlanan 70 nodülün 42'si/%60,0 MRG'de LR-4, 18 LR-4 nodülün 10'u/%56 MRG'de LR-5 olarak sınıflanmıştı (113).

Tanabe ve arkadaşları LIRADS raporlama sisteminin 2014 versiyonu ile yaptıkları çalışmada 63 LR-2, 166 LR-3 ve 52 LR-4 lezyonu ortalama 614 gün takip etmişlerdir. LR-2 lezyonlar stabil kalırken ya da bir alt sınıfa regresyon gösterirken, LR-3 lezyonların 8'inin/%5 LR-4'e ve 7'sinin/%4 LR-5'e; LR-4 lezyonların 20'sinin/%38 LR-5 lezyona ilerlediğini gözlemlemişlerdir. Takip ettikleri lezyonlarda LR-5'e progresyon saptanma oranını LR-4 sınıfında, diğer sınıflar göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. LR-3 ve LR-2 sınıfları arasında ise malign kategoriye progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak, LR-3 sınıfında LR-2'ye göre daha yüksek bir kümülatif insidans saptadıklarını belirtmişlerdir (114).

Burke ve arkadaşları ise 139 olguda 181 LR-4 nodülü ortalama 163 gün takip ettiklerinde, 56'sının(%31,0) LR-5 lezyona progrese olduğunu, 73'ünün(%40,3) stabil kaldığını ve 52'sinin(%28,7) daha alt bir LIRADS sınıfına gerilediğini saptamışlardır (115). Bu çalışmalar bize LR-4 lezyonların çok uzun olmayan bir sürede önemli oranda HSK'ya dönüşebileceğini düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda LR-4 lezyonlar için κ -değerini 0,319 bulduk. Davenport ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada LR-4 lezyonlar için tüm gözlemciler için κ -değerini 0,28 saptamışlardır. LR-4 lezyonların önemli oranda LR5/5V lezyonlara dönüşmesi ve LR-4 sınıfı

için gözlemciler arası uyumun düşük olması nedeni LR-4 ve LR-5/5V lezyonların birlikte değerlendirilebilir. Bu üç LIRADS kategorisinin birlikte değerlendirilmesi durumunda gözlemcilerarası uyumun mükemmel dereceye ulaştığını saptadık($\kappa=0,818$).

LIRADS sınıflarının hepsi birarada değerlendirildiğinde gözlemciler arasında iyi derecede uyum saptadık($\kappa=0,578$).

Davenport ve arkadaşları LIRADS sınıfları için deneyim düzeyi yüksek, düşük ve tüm gözlemciler arasında orta derecede uyum (sırasıyla $\kappa=0,43$, $0,35$ ve $0,35$) bulmuşlardır (110).

Barth ve arkadaşları ise 104 karaciğer lezyonunun 4 gözlemci tarafından değerlendirildiği, LIRADS raporlama sistemini ve 5'li likert ölçeği karşılaştırdıkları 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında, LIRADS raporlama sisteminin gözlemciler arası uyum derecesinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Tüm LIRADS sınıflarını birlikte değerlendirdiklerinde κ -değerini $0,44$ olarak saptamışlardır (111).

Her iki gözlemci tarafından lezyonların çapları, lezyonların sınırlarının en keskin görülebildiği fazda ya da sekansta ölçüldü. Ölçümler aksiyel planda yapıldı. Gözlemciler sınırlarını net olarak belirleyemedikleri lezyonlar için çap değeri bildirmedi. Her iki gözlemci arasında lezyonların çapları açısından güçlü korelasyon saptadık($r=0,972$).

Bashir ve arkadaşları çap için korelasyon katsayısını $0,99$ olarak saptamışlardır. Davenport ve arkadaşları arteriyel, portal ve geç fazda çap ölçümlerinin değerlendirdikleri çalışmalarında çap korelasyon katsayısının $0,93$ - $0,97$ aralığında değiştiğini belirtmişlerdir.

Eşik büyümeye göre her iki gözlemci arasında iyi derecede uyum saptadık($\kappa=0,682$). Barth ve arkadaşları eşik büyüme için orta derecede($\kappa=0,50$) uyum saptarken Bashir ve arkadaşları ise iyi derece($\kappa=0,67$) uyum bulmuşlardır.

LIRADS raporlama sisteminin major özellikleri olan arteriyel kontrastlanma, washout ve psödokapsül görünümü için κ -değerlerini sırasıyla $0,529$, $0,567$ ve $0,492$ bulduk. Uyum değerini en düşük hesapladığımız major özellik ise psödokapsül görünümü oldu.

Ehman ve arkadaşları, 132 olguya ait 184 karaciğer nodülü ile yaptıkları çalışmada arteriyel kontrastlanma, washout ve psödokapsül için κ -değerlerini sırasıyla $0,75$, $0,61$ ve $0,56$ saptamışlardır (112). Barth ve arkadaşları ise 104 karaciğer lezyonunun birbirinden bağımsız 4 gözlemci tarafından değerlendirildiği çalışmalarında aynı değerleri sırasıyla $0,51$, $0,52$ ve $0,37$ olarak gözlemlenmişlerdir. Davenport ve arkadaşları ise aynı değerleri deneyim düzeyi yüksek gözlemciler için sırasıyla $0,72$, $0,54$ ve $0,63$; deneyi düzeyi düşük gözlemciler için $0,67$, $0,56$ ve $0,52$, tüm gözlemciler için ise $0,67$, $0,48$ ve $0,52$ olarak bulmuşlardır.

Psödokapsül görünümü literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olarak uyum derecesini en düşük saptadığımız özellik olmuştur. Bunun nedeni BT’de psödokapsül görünümünün MRG’deki kadar net saptanamaması ya da arteryel fazda nodül çevresinde oluşan kontrastlanmanın gözlemciler tarafından psödokapsül olarak değerlendirilmesi olabilir.

Arteryal kontrastlanma LIRADS raporlama sisteminde en önemli özelliklerden biridir. Arteryel kontrastlanma göstermeyen nodüller kesinlikle LR-5 lezyon olarak kabul edilemezler. Biz arteryel kontrastlanma için gözlemcilerarası uyum değerini literatürdeki çalışmalara göre biraz düşük saptadık. Ancak tetkik modalitesine göre değerlendirdiğimizde κ -değerini BT için 0,399, MRG için 0,582 olarak saptadık. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz BT tetkiklerinde, prekontrast görüntülerin olmamasının arteryal kontrastlanma varlığını saptamada gözlemcilerarası uyumu azaltıcı rol oynamış olabilir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 132 olgunun 37’sinin histopatolojik tanı sonuçları mevcuttu. Bunlardan 28’nin sonucu HSK iken 1’inin sonucu kombine HSK ve KSK idi. Toplam 29 olgu HSK, 1 olgu HSK dışı malignite ve 7 olgu benign antite tanısı almıştı. LR5/5V sınıflarını birlikte değerlendirdiğimizde gözlemci-1 için sensitivite değeri %55,17 ve gözlemci-2 için %58,62 saptadık. İki gözlemcinin sensitivite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,00$). Doğruluk değerlerini ise gözlemci 1 ve 2 için sırasıyla %59,46 ve %62,16 bulduk.

Darnell ve arkadaşları 2cm ve altındaki karaciğer nodüllerde yaptıkları çalışmada LR-4 sınıfı için sensitivite değerini %42,3 ve LR-5 sınıfı için %65,4 bulduklarını açıkladılar (116). Ayrıca sensitivite açısından LR-4 sınıfının da LR-5 sınıfı kadar etkili olduğunu belirttiler. Barth ve arkadaşları ise LR-5 için doğruluk değerini %87 olarak saptamışlardır.

LR-4 sınıfı ile LR-5/5V sınıflarını birlikte değerlendirdiğimizde sensitivite değerlerinin gözlemci-1 ve 2 için sırasıyla %79,30 ve %75,86 olduğunu bulduk. İki gözlemcinin sensitivite değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=1,00$). Ancak LR-4 sınıfının malign kategoride değerlendirilmesi her iki gözlemcinin sensitivite değerini önemli ölçüde arttırmıştı. Bu artış gözlemci-1 için istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ($p=0,016$) gözlemci-2 için anlamlı değildi ($p=0,063$).

LR-4 sınıfı, gözlemciler arası uyum derecesinin düşük olması, LR-5’e progresyon gösterme olasılığının yüksek olması ve LR-5 sınıfının sensitivite değerlerini anlamlı oranda arttırması nedeni ile LR5 lezyonlar gibi değerlendirilebilir.

Yapılan alışmalar radyoloji deneyiminin artmasının gözlemcilerarası uyumu arttırdığını göstermektedir (110). Bizim alışmamızda gözlemcilerden biri 5 yıl diğeri 20 yıldan fazla deneyime sahipti. Özellikle LR-2 sınıfında uyum düzeyini düşük bulmamız bu duruma bağlı olabilir.

Bizim alışmamızda gözlemciler, olguların klinik ve labaratuar bilgilerinden habersiz olarak değerlendirme yaptılar. Olguların klinik ve laboratuvar verilerinin istatistiksel değerlendirmede karıştırıcı faktör olarak rol oynamaması için bu şekilde bir yöntem uyguladık. Ancak olguların klinik ve laboratuvar verilerinin radyoloğun vereceği karara olumlu yönde etki yapacağı ve gözlemcilerarası uyumu arttıracaaını düşünmekteyiz.

Benzeri olan diğer raporlama sistemlerinden farklı olarak LIRADS için raporlama kriterlerinin net olarak tanımlandığı ve görsel olarak açıklandığı illüstratif bir atlas mevcuttur. Dolayısıyla LIRADS raporlama sistemi için standart bir eğitim programı oluşturulabilir. Böyle bir eğitim programının LIRADS ile yapılacak raporlamanın doğruluğunu ve tutarlılığını arttıracaaını düşünmekteyiz.

Bir çok radyoloji bölümünde dinamik kontrastlı BT incelemeleri kontrastsız görüntüler olmadan yapılmaktadır. Hastanın alacağı radyasyon dozunun arttırılmaması için bu yöntem tercih edilmekle birlikte, arteriyel kontrastlanmanın değerlendirilmesinde hata yapılmasına neden olabilir. Bizim alışmamızda da arteriyel kontrastlanmayı değerlendirmede üç fazlı BT’de, MRG’ye göre daha düşük uyum değeri saptadık Bu nedenle hasta için kar/zarar dengesinin iyi gözetilmesi gerekmektedir. Son güncellenen klavuzlarda dört fazlı BT nerilmektedir. Bizim nerimiz ilk olarak MRG’nin tercih edilmesi ya da sanal yolla kontrastsız görüntüler oluşturmaya imkan veren dual enerji BT sistemlerinin kullanılmasıdır.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda birbirinden farklı deneyime sahip iki gözlemci kullandık. Bu nedenle deneyimin gözlemcilerarası uyum üzerine olan karıştırıcı etkisini analiz edemedik.

Çalışmamızın olgu sayısının yeterli olduğunu düşünmemize rağmen, gözlemci sayısının daha fazla olmasının gözlemcilerarası uyum düzeylerinin daha doğru saptanmasına yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Histopatolojik tanısı mevcut olan 37 olgumuzdan sadece biri HSK dışı malignite tanısı almıştı. Bu nedenle LR-M sınıfında uyum değerlerini hesaplayamadık. Daha fazla histopatolojik tanısı olan olgularla yapılacak çalışmalar LR-M sınıfı için daha doğru değerlendirmenin yapılmasını sağlayacağını düşünüyoruz.



7. SONUC

LIRADS raporlama sisteminin karaciğer nodüllerinin HSK/Non-HSK olarak ayırımında yüksek sensitiviteye sahip olduğunu saptadık. Yapılan çalışmalar, LR-4 sınıfının sensitivite değerlerinin yüksek olduğu ve bu tür nodüllerin HSK'ya dönüşme olasılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Hem bizim çalışmamızda hem de daha önce yapılmış birkaç çalışmada LR-4 sınıfında gözlemcilerarası uyumun düşük olduğu saptandı. Bu nedenle LR-4 nodüllere yaklaşımda, biyopsi ya da takip kararının verilmesinde daha dikkatli ve titiz olunması gerekmektedir. Bize göre multidisipliner konseyde değerlendirilerek hasta yönetiminin belirlenmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

LR-1 ve LR-2 lezyonlar/gözlenen alanlar için LIRADS yaklaşımı benzerdir. Bu hastaların rutin surveyansına devam edilmesi önerilmektedir. Radyolojik incelemeler ile takip edilen LR-2 lezyon/gözlenen alanların benzer özellikte kalması, bunların LR-1 olarak kabul edilmelerine neden olabilir. Biz çalışmamızda LR-2 sınıfı için düşük uyum değeri bulduk. Ancak takip incelemelerde çap ve görünüm özellikleri olarak stabil olanları LR-1 olarak değerlendirdik. Bu nedenle takip incelemeleri olan olguların değerlendirilmesinde LR-1 ve LR-2 sınıfları için gözlemcilerarası uyum değerinin artacağını düşünüyoruz.

Arteriyel kontrastlanma LIRADS raporlama sisteminin major özelliklerinden en önemlisidir. Arteriyel kontrastlanması olmayan nodüller LR-5 olarak kabul edilmezler. Bu nedenle arteriyel kontrastlanmanın doğru olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir. MRG'de subtraksiyon görüntülerinin ve BT'de kontrastsız görüntülerin olmasının arteriyel kontrastlanmanın daha doğru olarak değerlendirilmesini sağlayacağını düşünüyoruz.

Benzer bir raporlama sistemi olan BIRADS için her sınıf için maligniteye dönüşme olasılığı yüzde olarak ifade edilebilmektedir. Ancak LIRADS sınıfları için henüz HSK riski sayısal olarak ifade edilememektedir. LIRADS raporlama sisteminin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte yapılacak çok merkezli istatistiksel çalışmalar ile bu eksikliğin giderilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Son olarak LIRADS raporlama sisteminde LR-2 ve LR-4 sınıfları için sadeleştirmeye gidilebileceğini düşünüyoruz. LR-1 ve LR-2 sınıflarının birarada ve LR-4 sınıfının da LR-5 ile birlikte değerlendirilmesinin gözlemcilerarası uyum ve sensitivite değerlerini yükselteceğini söyleyebiliriz.

8. KAYNAKLAR

1. Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59:514-524.
2. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;Vol.53, No.3:1020-1022.
3. Tözün AN. Türkiye’de viral hepatitler ve hepatoselüler kanser. IV. Hepatoloji Okulu Konuşma Özetleri Kitabı 2012.
4. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):35–50.
5. Uzunlimalıoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-1028.
6. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
7. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
8. Ros PR, Taylor HM. Malignant tumors of the liver. In: Gore RM, Levine MS, ed. *Textbook of gastrointestinal radiology*, 2nd ed, Philadelphia: W.B Saunders 2000;1523-1568.
9. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54: 173-184.
10. Crawford JM. Bölüm 18: Karaciğer ve safra yolları (Bakır K, Deniz H, Çev.). Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Kumar V. *Robbins Temel Patoloji*, 9. Basım (İstanbul) 2013;924-925.
11. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008;29:1299-1305.
12. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Hirata K. The molecular pathogenesis and clinical implications of hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol* 2011;doi:10.4061/2011/818672.
13. Crawford JM. Bölüm 18: Karaciğer ve safra yolları (Bakır K, Deniz H, Çev.). Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Kumar V. *Robbins Temel Patoloji*, 9. Basım (İstanbul) 2013;890-895.
14. Li W, Miao X, Qi Z ve ark. Hepatitis B virüs X protein upregulates HSP90 alpha expression via activation of c-Myc in human hepatocellular carcinoma cell line, HepG2. *Virology Journal* 2010;7:45.

15. Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med* 2006;147(2):58-66.
16. J. Chen, A. Siddiqui. "Hepatitis B virus X protein stimulates the mitochondrial translocation of Raf-1 via oxidative stress". *Journal of Virology* 2007;vol. 81,no.12:6757–6760.
17. Levrero, M. Viral hepatitis and liver cancer: The case of hepatitis. C. *Oncogene* 2006;25(27):3834–3847.
18. Crawford JM. Bölüm7: Neoplazi(Sav A, Kaya H, Bahadır B, Çev.). Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Kumar V. Robbins Temel Patoloji, 9.Basım(İstanbul) 2013;304.
19. Villar S, Ortiz-Cuaran S, Abedi-Ardekani B, Gouas D, et al. Aflatoxin induced TP53 R249S mutation in hepatocellular carcinoma in Thailand: Association with tumors developing in the absence of liver cirrhosis. *Plos One* 2012;7(6):e37707.
20. Farazi P.A., Depinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature* 2006;volume 6:674.
21. Crawford JM. Bölüm 18: Karaciğer ve safra yolları(Bakır K, Deniz H, Çev.). Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Kumar V. Robbins Temel Patoloji, 9.Basım(İstanbul) 2013;882-883.
22. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983-993.
23. Aihara T, Noguchi S, Sasaki Y, Nakano H, Imaoka S. Clonal analysis of regenerative nodules in hepatitis C virus-induced liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107(6):1805–1811.
24. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:704-715.
25. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I:development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014;272(3):635-654.
26. Sakamoto M. Pathology of early hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007;37(Suppl 2):135–138.
27. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):17–25.

28. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49(2):658–664.
29. Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* 1995;22(1):101–105.
30. Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2011;36(3):232–243.
31. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Hepatocellular carcinoma. In: Terrier F, Grossholz M, Becker CD, ed. *Spiral CT of the abdomen*, 2nd ed, Berlin: Springer 2002;111-132.
32. Stevens WR, Gulino SP, Batts KP, Stephens DH, Johnson CD. Mosaic pattern of hepatocellular carcinoma: histologic basis for a characteristic CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(3):337–342.
33. Wang J, Li Q, Sun Y, et al. Clinicopathologic features between multicentric occurrence and intrahepatic metastasis of multiple hepatocellular carcinomas related to HBV. *Surg Oncol* 2009;18(1):25–30.
34. Krinsky GA, Lee VS. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging* 2000;25:471-482.
35. Terada T, Kadoya M, Nakanuma Y, Matsui O. Iron-accumulating adenomatous hyperplastic nodule with malignant foci in the cirrhotic liver: histopathologic, quantitative iron and magnetic resonance imaging in vitro studies. *Cancer* 1990;65:1994-2000.
36. Gurusamy K. Trace element concentration in primary liver cancers: a systematic review. *Biol Trace Elem Res* 2007;118(3):191–206.
37. Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatol* 2000;33(2):282–289.
38. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):39–62.
39. Ceydilek B, Beyler AR. Safra oluşumunda rol oynayan transport proteinleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58:68-72.

40. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21(10):2056–2066.
41. Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EO-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010;20(10):2405–2413.
42. Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, et al. Hepatocellular carcinoma with a pseudocapsule on gadolinium-enhanced MR images: correlation with histopathologic findings. *Radiology* 2009;250(2):435–443.
43. Ng IO, Lai EC, Ng MM, Fan ST. Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma: a pathologic study of 189 cases. *Cancer* 1992;70(1):45–49.
44. Coleman WB. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* 2003;3(6):573–588.
45. Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Poorly versus moderately differentiated hepatocellular carcinoma: vascularity assessment by computed tomographic hepatic angiography in correlation with histologically counted number of unpaired arteries. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(2):188-192.
46. El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the . angiogenesis. *Hepatol* 1998;27(6):1554-1562.
47. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal “capillarization” in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998;22(6):656–662.
48. Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 1998;206(1):161–166.
49. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography assisted CT) with special reference to multistep hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011;36(3):264–272.
50. Shah A, Tang A, Santillan C, Sirlin C. Cirrhotic liver: what’s that nodule? The LIRADS approach. *J.Magn.Reson.Imaging* 2015; 0(0):1-13.

51. Sharma R. Malignant focal lesions of the liver. In: Berry M, Chowdhury V, Mukhopadhyay S, Suri S, ed. Diagnostic Radiology, 2nd edition, New Delhi: JB Medical Publishers 2004;262-264.
52. Earls JP, Rofsky NM, Decorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC. Hepatic arterial phase dynamic gadolinium-enhanced MR imaging: optimization with a test examination and a power injector. Radiology 1997;202(1):268–273.
53. Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, et al. Oncologic Applications of Dual Energy CT in the Abdomen. RadioGraphics 2014;34:589–612.
54. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-hepatocellular-carcinoma-easl-eortc-clinical-practice-guidelines/report/5>.
55. Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH, Batts KP. CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic tumor grade. Radiology 1994;191:531-537.
56. Menu Y, Vilgrain V, Terris B. Malignant liver tumors. Eur Radiol 2000;10:185-95.
57. Krinsky GA, Theise ND, Rofsky NM, Mizrahi H, et al. Dysplastic nodules in cirrhotic liver: arterial phase enhancement at CT and MR imaging-a case report. Radiology 1998;209:461-464.
58. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. Radiology 2001;219:445-54.
59. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. AJR 1998;170:1005-1013.
60. Honda H, Ochiai K, Adachi E, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation of CT, angiographic and histopathologic findings. Radiology 1993;189:857-862.
61. Freeny PC, Baron RL, Teefey SA. Hepatocellular carcinoma: reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in non-Asian population. Radiology 1992;182:143-148.
62. Krinsky GA, Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging: frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. AJR Am J Roentgenol 2003;180(4):1023–1027.

63. Kim T, Baron RL, Nalesnik MA. Infarcted regenerative nodules in cirrhosis: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. *AJR* 2000;175:1121-1125.
64. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(4).
65. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;17:97-104.
66. Ebara M, Fukuda H, Kojima Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma. *Radiology* 1999;210:81-88.
67. Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Koga H, et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:379-387.
68. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. part II: extracellular agents, hepatobiliary agents and ancillary imaging features. *Radiology* 2014; 273(1):30-50.
69. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-1042.
70. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(3):327-336.
71. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59(5):638-644.
72. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging—correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010;256(3):817-826.
73. Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J Gastroenterol* 2009;44(Suppl 19):112-118.

74. Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, et al. Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the management of hepatocellular carcinoma: consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver. Cancer Study Group of Japan. *Oncology* 2013;84(Suppl 1):21–27.
75. Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, Hong HS, Chung YE, Choi JY. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2010;255(2):459–466.
76. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011;21(6):1233–1242.
77. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triplephase multidetector CT imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(1):69–78.
78. Marin D, Di Martino M, Guerrisi A, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphasic 64-section CT. *Radiology* 2009;251(1):85–95.
79. Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced MR. *Abdom Imaging* 2011;36(3):290–299.
80. Kanematsu M, Itoh K, Matsuo M, Maetani Y, Ametani F, Kondo H, et al. Malignant hepatic tumors detection with ferumoxides-enhanced MR imaging with a 1.5-T system: comparison of four imaging pulse sequences. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:249–57.
81. Kwak HS, Lee JM, Kim CS. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: comparison of combined contrast-enhanced MR imaging and combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *Eur Radiol* 2004; 14: 447–57.
82. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):513–523.
83. Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 506–12.

84. Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, Op de Beeck K, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2009;19:2456-2466.
85. Park M, Kim S, Patel J, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. *Hepatology* 2012;56(1):140-148.
86. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
87. Hatfield MK, Beres RA, Sane SS, Zaleski GX. Percutaneous imaging-guided solid organ core needle biopsy: coaxial versus noncoaxial method. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):413-417.
88. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1): 97-104.
89. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J. Hepatol* 2003;39:1076-1084.
90. Tejeda-Maldonado J., Garcia-Juarez I., Aguirre-Valadez J., Gonzalez-Aguirre A., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: an update. *World J. Hepatol* 2015; 7: 362-376.
91. Aghoram R., Cai P., Dickinson J.A. α -fetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: doi:10.1002/14651858.CD002799.
92. Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.
93. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology Int* 2010;4:439-474.
94. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Lijima H, et al. Surveillance and diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan: 2014 Update. *Oncology* 2014;87(suppl 1):7-21.

95. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, et al. Hepatocellular Carcinoma: Illustrated Guide to Systematic Radiologic Diagnosis and Staging According to Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics* 2013;33(6).
96. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Leão HM, et al. Li-rads: a case-based review of the new categorization of liver findings in patients with end-stage liver disease. *RSNA*, 2012: 32(7):1977-1995.
97. Santillan CS, Tang A, Cruite I, Shah A, et al. Understanding LI-RADS a primer for practical use. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014;22:337-352.
98. <http://www.acr.org/~media/ACR%20No%20Index/Documents/LIRADS/lirads%20v20131%20w%20note.pdf>.
99. Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(3):719–723.
100. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS> 2012.
101. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, et al. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005;11:281–289.
102. Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791–8.
103. Crocker L, Algina J. Introduction to Classical and Modern Test Theory. Fort Worth: Holt, Rinehart and Winston; 1986.
104. Carmines ED, Zeller RA. Reliability and validity assessment. 5th printing. Beverly Hills: Sage Publications Inc.; 1982.
105. Ercan İ, Kan İ. Ölçeklerde güvenilirlik ve geçerlilik. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30(3):211-216.
106. Meeker WQ, Escobar LA. Statistical methods for reliability data. Hoboken, New Jersey: Wiley; 1998.
107. Aktürk Z, Acemoglu H. Tıbbi araştırmalarda güvenilirlik ve geçerlilik. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39(2):316-319.
108. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med* 2012; 22(3): 276–282.

109. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
110. Davenport MS, Khalatbari S, Liu PSC, Maturen KE, et al. Repeatability of diagnostic features and scoring systems for hepatocellular carcinoma by using MR imaging. *Radiol* 2014;272:132-142.
111. Barth BK, Donati OF, Fischer MA, Ulbrich EJ, et al. Reliability, validity, and reader acceptance of LI-RADS—An In-depth analysis. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2016.03.014>.
112. Ehman EC, Behr SC, Umetsu SE, Fidelman N, et al. Rate of observation and inter-observer agreement for LI-RADS major features at CT and MRI in 184 pathology proven hepatocellular carcinomas. *Abdominal Radiology* 2016; 41:963-969.
113. Zhang YD, Zhu FP, Xu X, Wang Q, et al. Liver imaging reporting and data system: Substantial discordance between CT and MR for imaging classification of hepatic nodules. *Acad Radiol* 2016; 23:344-352.
114. Tanabe M, Kanki A, Wolfson T, Costa E, et al. Imaging outcomes of liver imaging reporting and data system version 2014 category 2, 3, and 4 observations detected at CT and MR imaging. *Radiol* 2016;26:152-173.
115. Burke LM, Sofue K, Alagiyawanna M, Nilmini V, et al. Natural history of liver imaging reporting and data system category 4 nodules in MRI. *Abdom Radiol* 2016; <http://dx.doi.org/10.18043/ncm.77.3.176>.
116. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, et al. Liver imaging reporting and data system with MR imaging: evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiol* 2015; 275(3):698-707.

9.EKLER

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/09-10	Tarih:07.04.2016
	Prof.Dr.Oğuz DİCLE'nin sorumluluğu olduğu "LI-RADS Raporlama Sisteminin Tutarlılık ve Geçerliliğinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi	
	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Banu
Prof.Dr.S. Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Reyhan
Prof.Dr.Nejat SARIOĞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	N. S.
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Vesile
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	S. E.
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydın ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Ayşe
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Sefa KIZILDAG	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	S. K.
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	S. Ö.
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	A. B.
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	M. Ö.