

Karaciğer Hastalıklarının Tanısında İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri

Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in the Diagnosis of Liver Diseases

• Tuğba ÇAVIŞ, • Kemal Niyazi ARDA

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara

Özet • Karaciğer hastalıkları morbidite ve mortalite oranları yüksek, önemli bir sağlık sorunudur. Doğru değerlendirme, erken ve kesin tanı, tedavi yaklaşımını belirlemek için elzemdir. Görüntüleme yöntemleri tanı için en önemli araçlardan birisidir, bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin doğru ve yerinde kullanılması büyük önem taşır. Karaciğer hastalıklarının teşhisinde sıklıkla başvurulan manyetik rezonans görüntüleme, hem patolojik hem de fizyolojik unsurlara dair ayrıntılı bilgiler sunması sayesinde kıymetli bir yöntem olarak kabul görmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme alanında son yıllarda kaydedilen ilerlemeler, bir dizi yenilikçi tekniği beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, voksel içi tutarsız hareket, manyetik rezonans elastografi, kimyasal değişime bağlı satürasyon transferi, manyetik rezonans spektroskopisi, hiperpolarize manyetik rezonans görüntüleme, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ve radyomik uygulamalar öne çıkmaktadır. Bu derleme ile ileri manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri hakkındaki ilerleme ve yenilikleri tartışmak, mevcut araştırma bulgularını özetleyerek karaciğer hastalıklarında manyetik rezonans görüntülemenin kullanımını, yerini optimize etmek ve böylece prognozu iyileştirmek için ayrıntılı bir referans sunmak amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, karaciğer, karaciğer hastalıkları, karaciğer fibrozisi, karaciğer yağlanması, hepatoselüler karsinom

Abstract • Liver diseases are an important health problem with high morbidity and mortality rates. Correct evaluation, early and definitive diagnosis are essential for determining the treatment approach. Imaging methods are one of the most important tools for diagnosis, therefore, the correct and appropriate use of imaging methods is of great importance. Magnetic resonance imaging, which is frequently used in the diagnosis of liver diseases, is accepted as a valuable method due to the detailed information it provides regarding both pathological and physiological elements. Recent advances in the field of magnetic resonance imaging have brought with them a number of innovative techniques. Among these, diffusion-weighted imaging, intravoxel incoherent motion, magnetic resonance elastography, chemical exchange dependent saturation transfer, magnetic resonance spectroscopy, hyperpolarized magnetic resonance imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and radiomics applications stand out. This review aims to discuss the progress and innovations in advanced magnetic resonance imaging methods, summarize current research findings, and provide a detailed reference to optimize the use and location of magnetic resonance imaging in liver diseases and thus improve prognosis.

Key words: Magnetic resonance imaging, liver, liver diseases, liver fibrosis, fatty liver, hepatocellular carcinoma

GİRİŞ

Karaciğer hastalıkları morbidite ve mortalite oranları yüksek, önemli bir sağlık sorunudur (1). Doğru değerlendirme, erken ve kesin tanı, tedavi yaklaşımını belirlemek için elzemdir. Görüntüleme yöntemleri tanı için en önemli araçlardan birisidir, bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin doğru ve yerinde kullanılması büyük önem taşır.

Kronik karaciğer hastalıkları, hepatosellüler karsinom (HSK) için risk artıran bir durumdur (2). Güncel veriler, HSK olgularının büyük çoğunluğunun (%80-90) altta yatan siroz varlığında geliştiğini ortaya koymaktadır (3). Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, karaciğer kanseri en yaygın görülen altıncı malignite iken, aynı zamanda kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Ayrıca HSK, karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (4). Erken evre HSK'nın tedavisi cerrahidir (5). HSK, erken evrede belirgin semptom göstermez, bu nedenle erken evrede tanı alma şansı azalır; birçok hastaya uzak metastazların da görüldüğü ileri evrede tanı konulmaktadır (6). Geç tanı konulması prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalıklarının tanı ve takibi, HSK'nın erken teşhisinde çok önemlidir.

Karaciğer hastalıklarının teşhisinde sıklıkla başvuru alan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hem patolojik hem de fizyolojik unsurlara dair ayrıntılı bilgiler sunması sayesinde kıymetli bir yöntem olarak kabul görmektedir (7). Gelişmiş MRG yöntemlerinin kullanıma girmesi, karaciğerle ilgili hastalıkların saptanmasında bu görüntüleme tekniğinin önemini daha da artırmıştır. MRG alanında son yıllarda kaydedilen ilerlemeler, bir dizi yenilikçi tekniği beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), intravoxel incoherent motion (IVIM), manyetik rezonans elastografi (MRE), kimyasal değişime bağlı satürasyon transferi (CEST), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), hiperpolarize MRG (HP MRG), kontrastlı MRG (k-MRG) ve radyomik uygulamalar öne çıkmaktadır. Bu yöntemler sayesinde, karaciğer başta olmak üzere pek çok organ ve dokudaki patolojik süreçlerin daha ayrıntılı incelenmesi mümkün hâle gelmiştir.

Bu derleme ile ileri MRG yöntemleri hakkındaki ilerleme ve yenilikleri tartışmak, mevcut araştırma bulgularını özetleyerek karaciğer hastalıklarında MRG'nin kullanımını, yerini optimize etmek ve böylece prognozu iyileştirmek için ayrıntılı bir referans sunmak amaçlanmaktadır.

DIFFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME ve VOKSEL İÇİ TUTARSIZ HAREKET (Intravoxel Incoherent Motion)

Rastgele diffüzyonla hareket eden su moleküllerinin görüntülenmesi ile, dokunun mikroskobik yapısı araştırılır, dokuların işlevsel mimarisi ile ilgili bilgiler elde edilir (8). Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), serbest hareket edebilen su moleküllerinin, yer değiştirmelerinin araştırılması temeline dayanır (9). Ancak biyolojik dokularda moleküller yer değiştirmeler hücre membranları, lifler ya da makromoleküller gibi birçok engel tarafından kısıtlandığı için bu şekilde yani su içerisindeki serbest hareket tarzında değildir. Bu durum, görünür diffüzyon katsayısı (ADC) kavramını gündeme getirmiştir. Yani ADC kavramı, dokulardaki DAG tabanlı diffüzyon katsayısının suyun gerçek diffüzyon katsayısı olmadığını vurgular (10). Sonuç olarak ADC, su moleküllerinin doku elemanlarıyla etkileşimini yansıtır, patolojik ve fizyolojik durumlara karşı yüksek hassasiyet gösterir (11).

DAG, beyin tümörlerinden başlamak üzere diğer anatomik yapı ve organların malignitelerini tespit ve karakterize etmek, evrelemek, tedaviye yanıtını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Tümörlerde hücresel yoğunluğun artması, yüksek protein içeriği gibi nedenlerle su moleküllerinin serbest hareketleri azalır ve bunun sonucu olarak DAG sinyali artar, ADC değeri azalır (12). DAG klinik öykü ve diğer MRG sekansları ile birlikte kullanıldığında ayırıcı tanıyı daraltmaya oldukça yardımcıdır (11).

DAG, karaciğer lezyonları ve karaciğer fonksiyonunun durumu hakkında kontrast maddelere ihtiyaç duymaksızın bilgi veren invaziv olmayan kıymetli bir görüntüleme yöntemidir (11). Ayrıca DAG, tekrarlayan lezyonları erken tespit etmedeki başarısı sayesinde tümörlerin kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası takibinde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (13).

Her görüntü vokselinde, moleküller diffüzyonun yanı sıra dokuların kapiller yapılarıdaki kan mikrodolaşımı gibi farklı tipteki rastgele hareketler (psödodiffüzyon) DAG sinyalinin zayıflamasına neden olur (11). Psödodiffüzyon katsayısı (D^*), suyun diffüzyon katsayısından (D) daha yüksek olduğu için gerçek diffüzyon; ADC parametresine ek olarak bilgi veren intravoxel incoherent motion (IVIM) modelleri kullanılarak psödodiffüzyondan ayrılabilir (14,15). IVIM yöntemi, üç farklı

parametre içermektedir: D (saf diffüzyonu simgelemektedir), D* (taşıma ve perfüzyonla ilgili faktörleri yansıtmaktadır) ve f (mikrovasküler perfüzyonla ilişkili faktörleri göstermektedir). IVIM'den elde edilen D parametresinin tanısal açıdan etkinliğinin, ADC parametresine kıyasla belirgin biçimde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16).

IVIM ilk olarak 1980'lerde Le Bihan ve ark. tarafından önerilmiştir (10,17). IVIM, su moleküllerinin diffüzyonu ve mikrodolaşım perfüzyonu ile ilgili diffüzyon hakkında niceliksel bilgi vererek DAG'nin eksik yönlerini tamamlar. Bu modalite doku yapısının ve patolojik değişikliklerinin özelliklerini daha doğru bir şekilde yansıtır (18). Yamada ve ark. (19) tarafından IVIM teknolojisinin ilk kez karaciğerde uygulandığı 1999 yılından bu yana, karaciğer ile ilgili araştırmalar giderek artmış ve ilerleme kaydetmiştir.

IVIM, karaciğer fonksiyon değerlendirilmesinde, karaciğer lezyonlarının tanısında ve karakterizasyonunda büyük katkılar sağlamıştır (20,21). Kan akışı ve mikroperfüzyon ile ilgili bilgiler sunar (22). IVIM, histolojik dereceyi tahmin etme konusunda da kullanılma potansiyeli taşımaktadır; özellikle D değerinin, yüksek dereceli karaciğer kanserini düşük dereceli kanserden ayırt etmede başarılı bir tanısal performans sergilediği belirtilmiştir (23). DAG yönteminin etkinliğini artırmak amacıyla önerilen perfüzyon-diffüzyon oranı (PDR) ise IVIM kaynaklı sinyal azalmasının, diffüzyon nedeniyle oluşan sinyal azalmasına oranını ifade etmektedir. Solid benign ve malign karaciğer lezyonlarını ayırt etme doğruluğunu incelemek amacıyla IVIM parametreleri, ADC değeri ve PDR'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PDR'nin %79'luk daha yüksek bir doğruluk oranına sahip olduğu ve ayrıca yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sergilediği ortaya konmuştur (24).

DAG ve IVIM teknolojileri, karaciğer kanserinin teşhis ve tedavisinde büyük bir umut vaat ederken, PDR'nin sağladığı yeni bakış açısı da karaciğer kanserinin daha hassas değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, DAG, IVIM parametreleri ve ADC değerinin tekrarlanabilirliğini olumsuz etkileyebilen bulanıklık, gölgelenme ve bozulma gibi artefaktlara yatkınlık söz konusudur (25). Bu sorunun önüne geçmek için Simchick ve ark. tarafından, IVIM parametrelerinin ölçümünde daha iyi stabilite ve tekrarlanabilirlik sunan iki boyutlu (2D) b-M1-optimize edilmiş bir veri toplama tek-

niği öne sürülmüştür (26). Aynı araştırma grubu, başka bir çalışmalarında da söz konusu tekniğin, karaciğer hastalıklarına ilişkin IVIM kantitatif biyobelirteçlerinin belirlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (27).

MANYETİK REZONANS ELASTOGRAFİ

Manyetik rezonans elastografi (MRE), mekanik dalgalar aracılığıyla dokuların sertliğini nicel olarak değerlendirmeye olanak sağlayan dinamik bir elastikyet görüntüleme yöntemidir (28). MRE uygulamasında, 50-500 Hz aralığında frekanslara sahip kayma dalgaları harici bir sürücü yardımıyla dokuda oluşturulur. Bu dalgalar, özel bir MRG tekniği kullanılarak vücut içinde görüntülenir ve işlenen veriler sonucunda, dokunun sertliğini gösteren nicel haritalar elde edilir (29).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer fibrozisini teşhis etmek ve evrelemek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (30). Ancak invaziv olması, yüksek maliyet değerleri ve olası komplikasyonları kullanımını kısıtlar. Karaciğer biyopsisinin güvenilirliği, örnekleme değişkenliği ve özneliği nedeniyle tartışmaya açıktır (31). Ultrason elastografi hızlı, düşük maliyetli, kullanımı ve ulaşımı kolay bir görüntüleme yöntemidir ancak obeziteden ve kullanıcı deneyiminden etkilenir (32). Yapılan araştırmalara göre ultrason elastografinin güvenilirliğinin MRE'ye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (33-35). Serum biyobelirteçleri de karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için araştırılmıştır, ancak bunların özgüllüğünün olmaması, diğer dokulardaki enflamasyon sırasında da salınabilmeleri nedeniyle güvenilir bulunmamıştır (36).

MRE; obezite, asit, inflamasyon veya etiyoloji gibi faktörlerden etkilenmemesi nedeniyle karaciğer fibrozisinin teşhisi ve evrelemesinde daha üstün bir yöntem olarak kabul edilmektedir (37). Karaciğer fibrozisinin tüm evrelerinin, özellikle geç evre fibrozis ve sirozun tanısında MRE'nin doğruluğu ve güvenilirliği ise metaanaliz sonuçlarıyla teyit edilmiştir (35,38). Bununla birlikte, klinik uygulamalarda MRE'nin yaygın kullanımını kısıtlayan başlıca etkenler arasında uzun inceleme süresi ve yüksek maliyet yer almaktadır (7).

Son çalışmalar serum biyobelirteçleri ve MRE'nin birleştirilmesinin beklenmedik faydalar sağlayabileceğini öne sürüyor. Örneğin; aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, yaş ve trombosit sayısını içeren fibrozis-4 (FIB-4) indeksi, (karaciğer hasarını ve fibrozisi değerlendirmek için kullanılan

bir göstergedir), MRE ile birlikte kullanıldığında tanı değeri artmaktadır (39).

Tamaki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, geç evre fibrozisi tespit etmek için FIB-4 indeksi ve MRE'yi birleştiren iki adımlı bir stratejinin doğruluk oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmada da, MRE ve FIB-4 indeksinin bir arada kullanılmasının karaciğer dekompanasyonu mükemmel negatif öngörü değerine sahip olduğu ve bunun önemli klinik etkileri olduğu bildirilmiştir (41). Bu nedenle, iki adımlı strateji geniş popülasyonlar için bir tarama yöntemi olarak hizmet edebilir.

Üç boyutlu MRG (3D MRG) görüntüleri karaciğerin tüm hacminin 3 boyutlu bir şekilde analiz edilmesine olanak tanıyıp, her yönden bilgi toplayarak ve bunu işleyerek 2 boyutlu MRG'ye (2D MRG) oranla daha yüksek doğruluk oranında sahip bilgi verir (7). Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 2D MRG ve 3D MRG'nin tanılabilir performansı karşılaştırılmış ve her ikisinin de karaciğer fibrozisini tespit etme, evrelemede güçlü ve benzer performansa sahip olduğu bulunmuştur (42). Ancak bu çalışmada; 3D MRG'nin 2D MRG yönteminden önemli ölçüde daha iyi görüntü kalitesine ve karaciğer sertliğini (KS) ölçmede gözlemciler arası daha yüksek tutarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. Yapılan araştırmalar, HSK gelişme riskinin KS ile korele bir şekilde arttığını göstermektedir (43). Dolayısıyla MRE'nin HSK oluşumunu ve rekürrensini tahmin etmede yararlı olduğu ileri sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda portal hipertansiyon (PH) ile komplike olan kronik karaciğer hastalığının ekstrahepatik hemodinamik durumu ve dalak sertliğini (DS) değiştirdiği; MRE'nin DS ve PH tespitinde yüksek doğruluk oranları gösterdiği bulunmuştur (29).

CHEMICAL EXCHANGE SATURATION TRANSFER (Kimyasal Değişime Bağlı Satürasyon Transferi)

Chemical exchange-dependent saturation transfer (CEST) yöntemi ilk kez 2000 yılında Ward ve çalışma arkadaşları tarafından tanıtılmıştır (44). Bu yöntem, belirli bir molekülü doyurmaya yönelik rezonans dışı doyumluk darbeleri uygulanması esasına dayanır. Bu doyumluk darbeleri sayesinde, kimyasal değişim yoluyla serbest su sinyalinin yoğunluğu değiştirilir ve ilgili molekül hakkında bilgi elde edilir. CEST

teknigi, dışarıdan kontrast ajanı eklenip eklenmemesine göre ekzojen CEST ve endojen CEST olmak üzere iki ana başlıkta incelenir. Glutamat, kreatin, laktat ve glukoz gibi tümör metabolizması açısından önemli molekülleri görüntülemek üzere Glu CEST, Cr CEST, LATEST ve Gluco CEST gibi alt türleri geliştirilmiştir (7). Karaciğer görüntüleme alanında CEST MRG; tümör metabolizmasının ve mikroçevresinin değerlendirilmesinde, ayrıca tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Bilindiği gibi tümörlerde artmış glukoz tüketimi vardır. Tümör glikoz metabolizmasını ve tedavi yanıtını değerlendirmek için 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG PET) yaygın olarak kullanılır. Ancak bu yöntemin yüksek maliyetli oluşu ve radyoaktivitesi uygulamasını sınırlamaktadır. Bu nedenle alternatif görüntüleme yöntemleri arayışı sonucunda CEST MRG ortaya çıkmıştır (7). Chan ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, basit bir karbonhidrat olan D-glukozun tümör metabolizmasını tespit etmek için kullanılmasının mümkün olduğunu göstermiştir (45). Ancak, D-glukoz hücrelere girdikten sonra hızla metabolize olduğu için CEST sinyali de hızla azalır (46). Son yıllarda 3-O metil-D-glukoz (3OMG), tümör ilerlemesini ve tedavi yanıtını izleme noktasında umut vadeden bir seçenek olarak öne çıkmıştır. D-glukozdan farklı olarak, 3OMG hücre içine girdikten sonra metabolize edilmez ve tümör hücrelerinde birikmesi nedeniyle kendine has bir kinetik profil sergiler (47).

Kanser hücrelerinde yükselen laktat üretimi, tümör mikroçevresinde asidik bir ekstraselüler pH oluşmasına yol açmaktadır. Bu asidik ortamın, tümörün invazivliğini, metastazını, anjiyogenezini ve radyoterapi-kemoterapiye direnç gelişimini artırabildiği raporlanmıştır (48). Tümör pH'sının invaziv olmayan yöntemlerle incelenmesi için kullanılan CEST MRG, derinlik sınırlaması olmadan tüm vücut görüntülemesinde uygulanabilmektedir. Öte yandan, amid proton transferi (APT) CEST MRG yöntemi pH'yı ölçebilse de (49), pH'nın mutlak değerini belirleme kapasitesi sınırlı kalmaktadır. Tümör mikroçevresindeki asidik ortama ilişkin dezavantajı gidermek için farklı ekzojen ajanlardan yararlanılarak, ekstraselüler pH ölçümü hedeflenmektedir. Bu bağlamda CEST MRG'de iyotlu ajanların kullanımı, pH değerlendirmesinde invaziv olmayan bir yöntem olarak dikkat çekmektedir (50). Söz konusu ajanlar, klinik onaylı olmaları sayesinde konsantrasyona bağımlı olmaksızın işlev görmeleri ve APT MRG'ye

kıyasla ilave avantajlar sunmaları nedeniyle öne çıkmaktadır (7).

Yeni bir CEST uygulaması ise görüntü kılavuzlu nanopartikül (NP) ilaç dağılımı alanında ortaya çıkmıştır. Bu yaklaşım, NP ilaçlarının vücuttaki dönüşüm ve dağılımının takibini sağlayarak tedavi planlamasının düzenlenmesine katkıda bulunabilir. CEST kılavuzlu NP ilaç dağıtım sistemleri, CEST sinyali elde etmek için uygulanan etiketleme stratejisine göre etiketli ve etiketsiz sistemler şeklinde sınıflandırılmaktadır (51). Örneğin, Law ve ark., iohexol ile etiketlenmiş lipozom ilaçlarının bir hayvan modelinin beyindeki özgül dağılımını CEST MRG tekniğiyle başarıyla tespit etmişlerdir (52). Başka bir çalışmada ise Liu ve ark., lentinan-fonksiyonelleştirilmiş SeNP adlı kanser ilaçlarının dağılım verimliliğini değerlendirmek ve görüntü kılavuzlu ilaç dağıtımını elde etmek amacıyla, etiketleme gerektirmeyen bir strateji kullanarak CEST MRG teknolojisini tanıtmışlardır (53).

CEST MRG, nanopartikül ilaç dağılımını görünür kılma kabiliyetiyle, tümör tanısı ile tedavisini aynı çerçevede ele almak için eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Ancak bu teknoloji henüz gelişim aşamasında olup, halihazırda yürütülen çalışmaların büyük kısmı klinik öncesi hayvan modelleriyle sınırlıdır. Dolayısıyla, klinik uygulamalara adapte edilebilmesi ve yaygın kabul görmesi için daha kapsamlı araştırmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir (7).

KONTRASLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (k-MRG), intravenöz yolla uygulanan kontrast maddeler ile karaciğer lezyonlarını görüntülemeye yönelik bir tekniktir. Karaciğer görüntülemelerinde kullanılan kontrast maddeler genel anlamda dört temel sınıfa ayrılmaktadır (54). Bunlar gadolinyum şelatları olup ilk ikisi gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) ve gadolinium –Tetraazacyclododecane (Gd-DOTA) gibi ekstraselüler sıvı ajanlardır, kısa sürede hepatik kapiller dolaşıma geçerek doku boşluğuna yayılır ve sonrasında böbrekler tarafından atılır. Diğerleri ise Gadoteric acid disodium (Gd-EOB-DTPA) ve gadobenat dimeglumin (Gd-BOTPA) şeklindeki hepatobilyer ajanlar ise sağlıklı karaciğer hücrelerince absorbe edilip metabolize edilebilir. Hepatobilyer faz sırasında premalign veya malign karaciğer lez-

yonları, kontrast alımının azalması nedeniyle çevre karaciğer parankimine kıyasla daha düşük sinyal sergiler (55).

Karaciğerin normal dokusunda yer alan Kupffer hücreleri, süperparamanyetik demir oksit (SPIO) partiküllerini tutarak “siyah karaciğer” etkisi oluşturur. Buna karşılık, tümör dokusu bu partikülleri neredeyse hiç içine almaz ve bu nedenle görüntülerde parlak bir sinyal şeklinde belirir. Öte yandan, moleküler hedefli MRG kontrast maddeleri, spesifik antikolar ya da ligandlar aracılığıyla tümör dokusuna özgü bağlanma sağlayacak şekilde tasarlanabilmektedir (7).

Tümörü hedefleyen, güvenlik ve etkililik profili yüksek MRG kontrast ajanlarının geliştirilmesi üzerine kapsamlı araştırmalar yürütülmektedir. Spesifik antikolar veya ligandlar ile tasarlanan moleküler hedefli ajanların kullanılması, erken tümör tespiti açısından ümit verici sonuçlar doğurmuştur (7). Bu tür çalışmalar kapsamında pek çok spesifik hedef üzerinde durulsa da, bu derlemede glipikan-3 (GPC3) ve alfa-fetoprotein (AFP) örnek olarak ele alınmıştır.

GPC3, hücre zarında bulunan bir kanser embriyonik polisakarit olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar, GPC3'ün HSK vakalarının %70'ten fazlasında yüksek ekspresyon gösterdiğini; buna karşın hepatit, siroz, benign karaciğer lezyonları veya sağlıklı yetişkin dokularında ise bulunmadığını ortaya koymuştur. GPC3'ün, Wnt (hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla bir hücreye sinyaller ileten proteinlerle başlayan bir grup sinyal iletim yoludur) sinyal proteinleri ve büyüme faktörlerine bağlanarak karaciğer kanserinin ilerlemesini desteklediği belirtilmektedir (56). Tanıda GPC3, AFP ile benzerlik göstermekle birlikte, daha yüksek bir duyarlılığa sahip özgüllük düzeyi sunduğu ileri sürülmektedir (57). Ayrıca AFP negatif HSK'yi ayırt etme olanağı sunarak, HSK tanısında daha güvenilir bir belirteç haline gelmektedir (58). Bu doğrultuda GPC3, HSK teşhisinde gelecek vaat eden bir hedefdir. Nitekim Zhao ve arkadaşları, ultra-küçük SPIO (temel parçacıkların standart modeli) parçacıklarını (USPIO) GPC3'e özgü ligandlarla birleştirmiş ve böylece hem in vitro hem de in vivo deneylerde GPC3'e seçici şekilde bağlanan yeni bir karaciğer kanseri hedefli ajan elde etmişlerdir (59). Geliştirilen bu ajan, stabilite ve biyouyumluluk yönünden de olumlu sonuçlar vermiş, hedefli bir MRG kontrast maddesi olarak umut doğurmuştur.

AFP, sağlıklı yetişkinlerde tipik olarak eksprese edilmez; ancak karaciğer kanseri olan hastalarda düzeyi artabilmektedir. Dolayısıyla AFP düzeyleri pek çok HSK olgusunda yükselse de, bazı vakalarda artış izlenmemesi (60,61) bilim insanlarını alternatif çözümlere yönlendirmiştir. AFP antikorları genellikle hedefli problemler elde etmek amacıyla kullanılsa da, AFP ekspresyonu taşımayan türler nedeniyle tek başına bu yaklaşım her zaman yeterli olamamaktadır. Bu sorunu gidermek adına Ma ve ark., AFP ve GPC3 antikorlarını aynı anda USPIO parçacıklarına bağlayarak, tek hedefli problemlere kıyasla tümör heterojenliğini ve küçük HSK lezyonlarını daha yüksek hassasiyetle saptayan çift antikor konjugeli MRG ajanları tasarlamıştır (61). Yapılan deneyler, çift antikor konjugeli USPIO'nun, AFP-USPIO, GPC3-USPIO ve hedefsiz USPIO'dan çok daha etkili ve hassas şekilde kanser hücrelerini işaretlediğini göstermiştir. Bu, HSK'deki biyolojik çeşitliliği aşmak ve tanısız duyarlılığı artırmak için çok hedefli yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Gadolinium bazlı kontrast maddeler (GBKM'ler) manyetik rezonans görüntüleme yaygın olarak kullanılmakla birlikte, alerjik reaksiyon veya nefrojenik sistemik fibrozis gibi istenmeyen etkilere yol açabilirler (62). Ayrıca, normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerde dahi dokularda gadolinium (Gd) birikimi oluşabileceği raporlanmıştır (63). Bu nedenle, Gd içermeyen yeni MRG kontrast ajanlarına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Manganez (Mn), GBKM'lere güçlü bir alternatif olarak gündeme gelmiştir (64). Çeşitli çalışmalar, Mn oksit nanopartiküllerinin düşük toksisite profili sunduğunu ve T1 ağırlıklı görüntülerde tatmin edici bir kontrast etkisi oluşturduğunu göstermektedir (65). Üstelik Mn²⁺, antikanser ilaç veya adjuvan olarak da potansiyel barındırmaktadır (66). Son dönemde gerçekleştirilen bir deneyde, fare modeline Mn²⁺ uygulamasının güçlü bir sistemik antitümör yanıt yarattığı tespit edilmiştir. Başka bir ekip ise, asidik ve indirgen koşullarda hızla bozunarak Mn²⁺ salan ve böylelikle kemo-dinamik tedaviyi tetikleyen "MnTBs" adlı akıllı bir terapötik platform geliştirmiştir. Bu maddenin, tümör gelişimini ve metastazını baskıladığı, ayrıca %316 gibi yüksek bir kontrast oranıyla milimetre boyutundaki karaciğer metastazlarının görselleştirilmesinde etkili olduğu ortaya konmuştur (67). Tüm bu veriler, Mn bazlı kontrast ajanlarının hedefli tümör tedavisinde geleceğe yönelik önemli bir potansiyel sunduğunu göstermektedir.

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİSİ

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), metabolit düzeylerini invaziv olmadan incelemeye olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. ATP, glutamin ve glikojen gibi metabolitlerin karaciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunması, MRS'yi bu organın değerlendirilmesinde son derece kullanışlı kılmaktadır. Karaciğer MRS analizleri genellikle ¹H, ³¹P ve ¹³C çekirdeklerini temel alır ve hepatosteatoz, karaciğer fibrozisi ile karaciğer tümörlerinin tanı ve evrelemesinde geniş bir uygulama alanı bulur (7).

Son dönemde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının (AOYKH) görülme sıklığı giderek yükselmekte, bu hastaların bir kısmında siroz ve HSK gelişimine neden olabilecek alkolik olmayan steatohepatit tablosu saptanabilmektedir (68). Bu nedenle AOYKH'nin erken teşhisi, hastalığı önleme ve tedavi etme açısından kritik önem taşımaktadır. 1H-MRS, karaciğer dokusundaki trigliserit içeriğini doğru bir şekilde ölçebilen non-invaziv bir yöntem olmasıyla dikkat çekmektedir (69). Bununla birlikte, uzun çekim süresi, hareket artefaktları ve örnekleme hataları gibi bazı sınırlamalara da sahiptir.

Öte yandan, MRG proton yoğunluk yağ fraksiyonu (MRG-PDF) son yıllarda karaciğerdeki yağ içeriğini nicel olarak belirlemek için giderek popülerleşmiştir (70). MRG-PDF, MRS ile yüksek düzeyde korelasyon gösterirken, karaciğer genelinde lipit içeriğinin miktarını ölçmekte ve böylece hem MRS'nin hem de karaciğer biyopsisinin kısıtlılıklarını aşmaktadır (71). Bu özelliği sayesinde, MRG-PDF günümüzde yağ kantifikasyonu için yaygın biçimde kabul gören bir "referans standard" hâline gelmiş olup, MRS'ye kıyasla daha geniş uygulama olanağı sunmaktadır (72). Ayrıca, yakın dönemde çoklu eko Dixon dizilerinin uygulanmasının da AOYKH'yi tespit etmede ümit verici sonuçlar verdiği bildirilmiştir (73).

Karaciğer fibrozisinin tanı ve evrelemesinde ¹H-MRS ile ³¹P-MRS, farklı analiz yetenekleriyle birbirlerini tamamlayan önemli veriler sunmaktadır. Ding ve arkadaşları, 1H-MRS yöntemiyle yaptıkları ölçümlerde kolin (Cho) seviyelerinin, fibrozis şiddeti arttıkça yükseldiğini tespit etmiş, ayrıca Cho/lipit oranının fibrozis tanısında belirleyici bir faktör olduğunu rapor etmişlerdir (74). ³¹P-MRS ile fosfat monoester (PME), fosfat diester (PDE), inorganik fosfat (Pi) ve ATP gibi metabolitlerin miktarı incelenerek alkolik karaciğer hastalığı, viral karaciğer hastalığı, AOYKH ve siroz arasında ayırım yapma imkânı oluş-

maktadır (75). Yine de bu yaklaşımın klinik olarak doğrulanması için daha geniş örneklemli, çok merkezli araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

HSK tanı ve takibinde de 1H-MRS ve 31P-MRS fayda sağlamaktadır. 1H-MRS analizindeki Cho piki, fokal karaciğer lezyonlarında önemli bir indikatör olarak değerlendirilir; Cho düzeyindeki artış, hücre zarı fosfolipid sentezinin yükselmesine bağlı olarak tümör dokusunun proliferasyonunu yansıtır. Liao ve ark., tavşanlarda karaciğer kanserinin erken teşhisinde Cho pik alanı, Cho pik genliği ve bu iki yöntemi birleştiren protokolün tanısıl başarısını kıyaslamış; sonuçlar, kombine protokolün erken evre karaciğer kanserini saptamada daha yüksek doğruluk sağladığını ve Cho pik genliğiyle tümör hacmi arasında en güçlü korelasyonun bulunduğunu göstermiştir (76). 31P-MRS yönteminde ise PME ve PDE düzeyleri hücre zarı sentez ve yıkımını yansıttığı için proliferatif aktiviteyle ilişkili kabul edilmektedir. Karaciğer tümörlerinde, PME/PDE ve PME/Pi oranlarında yükselme gözlemlenebilir; tedavi sonrasında PME/PDE’de meydana gelen değişikliklerin izlenmesi de önem arz etmektedir. Bununla beraber, tümörün heterojen yapısı nedeniyle yöntemin doğruluğunu ortaya koymak için çok merkezli ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (77). Ayrıca 31P-MRS, akut karaciğer iskemireperfüzyon hasarının (İRH) derecesini belirlemede ATP tüketimini görüntüleyebilmesi nedeniyle de güvenilir bir yöntem olup, özellikle hepatektomi veya karaciğer nakli gereken hastalar için değer taşımaktadır (78).

13C-MRS, 13C ile işaretlenmiş glukozun oral yoldan verilmesi sonrasında karaciğer glikojen metabolizmasını incelemede altın standart yöntemlerden biri olarak kabul edilir (79). Bununla birlikte, 13C çekirdeklerinin azlığı ve düşük duyarlılık, bu tekniğin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu dezavantajı aşmak amacıyla hiperpolarizasyon gibi yeni teknolojiler geliştirilmiştir. Araştırmalar derinleştikçe, MRS’nin karaciğer tümörlerinin teşhisi ve derecelendirilmesinde giderek daha fazla ön plana çıkması ve invaziv biyopsilere olan gereksinimi kısmen ya da tamamen ortadan kaldırma potansiyeline sahip olması beklenmektedir.

HİPERPOLARİZE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Dinamik nükleer polarizasyon (DNP) tekniği, Ardenkjaer-Larsen ve ark. tarafından tanımlanmış olup, günümüzdeki

hiperpolarize manyetik rezonans görüntüleme (HP MRG) yaklaşımının temelini oluşturduğu söylenebilir (80). Bu yöntemle MRG sinyalinin 10.000 kattan daha fazla güçlendirilmesi olanaklı hâle gelmektedir. Mevcut durumda en çok tercih edilen HP biyobelirteçleri, büyük ölçüde 13C çekirdeğini içermektedir. Özellikle hiperpolarize [1-13C] pirüvat, hücre metabolizmadaki merkezi konumu nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. [1-13C] pirüvat, karaciğer hücreleri tarafından emildikten sonra laktat, alanin ve CO₂ gibi çeşitli metabolik ara ürünler üreterek karaciğer metabolizmasının görüntülenmesine imkân tanımaktadır.

Kanser hücreleri, pirüvatı laktata dönüştüren laktat dehidrogenaz enzimini daha yoğun biçimde eksprese ifade etmektedir (81). Bu nedenle pirüvat-laktat dönüşüm oranının takip edilmesi, tümörün invazivliği, derecesi ve prognozu hakkında ipuçları sunmaktadır (82). Öte yandan alanin de karaciğer kanserini saptamak için önemli bir aday biyobelirteç olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, alanin sentezinin artışının birincil karaciğer tümörleri ortaya çıkmadan önce fark edilen en erken metabolik değişim olduğu belirlenmiştir. Tümörleşme sürecinden önceki dokularda, pirüvatın alanine dönüşüm oranı kayda değer şekilde yükselmiş ve bu alanlarda en yüksek alanin sinyaline sahip bölgelerin genellikle tümör nodüllerinin geliştiği yer olduğu tespit edilmiştir (83). Bu bağlamda, [1-13C] pirüvat HP MRG’nin, alanin üretimini izleyerek karaciğer kanserinin erken teşhisinde kullanılacağı öngörülmüştür.

HP MRG, diğer tekniklerle kolaylıkla yakalanamayan tümör metabolizması ve perfüzyonuna ilişkin veriler sunması bakımından dikkat çekicidir. Güncel teknolojiler, eş zamanlı tümör perfüzyonu ve metabolik görüntülemeyi [1-13C] pirüvat ve [13C, 15N₂] üre kullanarak gerçekleştirmeye olanak tanımaktadır (84). Burada pirüvatın metabolik dönüşüm oranı, enzim aktivitesini ve taşıyıcı proteinlerin ekspresyon düzeylerini açığa çıkarırken, HP 13C üre ise metabolik olarak etkisiz bir ekstraselüler işaretleyici olarak doku perfüzyonunu ve dağılımını yansıtır. Bu iki işaretleyicinin birlikte kullanılması sayesinde hastalığın ilerlemesi veya tedavi yanıtı sırasında metabolizma ve perfüzyondaki değişiklikler daha net takip edilebilir.

Günümüzde PET, kanser metabolizmasını invaziv olmayan biçimde in vivo değerlendirme imkânı sunduğu için klinik

pratikte yaygın biçimde tercih edilmektedir. PET taramaları, ^{18}F -florodeoksiglukoz (FDG) enjeksiyonu ile elde edilen görüntüler üzerinden gerçekleştirilir (85). ^{18}F -FDG yöntemi glukoz metabolizmasını göstermede etkili olsa da, bazı durumlarda önemli olan metabolik yolların "aşağı akış" kısmını inceleme olanağı sınırlı kalmaktadır. HP ^{13}C -pirüvat MRG ise bu "aşağı akış" metabolizmasına dair ek veri sağlamasıyla öne çıkar. Glukoz metabolizmasını daha kapsamlı şekilde görüntüleyebilmek için ^{18}F -FDG ve $[1-^{13}\text{C}]$ pirüvat yöntemlerinin birlikte kullanılması mümkündür. Nitekim Hansen ve ark., tümör ^{18}F -FDG tutulumu ile $[1-^{13}\text{C}]$ laktat üretimi arasındaki tutarlılığı göstererek "hiperPET" adlı bir teknikle bu yaklaşımın uygulanabilir olduğunu göstermiştir (86). HiperPET, pirüvatın alanin, laktat veya oksidatif fosforilasyona dönüşümünü inceleyerek tümör oluşumu ve malignite derecesine dair öngöründe bulunabilmektedir. Her ne kadar hiperPET'in yüksek maliyet ve karmaşıklığı rutin klinik kullanımı kısıtlasa da, MRG ve PET teknolojilerindeki ilerlemeler ışığında gelecekte karaciğer kanserinin tanısında değerli bir araç konumuna gelme potansiyeli taşımaktadır.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE RADYOMİK

Radyomik, tıbbi görüntüleme en güncel yeniklerin başında gelir ve tıbbi görüntülerin büyük miktarda niceliksel özelliğinin otomatik yüksek verimli çıkarımını kullanarak görüntü analizinin iyileştirilmesine odaklanır.

Radyomik kavramı 2012 yılında Lambin ve ark. tarafından tanıtılmıştır (87). Bu yöntem, tümörün geleneksel görüntülemesinden özellikler çıkartır, tümörün zamansal ve mekansal heterojenliğinden invaziv olmayan nicel bir gözlem sağlar. Güncel olarak, karaciğerde MRG tabanlı radyomik araştırmalarının öncelikle odaklandığı hususlar; karaciğer fibrozisi ve hepatitin sınıflandırılması, karaciğer kanseri tanısı, diferansiyasyon derecesi ve immünohistokimya tahmini, mikrovasküler invazyon (MVI) değerlendirmesidir (7).

MRG tabanlı radyomik yaklaşımlar, hepatit ve karaciğer fibrozisinin teşhisinde ve ilerleyişini öngörmede giderek artan bir ilgi görmektedir. Geleneksel MRG yöntemleri, iltihaplanma kaynaklı su içeriği ve dağılımındaki değişiklikleri gözlemleyerek ciddi vakaları tespit etmede başarılı olsa da daha hafif vakaları yakalamakta genellikle zorlanır. Tam bu noktada rad-

iyomik teknolojisi devreye girerek küçük farklılıkları daha net şekilde ortaya koyar ve böylelikle daha kesin bir tanı olanağı sunar.

Özellikle derin öğrenme esaslı dinamik görüntü radyomik modelleri, karaciğer fibrozisini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu model, çok fazlı dinamik kontrastlı görüntülerden elde edilen görsel özellikleri zamana bağlı değişimlerle birleştirir. Kontrastlanmanın zaman içindeki eğrileri ile kontrastlanma sırasında elde edilen görüntü parametrelerini bir araya getirerek güvenilir sonuçlar üretir. Yapılan karşılaştırmalar, klasik radyomik analiz yöntemleri ve klinik serum parametrelerine kıyasla dinamik radyomik modelinin karaciğer fibrozisinin çeşitli evrelerini tahmin etmede daha yüksek bir performans sergilediğini ortaya koymuştur (88).

Araştırmalar, MRG tabanlı radyomik modellerin HSK ile HSK olmayan karaciğer tümörleri veya sirotik nodüller arasında ayırım yapmada oldukça etkili olduğunu göstermiştir (89). Bu modeller ayrıca yüksek ve düşük dereceli HSK'yi belirlemede önemli bir değere sahiptir (90). Wei ve ark. tarafından 434 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada; MRG tabanlı radyomik ile oluşturulan bir modelin tek lezyon bulunan HSK'de cerrahi sonrası erken rekürrens risk tahmini kolaylaştırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (91).

Ayrıca, yapılan araştırmalar MRG radyomik özelliklerinin HSK'de immünohistokimya ve moleküler düzeyde iyi bir öngörücü etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, sitokeratin (CK)19+ HSK'nın daha yüksek invazivliğe, daha yüksek lenf nodu metastaz oranlarına, radyoterapi ve kemo-terapiye karşı daha yüksek dirence ve daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Yang ve ark. tarafından 257 hasta ile yapılan retrospektif, çok merkezli bir çalışmada; MRG görüntüleme verileri kullanılarak HSK hastalarının CK19 durumunu belirleyecek çok sekanslı bir radyomik modeli başarıyla oluşturulmuştur. CK19+ HSK hastaları için prognozu iyileştirebilecek kişiselleştirilmiş yönetim stratejilerinin geliştirilmesine rehberlik edebileceği gösterilmiştir (92). Başka örnek daha verecek olursak; glipikan-3(GPC3) de HSK hastalarında kötü prognozla ilişkilidir. Gu ve ark., AFP ve radyomik özelliklerini birleştirerek GPC3 pozitif HSK hastalarını tahmin etmek için invaziv olmayan yararlı bir yöntem geliştirmiştir (93). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, çok

sekanslı MRG radyomik özelliklerinin bir kombinasyonunun kullanılmasının, karaciğer kanserinde immünohistokimya ve moleküler ekspresyonun sınıflandırılmasına olanak sağlayabileceğini göstermektedir. Mikrovasküler invazyonun (MVI) günümüzdeki kesin tanısı, sadece ameliyat sonrası histopatolojik inceleme ile mümkün olmaktadır. Bu bakımdan, cerrahi öncesi dönemde MR radyomik analizinin kullanılması, karaciğer kanserlerinde MVI'nin saptanmasında önemli bir avantaj sağlayabilir. Feng ve ark. ile Liang ve ark., MVI'yi tahmin etmek için MRG radyomik yöntemlerinin yüksek bir doğruluk oranına sahip olduğunu göstermişlerdir (94,95). Böylelikle, bu non-invaziv yaklaşımın MVI değerlendirmesi için alternatif bir yöntem olabileceği ileri sürülmektedir.

Öte yandan, MVI'yi öngörmek amacıyla MRG özelliklerinden yararlanma sürecinde değişiklikler ve tutarsızlıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek adına Hong ve ark., toplam 36 çalışmadan 4410 katılımcıyı içeren bir me-

taanaliz gerçekleştirmişlerdir (96). Bu analiz sonucunda, büyük tümör hacmi, arteriyel kenar kontrastlanması, tümör çevresindeki arteriyel kontrastlanma, hepatobiliyer fazda tümör etrafındaki hipointensite, düzensiz kenarlar, multifokalite ve düşük T1 sinyali olmak üzere yedi farklı MRG özelliğinin hepatosellüler karsinomda MVI'nin güçlü öngörücüleri olduğu belirlenmiştir. Bu radyomik özellikler, MVI tahminine yönelik daha güvenilir stratejiler geliştirmek isteyen araştırmacılar için önemli birer referans niteliğindedir.

SONUÇ

MRG'nin en önemli avantajları radyasyon içermemesi ve invaziv bir yöntem olmamasıdır. MRG ile ilgili yeni teknolojiler her geçen gün ilerleme kaydetmektedir ve MRG'nin tanılma değerini arttırmaktadır. Bu teknolojilerin bazı kısıtlılıkları olmakla birlikte yeni gelişmelerle güncellenip geliştirildikçe karaciğer hastalıklarının teşhisindeki rolleri artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2650-66.
2. Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020; 245(2): 96-108.
3. Harris PS, Hansen RM, Gray ME, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(13): 1550-59.
4. Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023;77(5):1773-96.
5. Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends.* 2021; 15(3): 155-60.
6. Fan Z, Zhou P, Jin B, et al, Wang S. Recent therapeutics in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2023; 13(1): 261-75.
7. Qi YM, Xiao EH. Advances in application of novel magnetic resonance imaging technologies in liver disease diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(28):4384-96.
8. Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology.* 2013;268(2):318-22.
9. Einstein, A. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*; Dover Books on Physics Series; Dover Publications: New York, NY, USA, 1956; ISBN 978-0-486-60304-9.
10. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1986 Nov;161(2):401-7.
11. Caroli A. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: Clinical Potential and Applications. *J Clin Med.* 2022;11(12):3339.
12. Hu R, Hoch MJ. Application of Diffusion Weighted Imaging and Diffusion Tensor Imaging in the Pretreatment and Post-treatment of Brain Tumor. *Radiol Clin North Am.* 2021;59(3):335-47.
13. Lee S, Kim SH, Hwang JA, Lee JE, Ha SY. Pre-operative ADC predicts early recurrence of HCC after curative resection. *Eur Radiol* 2019;29(2):1003-12.
14. Iima M, Le Bihan D. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. *Radiology.* 2016;278(1):13-32.
15. Le Bihan, D. What Can We See with IVIM MRI? *Neuroimage* 2019;187:56-67.
16. Wang J, Yang Z, Luo M, et al. Value of Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging for Differentiation between Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022; 2022: 1504463.
17. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168(2): 497-505.
18. Tao YY, Zhou Y, Wang R, et al. Progress of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in liver diseases. *World J Clin Cases.* 2020; 8(15): 3164-76.
19. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999 Mar;210(3):617-23.
20. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(3):589-600.
21. Cohen AD, Schieke MC, Hohenwarter MD, Schmainda KM. The effect of low b-values on the intravoxel incoherent motion derived pseudodiffusion parameter in liver. *MagnReson Med.* 2015; 73(1): 306-11.

22. Jalnefjord O, Montelius M, Starck G, Ljungberg M. Optimization of b-value schemes for estimation of the diffusion coefficient and the perfusion fraction with segmented intravoxel incoherent motion model fitting. *Magn Reson Med*. 2019;82(4):1541-52.
23. Zhu SC, Liu YH, Wei Y, Li LL, Dou SW, Sun TY, Shi DP. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma: Comparison with conventional diffusion-weighted imaging. *World J Gastroenterol*. 2018;24(8):929-40.
24. Podgórska J, Pasicz K, Skrzyński W, et al. Perfusion-Diffusion Ratio: A New IVIM Approach in Differentiating Solid Benign and Malignant Primary Lesions of the Liver. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2957759.
25. Wáng YXJ, Wáng X, Wu P, et al. Topics on quantitative liver magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(11):1840-90.
26. Simchick G, Geng R, Zhang Y, Hernando D. b value and first-order motion moment optimized data acquisition for repeatable quantitative intravoxel incoherent motion DWI. *Magn Reson Med*. 2022; 87(6):2724-40.
27. Simchick G, Allen TJ, Hernando D. Reproducibility of intravoxel incoherent motion quantification in the liver across field strengths and gradient hardware. *Magn Reson Med*. 2024 Dec;92(6):2652-2669.
28. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, et al. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995; 269(5232):1854-7.
29. Yiyi M, Xiaoqin Q, Lei Z. Spleen Stiffness on Magnetic Resonance Elastography for the Detection of Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2022; 51(9): 1925-35.
30. LiLi C, Li R, Zhang W. Progress in non-invasive detection of liver fibrosis. *Cancer Biol Med*. 2018;15(2):124-36.
31. Ajmera V, Loomba R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Mol Metab* 2021; 50: 101167.
32. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020; 69(7): 1343-52.
33. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71(5):1006-19.
34. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020; 2(2): 100067.
35. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021; 75(4): 770-85.
36. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(4): 361-74.
37. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(2):794-803.
38. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):630-7.e8.
39. Ito H, Kimura T, Takuro S, et al. Liver injury indicators and subsequent cancer development among non-fatty liver population. *Cancer Med*. 2023 ;12(11):12173-86.
40. Tamaki N, Imajo K, Sharpton SR, et al. Two-Step Strategy, FIB-4 Followed by Magnetic Resonance Elastography, for Detecting Advanced Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):380-387.e3.
41. Ajmera V, Kim BK, Yang K, et al. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1079-1089.e5.
42. Li M, Yang H, Liu Y, et al. Comparison of the diagnostic performance of 2D and 3D MR elastography in staging liver fibrosis. *Eur Radiol* 2021; 31(12): 9468-78.
43. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki Met al. Longitudinal association of magnetic resonance elastography-associated liver stiffness with complications and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55(3): 292-301.
44. Ward KM, Aletras AH, Balaban RS. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange saturation transfer (CEST). *J Magn Reson*. 2000; 143(1): 79-87.
45. Chan KW, McMahon MT, Kato Y, et al. Natural D-glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer. *Magn Reson Med*. 2012;68(6):1764-73.
46. Rivlin M, Navon G. Molecular imaging of tumors by chemical exchange saturation transfer MRI of glucose analogs. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(10):1731-46.
47. Anemone A, Capozza M, Arena F, et al. In vitro and in vivo comparison of MRI chemical exchange saturation transfer (CEST) properties between native glucose and 3-O-Methyl-D-glucose in a murine tumor model. *NMR Biomed*. 2021;34(12):e4602.
48. Irrera P, Roberto M, Consolino L, et al. Effect of Esomeprazole Treatment on Extracellular Tumor pH in a Preclinical Model of Prostate Cancer by MRI-CEST Tumor pH Imaging. *Metabolites*. 2022;13(1):48.
49. Schüre JR, Shrestha M, Breuer S, et al. The pH sensitivity of APT-CEST using phosphorus spectroscopy as a reference method. *NMR Biomed*. 2019;32(11):e4125
50. Tao Q, Yi P, Cai Z, et al. Ratiometric chemical exchange saturation transfer pH mapping using two iodinated agents with nonequivalent amide protons and a single low saturation power. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(7):3889-902.
51. Han Z, Liu G. CEST MRI trackable nanoparticle drug delivery systems. *Biomed Mater*. 2021;16(2):024103.
52. Law LH, Huang J, Xiao P, et al. Multiple CEST contrast imaging of nose-to-brain drug delivery using iohexol liposomes at 3T MRI. *J Control Release*. 2023;354:208-20.
53. Liu G, Ling J, He L, et al. Theranostic Cancer Treatment Using Lentinan-Coated Selenium Nanoparticles and Label-Free CEST MRI. *Pharmaceutics*. 2022;15(1):120.
54. Zhou IY, Catalano OA, Caravan P. Advances in functional and molecular MRI technologies in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2020;73(5):1241-54.
55. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci*. 2007;6(1):43-52.
56. Zhou F, Shang W, Yu X, Tian J. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. *Med Res Rev*. 2018;38(2):741-767.
57. Tahon AM, El-Ghanam MZ, Zaky S, et al. Significance of Glypican-3 in Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(3):434-41.

58. Liu S, Wang M, Zheng C, et al. Diagnostic value of serum glypican-3 alone and in combination with AFP as an aid in the diagnosis of liver cancer. *Clin Biochem.* 2020;79:54-60.
59. Zhao M, Liu Z, Dong L, et al. A GPC3-specific aptamer-mediated magnetic resonance probe for hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:4433-43.
60. Luo P, Wu S, Yu Y, et al. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):599-603.
61. Ma XH, Wang S, Liu SY, et al. Development and in vitro study of a bi-specific magnetic resonance imaging molecular probe for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019;25(24):3030-43.
62. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, et al. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol.* 2022;96(2):403-29.
63. McDonald JS, McDonald RJ. MR Imaging Safety Considerations of Gadolinium-Based Contrast Agents: Gadolinium Retention and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2020;28(4):497-507.
64. Ndiaye D, Cieslik P, Wadepohl H, Pallier A, Mème S, Comba P, Tóth É. Mn2+ Bispidine Complex Combining Exceptional Stability, Inertness, and MRI Efficiency. *J Am Chem Soc.* 2022;144(48):22212-20.
65. Cai X, Zhu Q, Zeng Y, et al. Manganese Oxide Nanoparticles As MRI Contrast Agents In Tumor Multimodal Imaging And Therapy. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:8321-44.
66. Lv M, Chen M, Zhang R, et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res.* 2020;30(11):966-79.
67. Zhu X, Xiong H, Yang P, et al. A pH/GSH dual responsive nanoparticle with relaxivity amplification for magnetic resonance imaging and suppression of tumors and metastases. *Nanoscale.* 2023;15(4):1583-94.
68. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021;26(2):206-37.
69. Zhang QH, Zhao Y, Tian SF, et al. Hepatic fat quantification of magnetic resonance imaging whole-liver segmentation for assessing the severity of nonalcoholic fatty liver disease: comparison with a region of interest sampling method. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(7):2933-42.
70. Caussy C, Alquiraish MH, Nguyen P, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology.* 2018;67(4):1348-59.
71. Kim JW, Lee CH, Yang Z, et al. The spectrum of magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF), magnetic resonance spectroscopy (MRS), and two different histopathologic methods (artificial intelligence vs. pathologist) in quantifying hepatic steatosis. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12(11):5251-62.
72. Yoshizawa E, Yamada A. MRI-derived proton density fat fraction. *J Med Ultrason (2001).* 2021;48(4):497-506.
73. Yurdaisik I, Nurili F. Accuracy of Multi-echo Dixon Sequence in Quantification of Hepatic Steatosis. *Cureus.* 2020;12(2):e7103.
74. Ding K, Liu MR, Huang RS, et al. [A comparative study of 3.0T (1)H-MRS for varying degrees of liver fibrosis in cynomolgus monkeys]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(9):766-72. Chinese.
75. Purvis LAB, Valkovič L, Robson MD, Rodgers CT. Feasibility of absolute quantification for 31 P MRS at 7 T. *Magn Reson Med.* 2019;82(1):49-61.
76. Liao R, Tang Z, Li X, Lv L, Yang C, Xiong H, Zhou B, Yu J, Zhang D. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy at 3.0T in Rabbit With VX2 Liver Cancer: Diagnostic Efficacy and Correlations With Tumor Size. *Front Oncol.* 2022;12:846308.
77. Seelen LWF, van den Wildenberg L, van der Kemp WJM, Mohamed Hoessein FAA, Mohammad NH, Molenaar IQ, van Santvoort HC, Prompers JJ, Klomp DWJ. Prospective of 31 P MR Spectroscopy in Hepatopancreatobiliary Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Magn Reson Imaging.* 2023;57(4):1144-55.
78. Ko SF, Chen YL, Sung PH, et al. Hepatic 31 P-magnetic resonance spectroscopy identified the impact of melatonin-pretreated mitochondria in acute liver ischaemia-reperfusion injury. *J Cell Mol Med.* 2020;24(17):10088-99.
79. Stender S, Zaha VG, Malloy CR, et al. Assessment of Rapid Hepatic Glycogen Synthesis in Humans Using Dynamic 13C Magnetic Resonance Spectroscopy. *Hepato Commun.* 2020;4(3):425-33.
80. Ardenkjaer-Larsen JH, Fridlund B, Gram A, et al. Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(18):10158-63.
81. Ye Y, Chen M, Chen X, et al. Clinical Significance and Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase Expression in Cervical Cancer. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2022;26(3):107-17.
82. Granlund KL, Tee SS, Vargas HA, et al. Hyperpolarized MRI of Human Prostate Cancer Reveals Increased Lactate with Tumor Grade Driven by Monocarboxylate Transporter 1. *Cell Metab.* 2020;31(1):105-14.e3.
83. Hu S, Balakrishnan A, Bok RA, et al. 13C-pyruvate imaging reveals alterations in glycolysis that precede c-Myc-induced tumor formation and regression. *Cell Metab.* 2011;14(1):131-42.
84. Qin H, Tang S, Riselli AM, et al. Clinical translation of hyperpolarized 13 C pyruvate and urea MRI for simultaneous metabolic and perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 2022;87(1):138-49.
85. Hansen AE, Gutte H, Holst P, et al. Combined hyperpolarized 13C-pyruvate MRS and 18F-FDG PET (hyperPET) estimates of glycolysis in canine cancer patients. *Eur J Radiol.* 2018;103:6-12.
86. Witney TH, Lewis DY. Imaging Cancer Metabolism with Positron Emission Tomography (PET). *Methods Mol Biol.* 2019;1928:29-44.
87. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-6.
88. Zheng R, Shi C, Wang C, Shi N, et al. Imaging-Based Staging of Hepatic Fibrosis in Patients with Hepatitis B: A Dynamic Radiomics Model Based on Gd-E0B-DTPA-Enhanced MRI. *Biomolecules.* 2021;11(2):307.
89. Zhang H, Guo D, Liu H, et al. MRI-Based Radiomics Models to Discriminate Hepatocellular Carcinoma and Non-Hepatocellular Carcinoma in LR-M According to LI-RADS Version 2018. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1043.
90. Ameli S, Venkatesh BA, Shaghghi M, et al. Role of MRI-Derived Radiomics Features in Determining Degree of Tumor Differentiation of Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2386.
91. Wei H, Zheng T, Zhang X, et al. MRI radiomics based on deep learning automated segmentation to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma. *Insights Imaging.* 2024;15(1):120.
92. Yang F, Wan Y, Xu L, et al. MRI-Radiomics Prediction for Cytokeratin 19-Positive Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *Front Oncol.* 2021;11:672126.

93. Gu D, Xie Y, Wei J, et al. MRI-Based Radiomics Signature: A Potential Biomarker for Identifying Glypican 3-Positive Hepatocellular Carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(6):1679-87.
94. Feng ST, Jia Y, Liao B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2019;29(9):4648-59.
95. Liang G, Yu W, Liu S, et al. The diagnostic performance of radiomics-based MRI in predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;12:960944.
96. Hong SB, Choi SH, Kim SY, et al. MRI Features for Predicting Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer*. 2021;10(2):94-106.