

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAŞ BOYUN BÖLGESİ YASSI EPİTEL HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN
KORELASYONU**

DR. HANDE MELİKE BÜLBÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAŞ BOYUN BÖLGESİ YASSI EPİTEL HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN
KORELASYONU**

DR. HANDE MELİKE BÜLBÜL

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NURİ KARABAY

**UZMANLIK TEZİ
İZMİR-2020**

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2019.KB.SAG.040 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	III
GRAFİKLER LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
TEŞEKKÜR	X
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Baş Boyun Bölgesi Yassı Epitel Hücreli Karsinomu	8
2.1.1. Epidemiyoloji	8
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.1.3. BBYEHK'de Evreleme	9
2.1.4. BBYEHK Histopatolojisi	14
2.1.5. BBYEHK'de Görüntüleme	17
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	18
2.2.1.1. DAG'nin Onkolojik Kullanımı	20
2.2.2.DK-MRG	21
2.2.2.1. Tümör Anjiyogenezi ve DK-MRG Tekniği.....	21
2.2.2.2. Veri Elde Edilmesi.....	23
2.2.2.3. Dinamik Verinin Analizi	24
2.2.2.4. DK-MRG'nin Klinik Kullanımı	25
2.2.2.5. DK-MRG Kullanımında Karşılaşılan Güçlükler.....	26
3. GEREÇ-YÖNTEM	26
3.1. Hasta Seçimi	27
3.2. Görüntüleme Protokolü	28
3.2.1. Konvansiyonel Sekanslar	28
3.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	28
3.2.3. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme	29

3.3. Görüntülerin Analizi	29
3.4. İmmünohistokimyasal Analiz	31
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hasta Popülasyonu	34
4.2. Histopatolojik Veriler	36
4.3. DK-MRG Verileri	37
4.4. DK-MRG Verileri ile Histopatolojik Verilerin Korelasyon Analizi..	40
4.5. DAG Verileri	42
4.6. DAG Verileri ile DK-MRG Verilerinin Korelasyon Analizi	43
4.7. DAG Verileri ile Histopatolojik Verilerin Korelasyon Analizi	43
4.8. TNM Evresine Göre Verilerin Değerlendirilmesi	44
4.9. Tümör Derecesine Göre Verilerin Değerlendirilmesi	50
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	71

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: AJCC'ye göre oral kavite tümörlerinin TNM evrelemesi

Tablo 2: AJCC'ye göre orofarenks tümörlerinin TNM evrelemesi

Tablo 3: AJCC'ye göre nazal kavite ve ethmoid sinüs tümörlerinin TNM evrelemesi

Tablo 4: AJCC'ye göre hipofarenks tümörlerinin TNM evrelemesi

Tablo 5: AJCC'ye göre nazofarenks tümörlerinin TNM evrelemesi

Tablo 6: AJCC'ye göre larenks tümörlerinin TNM evrelemesi

Tablo 7: BBYEHK'nin N ve M sınıflaması

Tablo 8: Çalışmaya dahil olma ve çalışma dışı tutulma kriterler

Tablo 9: Hastaların genel demografik özellikleri

Tablo 10: Olguların tümör lokalizasyonlarının dağılımı

Tablo 11: Olguların TNM evreleme sistemine göre belirlenen T evresi dağılımı ve gruplaması

Tablo 12: Olguların TNM evreleme sistemine göre belirlenen N evresi dağılımı ve gruplaması

Tablo 13: Ki-67 yüzdesi ve CD34 ile CD105 boyamalarıyla belirlenen MVD verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

Tablo 14: Histopatolojik verilerin korelasyon analizi

Tablo 15: Tümör dokusuna ve normal dokuya ait DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Tablo 16: İki farklı şekilde ölçülen DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Tablo 17: En geniş kesitten yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 18: Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 19: İki farklı yöntemle yapılan DK-MRG ölçümleri ile histopatolojik verilerin korelasyon analizi

Tablo 20: Histopatolojik incelemeleri eksizyon materyali üzerinden yapılan hastalarda DK-MRG verileri ile histopatolojik bulguların korelasyonu

Tablo 21: İki farklı yöntemle ölçülen ADCmean verilerinin karşılaştırması

Tablo 22: Her iki yöntemle ölçülen ADCmean ve DK-MRG verilerinin korelasyon analizi

Tablo 23: ADCmean verileri ile histopatolojik verilerin korelasyon analizi

Tablo 24: T evresine göre yapılan gruplandırmaya göre immünhistokimyasal boyama verilerinin durumu

Tablo 25: T evresi gruplarında standart ROİ ile ölçülen DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Tablo 26: TNM evresine göre yüksek evreli tümör ön tanısı koymada Ve, iAUC ve Ki-67 için sınır değerler ve bunlara ait veriler

Tablo 27: T evresi gruplarında ADCmean verilerinin karşılaştırması

Tablo 28: N evresi gruplarında standart ROİ ile ölçülen DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Tablo 29: N evresi gruplarında ADCmean verilerinin karşılaştırması

Tablo 30: Tümör derecesinde yapılan gruplandırmaya göre histopatolojik bulguların durumu

Tablo 31: Tümör derecesi gruplarında her iki DK-MRG ölçümünün karşılaştırılması

Tablo 32: Tümör derecesi gruplarında standart ROİ ile ölçülen ADC verilerinin karşılaştırması

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Hastaların T evresi ve dereceye göre dağılımı

Grafik 2: Tümör dokusunun ve normal dokunun DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Grafik 3: Standart ROI ile ölçülen Ktrans değeri ile CD34MVDmax ve CD34 MVDmean parametrelerinin korelasyon eğrisi

Grafik 4: T evresine göre yapılan grupta düşük ve yüksek evre gruplarında Ve ve Ki-67 verilerinin karşılaştırması

Grafik 5: Ve, iAUC ve Ki-67 değerlerinin yüksek evreli tümör ön tanısı koydurucu ROC eğrileri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Baş boyun karsinogenezinde fenotipik progresyon ve moleküler değişiklikler

Şekil 2: DAG sekansı

Şekil 3: DK-MRG için kantitatif veri analizini gösteren şema.



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: İki farklı yöntemle yapılan DK-MRG ve ADC ölçümleri

Resim 2: CD34 ile boyanan mikrodamarların immünboya görünümü

Resim 3: CD105 ile boyanan mikrodamarların immünboya görünümü

Resim 4: Ki-67 ile boyanan hücrelerin immünboya görünümü

Resim 5: Larenks YEHK tanılı aksiyel T2A, postkontrast aksiyel T1A, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, DAG, ADC görüntüleri ve Ki-67, CD34 ve CD105 immünboya görüntüleri

Resim 6: Dil YEHK tanılı aksiyel T2A, postkontrast aksiyel T1A, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, DAG, ADC görüntüleri ve Ki-67, CD34 ve CD105 immünboya görüntüleri

Resim 7: Dil kökü yerleşimli YEHK tanılı aksiyel T2A, postkontrast aksiyel T1A, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, DAG, ADC görüntüleri ve Ki-67, CD34 ve CD105 immünboya görüntüleri

KISALTMALAR

BBYEHK- Baş Boyun Bölgesi Yassı Epitel Hücreli Karsinomu

AJCC- American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)

UICC- The Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)

BT- Bilgisayarlı Tomografi

MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme

DK-MRG- Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

DAG- Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Mp-MRG- Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

HPV- İnsan Papilloma Virüsü

EBV- Epstein-Barr Virus

YEHK- Yassı Epitel Hücreli Karsinom

DNA- Deoksiribo Nükleik Asit

TGF- β - Transforming Growth Factor Beta

PET/BT- Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

FDG- Florodeoksiglukoz

ADC- Apparent Diffusion Coefficient- Görünen Difüzyon Katsayısı

EEB- Ekstraselüler Ekstravasküler Boşluk

AİF- Arteriyel İntput Fonksiyonu

ROI- Region of Interest

EAA- Eğri Altında Kalan Alan

SNR- Sinyal Gürültü Oranı

GE- Gradient Eko

FLASH- Fast Low Angle Shot

RF- Radyofrekans

EPI- Ekoplanar Görüntüleme

VEGF- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

SS- Standart Sapma

SUV- Standard Uptake Value

HBS- Hastane Bilgi Sistemi

STIR- Short Tau Inversion Recovery

SPIR- Spectral Presaturation with Inversion Recovery

TE- Echo Time

TR- Repetition Time

MVD- Mikrodamar Dansitesi (Mean Vessel Dansity)

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

IVIM- Intravoxel Incoherent Motion

PÖD- Pozitif Öngörü Değeri

NÖD- Negatif Öngörü Değeri

TNM- Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

ROC- Receiver Operating Characteristic

iAUC- The Initial Area Under The Curve

A- Ağırlıklı

T- Tesla

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimdeki yardım ve katkıları için tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Nuri KARABAY'a, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sn. Prof. Dr. Slen SARIOĞLU'na ve Ass. Dr. Gksenil BÜLBÜL'e, klinik olarak bilgi ve desteğini esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Ahmet Ömer İKİZ'e, Sn. Doç. Dr. Ersoy DOĞAN'a ve Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları bölümündeki diğer meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Radyoloji asistanlığı eğitimim süresi boyunca birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde büyük emeği bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm Ğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bölümümüzün yoğun temposunda yeni bilgiler öğrenme ve öğrendiklerimi paylaşma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman uyum içinde çalıştığımız teknisyenlerimize ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlıklarına her zaman minnet duyduğum annem ve babama, her daim yol göstericim olan ablalarıma yürekten şükranlarımı sunarım.

Hayatımı paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez sürecime büyük sabırla destek veren sevgili eşim OĞn BÜLBÜL'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Hande Melike BÜLBÜL

ÖZET

BAŞ BOYUN BÖLGESİ YASSI EPİTEL HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KORELASYONU

Hande Melike BÜLBÜL, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 35340, Inciraltı-İzmir

Amaç

Çalışmamızda baş boyun bölgesi yerleşimli yassı epitel hücreli karsinomlarda (BBYEHK) multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG)'den elde edilecek parametreler ile histopatolojik parametreler arasındaki korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır. Mp-MRG ile elde edilen kantitatif verilerin histopatolojik yöntemlerle korele olabileceği, tümör özellik ve davranışlarının non-invaziv değerlendirilmesine olanak sağlayacağı öngörülmüştür.

Gereç ve Yöntem

Aralık 2017-Şubat 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde histopatolojik olarak BBYEHK tanısı almış ve multiparametrik MRG ile tetkik edilmiş hastalar görüntüleme arşivinde taranmış ve kriterleri karşılayan 33 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Belirlenen iki yöntemle istasyonunda DK-MRG verileri üzerinden yapılan ölçümler ile Ktrans, Kep, Ve ve iAUC verileri ve DAG görüntüleri üzerinden yapılan ölçümlerle ADCmean parametreleri elde edilmiştir. Ayrıca Ki-67 antijen boyamasıyla proliferasyon indeksi, CD34 ve CD105 antijen boyamasıyla da mikrodamar dansitesi (MVDmax ve MVDmean) verileri elde edilmiştir. Tümörlerin T ve N evreleri ve dereceleri de kaydedilmiştir. Mp-MRG parametreleri ve histopatolojik verilerin arasındaki

korelasyonu belirlemek, bu ölçümlerin evre ve derecelere göre durumunu değerlendirmek ve uygun verilerin ön tanı koydurucu eşik değerini belirlemek için uygun istatistiksel testler yapılmıştır.

Bulgular:

Ktrans, Kep, Ve ve iAUC parametrelerinin ortalamaları tümör dokusunda normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,00$, $p=0,006$, $p=0,00$). Standart ROİ ile yapılan ölçümde Ktrans değeri ile CD34 MVDmax ve CD34 MVDmean verileri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır ($r=0,364$; $p=0,037$, $r=0,346$; $p=0,049$). Ki-67 indeksi ve standart ROİ ile yapılan ölçümden elde edilen Ve verisi evresi T3-T4 olan tümörlerde evresi T1-T2 olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,03$). DK-MRG parametreleri ve ADC ölçümleri ile Ki-67 indeksi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Tümör derecesi ile MVD parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanırken DK-MRG ölçümleri ile arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. ADCmean ile histopatolojik parametreler, tümör evre ve derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç:

Mp-MRG'nin bir bileşeni olan DK-MRG'den elde edilen veriler tümörün T evresi ve mikrodamar dansitesi gibi özelliklerini nonivaziv olarak öngörme potansiyeline sahip bir yöntem olup tekniğinin ve ölçüm yöntemlerinin standardizasyonu ile BBEHK görüntülemeindeki yerinin daha net oraya çıkacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: BBEHK, DK-MRG, DAG, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, ADC, MVD

ABSTRACT

CORELATION OF HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

Hande Melike BÜLBÜL, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Radiology, 35340, Inciralti-İzmir

Purpose

The aim of this study was to investigate the correlation between parameters to be obtained from multiparametric MRI and parameters such as grade, proliferation index and microvascular density to be obtained histopathologically and stage in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). It has been hypothesized that quantitative data obtained with Mp-MRI may correlate with histopathological methods and allow non-invasive evaluation of tumor features and behaviors.

Material and Method

Between December 2017 and February 2019, 33 patients with histopathologically diagnosed as HNSCC at the Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital and examined with Multiparametric MRI were scanned in the imaging archive and 33 patients who met the criteria were included in the study. ADCmean parameter was obtained by measurements on DWI images and Ktrans, Kep, Ve and iAUC parameters were obtained by measurements on DCE MRI images were measured with two methods at the Workstation. In addition, proliferation index was estimated on Ki-67 antigen stained specimens and microvessel density was estimated on CD34 and CD105 antigen stained specimens The T and N-stages and

grades of tumors were also recorded. Appropriate statistical tests were performed to determine the correlation between the Multiparametric MRI parameters and histopathological data to evaluate the status of these measurements according to stage and degrees, and to determine the pre-diagnostic threshold value of the appropriate data.

Results

Mean values of Ktrans, Kep, Ve and iAUC parameters were significantly higher in tumor tissue compared to normal tissue ($p=0,00$, $p=0,00$, $p=0,006$, $p=0,00$, respectively). In the DCE MRI measurement made by both methods, it was found that some parameters correlated positively and negatively. In the measurement made with standard ROI, there was a statistically weak positive correlation between Ktrans and CD34 MVDmax and CD34 MVDmean measurements ($r=0.363$; $p=0.037$, $r=0.346$; $p=0.049$). The proliferation index and Ve parameter that obtained from the measurement with standard ROI were significantly higher in T3-T4 tumors compared to those with T1-T2 ($p=0.003$, $p=0.03$). There was no correlation between DCE MRI parameters and ADCmean measurements and proliferation index ($p>0.05$). While there was a significant relationship between tumor grade and MVD parameters, no significant relationship was observed with DCE MRI parameters. ADCmean was not correlated with histopathological parameters, the stage and grade of the tumor ($p>0,05$).

Conclusion

Data obtained from DCE MRI, which is a component of Mp-MRI, is a method that has the potential to predict the features of the tumor, such as T stage and microvascular density, and it is thought that the position of BBEHK will appear more clearly with the standardization of its technique and measurement methods.

Key Words: HNSCC, DCE MRI, DWI, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, ADC, MVD

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş boyun bölgesi yassı epitel hücreli karsinomu (BBYEHK) dünya çapında altıncı en sık görülen malignitedir (1).

BBYEHK; ağız boşluğu, orofarenks, larenks ve hipofarenks dahil olmak üzere çeşitli alt bölgelerin tümörlerini kapsar.

Yüzeysel ve derin tümör yayılımının, bölgesel lenfadenopatinin ve uzak metastazların uygun şekilde değerlendirilmesi evreleme ve tedavi planlaması için esastır. Uluslararası Kansere Mücadele Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) kurallarına göre, tümör evrelemesi biyopsi ve ek görüntüleme gerektirmektedir (2).

Primer tümörün lokal uzanımı ve lenf nodu metastazının varlığı kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile yapılır (3). Çalışmamızdaki multiparametrik MRG (Mp-MRG), dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (DK-MRG) ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi (DAG) içermektedir. Mp-MRG dokuların perfüzyon ve vaskülarizasyonunu ortaya koymada kullanılan bir tekniktir (4). DK-MRG parametrelerinin farklı tümör tiplerinde benign-malign lezyon ayrımında, tümörlerin tedaviye yanıtını ön görmede faydalı ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). DK-MRG parametrelerinin tümörün selülarite ve vasküler yoğunluk gibi bileşenleri ile ilişkili olduğu düşünülse de literatürde bu konuyla ilgili bilgiler yeterli ve net değildir (6).

MRG teknolojisindeki gelişmeler sayesinde DAG ve DK-MRG teknikleri BBYEHK'nin fonksiyonel yönlerinin gösterilmesi için önemli bir araç haline gelmiştir (4-6). Tedavi öncesinde kullanılacak invaziv olmayan görüntüleme bulgularına dayanan biyobelirteçlerin bulunması tedavide daha iyi sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak şekilde tedaviye yön verebilir (7).

DK-MRG sinyal şiddetinin zamanla değişiminin ölçümünü ifade etmekte olup uygun kantitatif ölçümlerle tümör-damar permeabilitesi, tümör perfüzyonu, ekstraselüler-ekstravasküler volüm fraksiyonu gibi değerlerin tespitine olanak verir (8). Gadolinyum içeren kontrast madde kullanılarak tümör perfüzyon ve

permeabilitesinin non-invaziv ölçümü historadyolojik tanının gelişmesini sağlar, tedavi yanıtı ile koreledir ve rekürrens potansiyelini öngörmeye faydalıdır (8,9). DK-MRG'den elde edilen Ktrans değeri kontrast maddenin intravasküler plazma ile tümör interstisyumu arasındaki değişimini gösteren volüm transfer sabitidir. Tedavi öncesi bakılan Ktrans değeri tümörün permeabilitesini yansıtmakta olup kemoradyoterapiye yanıtı ön görmede önemli olabileceği düşünülmektedir. Konuyla ilgili bazı çalışmalara göre artmış kan akımının terapötik ajanların da dağılımına izin vermesi sebebiyle tümörün vaskülaritesi lokal tedavi cevabının ve hastalık kontrolünün önemli bir göstergesidir (8). Ayrıca DK-MRG parametrelerinin bazı organlarda malign-benign lezyon ayırımında, bazı tümörlerde de yüksek-düşük grade ayırımını yapmada yardımcı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bazı malignitelerde DK-MRG parametreleri ile histopatolojik parametreler arasında önemli ilişkiler kaydedilmiştir (6). Benzer bir katkıyı DAG'de belirlenen difüzyon katsayısı "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC- görünen difüzyon katsayısı) vasıtasıyla tümörün kemoradyoterapiye yanıtını ön görmede rol alarak yapmaktadır (10).

Bu çalışmada Mp-MRG'den elde edilecek ADC, Ktrans, Kep, Ve, İAUC gibi parametreler ile histopatolojik olarak elde edilecek proliferasyon indeksi, mikrodamar dansitesi, tümör evre ve derecesi gibi parametreler arasındaki ilişkinin orta konulması amaçlanmıştır.

Mp-MRG ile elde edilen kantitatif verilerin histopatolojik yöntemlerle elde edilen proliferasyon indeksi, mikrodamar dansitesi gibi veriler ile korele olabileceği, tümör özellik ve davranışlarının non-invaziv değerlendirilmesine olanak sağlayacağı öngörülmüştür (5,8,9).

Araştırmanın Soruları ve Hipotezleri

Yanıtlanması Beklenen Sorular

Soru 1: BBEHK'de histopatolojik verileri ile Mp-MRG arasında ilişki var mıdır?

Soru 2: Mp-MRG verileri tümörün vaskülarizasyonunu ve hücreliliğini öngörebilir mi?

Soru 3: Histopatolojik incelemenin eksizyon materyali üzerinden yapılmasının radyolojik bulgularla olan korelasyona etkisi var mıdır?

Soru 4: Mp-MRG veriler ile tümörün evre ve derecesini öngörmek mümkün müdür?

Test Edilecek Hipotezler:

H1: Mp-MRG tümör dokusu ile normal dokuyu ayırt edebilir.

H2: Mp-MRG verileri tümörün vaskülarizasyonunu ve hücreliliğini öngörmeye yararlıdır.

H3: Tümör evre ve derecesini Mp-MRG'den elde edilen kantitatif veriler ile öngörecektir eşik değerler belirlemek mümkündür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş Boyun Bölgesi Yassı Epitel Hücreli Karsinomu

2.1.1. Epidemiyoloji

Baş boyun boyun yassı epitel hücreli karsinomu en sık görülen baş ve boyun kanseri türüdür. BBYEHK tümör grubu; ağız boşluğunun mukozal tabakası, larenks, orofarenks, hipofarenks, sinonazal traktus ve nazofarenksten kaynaklanan tümörleri içermektedir (11).

2018 verilerine göre dünya çapında yılda 800.000'den fazla yeni vaka görülmekte ve tüm kanser ölümlerinin %4,60'ını oluşturmaktadır (12). Amerikan Kanser Topluluğunun 2019 kanser istatistiklerine göre 2019 yılı için tahmin edilen yeni oral kavite ve farenks kanseri olgu sayısı 53.000 ve tahmin edilen ölüm sayısı ise 10.860'tır. Larenks kanseri için ise yeni vaka sayısı 12.410 ve ölüm sayısı 3.760 olarak tahmin edilmektedir (13).

Her kanser tipinin görülme sıklığı coğrafi bölgeye, popülasyona ve çeşitli risk faktörlerine maruz kalma düzeylerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kadın ve erkeklerde görülme oranları tümör lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin larenks kanseri için yaşam boyu yıllık risk erkeklerde %0,45, kadınlarda %0,06 iken nazofarenks kanserinde oran erkeklerde %0,24 ve kadınlarda %0,80'dir (12). Dünya genelinde erkeklerde en sık görülen baş boyun kanseri, oral kavite kanseri iken bunu larenks kanseri izlemektedir. Kadınlarda ise en çok görülen baş boyun kanseri türü orofarenks ve hipofarenks kanserleri olup, bunu oral kavite kanserleri izlemektedir (14).

Türkiye'nin 2014 yılı kanser istatistiklerine bakıldığında; erkeklerde en sık görülen ilk 10 kanser türü arasında larenks kanseri sekizinci sırada yer alırken kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser arasında BBYEHK yer almamaktadır (15).

Dünya geneline bakıldığında Hindistan, Güney Afrika, Fransa, Avustralya ve Brezilya'da BBYEHK insidansının yüksek olduğu görülmektedir. Nazofarenks kanseri Güney Çin'de oldukça sıktır. Oral kavite ve larenks kanseri gibi sigara ile ilişkili malignitelerin sıklığı Kuzey Amerika ve Avrupa gibi bölgelerde başta tütün olmak üzere diğer kanserojenlere maruziyetin azalması ile düşme eğilimindedir (16).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Baş boyun kanserlerine neden olan faktörlerin saptanmasına yönelik pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmış ve bu kanserin gelişmesinde rolü olabilecek pek çok etmen ortaya konmuştur. BBYEHK için ana risk faktörleri tütün ve alkole maruz kalma ve insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonudur (17). Bu faktörler BBYEHK progresyonu ile de ilişkilidir (18). Alkol kullanımının özellikle farenks kanserlerinin ortaya çıkışında daha etkili olduğu, ayrıca aşırı alkol kullanımının larenks kanseri gelişme riskini 2,5 kat artırdığı saptanmıştır.

Retrospektif hasta serileri ile yapılan çalışmalar HPV'nin baş ve boyun kanserlerinin ve özellikle orofarengeal karsinomun patogeneğinde rolü olduğunu göstermiştir (16). Nitekim HPV pozitif tümörlerde p16'nın yüksek miktarda ekspresyonu izlenir (19). Karsinogeneğinde en sık görülen genetik değişim olan p53 geninin mutasyonu BBYEHK'de tütün kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (18). Ayrıca Epstein-Barr Virus (EBV) enfeksiyonlarının nazofarenks karsinomu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Genetik faktörlerin rolü de son zamanlarda tanımlanmış olup birinci derece akrabada BBYEHK öyküsünün 1,7 kat artmış hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca bazı çalışmalara göre mesleki maruziyet, kötü ağız hijyeni ve bazı diyet faktörlerinin de BBYEHK gelişiminde rolü olduğu tespit edilmiştir (16). İnsidans yaşla birlikte de artış göstermektedir. Avrupa'da tanı alan hastaların %98'i 40 yaşından büyük iken %50'si de 60 yaşın üzerindedir (16).

Baş boyun kanserleri erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı ve hastalığa yakalanma riski, 50 yaş üzerinde büyük oranda artmaktadır. Türkiye'nin 2014 kanser istatistiklerine göre 25-49 yaş arası erkeklerde BBYEHK en sık görülen 10 kanser sıralamasında yer almazken; 50-69 yaş grubunda larenks kanseri altıncı sırada, 70 ve üzeri yaş grubunda ise yedinci sırada yer almaktadır (15).

2.1.3. BBYEHK'de Evreleme

BBYEHK'de evreleme; AJCC'nin en son 2018'de güncellediği kılavuzda belirtilen şekilde, TNM olarak bilinen primer tümör (T), servikal lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastazın (M) ayrı ayrı değerlendirildiği sınıflama sistemine göre

yapılmaktadır (22). Bu kılavuzda tüm anatomik bölümler için ayrı ayrı tanımlama yapılmıştır.

Tablo 1: AJCC'ye göre oral kavite tümörlerinin TNM evrelemesi

Oral Kavite	
T evresi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör boyutu ≤2 cm ya da invazyon derinliği ≤5 mm
T2	Tümör boyutu ≤2 cm ve invazyon derinliği >5 mm ya da tümör boyutu >2 cm ve ≤4 cm, invazyon derinliği ≤10 mm
T3	Tümör boyutu >2 cm ve ≤4 cm, invazyon derinliği >10 mm ya da tümör boyutu >4 cm ve invazyon derinliği ≤10 mm
T4a	Tümör boyutu >4 cm ve invazyon derinliği >10 mm ya da komşu doku invazyonu var (maksilla ya da mandibulanın korteksi ya da maksiller sinüs ya da yüz derisi)
T4b	Tümör mastikator boşluğu, pterigoid kemiği veya kafa tabanını invaze etmiş ve/veya internal karotid arter tutulumu var

Tablo 2: AJCC'ye göre orofarenks tümörlerinin TNM evrelemesi

P16- Orofarenks	
T evresi	T kriteri
T0	Primer tümör kanti yok
T1	Tümör 2 cm ya da daha küçük
T2	Tümör 2 cm'den büyük fakat 4 cm'den küçük
T3	Tümör 4 cm'den büyük ya da epiglotun lingual yüzüne uzanımı var
T4a	Larenks, dilin ekstrinsik ve intrinsik kasları, medial pterigoid, sert damak, mandibula invazyonu var
T4b	Lateral pterigoid, pterigoid plate, lateral nazofarenks, kafa tabanı ve karotid arter invazyonu var
* p16 pozitif orofarenks tümörlerinde T4a ve T4b tümörler T4 olarak adlandırılır.	

Tablo 3: AJCC'ye göre nazal kavite ve ethmoid sinüs tümörlerinin TNM evrelemesi

Nazal Kavite ve Ethmoid Sinüs	
T evresi	T kriteri
Tx	Pimer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör bir alana sınırlı, kemik invazyonu var ya da yok
T2	Tümör tek bir bölgede iki alana uzanıyor ya da nazoethmoidal kompleks uzanımı var, kemik invazyonu var ya da yok
T3	Tümörün orbita tabanı ya da medial duvarı, damak, maksiller sinüs ya da kribriform plate uzanımı var
T4a	Tümörün anterior orbita, burun ya da yanak derisi, anterior kranial fossa, pterygoid plate, maksiller ya da frontal sinüsten herhangi birine uzanımı var
T4b	Tümörün orbital apeks, beyin, dura, orta kranial fossa, nazofarenks, klivus ya da V2 dışındaki kafa çiftlerinden herhangi birine uzanımı var

Tablo 4: AJCC'ye göre hipofarenks tümörlerinin TNM evrelemesi

Hipofarenks	
T evresi	T kriteri
Tx	Pimer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör hipofarenksin bir kenarına sınırlı ve/veya 2 cm ya da daha küçük boyutta
T2	Tümör hipofarenksin birden fazla kenarına invaze ya da hemilarenks invazyonu olmaksızın boyutu 2-4 cm arasında
T3	Tümör >4 cm ya da hemilarenkse fikse ya da özefagusa uzanımı var
T4a	Tiroid-krikoid kıkırdak, hyoid kemik, tiroid bezi, özefagus ya da santral yumuşak doku kompartmanı invazyonu var
T4b	Prevertebral fasya invazyonu, karotid arter ya da mediasten tutulumu var

Tablo 5: AJCC'ye göre nazofarenks tümörlerinin TNM evrelemesi

Nazofarenks	
T evresi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Tümör yok ancak EBV+ lenf nod(lar)ı var
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör nazofarenkse sınırlı ya da parafarengeal uzanım olmaksızın orofarenks ve/veya nazal kavite uzanımı var
T2	Tümörün parafarengeal uzanımı ve/veya çevre yumuşak doku uzanımı (lateral pterygoid, medial pterygoid, prevertebral kaslar) var
T3	Tümörün kafa tabanındaki kemik yapılara, servikal vertebralara, pterygoid yapılara ve/veya paranasal sinüslere uzanımı var
T4	Tümörün intrakranial uzanım var (kranial sinirler, hipofarenks, parotid bezi ve/veya lateral pterygoid kasın lateralindeki yumuşak dokular)

Tablo 6: AJCC'ye göre larenks tümörlerinin TNM evrelemesi

T evresi	T kriteri
Supraglottis: (alt birimler: suprahoid epiglot, infrahyoid epiglot, ariepiglottik katlantılar, aritenoidler, ventriküler bantlar (yalancı vokal kord))	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör larenksin bir alt birime sınırlı ve vokal kordlar hareketli
T2	Tümör supraglottisin ya da glottisin birden fazla alt birimine invaze ya da larenks fiksasyonu olmaksızın supraglottis dışına uzanmış
T3	Tümör vokal kordlarda fiksasyona yol açmış ancak larenkste sınırlı ve/veya postkrikoid alan, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk ya da tiroid kıkırdığın iç korteksinden herhangi birinin tutulumu var
T4a	Tümör tiroid kıkırdak invazyonuna ve/veya larenksi aşarak çevre doku uzanımına yol açmış
T4b	Prevertebral boşluk invazyonu, karotid arter ya da mediasten tutulumu var
Glottis	

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör vokal kordlarda sınırlı ve vokal kordlar hareketli T1a: Tümör tek vokal kordu tutmuş T1b: Tümör her iki vokal kordu da tutmuş
T2	Tümörün supraglottik ya da subglottik uzanımı var ve/veya vokal kord hareketleri kısıtlı
T3	Tümör vokal kordlarda fiksasyona yol açmış ancak larenkste sınırlı ve/veya paraglottik boşluk ya da tiroid kıkırdağın iç korteksine uzanımı var
T4a	Tümör tiroid kıkırdak invazyonuna yol açmış ve/veya larenksi aşarak çevre dokulara uzanmış
T4b	Prevertebral boşluk invazyonu, karotid arter ya da mediasten tutulumu var
<u>Subglottis</u>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör subglottik alanda sınırlı
T2	Tümör vokal kord(lar)a uzanmış, vokal kord hareketliliği var/yok
T3	Tümör vokal kordlarda fiksasyona yol açmış ancak larenkste sınırlı
T4a	Tümör tiroid /krikoid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışına uzanım var
T4b	Prevertebral boşluk invazyonu, karotid arter ya da mediasten tutulumu var

Tablo 7: BBYEHK 'nin N ve M sınıflaması

Nazofarenks İçin N Evrelemesi	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek taraflı servikal lenf nodu metastazı ve/veya tek ya da iki taraflı retrofarengeal lenf nodu metastazı, <6 cm, krikoid kıkırdak kaudal sınır seviyesi üzerinde

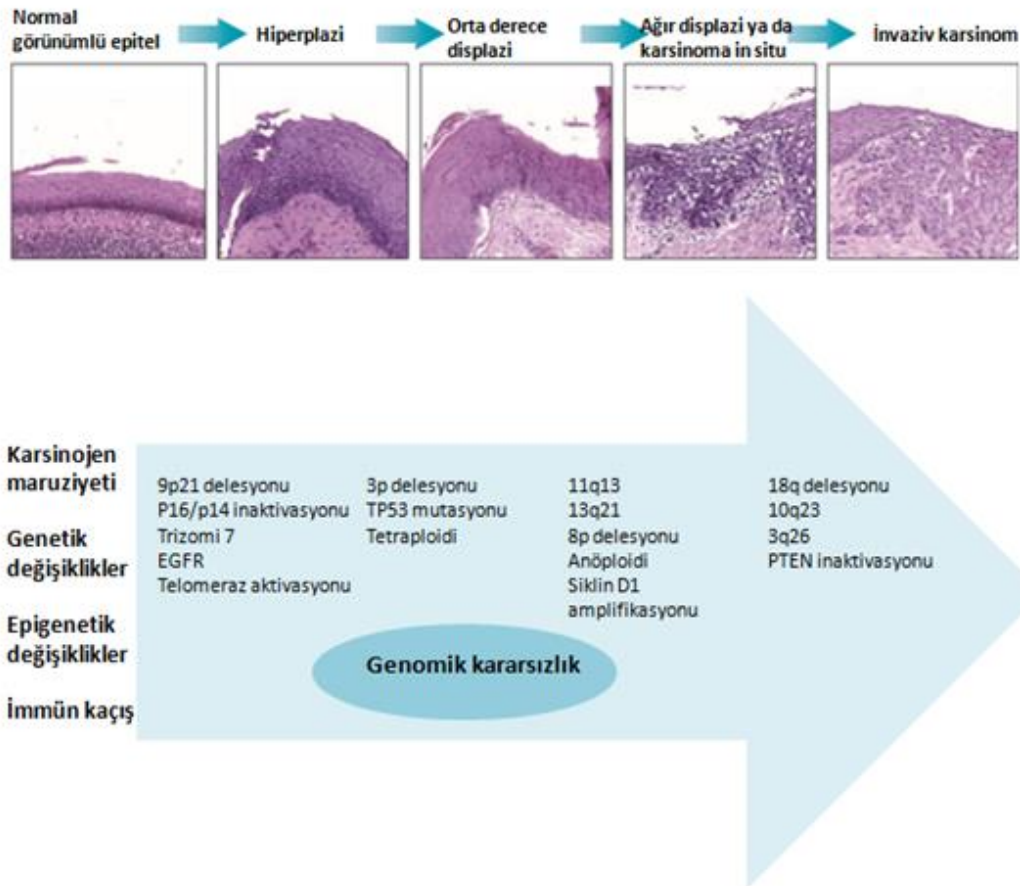
N2	>6 cm, krikoid kıkırdak kaudal sınır seviyesi üzerinde, bilateral servikal lenf nodu metastazı
N3	>6 cm tek ya da iki taraflı servikal lenf nodu metastazı ve veya krikoid kıkırdak kaudal sınır seviyesinin altına uzanım
Diğer BBYEHK'ler İçin N Evrelemesi	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek, ipsilateral, 3 cm ya da küçük boyutta lenf nodu metastazı
N2a	Tek, ipsilateral, 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük lenf nodu metastazı
N2b	Birden çok, ipsilateral lenf nodu metastazı, hiçbirisi 6 cm'den büyük değil
N2c	İki taraflı veya kontralateral lenf nodu metastazı, hiçbirisi 6 cm'den büyük değil
N3a	Çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı- ektranodal uzanım yok
N3b	Bir ya da daha çok lenf nodunda ektranodal uzanım bulgusu var
Uzak Metastaz	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

2.1.4. BBYEHK Histopatolojisi

Karsinogenezin ilk basamağı skuamöz displazidir. Yüzey epitelinin neoplastik değişimini ifade eden displazi anormal hücresel organizasyon, artmış mitotik aktivite ve nükleer polimorfizmi içerir. Bu değişiklikler atipi derecesine göre birden üçe kadar (hafif atipi/orta derece atipi/şiddetli-karsinoma in situ) derecelendirilir. İlerleyen aşamalarda karsinoma in situ bazal membranı yıkarak subepitelyal bağ dokuyu infiltre eder (23). Tümörün ilerleyen aşamalarında kafa ve yüz kemikleri, yüz derisi ve kas invazyonu görülebilir (Şekil 1).

Yassı epitel hücreli karsinomun (YEHK) verrüköz, bazaloid, içsi hücreli ve adenoskuamöz gibi alt tipleri bulunur (24).

BBYEHK derecelendirmesinde pek çok dereceleme sistemi kullanılmaktadır (25-27). Broder sisteminde andiferansiye hücrelerin oranına göre derecelendirme yapılırken, Anneroth sınıflamasında tümörün yapısı, mitoz sayısı ve keratinizasyon gibi parametreler göz önünde bulundurulur. Oral kavite tümörlerinin derecelendirilmesinde kullanılan Jakobson sınıflamasında ise tümörün yapısı, mitoz sayısı, nükleer polimorfizm, diferansiyasyon ve invazyon özellikleri göz önünde bulundurulur.



Şekil 1: Baş boyun karsinogenezinde fenotipik progresyon ve moleküler değişiklikler (24)

BBYEHK'de tümörün biyolojik davranışı belirgin çeşitlilik gösterir. Aynı evreye sahip hastalarda bile aynı tedaviye yanı farklı şekillerde olabilmektedir. Bu nedenle bu farklılığa neden olan göstergeleri ortaya koymak ve hastalığı kontrol altına alabilmek için yeni yöntemler gerekmektedir. Tümörün malign davranışı ve progresyonunun altında yatan genetik faktörler tam olarak anlaşılamamış olup son

araştırmalar ile genetik değişikliklere bağlı çok basamaklı tümörojenik progresyon modeli ortaya konulmuştur. Bu değişiklikler, başlangıç ve malign bir tümörün gelişimi arasında bir karsinogenez evresini işaret eden belirteçler olup premalign lezyonun erken tanınması için ve gelecekte BBEHK tedavisinde selektif bir hedef olarak kullanılabilirler. BBEHK karsinogenezinde ras ve myc gen ailesinin aberan ekspresyonu, int-2, hst-1, cyclin D1, epidermal büyüme faktör reseptörü ve Bcl-2'nin kanser gelişimine katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur (28).

Hücre çoğalması ve apoptoz arasındaki dengenin kaybolması sonucunda malign tümör gelişimi görülür. Fare monoklonal antikoru olan Ki-67, bölünen hücrelerdeki nükleer antijene reaksiyon verir (29). Ki-67 nükleer antijeni bölünen hücrelerde bulunur, G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir (G0 fazında eksprese edilmez), neoplastik hücrelerin ve normal hücrelerin büyüme fraksiyonlarını ortaya koyar. İnsanda malign tümörlerin büyüme hızını belirlemede kullanılır. Aktif Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) sentezinin göstergesi olması nedeniyle tümörün biyolojik davranışının göstergesi olduğu söylenebilir (30).

Çeşitli tümörlerde DK-MRG parametreleri ile Ki-67 ekspresyonunu karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Farklı tümör gruplarında çelişkili sonuçlar tanımlanmıştır.

CD34; tek zincir transmembran proteini olup yaklaşık 105-120 kDa ağırlığına sahiptir (31). Hematopoetik hücreler, dermis, dendritik hücreler, fibroblastik hücreler, endotel hücreleri, kemik iliğinin stromal hücrelerinin öncüllerinde reaksiyon gösterir (32). Anjiyogenez sırasında CD34 proteini damar duvarında lökosit adezyonundan ve vasküler endotel hücrelerin migrasyonunda sorumludur. Bu yönüyle anjiyogenezin göstergesi olup mikrodamar dansite ölçümünde kullanılmaktadır (33). Oral kavite YEHK olgularında CD34'n tümör damarlarının çevresindeki varlığı ve dağılımı erken lenf nodu metastazı ve ölümle ilgili bulunmuştur (34).

CD105 vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilen, proliferasyon ile ilişkili ve hipoksiyle indüklenebilen bir proteindir. CD105 anjiyogenezde TGF- (transforming growth factor beta) sistemiyle ilişkilidir (35). CD105'in kan damarlarının gelişiminde rol oynadığı ve meme kanseri, kolon karsinomu, özafagus karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, jinekolojik kanserler, prostat kanseri, renal hücreli

kanser, baş-boyun kanseri ve multipl myelom gibi farklı tümör tiplerinde intratümöral mikrodamar dansitesini ölçmede önemli bir belirteç olduğu sonucuna varan pek çok çalışma mevcuttur (36,37).

2.1.5. BBYEHK'de Görüntüleme

Baş boyun kanserinde görüntülemenin amacı, tümör boyutunu ve uzanımını belirlemek, nodal hastalığı değerlendirmek, perinöral tümör yayılımını değerlendirmek ve rezidü tümörü nüks tümörden ayırt etmektir (38). Genel olarak, BBYEHK'nin multidisipliner tedavi yaklaşımı için tedavi planında ve takiplerde multimodal görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulur. BT ve MRG'nin kullanıma girmesiyle birlikte baş boyun kanserlerinde görüntülemenin rolü daha da artmıştır. 1990'lı yıllarda florodeoksiglukoz 18 (F-18 FDG) PET'in kullanıma girmesiyle görüntülemeye fonksiyonel metabolik bir yöntem eklenmiştir. Akabinde BT'nin PET ile füzyonu sonucu anatomik korelasyon etkinleştirilmiştir (39). Görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemelerle birlikte PET/BT, kontrastlı BT ve MRG'nin BBYEHK'nin değerlendirilmesinde ve tedavi planındaki rolleri tanımlanmıştır. Tüm bu modalitelerin güçlü ve zayıf yönleri olması nedeniyle tanıda, evrelemede ve uzun dönem takipte tek bir yöntemin tek başına yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (40).

Hastalık sürecinin başlangıcında yapılan evreleme prognoz, tedavi seçimi ve hastalığın yönetimi için oldukça kritiktir. AJCC; BBYEHK evrelemesinde en son 2018'de güncellenen kılavuz uyarınca TNM sınıflama sisteminin kullanılmasını önermektedir. Evrelemede öncelikle klinik ve endoskopik muayene ile tümörün mukozal yayılımı değerlendirilir. Alınan biyopsi sonrası görüntüleme ve patolojiyle birlikte evreleme yapılır. Görüntüleme yöntemlerini doğru şekilde kullanmak ve değerlendirmek hastalığın yönetimi için oldukça önemlidir. 136 hastanın ele alındığı retrospektif bir çalışmada görüntülemelerin yeniden değerlendirilmesi sonucunda hastaların %41'inde yorumda değişiklik yapılmış olup bu hastaların %98'inde tedavinin değişimi söz konusu olmuştur. Hastaların %34'ünde T, N ya da M evresinde değişiklik yapılmıştır (41).

Kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi tümörün lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir. Solunum ve yutkunma artefaktlarından daha az etkilenmesi nedeniyle orofarenks, larenks ve hipofarenkste primer görüntüleme yöntemi BT'dir

(42). Buna karşılık MRG ise oral dil ve retromolar trigon, ağız tabanı gibi diğer oral kavite lezyonlarının tanısında ve kemik iliği yayılımının değerlendirilmesindeki üstünlüğü nedeniyle primer görüntüleme yöntemidir. Ayrıca bu lokalizasyonda dental materyaller ve ışın sertleşmesi artefaktı BT'nin kullanımını kısıtlamaktadır (40). Bazı lezyonlarda lezyon çevresindeki yoğun enflamasyon da kontrast tutarak lezyonun gerçek uzanımının değerlendirmesini zorlaştırabilir. Bu da radyoterapi alacak hastalarda radyasyon alanının doğru şekilde belirlenmesini engelleyebilir. Böyle lezyonlarda gerçek tümör yükünü belirleyebilmek için PET/BT gibi fonksiyonel görüntülemelerin kullanılması faydalı olabilir (40).

Prognozu belirleyen en önemli kriter servikal lenf nodu metastazı olup doğru şekilde değerlendirilmesi tedavi planı için oldukça önemlidir (43). Lenf nodu metastazını göstermede BT ve MRG arasında anlamlı farklılık yoktur (44). PET en az 8 mm boyuttaki metastatik servikal lenf nodlarının tanısında oldukça duyarlı olup şüpheli olgularda tercih edilebilir (38).

Perinoral yayılım; agresif YEHK özelliği olup lenf nodu metastazıyla birlikte görülebilir. Görüntülemelerde nöral foramende genişleme ve foramendeki normal yağın yer değişimi görülebilir. Sinirdeki çap artışı kontrastlı MRG'de görülebilirken BT'de görülemeyebilir (45).

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntülemelerde sinyal oluşturma prensibi; radyofrekans (RF) pulsları ile incelenecek dokuların T1 ve T2 zamanlarının farkından yararlanılarak dokular arasında kontrast farklılığı oluşturulmasına dayanmaktadır (46). MRG teknolojisinin ilerlemesiyle birlikte, DAG ve DK-MRG BBEHK'nin fonksiyonel yönlerini değerlendirmek için potansiyel araçlar haline gelmiştir.

2.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Moleküler difüzyon, diğer bir deyişle Brownian hareketi ilk defa 1905'te Einstein tarafından tanımlanmıştır (47). DAG, su moleküllerinin vücuttaki rastgele hareketlerini inceler. Biyolojik dokularda, DAG sinyali hücre dışı, hücre içi ve damar içi alanda su moleküllerinin hareketinden türetilir (48). Biyolojik dokulardaki ortam ve membranlar farklı difüzyon kapasitesine sahiptir ve bu nedenle oldukça heterojendir (49).

Difüzyon ağırlıklı sekans ilk olarak Stejskal and Tanner tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır (50).

Vokselin sinyal intensitesi (SI) şu formülle ifade edilmektedir (51):

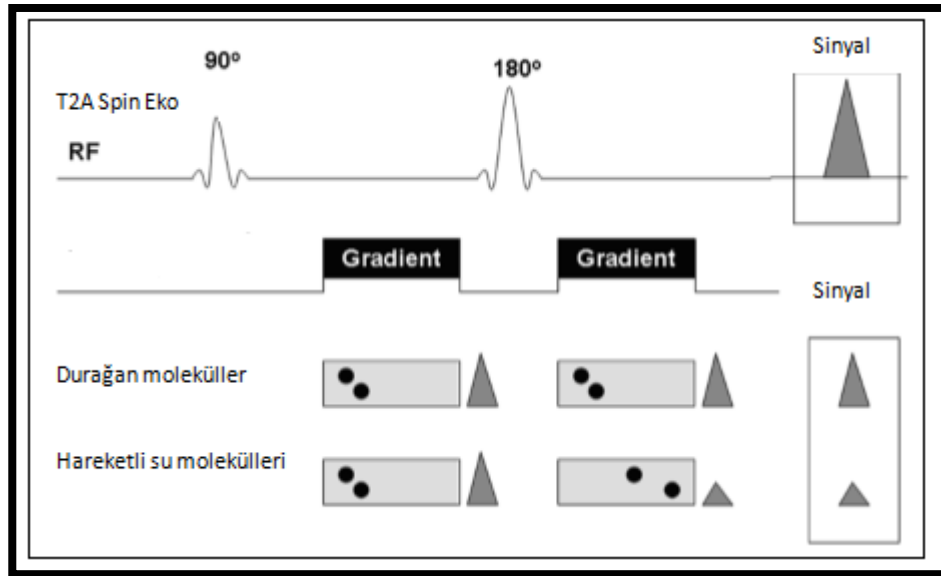
$$SI = SI_0 \times \exp(-b \cdot D)$$

SI_0 : T2 ağırlıklı imajdan elde edilen sinyaldir.

b: Difüzyon duyarlılığını ortaya çıkaran gradientin gücünü, uygulama aralığını ve süresini gösterir.

D: Difüzyon katsayısı; difüzyon hareketinin hızını ifade eder. Ancak MRG sistemlerindeki konsantrasyon farkına bağlı olan difüzyon, basınç ya da ısı farklılığı ya da iyonik etkileşimler nedeniyle ortaya çıkan difüzyondan ayırt edilemez. Bu nedenle moleküler hareketi ölçerken yalnızca ADC değeri hesaplanabilmektedir (51).

DAG için değişik yöntemler kullanılabilmekle birlikte günümüzden en sık kullanılan yöntem single shot ekoplanar görüntülemedir (EPI). Spin eko sekansa 180° RF pulsu öncesinde ve sonrasında güçlü bir gradient puls eklenir. Bu iki puls arasında net hareket olmadığı durumda birinci puls spinleri defaze, ikincisi ise refaze eder ve yüksek sinyal görülür. Eğer net hareket varsa hareketli protonlar ikinci pulstan etkilenmez ve sinyal intensitesi düşer (52) (Şekil 2).



Şekil 2: DAG sekansı (48)

Difüzyon MRG'de kullanılan teknikler şunlardır:

- DAG: Görüntü oluşum sürecinde difüzyonun yönü ve büyüklüğüyle birlikte T2 sinyalinin de payı vardır. Bu görüntü tek puls gradient spin eko sekansın tek gradient yönü boyunca uygulanması sonucunda elde edilmektedir. Gradientin yönüne paralel olan liflerde difüzyon hızlı iken, gradientin yönüne dik olan liflerde difüzyon kısıtlanmıştır (53).

- Trace DAG: X, Y ve Z yönlerindeki difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin düzeltmeler sonucunda ortak bir sinyale dönüştürülmesi yöntemiyle elde edilir. Bu yöntemle difüzyonun yön bağımlılığı ortadan kalkar ve görüntü oluşumunda difüzyon büyüklüğü ve T2 sinyalinin etkisi görülür (53).

- ADC haritası: Piksel tabanından elde edilen verilerin işlenmesi ile oluşur. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde alınan sekanslarda T2 ağırlığı vardır. T2 etkisinin ortadan kaldırılması ve sadece difüzyonun etkisinin görülebilmesi için ADC haritaları oluşturulur. Bu amaçla belirli en az iki b değerinde ölçümler alınır (48). ADC haritaları, her bir voksel için x, y ve z yönlerinde hesaplanmış ADC değerlerinin ortalaması alınarak elde edilir. Oluşan görüntüler difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır.

2.2.1.1. DAG'nin Onkolojik Kullanımı

DAG akut inme tanısında yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte günümüzde pek çok onkolojik görüntüleme çalışmasında da kullanılmaktadır. Tümörlerin hücresel yoğunluğu köken aldıkları dokulardan daha yüksek olduğu için difüzyon ağırlıklı görüntülerde daha yüksek sinyalli (difüzyonu kısıtlanmış) görülürler. Bu yönüyle tümörün saptanmasında kullanılabilir.

BBYEHK'de evreleme ve tedavi sonrası takipte BT ve MRG yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu teknikler boyut ve morfolojik özelliklere dayanmakta olup küçük boyutlu tümörlerin ve mikrometastatik lenf nodlarının tanısında yetersiz kalabilmektedir (54).

Baş boyun yerleşimli tümörlerde DAG ile malign-benign ayrımını araştıran çalışmalarda ADC değeri malign lezyonlarda benign olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (55-57).

Baş boyun bölgesi yerleşimli lenfoma, karsinom, solid ve kistik benign lezyonların ADC değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada en düşük ADC değeri lenfomada saptanırken ($[0.66 \pm 0.17] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) bunu karsinom ($[1.13 \pm 0.43] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) takip etmiştir. En yüksek ADC değeri ise kistik benign lezyonlarda saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada BBEYHK tanısı bilinen birkaç hastada ADC değerinin bekleneni üzerinde olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin patolojik incelemede tanımlanabilen nekrotik odaklar olduğu sonucuna varılmıştır. BBEYHK'nin primer lezyonunun ve lenf nodu metastazının nekrotik olabilme özelliği nedeniyle ADC ölçümü yapılırken solid kısımlardan ölçüm yapılması oldukça önemlidir (55).

Lenf nodu metastazı varlığının tek başına en önemli prognostik faktördür ve bu nedenle doğru şekilde görüntülenmesi oldukça önemlidir. Vandecaveye ve arkadaşlarının çalışmasında bir cm'den küçük lenf nodlarına yönelik yapılan analizde DAG'ın duyarlılığı %76 iken FDG PET/BT'nin duyarlılığı %75 bulunmuştur (58).

Tedavi sonrası görüntüleme; gereksiz biyopsilerin engellenmesi ve daha uzun sağkalım için oldukça önemlidir. Cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapi gibi tedaviler sonrası görülen değişiklikler ile tümör nüksünü ayırt etmede BT ve MRG gibi tetkikler yetersiz kalabilmektedir. Tedavi sonrası görüntülemede FDG PET/BT yararlı olmakla birlikte enflamasyon gibi yanlış pozitif durumlarda da FDG tutulumunun görülmesi bu amaçla kullanımını sınırlandırmaktadır. FDG PET'in pahalı bir tetkik olması, iyonizan radyasyon içermesi ve çözünürlüğünün düşük olması da diğer dezavantajlarıdır (49). Uygulanan tedavinin çeşidine bağlı olarak tedavi sonrası ADC değerleri farklılık göstermesine ve farklı çalışmalarda farklı eşik değerler elde edilmesine rağmen %77-100 negatif öngörü değeri ile DAG'ın rekürren BBEYHK'de tanısal etkinliği oldukça yüksektir (49).

2.2.2.DK-MRG

2.2.2.1. Tümör Anjiyogenezisi ve DK-MRG Tekniği

Herhangi bir malign tümör dokusunun birkaç mm^3 hacme ulaştıktan sonra bölünebilmesinin devamı için çevre dokudan difüzyonla elde ettiği metabolitler yetersiz kalmaya başlar. Bu nedenle yeni damarların gelişimi gereklidir. Bu süreç neovaskülarizasyon ya da anjiyogenez olarak adlandırılır ve kantitatif görüntüleme yöntemlerinin temel hedefidir (59). Tümörün büyümesi ve devamlılığı için bu sürecin

devamının gerekliliği pek çok anti-anjiyogenik ilacın kullanımını da beraberinde getirmiştir. Bu nedenle anjiyogenezi görüntülemek ve kantitatif olarak değerlendirmek günümüzde oldukça önemli hale gelmiştir.

Tümörün anjiyogenez derecesinin biyolojik davranış paterniyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). İyi diferansiye tümörlerde neredeyse normal dokuya yakın bir mikrovasküler özellik görülürken kötü diferansiye tümörlerde disorganize ve sızdırıcı tipte damarlanma görülür. Bu tip damarlanma da dokunun yeterince oksijen alamaması sonucunda hipoksiye zemin oluşturur (3). DK-MRG doku vaskülarizasyonunun dansitesini, bütünlüğünü ve sızdırıcı özelliğini ölçmek için kullanılan bir tekniktir (59).

İntravenöz yoldan verilen gadolinyumlu kontrast madde tümör dokusuna ulaştığında pasif difüzyon yoluya vasküler yataktan sızmaya ve ekstravasküler ekstraselüler boşlukta (EEB) birikmeye başlar. Renal atılım yoluya plazma konsantrasyonu düştüğünde ise EEB'den plazmaya geri akım söz konusu olur ve bu süreç kontrast atılımı tamamlanana kadar devam eder (61).

DK-MRG dinamik veri toplama sırasında kontrast maddenin relaksivitesini değerlendirmek için T1 ağırlıklı (A) görüntüler kullanır. Gadolinyum iyonları paramanyetik özelliktedir. Bu nedenle çevredeki hidrojen nükleusları ile etkileşime girerek dokunun T1 süresini kısaltır. Bu da her vokselde T1A imajlarda sinyal intensite artışına neden olur. Bu sinyal artışının derecesi doku perfüzyonu ve arteriyel input fonksiyonu (AİF), kapiller yüzey alanı, kan volümü, permeabilite, interstisyel basınç gibi fizyolojik ve fiziksel parametrelerden etkilenir. AİF tümör ile aynı taraftaki (BBYEHK için eksternal karotid arter ya da vertebral arter) besleyici arterdeki zaman içerisinde kontrast konsantrasyonun değişimini gösterir. AİF ölçümü bu arterlere ROI (region of interest) konularak elde edilebileceği gibi, yeni yazılım sistemlerinde olduğu gibi görüntü içerisindeki farklı pikseller üzerinde elde edilen eğrinin ortalaması ile otomatik olarak da yapılabilir (62). DK-MRG verilerinin AİF'ye göre normalizasyonu hastalar arasındaki kardiyovasküler parametrelerin çeşitliliğini düzeltir (4). Ayrıca sinyal artışı kontrastın dozu, nativ T1 relaksasyon zamanı ve seçilen sekans gibi parametrelerden de etkilenir (63).

Gadolinyumlu kontrast maddenin verilmesi ardından doku konsantrasyonu-zaman eğrisi oluşturulur. Modelleme öncesine, bu eğrinin altında kalan alan (iAUC-the initial area under the curve) hesaplaması yapılabilir (63). Ancak iAUC'nin tümör fizyolojisi ile olan ilişkisi komplike olup farklı fizyolojik süreçlerden etkilenebileceği için tümörün hangi özelliğini temsil ettiği net değildir (3).

2.2.2.2. Veri Elde Edilmesi

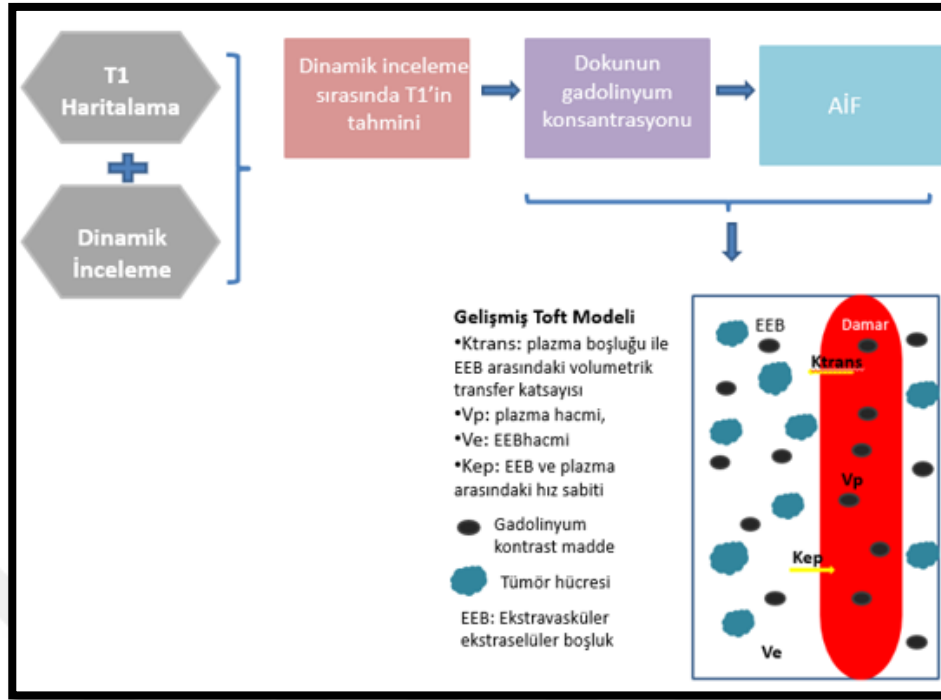
DK-MRG 1,5T ya da 3T cihazlarda yapılabilir (7).

Farmakonkinetik modeller dokudaki T1 relaksivitesinin her noktada gadolinyum kontrast madde konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğunu varsayar. Ancak bu, dokunun T1 relaksivite özelliğine bağlı olduğu için her noktada lineer değildir (64). Bu nedenle DK-MRG'de veri elde ederken başlangıçta dokulardaki bazal T1 sinyal durumunu görebilmek amacıyla iki farklı flip açısı kullanılarak bazal T1 relaksasyonu ölçümü yapılır. Literatürde en iyi açıların 5° ve 15° olduğu gösterilmiştir (65).

Bazal T1 haritalamanın ardından dinamik veri eldesi yapılır. Yalnızca Ktrans değerlendirmesi için üç-dört dakikalık süre yeterli olurken plazma volümü ve EEB'nin ideal olarak elde edilebilmesi için yaklaşık altı-yedi dakikalık veri toplama süresi ayrılmalıdır (66). Görüntüleme intravenöz gadolinyumlu kontrast madde verilmesi öncesinde, verilirken ve verilmesi sonrasında yapılır. Toft modeli kullanılırken enjeksiyon hızının 2-4 ml/sn olması önerilmektedir (66). Kontrast madde sonrası minimum 10 ml serum fizyolojik aynı hızda verilmelidir. Kontrast madde enjeksiyonu manuel yapılabileceği gibi standart bir enjeksiyon için pompa kullanımı önerilmektedir (66). Yüksek kaliteli görüntü elde edebilmek ve dokudaki hemodinamik süreci netlikle gösterebilmek için yüksek temporal rezolüsyon gerekliliği şarttır (2-4 saniye). Paralel görüntüleme yöntemi kullanılarak temporal rezolüsyon yükseltilebilir (61). Yüksek temporal rezolüsyon sinyal gürültü oranından (SNR) fedakârlık gerektirebilir. Tümörün vasküler fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için uzaysal rezolüsyon (0,5-1,7 mm), SNR ve temporal rezolüsyonun uygun dengede olması gereklidir (3). Genellikle T1 ağırlıklı yüksek rezolüsyonlu izotropik volüm yöntemleri ya da FLASH (fast low angle shot) gibi üç boyutlu GE sekanslarla görüntüler elde edilir (67).

2.2.2.3. Dinamik Verinin Analizi

Tümörün vaskülaritesini ve fizyolojik fonksiyonunu değerlendirmek için farmakokinetik modellemeler kullanılır. En sık kullanılan model Toft modelidir (3) (Şekil 3). DK-MRG ile ilgili çalışmalarda en sık üzerinde durulan parametre Ktrans'tır (61,66). İntravasküler alandan EEB'ye kontrast transfer sabiti olarak tanımlanmakta olup birimi dakika⁻¹'dir. Kan akımı ve permeabiliteye göre farklı şekillerde yorumlanabilir. EEB ve plazma arasında yüksek geçirgenlik söz konusu olduğunda kontrast madde geçişi tamamen kan akımına bağlı olur, bu durumda Ktrans kan akımının göstergesidir. Geçirgenliğin az olması durumunda ise, kontrast madde EEB'ye kolay olarak geçemez, bu durumda ise Ktrans permeabilitenin göstergesi olmaktadır (66). Kanseri anjiyogenezinde daha hızlı transfer sağlamak amacıyla kan damarındaki kontrastın permeabilitesinin normal dokuya kıyasla artabileceği ve bu nedenle primer tümör lokalizasyonunda Ktrans'ın daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (68). Kep ise EEB'den plazmaya olan volüm transfer katsayısıdır. Dokunun fizyolojisine ve yüzey alanına bağlı olan kompleks bir parametredir. Normal dokuya kıyasla tümör dokusunda damar permeabilitesi ve mikrodamar dansitesi yüksek olup bu da Kep'te artışla sonuçlanır. Ve, EEB boşluğunun hacmini Vp ise plazma hacmini ifade etmektedir. Kep, Ktrans'ın Ve'ye bölünmesi ile hesaplanır (69). Ve; birim doku hacminin ne kadarının hücre-damar dışı yani EEB hacmi olduğunu ve kontrastın permeabilitesi için ne kadar alan olduğunu gösteren bir ölçümdür. Ktrans ile benzer şekilde Ve artışı da normal dokuya kıyasla tümörde artmış kontrast permeabilitesini gösterir. iAUC; AIF gerektirmemesi ve farmakokinetik modelleme hesaplamalarında daha az etkilenmesi nedeniyle ölçümü diğer DK-MRG parametrelerine kıyasla daha kolay bir parametredir. Spesifik olarak perfüzyon ya da permeabiliteye yansıtılmamakla birlikte kanserli dokuda kontrast maddenin birikimini ve azalmasını yansıtmaktadır (68).



Şekil 3: DK-MRG için kantitatif veri analizini gösteren şema. T1 haritalama ve dinamik veriden elde edilen bilgi dokunun T1 relaksivitesindeki değişiklikleri tahmin etmeye ve doku gadolinyum konsantrasyonu hakkında bilgi edinmeye yarar. Doku gadolinyum konsantrasyonu ve AİF'nin bilinmesiyle de iki kompartman modeli kullanılarak (Gelişmiş Toft Modeli) çeşitli parametreler elde edilir (3).

2.2.2.4. DK-MRG'nin Klinik Kullanımı

DK-MRG'nin baş boyun kanserlerindeki en önemli rolü tümörün hipoksisini yansıtmasıdır. Tümör dokusundaki anormal damarlar oksijen taşınımı konusunda etkili değildir. Bu durum interstisyel sıvı basıncını yükselterek perfüzyonu azaltır ve hipoksiye neden olur. Hipoksi göstergesi olan pimonidazol ile yapılan bir çalışmada pimonidazol boyanması ile Ktrans değerleri korele bulunmuştur (70). Bunun yanında DK-MRG'den elde edilen kantitatif verilerin tümör dokusu ile normal doku ayırımında ve baş boyun kanserlerinin ayırıcı tanısında faydalı olabileceği, Ktrans değerinin de tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (71-74). Ayrıca DK-MRG verileri ile tümör hücreliliğini gösteren Ki-67 arasında ve tümörün vaskülarizasyonu ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (6,37,75,76). Literatürde DK-MRG parametrelerinin FDG PET/BT parametreleri arasında ilişkisini ilişki olabileceği gösterilmiştir (71,77).

2.2.2.5. DK-MRG Kullanımında Karşılaşılan Güçlükler

DK-MRG'nin baş boyun kanserlerinde kullanımının erken aşamalarında olunması nedeniyle nicelleştirmede, analitik metodlarda ve parametre seçiminde değişkenlikler bulunmaktadır. Veri eldesi ve analiz sırasındaki pek çok faktör DK-MRG ile yapılan çalışmaların sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilir. DK-MRG' nin tümüyle standardize bir teknik olmaması nedeniyle T1 analiz yöntemi, AIF ölçüm metodu, ROİ seçimi, MRG tarayıcı modeli, farmakokinetik modeldeki farklılıklar farklı kurumlarda farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır (63).

DK-MRG parametrelerinin tümör hipoksi ve histolojisinde geçerliliğinin kanıtlanması diğer bir karşılaşılan güçlüktür. Bunun olası nedenlerinde biri subvoksel düzeyde tümör heterojenitesidir. Verilerin analizinde ve yorumlanmasında tümörün vasküler özelliklerinin heterojenitesinin göz önünde bulundurulması gereklidir (78). Dinamik MRG çalışmalarının çoğunluğunda kullanıcının belirlediği ROİ kullanılır. Bu durumda SNR yüksek ancak uzaysal rezolüsyon düşüktür ve parsiyel volüm ortalaması hatalarına açıktır. Ayrıca tümör heterojenitesini yoksayarak tüm piksellerin kinetik parametrelerinin eşit olduğunu varsayar. Bu nedenle bazı yazarlar DK-MRG görüntüleme parametrelerinin farklı ROİ'lerden elde edilen immünohistokimyasal ölçümlerle doğrulanmasını önermektedir (79). Malign tümörlerde seçilen ROİ alanına göre sinyal intensite tutulumlarında çeşitlilik saptanmıştır (80).

Dinamik verilerin sergilenmesinde kullanılan diğer bir yaklaşım ise piksel haritalamasıdır. Bu metodda anatomik görüntülerden piksel piksel harita ile tüm alan ortaya çıkarılıp kinetik kontrastlanma bilgisi elde edilir. Bu yöntemin avantajları tümör heterojenitesini göz önünde bulundurması, kullanıcı bağımlı ROİ ihtiyacının ortadan kalkması ve önemli tanısal bilgilerin gözden kaçırılmasının engellenmesidir. SNR'nin düşük olması ve özel yazılım ve uzman gerektirmesi ise dezavantajlarıdır (61).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve DEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır (Karar no: 2019/03-29). Çalışma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2019.KB.SAG.040).

3.1. Hasta Seçimi

Aralık 2017-Şubat 2019 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde biyopsi ya da eksizyon sonucunda BBYEHK tanısı almış ve Mp-MRG ile görüntüleme yapılmış hastalar retrospektif olarak taranmış ve 37 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan bir tanesi ağız içindeki diş protezine bağlı MRG görüntülerinin artefaktlı olması ve üç tanesi de doku örneklerini hastanemiz Tıbbi Patoloji bölümünden alması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak 33 hasta (altı kadın ve 27 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. İmmünohistokimyasal analiz öncesi hastalar bilgilendirilerek onam alınmıştır. Doku örnekleme hastaların 15'inde yalnızca biyopsi ile yapılmışken 18'inde biyopsiye ek olarak cerrahi eksizyon yapılmıştır. Yapılan Mp-MRG incelemeleri hastaların 10 tanesinde biyopsi sonrası radyoterapi planı öncesinde (ortalama 18 gün sonra), 33 tanesinde ise biyopsi öncesi tanı amaçlı ya da eksizyon öncesi değerlendirme amaçlı (ortalama 19 gün önce) yapılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik bilgileri ve patolojik, laboratuvar sonuçları hastane bilgi sisteminden (HBS) elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı tutulma kriterleri Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya dahil olma ve çalışma dışı tutulma kriterleri

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri
On sekiz yaşın üzerinde olan	MRG görüntüleri solunum ya da ağız içi metalik (diş protezi vb.) artefaktlar nedeniyle değerlendirme için uygun olmayan
Kitle tanısı ya da ön tanısı nedeniyle Mp-MRG yapılmış olan	Mevcut tanısı için tümöre yönelik MRG öncesinde tedavi almış olan
Histopatolojik olarak primer ya da lokal nüks yassı epitel hücreli karsinom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.	İmmünohistokimyasal boyama için doku örnekleri hastanemizde mevcut olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. Görüntüleme Protokolü

3.2.1. Konvansiyonel Sekanslar

Tüm hastaların çekimi 1,5 Tesla MRG cihazında (Philips Healthcare / Philips Medical Systems B.V, The Netherlands) elde olunmuş olup rutin sekanslara ek olarak DAG ve DK-MRG sekansları alınmıştır.

Konvansiyonel incelemede; T1A spin eko, T2A turbo spin eko, T2A yağ baskılı görüntüleme (Short Tau Inversion Recovery) (STIR) ve post-kontrast T1A (Spectral Presaturation with Inversion Recovery) (SPIR) görüntüleri elde edilmiştir. Sinyal toplaması için Philips Marka SENSE-head-8-koil kullanılmıştır.

3.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntülemede $b=0$ s/mm² ve $b=800$ s/mm² değerleri kullanılmıştır. Teknik parametreler; TR/TE: 10165/111, matris 204x230, kesit kalınlığı 5 mm; kesit aralığı 0 mm.

İzotropik görüntüler ile otomatik olarak cihaz tarafından ADC haritaları oluşturulmuştur.

3.2.3. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

DK-MRG çekiminde öncelikle 5° (TR: 5 msn ve TE: 2,4 ms, 3 mm kesit kalınlığı ile aksiyel planda) ve 15° lik (TR: 10 msn ve TE: 2,4 ms, 3 mm kesit kalınlığı ile aksiyel planda) iki flip açısı ile T1 haritalama yapılmıştır. Daha sonra intravenöz gadolinyumlu kontrast madde verilmesi öncesi, sırası ve sonrasında toplam 50 dinamik çekimden oluşan görüntüleme yapılmıştır. Dinamik çekimde TR: 5 msn, TE: 2,4 ms, matriks: 140x114, GE (T1A Single Shot Turbo Field Eko) sekansı ile çekim yapılmış olup çekim süresi yaklaşık altı dk'dır. Tetkik sırasında paralel görüntüleme algoritması (SENSE) kullanılmıştır.

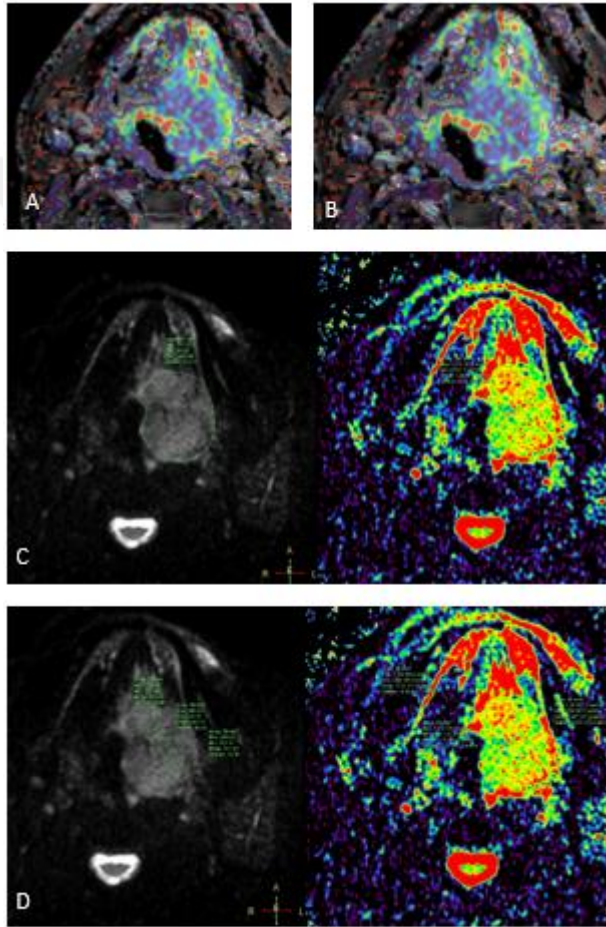
Kullanılan kontrast madde Gadoterat Meglumin (Dotarem, Guerbet İlaç Tıbbi Malzeme ve Cihazlar San. ve Tic. A.Ş) 0.2 mmol/kg dozdan, 2ml/sn hızla otomatik enjektör ile ön koldan intravenöz yolla uygulanmıştır. Kontrast madde enjeksiyonu ardından 20 ml salin enjeksiyonu yapılmıştır.

3.3. Görüntülerin Analizi

Tüm hastaların görüntüleri DEÜ Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan iş istasyonuna (IntelliSpace Portal-v8.2.20820, Philips Medical Systems, Netherland) aktarılmış ve tüm ölçümler iş istasyonunda yapılmıştır. Dinamik seriler ve T1 haritalar vasıtasıyla DK-MRG görüntüsü elde edilmiştir. AİF; yazılım tarafından sağlanan bir ara mod kullanılarak modellenmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin değerlendirilmesi için her bir b değerine ait difüzyon görüntüleri ve ADC haritaları kullanılmıştır. Mevcut T2A, kontrastsız ve kontrastlı T1A görüntüler yardımıyla tümörün nekroz içeren alanları belirlenmiştir.

Görüntülerin kantitatif analizi için iki farklı ölçüm yapılmıştır (Resim 1). İlk olarak DK-MRG değerlendirilmesi için T1A ve T2A görüntülerin yardımıyla nekroz alanlarından kaçınılarak tümörün en geniş olduğu kesit belirlenmiştir. Bu kesite yerleştirilen serbest ROİ ile Ktrans, Kep, Ve ve iAUC ölçümleri yapılmıştır. Difüzyon değerlendirilmesi için de aynı kesite benzer şekilde yerleştirilen ROİ ile ölçüm yapılmış ve ADCmean verileri kaydedilmiştir. İkinci yöntemde ise en büyük çapı 1 cm'den büyük lezyonlarda, tümörün en solid alanlarından, birbiri ile mümkün olduğunca kesişmeyen yaklaşık 0,5 cm²'lik boyutu standart üç ROİ kullanarak, boyutu 1 cm'den küçük lezyonlarda ise yine en solid alana yerleştirilmiş yaklaşık 0,5 cm²'lik

tek ROİ kullanarak DK-MRG kesitlerinden Ktrans, Kep, Ve, Vp, iAUC ve ADC haritasından ADCmean verileri ölçülerek kaydedilmiştir. Üç ölçüm yapılabilen lezyonlarda tümörün en solid kısmını yansıtmayı amacıyla Ktrans, Kep, Ve ve iAUC değerlerinin en yüksek olanı ve ADCmean değerlerinin ise en düşük olanı seçilmiştir. Üç ölçüm yapılamayan hastalarda yapılan tek ölçüm kullanılmıştır. Ayrıca normal dokulara yerleştirilen ROİ ile normal dokunun DK-MRG verileri elde edilerek kaydedilmiştir. Ölçümler beş yıllık deneyimi olan radyolog tarafından yapılmıştır.



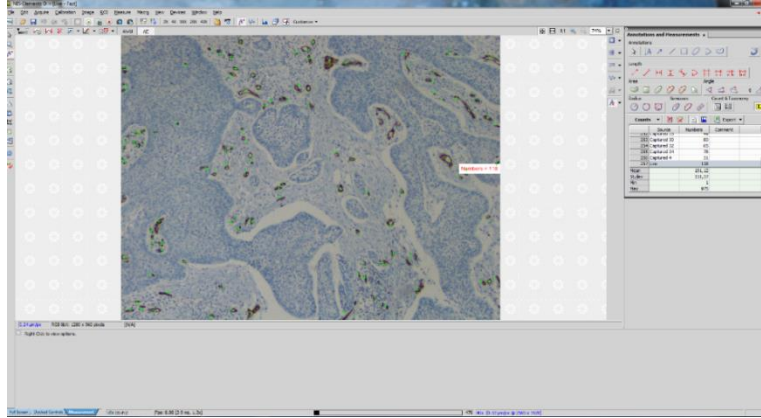
Resim 1: İki farklı yöntemle yapılan DK-MRG ve ADC ölçümleri. DK-MRG değerlendirmesine örnek olarak Ktrans haritasında en geniş kesite yerleştirilen ROİ (A) ve en solid üç alana yerleştirilen üç adet 0,5 cm²'lik ROİ (B) ile ölçümler yapılmıştır. DAG ve ADC haritasında da benzer şekilde yerleştirilen ROİ'ler ile ADCmean ölçümleri yapılmıştır (C-D).

3.4. İmmünohistokimyasal Analiz

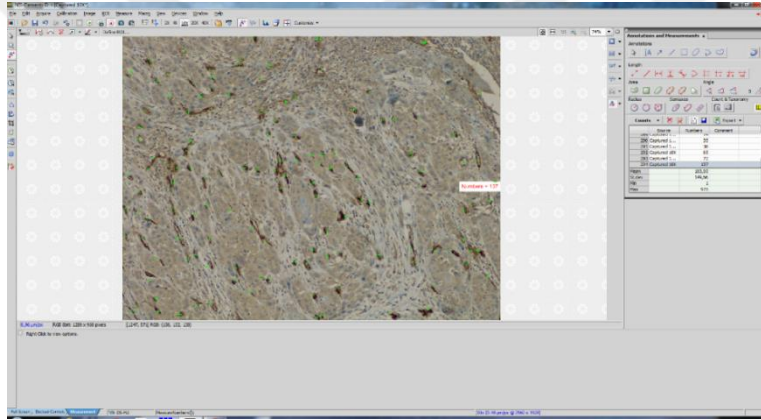
Hastaların Patoloji Anabilim Dalı'nda arşivlenmiş parafine gömülmüş bloklarından yeni kesitler hazırlanmıştır. Ardından 95°C'de 52 dakika boyunca hücre iyileştirme solüsyonunda (Ventana Medical Systems, Tuscon, Arizona, USA) tutulmuştur. Daha sonra anti-Ki-67 (Roche Diagnostics Turkey A.Ş., önceden seyreltilmiş), CD34 (Roche Diagnostics Turkey A.Ş., önceden seyreltilmiş), CD105 (Cormomics Hayat Bilimleri ve Lab. Ür. San. Tic. Ltd. Şti., 1/100 seyreltilmiş) solüsyonlarında iki dakika boyunca inkübe edilmiştir (Nikon, Tokyo, Japan). Lamlar immünohistokimyasal boyama için Ultraview Universal DAB Deteksiyon Kiti (Ventana Medical Systems, Tuscon, Arizona, USA) yardımıyla Benchmark Ultra (Ventana Medical Systems, Tuscon, Arizona, USA) cihazına takılmıştır. Kesitler Eclipse Ci (Nikon, Tokyo, Japan) mikroskopunda görüntülenmiş ve DS-Fi2 kamera aracılığıyla dijitalize edilmiştir. Daha sonra bilgisayar ortamına transfer edilmiştir. Kesitlerde CD34 ve CD105 ile immünopozitif boyanan mikrodamarlar x10 büyütmede bilgisayar ekranında manuel olarak işaretlenerek NIS Elements D Imaging (Nikon, Tokyo, Japan) aracılığıyla otomatik olarak sayılmıştır. Her vaka için mümkün olduğunca beş tane damar yoğunluğu fazla alan seçilmiş ve ayrı ayrı sayılmıştır (Resim 2 ve 3). Mikrodamar dansitesi (MVD); belirlenen mikrodamar sayısının incelenen alana bölünmesiyle elde edilmiştir. İncelenen alan CD34 ve CD105 için 1,3 mm²'dir. Elde edilen MVD değerlerinden her olgu için MVDmax ve MVDmean verileri hesaplanmıştır.

Ki-67 pozitif ve negatif hücreler aynı görüntü elde etme yöntemi ve aynı analiz metoduyla sayılmıştır. Her vaka için yüksek Ki-67 ekspresyonu gösteren bölgelerden x40 büyütmede totalde 2000 hücre sayılmıştır. Her vaka için Ki-67 pozitif hücrelerin yüzdesi hesaplanmıştır (Resim 4).

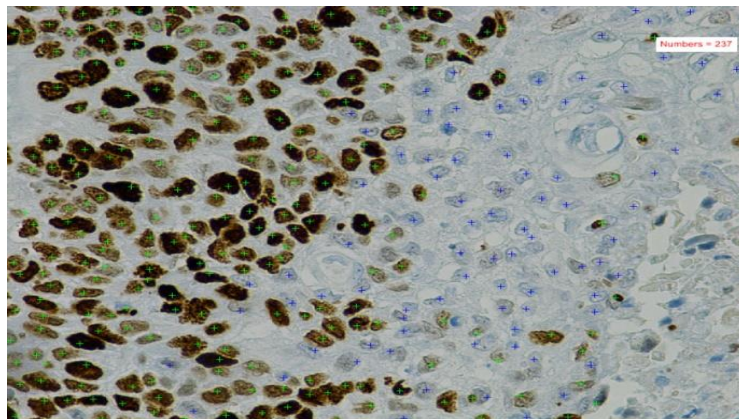
CD34 ve CD105 boyamalarında damar sayımları 28 yıllık deneyimi olan patolog tarafından Ki-67 boyaması ve hücre sayımı ise 1,5 yıllık deneyimi olan patolog tarafından yapılmıştır.



Resim 2: CD34 ile boyanan mikrodamarların immünboya görünümü (x10)



Resim 3: CD105 ile boyanan mikrodamarların immünboya görünümü (x10)



Resim 4: Ki-67 ile boyanan hücrelerin immünboya görünümü (x40)

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Normal dağılan verilerin korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon testi, normal dağılmayan verileri korelasyonunu değerlendirmek için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

İstatistiksel analiz amacıyla HPV ile ilişkili tüm orofarenks kanserleri ile iyi ve orta derecede diferansiye olan yassı epitel hücreli karsinomlar düşük dereceli; nonkeratinize andiferansiye ve az diferansiye olanlar ise yüksek dereceli tümör olarak sınıflandırılmıştır. Tümör derecesi ile DK-MRG, DAG ve histopatolojik verilerin ilişkisini değerlendirmek için Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Hastaların TNM evresine göre evrelemesi yapılmış, evresi T1 ve T2 olan hastalar Grup 1, evresi T3 ve T4 olan tümörler Grup 2 olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde evresi N0 olan hastalar Grup 1; evresi N1, N2 ve N3 olan hastaların tümü Grup 2 incelenmiştir. Bu gruplandırmaya göre T ve N evresinde Grup 1 ve 2 arasında ile permabilite, difüzyon parametreleri ve histopatolojik veriler açısından anlamlı fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. DK-MRG verilerinin ve histopatolojik verilerin tümörün T1-T2 ya da T3-T4 evresinde ve yüksek-düşük dereceli olma durumunu ön görmedeki duyarlılıklarını belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. Bu eğrilerde duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu değerler kesim noktası olarak alınmış ve bu sınır değerler üzerinden veri yeniden kodlanarak bunlara ait duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri hesaplanmıştır.

Ayrıca tümör dokusundan yapılan DK-MRG verileri ile normal dokudan yapılan DK-MRG verileri arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için Mann Whitney U testi yapılmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 24 programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmış olup tüm analizlerde $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamıza dahil edilen 33 hasta değerlendirilmiş ve buna göre 31 hasta primer, iki hasta lokal nüks YEHK tanısı almıştır. Hastaların altı tanesi (%18,20) kadın, 27 tanesi (%81,80) erkektir. Hastaların yaşları 22 ila 94 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 61,9 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Hastaların genel demografik özellikleri

Yaş (Yıl)	
Minimum-Maksimum	22-94
Ortanca	61
Ortalama±Standart Sapma	61,96±10,02
Cinsiyet	
Kadın Hasta Sayısı	6
Erkek Hasta Sayısı	27

Tümör lokalizasyonu 11 hastada larenks, bir hastada hipofarenks, 15 hastada oral kavite, iki hastada nazofarenks, üç hastada orofarenks, bir hastada nazal kavitedir. (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların tümör lokalizasyonlarının dağılımı

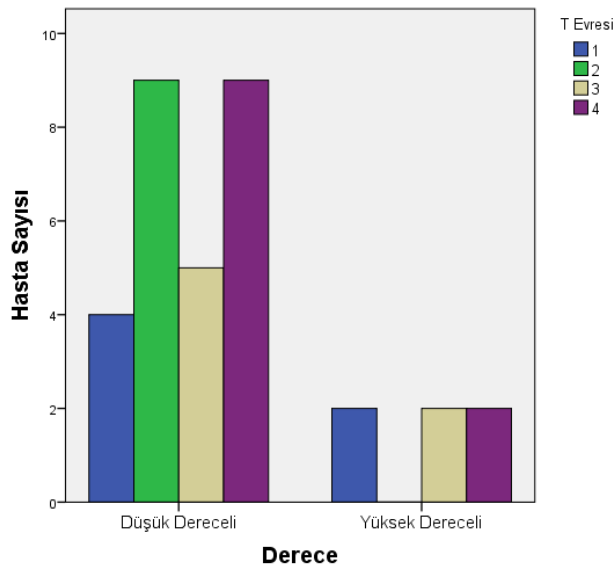
Tümör lokalizasyonu	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi (%)
Larenks	11	33,3
Hipofarenks	1	3
Orofarenks	3	9,1
Oral Kavite	15	45,5
Nazofarenks	2	6,1
Nazal kavite	1	3
Toplam	33	100

TNM evreleme sistemine göre tümörlerin T evrelemesi yapılmıştır. Altı lezyon T1, dokuz lezyon T2, yedi lezyon T3 ve 11 lezyon T4 tanısı almıştır. Her grupta mevcut hasta sayısının az olması nedeniyle literatürdeki örnekler göz önüne alınarak T1 ve T2 tümörler Grup 1, T3 ve T4 gruplar da Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların TNM evreleme sistemine göre belirlenen T evresi dağılımı ve gruplaması

Grup	T evresi	Hasta Sayısı	Toplam
1	T1	6 (%18,2)	15 (%45,5)
	T2	9 (%27,3)	
2	T3	7 (%21,2)	18 (%54,5)
	T4	11 (%33,3)	

Patolojik inceleme ve gruplama sonucunda hastaların altı tanesi (%18,2) yüksek dereceli, 27 tanesi (81,8) düşük dereceli YEHK tanısı almıştır. Hastaların T evresi ve dereceye göre dağılımı Grafik 1’de sunulmuştur.



Grafik 1: Hastaların T evresi ve dereceye göre dağılımı

TNM evreleme sistemine göre olguların N evrelemesi yapılmıştır. 20 olgu N0, beş olgu N1, beş olgu N2 ve üç olgu N3 olarak evrelenmiştir. Her grupta mevcut hasta sayısının az olması nedeniyle lenf nodu metastazı olmayan olgular Grup 1, lenf nodu evresi N1, N2 ve N3 olan hastalar Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Olguların TNM evreleme sistemine göre belirlenen N evresi dağılımı ve gruplaması

Grup	N evresi	Hasta Sayısı	Toplam
1	N0	20 (%60,6)	20 (%60,6)
2	N1	5 (%15,2)	13 (%39,4)
	N2	5 (%15,2)	
	N3	3 (%9)	

4.2. Histopatolojik Veriler

İmmünohistokimyasal boyamalar sonucunda Ki-67 ile boyanan hücrelerin yüzdesi, CD34 ve CD105 ile boyama sonucunda elde edilen MVD verilerinin istatistiksel dağılımı Tablo 13'te bildirilmiştir.

Tablo 13: Ki-67 yüzdesi ve CD34 ile CD105 boyamalarıyla belirlenen MVD verilerinin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

Histopatolojik Parametre	Ortalama± ss	Ortanca	Min-Max
Ki-67 (%)	67,56±14,45	67,70	34,1-94,4
CD34 MVDmean	65,29±23,68	65,38	21,15-123,08
CD34 MVDmax	79,52±28,32	74,61	23,07-133,84
CD105 MVDmean	51,09±24,14	46,46	19,23-115,85
CD105 MVDmax	60,28±27,37	59,23	17,69-128,46

Histopatolojik verilerin kendi içinde korelasyonunu değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Buna göre Ki-67 ile herhangi bir MVD

parametresi arasında anlamlı korelasyon izlenmezken CD34 ve CD105 boyamalarıyla elde edilen MVD verilerinin pozitif yönde güçlü korelasyonu olduğu izlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Histopatolojik verilerin korelasyon analizi

	Ki-67	CD34 MVDmean	CD34 MVDmean	CD105 MVDmean	CD105 MVDmax
Ki-67	1	-0,139	-0,129	0,142	0,145
CD34 MVDmean		1	0,931**	0,786**	0,709**
CD34 MVDmean			1	0,709**	0,685**
CD105 MVDmean				1	0,969**
CD105 MVDmax					1

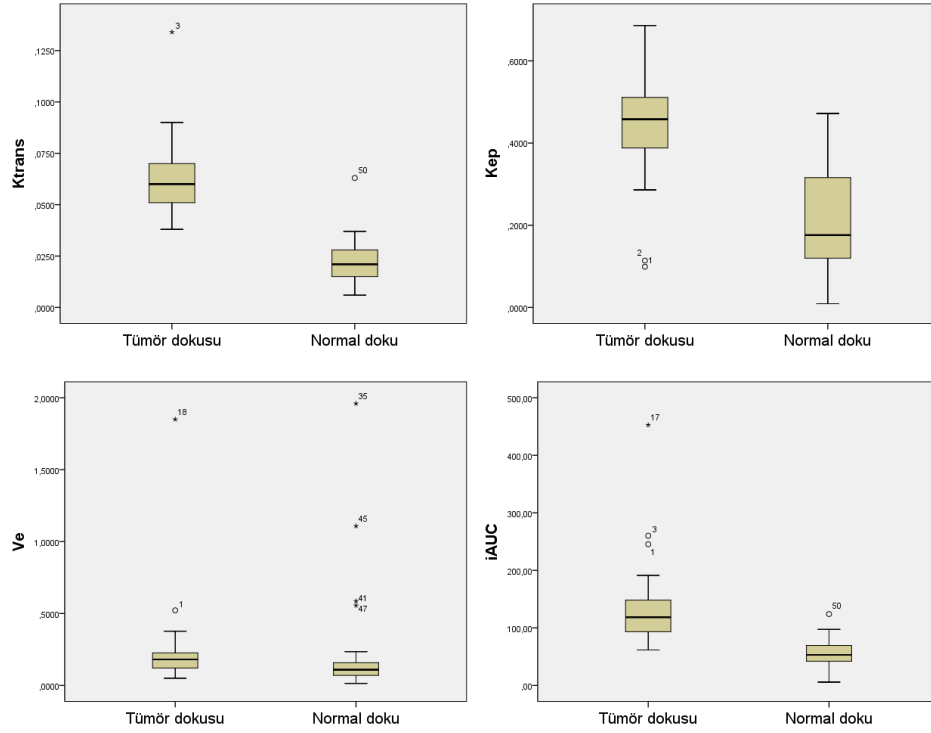
*p<0,05; **p<0,01

4.3. DK-MRG Verileri

Hastaların tümör dokusunda en geniş kesitten elde edilen DK-MRG verileri ile normal dokudan elde edilen DK-MRG verilerinin ilişkisi değerlendirildiğinde tümör dokusunun Ktrans, Kep, Ve ve iAUC verilerinin normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0,05) (Tablo 15) (Grafik 2).

Tablo 15: Tümör dokusuna ve normal dokuya ait DK-MRG verilerinin karşılaştırması

	Tümör		Normal		P değeri
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Ktrans (dk ⁻¹)	0,059	0,038-0,135	0,020	0,005-0,063	0,000
Kep (dk ⁻¹)	0,372	0,028-1,431	0,176	0,009-0,442	0,000
Ve	0,181	0,050-1,850	0,107	0,014-1,960	0,006
iAUC	118,54	61,63-452,63	53,18	5,76-124,03	0,000



Grafik 2: Tümör dokusunun ve normal dokunun DK-MRG verilerinin karşılaştırması

İki farklı ölçümle yapılan DK-MRG analizinde; standart ROİ ile yapılan ölçümlerde Ktrans ve Kep değerlerinin maksimumun ortancası en geniş kesitten yapılan Ktrans ve Kep ortanca değerlerine göre anlamlı olarak yüksekken Ve ve iAUC verilerinde iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunlara ait istatistikler Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: İki farklı şekilde ölçülen DK-MRG verilerinin karşılaştırması

	En geniş kesit	Standart ROİ	P değeri
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
Ktrans (dk⁻¹)	0,059 (0,038-0,134)	0,075 (0,044-0,149)	0,003
Kep (dk⁻¹)	0,372 (0,028-1,431)	0,513 (0,130-0,991)	0,001
Ve	0,181 (0,050-1,850)	0,181 (0,093-0,419)	0,858
iAUC	118,54 (61,63-452,63)	139,83 (87,6-452,63)	0,088

En geniş kesitten yapılan DK-MRG ölçümünde Ktrans ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,420$, $p=0,015$), Kep ile Ve arasında negatif yönde ($r=-0,843$, $p=0,000$), Kep ile iAUC arasında negatif yönde ($r=-0,488$, $p=0,004$), Ve ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,748$, $p=0,000$) korelasyon izlenmiştir. Bunlara ait istatistikler Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17: En geniş kesitten yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

	Ktrans	Kep	Ve	iAUC
Ktrans	1	$r=0,325$ $p=0,65$	$r=0,133$ $p=0,462$	$r=0,420$ $p=0,015$
Kep		1	$r=-0,843$ $p=0,000$	$r=-0,488$ $p=0,004$
Ve			1	$r=0,748$ $p=0,000$
iAUC				1

Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde Ktrans ve Kep arasında pozitif yönde ($r=0,399$, $p=0,021$), Ktrans ve Ve arasında pozitif yönde ($r=0,540$, $p=0,001$) Ktrans ile iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,750$, $p=0,000$) korelasyon saptanmıştır. Kep ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmazken Ve ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,792$, $p=0,000$) korelasyon izlenmiştir. Bunlara ait istatistikler Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18: Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

	Ktrans	Kep	Ve	iAUC
Ktrans	1	r=0,399 p=0,021	r=0,540 p=0,001	r=0,750 p=0,000
Kep		1	r=-0,320 p=0,070	r=-0,104 p=0,564
Ve			1	r=0,792 p=0,000
iAUC				1

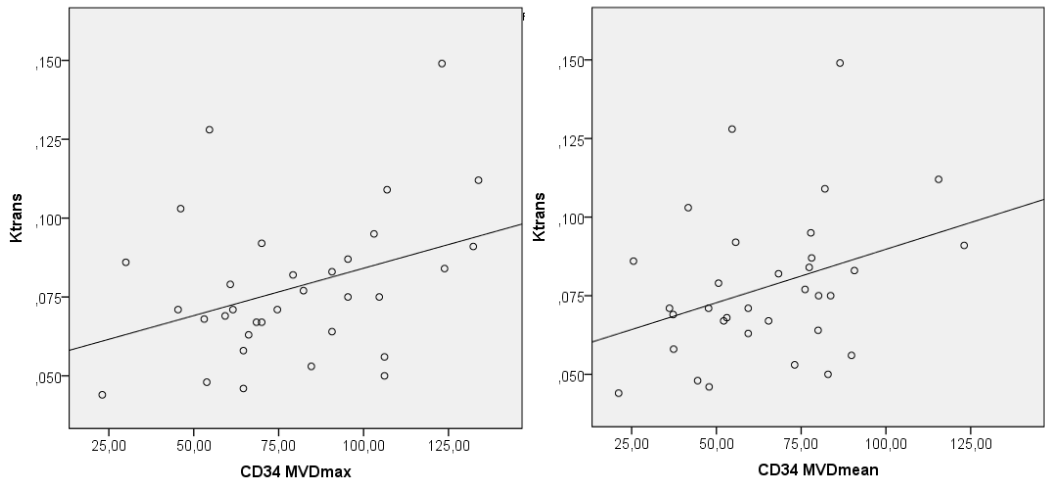
4.4. DK-MRG Verileri ile Histopatolojik Verilerin Korelasyon Analizi

İki yöntemle ölçülen DK-MRG verileri ile histopatolojik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Normal dağılan verilerin korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon testi ve normal dağılmayan verilerin korelasyonunu değerlendirmek için Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Korelasyon analizi sonuçları Tablo 19’da belirtilmiştir. Buna göre en geniş kesitten yapılan permabilite ölçümü verileri ile histopatolojik veriler arasında korelasyon saptanmamıştır. Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde elde edilen Ktrans değeri ile CD34 MVDmax ve CD34 MVDmean verileri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır (Grafik 3).

Tablo 19: İki farklı yöntemle yapılan DK-MRG ölçümleri ile histopatolojik verilerin korelasyon analizi

	Ki-67	CD34 MVDmax	CD34 MVDmean	CD105 MVDmax	CD105 MVDmean
En Geniş Kesit					
Ktrans	r=-0,019* (p=0,91)	r=0,152* (p=0,40)	r=0,222* (p=0,21)	r=0,205* (p=0,25)	r=0,242* (p=0,17)
Kep	r=-0,160*	r=0,154*	r=0,219*	r=0,054*	r=0,109*

	(p=0,37)	(p=0,19)	(p=0,22)	(p=0,76)	(p=0,54)
Ve	r=0,124*	r=-0,059*	r=-0,110*	r=0,019*	r=0,011*
	(p=0,49)	(p=0,74)	(p=0,52)	(p=0,91)	(p=0,95)
iAUC	r=0,191*	r=-0,073*	r=-0,129*	r=0,047*	r=0,024*
	(p=0,28)	(p=0,68)	(p=0,47)	(p=0,79)	(p=0,89)
Standart ROİ					
Ktrans	r=0,089**	r=0,364**	r=0,346**	r=0,236**	r=0,307**
	(p=0,62)	(p=0,037)	(p=0,049)	(p=0,18)	(p=0,082)
Kep	r=-0,023*	r=0,235*	r=0,237*	r=-0,008*	r=0,066*
	(p=0,90)	(p=0,18)	(p=0,18)	(p=0,96)	(p=0,71)
Ve	r=0,060*	r=0,122*	r=0,119*	r=0,245*	r=0,206*
	(p=0,74)	(p=0,50)	(p=0,51)	(p=0,16)	(p=0,25)
iAUC	r=0,092*	r=0,140*	r=0,158*	r=0,278*	r=0,278*
	(p=0,60)	(p=0,43)	(p=0,38)	(p=0,11)	(p=0,11)
*: Spearman korelasyon testi; **: Pearson korelasyon testi					



Grafik 3: Standart ROİ ile ölçülen Ktrans değeri ile CD34MVDmax ve CD34 MVDmean parametrelerinin korelasyon eğrisi

Histopatolojik incelemelerin eksizyon materyalinden yapılmasının, tümörün yalnızca yüzeysel kısmının değil tüm alanının değerlendirilmesine ve damarsal yoğunluğu en fazla olan alanların seçilmesine olanak vermesi nedeniyle; histopatolojik bulgular ile Mp-MRG verilerinin korelasyonu bu grupta ayrıca değerlendirilmiştir. Buna göre histopatolojik incelemeleri eksizyon materyali üzerinden yapılan hastalarda standart ROİ ile elde edilen Ktrans ile CD34 MVDmax arasında yüksek düzeyde, CD34 MVDmean, CD105 MVDmax ve CD105 MVDmean arasında ise orta düzeyde ilişki izlenmiştir. Kep ile CD34 MVDmax arasında orta düzeyde ilişki izlenmiştir. Ve ve iAUC ile CD105 MVDmax ve CD105 MVDmean parametreleri arasında da orta düzeyde ilişki izlenmiştir. Bunlara ait verileri Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20: Histopatolojik incelemeleri eksizyon materyali üzerinden yapılan hastalarda DK-MRG verileri ile histopatolojik bulguların korelasyonu

	CD34 MVDmax	CD34 MVDmean	CD105 MVDmax	CD105 MVDmean
Ktrans	r=0,667* (p=0,002)	r=0,579* (p=0,012)	r=0,549* (p=0,018)	r=0,560* (p=0,016)
Kep	r=0,511* (p=0,030)	r=0,450 (p=0,061)	r=0,385 (p=0,115)	r=0,364 (p=0,137)
Ve	r=0,384 (p=0,116)	r=0,341 (p=0,166)	r=0,535* (p=0,022)	r=0,526* (p=0,025)
iAUC	r=0,409 (p=0,092)	r=0,356 (p=0,147)	r=0,497* (p=0,036)	r=0,506* (p=0,032)

4.5. DAG Verileri

Standart ROİ ile ve en geniş kesite yerleştirilen ROİ ile yapılan ADCmean ölçümleri Tablo 21’de bildirilmiştir. Buna göre iki ölçümle elde edilen ADCmean verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 21: İki farklı yöntemle ölçülen ADCmean verilerinin karşılaştırması

	En geniş kesit		Standart ROİ		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,13 (0,84-1,42)	1,13±0,15	1,01 (0,79-1,37)	1,01±0,19	0,001

4.6. DAG Verileri ile DK-MRG Verilerinin Korelasyon Analizi

Her iki yöntemle elde edilen ADCmean verileri ile Ktrans, Kep, Ve ve iAUC verilerinin kendi içindeki korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucu bu parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunlara ait istatistikler Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22: Her iki yöntemle ölçülen ADCmean ve DK-MRG verilerinin korelasyon analizi

	Ktrans	Kep	Ve	iAUC
En geniş kesit				
ADCmean	r=0,234 (p=0,19)	r=-0,079 (p=0,66)	r=0,259 (p=0,14)	r=0,216 (p=0,22)
Standart ROİ				
ADCmean	r=-0,177 (p=0,32)	r=0,021 (p=0,90)	r=-0,258 (p=0,14)	r=-0,189 (p=0,29)

4.7. DAG Verileri ile Histopatolojik Verilerin Korelasyon Analizi

Her iki yöntemle yapılan ADCmean ölçümleri ile Ki-67, CD34 MVDmean, CD34 MVDmax, CD105 MVDmean ve CD105 MVDmax arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda ADCmean verileri ile histopatolojik veriler arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunlara ait istatistikler Tablo 23’te sunulmuştur.

Tablo 23: ADCmean verileri ile histopatolojik verilerin korelasyon analizi

	Ki-67	CD34 MVDmax	CD34 MVDmean	CD105 MVDmax	CD105 MVDmean
En Geniş Kesit					
ADCmean	r=-0,128 (p=0,47)	r=-0,144 (p=0,42)	r=-0,130 (p=0,47)	r=-0,266 (p=0,13)	r=-0,224 (p=0,21)
Standart ROI					
ADCmean	r=-0,126 (p=0,48)	r=-0,201 (p=0,26)	r=-0,136 (p=0,45)	r=-0,266 (p=0,13)	r=-0,219 (p=0,22)

Histopatolojik incelemeleri eksizyon materyali üzerinden yapılan hastalarda yapılan analizde ADCmean ile MVD verileri arasında korelasyon izlenmemiştir.

4.8. TNM Evresine Göre Verilerin Değerlendirilmesi

T evresine göre yapılan gruplandırmada T3-T4 evre (Grup 2) tümörü olan hastalarda Ki-67 ortalaması %72,30±11,49 iken T1-T2 evre (Grup 1) tümörü olan hastalarda %61,87±15,92 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark mevcuttur (p=0,03) (Grafik 3). CD34 MVDmean, CD34 MVDmax, CD105 MVDmean ve CD105 MVDmax parametrelerinin evrelerle ilişkisine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24: T evresine göre yapılan gruplandırmaya göre immünohistokimyasal boyama verilerinin durumu

Histopatolojik Parametre	Grup	Ortalama ± ss	Ortanca	p değeri
Ki-67 (%)	1	61,87±15,92	59,70	0,03
	2	72,30±11,49	70,75	
CD34 MVDmean	1	66,59±26,17	73,08	0,34
	2	64,21±22,10	62,38	
CD34 MVDmax	1	81,06±28,56	84,61	0,31

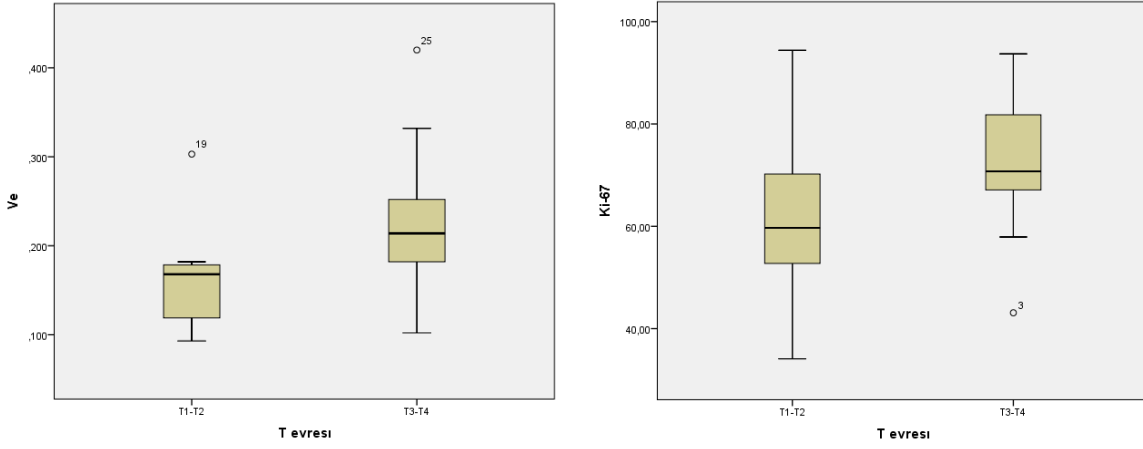
	2	78,24±28,88	70,00	
CD105 MVDmean	1	45,22±18,64	45,85	0,87
	2	55,98±27,47	57,61	
CD105 MVDmax	1	53,53±20,68	53,85	0,87
	2	65,89±31,38	67,31	

En geniş kesitten ölçülen DK-MRG parametreleri ile T evresinin ilişkisini değerlendirmek amacıyla Mann Whitney U testi yapılmış ve iki grup arasında DK-MRG verileri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Standart ROİ ile yapılan ölçümde DK-MRG verileri ile T evresinin ilişkisi değerlendirmek amacıyla Mann Whitney U testi yapılmıştır. Bununla ilişkili istatistik verileri Tablo 25'te sunulmuştur. Buna göre Ve değerini Grup 2'de Grup 1'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$) (Grafik 4). Ayrıca iAUC değeri de Grup 2'de Grup 1'e kıyasla yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,079$).

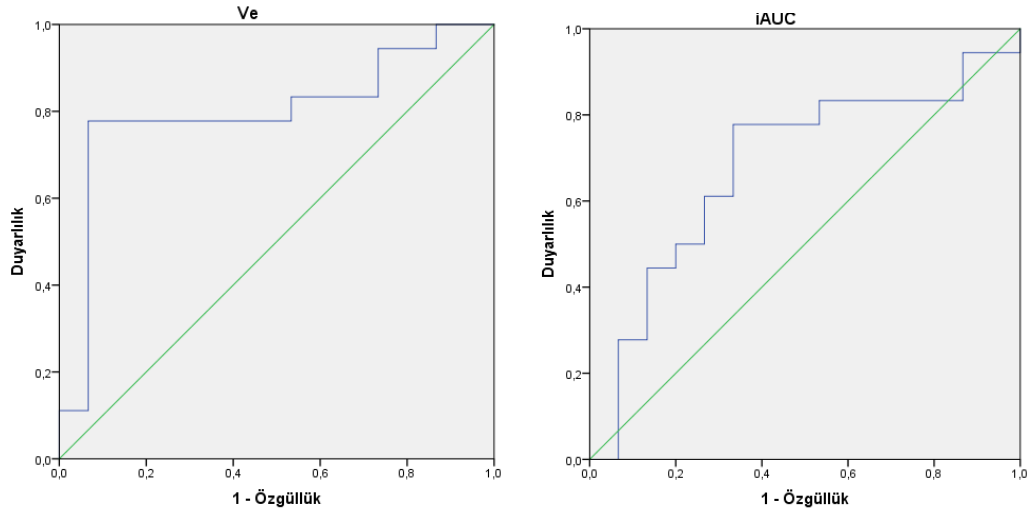
Tablo 25: T evresi gruplarında standart ROİ ile ölçülen DK-MRG verilerinin karşılaştırması

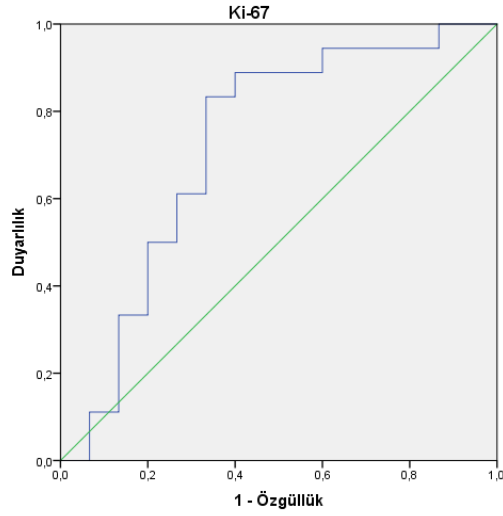
	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
Ktrans (dk⁻¹)	0,07 (0,044-0,091)	0,07±0,013	0,079 (0,046-0,149)	0,084±0,028	0,166
Kep (dk⁻¹)	0,538 (0,356-0,767)	0,523±0,117	0,508 (0,130-0,991)	0,526±0,194	0,708
Ve	0,168 (0,093-0,303)	0,157±0,051	0,214 (0,102-0,419)	0,219±0,078	0,003
iAUC	127,32 (87,81-452,63)	145,89±88,39	152,13 (87,60-240,03)	151,32±37,86	<u>0,079</u>



Grafik 4: T evresine göre yapılan gruptamada düşük ve yüksek evre gruplarında Ve ve Ki-67 verilerinin karşılaştırması

Bu değerler göz önüne alınarak standart ROİ ile ölçülen Ve ve iAUC değeri ile Ki-67 sayımlarının TNM evrelemesine göre yüksek evreli tanısı koydurmada sınır değerini belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılmıştır. Bu değerlendirmeye ait sonuçlar Grafik 5'te sunulmuştur.





Grafik 5: Ve, iAUC ve Ki-67 değerlerinin yüksek evreli tümör ön tanısı koydurucu ROC eğrileri

ROC analizleri üzerinden bu üç parametre için yüksek evreli tümör ön tanısı koymada en yüksek duyarlılık ve en yüksek özgüllük değerleri için kesim noktaları belirlenmiştir. Ayrıca bu değerler için pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) hesaplaması yapılmıştır.

Buna göre Ve için sınır değer 0,181 olarak belirlendiğinde sensitivite %77,8; spesifite %93,8, PÖD %93,8, NÖD %77,8'dir. Ki-67 için sınır değer %65,85 olarak belirlendiğinde sensitivite %83,3; spesifite %66,7, PÖD %75, NÖD %76,9'dur. iAUC parametresi için sınır değer 129,06 olarak belirlendiğinde sensitivite %77,8; spesifite %66,7, %PÖD %73,7, NÖD %71,4'tür (Tablo 26).

Tablo 26: TNM evresine göre yüksek evreli tümör ön tanısı koymada Ve, iAUC ve Ki-67 için sınır değerler ve bunlara ait veriler

	Sınır değeri	EAA	Duyarlılık	Özgüllük	PÖD	NÖD	%95 Güven aralığı
Ve	0,181	0,796	%77,8	%93,8	%93,8	%77,8	0,630-0,960
iAUC	129,06	0,681	%77,8	%66,7	%73,7	%71,4	0,491-0,872
Ki-67(%)	65,85	0,722	%83,3	%66,7	%75	%76,9	0,534-0,910

Her iki ölçümle yapılan ADCmean ölçümleri ile T evresinin ilişkisine bakılmış ve iki grup arasında ADCmean verileri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla ilgili ayrıntılı istatistik Tablo 27’de sunulmuştur.

Tablo 27: T evresi gruplarında ADCmean verilerinin karşılaştırması

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
En Geniş Kesit					
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,14 (0,84-1,41)	1,13±0,15	1,11 (0,87-1,42)	1,12±0,16	0,789
Standart ROİ					
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,03 (0,80-1,37)	1,03±0,14	1,00 (0,79-1,19)	0,99±0,11	0,361

N evresine göre yapılan gruplamada; olgular lenf nodu metastazı olmayanlar (Grup 1) ve olanlar (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grupta en geniş kesite yerleştirilen ROİ ve standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümleri açısından fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 28: N evresi gruplarında standart ROI ile ölçülen DK-MRG verilerinin karşılaştırması

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
En Geniş Kesit					
Ktrans (dk ⁻¹)	0,061 (0,039-0,088)	0,060±0,011	0,056 (0,038-0,134)	0,066±0,027	0,98
Kep (dk ⁻¹)	0,389 (0,100-1,431)	0,433±0,270	0,356 (0,028-0,609)	0,347±0,172	0,37
Ve	0,157 (0,050-0,522)	0,180±0,104	0,207 (0,082-1,850)	0,329 ±0,465	0,29
iAUC	116,28 (61,63-452,63)	141,37±84,11	118,54 (72,53-260,61)	129,82±51,83	0,92
Standart ROI					
Ktrans (dk ⁻¹)	0,070 (0,044-0,128)	0,076±0,020	0,078 (0,048-0,149)	0,080±0,028	0,89
Kep (dk ⁻¹)	0,539 (0,344-0,880)	0,554±0,135	0,458 (0,130-0,991)	0,480±0,191	0,10
Ve	0,175 (0,093-0,303)	0,174±0,059	0,190 (0,099-0,419)	0,216±0,088	0,20
iAUC	139,72 (87,6-452,63)	149,40±77,47	139,83 (89,7-240,03)	148,01±40,77	0,54

Ayrıca iki grubun ADCmean ölçümleri arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla aynı tesi ile analiz yapılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 29).

Tablo 29: N evresi gruplarında ADCmean verilerinin karşılaştırması

	Grup 1		Grup 2		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
En Geniş Kesit					
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,11 (0,84-1,41)	1,11±0,13	1,13 (0,87-1,42)	1,16±0,18	0,73
Standart ROİ					
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,01 (0,80-1,37)	1,01±0,13	1,01 (0,79-1,16)	1,00±0,11	0,57

4.9. Tümör Derecesine Göre Verilerin Değerlendirilmesi

Tümör derecesinde düşük ve yüksek olarak yapılan gruplandırmaya göre; derece ile histopatolojik bulguların ilişkisi Tablo 29’da tanımlanmıştır. Buna göre CD34 MVDmean, CD34 MVDmax ve CD105 MVDmean CD105 MVDmax yüksek dereceli tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,008, p=0,040, p=0,002, p=0,003). Ki-67 değerinde yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 30).

Tablo 30: Tümör derecesinde yapılan gruplandırmaya göre histopatolojik bulguların durumu

Histopatolojik Parametre	Derece	Ortalama ± ss	Ortanca	p değeri
Ki-67 (%)	Düşük	67,74±15,52	69,00	0,650
	Yüksek	66,73±9,14	67,10	
CD34 MVDmean	Düşük	60,68±22,08	55,69	0,008
	Yüksek	86,04±18,15	88,15	
CD34 MVDmax	Düşük	74,86±27,25	68,46	0,040
	Yüksek	100,49±25,02	98,42	
CD105 MVDmean	Düşük	44,60±20,36	40,00	0,002

	Yüksek	80,30±17,89	73,92	
CD105 MVDmax	Düşük	53,98±25,04	52,31	0,003
	Yüksek	67,74±15,52	82,69	

Tümör derecesinde yapılan gruplandırmaya göre; iki yöntemle yapılan DK-MRG ölçümleri ve tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak artan derece ile Ktrans ve Kep verilerinde artış eğilimi izlenmiştir. Buna ilişkin veriler Tablo 31’de sunulmuştur.

Tablo 31: Tümör derecesi gruplarında her iki DK-MRG ölçümünün karşılaştırması

	Düşük Dereceli		Yüksek Dereceli		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
En Geniş Kesit					
Ktrans (dk ⁻¹)	0,056 (0,038-0,089)	0,059±0,014	0,069 (0,042-0,134)	0,077±0,031	0,13
Kep (dk ⁻¹)	0,367 (0,028-1,431)	0,367±0,259	0,425 (0,277-0,537)	0,421±0,098	0,60
Ve	0,191 (0,050-1,850)	0,247±0,334	0,152 (0,084-0,377)	0,202±0,114	0,94
iAUC	118,54 (61,63-452,63)	136,83±75,15	116,67 (73,09-260,21)	136,79±63,63	0,94
Standart ROI					
Ktrans (dk ⁻¹)	0,070 (0,044-0,128)	0,075±0,020	0,075 (0,082-0,149)	0,091±0,033	0,34
Kep (dk ⁻¹)	0,513 (0,130-0,991)	0,514±0,162	0,523 (0,450-0,880)	0,571±0,160	0,47
Ve	0,182 (0,093-0,420)	0,187±0,070	0,186 (0,100-0,332)	0,209±0,085	0,63
iAUC	141,52 (87,60-452,63)	148,59±68,30	138,87 (89,77-240,03)	150,05±50,37	0,91

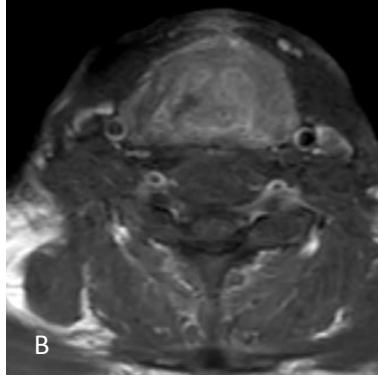
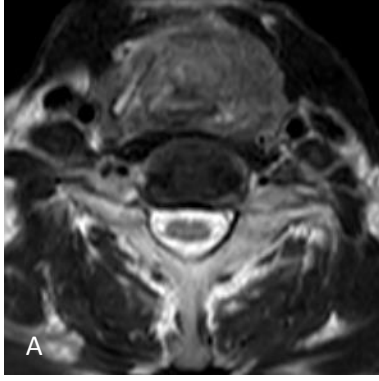
Her iki yöntemle yapılan ADCmean ölçümünde; ADCmean verileri ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte yüksek dereceli tümörlerde ortalama ADCmean verisinde azalma eğilimi görülmüştür (Tablo 32).

Tablo 32: Tümör derecesi gruplarında ADCmean verilerinin karşılaştırması

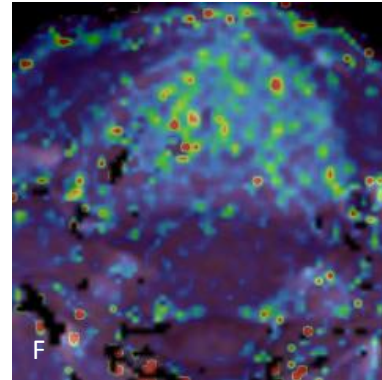
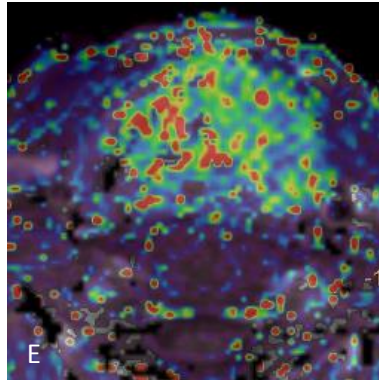
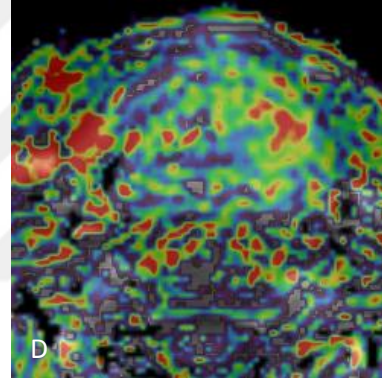
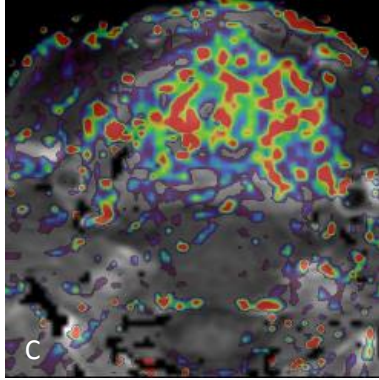
	Düşük Dereceli		Yüksek Dereceli		p değeri
	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	Ortanca (min-max)	Ortalama±ss	
En Geniş Kesit					
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,13 (0,84-1,42)	1,13±0,15	1,09 (0,91-1,38)	1,14±0,18	0,86
Standart ROİ					
ADCmean (10 ⁻³ mm ² /sn)	1,01 (0,79-1,37)	1,01±0,13	0,99 (0,85-1,16)	1,00±0,11	0,91

OLGU ÖRNEKLERİ

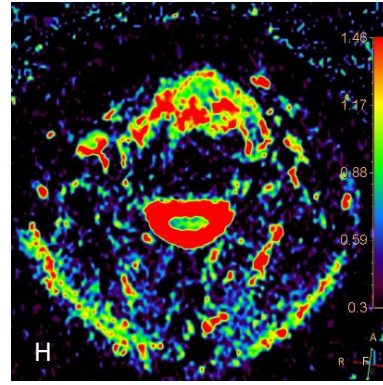
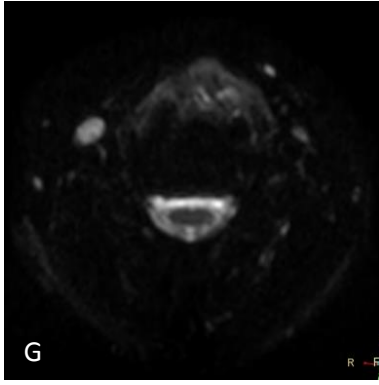
Olgu 1: Larenks YEHK tanılı 57 yaşında erkek hasta



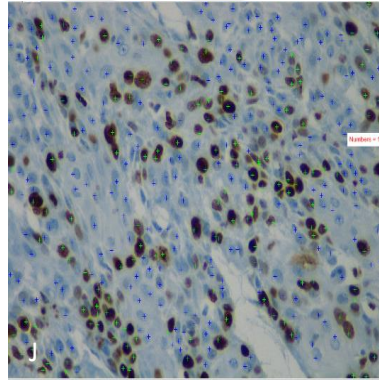
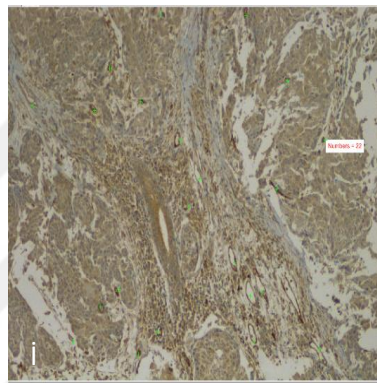
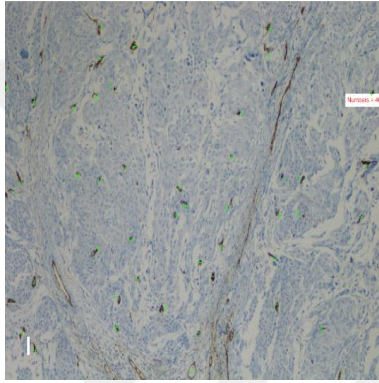
A: T2A ve **B:** Postkontrast T1A kesitlerde, bilateral transglottik uzanımlı, tiroid ve krikoid kıkırdak invazyonu bulunan YEHK, pT4N3b



C: Ktrans, **D:** Kep, **E:** Ve, **F:** iAUC haritalarında en geniş kesite yerleştirilen ROİ (1. Ölçüm) ve standart ROİ (2. Ölçüm) ile ölçümler yapılmıştır (Ktrans1=0,069 dk⁻¹, Ktrans2=0,085 dk⁻¹; Kep1=0,361 dk⁻¹, Kep2=0,401 dk⁻¹; Ve1=0,191, Ve2=0,266; iAUC1=135,43, iAUC2=182,64



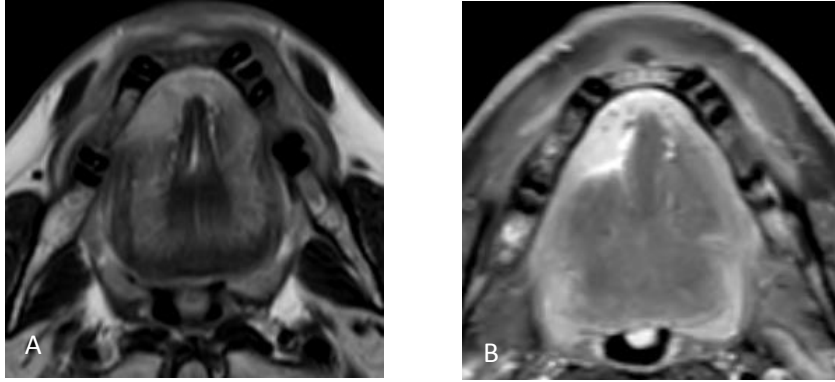
G: DAG, **H:** ADC; Lezyonda difüzyon kısıtlılığı izlenmekte ($ADC_{mean1}=1,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $ADC_{mean2}=0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)



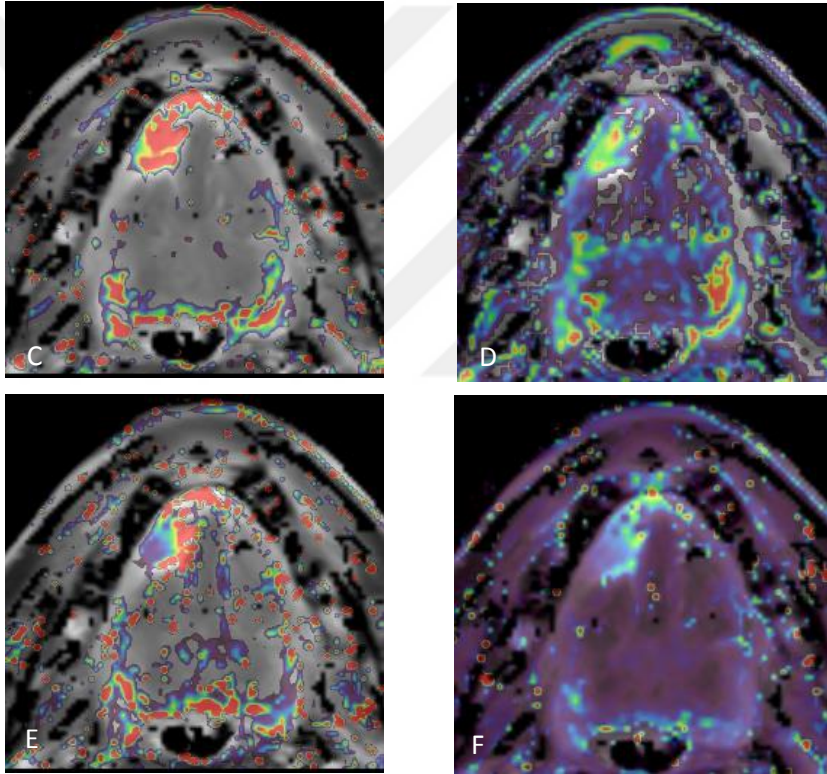
I: CD34, **İ:** CD105, **J:** Ki-67 immünboya görüntüleri. CD34 MVDmax=30, CD34 MVDmean=25,54; CD105 MVDmax=23,08, CD105 MVDmean=19,08; Ki-67=%65

Resim 5: Larenks YEHK tanılı aksiyel T2A, postkontrast aksiyel T1A, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, DAG, ADC görüntüleri ve Ki-67, CD34 ve CD105 immünboya görüntüleri

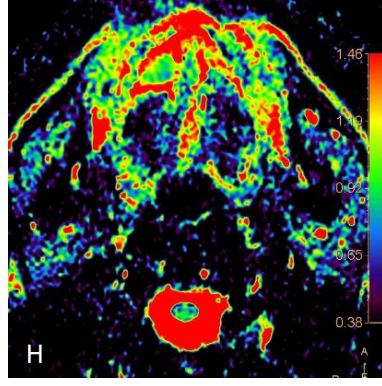
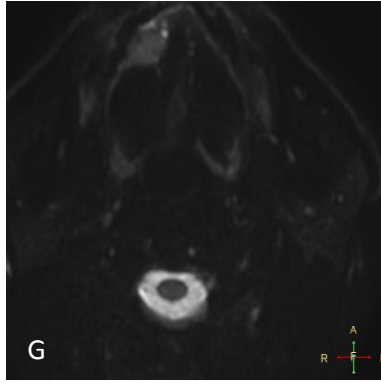
Olgu 2: Dil YEHK tanılı 54 yaşında erkek hasta



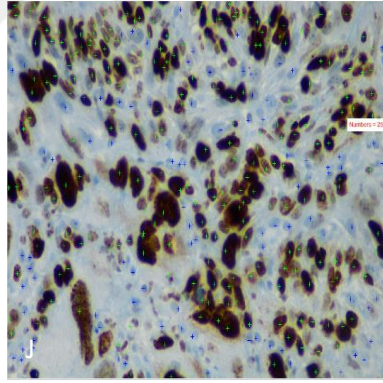
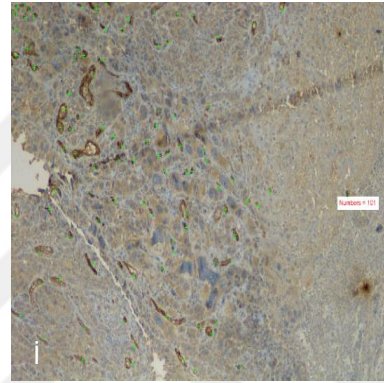
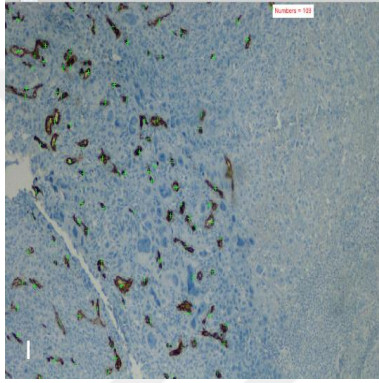
A: T2A ve **B:** Postkontrast T1A aksiyel kesitlerde dil sağ yarısında anteriorda yerleşimli, orta hattı geçmeyen, en uzun çapı 2,5 cm ölçülen YEHK, pT3N2c



C: Ktrans, **D:** Kep, **E:** Ve, **F:** iAUC haritalarında en geniş kesite yerleştirilen ROİ (1. Ölçüm) ve standart ROİ (2. Ölçüm) ile ölçümler yapılmıştır (Ktrans1=0,134 dk⁻¹, Ktrans2=0,149 dk⁻¹; Kep1=0,356 dk⁻¹, Kep2=0,504 dk⁻¹; Ve1=0,377, Ve2=0,331; iAUC1=260,21, iAUC2=240,03



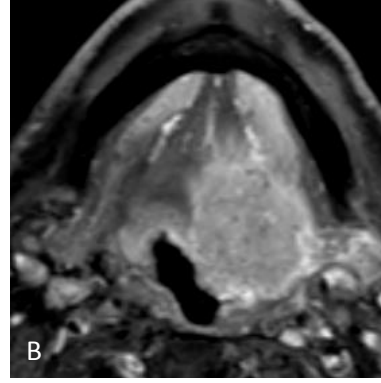
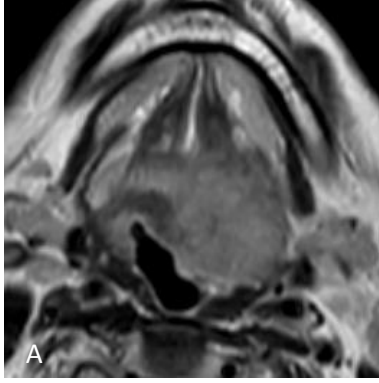
G: DAG, **H:** ADC; Lezyonda difüzyon kısıtlılığı izlenmekte (ADCmean1= $1,08 \times 10^{-3}$ mm²/sn, ADCmean2= $1,01 \times 10^{-3}$ mm²/sn)



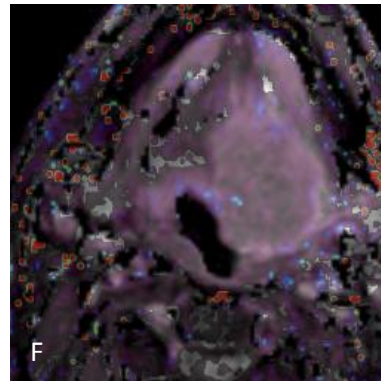
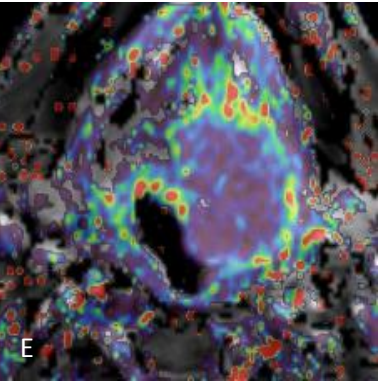
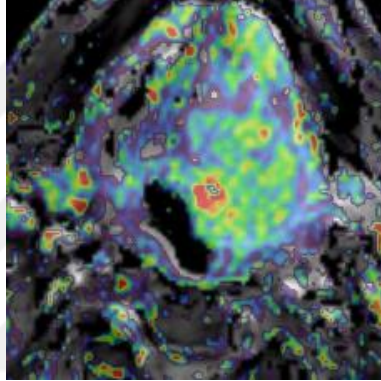
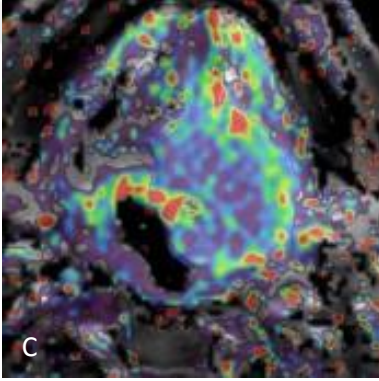
I:CD34, **J:**CD105, **K:** Ki-67 immünboya görüntüleri. CD34 MVDmax=123,07, CD34 MVDmean=86,46; CD105 MVDmax=92,31, CD105 MVDmean=79,69; Ki-67=%69,5

Resim 6: Dil YEHK tanılı aksiyel T2A, postkontrast aksiyel T1A, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, DAG, ADC görüntüleri ve Ki-67, CD34 ve CD105 immünboya görüntüleri

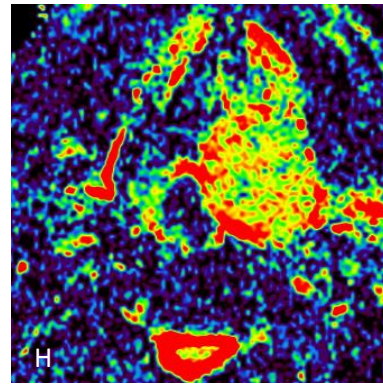
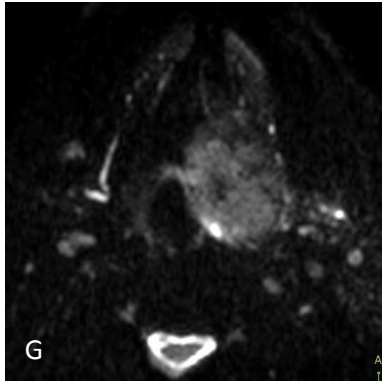
Olgu 3: Dil kökü YEHK tanılı 63 yaşında erkek hasta



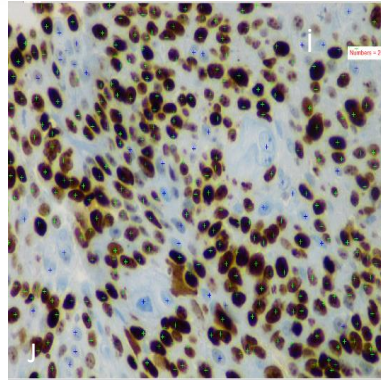
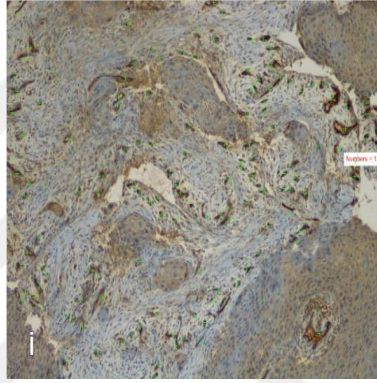
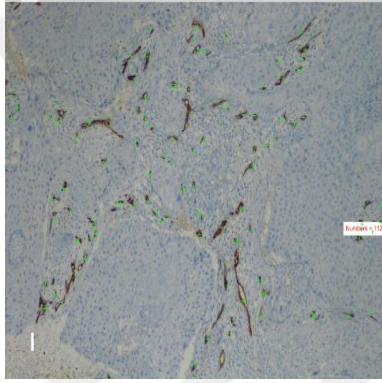
A: T2A ve **B:** Postkontrast T1A aksiyel kesitlerde dil sol yarısı posteriorundan lateral farengeal duvara uzanan, en uzun çapı 4,2 cm YEHK, kT4N1



C: Ktrans, **D:** Kep, **E:** Ve, **F:** iAUC haritalarında en geniş kesite yerleştirilen ROİ (1. Ölçüm) ve standart ROİ (2. Ölçüm) ile ölçümler yapılmıştır (Ktrans1=0,045 dk⁻¹, Ktrans2=0,050 dk⁻¹; Kep1=0,543 dk⁻¹, Kep2=0,449 dk⁻¹; Ve1=0,082, Ve2=0,118; iAUC1=72,53, iAUC2=96,49



G: DAG, **H:** ADC; Lezyonda difüzyon kısıtlılığı izlenmekte ($ADC_{mean1}=0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $ADC_{mean2}=0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)



I: CD34, **İ:** CD105, **J:** Ki-67 immünboya görüntüleri. CD34 MVDmax=106,15, CD34 MVDmean=82,92; CD105 MVDmax=116,15, CD105 MVDmean=87,38; Ki-67=%77,1

Resim 7: Dil kökü yerleşimli YEHK tanılı aksiyel T2A, postkontrast aksiyel T1A, Ktrans, Kep, Ve, iAUC, DAG, ADC görüntüleri ve Ki-67, CD34 ve CD105 immünboya görüntüleri

5. TARTIŞMA

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tümörün lokal yayılımını ve lenf nodu metastazını değerlendirmede önemli role sahip olmakla birlikte tümörün vaskülaritesini ve hücreliliğini değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır. BBYEHK'de klinik kullanımda, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir biyobelirteç bulunmamakta olup bu açıdan DK-MRG doku perfüzyonunun, mikrovasküler parametrelerin ve hipoksinin değerlendirilmesinde önemli görev alabilecek bir görüntüleme yöntemidir (4). DAG ise buna ek olarak tümörün mikroyapısı ve özellikle hücre sayısı hakkında ek bilgi vermektedir (81). Kanserin büyümesi, invazyonu ve metastaz kapasitesi anjiyogeneze bağlıdır ve bu nedenle tümörün mikrodamarlanmasını belirlemek antianjiyogenik ilaçların kullanımı için önemlidir (37).

DK-MRG'nin tümörün vaskülarizasyonu ve perfüzyonunu ön görmesi nedeniyle DK-MRG parametreleri ile tümörün histopatolojik bulgularının korelasyonu literatürde çeşitli tümör gruplarında analiz edilmiştir.

Chen ve arkadaşlarının baş boyun kanseri tanılı 25 hastanın primer tümörden ve normal dokudan elde edilen Ktrans, Kep ve Ve parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmada bu üç parametrenin tümör dokusunda normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (74). Lowry ve arkadaşları da prostat kanseri olan hastalarda Ktrans, Kep ve Ve parametrelerini normal dokuya kıyasla tümör dokusunda daha yüksek bulmuşlardır (82). Bisdas ve arkadaşlarının 27 BBYEHK hastasıyla yaptıkları çalışmada Ktrans, Kep, Ve ve iAUC parametrelerinin tümü normal dokuya kıyasla tümör dokusunda yüksek bulunmuştur (77).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Ktrans, Kep, Ve ve iAUC değerleri tümör dokusunda normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bisdas ve arkadaşlarının çalışmasında Kep ve Ktrans arasında pozitif yönde ($r=0,77$, $p<0,0001$), Ve ve Kep arasında negatif yönde ($r=-0,7$, $p<0,0001$) ve iAUC ile Ve arasında pozitif yönde ($r=0,53$, $p=0,005$) korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise en geniş kesitten yapılan DK-MRG ölçümünde Ktrans ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,420$, $p=0,015$), Kep ile Ve arasında negatif yönde ($r=-0,843$, $p=0,000$), Kep ile iAUC arasında negatif yönde ($r=-0,488$, $p=0,004$), Ve ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,748$, $p=0,000$) korelasyon izlenmiştir. Standart ROI

ile yapılan DK-MRG ölçümünde Ktrans ve Kep arasında pozitif yönde ($r=0,399$, $p=0,021$), Ktrans ve Ve arasında pozitif yönde ($r=0,540$, $p=0,001$) Ktrans ile iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,750$, $p=0,000$), Kep ile Ve ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,792$, $p=0,000$) korelasyon izlenmiştir.

Surov ve arkadaşlarının 16 hastadan oluşan BBYEHK tanılı hasta grubunda DK-MRG verileri ile tümörün çeşitli histopatolojik verilerini karşılaştırdıkları çalışmada Ve ve ortalama mikrodamar çapı arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=-0,59$; $p=0,017$) ancak damar sayısı ile DK-MRG parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (6).

Li ve arkadaşlarının 124 meme lezyonunda benign-malign ayrımı ve malign lezyonlarda alt tip analizi için CD31 ve CD105 ile elde edilen MVD verileri ile DK-MRG verilerinin korelasyonunu inceledikleri araştırmada CD105 ekspresyon düzeyi ile Ktrans ve Kep arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,024$; $r=0,563$ ve $p=0,010$; $r=0,723$) (37).

Niekerk ve arkadaşlarının prostat kanseri tanılı 18 hastada histopatolojik verilerle Mp-MRG verilerini karşılaştırdıkları çalışmada; Mp-MRG verileri ile absolu histopatolojik verileri arasında korelasyon bulunmazken tümör dokusu normal dokuya oranlandığında Kep ve MVD arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (83).

Meyer ve arkadaşlarının BBYEHK tanılı hasta grubunda DK-MRG'nin histogram verileri ile CD105 boyama ile elde edilen histopatolojik verilerin korelasyonunu inceledikleri çalışmada ortalama Ktrans ile damar alanı ve çeşitli Kep verileri ile damar sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (84). Ve ile MVD arasında ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda standart ROI ile yapılan DK-MRG ölçümlerinde elde edilen veriler değerlendirildiğinde; Ktrans ve MVD34max ve MVD34mean verileri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. Diğer DK-MRG parametreleri ile MVD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda bulunan korelasyonun zayıf olması ve bazı çalışmalarda olduğu gibi Kep ile MVD arasında korelasyon saptanmamasının sebebinin bahsi geçen çalışmalarda kullanılan ve tümörün tüm volümünü değerlendiren histogram analizinin kullanılmaması olabileceği

düşünülmüştür. Ayrıca MVD sayımları postoperatif doku ya da biyopsi materyalinin özelliğine bağımlı olup farklı alanlarda farklı dansiteler izlenebilir (85). Nitekim bu kısıtlılığı gidermek amacıyla yalnızca eksizyon materyalinden elde edilen histopatolojik veriler değerlendirilmiş ve DK-MRG verileri ile MVD verileri arasındaki korelasyonun güçlendiği izlenmiştir.

Yapılan çalışmalara göre MVD ile tümör rekürrensi ve metastaz arasında ilişki vardır (37,86). Yine pek çok çalışmaya göre farklı tümörlerde MVD'nin prognostik bir kriter olduğu bildirilmiştir (87-90). Ayrıca bir başka çalışmada da BBYEHK'deki CD34 ve CD105 ile elde edilen MVD parametrelerinin ileri evre tümörlerde (T3-T4), düşük evreli tümörlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (91). MVD'nin BBYEHK'deki klinik rolü tam olarak anlaşılamamakla birlikte invaziv yöntemler ile elde edilebilen bir histopatolojik parametrenin, bazı çalışmalarda DK-MRG ile ön görülebiliyor olması oldukça önemlidir.

Leifel ve arkadaşlarının BBYEHK tanılı 34 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar T evresine göre T1-T2 ve T3-T4 olarak gruplandırılmış, gruplar arasında Ktrans, Kep ve Ve değerleri açısından anlamlı ilişki olup olmadığına bakılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır (92).

Chen ve arkadaşlarının özefagus YEHK tanılı 42 hastada DK-MRG'nin farmakokinetik parametreleri ile T evresi ve bölgesel lenf nodu metastazının varlığını karşılaştıran çalışmada; tüm lezyondan yapılan histogram analizine göre Ve (ortalama, ortanca, entropi) değeri T3 tümörlerde T1-T2 tümörlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,005$, $p<0,001$) (93).

Huang ve arkadaşlarının nazofarenks kanseri tanılı 45 hasta ile yaptıkları çalışmada tüm lezyondan elde edilen DK-MRG'nin kantitatif ve semikantitatif verileri ile tümör evresinin ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışmada ortalama Ve ve iAUC verileri evre T3-T4 olan tümörlerde T1-T2'ye kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,010$, $p=0,039$). Ktrans ve Kep parametrelerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (94).

Bizim çalışmamızda da standart ROİ ile elde edilen Ve parametresinin T3-T4 evre tümörlerde T1-T2 evre tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek

olduğu görülmüştür. iAUC değeri de yüksek evreli tümörlerde daha yüksek bulunmuş olup p değeri anlamlılık düzeyine yakın olarak bulunmuştur (0,079). Buna göre yapılan ROC analizinde uygun sınır değerler belirlendikten sonra Ve'nin orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllükle (%77,8 ve %93,8) ve iAUC'nin orta derecede duyarlılık ve özgüllükle (%77,8 ve %66,7) yüksek evreli tümörü öngörebileceği saptanmıştır. Bilindiği gibi yüksek evredeki tümörlerde neovaskülarizasyon daha fazladır. Buna bağlı olarak kan havuzu ve tümör arasındaki perfüzyon ve permeabilite de düşük evreli tümörlere göre daha fazla olmaktadır. Bu da daha fazla kontrastlanmaya ve tümörde kontrast maddenin daha fazla birikmesiyle sonuçlanmaktadır. iAUC'nin artışı yüksek T evrelerinde tümörün vaskülaritesinin daha fazla olduğunu göstermektedir ki bunun da tedavi planlamada faydalı olabileceği düşünülmüştür (94). Ancak daha önce belirtildiği gibi semikantitatif metodun başlıca kısıtlayıcı özelliği doğrudan kontrast madde konsantrasyonunu yansıtmanın yerine sinyal-intensite eğrisini yansıtmasıdır. Bu parametreler MRG ayarlarından, görüntüleme protokolünden ve dokunun intrinsek özelliklerinden kolayca etkilenebilmektedir. Bunun yanında normalde vasküler boşluk EEB ile orantılıdır ve bu şekilde dokulara yeterli oksijen ve besin ulaştırılabilmektedir. Bu denge malign dokularda tümör dokusuna daha fazla oksijen sağlamak amacıyla bozulmakta ve böylece Ve parametresi agresif tümörlerde daha yüksek olmaktadır.

Literatürde Ki-67'nin meme, akciğer, özefagus, böbrek gibi çeşitli tümörlerde prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir (95). BBYEHK'de çelişkili sonuçlar olmakla birlikte larenks yassı epitel hücreli kanserinde Ki-67 ile T evresinin korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur (96-97). Bizim çalışmamızda da Ki-67 yüksek evreli tümörlerde düşük evreli olanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna göre yapılan ROC analizinde sınır değerler belirlendikten sonra Ki-67'nin %83,3 duyarlılık ve %66,7 özgüllükle yüksek evreli tümörü öngörebileceği saptanmıştır.

Xia Ve arkadaşlarının oral kavite YEHK hastalarında yaptıkları çalışmada T evresi ile CD 105 MVD değeri arasında korelasyon saptanmıştır ($p=0,003$) (98). Ou ve arkadaşlarının BBYEHK tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada T evresi ile CD34 MVD değeri arasında anlamlı olmayan korelasyon eğilimi görülmüştür ($p=0,05$) (99). Bizim çalışmamızda T evresi ile CD34 ve CD105 MVD değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeni tümör dokusundaki farklı uzunluk ve çaplarda,

tortiyoz ve arteriyovenöz şantlar içeren damarlara bağı olarak kan akımı fizyolojisinin bozulması olabilir. Buna bağı olarak düşük damar yoğunluklu alanlarla yüksek anjiyogenik aktivitesi olan alanlar bir arada bulunabilir (85).

Çalışmamızda N evresine göre yapılan analizde lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalarda DK-MRG verileri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer bir deyişle Ktrans, Kep, Ve ve iAUC parametrelerinin hiçbirisi BBYEHK'de lenf nodu metastazı olup olmayacağını öngörememiştir. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nazofarenks YEHEK olan hastalarda DK-MRG verileri ile N evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (94). Bu durum primer tümörün DK-MRG ile belirlenen perfüzyon ve vasküler permeabilite parametrelerinin lenf nodu metastazını doğrudan etkilememesiyle ilişkili olabilir.

Literatürde farklı tümörlerde DK-MRG parametreleri ile Ki-67 arasında ilişki olabileceğı bildirilmiştir (6,100). Surov ve arkadaşlarının 16 hastadan oluşan BBYEHK grubunda DK-MRG verileri ile tümörün çeşitli histopatolojik verilerini karşılaştırdıkları çalışmada; Ki-67 ve Ktrans arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=-0,62$; $p=0,041$) (6). Ryu ve arkadaşlarının meme kanseri olan 121 hasta ve 139 lezyonu değerlendirdikleri çalışmada Ki-67 ile Ktrans arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir ($r=0,614$, $p=0,025$) (101). Bizim çalışmamızda ise DK-MRG verileri ile Ki-67 arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Çalışmamız, BBYEHK'de bazı DK-MRG parametreleri ve histopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptarken, tümör damarlanmasına ait DK-MRG verilerinin karmaşık bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer çalışmalardan da görüleceğı üzere, baş boyun kanserlerinde histopatolojiyi öngörmeye kullanılabilecek DK-MRG parametresi hakkında kesin sonuçlar çıkarmak için yeterli çalışma yoktur. Literatürde bu konuda en önemli parametre, kötü prognoz ve tümör hipoksisinin moleküler belirleyicileri ile ilişkilendirilmiş olan Ktrans gibi görünmektedir (4,69,74). Ancak Ktrans değerinin histopatolojik veriler ile olan ilişkisi net olarak tanımlanamamıştır.

Daha önce bahsedildiğı gibi DK-MRG'nin yöntemine ait kısıtlılıklar da bulunmaktadır. DK-MRG'nin BBYEHK'de kullanımı erken bir aşamadır, bu nedenle tümüyle standardize edilmiş bir teknik değildir. MRG cihazının özellikleri, T1 analiz

yöntemi, AİF ölçüm metodu, ROİ ve parametre seçimi, farmakokinetik model değişkenlikleri gibi veri eldesi ve analiz sırasındaki pek çok faktör DK-MRG ile yapılan çalışmaların sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilmekte, bu da farklı kurumlarda farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır.

DAG; BBEHK'de tanıya katkının yanısıra tümörün yapısı ve davranışı konusunda da fikir vermektedir. ADC değeri vasıtasıyla kemoterapi yanıtının ön görülmesi ve uzak metastaz riskinin değerlendirilmesiyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (102,103). Bunlara ek olarak ADC'nin tümörün proliferasyon indeksi ve/veya selülarite gibi özelliklerini de yansıtabileceği bildirilmiştir (104). Genel olarak ADC verisi proliferasyon indeksi ve selülariteyi ön görmede değerli olup en sık olarak tümörün en geniş olduğu kesite yerleştirilen ROİ ile ölçülen ADCmean değeri kullanılmaktadır. Farklı ADC değerleri farklı doku kompartmanlarını temsil edebilmektedir; ADCmean ortalama doku kompozisyonunu yansıtmakta iken ADCmin'in ise tümörün selülaritesinin en yoğun olduğu kısımları ile korele olduğu gösterilmiştir (81,105).

Surov ve arkadaşlarının glial, nöroendokrin, rektum, tiroid ve baş boyun kanseri gibi çeşitli tümörlerde ADCmean ile Ki-67 korelasyonunu değerlendirdiği, toplam 42 çalışma ve 2026 hastayı içeren bir metaanalizde farklı tümörlerde farklı düzeylerde korelasyonlar bulunmuştur. Over kanserinde güçlü korelasyon bulunurken menenjiyom, hipofiz adenomu ve rektum kanserinde zayıf-orta derece korelasyon bulunmuştur. Aynı tümör gruplarında yapılan farklı çalışmalarda da farklı korelasyon katsayıları bulunmuştur. Bu varyasyonun hasta sayılarındaki fark, tümör alt tiplerinin oranlarındaki farklılık ve farklı analiz metodlarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (105).

Surov ve arkadaşlarının 11 hastanın PET/MRG görüntüleri ile histopatolojik bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada ADCmax ve ADCmean ile Ki-67 arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır (104). Çalışmada Ki-67 ortalaması $49,09 \pm 22,67$, ADCmean ortalaması $1,28 \pm 0,18 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda iki yöntemle yapılan ADC ölçümlerinden en geniş kesitten yapılanda ADCmean ortalaması $1,13 \pm 0,15 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ iken standart ROİ ile yapılan ölçümlerde ADCmean ortalaması $1,01 \pm 0,19 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca Ki-67 ortalaması $67,56 \pm 14,45$ dir. Yapılan korelasyon analizinde Ki-67 ile her iki yöntemle ölçülen ADCmean verileri arasında korelasyon izlenmemiştir. Bu durumun hasta grubumuzdaki lezyonların heterojenitesi (lokalizasyon, diferansiyon, keratinizasyon vb) ve kullanılan ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Arponent ve arkadaşları ile Akin ve arkadaşlarının meme kanserli hasta grubunda yaptıkları çalışmada da Ki-67 ile ADC değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (106,107).

Literatürde BBEHK ile ilgili çalışmalarda ADC verileri ile DK-MRG verileri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Covello ve arkadaşları Ktrans ve ADCmean arasında negatif korelasyon tanımlarken Han ve arkadaşları bu iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (108,109). Bizim çalışmamızda ADC ölçümleri ile DK-MRG ölçümleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Literatürdeki ve çalışmamızdaki bu sonuçlar farklı tümör tip ve patolojik koşulların değişkenliği ile açıklanabilir.

Literatürde çeşitli tümörlerde VEGF ile ADC arasında negatif korelasyon tanımlanan çalışmalar mevcuttur (110-112). Buradan yola çıkarak MVD ile ADC arasında da ilişki olabileceği düşünülmüştür. Pankreas adenokanseri tanılı 62 hastanın değerlendirildiği Xie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MVD ve ADC verileri arasında korelasyon izlenmemiştir (113). Meyer ve arkadaşlarının BBEHK hastalarında tüm lezyondan elde edilen ADC histogram verileri ile CD105 boyamasıyla elde edilen MVD verilerinin korelasyonunu değerlendirdikleri çalışmada ADC histogram verileri ve MVD arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (114). Bizim çalışmamızda da ADCmean verileri ile MVD verileri arasında korelasyon izlenmemiştir. Bunun nedenleri arasında; bazı lezyonların çok küçük boyutlarda olması yanı sıra, histogram analizleri yerine ROI üzerinden ölçümlerin yapılması, bunun sonucunda da ölçümlerin tüm lezyonu temsil etme konusunda yetersiz kalması düşünülmüştür.

IVIM (Intravoxel incoherent motion); perfüzyon ilişkili parametreleri kontrast madde kullanmaksızın gösteren yeni bir metot olup düşük b değerleri ile perfüzyon parametrelerini ölçmede kullanılmaktadır (115). Literatürde serviks kanserli hastalar

ile yapılan çalışmada tümör permeabilitesini indirekt olarak yansıtan MVD'yi öngörmeye perfüzyon parametrelerini ölçmede faydalı difüzyon tekniği olan IVIM'in kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (116).

Leifel ve arkadaşlarının BBYEHK tanılı 34 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar T evresine göre T1-T2 ve T3-T4 olarak gruplandırılmış, gruplar arasında ADCmin, ADCmean, ADCmax açısından anlamlı ilişki olup olmadığına bakılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır (92). Bizim çalışmamızda da ADCmean verileri ile tümörün T evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum tümörün evresindeki artışla hücresellikteki artışın paralel olmadığını işaret etmektedir.

Yun ve arkadaşları 54 BBYEHK hastasında yaptıkları çalışmada iyi diferansiye tümörle ile kötü diferansiye tümörler arasında ADC değeri açısından arasında anlamlı fark saptamışlar ve artan diferansiyasyon ile ADC değerinin azaldığını ortaya koymuşlardır (117). Varoquaux ve arkadaşlarının 33 BBYEHK hastasında yaptıkları çalışmada; ADCmean ve tümör derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (2). Bununla birlikte derecedeki artışla ADCmean değerinin azalma eğilimi gösterdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ADCmean değeri ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken tümör derecesindeki artışla ortanca değerinin azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Ji ve arkadaşlarının BBYEHK tanılı 42 hastada yaptıkları çalışmada Ktrans, Ve ve iAUC parametrelerinin tümü kötü diferansiye tümörlerde iyi diferansiye olanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (118). Leifel ve arkadaşlarının BBYEHK tanılı 34 hastada yaptıkları çalışmada ise Ktrans, Kep ve Ve parametrelerinde yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (92). Bizim çalışmamızda da yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında DK-MRG verileri açısından anlamlı farklılık saptanmazken Ktrans ve Kep ortalamaları yüksek dereceli olanlarda daha yüksek ölçülmüştür. Çalışmamızda yüksek dereceli altı, düşük dereceli 27 hasta bulunmakta olup sonuçların değerlendirilmesinde gruplardaki hasta sayısının farkı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır:

1- Çalışmamızda 33 hasta yer almakta olup sonuçların doğruluğunu arttırmak ve Mp-MRG ile histopatoloji arasındaki olası diğer ilişkileri ortaya koyabilmek için daha fazla vaka ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

2- Hem histopatolojik incelemeler hem de görüntülerin analizi tümörün yalnızca küçük bir alanından yapılmış olup elde edilen sonuçların tüm lezyonu temsil etme konusunda yetersiz kalabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle tüm volüm üzerinden yapılan histogram analizlerinin lezyonun tümü konusunda yorum yapabilmek açısından daha güvenilir ve etkin olacağı düşünülmektedir.

3- Baş boyun bölgesinde DK-MRG yapılması yutkunma, solunum ve metalik artefaktların çok olması nedeniyle diğer bölgelere göre daha zorlayıcı olmakta ve bu da değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

4- Çalışmamıza tüm BBEHK türleri dahil edilmiştir. Lokalizasyona göre tümör anjiogenezinin, davranışının, görüntülemeye ait teknik yeterliliklerin vb. farklılık gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Spesifik bir alt bölgeye yönelik yapılacak çalışmalar daha sağlıklı veriler verecektir.

5- Çalışmada 1,5 T MRG cihazı kullanılmış olup magnet gücü daha yüksek cihazlarda yapılacak değerlendirmelerin daha doğru olacağı düşünülmüştür.

6- Bu çalışmada MVD verisinin heterojenitesi göz önünde bulundurulmamıştır. Nikekerk ve arkadaşları tarafından tanımlandığı üzere MVD oldukça heterojen bir parametre olup tümörün vasküler özellikleri normal çevre dokunun özelliklerine oldukça bağımlıdır. Bu nedenle bireysel mikrodamarlanma farklılıklarından kaçınmak için tümör dokusu ve normal dokunun vaskülaritesinin oranının hesaplanması önerilmektedir (83).

7- DAG imajlarında düşük rezolusyon nedeniyle küçük boyutlu lezyonların değerlendirilmesi güç olmaktadır. Ayrıca DAG'de görüntüleme parametrelerinin (b değeri vb.) kurumlar arasında değişkenlik göstermesi sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir.

8- Görüntülerin analizi tek araştırmacı tarafından yapılmış olup gözlemciler arası korelasyon değerlendirilememiştir.

Yanıtlanması Beklenen Sorular Açısından Tezin Sonucu

Soru 1: BBEHK'de histopatolojik verileri ile Mp-MRG arasında ilişki var mıdır?

Yanıt 1: Bazı DK-MRG parametreleri ile histopatolojik veriler arasında ilişki izlenirken DAG verileri ile histopatolojik veriler arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 19 ve 23).

Soru 2: Mp-MRG verileri tümörün vaskülarizasyonunu ve hücreliliğini öngörebilir mi?

Yanıt 2: DK-MRG'den elde edilen Ktrans değeri ile bazı MVD değerleri korele izlenmiştir (Tablo 19 ve Grafik 3).

Soru 3: Histopatolojik incelemenin eksizyon materyali üzerinden yapılmasının radyolojik bulgularla olan korelasyona etkisi var mıdır?

Yanıt 3: Histopatolojik incelemenin eksizyon materyali üzerinden yapılan hastalarda DK-MRG verileri ile MVD verileri arasındaki korelasyonda belirginleşme izlenmiştir (Tablo 20).

Soru 4: Mp-MRG verileri ile tümörün evre ve derecesini öngörmek mümkün müdür?

Yanıt 4: Ve ve iAUC verilerinin tümör evresini öngörmeye faydalı olabileceği gözlenmiştir (Tablo 26).

Test Edilen Hipotezler:

H1: Mp-MRG tümör dokusu ile normal dokuyu ayırt edebilir.

Yanıt 1: Hipotez doğrulanmıştır.

H2: Mp-MRG verileri tümörün vaskülarizasyonunu ve hücreliliğini öngörmeye yararlıdır.

Yanıt 2: Hipotez doğrulanmıştır. *

H3: Tümör evre ve derecesini Mp-MRG'den elde edilen kantitatif veriler ile öngörecek eşik değerler belirlemek mümkündür.

Yanıt 3: Hipotez doğrulanmıştır. *

*: Bu hipotezlerde tüm parametreler için bu durum geçerli olmayıp bunlara ilişkin ayrıntılar bulgular ve tartışma bölümünde bildirilmiştir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda tümör dokusundan elde edilen DK-MRG verileri literatürdeki sonuçlarla benzer şekilde normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Standart ROI ile yapılan ölçümle elde edilen Ktrans değerinin CD34 MVDmax ve CD34 MVDmean değerleri ile pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır. Eksizyon materyalinden elde edilen histopatolojik veriler değerlendirildiğinde ve DK-MRG verileri ile MVD verileri arasındaki korelasyonun güçlendiği izlenmiştir. Yine aynı yöntemle elde edilen Ve ve iAUC değerleri ile histopatolojik olarak elde edilen Ki-67'nin yüksek evreli tümör tanısı konulmasına katkıda bulunabilecek eşik değerler belirlenmiştir. ADC verileri ile DK-MRG ölçümleri ve histopatolojik veriler arasında korelasyon izlenmemiştir.

Mp-MRG'nin bir bileşeni olan DK-MRG, BBYEHK'de bazı histopatolojik bilgileri in vivo olarak ortaya koyabilecek potansiyele sahip bir yöntem olarak görünmektedir ancak teknik gelişimi ve klinik kullanımı halen erken bir aşamadadır. Standardize edilmiş görüntü elde etme tekniği, veri analizi ve raporlama sistemlerinin belirlenmesinin yanı sıra çok merkezli ve yeterince güçlü geçerlilik çalışmalarının yapılması ile DK-MRG'nin BBYEHK görüntülemeindeki yerinin daha net olarak ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Tshering Vogel DW, Thoeny HC. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: how we review and report. *Cancer Imaging*. 2016 Aug 3;16(1):20.
- 2- Varoquaux A, Rager O, Lovblad KO ve ark. Functional imaging of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion-weighted MRI and FDG PET/CT: Quantitative analysis of ADC and SUV. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):842–52.
- 3- Gaddikeri S, Gaddikeri RS, Tailor T, Anzai Y. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in head and neck cancer: Techniques and clinical applications. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(4):588–95.
- 4- Bernstein JM, Homer JJ, West CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in head and neck cancer: Potential to guide treatment? A systematic review. *Oral Oncol*. 2014;50(10):963–70.
- 5- Kim S, Loevner LA, Quon H, Kilger A ve ark. Prediction of response to chemoradiation therapy in squamous cell carcinomas of the head and neck using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(2):262–8.
- 6- Surov A, Meyer HJ, Gawlitza M, Höhn AK ve ark. Correlations between DCE MRI and histopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma. *Transl Oncol*. 2017;10(1):17–21.
- 7- Chawla S, Kim S, Loevner LA, Hwang WT, Weinstein G, Chalian A, Quon H, Poptani H. Prediction of disease-free survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(4):778-84.
- 8- Shukla-Dave A, Lee NY, Jansen JFA, Thaler HT ve ark. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a predictor of outcome in head-and-neck squamous cell carcinoma patients with nodal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):1837–44.

- 9- Davis AJ, Rehmani R, Srinivasan A, Fatterpekar GM. Perfusion and Permeability Imaging for Head and Neck Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;26(1):19–35.
- 10- Surov A, Meyer HJ, Winter K, Richter C, Hoehn AK. Histogram analysis parameters of apparent diffusion coefficient reflect tumor cellularity and proliferation activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(34):23599-23607.
- 11-Sanderson RJ, Ironside JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ*. 2002;325(7368):822-7.
- 12- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL ve ark. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
- 13- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
- 14- Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D ve ark. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391.
- 15- Hacıkamiloğlu E, Gültekin M, Boztaş G ve ark. TC Sağlık Bakanlığı-Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara 2017. Sayfa 19.
- 16- Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ*. 2010;341:c4684.
- 17- Kumar D. Regulation of glycolysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Postdoc J*. 2017;5(1):14-28.
- 18- Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN ve ark. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 1995;332(11):712-7.
- 19- Belobrov S, Cornall AM, Young RJ, Koo K ve ark. The role of human papillomavirus in p16-positive oral cancers. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(1):18-24.

- 20- Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F ve ark. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*. 2015;89(3):125-36.
- 21- Conway DI, Hashibe M, Boffetta P; INHANCE consortium, Wunsch-Filho V, Muscat J, La Vecchia C, Winn DM. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE - The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol*. 2009; 45(9):743-6.
- 22- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR ve ark. AJCC Cancer Staging Form Supplement. *Ajcc Cancer Staging Manual*, Eighth Ed. 2018;1-65.
- 23- Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:49-70.
- 24- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1695-709.
- 25- Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res*. 1987;95(3):229-49.
- 26- Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G ve ark. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973;12(1):1-8.
- 27- Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. 2011;15(2):168–76.
- 28- Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2003;260(9):502–8.
- 29- Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, ve ark. Immunobiochemical and Molecular Biologic Characterization of the Cell Proliferation-associated Nuclear Antigen That Is Defined by Monoclonal Antibody Ki-67. 1991;138(4):867–73.

30- Santos C, Vinícius M, Oliveira M De, Alberto C ve ark. Pathology – Research and Practice Impact of the epithelial dysplasia grading and Ki67 proliferation index in the adjacent non-malignant mucosa on recurrence and survival in head and neck squamous cell carcinoma. Pathol -- Res Pract. 2012;208(11):651–6.

31- Ettl T, Hautmann M, Reichert TE, Bauer R. Cycling CD34 expression in subpopulations of head and neck squamous cell carcinoma cell lines is involved in radioresistance and change in cytokeratin expression profile. Clin Exp Med. 2017;17(4):565-574.

32- Çoban G, Akay E, Deniz K, Yüce İ. Laringeal skumaöz hücreli karsinomlarda lenfatik damar yoğunluğu ve mikrodamar yoğunluğunun değerlendirilmesi. Arch Clin Exp Med 2018;3(2):57-62.

33- Szafarowski T, Sierdzinski J, Szczepanski MJ, Whiteside TL ve ark. Microvessel density in head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(7):1845–51.

34- Kademani D, Lewis JT, Lamb DH, Rallis DJ ve ark. Angiogenesis and CD34 expression as a predictor of recurrence in oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Sep;67(9):1800-5.

35- Dallas NA, Samuel S, Xia L, Fan F ve ark. Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. Clin Cancer Res. 2008;14(7):1931-7.

36- Kumar S, Ghellal A, Li C, Byrne G ve ark. Breast carcinoma: vascular density determined using CD105 antibody correlates with tumor prognosis. Cancer Res. 1999;59(4):856-61.

37- Li L, Wang K, Sun X, Wang K ve ark. Parameters of dynamic contrast-enhanced MRI as imaging markers for angiogenesis and proliferation in human breast cancer. Med Sci Monit. 2015;21:376-82.

38- Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol. 2006;7(1):23-34.

- 39- Biersack H, Yüksel M, Palmedo H, Rödel R ve ark. Multimodal Imaging with PET-CT in Oncology. *Trakya Univ Tip Fak Derg.* 2006;23(2):55-64
- 40- Gage KL, Thomas K, Jeong D, Stallworth DG, Arrington JA. Multimodal Imaging of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(2):172-179.
- 41- Loevner LA, Sonners AI, Schulman BJ, Slawek K ve ark. Reinterpretation of cross-sectional images in patients with head and neck cancer in the setting of a multidisciplinary cancer center. *Am J Neuroradiol.* 2002;23(10):1622–6.
- 42- Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL ve ark. The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Sep;151(3):375-80.
- 43- Goldson TM, Han Y, Knight KB, Weiss HL ve ark. Clinicopathological predictors of lymphatic metastasis in HNSCC: implications for molecular mechanisms of metastatic disease. *J Exp Ther Oncol.* 2010;8(3):211-21.
- 44- King AD, Tse GM, Ahuja AT, Yuen EH ve ark. Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of CT, MR imaging, and US. *Radiology.* 2004;230(3):720-6.
- 45- Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P ve ark. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Key Imaging Findings for Staging and Treatment Planning. *RadioGraphics.* 2011;31(2):339–54.
- 46- Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics.* 2007;27(4):1213-29.
- 47- Einstein A. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*: Dover Publications, 1956.
- 48- Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1622–35.

49- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1:S205-23.

50- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965;42(1):288–92.

51- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. DW-MRI imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331–45.

52- Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S ve ark. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513-37.

53- Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi görüntüleme fiziği, SDÜ Tıp Fakültesi, Ankara 2003.

54- Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, Kuroki S ve ark. Hepatic Metastases: Diffusion-weighted Sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2007;239(1):122–30.

55- Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S ve ark. Head and Neck Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Echo-planar MR Imaging. *Radiology*. 2007;220(3):621–30.

56- Sakamoto J, Yoshino N, Okochi K, Imaizumi A ve ark. Tissue characterization of head and neck lesions using diffusion-weighted MR imaging with SPLICE. *Eur J Radiol*. 2009;69(2):260-8.

57- Srinivasan A, Dvorak R, Perni K, Rohrer S ve ark. Differentiation of benign and malignant pathology in the head and neck using 3T apparent diffusion coefficient values: Early experience. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):40–4.

58- Vandecaveye V, De Keyser F, Nuyts S, Deraedt K ve ark. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: Correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):960–71.

- 59- Yankeelov TE, Gore JC. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr Med Imaging Rev.*2009;3(2):91-107.
- 60- Patankar TF, Haroon HA, Mills SJ, Balériaux D ve ark. A. Is volume transfer coefficient (K(trans)) related to histologic grade in human gliomas? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2455-65.
- 61- Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2009;17(2):277–89.
- 62- Filice S, Crisi G. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MRI of High Grade Brain Gliomas Obtained with Arterial or Venous Waveform Input Function. *J Neuroimaging.* 2016;26(1):124–9.
- 63- O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer.* 2007;96(2):189–95.
- 64- Evelhoch JL. Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10(3):254–9.
- 65- Wang HZ, Riederer SJ, Lee JN. Optimizing the precision in T1 relaxation estimation using limited flip angles. *Magn Reson Med.* 1987;5(5):399–416.
- 66- Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake Mve ark. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(1):24-34.
- 67- Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554-77.
- 68- King AD, Chow SK, Yu KH, Mo FK, Yeung DK, Yuan J, Law BK, Bhatia KS, Vlantis AC, Ahuja AT. DCE-MRI for Pre-Treatment Prediction and Post-Treatment Assessment of Treatment Response in Sites of Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144770.

69- Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL ve ark. Estimating kinetic parameters from DCE T1w MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols. *J Magn Reson imaging*. 1999;10(3):223–32.

70- Newbold K, Castellano I, Charles-Edwards E, Mears D ve ark. An Exploratory Study Into the Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging or Perfusion Computed Tomography for Detection of Intratumoral Hypoxia in Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):29–37.

71- Jansen JF, Schöder H, Lee NY, Wang Y ve ark. Noninvasive assessment of tumor microenvironment using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography imaging in neck nodal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(5):1403-10.

72- Provenzale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):11-23.

73- Lee FKH, King AD, Ma BBY, Yeung DKW. Dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for differential diagnosis in head and neck cancers. *Eur J Radiol*. 2012;81(4):784–8.

74- Chen L, Ye Y, Chen H, Chen S ve ark. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Differentiating between Primary Tumor, Metastatic Node and Normal Tissue in Head and Neck Cancer. *Curr Med Imaging Rev*. 2017;14:416–21.

75- Jansen JFA, Carlson DL, Lu Y, Stambuk HE ve ark. Correlation of a priori DCE-MRI and 1H-MRS data with molecular markers in neck nodal metastases: Initial analysis. *Oral Oncol*. 2012;48(8):717–22.

76- Surov A, Meyer HJ, Leifels L, Höhn A-K ve ark. Histogram analysis parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging can predict histopathological findings including proliferation potential, cellularity, and nucleic areas in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(30):21070–7.

77- Bisdas S, Seitz O, Middendorp M, Chambron-Pinho N ve ark. An exploratory pilot study into the association between microcirculatory parameters

derived by MRI-based pharmacokinetic analysis and glucose utilization estimated by PET-CT imaging in head and neck cancer. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2358–66.

78- Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16(4):407-22.

79- Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:732848.

80- Gribbestad IS, Nilsen G, Fjøsne HE, Kvinnsland S, Haugen OA, Rinck PA. Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. *J Magn Reson Imaging.* 1994;4(3):477-80.

81- Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between minimum apparent diffusion coefficient (ADC_{min}) and tumor cellularity: A meta-analysis. *Anticancer Res.* 2017;37(7):3807–10.

82- Lowry M, Zelhof B, Liney GP, Gibbs P ve ark. Analysis of prostate DCE-MRI: comparison of fast exchange limit and fast exchange regimen pharmacokinetic models in the discrimination of malignant from normal tissue. *Invest Radiol.* 2009;44(9):577–84.

83- van Niekerk CG, van der Laak JAWM, Hambrock T, Huisman HJ ve ark. Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI and quantitative histopathologic microvascular parameters in organ-confined prostate cancer. *Eur Radiol.* 2014;24(10):2597–605.

84- Meyer HJ, Hamerla G, Leifels L, Höhn AK ve ark. Histogram analysis parameters derived from DCE-MRI in head and neck squamous cell cancer - Associations with microvessel density. *Eur J Radiol.* 2019;120:108669.

85- Yao WW, Zhang H, Ding B, Fu T ve ark. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features. *Radiol Med.* 2011;116(3):366-74.

86- Wang WQ, Liu L, Sun HC, Fu YL ve ark. Tanshinone IIA inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization. *J Hematol Oncol.* 2012;5:1–11.

87- Pruneri G, Ponzoni M, Ferreri AJ, Decarli N ve ark. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol.* 2002;118(3):817-20.

88- Fox SB, Leek RD, Weekes MP, Whitehouse RM ve ark. Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count, and computer image analysis. *J Pathol.* 1995;177(3):275-83.

89- Weidner N. Angiogenesis as a predictor of clinical outcome in cancer patients. *Hum Pathol.* 2000;31(4):403-5.

90- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(1):1-8.

91- Martone T, Rosso P, Albera R, Migliaretti G ve ark. Prognostic relevance of CD105+ microvessel density in HNSCC patient outcome. *Oral Oncol.* 2005;41(2):147–55.

92- Leifels L, Purz S, Stumpp P, Schob S ve ark. Associations between (18)F-FDG-PET, DWI, and DCE Parameters in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Depend on Tumor Grading. *Contrast Media Mol Imaging.* 2017;2017:5369625.

93- Chen Y, Li R, Chen T, Ou J ve ark. Whole-tumour histogram analysis of pharmacokinetic parameters from dynamic contrast-enhanced MRI in resectable oesophageal squamous cell carcinoma can predict T-stage and regional lymph node metastasis. *Eur J Radiol.* 2019;112:112–20.

94- Huang B, Wong CS, Whitcher B, Kwong DL ve ark. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterising nasopharyngeal carcinoma: comparison of semiquantitative and quantitative parameters and correlation with tumour stage. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1495-502.

95- Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Magliulo G, Rubini C ve ark. The clinical relevance of Ki-67 expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(7):1569-76.

96- Fumic-Dunkic L, Katic V, Janjanin S, Klapan I ve ark. Retrospective analysis of Ki-67 antigen expression in paraffin tissue blocks of laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2003;24(2):106-10.

97- Acikalin MF, Oner U, Tel N, Paşaoğlu O ve ark. Prognostic significance of Ki-67 expression for patients with laryngeal squamous cell carcinoma primarily treated by total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(7):376-80

98- Xia X, Du R, Zhao L, Sun W ve ark. Expression of AEG-1 and microvessel density correlates with metastasis and prognosis of oral squamous. *Hum Pathol.* 2014;45(4):858–65.

99- Ou D, Garberis I, Adam J, Blanchard P ve ark. Prognostic value of tissue necrosis, hypoxia-related markers and correlation with HPV status in head and neck cancer patients treated with bio- or chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):116-124.

100- Prakash N, Vasudev N, Gupta RK. Prospective glioma grading using single-dose dynamic contrast-enhanced perfusion MRI. *Clin Radiol.* 2015;1–8.

101- Ryu JK, Rhee SJ, Song JY, Cho SH ve ark. Characteristics of quantitative perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI in mammographically occult breast cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(5):377-390.

102- Zhang Y, Liu X, Zhang Y, Li WF ve ark. Prognostic value of the primary lesion apparent diffusion coefficient (ADC) in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 541 cases. *Sci Rep.* 2015;5:12242.

103- Ai QY, King AD, Law BK, Yeung DK ve ark. Diffusion-weighted imaging of nasopharyngeal carcinoma to predict distant metastases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):1045-1051.

104- Surov A, Stumpp P, Meyer HJ, Gawlitza M ve ark. Simultaneous 18F-FDG-PET/MRI: Associations between diffusion, glucose metabolism and

histopathological parameters in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2016;58:14–20.

105- Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and KI 67 in different tumors: A meta-analysis. part 2: ADCmin. *Oncotarget.* 2018;9(9):8675–80.

106- Arponent O, Sudah M, Masarwah A, Taina M ve ark. Diffusion-weighted imaging in 3.0 Tesla breast MRI: Diagnostic performance and tumor characterization using small subregions vs. whole tumor regions of interest. *PLoS One.* 2015;10(10):1–17.

107- Akin Y, Ugurlu MU, Kaya H, Aribal E. Diagnostic Value of Diffusion-weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Values in the Differentiation of Breast Lesions, Histopathologic Subgroups and Correlation with Prognostic Factors using 3.0 Tesla MR. *J Breast Heal.* 2016;12(3):123–32.

108- Covello M, Cavaliere C, Aiello M, Cianelli MS ve ark. Simultaneous PET / MR head – neck cancer imaging : Preliminary clinical experience and multiparametric evaluation. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1269–76.

109- Han M, Kim SY, Lee SJ, Choi JW. The Correlations Between MRI Perfusion, Diffusion Parameters, and 18F-FDG PET Metabolic Parameters in Primary Head-and-Neck Cancer: A Cross-Sectional Analysis in Single Institute. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):e2141.

110- Ma T, Yang S, Jing H, Cong L ve ark. Apparent diffusion coefficients in prostate cancer: correlation with molecular markers Ki-67, HIF-1 α and VEGF. *NMR Biomed.* 2018;31(3).

111- Shi RY, Yao QY, Zhou QY, Lu Q ve ark. Preliminary study of diffusion kurtosis imaging in thyroid nodules and its histopathologic correlation. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4710-4720.

112- Meng X, Li H, Kong L, Zhao X ve ark. MRI In rectal cancer: Correlations between MRI features and molecular markers Ki-67, HIF-1 α , and VEGF. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(3):594-600.

- 113- Xie P, Liu K, Peng W, Zhou Z. The Correlation Between Diffusion-Weighted Imaging at 3.0-T Magnetic Resonance Imaging and Histopathology for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39(5):697-701.
- 114- Meyer HJ, Hamerla G, Leifels L, Höhn AK ve ark. Whole-lesion ADC histogram analysis is not able to reflect microvessel density in HNSCC. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(21):e15520.
- 115- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P ve ark. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1986;161(2):401-7.
- 116- Liu Y, Ye Z, Sun H, Bai R. Grading of uterine cervical cancer by using the ADC difference value and its correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor. *Eur Radiol.* 2013;23(3):757–65.
- 117- Yun TJ, Kim JH, Kim KH, Sohn C ve ark. Head and neck squamous cell carcinoma: differentiation of histologic grade with standard- and high-b-value diffusion-weighted MRI. *Head Neck.* 2013;35(5):626-31
- 118- Dong Ji X, Yan S, Xia S, Guo Y ve ark. Quantitative parameters correlated well with differentiation of squamous cell carcinoma at head and neck: a study of dynamic contrast-enhanced MRI. *Acta Radiol.* 2019;60(8):962-968.