

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**İNOPERABL AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA DİFFÜZYON AĞIRLIKLIL
MR GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asiye ÖZSU

TRABZON 2012

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

İNOPERABL AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA DİFFÜZYON AĞIRLIKLI
MR GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Asiye ÖZSU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Polat KOŞUCU

TRABZON 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	III
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Akciğer Anatomisi	13
2.2. Akciğerin Malin Tümörleri.....	13
2.2.1. Etyoloji.....	13
2.2.2. Sınıflama	15
2.2.3. Semptom ve Bulgular	17
2.2.4. Tanı Yöntemleri	18
2.2.4.1. Balgam Sitolojisi.....	18
2.2.4.2. Radyolojik Yöntemler.....	18
2.2.4.2.1. Akciğer grafisi	18
2.2.4.2.2. Bilgisayarlı Tomografi	18
2.2.4.2.3. Pozitron emisyon tomografi.....	19
2.2.4.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	19
2.2.4.2.5. Difüzyon Ağırlıklı MRG.....	20

2.2.4.2.6. Fiberoptik bronkoskopi.....	24
2.2.4.2.7. Diğer Yöntemler	24
2.2.4.2.7.1. Torasentez ve Plevra Biyopsisi.....	24
2.2.4.2.7.2. Mediastinoskopi ve Mediastinotomi.....	24
2.2.4.2.7.3. Ultrasonografi.....	24
2.2.4.2.7.4. Lenf Nodu Biyopsileri.....	25
2.2.4.2.7.5. Torakoskopi	25
2.2.5. Evreleme.....	25
2.2.6. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	45
7. ÖZET	46
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	47
9. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

AC Ca	: Akciğer Kanseri
ADH	: Anti-diüretik Hormon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DA	: Difüzyon ağırlıklı
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
FDG-PET	: Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
FISP	: Free Induction Steady Precession
FLASH	: Fast low angle shot
FOV	: Field of view
HASTE	: Half-Fourier acquired single-shot turbo spin-echo
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KT	: Kemoterapi
KTÖ	: Kemoterapi öncesi
KTS	: Kemoterapi sonrası
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ROI	: Region of interest
STIR	: Short Tau Inversion Recovery
SSRI	: Single-shot inversion recovery
TE	: Time to echo
TR	: Time to repetition
USG	: Ultrasonografi
VCSS	: Vena kava süperiyor sendromu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri sık görülen aynı zamanda en çok ölüme yol açan kanser türüdür. Tanısal gelişmeler ve yeni tedavi protokollerine rağmen mortalite halen yüksek seyretmektedir. Mortaliteyi belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Evre -1 de 5 yıllık sağ kalım % 65–70 iken bu oran evre-4'te % 0-5'e kadar düşmektedir. Hastaların yaklaşık % 15'i erken evrede saptanmakta ve bu hastalarda cerrahi ile sağ kalım artmaktadır. Geri kalan hastalar kemoterapi almakta ve kemoterapi alan hastalarda cevap %25 oranında olmaktadır. Kemoterapi yanıtı genellikle anemisi, mediastende çok sayıda lenf adenopati olması (multi N2), hızlı kilo kaybı ve karaciğer metastazı olmayanlarda daha iyidir (1).

Akciğer karsinom (AC Ca)'lu olguların tanısı, takibi ve evrelemesi toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve yine diğer vücut bölgelerinin radyolojik incelemesi ile yapılmaktadır. Radyolojik olarak özellikle Toraks BT veya MRG'de mediastende çok sayıda lenf nodu tutulumu prognozu negatif etkilemektedir. Yine BT'de atelektazi varlığının tümör perfüzyonunu bozarak sağ kalımı artırdığı bildirilmektedir (2).

Akciğer kanserli hastalarda kemoterapotikler sık kullanılmasına rağmen ciddi yan etkiler de oluşturmaktadırlar. Nötropeni, bulantı-kusma ve miyozit gibi birçok toksik etkileri vardır. Dolayısıyla kemoterapi verilecek hastaların dikkatli seçilmesi gerekmektedir.

Difüzyon ağırlıklı (DA) MRG yakın zamanlarda klinik uygulama alanına girmeye başlayan yeni bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku integrasyonu hakkında bilgi sağlamasıdır. Konvansiyonel MRG'de H₂O (su) moleküllerinin doku içindeki difüzyon olayının, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. DA MRG'de ise çok güçlü manyetik gradyentler eşliğinde eko-planar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır (3).

DA MRG su moleküllerinin mikroskopik tranlasyonel (Brownian) hareketlerindeki değişikliklere duyarlı bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir. DA MRG, doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü ile elde olunur (4).

Difüzyon ağırlıklı MRG incelemesi tek bir nefes tutma süresinde elde edilebilen, kontrast madde kullanımına gerek olmayan bir teknik olup, ilk kez nöroradyolojide inmenin erken teşhisinde uygulanmaya başlanmıştır. Bu tekniğin kullanımı ilk zamanlarda, kardiyak, solunumsal ve peristaltik hareketlere çok duyarlı olması nedeniyle beyin incelemelerinde sınırlı kalmış, ancak eko-planar görüntüleme (EPI) gibi hızlı MRG sekanslarının geliştirilmesi ile diğer vücut bölümlerinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır. İlk olarak 1994 yılında Müller ve arkadaşları normal karaciğer, dalak, kas dokusu ve karaciğerin fokal ve diffüz hastalıklarında difüzyon MRG incelemesini kullanmışlar ve anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (5).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler, benign ve malign lezyonların saptanması ve ayırımında, kanser hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip görüntülerinde yayılımın (evreleme) değerlendirilmesi açısından umut vaad eden bir yöntemdir. Bunun yanında DA MRG, malign tümörlerde tedaviye (özellikle kemoterapiye) yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabilir (6).

Fonksiyonel görüntülemenin önemi, kanserli hastalarda morfolojik görüntüleme yöntemlerinin bazı durumlarda yetersiz kalması nedeniyle giderek artmaktadır. Son yıllardaki teknik gelişmeler difüzyon ağırlıklı görüntülerin abdominal ve pelvik kullanımına izin vermektedir (7).

Baş boyun epidermoid hücreli karsinomlu 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedaviye cevabın erken tesbiti ve tahmininde ADC nin rolü araştırılmış. Sonuçta tedaviye tam cevap veren kitlelerde ADC değeri parsiyel cevap alınan kitlelerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (8). Serviks karsinomunda radyoterapi sonrası ADC değerlerindeki artışın gözlenmesi, difüzyon ağırlıklı görüntülerin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde umut veren bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (7). Munetaka ve arkadaşlarının Akciğer malign tümörlerine yönelik yaptığı DA MR incelemesinde

Adenokarsinomda ADC değerlerini diğer histolojik tiplere oranla daha yüksek bulmuşlardır (9). Sharma ve arkadaşları 81 meme kanserli hastada yaptıkları difüzyon MR çalışmasında kemoterapi yanıtını değerlendirmede, ADC değeri daha yüksek bulunan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye cevabın daha iyi olduğunu saptamışlardır (10). Koşucu ve arkadaşlarının mediastinal lenf nodlarına yönelik yaptıkları difüzyon MRG çalışmasında; mediastende saptanan lenf nodlarında malign natrl olanlarda daha düşük ADC değerleri saptanmış dolayısıyla indirek olarak ADC değerlerinin malign-benign ayırımında değerli olduğu gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda inoperabl akciğer kanserli hastalarda KT (kemoterapi) ncesi ve KT sonrası kitle boyutları, kitlenin ADC değerleri ve KT sonrası klinik cevap karşılaştırılarak, KT ye cevap veren ve vermeyen kitlelerin ADC değerleri arasında fark olup olmadığının tesbiti ile prognozun önceden belirlenebilmesini amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Solunumun temel organı olan akciğerler başta kalp olmak üzere mediastinal organları yanlardan çevreleyecek şekilde göğüs kafesinin içerisine yerleşmişlerdir Koni şeklinde organlardır. İte loblar arasına uzanan visseral, dışta parietal plevra denen seröz zarla sarılıdırlar. Ağırlıkları ortalama 550-650 gr dır.

Solunum yollarının görevi solunan havayı alveoler yüzeye kadar taşımadır. Alveol yüzeyinde solunan hava ile alveoler kapiller sistemdeki kan arasında gaz değişimi gerçekleşir.Solunum sistemi taşıyıcı zon,geçiş zonu ve respiratuar zon olarak üç bölümde incelenebilir.

1-Taşıyıcı zon; bu zonda trakea, duvarlarında kartilaj bulunan bronkuslar, kartilaj ve alveol içermeyen bronşioller, ayrıca; pulmoner arter ve venler, lenfatik kanallar, sinirler, perivasküler, peribronşial bağ dokusu, interlobüler septalar ve plevra bulunur. Taşıyıcı hava yolları trakeadan itibaren 16 defa dallanma gösterir. Bu bölümdeki son eleman terminal bronşioldr.

Trakea; C6-T5 düzeylerinde bulunur. 11 cm uzunluğunda 2 cm genişliğinde elastik ve frajil bir organdır. İç yüzü silyalı hücreler, goblet hücreleri ve brushcell hücreleri ile örtülüdür. Bunun altında submukozal glandları içeren propria tabakası bulunur. Lamina propria dışında 16-20 adet organı önden ve yanlardan saran (C) şeklinde hyalen kartilajlar bulunur. Kıkırdak halkalar bağ dokusu ile sıkıca bağlı olup bu yapı trake lümeninin devamlı açık kalmasını sağlar. Arterlerini a.tyroidea inferior ve a.torasika internadan alır. Lenfatik drenajı ise trakea boyunca yerleşmiş lenf bezlerinedir. Sinirlerini N.vagusun rekürrens dalından ve sempatik zincirden alır.

Bronşlar; Trakea karina düzeyinde ikiye ayrılarak sağ ve sol ana bronşları verir. Sağ ana bronş daha dik seyirlidir. Sağ ana bronş çapı ortalama 15,3 mm olup karinadan 22 mm sonra üst lob bronşunu verir ve bronkus intermedius adıyla devam eder. Sağ üst lob bronşu 10 mm sonra üç segmenter bronşu verir. Bronkus intermedius 30-40 mm sonra orta ve alt lob bronşunu verir. Aynı seviyede alt lob süperior segment bronşu da ayrılır.

Sol ana bronş ortalama 13 mm çapta olup karinadan 50 mm sonra üst ve alt lob bronşlarına ayrılır. Sol üst lob bronşu yaklaşık 10 mm sonra ikiye bazende üçe ayrılır. Üst kol hemen ikiye ayrılarak apikal anterior ve apikal posterior segment bronşlarını verir. Alt kol ise lingular bronştur ve sağdaki orta lob bronşunun karşılığıdır. Lingular bronş yaklaşık 20-30 mm sonra ikiye ayrılarak süperior ve inferior segment bronşlarına ayrılır. Sol alt lobda segmenter dağılım sağ alt lobdaki gibidir, tek fark anterior bazal ve medial bazal segmentlerin tek bronşta birleşmiş olmalarıdır.

Bronşoller; 12-16. dallanma sırasında bulunurlar. Çapları 0,5-0,18 mm arasındadır gland ve kartilaj içermezler. Duvarlarında düz kaslar ve zayıf bir kartilaj bulunur. Düz kaslar parasempatik sinirlerce inerve olur. Terminal bronşollerde goblet hücreleri kaybolur ve clara hücreleri ortaya çıkar (süfaktan salgılar).

2-Geçiş zonu; Taşıma ve gaz transfer işlevi vardır. Respiratuar bronşoller, alveoler kanallar, alveoler saklar havayı daha ilerideki alveollere iletirler. Respiratuar bronşoller üç seri simetrik dallanma ile terminal bronşollerden çıkarlar. Daha sonra alveoler kanal ve alveoler saklar (kese) gelir, her sakta 4-10 alveol vardır.

3-Respiratuar zon; alveollerden ibarettir ve burada solunan hava ile kan arasında gaz alışverişi yapılır.

Akciğerler fissürlerle sağda 3, solda 2 loba ayrılırlar. Loblar ise özel bronşu, arteri ve veni olan segmentlere ayrılırlar. Sağ akciğerde 10, sol AC de 8 segment bulunur;

Sağ akciğer; Üst lob (apikal,anterior,posterior)

Orta lob (lateral,medial)

Alt lob (süperior, medial bazal, lateral bazal, anterior bazal, posterior bazal)

Sol akciğer; Üst lob (apikoposterior, anterior, lingula süperior, lingula inferior)

Alt lob (süperior, lateral bazal, posterior bazal, anterior-medial bazal)

Her bir segment lobüllerden meydana gelmiştir.

Primer Pulmoner lobül; Son respiratuar bronşiolde sonraki bölümdür. Ortalama 23 milyon primer lobül vardır. Radyolojik olarak izlenmez.

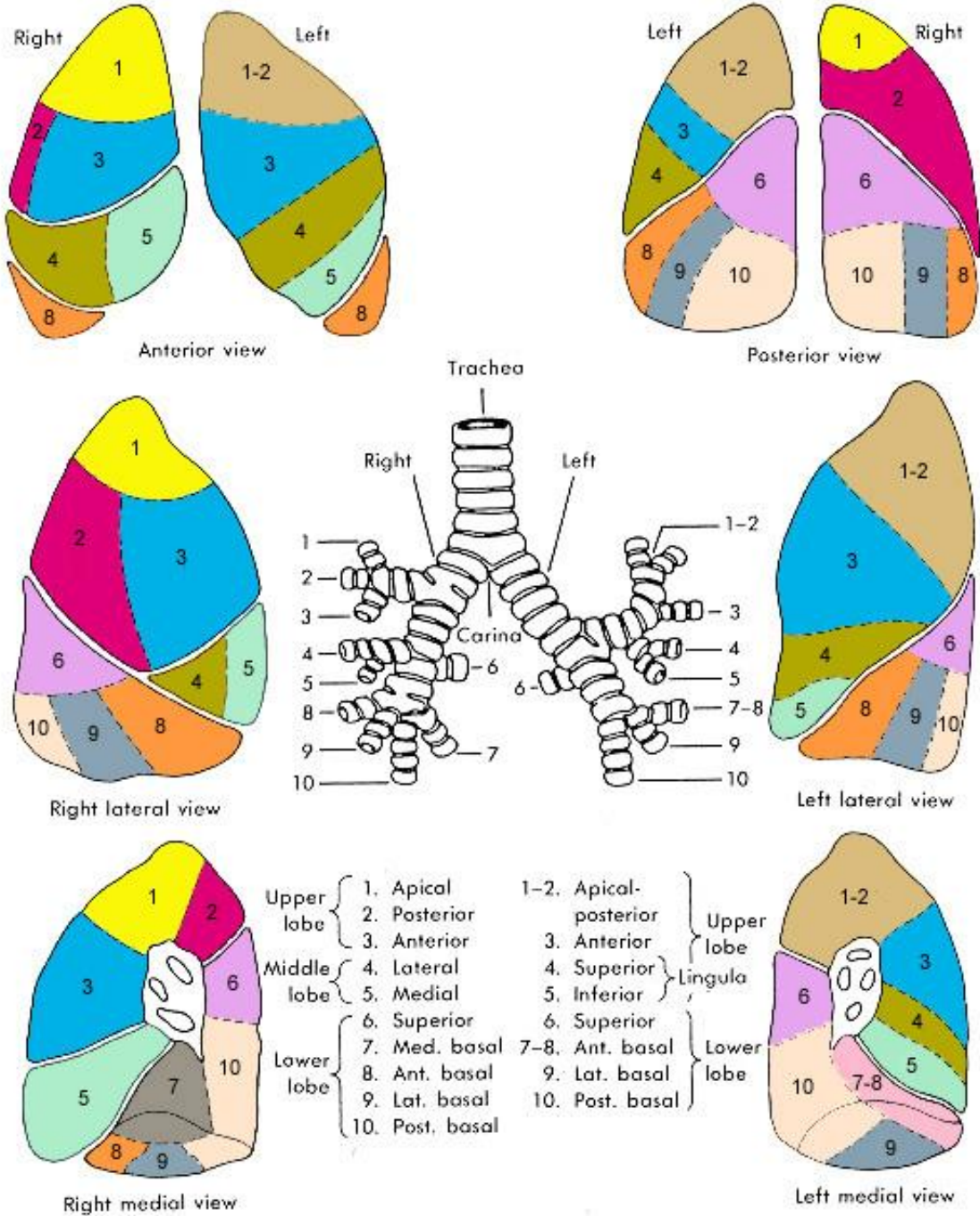
Sekonder Pulmoner lobül; Akciğer parankiminin bağ dokusundan septa ile çevrilmiş en küçük ünitesidir. Bir sekonder lobül 1-2,5 cm çapında olup 30-50 primer lobül içerir. Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografide poligonal şekilli olan lobülün merkezinde bronşiol ve Pulmoner arterin oluşturduğu, nokta şeklinde santral "core" bulunur. İnterlobüler septalar içinde lenfatik kanallar ve Pulmoner venöz yapılar bulunur. İnterlobüler septalar patolojik olarak belirginleşirse radyografide Kerley B çizgileri şeklinde görülür.

Pulmoner asinüs; anatomik ve fonksiyonel parankim birimidir. Trakeobronşial ağaçta son taşıyıcı zon elemanı olan terminal bronşiolde sonraki parankim yapısı asinüs adını alır. Bir asinüs opasifiye olduğunda 6-10 mm çapında radyoopak alan olarak grafilere izlenir.

Kan dolaşımı; Akciğerler fonksiyonel olarak birbirinden ayrılmış iki ayrı dolaşıma sahiptirler; Pulmoner arterler deoksijenize kanı alveol duvarlarına taşıyıp, oksijenize kanı sol atriuma taşırlar. Bronşial arterler ise sistemik dolaşımdan köken alırlar ve taşıdıkları oksijenize kanı akciğer dokusuna dağıtırlar.

Akciğer kanın büyük kısmını pulmoner arterden alır. Pulmoner venler sağlı sollu ikişer kök halinde sol atriuma açılır. Bronşial arterler pulmoner arter dallarından daha incedir. Desenden aorta veya üst interkostal arterlerden çıkar,bronşları takibeder ve bu yapıların duvarında dağılırlar. Alveol duvarlarında Pulmoner arterle bronşial arter arasında kapiller anastomoz bulunur. Derin bronşial venler, akciğerde bronşial arterlerin karşılığıdır, yer yer

Pulmoner venlerle anastomoz gösterirler ve bir ana pulmoner venle birleşip sol atriuma açılırlar.



Şekil 1: Akciğerin segmental anatomisi

Yüzeyel bronşial venler ise visseral plevra, akciğer dışı hava yolları ve hiler lenf bezlerini drene ederler. Bunlar sağda v. azigos, solda v.hemiazigos ve üst interkostal venlere açılırlar (12).

Lenfatik drenaj; Toraks lenfatikleri paryetal ve visseral lenfatikler olarak ayrılır. Paryetal lenfatikler göğüs duvarı lenf akımını, visseral lenfatikler ise mediastinal organların lenf akımını toplar.

Visseral lenfatikler dört gruba ayrılır.

- 1- Ön mediastinal lenf bezleri (perikard, timus, diyafragma lenfini toplar)
- 2- Arka mediastinal lenf bezleri (özofagus, perikard posteriyoru, diyafragma, bazen karaciğer sol lobu)
- 3- Trakeobronşial lenf bezleri (paratrakeal, bifurkasyon, hiler ve intrapulmoner lenf nodları)
- 4- Subplevral lenf bezleri (visseral plevra altında –yüzeyel lenfatikleri alır).
- 5- Sağ akciğerin lenf akımı tamamıyla, sol akciğerin orta ve alt zonlarının lenf akımı bifurkasyon bezleriyle sağ paratrakeal bezlere ve buradan sağ lenfatik kanaldan vena innominataya dökülürler. Sol akciğerin üst zonunun lenf akımı ise sol trakeobronşiyal bezlerden sol paratrakeal bezlere ve buradan torasik kanal yoluyla sol vena subklaviaya ulaşır (13).

Sinirleri; Akciğerler N.Vagus ve sempatik liflerle inerve olurlar. Bunlardan gelen dallar hilusların ön ve arkasında pleksuslar oluştururlar. Bu sinirlerde ağrı uçları olmadığından visseral plevra parietal plevranın aksine ağrıya duyarsızdır

Mediasten; Toraks sagittal düzlemini ikiye ayıran anatomik bölgedir. Üç bölgeye ayrılır.

Ön; Anterior perikard ve trakeanın önünde kalan bölümdür. İçerisinde timus, troid, paratroid, arkus aorta ve dalları, vena kava superior ve dalları ile lenfatikler bulunur.

Orta; Perikardial kavite, trakea ve hiluslar, lenf bezleri, N.frenikus ve N.vagusu içine alır.

Arka; Posterior perikard ve trakeanın arkasında kalan bölüm olup içerisinde özofagus, desenden aorta, v. Azygos ve hemiazygos, duktus torasikus, lenf bezleri, N.vagus ve sempatik zincir vardır. Mediastendeki tüm yapılar gevşek bağ ve yağ dokusu ile çevrelenmiştir (12).

Plevra; akciğerlerin çevresindeki plevra iki ayrı tabaka şeklindedir. İçteki tabaka visseral veya pulmonalis plevra adını alır ve akciğer dış yüzü ile beraber, loblar arasındaki yarıklardan da sokularak akciğerleri sıkıca sarar. Bu tabaka dıştan parietal plevra adı verilen bir tabaka ile örtülmüştür. Parietal plevra Toraks duvarının iç yüzünün, mediastinumun çevresinin ve diafragma torakoabdominalenin üst yüzünün büyük bölümünü örter. Visseral ve parietal plevra yaprakları radiks pulmonalis çevresinde ve ligamentum pulmonale’de birbirleriyle devam eder. Bunun dışında ikisi arasında pleval kavite denilen potansiyel bir boşluk vardır (13).

2.2. Akciğerin Malin Tümörleri

Yirminci yüzyılda kanser ölümlerinin en önemli sebebi akciğer kanseri olmuştur. Erkeklerde prostat, kadınlarda memeden sonra 2. sırada akciğer kanseri gelmektedir. Kadınlarda daha nadir görülmesine rağmen, son yıllarda kadınlar arasında sigara içiciliğinin artması ile birlikte bu fark azalmaktadır. Etiyolojide % 90 sigara rol almaktadır. Akciğer kanserinin görülme yaşı 40–70 arasında değişmekte ve sıklığı ise yaş ilerledikçe artmaktadır.

2.2.1. Etiyoloji;

Sigara; Sigara ve akciğer kanseri ilişkisi, tüm kanser nedenleri göz önünde bulundurulduğunda tartışmasız bir şekilde ortaya konmuştur. Sigaraya başlama yaşı, içilen miktar ve süre akciğer kanseri gelişimini etkileyen en önemli faktörlerdir. Sigara kullanım anamnezi paket/yıl olarak belirlenir. 20 paket/yıl ve 15 yıldan fazla süreyle sigara kullanımıyla risk belirgin olarak artar (14,15).

Sigara içen kişiler içmeyenlere göre akciğer kanserine daha erken yakalanmaktadır. Yine, akciğer kanseri tanısı alıp, halen sigara içmeye devam edenlerde sağ kalım, içmeyenlere göre daha kısa olmaktadır.

Hiç sigara içmemiş adenokarsinomlu hastalarda, içenlere göre sağ kalım daha uzun

bulunmuştur (16).

Karsinojenler; Sigara dumanında bulunan N-nitrozamin ve polisiklik hidrokarbonlar major karsinojenlerdir. Bu kimyasal bileşiklerin hayvan deneylerinde akciğer kanserine sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı oranda karsinojenlerle karşılaşarlarda kanser gelişmemesi, karsinojenlerin etkisinin genetik faktörlerce artırıldığını göstermektedir. Birçok kimyasal maddenin karsinojenik etkisi P-450 monooksijenaz enzim sistemi yoluyla aktive olmasıyla başlar. Böylece, bu karsinojenleri daha hızlı aktive edenler daha fazla karsinojenle karşılaşmış olur (17).

Endüstriyel ve Çevresel Faktörler; Akciğer kanseri oluşumunda asbest minerali önemli rol alır. Epidemiyolojik çalışmalarda, gerek endüstriyel olarak (gemi, yalıtım, otomotiv sanayi gibi), gerekse çevresel maruziyet (aktoprak) sonucunda pulmoner fibrozis, mezotelyoma ve akciğer kanseri gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Asbestosis ile akciğer kanseri arasında yakın bir ilişki söz konusudur. Endüstriyel ülkelerde, tüm akciğer kanserlerinin %5-20'den sorumlu tutulmaktadır (18).

Asbest maruziyeti ile beraber sigara içiciliği de varsa, akciğer kanseri için rölatif risk 29 kat artmaktadır (19).

Diğer endüstriyel etkenler: nikel ve nikel bileşenleri, radon, arsenik, vinilklorid, mustard gazı, krom, kadmiyum, uranyum, silisyum gibi kimyasalların akciğer kanseri gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (20). Yine sigara içen uranyum işçilerinin, sigara kullanmayan meslektaşlarına göre akciğer kanseri riskinin 10 kat fazla olduğu gösterilmiştir (21).

Genetik Faktörler; Her sigara içen kişide ve aynı endüstriyel ve çevresel maruziyete sahip bireylerin tümün de akciğer kanseri gelişmemesi ve ailesinde kanser öyküsü olanlarda riskin normal nüfusa oranla 3-5 kat daha fazla olması, kanser gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin apaçık kanıtıdır.

Diyet; Beslenmenin akciğer kanseri gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Beta-karoten içeren sebze ve meyve alımının, yine E, C vitamini ve selenyum gibi antioksidan içeren besinlerin akciğer kanseri riskini azalttığı yönünde çalışmalar vardır

Skar Gelişimi – Fibrozis; Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, geçirilmiş akciğer hastalıkları sonucu oluşan skar zemininde, yıllar içinde kanser geliştiği gösterilmiştir.

Skar alanlarında, özellikle yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir. Çalışmalarda akciğer kanserinin sarkoidozlu hastalarda 3 kat fazla geliştiği, tüberkülozlu hastalarda üst loblarda kanserin de birlikte bulunabildiği ve yaklaşık 8 kat fazla görüldüğü belirtilmektedir. Ayrıca skleroderma, kriptojenik alveolitis ve diffüz pulmoner fibrozis gibi birçok hastalıkta, akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (22).

2.2.2. Sınıflama;

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

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

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

Skuamoz Hücreli Kanser;

Akciğer kanserlerinin %30 unu oluşturur. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde ilk sıradaki yerini adenokansere devretmiştir ancak ülkemizde hala birinci sırada yer almaktadır. Genelde santral, nadiren periferik yerleşir. Düzensiz sınırlı ve büyük boyutludur. Ortasında nekroza bağlı kavitasyon gelişebilir. Endobronşiyal gelişim lümeni tam tıkayarak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşektazi, abse , bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşturabilir. Papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid alt tipleri vardır.

Küçük Hücreli Kanser;

Bronş epiteli içinde dağınık bulunan Kulchitsky hücresinden köken alır. Perihiler

yerleşen tümör büyük kitleler oluşturur. Geniş nekroz ve buna bağlı yumuşak kitleler karakteristiktir. Tümörün çevresindeki bölgesel lenf nodlarının hemen daima tümörle infiltrate olduğu izlenir.

Adenokanser;

Genç, kadın, sigara içmeyen ve sigarayı bırakanların tümör tipi olarak belirlenmiştir. Genellikle periferik yerleşimli tek veya multipl olabilirler. Plevraya komşu olduğu alanda retraksiyon oluşturur. Tümör çevresi düzensiz lobülasyonlar gösterir. Santralde düzensiz skar dokusu izlenebilir. Mikst tip, asiner, papiller, bronşiyoloalveoler, müsin yapan solid adenokanser tipleri vardır.

Büyük Hücreli Kanser;

DSÖ tarafından epidermoid ve glandüler diferansiasyonu ve küçük hücreli kanser görünümü olmayan andiferansiye tümör olarak tanımlanır. Büyük hücreli nöroendokrin kanser, bazaloid kanser, rabdoid fenotipli büyük hücreli kanser bu grubun tümörleridir.

Adenoskuamoz Kanser;

Adenokanser ve skuamoz hücreli kanser alanlarını beraber içeren bir kanerdir. Her kanser tümörün en az % 10 unu oluşturur. Sigara ilişkili olup klasik adenokanser klinik ve davranışını gösterir. Akciğer periferinde yerleşir, santral skar içerir.

Sarkomatoid Kanser;

Sarkom benzeri diferansiyasyon veya sarkom komponenti içeren bir grup az diferansiye küçük hücreli dışı kanseri kapsayan yeni bir terminolojidir.

Pleomorfik kanser, işsi hücreli kanser, dev hücreli kanser, karsinosarkom, pulmoner blastom olmak üzere 5 alt tip içerir.

Karsinoid Tümör; Daha önce bronşial adenom denilirdi. % 5 den daha az izlenir. Nöroendokrin kaynaklı malin tümördür. Karsinoidler damardan zengin olup hemoptiziye yol açarlar. ACTH, serotonin gibi nöroendokrin maddeler salarak karsinoid sendroma yol

açabilirler. Nadiren kalsifikasyon ossifikasyon yapabilirler.

Tükrük Bezi Tümörleri;

Mukoepidermoid kanser, adenoid kistik kanser, epitelyal-miyoepitelyal kanser alt tiplerine ayrılır.

Preinvazif Lezyonlar;

Karsinoma in situ, atipik adenomatöz hiperplazi, diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi tiplerine ayrılır (13).

2.2.3. Semptom ve Bulgular;

Henüz akciğer kanseri tanısı almamış olgular, hekime çeşitli şikâyetlerle başvurabilirler. Akciğer kanserinin belirti ve bulguları, öncelikle tümörün tipine, lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve yaygınlığına bağlı olarak değişir. Hastalığa ait belirti ve bulgular şu şekilde sınıflandırılabilir:

- 1) Direkt primer tümörün kendisine
- 2) Metastatik odağa
- 3) Paraneoplastik sendromlara
- 4) İntratorasik yerleşime, ait belirti ve bulgular.

Nadiren herhangi bir nedenle çekilen akciğer grafisinde de saptanabilmektedirler. Direkt tümörün kendisine ait bulgular, her hastada farklı olabilir. Nefes darlığı, kanlı balgam, öksürük, göğüs ağrısı, omuz ağrısı, plöritik ağrı hastalarda bulunabilmektedir. Bu semptomlar, tümörün santral ya da periferik olmasına bağlı olarak değişebilir. Uzak metastaza ait olarak epilepsi, baş dönmesi, baş ağrısı, diplopi, hemipleji, uyuşma, karıncalanma, yaygın kemik ağrıları, idrar inkontinansı gibi belirti ve bulgular yine hastalarda gelişebilir.

Paraneoplastik sendromlarla ilgili bulgular, hastaların yaklaşık %10'da görülür (23). Bunlar Horner sendromu (pitozis, miyozis, enoftalmi), Cushing sendromu, jinekomasti, hipertrofik osteoartropati, uygunsuz ADH sendromu, hiperkalsemi, gezici tromboflebit, trombositosis, Lambert-Eaton myastenik sendromu, periferik nöropati, kortikal serebellar

dejenerasyon ve lökositoz olabilir. Etkili kemoterapi ile paraneoplastik sendroma ait bulgular kaybolabilir (24).

İntratorasik yerleşime bağlı olarak wheezing, stridor, ses kısıklığı, plörezi, Horner sendromu ve yutma güçlüğü gelişebilmektedir. Bütün bu semptom ve bulguların sıklığı her zaman değişebilir (13).

2.2.4. Tanı Yöntemleri;

Akciğer kanseri erken evrede özellikle periferik lezyonlarda asemptomatiktir. Genellikle başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında tesadüfen saptanır. Akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yönteminin seçimi primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile ilgilidir.

Genel olarak uygulanan tanısal işlemler: Semptom ve bulgular, fizik muayene, balgam sitolojisi, radyolojik görünüm, bronkoskopi, sintigrafik bulgular, trans torasik iğne aspirasyonu, torsentez, torokoskopi ve medistoskopi gibi invaziv ve non-invaziv girişimlerden oluşmaktadır (25).

2.2.4.1. Balgam Sitolojisi;

Akciğer kanseri tanısında kullanılan en az invaziv yöntemdir. Özellikle santral yerleşimli tümörü olanlarda faydalıdır (13).

2.2.4.2. Radyolojik Yöntemler

PA ve Lateral Akciğer Grafisi; Standart akciğer grafisi, uzun yıllardır önemini yitirmeden kullanılan ucuz, kolay uygulanır ve hızla elde edilebilen bir yöntemdir. Hilus, mediasten değişiklikleri, parankim lezyonları, plevra patolojileri, atelektazi, apikal konsolidasyon izlenebilir.

2.2.4.2.1. Akciğer grafisi; En sık postero-anterior kullanılmaktadır. Lateral grafilere, PA grafide gözlenen bir lezyonun anatomik yerleşimini saptamak amacıyla başvurulur. Postero-anterior akciğer grafisinde, 1 cm'den küçük lezyonlar saptanamadığı için, akciğer kanseri tanısında 1 yıldan fazla gecikmeye neden olabilmektedir. PA akciğer grafisi ile birlikte balgam sitolojisinin kombine edildiği çalışmalarda, tarama çalışmalarında altın standart olarak kabul edilen mortalitede düşme saptanamamıştır (26).

2.2.4.2.2. Bilgisayarlı Tomografi; Bilgisayarlı tomografi, günümüzde toraks patolojilerinin tanısında yaygın olarak kullanılmakta ve konvansiyonel radyografiler ile ortaya çıkarılamayan lezyonlar saptanabilmektedir. Akciğer kanserinde tanı, evreleme, uygun tedavi şemasının seçimi ve takibinde BT önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanseri BT kesitlerinde genellikle belirsiz kenarlı, spiküle konturlu, heterojen iç yapıda ve yumuşak doku yoğunluğunda lezyonlar olarak gözlenir. BT ile lezyonun boyutları, kenar özellikleri, yoğunluğu ve kalsifikasyon olup olmadığı saptanarak benign / malign ayırımı yüksek doğrulukta yapılabilir (27).

Akciğer grafisi ve toraks BT akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemesi için kullanılan standart tekniklerdir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılar ile ilişkisini gösterebilmektedir.

Mediastinal lenf nodlarının de değerlendirilmesinde de kullanılmakta olup sıklıkla lenf nodu kısa aksının bir cm nin üzerinde olması patolojik kabul edilir (28).

2.2.4.2.3. Pozitron emisyon tomografi (PET); AC kanserinin noninvaziv değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. 18F-FDG PET günümüzde AC lezyonlarının karakterizasyonunda, KHDAK nin evrelemesinde, uzak metastazların ve rekürren hastalığın tesbitinde kullanılmaktadır. Ayrıca 18F-FDG PET tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. AC kanserinin FDG tutulumu oldukça iyidir (29).

PET in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Bu nedenle PET birçok patofizyolojik durumda yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemde oluşan biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlar.

BT ile karşılaştırıldığında tek başına PET akciğer kanserinde T karakterizasyonu ile ilgili uzaysal rezolüsyon düşüklüğü ve anatomik yapıların iyi görüntülenememesinden dolayı az bir ek bilgi sağlar. Tümör ve post-obstrüktif atelektazi arasındaki farkı algılayamaması da yine sınırlılıklarından biridir (30).

2.2.4.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme; MR görüntüleri, güçlü manyetik gradyanlar ve multipl radyofrekans enerji pulslarının birbiriyle etkileşiminden bilgisayar tarafından elde edilir.

Akciğerde MRG'nin uzaysal çözünürlüğü BT den düşüktür. MRG de iyonizan radyasyon olmaması ve yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması önemli avantajlardır. Ancak; düşük sinyal gürültü oranı, hava-yumuşak doku arayüzünden kaynaklanan duyarlılık artefaktı, kardiyak pulsasyon ve solunumdan kaynaklanan hareket artefaktları da toraks MRG de sınırlayıcı durumlardır (31).

MRG de koronal, aksiyel ve sagittal planlarda tümörün anatomik ilişkileri izlenerek, invaze dokular ve tümör rezeksiyonu değerlendirilebilmektedir (32).

Tedavi sonrası nüks-fibrozis ayırımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Glazer ve ark. fibrozisin T1 ve T2A sekanslarda düşük sinyal intensite özelliği göstermesine karşın, tümörlü dokunun T2A sekanslarda göreceli olarak yüksek sinyalli olduğunu saptamışlardır.

Ayrıca MRG ile kimyasal shift sekanslar kullanılarak adrenal kitlelerde yağ içeriğinin saptanması, adenom-metastaz ayırımında oldukça tanısaldır(33). Bu konuda MRG ve kontrastsız-dinamik kontrastlı BT nin birlikte kullanılması ise yüksek tanısal değere sahiptir (34).

2.2.4.2.5. Difüzyon Ağırlıklı MRG;

Manyetik rezonan görüntüleme ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedir. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri anormal dokuları ayırt etmede yetersiz kalır; örneğin araknoid kistin epidermoidden ayırımı. Akut infarktın normal beyinden, eski infarktın yeni infarkttan ayırımı. Difüzyon MR görüntüleme , T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Klinik uygulamada en büyük yararı inmenin görüntülenmesinde olmuştur.

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğrudur. Difüzyon izotropik ve anizotropik iki şekilde gerçekleşir. izotropik difüzyonda moleküllerin hareketleri her yöne doğrudur. izotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda gerçekleşir. Mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan beyaz cevher gibi dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Buna anizotropik difüzyon denir (35).



Şekil 2: Suyun izotropik anizotropik hareketi

Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal –Tanner’in yöntemi ile mümkün olmuştur. Bu yöntemde standart spin eko sekansını difüzyona hassalaştırmak amacıyla 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır.

$$S(G) = S_0 \exp(-bD)$$

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S: sinyal intensitesi exp: eksponensiyel

γ : giromanyetik oran

δ : uygulanan gradiyentin süresi

G: uygulanan gradiyentin amplitüdü

Δ : gradayientler arasındaki süre

b: gradiyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler

D: difüzyon katsayısı

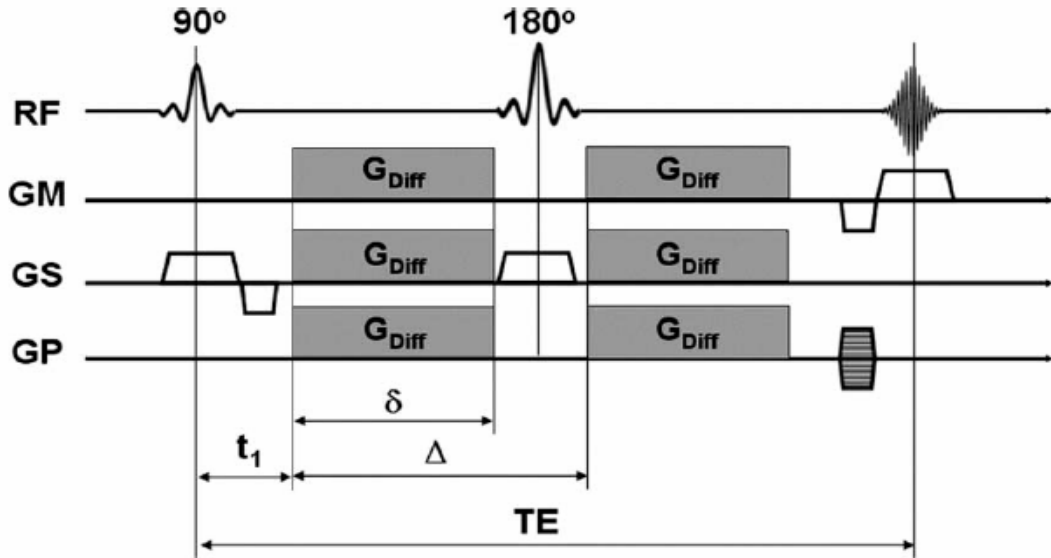
Bu denklemde elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, yani uygulanan ekstra gradiyentin gücü ve uygulanma süresi belirler. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır.

Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir; ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır. Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makrokoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel-kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir.

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimini kullanılır; çünkü *invivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı *invitro* ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır.

Difüzyon MR görüntülerin elde edilmesi; Ekoplanar (EP) spin eko T2 sekansa, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradient uygulanır. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlarda T2 sinyali için bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; (çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradiente maruz kalmamıştır) bunlarda T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalinde kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyalli (parlak) dir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısı ile sinyal kaybı artar.



Şekil 3: Difüzyon ağırlıklı gradient eko sekans

Difüzyon MR Görüntülemeye Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi;

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), difüzyon yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi verir. Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olup superior-inferior doğrultuda yapılan incelemede ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlı (düşük sinyal), dik seyreden liflerde difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

Trace DAG; Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüye trace DAG olarak adlandırılır. Trace DAG'da yöne bağlı sinyal değişikliği olmaz ve bu görüntülerde difüzyon büyüklüğü ve T2 sinyali kontrastı oluşturur.

T2 parlaması (T2 shine-through): DAG'da kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, artmış difüzyon ise düşük sinyal özelliğindedir. Ancak DAG'da kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanısıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'da yüksek sinyalli görünür. Bu durum kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine through) denir.

ADC (görünüşteki difüzyon katsayısı) haritası: DAG'da T2 parlaması sorununu engellemek amacıyla her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel ölçümlerdir. ADC haritası sinyalini sadece difüzyon büyüklüğü oluşturur. Difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değeridir. Yani kısıtlanmış difüzyon, düşük ADC değeri veya düşük sinyalli olarak görülür. Artmış difüzyon, yüksek ADC değeri veya yüksek sinyalli olarak izlenir (36).

Klinik kullanım alanları;

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin klinikte en yaygın kullanım alanı serebral enfarktın görüntülenmesidir. İnfarkt alanı, klinik semptomların başlangıcından itibaren dakikalar içerisinde difüzyon ağırlıklı görüntüler ile gösterilebilir. Bu nedenle özellikle trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Serebral kan akımındaki azalma kritik bir seviyeyi aştığında hücrelerde sitotoksik ödem meydana gelmektedir. Pek çok infarkt dokusunda 4–5 dakika içerisinde sinyal anormalliği

gözlenmektedir. İkinci saatin sonunda ise difüzyon ağırlıklı görüntülerin duyarlılığı neredeyse % 100'e ulaşmaktadır. Genel olarak difüzyon ağırlıklı görüntülemenin sitotoksik ödemi görüntülemeadaki duyarlılık ve özgüllüğü %95 olup bu durum, yöntemi en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisi haline getirmektedir (37).

Özellikle serviks karsinomunda belirgin ADC değerlerinde azalma dikkati çekmektedir. Ayrıca serviks karsinomunda radyoterapi sonrası tedaviye yanıt olarak değerlendirilen ADC değerlerinde artış görülür (7).

2.2.4.2.6. Fiberoptik bronkoskopi; Fiberoptik bronkoskopi KHDAK nin tanısında belki de en önemli tanısal araçtır. Subsegmental seviyelere kadar bronşiyal sistemden kaynaklanan tümörler direk olarak gözlemlenebilir. Nisbeten daha az invaziv olan fiberoptik bronkoskopi , tanısal etkinliğine ilave olarak, hasta uyumunun iyi ve komplikasyon oranının düşük olması ile güvenli bir yöntemdir ve ayaktan hastalara rahatlıkla uygulanabilir ((38).

2.2.4.2.7. Diğer Yöntemler;

2.2.4.2.7.1. Torasentez ve Plevra Biyopsisi; Plörezinin eşlik ettiği tümörlerde, özellikle masif effüzyonların primer kitleyi kapattığı durumlarda tanı ve evrelendirme amacıyla kullanılmaktadır. Torasentez ve plevral biyopsisi ile pozitif tanı değeri % 40–80 civarındadır (13).

2.2.4.2.7.2. Mediastinoskopi ve Mediastinotomi; Mediastinoskopi, mediastinal lenf adenopatinin tanısında en duyarlı yöntemdir. Amerika Klinik Onkoloji Birliğince (ASCO) 2003 yılında yayınlanan kılavuzda, primer tümörü cerrahi olarak çıkarılabilecek, kısa çapı 1cm'den büyük mediastinal lenf nodu olan olgulara mediastinoskopi önerilmektedir (39). Bir santimetrenin üzerindeki mediastinal lenf nodlarında, mediastinoskopinin duyarlılığı %93–95 arasında değişmektedir (40).

2.2.4.2.7.3. Ultrasonografi (USG); Plevra effüzyonu olan hastalarda sıvının miktarını ve lokalizasyonunu belirlemek, plevra kalınlaşmasını minimal plevral sıvıdan ayırmak amacıyla kullanılmaktadır. USG eşliğinde palpe edilemeyen (okkult) servikal lenf nodları %50 oranında saptanabilmektedir (41).

Bu şekilde USG eşliğinde aspirasyonla malignite saptama oranı %90'lara kadar

ulaşabilmektedir (42). Ayrıca Karaciğer ve surrenal metastazları tespit etmek amacıyla kullanılabilir.

2.2.4.2.7.4. Lenf Nodu Biyopsileri; Malign supraklaviküler lenf nodlarının biyopsisi ile tanı konulması, minimal bir invaziv işlemdir. Tümörün unrezektabl olduğunu gösterir (43).

2.2.4.2.7.5. Torakoskopi; Son yıllarda uygulanan videotorakoskopik yöntemlerle; akciğerin periferindeki tümörlere ve plevral metastazlara tanı konulmaktadır.

2.2.5. Evreleme;

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tedavi yaklaşımlarını belirlemek amacıyla evrelendirilmesi gerekir. KHDAK ve KHAK’de evreleme farklı olup, tedavi yaklaşımı da buna göre değişmektedir. Akciğer kanseri gidişatının en önemli göstergesi, hastalığın bulunduğu evredir.

Yeni akciğer kanseri evreleme sistemi;

T: Primer tümör

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

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

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

T1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük

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

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

- Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş
- Visseral plevra invazyonu var

- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelettazi veya obstrüktif pnömoni

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

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

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

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

- Tümör ana bronşta karınayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede

- Akciğerin tamamını kapsayan atelettazi veya obstrüktif pnömoni

- Tümörle aynı lobta satellit nodül

T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

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

- Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

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

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

N3: Kontrateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

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

M1b: Uzak organ metastazı

(44).

2.2.6. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri;

Günümüz tedavi olanakları ile akciğer kanser tedavisi pek yüz güldürücü değildir. Tedavi başarısında en önemli nokta hastalığın erken tanısı ve multidisipliner yaklaşımdır. Akciğer kanserinde prognoza etki eden 3 temel faktör hastalığın tipi, evresi ve performans durumudur. Bu faktörler içerisinde en önemlisi hastalığın evresidir. Akciğer kanseri, genellikle ileri evrede semptom oluşturduğundan çoğu hasta, başvuru anında en iyi tedavi seçeneği olan operasyon şansını kaybetmiştir. Tedavi ayrıca , tümörün tipine, hastanın genel durumuna, ek hastalık varlığına,uzak metaztasa ve lenf nodu tutulumuna bağlı olarak da her hastada değişir. Primer tümöre yönelik tedavi yaklaşımı; cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), seçilmiş bazı olgularda bu tedavilerin kombinasyonunu içermektedir (45).

Cerrahi erken evre KHDAK'li hastalarda en iyi tedavi yöntemidir.

Akciğer kanserinde radyoterapi hem küratif hem palyatif amaçla kullanılmaktadır. Kemoterapi sağkalımı uzatmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Ancak mevcut kemoterapi protokolleri arasında fark izlenmemektedir. İleri evre akciğer kanserinde kemoterapi standart rutin tedavi olarak önerilmektedir (39).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK);

Sınırlı Evre;

KHAK'li hastaların %30'u bu gruptadır. Bu hastaların standart tedavisi kemoterapi ve toraksa yönelik radyoterapidir. Ancak T₁₋₂NoMo tümörlü olgularda cerrahi tedaviyle beraber cisplatin bazlı kemoterapi rejimi önerilmektedir. Bunun dışındaki hastalara KT ve RT eş zamanlı olabileceği gibi, ardışık da olabilmektedir. Yine kemoterapiyle başlanıp radyoterapi araya sokulup kalan kürlerde sonra tamamlanabilir. Yanıt oranı en fazla olan eş zamanlı kemoradyoterapidir. Eş zamanlı tedavi için hastaların ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, hastanın semptom ağırlığı ve yatak içinde günde geçirdiği süreyi dikkate alan bir performans skorlama sistemidir) skorunun 0–1 olması, malign plörezi olmaması, yaşın 70 altında olması, karaciğer, böbrek ve kan değerlerinin normal olması ve solunum fonksiyon testi değerlerinin yeterli olması gerekmektedir. Tam yanıt alınan hastalara daha sonra beyne yönelik koruyucu amaçlı RT yapılmalıdır. Güncel tedavilerle beraber ortalama sağ kalım 16–

24 aydır (46).

Yaygın Evre;

Bu hastalar KHAK'li hastaların %70'ni oluşturmaktadır. Bu hastaların tedavisi kombine kemoterapidir. Ancak kord basısı, beyin metastaz varsa ve hasta semptomatikse önce palyatif amaçlı RT uygulanmalıdır. Asemptomatik hastalarda, tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanmalıdır. Kemoterapi sonrası yanıt alınırsa, toraksa yönelik RT ve kraniyuma yönelik RT düşünülmelidir. Bu hastalar başlangıçta kemoterapiye iyi cevap vermesine rağmen, ortalama sağ kalım 9 ay olup uzun survey oldukça nadirdir (47).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi (KHDAK);

Evre I-II hastalarda medikal kontrendikasyon yoksa standart tedavi cerrahidir. Tam olarak rezeke edilmiş hastalara KT ve/veya RT önerilmemektedir. Cerrahi uygulanamayan hastalara radikal RT verilmelidir. Cerrahi uygulanan Evre-I hastalarda 5 yıllık sağ kalım %61-85 iken Evre-II olgularda %39 civarındadır (48). Radikal RT uygulanan hastalarda Evre-I ve Evre-II olgularda median sağkalım sırasıyla 21 ve 14 ay bulunmuştur. Aynı evredeki hastalarda tedavisiz sağkalım ise sırasıyla 14 ve 9 ay olarak bulunmuştur (49). Bu grupta en önemli mortalite sebebi uzak metastaz gelişimi ve sekonder primer tümör oluşumudur.

Evre IIIA'da (T₃N₁M₀) tedavi cerrahidir. İntraoperatif olarak N₂ saptanan olgularda ise N₂ bulky değilse, planlanan cerrahi tamamlanmalıdır. Evre IIIA ve histolojik olarak N₂'si olan olgularda preoperatif kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygun seçenektir. Tam olarak rezeke edilmiş Evre IIIA olgularında postoperatif kemoterapi ve radyoterapi önerilmemektedir. N₂ hastalıkta lokal nüksü azaltmak için postoperatif radyoterapi önerilmektedir. Bulky N₂'li olgularda standart tedavi kemoradyoterapi olup uygulanacak cerrahinin survey avantajı gösterilememiştir.

Evre IIIB-IV olgularında önerilen tedavi şekli kombine kemoterapidir. Ancak seçilmiş vakalarda, T₄N₀M₀'lı olgularda kemoterapi sonrası cevap alınırsa cerrahi önerilmektedir. Cevapsız olgularda Torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi yapılır. Aynı lobta satellit

lezyonu olan T₄N₀₋₁M₀ olgularda cerrahi önerilmektedir. Semptomatik ve belirgin plevral sıvısı olan hastalarda drenaj sonrası plöredez yapılmalıdır. VCSS'da kemoterapiden önce palyatif amaçlı RT yapılmalıdır. Bütün bu tedavi olanaklarına rağmen tam kür sağlamak mümkün değildir. KT ile amaç semptom kontrolü ve hastaliksız sağ kalımı uzatmaya yöneliktir.

Diğer taraftan semptomları giderici tedavi ile beraber palyatif amaçlı radyoterapi ile yine motor kayba yol açan spinal metastazlarda palyatif cerrahi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Akciğer kanserinde halen en küratif tedavi cerrahi tedavi olmakla birlikte hastaların operasyondan önce bu açıdan iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle cerrahi uygulanacak olgularda inoperabilite ölçütleri geliştirilmiştir ve böylece sağ kalıma katkısı olmayan cerrahi girişimlerin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Akciğer kanserinde inoperabilite ölçütleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Akciğer Kanserinde İnoperabilite Ölçütleri

<p>Mutlak;</p> <p>Toraks dışı lenf nodu metastazları (Servikal, supraklavikular)</p> <p>Mediastinal bilateral lenfadenopati</p> <p>Karaciğer, beyin, kemik, deri, uzak organ ve doku metastazları (Ekstratorasik)</p> <p>Karşı akciğer ve bronş metastazı</p> <p>Bilateral endobronşial tümör</p> <p>Plevrada malign sıvı varlığı</p> <p>Vena Kava Süperiyör Sendromu</p> <p>Vokal Kord paralizi (Nervus Rekürrens tutulumu)</p> <p>Perikard tutulumu ile kardiyak tamponat</p> <p>Claude-Bernard-Horner Sendromu (Pankreas tümör)</p> <p>Özefagus, trakea tümörü veya metastazı</p>
<p>Mutlak olmayan;</p> <p>Evre IIIA veya IIIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri</p> <p>Göğüs duvarı geniş rezeksiyon</p> <p>Mediastinal lenfadenopati</p> <p>Ana bronşta, karınaya 2 cm den yakın mesafede veya trakea bifurkasyonunda tümör</p> <p>Göğüs duvarı invazyonu</p>

Prognoz; Akciğer kanseri erken evrede belirti ve bulgu vermediğinden hastaların çoğu tanı anında cerrahi şansını kaybetmiş olmaktadır. Günümüz tedavi yaklaşımlarıyla da sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Hastaların çoğu ilk yılında kaybedilmektedir. Hastaların ancak %5-15’de 5 yıllık sağ kalım söz konusudur (50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2009 - Haziran 2011 tarihleri arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulmuş evre III-IV 30 hasta alındı. İlk KT den önceki 1 hafta ve 3. KT den sonraki 3. hafta içerisinde toraks MRG tetkiki yapılmış olan hastaların toraks MRG tetkikleri ve diffüzyon MR görüntüleri iş istasyonunda incelendi. Çalışmamız için fakültemiz etik kurulundan onay alınmıştır.

MR tekniği;

Tüm hastaların toraks manyetik rezonans incelemeleri bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı (Siemens Sensation Symphony) ile body coil kullanılarak gerçekleştirilmişti.

Standart toraks MRG protokolü; Toraksa yönelik T1 FLASH aksiyal, T2 true FISP koronal, T2 HASTE aksiyal, T2 STIR koronal ve T2 STIR aksiyal kesitler alınmıştı. Rutin toraks MR görüntüleme parametrelerinin ayrıntılı dökümü Tablo 2 de sunulmuştur. Ardından Diffüzyon ağırlıklı incelemeye geçildi.

FOV değeri hastaların yapısına göre tüm toraksı içine alacak şekilde ayarlanmıştı.

Toraks MRG	Matriks	TE / TR (ms)
T1 FLASH aksiyal	256 x 157	4,76 / 126
T2 True FISP koronal	200 x 256	4,3 / 2,15
T2 HASTE aksiyal	256 x 146	84 / 900
T2 STIR koronal	320 x 176	99 / 2620
T2 STIR aksiyal kesitleri	176 x 320	99 / 3740

Tablo 2: Toraks MRG parametreleri

Difüzyon MRG protokolü;

DA-MRG'de aksiyel planda, solunum tutulmaksızın multisection single-shot inversion recovery echo planar sekans (SSIR EPI) uygulandı. DA-MRG'de 0, 50, 400 s/mm² b değerleri kullanılmıştı. ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak elde edilmiştir. DA-MRG parametrelerinin ayrıntılı dökümü Tablo 3'de sunulmuştur.

Parametreler	Veriler
Matriks	128 x 128
TR (ms)	5000
TE (ms)	94
EPI faktör	128
Kesit kalınlığı (mm)	5
Kesit aralığı (mm)	1,8
Partial fourier faktör	6 / 8
Band genişliği (Hz per pixel)	1346

Tablo 3: Difüzyon Ağırlıklı MRG görüntüleme parametreleri

Çalışmaya KT öncesi kitle uzun boyutu 1 cm nin altında olan hastalar dahil edilmedi. KT öncesi ve KT sonrası kitle boyutları ve kitle ortalama ADC değerleri ölçüldü. Difüzyon MRG ile eşzamanlı olarak Tedaviye yanıt öncelikle en uzun boyuta dayalı RECIST ölçütleri kullanılarak değerlendirildi (51).

RECIST Kriterleri;

Tam yanıt(TY) : Tüm hedef lezyonların kaybolması
Kısmi yanıt(KY): Hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30'luk azalma
Progresif hastalık(PH): Hedef lezyonların çaplarının toplamında %20 ve daha fazla artış olması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması
Stabil hastalık(SH): Ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyonlar

Tablo 4: RECIST kriterleri

ADC ölçümleri, cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuş ADC haritaları üzerinden, lezyon konturları dikkate alınarak kitlelerin solid kesimlerine kitlelerin boyutlarına göre değişen boyutlarda region of interest (ROI) yerleştirilerek yapıldı. Büyük boyutlu olan lezyonlarda 3 ölçüm ortalaması alındı. KT sonrası belirgin küçülmüş lezyonlardan tek ölçüm yapıldı. Ayrıca DA-MRG'de sınırlı uzaysal rezolüsyon ve göreceli zayıf sinyal gürültü oranı nedeniyle küçük çaplı kitlelerde (1 - 2 cm arası) ADC harita görüntülerinde kitle kolay seçilemediğinden difüzyon görüntülerinden faydalanıldı. Hiler kitlesi olan 3 hastada KT sonrası kitle boyutları belirgin küçüldüğünden (5 mm altı) ADC haritasında lokalize edilemedi ve çalışma dışı bırakıldı.

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

KT öncesi ve KT sonrası kitle ADC değişikliği; kitle boyutları ve klinik cevapla karşılaştırıldı. Ayrıca KT öncesi kitle ADC değerleri ile KT'ye cevap arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Hastalarda patolojik tanı 13'ünde (%48.1) bronkoskopi, 13'ünde (%48.1) transtorasik iğne aspirasyonu ile ve 1'inde (%3.7) kemik biyopsisi ile konuldu

Sekiz hastaya (%29.6) cisplatin+etoposid, 10 hastaya (% 37) cisplatin + dosetaksel ve 9 (%33.3) hastaya cisplatin + gemitabin tedavisi verilmişti.

İstatistiksel analizde, çalışmada ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırmaları Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann- Whitney U testi ile yapıldı. Niteliksel verilerin analizleri Ki-Kare testi ile yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama±standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi. KT öncesi ve sonrası ADC değerleri Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Hastaların toraks MRG ve toraks difüzyon MRG tetkikleri ve dosyaları incelendi. İş istasyonumuzda yaklaşık ilk KT den 1 hafta önce ve 3. KT den sonraki 3. hafta içerisinde elde edilmiş MRG tetkikleri üzerinden ADC değerleri ölçüldü. Üç hastada KT sonrası kitle boyutları belirgin küçüldüğünden (5 mm altı) ADC haritasında lokalize edilemedi ve istatistiklere dahil edilmedi.

Hastaların yaş ortalaması 61.8 yıl (± 9.5 , 46-80) idi. 27 hastanın sadece 2 si (%7.4) bayan diğerleri erkek cinsiyetindeydi. 8 hasta (%29.6) cisplatin+etoposid, 10 hasta (%37) cisplatin + dosetaksel ve 9 (%33.3) hasta cisplatin + gemsitabin tedavisi almıştı.

Hastalardan 19 (%70.4)'u küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı alırken kalan 8 hasta küçük hücreli akciğer kanseri tanısı aldı. KHDAK tanısı alan 11 (%40.7) hasta adenokanser, 6 (%22.2) hasta epidermoid hücre tipinde iken 2 (%7.4) hastada alt hücre tipi belirlenemedi.

Yedi hasta (%25.9) Evre-III A, 6 (%22.2) hasta Evre-III B ve 14 (%51.9) hasta evre -IV olarak sınıflandırıldı.

Hastaların 6'sında (%22.2) atelektazi 5'inde (%18.5) kavitasyon ve 1 (%3.7) hastada ise konsolidasyon saptandı.

Yedi (%25.9) hastada mediastinal LAP saptanmazken, 3 (%11.1) hastada N1, 15 (%55.6) hastada N2 ve 2 (%7.4) hastada N3 tutulumu mevcuttu.

Kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1,98 (\pm 71) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $2,26 (\pm 99) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerleri yükselmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

KHDAK tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1,90 (\pm 61) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $2,11 (\pm 98) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

KHAK tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $2,19 (\pm 91) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $2,63(\pm 97) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

KHDAK ile KHAK hastalar kemoterapi öncesi ADC değerleri kıyaslandığında KHDAK olanlarda ADC değeri $1,90 (\pm 61) \times 10^{-3}$ iken KHAK'lilerde KTÖ ADC değerleri $2,19 (\pm 91) \times 10^{-3}$ idi. KHAK de ADC değeri daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Klinik yanıtı göre değerlendirildiğinde stabil olanlarda (n=9) KT öncesi ve sonrası ADC değerleri kıyaslandığında KTÖ ADC değeri $2,02 (\pm 76) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası ADC değerleri $1,89 (\pm 81) \times 10^{-3}$ idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Regresyon gösteren hastalarda (n=8) KTÖ ADC değeri $1,94 (\pm 82) \times 10^{-3}$ iken, KTS ADC değerleri $2,51 (\pm 121) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KTS ADC değerleri belirgin yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Progresyon gösteren hastalarda ise (n=10) KTÖ ADC değeri $1,98(\pm 64) \times 10^{-3}$ iken KTS ADC değerleri $2,40(\pm 93) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. Bu fark anlamlı bulunmadı.

Tümör çapına göre yanıt değerlendirmesi yapıldığında; kemoterapiye yanıt verenlerde KTÖ ADC değerleri $1,79 (\pm 51) \times 10^{-3}$ iken KTS $2,12 (\pm 81) \times 10^{-3}$ idi. Stabil seyreden hastalarda ise KTÖ ADC değerleri $2,27 (\pm 84) \times 10^{-3}$ iken KTS $2,43 (\pm 105) \times 10^{-3}$ idi. Progresyon gösteren hastalarda ise KTÖ ADC değerleri $1,65(\pm 56) \times 10^{-3}$ iken KTS $2,15(\pm 143) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. Tüm gruplarda KT sonrası ADC değerlerinde yükselme saptanmasına rağmen tedavi öncesi ve tedavi sonrası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

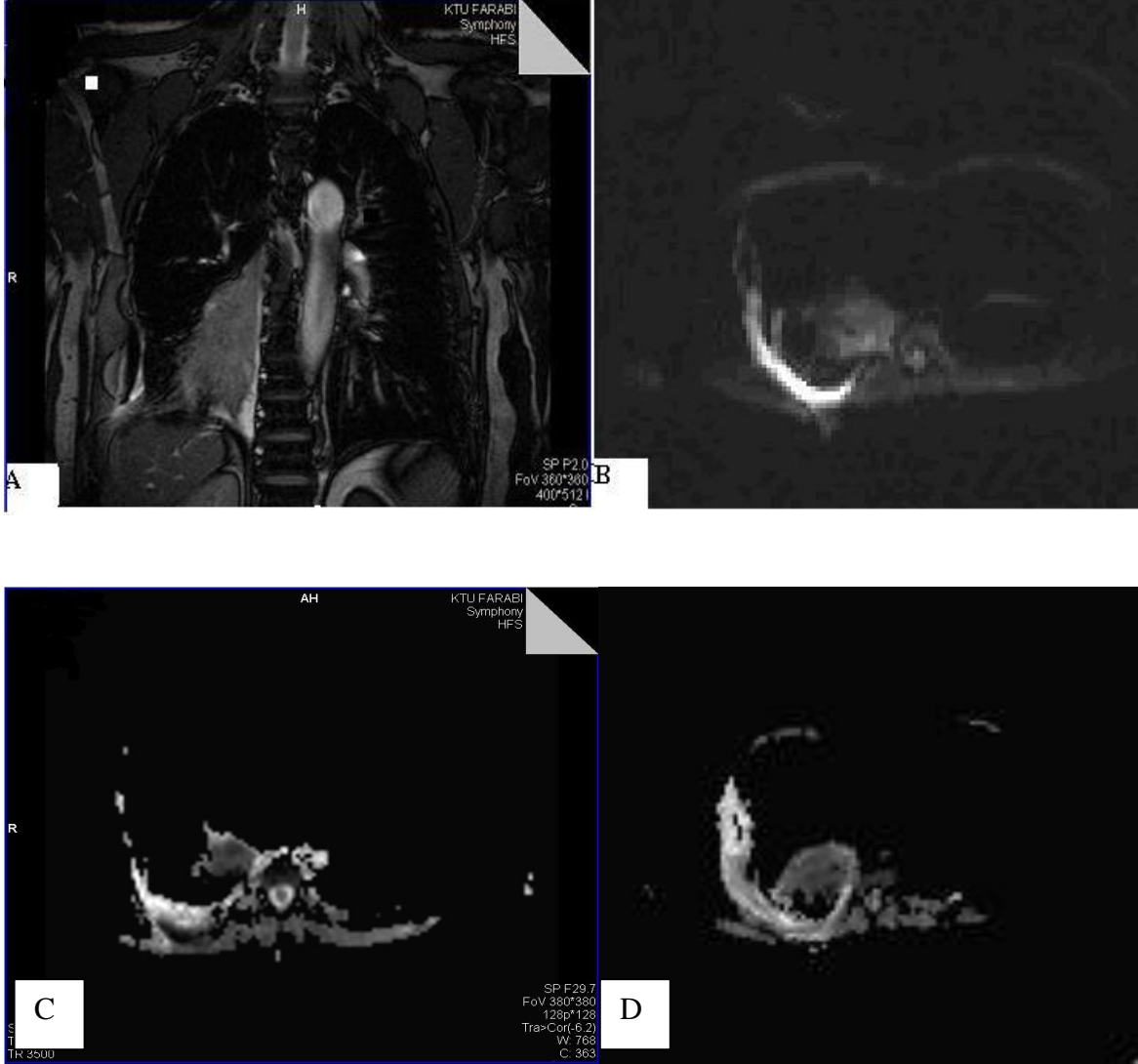
Çalışmamızda ayrıca mediastinal LAP tutulumu olan 20 hasta ile LAP tutulumu olmayan akciğer kanserli hastalar arasında ADC değerleri arasında fark saptanmadı [$1,96(\pm 167) \times 10^{-3}$ ye karşı $2,06(\pm 88) \times 10^{-3}$, $p>0.05$].

Tablo 5: TNM ve tümör tipine göre ADC değerleri

		ADC, Ortalama \pm SD ($\times 10^{-3}$)	ADC, Minimum ($\times 10^{-3}$)	ADC, Maximum ($\times 10^{-3}$)
T	2 (n=2)	2,89 \pm 15	2,01	3,78
	3 (n=10)	2,00 \pm 64	1,28	3,30
	4 (n=15)	1,86 \pm 66	1,08	3,57
N	0 (n=7)	2,06 \pm 88	1,14	3,78
	1 (n=3)	1,98 \pm 47	1,52	2,45
	2 (n=15)	2,00 \pm 74	1,08	3,57
	3 (n=3)	1,64 \pm 52	1,28	2,01
M	0 (n=13)	1,78 \pm 53	1,08	2,77
	1 (n=14)	2,18 \pm 83	1,28	3,78
Tümör tipi		ADC, Ortalama \pm SD ($\times 10^{-3}$)	ADC, Minimum ($\times 10^{-3}$)	ADC, Maximum ($\times 10^{-3}$)
Epidermoid (n=6)		1,90 \pm 51	1,28	2,77
Adeno karsinom(n=11)		1,91 \pm 75	1,14	3,78
Küçük hücreli (n=8)		2,20 \pm 92	1,08	3,57
Sınıflandırılmayan (n=2)		1,83 \pm 14	1,73	1,93

Parantez içinde hasta sayısı verildi. SD; Standart deviasyon

Olgu örnekleri;

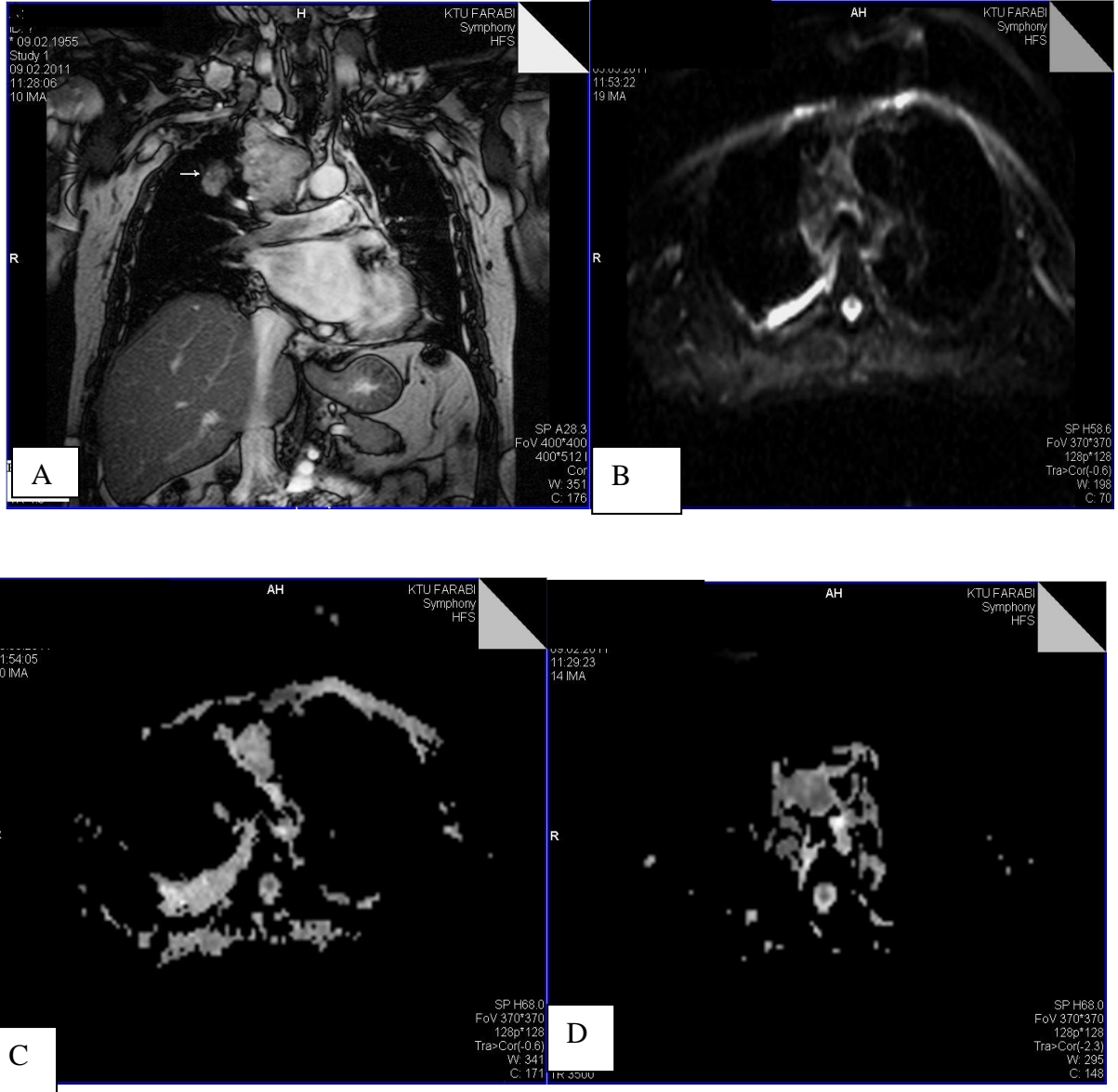


Resim-1.

57 yaşında erkek hasta bronkoskopik biyopsi ile epidermoid karsinom tanısı aldı.

Hastanın kemoterapi yanıtı stabil olarak değerlendirildi.

- STIR koronal kesitte kitle kasa göre hiperintens izleniyor
- KT öncesi b 400 difüzyon ağırlıklı görüntülerde hafif hiperintens
- KT öncesi ADC haritasında hipointens, ADC değeri $2.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası ADC haritasında hipointens, ADC değeri $1.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$

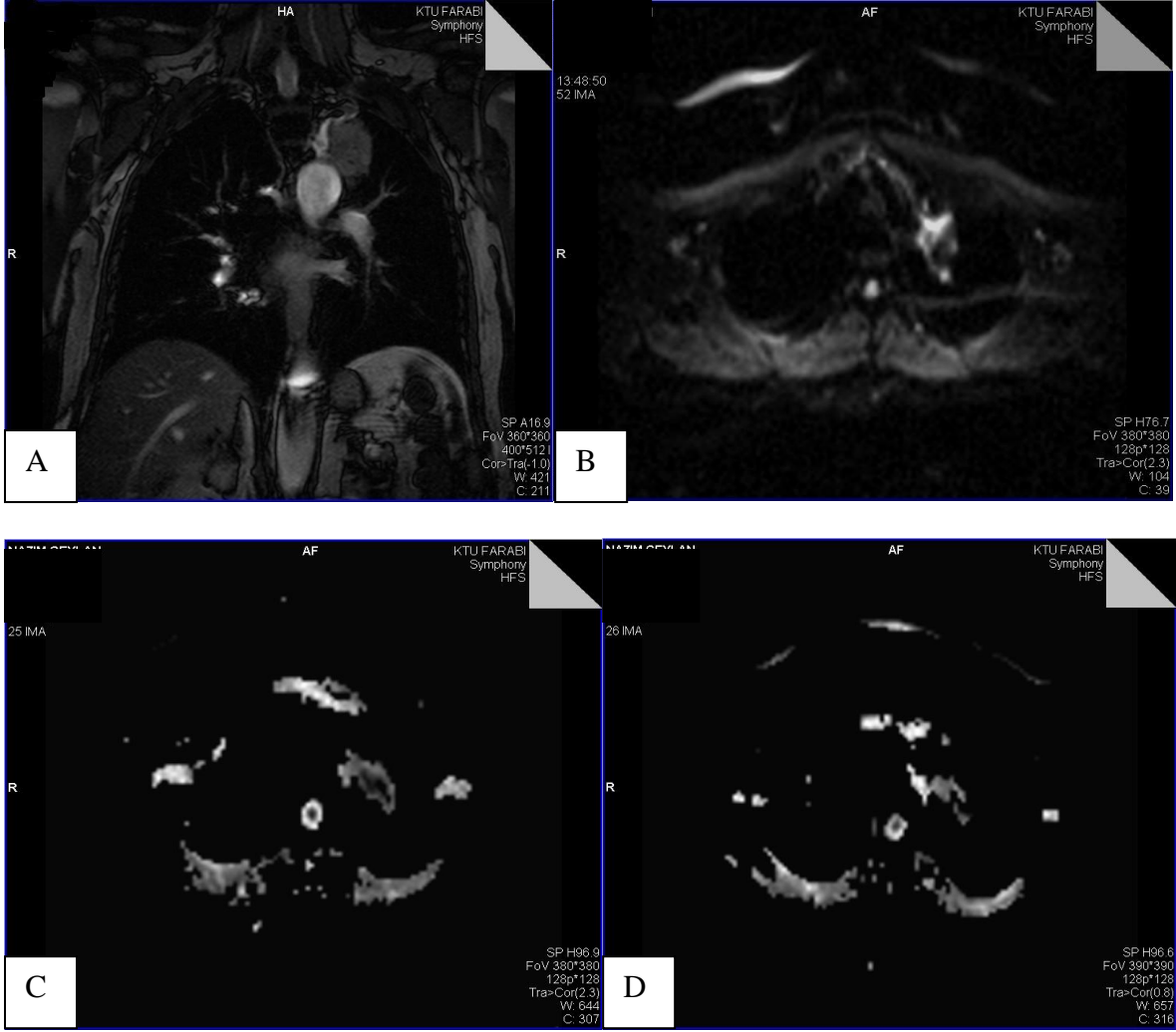


Resim-2.

55 yaşında erkek hasta bronkoskopik biyopsi ile adeno karsinom tanısı aldı.

Hastanın kemoterapi yanıtı kısmi olarak değerlendirildi.

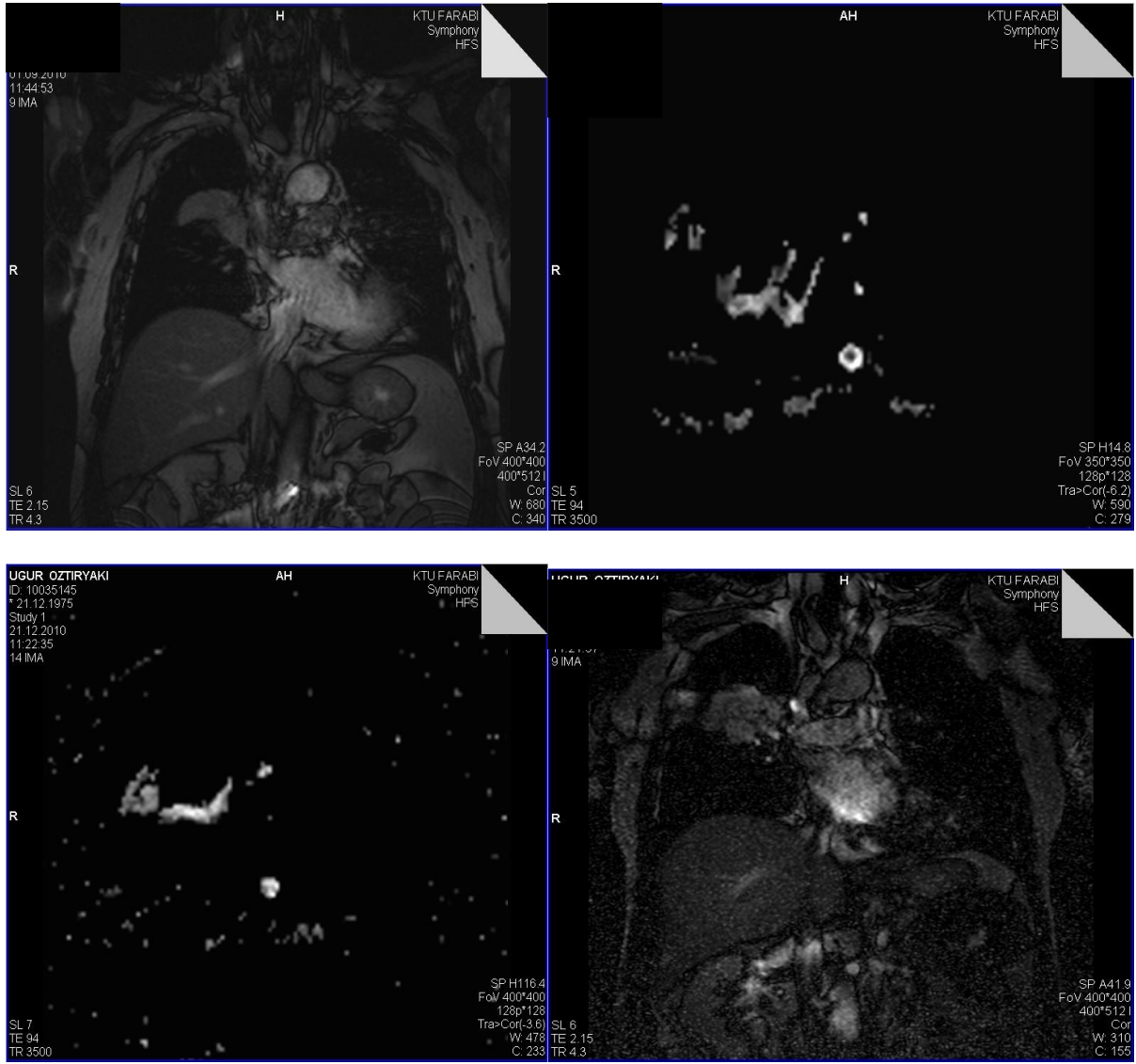
- STIR koronal kesitte kitle kasa göre hiperintens
- KT öncesi b 400 difüzyon ağırlıklı görüntülerde kasa izointens
- KT öncesi ADC haritası, ADC değeri $2.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası ADC haritası, ADC değeri $2.28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$



Resim-3.

64 yaşında erkek hasta TTİAB ile KHAK tanısı aldı. Hasta stabil olarak değerlendirildi.

- e) STIR koronal kesitte kitle kasa göre hafif hiperintens
- f) KT öncesi b 400 difüzyon ağırlıklı görüntülerde kasa göre belirgin hiperintens
- g) KT öncesi ADC haritası, ADC değeri $3,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$
- h) KT sonrası ADC haritası, ADC değeri $3,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$



Resim-4.

57 yaşında erkek hasta TTIİB ile adeno kanser tanısı aldı. Kitlede progresyon izlendi.

- STIR koronal kesit kesitte kitle kasa göre hiperintens
- KT öncesi DAC haritası, $ADC\ 2,45\ \times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası ADC haritası, $ADC\ 1,89\ \times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası STIR koronal kesitte kitle boyutlarında artış izlenmekte

5. TARTIŞMA

DA MRG suyun difüzyon özelliğinden faydalanarak dokuların non invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Dokuların hücre yoğunluğu, hücre düzenlemeleri, mikro yapısı ve mikro dolaşımı gibi biyolojik özellikleri hakkında bilgi verir. DA MRG ile ölçülecek olan difüzyon katsayısı (ADC) dokuların difüzyon özelliklerinin sayısal analizini sağlar. Tümörlü dokularda hücre sayısı ve yoğunluğunda artış ile bu katsayı azalır. Tümör ADC değerinin tedaviye cevap ile artması beklenir. ADC artışı tedavi sonrası suyun difüzyonunun artmasına bağlıdır. Difüzyondaki artıştan sitotoksik ödem ve fibrozis sorumlu tutulmaktadır (52).

Son yıllarda DA MRG tümör hücreliliği ve hücresel zar bütünlüğüyle ilgili fonksiyonel bilgi sağlayarak tümör tanısı, tümör karakterizasyonu ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılmaya ve standart protokollere dahil edilmeye başlanmıştır. Çeşitli kanserlerde kemoterapi yanıtını değerlendirmede ADC'deki değişim ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Akciğer kitlelerine yönelik difüzyon MRG çalışmaları ise oldukça az sayıdadır. Toraks DA MRG de Solunum hareketleri ve kalp pulsasyonunun yol açtığı hareket artefaktı, hava-yumuşak doku arayüzünden kaynaklanan duyarlılık artefaktları nedeniyle son yıllarda her ne kadar EKG tetiklemeli, hızlı sekanslar kullanılsa da görüntü kalitesinde henüz istenen seviye elde edilememiştir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı ile kemoterapi alan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede ADC'nin rolünü araştırdık. Çalışmamızda kemoterapi sonrası ADC değerleri kemoterapi öncesine göre artmış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda özellikle hilus yerleşimli tümörlerde kalbe yakın komşuluk nedeniyle daha fazla artefakt izlenmiş olup KT sonrası boyutlarında belirgin küçülme (<5 mm) izlenen kitlelerde (3 hasta) ölçüm yapılamadı. MRG'de Hareket artefaktını önlemede kullanılan bir yöntem de tolere edebilen hastalarda nefes tutturaktır. Ancak DA MRG de bu yöntem çok da etkin olamamaktadır. 2011 yılında AC lezyonuna sahip, 47 hastaya yönelik yapılan DA incelemede serbest nefesli ve nefes tutmalı DA görüntüler karşılaştırılmıştır. Lezyonların

sinyal/gürültü oranı (SGO), serbest nefesli sekansta nefes tutmalı sekansa göre daha iyi bulunmuştur (53). Bizim hastalarımızda da görüntüleme serbest nefesli olarak elde edilmişti.

Kim ve arkadaşlarının baş boyun epidermoid hücreli tümörü olan 33 hastaya yönelik yaptıkları kemoradyoterapiye erken cevap değerlendirmesinde DA MRG çalışmasında tedavi öncesi ADC değeri tam cevap verenlerde parsiyel cevap verenlere oranla oldukça düşük bulunmuştur. Tedaviden 1 hafta sonra tam cevap verenlerde daha fazla olmak üzere tam ve parsiyel cevap alınan hastalarda ADC değerlerinde önemli artış saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası ADC değerinde en fazla artış parsiyel cevap veren hastalarda gözlemlenmiştir (1.94'den 2.51'e). Ancak çalışmamızda tedavi öncesi tüm gruplarda ADC değerleri birbirine oldukça yakın bulunmuştur.

ADC değerini etkileyen bir başka faktör de b değeridir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin duyarlılığı ' sn/mm^2 ' olarak ifade edilen "b" değeri ile karakterizedir. "b" değeri difüzyon ağırlıklı görüntülerde gradientin gücünü gösterir. Yüksek "b" değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır, Klinik uygulamada genel olarak düşük ($b=0 s/mm^2$) ve maksimum ($b=800-1200 s/mm^2$) iki adet "b" değeri kullanılması önerilmektedir (55). Difüzyon sekanslarının duyarlılığı, gradient amplitüdü değiştirilerek farklı b değerleri ile elde edilir (56). ' b' değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artmaktadır ancak 1000 sn/mm^2 üzerindeki 'b' değeri uygulamasında görüntü kalitesinin bozulmakta, istenmeyen SNR ve düşük uzaysal rezolüsyon ortaya çıkmaktadır (57). Difüzyona duyarlı gradientin gücünü b değeri gösterdiğinden, $b = 0 sn/mm^2$ (difüzyona duyarlı gradient yok) değerinde serbest su molekülleri yüksek sinyal intensitesine sahiptir ve bu sinyali T2 ağırlıklı görüntüler oluşturur (58).

Literatürde farklı b değerleri kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bozkurt ve ark. 62 hasta üzerinde peritoneal metastaz taramasında DAG'da 400 ve 800 sn/mm^2 b değerlerini kullanarak karşılaştırmışlardır. Sonuçta her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Peritoneal tümörlerin taranmasında konvansiyonel MR görüntüler ile birlikte yüksek b değerli DAG'ın kullanılması spesifiteyi artırmaktadır. Ancak bu çalışmada her iki b değeri kıyaslandığında duyarlılık ve doğrulukta anlamlı fark bildirilmemiştir (59).

Pelvik tümörlü 167 hastaya yönelik farklı b değerlerinde yapılan DA MR incelemede; tüm b değerlerinde (250, 750, 1000) malign ve benign kitleler arasında anlamlı istatistiksel farklar bulunmuş ancak b 500 altı değerlerde görüntü rezolüsyonunun azaldığı ve lezyonların saptanmasının güçleştiği saptanmıştır. Çalışmada sonuç olarak pelvik kitlelere yönelik DA MRG de b 500 ila b 1000 arası değerlerin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (60).

Akciğer kanserli hastalarda hem prognoz hem de tedavi seçimini belirlemede mediastinal LAP tutulumu önemli bir faktördür. Koşucu ve ark.nın çalışmasında benign ve malign mediastinal kitlelerin ayırıcı tanısında ADC değerinin yararı araştırılmış. Çalışmacılar benign lezyonlarda ADC değerlerini malign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda N3 olgularda en düşük ADC değerleri ve mediastinal LAP saptanmayan akciğer kanserli olgularda daha yüksek ADC değerleri bulundu. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Munetaka ve arkadaşlarının AC kanserli 30 hasta üzerinde b 68,46 sn/mm² ve b 577,05 sn/mm² değerleri ile yaptıkları çalışmada histopatolojik tiplere göre (11 adeno, 13 epidermoid hücreli, 3 büyük hücreli, 3 küçük hücreli) ADC değerleri karşılaştırılmış ve sonuç olarak adeno kanserde ADC değeri diğer tiplere oranla daha yüksek ADC değerleri (p<0.05) bulunmuştur. Pulmoner lezyonların değerlendirilmesinde DA MR konulu b 0 ve b 500 değerleri ile yapılan çalışmada ise KHAK'nin ADC değeri KHDAK'den daha düşük bulunmuştur (61). Çalışmamızda ise en yüksek ADC değeri küçük hücreli tipte bulunmuş, ancak histopatolojik tiplere göre ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmalarda histolojik tiplendirmede ADC değerlerine bakıldığında sonuçlarda uyum olmadığını görmekteyiz.

Razek ve ark.1 ise akciğer kanserli 31 hasta üzerinde 0, 300, 600 sn/mm² b değerleri ile yaptıkları çalışmada tümör greydi arttıkça ADC değerlerinin azaldığını tesbit etmişlerdir. Ancak T durumu ile ADC arasında bir ilişki bulamamışlardır. Aynı çalışmada KHAK da ortalama ADC değerleri (1.02± 0.30 x 10⁻³ mm² /sn), KHDAK den (1.39 ± 0.47 x 10⁻³ mm² /sn) daha düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada en yüksek ADC değerleri (1.75±0.62 x 10⁻³) adenokarsinomda bulunmuştur. Çalışmacılar ilginç olarak en düşük ADC değerlerini T2 tümörlerde saptamışlardır (62). Çalışmamızda aslında beklendiği gibi en düşük ADC değeri T4 tümörlerde saptanmasına karşın T durumu ile ADC arasında bizim çalışmamızda da herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Neoadjuvan kemoradyoterapi ve sonrasında cerrahi uygulanan lokal ileri rektal kanserli 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada (b değeri 50, 400, 800 sn/mm²);tedavi öncesi ve sonrası normal görünümlü rektal duvarın ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, tedavi sonrası rektal tümör ADC değerleri tedavi öncesi ADC değerlerinden yüksek bulunmuştur. Ancak patolojik olarak tam ve kısmi tedavi yanıtı olan grupların neoadjuvan tedavi sonrası rektal tümör ADC değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. ADC değerleri ile tam ve kısmi tedavi yanıtı ayırımının yapılamayacağı sonucuna varılmıştır. (63). Bizim çalışmamızda da KT

öncesi ADC, KT sonrasına oranla düşük olmasına rağmen kısmi yanıt ve stabil yanıt kitleleri arasında ADC farkı aynı şekilde anlamlı bulunmamıştır.

Yabuuchi ve ark.nın KHDAK tanısı alan 28 hastada (Evre-IIIB ve Evre-IV) b 0 ve b 1000 sn/mm² değerleri ile yaptıkları çalışmada ise kemoterapi öncesi ve sonrası ADC değerlerindeki farkın tümör boyutundaki küçülme ile korelasyonunu araştırmışlardır. Tümör çapı küçüldükçe ADC değerleri arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Aynı zamanda ADC değerlerinde başlangıça göre belirgin fark olanlarda sağ kalım süresinin daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir. Buna rağmen ilginç olarak başlangıç tümör çapı ile ADC değerleri arasında ise belirgin fark bulamamışlardır (64). Ancak bu çalışmada tedavi yanıtını çalışmacıların günümüzde kabul edilen RECIST ve WHO kriterlerinden farklı olarak değerlendirmesi çalışmanın önemli kısıtlılığı ve yanlılığı olarak dikkat çekmektedir.

Zhou ve arkadaşlarının Akciğer kanserli 90 hastaya yönelik b 0 ve b 500 değerleriyle yaptıkları diffüzyon MRG çalışmasında KT sonrası ADC değerlerini KT öncesine oranla önemli derecede yüksek bulunmuşlardır. Tümör çapı ile ADC arasında pozitif korelasyon, parsiyel cevaplı ve stabil hastalıkta da KT öncesi ve KT sonrası ADC değerleri ile tümör en uzun çapları arasında negatif korelasyon bulundu (65). Ancak; bizim çalışmamızda parsiyel cevaplı ve stabil hastalıkta ADC değerleri ile çap arasında korelasyon bulunmadı. Hasta sayısı artırırsa bunun anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

ADC değerlerinin KT sonrası yükselmesine karşılık sonuçlarımız arasında anlamlı farkın bulunmamasında hasta sayı azlığı önemli bir faktördü. Ayrıca AC tümörleri kemosenitif tümörler değildir ve KT ile tümör yükünün azaltılması sık beklenen bir durum değildir. Bu durum da çalışmamızda ADC değerlerinde KT öncesi ve sonrası anlamlı fark olmamasını açıklayabilir. Yine tümör tiplerinin homojen olmaması ve yine aynı histolojik tipteki tümörlerdeki diferansiyasyon farkı da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Sonuç olarak, ADC değerlerinin kemoterapi yanıtını tayin etmedeki rolü ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar olduğu aşikardır. Ancak yine de ADC'nin kemoterapi yanıtını değerlendirmedeki gerçek rolünü tespit etmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Difüzyon MRG yakın zamanlarda klinik uygulama alanına girmeye başlayan yeni bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku integrasyonu hakkında bilgi sağlamasıdır. Konvansiyonel MRG'de H₂O moleküllerinin doku içindeki difüzyon olayının, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MRG'de ise çok güçlü manyetik gradyentler eşliğinde eko-planar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. Son yıllarda DA MRG tümör hücreliliği ve hücresel zar bütünlüğüyle ilgili fonksiyonel bilgi sağlayarak tümör tanısı, tümör karakterizasyonu ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılmaya ve standart protokollere dahil edilmeye başlanmıştır.

DA MRG ile ölçülecek olan difüzyon katsayısı (ADC) dokuların difüzyon özelliklerinin sayısal analizini sağlar. Tümörlü dokularda hücre sayısı ve yoğunluğunda artış ile bu katsayı azalır. Tümör ADC değerinin tedaviye cevap ile artması beklenir. ADC artışı tedavi sonrası suyun difüzyonunun artmasına bağlıdır. Difüzyondaki artıştan sitotoksik ödem ve fibrozis sorumlu tutulmaktadır.

Literatürde Akciğer malign kitlelerine yönelik kemoterapi cevabını değerlendirmede DA MRG'nin rolü ile ilgili çalışmalar henüz oldukça az sayıdadır ve çalışmalar arasında çelişkiler vardır.

Çalışmamızda KT sonrası kitlelerin ortalama ADC değerlerinde artış izlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar hasta sayısının azlığı ve tümör tiplerinin homojen olmaması ile ilişkili olabilir.

ADC değerinin KT cevabını değerlendirmedeki rolünün tam anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serisi ile ve homojen hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Bu çalışma; Evre III-IV akciğer kanserinde kemoterapi yanıtını değerlendirmede DA MRG'nin rolünü araştırmayı amaçlamaktadır.

Çalışmamıza Haziran 2009 - Haziran 2011 tarihleri arasında patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulmuş evre III-IV hastaların kemoterapi(KT) öncesi ve 3. kür sonrası ADC değerleri ölçüldü. Çalışmaya KT öncesi kitle uzun boyutu 1 cm nin altında olan hastalar dahil edilmedi. Difüzyon MRG ile eşzamanlı olarak RECIST kriterlerine göre kitlenin en uzun boyutu esas alınarak KT sonrası kitle cevabı değerlendirildi. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. İlk KT den önceki 1 hafta ve 3. KT den sonraki 3. hafta içerisinde toraks MRG tetkiki yapılmış olan hastaların toraks MRG tetkikleri ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri iş istasyonunda incelendi. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde b faktörü 0, 50, 400 sn / mm² olarak seçildi. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü.

Hastaların yaş ortalaması 61.8 yıl idi ve 25 hasta erkek cinsiyetindeydi. Hastalardan 19'u küçük hücreli dışı akciğer karsinomu(KHDAK) tanısı alırken, kalan 8 hasta küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) tanısı almıştı. Kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1,98 (\pm 71) \times 10^{-3}$ iken, kemoterapi sonrası ADC değerleri $2,26 (\pm 99) \times 10^{-3}$ olarak saptandı ($P > 0.05$). KHDAK tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1,90 (\pm 61) \times 10^{-3}$ iken, kemoterapi sonrası ADC değerleri $2,11 (\pm 98) \times 10^{-3}$ olarak saptandı ($P > 0.05$). KHAK tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri 219 (± 91) iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $2,63 (\pm 97) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. Tümör çapına göre yanıt değerlendirmesi yapıldığında; kemoterapiye yanıt verenlerde KTÖ ADC değerleri $1,79 (\pm 51) \times 10^{-3}$ iken KTS $2,12 (\pm 81) \times 10^{-3}$ idi ($P > 0.05$).

Çalışmamızda kemoterapi sonrası ADC değerlerinde artış olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı. Hasta sayısının azlığı ve tümör tiplerinin homojen olmaması çalışmamızda bu sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak yine de ADC'nin kemoterapi yanıtını değerlendirmedeki gerçek rolünü tespit etmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the value of diffusion-weighted imaging (DWI) in monitoring and predicting lung cancer response to chemotherapy.

Twenty-nine patients pathologically diagnosed as lung cancer were included in this study, all of whom received both conventional MRI and DWI examinations one week before and after 3 cycle chemotherapy. The study was conducted between June 2009 - June 2011. Those smaller than 1 cm in diameter were excluded from the study. Diffusion MRI according to RECIST simultaneously with the mass audience response after chemotherapy was evaluated on the basis of the longest dimension. The retrospective study was performed. Diffusion-weighted MR images were acquired with a *b* factor of 0, 50, and 400 s/mm² using single-shot echo-planar sequence.

The mean age was 61.8 years and 25 patients was males and 19 non-small cell lung cancer (NSCLC), while the remaining 8 patients with small cell lung cancer (SCLC) was diagnosed. The mean ADC value before chemotherapy, $1,98 (\pm 71) \times 10^{-3}$, whereas ADC values after chemotherapy in $2,26 (\pm 99) \times 10^{-3}$, respectively ($P > 0.05$). The mean ADC value in the diagnosis of NSCLC before chemotherapy, $1,90 (\pm 61) \times 10^{-3}$, while ADC values after chemotherapy $2,11 (\pm 98) \times 10^{-3}$, respectively ($P > 0.05$). SCLC patients prior to chemotherapy, the mean ADC value was 219 (± 91), whereas ADC values after chemotherapy was $2,63 (\pm 97) \times 10^{-3}$ ($P > 0.05$). Tumor response evaluation was done according to the diameter; chemotherapy responders ADC values before chemotherapy $1,79 (\pm 51) \times 10^{-3}$ while the after chemotherapy $2,12 (\pm 81) \times 10^{-3}$ ($P > 0.05$).

In our study, despite the increasing ADC values were not significantly different after chemotherapy. These results may have influenced due to limited number of patients and tumor type is not a homogeneous study. ADCs actual role in evaluating response to chemotherapy, we think that are needed to prospective large series

9. KAYNAKLAR

1. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 49: 33–64, 1999.
2. Boyle P, and Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology*, 16(3) : 481–8, 2005.
3. Şener RN. Difüzyon MRG’de “apparent diffusion coefficient” (ADC) değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* (2001) 7:460–463.
4. Oyar O, Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1. Baskı Rekmay Ltd. Şti. Ankara 2003, 339-341
5. Demir Öİ, Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin tanıya katkısı, *Diagn Interv Radiol* 2007; 13:81–86
6. Kele PG, Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (13): 1567-1576.
7. Whittaker CS, Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2009; 29: 759- 778.
8. Sungheon Kim, Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Predicting and Detecting Early Response to Chemoradiation Therapy of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck *Clin Cancer Res* 2009;15:986-994.
9. Matoba M, Lung Carcinoma: Diffusion weighted MR Imaging Preliminary Evaluation with Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology*. 2007 May;243(2):570-7.
10. Sharma U, Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed*. 2009;22(1):104–13.
11. Koşucu P, Tekinbaş C, Erol M, Sari A, Kavgacı H, Oztuna F, Ersöz S. Mediastinal lymph nodes: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Aug;30(2):292-7.
12. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi. 2. baskı. Nobel Kitabevi. 2004; 2-11.
13. Özlü T, Bülbül Y. Temel Göğüs Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Trabzon, el334–5, 2001.
14. Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 157: 1181–5, 1991.

15. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. Multicenter Case-Control Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(19):1440–50, 1998.
16. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, et al. Improved Survival in Never-Smokers vs Current Smokers With Primary Adenocarcinoma of the Lung. *Chest*, 126: 347 – 51, 2004.
17. Kumar V, Cotran SR, Robbins LS. Bronchogenic carcinom. *Basic Pathology*. Nobel Kitabevi, 428–9, 1992). Bu durum akciğer kanseri gelişim riskini artırır.
18. Ameille J, Ruffie P, Bergeret A. Asbestos-related occupational cancers. *Rev Prat*, 15;54 (15):1649–59, 2004.
19. Kjuus H, Skjaerven R, Langard S, et al. A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. II. Role of asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health*, 12: 203–9,1986.
20. Samet J. Radon and Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 81: 745–57, 1989. Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, Johnen G et al. Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer*, 106(4):881–9, 2006.
21. <http://www.cancernetwork.com/textbook/morev12.htm>, 2006.
22. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*, 35: 496–9, 1980. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, et al. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 12: 1136–9, 1985.
23. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med*, 3:165–75, 1982 Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol*, 25: 12–24,1990.
24. Carbone PP, Frost JK, Feinstein, AR et al. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med*, 73: 1003–24, 1970.
25. Aydın G, Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kasım 2007; s. 141-152.
26. Quankel GBA, Kessels AGH, Goei R, Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiography in clinical practice. *Chest* 1999;115:720-4.
27. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology* 1991;180:1-12.
28. Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE, Marom EM, Goodman PC, et al. Lung cancer staging and management: Comparison of contrast-enhance and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999;212: 56 60.

29. B. Tira, PET Evaluation of Lung Cancer, the Journal of Nuclear Medicine vol. 47 no. 3 march 2006.
30. Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. Clin Radiol. 2007;62(2):97-108.
31. Chin A Yi, 3-T MRI: Usefulness for Evaluating Primary Lung Cancer and Small Nodules in Lobes Not Containing Primary Tumors, AJR August 2007 vol. 189 no. 2 386-392.
32. Ravenel JG, McAdams HP. Multiplanar and three-dimensional imaging of the thorax. Radio Clin N Am. 2003; 41: 475-489.
33. Glazer HS, Lee JKT, Levitt RG, Heiken JP, Ling D, Totty WG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. Work in progress. Radiology. 1985;156:721-726.
34. Israel GM, Krinsky GA. MR imaging of the kidneys and adrenal glands. Radio Clin Nam. 2003;41: 145-159.
35. Gray L, MacFall JR. Overview of diffusion imaging. MRI Clin N Am. 1998;6:125-138.
36. Gelal Fazıl 26. Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı-2005,200-204.
37. Schaefer P.W, Grant P.E, Gonzalez R.G. Diffusion weighted MR Imaging of the Brain. Radiology 2000; 217: 331-345.
38. Ketai H.L, Lofgren R, Meholic J.A, Saunder,s Göğüs Radyolojisinin Esasları, Elsevier; 2009:20-25.
39. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guidline: Update 2003. Journal of Clinical Oncology, 22(3):330-49, 2004.
40. Glazer GM, Orringer MB, Gross BH, Quint LE. The mediastinum in non small cell lung cancer, CT-surgical corralation. AJR Am J Roentgenol, 142:1101-8, 1984.
41. Luo D, Shi M, Xu Z. Cervical lymph node metastasis: CT, ultrasound versus physical palpation. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 20(1): 48-50, 1998.
42. Takashima S, Sone S, Nomura N et al. Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US-guided fine-needle aspiration biopsy. J Clin Ultrasound, 25(6):283-92, 1997.
43. Kumaran M, Benamore RE, Vaidhyath R et al. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer Thorax, 60:229-33,2005.
44. Yurdakul AS, Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi, Türk Toraks Dergisi 2010;

11: 173-80.

45. The diagnosis and treatment of lung cancer (update) Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM; Guideline Development Group. *BMJ*. 2011 Apr 27;342:d2110.

46. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*, 340 (4): 265-71, 1999.

47. Simon GR, Wagner H. Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 123: 259S- 71S, 2003.

48. Grannis FW. Overestimation of Lung Cancer Mortality in a Computed Tomography – Screened Population *Journal of Clinical Oncology*, 23(10): 2439–40, 2005. Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 54: 460–6, 1992.

49. Wisnivesky J.P, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation Therapy for the Treatment of Unresected Stage I-II Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 128:1461–7, 2005.

50. Petty TL. Screening Strategies for Early Detection of Lung Cancer: The Time Is Now. *JAMA*, 284: 1977 – 80, 2000. M.L G. Janssen-Heijnen, G. Gatta, Forman D, et al. Eurocare Working Grup. Variation in survival of patients with lung cancer in Europe 1985–1989. *European Journal of Cancer*, 34 (14): 2137–278, 1998.

51. E.A. Eisenhauer, New Response Evaluation Criteria İn Solid Tumours: Revised Recist Guideline, *European Journal Of Cancer* 45 (2 0 0 9) 2 2 8 –2 4 7.

52. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol* 2003; 45: 214-222.

53. Vedat Eyişler, tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi · Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, 2011.

54. Kim S, Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Predicting and Detecting Early Response to Chemoradiation Therapy of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck, Departments of Radiology, Radiation Oncology, Hematology and Oncology, and Otolaryngology, University of Pennsylvania *Clin Cancer Res* 2009;15:986-994

55. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8: 323-329.
56. A. Diffusion-Weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. RadioGraphics 2009; 29: 1797-1810.
57. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. Radiol med 2006; 111: 392-419.2.
58. Qayyum A. Diffusion-Weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. RadioGraphics 2009; 29: 1797-1810.
59. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. Eur J Radiol 2010.
60. Burulday V, Kadın Pelvik Kitlelerinin Benign-Malign Ayırımında Difüzyon Ağırlıklı Mrg Bulgularının Farklı 'B' Değerleri Kullanılarak Değerlendirilmesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, 2010.
61. Liu. Y, Usefulness of Diffusion-Weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions, Eur. Radiology, 2010, 20:807-815.
62. Razek AA, Correlation of apparent diffusion coefficient value with prognostic parameters of lung cancer. J Comput Assist Tomogr, 2011 Mar-Apr;35(2):248-52.
63. Dr. Rasul Sharifov, Rektal Kanserin Neoadjuvan Kemoradyoterapi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesinde Difüzyon MRG, tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı , 2011.
64. Yabuuchi H, Non-Small Cell Lung Cancer: Detection of Early Response to Chemotherapy by Using Contrast-enhanced Dynamic and Diffusion-weighted MR Imaging, Radiology November 2011 261:598-604.
65. Zhou R, Diffusion-weighted imaging for assessment of lung cancer response to chemotherapy, Department of Radiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, China, 2011 Mar;14(3):256-60.