



T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZININ HİSTOLOJİSİNİ
BELİRLEMEDE DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMENİN
TANISAL DEĞERİ**

Dr. SAİD ABDULLAYEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2019



T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZININ HİSTOLOJİSİNİ
BELİRLEMEDE DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMENİN
TANISAL DEĞERİ**

Dr. SAİD ABDULLAYEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. LÜTFİ İNCESU

SAMSUN 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Lütfi İNCESU'ya en içten dileklerle teşekkür ederim. Hem tez çalışmamda, hemde radyoloji alanındaki eğitimimde büyük pay sahibi olan Doç. Dr. Hediye Pınar GÜNBEY'e ve Dr. Öğretim Üyesi Kerim ASLAN'a, tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmelerine destek olan Doç. Dr. Leman TOMAK'a teşekkür ederim. Eğitimime katkıda bulunan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma, karşılıklı sevgi ve saygı ortamında, uyum içinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Beni büyüten, bugünlere getiren, her zaman destek olan aileme sonsuz teşekkürler ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Said Abdullayev		
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.07.1986 Bakü/ Azerbeycan		
Öğrenim durumu : Yüksek Lisans		
Derece	Okul	Yıl
İlk/orta	İlgar Aliyev ilköğretim okulu	1993-2000
Lise	Kimya-Biyoloji Lisesi	2000-2004
Lisans	Azerbeycan Tıp Üniversitesi	2004-2010
Görevler		
Asistan hekim	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı	2015-2019
Bilimsel kuruluşlara üyelik: 1. Türk Radyoloji Derneği 2. Avrupa Radyoloji Derneği		

BEYAN

‘‘Akciğer Kanseri Beyin Metastazının Histolojisini Belirlemede Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Tanısal Değeri’’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Said Abdullayev

ÖZET

Akciğer Kanseri Beyin Metastazının Histolojisini Belirlemede Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Tanısal Değeri

Amaç: Akciğer kanserlerinin tedavi planlamasında ve prognozunun belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri histolojik tipidir. Bu çalışmanın amacı akciğer kanserinden beyin metastazının histolojisini belirlemede difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) faydalı olup olmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Akciğer kanserinden beyin metastazı olan 158 hastanın (36 küçük hücreli akciğer kanseri metastazı [KHAK], 122 küçük hücre dışı akciğer kanseri metastazı [KHDAK]) rutin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sekansları ve DAG sekansı bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Her bir lezyon için DAG parametreleri olan minimum ADC (ADCmin) , ortalama ADC (ADCmean) ve normalize ADC oranı (nADC) değerleri ölçüldü. KHAK ve KHDAK arasındaki ayırmda DAG parametrelerinin cut-off (en iyi kesim) değerlerini belirlemek için receiver operating characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: KHAK olan hastalarda ADCmin, ADCmean ve nADC değerleri KHDAK hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tümü için $p < 0.001$). ROC eğrisi analizine göre, KHAK ve KHDAK arasındaki ayırmda ADCmin için en iyi kesim değeri $560 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ADCmean için $790 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve ADCn oranı için 1,155 olarak bulundu. En iyi kesim değerine göre duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri sırasıyla ADCmin için %80,6, %73,9 ve 0,813; ADCmean için %77,8, %71,6 ve 0,824; nADC için %83,3, %67,2 ve 0.812 bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, DAG parametrelerinin akciğer kanseri beyin metastazının histolojisini belirlemede faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri, beyin metastazı, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, histolojik tip.

ABSTRACT

The Diagnostic Value of Diffusion-Weighted Imaging for Determining the Histological Subtype of Brain Metastasis of Lung Cancer

Objective: Histological subtype of the lung cancer is one of the most important factors in planning the treatment and determining the prognosis. The aim of this study was to investigate whether diffusion-weighted imaging (DWI) would be useful in determining the histology of brain metastasis of lung cancer.

Materials and Methods: Conventional magnetic resonance imaging (MRI) and DWI findings of 158 patients with brain metastasis from lung cancer (36 small cell lung cancer [SCLC] metastasis and 122 non-small cell lung cancer [NSCLC] metastasis) were retrospectively evaluated. DWI parameters minimum ADC (ADC_{min}), mean ADC (ADC_{mean}) and normalized ADC ratio (nADC) were measured for each lesion. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was used to determine the optimum cut-off values of DWI parameters in the differentiation of SCLC and NSCLC.

Results: Minimal ADC, mean ADC and normalized ADC ratios were significantly lower in patients with SCLC than in patients with NSCLC ($p < 0.001$ for all comparisons). According to the ROC curve analysis, the best cut-off value in the distinction between SCLC and NSCLC were found $560 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ for the ADC_{min}, $790 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$ for the ADC_{mean} and 1.155 for the nADC. Sensitivity, specificity and area under the curve values of the best cut-off value were found 80.6%, 73.9% and 0.813 for ADC_{min}, 77.8%, 71.6% and 0.824 for ADC_{mean} 83.3%, 67.2% and 0.812 for nADC ratio respectively.

Conclusion: The results of the current study suggested that DWI parameters might be useful in determining the histological subtype of brain metastasis from lung cancer.

Keywords: lung cancer, brain metastasis, diffusion-weighted imaging, histological type.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZGEÇMİŞ	ii
BEYAN	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sinir Sistemi	3
2.1.1. Sinir sistemi anatomisi.....	3
2.2. Beyin Tümörleri	5
2.2.1. Beyin tümörlerinin sınıflaması	5
2.2.2. Metastatik beyin tümörleri.....	6
2.3. Akciğer kanseri.....	9
2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği.....	12
2.4.1. Görüntü oluşumu	12
2.4.2. T1 relaksasyon ve kontrast	14
2.4.3. T2 relaksasyon ve kontrast	14
2.4.4. Temel puls sekansları.....	17
2.4.5. MRG’de kullanılan kontrast maddeler.	20
2.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	22
2.5.1. Difüzyon görüntülemenin mekanizması.....	22

2.5.2. Difüzyon görüntülemenin kullanım alanları.....	24
2.5.3. Yeni difüzyon görüntüleme yöntemleri.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. MRG Tekniği:	27
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve ROI Analizi	28
3.4. İstatistiksel Analiz:	30
4.BULGULAR	32
4.1 Histolojik tip ve ADC değerleri arasında ilişki	32
4.2. EGFR mutasyonu ve ADC değeri arasında ilişki.....	36
4.3. Histolojik tip ile peritümöral alandaki ADC değerleri arasında ilişki.....	37
5 . TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

A : Ağırlıklı

ADC : apperent diffusion coefficent (görünen difüzyon katsayısı)

ADCmin : minimum ADC değeri

ADCmean : ortalama ADC değeri

ADCödem : peritümöral alan ADC değeri

nADC : normalize ADC oranı

BOS : beyin omurilik sıvısı

DAG : difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DSÖ : dünya sağlık örgütü

DTI : difüzyon tensor görüntüleme

DKI : difüzyon kurtosis görüntüleme

EAA : eğri altında kalan alan

EGFR : epidermal growth factor reseptor

EPI : eko planar görüntüleme

IR : inversion recovery

GE : gradeint eko

KHAK : küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK : küçük hücre dışı akciğer kanseri

KT : kemoterapi

SSS : santral sinir sistemi

MP-RAGE : magnetization-prepared rapid gradient-echo

MRG : manyetik rezonans görüntüleme

NEX : number of excitations

RES : retikuloendotelial sistem

ROC : receiver operating characteristics

RT : radyoterapi

RF : radyofrekans

PSS : periferik sinir sistemi

SE : spin eko

SS SE-EPI : single-shot, spin echo- echo planar imaging

STIR : short tau inversion recovery

FLAIR : fluid attenuated inversion recovery

TSE : turbo spin eko

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DAG'da kullanılan parametreler.

Tablo 2. KHAK ve KHDAK için sayısal DAG MR parametreleri .

Tablo 3. Tek ve çoklu metastatik lezyonlar için sayısal DAG parametreleri .

Tablo 4. KHAK ve KHDAK ayırımında DAG parametrelerinin en iyi kesim değerine göre duyarlılık, özgüllük ve EAA değerleri.

Tablo 5. Adenokarsinom metastazlarında EGFR mutasyon durumuna göre sayısal DAG parametreleri.

Tablo 6. Farklı çalışmalarda, metastatik lezyonlardan ölçülen DAG parametrelerinin karşılaştırılması.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Meningeal tabakaların şematik görünümü.

Şekil 2. Akciğer kanserinde tanı yöntemleri.

Şekil 3. Güçlü manyetik alanda H⁺ protonlarının paralel ve antiparalel dizilimi.

Şekil 4. Temel MRG sekansları.

Şekil 5. T1 ve T2 relaksasyonun mekanizması.

Şekil 6. Spin eko sekansının mekanizması.

Şekil 7. TSE sekansının mekanizması.

Şekil 8. Difüzyon gradientlerin uygulanması sırasında sinyal değişimi.

Şekil 9. Primer tanı ve cinsiyete göre hastaların dağılımı.

Şekil 10. Sol parietal lob yerleşimli metastatik kitleye ait rutin MRG sekansları

Şekil 11. ADC haritası üzerinde ROI'lerin yerleştirilmesi.

Şekil 12. Sol postsantral girusta, çevresinde vazojenik ödem bulunan, metastatik lezyona ait olgu örneği A) T2A görüntülerde metastatik lezyon ve çevresel ödem görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon yoğun kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyon heterojen düşük sinyallidir. D) ADC haritasında lezyona, ödem alanına ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilerek ölçümler elde edilmiştir.

Şekil 13. Metastatik lezyonların primer tanıya ve tek/çoklu olmasına göre dağılımı.

Şekil 14. KHAK-KHDAK ayırımında ADC_{min}, ADC_{mean} ve nADC değerleri için ROC eğrisi.

Şekil 15. 65 yaşında erkek hastanın (skuamoz hücreli karsinom metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sol presantral girusta metastatik kitle lezyonu

görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon çevresel kontrastlanıyor
C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde metastatik lezyonun duvarında difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastazda ADCmin $580,04 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $1146,14 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin üstündedir.

Şekil 16. 72 yaşında erkek hastanın (KHAK metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağ hemisferde farklı boyutlarda metastatik kitle lezyonları görülmektedir. B) Kontrast sonrası elde edilen T1A görüntülerde büyük metastaz yoğun kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu lezyonda difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $440,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $600,339 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin altındadır.

Şekil 17. 66 yaşında kadın hastanın (KHAK metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağ frontal lob komşuluğunda, ekstraaksiyel yerleşimli metastatik kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon hafif kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu lezyonda difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $392,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $558,29 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin altındadır.

Şekil 18. 54 yaşında erkek hastanın (KHAK metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağda verteks düzeyinde, soild ve kistik komponenti bulunan metastatik kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyonun soild komponenti kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyonun soild kesiminde difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona, peritümöral ödeme ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $526,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $691,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin altındadır.

Şekil 19. 58 yaşında erkek hastanın (adenokarsinom metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde her iki serebral hemisferde çok sayıda metastatik

kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde bütün lezyonlarda kontrastlanma mevcuttur. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyonlar yüksek sinyallidir. D) ADC haritasında büyük lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $703,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $881,52 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin üstündedir.

Şekil 20. 61 yaşında erkek hastanın (adenokarsinom metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağ frontal lobda kistik metastataz ve çevresinde minimal ödem alanı görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon çevresel kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyon düşük sinyaldedir. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. ADCmin $1320,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $1719,7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin üstündedir.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer ve sekonder santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000 kişide 10-17 arasında olup, yetişkin popülasyonda tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır (1). Bu tümörler pediatrik popülasyonda hematolojik kanserlerden sonra ikinci sırada gelmektedir. Erkeklerin beyin tümörü tanısı alma ihtimali kadınlara göre daha fazla olup, erkek/kadın oranı 1.5/1'dir (2). Ancak menenjiyom gibi tümörlerde, kadınlarda risk erkeklerden daha fazladır. Beyin tümörlerinin insidansı yaşla birlikte, özellikle de 30 yaş sonrasında artmaktadır. Beyin tümörü sebepleri arasında, genetik etkenler ve çevresel etkenler ortak görüş olarak bildirmektedir (3). Çocukluk çağında astrositom ve medulloblastom gibi tümörler daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise supratentorial glial tümörler belirgin olarak daha sık gözlenirler. Beyin tümörleri başlıca olarak primer tümörler ve metastazlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Metastazlar, değişik serilerde SSS tümörlerinin %20-40'ını oluşturmaktadır (4). Primer beyin tümörleri, beyin parankiminden (intraaksiyal) kaynaklanabileceği gibi, beyin parankiminin dışından da (ekstraaksiyal) kaynaklanabilir. En sık rastlanılan primer beyin tümörleri, glial hücrelerden köken alan gliomlardır. Gliomların yaklaşık %60'ını astrositomlar oluşturmaktadır. Yüksek evreli tümörler düşük evreli tümörlerden patolojik olarak artmış hücresel atipi, nükleer pleomorfizm, neovasküler proliferasyon ve nekroz varlığı ile ayırt edilebilir (5).

Görüntüleme yöntemleri, intrakraniyal tümörlerin tanı ve tedavisinde önemli yere sahiptir. İntrakraniyal tümör tanısında en sık kullanılan yöntem, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG'nin intrakraniyal tümörlerdeki başlıca rolü, tümörün tanısı, sınıflandırılması, tedavi planlaması ve tedavi sonrası izlemdir (6). Konvansiyonel MRG'ye ek olarak birçok ileri görüntüleme yöntemi klinik uygulamada kendisine yer bulmuştur. Bu ileri MRG yöntemleri, konvansiyonel MRG'nin sağladığı anatomik bilgiden daha fazlasını sunmakta ve fizyolojik bilgi ile kimyasal içerik bilgisi vermektedir. Perfüzyon görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), MR Spektroskopi ve fonksiyonel MRG sık kullanılan ileri tekniklerdir. İntraaksiyel ve ekstraaksiyel lezyonların ayırımı konvansiyonel MRG ile yapılabilmektedir.

Önemli sorun intraaksiyel lezyonlarda biyopsiye gerek kalmadan lezyonu karakterize etmektir. İleri MRG yöntemlerinin kullanımı konvansiyonel MRG'nin lezyon karakterizasyonundaki tanısal doğruluğunu arttırmaktadır.

DAG en sık ve yaygın olarak akut serebral iskemi tanısında kullanılmakta olup, serebral iskeminin diğer ani nörolojik fonksiyon kaybına yol açan nedenlerden ayrımını sağlamaktadır. DAG aynı zamanda intrakranyal enfeksiyonlar, neoplazm, travmatik beyin zedelenmesi, demiyelinizan hastalıklar dahil birçok serebral hastalık hakkında bilgi vermekte ve ayırıcı tanıya önemli katkıda bulunmaktadır. Beyin tümörlerinin tanısında DAG'nin faydası üzerine geniş çaplı çalışmalar mevcuttur.

Bizim çalışmamızın amacı beyine metastaz yapmış akciğer tümörlerini DAG ile değerlendirmek ve DAG bulgularının akciğer kanserinin histolojik tipini belirlemeye katkısını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi

2.1.1. Sinir sistemi anatomisi

SSS vücudun genel sinir sisteminin bir parçasıdır. SSS beyin ve omurilikten oluşup kafatası ve vertebral kolon ile korunur. Sinir sisteminin diğer yarısı periferik sinir sistemi (PSS) olarak adlandırılır. PSS sinirlerden ve ganglionlardan (sinir hücresi kümeleri) oluşur. PSS ve SSS, beyin ve vücudun geri kalan kısmı arasında bilgi göndermek için birlikte çalışır. PSS duyuşal ve motor olmak üzere iki bölümden oluşur. Duyuşal bölüm, vücudun her yerinden SSS'ne sinyalleri taşıırken, motor bölümü SSS'den vücudun hücrelerine, vücudun bu bilgiye verdiği tepkileri yerine getirmek için sinyaller taşır. SSS'nin altı ana bölümü vardır:

1. Omurilik
2. Medulla
3. Pons ve serebellum
4. Mezensefalon
5. Diensefalon
6. Serebral hemisferler

Bu altı bölüm içinde başka alt bölgeler de var. Beyin parankimi gri ve beyaz maddeden oluşur. Gri madde esas olarak hücre gövdeleri ve dendritlerden ibarettir. Diğer bölgeye beyaz madde denir ve esasen, aksonlardan oluşur.

Serebral hemisferler dört ana bölümden oluşur: beyin zarı, bazal ganglionlar, hipokampüs ve amigdala.

Serebral korteks hemisferlerin yüzeyi üzerinde yer almaktadır. Çok kıvrılmış ve katlanmışdır. Bu sayede geniş bir yüzeyin kafatasının kapalı alanına sığmasına izin

verir. Serebral korteks, frontal lob, parietal lob, oksipital lob ve temporal lob olmakla dört loba bölünmüştür.

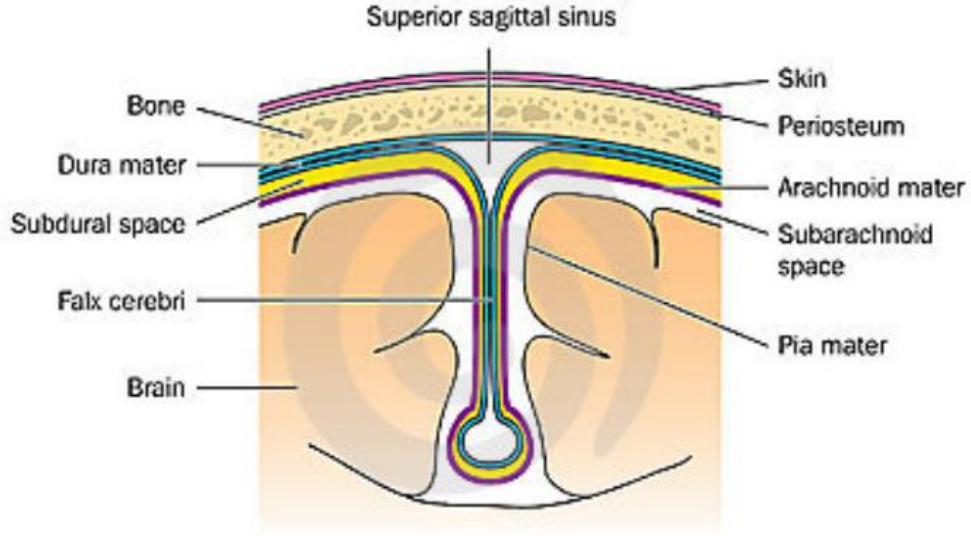
Bazal ganglionlar, beynin derinliklerinde bulunan ve birçok yüksek beyin fonksiyonunda önemli rol oynayan hücrelerin koleksiyonudur. Önemli bir rolü hareketin kontrolüdür. Bazal ganglionlar hasar gördüğünde Parkinson hastalığı gelişir. Böyle hastalarda titreme ve bunun sonucunda hareket yavaşlaması yaşanır. Bazal ganglionlar ayrıca biliş ve duygu gibi davranışların diğer yönlerini de etkiler.

Hipokampus anıların oluşumunda önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda düşünce ve ruh halini etkileyen limbik sistemin bir parçasıdır. Amigdala otonom sinir sistemi kontrol eder ve aynı zamanda limbik sistemin bir parçasıdır.

Beyin zarı meninksler olarak da ifade edilir. Beyni ve omuriliği çevreleyen üç ayrı katmandır (Şekil 1). Rollerini temel olarak beyin dokusunu korumak ve kanı beyine yönlendirmektir. Bu üç katman:

1. Dura mater
2. Araknoid mater
3. Pia mater

Dura mater meningeal tabakaların en dış ve en kalın membranıdır. Bu katmanın dış kısmı kafatasının iç tarafına bağlanır. Araknoid membran, orta meningeal tabakadır. Dura matere yakındır, ancak sıkıca bağlı değildir. Dura mater ile araknoid arasında subdural alan yer alır. Pia mater beyine ve omuriliğe yapışan en içteki meningeal tabakadır. İnce bir katmandır ve araknoid materden subaraknoid boşluk olarak bilinen bir boşlukla ayrılır. Subaraknoid boşluk beyin omurilik sıvısı (BOS) ile doludur ve SSS'nin yüzeyini kaplayan damarları ve arterleri içerir.



Şekil 1. Meningeal tabakaların şematik görünümü.

2.2. Beyin Tümörleri

2.2.1. Beyin tümörlerinin sınıflaması

Beyin tümörleri, 1979 yılından beri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) himayesinde kurulmuş, nöropatologlardan oluşan bir konsorsiyum ile sınıflandırılmaktadır. Bu konsorsiyum ağırlıklı olarak histopatoloji literatüründeki gelişmeler ışığında 2007 yılına kadar, her yedi yılda bir toplanarak bu sınıflamayı yenilemiş ve toplamda dört ayrı sınıflama yayınlamıştır. 2016 yılında DSÖ 5. sınıflaması yerine “DSÖ 4. sınıflamasının yenilemesi (update) şeklinde son sınıflama yayınlanmıştır (7). Bu sınıflamada özellikle tümör alt tiplerinin belirlenmesinde histopatolojik ölçütler kadar, moleküler ölçütlerin kullanılmaya başlanması öne çıkmıştır. Bu moleküler ölçütler, aslında beyin tümör oluşumunda eskiden kabul gören ‘matür hücrelerden benzer tümörler çıkar’ (yani astrositlerden astrositom oluşur) görüşü yerine; beyin tümörlerinin, nöral kök hücreler ya da prekürsör hücrelerden, beyin tümör kök hücresinin oluşması yoluyla ortaya çıktığı savının kabul görmesiyle daha da önem kazanmıştır. Bu yeni sav, aynı tümör içinde farklı öncü hücre elemanlarının varlığını

açıkladığı gibi, aynı tümör içinde farklı evrelerde tümör hücrelerinin neden var olduğu sorusuna da yanıt vermiştir. Tümör genetiğindeki değişikliklerden kaynaklanan bu moleküler ölçütler beyin tümörünün tanısı kadar, tedavisinin planlamasında ve prognozunun belirlenmesinde de yeni gelişmelere neden olmuştur. Yeni görüşte temel hedef, tümörün kendini değil tümör kök hücrelerini öldürmektir. Tümöre yönelik konvansiyonel sağaltım yöntemleri ile ortadan kaldırılan tümörün kısa sürede nüks etmesinin temel nedeni, bu tümör kök hücrelerinin öldürülememesi ya da yeni tümöral kök hücre oluşumunu başlatan genetik ve epigenetik değişikliklerinin engellenememesidir.

Moleküler ve genetik bilgi birikimindeki bu değişikliklerin nöroradyolojiye yansımaları geç olmamıştır. Hücre dansitesi, tümöral neovaskülerite veya mikroyapı değişiklikleri gibi histopatolojik özelliklerin öngörüsünü yapan difüzyon, perfüzyon ve MR spektroskopisi yöntemleri yanında, IDH veya histon mutasyon varlığını gösteren yeni radyolojik belirteçler de artık rutinde kullanılmaya başlanmıştır (8). Günümüzde tümör nöroradyolojisi temel olarak farklı moleküler özellikleri gösteren “radyogenomiklerin” tanımlanması ya da mevcut radyolojik belirteçlerin, tanımlanan moleküler özellikleri göstermedeki etkinliklerinin yeniden değerlendirilmesine odaklanmıştır.

2.2.2. Metastatik beyin tümörleri

Beyin metastazları, kanserli hastalarda sık görülen nörolojik komplikasyonlardan biridir. Çeşitli çalışmalara göre görülme sıklığı yaklaşık %9-17'dir (9). Erken tanıya yardımcı olan gelişmiş görüntüleme tekniklerinin ve yaşamı uzatan etkili sistemik tedavi rejimlerinin bulunması ile birlikte, kanserin beyine yayılma insidansı da artmaktadır. Akciğer kanseri, meme kanseri ve malin melanom, beyine en sık metastaz yapan tümörler olup tüm metastazların %67-80'ini oluşturur (10). Beyin metastazı olan hastaların çoğunda ekstraserebral metastazlar da vardır. Bazı hastalar bilinen primer kanseri olmadan metastaz teşhisi ile de başvurumaktadırlar.

Çocuklarda beyin metastazı nadir görülmekte olup germ hücreli tümörler, sarkomlar ve nöroblastomlar en sık etkendir (11). İntrakraniyal metastazlar

sistemik kanserin en sık görülen nörolojik komplikasyonlarıdır. Metastazlar kranyum, beyin parankimi, dura, leptomeninklere ve nadiren hipofiz, pineal bez veya koroid pleksusa yayılabilir. En sık kafa içi metastatik bölge beyin parankimidir (12). Çoğunlukla beyin metastazı, kafatası, dura veya leptomeningeal bölgelere yayılımla karakterizedir.

Metastatik tümörler en sık görülen beyin tümörleridir. Her geçen yıl çok daha fazla sayıda hastada görülmektedir. Diğer tüm beyin tümörlerinin toplamından daha çok görülmektedir. Kanserli hastalardaki tedavi olanaklarının gelişmesi ile, hastaların yaşam süresi uzamış ve daha çok sayıda beyin metastazına rastlanır olmuştur. Otopsi bulguları, kanserli hastaların %20-50'sinde beyin metastazı olduğunu göstermektedir (13).

Beyin metastazlarının en önemli nedeni erkeklerde akciğer kanseri, kadınlarda ise meme kanseridir. Beyine kanser hücreleri akciğerden geçerek kan yolu ile gelirler. Akciğerdeki veya vücudun başka bir yerindeki kanser hücreleri kan damarlarına girerek dolaşım ile beyine ulaşırlar. Bu nedenle beynin en çok kan alan bölgesi daha çok sayıda metastaz ile karşılaşır. Serebellum ve omurilikte daha az sayıda metastaz görülür. Tüm metastazların %80-85'i beyinde, %10-15'i serebellum, %3-5 kadarı da omurilikte ortaya çıkar (14). Metastazlar genellikle çok sayıda olup, metastazların sayısı, tedavinin ne şekilde olacağı konusunda belirleyici faktörlerden birisidir.

Metastatik tümörler kafa içinde basınç artışına ait belirtiler verirler. Baş ağrısı, bulantı, kusma dışında tümörün bulunduğu yere göre kuvvetsizlik, dengesizlik, uyuşmalar ve nöbet görülebilir.

Metastatik tümörlerin tedavisinde radyoterapi, radyocerrahi, cerrahi ve kemoterapi tek başına veya kombine şekilde kullanılmaktadır (15). Metastatik tümörler tedavi edilmezlerse yaklaşık olarak 1 ay içinde hastanın ölmesine neden olabilirler. Bunların tedavisinde en çok kullanılan yöntem radyoterapidir. Bu yolla beyindeki tümör hücrelerinin büyümelerinin durdurulması ve tahrip olmaları sağlanabilir. Radyoterapi yönteminde hem MRG'de görülen tümör dokusu ışınlanmakta hem de MRG'de görülmeyen tümör hücrelerinin etkilenmesi amaçlanmaktadır. Bazı tümörler (meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri gibi) radyasyona oldukça

hassastırlar. Bu tümörler bazen radyoterapi sonrası kısa sürede yok olmakta ve MRG kontrollerinde görülmemektedirler. Ancak bazı tümörler (malign melanom, kolon kanseri, böbrek kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi) radyasyona daha az hassastırlar. Bunlarda radyoterapiye ek olarak radyocerrahi yöntemleri kullanılması gerekebilmektedir. Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda, MRG tetkikinde beyinde metastaz saptanmamasına rağmen koruyucu olarak radyoterapi verilir (16).

Metastatik tümörlerde cerrahi uygulanarak tümörün çıkarılması yaşam süresini uzatmakta etkilidir. Cerrahi genellikle tek sayıda, büyük, ödem yapmış olan ve nörolojik gerilemeye neden olan tümörlerde uygulanmaktadır (17).

Cerrahi sonrasında hastalarda radyoterapi ile ek tedavi yapmak gerekmektedir. Bu yöntemde yüksek dozda radyasyon kafatası içindeki küçük bir hedef alana yönlendirilmekte ve bu etkiden yararlanılmaktadır. Günümüzde radyocerrahi, gamma knife veya LINAC ile yapılmaktadır. Bu yöntemin avantajı tek defada tedavinin yapılabilmesi olmasıdır. Bu nedenle genel durumu iyi olmayan hastalarda çok iyi bir seçenektir. Radyocerrahi ile metastatik tümörün büyümesinin durdurulması ve giderek küçülmesinin, yok olmasının sağlanması oranı %95 civarındadır (18). Bu cerrahi ile elde edilen değerle aynıdır. Bu nedenle son yıllarda tüm dünyada metastatik beyin tümörlerinin tedavisinde radyocerrahi ilk sırada düşünülmesi gereken tedavi yöntemi haline gelmiştir. Radyocerrahinin önemli bir avantajı birden çok defa kullanılabilmesidir. Eğer bir hastada tümörler zaman içinde farklı beyin bölgelerinde ortaya çıkarsa, her tümöre gerektikçe radyocerrahi yapılabilir. Radyocerrahide beynin tümör görülmeyen bölgeleri ışınlanmadığı için, buna ait yan etkiler görülmemektedir. O nedenle son yıllarda bir grup hastada radyoterapi vermeden sadece radyocerrahi yaparak takip etmek, eğer gerekirse radyoterapi uygulamak yoluna gidilmektedir. Beyin metastazlarında kemoterapi genellikle çok etkili olmamaktadır. Ancak bazı tümörlerde yaşam süresinin uzatılmasına katkı getirebilmektedir.

2.3. Akciğer kanseri

Beyine en sık metastaz yapan tümör akciğer kanseridir. Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kanser türüdür. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının 2012 yılı verilerine göre erkeklerde en sık; kadınlarda ise beşinci sıklıkta görülen kanser türüdür ve her yıl yaklaşık 30.000 yeni vakanın teşhis edildiği tahmin edilmektedir. DSÖ akciğer kanserinin 2012 yılında toplam 1.8 milyon yeni olgu ile tüm kanserlerin %12,9'unu meydana getirdiğini bildirmiştir (19).

Akciğer kanseri, solunum epitelinin hücrelerinden kaynaklanır ve iki kategoriye ayrılır: küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK).

KHAK nöroendokrin hücrelerden gelişen ve akciğer kanseri vakalarının %15'ini oluşturan oldukça kötü huylu bir tümördür. Vakaların kalan %85'ini oluşturan KHDAK adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom'dan oluşan üç ana patolojik alt tipe ayrılır.

Son birkaç on yılda, adenokarsinom insidansı büyük ölçüde artış göstermiş ve adenokarsinom, en yaygın KHDAK tipi olarak skuamöz hücreli karsinomun yerini almıştır (20). ABD'de akciğer kanseri için 5 yıllık toplam sağkalım oranı yaklaşık %15.6'dır (21). Lokalize hastalık teşhis edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %52'dir. Bununla birlikte, tanı sırasında uzak metastazı olan hastaların %52'sinden fazlasında 5 yıllık sağkalım oranı %5' dir. Bu da erken evre kanserlerini saptamak için daha iyi tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmasına neden olur .

Yeni tanı ve genetik teknolojilerin mevcut olmasına, cerrahi tekniklerdeki gelişmelere ve yeni biyolojik tedavilerin gelişmesine rağmen, ABD'de akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %15,6'da kalmaktadır. Dünyadaki durum daha da kötüdür; Avrupa, Çin ve gelişmekte olan ülkelerde 5 yıllık hayatta kalma oranı yalnızca % 8,9 olarak tahmin edilmektedir.

Akciğer kanseri için aşağıdaki risk faktörleri mevcuttur:

1. Tütün ve tütün ürünleri

2. Çevresel ve mesleki faktörler
3. Genetik faktörler

Tütün kullanımı akciğer kanseri için başlıca risk faktörüdür ve tüm akciğer kanserlerinin büyük bir kısmı sigara içiminin etkilerine bağlanmaktadır (22-24).

Akciğer kanserine yol açan yürütücü mutasyonların bulunması ve bunlara yönelik spesifik tedavilerin geliştirilmesi moleküler epidemiyolojiyi tedavi planlamasında önemli bir konuma getirmiştir. Yeni tedavi stratejileri spesifik moleküler değişikliklere veya biyobelirteçlere dayanmakta ve hastalara kişiye özel tedavi yaklaşım olanağı sağlamaktadır (25). Başlıca biyobelirteçler şunlardır:

1. EGFR (epidermal growth faktör reseptör)
2. ALK (anaplastik lenfoma kinaz)
3. MET (mezankimal-epitelyal transizyon)
4. ROS-1 (ROS proto-onkogen 1)
5. KRAS (Kirsten rat sarkoma)

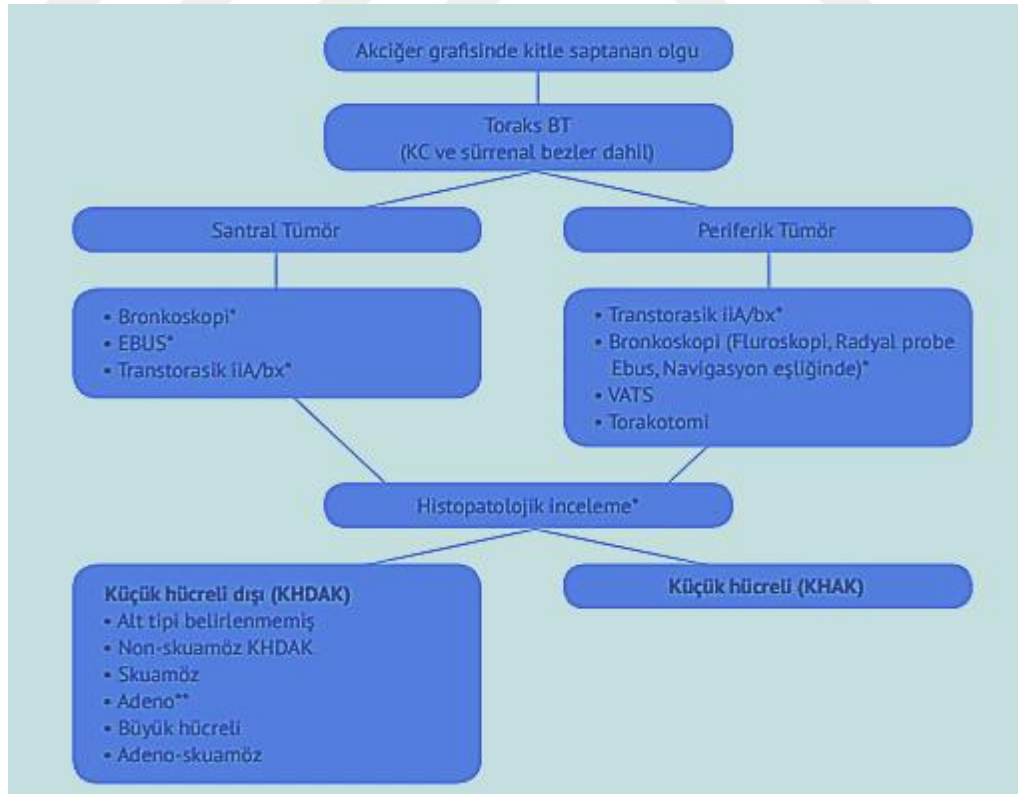
KHDAK'nin tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II'de ana tedavi yöntemi cerrahidir (26). Cerrahi sonrası evre II hastalara kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre I hastalıkta ise cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında kemoterapi önerilebilmektedir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eşzamanlı kemoradyoterapi verilmesidir. Seçilmiş evre III hastalarda tedaviye cerrahi eklenebilir. Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir ve tedavi seçimi histolojik alt tip ve tümörde saptanan mutasyonlara göre kişiselleştirilir. Seçilmiş Evre IV vakalarda sistemik tedavi ile birlikte gerektiğinde palyatif amaçlı da olsa radyoterapi ya da cerrahi tedavi uygulanabilir (27).

KHAK genellikle metastatik hastalık olarak tanı almaktadır (28). Çok erken evre hastalık dışında, tedavide cerrahinin yeri yoktur. Ana tedavi yöntemi evre I-III hastalıkta kemoterapi ve radyoterapidir; evre IV'te ise sistemik kemoterapi ve gerektiğinde radyoterapidir. Tüm sınırlı evre hastalara ve tümör yanıtı olan yaygın evre KHAK hastalarına profilaktik kranial radyoterapi önerilmektedir. Kemoterapi

cevabı iyi olan fakat toraksta rezidüel hastalığı olan yaygın evre KHAK hastalarına torasik radyoterapi önerilmektedir.

Akciğer kanseri hastalarında metastazdan en sık etkilenen bölgeler sinir sistemi, kemik, karaciğer, solunum sistemi ve adrenal bezlerdir (29). KHAK olan hastalarda karaciğer (%35) ve sinir sistemi (%47) metastazları daha sık görülmekte iken, adenokarsinomda kemik (%39) ve solunum sistemi (%22) metastazları daha yaygındır. Tanı sonrası ortalama sağkalım süresi metastazı olmayan hastalarda 13 ay, metastatik akciğer kanseri için yaklaşık 5 aydır. Kemik metastazı da kötü sağkalım gösterirken, solunum ve sinir sistemi metastazlarında sağkalım daha iyidir.

Kemik metastazları ileri evre hastaların yaklaşık %30'da görülmekte olup en sık etkilenen bölgeler omurga, pelvis, femur ve humerustur. Beyine en sık metastaz yapan tümör akciğer kanseri olup ileri evre hastaların %40'da görülür. KHAK tanı almadan önce de beyne metastaz yapabilir. Akciğer kanserinde metastaz taraması için ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG veya PET/BT yapılabilir. Akciğer kanserinde başlıca tanı yöntemleri şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Akciğer kanserinde tanı yöntemleri.

2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği

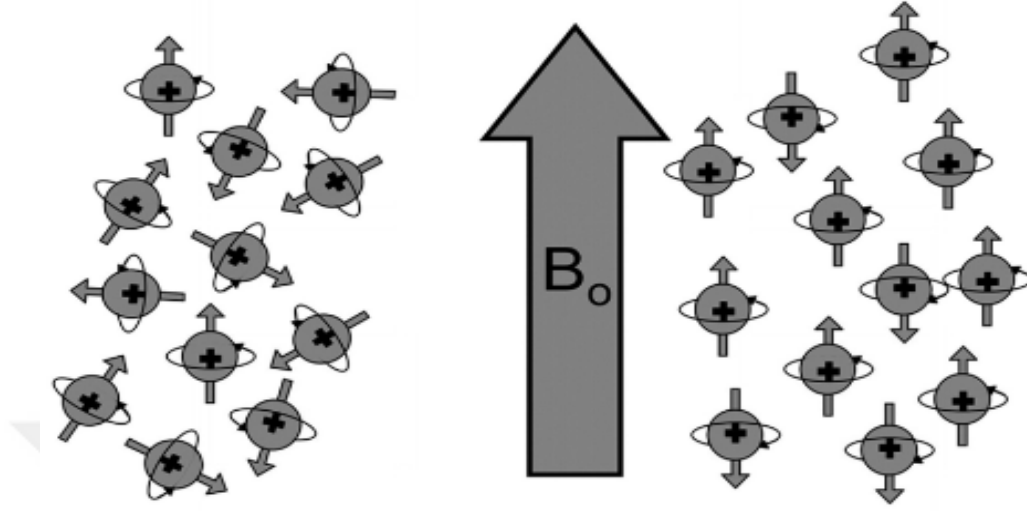
2.4.1. Görüntü oluşumu

Bir elektron tel boyunca hareket ettiğinde, elektronun etrafında manyetik alan oluşur. Bu elektrik akımı ilmeğe dönüştürülmüş bir telde aktığında, ilmeğe dik olarak büyük bir manyetik alan oluşacaktır. MRG sinyalinizi oluşturmak için bir hidrojen proton kaynağına (hidrojen atomlarının çekirdeğindeki, yağ ve su molekülleriyle ilişkili olan protonlara) sahip olmak gerekir (30). Hidrojen protonu pozitif olarak yüklenir ve kendi eksenini etrafında döner. Böylece vücudumuzdaki hidrojen protonları birçok küçük mıknatıs gibi davranır. MRG sisteminin ana manyetik alanına, bir döngü halinde oluşturulan teller üzerinden akan büyük bir elektrik akımı gelir. Kablolar sıvı helyum içine daldırılır (süperiletken sıcaklıklarda), böylece güçlü manyetik alanı üretmek için çok büyük akımlar kullanılabilir. Mıknatıs, bir güç kaynağıyla (kablo bobinlerine elektrik akımı enjekte etmek için) yükseltilebilir ve görüntüleme sistemi bu elektrik akımını, uzun yıllar koruyabilir. Elektrik akımında sadece minimum kayıp ve manyetik alan kuvvetinde minimum azalma görülür. Bu temel elemanları bir araya getirerek, vücutta pozitif yüklü ve eksenleri etrafında dönen, küçük mıknatıslar gibi hareket eden protonları kullanabiliriz (31).

Normalde dokularda rastgele dağılmış ve net manyetizasyonu sıfır olan protonlar güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde dış manyetik alana (B_0) paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için, atomlardan biraz fazlası bu dizilimi tercih eder ve böylelikle net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur. Buna longitudinal manyetizasyon denir (Şekil 3). Bu net manyetizasyon, MRG sinyalinizin kaynağı olur ve MR görüntüleri üretmek için kullanılır (32). Radyofrekans (RF) enerjisi, tel döngülerinden geçen elektronlar tarafından üretilen değişen manyetik alanları tarafından oluşturulur. Radyo ve televizyon istasyonları, megahertz birimlerinde yayın yapmaktadır, bu nedenle FM kanalındaki 89.9'luk bir yayın gerçekten 89.9 MHz'dir. Bu RF enerjisi, 1,5T gücünde bir mıknatısın (64 MHz) kritik frekanslarından uzak değildir ve MRG sistemlerinin harici RF sinyallerinden korunmasının bir nedenidir.

No external
magnetic field

Applied external
magnetic field



Şekil 3 . Güçlü manyetik alanda H⁺ protonlarının paralel ve antiparalel dizilimi.

MRG sistemi için bu RF enerjisi, bir RF iletim bobini (örneğin vücut bobini, kafa bobini, diz bobini) tarafından iletilir. RF pulsu kısa bir süre için iletilir. Buna RF darbesi denir. Bu iletilen RF darbesi, rezonansın gerçekleşmesi ve enerjinin RF bobininden protonlara verimli bir şekilde aktarılması için protonların (Larmor denklemleri ile hesaplanan) Larmor frekansına uygun olmalıdır (33). Vücudumuzdaki protonlar güçlü bir manyetik alanın içerisine yerleştirildiğinde, bu protonlar net bir manyetizasyon oluşturmak için birleşirler. Bu net manyetizasyon, ana manyetik alana paralel yöndedir. RF darbesinin etkisi ile net manyetizasyon, longitudinal yönden transvers yöne doğru döner. Dönme miktarı (çevirme açısı olarak adlandırılır) RF darbesinin gücüne ve süresine bağlıdır. RF darbesi net manyetizasyonu transvers düzlem içine döndürürse, buna 90° RF darbesi denir. RF darbesi net manyetizasyonu 180° -z yönüne döndürürse, bu 180° RF darbesi olarak adlandırılır (34). RF darbesinin gücü veya süresi, net manyetizasyonu herhangi bir açıda döndürmek için kontrol edilebilir. Spin eko (SE) tartışılırken 90° ve 180° RF darbelerinin önemli olduğunu ve gradient eko (GRE) görüntülemeye olduğu gibi hızlı görüntüleme tekniklerini tartışırken daha küçük çevirme açılarının önemli olduğunu göreceğiz.

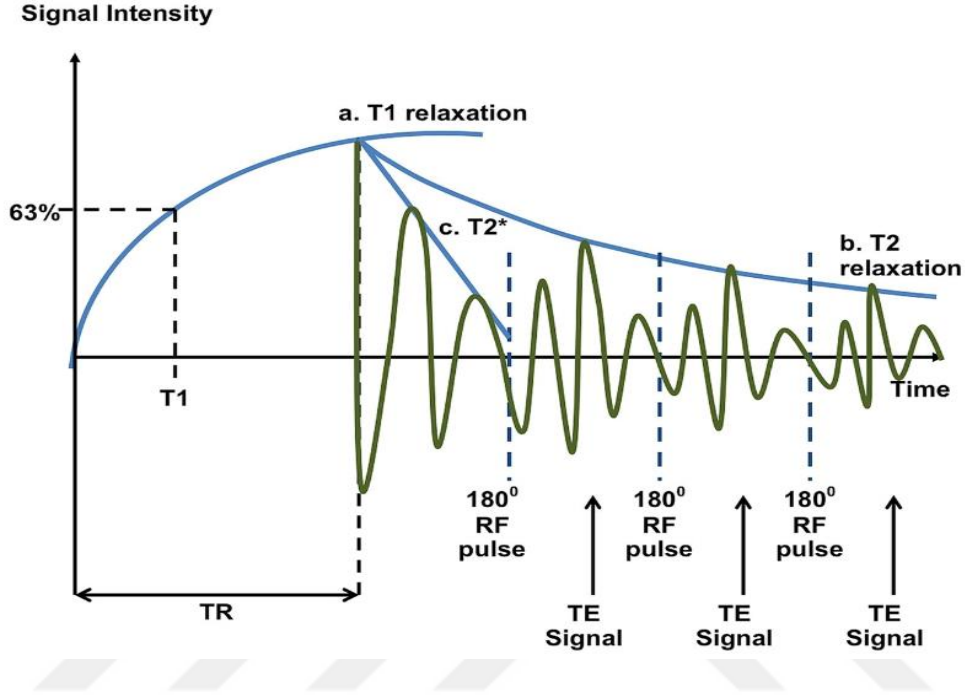
2.4.2. T1 relaksasyon ve kontrast

Uzunlamasına yöndeki net manyetizasyon, longitudinal manyetizasyon olarak adlandırılabilir. 90° RF darbesi longitudinal manyetizasyonu, transvers düzlem içine döndürdükten sonra, bu manyetizasyon, transvers manyetizasyon adlandırılır. 90° RF darbesinden sonra, longitudinal manyetizasyon sıfırdır (35). Manyetizasyon, daha sonra longitudinal yönde tekrar dönmeye başlar. Buna longitudinal relaksasyon veya T1 relaksasyon denir. Bu longitudinal manyetizasyonun geri dönüş hızı, farklı dokularla ilişkili protonlar için farklıdır ve T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde temel kontrast kaynağıdır. T1, dokunun karakteristik bir parametresidir ve ana manyetik alan kuvvetine de bağlıdır. T1 zamanının tanımı 90° RF pulsu verildikten sonra, dış manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun, %63'nün yeniden kazanılması için gereken süredir (36). Beyaz madde çok kısa bir T1 zamanına sahiptir ve hızlı relaksasyon gösterir. BOS uzun bir T1 süresine sahiptir ve yavaş relaksasyon gösterir. Gri madde ise ara T1 süresi değerine sahiptir. Bu eğrilerin geniş ölçüde ayrıldığı bir zamanda bir görüntü alındığında, bu dokular arasında yüksek kontrastlı bir görüntü üretilebilir. Bu durumda beyaz cevher daha açık tonda, BOS daha koyu tonda ve gri madde ise orta gri tonlarında piksellere kodlanır. Bu tip kontrast mekanizması T1A kontrast olarak adlandırılır.

2.4.3. T2 relaksasyon ve kontrast

T2 (veya transvers) relaksasyon, z yönü ile hizalı olan net manyetizasyon ve bu net manyetizasyonu transvers düzleme döndüren 90° bir RF darbesiyle başlar. Net manyetizasyonun, birçok protonun katkılarından oluştuğunu hatırlayalım. RF darbesi sırasında protonlar birlikte harekete başlar ('in-faz' olurlar). 90° RF darbesinden hemen sonra, çeşitli etkiler nedeniyle bu durum bozulmaya başlar. Bu etkilerden biri manyetik alan inhomojenitesidir (37). Ana manyetik alan, görüntüleme hacmi boyunca mükemmel homojen değildir. Bu nedenle, farklı manyetik alan kuvvetlerinin etkisi ile protonlar, farklı salınım gösterir. 90° RF darbesinden hemen sonra protonlar in fazda olup, zaman geçtikçe bu durum bozulmaya başlayacaktır. Buna T2* (T2 star) bozulması veya T2* relaksasyon olarak adlandırılabilir (Şekil 4). Fakat bu durum, tersine çevrilebilir. T2 özelliği, dokunun spesifik karakteristiği

olup ve bu doku ile ilişkili protonlar için relaksasyon hızını karakterize eden bir parametredir. Alıcı koil ile transvers manyetizasyon miktarını ölçebiliriz. T2 süresinin tanımı, transvers manyetizasyonun başlangıç değerinin %37'sine kadar azalması için geçen zamandır (38).

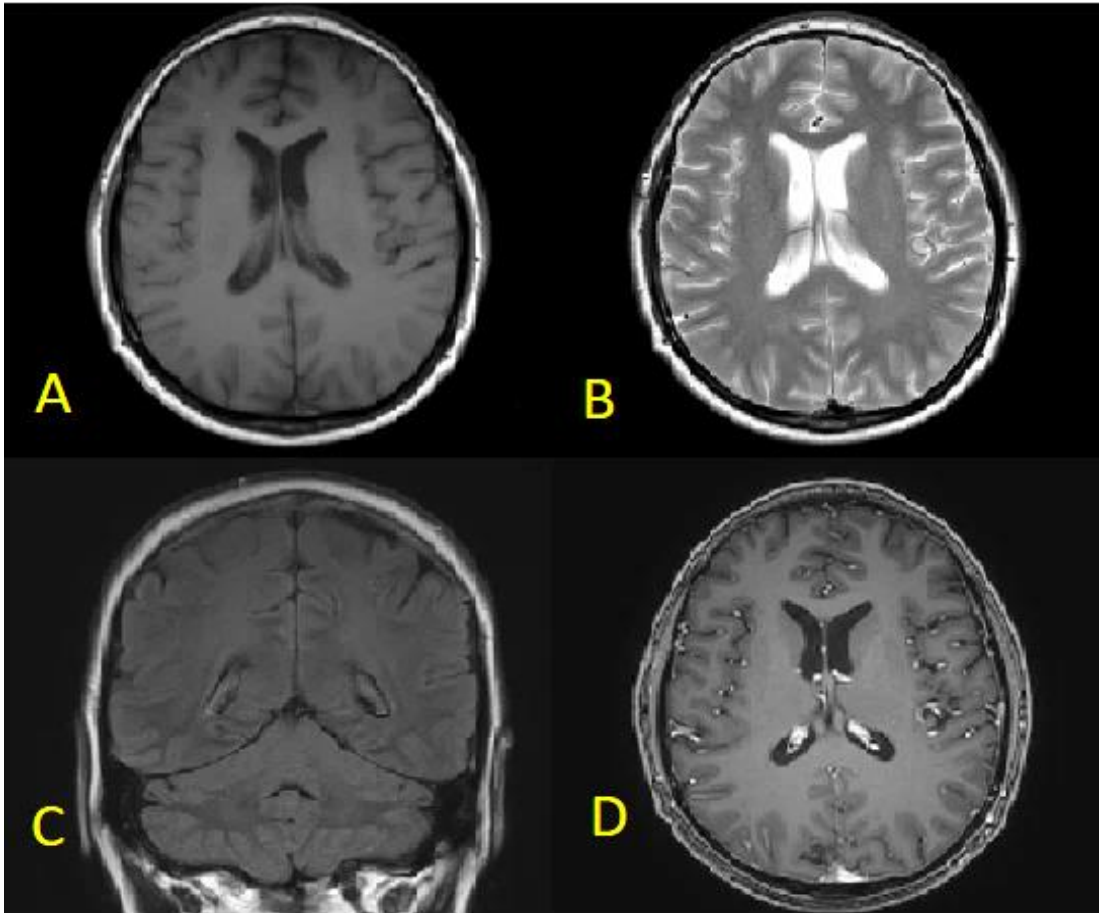


Şekil 4. T1 ve T2 relaksasyon mekanizması. 90 RF puls uygulandıktan sonra RF puls kesildiğinde transvers manyetizasyon hızla kaybolurken, longitudinal manyetizasyon yeniden kazanılır.

Farklı dokular farklı T2 değerlerine sahiptir. Beyaz madde kısa, BOS ise uzun bir T2 değerine sahiptir. Gri madde ise ara T2 özelliği gösterir. Bu farklılıkları kullanarak T2 ağırlıklı (T2A) görüntüler üretebiliyoruz. BOS'un daha açık piksellerle, beyaz maddenin daha koyu piksellerle, gri maddenin ise orta gri seviye piksellerle kodlanması bu nedendir (39). T1 ve T2 relaksasyon aynı anda gerçekleşir. 90° RF darbesinden sonra, longitudinal manyetizasyonun ana manyetik alana paralel olarak tekrar büyürken, birkaç saniye sonra, transvers manyetizasyon azalır. 90° RF puls sonrasında belli bir süreden sonra, 180° RF darbesi uygulanırsa, manyetizasyon ters eksene döner. Bu sayede yeniden 'in- faz' durumu oluşur. Bu sayede maksimum bir sinyal oluşturacak ve daha sonra yeniden azalacaktır. Bu sürede, tekrar 'in- faz'

oluşturmak için başka bir 180° RF darbesi uygulanabilir. Bu sayede, spin ekosu adı verilen bir "eko" oluşturur (40).

MR görüntülemenin amacının belirli kontrastlara sahip görüntüler oluşturmaktır. TE ve TR değerlerini doğru ayarlayarak farklı görüntü kontrast ağırlıklarını üretmek mümkündür. Kısa TR değeri, kısa TE değeri seçerek T1A bir görüntü elde ederiz. Uzun TE değeri, uzun TR değeri seçerek T2A bir görüntü elde ederiz. Hem T1 hem de T2 etkileri en aza indirilirse (uzun TR, kısa TE) proton ağırlığına sahip bir görüntü oluşturulabilir (Şekil 5).

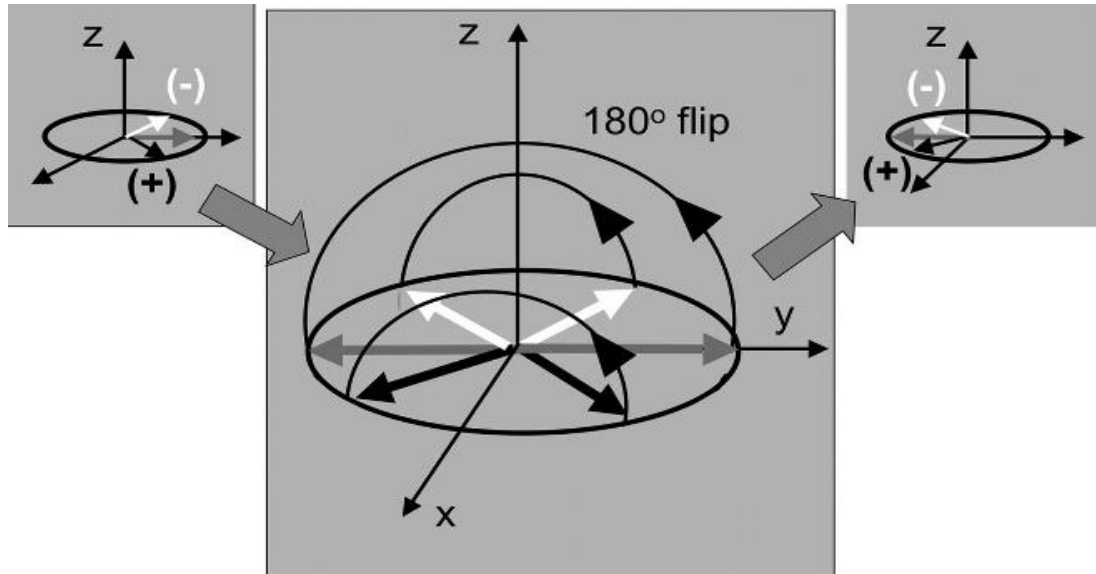


Şekil 5. Temel MRG sekansları. A) Aksiyel T1A sekans: gri cevher koyu, beyaz cevher açık renktedir. BOS siyah renkte görünmektedir. B) Aksiyel T2A sekans: gri cevher açık, beyaz cevher koyu renktedir. BOS parlak sinyalde görünüyor. C) Koronal FLAIR sekansı: BOS baskılanmıştır. D) Kontrastlı T1A sekans

2.4.4. Temel puls sekansları

Spin eko

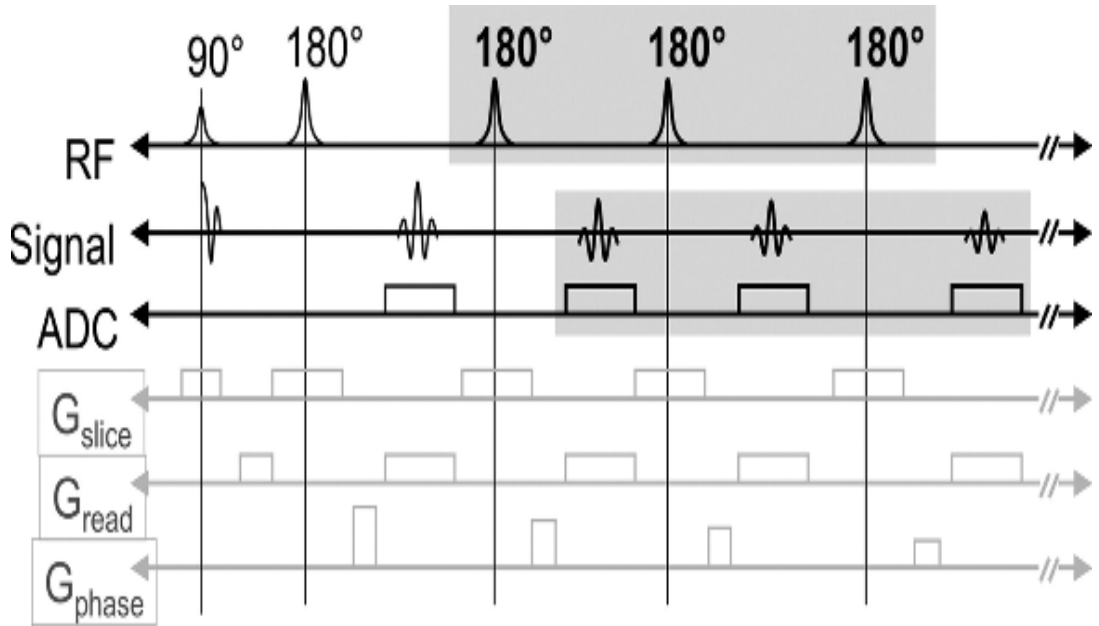
Spin eko (SE) sekansı MRG'de en sık kullandığımız sekanstır(41). 90° RF pulsundan sonra 180° ikinci bir pulse verilerek (TE'nin yarısı süresinde), tüm protonlar saat kadranı yönünde ters yöne çevrilir. Sonuçta protonların çoğu tekrar aynı fazda spin hareketi yapmaya başlarlar. TE süresi tamamlandığında dokunun sinyalleri ölçülür (Şekil 6). Bu teknik ile eksternal inhomojeniteler giderilerek dokuya özgü gerçek T2 relaksasyon zamanı ölçülmüş olur (42). TE ve TR uygun şekilde ayarlanırsa bu görüntülere ulaşılabilir. T1A görüntü için tipik olarak kısa TR ve kısa TE (TE = 20 msn ve TR = 500 msn), T2A görüntü için uzun TR ve uzun TE (TE = 80 msn ve TR = 2.000 msn) değerleri seçmeliyiz. TR uzun, TE kısa olacak şekilde ayarlanırsa proton ağırlıklı görüntülere ulaşırız (43).



Şekil 6. Spin eko görüntülerin mekanizması. 90° RF pulsundan sonra 180° ikinci bir pulse verilir (TE'nin yarısı süresinde) ve tüm protonlar saat kadranı yönünde ters yöne çevrilir.

Turbo spin eko

TSE (turbo spin-eko veya hızlı spin-eko) sekansı temelde bir SE sekansı olup sinyal oluşturmak için çoklu 180° darbeler kullanılır. Buradaki temel fark her eko yerine, tüm ekolar tek bir görüntü verisi oluşturmak için kullanılır (44). Oluşan ekoların sayısı kadar ETL (echo train length, turbo faktör) adı verilen yeni bir veri parametresi kullanılır (45). TSE dizisinde, eğer dört eko üretilse, bu dört ekodan gelen sayısallaştırılmış veriler dört farklı ham veri sırası için kullanılabilir. 256 satır ham veriye ihtiyaç duyulursa ve darbe sırası boyunca her seferinde dört satır ham veri elde edilirse, o zaman sıra 256 kez değil sadece 64 kez tekrarlanmalıdır. TR, bir spin-eko dizisindeki ile aynı olduğunda, veri toplama hızında dört kat artışa neden olur (46). Turbo spin-eko darbe dizisi, T1 ve T2 kontrast ağırlığını üretmek için kullanılabilir. Her eko farklı bir TE'de gerçekleşecek ve bu nedenle de onunla ilişkili olarak farklı bir kontrast ağırlığına sahip olacaktır (Şekil 7).



Şekil 7. TSE sekansının mekanizması. 90° RF puls sonrası multipl sayıda 180° RF puls uygulanır. Bir TR süresinde k- alanı tamamen doldurulur. Böylece inceleme süresi kısalır.

Inversion recovery

IR (inversiyon rekoveri) puls dizisi MR görüntülerinde istenmeyen sinyalleri (örneğin yağ veya sıvıdan gelen sinyalleri) bastırmak için kullanılır (47). Kontrast ağırlığı, daha önce de açıklandığı gibi, TR ve TE seçimi ile kontrol edilebilir. Bu sekasta 90° RF darbesinden önce 180° RF darbesi uygulanır. 180° RF darbesi longitudinal manyetizasyonun ters çevrilmesine (-z yönünde hizalanacak şekilde) neden olur. Manyetizasyon daha sonra ana manyetik alan (+z) yönünde tekrar büyümeye başlar. Farklı dokuların manyetizasyonu, farklı oranlarda tekrar artacaktır. Bastırılacak olan dokudan gelen sinyal sıfır ekseninden geçtiğinde, 90° RF darbesinin uygulanması diğer tüm sinyalleri transvers düzleme döndürür. Sıfır noktasındaki dokudan gelen sinyal sıfır olduğundan, transvers düzlemde dönecek bir şey yoktur. Bu nedenle, bu dokudan sinyal alınmayacaktır. TI (inversion time) ilk 180° RF darbesi ile 90° RF darbesi arasındaki süredir. Short Tau Inversion Recovery (STIR) sekansı yaygın olarak kullanılan yağ baskılama yöntemi olup bir İR sekansıdır. Yağ nispeten hızlı bir şekilde relaksasyon gösterir ve 1,5T bir alan kuvvetindeki yağdan gelen sinyalleri bastırmak için yaklaşık 170 ms'nlik bir kısa bir TI kullanılır (48). Bu yöntem ayrıca, sıfır noktasından geçen diğer dokulardan gelen sinyallerin uygun bir şekilde bastırılması için de kullanılabilir. Beyin görüntülemesinde BOS'dan gelen sinyalleri baskılamak için Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansı işimize yarar.

Gradient eko (GRE) sekansı

Bu sekans ile temel spin-eko sekansı arasındaki farkı, 90° 'den (örneğin, 20° veya 30°) daha düşük RF darbesi çevirme açısı ve 180° RF darbesinin olmaması şeklinde tanımlayabiliriz (49). Daha küçük çevirme açısı (flip angle) ve 180° RF darbesi olmaması, TR'nin çok daha kısa olmasını sağlar ve çok hızlı görüntü elde edilmesine neden olur (50). Gradient ekoları oluşturmak için 180° pulse yerine manyetik alan gradientleri kullanılır. Bu durumda, T2A görüntü kontrastı üretilemeyip yerine, T1A ve T2* görüntüleri elde edilir.

2.4.5. MRG’de kullanılan kontrast maddeler.

Kontrast maddeler dokular arasındaki yoğunluk farkını belirgin hale getiren radyolojinin vazgeçilmez ajanlarıdır (51). Kontrast madde verilmesindeki amaç organın içinde ve çevresinde zıtlık yaratarak organı görünür hale getirmektir. Verilen kontrast maddenin maliyeti düşük, yan etkisi minimal olmalı ve vücutta birikmemelidir. Ayrıca farklı ilaçlarla etkileşime girmemeli, proteine bağlanmamalı ve atılımında enerji gerektirmemelidir (52). Bu özellikleri taşıyan ideal kontrast madde arayışı yıllardır süregelmektedir.

Manyetik rezonans incelemelerinde kontrast madde kullanımının günümüzde hızla artmasıyla birlikte bunun getirdiği sorunlar da artmaktadır. Özellikle son yıllarda gadolinyumlu kontrast ajanlar ile ilişkili olarak ortaya çıkan nefrojenik sistemik fibrozis önemli sorunlardan birisidir (53). Günümüzde manyetik rezonans incelemelerinde sıklıkla kullanılan kontrast maddeler ile ilgili ortaya çıkabilecek sorunlar ve bunları önleme yöntemlerinin bilinmesi gerekli olup bu konu ile ilgili bilgiler sürekli olarak güncellenmelidir.

MRG’de kontrast ajanlar görüntü kontrastını arttırmak ve lezyonların saptanmasını kolaylaştırmak için kullanılır (54). MRG incelemelerinde kullanılan kontrast maddelerin önemli bir bölümü gadolinyum içeren ajanlardır. Bu kontrast maddeler rutin incelemelerde genellikle neoplaziler, inflamasyon, enfeksiyon gibi patolojilerde ve anjiyografi tetkiklerinde kullanılırlar. MRG’de kullanılan kontrast maddeler etki ettiği dokuya göre iki gruba ayrılır:

1. Nonspesifik ajanlar.
2. Organ spesifik ajanlar.

Nonspesifik ajanların tümü gadolinyum şelatlarından oluşmakta olup aynı farmakolojik özelliklere sahiptir. İntravasküler alandan ekstrasellüler alana geçerler. Bu gruptaki kontrast maddeler kan-beyin bariyerini geçmezler ve büyük oranda böbreklerle atılırlar (55). Nonspesifik ajanların yan etkileri X-ışınları ile birlikte kullanılan iyotlu kontrast maddeler ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Gadolinyum şelatları iyotlu kontrast maddelerin aksine böbreklere toksik etki göstermezler .

Organspesifik ajanlar hedeflenen organa yönelik üretilmiş MRG kontrast maddeleridir (56). Bunlar hepatositlere yönelik ajanlar, erken dönemde nonspesifik-geç dönemde hepatositlere yönelik ajanlar, retikuloendoteliyal sisteme (RES) yönelik ajanlar, erken dönemde kan havuzu-geç dönemde RES'e yönelik ajanlar olarak sınıflandırılabilir (57).

Beyin metastazları en sık beyin parankiminde görülmektedir. Ayrıca kalvaryal kemikler, dura, meninksler ve nadiren hipofiz, pineal bez veya koroid pleksus da tutulabilir. Çoğu zaman bu metastazlar birlikte oluşur. Metastaz taramasında kontrastlı inceleme önemli yere sahiptir. Rutin sekanslarda görülemeyen milimetrik boyutlu metastazlar ince kesit kontrastlı serilerde saptanabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan sekans 3D T1 MP-RAGE (magnetization-prepared rapid gradient-echo) sekansıdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar CE BB-SSTSE (contrast-enhanced black-blood turbo spin echo), 3D SPACE (3D turbo spin-echo imaging) gibi sekansların da metastaz taramasında faydalı olduğunu ortaya koymuştur.

Kontrast madde kullanımına bağlı bazı yan etkiler gelişebilmektedir. En sık görülen komplikasyonlar:

1. Toksite
2. Allerik reaksiyon
3. Ekstravazasyon
4. Tromboz
5. Nefrojenik sistemik fibrozis

Nefrojenik sistemik fibrozis, renal yetmezlikli hastalarda tanımlanan, nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır.

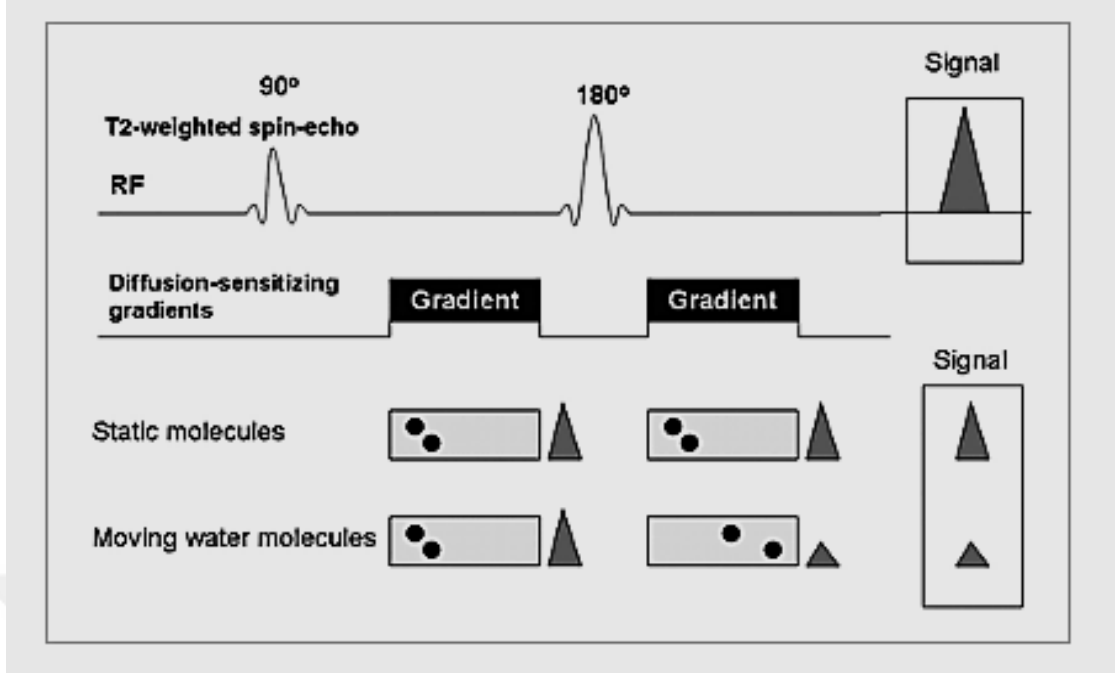
2.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

2.5.1. Difüzyon görüntülemenin mekanizması

Difüzyon, brownian hareket de denen, su moleküllerinin randomize mikroskopik hareketlerine verilen isimdir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş veya moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir (58). Örneğin, gri cevherde difüzyon izotropiktir. Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin, beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir. Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır (59). Bu araştırmacılar T2A spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradient pulsu kullanmıştır. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon olayının, elde edilen MR sinyaline katkısı çok küçüktür.

DAG'de çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde ekoplanar (EPI) görüntüleme kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. DAG 1.5T ve daha yüksek magnet gücünde, EPI görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Güçlü gradientler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmıştır. EPI-SE T2A sekansa, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir (60). Su molekülleri manyetik alan gradienti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar(Şekil 8). Bu faz kayması, SE sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. DAG'de faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur. Difüzyon MRG'de kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşur.

Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket, gerçek difüzyonu etkilemekte, o nedenle difüzyon katsayısı yerine, görünen difüzyon katsayısı apparent diffusion coefficient (ADC) terimi kullanılmaktadır.



Şekil 8. Difüzyon gradientlerinin uygulanması sırasında sinyal değişimi. Statik protonlar gradientten etkilenmeyerek sinyalini korur. Hareketli protonlar ise faz değişimine uğrayarak , görüntünün sinyalinde bir düşüşe neden olur.

DAG'de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir (61). Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan hayalet (ghosting) artefaktları oluşturur. EPI görüntüleme tüm bu artefaktları azaltmakta ya da yok etmektedir. Yüksek b değerlerinde "eddy current" etkisi belirginleşir. EPI görüntülemeye, hızlı açılıp kapanan gradientlerin neden olduğu spasyal distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülür. EPI gradientler olmaksızın, single-shot gradient ve spin-eko ya da single shot fast spin-eko tekniğiyle DAG yapmak mümkündür. Ayrıca spiral ve çizgi taramalı (line scan) teknikler son zamanlarda uygulanan tekniklerdir. Öncelikle sadece T2A bilgi sağlayan EPI SE T2 ($b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$) görüntüler elde edilir. Bu sekans x,y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ($b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır. x, y ve z yönlerinde difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Dolayısıyla DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinylidir (62). Yöne bağlı sinyal değişikliğini ortadan kaldırmak amacıyla difüzyon

vektörünün izdüşümü hesaplanarak trace DAG'ler elde edilir. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyali b değeridir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır.

Pratikte 800-1000 mm²/s'lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinyali olduğundan T2A hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir. T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her vokselle için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritası sinyali oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. ADC haritasında kısıtlanmış difüzyon düşük ADC değeri (düşük sinyal), hızlı difüzyon yüksek ADC değeri (yüksek sinyal) olarak izlenir.

2.5.2. Difüzyon görüntülemenin kullanım alanları

DAG, 1980'lerin ortalarında rutin klinik uygulama için elde olunmuştur (63). Son zamanlarda geliştirilen yüksek performanslı gradientler DAG'nin kullanımını hızlandırmıştır. DAG, konvansiyonel MRG'de dikkat çekmeyen vakalarda patolojiyi açığa vurabilir. DAG, akut serebral iskeminin erken tespitinde yüksek duyarlılığa sahiptir. DAG artmış ve azalmış difüzyon ile lezyonların farkını ayırtedebilir. Akut iskemik inme dışında, beyin apseleri ve tümörlerinde, dermoid/epidermoid kistlerin araknoid kistlerden ayrımında, yeni doğanlarda normal beyin myelinizasyonunun gösterilmesinde ve iskemik-noniskemik merkezi sinir sistemi hastalıklarında, multiple skleroz hastalarında, parankimal doku değişikliklerinin saptanması ve karakterizasyonunda kullanılmaktadır.

ADC haritası, matematiksel hesaplamalarda T2 etkisini ortadan kaldıran ve kantitatif ölçüm yaparak önemli bilgiler sağlayan bir diğer parametredir (64). Küçük lezyonlar düşük uzaysal çözünürlükten dolayı DAG'de kolay görülemez. ADC haritalarında ise kolayca tanınır. Çünkü ADC haritası parankim ve lezyon sinyali arasında göze çarpan bir fark verir. ADC değer ölçümleriyle birlikte DAG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kontrast madde kullanımına gerek olmaması, görüntülerin saniyeler içinde elde

edilmesi en belirgin avantajlarıdır (65). Dokudaki su difüzyonu değerlerinin ADC haritaları üzerinden direkt olarak ölçülüp matematiksel olarak ortaya konabilmesi, diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla büyük bir avantajdır.

Difüzyonu kısıtlanmış doku ADC'de düşük sinyalli görülür ve ADC değeri düşüktür, difüzyonu artmış doku ise ADC'de yüksek sinyalli alan olarak görülür ve ADC değeri yüksektir. Su difüzyon hareketinin büyük bir kısmı hücre dışı boşlukta meydana geldiği için, hücresel şişme veya selülarite artışı ADC'yi etkiler ve ADC değerlerinde düşüşe neden olur. Beyin tümörlerinde görülen yüksek selülarite ve yüksek grade ADC değerlerinde belirgin düşmeye ve DAG sinyal artışına neden olur (66). Ayrıca, tümör selülaritesi ve derecesi ile ADC değerleri arasında ters orantı tespit edilmiştir.

2.5.3. Yeni difüzyon görüntüleme yöntemleri

Su moleküllerinin brownian hareketine dayanan difüzyon görüntüleme, 25 yıldan uzun süredir klinik kullanımdadır. Başlangıçta inme görüntülemeye odaklanmış olan bu yöntem, çok sayıda klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), daha yeni bir difüzyon görüntüleme uygulamasıdır ve difüzyonun yönünü belirlemeye olanak sağlar. DTI, beynin mikro yapısı hakkında ek bilgi sağlamıştır ve beyaz cevher yolaklarının anatomik özelliklerini göstermede başarılı olduğu kanıtlanmıştır.

Difüzyon kurtosis görüntüleme (DKI), biyolojik sistemlerde gauss olmayan suyun difüzyonuna dayanan ve daha doğru bir difüzyon modeli sağlayan yeni bir tekniktir (67). Difüzyon kurtosis görüntüleme, geleneksel difüzyon tekniklerinden bağımsız ve tamamlayıcı bilgiler sağlar. Kurtosis görüntüleme, DTI'nin önemli bir kısıtlaması olan korteks ve bazal ganglionlar da dahil olmak üzere, izotropik yapıların değerlendirilmesine de izin veren, halen üzerinde çalışılan, umut verici bir tekniktir.

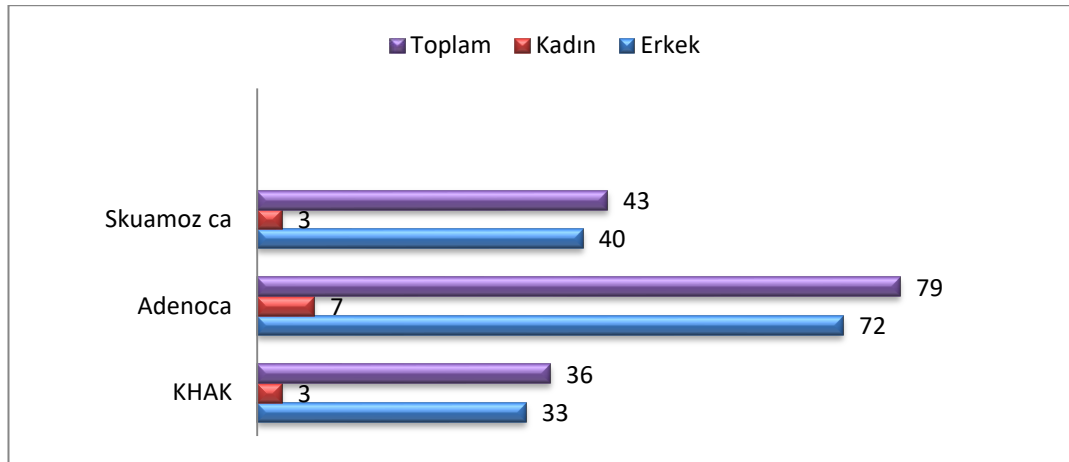
IVIM (intravoksel incoherent motion) vücut difüzyon görüntülemesi, bir dizi düşük ve yüksek b değerleri kullanılarak gerçekleştirilen doku perfüzyonun ölçülmesine ve yayılma tahminlerinin yapılmasına izin veren inceleme yöntemidir (68).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinin veri tabanı kullanılarak, Ocak 2015- Ocak 2019 tarihleri arasında akciğer kanseri nedeniyle beyin metastazı tanısı alan 200 hastanın rutin MR sekansları ve difüzyon ağırlıklı görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların bronkoskopik, perkütan veya cerrahi biopsi yoluyla konulmuş histopatolojik tanısı vardı. Akciğer kanserinin histopatolojisine göre hastalar sınıflandırıldı. İntratümoral kanama bulgusu olan 10 hasta ile beyin metastazı için radyoterapi almış 32 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak; yaşları 28 ile 89 arasında değişen (ortalama $61,2 \pm 10,68$) 145'i erkek, 13'ü kadın, toplamda 158 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 9). Olgularımızın 104'ünde (%65) çok sayıda, 54'ünde (%35) tek metastatik lezyon mevcuttu. Hastalar istatistiksel analizin yapılabilmesi amacıyla 2 gruba ayrıldı:

1. Küçük hücreli akciğer kanseri metastazı (KHAK): 36 hasta
2. Küçük hücre dışı akciğer kanseri metastazı (KHDAK): 122 hasta
 - Adenokanser (n=79)
 - Skuamöz hücreli kanser (n=43)



Şekil 9. Primer tanı ve cinsiyete göre hastaların dağılımı.

3.2. MRG Tekniği:

Tüm hastalarda, bölümümüzde bulunan 1.5T MRG cihazı ile (Philips Achieva, Koninklijke, Hollanda) 8 kanallı kafa koili kullanılarak, konvansiyonel sekanslar ve DAG sekansları elde olunmuştı. Konvansiyonel sekanslardan, aksiyel ve sagittal planda T2A görüntü (TR:4440ms, TE:100ms), aksiyel planda T1A görüntü (TR:594ms, TE:15ms) ve koronal FLAIR (TR:8000ms, TE:140ms, TI:2800ms) sekansları alınmıştı. Kontrastlı inceleme için antekubital venden bolus enjeksiyon şeklinde 0.2 ml/kg Gd–DTPA uygulanarak, aksiyel planda T1A kontrastlı 3D MP-RAGE (TR:8.6ms, TE:4ms) sekansı elde edilmişti.

DAG, single-shot spin echo, echo planar imaging (SS SE-EPI) sekansı kullanılarak elde edildi. b değerleri 0 ve 1000 saniye/mm² idi. DAG sekansı için kullanılan parametreler Tablo 1’de verilmiştir. Tüm DAG verileri iş istasyonuna (Philips IntelliSpace Portal v6.0.4.) gönderildi. ADC haritaları otomatik olarak elde edildi.

Tablo 1. DAG da kullanılan parametreler

Parametreler	Değerler
TR (ms)	6759
TE (ms)	146
Kesit kalınlığı (mm)	4
FOV (mm)	240x240x150
Matrix	152x104
NEX	1
Tarama süresi (sn)	81
b değeri (sn/mm ²)	0 ve 1000

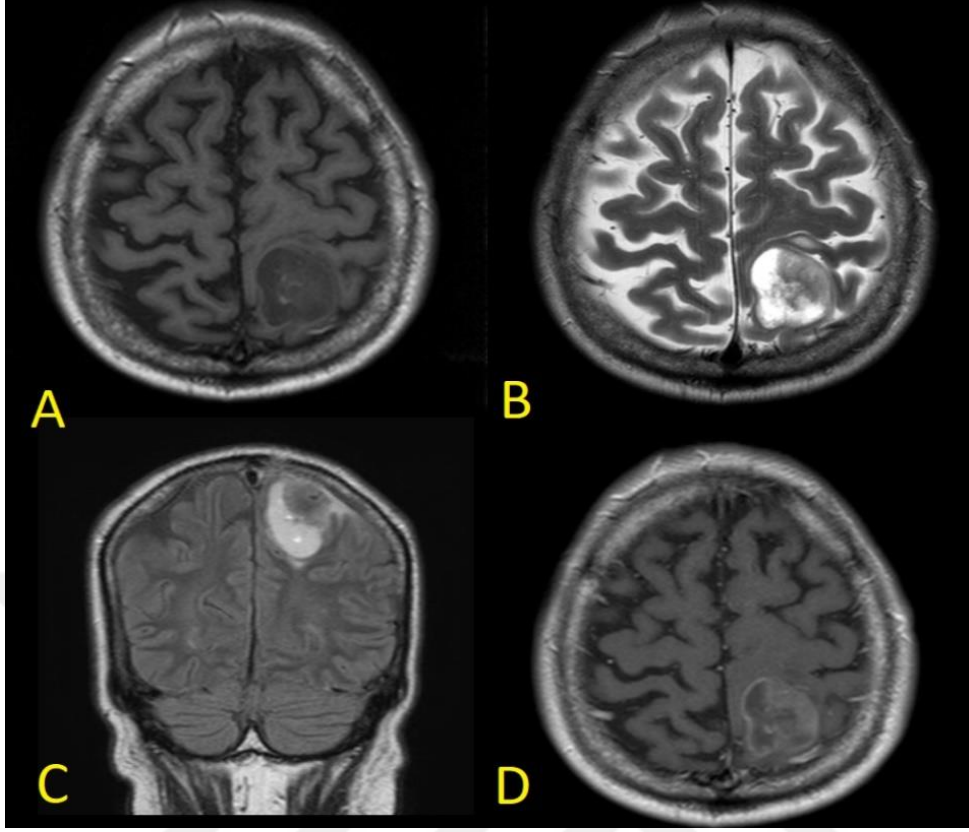
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve ROI Analizi

Rutin MRG sekanslarında kitlenin boyutu, lokalizasyonu, kistik ve/veya nekrotik komponent içerip içermediği, kontrastlanma ve peritümöral ödem olup olmadığı değerlendirildi. İş istasyonuna transfer edilen DAG görüntülerinden otomatik olarak ADC haritaları oluşturuldu. ADC ölçümleri, görüntüler üzerinden ROI yöntemi ile elle çizilerek elde edildi (Şekil 10-12). Sonuçlar histopatolojik tanıdan bağımsız olarak değerlendirildi. Her bir hasta için;

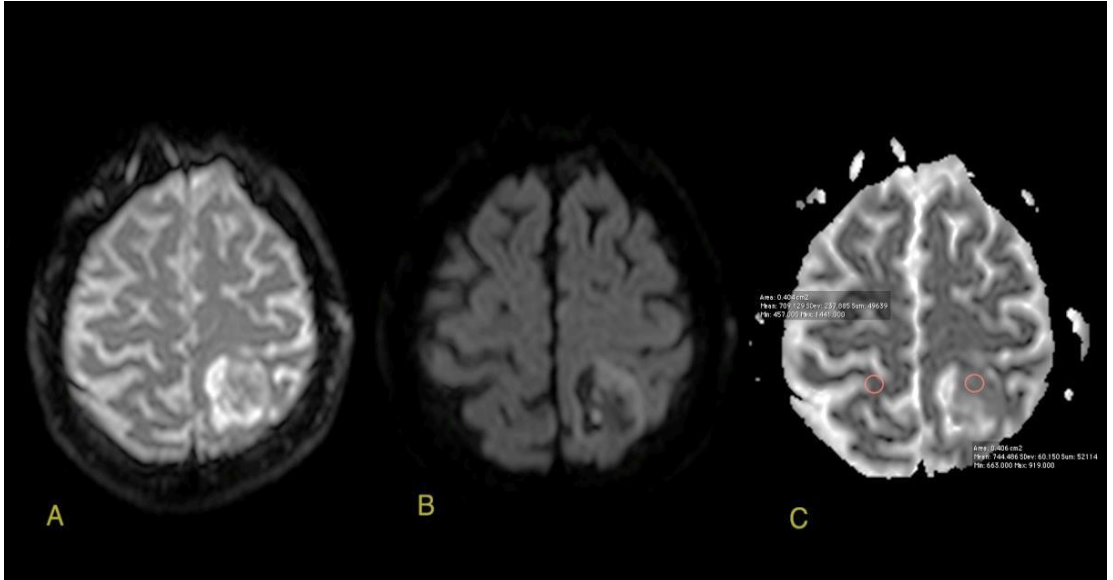
1. Tümörün solid komponentinden,
2. Kitlenin simetriğindeki normal parankimden,
3. Peritümöral ödem bulunan hastalarda ödemli alanlardan ADC ölçümleri yapıldı.

Hastalarımızın hepsi için önce kontrastlı MRG sekansları incelenerek en çok kontrastlanan bölgeler tespit edildi.

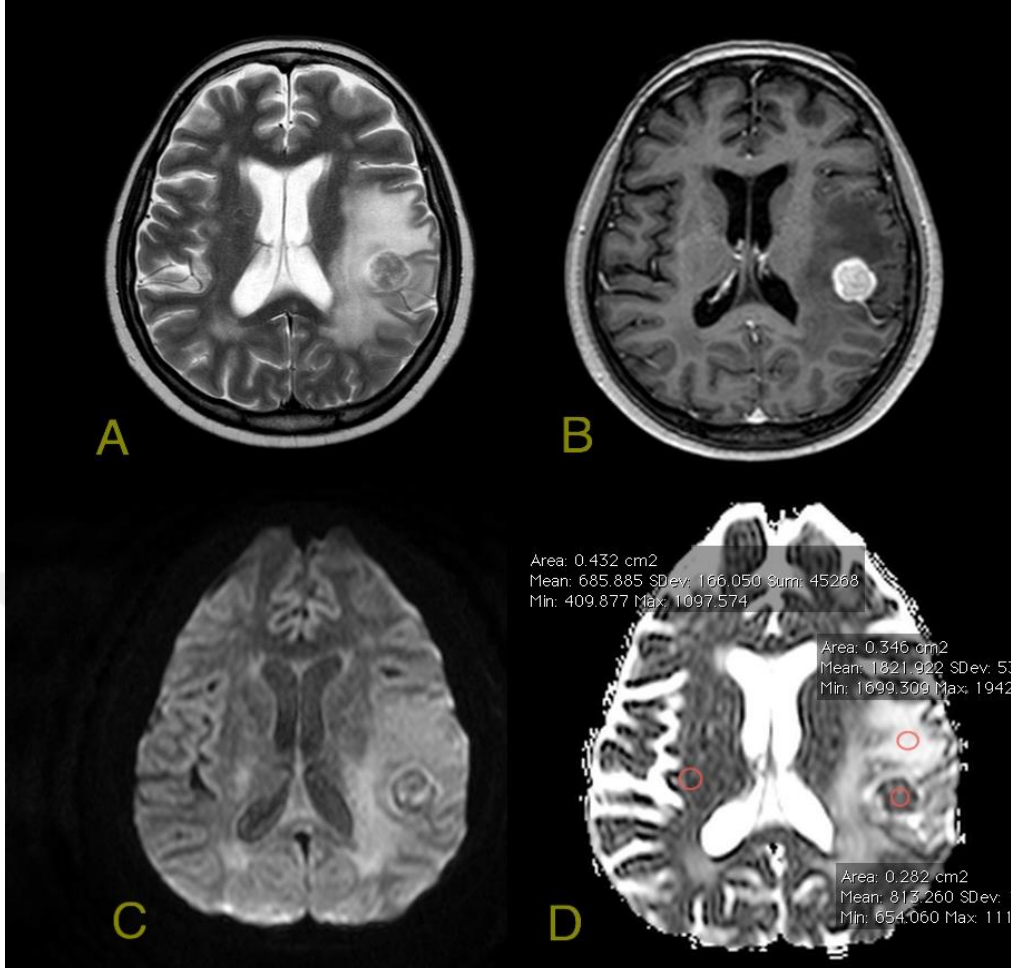
Tüm metastazik lezyonlarda 3 farklı bölgeye ROI yerleştirilerek ölçümler yapıldı. ROI yerleştirilirken tümörün kistik ve nekrotik alanlarından kaçınarak, kontrastlanan solid kesimlerinden ölçüm yapıldı. Çoklu metastazı olan hastalarda toplam 3 solid metastazdan elde edilen ADC değerleri ölçülerek ortalama değerleri alındı. Ayrıca metastaz çevresindeki ödem için ADC değerleri hesaplandı. Bununla beraber metastazın bulunduğu lokalizasyonun simetriğinden beyin parankiminin ADC değeri ölçüldü. Daha sonra metastaz ve normal beyin parankim ADC değerleri oranlanarak normalize ADC oranları (nADC) elde edildi. Metastazdan, metastaz çevresindeki ödemden elde edilen ADC değerleri ve ADC oranı, lezyonların histopatolojik tanılarına, tek ve çoklu olmalarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



Şekil 10. Sol parietal lob yerleşimli metastatik kitleye ait rutin MRG sekansları. A) T1A, B) T2A, C) FLAIR, D) Kontrastlı T1A görüntüleri.



Şekil 11. Şekil 10'daki hastanın A) b0, B) b1000, C) ADC haritası görüntüleri. ADC haritası üzerinde peritümöral ödemi olmayan metastatik lezyona ve karşı hemisfer normal beyaz cevhere ROI'ler yerleştirilerek ölçüm yapılmıştır.



Şekil 12. Sol postsantral girusta, çevresinde vazojenik ödem bulunan, metastatik lezyona ait olgu örneği A) T2A görüntülerde metastatik lezyon ve çevresel ödem görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon yoğun kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyon heterojen düşük sinyallidir. D) ADC haritasında lezyona, ödem alanına ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilerek ölçümler elde edilmiştir

3.4. İstatistiksel Analiz:

Veriler, bilgisayar ortamında SPSS paket programı (sürüm 18.0, SPSS) ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Nominal değişkenler Pearsonun Ki-Kare veya Fisherin kesin sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Grup içi karşılaştırmada her bir grubun kitle, ödem ve simetrik beyaz cevher ADC değerlerinin karşılaştırılması t-test ile yapıldı.

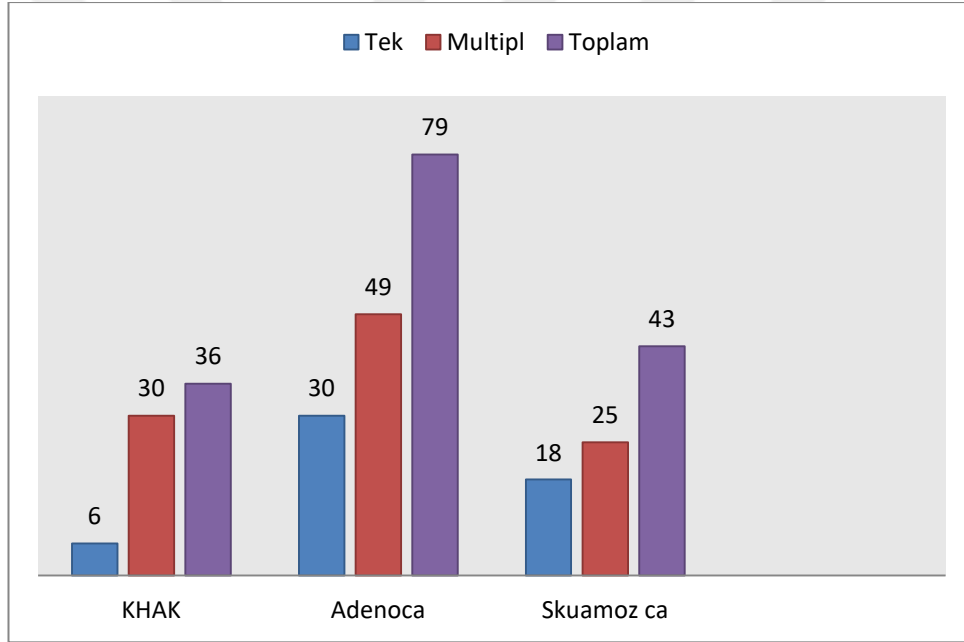
KHAK-KHDAK metastazlarını ayırt etmede difüzyon parametrelerinden en faydalı olanı bulmak amacıyla çoklu değişkenli analiz yöntemi kullanıldı. Güven aralığı %95 olduğunda p değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

KHAK-KHDAK metastazlarının ayırımını sağlayan en iyi kesim ADC değerini bulmak amacıyla receiver operating characteristics (ROC) analizi yapıldı. Her bir parametrenin tanısal performansını incelemek amacıyla duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri hesaplandı.



4.BULGULAR

Beyin metastazı tespit edilen 158 akciğer kanseri olgusu değerlendirildi. Olguların 46'sı operasyon sonrası histopatolojik olarak beyin metastazı tanısı aldı. Primer tümörü olan 112 hastaya klinik ve radyolojik bulgular ile metastaz tanısı konuldu. KHAK tanısı alan olgu sayısı 36(%23), KHDAK tanısı alan olgu sayısı 122(%77) idi. KHDAK olan 122 hastanın 79'u adenokanser, 43'ü skuamöz hücreli kanser vakasıydı. Vakaların dağılımı Şekil 13'de verilmiştir. Beyine metastazı olan 104 hastada çoklu, 54 hastada ise tek metastaz mevcuttu .(Şekil 14-20)



Şekil 13. Metastatik lezyonların primer tanıya ve tek/multipl olmasına göre dağılımı.

4.1 Histolojik tip ve ADC değerleri arasında ilişki

KHDAK'li hastalardaki beyin metastazlarında ADCmin $708,71 \pm 256,29 \times 10^{-6}$ mm²/s, ADCmean $933,69 \pm 291,30 \times 10^{-6}$ mm²/s, nADC 1,35 olarak ölçüldü .(Şekil 15,19,20)

KHAK için bu değerler sırasıyla ADCmin $434,05 \pm 192,76 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC mean $627,38 \pm 198,66 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 0,83 ölçüldü. (Tablo 2) (Şekil 16,17,18).

Tablo 2. KHAK ve KHDAK için sayısal DAG MR parametreleri.

Parametre	KHAK	KHDAK	p değeri
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
ADCmin	434,05 \pm 192,76	708,71 \pm 256,29	<0,001
ADCmean	627,38 \pm 198,66	933,69 \pm 291,30	<0,001
nADC	0,83	1,35	<0,001

Yapılan ölçümlerde KHAK hastalarda metastatik lezyonların ADCmin, ADC mean, ve nADC değerleri KHDAK hastalara göre düşük elde edilmiş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). KHDAK grubunda alt gruplara göre yapılan analizde skuamoz hücreli karsinom metastazlarının ADC değerleri adenokarsinom metastazlarına göre biraz daha düşük izlenmekle beraber istatistiksel anlamlı değildi.

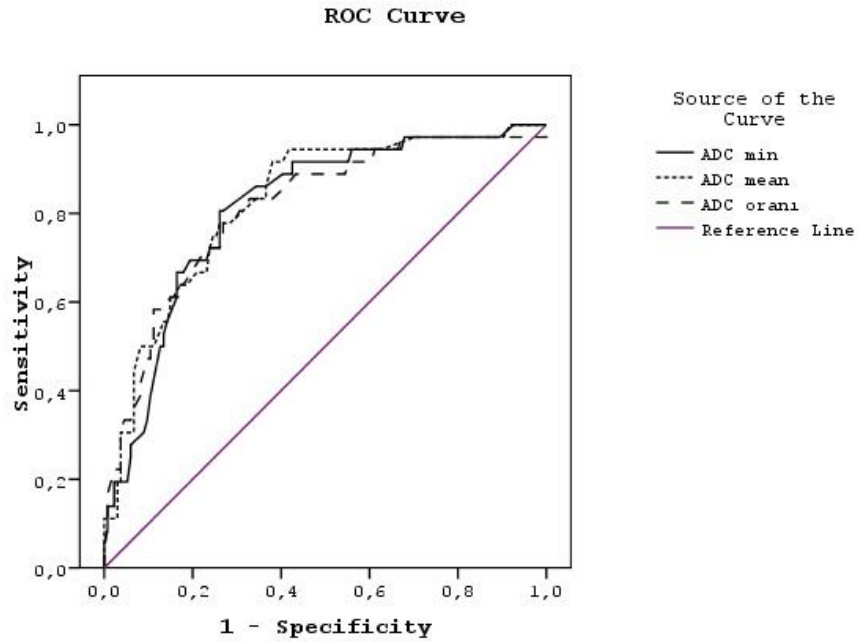
Beyin metastazları tek ve çoklu olmalarına göre metastaz ve metastaz çevresindeki ödemden elde edilen ADC değerleri ve ADC oranları histopatolojik tanıdan bağımsız olarak karşılaştırıldı. Tek metastazların ADC değerleri; ADCmin $637,94 \pm 287,53 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $847,41 \pm 349,63 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 1,16 olarak ölçüldü. (Şekil 15,17,18,20)

Çoklu metastazlardan elde edilen değerler; ADCmin $660,83 \pm 242,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $869,43 \pm 267,82 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 1,23 olarak ölçüldü. (Şekil 16,19) Tek ve çoklu metastazların ADC değerleri ve ADC oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (Tablo 3)

Tablo 3. Tek ve çoklu metastatik lezyonlar için sayısal DAG MR parametreleri.

Parametre	Tek lezyon (n=54)	Çoklu lezyon (n=104)	p değeri
	Mean ± SD	Mean ± SD	
ADCmin	637,94 ± 287,5	660,83 ± 242,4	0,515
ADCmean	847,41 ± 349,6	869,43 ± 267,82	0,586
nADC	1,16	1,23	0,529

DAG görüntülerinde KHAK-KHDAK ayırımı sağlayan en iyi kesim değerini bulabilmek amacıyla ROC analizi yapıldı. (Şekil 14)



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 14. KHAK-KHDAK ayırımında ADCmin, ADCmean ve nADC değerleri için ROC eğrisi (p<0,001).

ROC eğri analizine göre:

1. Minimum ADC değeri için en iyi kesim değeri $560 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi. KHAK-KHDAK ayırımında ADCmin değerinin istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). KHAK-KHDAK ayırımında ADCmin değerinin duyarlılığı %80,6, özgüllüğü %73,9 ve EAA 0,813 olarak hesaplandı.
2. Ortalama ADC değeri için en iyi kesim değeri $790 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi. KHAK-KHDAK ayırımında ADCmean değerinin istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). KHAK-KHDAK ayırımında ADCmean değerinin duyarlılığı %77,8, özgüllüğü %71,6 ve EAA 0,824 olarak hesaplandı.
3. Normalize ADC değeri için en iyi kesim değeri 1,155 olarak belirlendi. KHAK-KHDAK ayırımında nADC değerinin istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). KHAK-KHDAK ayırımında nADC değerinin duyarlılığı %83,3 özgüllüğü %67,2 ve EAA 0,812 olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4. KHAK ve KHDAK ayırımında DAG parametrelerinin en iyi kesim değerine göre duyarlılık, özgüllük ve EAA değerleri.

Parametreler	En iyi kesim değeri	Duyarlılık	Özgüllük	EAA
ADCmin	$560 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$	%80,6	%73,9	0,813
ADCmean	$790 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$	%77,8	%71,6	0,824
nADC	1,155	%83,3	%67,2	0,812

4.2. EGFR mutasyonu ve ADC değeri arasında ilişki

KHDAK hastaları arasında 79 akciğer adenokarsinom metastazı vakası vardı. Bu hastalar epidermal growth factor reseptör (EGFR) mutasyon durumuna göre EGFR pozitif (n=8) ve EGFR negatif (n=71) olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 5). EGFR mutasyon durumuna göre ADC değerleri aşağıdaki gibi idi:

- EGFR pozitif hastalar: ADC_{min} $667,72 \pm 222,40 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC_{mean} $868,86 \pm 208,86 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 1,26 olarak ölçüldü.
- EGFR negatif olan hastalar: ADC_{min} $596,6 \pm 315,64 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC_{mean} $920,0 \pm 261,53 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 1,39 ölçüldü.

Bu değerlere göre adenokarsinom metastazı hastalarında EGFR mutasyon durumuna göre DAG parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Tablo 5. Adenokarsinom metastazlarında EGFR mutasyon durumuna göre sayısal difüzyon parametreleri.

Parametre	EGFR pozitif (n=8)	EGFR negatif (n=71)	p değeri
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
ADC_{min}	667,72 \pm 222,4	596,6 \pm 315,64	0,708
ADC_{mean}	868,86 \pm 208,8	920,0 \pm 261,53	0.606
nADC	1,26	1,39	0,550

4.3. Histolojik tip ile peritümöral alandaki ADC değerleri arasında ilişki

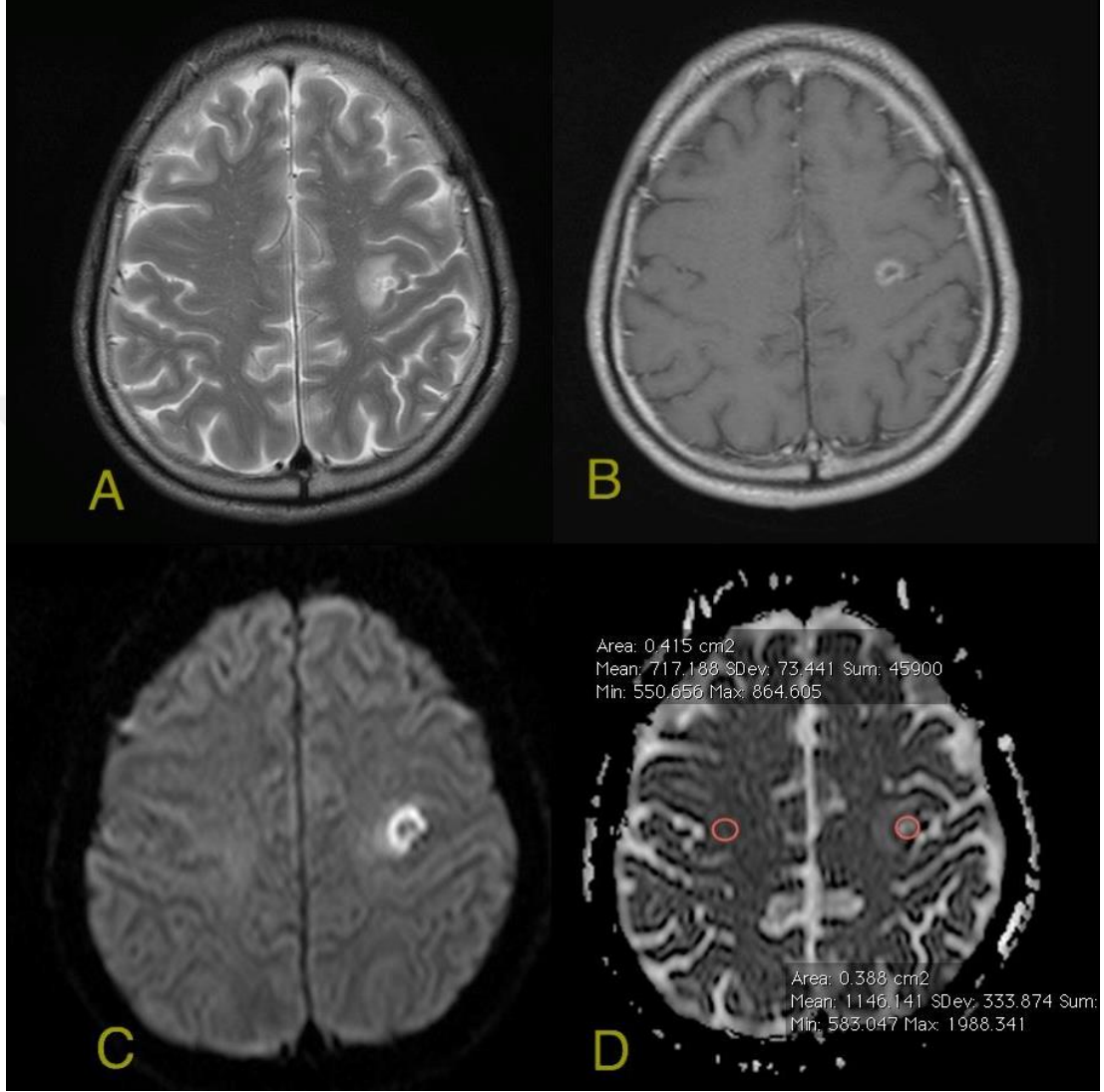
Metastatik lezyonların etrafında peritümöral ödemi bulunan 98 hastada lezyon çevresindeki ödem alanından ortalama ADC değerleri ölçülerek KHAK ve KHDAK arasında karşılaştırıldı (Şekil 18,19). Elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi idi:

- KHAK hastalar: ADCödem $1219,30 \pm 275 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
- KHDAK olan hastalar: ADCödem $1394,60 \pm 263,73 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ölçüldü.

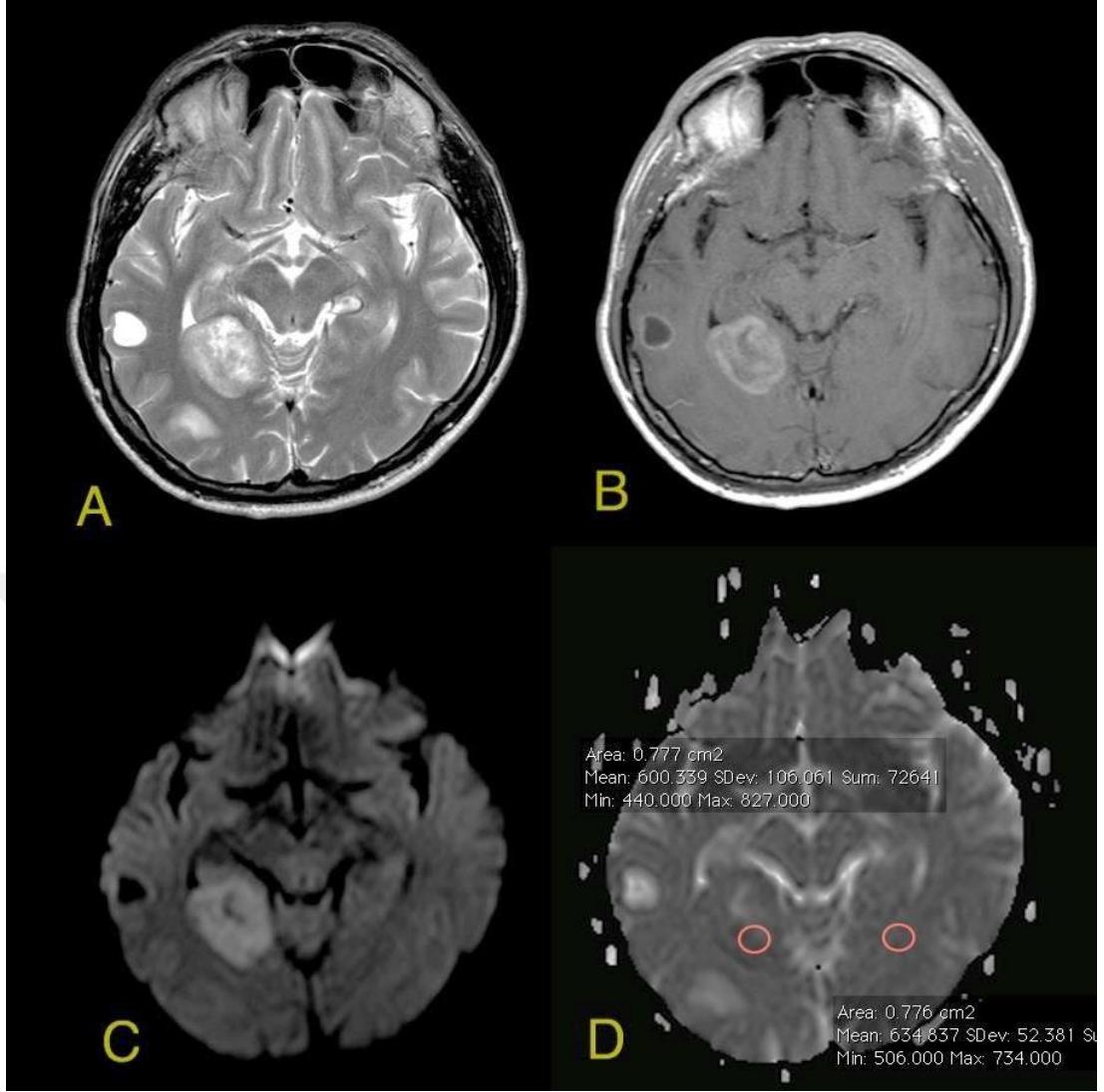
Sonuç olarak KHAK ve KHDAK hastalarında ADCödem değeri için istatistiksel anlamlı fark görülmedi.



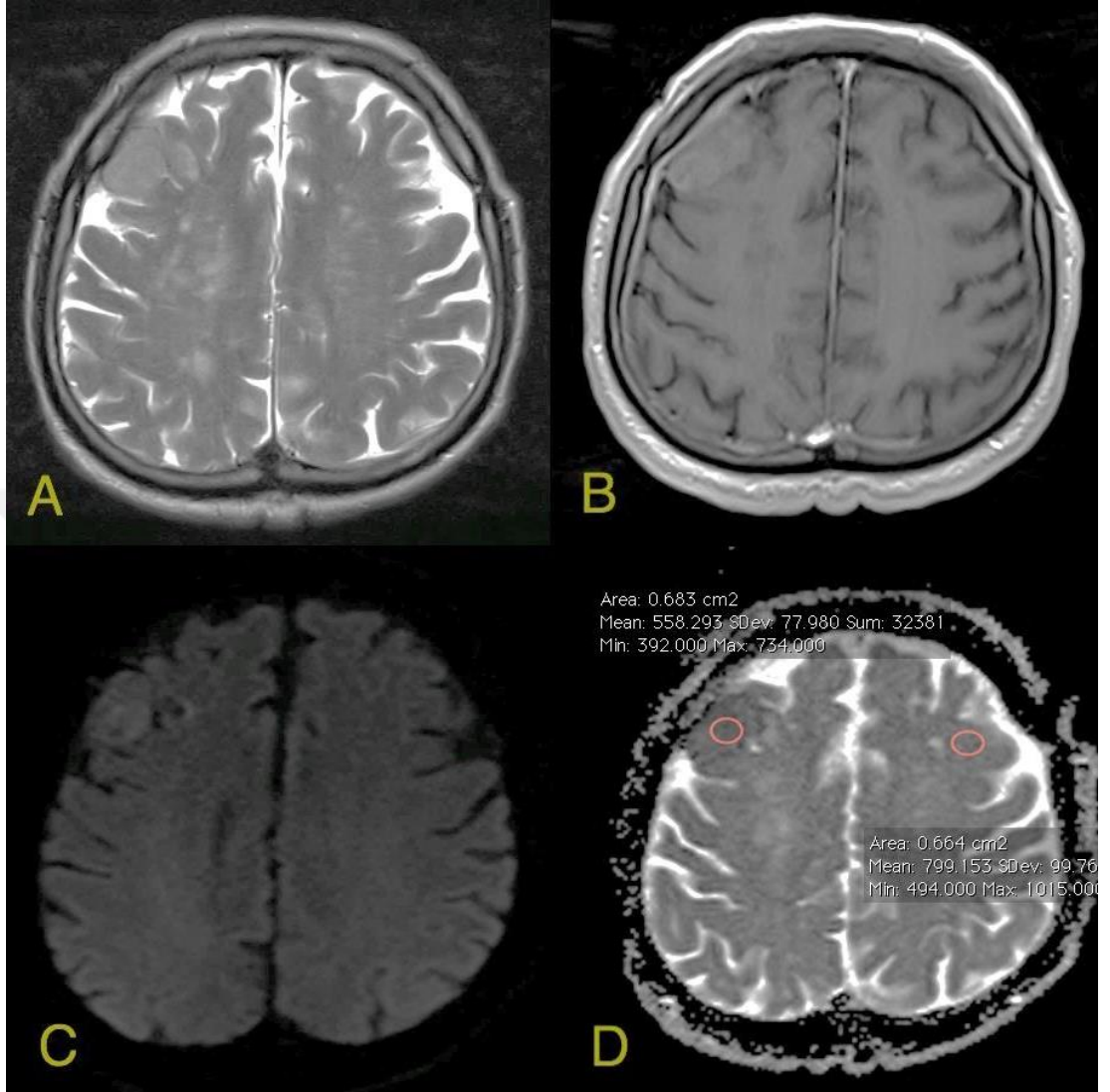
OLGU ÖRNEKLERİ



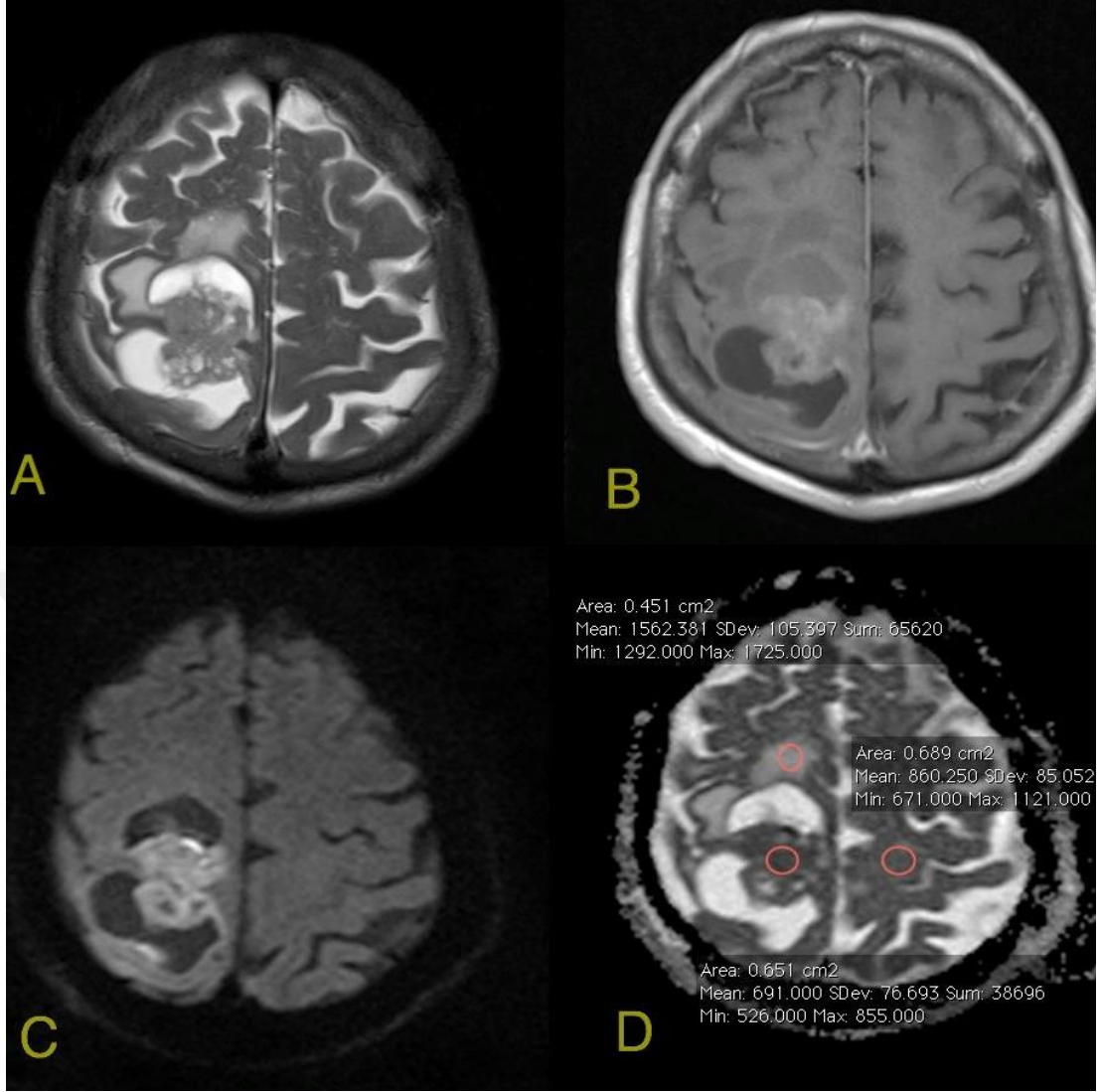
Şekil 15. 65 yaşında erkek hastanın (skuamoz hücreli karsinom metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sol presantral girusta metastatik kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon çevresel kontrastlanıyor C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde metastatik lezyonun duvarında difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastazda ADCmin $580,04 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $1146,14 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin üstündedir.



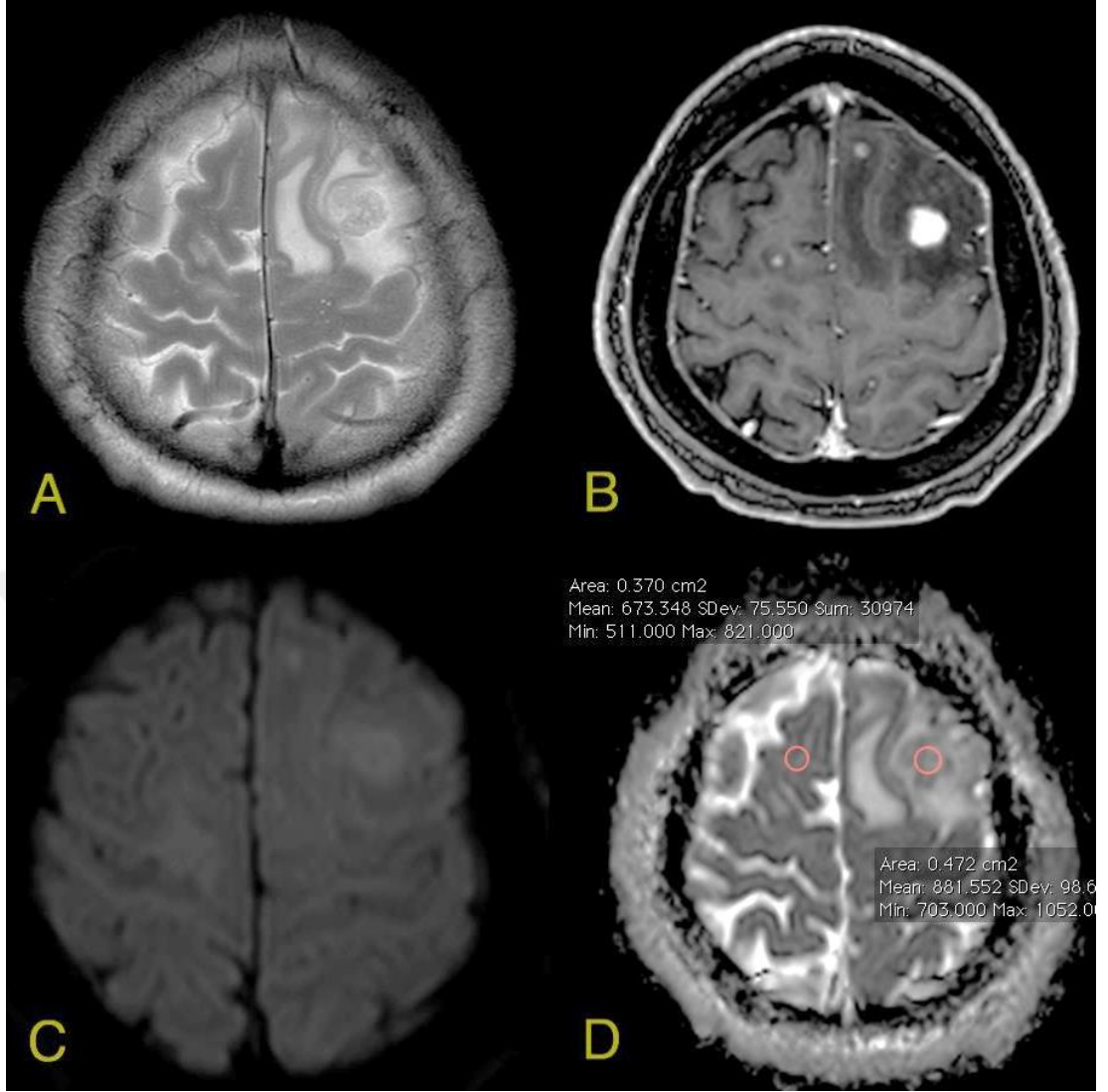
Şekil 16. 72 yaşında erkek hastanın (KHAK metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağ hemisferde farklı boyutlarda metastatik kitle lezyonları görülmektedir. B) Kontrast sonrası elde edilen T1A görüntülerde büyük metastaz yoğun kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu lezyonda difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin 440,0 x10⁻⁶ mm²/s, ADCmean 600,339 x10⁻⁶ mm²/s olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin altındadır.



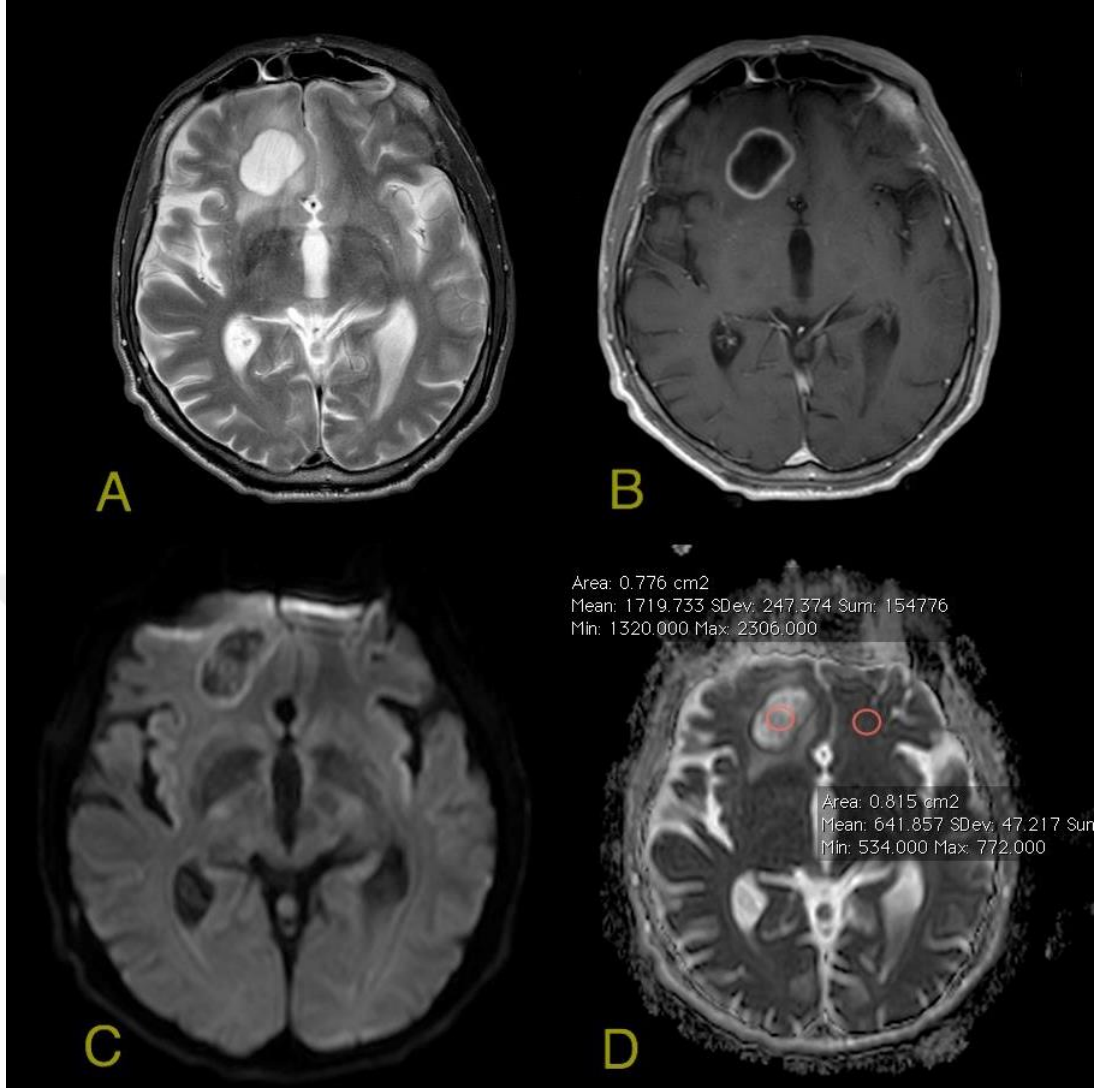
Şekil 17. 66 yaşında kadın hastanın (KHAK metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağ frontal lob komşuluğunda, ekstraaksiyel yerleşimli metastatik kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon hafif kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu lezyonda difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $392,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $558,29 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin altındadır.



Şekil 18. 54 yaşında erkek hastanın (KHAK metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağda verteks düzeyinde, soild ve kistik komponenti bulunan metastatik kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyonun soild komponenti kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyonun soild kesiminde difüzyon kısıtlaması var. D) ADC haritasında lezyona, peritümöral ödeme ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $526,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $691,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin altındadır.



Şekil 19. 58 yaşında erkek hastanın (adenokarsinom metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde her iki serebral hemisferde çok sayıda metastatik kitle lezyonu görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde bütün lezyonlarda kontrastlanma mevcuttur. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyonlar yüksek sinyallidir. D) ADC haritasında büyük lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. Metastatik lezyonda ADCmin $703,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $881,52 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin üstündedir.



Şekil 20. 61 yaşında erkek hastanın (adenokarsinom metastazı) beyin MR görüntüleri: A) T2A görüntülerde sağ frontal lobda kistik metastataz ve çevresinde minimal ödem alanı görülmektedir. B) T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde lezyon çevresel kontrastlanmıştır. C) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyon düşük sinyaldedir. D) ADC haritasında lezyona ve kontralateral beyaz cevhere ROI yerleştirilmiştir. ADCmin $1320,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADCmean $1719,7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüş olup bu değerler en iyi kesim değerinin üstündedir.

5 . TARTIŞMA

Beyin tümörleri, malign tümörler içinde en az sağkalım oranlarına sahip olup mevcut tedavi yöntemlerinden en az yarar gören tümörlerdir (69). Erken tanı ve tedavi öncesi doğru evreleme, sağkalım oranlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda beyin tümörlü hastalar için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmeye başlanmasıyla, tanı ve evrelemede radyolojik görüntülemenin rolü değişmeye başlamıştır. Rutin MRG, yüksek duyarlılığı ve doku anatomisini tanımlamadaki mükemmelliği nedeniyle beyin tümörlü hastaların tanısı ve takibinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, tanıdaki özgüllüğü az, doku içerisindeki fizyolojik değişikliklerde ve tümörlerin evrelemede yeterli bilgi sağlayamamaktadır.

İV kontrast madde kullanılması MRG'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmakla beraber, tümör, enfeksiyon, inflamasyon ve enfarktler, kontrastlı ve kontrastsız görüntülerde benzer görünümlere sahip olabilmektedir (70). Ayrıca, konvansiyonel sekanslarda tümörün kontrastlanmasının tümör vaskülaritesinden çok, bu sahadaki kan beyin bariyerinin hasarı nedeniyle oluşmasından, histopatolojik tanıya katkısı genellikle düşüktür. Sadece İV kontrast madde kullanılarak tümör evresinin her zaman doğru olarak belirlenmesi mümkün olmadığı gibi, nüks beyin tümörünün radyoterapiye bağlı nekrozdan ayrımı da kesin olarak yapılamamaktadır.

DAG su moleküllerinin buldukları dokularda termal enerjileri nedeni ile rastgele hareketlerini inceleyen fonksiyonel bir inceleme yöntemidir (71). Difüzyonun sayısal değerlendirilmesi ADC ölçümleri ile mümkündür. Gliomlarda tümör derecesi ve sellüleritesi, post-operatif hasar, peritümöral ödem ve beyaz cevher bütünlüğü gibi önemli özelliklerin değerlendirmesi DAG'ın başlıca kullanım alanlarıdır. Gliomlarda tedavi kararını ve prognozu etkileyen en önemli faktör tümör evresidir. Gliomların histopatolojik ayrımında sellülerite, mitotik aktivite, anjiogenez ve nekroz gibi patolojik belirteçler kullanılır. DAG'ın gliom derecelenmesinde ana hedefi sellüleritenin sayısal analizidir. Sellüleritesi yüksek tümöral dokularda hücre membranının yüksek yoğunluğu su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlar, buna bağlı DAG'da hiperintensite ve düşük ADC değerleri elde edilir. ADC sellüleritenin sayısal biyobelirteci kabul edilir. Gliomlarda derece arttıkça difüzyon kısıtlamasında

artış, dolaylı olarak ADC değerlerinde azalma dikkat çekicidir. Lenfomalar özellikle daha sellüler olmaları nedeniyle gliomlara göre daha düşük ADC değeri gösterir. Gliomların heterojen içyapısı ve tümör hücrelerinin dağılımı, aynı tümör içerisinde farklı derece tümör odaklarının olması, ADC değerlerinde örtüşmelere neden olur ve bu tekniğin tanısal değerinde azalma yaratır. Böyle durumlarda kalitatif ADC haritaları, ADC histogramları ve buna göre birkaç yerden yapılan ilgi alanı örneklemeleri aktif tümör odağını göstermede ve biyopsi öncesi kılavuzlukta başarılı olabilmektedir.

Tümör takibinde ADC değerlerinde azalma sıklıkla tümör evresinden bağımsız kötü prognoz ile ilişkili olup, malign transformasyon açısından ipucu verir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar DAG'nin düşük grade-yüksek grade glial tümörlerin ayırımında, metastaz-yüksek dereceli gliom ayırımında, posterior fossa tümörlerinden ependimom ve medulloblastomun ayırıcı tanısında faydalı olduğunu göstermiştir (72).

DAG onkolojik görüntüleme alanında büyük bir potansiyele sahip olup, uygulanması kolaydır ve çok az zaman gerektirir. Beyin, baş- boyun maligniteleri, prostat ve karaciğer kanseri, çevre normal dokuya ve iyi huylu tümörlere göre daha düşük ADC değerlerine sahiptir. DAG benign tümörlerin malign tümörlerden, lenfomanın skuamöz hücreli kanserden ve benign lenf nodlarının metastatik lenfadenopatiden ayırımında yardımcı olmaktadır. Ayrıca, nekrotik tümörlerin apselerden ayırt edilmesinde ve biyopsi için uygun alanın seçiminde de yardımcı olmakta olup, nekrozun ADC değeri, metastazı lenfadenitten ayırmada özellikle yararlıdır.

Metastaz erişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdür. Beyin metastazına en sık neden olan tümör tipleri akciğer kanseri, meme kanseri, melanom ve kolorektal tümörlerdir. Primer bir malignitesi bulunan hastada multipl beyin lezyonları varsa, bunlar büyük olasılıkla metastazdır. Hastanın bilinen bir malignitesi yoksa solid beyin metastazı ile primer glial tümörün ayırımını yapmak zor olabilir.

Beyine en sık metastaz yapan tümör akciğer kanseridir. Akciğer kanserinin KHAK ve KHDAK gibi iki ayrı histolojik tipi vardır.

KHAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve neredeyse tamamı sigara içenlerde görülür. Yüksek büyüme hızı ve erken nodal veya uzak metastaz ile dikkat çeken KHAK vakalarının yaklaşık üçte ikisinde tanı anında yaygın hastalık mevcuttur. Başlangıçta kemoterapiye ve radyasyona yanıtın olumlu olmasına rağmen uzun dönem sağkalım oranları diğer kanser tiplerine göre daha kötüdür. KHAK'lı vakalarda tümörün tek akciğere sınırlı olması, bölgesel (hiler, aynı veya karşı taraf mediastinal, aynı veya karşı taraf supraklavikuler) lenf nodu tutulumu ve aynı taraf plevral efüzyonun varlığı sınırlı hastalık olarak adlandırılır. Sınırlı hastalığı olanlarda tedavide kemoterapi ve radyoterapi kullanılırken, yaygın hastalıkta sadece kemoterapi uygulanır.

KHDAK akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom gibi alt tipleri vardır. KHDAK'nin tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II'de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eşzamanlı kemo-radyoterapi verilmesidir. Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir ve seçilmiş evre IV vakalarda sistemik tedavi ile birlikte gerektiğinde palyatif amaçlı da olsa radyoterapi ya da cerrahi tedavi uygulanabilir.

Akciğer kanserli hastalarda tanı ve tedaviye yaklaşımı tümörün histolojik tipi belirlemektedir. Metastatik beyin tümörlerinde difüzyon parametrelerinin ve ADC değerlerinin ölçüldüğü bir çok çalışma, literatürde mevcuttur (73-77).

Biz, çalışmamızda beyin metastazı bulunan akciğer kanseri hastalarında metastatik lezyonların DAG parametrelerine göre histolojik tanıya ulaşmaya çalıştık. Çalışmada kullandığımız cihaz 1.5T gücünde idi. Benzer çalışmalarda da aynı tesla gücünde cihazlar kullanılmış olup Tesla gücü DAG parametrelerini etkileyebilmektedir. W.S.Jung ve ark. (73) ise 3.0 T cihaz kullanmıştı. Biz çalışmamızda bu faktörü göz önünde bulundurarak lezyon ADC değerinin normal beyaz cevher ADC değerine oranını DAG parametrelerine ekledik.

Metastaz taramasında kullandığımız T1, T2, FLAIR, kontrastlı 3D T1 ve DAG sekansları diğer çalışmalarla benzer idi. Biz bu çalışmada ADC ölçümleri yaparken, sonuçları etkileyebileceği için hemorajik metastazları değerlendirmeye almadık.

Y.Hayashida ve ark. (74) adenokarsinom metastazlarını diferansiyasyon derecesine göre üç gruba ayırmıştı (iyi, kötü ve orta derecede difaransiye). Bizim çalışmamızda adenokarsinom hastalarının bir kısmında (n=56) patoloji raporunda diferansiyasyon derecesi belirtilmediği için için bu ayrımı yapamadık.

G.Duygulu ve ark. (75) yetmiş altı metastaz hastasını değerlendirdiği çalışmada primer patoloji ile metastatik lezyon ADC değerleri arasında korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmada 37 akciğer kanseri metastazı ele alınmış olup, vaka sayısının az olmasının bu sonucu doğurmuş olabileceği düşünüldü. Yazarlar da daha geniş hasta grubu ile yapılacak çalışmaların faydalı olacağına vurgu yapmışlardır.

Y.Hayashida ve ark. (74) yirmi altı hasta ile yaptığı çalışmada metastatik lezyonların T2A ve DAG görüntüleri üzerinden sinyal intensitesini ve nADC değerlerini hesaplamıştır. Sonuçta iyi diferansiye adenokarsinomların, KHAK ve kötü difaransiye adenokarsinoma göre düşük sinyal intensitesi ve yüksek nADC değerleri gösterdiği sonucuna varmışlardır. Kötü difaransiye adenokarsinomların ve KHAK'ın düşük ADC değerlerine sahip olmasını yüksek tümöral selüeriteye bağlamıştır. Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızla benzerlik oluşturmakta idi.

W.S.Jung ve ark. (73) yetmiş dört hasta ile yaptığı çalışmada, KHAK metastazlarının ADCmin ve nADC değerini diğer alt gruplara göre karşılaştırmışlar. Adenokanser metastazlarında ADCmin değerini $623,02 \pm 163,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, skuamoz hücreli karsinomlarda $682,76 \pm 182,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, KHAK metastazlarında ise $531,75 \pm 160,12 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak elde etmişlerdir. nADC değerlerini adenokanser metastazlarında 1,04; skuamoz hücreli karsinomlarda 1,11; KHAK metastazlarında 0,88 olarak bulmuşlardır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa ($p=0,131$) da bizim çalışmamızla paralel idi. (Tablo 6)

Tablo 6. Farklı çalışmalarda, metastatik lezyonlardan ölçülen DAG parametrelerinin karşılaştırılması.

	ADC değerleri	Adenokarsinom	Skvamoz hücreli kanser	KHAK
W.S.Jung ve ark.	ADCmin	623,02 ± 163,0	682,76 ± 182,0	531,75 ± 160,12
	ADCmean	-	-	-
	nADC	1,04	1,11	0,88
İ.O.Yıldırım ve ark.	ADCmin	-	-	-
	ADCmean	730,6 ± 180,0	710,4 ± 160,4	690,6 ± 140,5
	nADC	0,82	0,815	0,79
Bizim çalışmamız	ADCmin	744,72 ± 264,87	603,2 ± 193,56	434,05 ± 192,76
	ADCmean	972,76 ± 290,0	822,44 ± 239,0	627,38 ± 198,66
	nADC	1,41	1,21	0,83

İ.O.Yıldırım ve ark. (76) altmış olguyu değerlendirdiği çalışmada ise akciğer kanserli hastaların, beyin metastazlarının ADC değerlerini tümörün histolojik tiplerine göre karşılaştırdılar. KHDAK için ADCmean değerini $720,0 \pm 170,97 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC'yi 0,82, KHAK metastazları için ADCmean değerini $690,55 \pm 140,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC'yi 0,79 olarak bulmuşlardır. Ancak sonuçlar istatistiksel anlamlı olmayıp, bu sonuçlar bizim verilerle uyuşmamakta idi (Tablo 6).

İ.O.Yıldırım ve ark. (76) metastatik lezyonların ADC değerlerini tek veya multipl olmasına göre de karşılaştırdıkları çalışmada, tek lezyonlar için ADCmean değeri $830,43 \pm 80,66 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 0,95, multipl metastazlar için ADCmean değeri $580,77 \pm 130,8 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 0,67 olarak elde etmişlerdir. Tek metastazlı olan

hastalara göre, çoklu metastatik lezyonu olan hastalarda tümör ADC değerlerinin düşük olduğunu ve istatikselsel anlamlı olduğunu saptadılar. Bu durumun histolojik tanıdan ziyade tümör greydine bağılı olabileceğı şeklinde yorumlamışlardır. Biz de çalışmamızda beyin metastazlarının ADC değerlerini tek ve multipl olmalarına göre histolojik tanıdan bağımsız olarak karşılaştırdık.(Tablo 3) 54 tek metastaz, 104 multipl metastazdan yaptığımız ölçümlerde ADC değerleri arasında istatikselsel anlamlı fark bulmadık ($p>0.05$).

Metastatik beyin tümörlerinde peritümoral ödem sık görülen bir bulgudur. Vazojenik ödem, beyin tümörlerinde en sık görülen beyin ödemi formudur. Kan-beyin bariyerinde lokal bozulma, kılcal damar geçirgenliğinde artışa ve vasküler yataktan hücre dışı kompartmana geçiş eğilimine neden olur. Sonuçta, ekstrasellüler alanda plazma sıvısı ve protein birikimi olur. Metastatik beyin tümörlerinde veya menenjiom gibi infiltratif olmayan beyin tümörlerinde peritümoral ödem, saf vazojenik ödem olup tümöral hücre bulundurmaz (77). Yüksek dereceli gliomada ise peritümöral ödem alanı infiltratif ödem olup, vazojenik ödeme ek olarak, kan beyin bariyerinden sızıp beyaz cevher yolaklarını istila eden infiltratif tümöral hücreler de yer alır.

Zakaria ve ark. çalışmasında (78) tümörün çevresindeki peritümöral ödem alanından ADC ölçümü yapmışlar ve ADC değerleri arasında istatikselsel anlamlı fark bulamamışlardır. Fakat bazı tümör metastazlarında ödem alanındaki ADC değerlerinin farklılık göstermesini, metastazların farklı infiltratif özelliğe sahip olmasına ve altta yatan vasküler geçirgenliğe bağılı olabileceğini iddia etmişlerdir. Örnek olarak melanom metastazlarının peritümöral ADC değerlerinin KDHAK metastazlarına göre belirgin yüksek olduğunu göstermişler. Bu durumu, melanomların büyürken var olan damarları kullanmasına, KHDAK'in ise neo-anjiogenezi tetiklemesine bağlamışlardır. Böylece peritümöral ADC değerlerinin tümörlerin gelişme paternini yansıtabileceğine vurgu yapmışlardır. Biz çalışmamızda KHAK ve KHDAK'nin beyin metastazlarında peritümöral ödem bulunan 98 olguda, tümörün çevresinden ölçülen ADC değerlerini tümörlerin histolojik tiplerine göre karşılaştırdık. Yapılan ölçümlerde peritümöral alanda ADC değerleri arasında istatikselsel anlamlı bir fark bulamadık.

R.Zakaria ve ark. (78) yaptıkları çalışmada yetmiş altı metastaz hastasını preoperatif olarak değerlendirmiş ve tümör-parankim sınırında minimum ADC değerlerini hesaplamışlardır. ADCmin değeri $919,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'den yüksek ölçülen hastaların adjuvan tedaviden bağımsız olarak daha uzun sağkalım süresine sahip olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan ADC değerlerinin sağkalım üzerinde etkisini değerlendiremedik.

Üzerinde en çok çalışılan kanser tiplerinden biri olan akciğer kanserinde son yıllarda hem patogenezi anlama, hem de tedavi yaklaşımlarını belirlemede büyük gelişmeler yaşanmıştır. Pek çok moleküler değişiklik sürücü mutasyonlar (driver mutation) olarak tanımlanmış ve sürücü mutasyonların kanserin gelişiminden sorumlu olduğunu ileri sürülmüştür. Özellikle hedefe yönelik tedavi sürecinde son derece etkili farmakolojik formları da bulunan epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ve proto-onkogen tirozin-protein kinaz 1 ROS gibi moleküler değişiklikler, akciğer kanseri tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Akciğer kanserinde immünoterapi çoğunlukla PD-1/PD-L1 yolağının blokajıyla küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun tedavisini hedeflemektedir. PD-L1 ekspresyonunun saptanması ile immünoterapi için en uygun hastalar belirlenebilmektedir.

EGFR geni kromozom 7p12-13'te lokalize ve hücre membran reseptörleri tirozin kinaz ailesindedir. EGFR mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %20' sinde tespit edilir. Sekanslama veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle tespit edilir. Mutasyonlar genellikle EGFR geni üzerinde 18-21 ekzonları arasında saptanmaktadır. En sık izlenen mutasyonlar ekzon 19 ve ekzon 21 üzerinde yer almakta olup, ekzon 20 üzerinde saptanan mutasyonlar genellikle tedaviye dirençli değişikliklerdir.

W.S.Jung ve ark. (73) elli beş hasta ile yaptığı çalışmada akciğer adenokarsinom metastazlarını EGFR mutasyon durumuna göre karşılaştırmışlar, EGFR mutasyonu pozitif olan (n=26) metastazların daha düşük ADCmin ve nADC değerlerine sahip olduğunu ve bunun istatistiksel anlamlı olduğunu (p=0.029) bulmuşlardır. EGFR pozitif grupta ADCmin değeri $575,85 \pm 115,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 0,95 ; EGFR negatif grupta ise ADCmin değeri $674,55 \pm 182,78 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, nADC 1,13 olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda 79 adenokarsinom olgusu bulunmakta olup, bunlardan 8 hastada EGFR mutasyonu pozitifdi. Mutasyon durumuna göre yaptığımız analizde akciğer kanserlerinin ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görmedik.(Tablo 5) EGFR pozitif hasta sayımızın az olmasının bu sonuca neden olabileceği kanısına varılmıştır.

Akciğer kanserinin beyin metastazlarında noninvaziv biyobelirteçlerin geliştirilmesi önemlidir, çünkü erken tanı ve spesifik tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde klinisyenlere yardımcı olmaktadır. DAG, hızlı bir görüntüleme yöntemi olması ve sayısal ölçümlere olanak sağlamasıyla, bu amaç için kullanılabilir bir görüntüleme yöntemidir.

Biz, çalışmamızda akciğer kanserlerinin beyin metastazlarının solid kesiminden ölçülen ADCmin, ADCmean ve nADC değerlerini tümörün histolojik tiplerine göre karşılaştırdık. KHAK metastazların ADCmin, ADCmean ve nADC değerleri KHDAK metastazlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 2) (tümü için $p < 0.001$). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar diğer çalışmalar ile paralel olsa da, ADC değerleri arasında örtüşmeyen sonuçlar da mevcuttu. Bizim çalışmamız benzer çalışmalar arasında hasta sayısı (n=158) en fazla olan çalışmaydı. Bu bakımdan bizim sonuçlarımızın daha objektif olduğunu düşünmekteyiz.

KHAK ve KHDAK metastazlarını ayırt etmede en iyi kesim değerini bulmak amacıyla ROC analizini de yaptık. En iyi kesim değerine göre ADCmin değerinin duyarlılığı %80.6, özgüllüğü %73.9 ölçüldü. ADCmean değerinin duyarlılığı %77.8, özgüllüğü %71.6 ölçüldü. nADC değerinin ise duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %67.2 ölçüldü (Tablo 4). Her üç parametre KHAK ve KHDAK metastazlarını ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı:

1. Bizim çalışmamızda adenokarsinom vakalarında tümörün patolojik dereceleri (iyi, orta veya kötü diferansiyasyon) dikkate alınmadı, bu durum DAG parametrelerinin sonuçlarını etkileyebilir.
2. ROI ile örnekleme yaptığımız alanlarda histopatolojik korelasyon yoktu. Özellikle mutasyon analizlerinde (EGFR) beyin lezyonlarından alınacak örnekleme daha doğru sonuçlar verebilir.
3. ADC değerlerini saptamak için kullanılan ROI'in ölçüm teknik sınırlılığının olmasıdır. Bilgisayar destekli vokselle tabanlı otomatik segmentasyon teknikleri ROI yerleştirilmesi esnasındaki subjektifliği azaltabilir.

6. SONUÇ

Noninvaziv olması, kısa sürede uygulanması ve sayısal ölçümlere olanak vermesi nedeniyle DAG faydalı bir inceleme tekniğidir. Biz çalışmamızda akciğer kanserinin beyin metastazlarında ADC değerlerini, tümörün histolojik tipine, EGFR mutasyon durumuna ve metastaz sayısına göre karşılaştırdık. Aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

1. KHAK metastazların ADC_{min}, ADC_{mean} ve nADC değerleri KHDAK metastazlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. (tümü için $p < 0.001$).
2. EGFR mutasyon durumuna göre yaptığımız analizde akciğer kanseri metastazlarının ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görmedik. ($p > 0.05$).
3. Lezyon sayısına göre yapılan karşılaştırmada tek ve çoklu metastazların ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).
4. ROC analizine göre de ADC parametrelerinin her biri metastatik lezyonların histolojisini ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Bu çalışmanın sonuçları akciğer kanserinden beyin metastazının histolojisini belirlemede DAG parametrelerinin faydalı olabileceğini göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*. 2002;4(4):278-99.
2. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*. 2007;25(4):867-90.
3. Schlehofer B, Blettner M, Becker N, Martinsohn C, Wahrendorf J. Medical risk factors and the development of brain tumors. *Cancer*. 1992;69(10):2541-7.
4. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurgery Clinics*. 2011;22(1):1-6.
5. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *European radiology*. 2001;11(9):1784-91.
6. Bauer S, Wiest R, Nolte L-P, Reyes M. A survey of MRI-based medical image analysis for brain tumor studies. *Physics in Medicine & Biology*. 2013;58(13):R97.
7. Malzkorn B, Reifenberger G. Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016. *Current opinion in oncology*. 2016;28(6):494-501.
8. Dang L, Yen K, Attar E. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):599-608.
9. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Archives of neurology*. 1988;45(7):741-4.
10. Posner J. Management of brain metastases. *Revue neurologique*. 1992;148(6-7):477-87.

11. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer treatment reviews*. 2003;29(6):533-40.
12. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurologic clinics*. 2003;21(1):1-23, vii.
13. Newman SJ, Hansen HH. Frequency, diagnosis, and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1974;33(2):492-6.
14. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3(1):74-85.
15. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1993;33(6):583-90.
16. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;295(21):2483-91.
17. Platta CS, Khuntia D, Mehta MP, Suh JH. Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature. *American journal of clinical oncology*. 2010;33(4):398-407.
18. Alexander III E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(1):34-40.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
20. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the

epidemiology of lung adenocarcinoma. *International journal of epidemiology*. 1997;26(1):14-23.

21. Coleman MP, Esteve J. Trends in cancer incidence, survival and mortality. *Imaging in Oncology*, Second Edition: CRC Press; 2004. p. 43-65.

22. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1984;73(2):383-9.

23. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(18):5626-45.

24. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, group CRAC. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*. 2005;366(9499):1784-93.

25. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):366-77.

26. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA, editors. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. Mayo Clinic Proceedings; 2008: Elsevier.

27. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker Jr S, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):330-53.

28. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Metastasis: dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(8):563.

29. Hou J-M, Krebs M, Ward T, Sloane R, Priest L, Hughes A, et al. Circulating tumor cells as a window on metastasis biology in lung cancer. *The American journal of pathology*. 2011;178(3):989-96.

30. Horowitz AL, Horowitz AL. MRI physics for radiologists: Springer; 1995.
31. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: a primer. Journal of magnetic resonance imaging. 2012;35(5):1038-54.
32. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. How does MRI work?: an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging: Springer Science & Business Media; 2008.
33. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. Postgraduate medical journal. 2013;89(1050):209-23.
34. Blink EJ. mri: Physics. Online PDF file. 2004:0-75.
35. Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ. MRI: The Basics: The Basics: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
36. Brown MA, Semelka RC, Dale BM. MRI: basic principles and applications: John Wiley & Sons; 2015.
37. Edmonds D. Larmor precession as a mechanism for the detection of static and alternating magnetic fields. Bioelectrochemistry and Bioenergetics. 1993;30:3-12.
38. Yüksel Z. Manyetik Rezonans Görüntüleme Fizik Temelleri ve Sistem Bileşenleri. Black Sea Journal of Engineering and Science.2(2):57-65.
39. Orhan O. Manyetik rezonans görüntüleme (mrg)'nin klinik uygulamaları ve endikasyonları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;5(2):31-40.
40. Outwater EK, Mitchell DG, Vinitzki S. Abdominal MR imaging: evaluation of a fast spin-echo sequence. Radiology. 1994;190(2):425-9.
41. Meiboom S, Gill D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. Review of scientific instruments. 1958;29(8):688-91.
42. Mims W. Envelope modulation in spin-echo experiments. Physical Review B. 1972;5(7):2409.

43. Hahn E, Maxwell D. Spin echo measurements of nuclear spin coupling in molecules. *Physical Review*. 1952;88(5):1070.
44. Listerud J, Einstein S, Outwater E, Kressel H. First principles of fast spin echo. *Magnetic resonance quarterly*. 1992;8(4):199-244.
45. Busse RF, Hariharan H, Vu A, Brittain JH. Fast spin echo sequences with very long echo trains: design of variable refocusing flip angle schedules and generation of clinical T2 contrast. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(5):1030-7.
46. Patel MR, Klufas RA, Alberico RA, Edelman RR. Half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) MR: comparison with fast spin-echo MR in diseases of the brain. *American journal of neuroradiology*. 1997;18(9):1635-40.
47. Bydder G, Young I. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. 1985.
48. Haase A, Matthaei D, Bartkowski R, Dühmke E, Leibfritz D. Inversion recovery snapshot FLASH MR imaging. *Journal of computer assisted tomography*. 1989;13(6):1036-40.
49. Elster AD. Gradient-echo MR imaging: techniques and acronyms. *Radiology*. 1993;186(1):1-8.
50. Sled JG, Pike GB. Quantitative interpretation of magnetization transfer in spoiled gradient echo MRI sequences. *Journal of Magnetic Resonance*. 2000;145(1):24-36.
51. Hendrick RE, Mark Haacke E. Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1993;3(1):137-48.
52. Nelson KL, Runge VM. Basic principles of MR contrast. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*. 1995;7(3):124-36.

53. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology*. 2007;242(3):647-9.
54. De León-Rodríguez LM, Martins AF, Pinho MC, Rofsky NM, Sherry AD. Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42(3):545-65.
55. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36(5):1060-71.
56. Bellin M-F. MR contrast agents, the old and the new. *European journal of radiology*. 2006;60(3):314-23.
57. Wang Y-XJ. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2011;1(1):35.
58. Wong EC, Cox RW, Song AW. Optimized isotropic diffusion weighting. *Magnetic resonance in medicine*. 1995;34(2):139-43.
59. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2003;45(3):169-84.
60. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006;26(suppl_1):S205-S23.
61. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.
62. Johansen-Berg H, Behrens TE. *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*: Academic Press; 2013.
63. Webb A, Kagadis GC. *Introduction to biomedical imaging*. *Medical Physics*. 2003;30(8):2267-.

64. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics*. 2011;31(6):1773-91.
65. Sener R. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized medical imaging and graphics*. 2001;25(4):299-326.
66. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20(7):1252-7.
67. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;53(6):1432-40.
68. Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(6):1351-61.
69. Ryan P, Lee MW, North JB, McMichael AJ. Risk factors for tumors of the brain and meninges: results from the Adelaide Adult Brain Tumor Study. *International Journal of Cancer*. 1992;51(1):20-7.
70. Chang S-C, Lai P-H, Chen W-L, Weng H-H, Ho J-T, Wang J-S, et al. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. *Clinical imaging*. 2002;26(4):227-36.
71. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4(6):469.
72. Rumboldt Z, Camacho D, Lake D, Welsh C, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(6):1362-9.

73. Jung W, Park C, Hong C-K, Suh S, Ahn S. Diffusion-Weighted Imaging of Brain Metastasis from Lung Cancer: Correlation of MRI Parameters with the Histologic Type and Gene Mutation Status. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(2):273-9.
74. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *American journal of neuroradiology*. 2006;27(7):1419-25.
75. Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis Ö, Yünter N, Akalin T, et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings. *European journal of radiology*. 2010;74(1):117-20.
76. Yıldırım İO, Aktaş A. Evaluation of Solid Brain Metastases in Lung Cancers with Diffusion MRI. *Medicine Science*. 2014;3(1):1079-91.
77. Strugar J, Rothbart D, Harrington W, Criscuolo GR. Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *Journal of neurosurgery*. 1994;81(4):560-6.
78. Zakaria R, Das K, Radon M, Bhojak M, Rudland PR, Sluming V, et al. Diffusion-weighted MRI characteristics of the cerebral metastasis to brain boundary predicts patient outcomes. *BMC medical imaging*. 2014;14(1):26.

8. EKLER

AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZININ HİSTOLOJİSİNİ BELİRLEMEDE DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMENİN TANISAL DEĞERİ

ORJİNALLİK RAPORU

%23

BENZERLİK ENDEKSİ

%22

İNTERNET KAYNAKLARI

%6

YAYINLAR

%8

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	takd.org.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	turkradyolojiseminerleri.org İnternet Kaynağı	%2
3	www.turnog.com İnternet Kaynağı	%2
4	www.mrturkiye.com İnternet Kaynağı	%2
5	www.tgr.dergisi.org İnternet Kaynağı	%2
6	uzmanradyoloji.blogspot.com İnternet Kaynağı	% 1

