

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Radyoloji Anabilim Dalı



**AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA
TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
DİFÜZYON MR GÖRÜNTÜLEME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike ŞENER SORGUN

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Cihan GÖKTAN

Manisa, 2016

ÖNSÖZ

Öncelikle tez danışmanım olarak çalışmamda değerli katkılarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Cihan GÖKTAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren hoşgörülerini esirgemeyen değerli hocalarım; Prof.Dr. Yüksel PABUŞCU, Prof.Dr.Serdar TARHAN, Prof.Dr.Şebnem ÖRGÜÇ, Prof.Dr.Mine ÖZKOL, Prof.Dr.Gökhan PEKİNDİL, Doç.Dr.Gülgün Yılmaz OVALI ve Yrd.Doç.Dr.Fatih DÜZGÜN'e,

Asistanlığım süresince benimle her konuda bilgilerini paylaşan ve desteğini hissettiğim Uzm.Dr.Yusuf GEDİKLİ, Uzm.Dr.Yeşim KIZRAK, Uzm.Dr.İdris KAYA, Uzm.Dr.Çiğdem AKGÜL, Uzm.Dr.Tecelli POÇAN'a,

Birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Mustafa FARAŞAT, Dr. Eyup YILMAZ ve Dr. Adem KOYUNCU'ya, tez hastalarımın çekiminde bana yardımcı olan tekniker arkadaşlarım Esin EROL CANBAZ, Nermin DENİZMEN, Sibel ÖZGÜR, Harun GÜLENC ile kliniğimizin tüm değerli çalışanlarına,

Hayatımın her anında benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen başta sevgili babaannem Ayşe ŞENER, annelerim Neslihan ŞENER ve Nazlı SORGUN, babam Süleyman ŞENER olmak üzere tüm aileme,

Radyoloji branşını seçmemde etkili olan ve bir nevi benimle birlikte asistanlık yapan sevgili eşim Mehmet SORGUN'a teşekkür ederim. Canım kızım İREM DURU asistanlık sürecimde zaman zaman yanında olamadığım için senden özür dilerim ve beni sevmekten hiç vazgeçmediğin için teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, iyi ya da kötü her anımda, her zaman yanımda olan, her daim desteğini hissettiğim, ikinci babam canım dedem Ahmet ŞENER'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. Akciğer Kanseri.....	3
2. Akciğer Kanseriinde Evreleme.....	5
3. Akciğer Kanseriinin Tedavisi.....	8
3.1. KHDAK'de Evrelere Göre Tedavi Seçenekleri.....	8
3.1.1. Cerrahi rezeksiyon.....	8
3.1.2. Radyoterapi.....	9
3.1.3. Sistemik kemoterapi.....	9
3.1.4. Kombine kemoterapi radyoterapi.....	9
3.1.5. Hedefe yönelik tedavileri.....	9
3.1.6. Perkütan ablasyon.....	9
3.1.7. Endobronşiyal ablasyon.....	9
3.2. KHAK'de Tedavi Seçenekleri.....	9
3.3. Akciğer Kanseriinde Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	10
4. Toraksta Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
4.1. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	15
4.1.1. Difüzyon MR'da Temel Fizik Prensipler.....	15
4.1.2. Difüzyonun Temel Özellikleri.....	17
4.1.3. Difüzyon MR'da Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi.....	24
4.1.4. Diffüzyonel Anizotropi.....	24
4.1.5. T2 Parlama Etkisi ve ADC Haritalama.....	24
4.1.6. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Kantitatif Analizi.....	25
4.1.7. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Yorumlanması.....	26
4.1.8. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemelerde Artefaktlar.....	27
4.1.9. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Klinik Uygulamaları.....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
IV. BULGULAR.....	37
V. TARTIŞMA.....	77
VI. SONUÇ.....	93
VII. ÖZET.....	95
VIII. SUMMARY.....	97
IX. KAYNAKLAR.....	99

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET- BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

SUVmax: Maksimum Standart Uptake Value

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ROI: Region Of Interest (Örnekleme alanı)

HU: Hounsfield unit

SE: Spin Eko

GE: Gradient Eko

TSE: Turbo Spin Eko

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Görünür Difüzyon Katsayısı)

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

EPI: Echo Planar Imaging (Eko Planar Görüntüleme)

EPI: Eko Puls İndeks

SSIR EPI: Single-Shot Inversion Recovery Echo Planar Sekans

T: Tesla

T2AG: T2 Ağırlıklı Görüntüleme

TE: Time of Echo (Eko Zamanı)

FOV: Field of View (Görüntüleme Alanı)

TR: Time of Repetition (Tekrarlama Zamanı)

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

FDG: Florodeoksiglukoz

SCC: Skuamöz Hücreli Kanser

Ca: Kanser

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

VALC: Veterans Administration Lung Cancer Study Group

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

EORTC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)

NCI: National Cancer Institute (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü)

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

LSO: Lezyon-spinal kord intensite oranı

PÖD: Pozitif öngörü değeri

NÖD: Negatif öngörü değeri

IV: İntravenöz

WBC: White blood cell (Beyaz kan hücresi)

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserinde tedaviye bireysel yanıtın belirlenmesi, toksik etki yaratacak dozlardan kaçınılması yanı sıra gereksiz harcamaların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Tümördeki boyut değişikliği biyolojik ve moleküler değişimlerin gerisinde kalabilir, buna bağlı olarak tedaviye cevabın değerlendirilmesinde erken ve duyarlı bir gösterge olmayabilir (1).

Tedavi sonrası tümör boyutunu ve tümör metabolizmasını değerlendirmede rutin olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi'nin (PET-BT) tedaviye yanıtı değerlendirmede, rezidüel tümör dokusunu nekrotik tümör ve fibrotik skar dokusundan ayırt etmede bazı limitasyonları bulunmaktadır. Fonksiyonel değerlendirme olanağı veren difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), akciğer kanserlerinde evrelemede, tümörün gerçek çapının hesaplanmasında, tümör dokusunun atelektazi, kollaps, postobstrüktif değişiklikten ayrılmasında, yüksek hücreli tümörleri nekrotik veya normal dokudan ayırt etmede ve kemoterapiye erken cevabın değerlendirilmesinde ilave önemli bilgiler vermektedir. Tümör içindeki su hareketliliğini gösteren ve doku selülaritesinin markırı yerine geçen ADC (Apparent Diffusion Coefficient - Görünür Difüzyon Katsayısı), normal doku ya da nekrotik bölgelerden, yüksek hücreli tümör dokusunu ayırt edebilmektedir (2,3). Bu nedenle tümörün selülaritesinde değişiklik olarak kendini gösteren tedaviye yanıtın monitörizasyonunda ADC değerlerinin değişimi kullanılabilir (2,4).

Radyasyon riski olmadığı için DAG ile aynı hastaya çok sayıda tetkik yapılabilmekte, takipte BT'ye alternatif olabilecek bilgi verebilmektedir (5). Kısa tetkik süresi, noninvaziv olması, nispeten ucuz bir tetkik olması ve kontrast maddeye gereksinim duyulmaması yöntemin diğer avantajlarıdır.

Daha önceki çalışmalarda ADC değerlerinin değişiminin, birçok organ tümöründe tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bir gösterge olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, akciğer kanserinde kemoradyoterapi sonrası ADC değerlerindeki değişimin, tedaviye yanıtı erken dönemde saptamaktaki yeteneğini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

1. AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanser türü olmasının yanı sıra, kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (6,7). 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmıştır (8,9). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (10). İnsidansı yaşla birlikte artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır.

Akciğer kanseri sağ akciğerde ve üst zonlarda daha sık görülür ve santral yerleşim daha baskındır. Hastaların %40'ında santral tümör, atelektazi ya da konsolidasyona yol açabilmektedir. Periferik tümörler daha çok soliter pulmoner nodül şeklinde olup, kitle veya buzlu cam dansitesi de görülebilmektedir. KHAK'lerin %78'inde kitle hilusa bitişik ya da hilus içerisinde görülmektedir (11).

Akciğer kanserleri International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)'in 2009 yılında yayınlanan son evrelemesinde, histolojik olarak, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana grup altında incelenmiştir. Buna göre vakaların %16'sını KHAK, %84'ünü ise KHDAK oluşturmaktadır (12). Primer akciğer malignitelerinin % 95'i küçük hücreli akciğer kanseri, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır (13).

Akciğer kanseri çok fazla histopatolojik sınıflamaya sahiptir ancak esas olan KHAK ve KHDAK ayrımını yapmaktır. Çünkü bu majör iki grubun klinik ortaya çıkış şekli, metastatik potansiyeli, prognozu, uygulanan tedaviler ve tedaviye yanıtları oldukça farklıdır. Histopatolojik sınıflandırmanın KHDAK'de günümüzde daha detaylı yapılmasının sebebi, geliştirilen yeni tedavilerin uygulanmasında alt tiplerin oldukça önemli olmasıdır. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer Kanseri Patoloji Tiplerinin Yaygınlığı

Akciğer Kanseri Tipleri	Sıklık
Adenokarsinom	%35
Skvamöz	%30
Küçük Hücreli	%16
Büyük Hücreli	%9
Adenosküamöz	<%5
Karsinoid	<%5
Bronşial bez karsinomu	<%5

Hastalar genellikle primer tümöre bağlı semptomlarla hastaneye başvururlar. Küçük hücreli akciğer kanseri ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinin klinik özellikleri birbirinden farklı değildir, ancak KHAK'de semptomlar daha hızlı ortaya çıkar, hastalık daha hızlı seyreder ve paraneoplastik sendromlar daha çok görülür.

Akciğerin bol kanlanan bir doku olması nedeniyle tümörün kan yoluyla yayılımı sıklıkla ve oldukça değişik bölgeler etkilenebilir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve sürrenal bezlere

olmaktadır. Tanı konulduğunda KHAK'lerin %60'ı, KHDAK'lerin ise %30-40'ı evre IV metastatik tümördür.

Akciğer grafisi ve toraks BT, akciğer kanserlerinin tanısında kullanılan standart tekniklerdir. BT hala en değerli morfolojik görüntüleme yöntemidir. Günümüzde toraks BT, akciğer grafisinde kitle lezyonu saptanan her hastaya uygulanması gereken bir radyolojik yöntemdir. Hem BT hem de PET akciğer kanseri tanısında ve evrelemesinde önemli rol oynamaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır.

Akciğer kanserinde gelişen teşhis ve tedavi yöntemlerine rağmen sağ kalım oranlarında umut verici gelişme sağlanamamıştır. Hastaların çoğunun ileri evrede başvurması nedeni ile mortalite oranları yüksektir.

2. Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonraki basamak uygun evrelemedir. Tedavi seçimi ve prognoz hastalığın tanı sırasındaki evresiyle yakından ilişkilidir. Akciğer kanseri evrelemesinde uluslararası TNM (primer tümör yayılımı-bölgesel lenf nodu tutulumu-intratorasik veya uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır.

TNM evreleme sistemi prognozun belirlenmesini, tedavinin planlamasını, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve farklı merkezler arasında standart bilgi alışverişini sağlayan bir evreleme sistemidir. Uluslararası akciğer kanser evreleme komitesi TNM evrelemesi 6. Sürümünü 2009 yılında güncelleyerek 2010 yılının temmuz ayında 7. sürüm olarak yayınlamıştır (14). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde önemli değişiklikleri içeren 7. sürüm TNM evreleme kılavuzu ile küçük hücreli kanserlerin ve bronkopulmoner karsinoid tümörlerin evrelemesi de mümkün hale gelmiştir (15-16). Yeni kılavuzda tedavi ve prognoz farklılıkları göz önüne alınarak T ve M evrelemesinde yenilikler yapılmıştır. N evrelemesinde ise herhangi bir değişiklik yapılmamış ancak lenf nodlarında istasyon kavramından zon

kavramına geçilmiştir. Yedinci sürüm TNM evreleme sisteminin içerdiği değişikliklerin radyologlar tarafından bilinmesi klinik evrelemenin doğru yapılması açısından son derece önemlidir. Tablo 2’de TNM evrelemesinin 7. sürümü, Tablo 3’te ise 6. sürüme göre 7. sürümde yapılan değişiklikler görülmektedir (17).

Tablo 2. 2010 yılında yayınlanan TNM sınıflaması

Tx	Primer tümörün değerlendirilememesi/malign hücre varlığı ancak görüntülenemeyen tümör
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Çapı ≤ 3 cm, lob bronşundan proksimale invazyonu olmayan
T1a	Çapı ≤ 2 cm
T1b	Çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Çapı > 3 cm fakat ≤ 7 cm ya da karinaya ≥ 2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğer kapsamayan atelektazi
T2a	$3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5\text{cm}$
T2b	$5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$
T3	Tümör $> 7\text{cm}$ ya da göğüs duvarı invazyonu, karinayı tutmayan ama 2 cm’den daha yakın, tüm akciğeri kapsayan atelektazi, aynı lobta ayrı tümör nodülleri
T4	Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren sinir, özofagus, karina invazyonu ya da aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri
Nx	Lenf nodunun değerlendirilememesi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya hiler ve intrapulmoner lenf nodu metastazı
N2	İpsilateral mediasten ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, hiler / supraklavikuler / skalen lenf nodu metastazı
Mx	Uzak metastazın değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı tarafta ayrı tümör nodülleri, plevral nodül veya malign plevral-perikardiyal sıvı
M1b	Uzak metastaz

Tablo 3. 6. TNM evreleme sisteminden 7. evrelemeye: Yapılan değişiklikler

TNM-6	TNM-7	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	1A	2A	3A	3B
T1 (> 2 ve ≤ 3 cm)	T1b	1A	2A	3A	3B
T2 (> 3 ve ≤ 5 cm)	T2a	1B	2A (2B)*	3A	3B
T2 (> 5 ve ≤ 7 cm)	T2b	2A (1B)*	2B	3A	3B
T2 (> 7 cm)	T3	2B (1B)*	3A (2B)*	3A	3B
T3 (santral invazyon)	T3	2B	3A	3A	3B
T4 (aynı lobda nodül)	T3	2B (3B)*	3A (3B)*	3A (3B)*	3B
T4 (invazyon)	T4	3A (3B)*	3A (3B)*	3B	3B
M1 (aynı akciğerde nodül)	T4	3A (4)*	3A (4)*	3B (4)*	3B (4)*
T4 (plevral yayılım)	M1a	4 (3B)*	4 (3B)*	4 (3B)*	4 (3B)*
M1 (karşı akciğerde nodül)	M1a	4	4	4	4
M1 (uzak metastaz)	M1b	4	4	4	4

* Parantez içindekiler 6. TNM evrelemesindeki hastalık evresidir.

KHAK'de Evreleme: KHDAK'de TNM evrelemesi kullanılırken, KHAK sınırlı veya yaygın hastalık olarak değerlendirilir (18). Tanı aşamasında olguların çoğunda metastaz olduğundan, lokal tümör yaygınlığı ve toraks içi lenf nodu tutulumu prognozu çok etkilemediğinden, ilk aşamada daha basit olan Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı hastalık-yaygın hastalık) pratikte kullanılmaktadır (19).

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK. (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). Olguların %20-40'ı bu evrede başvurur.

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK olgularıdır. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer (TNM sistemine göre; Evre: IV). Olguların %60-80'i bu evrededir.

Geçmişte KHAK evrelemesinde TNM sistemi genellikle kullanılmamıştır. Güncel yaklaşımda ise KHDAK için kullanılan 7. sürüm evrelemenin KHAK evrelemesinde de kullanılabileceğine dair öneriler bulunmaktadır. KHAK vakalarında tümörün evresi arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Yedinci sürüm evreleme temel alınarak yapılan bir çalışmada KHAK vakalarında 5 yıllık sağkalım oranları evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB için sırası ile %56, %57, %38, %40, %12 ve %0 bulunmuştur (15).

KHAK hızlı yayılan bir tümör olduğu için, bu hastalarda semptomsuz olsa da, kranial BT/MRG, abdomen BT ve kemik sintigrafisi planlanmalıdır. KHDAK'nin aksine PET-BT, KHAK'de rutin kullanımda değildir.

3. Akciğer Kanserinin Tedavisi

Akciğer kanserinde hastanın durumu ve hastalığın evresine bağlı olarak cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), perkütan ablasyon tedavileri uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. Akciğer kanserlerinin üçte biri perifer, üçte ikisi ise santral yerleşimli olup büyük bronşları tutar. Santral yerleşimli olanlar erken semptom verir, fakat bölgesel lenf nodlarına çabuk yayılırlar. Bu nedenle çoğunlukla cerrahi girişimde bulunulmaz. Periferik tip bronşiyal karsinomada cerrahi girişim kolaydır; fakat geç semptom vermeleri nedeniyle erken saptanamazlar.

3.1. KHDAK'de Evrelere Göre Tedavi Seçenekleri

3.1.1. Cerrahi rezeksiyon; KHDAK'nin tedavisinde yayılım olmaması (Evre I, II) durumunda esas yöntemdir. Evre IIIA tümörlere de bazı merkezlerde cerrahi uygulanmaktadır (20). Evre IIIB de ise cerrahi tedavi şansı yoktur (21).

3.1.2. Radyoterapi; herhangi bir nedenle ameliyat edilemeyecek Evre I ve II KHDAK'li hastalarda küratif olarak, cerrahi yapılmış hastalarda ise adjuvan tedavi şeklinde uygulanır. Ayrıca performansı kötü, semptomatik ve KT alamayan hastalarda, kemik metastazlarında, nöral invazyon, göğüs

duvarı invazyonu, vena kava superior sendromu, spinal kord kompresyonu gibi durumlarda palyatif RT verilebilir.

3.1.3. Sistemik kemoterapi; ileri evre akciğer kanserlerinde esas tedavidir. Ayrıca 4 cm'den büyük tümörü olan Evre I hastalar, rezeke edilmiş Evre II, rezeke edilmiş ancak mediastinal lenf nodu örneklemesi ile N2 olduğu öğrenilen Evre III KHDAK'li hastalarda adjuvan olarak KT yapılmalıdır.

3.1.4. Kombine kemoterapi radyoterapi; Evre III KHDAK'li hastaların standart tedavisidir.

3.1.5. Hedefe yönelik tedavileri; monoklonal antikolar ve tirozin kinaz inhibitörleri oluşturur.

3.1.6. Perkütan ablasyon; küçük periferik tümörü olan erken evre ancak medikal olarak ameliyat edilemeyecek hastalarda ve nadiren ileri evrede palyatif olarak uygulanır.

3.1.7. Endobronşiyal ablasyon; lazer, elektrokoter, kriyoterapi, brakiterapi gibi yöntemlerle santral hava yolu obstrüksiyonu olan seçilmiş olgularda genellikle palyatif olarak uygulanabilir.

3.2. KHAK'de Tedavi Seçenekleri

KHAK'de uygulanan tedavi sistemik hastalıkta KT'dir. Sınırlı hastalıkta ise KT'yi takiben RT uygulanır. Son zamanlarda KHAK, TNM evrelemesine dahil edilmiş ve bu evrelemeye göre Evre I olanların (%2-5) ameliyat edilmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri, KT'ye çok duyarlı olmakla birlikte nüks oldukça sıktır ve KHAK'de tedaviye rağmen ortalama sağkalım sınırlı hastalıkta bile 20-28 ay kadardır.

KHAK'de başlangıç tedavisini takiben toraks, adrenal bez ve karaciğer bilgisayarlı tomografi (BT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemeleri yapılır. Tam veya parsiyel cevap varsa 2 yıl boyunca 3 ayda bir toraks BT ile takip edilir. Sonraki 5 yılda, 6 ayda bir takip edilir .

3.3. Akciğer Kanseri Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Kanser tedavisinde yanıtta değerlendirme kriterleri ilk kez 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) tarafından yayınlanmıştır. 2000 yılında ise, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (*National Cancer Institute, NCI*) tarafından solid tümörlerde standardize edilmiş cevap değerlendirme kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1,0*) yayınlamış, kriterler, Ocak 2009'da *RECIST 1,1* olarak revize edilmiştir (Tablo 4).

RECIST 1,1 kriterleri uygulanırken dikkat edilecek nokta başlangıçta hangi teknikle değerlendirme yapıldıysa takipte de aynı teknikle değerlendirme yapılmasıdır. Değerlendirmede BT en iyi yöntemdir.

Takiplerde BT protokolü ve ölçüm teknikleri aynı olmalıdır. Tüm lezyonlar ölçülebilir lezyonlar ve ölçülemeyen lezyonlar olmak üzere 2 grupta toplanır ve gruplar birlikte değerlendirilir. Ölçülebilir lezyonun en büyük çapı konvansiyonel tetkiklerde (göğüs röntgenogramı ve 10 mm'lik kesit kalınlığı olan konvansiyonel BT) en az 20 mm, spiral BT ve MR (en fazla 5 mm'lik kesit kalınlığı) ile aksiyal görüntülerde en az 10 mm olmalıdır. Ölçülemeyen olarak kabul edilen lezyonlar 10 mm'den küçük ve ölçüme uygun olmayan lezyonlardır (plevral / perikardiyal sıvı, lenfanjitik yayılım, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, asit, kistik lezyonlar, görüntüleme teknikleriyle tanımlanamayan abdominal kitleler).

Hedef lezyonlar ölçülebilir lezyonlardan organ başına ikiden fazla olmamak üzere 5 adet belirlenir ve bunların en uzun çapları aksiyal düzlemde ölçülerek toplanır. Hedef lezyonların en büyük olması şartı yoktur. Eğer en büyük lezyon sınırları iyi tanımlanmıyor ve tekrarlanabilir şekilde ölçülemeyecekse ondan sonraki en büyük lezyon hedef lezyon olarak alınmalıdır. Takipte hedef lezyonu ölçerken bir önceki BT veya MR'deki ölçümle aynı yönde ve aynı kesitte olması gerekmez. Önemli olan

en geniş çapının bulunduğu kesitte ve yönde aksiyal düzlemde ölçülmesidir. Örneğin, hedef lezyonun çapı bazal BT’de ön-arka yönde en büyük iken takip BT’de en büyük çapı sağ- sol yönde olabilir. Tüm lmler mümkün olduğunca tedavinin bağında ve tedaviden en az 4 hafta sonra yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ile ilk değerlendirme 2 kr KT sonrası yapılır (22-24).

Tablo 4. WHO ve RECIST cevap değerlendirme kriterleri

	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Görüntüleme yöntemi	Yok	GR, BT, MR	GR, BT, MR, PET
Ölçülebilir lezyonlar	➤ Minimum boyut ile ilgili bilgi yok ➤ Lenf nodları değerlendirilmedi	➤ GR veya nonspiral BT : >20mm ➤ Spiral BT: >10 mm ➤ Lenf nodları değerlendirilmiyor	➤ GR veya nonspiral BT : >20mm ➤ Spiral BT: >10 mm ➤ Lenf nodları değerlendirilmiyor
Ölçüm metodu	➤ Birbirine dik en geniş iki boyut çarpımı ➤ Seçilmesi gereken lezyon sayısı ile ilgili bilgi yok	➤ En geniş tek çap ➤ En fazla organ başına 5, tüm vücutta 10 ölçülebilir lezyon ➤ Tüm lezyonların en uzun çapların toplamı ➤ Ölçülemeyen lezyonlar başlangıçta kaydedilir	➤ En geniş tek çap ➤ En fazla organ başına 2, tüm vücutta 5 ölçülebilir lezyon
Cevap			
Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması	Tüm hedef lezyonların kaybolması	Tüm hedef lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması
Kısmi yanıt	Lezyonlarının toplamının %50 veya daha fazla azalması	Lezyonların toplamının %30 veya daha fazla azalması	Lezyonların toplamının %30 veya daha fazla azalması
Stabil Hastalık	Ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma	Ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma	Ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma
İlerleyici hastalık	Bir veya daha fazla lezyonun %25 büyümesi veya yeni lezyon ortaya çıkması	Toplam değerde en az %20 artış veya yeni lezyon ortaya çıkması	Toplam değerde en az %20 ve 5 mm'lik artış veya yeni lezyon ortaya çıkması
GR: göğüs röntgenogramı, BT: bilgisayarlı tomografi, MR: magnetik rezonans, PET: pozitron emisyon tomografi, RECIST:Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, WHO:World Health Organization			

RECIST 1,1 temel olarak tümör ve lenf nodu boyutunu dikkate almaktadır. Oysa son zamanlarda kullanılan hedefe yönelik antikanser ilaçlarla tümör hücreleri öldürülmeden hücrelerin büyümesi engellenmektedir. Böylelikle boyutta değişiklik olmaksızın tümörde nekroz, kavitasyon, hemoraji gibi tedaviye cevabı gösteren morfolojik değişiklikler

görülmektedir (25,26). Hedefe yönelik ilaçların kullanımı ve bu ilaçlarla ortaya çıkan değişiklikleri gösteren görüntüleme tekniklerinin gelişimi yalnızca boyutun değerlendirildiği RECIST harici kriterlerin kullanımını zorunlu kılmıştır. Çok kesitli BT teknolojisinin gelişimiyle tümör çap ölçümü yerine tümörün büyüklüğünü daha iyi yansıtan volümetrik ölçümler tercih edilmeye başlanmıştır. Volümetrik değerlendirme, tümör volümü ile ilgili daha doğru bilgiler vermektedir. Örneğin, RECIST'e göre %20'lik artış volüm olarak yaklaşık %73 artış anlamına gelmektedir (27).

Choi ve arkadaşları (28), gastrointestinal stromal tümörlerde imatinib tedavisi sonrası değerlendirmede dansite ve boyutun birlikte kullanıldığı yeni tümör değerlendirme kriterleri önermiştir. *Choi ve arkadaşlarına* (28) göre dansitede %15 HU (*Hounsfield unit*), boyutta %10'luk bir azalma kısmi yanıt olarak kabul edilmektedir (Tablo 5). *Choi* kriterleri diğer solid tümörler için de yaygın olmamakla birlikte kullanılmaya başlanmıştır.

Tablo 5. Choi cevap değerlendirme kriterleri

Tam yanıt	Tüm lezyonların kaybolması ve yeni lezyon ortaya çıkmaması
Kısmi yanıt	Boyutta %10, tümör dansitesinde (HU) %15 azalma yeni lezyon ortaya çıkmaması Ölçülemeyen lezyonlarda ilerleme olmaması
Stabil Hastalık	Ne tam yanıt, ne kısmi yanıt ne de progresif hastalık kriterlerine uyum olmaması Tümör progresyonunu düşündüren semptom olmaması
İlerleyici hastalık	Boyutta %10 artış, tümör dansitesinde (HU) %15'lik azalma olmaması yeni lezyon ortaya çıkması, yeni intratümöral nodül veya önceki intratümöral nodülün büyümesi

BT gibi morfolojik değişiklikler ile değerlendirme yapılan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin sunduğu veriler, patolojik yanıt ve tümör canlılığını yansıtmayabilir. Ayrıca yeni KT rejimlerinin birçoğunda anti tümör etkiler sitostatik ve sitotoksik ajanlardan farklı olarak tümör boyutunda regresyona yol açmazlar. *Lee* epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen KHDAK'lı hastalarda dansite, kaviter değişiklik ve boyut değişikliğini baz alan değerlendirme kriterleri

önerdi. Lee'nin önerdiği yeni cevap değerlendirme kriterlerinde, kaviter lezyonda hedef lezyonun en uzun çapından kavite çapı çıkartılıp yumuşak doku duvar kalınlığı ölçülerek tümör boyutu değerlendirilmektedir. Standart olarak kullanılan RECIST'e göre parankim penceresinde boyut ölçümleri yapıldığı için buzlu cam dansiteleri de boyuta dahil edilir. Ancak özellikle hedefe yönelik tedavi kullanımında önerilen yeni cevap kriterlerinde mediasten penceresinde yalnızca solid kısmın ölçümünün yapılmasının tedaviye cevabı göstermede daha doğru olduğu gösterilmiştir. Çünkü efektif tedaviye rağmen parankim penceresinde tümör boyutu değişmezken, dansitesi düşmekte ve mediasten penceresinde ölçüm yapıldığında boyut küçülmektedir (22).

Önerilen bu yeni değerlendirme kriterleri hasta yaşam süresi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bu yeni kriterlere göre tümör dansitesi kontrastlı BT incelemeleri ile değerlendirilir. Bilgisayarlı tomografi dansite değişiklikleri tümör kontrastlanması ve dolayısıyla kanlanması ile ilgili bilgi vererek cevap değerlendirmesinde boyuttan öte bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Perfüzyon BT ile intravenöz iyotlu kontrast madde verilmesi sonrası vasküler dansite ve tümörde zamansal değişiklikler ve tümörün bölgesel kan akımı volümü hesaplanmaktadır. Bu şekilde tümörde boyut değişikliği olmaksızın ortaya çıkan fonksiyonel değişiklikleri ortaya koyan perfüzyon BT, tedaviye cevabı değerlendirmede önemli bir görüntüleme yöntemi olmuştur (29).

4. TORAKSTA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Toraks patolojilerine yönelik güncel tanı rehberlerindeki algoritmalarda direkt grafi, BT ve PET-BT yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG ise önceleri toraksta sadece morfolojik değerlendirme yapılabilirken, teknolojinin gelişmesi sonucu, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, hareketli sine MRG ve ventilasyon-perfüzyon gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri rutin kullanıma girmeye başlamıştır.

MRG'de hareket artefaktını engelleyici yazılımlar, çoklu kanal kullanımı, paralel görüntüleme ve hızlı sekanslar gibi yeni teknolojiler sayesinde toraksta artık istenilen kalitede görüntüler alınabilmektedir. Radyasyon riski olmadığı için aynı hastaya çok sayıda tetkik yapılabilmekte, takipte BT'ye alternatif olabilecek bilgi verebilmektedir. Bu yüzden toraksta MR kullanımının giderek yaygınlaştığı görülmektedir.

MRG'nin, kranial, boyun, batin ve kas-iskelet sisteminde birçok yönetime göre üstünlüğü ispatlanmış olmasına rağmen, görüntülemedeki birtakım teknik sınırlamalar nedeniyle, akciğer parankiminin değerlendirilmesinde geri planda kalmıştır. Akciğer parankiminin MR görüntülemesinin zor olmasının başlıca üç nedeni vardır:

1. Çalışma prensibi hidrojen atomlarından elde edilen değişik sinyallerin görüntü haline getirilmesine dayanmakta olan MRG ile su oranı, dolayısıyla hidrojen atomu çok düşük olan akciğer dokusunda görüntü oluşturulması zorlaşmaktadır.
2. Solunum ve kardiyovasküler sistemden kaynaklanan hareket artefaktları nedeniyle sinyal kaybı oluşmaktadır.
3. Çok sayıdaki hava-yumuşak doku yüzeyi nedeniyle güçlü manyetik alan duyarlılık etkisi (suseptibilite artefaktları) oluşur. Bu durum T2 değerinin kısalmasına ve akciğerlerin hipointens görülmesine neden olur.

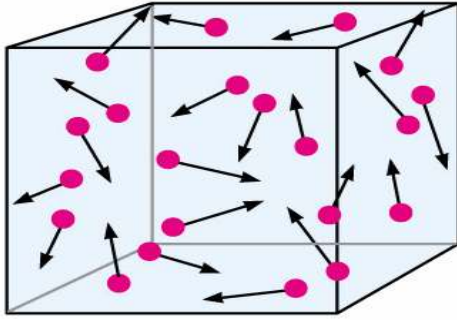
4.1. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

4.1.1. Difüzyon MR'da Temel Fizik Prensipler

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), doku ve su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel bir MRG tekniğidir.

Difüzyon, moleküllerin termal enerjilerine bağlı dokulardaki rastgele hareketidir. Bu harekete Brownian hareket adı verilir. Difüzyonun hızını belirleyen partiküllerin kinetik enerjileridir ve dolayısıyla ısıya bağlıdır. Su

molekülleri kısıtlanmadığı sürece her yöne randomize hareket eder (31). Rastgele termal hareketlerden dolayı su molekülleri birbirleri ile sürekli çarpışmakta, buna bağlı olarak sapmakta ve dönmektedirler. Bu hareket, herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler kullanılarak ölçülebilir (30).

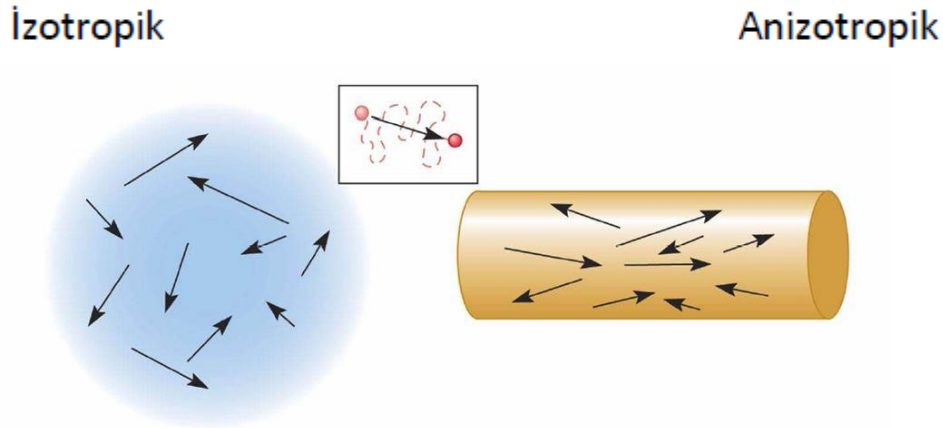


Şekil 1. Moleküllerin Brownian hareketi (31).

Difüzyon, izotropik ve anizotropik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir.

İzotropik Difüzyon : Mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur. Buna izotropik difüzyon denir. Örneğin, beyin gri cevherinde difüzyon izotropiktir (32).

Anizotropik Difüzyon : Mikro yapıları belli bir düzenle yerleşmiş dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir ki buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin, miyelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır. Ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir.



Şekil 2 . İzotropik Ve Anizotropik Difüzyon

4.1.2. Difüzyonun Temel Özellikleri

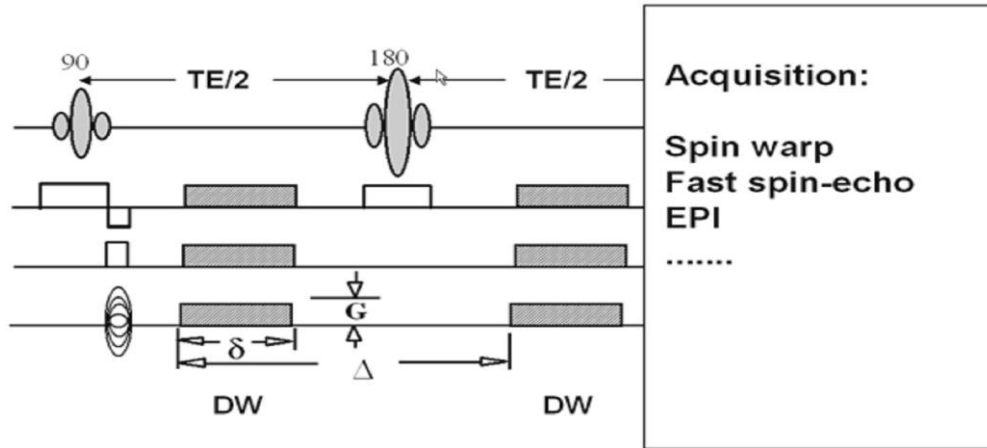
Biyolojik doku içinde DAG sinyali ekstrasellüler, intrasellüler ve intravasküler alandaki suyun hareketinden elde edilir. Birim zamanda intravasküler alandaki su moleküllerinin difüzyon mesafesi, kan akımından dolayı, intrasellüler ve ekstrasellüler alandakilere göre daha fazla olacaktır. Biyolojik dokulardaki su difüzyonunun kısıtlanma derecesi, doku sellüleritesi ve hücre membran bütünlüğü ile doğru orantılıdır. Çok sayıda intakt hücre membranı nedeniyle yüksek sellüler dansiteye sahip dokularda, su moleküllerinin hareketi daha fazla kısıtlanacaktır (Örneğin: tümör dokusu). Lipofilik hücre membranları hem ekstrasellüler hem de intrasellüler alanda su moleküllerinin hareketine engel oluşturur. Buna karşın, düşük selülariteli ve hücre zarlarının bozulmuş olduğu ortamlarda, su moleküllerinin difüzyonu daha az kısıtlanır. Hücre sayısının az olması, su moleküllerinin difüzyonu için daha geniş bir ekstrasellüler ortam sağlar ve bu moleküller, ekstrasellüler ve intrasellüler alanlar arasında daha rahat hareket ederler (33).

Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal ve Tanner'ın yöntemi ile mümkün olmuştur (34). Stejskal ve Tanner, in vivo ortamda suyun

difüzyonunun saptanmasını ve ölçümünü bir MR deneyi ile gerçekleştirdiler. Standart bir T2 ağırlıklı SE sekansına, simetrik ve birbirine ters iki difüzyona hassaslaştırıcı gradyent uyguladılar. Bu yaklaşım bugünkü DAG'nin temellerini oluşturmaktadır. Bu gradyentlerden birincisi protonlarda faz dağılımını (defaze) uyarırken, ikinci gradyent hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (refaze) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir. Çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradyente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Su molekülünün hareketi, DAG'de ölçülen sinyal intensitesinin atenüasyonu şeklinde görülür. Suyun hareket derecesi sinyal atenüasyon derecesi ile orantılıdır. Bir manyetik gradyent uygulandığında moleküler difüzyon, spin eko (SE) sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart SE görüntülerde fark edilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentlerin kullanılması gerekir (32).

Difüzyon gradyentlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme zamanıdır. Bu yöntemle tek yönde difüzyon ölçüm süresi yaklaşık 6-8 dakikadır. Bu süre içinde hasta hareketi ve fizyolojik hareketlerin neden olduğu artefaktlar görüntü distorsiyonuna yol açar. Bu artefaktlar son dönemlerde kullanıma giren hızlı manyetik rezonans sekansları ile azaltılmıştır. Günümüzde difüzyon gradyentleri konvansiyonel SE T2 yerine, ekoplanar (EP)SE T2 sekansına uygulanmaktadır. Böylece inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılmıştır. Bu sekanslardan en önemlisi single shot echoplanar imaging (EPI) sekansıdır. DAG'de spin eko EPI (SE EPI) ya da gradient eko EPI (GRE EPI) sekansları kullanılmaktadır. Ayrıca EPI yöntem kullanmadan da hızlı difüzyon MRG incelemesini mümkün kılan sekanslar geliştirilmiştir. Bunlar arasında çizgi taramalı DAG, fast spin eko DAG, K alanı radyal tarzda (PROPELLER) yada spiral tarzda dolduran DAG yöntemleri sayılabilir (35).

Ekoplanar (EP) SE T2 sekansa, eşit büyüklükte, ancak ters yönde 2 ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradientte maruz kalmamıştır, bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. 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 (parlak). Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (*b değeri*) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar.



Şekil 3 . Spin Eko Difüzyon MR Diyagramı (36)

G: gradientin gücü

δ : gradientin süresi

Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180 derecelik RF dalgasından önce ve sonra zıt yönde iki gradyent uygulanmıştır. Böylece, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye, gradyent darbelerinin şiddeti artırıldıkça ya da süresi

uzatıldıkça sinyal kaybında artış gözlenmesi, görüntülerin karakteristiğini ortaya çıkarmaktadır. Görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Genellikle, gradyentlerin şiddeti değiştirilerek görüntülerde farklı miktarlarda difüzyon ağırlığı elde edilmektedir.

Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

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

SI: Difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

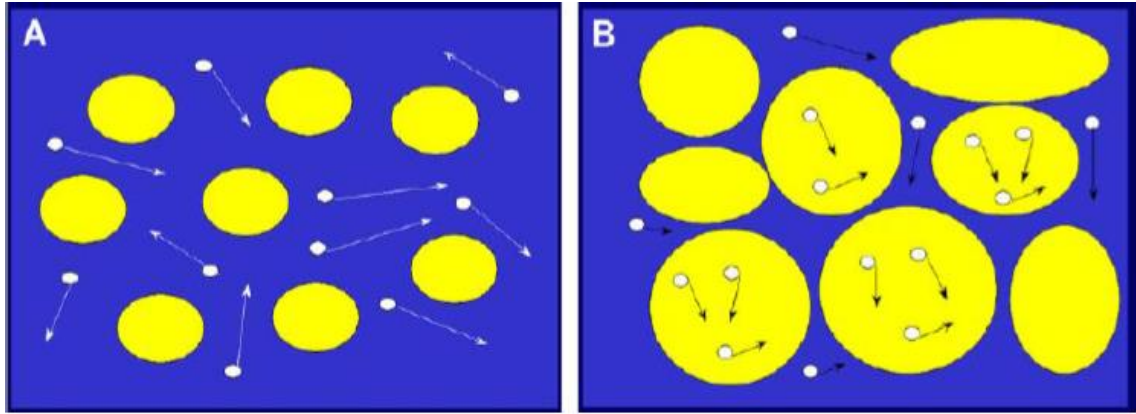
SI⁰: T2 ağırlıklı görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

D: Difüzyon katsayısı

Bu denklemde elde edilen uygulama gücü, genişliği, iki gradyent başlangıcı arasındaki süre, *b değeri* ile ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır. Zaten difüzyonun in vivo ölçümü güçlü gradientlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur (37).

Difüzyon Katsayısı: Moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında diffüzyon rastgeledir (serbest diffüzyon). Ancak dokularda su moleküllerinin diffüzyonu intrasellüler ve intersellüler yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış diffüzyon). Diffüzyon katsayısını etkileyen faktörler içinde hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, miyelinizasyon derecesi sayılabilir (32).



Şekil 4. A) Su moleküllerinin doğal ortamda serbest ve rastgele difüzyonu

B) Hücre membranları ile sınırlandırılmış ortamdaki kısıtlanmış difüzyon

Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile 'b' değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir (38). Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka diğer faktörler de sinyal kaybına katkıda bulunabilir. Bu nedenle D (difüzyon katsayısı) yerine ADC terimi kullanılmaktadır.

Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient, ADC):

Vücuttaki dokularda difüzyonun sürekli olması nedeniyle dokuların difüzyon değerleri karmaşık hale gelmektedir. Biyolojik dokularda MRG ile ölçülen difüzyon katsayısı (D) yerine, "*apparent diffusion coefficient*" (ADC) olarak isimlendirilir. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı, in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca suyun difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere de bağlıdır (39).

Difüzyon katsayısının veya dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı b değeri bulunmalıdır. Her bir b değeri ile buna karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir.

'D' ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelir:

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

“b” Değeri: Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. b değeri sinyalin difüzyon ağırlığını belirleyen parametre olup yüksek “b” değeri uygulanarak elde edilen görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Milimetrekare ya da santimetre karede saniye (sn/mm²) cinsinden ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için birkaç yüz ile bin sn/mm² arasında b değerleri kullanılmaktadır. b değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradientin gücü yani b değeri ve süresi belirlediğinden, görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa, b değeri arttırılmalıdır. Yüksek b değerleri sinyal gürültü oranını azaltmakta, ancak görüntünün difüzyon ağırlığını arttırmaktadır (40). Daha yüksek b değeri için uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradientler kullanılmalıdır. Bu durumda da tetkik süresi uzamaktadır. Yapılan çalışmalarda daha yüksek b değeri seçilerek elde olunan difüzyon görüntülerinin tanıya ek katkı sağlamadığı görülmüştür.

DAG sekansının su hareketine duyarlılığı gradientin amplitüdü, uygulama süresi ve difüzyona hassaslaştırıcı gradientlerin uygulanma aralıklarının değiştirilmesi ile çeşitlendirilebilir. Şu an klinik kullanımdaki MR cihazlarında difüzyon duyarlılığı, yukarıda tanımlanan üç faktörle de orantısal bağı olan ve ‘b’ değeri olarak bilinen parametrenin değiştirilmesi ile kolayca manipüle edilebilmektedir. ‘b’ değeri değiştirildiğinde genellikle uygulanma süresi veya uygulanma aralığından ziyade gradientin amplitüdü değiştirilmiş olur (41).

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

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

γ : Giromanyetik oran

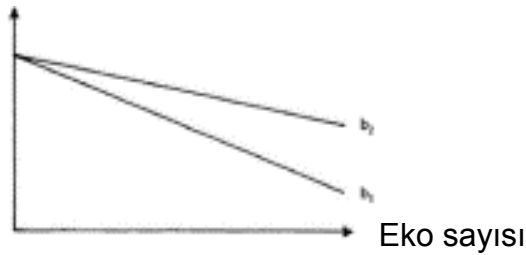
G: Gradyent puls amplitüdü

T: iki gradient pulsu arasındaki süre

t: Uygulanan gradiyentin süresi

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

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



Şekil 5. ADC Değerinin Ölçülmesinde Her Bir B Değerine Karşılık Gelen Sinyal İntensitesinin Doğal Logaritması Arasındaki Lineer Grafik.

ADC haritasında her bir piksel sayısal olarak ADC değerini yansıtır. Yani ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğüdür. Bu görüntüler difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır .

Pratikte difüzyonun rölatif büyüklüğünün belirlenmesi yeterlidir. MRG yapılırken birbirine dik olan ve bağımsız üç gradyent aracılığıyla herhangi bir yöndeki difüzyon ölçülebilir (42). Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilirken, fizyolojik hareketler su moleküllerinin difüzyondan doğan hareketlerine göre çok daha ağırlıklı olacağından hızlı ya da ultra-hızlı (EPI) T2 sekanslar kullanılır (43). Ekoplanar görüntülemeye hızla açılıp

kapatabilen güçlü gradientlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. DAG'yi klinikte mümkün kılan ekoplanar görüntülemenin kullanılmasıdır (44).

DAG, 1.5 Tesla veya daha fazla magnet gücündeki ekoplanar (EP) görüntüleme kapasitesindeki sistemlerle gerçekleştirilmektedir. Spin eko (SE) ve turbo spin eko (TSE) gibi puls sekansları ile uygulanabilirse de günümüzde en yaygın olarak “*single shot*” eko puls indeks (EPI) metodu ile yapılmaktadır. Bu yöntemde tamamen su moleküllerinin hareketlerine bağlı olan görüntüler elde edilmekte ve bu da “*ekoplanar difüzyon MRG*” veya sadece DAG olarak tanımlanmaktadır. DAG'de kontrast oluşturan faktörler difüzyonun yönü, hızı ve T2 sinyalidir.

Sekansın görüntü kümesindeki ilk seriyi EP-SE T2 ağırlıklı görüntüler ($b=0$); sonraki seriyi, ilk seriye x, y, z yönlerinde difüzyon gradiyentlerinin eklenmesiyle ($b=1000$) elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturur. En son seri ise bu üç yöndeki difüzyon vektörlerinin izdüşümü hesaplanarak elde edilen izotropik görüntülerden meydana gelir. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran görüntülerdir. Bu “*trace*” DAG yöntemidir. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

‘b’ değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte 800–1000 s/mm² b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. Akut ve kronik iskemik lezyonların saptanmasında farklı b değerleri (1000, 2500, 3000s/mm²) ile yapılan difüzyon ağırlıklı MRG'nin etkinliği araştırılmıştır. Buna göre: $b=1000$ ile karşılaştırıldığında, yüksek b değerlerinde akut iskemik lezyonların fark edilebilirlikleri artmış, ancak saptanan lezyon sayısında farklılık olmamıştır (Şekil 8). Yüksek b değerlerinde kronik lezyonların saptanabilirliği artmıştır (45).

4.1.3. Difüzyon MR'da Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi

DAG difüzyonun yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi içerir. Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; örneğin superiorinferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal). Ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku strüktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DAG'de kontrastı oluşturan *difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir* (46).

4.1.4. Diffüzyonel Anizotropi

DAG'de karşılaşılan diğer bir fenomen de difüzyonel anizotropidir. Difüzyonel anizotropi doku ve yapı organizasyonuna bağlı olarak eşit olmayan vektörel difüzyonu temsil eder. Buna iyi bir örnek internal kapsüldeki beyaz cevher lifleridir. Bu alanda diffüzyon hareketi baş-ayak yönünde beyaz cevher liflerinin uzun aksı boyunca serbest iken, ön-arka ve sağ-sol yönlerde kısıtlanmıştır. Tümörlerin değerlendirilmesinde çevre yapılara invazyonun gösterilmesinde difüzyonel anizotropi yararlı olabilir. Ancak tümörlerin içindeki diffüzyon malign hücrelerin desorganize şekilde büyümelerinden dolayı genellikle izotropiktir (33).

4.1.5. T2 Parlama Etkisi ve ADC Haritalama

DAG'de, kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal ile kodlanır. Fakat DAG'de kontrastı oluşturan, difüzyon sinyalinin yanı sıra T2 sinyalidir. Yani difüzyon ağırlıklı görüntülerde, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens izlenen lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile, yüksek sinyalli olarak görülür ve kısıtlanmış diffüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması veya "T2 shine through" denir. Bu etki uygun TE (kısa) ve 'b' değerleri kullanılarak azaltılabilir. Bunu önlemek için, DAG'deki T2 etkisi ortadan kaldırılmalıdır. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran

matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC haritası oluşturulur. Biri difüzyon gradientli, diğeri gradientsiz iki difüzyon ağırlıklı görüntünün sinyal oranlarının negatif logaritması alınır. Yani gerçek bir görüntü olmayıp bilgisayarın difüzyon ağırlıklı görüntüleri kullanarak oluşturduğu imajlardır. Her bir voksel için üç farklı yönde (x, y, z) hesaplanmış ADC değerlerinin ortalaması alınır. Hesaplama sırasında negatif logaritma alındığı için ADC’de kısıtlanma olan alan siyah, T2 etkisi ve normal doku parlak görülür (47).

ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. Bu harita, difüzyon yönü ile T2 etkisinden bağımsızdır ve ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. Yani kısıtlanmış difüzyon, DAG’de yüksek sinyalde, ADC haritalamada ise düşük sinyalde izlenir. ADC haritasındaki sinyal intensitesi, DAG’dekinin tam tersidir. Klinik uygulamada DAG’nin ADC haritası ile birlikte yorumlanması faydalıdır. DAG’de yüksek sinyalli bir lezyon ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon olduğu anlaşılabilir. DAG’de yüksek sinyalli lezyon ADC haritasında da yüksek sinyalli ise hızlanmış difüzyon düşünülür. Bu durumda DAG’de izlenen yüksek sinyal “*T2 shine through*” ile ilgilidir.

ADC haritası biri difüzyon gradientli, diğeri gradientsiz iki difüzyon ağırlıklı görüntünün sinyal oranlarının negatif logaritması alınarak oluşturulan bir görüntüdür. Yani gerçek bir görüntü olmayıp bilgisayarın difüzyon ağırlıklı görüntüleri kullanarak oluşturduğu imajlardır. ADC haritasında sinyali oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür ve T2 sinyalinden bağımsızdır. Hesaplama sırasında negatif logaritma alındığı için ADC’de kısıtlanma olan alan siyah, T2 etkisi ve normal doku parlak görülür.

4.1.6. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Kantitatif Analizi

Bu analiz tarayıcı veya iş istasyonunda kolayca elde edilebilen ADC değerinin hesaplanması ile değerlendirilir. Değişik ‘b’ değerleri kullanılarak yapılabilir. Kullanılan ‘b’ değeri ne kadar fazla ise ADC ölçümlerindeki hata o kadar az olur.

ADC, manyetik alan gücü ve T2 parlama etkisinden bağımsız olduğundan sonuçların karşılaştırılması daha güvenilirdir. Her voksel için hesaplanan ADC değeri, parametrik bir haritada gösterilir. Bu harita üzerinde ilgilenilen alanlar çizilerek değişik dokuların ADC değerleri hesaplanabilir. Yüksek sellüler alanlardaki kısıtlanmış difüzyon sahaları daha az sellüler olanlarla karşılaştırıldığında düşük ADC değerlerine sahiptirler. Bu noktada kısıtlanmış difüzyon alanlarının DAG'de yüksek sinyalli, ADC haritalarında ise düşük sinyalli olacağını bilmek önemlidir (33).

4.1.7. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Yorumlanması

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 sebebiyle yüksek sinyalli (parlak) görülürler.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin kalitatif değerlendirmesi tipik olarak en az iki 'b' değeri kullanılarak yapılabilir (Örneğin: ilk 'b' değeri 0 sn/, ikinci 'b' değeri ise 0 ile 1000 sn/ arasında). Genel olarak 'b' değeri ne kadar büyük olursa su moleküllerinin sinyal atenüasyonu o kadar fazla olur. Farklı 'b' değerlerinde alınan görüntülerdeki sinyal atenüasyon derecelerinin bilinmesi suyun difüzyonuna bakılarak doku karakterizasyonunu mümkün kılmıştır. Örneğin: geniş nekrotik veya kistik komponenti olan heterojen yapıda bir tümörün nekrotik veya kistik komponentleri yüksek 'b' değerlerinde daha fazla atenüe olur. Daha sellüler solid kısımlarında ise difüzyon kısıtlaması belirgindir ve bundan dolayı sinyal daha yüksek olacaktır. Ek olarak intratümöral ödem alanlarında da artmış su komponentinden dolayı difüzyon artmıştır. DAG'de sinyal atenüasyonunun görsel değerlendirmesi tümör saptama, tümör karakterizasyonu ve kanserli hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (33).

4.1.8. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemelerde Artefaktlar

DAG'de bazı etkenler artefaktlara neden olmaktadır. Bunlardan en önemlisi hareket artefaktlarıdır. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet artefaktları oluşturur. Difüzyon MR mikroskopik düzeyde sıvı hareketlerini ölçtüğü için hasta hareketlerine çok duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi ADC ölçümünün güvenilirliğini ortadan kaldırır. Paranasal sinüsler ve temporal kemik çevresinde manyetik duyarlılık artefaktları görülür. Gradyentler izole edilmemişse ortaya çıkan Eddy akımları görüntü distorsiyonuna neden olur. Ekoplanar görüntülemelerde, hızlı açılıp kapanan gradyentlerin neden olduğu spasyal distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Yüksek "b" değerlerinde "eddy current" etkisi belirginleşir.

Toraksta DAG kullanımının en önemli handikapı solunum ve kalp hareketleri sonucu oluşan artefaktlardır. Geçtiğimiz dekada yüksek amplitüdlü gradyentler, hızlı görüntüleme teknikleri, solunumsal ve kardiyak tetikleme yöntemleri gibi MR görüntülemesindeki seri teknolojik gelişmeler ile birçok alanda DAG kullanılabilir hale gelmiştir. Bu gelişmelerden en önemlisi hareket ve lokal manyetik alan gradyentlerine bağlı görüntü bozulmasını azaltan, sinyal gürültü oranı yüksek ve çok kısa eko zamanına sahip, hızlı görüntülemeye olanak sağlayan paralel görüntülemenin kullanıma girmesidir.

Özellikle yeni MRG cihazlarında hareketi giderici yazılımlar geliştirilmiş olup, hem fonksiyonel incelemeler hem de kontrast sonrası yapılan eğrisel ölçümler daha hassas hale getirilmiştir. Görüntüler toraksta çoklu nefes tutmayla elde edilir (3-4 x 20 s). Eğer hasta nefes tutamıyorsa nefes tutmaksızın solunumsal tetikleme uygulanabilir ancak bu durum çekim süresini 4-5 dakika uzatır.

4.1.9. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Klinik Uygulamaları

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde görüntünün yoğunluğu moleküllerin difüzyon kabiliyetleriyle artmakta veya azalmaktadır (er-7). Bu hareket normal ve patolojik dokular arasında farklılık gösterir. Yüksek ADC değerleri, yani difüzyonun normal veya arttığı durumlar, sağlıklı dokularda ya da benign patolojilerde görülür. Bu lezyonlarda geniş ekstraselüler alanlar ve hücre yoğunluğunda azalma vardır. Bunun tam tersi olarak difüzyonun kısıtlanması yani düşük ADC değerleri, hiperselülariteyi, sitotoksik ödem veya yoğunlaşmış içeriği (hemoraji veya protein) gösterir.

Difüzyon kısıtlanmasını artıran dokular-durumlar arasında tümör, sitotoksik ödem, abse ve fibrozis yer almaktadır. Spinal kord, normal lenfatik doku, bağırsak mukozası ve normal endometrium dokusu gibi yüksek selülaritedeki dokular da difüzyon kısıtlaması gösterirler. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme solid ve kistik lezyon ayırımında yardımcı olabilmekle birlikte, her zaman bu konuda tek başına yeterli değildir.

Tümör selülaritesi ile ADC değerleri arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Malign tümörler rastgele organize olmuş, yoğun grup oluşturmuş, organizasyonu bozulmuş hücrelerden meydana gelmektedir. Bu organizasyon bozukluğu tümör dokusunda ekstraselüler mesafede daralmaya neden olur ve bununla bağlantılı su moleküllerinin hareketinde kısıtlanma meydana gelir. Bu da difüzyon ağırlıklı görüntülere difüzyon kısıtlaması şeklinde yansımaktadır. Malign hücrelerde çekirdek/ sitoplazma oranının geniş hücre çekirdekleri nedeniyle artış göstermesi, oluşan hücre sayısındaki artış, makromoleküllerin kanser hücrelerindeki artışı ve hücreler arası mesafenin azalması gibi nedenlerden dolayı suyun hareket alanı daralmakta ve difüzyonu kısıtlanmaktadır. Buna bağlı olarak ADC değerlerinde düşüş saptanmaktadır. Benign lezyonlar ise difüzyon ağırlıklı görüntülerde hipointens görünür, dolayısıyla ADC değerleri yüksektir (30,47,48). Bu özelliği nedeniyle DAG, malign-benign hastalık ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ancak malign hastalarda nekroz nedeniyle

difüzyonda yanıltıcı bir artış veya malign olmayan hemorajik bir lezyonda difüzyon kısıtlılığı nedeniyle DAG'de beklenmeyen yanıltıcı sonuçlar oluşabilmektedir.

Tümörlerin sellülariteleri değişken olup bu değişkenlik, histolojik kompozisyonu ve biyolojik agresifliği yansıtır. DAG'nin tümör karakterizasyonundaki rolü ilk olarak beyin tümörlerinde gösterilmiştir. Kanseri hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip görüntülerinde, yayılımın (evreleme) değerlendirilmesi açısından DAG gelecek vaad eden bir yöntemdir. Bunun yanında malign tümörlerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de yararlı olabilir (49). Fonksiyonel değerlendirme olanağı veren DAG özellikle akciğerin primer ve metastatik tümöral patolojileri ile lenf nodlarının değerlendirilmesine tanısal açıdan önemli role sahiptir.

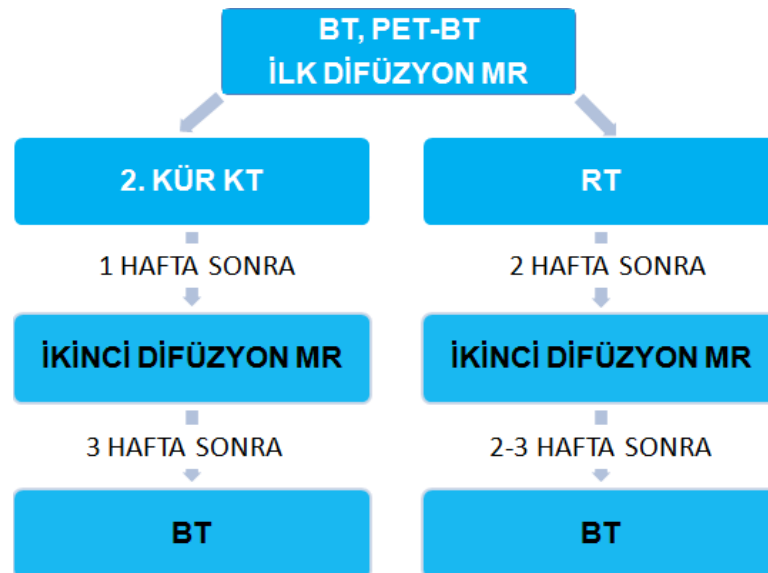
DAG metodu gebe ve çocuk hastalar gibi radyasyon dozunun minimum seviyede tutulmak istendiği ve sık aralıklarla izlem yapılması gereken hastalarda daha avantajlı hale geçmektedir. Benzer şekilde küratif tedavi yaklaşımını takiben uzun bir yaşam beklentisi olan hastalarda, radyasyona sekonder tümör gelişimi riskini azaltmak için de DAG tercih edilebilir. Kontrast madde alerjisi olan veya böbrek yetmezliği nedeniyle kontrast madde verilemeyen hastalarda en uygun görüntüleme yöntemi yine DAG'dir (50).

DAG'nin en önemli kullanım alanı hiperakut ve akut dönemde inmenin tespit edilmesidir. Son yıllarda tümörlerde benign-malign ayrımını yapmada giderek artan oranlarda kullanılmakta ve kranium dışında uygulanması da rutin kullanıma girmektedir. DAG en sık iskemik inme, multipl skleroz ve ADEM, intrakranyal enfeksiyonlar, temporal kemikte kolestatom tanısı, abse ve neoplazmlarda kullanılmaktadır (51). İskemik inmenin erken tespitinde, akut - kronik inme ayrımında, akut inme ile diğer inme taklitçilerinin ayırıcı tanısında, araknoid kist ile epidermoid kist ayırıcı tanısında, nekrotik tümör ile abse ayırıcı tanısında, Creutzfeldt-Jakob hastalığında kortikal lezyonların değerlendirilmesinde, difüz temporal glioma ile herpes

ensefalitinin ayırıcı tanısında, difüz aksonal injürinin yaygınlığının değerlendirilmesinde, gliomlar ve meningiomların derecelendirmesinde (ileri çalışmalara ihtiyaç vardır) ve aktif demiyelinizasyonun değerlendirilmesinde de DAG'den yararlanılmaktadır (52,53).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif çalışmamıza Şubat 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında, tanısı histopatolojik olarak doğrulanan evre III ve evre IV primer akciğer kanserli olgular dahil edildi. Hastalar difüzyon MRG'nin avantajları ile sakıncalı olduğu durumlar hakkında bilgilendirildi ve çekimi kabul eden hastaların yazılı onamları alındı. Tedavi öncesi rutin tanı ve evreleme protokolü gereğince BT ve PET-BT uygulandı. Bunlara ek olarak aksiyel T2 ağırlıklı MRG ve Diffüzyon MR sekanslarını içeren toraks MR tetkiki yapıldı. Kemoterapi uygulanan hastalara 2. kür kemoterapiden 1 hafta sonra, radyoterapiden 2 hafta sonra difüzyon MR yapıldı. Tedavi bitiminden 1 ay sonra postkemorasyoterapi kontrol toraks BT görüntüleme yapıldı.



Çalışmaya dahil edilen her hasta için; hastanın demografik verileri, lezyonun lokalizasyonu, boyutu, iç yapısı, T2a ve DAG'lerdeki sinyal özellikleri, ADCmin-ADCmean ölçüm değerleri, biyopsi işlemine ait verileri, histopatolojik değerlendirme sonuçları, tedavi öncesi elde olunan PET-

BT'deki aktivite bilgisi, uygulanan tedavi rejimleri ve SUVmaks değerleri kaydedildi.

Çalışma Grubu

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- * 18 yaşından büyük,
- * Histopatolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı alan,
- * Daha önce akciğer kanserine yönelik herhangi bir tedavi almayan hastalar
- * Evre III ve evre IV küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri

Çalışmadan ihraç edilme kriterleri:

- * MRG için kontrendikasyon oluşturan durumlar
- * Hastaya veya hastalığa bağlı kemoradyoterapinin kesintiye uğraması
- * Tümörün 1cm'den küçük olması
- * ADC haritasının çok artefaktlı olması
- * DAG' de lezyonun seçilememesi.

MR tekniği

Tüm hastaların toraks MR incelemeleri, radyoloji kliniğimizde bulunan bulunan 1.5 Tesla MRG cihazı (GE Signa HDxt) ile body coil kullanılarak gerçekleştirildi. Çekimlerde iv veya oral kontrast madde kullanılmadı.

MRG (T2a) Protokolü

Toraksa yönelik kardiyak tetiklemeli T2 aksiyel kesitler alındıktan sonra difüzyon ağırlıklı incelemeye geçildi.

Tablo 6. T2AG Görüntüleme Parametreleri

Parametreler	Veriler
Matriks	288X224
TR (ms)	TR (ms) 2000
TE (ms) 105.0	TE (ms) 105.0
Kesit kalınlığı 5mm	Kesit kalınlığı 5mm
FOV 42x37.8 cm	FOV 42x37.8 cm

Aksiyel planda, nefes tutulmaksızın multisection single-shot inversion recovery echo planar sekans (SSIR EPI) uygulandı. SSEP-SE T2'ye her 3 yönde (x,y,z), iki farklı b değerinde difüzyon duyarlı gradyentler uygulanarak elde olundu.

b değeri için 0 ve 1000 s/mm² değerleri kullanıldı. Ortalama tetkik süresi 5 dakika olup hastanın yatırılıp kaldırılması dahil edildiğinde yaklaşık 7 dakikayı bulmaktadır.

Tablo 7. DAG görüntüleme parametreleri

Parametreler	Veriler
Matriks	288X224
TR (ms)	TR (ms) 2000
TE (ms) 105.0	TE (ms) 105.0
Kesit kalınlığı 5mm	Kesit kalınlığı 5mm
FOV 42x37.8 cm	FOV 42x37.8 cm

Görüntülerin Analizi

Tedavi öncesi dönemde rutin olarak tanı ve evreleme amaçlı yapılan BT, PET-BT'ye ek olarak, çalışmamız kapsamında, Difüzyon MR ile T2 ağırlıklı görüntüler elde edildi. Görüntüler, deneyimi iki radyolog ve bir nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Görüntü kümeleri ADC ölçümleri yapmak için iş istasyonuna gönderildi.

Öncelikle T2 ağırlıklı görüntüler incelendi. T2 ağırlıklı görüntülerden anatomik bilgi elde edilmesinde ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntüleri değerlendirirken tümoral lezyonun lokalizasyonunun belirlenmesinde yararlanıldı. ADC ölçümleri yapılmadan önce $b=0$ sn/mm² ve $b=1000$ sn/mm² değerlerinden elde olunan difüzyon ağırlıklı görüntüler incelenerek ölçüm yapılacak lokalizasyonlar belirlendi. Her ölçüm için, $b=1000$ görüntülerde hiperintens izlenen görünümün ADC haritası üzerinde karşılık gelen lokalizasyonuna sirküler şekilli ROI (region of interest, ilgi alanı) yerleştirildi. Görüntüleme sonucu elde edilen ADC ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuş ADC haritaları üzerinden, lezyon konturları dikkate alınarak, kitlelerin solid kesimlerinden yapıldı. Lezyonda görsel olarak en belirgin difüzyon kısıtlanan kesimden ADCmin değerleri ölçüldü. ADCmean değerleri hesaplanırken ise kitle lezyonunun boyutu ayrıca heterojenitesi göz önüne alınarak 2-5 kez ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı. Kistik ve nekrotik komponentler ROI alanına dahil edilmedi. ROI' ler dairesel olup her bir lezyon için yüzey alanı 0.3-0.7 cm² idi.

Tedavi öncesi dönemde rutin olarak tanı ve evreleme amaçlı yapılan PET-BT görüntülerinden, her kitlenin SUVmax değeri hesaplandı. Kontrastlı veya kontrastsız olarak tedavi öncesi ve sonrası dönemde yapılan BT tetkiklerinde RECIST kriterlerine göre aksiyel kesitlerden tümörün en uzun çapı belirlendi. Buna ek olarak kısa çaplar ile uzun ve kısa çapların ortalaması alınarak elde edilen ortalama tümör çapları hesaplandı. Ayrıca aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde lezyonların uzun boyutları ölçüldü.

RECIST Kriterleri

Tam yanıt: Tüm hedef lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması

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

Progresif hastalık: Hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %20 ve 5 mm'lik artış olması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması

Stabil hastalık: Ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artış göstermeyen lezyonlar

İstatistiksel analiz

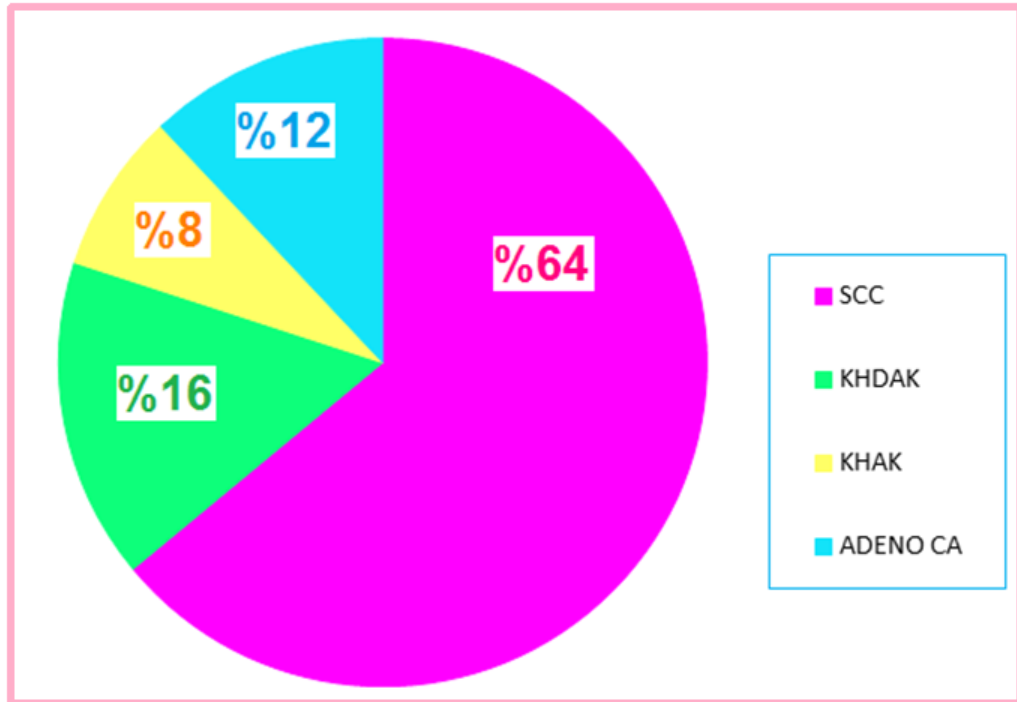
Tedavi almamış olgularda; tedavi öncesi dönemde lezyonlardan elde edilen SUVmax, ADCmin ve ADCmean değerleri arasında korelasyon olup olmadığı **pearson korelasyon katsayısı** kullanılarak araştırıldı (n=25).

Tedavi edilen olgularda; ADC değerleri ve tümör çapları (BT'de uzun-kısa-ortalama boyutlar, T2'de uzun çaplar) değişiminin yüzdesi hesaplandı. Tedavi sonrası dönemde PET-BT ile tedaviye yanıtın değerlendirildiği 4 hastada, tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki SUVmax, ADCmin, ADCmean değerleri ile tümörün uzun, kısa ve ortalama çapları arasındaki değişim, yüzde oranı olarak hesaplandı.

Tedavi öncesi dönemde tümör çapları, ADCmin ile ADCmean değerlerinin, tedavi sonrası dönemde göre değişimleri arasındaki korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlılık, **Wilcoxon signed ranks testi** kullanılarak araştırıldı (n=11). ADCmin ve ADCmean değerleriyle tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı **Spearman's rho testi** ile belirlendi (n=11). $P < 0.05$ değeri istatistiksel test için anlamlı olarak kabul edildi. Analizler bilgisayar ortamında yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik paket programı kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 25 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 55.6 yıl (46-62) olup 25 hastanın 1 tanesi (%4) bayan diğerleri erkekti (%96). Hastalarda patolojik tanı 17'sinde (%68) bronkoskopi, 8'inde (%32) transtorasik kesici iğne biyopsisi ile konuldu. Histopatolojik olarak; 16 olguya (%64) yassı epitel hücreli karsinom, 3 tanesine (%12) adenokarsinom, 2 tanesine de KHAK tanısı kondu (%8). KHDak tanısı konan 4 olguya (%16) alt tiplendirme yapılmamıştır. Büyük hücreli akciğer kanseri tanısı olan hastamız ise bulunmamaktadır (Grafik 1).



Grafik 1. Olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımı.

Tümoral lezyonlar 11 hastada (%44) sağ akciğerde, 14 hastada (%56) solda yerleşim göstermekteydi. Bunlardan 7 tanesi (%28) santral, 9 tanesi

(%36) periferik olup 9 tanesi (%36) hem santral hem de periferik bölgeyi içine almaktaydı. Evrelemede 10 hasta (%40) evre-III olarak, 15 hasta (%60) evre-IV olarak sınıflandırıldı. 9 hastaya (%92) cisplatin + gemesitabin, 1 hastaya (%4) gemesitabin + karboplatin tedavisi ve 1 hastaya (%4) RT tedavisi verildi. Görüntüleme modalitelerinde akciğerlerdeki hedef lezyonların RECIST 1.1 kriterlerine göre minimum ve maksimum çapları 94-16 mm idi. Tablo8 de çalışmaya katılan hasta grubunun histopatolojik tiplendirmeye göre verilerinin dağılımı yer almaktadır.

Tablo 8. Hasta grubunun histopatolojik tiplendirmeye göre verilerinin dağılımı (n=25)

n=25	Skumöz Cell Ca	Adeno Ca	KHDAK	KHAK
Yaş aralığı	44-86	65-69	58-80	56-70
Cinsiyet				
Erkek	16	2	4	2
Kadın	-	1	-	-
Evre				
Evre 3	7	0	3	0
Evre 4	9	3	1	2
Yerleşim				
Sağ AC	7	1	1	2
Sol AC	9	2	3	-
AC İçi Yerleşim				
santral	4	1	1	1
periferik	5	1	2	1

santral+periferik	7	1	1	-
Tedavi öncesi uzun çap (mm)	16-90	20-94	46-56	60-91
SUVmax aralığı	3.9-21.3	7.2-15.5	10.4-19	11.8-17.1
ADCmin aralığı (tedavi öncesi) 10-3 mm²/s	0,490-1,480	0,583-0,844	0.500-0.835	0,750-0,774
ADCmean aralığı (tedavi öncesi)	0,590-1,560	0,988-1,109	1.004-1.100	0,940-1,209

Hastaların toraks BT, toraks difüzyon MR ve PET-BT tetkikleri incelendi. İş istasyonumuzda KRT öncesi ve KRT'den 1 hafta sonra elde edilmiş difüzyon MR görüntüleri üzerinden ADC değerleri; KRT öncesi ve KRT'den 3-4 hafta sonra elde edilmiş toraks BT görüntülerinden de kitle boyutları değerlendirildi.

ADC değerleri ölçülürken kistik alanlardan kaçınmak için T2 ağırlıklı görüntüler ve difüzyon MR'da b0 görüntülerinden yararlanıldı. Kemoradyoterapi öncesi en yüksek ADC değerleri; ADCmin 1.480 x10⁻³sn/mm², ADCmean 1.560x10⁻³sn/mm², en düşük ADC değerleri; ADCmin 0.490 x10⁻³sn/mm², ADCmean 0.590x10⁻³sn/mm² olarak ölçüldü.

25 hastanın 14' ü, çeşitli nedenlerden dolayı tedavi sonrası dönemde değerlendirmelere dahil edilmedi. Bunlardan;

- 2 hastanın evresi değişmişti.
- Dış merkezde RT tedavisi alan 2 hasta çalışmaya devam etmek istemedi.
- 2 hasta takiplerine düzenli devam etmedi.
- 1 hastaya kalp pili takıldı.

- 3 hastaya RT kararı verilmiş olup hastanemizde o dönem RT hizmeti verilemediği için başka merkezlerde tedavilerini olmak üzere yönlendirildiler ve sonrasında bu hastalara ulaşılamadı.
- 5 hastamız proje süresi içerisinde çalışma için uygun olan tedavi aralığını henüz tamamlamadığından tetkikleri tamamlanamadı.

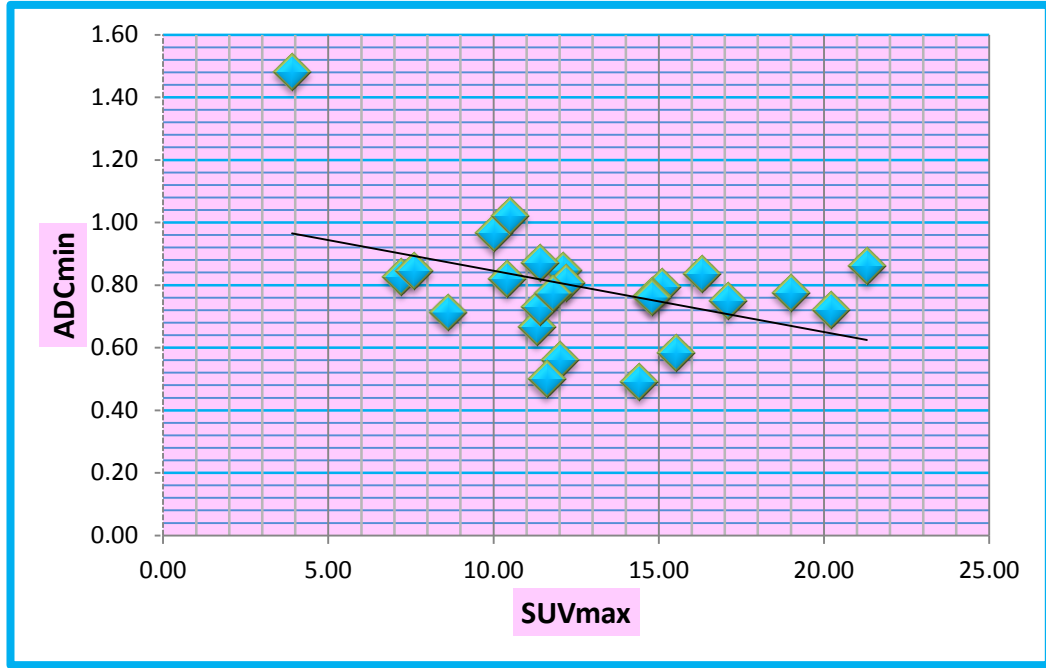
Tedavi öncesi dönemde 25 olguda SUVmax ile ADCmin ve ADCmean değerlerinin korelasyonu **pearson korelasyon katsayısı (r)** kullanılarak değerlendirildi. SUVmax-ADCmin değerleri arasında korelasyon katsayısı $r=-0.36$, SUVmax-ADCmeandeğerleri arasında ise $r=-0.283$ 'tür. Bu sonuçlara göre SUVmax ve ADCmin-ADCmean arasında negatif ancak zayıf korelasyon saptanmıştır. Tablo 9'da SUVmax ile ADCmin ve ADCmean değerlerinin arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo 9. Tedavi öncesi dönemde SUVmax ile ADCmin ve ADCmean değerlerinin korelasyonu

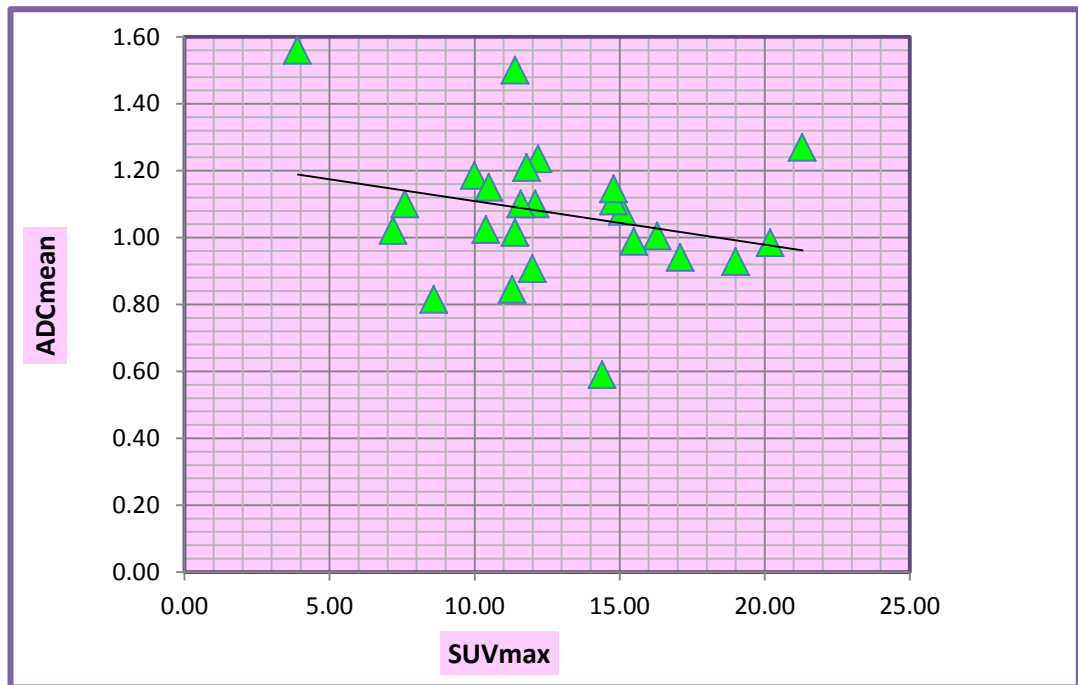
Parametreler	r	p	n
SUVmax-ADCmin	-0.360	0.077	25
SUVmax-ADCmean	-0.283	0.170	25

r: pearson korelasyon katsayısı

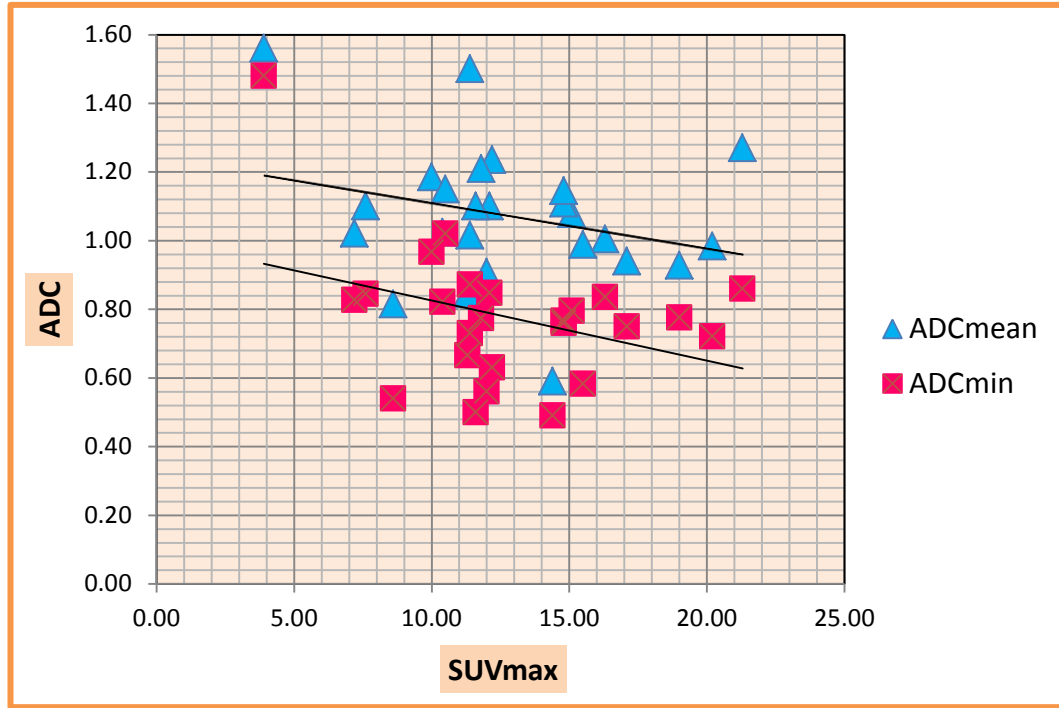
ADCmean ve SUV max arasında $P=0.077$; ADCmin ve SUV max arasında $r=0.170$ olup her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır ($P > 0.05$). ADCmin değeri; ADCmean' e göre SUVmax ile zayıf oranda ancak daha anlamlı korelasyon göstermektedir. ADCmin ile ADCmean değerleri arasındaki korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($r= 0.74$, $p =0.000$).



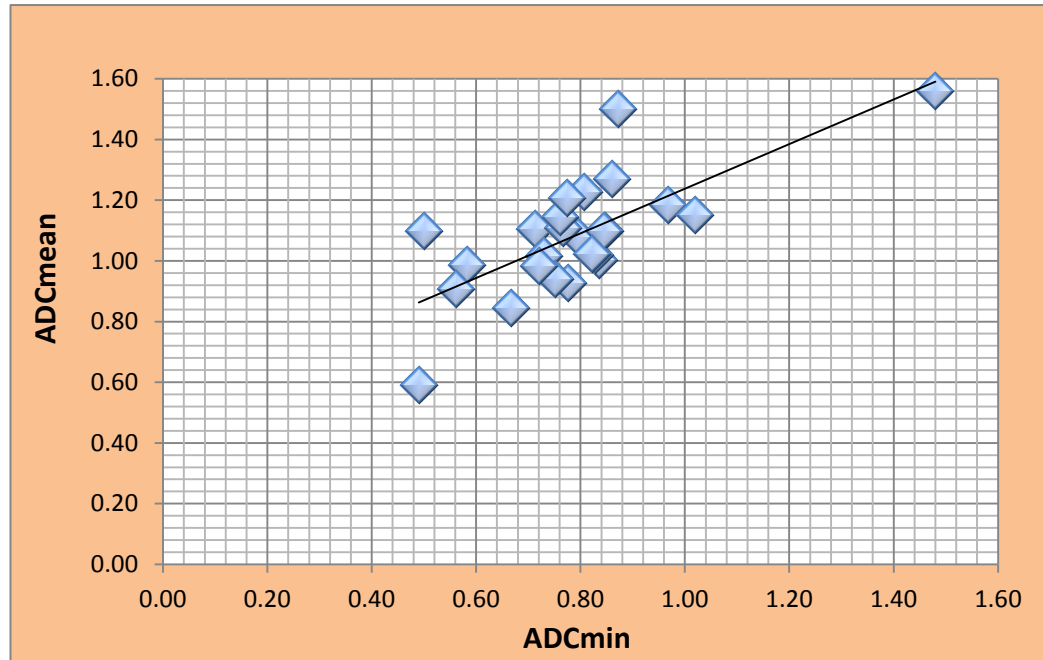
Grafik 2. ADCmin ve SUVmax değerleri arasındaki ters orantılı korelasyonu gösteren noktasal dağılım grafiği, ($r = -0.36$; $p > 0.05$), ($n=25$).



Grafik 3. ADCmean ve SUVmax değerleri arasındaki ters korelasyonu gösteren noktasal dağılım grafiği ($n=25$), ($r = -0.283$; $p > 0.05$).



Grafik 4. ADCmin ve ADCmean değerleriyle SUVmax değerleri arasındaki ters orantılı korelasyonu gösteren noktasal dağılım grafiği ($n=25$, $p > 0.05$).



Grafik 5. ADCmin ve ADCmean değerleri arasındaki korelasyonunun noktasal dağılım grafiği ($n=25$). ADCmean ve ADCmin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($r = 0.740$; $p < 0.05$).

Tedaviden 1 hafta sonra çekilen Difüzyon MR ile 1 ay sonra elde edilen BT tetkikleri incelendi. MR görüntülerinde, ADC haritalarından lezyonların ADCmean ve ADCmin değerleri, T2ağırlıklı görüntülerden uzun çaplar not edildi. Aksiyel BT kesitlerinde lezyonun uzun ve kısa çapları ölçüldü ve bunların ortalamaları alındı. Tüm bu değerler, tedavi öncesi dönemde bulunan verilerle karşılaştırıldı (n=11).

Tedaviden sonraki en yüksek ADC değerleri; ADCmin $1.140 \times 10^{-3} \text{sn/mm}^2$, ADCmean $1.550 \times 10^{-3} \text{sn/mm}^2$, en düşük ADC değerleri; ADCmin $0.478 \times 10^{-3} \text{sn/mm}^2$, ADCmean $0.790 \times 10^{-3} \text{sn/mm}^2$ olarak ölçüldü. Lezyonların uzun çapları 18-106 mm, kısa çapları 12-73 mm, ortalama boyut değerleri 15-75.5 arasında değişmekteydi. Tablo 10'da lezyonların tedavi sonrası dönemde elde edilen uzun çapları, ADCmin ve ADCmean değerlerinin histopatolojik tiplere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 10. Tedavi sonrası dönemde tümörün uzun boyutu, ADCmin ve ADCmean değerlerinin histopatolojik tiplere göre dağılımı

n=11	Skumöz Cell Ca (n=9)	Adeno Ca (n=1)	KHDAK (n=2)	KHAK (n=0)
Tedavi sonrası uzun çap (mm)	18-82	106	40-58	-
ADCmin aralığı (tedavi sonrası) 10-3 mm ² /s	0.740-1.127	0.478	1.127-1.140	-
ADCmean aralığı (tedavi sonrası) 10-3 mm ² /s	1.158-1.480	0.790	1.253-1.550	-

4 hastaya tedavi sonrası terapötik değerlendirme için PET-BT çekildi. Bunlardan 3 tanesi SCC, 1 tanesi alt tipi belirlenmemiş KHDAK idi. Bu hastalarda lezyonların ADC değerleri ve boyutlarına ek olarak SUVmax değerleri not edildi, tedavi öncesi ile sonrası yüzde değişim değerleri

hesaplandı. Tablo 11’de, histopatolojik tiplendirmeye göre ADC, SUVmax ve BT’deki tümör boyutlarının değişimi, Tablo12’ de ise ADC, boyut ve SUV değerlerinin tedavi öncesi ile sonrası dönemdeki değişim yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 11. Tedavi öncesi ve sonrası SUVmax, ADC değerleri ile tümör çaplarının histopatolojik tiplere göre değişimi

Tip	SUVmax (önce)	ADCmin (önce) X10-3	ADCmean (önce) X10-3	Boyutmax (önce) mm	SUVmax (sonra)	ADCmin (sonra) X10-3	ADCmean (sonra) X10-3	Boyutmax (sonra) mm
KHDAK	15.1	0.795	1.078	46	7.9	1.140	1.253	40
SCC	11.4	0.730	1.015	90	6	0.846	1.223	78
SCC	8.6	0.540	0.815	58	4.2	1.081	1.248	50
SCC	21.3	0.860	1.270	80	7.8	0.841	1.208	83

Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası SUVmax, ADC değerleri ile tümör çaplarının histopatolojik tiplere göre değişim yüzde değerleri

Tedaviden Önce-sonra değişim (%)	SUVmax	ADCmin X10-3	ADCmean x10-3	Uzun Boyut mm	Ortalama Boyut mm	Kısa Boyut mm	T2 Uzun Boyut mm
KHDAK	-47.68	43.40	16.23	-13.04	-20.45	-28.57	-14.81
SCC	-47.37	15.89	20.49	-13.33	-30.12	-50.00	-2.56
SCC	-51.16	28.09	24.89	-22.41	-27.93	-35.85	-40.28
SCC	-63.38	-2.21	-4.88	3.75	5.33	7.14	61.84

Tablo 12 deki verilere göre PET-BT ile takibi yapılan 3 hastada SUV değerlerinde %48-63 arasında azalma izlenirken; ADCmean'de %16-25, ADCmin'de %16-43 artış, tümörün uzun boyutunda ise %13-22 arasında azalma saptandı.

SCC tanılı 1 olguda, SUVmax değeri 21.3' ten 7.8'e gerilemiş olup (-%63), ADCmin'de %2, ADCmean'de %5 azalma, uzun çapta %4 artış görüldü. Bu olguda lezyon sınırları BT ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde eşlik eden atelektazi alanından ayırt edilemediğinden tümörün gerçek boyutu net belirlenememiştir. Difüzyon görüntülemeye ise PET-BT görüntüleriyle uyumlu parlaklaşma saptandı.

PET-BT'de periferinde atelektazik değişikliklerin eşlik ettiği hiler yerleşimli kitle olarak gözlenen lezyonda SUVmax değeri tedavi sonrası dönemde 21.3'ten 7.8'e gerilemiş olup (-%63) belirgin regresyon olarak yorumlandı. Periferindeki atelektazi alanında ise tedavi öncesi SUVmax 3.7 iken, tedavi sonrası dönemde %178 artışla sonrası 10.3 düzeyine ulaşmıştır. Bu alanlarda difüzyon görüntülerinde tedavi öncesine göre parlaklık artışı ve ADC değerlerinde ise düşme izlenmiş olup en küçük ADC değerleri de bu bölgelerden elde edildi. Laboratuvar verilerinde ise enfeksiyonla uyumlu veriler elde edilmiş, lökositoz ve nötrofili olduğu gözlenmiştir (WBC:14.4/ μ). Santral kesimdeki lezyonda, tümör hücreliliğinin azaldığının dolayısıyla terapötik yanıtın göstergesi olarak ADCmin ve ADCmean değerlerinde artış saptandı.

Tedavi öncesi ve sonrası dönemde ADC değerleri ile tümör çaplarının değişimi arasındaki ilişki, **Wilcoxon signed ranks testi** kullanılarak araştırıldı (Tablo 13). ADCmin ve ADCmean değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), lezyon boyutlarının değişimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Tedavi öncesi ve sonrası dönemde ADC değerleri ile tümör çaplarının değişimi

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	n
ADCmin (10–3 mm ² /s)	0.75 ±0.13	0.95 ±0.2	0.026	11
ADCmean (10–3 mm ² /s)	1.04 ±0.15	1.25 ±0.2	0,026	11
En uzun çap (cm)	6.7 ±2.2	6.3 ±2.8	0,248	11
Ortalama çap (cm)	5.5 ±2.2	4.8 ±2.3	0,130	11
En kısa çap (cm)	4.7 ±1.8	3.8 ±2	0,083	11
Wilcoxon signed ranks testi				

Tedavi sonrası dönemde ADCmin, ADCmean değerleri ile tümör boyutlarının değişiminin ilişkisi **Spearman's rho testi** ile değerlendirildi. Önemlilik sırasına göre;

Tedavi sonrası ADCmin-tümörün uzun çapı ($p=-0.870$), ADCmin-T2AG' de tümörün uzun çapı ($p=-0.806$) ve ADCmin-ortalama tümör çapı arasında ($p=-0.774$) ile çok iyi derecede korelasyon, dolayısıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilirken ($p<0.05$);

ADCmean-tümör T2 uzun çapı ($p=-0.473$) , ADCmean-tümör uzun çapı ($p=-0.460$), ADCmin-kısa çap ($p=-0.450$) ve ADCmean-ortalama çap ($p=-0.409$) arasında zayıf ilişki ve istatistiksel olarak anlamsız korelasyon saptandı ($p>0.05$).

ADCmean-tümör kısa çapı arasında ise korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho=-0.210, $p=0.536$).

Tablo 14. Tedavi sonrası dönemde ADCmin ve ADCmean değerleri ile tümör boyutları değişiminin korelasyonu (ρ =Spearman's rho katsayısı)

Parametreler	P	p	n
ADCmin-Uzun çap	-0.870	0.000	11
ADCmin-Ortalama çap	-0.774	0.005	11
ADCmin-Kısa çap	-0.450	0.165	11
ADCmin-T2 uzun çap	-0.806	0.003	11
ADCmean-Uzun çap	-0.460	0.154	11
ADCmean-Ortalama çap	-0.409	0.212	11
ADCmean-Kısa çap	-0.210	0.536	11
ADCmean-T2 uzun çap	-0.473	0.142	11
Spearman's rho testi			

Tedavi alan 11 hasta arasında 8 olguda tedavi sonrası boyutsal regresyon, buna karşın ADCmin ve ADCmean değerlerinde artış; 3 olguda ise boyutsal progresyon, ADCmin ve ADCmean değerlerinde azalma izlendi. Sonuç olarak tedavi sonrası ADCmin ve ADCmean değerleri ile lezyon boyutlarının değişimleri arasında ters orantılı korelasyon saptandı.

RECIST1.1'e göre değerlendirildiğinde;

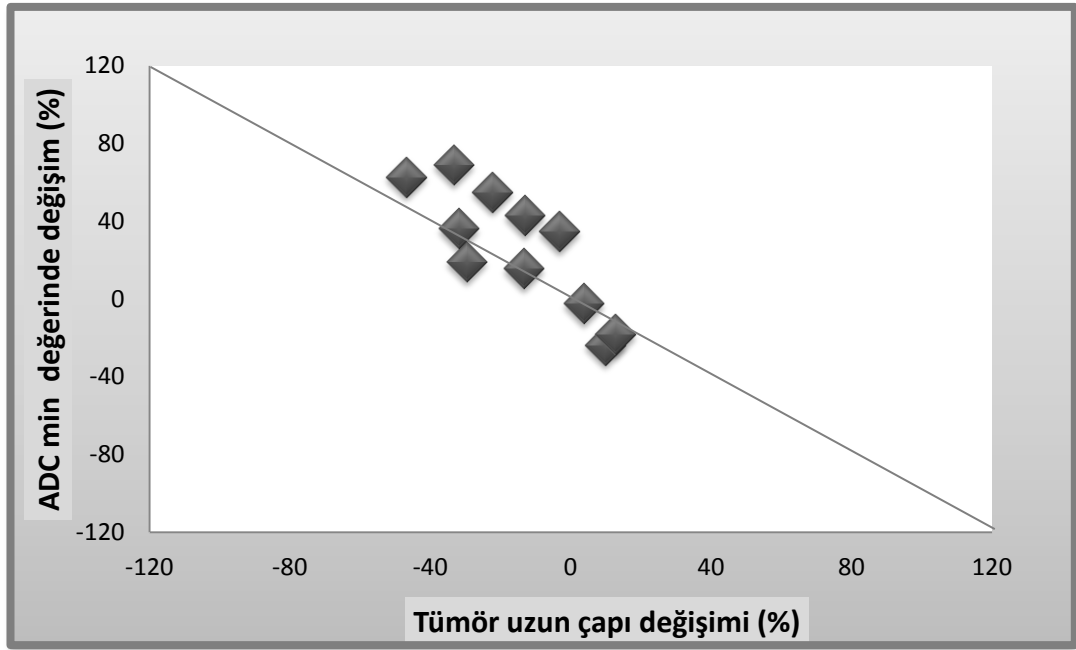
Boyutlarda %47, %32, %33, %30 azalma ile 4 hastada kısmi yanıt,

%10, %13 azalma ile 2 hastada progresif hastalık öngörüldü.

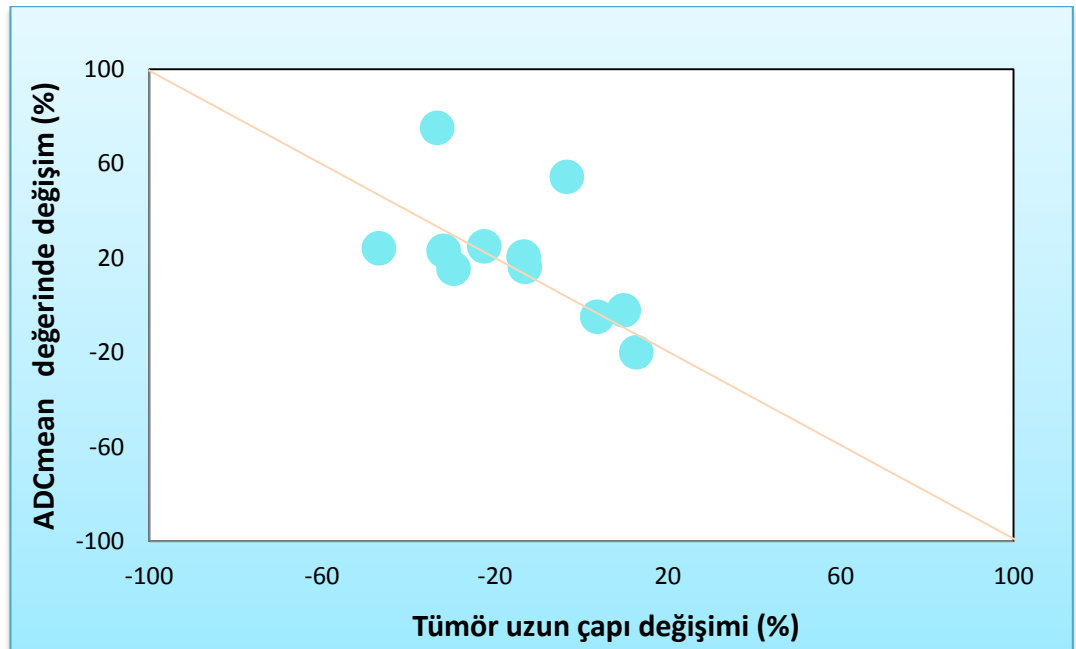
Tablo 15'te kısa, uzun ve ortalama çaplara göre yüzde değişim değerleri izlenmektedir.

Tablo 15. Lezyon çaplarına göre yüzde değişim değerleri

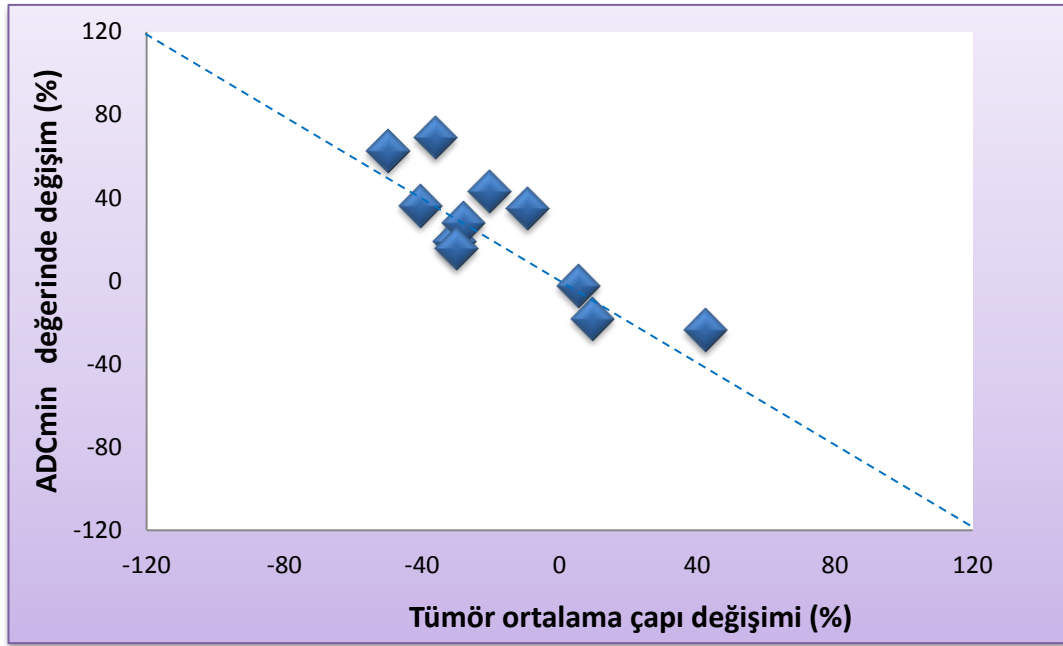
n=11	Uzun boyut % değişim	Kısa boyut % değişim	Ortalama boyut % değişim	Tedaviye yanıt RECIST 1.1
1	-33	-40	-36	Kısmi yanıt
2	-30	-33	-31	Kısmi yanıt
3	-3	-20	-10	Stabil hastalık
4	-22	-36	-28	Stabil hastalık
5	4	7	5	Stabil hastalık
6	10	108	42	Progresyon
7	-13	-29	-20	Stabil hastalık
8	-32	-50	-40	Kısmi yanıt
9	13	0	10	Progresyon
10	-47	-53	-50	Kısmi yanıt
11	-13	-50	-30	Stabil hastalık



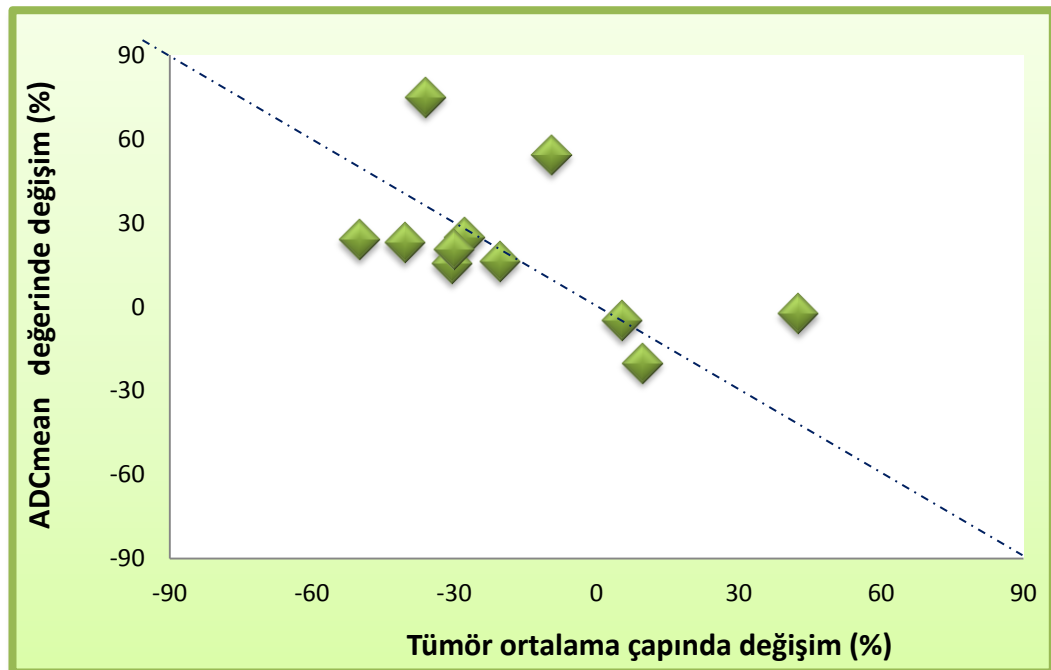
Grafik 6: ADCmin değerleri ile tümör uzun çapı yüzde değişim oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



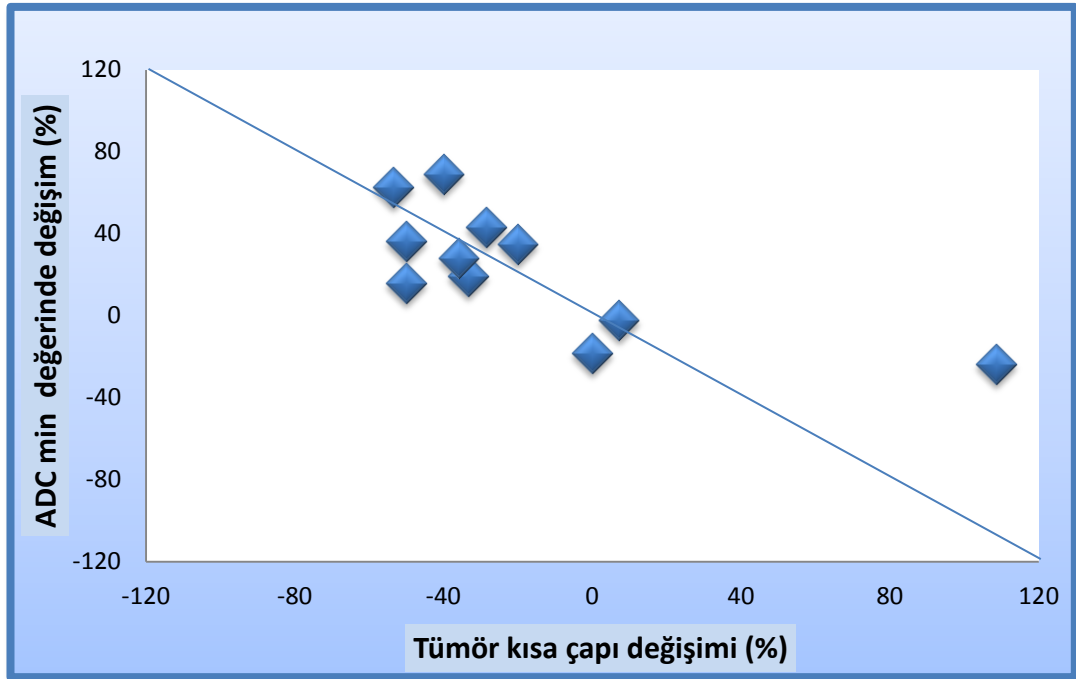
Grafik 7: ADCmean değerleri ile tümör uzun çapı yüzde değişim oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



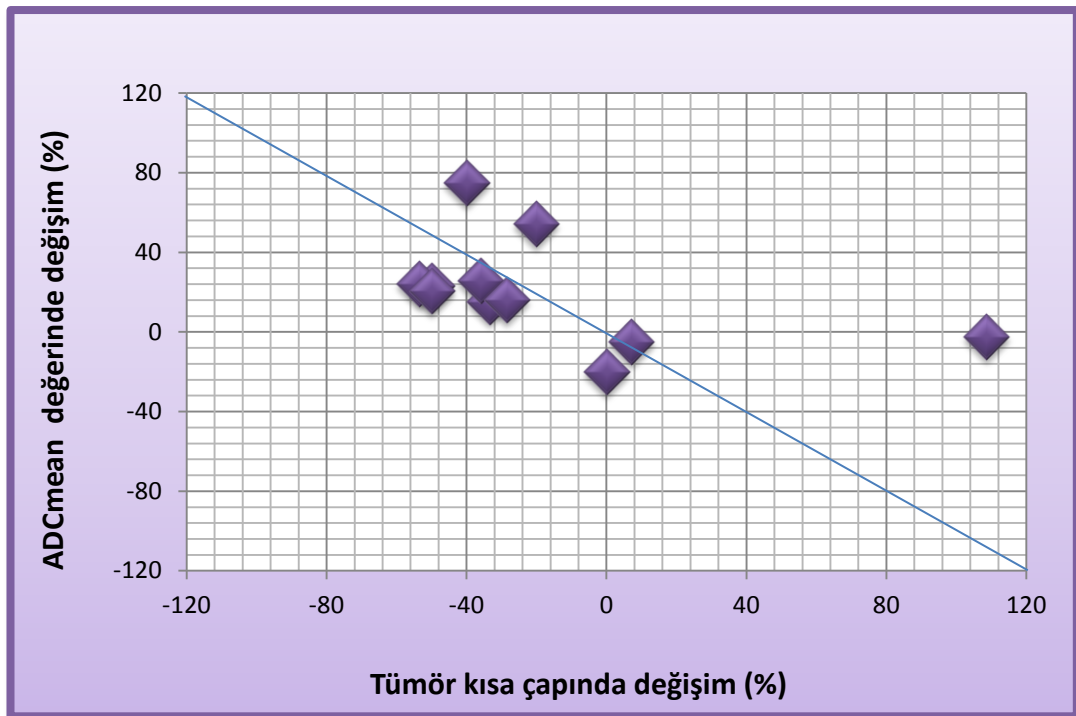
Grafik 8: ADCmin değerleri ile tümör ortalama çapının yüzde değişim oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



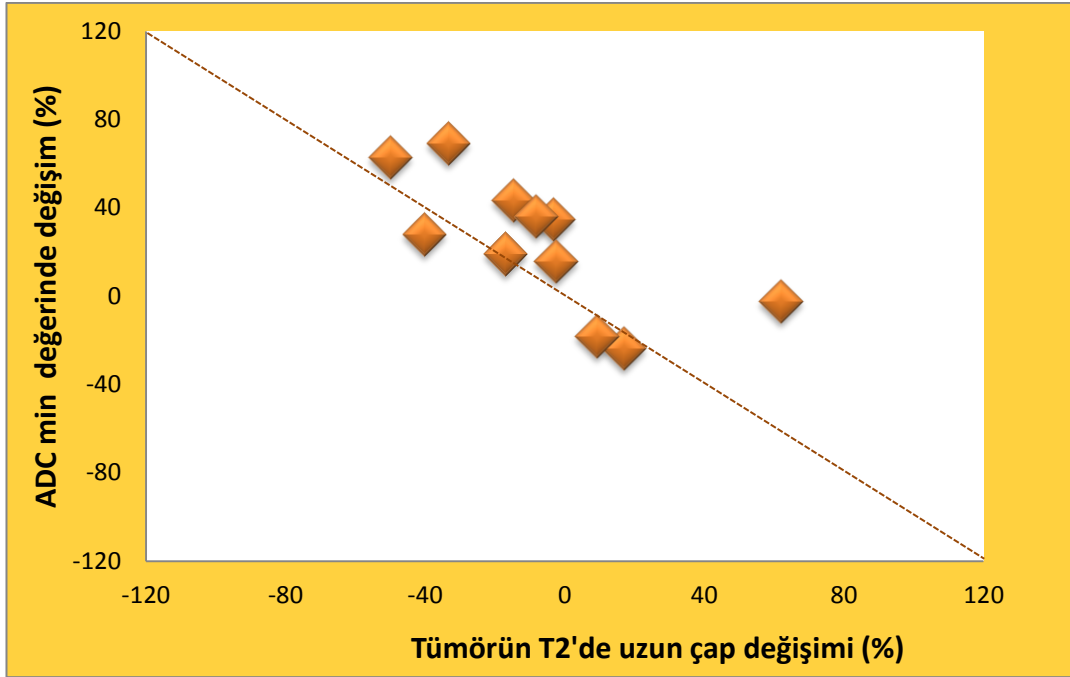
Grafik 9: ADCmean değerleri ile tümör ortalama çapının yüzde değişim oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



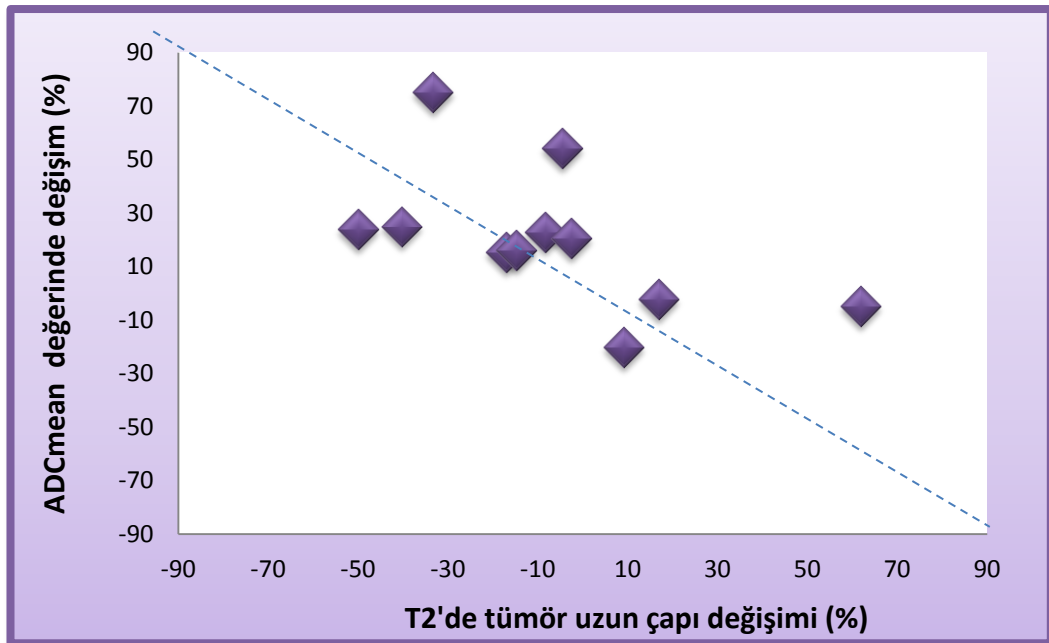
Grafik 10: ADCmin değerleri ile tümör kısa çapı değişimi oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



Grafik 11: ADCmean değerleri ile tümör kısa çapı değişim oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



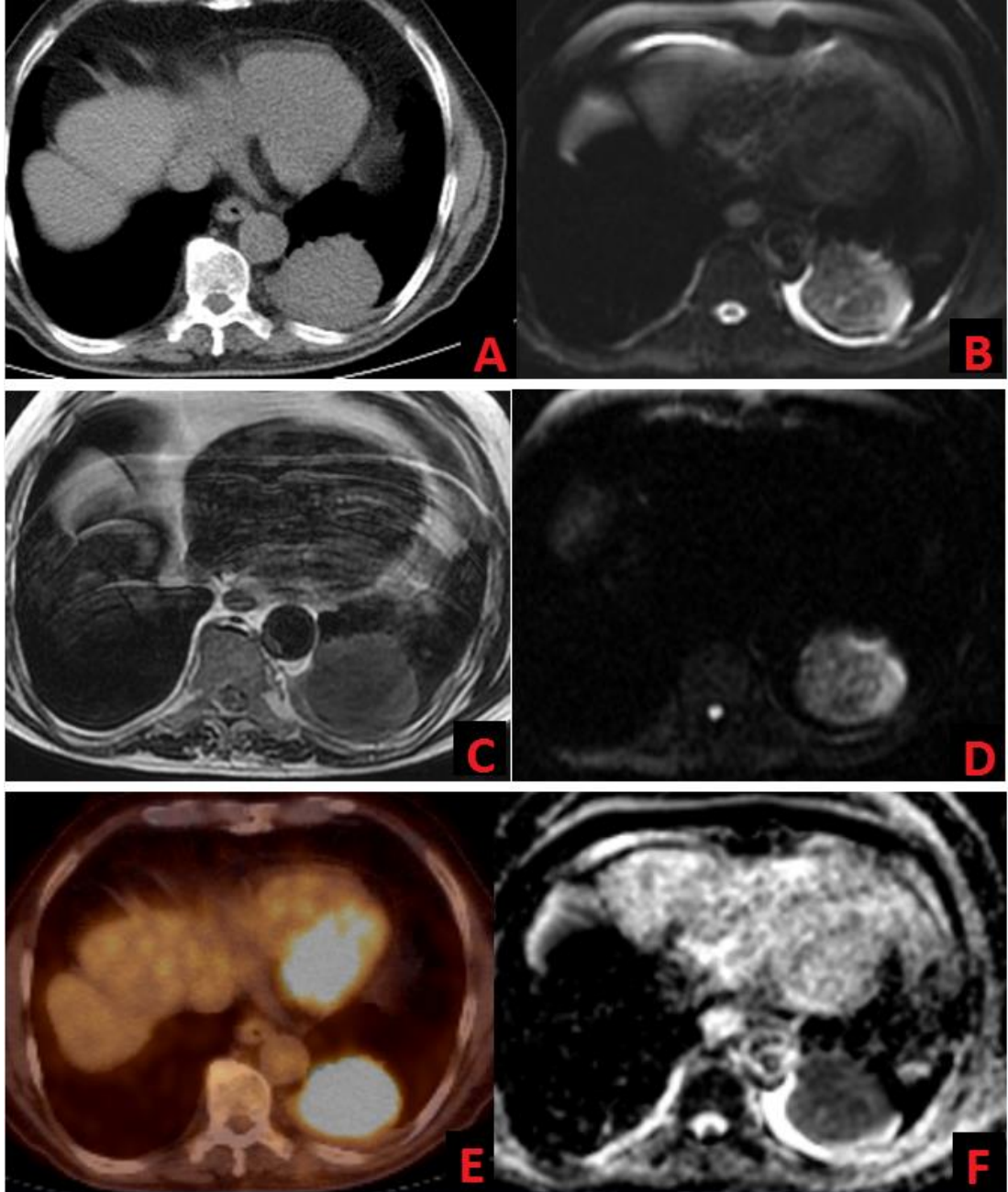
Grafik 12: ADCmin değerleri ile tümör uzun çapında azalma oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği



Grafik 13: ADCmean değerleri ile T2AG'de tümör uzun çapı değişimi oranları arasındaki ilişkinin noktasal dağılım grafiği

OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1: 84 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 1: 84 yaşında SCC tanılı erkek hasta

Sol akciğerde alt lob posterobazal segmentte periferik yerleşim gösteren kitle lezyonu izlenmektedir.

A) Kontrastsız BT tetkiki

B) 'b0' ağırlıklı Difüzyon MR

C) T2AG

D) 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR

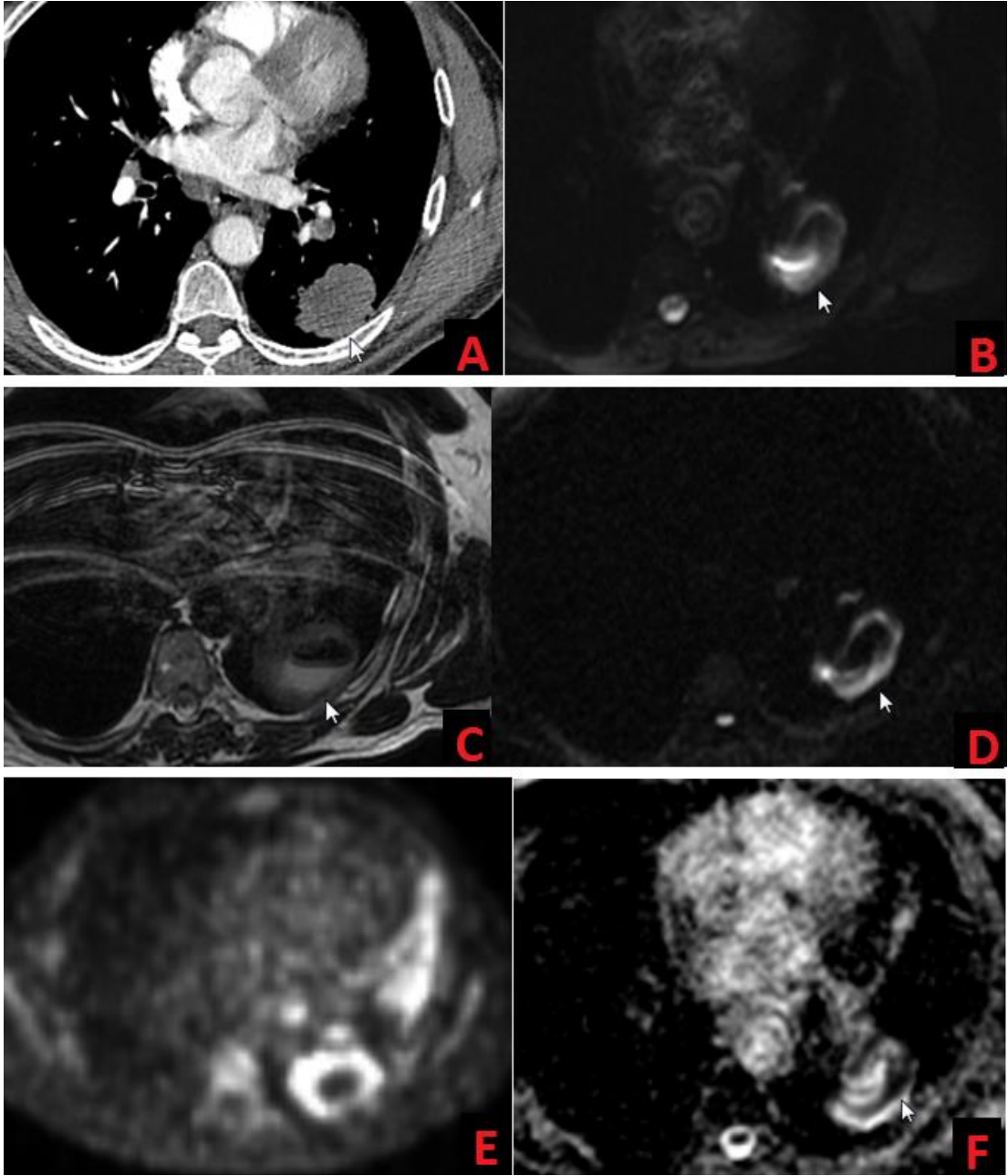
E) PET-BT

F) ADC haritası

Sol akciğerde alt lob posterobazal segmentte, periferik yerleşim gösteren kitle lezyonu izlenmektedir. Oldukça homojen bir görünüme sahip olan lezyonda $SUV_{max}= 12$ bulunmuştur. DAG'de oldukça homojen parlaklaşma izlenmekte olup ADC'de belirgin kısıtlanma görülmektedir ($ADC_{min}=0.560 \times 10^{-3}$, $ADC_{mean}= 0.907 \times 10^{-3}$).

Görüntülerde ayrıca kitle lezyonunun komşuluğunda ılımlı plevral efüzyon mevcut olup b 1000 ağırlıklı difüzyon MR görüntülerinde izlenememektedir. PET-BT, BT ve T2 ağırlıklı MR görüntülerine dikkatli bakıldığında farkedilen plevral sıvı, b0 değerli difüzyon MR görüntülerinde ve ADC haritasında T2 parlama etkisine bağlı olarak rahatlıkla seçilebilmektedir.

OLGU 2: 59 yaşında KHDAK tanılı erkek hasta



OLGU 2: 59 yaşında KHDAK tanılı erkek hasta

- A) Kontrastlı BT tetkiki
- B) 'b0' ağırlıklı Difüzyon MR
- C) T2AG
- D) 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) PET-BT
- F) ADC haritası

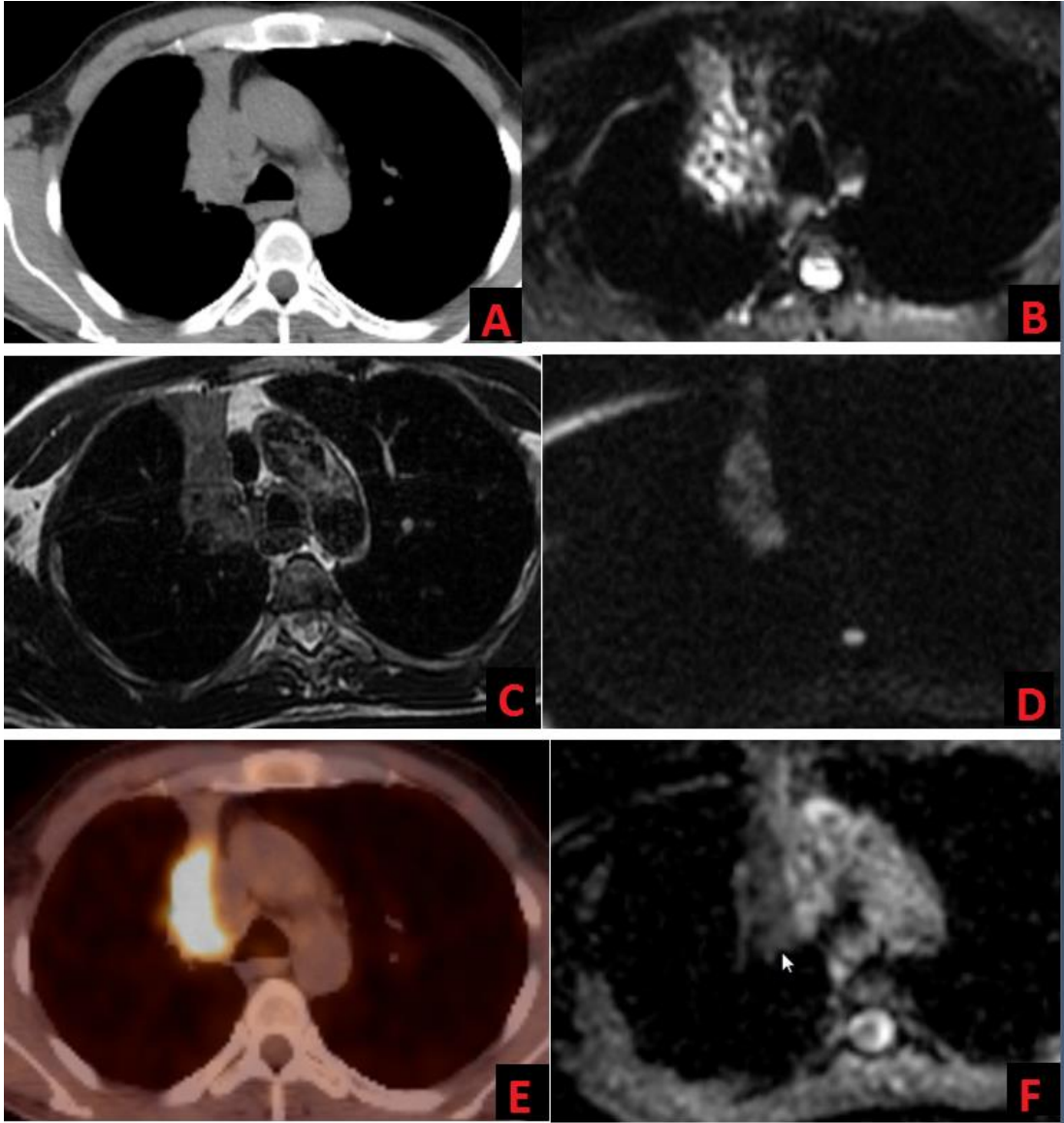
Sol akciğerde alt lob superior segmentte, periferik olarak yerleşim gösteren ortası nekrotik kitle lezyonu izlenmektedir.

BT görüntülerinde lezyonun solid ile nekrotik kesimi arasındaki kontrast farkı belirgin değilken, MR ve PET-BT tetkiklerinde rahatlıkla seçilebilmektedir.

T2AG' de nekrotik kesimde hava-sıvı seviyelenmesi izlenmektedir. Difüzyon MR görüntülerinde solid kesimde halkasal parlaklaşma izlenirken, ADC görüntülerinde bu alanlarda kısıtlılık dikkati çekmektedir. PET-BT görüntülerinde, difüzyon görüntülemeye kısıtlılık oluşturan kesimlerle paralel olarak parlaklaşma mevcuttur.

Bu olguda, SUVmax=11.6, ADC min=0.500x10⁻³, ADCmean=1.100x10⁻³ olarak saptandı.

OLGU 3: 44 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 3: 44 yaşında SCC tanılı erkek hasta

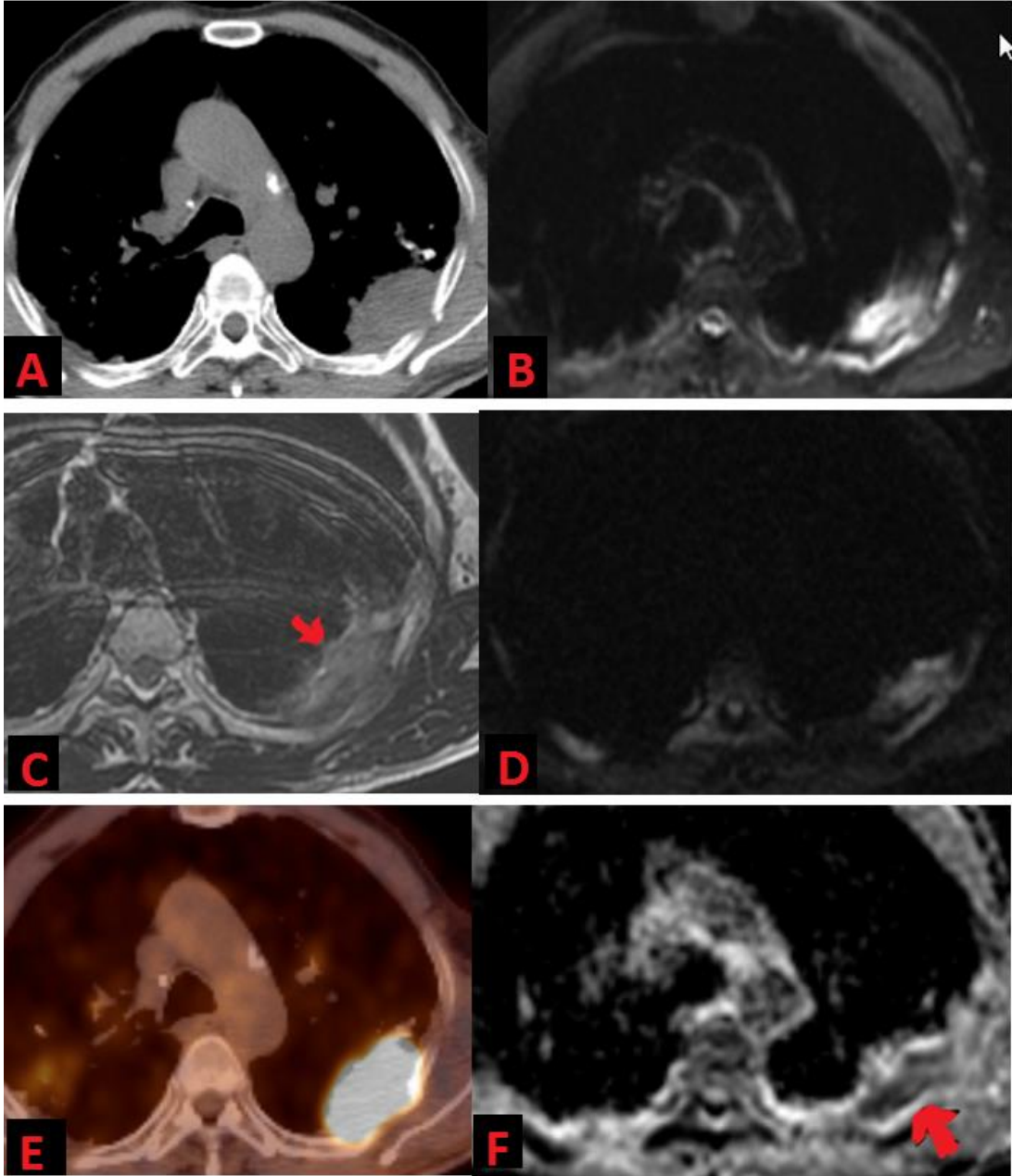
- A) Kontrastsız BT tetkiki
- B) 'b0' ağırlıklı Difüzyon MR
- C) T2AG
- D) 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) PET-BT
- F) ADC haritası

Sağ akciğerde hiler bölgede, periferinde atelektazini eşlik ettiği kitle lezyonu görülmektedir.

BT'de lezyonun sınırları atelektaziden ayırt edilemezken, PET-BT'de tümör dokusu komşu dokulardan netlikle ayırt edilmektedir.

MR görüntülerinde iki doku arasında kontrast farkı dikkati çekmekte olup difüzyon görüntülerinde tümör dokusunda parlaklaşma, ADC'de de kısıtlanma bulunmaktadır. (SUVmax=11.4, ADC min=0.872x10⁻³, ADCmean= 1.500x10⁻³).

OLGU 4: 63 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 4: 63 yaşında SCC tanılı erkek hasta

- A) Kontrastlı BT tetkiki
- B) 'b0' ağırlıklı Difüzyon MR
- C) T2AG
- D) 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) PET-BT
- F) ADC haritası

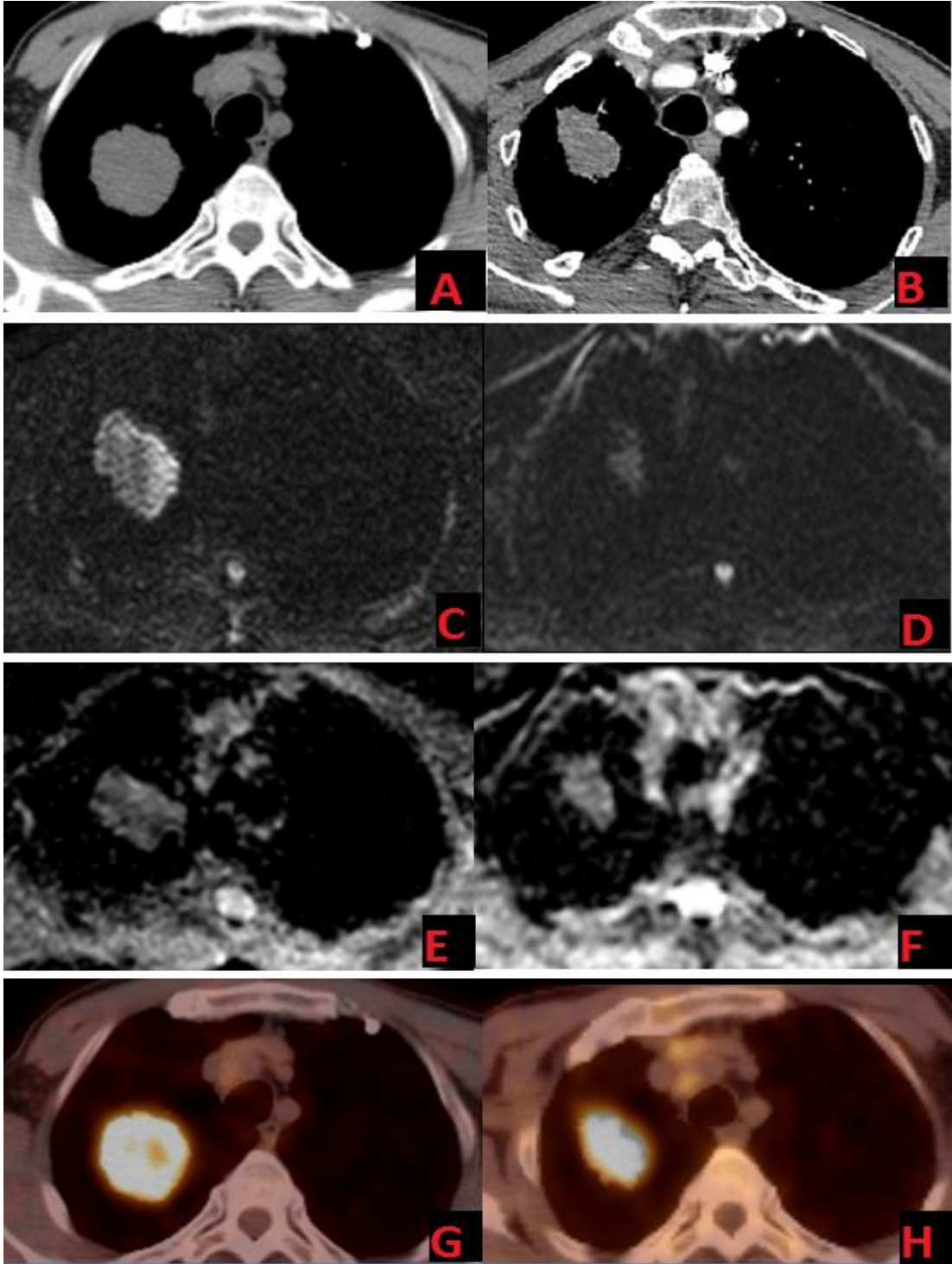
Sol akciğerde üst lob posterior segmentte, periferik olarak yerleşim gösteren kitle lezyonu izlenmektedir.

Görüntülerde kitlenin göğüs duvarına invazyonu ve kemik destrüksiyonu dikkati çekmektedir.

T2AG' de lezyonun komşu yumuşak doku kompartmanları ile ilişkisi, yüksek kontrast rezolüsyonuna bağlı olarak net bir şekilde görülmektedir.

SUVmax=14.4, ADC min=0.490x10⁻³, ADCmean= 0.590x10⁻³ olarak hesaplanmıştır.

OLGU 5: 58 yaşında KHDAAK tanılı erkek hasta



OLGU 5: 58 yaşında KHDAK tanılı erkek hasta

- A) Tedavi öncesi kontrastsız BT,
- B) Tedavi sonrası kontrastlı BT tetkiki,
- C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR,
- D) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) Tedavi öncesi ADC,
- F) Tedavi sonrası ADC haritası,
- G) Tedavi öncesi PET-BT,
- H) Tedavi sonrası PET-BT

Soldaki A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme işaret etmektedir.

Sağ akciğerde üst lobda, periferik yerleşimli kitle lezyonunda tedavi öncesi ile sonrası dönemdeki görüntülerin kıyaslanmasında , kalitatif olarak boyut azalması, difüzyonda parkalaşmada azalma, ADC'de intensite artışı görülüyor. Kantitatif değerlendirmede tedavi sonrası dönemde izlenmektedir. Görüntülerde kitlenin göğüs duvarına invazyonu ve kemik destrüksiyonu dikkati çekmektedir. T2AG'de lezyonun komşu yumuşak doku kompartmanları ile ilişkisi, yüksek kontrast rezolüsyonuna bağlı olarak net bir şekilde görülmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası dönemde değerlerin değişimi şöyledir;

$$\text{SUV}_{\text{max}}=15.1 > 7.9$$

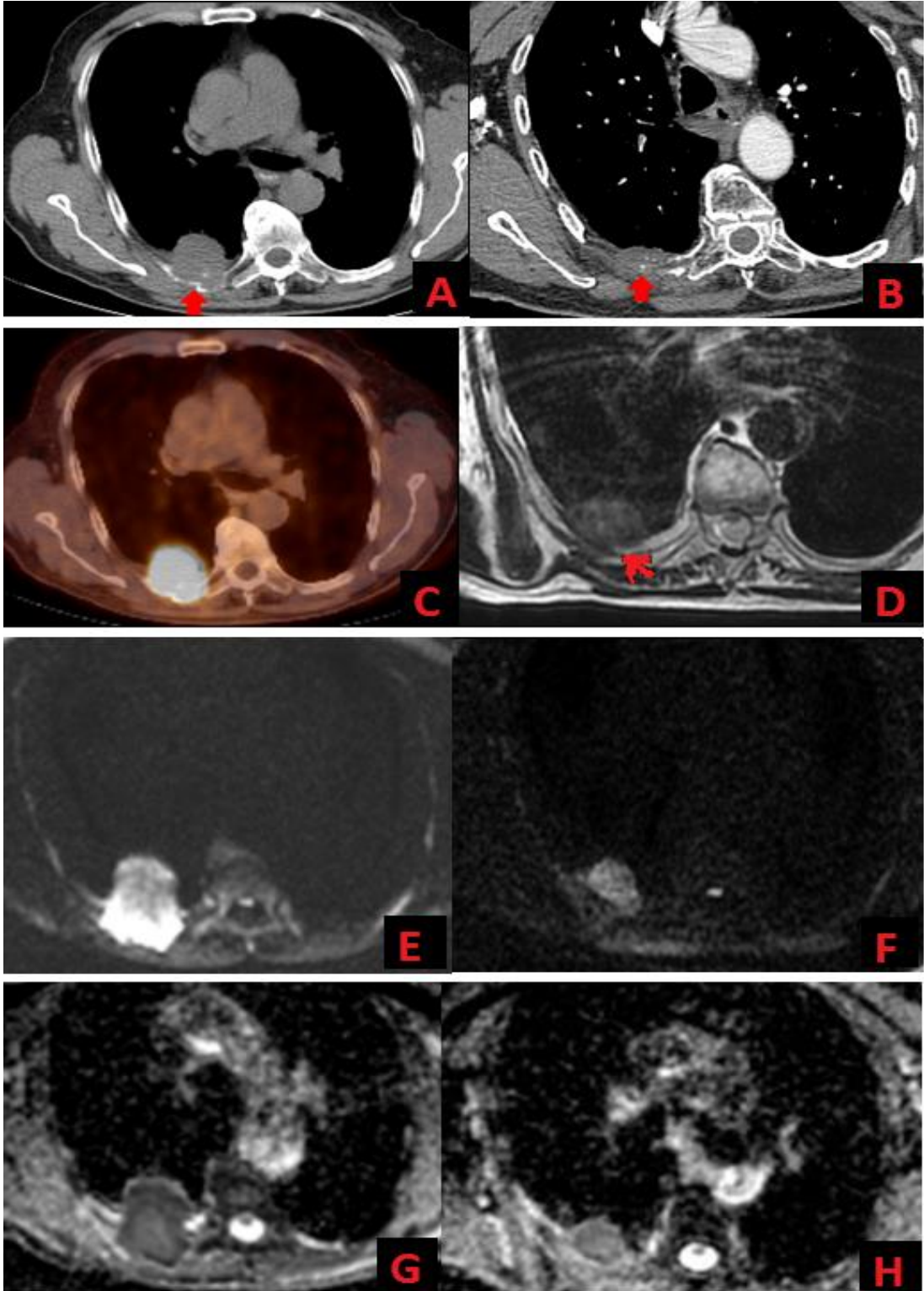
$$\text{ADC}_{\text{min}}=0.795 \times 10^{-3} < 1.140 \times 10^{-3}$$

$$\text{ADC}_{\text{mean}}= 1.078 \times 10^{-3} < 1.253 \times 10^{-3}$$

$$\text{Boyut}= 46\text{mm} > 40\text{mm} \quad (-\%14.81)$$

RECIST1.1= STABİL HASTALIK

OLGU 6: 72 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 6: 72 yaşında SCC tanılı erkek hasta

A) Tedavi öncesi kontrastsız BT, B) Tedavi sonrası kontrastlı BT tetkiki

C) Tedavi öncesi PET-BT, D) Tedavi sonrası T2 MR

E) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR

F) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR

G) Tedavi öncesi ADC, H) Tedavi sonrası ADC haritası

Solda A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme aittir.

Sağ akciğerde üst lob superior segmentte, periferik yerleşimli kitle lezyonunun, göğüs duvarına invazyonu ve kot destrüksiyonu yaptığı görülüyor. Lezyonda belirgin difüzyon kısıtlanması (E,G), tedavi sonrası dönemde yapılan BT ve difüzyon MR görüntülemesinde (B,F,H) boyut azalması mevcut. Ayrıca difüzyon MR' da (F) parlaklaşmada azalma, ADC değerlerinde ise tedavi öncesine göre artış (H) gözlenmektedir.

Tümör boyutundaki azalma RECIST kriterlerine göre %32 düzeyinde olup tedaviye kısmi yanıt işaret etmektedir. Tümörün uzun çapının bulunduğu koordinata göre tedavi öncesi görüntülerde ön-arka planda, tedavi sonrası ise sağ-sol doğrultusunda boyut ölçümleri yapıldı.

SUVmax=19

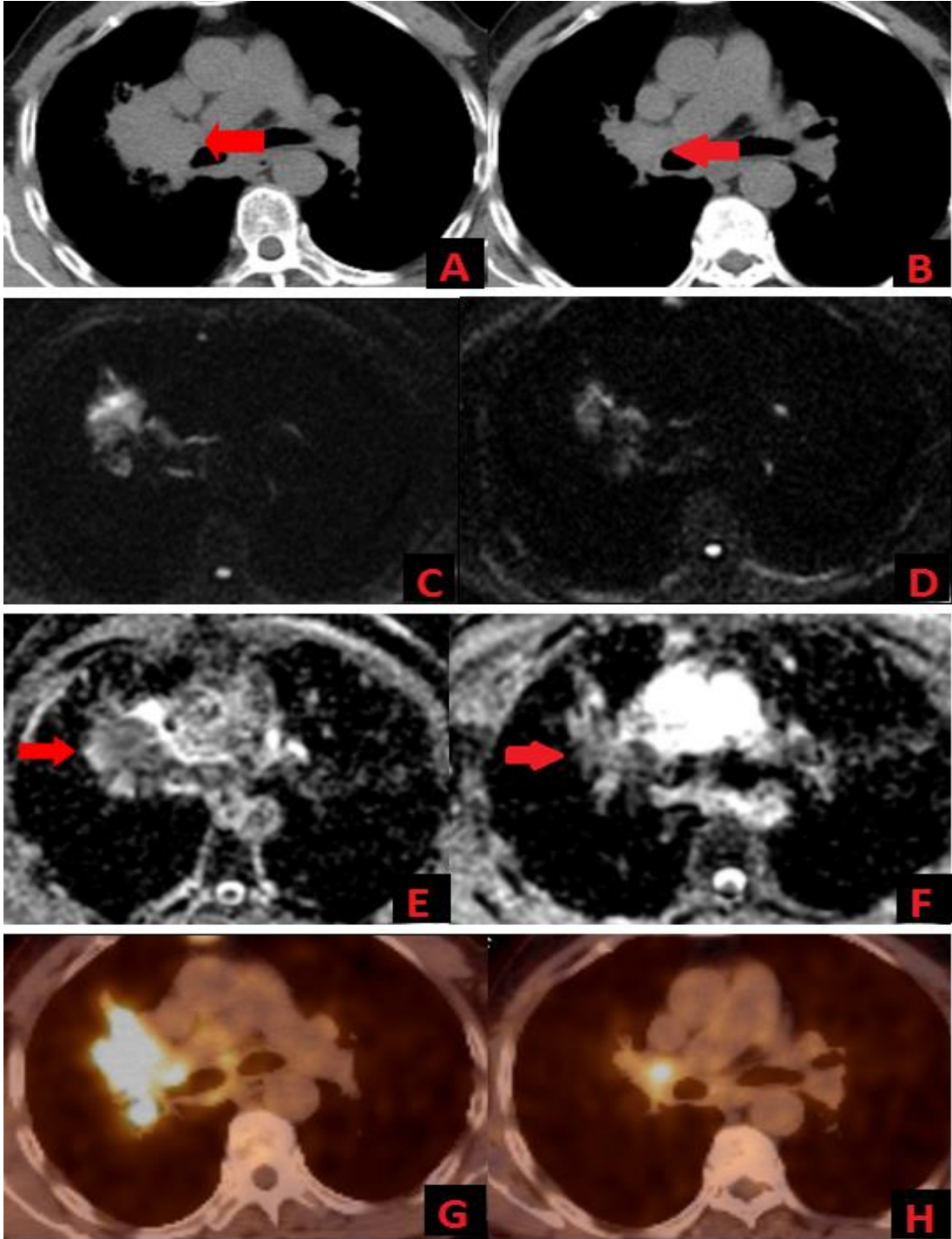
Tedavi öncesi ADC min=0.776x10⁻³, tedavi sonrası ADCmin=1.058x10⁻³

Tedavi öncesi ADCmean= 0.928x10⁻³, tedavi sonrası ADCmean= 1.142x10⁻³

Tedavi öncesi uzun boyut= 44 mm, tedavi sonrası uzun boyut= 30 mm

Uzun boyutta %32 azalma, RECIST1.1= KISMİ YANIT

OLGU 7: 66 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 7: 66 yaşında SCC tanılı erkek hasta

- A) Tedavi öncesi kontrastsız BT,
- B) Tedavi sonrası kontrastlı BT tetkiki
- C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR,
- D) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) Tedavi öncesi ADC,
- F) Tedavi sonrası ADC haritası
- G) Tedavi öncesi PET-BT,
- H) Tedavi sonrası PET-BT

Soldaki A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme işaret etmektedir.

Sağ akciğerde santral yerleşimli kitle lezyonunda tedavi öncesi ile sonrası dönemdeki görüntülerin kıyaslanmasında, kalitatif olarak boyut azalması, difüzyonda parkalaşmada azalma, ADC'de intensite artışı, PET-BT'de lezyon boyutunda küçülme ile birlikte parlaklaşmada azalma dikkati çekmektedir.

Kantitatif değerlendirmede;

Tedavi öncesi SUVmax=11.4 , tedavi sonrası SUVmax= 6

Tedavi öncesi ADC min=0.730x10⁻³, tedavi sonrası ADCmin=0.846x10⁻³

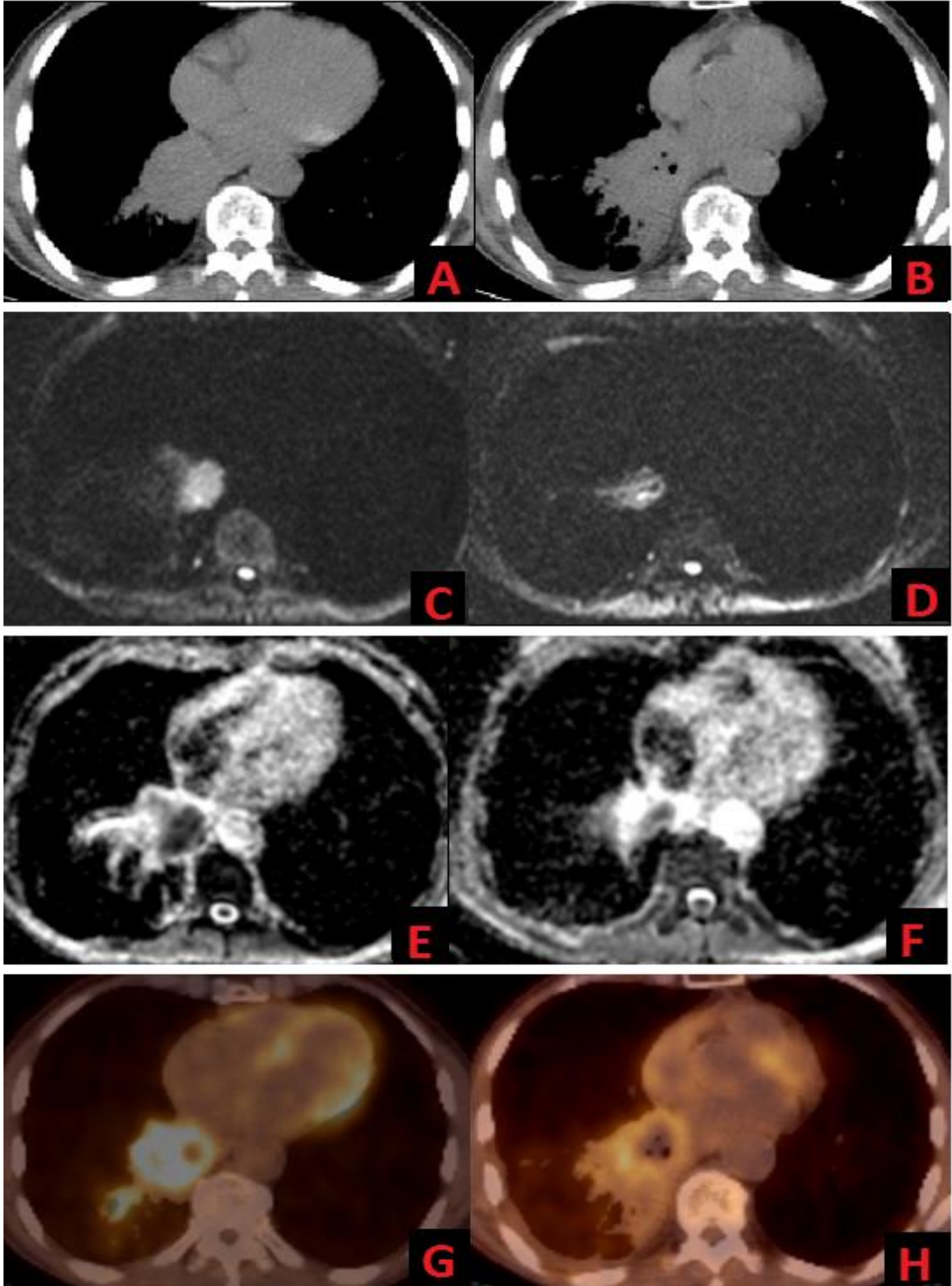
Tedavi öncesi ADCmean= 1.015x10⁻³, tedavi sonrası ADCmean= 1.223x10⁻³

Tedavi öncesi uzun boyut= 90 mm, tedavi sonrası uzun boyut= 78 mm

Uzun boyutta %13 azalma

RECIST1.1= STABİL HASTALIK

OLGU 8: 72 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 8: 72 yaşında SCC tanılı erkek hasta

- A) Tedavi öncesi kontrastsız BT,
- B) Tedavi sonrası kontrastsız BT tetkiki
- C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR,
- D) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) Tedavi öncesi ADC,
- F) Tedavi sonrası ADC haritası
- G) Tedavi öncesi PET-BT,
- H) Tedavi sonrası PET-BT

Soldaki A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme işaret etmektedir.

Sağ akciğerde üst lobda, periferik yerleşimli kitle lezyonunda tedavi öncesi ile sonrası dönemdeki görüntülerin kıyaslanmasında , kalitatif olarak tedavi sonrası dönemde difüzyon MR' da ve PET görüntülerinde parlaklaşmada azalma, ADC' de intensite artışı dikkati çekmektedir. Tedavi sonrası dönemde nekroz alanında artış izleniyor.

Kantitatif değerlendirmede;

Tedavi öncesi SUVmax= 8.6 , tedavi sonrası SUVmax= 4.2

Tedavi öncesi ADC min= 0.712×10^{-3} , sonrası ADCmin= 0.912×10^{-3}

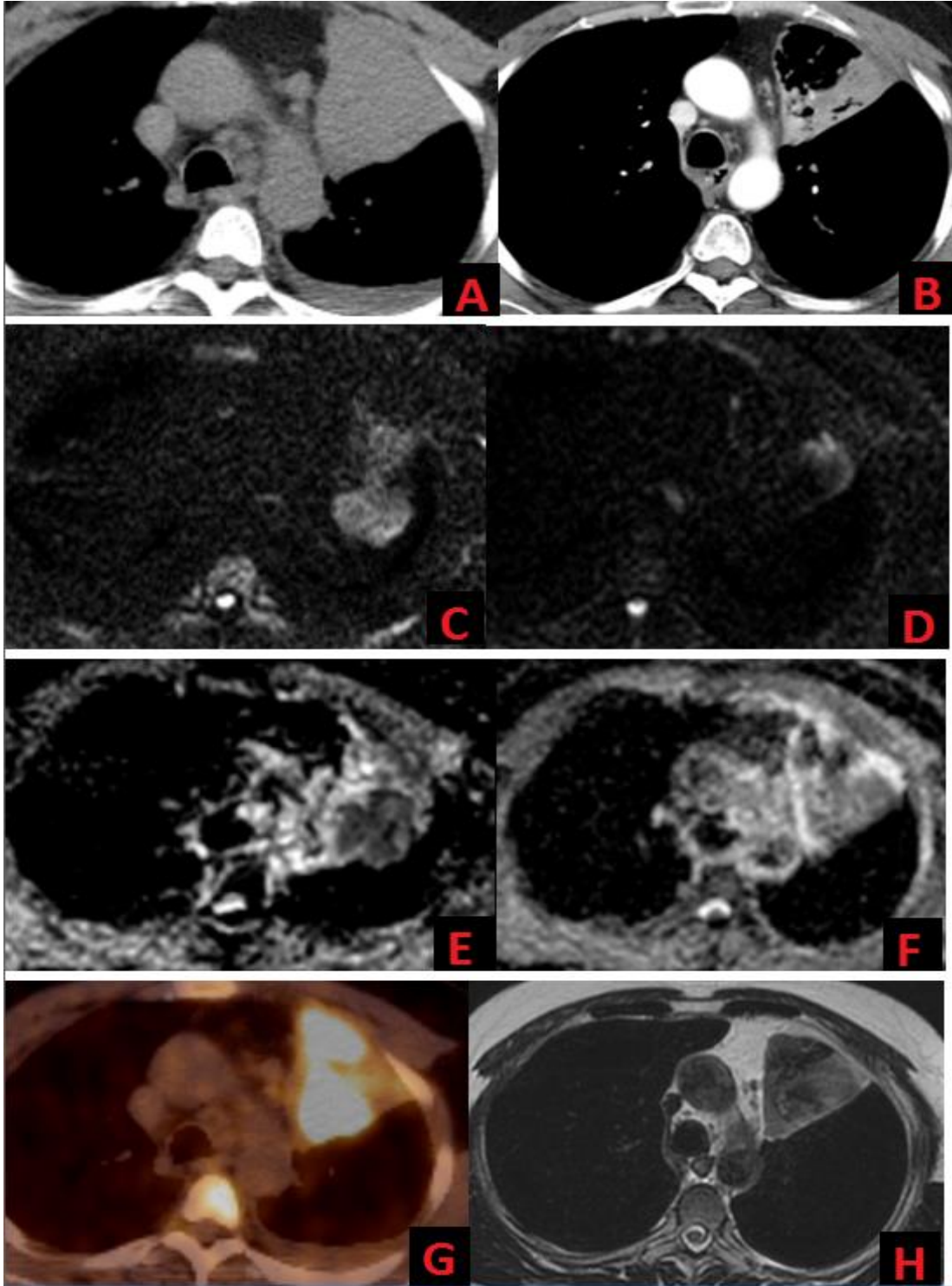
Tedavi öncesi ADCmean= 1.105×10^{-3} , tedavi sonrası ADCmean= 1.380×10^{-3}

Tedavi öncesi uzun boyut= 90 mm, tedavi sonrası uzun boyut= 78 mm

Uzun boyutta %13 azalma

RECIST1.1= STABİL HASTALIK

OLGU 9: 53 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 9: 53 yaşında SCC tanılı erkek hasta

- A) Tedavi öncesi BT,
- B) Tedavi sonrası BT tetkiki
- C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR,
- D) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) Tedavi öncesi ADC,
- F) Tedavi sonrası ADC haritası
- G) Tedavi öncesi PET-BT,
- H) Tedavi sonrası T2AG

Soldaki A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme işaret etmektedir.

Sol akciğerde üst lobda, hiler kesimden periferik bölgeye uzanım gösteren, atelektatik değişikliklerin eşlik ettiği kitle lezyonunda tedavi öncesi ile sonrası dönemdeki görüntülerin kıyaslanmasında, kitlenin boyutunda azalma, difüzyonda parlaklık azalması, ADC' de intensite artışı dikkati çekmektedir. BT görüntülerinde kitle atelektaziden ayırt edilemezken özellikle T2 ve ADC görüntülerinde, konturları net olarak seçilebilmektedir. Tedavi sonrası lezyonda belirgin boyut azalması olduğu, atelektazinin küçülmekle birlikte devam ettiği görülüyor.

Tedavi öncesi SUVmax= 12.2

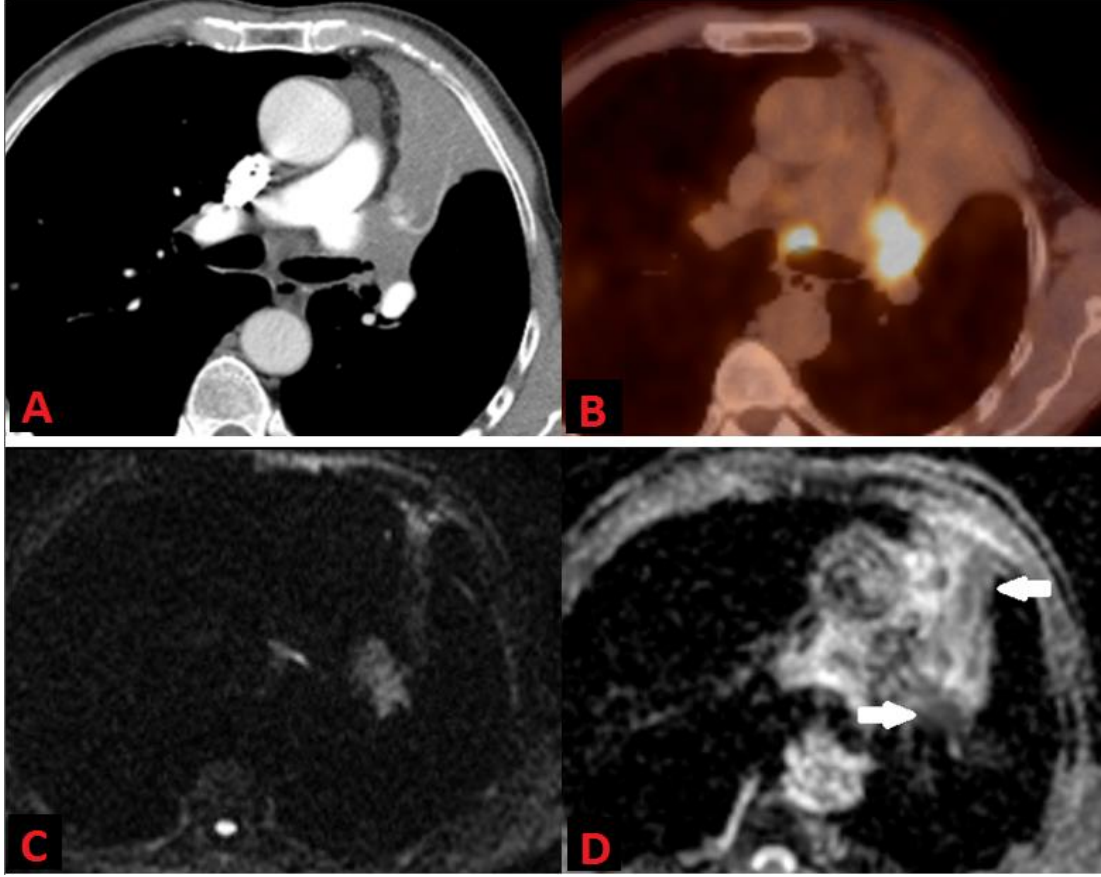
Tedavi öncesi ADC min= 0.806×10^{-3} , sonrası ADCmin= 1.313×10^{-3}

Tedavi öncesi ADCmean= 1.227×10^{-3} , sonrası ADCmean= 1.380×10^{-3}

Tedavi öncesi uzun boyut= 47 mm, tedavi sonrası uzun boyut= 25 mm

Uzun boyutta % 47 azalma, RECIST1.1= KISMI YANIT

OLGU 10.a: 63 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 10.a: 63 yaşında SCC tanılı erkek hasta

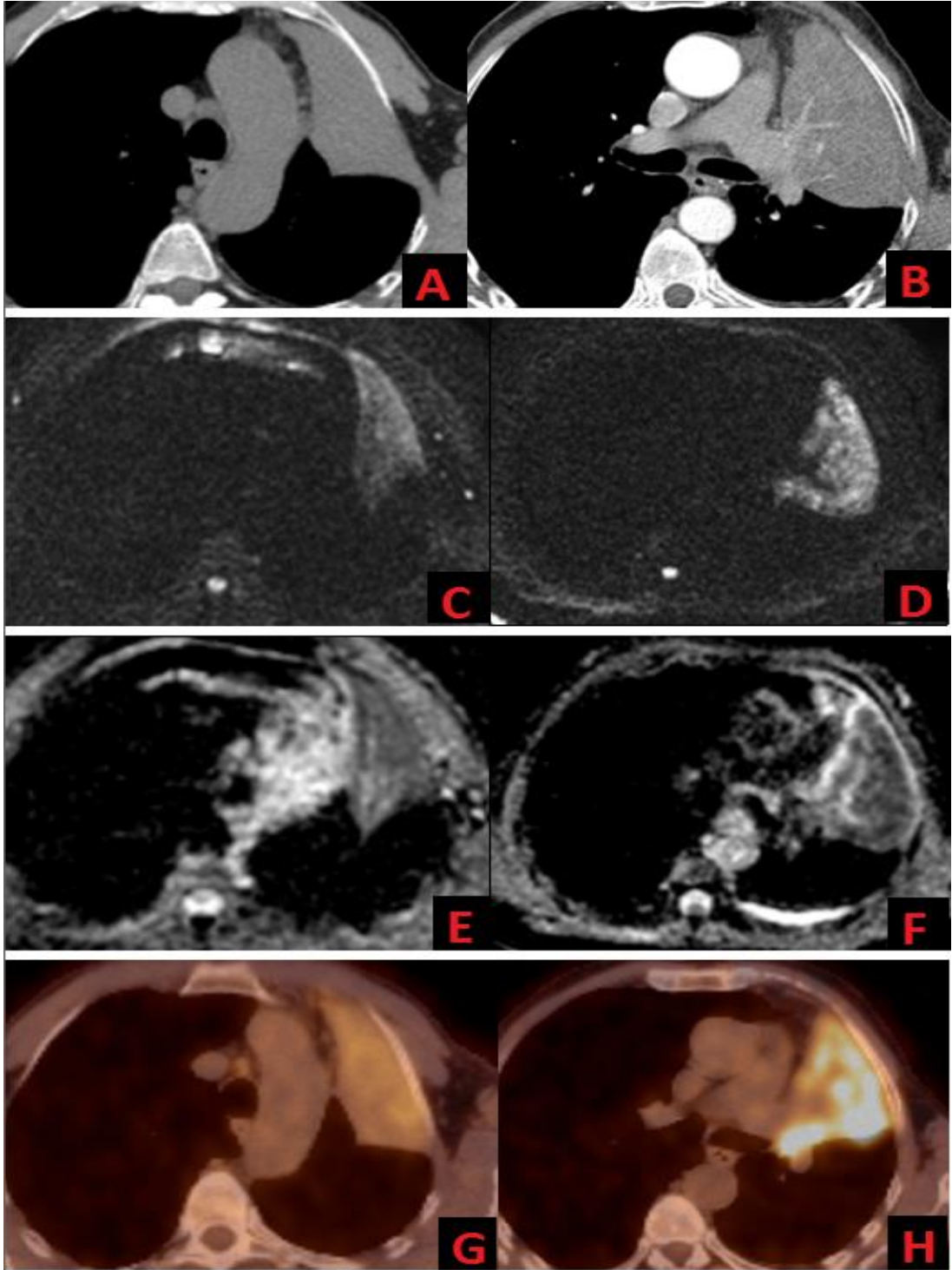
A) Tedavi öncesi BT, B) Tedavi öncesi PET-BT tetkiki

C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR, D) ADC haritası

10.a: Kitle lezyonunun bulunduğu bölgeden tedavi öncesi dönemde elde edilen görüntüler izleniyor.

BT' de kitlenin sınırları atelaktaziden ayırt edilemiyor. PET ve difüzyon görüntülemesinde ise kitle net bir şekilde komşu dokulardan ayırt edilebiliyor. Ayrıca subkarinal bölgede de LAP izlenmektedir.

OLGU 10.b: Aynı vakanın tedavi öncesi ve sonrası görüntüleri



OLGU 10.b: 63 yaşında SCC tanılı erkek hasta

- A) Tedavi öncesi BT,
- B) Tedavi sonrası BT tetkiki
- C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR,
- D) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR
- E) Tedavi öncesi ADC,
- F) Tedavi sonrası ADC haritası
- G) Tedavi öncesi PET-BT,
- H) Tedavi sonrası PET-BT

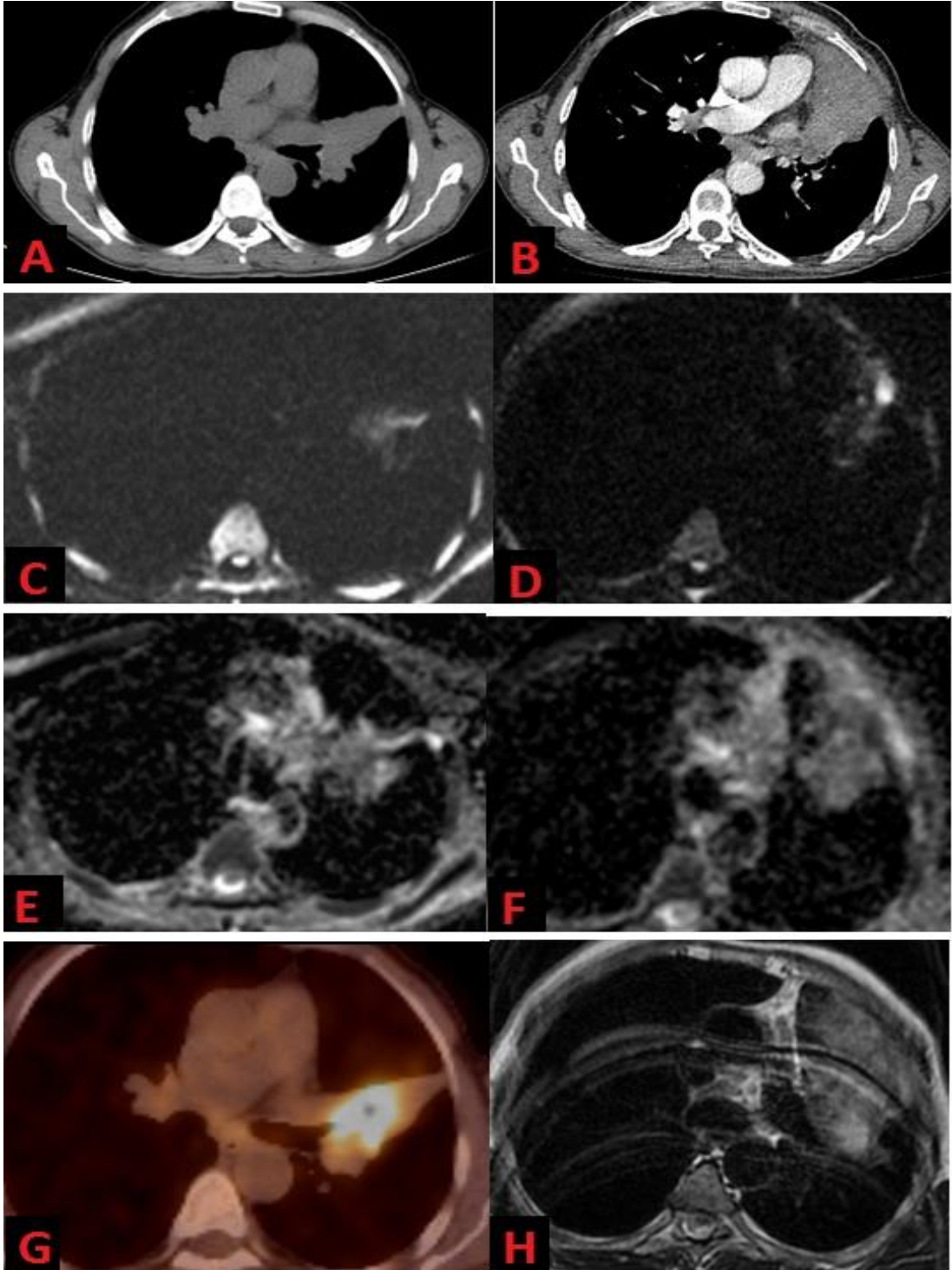
10.b: Solda A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme işaret etmektedir.

Sol akciğerde, hiler kesimden periferik bölgeye uzanım gösteren, atelektatik değişikliklerin eşlik ettiği geniş kitle lezyonu görülüyor.

Bu olguda lezyonun periferindeki PET-BT'de atelektazi olarak tanımlanan kesimde SUV max tedavi öncesi 3.7'den tedavi sonrası 10.3'e yükseldi. Santralde ise SUVmax'ta azalma izlendi. Kitle sınırları BT görüntülemeye atelektaziden ayırt edilememiş olup boyut artışı izlenimini vermektedir. Tedavi öncesine göre perifer kesimde ADC değerlerinde azalma izlenmiştir. Santralde ise SUVmax' ta 21.3' ten 7.8' e azalma izlendi.

BT' deki boyut ölçümleri stabil hastalığı, PET-BTverileri ise regresyonu gösteriyordu. Hastanın klinik ve laboratuvar verileri enfeksiyon ile uyumlu bulundu. ADC değerlerindeki azalma enfeksiyone sekonder olarak yorumlandı.

OLGU 11: 57 yaşında SCC tanılı erkek hasta



OLGU 11: 57 yaşında SCC tanılı erkek hasta

A) Tedavi öncesi BT, B) Tedavi sonrası BT tetkiki

C) Tedavi öncesi 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR,

D) Tedavi sonrası 'b 1000' ağırlıklı Difüzyon MR

E) Tedavi öncesi ADC, F) Tedavi sonrası ADC haritası

G) Tedavi öncesi PET-BT, H) Tedavi sonrası T2AG

Soldaki A, C ,E, G ile belirtilen görüntüler tedavi öncesi; sayfanın sağında B, D, F, H ile ifade edilen görüntüler ise tedavi sonrası döneme işaret etmektedir.

Sol akciğerde üst lobda, hiler kesimden periferik bölgeye uzanım gösteren, atelektatik değişikliklerin eşlik ettiği kitle lezyonu izleniyor. Tedavi öncesi ile sonrası dönemdeki görüntülerin kıyaslanmasında, kitlenin boyutunda BT'ye göre artış, ADCmin değerinde azalma, ADCmean değerinde hafif azalma gözlemlendi.

Tedavi öncesi SUVmax= 10

Tedavi öncesi ADC min= 0.967×10^{-3} , sonrası ADC min= 0.740×10^{-3}

Tedavi öncesi ADCmean= 1.185×10^{-3} , tedavi sonrası ADCmean= 1.158×10^{-3}

Tedavi öncesi uzun boyut= 71 mm, tedavi sonrası uzun boyut= 78 mm

Uzun boyutta % 10 artış

RECIST1.1= PROGRESYON

Takipte klinik açıdan ve görüntüleme modalitelerinde progresyon olduğu doğrulandı.

V. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tedavisinde ADC değerlerindeki değişimin, kemoterapiye erken yanıt tahmin etmede potansiyeli olduğu iddia edilmektedir (ana yayın). ADC değerlerindeki değişim, tümörün en uzun çapındaki değişim ile kombine edildiğinde tanı değeri artmaktadır. BT ile kıyaslandığında, DAG'nin tümörün tedaviye yanıtını değerlendirmede iki faydası bulunmaktadır. Birincisi, tedavi sonrası morfolojik değişiklikler oluşmadan önce, tümördeki strüktürel değişiklikleri erken dönemde değerlendirme yeteneği vardır. İkincisi ise, sadece MR ve difüzyon MR tetkiki yapılarak, ADC değerleri ve tümör çaplarının değişimlerinin birlikte değerlendirilmesi neticesinde, yüksek sensitivite ve orta derecede spesifite ile tedaviye yanıt tahmin edilebilmektedir (1).

DAG dokulardan mikroskobik düzeyde bilgi edinilmesini sağlamaktadır. Tekrarlanan ölçümler, tedaviye iyi yanıt veren hastalarda BT'de tümörün geniş çapında azalmayla birlikte ADC değerlerinde de anlamlı derecede artış olduğunu ortaya çıkarmıştır. iv. kontrast madde kullanılmaması, hasta hazırlığına ihtiyaç olmaması, tolere edilebilir tetkik süresi, PET benzeri görüntülerin elde edilebilmesi, nispeten ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, en önemlisi de iyonizan radyasyon maruziyetinin olmaması bu alanda yapılan çalışmalara ivme kazandırmıştır. Radyasyon içermemesi nedeniyle istenilen sıklıkta çekilebilir ve böylece kısa aralıklarla takip edilmek istenen hastalarda maruz kalınan ışın dozu azaltılabilir.

DAG' de "b" olarak isimlendirilen bir değer kullanılmaktadır. Bu değer arttıkça difüzyon değeri de belirli bir seviyeye kadar artmaktadır. Ölçümler, ilk önce $b = 0 \text{ sn/mm}^2$ ve sonra incelenecek b değerleri olarak uygulanır. "b" değerinin değişmesi ise difüzyonun incelemedeki ağırlığını değiştirecektir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme' nin temel prensibini oluşturan intra-ekstraselüler boşluk ve damarlardaki su moleküllerinin hareketine duyarlılık, difüzyon gradienti olan b değerleri değiştirilerek manüple edilebilir ve böylece doku karakterizasyonu yapılabilir. DAG'lerde sinyal intensitesi su moleküllerinin difüzyonu ve T2 relaksasyon zamanına bağlıdır. Bu yüzden yüksek sıvı içerikli lezyonlar (kist gibi) uzun T2 relaksasyon zamanına sahip olup yüksek b değerlerinde bile yüksek sinyal gösterirler (54). Sinyalin difüzyona bağlı olması için yüksek b değerleri kullanılmalı, aksi takdirde ADC haritaları oluşturulmalıdır. ADC haritaları T2 parlama (*shine-through*) etkisinden bağımsızdır.

b değeri düşük tutulduğunda sekansın difüzyon ağırlığı az olmakta ve ADC değeri daha yüksek ölçülmektedir (55). Örneğin b değeri 400 mm²/sn ve daha düşük değerlerde seçildiğinde, görüntü sadece suyun moleküler difüzyonundan değil dokuların kapiller yatağında bulunan kanın mikrosirkülasyonundan ve buna bağlı olarak perfüzyonundan etkilenmektedir. Düşük b değerleri görüntü kalitesinde iyileşme sağlarken, doku perfüzyon etkisiyle T2 süresini değiştirerek difüzyon değerlerinde bozulmaya neden olmaktadır. Yüksek b değerlerinde ise akciğer parankiminin T2 süresinin kısa oluşundan dolayı görüntü kalitesi bozulur.

Düşük b değeri'nde ADC değerinde oluşacak perfüzyonel etkiler, malign tümörler için benignelere oranla daha fazla olur. Psödodifüzyon adı verilen bu durumda, kapiller perfüzyon nedeni ile difüzyon yani ADC değeri normalde dokuda olması gerektiğinden daha fazla olacaktır (56). Birçok malign tümörde özellikle akciğer kanserinde T2 süresi uzamaktadır. Bu da DAG' de sinyal artışına sebep olur. Lezyonun DAG'deki sinyal intensitesi, lezyonun T2 süresinden etkilenir. Akciğerde niceliksel değerlendirmede, perfüzyon etkisinin olabildiğince aza indirilmesi ve T2 parlama etkisinden kaçınılması amacıyla b değeri 750-1000 sn/mm² önerilmiştir (57). Ancak bu değerlerde belirgin anatomik bozulma artefaktı oluşmaktadır.

Ichikawa ve arkadaşlarının (58) çalışmasında b değerleri düşük değerlerde olup, abdominal organlara ait ADC ölçümleri yüksek olarak

ölçülmüştür. Çalışmalarında belirttikleri gibi b değerleri düşük tutulduğunda perfüzyon ve T2 etkisi gibi faktörler, ADC ölçümlerini nispeten daha fazla etkilemektedir. Perfüzyon etkisinden kurtulmak için b değerlerinin daha yüksek olması gerektiği ve bu sayede manyetik duyarlılık artefaktında ve görüntü distorsiyonunda azalmanın sağlanacağı önceki çalışmalarda belirtilmiştir (59,60). Yüksek b değerleriyle (>800 sn/mm²) yapılan başka çalışmalarda ise zayıf sinyal gürültü oranı (SGO) nedeniyle, görüntü kalitesinin düşük olduğu izlenmiştir (58,61). DAG'de çoğu araştırmacı genellikle b değeri olarak (s/mm²) 0 ve 1000 kullanmıştır. Ancak bazı araştırmacılar da 0/300/600, 50/400 ve 68/577, 0/ 500/1000, 50/800 gibi b değerlerini tercih etmiştir (62,63). Biz b değeri olarak 0/1000 s/mm² kullandık.

Literatürdeki b değerini 1000 s/mm² kullanarak akciğer kanseri tanısında ADC ölçümünün değerlendirildiği çalışmalarda %50 ve %76 doğruluk oranı bildirilmiştir (64). Uto ve ark. (65) b değerini 1000 s/mm² kullanarak 28 hastadaki 28 lezyonu değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama ADC değerini benign lezyonlarda 1.151×10^{-3} mm²/sn, malign lezyonlarda 1.019×10^{-3} mm²/sn bulmuştur. Mori ve ark. (66) b değerini 1000 s/mm² kullanarak yaptığı çalışmasında benign ve malign lezyonlar için ortalama ADC değeri hesaplamayıp, benign-malign ayrımı için eşik ADC_{min} değeri 1.1×10^{-3} mm²/sn seçildiğinde doğruluk oranını %76 bildirmişlerdir. Çalışmamızda 25 hastadan yapılan ADC ölçümlerinde, ADC_{min} değerlerinin ortalaması 0.790×10^{-3} iken ADC_{mean} değerlerinin ortalaması 1.083×10^{-3} olarak hesaplanmıştır. 2 olgumuzda ise ADC_{min} 1.000×10^{-3} değerinin üzerinde saptandı ve her ikisi de SCC tanılı hastalardı.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye elde edilen 'b değerleri' ve ADC haritaları incelenir. Değerlendirme sadece görsel kalitatif olabileceği gibi ADC haritalarında ilgi alanı "region of interest (ROI)" ölçümleri kullanılarak kantitatif olarak da yapılabilir. Difüzyonda kısıtlılık olduğunu söyleyebilmek için yüksek b değerinde parlaklık yani hiperintensite, ADC'de ise kararım yani hipointensite tesbit edilmiş olmalıdır. Tam tersi durumda ise serbest

difüzyon veya difüzyonda artıştan bahsedilmelidir. Lezyonlara yerleştirilmiş ROI, eğer lezyon homojenite gösteriyorsa sadece bir alandan, heterojen davranış gösteriyor ise muhtelif bölgelerden birkaç defa örnekleme yapılarak değerlendirilmelidir. Yaklaşık ROI volümleri 0.2-4 cm² aralığında olmaktadır. Biz çalışmamızda kalitatif ve kantitatif değerlendirmeyi birlikte kullandık. Görsel değerlendirme ile DAG'de en belirgin parlaklaşma ve ADC haritalarında en fazla kısıtlılık gösteren bölgelere ROI yerleştirerek ADCmin ölçümlerini yaptık ve en düşük değeri ADCmin değeri olarak belirledik. Özellikle heterojen lezyonlarda birkaç bölgeden (ROI 0.3-0.7 cm² aralığında olacak şekilde) ölçümler yaparak ortalama ADCmean değerlerini hesapladık.

Ölçümlerde standart ROI kullanılabileceği gibi kas veya spinal kord ölçümleri göz önüne alınarak rölatif ROI de kullanılabilir. Rölatif ROI kullanılmasının başlıca nedeni her hastanın çekiminde manyetik alanın aynı homojeniteyi göstermemesi ve aynı hastada farklı zamanlarda yapılan çekimlerde doku intensitelerinin sabit olmamasıdır. Bu nedenle difüzyon MR değerlendirmede rölatif ROI değerlerinin daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir. Malign-benign ayırımında ADC değerleri ile yüksek b değerlerinde, lezyon ve spinal korddan alınan değerlerin oranının (lezyon/spinal kord oranı, LSO) karşılaştırıldığı bir çalışmada; hastalarda b₀ ve b₁₀₀₀ değerleri kullanılmış olup, bu değerlerle ADC haritalama yapılmıştır. Yirmi sekiz hastada BT'de izlenen lezyonlar DAG ile incelenmiştir. Bu çalışmada malign nodüller ile benign nodüller arasında LSO değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuş ancak ADC değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Eşik değer olarak 1.135 kullanıldığında LSO'nun pozitif prediktif değeri %93.8 ve negatif prediktif değeri %75.0 olarak bulunmuştur (65).

Çalışma		Lezyon sayısı	<i>b</i> değeri	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	özellik (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
Uto ve ark. (65)	ADC	28	1000	0.83	33	90	59	17	50
	LSO			1.13	83	90	87	90	86
Mori ve ark. (66)	ADC	140	1000	1.1	70	97	99	51	76
	LSO			-	-	-	-	-	-

ADC= Açık difüzyon katsayısı, LSO= Lezyon-spinal kord intensite oranı, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD= Negatif öngörü değeri, Az= Eğri altında kalan alan

ADC haritaları normal ve kanserli tarafta genellikle homojen olmamaktadır. Dolayısıyla dairesel ilgi alanının (ROI) yerleştirildiği yer oldukça önemlidir. ADC ölçümleri ROI'nin yerleştirildiği yere göre, aynı doku kesitinde bile farklılıklar gösterebilmektedir. ROI tüm parankimde gezdirilmeli ve genel parankim difüzyonunu en iyi yansıtan lokalizasyona ROI yerleştirilmelidir (67). Çalışmamızda özellikle heterojen lezyonlardan birkaç kez yapılan ADC ölçümlerinde, birbirine yakın ADCmin değerleri elde edilirken, ADCmean değerlerinde tekrarlayan ölçümlerde daha değişken değerler elde edilmiştir. Bu nedenle ADCmin değerlerinin, ADCmean'e göre daha sabit ve objektif sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre, ADCmin ile en uzun çap ve ADCmin ile ortalama çap değişimleri arasında anlamlı korelasyon mevcutken, ADCmean ile tümör boyutları değişimi arasında (uzun-kısa-ortalama çaplar) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. ADCmin ile en kısa çap arasında ise anlamlı değerler elde edilemedi.

Yüksek manyetik alan gücüne sahip sistemler her ne kadar normal doku-lezyon kontrastını arttırsa da birçok artefaktın oluşumuna açıktır. Artefaktlar da kullanılan manyetik alan gücü arttıkça fazlalaşmaktadır. Akciğerlere yakın dokularda manyetik duyarlılık değişikliklerine bağlı olarak geometrik distorsiyon artefaktları ve sinyal kayıpları, yüksek manyetik alan gücünde çok daha sık görülmektedir. Bununla birlikte hareket artefaktları da artmıştır. Özellikle kalp ve büyük vasküler yapılara (Örneğin: Aorta) yakın dokularda yüksek oranda görülmektedir (68).

Kullanılan SSEPI sekansının en önemli dezavantajı manyetik duyarlılık artefaktına oldukça hassas olması olup, yüksek b değeri görüntülerinde normal dokudan gelen sinyalin baskılanması nedeniyle anatomik detayın kaybolması ve bu nedenle lezyonun lokalizasyonunun zorlaşmasıdır. Bu sorun DAG'nin anatomik korelasyonun yapılabileceği sekanslarla kombine edilmesiyle çözülebilir (69). Biz çalışmamızda lezyonun lokalizasyonunu, anatomik ilişkilerini belirleyebilmek amacıyla difüzyon ağırlıklı görüntülemeye, aksiyel ağırlıklı T2 sekansını ekledik. Boyun ve akciğerdeki lezyonlarda benign-malign ayrımı için DAG kullanılan iki ayrı çalışmada manyetik duyarlılık artefaktı nedeniyle ADC ölçümü tam olarak yapılamamıştır (70). Çalışmamızda ADC değerlerinde bozulma oluşturacak belirgin manyetik duyarlılık artefaktı ile karşılaşmadık.

Diğer bir artefakt nedeni ise hasta hareketidir. DAG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda hareket artefaktlarına ikincil değerlendirmeye uygun olmayan 1 olgumuz vardı. Çekim tekrarı yapılarak bu sorun giderilmiştir. Çekimin kısa sürmesi, nispeten ucuz olması ve kontrast gerektirmemesi nedeniyle zaman, maliyet ve hastaya yan etkiler açısından tetkik tekrarı belirgin bir olumsuz etki yaratmamıştır.

Tümörlerde ADC değerlerinin değişken aralığı tümörün değişik biyolojik varyasyonlarına, görüntü analizine ve ADC değeri ölçümündeki hatalara

bağlıdır. Doğru bir değerlendirme yapabilmek için lezyonun elde edilen tüm görüntülerle birlikte değerlendirilmesi gerekliliği bildirilmiştir (71).

Soliter akciğer nodülleri için 2,5'in üzerinde SUV değeri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir (72). Genelde SUVmax değeri 2,5' ten büyükse, kesinlik taşımamakla birlikte malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir; fakat bu limit değeri kesinlik taşımaz. PET-BT'den elde edilen SUVmax değeri 2,5' ten az olsa bile malign gelme ihtimalinin %24 olduğu Cerfolio ve arkadaşları (73) tarafından gösterilmiştir. Bu durum hastanın klinik senaryosu ve lezyonun BT karakteristiğinin PET bulgularından sıklıkla baskın çıkabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu yüzde oranı SUVmax değeri 2,6-4,0 arası olduğunda %80' e, SUVmax değeri 4,1 ve daha büyük olduğu durumlarda %96' ya kadar çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda SUVmax değeri 2.5 veya altında olan bir lezyonumuz bulunmamaktaydı. En düşük SUVmax değeri 3.9 ile SCC tanılı bir hastaya aitti. Lezyonların ortalama SUVmax değeri 12.8 idi. En yüksek SUVmax değeri ise yine skuamöz hücreli kansere ait olup 21.3 olarak saptanmıştır.

DAG'nin sadece KHDAK ve benign nodüllerin ayrımında PET/BT ile benzer davranış gösterdiği belirtilmektedir (74). Bizim çalışmamızda tüm olgular maligndi. Tedavi öncesi 25 olguda SUVmax-ADCmin ve SUVmax-ADCmean değerleri arasındaki korelasyon araştırıldı. İstatistiksel olarak SUV ve ADC değerleri arasında anlamlılık saptanmadı. Mori ve ark. yaptıkları çalışmada, 104 hastadaki 140 pulmoner nodül veya kitlenin DAG ve PET özellikleri karşılaştırmışlar. Bu çalışmada nodüllerin PET ile değerlendirilmesinde standart uptake değerinin karşı akciğere kontrast oranı (SUV-CR) kullanılmış. b değeri 1000 s/mm² olarak seçilmiş. Serbest nefesli teknikte elde edilen DAG'lerde en düşük ADC değeri (ADC_{min}) hesaplanmış. Çalışmada nodüllerin ADC_{min} ile SUV-CR değerleri arasında negatif korelasyon saptanmış (66). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilememekle birlikte, SUVmax-ADCmin ve SUVmax-ADCmean değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ancak

SUVmax ve ADCmin değerlerinin arasındaki korelasyon, SUVmax ile ADCmean değerlerinin ilişkisine göre daha anlamlı bulunmuştur.

KHDAK'deki FDG tutulumu tümörün büyümesi, agresifliği ve proliferasyon kapasitesiyle orantılıdır. FDG tulumunun, özellikle erken evre hastalarda sağ kalımı yansıtan bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir. FDG tutulumu ne kadar yüksekse, proliferasyon kapasitesinin de o kadar yüksek, dolayısıyla prognozun da o kadar kötü olacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur (75,76). Çalışmamızda BT ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde boyutsal progresyon ve ADC değerlerinde düşme gözlenen 3 olgumuz bulunmaktadır. Bu olgularda tedavi öncesi SUVmax değerleri 21.3, 15.5 ve 10.5 olarak saptanmıştır. SUVmax=21.3 aynı zamanda hasta grubumuzdaki en yüksek SUV değerini oluşturmaktadır (n=25). Bu 3 olgudan 2 tanesinde SUVmax değeri, tedavi gören 11 hastanın SUVmax değerlerinin ortalaması olan 13.9'un üzerinde bulunmuştur. ADCmin değerleri her üç olguda da ortalama değerinin altında, ADCmean değerleri ise ortalamanın üzerinde seyretmektedir.

Son dönem BT'lerin helikal yapıları BT çekim sürelerini birkaç dakikaya kadar indirmiştir. Aksine bir hastanın PET görüntülemesi ise 20-25 dakikalık sürelerde yapılabilir. PET çekim sürelerinin uzun olması, akciğer gibi organların çekim sırasında hareket etmeleri sonucunda tümör yerleşimi ve boyutlarında hatalara yol açmaktadır. Ayrıca genel durum bozukluğu ya da başka bazı sağlık problemleri nedeniyle uzun çekim süreleri engel oluşturmaktadır. DAG'de hastaların tetkik öncesi açlık durumunun gerekmemesi, radyasyon içermemesi, tetkik süresinin kısalığı ve ek maliyet getirmemesi PET'e avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız difüzyon MR protokolü yaklaşık 5 dakika, hastanın yatış-kalkış süresi de dahil edildiğinde 7 dakika gibi kısa bir zaman aralığında tamamlanmaktadır. Buna rağmen Difüzyon MR çekimi için kliniğimize başvuran 1 hasta, genel durum bozukluğu nedeniyle bu sürede çekimi tolere edemeyeceğini ifade etmiş olup çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tümör boyutu hastaya ait tüm tedavi süreçlerinde en hayati komponentlerden biri olup doğru ölçülmesi gereklidir. Santral akciğer kanserlerinde direkt veya dolaylı basıya bağlı olarak postobstrüktif pnömoni veya periferel akciğer kollapsı oluşabilir. Bu durumda santral tümör ile etrafındaki konsolide alanın ayrımı mediastenle ilişkinin mevcut olup olmadığını ayırt edebilmek zorlaşır. Santral tümör ile komşuluğundaki atelektazi ve postobstrüktif pnömoninin ayırt edilmesi evrelemede, radyoterapi planlanmasında ve cerrahi tedavinin değerlendirilmesinde önemlidir. Tümörün atelektazi veya konsolidasyondan ayrımında kontrastlı PET-BT daha başarılıdır. BT ise poststenotik atelektaziden tümör dokusunu ayırmada sınırlı kalmaktadır. BT ile mediasten invazyonu %60-90 arasında değişen oranlarda gösterilebilmektedir. BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır. Göğüs duvarı invazyonunda özellikle de Pankoast tümörlerinde MRG'nin daha üstün olduğu belirtilmektedir. Ancak kosta ve vertebranın kortikal yüzey invazyonları BT ile daha iyi ortaya konabilir. PET-BT ile mediastene komşu santral tümörler ve atelektazik zeminlere gizlenmiş olan tümör odakları tespit edilebilmekte, böylece primer tümörün çevre alanlardan sınır ayrımı yapılarak primer tümörün hedef hacmi azaltılabilmektedir (77-80). Ancak PET'in yüksek maliyet oranlarının yanında yüksek iyonizan radyasyon maruziyeti nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Literatürde santral tümör ile postobstrüktif konsolidasyonun ayırt edilmesinde DAG kullanımı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır (81,82). Bu ayrımı yapabilmek için DAG kullanımının araştırıldığı, 27 hastanın yer aldığı, b 0 ve b 1000 değerleri kullanılan bir çalışmada hem postobstrüktif alanlardan hem de tümöral lezyondan ADC değerleri hesaplanmış ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş. Santral akciğer kanserlerinin evrelenmesinde DAG görüntülemenin yararlı olduğu sonucuna varılmış (82).

Başka bir çalışmada akciğer kanseri ve buna sekonder kollapsı bulunan 33 olguda, iv kontrast madde sonrası çekilen BT ile DAG sonuçları karşılaştırılmış, bu hastalarda kontrastlı BT ile 14 hastada, T2 görüntülerde 21 hastada kollabe akciğer ile tümör ayırımı yapılabilirken, DAG ile 26 hastada yapılabilmiş. Sekiz olguda T2 görüntüler ile ayırt edilmesi mümkün olmayan lezyonlar, DAG ile ayırt edilebilir hale gelmiş. Bu çalışmada sonuç olarak; DAG ile T2 görüntülerinin birlikte kullanılarak %88 (83,84) oranda kollabe akciğer ile tümör ayırımının yapılabilirdiği gösterilmiş ve kontrastlı BT'den daha iyi sonuçlar elde edildiği saptanmıştır (85).

Qi ve ark. (81) *b* değeri olarak 500 s/mm² kullanarak yaptıkları çalışmada, BT'de saptanmış santral kitle ve postobstrüktif kollapsı bulunan 33 hastayı değerlendirmişler. Ancak, DAG ve T2 ağırlıklı görüntülerin kombinasyonunun olguların %88'inde santral kitle ile postobstrüktif konsolidasyonu ayırt ettiğini bildirmişler. Bu çalışmada, DAG kontrast-gürültü oranının, kontrastlı BT ve T2A görüntülere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada, DAG'de santral kitle ile postobstrüktif konsolidasyon ayırımında ADC değerleri hesaplanmıştır. Bu çalışmada DAG, *b* değeri 1000 s/mm² kullanılarak nefes tutmalı teknikte elde edilmiştir. Kanser tipine bakılmaksızın santral ve periferik yerleşimli kitleler ve tümörlerin patolojik tipleri arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Postobstrüktif konsolidasyonu bulunan santral yerleşimli karsinomların ortalama ADC değerini $1.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, konsolidasyon için ADC değerini $2.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ hesaplamış ve santral yerleşimli kitlelerin ADC değerini postobstrüktif konsolidasyondan anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (82). Bu çalışmaların sonucunda santral tümörden sınırları ayrılamayan distal konsolidasyon alanları ile benign nedenlerle oluşan konsolidasyonların difüzyon özelliklerinin ve ortalama ADC değerlerinin benzerlik gösterdiği, dolayısı ile distal konsolidasyon alanlarının DAG kullanılarak kitlelerden ayırt edilebileceği bildirilmiştir.

Cafagna ve arkadaşları (86) çalışmalarında tüm vücut DAG'nin tanısal doğruluğunu FDG-PET-BT ile karşılaştırarak araştırmayı amaçlamışlar. Bu retrospektif çalışmada 38 hasta değerlendirilmiş. Her lezyon için lezyon boyutları, SUV ve ADC değerleri tespit edilmiş. 38 hastadan iki tanesi hem FDG PET-BT'de hem de DAG'de negatifmiş. DAG'de 255 tane ve PET'te 184 tane lezyon lezyon saptanmış. Her iki teknikte de pozitif olan lezyonlar Cohen kappa testi ile değerlendirilmiş ve DAG ve PET arasında anlamlı korelasyon saptanmamış. Çalışmanın sonucunda glukoz metabolizması ile suyun difüzyonu arasında korelasyon olmadığı kanaatine varılmış (86).

Komori ve arkadaşlarının (87) akciğer, kolon, meme ve paratiroid kanserli 16 hastada yaptıkları çalışmada, PET-BT ve DAG uygulanan hastaların tetkikleri görsel olarak değerlendirilmiş ve DAG'de PET-BT'den daha fazla lezyon doğru olarak saptanmış. Toplam 27 malign lezyondan 25'i DAG'de doğru olarak saptanırken, PET-BT'de 22 lezyon gerçek pozitif olarak saptanmış. İstatiksel analizde DAG (%92), PET-BT'den (%81) daha sensitif bulunmuş (87). Bizim çalışmamızda yaptığımız görsel değerlendirmeler sonucunda olgumuzda, PET-BT'de ana lezyona ek olarak saptanan 2 lezyon DAG'de izlenemedi. Tedavi sonrası görüntülemelerde bu lezyonlar tamamen kaybolmuştu. Lezyonların malign-benign ayrımını yapmak için PET-BT referans alınmış olup ileri incelemeler yapılmamıştı. Hasta sayısının azlığı da dikkate alındığında bizim çalışmamız için PET-BT'nin sensitivitesi hakkında yorum yapmak ve DAG ile karşılaştırmak olası değildir.

Yüksek SUV değerlerinde, PET görüntülerinde saçılım nedeniyle tümör gerçek boyutundan daha büyük görünür; göğüs duvarı, plevra, mediasten veya kemik invazyonu varmış gibi görülebilir. Bu durumda BT boyutları daha gerçekçidir. Bizim çalışmamızda da kalitatif değerlendirmede PET-BT'de lezyon boyutları BT'ye oranla daha büyük olarak saptanmıştır. DAG ve ADC görüntülerindeki tümör boyutu ise T2 ağırlıklı MRG, PET-BT ve BT görüntülemesindeki tümör boyutundan daha

küçük olarak izlenmiştir. Bu durumun yüksek b değerinin ($b=0/1000$) seçilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Akciğer kanserlerinin ortalama ADC değerleri ile tümör selülaritesi arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (88). Tümörün histopatolojik tipine göre farklı oranlarda difüzyon kısıtlılıkları izlenmektedir (erzurum). Bir çalışmada iyi diferansiye adenokarsinomların diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu gösterilmiş ve ADC değerleri ile tümör sellülaritesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuş. Bu çalışmada prospektif olarak DAG ile doku karakterizasyonu değerlendirmiştir. 30 hastada yüksek ve düşük b değerleri kullanılarak ADC değerleri ölçülmüş, ADC değeri adenokarsinomda $2.12 \pm 0.60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, yassı hücreli karsinomda $1.63 \pm 0.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, büyük hücreli kanserde $1.30 \pm 0.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve küçük hücreli kanserde $2.09 \pm 0.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuş. Histopatolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı ADC değerleri elde edilmiş olmasına rağmen birbiriyle örtüşen değerler de tespit edilmiş.

Matoba ve ark. çalışmalarında (88) akciğer kanserli 30 hastada b değerini $68.46 - 577.05 \text{ s/mm}^2$ kullanarak nefes tutmalı teknik ile yaptıkları adenokanserli olgulardaki ADC değerlerini skuamöz hücreli ve büyük hücreli kanserli olguların ADC değerlerinden anlamlı derecede yüksek olarak saptamışlar. Bu çalışmada ayrıca iyi diferansiye adenokarsinomlu olguların ADC değerleri, kötü diferansiye adenokarsinomlu ve skuamöz hücreli olguların ADC değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (88). Çalışmamızda olgu sayısının ve histopatolojik çeşitliliğin azlığı, alt tiplendirmelerin yapılamamış olması nedeniyle kıyaslama yapılamadı.

Önceden beri tümörlerin karakterizasyonu, yayılımı ve tedaviye cevabını değerlendirmede BT ve MR gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri sıkça kullanılmaktadır. Ancak maligniteyi değerlendirirken tümörün aktivitesi de çok önemlidir. Bu nedenle onkolojik görüntülemede son yıllarda PET/BT çok önemli bir konuma gelmiştir. Ancak başta radyasyon içermesi, fiziksel dış etkenler (hastanın soğuk ortamda bulunması, fiziksel aktivite) ve

stresten etkilenmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. DAG ise non-invaziv olması, dış şartlardan etkilenmemesi ve radyasyon içermemesi ile PET-BT'den daha avantajlıdır.

Tedaviye bağlı hücre ölümü DAG'de erken dönemlerden itibaren değişikliklere yol açar. ADC tümör hücresinin ölümüyle birlikte yükselmeye başlar. Katsayıdaki bu artış tümördeki suyun hareketinde tedavi sonrası artış ile ilişkilidir. Sitotoksik ödem ve fibrozis artışın etkenleri olarak kabul edilmektedir (89). Ancak ölü hücrelerin temizlenmeye başlamasıyla ortamda inflamatuvar hücrelerin artması ve doku rekonstrüksiyonu ADC'de tekrar düşmeye ve yanılgılara yol açabilir. Başarılı bir kemoterapi ve radyoterapinin arkasından ADC'de yükselme olması meme kanseri, akciğer kanseri, primer veya metastatik karaciğer kitleleri, osteosarkom, beyin kitleleri gibi farklı anatomik bölgelerdeki tümörlerde gösterilebilmiştir. İlk kemoterapi küründen sadece 3-7 gün sonra hepatik metastazı olan mide ve kolon kanserli hastalarda ADC'de tedaviye yanıt bulgularının ortaya çıktığı çalışmalarda saptanmıştır. Yine radyasyona duyarlı tümörlerde de ADC'de hızlı yanıt alınabildiği pek çok klinik ve pre-klinik çalışma ile gösterilmiştir. ADC her radyoterapi seansı ile aşamalı bir yükselme gösterir ve tedavinin sonunda ADC'deki değişiklikler belirginleşir. Bu değişiklik tümör hücrelerinin ölümü ve radyojenik inflamasyon sonucunda oluşan interstisyel ödem ve vasküler permeabilite artışına dayandırılmaktadır (90,91).

Akciğer kanseri tedavisi cerrahi, KT, RT ve bunların kombinasyonundan oluşur. KHDAK'de en iyi tedavi seçeneği küratif cerrahidir. Erken evre KHDAK cerrahi ile tam tedavi edilebilir ancak bu seçenek sadece evre I, II ve bazı evre III vakalarında uygulanabilir. KHDAK'li hastaların yalnızca %30'una erken evrede tanı konmuştur ya da rezeke edilebilir durumdadır (92,93). İnoperabl ileri evre KHDAK'lerinin temel tedavi prensibi, maliyet etkin bir KT rejimi veya kemoradyoterapi kombinasyonudur (94,95).

Küçük hücreli akciğer kanseri, KT'ye çok duyarlı olmakla birlikte nüks oldukça sıktır ve KHAK'de tedaviye rağmen ortalama sağkalım sınırlı hastalıkta bile 20-28 ay kadardır. Küratif tedavi alan hastaların takibinde

görüntüleme yöntemleri önemli yere sahiptir. Nüks durumunda, kullanılan tedavinin sağkalıma katkısı gösterilemediği için ayrıca seri BT incelemelerinde maliyet ve radyasyon maruziyeti arttığı için takip tartışmalıdır (96,97).

KHDAK'li hastaların yaklaşık %30'unda, KT başlangıcı sonrası tümör progresyonu olabilir. Bu durumu olabildiğince erken fark etmek, tedavinin durdurulması ve alternatif bir tedavi uygulaması açısından önemlidir (98,99). Böylece hastalar haftalarca süren yararsız toksik tedavilerden korunmuş ve gereksiz maliyet artışları da önlenmiş olacaktır. Çalışmamızda 3 olguda tedavi sonrası ADCmin ve ADC mean değerlerinde azalma gözlemlendi. Tedaviden 1 ay sonra çekilen kontrol BT tetkiklerinde tümör boyutlarında artış olduğu görüldü. Bunlardan bir tanesi RECIST 1.1'e göre "stabil hastalık", diğer ikisi ise "progresif hastalık" kategorisinde yer almaktaydı. Her 3 olguda da çap ve ADC değerlerinin değişimi birbirleriyle korele olarak bulunmuştur.

Son yıllarda kanser tedavisi değişmekte olup yeni tedavi stratejileri ortaya çıkmıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar, büyüme faktörü inhibitörleri gibi hedef hücre terapileri ve kemoembolizasyon, RF ablasyon, radyoembolizasyon gibi girişimsel tedaviler bunların başlıcalarıdır. Bu tedavi yöntemleri tedavi sürecinde tümörde çok çeşitli yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Hedefe yönelik tedaviler ile ortaya çıkan intratümöral hemoraji, tümör boyutunda artışa neden olabildiği için progresyon olmadığı halde, RECIST'e göre progresif hastalık olarak yorumlanabilmektedir. Diğer yandan hemoraji kontrastlı BT'lerde kontrastlanan solid bileşen olarak yorumlanabilirse de son zamanlarda kullanılan dual BT ile hemoraji doğru bir şekilde değerlendirilebilir (100). Çalışmamızda hedefe yönelik tedavi alan hastamız bulunmamaktadır.

KHDAK'lerde radyofrekans ablasyon sonrası erken tümör cevabının değerlendirilmesinde DAG önerilmektedir (101). KHDAK için tümördeki çap değişiklikleri, kemoterapinin erken evresinde dahi anlamlı olabilir. Oysa KHAK için kemoterapötik rejim uygun olsa bile, başlangıçta tedavi sonucu

belirgin anatomik değişiklikler olmayabilir. Bu durum özellikle hedefe yönelik uygulanan tedavilerde belirgindir. Bu yüzden foksiyonel ve anatomik değerlendirme daha anlamlıdır.

Kemoterapi sonrası tümörün tedaviye cevabının erken dönemde bilinmesi kemoterapiye yön vermede yararlı olup hastanın surveyine katkı sağlayabilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KHDAK hastalarda kemoterapi sonrası cevabın değerlendirilmesinde evre IIIB ve evre IV KHDAK tanılı 28 hasta, kemoterapi öncesi ve sonrasında, dinamik kontrastlı MRG ve DAG ile değerlendirilmiştir (102). DAG görüntüler için 1,5 T MR cihazı ile kemoterapiden 1 hafta önce ve 3-4 hafta sonra değerlendirmeler yapılmıştır. Hareket artefaktlarını azaltmak amacıyla kardiyak ve solunumsal tetikleme kullanılmıştır. Difüzyon değerler olarak b 0 ve b 1000 olarak alınmıştır. Çalışmada tümör boyutlarındaki azalma ile ADC değerindeki değişiklik karşılaştırılmış olup erken dönem ADC değişikliğiyle tümör boyutundaki azalmanın istatistiksel olarak uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma özellikle tümörün erken dönemde boyutsal ve hemodinamisinde değişiklik başlamadan önce ADC değerlerinde değişikliğin olduğu görülmekte, erken dönem tedaviye cevabın değerlendirilmesi açısından olumlu sonuçlar içermektedir. Çalışmamızda tedavi alan tüm olgularda tedavi sonrası ADC ve sonrasında yapılan BT tetkiklerinden boyut ölçümlerinde birbiri ile uyumlu yönde değişimler elde ettik (n=11). Ancak hasta sayımız yetersiz düzede olduğundan daha geniş hasta gruplarıyla çalışılması gerekmektedir.

Zhou ve arkadaşlarının (103) 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 bulmuşlar. 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 saptamışlardır.

Kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde DAG'yi araştıran başka bir çalışmada ise; 19 hastada kemoterapiden 1 hafta önce ve 1 ay sonra

konvansiyonel MR ve DAG kullanmışlar, ADC değerleri ile tümörün kısa, uzun aksı ve ortalama uzunluğunu karşılaştırmışlar. ADC değerleri ile tümörün en uzun çapı arasında negatif korelasyon bulmuşlar. Buna göre ADC değerlerindeki değişikliğin tedaviye erken dönemde cevabın değerlendirilmesinde hassas olduğu ve morfolojik bulgularla birlikte kemoterapinin dinamik monitörizasyonunda kullanılabileceği tezini savunmuşlar. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası dönemde, ADCmin değerlerindeki değişiklik ile tümörün ortalama ve uzun çaplarının değişimleri arasında anlamlı korelasyon, ADCmean ile tümör boyutlarının değişimleri (kısa-uzun-ortalama boyut) arasında ise negatif korelasyon bulunmaktadır. Kısa boyut ile ADCmin ve ADCmean değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

VI. SONUÇ

Prospektif çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi almamış 25 akciğer kanserli hastada tedavi öncesi SUVmax, ADCmin ve ADCmean değerlerinin birbirleriyle ilişkisi incelenmiş olup SUV ve ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tedavi alan 11 hastada, tedavi sonrası ADCmin-tümörün uzun çapı ($p=-0.870$), ADCmin-T2'de tümörün uzun çapı ($p=-0.806$) ve ADCmin-ortalama tümör çapı arasında ($p=-0.774$) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilirken ($p<0.05$);

ADCmean-tümör T2 uzun çapı ($p=-0.473$) , ADCmean-tümör uzun çapı ($p=-0.460$), ADCmin-kısa çap ($p=-0.450$) ve ADCmean-ortalama çap ($p=-0.409$) arasında zayıf ilişki ve istatistiksel olarak anlamsız korelasyon saptandı ($p>0.05$). ADCmean-tümör kısa çapı arasında ise korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Dokulardan mikroskopik düzeyde bilgi edinmemizi sağlayan difüzyon MR; iv. kontrast madde kullanılmaması, hasta hazırlığına ihtiyaç olmaması, tolere edilebilir tetkik süresi (5dk), PET benzeri görüntülerin elde edilebilmesi gibi çok önemli avantajlara sahiptir. Ayrıca nispeten ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, en önemlisi de BT, PET ve PET-BT'den farklı olarak iyonizan radyasyon maruziyetinin olmaması bu alanda yapılan çalışmalara ivme kazandırmıştır.

DAG özellikle PET-BT'nin kontrendike olduğu hastalar ile uzun yaşam beklentisi olan ve ışın dozu mümkün olduğunca düşük tutulmak istenen hastalarda alternatif yöntem olarak kullanılabilir. Radyasyon içermemesi nedeniyle istenilen sıklıkta çekilebilir ve böylece kısa aralıklarla takip edilmek istenen hastalarda maruz kalınan ışın dozu azaltılabilir.

Akciğer kanserli hastalarda KRT sonrası ADC değerlerinin değişiminin lezyon boyutlarındaki değişimle korelasyon göstermesi, KRT'ye erken cevabın değerlendirilmesi ve etkin tedavi protokollerinin oluşturulması açısından klinisyene değerli bilgiler sunabilir. Bu şekilde hem iyonizan radyasyonun hem de kontrast maddelerin ve kemoradyoterapötiklerin toksisitelerinden hastalar korunabilir. Akciğer kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, DAG ve ADC ölçümlerinin prognostik marker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları olup, bunların en başında olgu sayımızın az olması yer almaktadır. Bir diğer kısıtlılık nedeni ise çalışma grubumuzun histopatolojik çeşitliliğinin az olması, 4 KHDAK olgusunda alt tiplendirmenin yapılamamış olmasıdır. Bu nedenle histopatolojik tiplere göre lezyonların difüzyon özellikleri ve ADC değerleri kıyaslanamamıştır. Büyük hücreli akciğer kanserli olgumuz hiç bulunmamaktadır. Tedavi alan KHAK kanserli olgumuz da mevcut değildir. Tedavi alan 11 hastanın sadece 1 tanesinin radyoterapi tedavisi almış olması nedeniyle, ADC değişimlerinin izlenmesinin, radyoterapiye terapotik yanıtı değerlendirmedeki etkinliği için de daha büyük çalışma grubuna ihtiyaç vardır. Tedavi öncesi dönemde PET-BT ile ADC değerleri arasındaki korelasyon oranı araştırıldığı halde tedavi sonrası dönemde sadece 4 hastamıza PET-BT çekilebildiği için diğer 7 hastada SUV ve ADC değerleri arasındaki ilişki araştırılamamıştır. ADCmin ve tümörün ortalama-en uzun çapları arasında anlamlı negative korelasyon bulunduğu halde, tedavi alan olgu sayımızın azlığından dolayı, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir ve daha geniş hasta gruplarıyla çalışılmasına gereksinim vardır.

VII. ÖZET

AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON MR GÖRÜNTÜLEME

Amaç: Çalışmamızın amacı, akciğer kanserinde kemoradyoterapi tedavisi sonrası ADC değerlerinin değişimini gözlemlemek ve ADC değerlerindeki bu değişiminin, tedaviye erken yanıtı tahmin etmedeki yeteneğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışma Şubat 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemize başvuran, patolojik olarak akciğer kanseri tanısı doğrulanmış, evre III-IV akciğer kanserli hastalarda gerçekleştirildi. Tedavi öncesi T2 ağırlıklı MR, Difüzyon MR ve PET-BT tetkikleri yapılan 25 hasta çalışmaya dahil edildi, bunların 11 tanesi kemoradyoterapi tedavisi aldı. Kemoradyoterapi sonrası bu 11 hastaya toraks difüzyon MR ve BT tetkikleri yapıldı. Tedavi sonrası dönemde; difüzyon MR 2. kür kemoterapiden 1 hafta, radyoterapiden 2 hafta sonra, BT ise tedaviden 4-5 hafta sonra tekrarlandı. Hastalar ilk görüntüleme tetkiklerinden önce herhangi bir tedavi almamış olup çalışmalar arasında en fazla 2-3 hafta bulunmaktaydı. Sinyal özellikleri $b=0$ ve $b=1000$ s/mm² değerlerinden elde edilen difüzyon ağırlıklı imajlardan değerlendirildi. ADC haritaları difüzyon ağırlıklı imajlar kullanılarak hesaplandı. Tedavi öncesi ADCmin ADCmean ve SUVmax değerleri birbiriyle kıyaslandı. Tedavi sonrası tümörün ADCmin, ADCmean değerleri ve çapları, tedavi öncesi ölçümlerle karşılaştırıldı. Çap değişiklikleri RECIST (Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri) kriterlerine göre değerlendirildi. SUVmax, ADCmin ve ADCmean arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için “**pearson korelasyon katsayısı**” kullanıldı. ADCmin and ADCmean ADC değerlerinin tedaviye erken cevabın değerlendirilmesindeki yeteneği araştırıldı. İstatistiksel önemi “**pearson korelasyon katsayısı**” ve “**spearsman’s rho**” testleri kullanılarak saptandı.

Bulgular: Verilerin analizinde tedavi öncesi ADCmin ile SUVmax ($r = -0,36$; $p = 0.077$) ile ADCmean ile SUVmax ($r = -0,283$; $p = 0.170$) değerleri arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamsız korelasyon saptandı ($n=25$).

Tekrarlayan ADC ölçümlerinde, ADCmin değerlerinde artış ile BT'de tümörün uzun çapı ($r = -0.872$; $p = 0.000$) ve ortalama çapı ($r = -0.847$; $p = 0.001$) arasındaki değişimin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ADCmin ile tümör kısa çapı ($r = -0.410$; $p = 0.210$), ADCmean ile ortalama tümör çapı ($r = -0.536$; $p = 0.89$) ve ADCmean ile kısa tümör çapı ($r = -0.136$; $p = 0.689$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($n=11$).

Sonuç: DAG ve ADC ölçümleri akciğer kanserlerinde yeni prognostik marker olabilir. Tekrarlanan ölçümler, tedaviye iyi yanıt veren hastalarda BT'de tümörün geniş çapında azalmayla birlikte ADC değerlerinde de anlamlı derecede artış olduğunu ortaya çıkarmıştır. DAG akciğer kanserli hastalarda tümörün tedaviye yanıtını tahmin etmede, BT ve FDG PET/BT'den daha iyi bir potansiyele sahip olabilir. ADC değişim değerlerinin, akciğer kanserinde kemoterapiye erken yanıt tahmin etmede duyarlı bir indikatör olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Difüzyon, görünür difüzyon katsayısı, akciğer kanseri, tedaviye yanıt, manyetik rezonans görüntüleme

VIII. SUMMARY

DIFFUSION MR IMAGING FOR EVALUATION OF RESPONSE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

Purpose: The purpose of this study is to observe the change of ADC value after chemotherapy and to determine the ability of the change of ADC value to predict treatment response in lung cancer at the early stage of chemoradiotherapy.

Material and Methods: This prospective study was carried out between February 2015 – December 2015 on patients with pathologically confirmed diagnosis of lung cancer which are stage III-IV lung cancer. The study included 25 patients with lung cancer who underwent T2-weighted MR, DWI, CT and FDG PET/CT and 11 patients were treated with chemoradiotherapy. The all of these 11 patients underwent chest DWI imaging and CT after the chemoradiotherapy. Posttherapy; DWI was repeated one week after end of the two cycles of chemotherapy and two weeks after end of the radiotherapy while posttherapy CT was performed four or five weeks after therapy. Patients had not received any treatment before imaging and no more than two or three weeks between studies. Signal intensities (SIs) were evaluated in diffusion-weighted MR images that were obtained with $b=0$ and 1000 s/mm^2 values. Apparent diffusion coefficient (ADC) values were calculated by using diffusion weighted images. Pretherapy ADCmin, ADCmean and SUVmax values compared with each other. Posttherapy tumor's ADCmin, ADCmean values and diameters compared with pretherapy measurements. Diameter changes were evaluated according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria. The “**pearson's correlation coefficient**” was applied to assess of correlation between SUVmax, ADCmin and ADCmean values. To treatment early response prediction ability of ADC values were

investigated. The statistical significance was determined using the “**pearson’s correlation coefficient**” and the “**spearsman’s rho**” tests.

Findings: Data analysis revealed a statistically insignificant inverse correlation between of the pretherapy ADCmin and SUVmax ($r = -0,36$; $p = 0.077$) with ADCmean and SUVmax ($r = -0,283$; $p = 0.170$), ($n=25$).

Posttherapy repeated measures revealed that increased ADCmin values were significantly higher with change of tumor large size ($r = -0.872$; $p = 0.000$) and median size ($r = -0.847$; $p = 0.001$) of tumor on CT. No significant correlation was found for the comparison of ADCmin with short tumor size ($r = -0.410$; $p = 0.210$), ADCmean with large tumor size ($r = -0.460$; $p = 0.154$), ADCmean with average tumor large size ($r = -0.536$; $p = 0.89$) and ADCmean with tumor short size ($r = -0.136$; $p = 0.689$) ($n=11$).

Result: DWI with ADC measurement might represent a new prognostic marker in lung cancer. Repeated measures revealed that the increased ADCmin values were significantly higher in good responders with a large reduction in tumor size on CT. DWI may have better potential than CT and FDG PET/CT for prediction of tumor response to therapy in lung cancer patients. We think that the change of ADC values may be a sensitive indicator to predict early response to chemotherapy in lung cancer.

Keywords: diffusion, apparent diffusion coefficient, lung cancer, response to treatment, magnetic resonance imaging

IX. KAYNAKLAR

1. M. D. Pickles, P. Gibbs, M. Lowry, and L.W. Turnbull, "Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 24, no. 7, pp.843–847, 2006.
2. D.-M. Koh and D. J. Collins, "Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology," *American Journal of Roentgenology*, vol. 188, no. 6, pp. 1622–1635, 2007.
3. Y. Zhang, J. Chen, J. Shen, J. Zhong, R. Ye, and B. Liang, "Apparent diffusion coefficient values of necrotic and solid portion of lymph nodes: differential diagnostic value in cervically mphadenopathy," *Clinical Radiology*, vol. 68, no. 3, pp. 224–231, 2013.
4. Y. Cui, X.-P. Zhang, Y.-S. Sun, L. Tang, and L. Shen, "Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases," *Radiology*, vol. 248, no. 3, pp. 894–900, 2008.
5. Chen L., Zhang J., Chen Y., et al. Relationship between Apparent Diffusion Coefficient and Tumour Cellularity in Lung Cancer. *PLoS ONE* 9(6): e99865. doi:10.1371/journal.pone.0099865.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Jun 17.
7. Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D, Sevinc A, Olcayto EO, Ozgul N, et al. Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Jun 17.

8. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1166-96.
9. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984;44:5940-58.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
11. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-35.
12. Detterbeck F.C, Boffa D.J, and Tanoue L.T. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009; 136; 260-271.
13. Zeren E.H. Akciğer Kanseri Patolojik Yaklaşım. İçinde: Hastürk S, Yüksel M, Eds. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Bilmedya Grup, 2000; 2: 29-45.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Lung and pleural tumours, TNM classifications of malignant- tumours. Wiley- Blackwell 2009;138-46.
15. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4: 1049-59.
16. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho- pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213-23.
17. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.

18. Liekens S. et. al. Angiogenesis: Regulators and clinical applications, *Biochemical Pharmacology* 61 (2001) 253-270.
19. Jannette Collins, Eric J. Stern. *Chest radiology: the Essentials*. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
20. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584-94.
21. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92..
22. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013; 33: 1323-41.
23. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 737-45.
24. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W221-8.
25. Kim YN, Lee HY, Lee KS, Seo JB, Chung MJ, Ahn MJ, et al. Dual-energy CT in patients treated with anti-angiogenic agents for non-small cell lung cancer: new method of monitoring tumor response? *Korean J Radiol* 2012; 13: 702-10.
26. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753-9

27. Wang J, Wu N, Cham MD, Song Y. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:1090-6.
28. Tuncel E. *Klinik Radyoloji.* Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2008: 256, 307-312.
29. Scott W. A. Editor, *Magnetic Resonance Imaging of Brain and Spine* 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Business. 2009; 501-508.
30. Erden, G.: *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları,* Ankara, Türk Manyetik Rezonans Derneği, s. 238-248, 2008.
31. Koh, D.M., Collins, D.J., Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology, *AJR Am J Roentgenol.* 188, 1622-1635, 2007.
32. Stejskal, E.O., Tanner, J., Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient, *J Chem Phys.* 42, 288-292, 1965.
33. Bammer, R., Liu, C., Po, J., Moseley, M.E.. Diffusion weighted magnetic resonance imaging. In: Edelman, Hesselink, Zlatkin, Cruess. *Clinical magnetic resonance imaging,* 3rd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006; 288-319.
34. Umay A. *Larenks Kanseri Tanısında Diffüzyon Mr'ın Tanıya Katkısı.* Tez. Fırat Üniversitesi. 2011.
35. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991; 7: 1–30.
36. Schaefer, P.W., Grant, P.E., Gonzalez, R.G., Diffusion-weighted MR imaging of the brain, *Radiology,* 217, 331-345, 2000.
37. Gray, L., MacFall, J., Overview of diffusion imaging, *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 6, 125-138, 1998.
38. Turner, R., Le Bihan, D., Maier, J., Vavrek, R., Hedges, L.K., Pekar, J., Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion, *Radiology,* 177, 407-414, 1990.

- 39.Koh, D.M., Collins, D.J., Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology, AJR Am J Roentgenol. 188, 1622-1635, 2007.
- 40.Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications.Anat Rec 1999; 15; 257: 102–109.
- 41.Poyraz AK. Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Ölçülen Renal Adc (Apparent Diffusion Coefficient) değerlerinin normal böbreklerle kıyaslanması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 2006.
- 42.Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. Radiology 1990; 177: 407–414.
- 43.Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. Am J Neuroradiol 2000; 21: 1821–1829.
- 44.Gelal F. Difüzyon Görüntüleme. Balcı P (ed). Temel Radyoloji Fiziği. 1. Baskı, İzmir: İnan Basım, 2004: 246–254.
- 45.Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, İzmir, 2004.
- 46.Matthew D. Blackledge, Martin O. Leach, David J. Collins, Dow-Mu Koh, Computed Diffusion-weighted MR Imaging May Improve Tumor Detection, Radiology: Volume 261: Number 2—November 2011, 573-582.
- 47.Goudarzi, B., Yoshikawa, K., Komatsu, S., Ishikawa, H., Tsujii, H., The diagnostic ability of diffusion-weighted imaging with background body signal suppression (DWIBS) in bone metastasis. 14th Scientific Meeting and Exhibition, ISMRM, abstracts, s.548, 2006.
- 48.Wilhelm T., Stieltjes B., Schlemmer H. P., Whole-Body-MR-DiffusionWeighted Imaging in Oncology, Fortschr Röntgenstr 2013; 185: 950–958.
- 49.Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: Value of differentiating between ekstraaxial

- cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11:925-931.
50. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL. *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. Springer. (2009) ISBN:3540787852.
 51. UK. PP. *Diffusion MRI : Theory, Methods, and Applications*, Theory, Methods, and Applications. Oxford University Press, USA. (2010) ISBN:0199708703.
 52. Qayyum, A., *Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications*. *Radiographics*, 2009. 29(6): p. 1797-810.
 53. Numminen K, Sipilä O, Mäkisalo H. Preoperative hepatic 3D models: virtual liverresection using three-dimensional imaging technique. *Eur J Radiol*. 2005; 56(2):179-84.
 54. Uto T, Takehara Y, Nakamura Y, Naito T, Hashimoto D, Inui N et al. Higher sensitivity and specificity for diffusion-weighted imaging of malignant lung lesions without apparent diffusion coefficient quantification. *Radiology* 2009;252: 247-254.
 55. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11: 102-125.
 56. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999;24:456-461.
 57. Bastin ME. Correction of eddy current-induced artifacts in diffusion tensor imaging using iterative cross-correlation. *Magn Reson Imaging* 1999;17:1011-1024.
 58. Jezard P, Barnett AS, Pierpaoli C. Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. *Magn Reson Med* 1998;39: 801-812.

59. Kim T, Murakami T, Oi H, Matsushita M, et al. Detection of hypervascular HCC by dynamic MRI and dynamic spiral CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:948-54.
60. Usuda et al. Advantages of Diffusion-Weighted Imaging Over Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Assessment of Hilar and Mediastinal Lymph Node in Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* (2013) 20:1676–1683.
61. Regier et al. Diffusion weighted MRI and 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer (NSCLC): Does the apparent diffusion coefficient (ADC) correlate with tracer uptake (SUV)? *European Journal of Radiology* 81 (2012) 2913– 2918.
62. Cakmak V. Akciğer Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Etkinliği. Tez. 2010. Pamukkale Üniversitesi.
63. Uto T, Takehara Y, Nakamura Y, Naito T, Hashimoto D, Inui N et al. Higher sensitivity and specificity for diffusion-weighted imaging of malignant lung lesions without apparent diffusion coefficient quantification. *Radiology* 2009;252: 247-254.
64. Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2008;3: 358-364.
65. Poyraz AK. Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Ölçülen Renal Adc (Apparent Diffusion Coefficient) değerlerinin normal böbreklerle kıyaslanması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 2006.
66. Murtz, P., Krautmacher, C., Traber, F., Gieseke, J., Schild, H.H., Willinek, W.A., Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3.0 Tesla, *Eur Radiol.* 17, 3031-3037, 2007.

67. Kwee T.C., Takahara T., Ochiai R., Koh D.M., Ohno Y., Nakanishi K., Niwa T., Chenevert T.L., Luijten P.R., Alavi A., Complementary Roles of Whole-Body Diffusion Weighted MRI and 18F-FDG PET, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2010;51:1549-1558.
68. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001;220: 621-630.
69. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988;168: 497-505.
70. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics*, 1998; 18: 5-20.
71. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al: The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1017-23.
72. Karaman A et al. Toraks difüzyon manyetik rezonans görüntüleme. *Tuberk Toraks* 2014;62(3):215-230.
73. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H, Yamamoto I. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:39-45.
74. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul 2008.
75. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
76. Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, Siegel BA. Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45(Suppl 1):96S-101S.

77. Hayat M. Cancer Imaging. Volume 1. Lung and breast carcinomas. New York: Springer; 2008. 165-6.
78. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002;62:51-60.
79. Qi LP, Zhang XP, Tang L, Li J, Sun YS, Zhu GY. Using diffusion-weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study. *Eur Radiol* 2009;19: 333-341.
80. Baysal T, Mutlu DY, Yologlu S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2009;27: 1447-1454.
81. Zhou R, Yu T, Feng C, Ma L, Wang Y, Li W, et al. Diffusionweighted imaging for assessment of lung cancer response to chemotherapy. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2011;14:256-60.
82. Nomori H, Mori T, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:816-22.
83. Qi LP, Zhang XP, Tang L, Li J, Sun YS, Zhu GY. Using diffusion-weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study. *Eur Radiol* 2009;19:333-41.
84. Cafagna D., Rubini G., Iuele F., Maggialelli N., Notaristefano A., Pinto D., Niccoli-Asabella A., Palmiotti G., Lasciarrea M., Maggialelli A., Whole-body MR-DWIBS vs. [18F]-FDG-PET/CT in the study of malignant tumors: a retrospective study, *Radiology med* (2012) 117:293–311.
85. Komori T., Narabayashi I., Matsumura K., Matsuki M., Akagi H., Ogura Y., 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body

- diffusion-weighted MRI for detection of malignant lesions: initial experience. *Ann Nucl Med* 2007;21:209–15.
86. Matoba M, Tonami H, Kondou T, Yokota H, Higashi K, Toga H, Sakuma T. Lung carcinoma: Diffusion-weighted MR imaging-preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 2007;243: 570-577.
 87. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion weighted MRI for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol* 2003, 45:214-222.
 88. Wilhelm T., Stieltjes B., Schlemmer H. P., Whole-Body-MR-DiffusionWeighted Imaging in Oncology, *Fortschr Röntgenstr* 2013; 185: 950–958.
 89. Padhani A.R., Koh D.M., Collins D.J. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. *Radiology* 2011; 261: 700–718.
 90. De Geus-Oei LF, van der Heijden HFM, Cortens FHM, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET in non-small cell lung cancer. A systematic review. *Cancer* 2007; 110: 1654-64.
 91. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1247-55.
 92. Strauss G, Herndon JE, Maddaus M. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non–small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22: 621.
 93. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.
 94. Lung Cancer Imaging. James G. Ravenel. Springer Science+Business Media New York 2013.

95. Colombi D, Di Lauro E, Silva M, Manna C, Rossi C, De Filippo M, et al. Non-small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: follow-up and response assessment. *Diagn Interv Radiol* 2013;19: 447-56.
96. Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG. Positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2007; 110: 2155-68.
97. Sekine I, Tamura T, Kunitoh H, et al. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 731-3.
98. Kim YN, Lee HY, Lee KS, Seo JB, Chung MJ, Ahn MJ, et al. Dual-energy CT in patients treated with anti-angiogenic agents for non-small cell lung cancer: new method of monitoring tumor response? *Korean J Radiol* 2012; 13: 702-10.
99. Yıldırım A. Akciğer Kanserinde Tedavi Sonrası Değerlendirme: Radyolog Neleri Söylemeli? *Trd Sem* 2014; 2: 385-398.
100. Yabuuchi H, Hatakenaka M, Takayama K, Matsuo Y, Sunami S, Kamitani T, et al. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2011;261:598-604.
101. Zhou R, Yu T, Feng C, Ma L, Wang Y, Li W, et al. Diffusion weighted imaging for assessment of lung cancer response to chemotherapy. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2011;14:256-60.