

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA KEMORADYOTERAPİYE
ERKEN CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON
AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

Dr. Yusuf GEDİKLİ

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Fatih ALPER**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2014**

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğer Anatomisi.....	4
2.2 Akciğerin malign tümörleri	9
2.2.1. Etyoloji.....	9
2.2.2. Sınıflama.....	11
2.2.3. Semptom ve bulgular	13
2.2.4. Tanı Yöntemleri.....	15
2.2.4.1.Balgam sitolojisi	15
2.2.4.2. Laboratuvar testleri	16
2.2.4.3. Radyolojik Yöntemler.....	16
2.2.4.3.1. PA ve Lateral Akciğer Grafisi	16
2.2.4.3.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	16
2.2.4.3.3. Pozitron Emisyon Tomografi.....	16
2.2.4.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.2.4.3.5. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
2.2.4.4. Bronkoskopi.....	23
2.2.4.5. Diğer Yöntemler	23
2.2.4.5.1. Plevral Sıvı İncelemesi ve Plevra Biyopsisi	23
2.2.4.5.2. Mediastinoskopi ve/veya Anterior Mediastinotomi	24
2.2.4.5.3. Ultrasonografi	24
2.2.4.5.4. Lenf Nodu Biyopsileri	24
2.2.4.5.5 Torakoskopi	24
2.2.4.5.6 Transtorasik İğne Aspirasyonu	24
2.2.5. Akciğer Kanseri Evreleme.....	25
2.2.6. Akciğer Kanselerinde Tedavi Yöntemleri.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. MR tekniği	32
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

ONAY

‘Akciğer Kanserli Hastalarda Kemoradyoterapiye Erken Cevabın Değerlendirilmesinde Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme’ isimli çalışmamız, Radyoloji Anabilim Dalı’nın 16.05.2013 tarih ve 161 sayılı yazısına istinaden, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 26.06.2013 tarih ve 3 sayılı oturumunun 21 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi’nin 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturumunun 19 sayılı kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatih ALPER'e, eğitimimde emeiği geğerli hocalarım Prof. Dr. Akın LEVENT'e, Prof. Dr. Suat EREN'e, Prof. Dr. Abdölmecit KANTARCI'ya, Prof. Dr. Zeki BAKIR'a uzmanlık eğitimimin son senelerinde beraber çalışma şansı bulduğum Yrd. Doç. Dr. Hayri OĞUL'a, Yrd. Doç. Dr. Adem KARAMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Ömmüğülsüm BAYRAKTUTAN'a, Yrd. Doç. Dr. Leyla KARACA'ya, Yrd. Doç. Dr. Irmak DURUR SUBAŐI'ya teőekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda katkıları bulunan Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölüm sekreteremize, tez hastalarımın çekiminde emeiği geğer MRG teknisyeni arkadaşlarıma, tüm teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; hiçbir fedakârlıktan kaçınmayıp beni bugünlere getiren anne, babama, bana destek olmaktan hiçbir zaman vazgeçemeyen ablam ve abilerime, hayatı paylaştığım sevgili eşim Seval'e sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser türü olup gelişmiş ülkelerde kanserden ölümlerde 1.sırada yer almakta ve çoğu tanı aldığıında inoperabl evrede karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserleri, küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere başlıca iki histolojik sınıfa ayrılır. Bu sınıflandırmanın hastalığın tedavisi ve prognozu üzerine önemli etkisi bulunmaktadır.

Çalışmamızda akciğer kanserinde kemoradyoterapiye (KRT) erken cevabın değerlendirilmesinde görünür difüzyon katsayısı (ADC) değişikliklerini saptamayı amaçladık.

Çalışmaya akciğer kanseri tanısı almış, KRT planlanan, evresi 3B-4 olan 15 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 55.6 yıl idi ve 12 hasta erkek cinsiyetindeydi. Hastalar KHDAK tanısı almıştı. Hastalara KRT öncesi ve KRT'den 1 hafta sonra difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG) eşliğinde toraks MRG çekimi yapıldı. Akciğerdeki hedef lezyonlarda ADC değişiklikleri kaydedildi. Akciğerdeki hedef lezyonlarda tedavi öncesi ve sonrası en uzun çap belirlendi ve ADC değerindeki değişiklikler ile tümör boyutundaki küçülme arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Ayrıca konvansiyonel MRG sekanslarındaki değişiklikler de incelendi.

Toraks MRG ve difüzyon ağırlıklı MRG (DAMRG) görüntüleri iş istasyonunda incelendi. DAG'lerde b faktörü 0, 400, 800 sn / mm² olarak seçildi . Çalışma prospektif olarak yürütüldü.

Çalışmamızda ADC değerlerindeki erken değişim ile kitle boyutundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002)

Bizim çalışmamız KRT'ye erken cevabın değerlendirilmesinde ADC değerlerindeki değişikliklerin saptanmasının yararlı olacağını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Kemoradyoterapi, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme.

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cancer in the world, and it is the leading cause of cancer deaths in developed countries. Most of the patients are diagnosed as they are at the inoperable stage. Lung cancers are divided into two histologic groups as small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. This classification mainly effects the prognosis and choice of treatment.

The purpose of the study was to prospectively monitor changes of apparent diffusion coefficient (ADC) in perichemoradiation for lung cancer in early stage.

Fifteen patients with stage IIIB or IV NSCLC (3 women, 12 men; mean age, 55.6 years) who underwent chemoradiotherapy were enrolled. Thorax MRI and diffusion weighted MRI were applied before and after one week from chemoradiotherapy. The apparent diffusion coefficient (ADC) of each lung carcinoma was calculated from DWMR images. The longest diameters of tumors were measured by conventional MRI sequences before and after one month from chemoradiotherapy and ADC changes were compared with final tumor size reduction and changes in conventional MRI sequences were examined.

Magnetic resonance images of thorax and diffusion weighted images were examined on the workstation. Diffusion-weighted MR images were acquired with b factor of 0, 400, and 800 s/mm² using single-shot echo-planar sequence. The prospective study was performed.

Significant correlation was found only between early ADC change and final tumor size reduction rate in statistical analysis (p=0.002).

Our study indicates that DWI may have potential value for monitoring early response of the lung cancer to chemoradiation by the appearance of the early changes of ADC.

Keywords: Lung Cancer, Chemoradiotherapy, Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging.

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADC	: Görünür difüzyon katsayısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DAMRG	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPI	: Echo Planar İmaging
FOV	: Field of View
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi
RF	: Radyo frekans
ROI	: Region of interest
RT	: Radyoterapi
STIR	: Short Tau Inversion Recovery
TE	: Echo Time
TNM	: Tümör-Lenf nodu-Metastaz
TR	: Time Repetition
T1 FLASH	: T1 Fast Low Angle Shot
T2 HASTE	: T2 Half- Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin-Echo

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Akciğer Kansesinde İnoperabilite Ölçütleri.....	30
Tablo 2. Toraks MRG parametreleri.....	33
Tablo 3. DAMRG görüntüleme parametreleri.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Sağ ve sol akciğer bronkopulmoner segmentleri	5
Şekil 2. Stejskal-Tanner yöntemi.....	19
Şekil 3. ADC değerinin ölçülmesinde her bir b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasındaki lineer grafik	21
Şekil 4. Akciğerdeki hedef lezyonun T2 HASTE Görüntüsü ve ADC ölçümü	34
Şekil 5. Erken dönemde ADC değerindeki değişim ile tümör çapındaki azalma oranını göstermektedir.....	36
Şekil 6. Akciğerdeki hedef lezyonun tedavi öncesi ve 1 hafta sonrasındaki ADC değerleri ve KRT öncesi ve KRT'den 1 ay sonraki hedef lezyonlardaki en uzun çapları gösteren T2 HASTE koronal görüntüleri.....	39
Şekil 7. Akciğerdeki hedef lezyonun KRT öncesi ve 1 hafta sonrasındaki ADC değerleri ölçümü ve KRT öncesi ve KRT'den 1 ay sonraki hedef lezyonda en uzun çapları gösteren T2 HASTE aksiyal görüntüleri.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kansere bağlı ölümlerin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Tedavi protokollerindeki yeniliklere ve tanısal gelişmelere rağmen halen mortalite yüksek seyretmektedir. Hastalığın evresi mortaliteyi belirleyen en önemli faktördür. Evre 1'de 5 yıllık sağ kalım % 65–70 iken bu oran evre 4'de % 0-5'e kadar düşmektedir.

Hastaların yaklaşık % 15'i erken evrede saptanmakta ve bu hastalarda cerrahi ile yaşam süresi uzamaktadır (2).

Akciğer kanserli cerrahi planlanan hastalarda, beraberinde mediastinal lenf bezlerinde %25-50 oranında metastaz olasılığı nedeniyle cerrahi uygulama yeterli olamamakta, dolayısıyla radyoterapi uygulamasına gerek duyulmaktadır (3).

Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) ve lokal ileri evre küçük hücre dışı kanserlerinde (KHDAK) tedavinin temelini kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) oluşturmaktadır. Kemoterapötik ilaçların ve radyasyonun yüksek toksisitesi nedeniyle uygun görüntüleme yöntemi ile erken cevabın değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Solid tümörlerde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel görüntüleme prosedürlerine dayalı tedaviye yanıtın değerlendirilme kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır (4,5,6). Bu görüntüleme yöntemlerinin tümörlerin tedaviye yanıtını değerlendirmede yararları bulunmakla birlikte bazı dezavantajları bulunmaktadır (7). Rutin konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tedavinin erken aşamasında tümör dokusunda yavaş gelişen küçülmeleri göstermede yetersiz kalmaktadır. Perfüzyon BT ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle tümör vaskülaritesi ve metabolizmasındaki değişiklikler değerlendirilerek tedaviye erken yanıtın var olup olmadığı saptanabilir (8,9). Ancak perfüzyon BT sırasında uygulanacak iyotlu kontrast

madde için kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı, tetkik sırasındaki yüksek radyasyon dozu ayrıca PET-BT de yüksek maliyet-fayda oranları söz konusu tetkiklerin dezavantajlarıdır (10,11).

Akciğer karsinomlu olguların tanısı, takibi ve evrelemesi BT, MRG ve diğer vücut bölgelerinin radyolojik incelemesi ile yapılmaktadır (12).

Akciğer kanserli hastalarda kemoterapotikler, RT veya KRT sık kullanılmakta ve ciddi yan etkiler de oluşturmaktadırlar. Kemoterapotiklerin nötropeni, miyozit, bulantı-kusma gibi birçok toksik etkileri, RT'nin de normal doku ile tümör dokusuna aynı şekilde etki etmesi ve iyonizan radyasyonun zararlarının irreversibl olması nedeniye tedavi edilecek hastaların dikkatli seçilmesi gerekmektedir (3).

Difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DAMRG) incelemesi tek bir nefes tutma süresinde elde edilebilen, kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemi olup, ilk kez nöroradyolojide inmenin erken teşhisinde uygulanmaya başlanmıştır (13-15). Bu tekniğin kullanımı başlangıçta kardiyak, peristaltik ve solunumsal hareketlere çok duyarlı olması nedeniyle kranial incelemelerle sınırlı kalmış, ancak eko-planar görüntüleme (EPI) gibi daha hızlı MRG sekanslarının geliştirilmesi ile kranium dışındaki vücut bölümlerinde de uygulama alanı bulmuştur (16).

DAMRG'nin temelinde doku içindeki su (H_2O) moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku integrasyonu hakkında bilgi sağlaması yatmaktadır. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyonunun, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. DAMRG ise güçlü manyetik gradyantler eşliğinde eko-planar sekansı kullanılarak su moleküllerindeki hareketi görüntülemeyi mümkün kılmaktadır (17). DAMRG su moleküllerinin mikroskopik brownian hareketlerindeki değişimlere duyarlı bir fonksiyonel MRG tekniğidir. DAMRG, doku su moleküllerindeki protonlarda kısıtlanmış ya da hızlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü sonucu elde edilmektedir (18).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)'nin benign ve malign lezyonların tespiti ve ayırımında, kanser hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip görüntülerinde yayılımın (evreleme) değerlendirilmesi açısından gelecek vaad eden bir yöntemdir. Bunun yanında DAMRG, malign tümörlerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabilir (19).

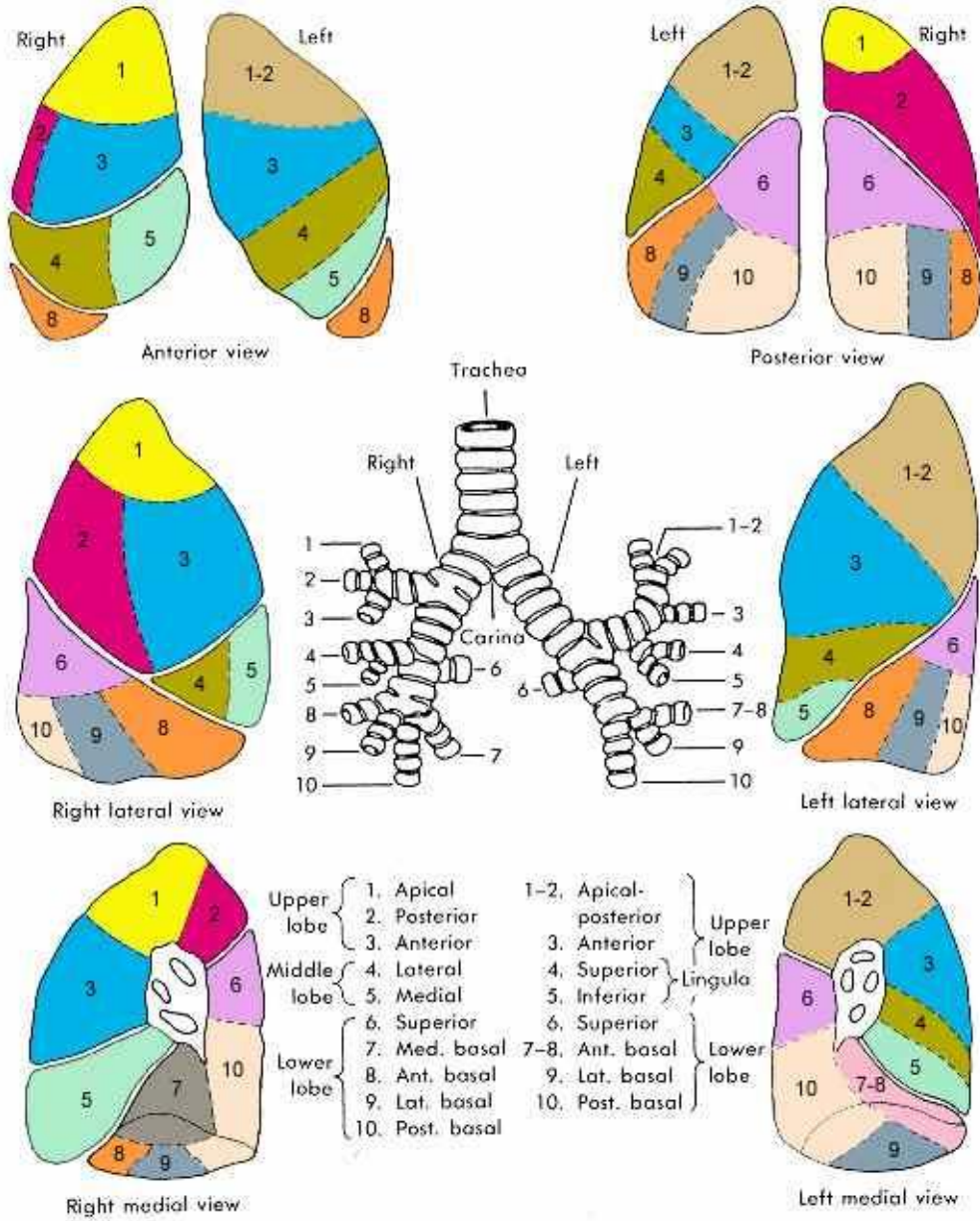
Çalışmamızda inoperabl akciğer kanserli hastalarda akciğerdeki hedef lezyonlarda tedaviye başlamadan ve tedaviden 1 hafta sonraki ADC değerleri ve konvansiyonel MRG sekanslarındaki sinyal intensite değişikliklerini değerlendirdikten sonra söz konusu parametreler ile hedef lezyonlarda toraks MRG ile KRT öncesi ve KRT'den 1 ay sonra tespit ettiğimiz boyut değişimleri arasında korelasyon olup olmadığını erken safhada tespit edip prognozun değerlendirilmesini amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Akciğerler solunum fonksiyonunun temel organlarıdır. Kalp ve diğer mediastinal yapıların her iki yanında yer alırlar. Her bir akciğer, hilumda trakea ve kalp ile pulmoner ligamentlere tutunma yerleri hariç diğer kısımlarda plevral kavite içerisinde serbest olarak yer almaktadır (20). Akciğerler koni şeklinde organlar olup üzeri visseral plevra ile kaplıdır. Apeks pulmonis denilen akciğerin tepe kısmı klavikula'nın 2.5cm yukarısına boyun köküne doğru uzanmaktadır. Basis pulmonis denilen taban kısımları konkav şekle sahip olup diafragma üzerine oturmuştur. Facies costalis denilen dış yüzler göğüs duvarının konkavlığına uyum sağlayacak şekilde konvektir. Konkav bir yapıya sahip olan facies mediastinalis konkav bir yapıya sahiptir ve bu yüzey üzerinde mediastinal yapıların yapmış olduğu izler mevcuttur. Bu yüzün ortasında radix pulmonis'te bulunan damarların, bronşların ve sinirlerin girip çıktığı hilus pulmonis yer almaktadır (21).

Sağ akciğer sola göre biraz daha büyük olup oblik ve horizontal fissürler ile üst, orta ve alt loblara ayrılır. Fissura obliqua, facies costalis'in alt kenarında süperiyora ve posteriora doğru devamlılık göstererek apeksinin yaklaşık 6 cm altında akciğerin arka kenarında sonlanır. Fissura horizontalis ise facies costalis üzerinde yatay olarak seyrederek 4. kıkırdak kosta hizasında orta aksiller hattı çaprazlar. Bu şekilde oblik ve horizontal fissürler arasında üçgen şeklinde alt lob oluşur. Sol akciğerde ise tek fissür olan oblik fissür akciğeri alt ve üst loblara ayırır (22). Akciğerler anatomik, fonksiyonel ve cerrahi olarak her biri ayrı bir birim olan bronkopulmoner segmentlerden meydana gelir. Sağ ve sol akciğer içerisinde 10 adet segment bulunur (Şekil 1). Bağ dokusu ile çevrili olan bu bronkopulmoner segmentler bir akciğer lobunun alt grubunu oluştururlar. Her bir bronkopulmoner segmentin kendine ait bir segmental arteri, bir segmental bronşu, otonom sinirleri ve lenf damarları vardır. Segmental ven birbirine komşu bronkopulmoner segmentler arasında, çevreleyen bağ dokusu içerisinde yer alır. Venöz drenajları ise segmental ven ile sağlanır (21). Temel bronkopulmoner segmentler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1. Sağ ve sol akciğer bronkopulmoner segmentleri

Solunum yollarının görevi oral veya nazal yolla solunan havayı alveoler yüzeye kadar iletmektir. Akciğerlerde alveolar yüzeyde solunan hava ile alveoler kapiller sistemdeki kan arasında gaz değişimi gerçekleşir. Solunum sistemi taşıyıcı zon, geçiş zonu ve respiratuar zon olarak üç bölümden meydana gelmektedir.

1-Taşıyıcı zon

Bu zonda trakea, duvarlarında kartilaj doku bulunduran bronkuslar, kartilaj ve alveol bulunmayan bronşoller, ayrıca; pulmoner arterler ve venler, sinirler, lenfatik

kanallar, peribronşial, interlobüler septalar, perivasküler bağ dokusu ve plevra yer almaktadır. Taşıyıcı hava yolları trakea sonrası 16 kez dallanma göstermektedir. Bu bölümde yer alan en son anatomik oluşum terminal bronşiolüdür.

Trakea

C6-T5 seviyesinde bulunur. 11 cm uzunluğunda 2 cm genişliğinde ve elastik bir organdır. Trakeayı önden ve yanlardan saran 16-20 adet (C) şeklinde hyalen kartilajlar bulunur. Kıkırdak halkalar bağ dokusu ile bağlı olup, trakea lümeninin açıklığını korumasını sağlar. Trakea arterlerini a.tyroidea inferiordan ve a.torasika internadan alır. Lenfatik drenajı trakea boyunca yer alan lenf bezlerine olmaktadır. Sinirleri N.vagusun rekürrens dalından ve sempatik zincirden köken almaktadır.

Bronşlar

Trakea karina seviyesinde iki dala ayrılarak sağ ve sol ana bronşları verir. Sağ ana bronş sol ana bronşa göre daha dik seyir göstermektedir.

Bronşoller

12-16. dallanma sırasında bulunan anatomik oluşumlardır. Çapları 0,5-0,18 mm arasında değişim göstermektedir. Gland ve kartilaj dokusu bulundurmazlar. Bronşiol duvarlarında düz kas ve zayıf bir kartilaj bulunur. Düz kaslar parasempatik sinirler tarafından inerve edilmektedir. Terminal bronşollerde sürfaktan salgılayan clara hücreleri bulunur.

2-Geçiş zonu

Taşıma ve gaz transferi işlemi gerçekleşir. Respiratuar bronşollerdeki hava alveoler kanallara buradan alveoler saklar vasıtasıyla daha ileride yer alan alveollere iletilir. Respiratuar bronşoller üç seri simetrik dallanma ile terminal bronşollerden köken alırlar. Daha sonra alveoler kanal ve alveoler saklar (kese) gelir. 4-10 adet alveol bir araya gelerek alveolar keseyi oluşturur.

3-Respiratuar zon

Alveollerden oluşur ve burada solunan hava ile kan arasında gaz alışverişi yapılmaktadır.

Primer Pulmoner lobül

Son respiratuar bronşolden sonra yer alan bölümdür. Ortalama 23 milyon primer lobül bulunmaktadır. Radyolojik olarak izlenmez.

Pulmoner asinüs

Anatomik ve fonksiyonel parankim birimidir. Trakeobronşial ağaçta son taşıyıcı zon elemanı olan terminal bronşolden sonraki parankim yapısı asinüs adını alır.

Sekonder Pulmoner lobül

Akciğer parankiminin bağ dokusundan ibaret olan septa ile çevrilmiş en küçük ünitesidir. Bir sekonder lobül 1-2,5cm çapında olup 30-50 adet primer lobülden oluşur. Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografide poligonal şekilli olan lobülün merkezinde pulmoner arterin ve bronşiolün meydana getirdiği, nokta şeklinde santral core bulunmaktadır. İnterlobüler septalar içinde pulmoner venöz yapılar ve lenfatik kanallar bulunur.

Kan dolaşımı

Akciğerler fonksiyon bakımından birbirinden ayrılmış iki farklı dolaşıma sahiptirler. Pulmoner arterler oksijenden fakir kanı alveollere taşıyıp, oksijenden zenginleşmiş olan kanı sol atriuma taşırlar. Bronşial arterler ise sistemik dolaşımdan köken almakta ve taşıdıkları oksijenize kanı akciğer dokusuna dağıtmaktadırlar.

Akciğere gelen kanın büyük bir kısmı pulmoner arterlerle sağlanmaktadır. Pulmoner venler sağlıklı sollu ikişer adet olmak üzere sol atriuma açılır. Bronşial arterler pulmoner arterden daha ince kalibrasyondadır. Desenden aorta veya üst interkostal

arterlerden köken alıp, bronşları takip ederler ve bu yapıların duvarında dağılım gösterirler.

Yüzeysel yerleşimli bronşial venler aracılığıyla visseral plevranın, akciğer dışı hava yollarının ve hiler lenf bezlerinin drenajı solda v. hemiazigos ve üst interkostal venlere, sağda v. azigosa olur.

Derin bronşial venler yer yer pulmoner venlerle anastomoz yapar, bir ana pulmoner venle birleşip sol atriuma drene olurlar (22).

Lenfatik drenaj

Toraks lenfatikleri paryetal ve visseral lenfatikler olarak iki gruba ayrılırlar. Visseral lenfatikler mediastinal organların lenf akımını, paryetal lenfatikler ise göğüs duvarının lenf akımını toplar.

Sinirler

Akciğerler n.vagus ve sempatik lifler tarafından inerve edilmektedir. Bunlardan gelen dallar hilusların ön ve arka bölümlerinde pleksuslar meydana getirirler. Bu sinirlerde ağrı uçları olmadığından visseral plevra parietal plevranın aksine ağrıya duyarlı değildir (22).

Mediastinum

Toraks boşluğunun, üstte toraks girişi, yanlarda paryetal plevra, önde sternum, arkada vertebral kolon, altta diagrafma ile çevrilen kısımdan oluşur. Mediastene ait birçok kist ve tümör karakteristik lokalizasyonlarda bulunduğundan mediastinumda yerleşen lezyonların spesifik tiplerinin lokalizasyonunun tespit edilmesini kolaylaştırmak için mediastinum bölümlere ayrılmıştır. Önde angulus sterni'den, posteriorda 4. intervertebral aralığına dek uzanan bir hatla mediastinum superior ve inferior olarak ikiye bölüme ayrılır, inferior bölümde perikardiyal kese ile 3 bölüme ayrılır. Perikardiyal kesenin ön kısmı anterior, arkası posterior ve aradaki bölüm de orta mediasten olarak adlandırılır. Çoğu kez anterior ve süperiyor kompartmanlar ayrı ayrı değerlendirilmeyip, anterosuperior kompartman olarak birlikte anılır. Anterosüperiyor

mediastende aortik ark ve dalları, timus, büyük venler, lenfatikler ve yağlı doku bulunur. Orta mediastende; perikart, kalp, frenik sinirler, ana bronşlar, trakea bifurkasyonu, her iki akciğer hilusu ve lenf nodları bulunur. Posterior mediastende; vagus sinirleri, sempatik zincir, özofagus, azigos, hemiazigos desenden aorta, paravertebral lenf nodları ve yağlı doku bulunur (23).

Plevra

Akciğerlerin çevresinde iki ayrı tabaka şeklinde yer almaktadır. İçteki tabaka visseral plevra adını alır ve akciğer dış yüzü ile birlikte loblar arasındaki yarıklardan da sokularak akciğerleri sarar. Visseral plevra dıştan parietal plevra adı verilen bir tabaka ile örtülmüştür. Parietal plevra mediastinumun çevresini, toraks duvarının iç yüzünü ve diafragma torakoabdominalenin üst yüzünün büyük bölümünü örter. Visseral ve parietal plevra yaprakları ligamentum pulmonale ve radiks pulmonalis çevresinde birbirine yapışıkken diğer alanlarda potansiyel bir boşluk olan plevral kavite vardır (24).

2.2 Akciğerin malign tümörleri

Akciğer kanseri, akciğer dokularındaki büyüme kontrolünün kaybı ve anormal hücre büyümesine verilen isimdir. Akciğerlerde gelişen tümörlerin % 90 kadarı malign karakterli olup, %95'ini bronkojenik karsinomlar oluşturmaktadır (25). Daha az sıklıkta görülen kanser türleri ise bronşial karsinoidler, mezenkimal kökenli ve diğer neoplazilerdir. Akciğer kanserleri 1800'lü yılların sonuna doğru otopsi serilerinde görülen kanserlerin % 1 lik kısmını oluştururken günümüzde giderek artarak dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir. Bu belirgin artışın en önemli nedeni olarak sigara içme alışkanlıklarındaki değişim olarak gösterilmektedir (26).

2.2.1. Etyoloji

Sigara

Akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktördür. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski içmeyenlere göre 24-36 kat artış göstermektedir (27,28). Sigaranın günlük tüketim miktarı ve sigara içme süresi kanser riskiyle bağlantılıdır. Günlük sigara tüketimi artırılıp üç katına çıkarıldığında kanser gelişme riski yaklaşık üç

kat artış göstermektedir (29). Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri gelişim riskini arttırmaktadır (27,29).

Karsinojenler

Sigara dumanında bulunan polisiklik hidrokarbonlar ve N-nitrozamin temel karsinojenlerdir. Bu kimyasal bileşiklerin akciğer kanserine sebep olduğu hayvan deneyleriyle ispatlanmıştır. Birçok kimyasal maddenin karsinojenik etkisi P-450 monooksijenaz enzim sistemi yoluyla aktive olmasıyla ortaya çıkar. Bu durum akciğer kanseri gelişim riskini artırır (30).

Endüstriyel ve Çevresel Faktörler

Asbest, nikel, krom ve kadmiyum gibi mesleki maruziyetler ve radyasyon akciğer kanseri riskinde artışa neden olmaktadır. Tek başına asbest maruziyetinde bu risk 5 kat iken, sigara kullanımı ile birlikte olduğunda risk 50-100 kat artar. Mesleki radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin % 10'unun nedeni olduğu ileri sürülmektedir (31).

Genetik

Kanserli hastaların birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski 2,4 kat artış göstermektedir (32). Genetik faktörlere bağlı P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırmaktadır

Skar gelişimi-fibrozis

Akciğerde tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları sonrası gelişen skar dokusunun kanser oluşumuna zemin hazırladığı ve akciğer tüberkülozu geçiren hastalarda akciğer kanseri oluşma riskinin 8 kat fazla olduğu saptanmıştır (33).

Diyet

Akciğer kanserinde diyetin kanser gelişme riski konusunda % 5 oranında etkili olduğu savunulmaktadır. β -karotenden, vitamin A'dan fakir diyet akciğerde malignite riskini artırır. Diyetinde β -karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59'a düşmektedir. Selenyum ve vitamin E de malignite riskini azaltmaktadır. Aşırı yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Yeşil çay tüketiminin malignite gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (32).

2.2.2. Sınıflama

Akciğer kanserlerinin sınıflandırılması histolojik tiplerine göre yapılmaktadır. KHAK ve KHDAK'ler en sık görülen iki histolojik tiptir. Bu iki tipin ayrımının önemi tedavi şeklinin farklılığından kaynaklanmaktadır. KHDAK li olguların cerrahi kür şansı varken KHAK olgularında cerrahinin yeri yoktur ve genellikle kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilirler. KHDAK olguların büyük bir kısmını (yaklaşık %85'i) oluştururken geriye kalan kısmı KHAK oluşturur (34, 35). Akciğer tümörleri 2004 yılında yeniden düzenlenmiş olan Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sınıflamasına göre yapılmaktadır (36).

DSÖ'nün 2004 sınıflamasına göre akciğer kanserleri şu başlıklar altında toplanmıştır.

- 1- Skuamoz hücreli
- 2- Küçük hücreli
- 3- Adenokanser
- 4- Büyük hücreli
- 5- Adenoskuamoz
- 6- Sarkomatoid
- 7- Karsinoid
- 8- Tükruk bezi tipi kanserler
- 9- Preinvaziv lezyonlar

Bu tiplendirmede en önemli nokta tedavinin planlanması açısından küçük hücreli kanserle küçük hücre dışı kanserleri ayırabilmektir.

Skuamoz hücreli kanser

Skuamoz hücreli karsinom genellikle santral yerleşim göstermektedir. Bronş lümenine doğru gelişim sonrası lümeni oblitere ederek periferik akciğer parankiminde atelektazi, abse, bronkopnömoni ve bronşektazi gibi sekonder patolojiler meydana gelebilir. Periferde nadiren yer alırlar. Perifere yerleşim gösterenlerde sıklıkla santral kısmında nekroza bağlı kavitasyon gelişir (37).

Küçük Hücreli Kanser

Kulchitsky hücresinden (bronş epitelinde dağınık yerleşim gösterir) köken alır. Perihiler yerleşim gösteren tümör büyük boyutlara ulaşabilir. Geniş nekroza bağlı yumuşak kitleler karakteristik özelliklerindedir. Tümörün komşuluğundaki bölgesel lenf nodlarının büyük çoğunluğu tümörle infiltridir (24).

Adenokanser

Adenokarsinomların hemen hepsi akciğer periferinde yerleşimli olup beraberinde plevral çekintiler ve parankimal skarlar bulunmaktadır. Başlangıçta bu tümörlerin daha önceden varolan fibrozis sahasından geliştiği düşünülmekteydi. Yapılan çalışmalar sonucunda skarlaşmanın tümöre karşı desmoplastik bir cevap olduğu görüşü de ortaya konmuştur. Yaygın pulmoner fibrozis, tüberkülozlar, eski enfarkt alanları ve amfizematöz büllerin adenokarsinom kaynağı olduğu gösterilmiştir. Makroskopik olarak akciğerin periferinde ya tek bir nodül ya da daha sıklıkla birbiri ile birleşme eğilimi gösteren ve pnömoniye benzer konsolidasyon görünümü oluşturan çok sayıda yaygın nodüller olarak gelişim göstermektedirler. Bronkioloalveolar karsinomların iki tipi bulunmaktadır: müsinöz ve müsinöz olmayan BAK. Müsinöz BAK'lerde hava yolu yayılımı sonucu gelişen satellit tümörler sık izlenmektedir Müsinöz olmayan tipte seyrek olarak hava yolu yayılımı sonucu gelişen periferik bir nodül gözlenir (25).

Büyük Hücreli Kanser

DSÖ tarafından glandüler ve epidermoid diferansiasyonu ve küçük hücreli kanser görünümü olmayan andiferansiye tümör tipi olarak tanımlanır.

Adenoskuamoz Kanser

Adenokanser ve skuamoz hücreli kanser sahalarını beraber içeren bir kanserdir. Sigara ile ilişkili olup klasik adenokanser klinik ve davranışını gösterir. Akciğerin periferik kesimlerinde yerleşir, ortasında skar içerir.

Sarkomatoid Kanser

Sarkom benzeri diferansiyasyon gösteren veya sarkom komponenti olan az diferansiye küçük hücreli dışı kanseri kapsayan bir gruptur. Pleomorfik kanser, dev hücreli kanser, iğsi hücreli kanser, pulmoner blastom karsinosarkom gibi alt tipler içerir.

Karsinoid Tümör

Daha önceleri bronşial adenom olarak adlandırılırdı. % 5'den daha az izlenir. Nöroendokrin kaynaklı malign özellikte tümördür. Karsinoidler zengin vasküler yapılar içerdiğinden hemoptiziye yol açarlar. Serotonin ve ACTH gibi nöroendokrin maddeler salarak karsinoid sendrom gelişimine neden olurlar (24).

2.2.3. Semptom ve bulgular

Akciğer kanserli hastaların % 90'ından fazlası başvuru sırasında şikayet tanımlar. Yapılan bir çalışmada akciğer kanserli olguların % 6'sının şikayeti olmadığı, % 27'sinin primer tümöre bağlı şikayetleri olduğu, % 27'sinin kilo kaybı ve iştahsızlık gibi nonspesifik sistemik şikayetleri olduğu ve % 32'sinin ise metastaz olduğunu düşündürür şikayetleri olduğu tanımlanmıştır (38). Akciğer kanserli hastalarda saptanan şikayetler ve bulgular 4 grupta toplanmaktadır (27,21).

a. Primer Tümör ile İlişkili Yakınma ve Bulgular

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sık görülen bir semptomdur. Yeni ortaya çıkabileceği gibi yoğun sigara içme öyküsü bulunan olgularda amfizem veya kronik bronşit nedeniyle var olan öksürüğün karakterinin değişmesi klinisyen için uyarıcı etken olmalıdır. Bu hastalarda öksürüğün şiddetlenmesi, tedaviye yanıt alınmaması veya kanlı balgam şikayeti olması akciğer kanserinin ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi şikayeti varlığında olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile incelenmelidirler. Endobronşial yerleşen tümörün atelektaziye neden olması, kitlenin çap artışı nedeniyle yer kaplaması veya hava yollarına, kalbe ya da ana damarlara bası yapması, artış gösteren plevral–perikardiyal mayii nefes darlığına sebep olabilir veya mevcut nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya hava yollarının obliterasyonu sonucu inspiratuvar stridor ve zorluk, segmental amfizem, lokalize ronküs, tekrar eden veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler ortaya çıkabilir. Pnömoni gelişen olgularda tabloya ateş eşlik edebilir. Malign kitlenin nekrozu sonrası meydana gelen abse de ateşten sorumlu tutulmaktadır (27,38).

b. İntratorasik Yayılıma Bağlı Yakınma ve Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı lenfatik tutulumu ve direkt uzanımı sonucu oluşur. Bu yayılım sonucu göğüs duvarı, sinirler ve plevra, vasküler yapılar ve toraks içi organlar tutulmaktadır. Sinir tutulumu sonucu diyafragma paralizi, ses kısıklığı, kolda güçsüzlük, Horner Sendromu, el kaslarında atrofi, göğüs duvarı ve plevra tutulumuyla oluşan göğüs ağrısı, plörezi ve buna bağlı nefes darlığı, vasküler yapıların tutulumu sonrası meydana gelen Vena Kava Superior Sendromu, kalp tamponadı ve özofagus tutulumu sonucu meydana gelen disfaji gibi yakınmalar ve bulgular meydana gelebilir (27,38,39).

c. Toraks Dışı Metastazlara Bağlı Yakınma, Bulgu ve Laboratuvar Testleri

Akciğer kanserli olguların yaklaşık 1/3'lük kesimi başvuru anında toraks dışı metastaza bağlı yakınma ve bulgulara sahiptir. Uzak metastazların sık olduğu bölgeler kemikler, böbreküstü bezleri, karaciğer, deri, beyin ve lenf bezleridir (38). Böbrek üstü bezi metastazı düşündürecek spesifik bir yakınma veya bulgu yoktur. Lokalize kemik

ağrısı, serum alkale fosfataz ve kalsiyum yüksekliği kemik metastazını akla getiren bulgulardır. Karaciğer enzimlerinde yükseklik, epigastrik bölgede ağrı ve hassasiyet, iştahsızlık varlığında karaciğer metastazı akla gelmelidir. Beyin metastazı, başvuru sırasında hastaların %10'unda tespit edilmektedir. Baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, bulantı-kusma, fokal nörolojik defisitler, denge kusuru ve konfüzyon beyin metastazı olan olgularda saptanan bulgu ve şikayetlerdir (27). Anemi ve kilo kaybı gibi bulgular uzak organ metastazı düşündürülen diğer bulgulardır (27,38).

d. Paraneoplastik Sendromlar

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 10 luk kısmında paraneoplastik sendromlarla ilgili bulgular ortaya çıkmaktadır (40). Bunlar arasında Horner sendromu (pitozis, enoftalmi, miyozis), Cushing sendromu, jinekomasti, ADH sendromu, hipertrofik osteoartropati, hiperkalsemi, gezici tromboflebit, trombositosis, kortikal serebellar dejenerasyon, lökositoz ve periferik nöropati yer alır (24). Paraneoplastik sendroma ait bulgular uygun KT ile tedavi edilebilir (41).

2.2.4. Tanı Yöntemleri

Akciğer kanseri erken aşamada özellikle periferik yerleşim gösteren lezyonlarda semptom vermeyebilir. Genellikle başka şikayetlere bağlı yapılan tetkikler esnasında tesadüfen saptanır. Akciğer kanserinde tercih edilecek tanı yönteminin seçimi primer tümörün tipi, yerleşimi, boyutu, metastazlarının bulunması ve hastanın genel durumu değerlendirilerek yapılmaktadır.

Tanıya gitmek için genel olarak uygulanan işlemler: Semptom ve bulgular, fizik muayene, balgam sitolojisi, radyolojik görünüm, bronkoskopi, sintigrafik bulgular, trans torasik iğne aspirasyonu, torasentez, torakoskopi ve mediastinoskopi gibi invaziv ve non-invaziv girişimlerden oluşmaktadır (42).

2.2.4.1. Balgam sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında kullanılan invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Tanı koymak için en az 3 örnek alınması gerekmektedir. Kullanılan yöntemin spesifitesi % 66 -100, sensitivitesi % 42-97 olarak bildirilmektedir (43).

2.2.4.2. Laboratuvar testleri

Hemogram, sedimentasyon, tam idrar tahlili, balgam sitolojisi, solunum fonksiyon testi, elektrokardiyografi ile açlık kan şekeri, kreatinin, üre, SGPT, SGOT, LDH, GGT, ALP, bilirubin, albumin, total protein, Na, K, Ca gibi parametreleri içeren biyokimyasal testler yapılmalıdır (44).

2.2.4.3. Radyolojik Yöntemler

2.2.4.3.1. PA ve Lateral Akciğer Grafisi

Uzun senelerdir değerini yitirmeden kullanılan kolay uygulanır, ucuz ve hızlı görüntü elde edilebilen bir yöntemdir. Hiler bölge patolojileri, parankim lezyonları, mediasten değişiklikleri, plevra patolojileri, apikal konsolidasyon ve atelektazi izlenebilir (45).

2.2.4.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Tümörün varlığının, boyutunun ve mediasten tutulumunun değerlendirilmesi için BT, kıymetli bir tanı yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Toraks BT'de tümörün mediasten, büyük damarlar, trakea, kalp, özofagus, karina ve göğüs ile ilişkisi değerlendirilir. Bu bölgelerde invazyon olup olmamasına bağlı olarak evre ve tümörün rezektabilitesi değerlendirilir (46). Toraks BT' de kısa çapı 1 cm ' den büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik olarak kabul edilmekte olup, yanlış pozitiflik oranı (%30) bildirilmiştir (47,48). Sürrenal bez ve karaciğer metastazları üst abdominal BT ile değerlendirilebilir (49).

2.2.4.3.3. Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo fizyolojik, biyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayalı non invazif bir yöntemdir. Bu yöntemde pozitron yayan “Cyclotron” ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C- 11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot -13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüleme yapılmaktadır. PET onkoloji, kardiyoloji ve nöropsikiyatri gibi alanlarda kullanım yeri bulmuştur. Akciğer

kanserinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinde toraksın ve diğer vücut bölümlerinin tomografik görüntülenmesi yapılabilmektedir.

Mediastinal ve hiler lenf nodlarının tutulumunun gösterilmesinde genel olarak özgülük %92 duyarlılık %98 olarak bildirilirken, BT'de normal çapta lenf nodu bulunan olgularda özgülük ve duyarlılık sırasıyla %97 ve %73, BT'de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 76 ve % 95 olarak rapor edilmektedir. Toraks dışı metastazların görüntülenmesinde duyarlılık %93 ve özgülük %98 gibi yüksek değerler ölçüsündedir (50,51).

2.2.4.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG günümüzde temel olarak nörolojik hastalıklara ait semptom ve bulgularla gelen hastalarda görüntüleme metodudur. Bununla birlikte özellikle toraks, batin, pelvis, kardiyovasküler sistemi ve kas-iskelet sistemini ilgilendiren MR görüntüleme, devamlı gelişen bir inceleme modalitesidir (52). Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında doku karakterizasyonunda doğal bir avantaja sahiptir (53,54).

Akciğerin görüntülenmesinde MRG'nin uzaysal çözünürlüğü BT'den daha düşüktür. MRG nin yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması ve iyonizan radyasyon içermemesi önemli üstünlüğüdür. Ancak; sinyal gürültü oranının düşük olması, hava-yumuşak doku arayüzü kaynaklı duyarlılık artefaktı, kardiyak pulsasyon ve solunum kaynaklı hareket artefaktları da toraks MRG nin sınırlayıcı durumlarıdır (52).

MRG de aksiyel, koronal ve sagittal planlarda tümörün komşu anatomik yapılarla ilişkileri incelenerek invazyon gösterdiği dokular ve tümör rezeksiyonu değerlendirilebilmektedir (53).

Akciğer kanserli hastalarda tedavi sonrası nüks-fibrozisin ayrımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Glazer ve ark. fibrozisin T1 ve T2A sekanslarda düşük sinyal intensitesinde olmasına karşın, tümör içeren dokunun T2A sekanslarda nispeten yüksek sinyalli olduğunu saptamışlardır.

MRG'nin kimyasal şift özelliğinden yararlanılarak adrenal bez lezyonlarında yağ içeriğinin saptanması, adenom-metastaz ayırımında yardımcı olmaktadır (54).

Bunun yanında MRG ve/veya kontrastsız ve kontrastlı dinamik BT nin birlikte kullanılması ise yüksek tanısal değer taşımaktadır (55).

2.2.4.3.5. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

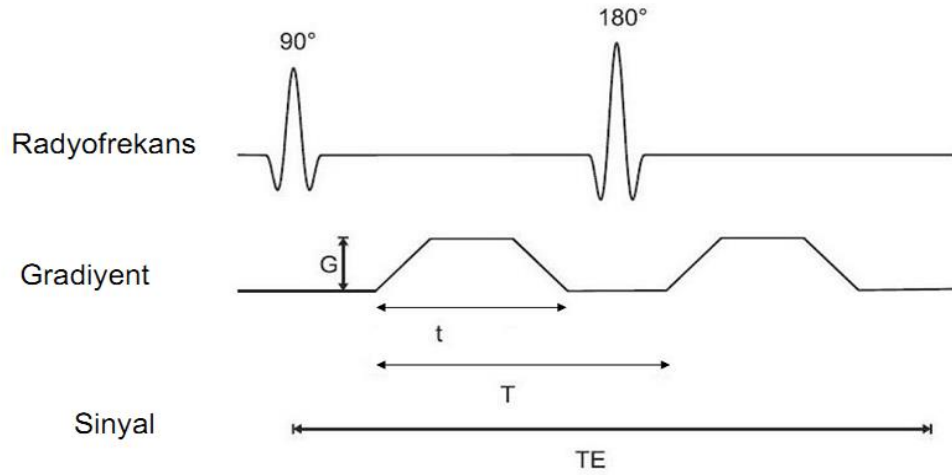
Su moleküllerinin termal enerjileri sayesinde yaptıkları rastgele hareketlere (Brownian hareket) difüzyon denmektedir (56-58). Difüzyonun hızını belirleyen partiküllerin kinetik enerjileridir ve dolayısıyla ısıya bağımlıdır. Çok sayıda fizyolojik fonksiyon için önemli bir temel fizik olay olan difüzyon, oksijen ve glukoz gibi metabolitlerin kapillerlerden hücre içine transportunu sağlar.

Difüzyon izotropik ve anizotropik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyonda moleküllerin hareketleri her yöne doğrudur. İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda gerçekleşir. Mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş olan beyaz cevher gibi dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Buna anizotropik difüzyon denir (59).

Difüzyon katsayısı (diffusion coefficient) moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Bir kap içindeki sıvı gibi homojen ve sınırsız sıvı ortamında difüzyon rastgele gerçekleşmekle birlikte (serbest difüzyon) biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyonu dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örneğin: hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, myelinizasyonun derecesi liflerin şekilleri ve sıklığı) sınırlanmaktadır (kısıtlanmış difüzyon) (60-62). Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir. Difüzyon katsayısı çizilen bu eğrinin eğimidir (59, 63, 64).

Vücuttaki dokularda difüzyonun sürekli olması nedeniyle dokuların difüzyon değerleri karmaşık hale gelmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyondan bahsedilirken görünür difüzyon, difüzyon katsayısından söz ederken de açık difüzyon katsayısı terimi kullanılır (56, 65, 66). Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna bağlı değil, damar içi akım, kardiyak pulsasyon ve BOS akımı ve gibi faktörlere de bağlıdır.

Moleküller üzerine bir manyetik gradiyent uygulandığında difüzyon spin eko amplitüdünde azalmaya yol açar. Normal spin eko sekanslarda moleküllerin difüzyonları görüntülenemez. Difüzyon hareketlerini görüntüleyebilmek için hareketi donduran hızlı görüntüleme teknikleri kullanmak ve güçlü gradiyentler uygulamak gerekir (59). Difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde temel sekans olan ekoplanar spin eko T2 ağırlıklı sekansa, 180 derece radyofrekans (RF) pulsunun önüne ve arkasına birbirine eşit büyüklükte iki adet güçlü gradiyent uygulanır (59, 67). Birinci gradiyent faz dağılımına yol açar. İkinci gradiyent ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını sağlar. Böylece protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir kısmı ortamı terk etmiş ikinci gradiyente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyalinde difüzyon katsayısı ile orantılı bir şekilde azalma olur (Şekil 2) (56, 57).



Şekil 2. Stejskal-Tanner yöntemi. T: iki gradient pulsu arasındaki süre, t: uygulanan gradiyentin süresi, G: gradiyent puls amplitüdü, TE: Eko zamanı

DAG'lerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeni ile düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla değişmediği için yüksek sinyallidir. Doku vokseli içindeki sinyal düşüşü Stejskal-Taner eşitliği ile ölçülür (57, 59, 67) :

$$SI = SI^0 \times \exp(-b \times D)$$

SI: Difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

SI⁰: T2 ağırlıklı görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

D: Difüzyon katsayısı

D değeri birimi saniyede milimetrekare ya da santimetrekare olan difüzyon katsayısıdır. Bu değer moleküllerin fiziksel özelliklerine bağlıdır. Biyolojik ortamda difüzyon haricinde perfüzyon, kitle hareketi, su transportu gibi diğer faktörler de sinyal kaybına neden olacağından D değeri yerine “apparent diffusion coefficient” (ADC) yani açık difüzyon katsayısı terimi kullanılmaktadır (57, 58). Bu formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelir:

$$SI = SI^0 \times \exp(-b \times ADC)$$

Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti 'b' değeri ile ifade edilir. b değeri sinyalin difüzyon ağırlığını belirleyen parametredir. Milimetrekare ya da santimetrekarede saniye (sn/mm²) cinsinden ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için birkaç yüz ile bin sn/mm² arasında b değerleri kullanılmaktadır. b değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü; yani b değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa b değeri arttırılmalıdır. Yüksek b değerleri sinyal gürültü oranını azaltmakta, ancak görüntünün difüzyon ağırlığını arttırmaktadır. Daha yüksek b değeri için uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradiyentler kullanılmalıdır. Bu durumda da tetkik süresi uzamaktadır. Yapılan çalışmalarda daha yüksek b değeri seçilerek elde olunan difüzyon görüntülerinin tanıya ek katkı sağlamadığı görülmüştür (68).

$$b = \gamma^2 G^2 t^2 (T - t/3)$$

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

γ : Giromanyetik oran

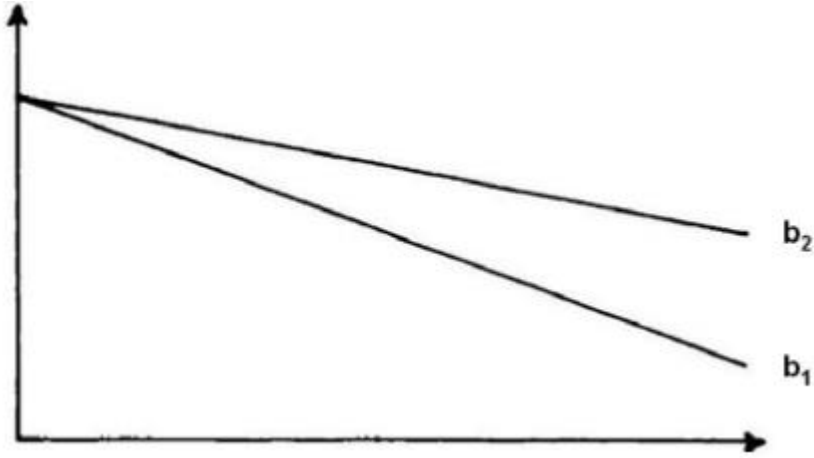
G: Gradyent puls amplitüdü

T: iki gradient pulsu arasındaki süre

t: Uygulanan gradiyentin süresi

Dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı b değeri olmalıdır (36,44). Her bir b değeri ile bu b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. ADC ölçümlerinin doğruluğu b değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı b değeri için;

$$ADC = (\log SI_1 / SI_2) / (b_2 - b_1) \text{ olur (Şekil - 3)}$$



Eko sayısı

Şekil 3. ADC değerinin ölçülmesinde her bir b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasındaki lineer grafik ADC haritasında her bir piksel sayısal olarak ADC değerini yansıtır. Yani ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğüdür. Bu görüntüler difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır (59).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemeye Artefaktlar

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin en önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve sinyal-gürültü oranının (SGO) yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. Bu nedenle konvansiyonel MRG sekansları eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. “Echo Planar Imaging” (EPI) sekansı manyetik duyarlılık artefaktına çok duyarlıdır (56, 59).

Diğer bir artefakt hasta hareketidir. Hareket görüntü kalitesini bozar ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır. Bu nedenle hızlı ya da ultra hızlı görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. En belirgin hareket artefaktı hayalet artefaktıdır (56, 69). Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın düzeltilmesidir.

Önemli bir başka artefakt T2 parlama etkisidir. DAG’ da kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyalli, serbest difüzyon ise düşük sinyalli olarak izlenir. Ancak DAG’da kontrastı oluşturan, difüzyon sinyali yanında T2 sinyalidir. Yani T2’de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG’da yüksek sinyalli görülür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritasının değerlendirilmesidir. DAG’ da hiperintens görülen alanlar ADC haritasında hipointens olmalı ve düşük ADC değerleri vermelidir. T2 parlama etkisi daha yüksek b değeri kullanılarak yani, görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir (57, 58).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Klinik Kullanımı

Difüzyon Ağırlıklı görüntülemenin başlıca kullanım alanı merkezi sinir sisteminde inmenin görüntülenmesidir. Hiperakut enfarkt döneminde (ilk 6 saat) enfarkt alanındaki difüzyon kısıtlılığı kolayca saptanabilmektedir. Merkezi sinir sisteminde diğer kullanım alanları; intrakranyal neoplazilerin tiplerinin ve derecesinin ayrımı, apselerin ve nekrotik intrakranyal tümör ayrımı, tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozu

ayırıcı tanısı, araknoid ve epidermoid kist ayırımı ve multiple sklerozun aktivitesinin değerlendirilmesidir (67).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme benign-malign vertebra kompresyon fraktürü ayırımında, meme kitlelerinin karakterizasyonunda, prostat kanserlerinin saptanmasında da klinik kullanıma girmiştir (70-73). DAG abdomende benign ve malign hepatik lezyonların ayırımında rutin pratikte kullanılmaktadır (74-76). Böbreklerde hidronefroz-piyonefroz ayırımında, renal arter stenozunu değerlendirmede, akut ve kronik renal yetmezlik ayırımında ümit vaat eden çalışmalar mevcuttur (77- 79).

2.2.4.4. Bronkoscopi

Akciğer kanserinde en sık uygulanan tanı yöntemlerinden biridir. Santral yerleşimli tümörlerde yüksek tanı değerine sahiptir. Bronkoscopi esnasında kullanılan tanısal işlemler bronkoskopik biyopsi ve bronkoskopik iğne aspirasyonu, bronşiyal yıkama ve fırçalamadır (80).

Subsegmental seviyelere kadar bronşiyal sistemden kaynaklanan tümörler direk olarak gözlemlenebilir. Nisbeten daha az invaziv olan fiberoptik bronkoscopi, tanısal etkinliğine ilave olarak, hasta uyumunun iyi ve komplikasyon oranının düşük olması ile güvenli bir yöntemdir ve ayaktan hastalara rahatlıkla uygulanabilir (81).

2.2.4.5. Diğer Yöntemler

2.2.4.5.1. Plevral Sıvı İncelemesi ve Plevra Biyopsisi

Akciğer kanserli hastaların % 50'sinde beraberinde plevral sıvı bulunmaktadır. Sıvının sitopatolojik incelemesinde tanısal değer % 50- 60 olduğu kabul edilmektedir. Sitolojik tanı araştırılan tümörün hücre tipine göre değişmektedir. Adenokarsinomda yüksek tanısal değerler söz konusu iken küçük hücreli kanser, mezotelyoma ve malign lenfomada yöntemin duyarlılığı azalmaktadır (82). "Abrams veya Cope" biyopsi iğneleri ile yaptıkları kapalı plevra biyopsisinin malignite tanısında doğruluk oranının % 40-70 gibi değerlere sahip olduğunu göstermişlerdir. Biyopsi ile birlikte yapılan plevral sıvının sitolojik incelemesi tanı değerini artırmaktadır, bu nedenle iki işlem genellikle bir arada uygulanmaktadır (82).

2.2.4.5.2. Mediastinoskopi ve/veya Anterior Mediastinotomi

Mediastinoskopi ile trakea, karina, vena cava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı, üst ve alt paratrakeal, subkarinal, hiler, pretrakeal, supraaortik lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi yapılmaktadır. Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede yer alan lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır (83). Endobronşial ultrasonografi uygulamaları sonrası mediastinoskopi ve/veya anterior mediastinotomi kullanım oranında azalma olmuştur (84).

2.2.4.5.3. Ultrasonografi

Plevra effüzyonu bulunan hastalarda sıvının miktarını ve lokalizasyonunu belirlemek, plevra kalınlaşmasını az miktardaki plevral mayiiden ayırmak amacıyla uygulanmaktadır. Servikal bölgede palpe edilemeyen lenf nodları USG eşliğinde %50 oranında saptanabilmektedir (85).

Bu şekilde USG eşliğinde aspirasyon sonrası yapılan sitolojik incelemelerde malignite saptama oranı %90'lara kadar ulaşmaktadır (86). Ayrıca sürrenal ve karaciğer metastazlarının tespiti amacıyla kullanılabilir.

2.2.4.5.4. Lenf Nodu Biyopsileri

Malign supraklaviküler lenf nodlarında biyopsisi ile tanı konulması, minimal bir invaziv işlem olup, pozitif ise tümörün unrezektabl olduğunu gösterir (87).

2.2.4.5.5 Torakoskopi

Son yıllarda uygulanan videotorakoskopik yöntemlerle; akciğerin periferinde yer alan tümörlere ve plevral tutulumlara tanı konulmaktadır.

2.2.4.5.6 Transtorasik İğne Aspirasyonu

Ultrasonografi, floroskopi ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulanan akciğer malignitelerinin tanısında etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük

boyutlardaki tümörlerde tanısal oran % 80-100'lere varmaktadır (88). Genel bir kural olarak lezyon 3 cm'den küçük, midklavikular hattın lateralinde yer alıyorsa tanısal yöntem olarak bronkoskopik işlem yerine transtorasik iğne aspirasyonu tercih edilmelidir. Bazı çalışmalarda BT beraberliğinde yapılan transtorasik iğne aspirasyonu işleminin % 22-45 oranında pnömotoraks riski taşıdığı bildirilmiştir (89). Kanama riski %5-10 oranındadır. Yöntemin mutlak bir kontrendikasyonu bulunmamakla birlikte tanısal yararı ve komplikasyon riski birlikte değerlendirildikten sonra işlemin yapılıp yapılmayacağına karar verilir (90).

2.2.5. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonraki basamak uygun tedavi uygulanabilmesi için yapılacak evrelemedir. Evrelemede kullanılan standart TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) sistemidir (91). Hastanın tanı aldıktan sonra klinik, radyolojik ve bronkoskopik olarak evre tayinin yapılması klinik evreleme (kTNM), cerrahi şartlarda evrelemesi cerrahi evreleme (cTNM), cerrahi sonrası dokuların histopatolojik değerlendirilmelerinin devamındaki evreleme patolojik evreleme olacaktır (pTNM). Evreleme toraks içi ve toraks dışı olmak üzere yapılır. Toraks dışı evreleme uzak metastaz araştırılması şeklindedir. Akciğer kanserinin klinik evrelemesinde genel yaklaşım amacı olabildiğince az invaziv yolla hastalığın yayılımını belirlemektir. TNM evresinin son baskısı olan 7. baskısı Ocak 2010'da yayınlanmıştır ve 6. baskının yerini almıştır (92).

Yeni akciğer kanseri evreleme sistemi;

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler mevcut olup görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok).

T1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük

T1b: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük fakat 3 cm'e eşit veya daha küçük

T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 7 cm'den daha büyük değil veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip;

- Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş
- Visseral plevra invazyonu var
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük fakat 5 cm'e eşit veya daha küçük

T2b: Tümörün en büyük çapı 5 cm'den daha büyük fakat 7 cm'e eşit veya daha küçük

T3: Tümörün çapı 7 cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip

• Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu

- Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede
- Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
- Tümörle aynı lobta satellit nodül

T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

• Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina

- Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri

M1b:Uzak organ metastazı (93).

2.2.6. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri

Akciğer kanserli hastalarda tedavi başarısında en önemli etkenler hastalığın erken tanısı ve multidisipliner yaklaşımdır. Akciğer kanserinde prognoza etki eden 3 temel faktör kanserin tipi, evresi ve performans durumudur. Bu faktörler içerisinde en önemli olanı hastalığın evresidir. Akciğer kanseri, hastalarda genellikle ileri evrede semptom oluşturduğundan çoğu olgu, başvuru esnasında en iyi tedavi seçeneği olan operasyon şansını yitirmektedir. Tedavi ayrıca, tümörün tipine, ek hastalık bulunmasına, hastanın performansına, uzak organ metastazına ve lenf nodu tutulumuna bağlı olarak da her hastada değişiklik göstermektedir. Primer tümöre yönelik tedavi seçenekleri; cerrahi, RT, KT ve seçilmiş bazı olgularda bu tedavilerin kombinasyonu şeklinde tercih edilmektedir (94).

Erken evre KHDAK'li hastalarda cerrahi en iyi tedavi seçeneğidir. Akciğer kanserinde radyoterapi hem küratif hem palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Kemoterapi sağkalımı uzatmakta ve yaşam kalitesini artırmakla birlikte mevcut kemoterapi protokolleri arasında fark izlenmemektedir. İleri evre akciğer kanserinde kemoterapi standart rutin tedavi olarak önerilmektedir (95).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Sınırlı Evre

KHAK'li hastaların %30'u bu aşamada tanı almaktadır. Bu hastalarda uygulanan standart tedavi kemoterapi ve toraksa yönelik radyoterapidir. Ancak T1-2N0M0 evredeki tümörlü olgularda cerrahi tedaviyle beraber cisplatin bazlı kemoterapi rejimi önerilmektedir. Bunun dışındaki olgularda KT ve RT eş zamanlı uygulanabileceği gibi, ardışık olarak da uygulanabilmektedir. Yine kemoterapiyle başlanıp radyoterapi araya sokulup kalan küllerde daha sonra tamamlanabilir. Kemoradyoterapi yanıt oranı en fazla olan tedavi şeklidir. Eşzamanlı tedavi için ECOG (Eastern Cooperative Oncology

Group, hastanın semptom ağırlığı ve yatak içinde günde geçirdiği zamanı baz alan bir performans skorlama sistemidir) skorunun 0–1 olması, yaşın 70 altında olması, malign plörezi olmaması, karaciğer, böbrek fonksiyonlarının ve kan değerlerinin normal olması ve solunum fonksiyon testi değerlerinin yeterli olması gerekmektedir. Kür sağlanan hastalarda daha sonra beyne olabilecek metastazlardan korumak amacıyla RT yapılmalıdır. Güncel tedavilerle beraber ortalama sağ kalım 16–24 aydır (96).

Yaygın Evre

Bu hastalar KHAK'li hastaların %70 lik kısmını oluşturmaktadır. Bu hastaların tedavisinde kombine KT uygulanmaktadır. Ancak beyin metastazı, kord basısı varsa ve hasta semptomatikse önce palyatif amaçlı RT uygulanmalıdır. Semptomu olmayan hastalarda, tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanır, kemoterapi uygulaması sonrasında yanıt alınırsa, toraksa yönelik RT ve kraniyuma yönelik RT planlanmalıdır. Bu hastalarda kemoterapiye başlangıçta iyi cevap alınmasına rağmen uzun sağ kalım oldukça nadirdir (97).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi

Evre I-II hastalarda herhangi bir medikal kontrendikasyon söz konusu değilse standart tedavi cerrahidir. Cerrahi sınır negatif hastalara KT ve/veya RT önerilmemektedir. Cerrahi için uygun olmayan hastalarda radikal RT verilmelidir. Cerrahi uygulanan Evre-I hastalarda 5 yıllık sağ kalım %61–85 iken Evre-II olgularda %39 civarındadır (98). Radikal RT uygulanan hastalarda Evre-I ve Evre-II olgularda median sağkalım sırasıyla 21 ve 14 ay bulunmuştur. Aynı evredeki hastalarda tedavisiz sağkalım ise sırasıyla 14 ve 9 ay olarak bulunmuştur (99). Bu grupta en önemli mortalite sebepleri metastaz ve sekonder primer tümör gelişimidir.

Evre IIIA'da (T3N1M0) tedavi seçeneği cerrahidir. İntraoperatif olarak N2 saptanan hastalarda ise N2 bulky değilse planlanan cerrahi tedavi tamamlanmalıdır. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan olgularda preoperatif kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygun seçenektir. Tam olarak rezeke edilmiş Evre IIIA olgularında postoperatif radyoterapi ve kemoterapi önerilmemektedir. N2 hastalıkta lokal nüksü azaltmak için postoperatif radyoterapi önerilmektedir.

Evre IIIB-IV olgularında önerilen tedavi şekli kombine kemoterapidir. Ancak seçilmiş vakalarda, T4N0M0'lı olgularda kemoterapiden sonrası cevap alınırsa cerrahiye gidilmektedir. Cevap alınamayan olgularda torasik RT veya eş zamanlı KRT uygulanır. Aynı lobta satellit lezyon saptanan T4N0-1M0 olgularda cerrahi önerilmektedir. Semptom oluşturan ve belirgin plevral sıvısı bulunan olgularda drenaj sonrası plöredez yapılmalıdır. VCSS'de kemoterapi öncesi palyatif amaçlı RT uygulanmalıdır. Tüm bu tedavi olanaklarına rağmen tam kür sağlamak mümkün olmamaktadır. KT ile amaçlanan semptom kontrolü ve hastalısız sağ kalımı artırmaya yöneliktir. Diğer taraftan semptomları giderici tedavi ile beraber palyatif amaçlı yapılan radyoterapi ile yine motor kayba yol açan spinal metastazlarda palyatif cerrahi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Akciğer kanserinde halen en küratif tedavi cerrahi tedavi olduğundan operasyon öncesi bu hastaların dikkatli bir şekilde seçilmesi gerekmektedir. Bu nedenle cerrahi uygulanacak hastalarda inoperabilite kriterleri geliştirilmiş ve böylece sağ kalıma katkısı olmayacak cerrahi müdahalelerin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Akciğer kanserinde inoperabilite ölçütleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Mutlak ;

Toraks dışı lenf nodu metastazları (Servikal, supraklavikular)

Mediastinal bilateral lenfadenopati

Karaciğer, beyin, kemik, deri, uzak organ ve doku metastazları (Ekstratorasik)

Karşı akciğer ve bronş metastazı

Bilateral endobronşial tümör

Plevrada malign sıvı varlığı

Vena Kava Süperiyor Sendromu

Vokal kord paralizisi (Nervus Rekürrens tutulumu)

Perikard tutulumu ile kardiyak tamponat

Claude-Bernard-Horner Sendromu (Pankoast tümör)

Özofagus, trakea tümörü veya metastazı

Mutlak olmayan ;

Evre IIIA veya IIIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Göğüs duvarı geniş rezeksiyonu

Mediastinal lenfadenopati

Ana bronşta, karınaya 2 cm'den yakın mesafede veya trakea bifurkasyonunda tümör

Göğüs duvarı invazyonu

Tablo 1. Akciğer Kanserinde İnoperabilite Ölçütleri

Prognoz

Akciğer kanseri erken evrede belirti oluşturmadiğından ve bulgu vermediğinden hastaların çoğı tanı esnasında cerrahi seçeneğini kaybetmiş olmaktadır. Günümüz tedavi yaklaşımlarıyla da sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Hastaların bir çoğı ilk yılında kaybedilmektedir. Akciğer kanserli olguların ancak % 5-15'de 5 yıllık sağ kalım söz konusudur (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Ekim 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında histopatolojik olarak küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan ve evresi 3 veya 4 olan 18 hasta dahil edildi. Hastalar yapılacak tetkik olan toraks MRG ve difüzyon MRG nin yararları ve sakıncalı olduğu durumlar hakkında bilgilendirildi ve çekimi kabul eden hastaların yazılı onamları alındı.

Hastalarda patolojik tanı 7'sinde (%46.6) bronkoskopi, 8'inde (%53.4) transtorasik kesici iğne biyopsisi ile konuldu. Altı hastaya (39.6) cisplatin + gemsitabin, dokuz hastaya (60.4) hastaya paklitaksel + karboplatin tedavisi ve eş zamanlı RT verilmişti.

Hastaların sahip olduğu histolojik tipler; 6 hasta küçük hücre dışı akciğer kanseri (alt tiplendirme yapılmamıştı), 5 hasta yassı epitel hücreli karsinom, 4 hasta adenokarsinom tanısı almıştı. Mediasten MRG'lerde akciğerlerdeki hedef lezyonların minimum ve maksimum çapları 2,6-6cm idi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: Hastaların daha önceden kemoradyoterapi almamış olmaları, hastaların evre 3B veya 4 olması, hastalara kemoradyoterapi planlanmış olması idi. Hastaların çalışmadan ihraç edilme kriterleri: MRG'ye kontrendikasyon oluşturan durumlar (kardiyak pace maker, klostrfobi gibi), hasta ve hastalığa bağlı kemoradyoterapinin kesintite uğraması ve tümörün MRG' de net vizüalize edilememesi (tümörün 1cm den küçük olması) olarak belirlendi. Çalışmamıza 18 hasta dahil edildi. Tedavi sürecinde iki hastanın tedaviden vazgeçmesi ve bir hastanın şehir değiştirmesi nedeniyle 3 hasta çalışmadan çıkarıldı.

3.2. MR Tekniği

Tüm hastaların toraks MR incelemeleri radyoloji kliniğimizde bulunan bulunan 3Tesla MRG cihazı (Siemens MAGNETON Skayra) ile body coil kullanılarak gerçekleştirilmişti. Çekimlerde iv veya oral kontrast madde kullanılmadı.

Standart Toraks MRG protokolü

Toraksa yönelik T1 FLASH aksiyal, T2 HASTE koronal, T2 HASTE aksiyal, T2 STIR koronal ve T2 STIR aksiyal kesitler alınmıştır. Rutin toraks MRG görüntüleme parametrelerinin ayrıntılı dökümü Tablo 2’de sunulmuştur. Ardından difüzyon ağırlıklı incelemeye geçildi. FOV değeri hastaların yapısına göre tüm toraksı içine alacak şekilde ayarlanmıştır.

Toraks MRG	Matriks	TR / TE (ms)
T1 FLASH aksiyal	256x192	104 / 4.92
T2 HASTE FS aksiyal	228x224	1400 / 101
T2 HASTE koronal	320x176	1000 / 99
T2 STIR aksiyal	176x320	3270 / 88

Tablo 2. Toraks MRG parametreleri

Difüzyon MRG protokolü

DA-MRG’de aksiyel planda, nefes tutulmaksızın multisection single-shot inversion recovery echo planar sekans (SSIR EPI) uygulandı. DA-MRG’de 0, 400, 800 s/mm² b değerleri kullanılmıştır. ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak elde edilmiştir. DA-MRG parametrelerinin ayrıntılı dökümü Tablo 3’de sunulmuştur.

Parametreler	Veriler
Matriks	128x128
TR (ms)	6500
TE (ms)	61
Kesit kalınlığı	6mm
Partial fourier faktör	7/8
Band genişliği	1628

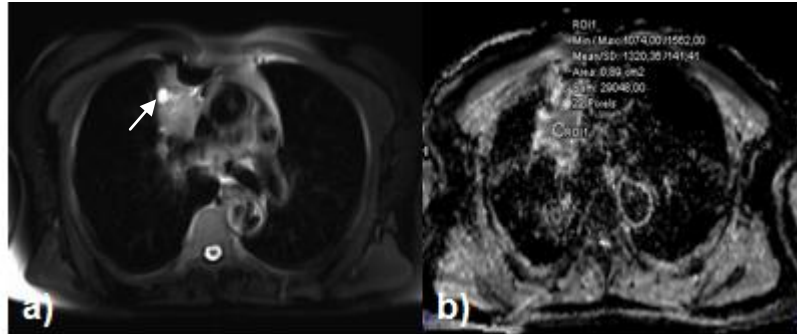
Tablo 3. DAMRG görüntüleme parametreleri

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüleme sonucu elde edilen ADC ölçümleri, cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuş ADC haritaları üzerinden, lezyon konturları dikkate alınarak kitlelerin solid kesimlerine kitlelerin boyutlarına göre değişen boyutlarda ilgi alanı (ROI) yerleştirilerek yapıldı.

Büyük boyutlu olan lezyonlarda 3 ölçüm ortalaması alındı. Küçük lezyonlardan tek ölçüm yapıldı. Ayrıca DA-MRG’de sınırlı uzaysal rezolüsyon ve göreceli zayıf sinyal gürültü oranı nedeniyle küçük çaplı kitlelerde (1-2cm arası) ADC harita görüntülerinde kitle kolay seçilemediğinden difüzyon görüntülerinden faydalanıldı.

Kitlelerin boyutu toraks MRG tetkikleri üzerinden PACS istasyonlarında kitlenin en uzun boyutu olarak ölçüldü. Komşuluğunda atelektazi ya da konsolidasyon veya içerisinde kavitasyon bulunan kitlelerde konvansiyonel MR sekanslar incelenerek solid kesimlerden ölçüm yapıldı (Şekil 4).



Şekil 4. Akciğerdeki hedef lezyonun T2 HASTE Görüntüsü ve ADC ölçümü

- a) Sağ akciğerde T2 HASTE aksiyal görüntüde hiperintens lezyondaki kistik alan görülmektedir (ok)
- b) Sağ akciğerde hedef lezyondaki ADC ölçümü

Çalışmaya KRT öncesi kitle uzun boyutu 1 cm nin altında olan hastalar dahil edilmedi. KRT öncesi hedef lezyonun boyutu ve ADC değerleri, KRT’den 1 hafta sonra kitle ADC değerleri, KRT’den 1ay sonraki kitle boyutları ölçüldü. Difüzyon MRG ile eşzamanlı olarak tedaviye yanıt öncelikle en uzun boyuta dayalı RECIST ölçütleri kullanılarak değerlendirildi (51). Hedef lezyonlardaki ADC değerlerindeki değişim ile

kitle boyutlarındaki değişim arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Ayrıca konvansiyonel MRG sekanslarındaki değişiklikler de kaydedildi.

RECIST Kriterleri

Tam yanıt (TY) : Tüm hedef lezyonların kaybolması

Kısmi yanıt (KY): Hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30'luk azalma

Progresif hastalık (PH): Hedef lezyonların çaplarının toplamında %20 ve daha fazla artış olması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması

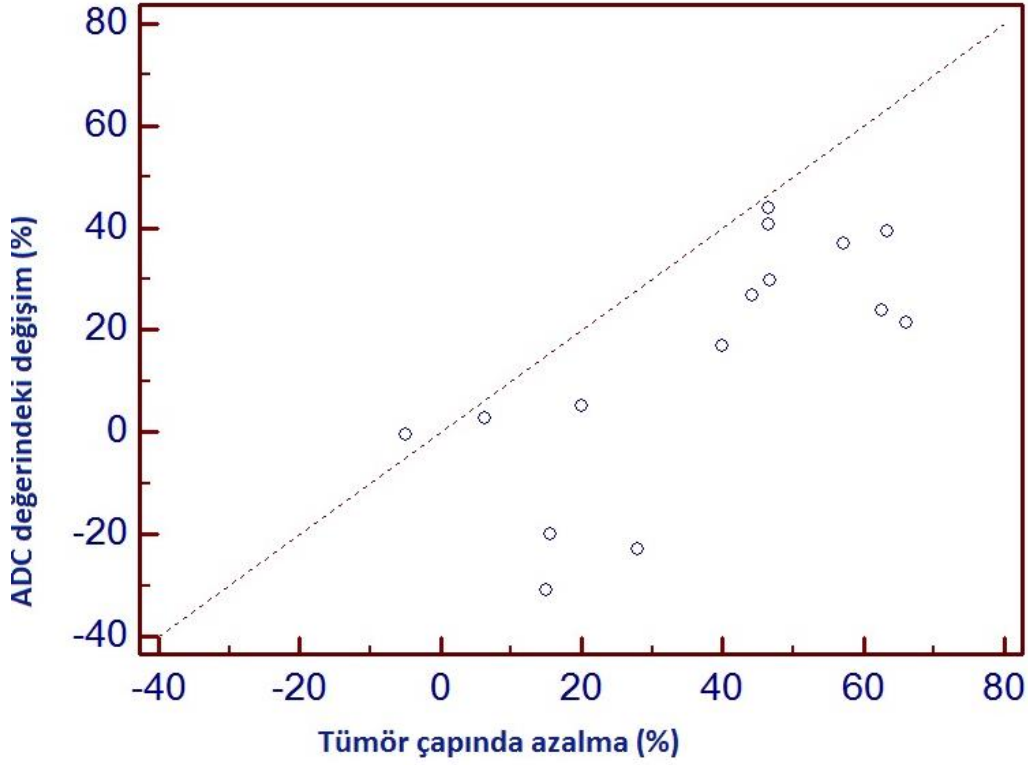
Stabil hastalık(SH): Ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyonlar

3.4. İstatistiksel Analiz

Olgulardan elde edilen ADC değerleri ve maksimum tümör çapları, değişimin yüzdesi olarak hesaplandı. Daha sonra ADC değerindeki değişim oranı ile tedavi öncesi ve sonrası tümör çapındaki değişim oranı arasında istatistiksel olarak bir korelasyonun varlığı Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak araştırıldı. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası olgulardan elde edilen ADC ve maksimum tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı eşleştirilmiş T testi ile belirlendi. $P < 0.05$ değeri her iki istatistiksel test için anlamlı olarak kabul edildi. Analizler bilgisayar ortamında istatistik programı kullanılarak yapıldı (Medcalc ver. 12, Mariagerke, Belçika).

Tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen ADC değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmezken ($p=0.077$), tedavi öncesi maksimum tümör çapları ile tedavi sonrasında elde edilen maksimum tümör çapları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p= 0.003$).

Erken dönemde ADC değerindeki değişim ile tümör çapındaki azalma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($r^2= 0.49$, $p=0.002$) (Şekil 5). ADC değerlerinde değişim -22.9 ile 43.9 arasında meydana gelirken (ortalama 14.2), tümör çapındaki değişim -5 ile 66 arasında oluştu (ortalama 36.8).



Şekil 5. Erken dönemde ADC değerindeki değişim ile tümör çapındaki azalma oranını göstermektedir.

4. BULGULAR

Hastaların toraks MRG ve difüzyon MRG tetkikleri incelendi. Klinik anamnez gözden geçirildi. İş istasyonumuzda KRT öncesi ve KRT'den 1 hafta sonra elde edilmiş difüzyon MRG üzerinden ADC değerleri, KRT öncesi ve KRT'den 1 ay sonra elde edilmiş toraks MRG üzerinden ise kitle boyutları değerlendirildi. ADC değerleri ölçülürken kistik alanlardan kaçınmak için konvansiyonel MRG sekansları rehberliğinde yapıldı.

Hastaların yaş ortalaması 55.6 yıl (46-62) idi. 15 hastanın 3'ü (%19.8) bayan diğerleri erkek cinsiyetindeydi. Altı hastaya (%39.6) cisplatin + gemsitabin, dokuz hastaya (%60.4) hastaya paklitaksel + karboplatin tedavisi ve eş zamanlı RT verilmişti.

Hastalardan 6'sı (%39.6) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu genel tanısını alırken alt tipi belirlenemedi, 5'i (%33) yassı epitel hücreli karsinom ve 4'ü (%26.4) adenokarsinom spesifik tanıları almıştı. IIIB ve IV evreli hastalar cerrahi inoperabl olup IIIA olan hastalar ise medikal inoperabl olarak değerlendirildi. Dört hasta (%26.4) Evre-IIIa, 5 (%33) hasta Evre-IIIB ve (%39.6) 6 hasta evre –IV olarak sınıflandırıldı.

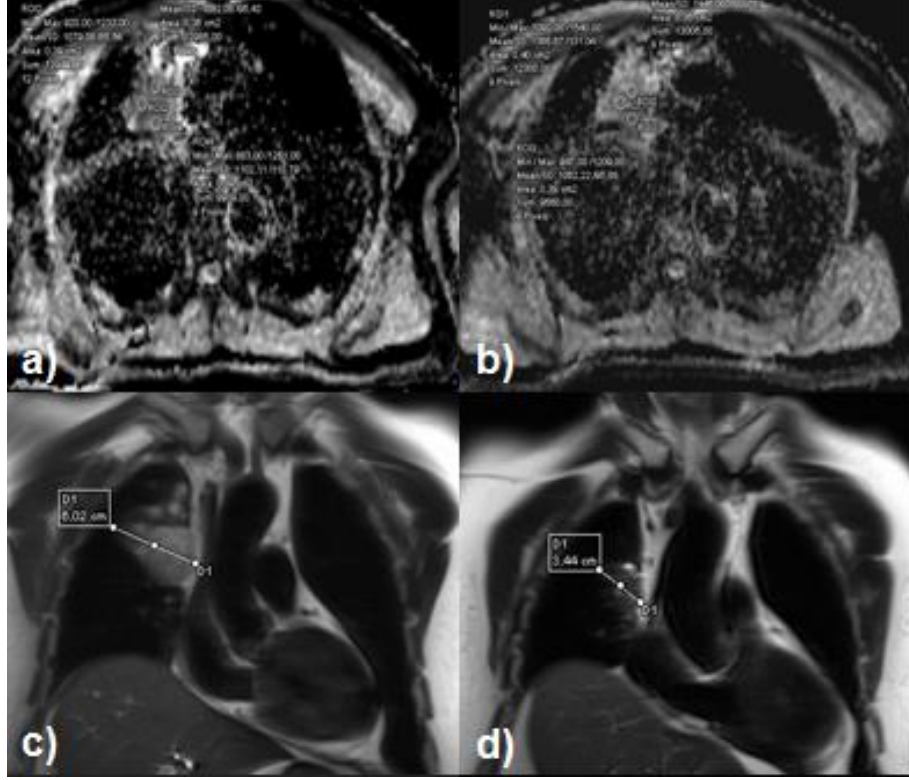
Kemoradyoterapi öncesi en yüksek ADC değeri $2.28 \times 10^{-3} \text{sn/mm}^2$ en düşük ADC değeri $0.94 \times 10^{-3} \text{sn/mm}^2$ olarak ölçüldü. KRT'den 1 hafta sonraki en yüksek ADC değeri $2.69 \times 10^{-3} \text{mm/sn}^2$ en düşük değeri ADC değeri $0.78 \times 10^{-3} \text{mm/sn}^2$ olarak ölçüldü. KRT öncesi ve KRT'den 1 hafta sonraki ADC değişimleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.077$).

KRT öncesi 9 hastada ADC değerlerinde KRT'den 1 hafta sonraki ADC değerleri ile karşılaştırıldığında artış görülmekte olup (artış %17-43,9 arasında gerçekleşmiştir) söz konusu hastalarda KRT'den 1 ay sonraki kitle boyutlarındaki azalma %30'dan fazla olarak gerçekleşmiştir. 2 hastada ADC değerindeki artış %5'in altında gerçekleşmiş olup, bu hastalarda KRT'den 1 ay sonra kitle boyutundaki azalma minimal bir azalma olmuştur. 4 hastada KRT'den 1 hafta sonra ADC değerlerinde azalma izlenmiş olup, kitle boyutlarındaki belirgin farklılık gözlenmedi.

Terapötik yanıt tedavi öncesi ve sonrası toraks MRG deki tümör boyutlarındaki değişimler esas alınarak değerlendirildi. Tedavi öncesi toraks MRG'lerde hedef lezyonlarda en uzun çap 6cm, tedaviden 1 ay sonraki hedef lezyonlarda en kısa çap 1.05cm olarak ölçüldü. Kemoradyoterapi sonrası 6 hastada tümör boyutundaki azalma %30'un altında izlenirken, aynı hastalarda KRT öncesi ve KRT'den 1 hafta sonraki ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kemoradyoterapi sonrası 9 hastada hedef lezyonlardaki çap azalması %30'un üzerinde gerçekleşmiş olup, aynı hastalarda KRT'den 1 hafta sonraki ADC değerlerinde KRT öncesindeki ADC değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p=0.002$).

OLGU ÖRNEKLERİ

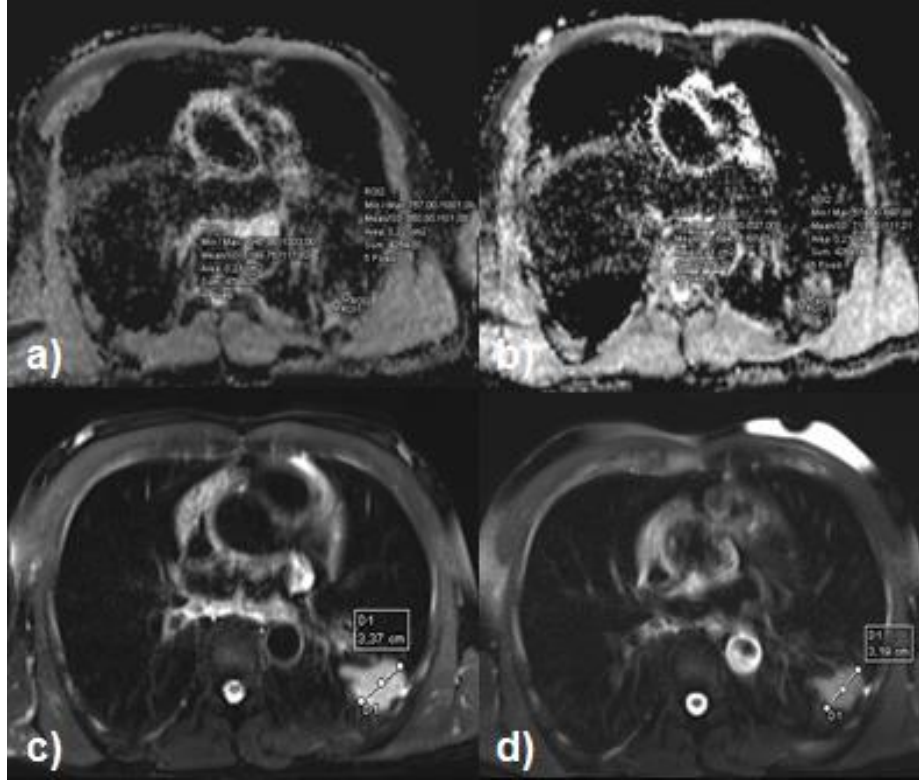
Olgu 1



Şekil 6. Akciğerdeki hedef lezyonun tedavi öncesi ve 1 hafta sonrasındaki ADC değerleri (a,b) ve KRT öncesi ve KRT'den 1 ay sonraki hedef lezyonlardaki en uzun çapları gösteren T2 HASTE koronal görüntüleri (c,d).

- a) KRT öncesi ortalama ADC değeri $1.034 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}^2$
- b) KRT'den 1 hafta sonraki ortalama ADC değeri $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}^2$
- c) KRT öncesi akciğerdeki hedef kitlenin en uzun çapını 6 cm olarak gösteren T2 HASTE koronal görüntü
- d) KRT'den 1 ay sonra hedef lezyondaki küçülmeyi gösteren (tedavi sonrası çap 3.4 cm) T2 HASTE koronal görüntü

Olgu 2



Şekil 7. Akciğerdeki hedef lezyonun KRT öncesi ve 1 hafta sonrasındaki ADC değerleri ölçümü (a,b) ve KRT öncesi ve KRT'den 1 ay sonraki hedef lezyonda en uzun çapları gösteren T2 HASTE aksiyal görüntüleri (c,d)

- a) KRT öncesi ortalama ADC değeri $1.024 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}^2$
- b) KRT'den 1 hafta sonraki ortalama ADC değeri $0.655 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}^2$
- c) KRT öncesi akciğerdeki hedef kitlenin en uzun çapını 3.3cm olarak gösteren T2 HASTE aksiyel görüntüsü
- d) KRT'den 1ay sonra hedef lezyondaki küçülmeyi gösteren (tedavi sonrası çap 3.1cm) T2 HASTE aksiyel görüntüsü

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri en çok karşılaşılan ve bu nedenle de tedavisi önemli olan bir hastalıktır. Kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde uzun dönem değerlendirme yanında daha kısa vadede erken cevap değerlendirmenin yapılabildiği çalışmalar yayınlanmıştır. Çalışmamızda haftalık difüzyon değişiklikleri ile ay sonunda boyut açısından bakıldığında oluşan farklılıklar değerlendirildi. ADC değerinde artış belirgin ise tümör boyutu da o derecede küçüldü. Eğer ADC değerinde bir fark yoksa veya tersine azalmışsa tümör boyutunda regresyon olmamaktadır.

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türü olup, her yıl tanı konulan tüm kanserlerin %12.8'ini oluşturmaktadır (1). Dünya çapında erkek ve kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. 2009 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır (101). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin 2005 yılında yayınlanan raporunda, akciğer kanserlerinin görülme sıklığı yüzbinde 30.13 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüzbinde 52.73 oranı ile birinci, kadınlarda ise yüzbinde 7.20 oranı ile dördüncü sıradadır (102). Akciğer kanseri yaklaşık %90 oranında sigara kullanımı ile ilişkilidir. Ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte, en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir. Kadınlarda ise sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak akciğer kanseri sıklığı artış göstermektedir (103).

Akciğer kanseri sıklıkla tek pulmoner nodül veya kitle şeklinde izlenir ve nonspesifik semptomlara sahip hastalarda akciğer grafisi ile tanı konulur (104). 35 yaş üstü hastalardaki nodüllerin yaklaşık %30'u maligndir. Ayrıca radyolojik olarak malign-benign ayrımı yapılamayıp, torakoskopi uygulanan nodüllerin yaklaşık %50'si benign olarak rapor edilmektedir (105, 106, 107, 108, 109). Radyografi ile nodül saptandığında ilk yapılacak işlem malignite olasılığının dışlanmasıdır (110). BT ile nodülün şekli, kenar özellikleri ve dansitesi hakkında bilgi edinilmektedir. Spiküle kenarı olan, sınırları net ayırt edilemeyen, pulmoner venlere uzanım gösteren, komşu plevrada çekilme oluşturan veya endobronşiyal uzanımı olan nodüller sıklıkla maligndir.

Dinamik kontrastlı BT çalışmalarında 15 HU'dan düşük kontrastlanma benignite işaretidir (107, 111). Homojen olmayan görünüm ve santral nekroz varlığı da maligniteyi desteklemektedir. Bu özellikler göz önüne alındığında malign nodüllerin %25-39'u yanlışlıkla benign olarak sınıflandırılmaktadır (112). Bu nedenle akciğer kanseri tanısında doğruluk oranı yüksek, alternatif non-invazif tanı yöntemlerine gereksinim sürmektedir.

Akciğer kanseri tanı ve evrelemesi bir multidisipliner yaklaşım olup radyolojik görüntüleme yöntemleri yanısıra bronkoskopi ve biyopsi gibi diğer invaziv işlemleri de kapsar. Radyologların buradaki temel görevi, ellerindeki inceleme yöntemlerini kullanarak en küçük boyutta tümörü yakalayabilmek veya çok küçük değişikliklerden şüphelenerek klinisyeni uyarmaktır. Tümör tanısının konulması ve operabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır (113).

Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir. Daha nadir olarak MRG de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelendirmede; primer tümör, hilar ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur.

Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi kısa aksının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi oldukça büyük çaplarda lenf bezleri de benign olabilmektedir (114). Bu durum BT dışında yeni görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı arttırmaktadır.

Mediastinal invazyon BT ve MRG ile kolayca saptanabilmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; bronşlar, büyük damarlar ya da özofagusun tümör dokusu tarafından sarıldığı görülmektedir. Atelektazi ve sekonder pnömoni ile birlikte olan tümörlerde mediastenle ilişkinin mevcut olup olmadığını ayırtedebilmek zordur. BT ile mediasten invazyonu % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (84). BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır. Göğüs duvarı invazyonunda özellikle de pancoast tümörlerinde MRG'nin daha üstün olduğu belirtilmektedir. Ancak

kosta ve vertebranın kortikal yüzey invazyonları BT ile daha iyi ortaya konabilir (114,115).

Geçmişte MRG, düşük proton dansitesi, düşük sinyal intensitesi, hava-doku arayüzlerine bağlı yoğun suseptibilite artefaktları, solunum ve kardiyak pulsasyon artefaktları ve zayıf çözünürlük nedeniyle etkin bir yöntem olarak kabul edilmiyordu. Ancak günümüzde hareket artefaktlarını kompanse eden navigasyon teknikleri ve yine hızlı görüntü kazanımı sağlayarak solunum hareketlerine bağlı olumsuzlukları en aza indirmeye yönelik geliştirilmiş FLASH, HASTE gibi sekanslar sayesinde akciğerlerin değerlendirilmesinde görüntü kalitesi belirgin şekilde artırılmış dolayısıyla MRG pulmoner lezyonların değerlendirilmesinde BT ile kıyaslanabilir düzeye yaklaşmaktadır (116).

Lezyonların sinyal özelliklerinin karakterizasyonunda; çoğu olgu T1 AG'lerde izo-hipointens, T2AG'lerde hiperintens idi. Dönmez ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada benign ve malign akciğer lezyonlarının T1 ve T2 sinyal özellikleri arasında fark olmadığını T1AG'lerde lezyonların izo-hipointens, T2'lerde hiperintens olduğunu belirtmişlerdir. Sinyal değişikliğini oluşturan başlıca faktörler, T1,T2 relaksasyon zamanları, proton dansitesi, manyetik alan gücü ve puls sekanslarıdır. Ancak patolojik ve normal dokuların sahip olduğu geniş biyolojik farklılıklar, bu dokuların relaksasyon zamanlarının örtüşmesine neden olur. Genellikle çoğu lezyon T1AG'lerde hipo, T2AG'lerde hiperintens olarak görülür ve dolayısıyla konvansiyonel MRG ile patolojik dokunun karakterizasyonu zorlaşır (117). Bizim çalışmamızda da akciğerlerdeki hedef lezyonlar T1AG'lerde hipointens, T2AG'lerde hiperintens sinyal özelliğindedir. Kontrast madde kullanımı, sinyal özellikleri ve morfolojik özellikleri benzeyen lezyonlar arasında ayırıcı tanı yapılmasına katkı sağlayabilir ancak biz çalışmamızda kontrast madde kullanmadık (118).

Difüzyon ağırlıklı MRG dokulardaki su protonlarının rastgele hareketini ve dokuların difüzyon miktarını değerlendirmektedir. Dokulardaki su moleküllerinin difüzyon miktarı hücre sayısına, hücreler arası bağlantılara, hücre içi organellere, ekstrasellüler sıvı miktarına ve makromoleküllere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dokulardaki su protonlarının hareketi difüzyon duyarlı sekansların kullanımı ile görüntülenebilir. 180 derece RF pulsundan önce uygulanan gradiyent

spinlerde faz kaybına neden olur. 180 derece RF pulsundan sonra uygulanan gradyent ise spinleri tekrar aynı faza getirir. Ancak hareketli protonlar ikinci gradyentin etkisine maruz kalmadığından faz kaybı devam eder ve buna bağlı serbest difüzyon sinyal kaybına yol açar. Difüzyonun kısıtlandığı durumlarda ise sinyal artışı olur. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket, gerçek difüzyonu etkilemekte olup, bu sinyal kaybı açık difüzyon katsayısı (ADC) ile ölçülebilir. Sonuç olarak farklı hücresel bölümlerde benzer olmayan ADC değerleri ortaya çıkarabilir. Böylelikle ADC değerleri farklı doku tipleri ve doku karakteristiklerini belirlemeye yardımcı olur (119). DAG merkezi sinir sisteminin görüntülenmesinde geniş olarak kullanılmaktadır. Akciğerde DAG kullanımı akciğer parankimindeki düşük proton yoğunluğu, kardiyovasküler ve solunumsal hareket gibi nedenlerle kısıtlanmaktadır. Onkolojik görüntüleme vücutun değişik bölgelerinde (boyun, abdomen, pelvis, meme) DAG kullanılmakla birlikte, akciğer lezyonlarında kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda yapılmış çalışma vardır (120-122).

DAMRG ile çeşitli tümörlerde niceliksel ve niteliksel değerlendirme yapılabilir. Niteliksel değerlendirme solid ve kistik lezyon ayırımında yardımcı olabilmekle birlikte, her zaman bu konuda tek başına yeterli değildir. Niceliksel değerlendirmede lezyonların ADC değerleri hesaplanarak benign-malign ayırımının yapılabildiği, malign lezyonların ADC değerlerinin benign olanlara göre düşük bulunduğu bildirilmiştir (121). Tümörlerde ADC değerlerinin değişken aralığı tümörün değişik biyolojik varyasyonlarına, görüntü analizine ve ADC değeri ölçümündeki hatalara bağlıdır. Doğru bir değerlendirme yapabilmek için lezyonun elde edilen tüm görüntülerle birlikte değerlendirilmesi gerekliliği bildirilmiştir (123, 124).

Pulmoner lezyonların difüzyon ağırlıklı görüntülenmesinde akciğer parankiminin içerdiği yoğun hava nedeniyle manyetik duyarlılık artefaktı sıklıkla gelişir. Bu nedenle ADC ölçümünde hatalar oluşabilir. Boyun ve akciğerdeki lezyonlarda benign-malign ayırımı için DAG kullanılan iki ayrı çalışmada manyetik duyarlılık artefaktı nedeniyle ADC ölçümü tam olarak yapılamamıştır (120, 124). Bizim çalışmamızda ADC değerlerinde bozulma oluşturacak belirgin manyetik duyarlılık artefaktı ile karşılaşmadık.

Lezyonun DAG'daki sinyal intensitesi, lezyonun T2 süresinden etkilenir. Birçok malign tümörde özellikle akciğer kanserinde T2 süresi uzamaktadır. Bu da DAG'da sinyal artışına sebep olur. Yüksek b değerlerinde akciğer parankiminin T2 süresinin kısa oluşundan dolayı görüntü kalitesi bozulur. Düşük b değerlerinde ise görüntü kalitesi iyileşirken, doku perfüzyon etkisiyle T2 süresini değiştirerek difüzyon değerlerinde bozulma gerçekleşmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyalini difüzyona bağlı olması için yüksek b değerleri kullanılmalı, aksi takdirde ADC haritaları rekonstrükte edilmelidir. ADC haritaları T2 parlama (shine-through) etkisinden bağımsızdır. b değeri düşük tutulduğunda sekansın difüzyon ağırlığı az olmakta ve ADC değeri daha yüksek ölçülmektedir (66). 500 s/mm² den daha düşük b değerlerinde, DAG'deki perfüzyon etkisine bağlı olarak ADC değerleri saf difüzyonu yansıtmamaktadır. Ichikawa ve ark.'nın çalışmasında b değerleri düşük değerlerde olup, abdominal organlara ait ADC ölçümleri yüksek olarak ölçülmüştür (76). Çalışmalarında belirttikleri gibi b değerleri düşük tutulduğunda perfüzyon ve T2 etkisi gibi faktörler, ADC ölçümlerini nispeten daha fazla etkilemektedir. Perfüzyon etkisinden kurtulmak için b değerlerinin daha yüksek olması gerektiği ve bu sayede manyetik duyarlılık artefaktında ve görüntü distorsiyonunda azalmanın sağlanacağı önceki çalışmalarda belirtilmiştir (125, 66). Akciğerde niceliksel değerlendirmede, perfüzyon etkisinin olabildiğince aza indirilmesi ve T2 parlama etkisinden kaçınılması amacıyla b değeri 750-1000 sn/mm² önerilmiştir (119). Ancak bu değerlerde belirgin anatomik bozulma artefaktı oluşmaktadır. Akciğerde ADC ölçümünde serbest nefesli tekniğin, nefes tutmalı tekniğe göre daha duyarlı olduğu ve serbest nefesli teknikte ölçülen ADC değerlerinde parsiyel hacim etkisine bağlı heterojenitenin tutmalı tekniğe göre azaldığı bildirilmiştir (63). Akciğer ve üst batında iyi bir sinyal-gürültü oranı (SGO) için ADC ölçümünde b değerinin 500-750 sn/mm² kullanılması önerilmiştir (119). Bizim çalışmamızda b değerleri 400-800sn/mm² olarak belirlenmişti.

Serbest nefesli teknik ile elde edilen DAG'da, görüntüleme zamanı (144 sn) kısa olup, kardiyovasküler ve solunumsal hareket artefaktı azalır. DAG'nin solunumsal ve kardiyak tetikleme kullanılarak yapılmasının, hareket artefaktını azaltarak görüntü kalitesini arttıracığı, ancak buna bağlı görüntüleme zamanının da uzayacağı bildirilmiştir (126, 127).

Tümör selüleritesi ile ADC değerleri arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Malign tümörler rastgele organize olmuş, yoğun grup oluşturmuş, organizasyonu bozulmuş hücrelerden meydana gelmektedir. Bu organizasyon bozukluğu tümör dokusunda ekstraselüler mesafede daralmaya neden olur ve bununla bağlantılı su moleküllerinin hareketinde kısıtlanma meydana gelir. Bu da difüzyon ağırlıklı görüntülere difüzyon kısıtlaması şeklinde yansımaktadır (128).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de hastaların tetkik öncesi açlık durumunun gerekmemesi, radyasyon içermemesi, tetkik süresinin kısalığı ve ek maliyet getirmemesi PET'e avantaj sağlamaktadır. Mori ve ark. (129) yaptıkları çalışmada 104 hastadaki 140 pulmoner nodül veya kitlenin DAG ve PET özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada nodüllerin PET ile değerlendirilmesinde standart uptake değerinin karşı akciğere kontrast oranı (SUV-CR) kullanılırken, b değeri 1000 s/mm² iken, serbest nefesli teknikle elde edilen DAG'lerde en düşük ADC değeri (ADC_{min}) hesaplanmıştır. ROC analizi ile değerlendirdiklerinde nodüllerin benign-malign ayrımında, DAG için eşik ADC_{min} değeri 1.1 x 10⁻³ mm²/sn iken eğri altında kalan alan 0.907, PET için eşik SUV-CR değeri 0.37 iken eğri altında kalan alan 0.806 bulunmuştur. Buna göre DAG için özgüllük % 97, duyarlılık % 70, PET için özgüllük % 79, duyarlılık %72 bildirilmiştir. Bu çalışmada aktif inflamatuvar lezyonlar için daha az yanlış pozitif değeri olan difüzyon ağırlıklı görüntülemenin özgüllüğü PET'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Nodüllerin ADC_{min} ile SUV-CR değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (129).

MRG'de hareket artefaktını önlemede kullanılan bir yöntem de tolere edebilen hastalarda nefes tutturma yöntemidir. Ancak DAMRG de bu yöntem çok da etkin olamamaktadır. 2011 yılında akciğer lezyonuna sahip, 47 hastaya yönelik yapılan DA incelemede serbest nefesli ve nefes tutmalı DA görüntüleri karşılaştırılmıştır. Lezyonların sinyal/gürültü oranı (SGO), serbest nefesli sekansta nefes tutmalı sekansa göre daha iyi bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda DAG'ler serbest nefesli olarak elde edilmiştir.

Kim ve arkadaşlarının baş boyun epidermoid hücreli tümörü olan 33 hastaya yönelik yaptıkları kemoradyoterapiye erken cevap değerlendirmesinde DAMRG çalışmasında tedavi öncesi ADC değeri tam cevap verenlerde parsiyel cevap verenlere

oranla oldukça düşük bulunmuştur. Tedaviden 1 hafta sonra tam cevap verenlerde daha fazla olmak üzere tam ve parsiyel cevap alınan hastalarda ADC değerlerinde önemli artış saptanmıştır (131). Bizim çalışmamızda da kısmi yanıt alınan hedef lezyonlarda, KRT'den önceki ADC değerlerinin KRT'den 1 hafta sonraki ADC değerlerinden düşük olduğu tespit edilmiştir.

Pelvik tümörlü 167 hastaya yönelik farklı b değerlerinde yapılan DA MR incelemede; tüm b değerlerinde (250, 750, 1000) malign ve benign kitleler arasında anlamlı istatistiksel farklar bulunmuş ancak b 500 altı değerlerde görüntü rezolüsyonunun azaldığı ve lezyonların saptanmasının güçleştiği saptanmıştır. Çalışmada sonuç olarak pelvik kitlelere yönelik DA MRG de b 500 ila b 1000 arası değerlerin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (132).

Zhou ve arkadaşlarının Akciğer kanserli 90 hastaya yönelik b 0 ve b 500 değerleriyle yaptıkları diffüzyon MRG çalışmasında KT sonrası ADC değerlerini KT öncesine oranla önemli derecede yüksek bulmuşlardır. Tümör çapı ile ADC arasında pozitif korelasyon, parsiyel cevaplı ve stabil hastalıkta da KT öncesi ve KT sonrası ADC değerleri ile tümör en uzun çapları arasında negatif korelasyon bulundu (134). Bizim çalışmamızda ADC değerleri ile hedef lezyon çapı arasında korelasyon saptanmadı. Hasta sayısı artırılırsa bunun anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yabuuchi ve ark.nın KHDAK tanısı alan 28 hastada (Evre-IIIB ve Evre-IV) b 0 ve b 1000 sn/mm² değerleri ile yaptıkları çalışmada ise kemoterapi öncesi ve sonrası ADC değerlerindeki farkın tümör boyutundaki küçülme ile korelasyonunu araştırmışlardır. Tümör çapı küçüldükçe ADC değerleri arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Aynı zamanda ADC değerlerinde başlangıça göre belirgin fark olanlarda sağ kalım süresinin daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir. Buna rağmen ilginç olarak başlangıç tümör çapı ile ADC değerleri arasında ise belirgin fark bulamamışlardır (64). Bizim çalışmamız da tümör çapındaki küçülme ile ADC değerlerindeki değişimin korele olduğunu gösterdi.

6. SONUÇ

Akciğer kanserli hastalarda KRT'nin 1-2. haftasında hedef lezyonlarda vasküler (perfüzyon) ya da boyutta değişiklikler olmamaktadır. Akciğerde hedef lezyonlarda KRT öncesi ve KRT'den 1 hafta sonra boyutlar benzer olduğu için hedef lezyonlarda boyut değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememektedir. Bizim çalışmamız KRT'den 1 hafta sonraki ADC değerlerinin KRT öncesi ADC değerlerine göre artış göstermesi ve bu artışın KRT'den 1 ay sonra hedef lezyon boyutundaki küçülmeye korelasyon göstermesi ADC değerindeki değişikliklerin tümörlerde KRT'ye erken cevabın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Kemoradyoterapi sonrası erken cevabın değerlendirilmesinde ADC değişikliğinin saptanması etkin tedavi protokollerinin oluşturulmasına öncülük edebilir. İlk kemoradyoterapi sonrası ADC değerleri baz alınarak kemoterapinin etkisiz olduğuna karar verilip kemoradyoterapi protokolü değiştirilebilir ve hastalar söz konusu kemoradyoterapötiklerin olası sistemik toksisitelerinden korunmuş olur.

Kısa sürede elde edilebilir olması, tekrarlanabilir olması, kontrast kullanımı gerektirmemesi, radyasyon içermemesi tümörün hücresel yoğunluğu hakkında fonksiyonel bilgi vermesi ve non-invazif olması nedeniyle DAG rutin toraks MRG tetkikine eklenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-1196.
2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
3. Milstein D, Kuten A, Saute M et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III non small cell lung cancer. *Int J Raddiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 1120-1125.
4. Y Ohno, S Adachi, M Kono, M Kusumoto, A Motoyama, K Sugimura. Predicting the prognosis of non-small cell lung cancer patient treated with conservative therapy using contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 1770–1781.
5. EA Eisenhauer, P Therasse, J Bogaerts et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline. *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
6. H Watanabe, H Kunitoh, S Yamamoto et al. Effect of the introduction of minimum lesion size on interobserver reproducibility using RECIST guidelines in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Science* 2006; 97: 214–218.
7. F Kiessling, N Farhan, MP Lichy et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging rapidly indicates vessel regression in human squamous cell carcinomas grown in nude mice caused by VEGF receptor 2 blockade with DC101. *Neoplasia* 2004; 6: 213–223.
8. LF de Geus-Oei, HF van der Heijden, EP Visser et al. Chemotherapy response evaluation with ¹⁸F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2007; 48: 1592–1598.
9. J Wang, N Wu, MD Cham, Y Song. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193: 1090–1096.

10. Y Hayashida, T Hirai, S Morishita et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 1419–1425.
11. M Hatakenaka, H Soeda, H Yabuuchi et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008; 7: 23–29.
12. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 2005; 16: 481–488.
13. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992; 25: 1717–1723.
14. Back T, Hoehn-Berlage M, Kohno K, Hoss-mann KA. Diffusion nuclear magnetic resonance imaging in experimental stroke: correlation with cerebral metabolites. *Stroke* 1994; 25: 494–500.
15. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41: 574–580.
16. Muller MF, Prasad P, Siewert B, Nissen-baum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190: 475–483.
17. Şener RN. Difüzyon MRG’de “apparent diffusion coefficient” (ADC) değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001; 7: 460–463.
18. Oyar O. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*, Ankara: Rekmay Ltd. Şirketi, 2003: 339-341.
19. Kele PG. Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1567-1576.

20. Gatzoulis MA. Lungs and diaphragm. In Standring S (ed). Gray's Anatomy. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 989-1006.
21. Snell RS. Clinical Anatomy. Çeviri: Arıcı K. Uygulamalı Anatomi. İstanbul: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1993: 70-75.
22. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi, Ankara: Nobel Kitabevi, 2004; 2-11.
23. Sabiston DC, Spencer FC. Surgery of the Chest, Philadelphia: WB Saunders, 1990: 498: 533
24. Özlü T, Bülbül Y. Temel Göğüs Hastalıkları Tanı ve Tedavi, Trabzon: Derya Kitabevi, 2001: 334–335.
25. Vinay Kumar NF, Abul K. Abbas (eds). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 200-211.
26. Witschi H. A short history of lung cancer. Toxicol Sci 2001; 64: 4-6.
27. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006: 1-37.
28. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. Cancer Research 1984; 44: 5940-5958.
29. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. Chest 2003; 123: 21-49.
30. Kumar V, Cotran SR, Robbins LS. Bronchogenic carcinom. Basic Pathology. Çeviri: Asan K. Bronkojenik karsinom. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 1992: 428–429.

31. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. Engin K, Özyardımcı N. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001: 35- 38.
32. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.
33. Goksel T, Akkoclu A. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.
34. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 355-67. 61
35. N. SEER . “Cancer Statistics Review.” National Cancer Institute, 1975-2007.
36. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 2005; 40: 90-7.
37. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink K, Harris CC (eds). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, Lyon : IARC Pres, 2004: 1-344.
38. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 97-104.
39. Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75: 56-63.
40. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 12–24.
41. Carbone PP, Frost JK, Feinstein, AR et al. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970;73: 1003–1024.

42. Aydın G. Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2007:141-152.
43. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 2003; 123: 115-128.
44. Çavdar T, Ekim N. Toraks Kitapları Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 98-100.
45. Quankel GBA, Kessels AGH, Goei R, Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiography in clinical practice. *Chest* 1999; 115: 720-724.
46. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P et al. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 238-241.
47. Bollen EC, Goei R, van 't Hof-Grootenboer BE, Versteeg CW, Engelshove HA, Lamers RJ. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 158-162.
48. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10: 1547-1551.
49. Kurt B. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde klinik özellikler. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2010: 1387-1396.
50. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 53-56.

51. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde n¼kleer tıbbın yeri. Haydaroğlu A. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: 139-146.
52. Stephen J.Rieder. MR Imaging: Its Development and the Recent Nobel Prize. Radiology 2004; 231: 628-631.
53. Ross JS, O'Donovan PB, Novoa R et al. Magnetic resonance of the chest: initial experience with imaing and in vivo T1 and T2 calculations. Radiology 1984; 152: 95–101.
54. Shioya S, Haida M, Ono Y, Fukuzaki M, Yamabayashi H. Lung cancer: differentiation of tumor, necrosis, and atelectasis by means of T1 and T2 values measured in vitro. Radiology 1988; 167: 105–109.
55. Bergui M, Zhong J, Bradac GB, Sales S. Diffusion-weighted images of intracranial cyst-like lesions. Neuroradiology 2001; 43: 824-829.
56. Semelka CR, Brown AM. MRI basic principles and applications, third edition, New Jersey: John Wiley & Sons Inc., 2003: 120-123.
57. Yeşildağ A, Oyar O. Manyetik rezonans g¼r¼nt¼leme fiziği, Ankara: Rekmay Ltd. Őti., 2003: 339-342.
58. Gelal F, Balcı P. Temel radyoloji fiziği, İzmir: İnan Basım, 2005: 246-253.
59. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur Radiol 2003; 45: 169-184.
60. Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack J.H, M¼dder U. Diffusion-weighted MR Imaging in the Brain in Children: Findings in the Normal Brain and in the Brain with White Matter Disease. Radiology 2002; 222: 410-418.

61. Naganawa S, Sato K, Ktagiri T, Mimura T, Ishigaki T. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol* 2003; 13: 6-11.
62. Helenius J, Soenne L, Perkio J et al. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 194-199.
63. Schaefer PW, Grant PE, Gonzales RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-341.
64. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependant field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292.
65. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application of diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407.
66. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988; 168: 497-505.
67. Tuncel E. Klinik radyoloji, Bursa: Nobel&Güneş Tıp kitabevi, 2007: 106-51.
68. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT et al. High b value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1821-1829.
69. Luypaert R, Boujraf S, Sourpron S, Osteaux M. Diffusion and Perfusion MRI: basic physics. *Eur Radiol* 2001; 38: 19-27.
70. Herneth AM, Philipp MO, Naude J et al. Vertebral metastases: assessment with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 2002; 225: 889-894.
71. Park SW, Lee JH, Ehara S, et al. Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine; is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema. *Clin Imaging* 2004; 28: 102-108.

72. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Asist Tomogr* 2005; 29: 644-649.
73. Shimofusa R, Fujimato H, Akamata H et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J Comput Asist Tomogr* 2005; 29: 149-153.
74. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008; 18: 486-492.
75. Demir OI, Obuz F, Sağol O, Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13: 81-86.
76. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999; 24: 456-461.
77. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 2005; 235: 911-917.
78. Toyoshima S, Noguchi K, Seto H, Shimizu M, Watanabe N. Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion-weighted MR imaging. Relationship between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiol* 2000; 41: 642-670.
79. Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JBR-BTR* 2002; 85: 100-103.

80. Karahalli E, Yilmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: Should cytologic examinations be performed routinely?. *Respiration* 2001; 68: 611-614.
81. Ketai H, Lofgren R, Meholic J, Saunder A. Principles of Chest Roentgenology. Çeviri: Akman C. Göğüs Radyolojisinin Esasları. İstanbul: İstanbul Kitabevi, 2009: 20-25.
82. Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007; 62: 97-108.
83. Ak G. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri :Tanı ve Evreleme. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (yazarlar). Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2010: 1397-1421.
84. Kılınç O. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). Zamani A, Ardıç S. Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı. Ankara: Ankara Tıp Kitabevi. 2009; 338-343.
85. Luo D, Shi M, Xu Z. Cervical lymph node metastasis: CT, ultrasound versus physical palpation. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1998; 20: 48-50.
86. Takashima S, Sone S, Nomura N et al. Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 283-292.
87. Kumaran M, Benamore RE, Vaidhyanath R et al. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer. *Thorax* 2005; 60: 229-233.
88. Honeybourne D. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56: 1-21.
89. Silvestri GA, Jett J. Broncogenic Carcinoma. In Mason RJ, Broaddus VC,

Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1357-1378.

90. Çavdar T, Ekim N. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: 56-65.

91. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. Chest 2007; 132: 178-201.

92. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714.

93. Yurdakul AS, Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi. Türk Toraks Dergisi 2010; 11: 173-180.

94. Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM. The diagnosis and treatment of lung cancer. BMJ 2011; 27: 342-345.

95. David G.Pfister, David H.Johnson, Christopher G et al. Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 330–349.

96. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999; 340: 265-271.

97. Simon GR, Wagner H. Small Cell Lung Cancer. Chest 2003; 123: 259-271.

98. Grannis FW. Overestimation of Lung Cancer Mortality in a Computed Tomography Screened Population. Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 2439–2440.

99. Wisnivesky J, Bonomi M, Henschke C et al. Radiation Therapy for the Treatment of Unresected Stage I-II Non-small Cell Lung Cancer. Chest 2005; 128: 1461–1467.

100. Petty TL. Screening Strategies for Early Detection of Lung Cancer. *JAMA* 2000; 34: 1977 – 1980.
101. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009; 7: 225-249.
102. Gültekin M, Boztaş G. Akciğer kanseri. *Türkiye Kanser İstatistikleri* 2005.
103. Fraser RS, Colman N, Muller N, Pare P (eds). *Synopsis of disease of the chest*, Philadelphia: WB Saunders, 2005: 120-127.
104. Fein AM, Ost D. The solitary pulmonary nodule: A systemic approach. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc-Graw Hill, 1998: 1815-1830.
105. Hartman TE. Radiologic Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 459-465.
106. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135: 1-13.
107. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung Nodule Enhancement at CT. *Radiology* 2000; 214: 73-80.
108. Klein JS, Braff S. Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med* 2008; 29: 15-38.
109. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiol* 2003; 45: 69-77.
110. Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multidetector row CT. *Radiology* 2005; 237: 675-683.

111. Bayraktaroglu S, Savaş R, Basoglu OK et al. Dynamic computed tomography in solitary pulmonary nodules. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 222-227.
112. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.
113. Metin M. Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2006; 7: 1-35.
114. Jardin MRG, Remy J (eds). *Spiral CT of the Chest*, Berlin: Springer; 1996: 74-76.
115. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiotherapie* 2005; 9: 223-229.
116. Kartaloğlu Z. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 16: 274-283.
117. Donmez FY, Yekeler E, Saeidi V, Tunaci A, Tunaci M, Acunas G. Dynamic contrast enhancement patterns of solitary pulmonary nodules on 3D gradient-recalled echo MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1380-1386.
118. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. Çeviri: Çevikbaş U. *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri& Yüce Yayınları, 1995: 190-194.
119. Padhani AR, Liu G, Koh DM et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11: 102-125.
120. Satoh S, Kitazume Y, Ohdama S, Kimura Y, Taura S, Endo Y. Can malignant and benign pulmonary nodules be differentiated with diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 464-470.

121. Matoba M, Tonami H, Kondou T et al. Lung carcinoma: Diffusion-weighted MR imaging-preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 2007; 243: 570-577.
122. Baysal T, Mutlu DY, Yologlu S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 1447-1454.
123. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges. *AJR* 2007; 188: 1622-1635.
124. Wang J, Takashima S, Takayama F et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220: 621-630.
125. Bastin ME. Correction of eddy current-induced artifacts in diffusion tensor imaging using iterative cross-correlation. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1011-1024.
126. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6: 211-224.
127. Kandpal H, Sharma R, Madhusudhan KS, Kapoor KS. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 4: 915-922.
128. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 172-178.
129. Mori T, Nomori H, Ikeda K et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 358-364.

130. Vedat Eyişler. Akciğer lezyonlarında serbest nefesli ve nefes tutmalı DAG'lerin karşılaştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Samsun, 2011

131. Kim S. Diffusion-WeightedMagnetic Resonance Imaging for Predicting and Detecting Early Response to Chemoradiation Therapy of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. Clin Cancer Res 2009; 15: 986-994.

132. V. Burulday. Kadın Pelvik Kitlelerinin Benign-Malign Ayırımında Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulgularının Farklı B Değerleri Kullanılarak Değerlendirilmesi. İnönü üniversitesi Tıp fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Malatya, 2010

133. Sharifov Rasul. Rektal Kanserin Neoadjuvan Kemoradyoterapi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesinde Difüzyon MRG. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2011.

134. Zhou R, Diffusion-weighted imaging for assessment of lung cancer response to chemotherapy. Zhonqquo Fei Ai Za Zhi 2011; 14: 256-260.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Akciğer Kanseri Hastalarda Kemoradyoterapiye Erken Cevabın Değerlendirilmesinde
Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme”

Dr. Yusuf GEDİKLİ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 04.01.2010

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 26.06.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 26.06.2014

Tez Yöneticisi : Prof.Dr.Fatih ALPER

Prof.Dr.Fatih ALPER’in tez yöneticiliğinde Dr.Yusuf GEDİKLİ’nin hazırlamış olduğu

“Akciğer Kanseri Hastalarda Kemoradyoterapiye Erken Cevabın Değerlendirilmesinde
Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme”

konulu tezi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinin hazırlamış olduğu tez yazım kurallarına biçimsel olarak uygundur.

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Fatih ALPER

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Abdulmecit KANTARCI

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Suat EREN

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr.Leyla KARACA

Anabilim Dalı Başkanı : Prof.Dr.Akın LEVENT

HAZİRAN 2014
ERZURUM