

# HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA DİFERANSİYASYON DERECESİNİN ADC HİSTOGRAM ANALİZ SONUÇLARI VE KONTRASTLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

## The Relationship of Differentiation Grade in Hepatocellular Carcinoma with ADC Histogram Analysis Results and Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Findings

Ahmet TANYERİ<sup>1</sup>, Mehmet Burak ÇILDAĞ<sup>2</sup>, Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Hepatosellüler karsinomda (HSK) diferansiyasyon derecesinin apparent diffusion coefficient (ADC) histogram analizi sonucunda elde edilen kantitatif verilerle ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularıyla ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2014–Aralık 2017 yılları arasında tetkik edilen 18 yaş ve üzerindeki olguların üst abdomen MR görüntüleri geriye dönük incelendi. Hepatosellüler karsinom tanısı almış 41 tümör histopatoloji sonucuna göre kötü, orta ve iyi diferansiyasyon olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her diferansiyasyon grubu için olguların demografik özellikleri, MRG bulguları ve ADC ölçümleri kaydedildi.

**Bulgular:** Kötü [n: 14 (%34)], orta [n: 15 (%37)] ve iyi [n: 12 (%29)] diferansiyasyon HSK'larda minimum, ortalama ve maksimum ADC değerleri sırasıyla kötü için 0,59 (0,47-0,64); 0,75 (0,72-0,86); 1,00 (0,88-1,24) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, orta için 0,67 (0,56-0,79); 0,97 (0,75-1,00); 1,17 (1,05-1,31) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, iyi için 0,96 (0,82-0,97); 1,12 (1,01-1,24); 1,40 (1,29-1,62) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak hesaplandı. Minimum ADC için kötü-orta, kötü-iyi, orta-iyi gruplar arasında, ortalama ADC için orta-iyi, kötü-iyi gruplar arasında ve maksimum ADC için yalnızca kötü-orta gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001). Sayıca tek, iyi sınırlı ve düzgün kenarlı HSK'ların iyi diferansiyasyon olması yönündeki tahminde faydalı olabileceği gözlenmiştir. Diğer kontrastlı MRG bulguları için diferansiyasyon grupları arasında büyük oranda örtüşme olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Özellikle minimum ADC, HSK'nın diferansiyasyon derecesini tahmin etmede başarılı görünmektedir. ADC, kolay ulaşılır, ucuz, non-invaziv ve kantitatif verilerle yorumu kolay bir biyo-belirteç olarak gelecekte rutin pratikte yerini alabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatosellüler Karsinom; Manyetik Rezonans Görüntüleme; Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG); Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the relationship between grade of differentiation in hepatocellular carcinoma (HCC) with the quantitative data obtained by the histogram analysis of apparent diffusion coefficient (ADC) and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) findings.

**Material and Methods:** The upper abdomen MR images of patients 18 years of age and older who were examined between December 2014 and December 2017 were retrospectively analyzed. According to histopathology results, 41 tumours diagnosed as hepatocellular carcinoma were divided into 3 groups as poorly-, moderately- and well-differentiated. Demographic characteristics, MRI findings and ADC measurements of the cases were recorded for each differentiation group.

**Results:** In poorly-differentiated [(n: 14 (34%)), moderately-differentiated [n: 15 (37%)] and well-differentiated [(n:12 (29%))] HCCs, minimum, mean and maximum ADC values were respectively calculated as 0.59 (0.47-0.64); 0.75 (0.72-0.86); 1.00 (0.88-1.24) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s for poor groups; 0.67 (0.56-0.79); 0.97 (0.75-1.00); 1.17 (1.05-1.31) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s for moderate groups; 0.96 (0.82-0.97); 1.12 (1.01-1.24); 1.40 (1.29-1.62) × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s for well-differentiated groups. A statistically significant difference was found between poor-moderate, poor-well, moderate-well groups for minimum ADC, between moderate-well, poor-well groups for mean ADC, and only poor-moderate groups for maximum ADC (p<0.001). It has been observed that single, well-circumscribed and smooth-edged HCCs may be useful in predicting that they are well-differentiated. For other contrast MRI findings, a substantial overlap was found between differentiation groups.

**Conclusion:** The minimum ADC, in particular, seems to be successful in estimating the degree of differentiation of HCC. ADC can take its place in routine practice in the future as a biomarker which is easily accessible, inexpensive, non-invasive and easy to interpret with quantitative data.

**Keywords:** Hepatocellular Carcinoma; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Weighted Imaging (DWI); Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

<sup>1</sup>Yozgat Şehir Hastanesi  
Radyoloji Birimi  
Yozgat/Türkiye

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı  
Aydın/Türkiye

Ahmet TANYERİ, Uzm. Dr.  
(0000-0002-1097-1172)  
Mehmet Burak ÇILDAĞ, Doç. Dr.  
(0000-0003-2371-3540)  
Ömer Faruk Kutsi KÖSEOĞLU, Prof. Dr.  
(0000-0001-7615-4266)

### İletişim:

Uzm. Dr. Ahmet TANYERİ  
Yozgat Şehir Hastanesi  
Radyoloji Birimi  
Yozgat/Türkiye  
**Telefon:** +90 354 219 00 10  
**e-mail:** dr.a.tanyeri@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.05.2020  
Kabul tarihi/Accepted: 19.08.2020  
DOI: 10.16919/bozoktip.733841

Bozok Tıp Derg 2020;10(3):27-35  
Bozok Med J 2020; 10(3):27-35

## Giriş

Karaciğer zengin vasküler yapısı ve karmaşık histopatolojik zemini ile çok çeşitli lezyonların görülebildiği batın içerisindeki en büyük organdır. Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık görülen primer malign neoplazmidir; tüm dünyada tümörlere bağlı üçüncü en sık ölüm nedenidir (1). Cerrahi rezeksiyon gelişen tekniklerle birlikte en etkili tedavilerden biridir ancak buna rağmen 5 yıllık takipte %70 civarı rekürrens görülür (2,3). HSK diferansiyasyon derecesi, ameliyat sonrası erken nüksü etkileyen en önemli faktördür. Kötü diferansiye HSK, cerrahi rezeksiyon sonrası iyi ve orta derecede diferansiye HSK'ya göre daha yüksek nüks oranına ve daha kötü prognoza sahiptir (4-6). Kötü diferansiye HSK'lar için daha geniş rezeksiyon ve daha sık takip gerektiği belirtilmiştir (7). Ayrıca 3 cm'den büyük kötü diferansiye HSK'larda karaciğer transplantasyonu yapılmaması gerektiği bildirilmiştir (4). Bu nedenle, HSK'nın diferansiyasyon derecesinin ameliyat öncesinde bilinmesi daha iyi tedavi planlaması için çok önemlidir; bununla birlikte, biyopsi işlemi invaziv olduğu ve prosedürle ilişkili komplikasyonlara yol açabileceği için rutin olarak uygulanmaz. İnvaziv olmayan prosedürler kullanılarak HSK'nın diferansiyasyon derecesinin preoperatif değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğidir; apparent diffusion coefficient (ADC), DAG'den elde edilen doku su difüzyon özelliklerinin kantitatif değerlendirilmesini sağlar. DAG, dokuların ekstrasellüler/ekstravasküler bölmesi içindeki su moleküllerinin hareketindeki bölgesel farklılıkları kullanır. Yüksek oranda hücreli dokularda (örneğin lenfoma, karsinoma ve apse) hücre dışı alanın kompakt yapısı, su moleküllerinin hareketinde artan engele neden olmakta ve bu tür dokularda ortaya çıkan su difüzyonunun "kısıtlı" olduğu söylenmektedir. Tersine, difüzyonun "serbest" olduğu söylenen nekrotik veya sıvı dolu (örneğin kistler) dokularda, su moleküllerinin sınırsız hareketi vardır. Bu nedenle, farklı dokulardaki difüzyon özellikleri, doku hücreliliği ve hücreli membranların bütünlüğü hakkında bilgi sağlar (8,9). Dolayısıyla DAG, dinamik kontrastlı MRG'nin sağladığı morfolojik ve hemodinamik bilgilerin ötesinde doku

bileşenlerini tasvir eder. DAG/ADC başta inme, benign-malign lezyon ayrımı, tedavi yanıtı ve takibinde olmak üzere çok çeşitli alanlarda uzun zamandır kalitatif olarak değerlendirilen bir sekans olarak rutin kullanımda yerini almıştır. Son yıllarda artan teknoloji ile gelişen yazılım programları ADC'nin kantitatif analizine olanak sağlamıştır. Buna rağmen çeşitli sebeplerle ADC verilerinin standardize edilememesi rutin kullanımda istenilen düzeye ulaşmasına engel olmakta, değerini kısmen gölgelemektedir. Tümör diferansiyasyon derecesinin preoperatif öngörüsünde ADC değerinin potansiyel faydasını belirlemek ve uluslararası standardizasyonunu sağlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlandı (evrak tarihi ve sayısı: 24/11/2017-E.65890). Aralık 2014–Aralık 2017 yılları arasında 18 yaş ve üzerinde olan toplam 2212 hastanın intravenöz kontrastlı üst abdomen MRG tetkiki geriye dönük incelendi. MRG raporunda karaciğerde fokal lezyondan bahsedilen 948 hastanın tetkiki ayrıldı. Ayrılan tetkiklerin görüntüleri incelenerek çeşitli nedenlerle optimal tanılabilir kalitede olmayan, ADC haritasında lokalize edilemeyen ve/veya 10 mm'den küçük lezyonu olan 254 tetkik çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 694 tetkikteki lezyonlar MRG raporunda belirtilen ön tanılarına göre gruplandırıldı. HSK ön tanısı belirtilen toplam 75 kitlede histopatolojik confirmasyon (kesici iğne biyopsisi ve/veya cerrahi spesmen) şartı arandı. Doku tanısı olmayan veya doku tanısı olsa dahi diferansiyasyon derecesi belirtilmeyen/belirtilemeyen 34 lezyon çalışma dışı bırakılarak toplam 41 HSK çalışmaya dâhil edildi. Her tetkikte yalnızca bir lezyon değerlendirildi; birden fazla lezyon olması durumunda en büyük ve/veya en tanılabilir (artefakt içermeyen) olan lezyon seçildi. Hepatosellüler karsinom tanısı almış 41 tümör histopatoloji sonucuna göre kötü, orta ve iyi diferansiye olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Oluşan her grup için olguların demografik özellikleri, kitle MRG bulguları ve ADC ölçümleri kaydedildi.

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Tüm görüntüler 1,5 Tesla MR cihazı (Philips Achieva, Philips Medical Systems Nederland B.V.) ile 32 kanallı

vücut sarmalı kullanılarak elde edilmişti. Üst abdomen MRG çekim protokolünde kontrast madde öncesi solunum tetiklemeli aksiyal T1W-FFE-IP [T1 weighted-fast field echo-in phase: repetition time/echo time (TR/TE), 10/4.6; flip angle (FA), 15°; matrix size (MS), 252x151; section thickness (ST), 7 mm], aksiyal T1W-FFE-OP (T1 weighted-fast field echo-out phase: TR/TE, 11/6.9; FA, 15°; MS, 252x151; ST, 7 mm), aksiyal T2W-TSE-HR (T2 weighted-turbo spin echo-high resolution: TR/TE, 484/80; FA, 90°; MS, 252x173; ST, 7 mm), aksiyal T2W-SPAIR (T2 weighted-spectral attenuated inversion recovery: TR/TE, 424/80; FA, 90°; MS, 236x165; ST, 7 mm), aksiyal BTFE (balanced turbo field-echo sequence: TR/TE, 3.4/16; FA, 10°; MS, 288x226; ST, 7 mm) sekansları kesit aralığı 1-2 mm ve FOV (field of view) 30-38 cm arasında olacak şekilde mevcuttu.

Dinamik kontrastlı MRG'de, arteriyel faz (20-35. sn), portal faz (60. sn), 3. dk geç faz ve 10. dk hepatobiliyer faz görüntüleri içeren THRIVE (T1-weighted high-resolution isotropic volume examination: TR/TE, 4.2/1.98; FA, 10°; MS, 188x148; ST, 2 mm; FOV, 30-38 cm) sekanslar mevcuttu. İntravenöz opak madde olarak gadolinyum içeren hepatosit spesifik olan veya olmayan şelatlar otomatik enjektör (Medrad, Inc., A.B.D.) kullanılarak 0,15 ml/kg olacak miktarda 3 ml/sn hızla verilip ardından 25 cc salin infüzyonu uygulanmıştı.

#### **Difüzyon ağırlıklı görüntüleme**

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme aksiyal planda, single-shot eko-planar sekansta (SS-EPI), her 3 yönde (x, y, z), 3 farklı b değerinde (b=0, b=600, b=1000 mm<sup>2</sup>/s) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak elde olunmuştu. Sekansın görüntü kümesindeki ilk seriyi eko-planar spin eko T2 ağırlıklı görüntüler (b=0), sonraki 3 seriyi ilk seriye x, y ve z yönlerinde her biri için ayrı ayrı difüzyon duyarlı gradientler uygulanan görüntü verileri ve bu 3 yöndeki difüzyon verilerinden hesaplanarak elde edilen izotropik görüntüler oluşturmaktaydı. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran "trace" imaj (üç difüzyon gradient yönünde elde edilen imajların ortalama imajları) görüntülerden ibaretti. Elde edilen görüntüler ayrı bir yazılım programına (Myrian, Imoios, Montpellier, Fransa) aktarıldı. Görüntü işleme yazılımı

ile ADC mm<sup>2</sup>/s = 1/b1 x ln [IS (b0) / IS (b1)] eşitliğindeki algoritmaya göre ikili b değerlerinde (b=0, b=600 ve b=1000) otomatize olarak her bir "trace" imaj kesitine ait ADC değerleri hesaplandı ve ADC haritaları oluşturuldu. ADC ölçümü ise b=0 ve b=1000 değerlerine göre oluşturulan haritadan yapıldı.

#### **Görüntü Analizi**

Tüm MR görüntüleri iki radyolog tarafından birlikte değerlendirildi. Her tetkikte öncelikle konvansiyonel MRG bulguları incelenip ardından seçilen lezyon için ADC değerleri ve kontrastlanma kinetiği bulundu. Her tetkik için mevcut lezyon sayısı üç gruba ayrıldı: tek, iki-beş, beşten fazla-multipl. Ardından seçilen lezyonun yeri (segment), boyutu (aksiyal planda en uzun transvers çap), kenarı [düzgün (veya makrolobüle), düzensiz (mikrolobüle veya spiküle)], sınırı (belirli, belirsiz) ve T1, T2 sinyali [hipointens-hiperintens (pür veya heterojen), izointens] kaydedildi. Lisanslı görüntü analiz yazılım programı aracılığıyla seçilen kitlenin kontrast madde ile boyanma paterni [tip 1 patern: giderek artan boyanma, tip 2 patern (plato): erken fazda hızla boyanan geç fazda boyanmanın sebat ettiği, tip 3 patern (wash-out): erken fazda hızla boyanan geç fazda kontrast maddeyi bırakan] ve histogram analizi ile elde edilen minimum, maksimum ve ortalama ADC değerleri bulundu. ADC aksiyal planda tek kesitten manuel ROI (region of interest) çizilerek otomatik olarak hesaplandı. Ölçüm, öncesinde konvansiyonel sekanslar incelenerek lezyonlar için perifer sınırlarından ve varsa kistik/nekrotik komponentinden uzaklaşarak, en yoğun kontrastlanan ve olabildiğince en geniş plandan yapıldı.

#### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MedCalc (versiyon 18; Ostend, Belgium) kullanılarak yapıldı. Verilerin normalize dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak araştırıldı. ADC değerlerinde normal dağılıma uyan-uymayan tüm değerler için "ortanca (25-75. persentil)" şeklinde gösterim tercih edildi. Yaş ve boyut verileri için ise dağılımına bakmaksızın grubu daha iyi tanımlayabilmek adına "ortalama (±standart sapma/minimum-maksimum)" şeklinde gösterim tercih edildi. Çoklu grup karşılaştırmalarında parametrik varsayımları yerine getiren veriler için One-Way ANOVA testi, parametrik varsayımları yerine

getirmeyen veriler için ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan veriler için post-hoc testler kullanıldı ve farkın hangi gruptan kaynaklandığı belirlendi. ROC (receiver operating characteristic) analiz testi minimum ADC için uygulandı; HSK diferansiyasyon gruplarını ayırmada belirlenen optimal eşik değer için

duyarlılık ve özgüllük saptandı. Sonuçlarda  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hepatosellüler karsinomu olan 41 olgu histopatoloji sonucunda belirtilen diferansiyasyon derecesine göre 3 gruba (kötü, orta, iyi diferansiye) ayrıldı.

**Tablo 1.** Hepatosellüler Karsinomun Diferansiyasyon Derece Gruplarında Demografik özellikler, MRG Bulguları ve ADC Değerleri

HSK / Diferansiyasyon		KÖTÜ	ORTA	İYİ	Toplam& Ortalama	
Olgu Sayısı		14 (%34)	15 (%37)	12 (%29)	41	
Yaş <sup>a</sup>		67 (±7/58-84)	64 (±10/38-79)	68 (±10/58-90)	66 (±9/38-90)	
Cinsiyet (E/K)		13/1	11/4	7/5	31/10	
Lezyon Sayısı	Tek	4 (%29)	7 (%46)	8 (%67)	19 (%46)	
	İki-Beş	1 (%7)	4 (%27)	3 (%25)	8 (%20)	
	>Beş-Multipl	9 (%64)	4 (%27)	1 (%8)	14 (%34)	
Seçilen Lezyon	Boyut (mm) <sup>b</sup>		103 (±52/30-195)	48 (±33/16-141)	57 (±26/27-102)	70 (±46/16-195)
	Segment		6 (%50)	6 (%55)	6 (%41)	6 (%46)
	Kenar	Düzensiz	2 (%14)	4 (%26)	8 (%67)	14 (%34)
		Düzensiz	12 (%86)	11 (%74)	4 (%33)	27 (%66)
	Sınır	Belirli	10 (%71)	12 (%80)	12 (%100)	34 (%83)
		Belirsiz	4 (%29)	3 (%20)	--	7 (%17)
T1-AG	Hipointens		12 (%86)	12 (%80)	8 (%67)	32 (%77)
	Hiperintens		2 (%14)	3 (%20)	4 (%33)	9 (%23)
	İzointens		--	--	--	--
T2-AG	Hipointens		--	--	--	--
	Hiperintens		11 (%77)	12 (%80)	9 (%75)	32 (%77)
	İzointens		3 (%21)	3 (%20)	3 (%25)	9 (%23)
Boyanma Paterni	Tip 1		5 (%36)	2 (%13)	1 (%8)	8 (%19)
	Tip 2		4 (%28)	12 (%80)	6 (%50)	22 (%54)
	Tip 3		5 (%36)	1 (%7)	5 (%42)	11 (%27)
ADC <sup>c</sup>	Minimum		0,59 (0,47-0,64)	0,67 (0,56-0,79)	0,96 (0,82-0,97)	0,70 (0,56-0,84)
	Maksimum		1,00 (0,88-1,24)	1,17 (1,05-1,31)	1,40 (1,29-1,62)	1,20 (1,00-1,39)
	Ortalama		0,75 (0,72-0,86)	0,97 (0,75-1,00)	1,12 (1,01-1,24)	0,91 (0,75-1,10)

a, b) Yaş ve boyut ortalaması (±standart sapma/minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

c) ADC değerleri ortanca (25-75.persentil) şeklinde sunulmuştur.

**Tablo 2.** Hepatosellüler Karsinomun Diferansiyasyon Derece Grupları Arası ADC Değerlerinin Karşılaştırılması

ADC	(K) Kötü diferansiye	(O) Orta diferansiye	(İ) İyi diferansiye	p
Minimum	0,59 (0,47-0,64)	0,67 (0,56-0,79)	0,96 (0,82-0,97)	<0,001 <sup>K-O, K-i, O-i</sup>
Maksimum	1,00 (0,88-1,24)	1,17 (1,05-1,31)	1,40 (1,29-1,62)	0,003 <sup>K-O</sup>
Ortalama	0,75 (0,72-0,86)	0,97 (0,75-1)	1,12 (1,01-1,24)	<0,001 <sup>O-i, K-i</sup>

Çoklu grup arasındaki istatistiksel farklılığı araştırmak için One- Way ANOVA testi kullanılmıştır. Minimum ADC için kötü ve orta, kötü ve iyi, orta ve iyi diferansiye HSK'lar arasında fark saptanmıştır. Maksimum ADC için kötü ve orta diferansiye HSK'lar arasında fark saptanmıştır. Ortalama ADC için orta ve iyi, kötü ve iyi diferansiye HSK'lar arasında fark saptanmıştır.

Kötü diferansiye olan 14 HSK (yaş: 67±7/58-84, cinsiyet: 13 erkek/1 kadın) olgusunun 4'ünde (%29) tek, 1'inde (%7) iki ile beş adet arası, 9'unda (%64) ise beşten çok-multipl kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 103 (±52/30-195) mm, en sık bulunduğu alan 6. segmentti (%50). Lezyonların %86'sı düzensiz kenarlı, %71'inin sınırları belirli, T1-AG (-ağırlıklı görüntüleme)'de çoğunlukla hipointens (%86) ve T2-AG'de ise hiperintensti (%77). Dinamik kontrastlı serilerde kötü diferansiye HSK'ların %36'sında tip 1 patern, %36'sında tip 3 patern, %28'inde tip 2 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,59 (0,47-0,64)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, maksimum ADC: 1,00 (0,88-1,24)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, ortalama ADC: 0,75 (0,72-0,86)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak hesaplandı (Tablo 1).

Orta diferansiye olan 15 HSK (yaş: 64±10/38-79, cinsiyet: 11 erkek/4 kadın) olgusunun 7'sinde (%46) tek, 4'ünde (%27) iki ile beş adet arası, diğer 4'ünde (%27) ise beşten çok-multipl kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 48 (±33/16-141) mm, en sık bulunduğu alan 6. segmentti (%55). Lezyonların %74'ü düzensiz kenarlı, %80'inin sınırları belirli, T1-AG'de çoğunlukla hipointens (%80) ve T2-AG'de ise hiperintensti (%80). Dinamik kontrastlı serilerde orta diferansiye HSK'ların %80'inde tip 2 patern, %13'ünde tip 1 patern, %7'sinde tip 3 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,67 (0,56-0,79)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, maksimum ADC: 1,17 (1,05-1,31)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, ortalama ADC: 0,97 (0,75-1,00)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak hesaplandı (Tablo 1).

İyi diferansiye olan 12 HSK (yaş: 68±10/58-90, cinsiyet: 7 erkek/5 kadın) olgunun 8'inde (%67) tek, 3'ünde (%25) iki ile beş adet arası, 1'inde (%8) ise beşten çok-multipl kitle mevcuttu. Seçilen lezyonların ortalama boyutu 57 (±26/27-102) mm, en sık bulunduğu alan 6. segmentti (%41). Lezyonların %67'si düzenli kenarlı,

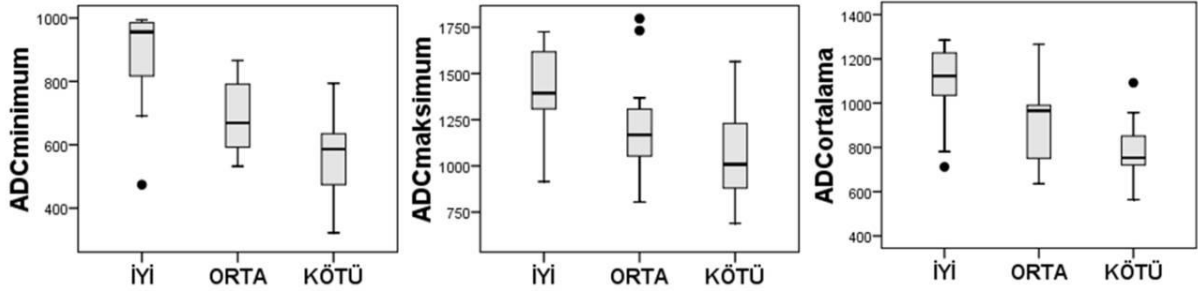
tamamının sınırları belirli, T1-AG'de çoğunlukla hipointens (%67) ve T2-AG'de ise hiperintensti (%75). Dinamik kontrastlı serilerde iyi diferansiye HSK'ların %50'sinde tip 2 patern, %42'sinde tip 3 patern, %8'inde tip 1 paterne uyan boyanma tarzı mevcuttu. Minimum ADC: 0,96 (0,82-0,97)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, maksimum ADC: 1,40 (1,29-1,62)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, ortalama ADC: 1,12 (1,01-1,24)x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s olarak hesaplandı (Tablo 1).

Hepatosellüler karsinomların diferansiyasyon derecesine göre oluşturulmuş alt gruplar arası ADC değerlerinin karşılaştırılmasında; minimum ADC için kötü-orta, kötü-iyi, orta-iyi gruplar arasında, ortalama ADC için orta-iyi, kötü-iyi gruplar arasında ve maksimum ADC için yalnızca kötü-orta gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0,001), (Tablo 2). HSK derece gruplarında ADC değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafikleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Minimum ADC için kötü-orta; kötü-iyi; orta-iyi diferansiye HSK'ları ayırmada optimal eşik değer sırasıyla 0,59x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 0,66x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 0,79x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s alındığında, sırasıyla duyarlılık; özgüllük %67; %79 [AUC (area under curve): 0,78; %95 CI (confidence interval):0,61-0,95], %67; %86 (AUC: 0,82; %95 CI:0,65-0,99), %66; % 87 (AUC: 0,69; %95 CI:0,46-0,93) olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinomun diferansiyasyon derecesinin ameliyat öncesi tahmini cerrahi planlamada, optimal bir terapötik yöntemin seçilmesinde ve prognozun öngörülmesinde yol göstericidir. MRG, HSK'yı tanımlamada diğer görüntüleme modalitelerine göre üstündür ancak konvansiyonel ve kontrastlı sekanslardan elde edilen tüm veriler birleştirilse dahi tümör derecesini tahmin etmede yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda sadece düzgün kenarlı, iyi sınırlı ve sayıca

Şekil 1. HSK derece gruplarında ADC değerlerinin dağılımı gösteren kutu grafikleri



tek olan HSK'ların iyi diferansiye olması yönündeki tahminde yardımcı olduğu görülmüştür. Bunun harici T1-T2 sinyal özellikleri ve kontrast madde ile boyanma paterni başta olmak üzere, lezyon sayısı, lezyonun yeri, boyutu, olgu demografik özellikleri açısından HSK derece grupları arasında örtüşme olduğu saptanmıştır. Literatürde HSK derecesi ile bahsi geçen bu morfolojik özellikleri ilişkilendiren ortak bir kanaat bulunmamaktadır. Buna karşın rutin abdomen MRG protokolünde yer alan DAG'den elde edilen ADC'yi tanıda, tümör tedavi cevabında, tümör derecesinin tahmininde ve preoperatif HSK invazyonunu öngörmeye değerli bir görüntüleme biyo-belirteci olarak kabul eden çalışmalar yapılmıştır (10-13).

Malign bir tümörün histopatolojik derecesi hem hücresel hem de yapısal atipiler tarafından belirlenir. Esas olarak nükleus/sitoplazma oranı ile temsil edilen hücresel atipi, mevcut DAG sekansına tam olarak yansımamaktadır; DAG hücre içinden ziyade hücre dışı su moleküllerinin Brownian hareketini açıklar. Bu sebeple tümör hücre atipisi ve hücre sayısındaki artış dolaylı olarak hücre dışı su hareketlerini kısıtlamakta, bu kısıtlanma ile oluşan sinyal değişimi ADC haritası sayesinde kantitatif veriye dönüştürülebilmektedir. Bu verileri kullanarak HSK'nın diferansiyasyon derecelerini saptama girişimleri olmuştur. Okamura S ve ark.'nın HSK'larda kötü diferansiyasyonun ve mikrovasküler invazyonun hepatektomi sonrası nüksüz sağ kalımı kısalttığını öne sürerek yaptığı bir çalışmada, kontrastlı MRG ve DAG'nin operasyon öncesi bu faktörleri tahmin edip edemeyeceğini araştırmışlardır. Ortalama ADC değerlerinin [75 iyi diferansiye HSK: 1,328 (aralık: 0,985–2,25)×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 52 orta diferansiye HSK: 1,218 (aralık: 0,665–2,97)×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 15 kötü diferansiye

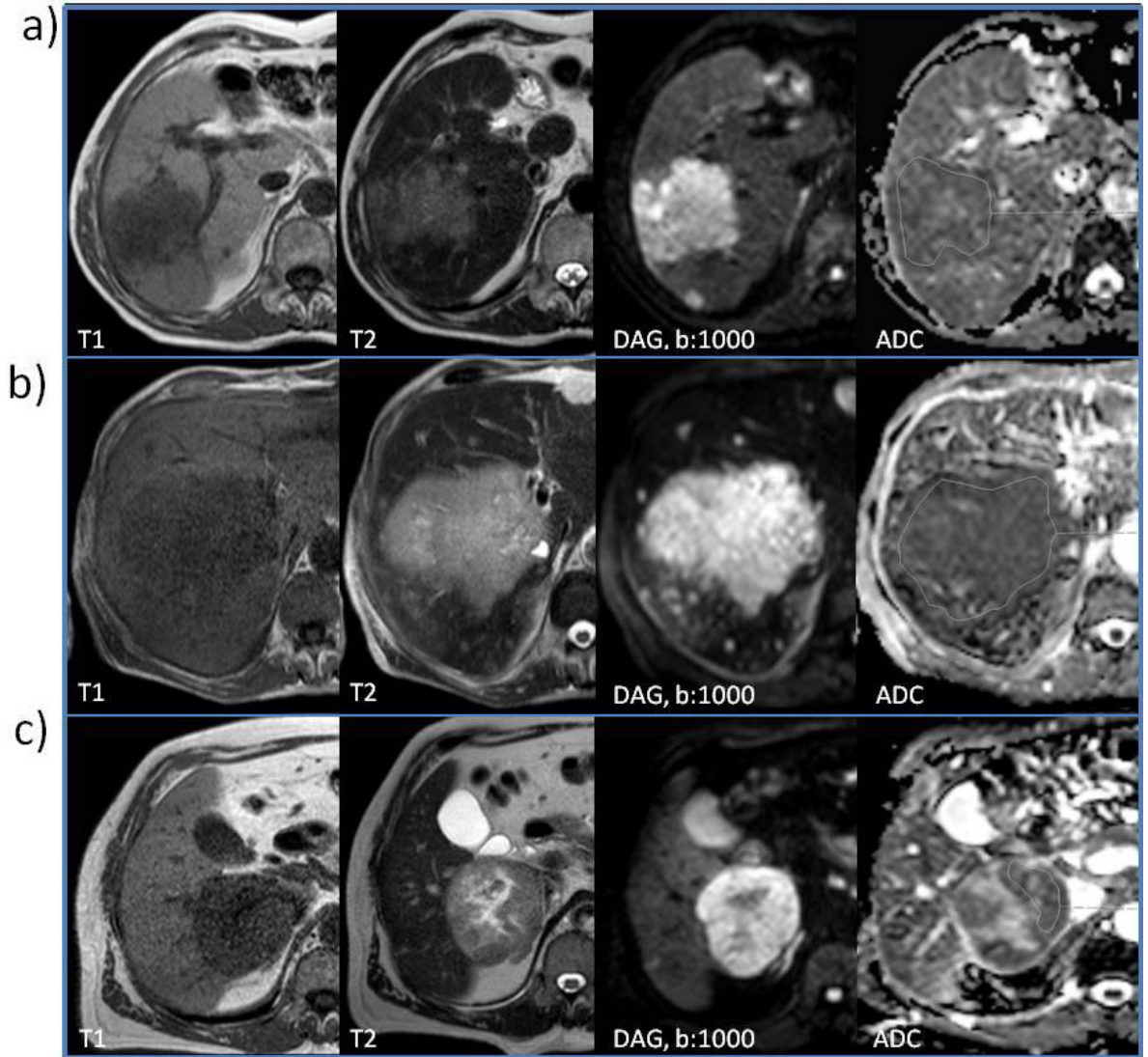
HSK: 0,995 (aralık: 0,815–1,485)×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s] kötü diferansiye HSK'larda orta ve iyi olanlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. 1,175×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ortalama ADC eşik değeri, kötü diferansiye olanları diğerlerinden ayırmada başarılı bulunmuştur (sırasıyla duyarlılık; özgüllük, %75,8; %77,5). Kötü diferansiyasyon ve mikrovasküler invazyonun sadece ADC değeri ile ilişkili olduğu, kontrastlanma paterni ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (14). Tang Y ve ark. (10 iyi diferansiye: 1,32×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 11 iyi-orta diferansiye: 1,24×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 51 orta diferansiye: 1,13×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 20 orta-kötü diferansiye: 1,11×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s; 13 kötü diferansiye: 0,92×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) kötü diferansiye HSK'larda diğerlerinden anlamlı derecede daha düşük ADC değeri olduğunu bildirmişlerdir. İyi diferansiye HSK'larda ise orta ve orta-kötü diferansiye olanlara göre ADC değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmalarında ADC'nin tümör derecesi ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkiyi göstermede non-invaziv bir yöntem olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir (15). Jiang T ve ark. yaptıkları çalışmada (39 iyi diferansiye: 1,67×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, 186 orta diferansiye: 1,31×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, 29 kötü diferansiye: 1,08×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) iyi-orta-kötü diferansiye gruplar arasında ortalama ADC değeri için istatistiksel farklılık saptamışlardır (p<0,001). Çalışmalarında kötü ile orta-iyi diferansiye HSK'ları ayırmak için ortalama ADC optimal eşik değeri 1,24×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s alındığında %73 özgüllük, %97 duyarlılık bulunmuştur. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin preoperatif HSK diferansiyasyonunu tahmin etmede non-invaziv bir yöntem olarak faydalı olabileceğini belirtmiştir (16). Nasu K ve ark. yaptığı çalışmada (25 iyi diferansiye: 1,45×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, 61 orta diferansiye: 1,46×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, 39 kötü diferansiye

$1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ); ADC ile HSK diferansiyasyon derecesi arasında ilişki olmadığını, derece yükseldikçe ADC değerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu ve preoperatif patolojik derece tahmininde kullanımının uygun olmadığını belirtmiştir (17).

Yapılan çalışmalarda, ADC ve HSK dereceleri arasındaki

ilişkiyi göstermede farklı başarı oranları, farklı ADC değerleri ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bunun birkaç sebebi olabilir; seçilen lezyonun yeri, boyutu, ADC ölçüm metodu, seçilen b değeri, cihaz teknik parametreleri vb. Ayrıca bahsi geçen bu çalışmalarda kullanılan ortalama ADC değeridir. Çalışmamızda

**Şekil 2.** Karaciğer sağ lob yerleşimli HSK tanılı kitlelerde T1,T2, DAG, ADC sekansları ve ADC ölçüm metodu gösterilmiştir.



a) Kötü diferansiyasyon HSK: Minimum; ortalama; maksimum ADC sırasıyla  $0,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $0,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

b) Orta diferansiyasyon HSK: Minimum; ortalama; maksimum ADC sırasıyla  $0,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

c) İyi diferansiyasyon HSK: Minimum; ortalama; maksimum ADC sırasıyla  $0,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $1,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Çalışmamızda ortalama ADC'ye ek olarak yazılım programı aracılığıyla oluşturulan histogram analiz tablosu ile minimum ve maksimum ADC değerlerine bakılmıştır. Minimum ADC heterojen yapıdaki tümörlerde hücreliliğin en yoğun olduğu, en proliferatif alanı temsil eder (18). Bunun karşıtı olan maksimum ADC ise hücreliliğin en az olduğu, ekstrasellüler sıvı yoğunluğunun en yüksek olduğu alanı gösterir. Meme ve beyin tümörlerinde minimum ADC'nin benign-malign ayırımı ve tümör derecelendirmesinde etkili bir parametre olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19-21). Ortalama ADC dışında minimum ADC'yi de kullanan literatürde tek bir çalışmaya rastladık; Xubin Li ve ark. yaptıkları çalışmada minimum ve ortalama ADC'nin iyi-kötü, orta-kötü diferansiyasyon HSK'ları ayırmada başarılı olduğunu, iyi-orta diferansiyasyon HSK ayırımında ise başarısız olduğunu belirtmiştir. Minimum ADC için eşik değeri  $0,90 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s alındığında %78,26 duyarlılık, %61,47 özgüllük ile kötü diferansiyasyon olan ve olmayanlar arasında ayırım olduğu bulunmuştur (22). Çalışmamızda ise minimum ADC'nin orta-iyi, orta-kötü ve iyi-kötü diferansiyasyon HSK'ları ayırmada başarılı olduğunu saptadık. Buna karşın ortalama ADC orta-iyi ve iyi-kötü diferansiyasyon olanları, maksimum ADC ise yalnızca orta-kötü diferansiyasyon olanları ayırmada başarılı olabilmıştır. Çalışmamızda ADC ölçümü için güncel bilgiler ışığında, kurumumuzdaki bilgi ve tecrübelerimize dayanarak en akla yatkın metod kullanılmıştır. Ölçüm yapılırken her ne kadar kistik/nekrotik komponentten uzak durulsa da bazen bu mümkün olmayabilir. Lezyon küçüldükçe bu komponentin fark edilebilmesi zorlaşır (Şekil 2). Solid alanlar içerisine dağılan fokal nekrotik alanların ölçüm esnasında uzaklaştırılması teknik açıdan zor hatta imkânsız olabilir. Ayrıca standardizasyonu sağlanmaya çalışılan ADC ölçümünün bu yönü kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Minimum ADC'nin bu yönüyle de faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Karma yapı içerisindeki hücreliliğin en yoğun olduğu alanı temsil etmesi hem ayırım için hem ölçüm standardizasyonu için faydalı görünmektedir.

Bu çalışmada birkaç sınırlılık vardı. Birincisi kullanılan b değeri sorguya açık olabilir. Bu konu üzerinde literatürde ortak bir kanaat bulunmamaktadır. Bununla birlikte çoğunluğun fikir birliği sağladığı gibi perfüzyon etkisinden uzaklaşmak adına yüksek

b değeri kullanılmıştır. İkincisi kantitatif ölçümlerin tekrarlanabilirliği sorguya açık olabilir. Çalışmamızdaki ölçümler abdomen radyolojisi alanında yaklaşık 20 yıl deneyimi olan radyoloji uzmanı ile birlikte yapılmıştır. Son olarak DAG, çoğunlukla sekansın EPI tabanlı doğasına atfedilebilen çeşitli sınırlamalara sahiptir. SS-EPI, düşük uzaysal çözünürlük ve zayıf SNR (signal-noise ratio) ile sınırlı görüntü kalitesi sağlar ve bulanıklaştırma, gölgelenme ve bozulma gibi çeşitli artefaktlara açıktır. Bu sebeple küçük lezyonları, çeşitli etkilerle oluşmuş ve ADC haritasına yansımış artefaktlı tetkikleri çalışma dışı bırakarak optimal veriler elde etmeye çalıştık.

## SONUÇ

Diferansiyasyon derecesi hastalığın seyrinde önemlidir. Doku tanısına gerek olmadan tümör derecesinin tahmin edilebilmesi klinik pratik uygulamaya katkı sağlayacaktır. Bu haliyle özellikle minimum ADC, HSK diferansiyasyonunu tahmin etmede yararlı görünmektedir.

## Tasdik ve Teşekkür

Bu makale "Karaciğer Kitlelerinin Tanı ve Takibinde Konvansiyonel MR Bulgularının Yanı Sıra Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Rolü" başlıklı uzmanlık tezinden üretilmiştir (Ahmet Tanyeri, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın/TR, 2018). Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;7(8):448-58.
2. Poon RT. Prevention of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a daunting challenge. *Hepatology* 2011; 54:757-9.
3. Park JH, Koh KC, Choi MS, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192:29-33.
4. Oishi K, Itamoto T, Amano H, Fukuda S, Ohdan H, Tashiro H, et al. Clinicopathologic features of poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 95:311-6.
5. Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, et al. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *J Surg Oncol* 2004; 85:36-41.



6. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, et al. The influence of histological differentiation grade on the outcome of liver resection for hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller in size. *World J Surg.* 2015; 39:1134-41.
7. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer.* 2002;95(9):1931-7.
8. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology.* 2010; 254: 47-66.
9. Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol.* 2003; 45(3):169-84.
10. Kokabi N, Camacho JC, Xing M, Qiu D, Kitajima H, Mittal PK, et al. Apparent diffusion coefficient quantification as an early imaging biomarker of response and predictor of survival following yttrium-90 radioembolization for unresectable infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Abdom Imaging.* 2014; 39:969-978.
11. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B. Serial diffusion weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol.* 2013; 82:577-582.
12. Xu P, Zeng M, Liu K, Shan Y, Xu C, Lin J. Microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma: is it predictable with preoperative diffusion-weighted imaging. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29:330-336.
13. Lim KS. Diffusion-weighted MRI of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Clin Radiol.* 2014; 69:1-10.
14. Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 945-952
15. Tang Y, Wang H, Ma L, Zhang X, Yu G, Li J, et al. Diffusionweighted imaging of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of correlation between apparent diffusion coefficients and histological grade. *Abdom Radiol (NY).* 2016; 41: 1539-1545.
16. Jiang T, Xu JH, Zou Y, Chen R, Peng LR, Zhou ZD, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of the correlation between qualitative and quantitative DWI and tumour grade. *Clin Radiol.* 2017 Jun;72(6):465-472.
17. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, Nakajima H, Mori K, Minami M, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193: 438-444
18. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kawai H, Naganawa S. Diffusion-weighted imaging of breast masses: comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198:717-22.
19. Kitis O, Altay H, Calli C, Yuntun N, Akalin T, Yurtseven T. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol.* 2005;55:393-400.
20. Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, Terbrugge K. Preoperative grading of presumptive lowgrade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29: 1872-7.
21. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, Fukuoka H, Toya R, Nishimura S, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a oneversus two-parameter pilot method. *Radiology.* 2009;251(3):838-45.
22. Li X, Zhang K, Shi Y, Wang F, Meng X. Correlations Between the Minimum and Mean Apparent Diffusion Coefficient Values of Hepatocellular Carcinoma and Tumor Grade. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(6):1442-1447.