

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

**İNOPERABL AKCİĞER KANSERİNDE DİFFÜZYON AĞIRLIKLİ MR
GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Eser BULUT

TRABZON - 2017

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

**İNOPERABL AKCİĞER KANSERİNDE DİFFÜZYON AĞIRLIKLİ MR
GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Eser BULUT

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Polat KOŞUCU**

TRABZON - 2017

ÖZET

İNOPERABL AKCİĞER KANSERİNDE DİFFÜZYON AĞIRLIKLİ MR GÖRÜNTÜLEMENİN PROGNOSTİK ROLÜ

Amaç: Çalışmamız; Evre III-IV akciğer kanserinde (inoperabl akciğer kanseri) kemoterapiye kitlenin yanıtını değerlendirmede difüzyon MRG'nin rolünü araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kasım 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında BT çekildikten sonra patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulmuş evre III-IV hastaların kemoterapi (KT) öncesi ve 3. kür sonrası ADC değerleri ölçüldü. Çalışmaya 32 hasta dahil edilmiştir. Difüzyon MRG ile eşzamanlı olarak RECIST kriterlerine göre kitlenin en uzun boyutu esas alınarak KT sonrası kitle cevabı değerlendirildi. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi. KT den 1 hafta önce ve 3. kür KT den 3 hafta sonra çekilen toraks MRG ve difüzyon MRG görüntüleri iş istasyonunda incelendi. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde b faktörü 50, 400, 800 sn/mm² olarak seçildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 63.8yıl (±8.45, 44-84) idi ve 31 hasta erkek ve 1 hasta kadın cinsiyetindeydi. Hastalardan 21 (%65.6)'i küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı alırken kalan 11 hasta küçük hücreli akciğer kanseri tanısı aldı. KHDAK tanısı alan hastalardan 11 i (%34.4) adenokanser, 9 u (%28.1) skuamöz hücreli kanser ve 1 (%3.1) hastada büyük hücreli kanser histopatoloji tanısı almıştı. Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın kemoterapi öncesi ADCmean değeri $0.957 (\pm 0.310) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADCmean değeri $1,122 (\pm 0.303) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.006). Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KHDAK grubunun kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1.026 (\pm 0.286) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $1.266 (\pm 0.297) \times 10^{-3}$ olup ADC değeri değişimi anlamlı bulunmuştur (p=0.044). Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KHAK tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $0.825 (\pm 0.325) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ortalama ADC değerleri $1.038 (\pm 0.311) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.046).

Tedavi öncesi ortalama kitle boyutu 54.4mm (±23.6) iken kemoterapi sonrasında ortalama kitle boyutu 37.7 mm (±19.9) olarak hesaplanmıştır.

Tartışma: Çalışmamızda kemoterapi sonrası ADC değerlerindeki değişim regresyon grubunda anlamlı düzeyde artış gösterdi. Bununla beraber progresyon grubunda ADC azalması regresyon grubu kadar yüksek düzeyde olmasada anlamlı olarak bulundu. Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KHDAK grubu ile KHAK grubunda ADC değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlılığında belirgin farklılık görülmedi. Sırasıyla p değerleri 0.044 ve 0.046 bulundu. KHDAK grubunda ADC değişimi sadece skuamöz hücreli kanser grubunda anlamlı bulundu ve p değeri 0.028 hesaplandı. Adenokanser ve büyük hücreli grupta ADC değişimi anlamlı bulunmadı. TNM evresi arttıkça ADC değerinin azaldığı görüldü ancak gruplar arasında sadece N evresindeki değişim anlamlı bulundu. Bununla birlikte TNM evresinin belirlenmesinde difüzyon ve toraks MRG tetkikleri kullanılabilmektedir.

Ancak yine de ADC'nin kemoterapi yanıtını değerlendirmedeki gerçek rolünü tespit etmek için çok merkezli daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnoperabl akciğer kanseri, tedavi cevabı, difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme.



SUMMARY

PROGNOSTIC ROLE OF DIFFUSION WEIGHTED MRI IN INOPERABLE LUNG CANCER

Purpose: Our study aims to determine the role of Diffusion MRG in evaluating the response of the bulk to chemotherapy in Stage III-IV Lung Cancer (Inoperable Lung Cancer).

Materials and Methods: The ADC values of the patients, who were diagnosed with Stage III-IV Lung Cancer after CT between November 2015 - December 2016 before Chemotherapy (CTh) and after the 3rd cure, were determined in the study. Thirty-two patients were included in the study. The response of the bulk was evaluated according to RECIST Criteria by taking the longest size of the bulk as basis simultaneously with Diffusion MRI. The study was conducted prospectively. The Thorax MRI and Diffusion MRI images taken 1 week before the CT and 3 weeks after the 3rd Cure were examined in the work station. The *b* factor was taken as 50, 400, 800 sn / mm² in Diffusion-weighted images.

Results: The average age of the patients was 63.8 years (± 8.45 , 44-84); 31 patients were male and 1 patient was female. 21 (65.6%) of the patients were diagnosed with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), and 11 of them were diagnosed with Small-Cell Lung Cancer (SCLC). 11 (34.4%) of those who were diagnosed with NSCLC were diagnosed with adeno-cancer, 9 (28.1%) were diagnosed with squamosal cell cancer and 1 (3.1%) was diagnosed with Large Cell Cancer Histopathology. Without considering the progression and regression status, the ADC-Mean value before chemotherapy was $0.957 (\pm 0.310) \times 10^{-3}$; while the ADC-Mean value after chemotherapy became $1.122 (\pm 0.303) \times 10^{-3}$, which is statistically significant ($p=0.006$). Without considering progression and regression status, the average ADC value of the NSCLC group was $1.026 (\pm 0.286) \times 10^{-3}$, while the ADC values became $1.266 (\pm 0.297) \times 10^{-3}$, and the ADC value change was found to be significant ($p=0.044$). Without considering the progression and regression status, the average ADC value before chemotherapy in those who were diagnosed with SCLC was $0.825 (\pm 0.325) \times 10^{-3}$, while the average ADC values after the chemotherapy became $1.038 (\pm 0.311) \times 10^{-3}$. The ADC values after the Chemotherapy were found to be higher and statistically significant ($p=0.046$).

The average bulk size before the treatment was 54.4mm (± 23.6), and it was measured as 37.7 mm (± 19.9) after the treatment.

Discussion: In our study, the change in the ADC values after chemotherapy increased at a significant level in the regression group. On the other hand, although the ADC decrease in the progression group was not as high as that of the regression group, it was found to be significant. Without considering the progression and regression status, no statistically significant difference was determined in the ADC change values of the NSCLC Group and SCLS Group. The *p* values were found as 0.044 and 0.046, respectively. The ADC change in the NSCLC Group was found to be significant only in the squamous-cell cancer group, and the *p* value was calculated as 0.028. The ADC change was not found to be significant in Adeno-cancer and large-cell group. As the TNM stage increased, it was observed that the ADC value

decreased; however, only the change in N stage was found to be significant between the groups. On the other hand, in determining the TNM stage, the diffusion and thorax MRG tests may be used. However, studies with wider series and multiple centers are needed in order to determine the actual role of ADC in the response to chemotherapy.

Key Words: Inoperable lung cancer, treatment response, diffusion weighted MR imaging.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğer Anatomisi	4
2.2. Akciğerin Malin Tümörleri.....	10
2.2.1. Etyoloji.....	10
2.2.2. Sınıflama.....	12
2.2.3. Semptom ve Bulgular	16
2.2.4. Tanı Yöntemleri.....	18
2.2.4.1. Balgam Sitolojisi.....	19
2.2.4.2. Radyolojik Yöntemler.....	19
2.2.4.2.1. Akciğer Grafisi.....	19
2.2.4.2.2. Bilgisayarlı Tomografi	20
2.2.4.2.3. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	20
2.2.4.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	21
2.2.4.2.5. Difüzyon Ağırlıklı MRG.....	22
2.2.4.2.6. Difüzyon MR Görüntülemeye Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi	25
2.2.4.2.6.1 Bronkoskopi	26
2.2.4.2.6.2. Transtorasik İğne Biyopsisi.....	27
2.2.4.2.7. Diğer Yöntemler	28
2.2.4.2.7.1. Torasentez ve Plevra Biyopsisi	28
2.2.4.2.7.2. Mediastinoskopi ve Mediastinotomi.....	28
2.2.4.2.7.3. Ultrasonografi (USG)	29
2.2.4.2.7.4. Lenf Nodu Biyopsileri	29

2.2.4.2.7.5. Torakoskopi	29
2.2.5. Evreleme	29
2.2.6. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri	32
3. MATERYAL VE METOD	38
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	59



KISALTMALAR DİZİNİ

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

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Uzak Metastazlar ve Sıklığı	17
Tablo 2. Akciğer Kanserli Hastalardaki Yakınma ve Bulguların Sıklığı	18
Tablo 3. Akciğer Kanserinde Tanı Amaçlı Bronkoskopi Endikasyonları.....	27
Tablo 4. Transtorasik İğne Biyopsi Endikasyonları	27
Tablo 5. Akciğer Kanserinin Yeni Evrelemesi.....	32
Tablo 6. ECOG Performan Skalası.....	33
Tablo 7. Radyofrekans ablasyon tedavisi endikasyonları	33
Tablo 8. Radyofrekans Ablasyon Tedavisi Kontrendikasyonları.....	34
Tablo 9. Akciğer Kanserinde İnoperabilite Ölçütleri	37
Tablo 10. Toraks MRG Parametreleri	38
Tablo 11. RECIST Kriterleri	39
Tablo 12. Kitlelerin Hücre Tipine Göre ADC Değerleri	45
Tablo 13. TNM ve Tümör Tipine Göre ADC Değerleri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Pulmoner Hava Yolu Anatomisi	7
Şekil 2. Akciğerin Segmental Anatomisi	8
Şekil 3. Suyun İzotropik Anizotropik Hareketi	23
Şekil 4. Difüzyon Ağırlıklı Gradient Eko Sekans	25



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1.	84 Yaşında Erkek Hasta Transtorasik İğne Biyopsi ile Skuamöz Hücreli Karsinom Tanısı Aldı. Hastanın Kemoterapi Yanıtı Progresyon Olarak Değerlendirildi.	47
Resim 2.	72 Yaşında Erkek Hasta Transtorasik İğne Biyopsi ile Küçük Hücreli Kanser Tanısı Aldı. Hastanın Kemoterapi Yanıtı Regresyon Olarak Değerlendirildi.	48
Resim 3.	53 Yaşında Erkek Hasta Bronkopik Biyopsi ile Adenokarsinom Tanısı Aldı. Hasta Regresyon Olarak Değerlendirildi.	49
Resim 4.	68 Yaşında Erkek Hasta TTİİB ile Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tanısı Aldı. Kitlede Regresyon izlendi.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, günümüzde, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanserlerin başında yer almaktadır. Tanısal gelişmeler ve yeni tedavi protokolleri ile hemen hemen tüm kanserlerin ölüm oranları yıllara göre azalırken akciğer kanserinden ölüm hızı artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerde 1.sırada yer alan akciğer kanseri saptandığında pekçoğu inoperabl evrede karşımıza çıkmaktadır. Türk Toraks Derneği'nin 1994-1998 arasındaki çalışmasına göre olguların %5.6'sının evre 1, %7.7'sinin evre 2, kalan %86.7'sinin ise ileri evrelerde yakalandığı bildirilmiştir. Akciğer kanserinde 5 yıllık sağ kalım beklentisi %14 olup en önemli prognostik faktör tanı evresi'dir. Evre -1 de 5 yıllık sağ kalım % 68-82 dir. Bu oran evre-4'te % 0-5 gibi oldukça düşük seviyeye inmektedir. Erken evrede tanı konulması prognozu belirgin şekilde etkilerken bu oran yaklaşık olarak % 15 dir. Erken evrede tanı konulanlarda cerrahi ile sağ kalım artmaktadır. Diğer hastalar ise kemoterapi almakta ve kemoterapiye cevap %25 oranında olmaktadır. Anemi, çok sayıda mediastinal lenf adenopati varlığı (multi N2), hızlı kilo kaybı ve karaciğer metastazı olan hastalarda kemoterapiye yanıt daha kötüdür (1).

Akciğer karsinom (AC Ca)'lu olguların tanısı, takibi ve evrelemesi dijital radyografi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve diğer radyolojik incelemeler ile yapılmaktadır. Radyolojik yöntemlerde özellikle Toraks BT veya Toraks MRG'de mediastende multipl metastatik lenf nodu varlığı prognozu negatif yönde etkilemektedir. Bununla birlikte Toraks BT 'de kitle ile beraber atelettazinin bulunması kitle perfüzyonunu bozarak sağ kalımı pozitif yönde etkilediği bildirilmiştir (2).

Akciğer kanserli hastalarda kullanılan kemoterapötik ajanların nötropeni, bulantı-kusma ve miyozit gibi birçok toksik etkilerinin olduğu, bundan dolayı kemoterapi tedavisi uygulanacak hasta seçiminin dikkatli yapılması gerekmektedir.

Konvansiyonel MR incelemelerinin yanı sıra perfüzyon, dinamik, difüzyon MR inceleme metodları da günümüzde rutin kullanıma girmiştir. Difüzyon ağırlıklı (DA) MRG klinik uygulamada kullanılan fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Difüzyon ağırlıklı MRG incelemesi yaklaşık 10-12 saniyede (tek bir nefes tutma

süresi) elde edilebilen, kontrast madde gereksinimi olmayan görüntüleme tekniğidir. Difüzyon ağırlıklı MRG nin esas özelliği doku içerisindeki su moleküllerinin kinetik hareketlerini göstererek doku içeriği ile ilgili fonksiyonel bilgi sağlamasıdır. Difüzyon ağırlıklı MRG’de güçlü manyetik gradyentler ile eko-planar sekansı kullanılıp su moleküllerinin serbest hareketleri görüntülenmektedir (3).

Difüzyon ağırlıklı MRG doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskobik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir (4).

Difüzyon ağırlıklı MRG kontrast madde uygulaması gerektirmemektedir. Günümüzde de yaygın olarak kullanılan, serebral enfarktın erken teşhisi yöntemin klinik uygulama da ilk kullanım alanı oldu. İlk uygulama döneminde hareketli dokularda kullanılamamış olup nöroradyolojik incelemelerinde sınırlı kaldı. MRG’de hareket artefaktını engelleyici yazılımlar, çoklu kanal kullanımı, paralel görüntüleme ve hızlı sekanslar gibi yeni teknolojiler sayesinde abdomen ve toraks radyolojisinde de artık istenilen kalitede görüntüler alınabilmektedir (5).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler, pulmoner nodüllerin tespitinde, benign ve malign lezyonların ayırımında, malign kitlelerin subtiplerine ayırımında diğer görüntüleme modaliteleri ile karşılaştırıldığında etkinliğinin yüksek olduğu görülmüştür. Bununla beraber akciğerde post obstrüktif pnömoni ile kitle ayırımında kullanılabilir. Kanser hastalarında kitlenin tedavi ile boyutu ve hemodinamisindeki değişiklikten önce ADC değerinde değişikliğin olduğu saptanmıştır. Bundan dolayı kanser hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip görüntülerinde boyut değişimi ile beraber ya da boyuttan bağımsız şekilde hücrel aktiviteyi ADC ile değerlendirilebilir (6).

Malign kitlelerde morfolojik görüntüleme yöntemleri bazen yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel görüntülemenin önemi artmaktadır. Teknik gelişmeler sayesinde difüzyon MRG abdomen ve pelvis görüntülemesinde kullanılmaktadır (7).

18FDG-PET CT küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedaviye cevap ve prognozu belirlemede önemli bir modalitedir. Yapılan çalışmada ADC değerleri ile SUVmax arasında yüksek korelasyon olması ADC’nin de tedavi cevabında ve prognoz değerlendirmesinde önemli bir yöntem olabileceği

belirtilmektedir (8). Jinekolojik onkoloji alanında serviks karsinomlu hastalarda radyoterapi sonrası ADC değerlerinde artış olduğu görüldü. Buda bize difüzyon ağırlıklı görüntülerin malign kitlelerin tedaviye olan yanıtını değerlendirmede biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (7). Munetaka ve ark. akciğer malign tümörlerini hücrel subgruplara ayırarak DA MRG inceledi. Çalışmanın sonucunda adenokarsinomda ADC değerlerini diğer histolojik tiplere oranla daha yüksek olduğunu saptadı (9). Lauren ve arkadaşlarının tedavi cevabında difüzyon MRG adlı çalışmasında kemoterapi tedavisi sonrasında birçok tümörün ADC değerinde artışın olduğunu saptamışlar. Ancak kullanılan terapötik ajana, primer tümörün türüne (örn: rektum ca, kemik metastazı) bağlı olarak tedavi sonrasında ADC artışının olabileceğinin önemle bilinmesini önermektedir (10). Koşucu ve ark. mediastinal lenf nodları bulunan hastalara yönelik yaptıkları difüzyon MRG çalışmasında; mediastende saptanan lenf nodlarında malign özellikli olanlarda daha düşük ADC değerleri saptadı. Böylelikle ADC değerlerini kullanarak mediastinal lenf nodlarını malign-benign şeklinde ayırabileceğimizi göstermiştir (11).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda inoperabl akciğer kanserinde KT (kemoterapi) öncesi ve KT sonrası kitle boyutları, kitlenin ADC değerleri (ADC_{min}, ADC_{mean}, ADC_{max}), KT'ye cevap veren ve vermeyen kitlelerin ADC değerleri arasında fark olup olmadığının tesbiti ile prognozunu önceden belirlenebilmesini amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Toraks boşluğu içinde yer alan akciğerler kalp, perikard ve büyük damarların bulunduğu mediasten ile birbirinden ayrılmıştır. Akciğerin iç yüzünde hiler bölgede damarların, bronşların ve sinirlerin oluşturduğu yapıya radiks pulmonalis adı verilir. Radiks pulmonaliste önde v. pulmonalis, arkada a. pulmonalis ve en arkada bronşlar bulunmaktadır. Akciğerler radiks vasıtasıyla mediastene asılı durumdadır. Akciğerler koni şeklinde organlardır. İç kesimde loblar arasına uzanan visseral, dış kesimde ise parietal plevra denen seröz zarla sarılıdır. Ağırlıkları ortalama 550-650 gr dır.

Solunum yolunun temel görevi inspiyumla alınan havayı alveoler yüzeye kadar taşımaktır. Aynı şekilde ekspiryum esnasında alveollerdeki hava dış ortama iletmektir. Alveolar yüzeyde solunan hava ile kapiller sistemdeki kan arasında gaz değişimi gerçekleşir. Solunum sistemi taşıyıcı zon, geçiş zonu ve respiratuar zon olarak üç bölümde incelenebilir.

1-Taşıyıcı zon; Trakea, ana bronş, lob ve segment bronşları, terminal bronşlioller (alveol içermez) den ibarettir. Taşıyıcı zonun en önemli fonksiyonu dış ortamdan alınan havanın alveollere kadar iletilmesini sağlamaktır. Pulmoner arterler, bronşial arterler, venler, lenfatik kanallar, sinir pleksusları, peribronşial ve perivasküler bağ doku ve interlobuler septum boyunca uzanan taşıyıcı hava yolları akciğerin parankim dışı yapısını oluşturmaktadır.

Trakea; Trakea at nalı şeklinde 16-20 kıkırdak halkadan oluşmaktadır. Halkalar birbirine kasla bağlı olup, destek doku ile doldurulmuştur. C6-T5 düzeylerinde bulunur. İç yüzü silyalı hücreler, goblet hücreleri ve brushcell hücreleri ile örtülüdür. Arterlerini a. tyroidea inferior ve a. torasika internadan alır. Lenfatik drenajı ise trakea boyunca yerleşmiş lenf bezlerinedir. Sinirlerini N.vagusun rekürrens dalından ve sempatik zincirden alır.

Bronşlar; Karina düzeyinde trakea ikiye ayrılarak sağ ve sol ana bronşları oluşturur. Sağ ana bronş karina ile daha geniş açı yapar. Sağ ana bronş çapı ortalama 15,3 (12-16) mm dir. Üst lob bronşunu verdikten sonra bronkus intermedius adını

alır. Bronkus intermedius orta ve alt lob bronşunu verir. Aynı seviyede alt lob süperior segment bronşu da ayrılır.

Sol ana bronş daha yatay seyir gösterir. Ortalama çapı 13 mm dir. Karinadan yaklaşık 40-50 mm sonra üst lob bronşunu daha sonrada alt lob bronşunu verir. Sol üst lob bronşu ikiye bazende üçe ayrılır. Üst kol ikiye ayrılıp apikal anterior ve apikal posterior segment bronşlarını verir. Alt kol ise lingular bronştur. Lingular bronş sağdaki orta lob bronşunun karşılığıdır. Lingular bronş ikiye ayrılarak süperior ve inferior segment bronşlarına ayrılır. Sol alt lobda segmenter dağılım sağ alt lobdaki gibidir, tek fark anterior bazal ve medial bazal segmentlerin tek bronşta birleşmiş olmalarıdır.

Bronşiyoller; Akciğer ağacında 12-16. dallanma sırasında bulunurlar. Bronşiyoller gland ve kartilaj içermezler. Duvarlarını düz kas ve zayıf bir kartilaj dokusu oluşturur. Düz kas innervasyonu parasempatik sistem tarafından yapılmaktadır. Terminal bronşiyollerde goblet hücreleri kaybolur ve clara hücreleri ortaya çıkar (sürfaktan salgılar).

2-Geçiş zonu; Respiratuvar bronşiyoller ve alveol kanallarından ibaret olup, havanın periferik alveollere taşınmasını sağlar. İletici zondan farklı olarak bu zondaki yapıların duvarlarında gaz alış verişini sağlayan alveoller bulunmaktadır. Respiratuvar bronşiyollerin duvarlarında kıkırdak dokusu bulunmaz ancak kas ve elastik doku bulunur. Epitel tabakası silindirik- kuboid epitel yapısı ihtiva etmektedir.

3-Respiratuvar zon; Alveol keseleri ve alveollerden ibaret olup alveoldeki havanın kapiller damara, kapiller damardaki CO₂'nin alveol boşluğuna geçtiği bölgedir. Respiratuvar bronşiyollerden, alveol kanallarından ve alveol keselerinden çevreye doğru uzanan poligonal boşluklara 'alveol' adı verilmektedir. İnsan akciğerinde yaklaşık olarak 300 milyon alveol vardır. Alveoller ince septa ile ayrılmaktadır ve Kohn delikleri vasıtasıyla aralarında bağlantı vardır. Alveollerle terminal ve respiratuvar bronşiyoller duvarlarında morfolojik ve fonksiyonel olarak tip 1 alveol epitel hücreleri ve tip 2 hücreler (granüler pnömosit) ve interstisyum (ara tabaka) bulunmaktadır. Tip 1 hücreleri alveol yüzeyini örterek suda eriyen maddelerin alveol lümenine girmesine karşı bariyer görevi yapmakta ve pasif gaz difüzyonunu sağlamaktadır. Tip 2 hücreleri alveol sürfaktan maddesini

salgılamaktadır. Alveoler makrofaj hücreleri alveollerdeki yabancı maddenin fagosite edilmesinden ve atılmasından, inflamatuvar hücrelere karşı antikor oluşumundan ve birçok sayıda substansların (alfa-1 antitripsin, prostaglandin v.s) sentezinden sorumludur.

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

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

Orta lob (lateral, medial)

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

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

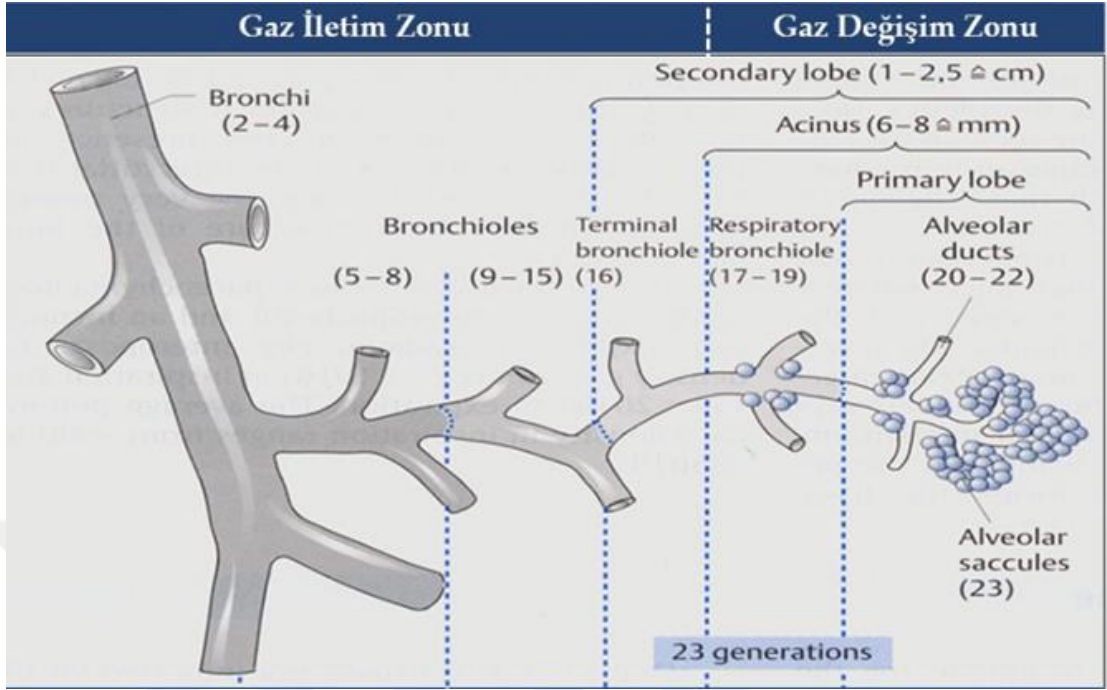
Alt lob (süperior, lateral bazal, posterior bazal, anterior-medial bazal)

Her bir segment lobüllerden meydana gelmiştir.

Primer Pulmoner lobül; Respiratuvar bronşiolün distalindeki bölümlerden (alveol kanalları, alveol keseleri, alveoller ve beraberindeki vasküler yapılar, sinirler ve destekleyici bağ dokusu) ibarettir. Primer lobul 1 mm çapındadır ve yaklaşık olarak 16-40 alveol içermektedir. Radyolojik olarak izlenmez.

Sekonder Pulmoner lobül; Destekleyici bağ dokusu ile çevrelenen akciğerin en küçük ünitesi olup, 3-5 terminal bronşiol ile respiratuvar bronşiol ve parankimden meydana gelmektedir. Çapı 1-2,5 cm olup, 30-50 primer lobül ihtiva etmektedir.

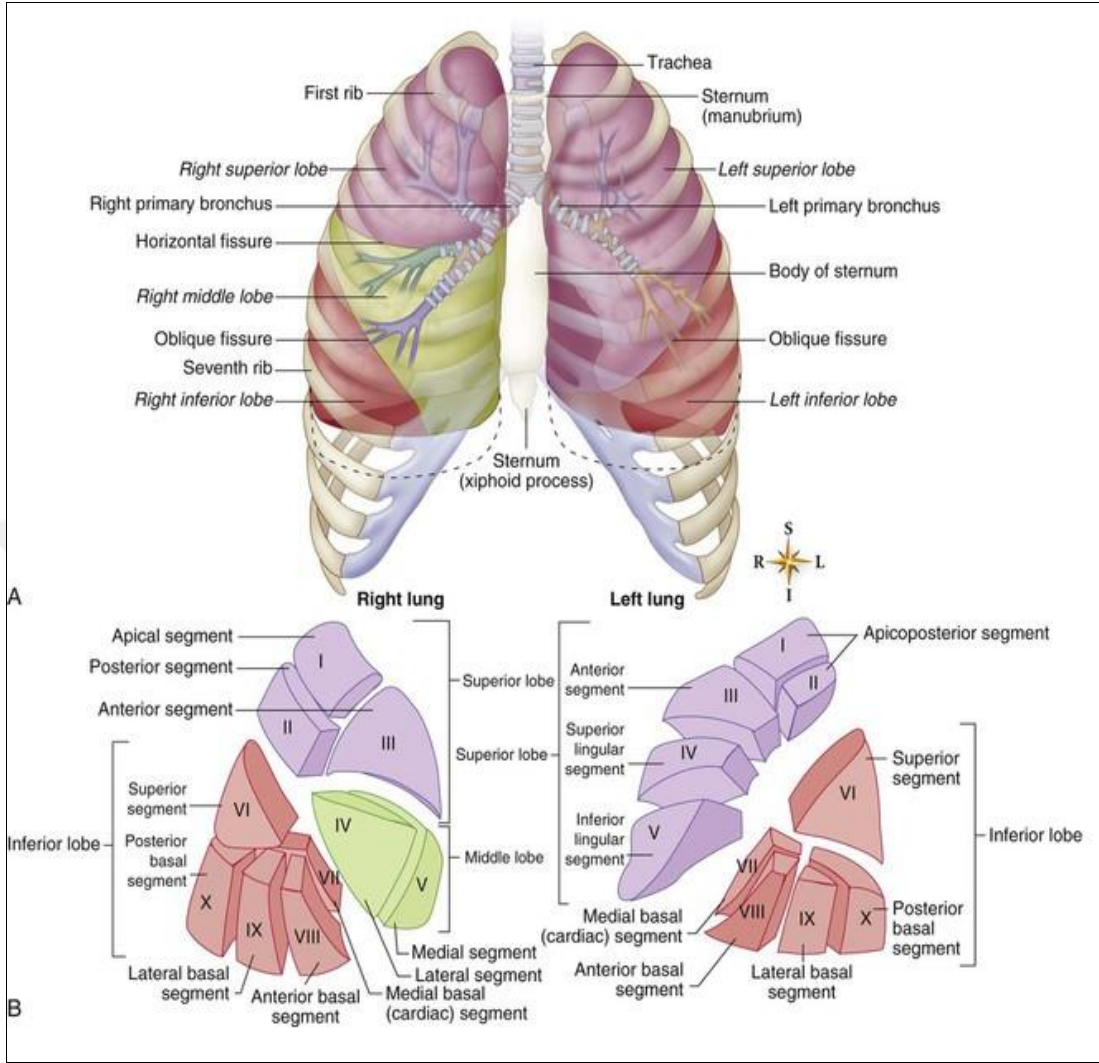
Pulmoner asinüs; Terminal bronşiollerin distalindeki respiratuvar bronşiol, alveol kanalları, alveol keseleri ve alveollerden ibaret akciğer ünitesidir. Asinüsün ortalama çapı 7,4 mm (6-10mm) dir.



Şekil 1. Pulmoner Hava Yolu Anatomisi

Kan dolaşımı; Akciğer fonksiyonel olarak farklı iki vasküler sistemle (pulmoner damarlar ve bronşial damarlar) beslenmektedir:

- 1) Pulmoner arterler sağ ventrikülden oksijenden fakir kanı akciğere taşımakta ve alveoller seviyesinde kapiller damar haline gelmektedir. P. arter akciğerlerde bronş ağacını takip eder. Vena pulmonalisler alveollerdeki kapiller damar ağzından başlar ve arterlerden farklı olarak bronş ağacını takip etmezler. Hilusa doğru yaklaştıkça bronşları izlemektedirler. Her bir akciğerden 2 adet olmak üzere 4 pulmoner ven oksijenden zengin kanı sol atriума taşımaktadır.
- 2) Bronşial arterler, akciğerleri besleyen ve oksijenden zengin kanı taşıyan damarlardır. Bronşial arterler üst interkostal arterden veya inen aortadan ayrılmaktadır ve bronşları takip etmektedirler. Pulmoner damarlarla bronşial arterler arasında anastomozlar vardır. Bronşial venlerden, yüzeysel venler pulmoner venlerle anastomoz yaparlar. Sağda azigos venine, solda hemiazigos ve üst interkostal venlere direne olurlar. Derin venler pulmoner venlerle anastomoz yaparlar ve sol atriума drene olmaktadır (13).



Şekil 2. Akciğerin Segmental Anatomisi

Lenfatik drenaj; Toraks boşluğundaki lenf bezleri iki gruba ayrılmaktadır.

- 1) Parietal lenf bezleri; Toraks duvarı, sternal, interkostal, diyafragma lenf bezlerinden ve yüzeysel ve derin torasik lenf damarlarından meydana gelmektedir.
- 2) Viseral lenf bezleri intratorasik organların lenfatiklerini direne etmektedir. Bunlar dört gruba ayrılmaktadır:

Anterior mediasten lenf bezleri, posterior mediasten lenf bezleri, orta mediasten lenf bezleri ve süperior mediasten lenf bezleri.

Sağ Akciğerin Lenf Akımı: Sol akciğerde üst lobun lenf akımı: İntrapulmoner, hiler, subkarinal, süperior trakeobronşial, arkus aorta, paratrakeal lenf

bezlerine ve bronkomediastinal lenf yolları ile duktus torasikus yoluyla sol anonim vene ve sol skalen lenf bezlerine direne olmaktadır. Lingula ve sol alt lobun lenf akımı, intrapulmoneri hiler ve karinal lenf bezleri yoluyla sağ akciğerin lenf sistemine direne olmaktadır.

Sol Akciğer Lenf Akımı: İntrapulmoner, hiler, subkarinal, süperior trakeobronşial, paratrakeal lenf bezlerine ve sağ ana lenfatik kanal yoluyla sağ anonim vene ya da skalen lenf bezlerine drene olmaktadır.

Sinirleri; N. Vagus ve sempatik lifler akciğer innervasyonundan sorumludur. Hilusların ön ve arkasında her iki sinirden gelen dallar pleksuslar oluşturur. Bu sinirlerde ağrı uçları yoktur. Bundan dolayı visseral plevra parietal plevranın aksine ağrıya duyarsızdır.

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

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

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

Arka; Posterior perikard ve trakeanın arkasında kalan bölüm olup içerisinde özofagus, desenden aorta, v. Azygos ve hemiazygos, duktus torasikus, lenf bezleri, N. vagus ve sempatik zincir vardır. Mediastendeki tüm yapılar gevşek bağ ve yağ dokusu ile çevrelenmiştir (12,13).

Plevra; akciğerlerin çevresindeki plevra iki ayrı tabaka şeklindedir. İçteki tabaka visseral veya pulmonalis plevra adını alır ve akciğer dış yüzü ile beraber, loblar arasındaki yarıklardan da sokularak akciğerleri sıkıca sarar. Bu tabaka dıştan parietal plevra adı verilen bir tabaka ile örtülmüştür. Parietal plevra Toraks duvarının iç yüzünün, mediastinumun çevresinin ve diafragma torakoabdominalenin üst yüzünün büyük bölümünü örter. Visseral ve parietal plevra yaprakları radiks pulmonalis çevresinde ve ligamentum pulmonale'de birbirleriyle devam eder. Bunun dışında ikisi arasında pleural kavite denilen potansiyel bir boşluk vardır (12).

2.2. Akciğerin Malin Tümörleri

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken yüzyılın ikinci yarısından itibaren en sık kanserden ölüm nedeni olmuştur. 2000 yılında dünyada tanı konulan akciğer kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların % 12.3'ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserleri erkeklerde prostat, kadınlarda memeden sonra 2. sırada akciğer kanseri gelmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %31'i ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %25'inden akciğer kanseri sorumludur. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamında daha fazladır (17). Sağlık Bakanlığının da referans aldığı 2002 GLOBOKAN çalışmasına göre Türkiye'deki akciğer kanseri insidansı erkeklerde 47.7/100000 ve kadınlarda 5.3/100000, mortalitesi erkeklerde 44.1/100000 ve kadınlarda 4.9/100000'dir (16). Kadınlarda daha nadir görülmesine rağmen, son yıllarda kadınlar arasında sigara içiciliğinin artması ile birlikte bu fark azalmaktadır. Akciğer kanserinin görülme yaşı 40–70 arasında değişmekte ve sıklığı ise yaş ilerledikçe artmaktadır. Sosyoekonomik durumun düşük olması halinde akciğer kanserli olgularının teşhisinin daha geç evrelerde olduğu belirtilmektedir (22).

2.2.1. Etyoloji

Akciğer kanseri etyolojisinde çok sayıda faktör rol almaktadır. Sigara, çevresel faktörler, mesleki karsinogenler, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları, genetik ve immünolojik faktörler başlıca etyolojik faktörlerdir. % 85-94 oranla sigara en önemli etyolojik faktör olarak rol almaktadır.

Sigara; Diğer kanser türleri ile karşılaştırdığımızda sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki kesin şekilde ortaya konmuştur. Sigara içimi ile akciğer kanseri riskini etkileyen birkaç faktör bulunmaktadır. Bunlar başlıca sigaraya başlama yaşı, içilen miktar ve süredir. Sigara kullanım süresi paket/yıl olarak belirlenir. Eğer kullanım süresi 20 paket/yıl ve 15 yıldan fazla ise akciğer kanseri riski belirgin olarak artar (16,19). Günlük sigara tüketimi üç kat arttığında akciğer kanseri yaklaşık

üç kat artarken, sigara içimi süresi 3 kat arttığında akciğer kanseri riski yaklaşık yüz kat artmaktadır (21).

Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme risi içmeyenlere göre 24-36 kat fazladır. Sigara içen kişiler içmeyenlere göre akciğer kanserine daha erken yakalanmaktadırlar. Yine, akciğer kanseri tanısı alıp, halen sigara içmeye devam edenlerde sağ kalım, içmeyenlere göre daha kısa olmaktadır.

Sigarayı bırakanlarda akciğer kanseri olasılığı içen gruba göre azalmaktadır. Pasif içicilikte akciğer kanseri gelişme olasılığını artırmaktadır (25).

Hiç sigara içmemiş adenokarsinomlu hastalarda, içenlere göre sağ kalım daha uzun bulunmuştur (20).

Karsinojenler; N-nitrozamin ve polisiklik hidrokarbonlar sigara dumanında bulunan major karsinojenlerdir. Hayvan deneylerinde bu bileşiklerin akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiştir. Karsinojenlerle aynı oranda karşılaşılmasında rağmen kanser gelişmemesi, genetik faktörlerin karsinojenlerin etkisini arttırdığını göstermektedir. Birçok kimyasal madde P-450 monooksijenaz enzim sistemini aktive ederek karsinojen etkisini göstermektedir. Bundan dolayı karsinojenleri daha hızlı aktive edenler daha fazla karsinojenle karşılaşmış olur ve kanser gelişme riski belirgin artmış olur (23).

Endüstriyel ve Çevresel Faktörler; İşyerindeki etkenlere bağlı akciğer kanseri gelişimi erkeklerdeki akciğer kanserinin %15'ini, kadınlarda ise %5'ini oluşturmaktadır (26). Mesleksel faktörler arasında akciğer kanserine en çok neden olan asbesttir. Epidemiyolojik çalışmalar ile birlikte hem endüstriyel (gemi, yalıtım, otomotiv sanayi gibi), hemde çevresel maruziyet (aktoprak) sonucunda mezotelyoma, pulmoner fibrozis ve akciğer kanseri gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Akciğer kanseri ile asbestozis arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde akciğer kanseri gelişen vakaların yaklaşık %5-20'sinin nedeni olarak bulunmuştur (24).

Asbest maruziyeti bulunan kişilerin özgeçmişinde sigara içiciliğide bulunuyorsa akciğer kanseri riski 29 kat artmış bulunmaktadır (27).

Diğer endüstriyel etkenler: Akciğer kanseri gelişimde etkili diğer kimyasallar ise: nikel bileşikleri, radon, arsenik, vinilklorid, mustard gazı, krom, kadmiyum, uranyum, silisyumdur (28). Uranyum işçilerinde yapılan çalışmada sigara

içenlerinde akciğer kanserinin gelişimi diğer işçilerden 10 kat fazla bulunmuştur (31).

Genetik Faktörler; Epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserinde aile öyküsünün önemli olduğunu vurgulamışlardır. Benzer kimyasal ve çevresel faktörlere maruz kalan ve sigara kullanım geçmişi bulunan bireylerin bazısında akciğer kanseri gelişmesi etyolojide genetik faktörlerin de etkisinin olduğunu göstermektedir. Ebeveynlerinde kanser öyküsü bulunanlarda riskin normal popülasyona göre 3–5 kat daha fazla olması ise genetik faktör etyolojisini destekleyen diğer bir durumdur.

Diyet; Akciğer kanseri gelişiminde beslenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Antioksidanların tüm kanser grubunda olduğu gibi akciğer kanserinde de riski azalttığı bilinmektedir. Antioksidanlar grubunu başlıca Beta-karoten içeren meyve ve sebzeler, A, E, C vitamini ve selenyum oluşturmaktadır.

Skar Gelişimi-Fibrozis; Yapılan bazı çalışmalarda, geçirilmiş akciğer hastalıkları sonucu oluşan skar dokusundan, yıllar içinde kanser geliştiği gösterilmiştir. Özellikle adenokanserin diğer histolojik tiplerden daha fazla geliştiği bildirilmiştir. Skar gelişimine neden olan hastalıklardan en bilinenleri sarkoidoz ve tüberkülozdur. Sarkoidozlu hastalarda 3 kat , tüberkülozlu hastalarda ise yaklaşık 8 kat daha fazla akciğer kanseri gelişebildiği saptandı. İnterstisyel akciğer hastalığı, bronşiektazi, geçirilmiş pnömoni, abse, skleroderma, kriptojenik alveolitis ve diffüz pulmoner fibrozis gibi birçok hastalıkta, akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (32,29).

2.2.2. Sınıflama

Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün 2004 histopatolojik sınıflamasına göre akciğer kanseri şu başlıklar altında toplanmıştır.

1. Skuamoz hücreli karsinom
2. Küçük hücreli karsinom
3. Adenokarsinom
4. Büyük hücreli karsinom
5. Adenoskuamoz karsinom

6. Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom, İğsi hücreli karsinom, Dev hücreli karsinom, Karsinosarkom, Pulmoner blastom

7. Karsinoid tümör

8. Tükruk bezi tipi kanserler

Mukoepidermoid karsinom, Adenoid kistik karsinom, Epitelyal-myoepitelyal karsinom

9. Preinvaziv lezyonlar

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

Skumoz Hücreli Kanser; Skumöz hücreli kanser tüm akciğer kanserlerinin %30 unu oluşturur. Uzun yıllar özellikle gelişmiş ülkelerde ilk sıradaki yerini adenokansere devretmiştir (30). Ülkemiz için resmi veriler olmayıp en sık görülen akciğer kanseri olarak bilinmektedir. Genellikle santral yerleşimli olup nadiren periferik yerleşim gösterir. Düzensiz sınırlı olup büyük boyutlara ulaşabilmektedir. Ortasında nekroza bağlı kaviteasyon görülebilirken kesit yüzü gribeyaz renktedir. Bu özelliği ile sitolojik materyellere, özellikle balgama fazla sayıda hücre düşmesine yol açıp tanıyı kolaylaştırmaktadır. Endobronşiyal alanda gelişmesi halinde lümen obstrüksiyonuna sekonder periferik akciğer parankiminde ateletazi, bronşektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşturabilir. Papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid sub tipleri bulunmaktadır (33).

Küçük Hücreli Kanser; Köken aldığı hücre bronş epiteli içinde dağınık yerleşimli Kulchitsky hücresidir. Küçük hücreli kanser yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerden olup hücreler nöroendokrin tümörlere özgü morfolojide adalar, trabeküller ve rozetler yapar. Hücre tipi oval, yuvarlak ve iğsi olabilmektedir. Dar sitoplazmalı, genellikle nükleol içermeyen, ince kromatin taneli nükleusu olan hücrelerdir. Perihiler alana lokalize olması durumunda tümör büyük kitleler oluşturabilmektedir. Geniş nekroz alanları içerebilmektedir. Buna bağlı yumuşak kitleler karakteristiktir. Tümör komşuluğunda bulunan bölgesel lenf nodlarının genellikle tümörle infiltre olduğu görülmüştür. Kombine tip; büyük hücreli, skumöz hücreli veya adenokarsinom ile birlikte. Kombine form diyebilmek için küçük

hücreli dışı komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir. Buda bize tanının ancak rezeksiyon materyallerinde verilebileceğini göstermektedir (33).

Adenokanser; Genç yaş, kadın, sigara içmeyen ve sigarayı bırakanların tümör tipi olarak belirlenmekte ve gelişmiş ülkelerin en sık kanser tipidir. Genellikle periferik yerleşimlidir. Tek veya multipl olabilirler. Plevral komşuluğunda retraksiyon oluşturur. Kitlenin kontürlerinde düzensiz lobülasyonlar izlenir. Santral kesiminde düzensiz şekilli skar dokusu izlenebilir. Santral skar dokusunun adenokanserin öncüsü olduğu uzun yıllar kabul görmüş olsa da günümüzde skarın sonuç olarak geliştiği saptanmıştır. Skar gelişimine tümörden salınan sitokinlerin fibrozisi indüklemesinin neden olduğu düşünülmektedir. Mikst tip, asiner, papiller, bronşiyoloalveoler, müsin yapan solid adenokanser tipleri vardır.

Mikroskopik olarak tek tip olma olasılığı yaklaşık %30 dur. Çok sayıda örnekleme ile farklı paternlerin ortaya çıkması sağlanmaktadır.

Büyük Hücreli Kanser; DSÖ tarafından skuamöz ve glandüler diferansiasyonu ve küçük hücreli kanser görünümü olmayan andiferansiye tümör olarak tanımlanır. Büyük hücreli nöroendokrin kanser, bazaloid kanser, rabdoid fenotipli büyük hücreli kanser, lenfoepitelyoma benzeri kanser, şeffaf hücreli kanser bu grubun tümörleridir (35).

Adenoskuamoz Kanser; Farklı sub tipleri içeren kombine formdur. Skuamoz hücreli ve adenokanser alanlarını içerir. Komponentlerin herbiri tümörün en az % 10 unu oluşturmaktadır (33). Sigara ile ilişkisi bulunur. Klasik adenokanser klinik ve davranışını gösterir. Akciğer periferinde yerleşir, santral skar içerir.

Sarkomatoid Kanser; Sarkomatoid kanser yeni bir terminolojidir. Sarkom komponenti içeren veya sarkomatöz diferansiyasyon gösteren bir grup az diferansiye küçük hücreli dışı kanseri türüdür.

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

Klasik küçük hücreli dışı kansere ek olarak tümör en az %10 oranında spindle ve dev hücre alanları içeriyorsa pleomorfik kanser denmektedir. Kanser sadece iğsi hücrelerden veya dev hücrelerden oluşabilir.

Karsinoid Tümör; Bronşial adenom olarak daha önceden adlandırılırdı. Görülme sıklığı %5 den azdır. Malign karakterli olup nöroendokrin orijinli bir

tümördür. Bu tümörlerin organizmanın diğer bölgelerinde oluşan diğer nöroendokrin tümörlere oranla, akciğerlerde daha sık oluşması nedeniyle rutin pratik uygulamalarda sık karşı karşıya kalınmakta ve tanı zorluğu yaşanmaktadır. İmmünohistokimyasal yöntemler tanı kolaylığı sağlamaktadır. Yüksek vasküler komponenti mevcut olup bundan dolayı hemoptiziye neden olabilmektedir. ACTH, serotonin gibi nöroendokrin maddeler salgılayarak karsinoid sendroma yol açabilirler. Nadiren kalsifikasyon içermektedir. Karsinoid tümör, nöroendokrin tümör derecelendirmesinde düşük dereceyi, atipik karsinoid intermediate (ara) dereceyi oluşturmaktadır. Tipik karsinoidlerde daha az, atipik karsinoidlerde belirgin olmak üzere nüks ve metastaz saptanır.

Tükrük Bezi Tümörleri; Mukoepidermoid kanser, adenoid kistik kanser, epitelyal-miyoepitelyal kanser alt tiplerine ayrılır.

Mukoepidermoid Kanser; Malign epitelyal tümör olup müsin sekrete eden intermediate hücreler ile karakterizedir. Aynı adı taşıdığı tükrük bezi tümörü ile benzer histolojik özelliktedir. Sigara ile ilişkisi olmayıp santral hava yollarına lokalize mukus glandlarından orijin almaktadır. Düşük ve yüksek dereceli iki tipi izlenmektedir. Düşük dereceli tipi kistik formda iken yüksek dereceli tipi adenoskuamöz kansere benzemektedir (33).

Adenoid Kistik Kanser; Malign epitelyal tümör olup kribriform yapılar, tübüler ve glandüler elemanlarla karakterizedir. En sık geliştiği lokalizasyonlar trakea ve ana bronşların içidir. Sigara ile ilişkisi bulunmamaktadır (33).

Epitelyal-Myoepitelyal Kanser; Sigara ile ilişkisi bulunmayıp endobranşial alanda lokalizedir. Değişik formdaki duktus yapan epitel hücreleri ile myoepitelyal hücrelerden oluşmaktadır (33).

Preinvazif Lezyonlar; Dünya sağlık örgütünün 2004 sınıflamasında karsinoma in situ, atipik adenomatöz hiperplazi, diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi olarak tiplendirilmektedir (15).

Karsinoma İn Situ; Skuamöz displazinin bir sonraki evresi olup skuamöz hücreli kanserin öncü lezyonudur. Multipl odaklar şeklinde olabilip tek başına ya da invaziv kansere eşlik edebilmektedir. Semptomatik olmayıp tarama programları esnasında saptanabilmektedir.

Lezyon histolojisinde bazal membran korunup stroma etkilenmemektedir (33).

Atipik Adenomatöz Hiperplazi; Non-müsinöz tip bronşiyolalveolar kanserin öncü lezyonu olarak kabul edilmektedir. 5 mm ve daha az çapa sahiptir.

Diffüz İdiyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi; Preinvaziv nöroendokrin lezyon olarak tanımlanmaktadır. Parankimdeki fibrozise ya da inflamasyona eşlik eden, bazende karsinoid tümöre komşu alanlarda saptadığımız nöroendokrin hücre hiperplazisinden farklı bir antitedir (30). Her yaşta görülebilirken 5-6. dekatta daha sık olarak görülür. Kadınlarda daha sık görülür. Çok yavaş ilerleyen nefes darlığı ve kuru öksürük ile prezente olup astım ile karışabilmektedir. Fizik muayene bulgusu yoktur (35).

2.2.3. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri tanısı konulmamış hastalar hekime farklı şikayetlerle gidebilirler. Belirti ve bulguları, öncelikle tümörün histopatolojik türü, lokalizasyonu, boyutu ve yaygınlığı belirler. Hastalığın belirti ve bulgular başlıca şu şekilde kategorize edilebilir:

- 1) Primer lezyona
- 2) Metastatik odağa
- 3) Paraneoplastik sendromlara
- 4) İntratorasik yerleşime, ait belirti ve bulgular.

Nadirde olsa başka bir nedenle çekilen PA AC grafisinde de saptanabilmektedirler. Primer lezyona ait bulgular, her hastada farklı olabilmektedir. Öksürük, dispne, hemoptizi, göğüs ağrısı, omuz ağrısı, plöritik ağrı hastalarda bulunabilmektedir. Öksürük hastaların dörtte birinde ilk semptom olmasına rağmen, diğer semptomların olmaması halinde tek başına akciğer kanserini düşündürmemekte ve bu nedenle gözden kaçabilmektedir. Tanı esnasında %50-75 oranında hastalarda öksürük bulunmaktadır. Prodüktif vasıftaki öksürük hastaların ancak %25 inde görülmektedir. Öksürük reseptörlerinin hava yollarına lokalize olması nedeniyle parankimi tutan tümörlerden daha çok hava yollarını tutan malignitelerde öksürük semptomu görülmektedir. Örnek olarak periferik yerleşim gösterip öksürük

semptomunun sık görülmediği adenokanser gösterilebilir. Bunun yanında santral yerleşimli olan skuamöz hücreli kanserli vakaların çoğunda öksürük izlenmektedir.

Hemoptizinin en sık rastlanan sebebinin kronik bronşit olmasına rağmen akciğer kanserli hastalarda %25-50 oranında da görülmektedir. Tek başına bu semptomun varlığı %2.4 lük pozitif prediktif değere sahipken diğer semptomların eşlik etmesi durumunda ise oran %17 ye yükselmektedir. Bundan dolayı sigara içen ve hemoptizi şikayeti bulunan hastalarda akciğer grafisi çekilmeli, normal olması durumunda ileri tetkiklere geçilmelidir (41).

Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına sekonder baş ağrısı, baş dönmesi, epilepsi, diplopi, uyuşma, karıncalanma, hemipleji, yaygın kemik ağrıları, üriner inkontinans gibi belirti ve bulgular yine hastalarda gelişebilir. Otopsi incelemelerinde ekstratorasik metastaz oranları skuamöz hücreli kanserde %54, adenokanserde %82, büyük hücreli kanserde ise %86 dır.

Ekstratorasik metastaz lokalizasyonları ve sıklığı Tablo 1 de gösterilmiştir (42).

Tablo 1. Akciğer Kanserinin Neden Olduğu Uzak Metastazlar ve Sıklığı

Tutulan Bölge	Sıklık (%)
Santral Sinir Sistemi	0-20
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, Yumuşak Doku	1-3

Tümörün sıklıkla kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, tümöre sekonder oluşan bir grup semptom ve bulguları içermektedir. Tümörün oluşturmuş olduğu polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler nedeniyle oluşmaktadır. Paraneoplastik sendromun tanınması ile beraber akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisi sağlanabilir (45). Hastaların yaklaşık %10 nunda paraneoplastik sendromun bulguları görülür (34). Horner sendromu (pitozis, miyozis, enoftalmi), Cushing sendromu, jinekomasti, hipertrofik osteoartropati, uygunsuz

ADH sendromu, hiperkalsemi, gezici tromboflebit, trombositosis, lökositosis, Lambert-Eaton myastenik sendromu, periferik nöropati, kortikal serebellar dejenerasyon paraneoplastik sendromun başlıca en bilinenleridir. Paraneoplastik sendroma ait bulgular etkili bir kemoterapi ile kaybolabilir (36).

İntratorasik yerleşime sekonder wheezing, stridor, frenik sinir paralizisi nedeniyle ses kısıklığı, plörezi, Horner sendromu (süperior sulkus tümörü), vena kava süperior sendromu ve yutma güçlüğü gelişebilmektedir (15) .

Tablo 2. Akciğer Kanseri Hastalarındaki Yakınma ve Bulguların Sıklığı

Yakınma-Bulgu	Sıklık %
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kas güçsüzlüğü	0-10
VKSS	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing ve Stridor	0-2

2.2.4. Tanı Yöntemleri

Erken evrede özellikle periferik yerleşimli akciğer kanseri asemptomatiktir. Genellikle farklı sebeplerle yapılan tetkikler sırasında insidental olarak saptanır.

Akciğer kanseri tanısında seçilecek tanı yöntemleri primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, ekstra-intratorasik metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile ilgilidir.

Çoğunlukla seçilen tanısal işlemler: balgam sitolojisi, radyolojik tetkikler, sintigrafi, bronkoskopi, trans-torasik iğne aspirasyonu ya da biyopsisi, torasentez, torakoskopi ve mediastinoskopi gibi invaziv ya da non-invaziv yöntemlerden oluşmaktadır (39).

2.2.4.1. Balgam Sitolojisi

Tanıda kullanılan en az invaziv yöntemdir. Daha çok küçük hücreli dışı akciğer kanserinden şüphelenilip hastanın komorbid durumlarından (iskemik kalp hastalığı, KOAH vb.) dolayı gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle invaziv yöntemlerin tercih edilmediği durumda ilk planda uygulanmaktadır. Yöntemin duyarlılığı hastaya, materyalin hazırlanmasında kullanılan teknik faktörler ile uygulayıcının ve sitoloğun deneyimine bağlıdır. Tümörün periferel-santral yerleşimi ile mukozal ya da submukozal yerleşimine bağlı olarak balgam sitolojisinin tanı oranı değişmektedir. Periferel yerleşimli tümörlerde %48 iken santral yerleşimli tümörlerde %82,5 gibi yüksek bir orana sahiptir (46).

2.2.4.2. Radyolojik Yöntemler

İlk seçilecek radyolojik tetkik PA AC grafisi ya da iki yönlü akciğer grafisidir. Uzun yıllardır önemini kaybetmeden kullanılan ucuz, kolay uygulanır ve hızla erişilebilir bir yöntemdir. Lateral grafi PA AC grafisine üçüncü boyutu ve derinliği sağlamaktadır. Genel kural her akciğer filmi varsa eski grafilerle karşılaştırmalı değerlendirilmelidir.

Hilus patolojileri, mediasten değişiklikleri, parankimal lezyonlar, plevral patolojiler, apikal konsolidasyon, atelettazi izlenebilir.

Akciğer grafisi ile lezyon saptanması ya da şüpheli durumlarda ileri tetkikler olan BT, PET BT ya da MRG kullanılmaktadır.

2.2.4.2.1. Akciğer Grafisi

En sık PA AC grafisi kullanılmaktadır. Lateral grafiler PA AC grafisinde gözlenen bir lezyonun anatomik lokalizasyonunu belirlemek amacıyla başvurulur. PA AC grafisinde, 1 cm'den küçük lezyonlar saptanamayıp akciğer kanseri tanısında 1 yıldan fazla gecikmeye neden olabilmektedir. PA AC grafisi ile birlikte balgam sitolojisinin kombine edilerek yapılan çalışmalarda altın standart olarak kabul edilen mortalitede düşme saptanamamıştır (40).

2.2.4.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Günümüzde toraks patolojilerinin tanısında yaygın olarak kullanılan ve radyografiler ile saptanamayan lezyonları ortaya çıkarmaktadır. Akciğer kanseri algoritmasındaki tanı, evreleme, uygun tedavi şemasının seçimi ve takibinde BT önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanseri BT kesitlerinde genellikle düzensiz kenarlı, spiküle konturlu, heterojen iç yapıda ve yumuşak doku dansitesinde lezyonlar olarak izlenir. BT ile lezyonun boyutları, kenar özellikleri, dansitesi ve kalsifikasyon varlığı saptanarak benign/malign ayırımı yüksek doğrulukta yapılabilir (43). Lezyonun dansite ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifiye olması ya da lezyonun dansitesinin yüksek olması (150-200 HU) benignite lehinedir. Morfolojik özelliklerinin yanında kontrastlanma özellikleride lezyonların benign-malign ayırımında kullanılmaktadır. Kontrastsız çekim ardından dinamik görüntüleme için 1. 2. 3. ve 4. dakikalarda tekrar görüntüler elde olunarak dansite ölçümleri yapılmaktadır. Lezyon dansitesinde ortalama 10 HU dan az artış benignite lehine, 15 HU dan fazla artış olması ise malignite lehine değerlendirilir. Dinamik çalışmayı içeren çok merkezli çalışmada tekniğin %100 sensitiviteye, %50-77 spesifiteye sahip olduğu görüldü.

Akciğer grafisi ve toraks BT akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemesi için kullanılan standart tekniklerdir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılar ile ilişkisi ile beraber mediastinal lenf nodlarının de değerlendirilmesinde de kullanılmakta olup sıklıkla lenf nodu kısa aksının 1 cm nin üzerinde olması patolojik kabul edilir (44).

2.2.4.2.3. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Noninvaziv bir yöntem olup akciğer kanserinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde pozitron yayan ‘Cyclotron’ ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C11), oksijen-15 (O-15) ve Azot-13 (N-13) gibi radyonüklidlerin kullanılması ile görüntüler elde olunmaktadır. Pet onkoloji, nöropsikiyatri ve kardiyoloji alanlarında kullanım endikasyonu mevcuttur. Onkolojide ise yaygın kullanım alanlarında birisi de akciğer kanseridir (50). Malign akciğer kitlelerinin

FDG tutulumu oldukça iyidir. 18F-FDG PET AC lezyonlarının karakterizasyonunda, KHDAK nin evrelemesinde, intra-ektratorasik metastazların ve hastalığın rekürrensini tesbitinde kullanılmaktadır. Ayrıca 18F-FDG PET tedavi cevabının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (47).

PET fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. PET de glukoz bir nükleer işaretleyici ile bağlanarak vücuda verilir. Yayılan işaretli glukoz beyin, miyokard, mesane gibi çok fazla yığılma yapacak yerler hariç, inflamasyonun çok yoğun olduğu yerlerde birikir. Çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden bu özelliği ile ayrılmaktadır. Böylece PET birçok patolojik durumda morfolojik bozuklukların oluşmadığı erken dönemde biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlamaktadır.

BT ile karşılaştırıldığında tek başına PET in uzaysal rezolüsyonu düşüktür. Bundan dolayı akciğer kanserinde T karakterizasyonu ile ilgili katkısı azdır. Post-obstrüktif atelektazi ve malign kitle arasındaki farkı algılayamamaktadır. Buda yöntemin diğer kısıtlılıklarından biridir (48).

2.2.4.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR da çoklu RF pulsu sonrasında dokudaki manyetik alan vektörü değişimi güçlü manyetik gradientler tarafından kaydedilip görüntü algoritması ile bilgisayar sistemine aktarılmaktadır.

MRG'nin uzaysal çözünürlüğü akciğer lezyonlarında BT den düşüktür. İyonizan radyasyon bulunmaması yöntemin avantajıdır. Yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması diğer önemli avantajıdır. Toraks incelemelerinde sinyal gürültü oranının düşük olması, hava-yumuşak doku arayüzünden kaynaklanan duyarlılık artefaktı ile beraber kardiyak pulsasyon ve solunum hareketlerinden kaynaklanan artefaktlar MRG nin sınırlayıcı durumlardır (51). MRG nin akciğer kanserli hastalarda MDBT'ye üstünlükleri başlıca; superior sulkus tümörlerinde, mediastinal veya göğüs duvarı invazyonu, diyafram ve spinal kanal invazyonunun değerlendirilmesindedir.

Koronal, aksiyel ve sagittal planlarda MRG de elde olunan görüntülerle tümörün anatomik ilişkileri saptanabilmektedir. Tümörün invaze ettiği dokular izlenebilmekte böylece tümör rezeksiyonu açısından değerlendirme yapılabilmektedir (52).

Tedavi sonrasında operasyon lojunda oluşan fibrotik yumuşak dokuların nüks kitleden ayırımı zor olabilmektedir. Nüks tümörün fibrozisten ayırımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda tümör dokusunun T2A özelliğinden yararlanılmaktadır. T2A da yüksek sinyalin nükse ait olacağını belirtilmektedir. Bununla beraber fibrotik dokunun T1 ve T2A sekanslarda düşük sinyal intensite özelliği ifade edilmektedir.

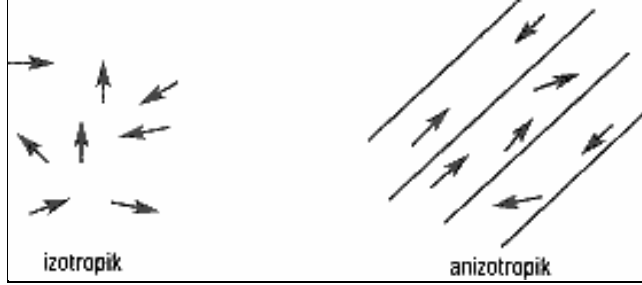
Ayrıca MRG de adrenal kitlelerde yağ içeriğinin saptanmasında kimyasal shift özelliğinden yararlanılmaktadır. Böylece adenom-metastaz ayırımında MRG oldukça tanısaldır (55). Metastaz-adenom ayırımı için MRG ile kontrastsız-dinamik kontrastlı BT nin birlikte kullanılması ile birlikte yüksek tanısal doğruluğa ulaşılmaktadır (56).

2.2.4.2.5. Difüzyon Ağırlıklı MRG

Manyetik rezonans görüntüleme ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanılarak birbirinden ayırt edilmektedir. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 sinyal özellikleri dokuları ayırt etmede yetersiz kalır; örneğin araknoid kistin epidermoid kistten ayırımı. Akut infarktın normal beyin parankiminden, kronik infarktın akut infarkttan ayırımı. Difüzyon MR görüntüleme, T1 ve T2 sekanslarının elde olunduğu mekanizmalardan başka bir teknik kullanılarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Klinik uygulamada en sık kullanımı inmenin görüntülenmesinde olmuştur.

Difüzyon terimi su moleküllerinin termal enerjiyle doku içerisinde rastgele mikroskopik hareketini tariflemektedir. Difüzyon kısıtlılığı yoksa hareket her yöne doğrudur. Difüzyon hareketi izotropik ve anizotropik olarak iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda gerçekleşip difüzyon hareketi her yöne doğrudur. Beyaz cevher gibi mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan

dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olur ki buna anizotropik difüzyon denilmektedir (59).



Şekil 3. Suyun İzotropik Anizotropik Hareketi

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

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

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

S: sinyal intensitesi exp: eksponensiyel

γ : giromanyetik oran

δ : uygulanan gradiyentin süresi

G: uygulanan gradiyentin amplitüdü

Δ : gradayientler arasındaki süre

b: gradiyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler

D: difüzyon katsayısı

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

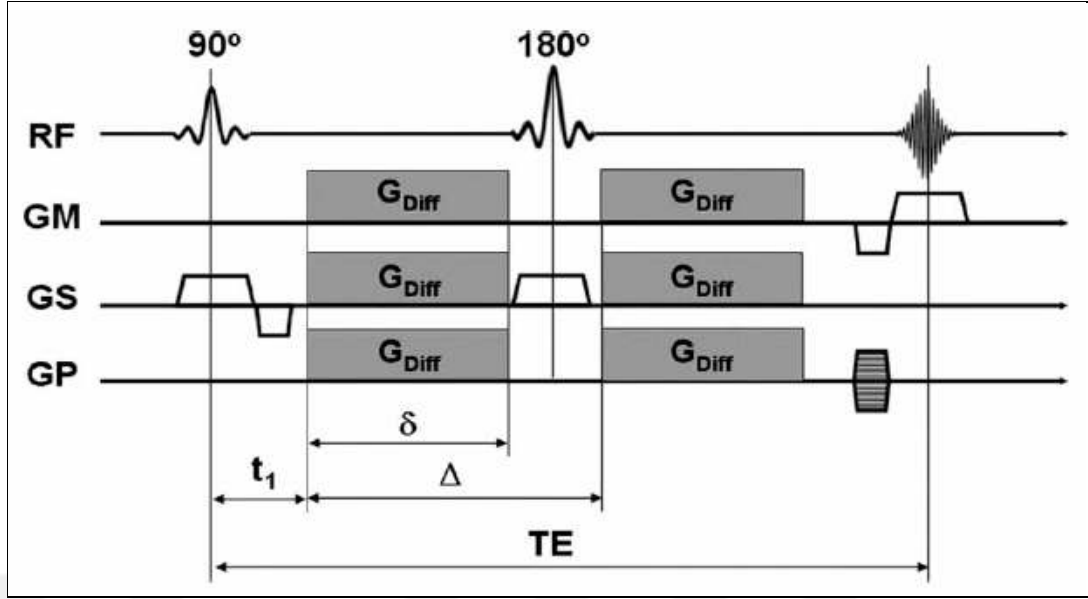
Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir; ancak dokularda su moleküllerinin

difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır. Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makrokoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel- kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir.

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

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

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



Şekil 4. Difüzyon Ağırlıklı Gradient Eko Sekans

2.2.4.2.6. Difüzyon MR Görüntülemeye Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi

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

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

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

ADC (görünüşteki difüzyon katsayısı) haritası; DAG’da T2 parlaması sorununu engellemek amacıyla her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran

matematiksel ölçümlerdir. ADC haritası sinyalini sadece difüzyon büyüklüğü oluşturur. Difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değeridir. Yani kısıtlanmış difüzyon, düşük ADC değeri veya düşük sinyalli olarak görülür. Artmış difüzyon, yüksek ADC değeri veya yüksek sinyalli olarak izlenir (58).

Klinik kullanım alanları; Difüzyon ağırlıklı MRG nin klinikte ilk kullanımı serebral infarkt alanında olmuştur. Günümüzde hala en yaygın kullanım alanıdır. İnfarkttan itibaren dakikalar içerisinde difüzyon ağırlıklı görüntülerde sinyal değişikliği görülmektedir. Serebral kan akımındaki azalma ile birlikte hücrelerde sitotoksik ödem meydana gelmekte ve hücreler şişmekte ve ekstrasellüler alanda suyun difüzyonu kısıtlanmaktadır. İnfarkt olgularının çoğunluğunda dokuda 4–5 dakika içerisinde sinyal anormalliği gözlenmektedir. Genel olarak difüzyon ağırlıklı görüntülemenin sitotoksik ödemi görüntülemeadaki duyarlılık ve özgüllüğü %95 dir. Bundan dolayı infarkt vakalarında en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisi haline gelmiştir (63).

Pulmoner nodüllerin DAG ile değerlendirilerek MDBT ile karşılaştırıldığı çalışmada DAG görüntülerinin duyarlılığının 5 mm’den küçük nodüllerde % 43.8, 6-9 mm boyutundaki nodüllerde % 86.4; 10mm ve daha büyük nodüllerde ise % 97 olarak tespit edilmiştir (53).

Operasyon öncesi 104 hastada DAG ve PET bulguları karşılaştırılarak ADC değerleri ve SUV değerleri ölçülmüş, duyarlılığın her iki yöntemde eşit olduğu özgüllüğün ise DAG’da daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum aktif inflamatuvar lezyonlarda DAG’da yanlış pozitiflik oranının daha düşük olmasına bağlanmış ve DAG’ın PET yerine kullanılabileceği öne sürülmüştür (54).

2.2.4.2.6.1 Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavisi ve endobronşial stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Bronkoskopi KHKDAK nin tanısında en önemli tanısal yöntemlerden biridir. Subsegmental düzeye kadar bu yöntemle bronş lümenleri değerlendirilebilmekte ve böylece bronşiyal orijinli

tümörler direk olarak gözlemlenebilmektedir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bulgu tespit edilmeyebilir. Nisbeten daha az invaziv olan bronkoskopi, tanısal etkinliğine ilave olarak, hasta uyumunun iyi ve komplikasyon oranının düşük olması ile güvenli bir yöntemdir ve ayaktan hastalara rahatlıkla uygulanabilir (64). Akciğer kanseri şüphesi uyandıran ve bronkoskopi yapılmasını gerektiren durumlar tabloda verilmiştir.

Tablo 3. Akciğer Kanseri Tanı Amaçlı Bronkoskopi Endikasyonları

Hemoptizi
Uzun süren, tedaviye cevap vermeyen öksürük
Akciğer kanseri riski olan bir hastada lokalize wheezing ve stridor
Ses kısıklığı ve vokal kord paralizi
Diyafram paralizi
Tekrarlayan ve rezolüsyonu geciken pnömoniler
Radyolojik olarak yer kaplayan, atelektaziye ve mediastende yer değişikliğine neden olan lezyon ile etyolojisi bilinmeyen plevral sıvı
Normal üst havayolu muayenesi ve normal radyolojiye karşın pozitif balgam sitolojisi
Primeri bilinmeyen metastatik kanser

2.2.4.2.6.2. Transtorasik İğne Biyopsisi

Floroskopi, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi altında uygulanır. Bronkoskopi ile tespit edilemeyen periferik lezyonların örneklemesinde tercih edilir. Transtorasik iğne biyopsisi endikasyonları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Transtorasik İğne Biyopsi Endikasyonları

Tanısal Amaçlı
Soliter pulmoner nodül ya da kitleler
Multipl pulmoner nodüller
Lokalize veya multipl infiltratlar
Plevral kitleler
Mediastinal veya hiler kitleler
Seçilmiş kaviter lezyon veya apseler
Evreleme Amaçlı
Hiler ve mediastinal lenf bezlerinin örnekleme
Tedavi Amaçlı
Kavite içi sekonder aspergillomanın tedavisi için intrakaviter injeksiyon
Pulmoner malignitenin peruktan brakiterapisi

2.2.4.2.7. Diğer Yöntemler

2.2.4.2.7.1. Torasentez ve Plevra Biyopsisi

Torasentez plevral sıvının bir iğne ya da kateter ile aspirasyonu işlemidir. Torasentez en sık plevral sıvı örneğinin etiyolojiye yönelik incelenmesi için tanısal amaçlı yapılır. Nedeni bilinmeyen tüm plevral efüzyonlarda torasentez endikedir. Terapötik torasentez efüzyona bağlı belirtileri, özellikle dispneyi ortadan kaldırmak üzere gerçekleştirilir. Bu endikasyonda hastanın fazla miktarda efüzyonu olması ve mediasteninin karşı tarafa itilmiş olması gerekir.

Plevra iğne biyopsisi özel bir iğne yardımıyla parietal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksüda vafında plevral efüzyonu olup nedeni belirlenemeyen hastalarda endikedir. Ancak özellikle tüberküloz ve malign plörezi düşünülen hastalarda tanıya katkısı nedeniyle uygulanmalıdır (58).

Malign kitle ile beraber plörezinin bulunması halinde masif effüzyonlar primer kitleyi kapatabilmektedir. Bu durumlarda tanı ve evrelendirme amacıyla kullanılmaktadır. Torasentez ve plevral biyopsisi ile pozitif tanı değeri % 40–80 civarındadır (15).

2.2.4.2.7.2. Mediastinoskopi ve Mediastinotomi

Mediastinoskopi ve mediastinotomi, mediastinal lenf nodlarından ve mediastinal kitlelerden biyopsi alınması işlemidir. Bu iki yöntem genel olarak akciğer kanseri evrelemesi için uygulanan bir yöntem olmakla birlikte tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma ve mediastinal tümör gibi diğer mediastinal hastalıkların tanısını koymak için de yaygın kullanılan bir işlemdir.

Mediastinal lenf adenopatinin tanısında en duyarlı yöntem mediastinoskopidir. Amerika Klinik Onkoloji Birliğince (ASCO) 2003 yılında yayınlanan kılavuzda, primer tümörü cerrahi olarak çıkarılabilecek ancak mediastinal lenf nodu duraklarında kısa çapı 1cm'den büyük lenf nodu olan olgulara mediastinoskopi önerilmektedir (67). Radyolojik olarak şüpheli görünüm oluşturan

kısa çapı 1 cm üzerindeki lenf nodlarında mediastinoskopinin duyarlılığı %93–95 arasında değişmektedir (68).

2.2.4.2.7.3. Ultrasonografi (USG)

Klinikte en çok kullanımı plevral effüzyon varlığında sıvının miktarını ve lokalizasyonunu belirlenmesidir. Bununla beraber yine sık kullanım amaçlarından biride plevra kalınlaşmasını minimal plevral sıvıdan ayırmada kullanılmaktadır. Palpasyon ile saptanamayan supraklavikular ve servikal lenf nodları USG ile beraber kolaylıkla tespit edilmektedir (70).

Bu şekilde USG eşliğinde aspirasyonla malignite saptama oranı %90'lara kadar ulaşabilmektedir (71).

2.2.4.2.7.4. Lenf Nodu Biyopsileri

Supraklaviküler fossa yerleşimli malign morfolojik özellikli lenf nodlarının histopatolojisi evreleme açısından önemlidir. Bu nedenle biyopsisi ile tanı konulması gerekmektedir. Lenf nodu biyopsisi minimal bir invaziv işlemdir. Supraklavikular alandaki lenf nodunda metastaz saptanması tümörün inoperabl olduğunu gösterir (72).

2.2.4.2.7.5. Torakoskopi

Plevral hastalıkların tanısı sıklıkla girişimsel işlemler sonucunda plevra sıvısının incelenmesi ve plevranın örneklenmesi ile konulur. Son yıllarda uygulanan videotorakoskopik yöntemlerle; akciğerin periferindeki tümörlere ve plevral metastazlara tanı konulmaktadır.

2.2.5. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı bulunan hastaların tedavi algoritmasını belirlemek amacıyla evrelendirilmesi gerekir. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer

kanserlerinin evrelemesi farklıdır. Dolayısı ile tedavi yaklaşımı da buna göre değişmektedir. Akciğer kanseri prognozunun en önemli göstergesi, hastalığın bulunduğu evredir. Uluslar arası akciğer kanseri çalışma grubunun (IASLC) yenileyip yayınlamış olduğu akciğer kanserinin evrelemesinin 8. Baskısı aşağıdaki gibidir.

Yeni akciğer kanseri evreleme sistemi;

T: Primer tümör

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

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

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

Ta(mi): Minimal invaziv adenokarsinom

T1a: Tümörün en büyük çapı 1 cm veya daha küçük

T1b: Tümörün en büyük çapı 1 cm'den daha büyük fakat 2 cm'e eşit veya daha küçük

T1c: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük fakat 3 cm'e eşit veya daha küçük

T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 5 cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip

- Ana bronşu karinaya olan mesafesine bakılmaksızın tutması, ancak karina invazyonu olmaması

- Visseral plevra invazyonu var

- Hiler bölgeye ulaşan ve akciğerin bir kısmını ya da tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük fakat 4 cm'e eşit veya daha küçük

T2b: Tümörün en büyük çapı 4 cm'den daha büyük fakat 5 cm'e eşit veya daha küçük

T3: Tümörün en büyük çapı 5 cm'den daha büyük fakat 7 cm'e eşit veya daha küçük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip

- Göğüs duvarı (parietal plevrayı ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard invazyonu

- Tümörle aynı lobta satellit nodül

T4: Tümörün en büyük çapı 7 cm'den daha büyük ya da aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

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

- Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

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

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

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

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

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

M1b: Ekstratorasik tek metastaz

M1c: Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz (73).

IASLC nin 8. baskısındaki akciğer kanseri evrelemesi ve 7. baskıya göre değişimlerinde aşağıda tabloda verilmiştir (73):

Tablo 5. Akciğer Kanserinin Yeni Evrelemesi

Descriptor in 7th edition	Proposed T/M	N categories			
		Overall stage			
		N0	N1	N2	N3
T1 ≤ 1 cm	T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 > 1-2 cm	T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 > 2-3 cm	T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 > 3-4 cm	T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 > 4-5 cm	T2b	IIA (IB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 > 5-7 cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 structures	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 > 7 cm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 diaphragm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 endobronchial: location/atelectasis 3-4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 endobronchial: location/atelectasis 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)
M1a	M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b single lesion	M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c multiple lesions	M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)
^a Where there is a change, the resultant stage groupings proposed for the eighth edition are in bold, and the stage in the seventh edition is given in parenthesis. T, tumor; M, metastasis.					

2.2.6. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri

Tedavi başarısında en önemli nokta hastalığın erken tanısı ve multidisipliner yaklaşımdır. Prognoza etki eden 3 temel faktör tümörün tipi, evresi ve hastanın performans durumudur. Bu faktörler içerisinde en önemlisi hastalığın evresidir. Akciğer kanseri genellikle ileri evrede semptom oluşturduğundan çoğu hasta klinik şikayet ile başvuru anında en iyi tedavi seçeneği olan operasyon şansını kaybetmiştir. Tedavi ayrıca tümörün tipine, hastanın genel durumuna, ek hastalık varlığına, uzak metastaza ve lenf nodu tutulumuna bağlı olarak da her hastada değişir. Komorbidite varlığında hastanın prognozu daha kötü olmaktadır. Hasta performansını derecelendiren ECOG evresinde iyi performansı gösteren 0-1 evrede hastalarda prognoz daha iyi olmaktadır. Uluslar arası akciğer kanseri çalışma grubu

(IASLC)'nin datası üzerinden yapılan prognostik faktör analizinde de evre, performans durumu yaş ve cinsiyetin aynı şekilde prognostik öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu datada skuamöz histolojiye sahip olmak daha iyi prognoza neden olmaktadır (61). Primer tümöre yönelik tedavi yaklaşımı; cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), seçilmiş bazı olgularda bu tedavilerin kombinasyonunu içermektedir (74).

Erken evreli KHDAK'lı hastalarda en iyi tedavi yöntemi cerrahidir. Akciğer kanserinde radyoterapi hem küratif hem palyatif amaçla kullanılmaktadır. Kemoterapi sağkalımı uzatmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Ancak mevcut kemoterapi protokolleri arasında fark izlenmemektedir. İleri evre akciğer kanserinde kemoterapi standart rutin tedavi olarak önerilmektedir (67).

Tablo 6. ECOG Performan Skalası

0:Asemtomatik (tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1:Semptomatik, fakat tamamen ayakta (zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir)
2:Semptomatik, %50 den daha az yatakta geçirebilir.
3:Semptomatik, %50 den daha fazla yatakta geçirebilir (Kendi bakımını yapmakta zorlanır, gündüz saatlerinde %50 sinden fazla yatakta)
4:Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağlı)

Cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi haricinde bir diğer tedavi yönteminde radyofrekans ablasyon tedavisidir. Daha çok medikal olarak inoperabl erken dönem hastalarda (Evre-1,2) ve 5 cm altındaki akciğer metastazlarında kullanılmaktadır. Uzun süreli faydaları ile ilgili sonuçlar azdır. Radyofrekans ablasyonun (RFA) endikasyonları ve kontrendikasyonları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 7. Radyofrekans ablasyon tedavisi endikasyonları

RFA endikasyonları (65)	
KHDAK	Evre-1A/B primer lezyon cerrahiye uygun değil Evre-2B/3B Aynı lobda veya aynı taraf farklı lobda metastaz Evre-4 Karşı akciğerde metastaz Evre-3A/4 Standart tedaviye rağmen soliter nodül devam ediyorsa
Pulmoner metastazda	Akciğer tümörlerinin sayısı≤3, ana lezyon <5 cm ise

Tablo 8. Radyofrekans Ablasyon Tedavisi Kontrendikasyonları

RFA kontrendikasyonları (66)

Tümör hilusa uzanıyorsa
Tümör komşu büyük damarları tutuyorsa
Malign efüzyon varlığında
Pulmoner hipertansiyon
Bir akciğerde tümör sayısı>3
Ana lezyon >5 cm
Kontrol edilemeyen kanama bozukluğu
Yakın zamanda antikoagülan kullanımı

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Sınırlı Evre; Sınırlı evre hastalık, bir hemitoraksa sınırlı ve hastalık tolere edilebilir bir radyasyon alanı içindeki hastalık olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık üçte biri klinik olarak ‘sınırlı hastalık’ ile başvururlar. Bu hastaların çoğunda da subklinik metastatik hastalık vardır. Erken sistemik yayılım yapma eğilimi olması nedeni ile KHAK’lı hastaların tedavisinde kemoterapi en büyük öneme sahiptir. Sınırlı evre hastalığın tedavisinde kemoterapiye ek olarak radyoterapinin de önemli rolü büyüktür. Periferik yerleşimli tümörü olan ve lenf nodu tutulumu olmayan TNM evre 1 ve prosüdürlü tolere edebilecek hastalarda cerrahi rezeksiyonun faydası gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapi bu hasta grubuna önerilmektedir. Bunların haricindeki hasta gruplarına kemoterapi ve radyoterapi eş zamanlı ya da ardışık olarak verilebilmektedir. Yine kemoterapiyle başlanıp radyoterapi araya sokulup kalan kürlerde sonra tamamlanabilir.

Sınırlı evre KHAK’lı kişilerde profilaktik beyin ışınlaması gerekliliği uzun süredir tartışma konusu olagelmıştır. Başlangıç tedavi ile tam yanıt alınan sınırlı evre KHAK’lı hastalar için profilaktik kranyal ışınlama beyin metastazı insidansında azalmaya ve sağ kalımda artmaya neden olmaktadır. Güncel tedavilerle beraber ortalama sağ kalım 16–24 aydır (75).

Yaygın Evre; Yaygın hastalık aynı taraf hemitoraks dışındaki aşık ar metastatik hastalık olarak tanımlanır. Başvuru sırasında, KHAK’lı hastaların %60-70’i yaygın evre hastalığa sahiptir. Bu gruptaki hastaların tedavisi kombine kemoterapidir. Kord basısı, beyin metastazı varlığı ile birlikte hastanın semptomatik olması halinde önce palyatif amaçlı RT uygulanmalıdır. Hastaların semptomatik

olmaması halinde tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanmalıdır. Uygulanan kemoterapi tedavisi ile yanıt alınması durumunda toraksa ve kraniyuma yönelik RT düşünülmelidir. Bu grupta bulunan hastalar ilk planda kemoterapiye iyi cevap verir. Buna rağmen uzun survey oldukça nadirdir. Ortalama sağ kalım süresi 9 aydır (76). Hastaların %5 'i 2 yıllık sağ kalıma ulaşır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi (KHDAK); Bütün akciğer kanserlerinin %75'i bu grupta toplanır. Ancak olguların çoğuna evre III ve IV de tanı konduğu için ortalama 5 yıllık yaşam şansı %13 oranındadır. Evre IA-IB de standart tedavi cerrahidir. Lobektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılması önemlidir. Son yıllarda VATS segmentektomi ve lobektomi ile operatif mortalite ve morbitite riski azalmaktadır. Tam bir cerrahi rezeksiyon sağlanmış ise postoperatif radyoterapiye gerek yoktur. T1 No Mo olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %80 dir. T2 No Mo olgularda ise % 60-65 dir. Postoperatif kemoterapinin kullanımı standart değildir. Bazı kemoterapi ajanları uzak metastaz olasılığını azaltmış olsa da meta analiz sonuçlarına göre yaşam süresi uzamamaktadır.

Evre-IIA-B de standart tedavi cerrahidir. Lobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılması önerilmektedir. İntraoperatif lenf nodu patolojik incelemesi cerrahi seçiminde önemlidir. 5 yıllık yaşam oranı %39-%48 arasında değişmektedir. Postoperatif lokal nüks epidermoid kanserde daha fazla iken uzak metastaz (özellikle beyin metastazı) adenokarsinomda sık görülür. Postoperatif mediastinal radyoterapi lokal nüks oranını azaltır ancak yaşam süresini uzatmaz hatta yüksek dozlarda yan etki nedeniyle yaşam süresi kısalabilir. Ancak peribronsiyal N1 ile hiler N1 aynı tarzda davranmaz. Hiler N1'lerin kötü prognozlu oldukları gösterilmiştir. Bu olgularda mediastinal RT seçeneği düşünülebilir.

Evre IIIA'da tedavi cerrahidir. Bu grup oldukça heterojendir. T3 N1 olgularda tedavi sadece cerrahidir. Postoperatif kemoterapi veya radyoterapi standart değildir. Yüksek doz postoperatif radyoterapi mortaliteyi arttırır. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. N2 olguların sürvi dezavantajı vardır. Eğer preoperatif mediastenoskopiye N2 saptanmaz ancak postoperatif mediastinal küraj patolojik incelemesi ile N2 belirlenirse sürvi daha iyidir. Keza tek istasyonda N2 varlığı olumlu iken birden çok istasyonda N2, bulky N2 ve

ekstranodal N2 kötü prognostik göstergedir. 5 yıllık yaşam minimal N2 de %41 diğer N2 de %5-10 dur (77).

Tam olarak rezeke edilmiş Evre IIIA olgularında rutin olarak postoperatif torasik RT uygulamasının sağkalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Postoperatif kemoterapi ve radyoterapi önerilmemektedir. N2 saptanmayan ve tam rezeke edilen hastalarda postoperatif torasik RT ye ye gerek yoktur. N2 hastalıkta lokal nüksü azaltmak için postoperatif radyoterapi önerilmektedir. Bulky N2’li olgularda standart tedavi kemoradyoterapi olup uygulanacak cerrahinin survey avantajı gösterilememiştir.

Evre IIIB-IV olgularında önerilen tedavi şekli kombine kemoterapidir. Ancak seçilmiş vakalarda, rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atriyum, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT’si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi yönünden tekrar değerlendirilir. Cevapsız olgularda Torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi yapılır. Semptomatik ve belirgin plevral sıvısı olan hastalarda drenaj sonrası plöredez yapılmalıdır. VCSS’da kemoterapiden önce palyatif amaçlı RT yapılmalıdır. Bütün bu tedavi olanaklarına rağmen tam kür sağlamak mümkün değildir. KT ile amaç semptom kontrolü ve hastalıksız sağ kalımı uzatmaya yöneliktir.

Diğer taraftan semptomatik tedaviler ile beraber ile palyasyon amaçlı radyoterapi ve motor kayba yol açan spinal kord metastazlarında palyatif cerrahi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Cerrahi tedavi akciğer kanserinde halen en küratif tedavi şeklidir. Hastaların operasyondan önce iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle inoperabilite ölçütleri iyi bilinmelidir. İnoperabilite kriterlerinin belirlenmesi ile sağ kalıma katkısı olmayan cerrahi girişimlerin önüne geçinilmesi amaçlanmıştır.

Prognoz; Akciğer kanseri erken evrede belirti ve bulgu vermediğinden hastaların çoğu tanı anında cerrahi şansını kaybetmiş olmaktadır. Günümüz tedavi yaklaşımlarıyla da sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Hastaların çoğu ilk yılında kaybedilmektedir. Hastaların ancak %5-15’de 5 yıllık sağ kalım söz konusudur (79).

Tablo 9. Akciğer Kanseriinde İnoperabilite Ölçütleri

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

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Kasım 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında BT incelemeleri yapılmış ve KT öncesi lezyon boyutu 1 cm den büyük olan patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulmuş evre III-IV 38 hasta alındı. Hastalara KT'den 1 hafta önce ve 3 . kür KT'den 3 hafta sonra Toraks MRG yapıldı. Toraks MRG ve diffüzyon MRG görüntüleri iş istasyonunda incelendi. Çalışmamız için fakültemiz etik kurulundan onay alınmıştır (Onay numarası: 24237859-641, tarih: 04. 12. 2015)

MR tekniği; Tüm hastaların toraks manyetik rezonans incelemeleri bölümümüzde bulunan 3 Tesla MR cihazı (Siemens Skyra) ile body koil kullanılarak gerçekleştirildi.

Standart toraks MRG protokolü; Toraksa yönelik T1 Vibe aksiyal, T2 true FISP koronal, T2 Blade FS aksiyal, T2 STIR koronal ve T2 STIR aksiyal kesitler alınmıştı. Rutin toraks MR görüntüleme parametrelerinin ayrıntılı dökümü Tablo 10 da sunulmuştur. Ardından Diffüzyon ağırlıklı incelemeye geçildi.

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

Tablo 10. Toraks MRG Parametreleri

Toraks MRG	Matriks	TE / TR (ms)
T1 Vibe aksiyal	384 x 189	1,78 / 4,02
T2 True FISP koronal	256 x 256	1,26 / 558
T2 Blade FS aksiyal	256 x 256	163 / 3000
T2 STIR koronal	384 x 261	91 / 3500
T2 STIR aksiyal kesitleri	175 x 320	104 / 4200

Diffüzyon MRG protokolü; DA-MRG'de aksiyel planda, solunum tutulmaksızın multisection single-shot inversion recovery echo planar sekans (SSIR EPI) uygulandı. DA-MRG'de 50, 400, 800 s/mm² b değerleri kullanıldı. ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. DA-MRG parametrelerinin ayrıntılı dökümü Tablo 11'da sunulmuştur.

Tablo 11: Difüzyon Ağırlıklı MRG görüntüleme parametreleri

Parametreler	Veriler
Matriks	108x134
TR (ms)	5900
TE (ms)	53
EPI faktör	108
Kesit kalınlığı (mm)	6
Kesit aralığı (mm)	1,2
Partial fourier faktör	off
Band genişliği (Hz per pixel)	2332

Çalışmaya patolojik tanısı olup KT öncesi boyutu 1 cm den büyük lezyonu olan hastalar dahil edilmiştir. KT öncesi ve KT sonrası kitle boyutları ölçüldü. KT öncesi ve sonrasında kitlenin minimum, maksimum ve ortalama ADC değerleri ölçüldü. Difüzyon MRG ile eşzamanlı olarak tedaviye yanıt öncelikle en uzun boyuta dayalı RECIST ölçütleri kullanılarak değerlendirildi (80).

Tablo 11. RECIST Kriterleri

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

ADC ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulan ADC haritaları üzerinden yapıldı. Ölçümler yapılırken lezyon konturları dikkate alınarak kitlelerin solid kesimlerine kitlelerin boyutlarının en az 2/3 ünü kapsayacak şekilde değişen boyutlarda region of interest (ROI) yerleştirilerek yapıldı. Lezyonların 5 ayrı alanına yerleştirilen ROI ile ADC ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler sonucunda elde olunan en düşük değer minimum ADC (ADCmin), en yüksek değer maksimum ADC (ADCmax) olarak belirlendi. Lezyonlardan elde edilen 5 ayrı ADC değerlerinin ortalaması ise ortalama ADC (ADCmean) olarak kaydedildi. ADC görüntülerde kitle

değerlendirmesinde konvansiyonel sekanslardanda yararlanılmıştır. İlk kür kemoterapisi sonrasında oluşan komplikasyonlar nedeniyle ya da genel durum bozukluğu sebebiyle tedavisine devam edemeyen 6 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

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

KT öncesi ve KT sonrası kitle ADC değişikliği, kitle boyutları karşılaştırıldı. Ayrıca KT öncesi ve sonrasında kitle ADC değerleri ile KT'ye regresyon ya da progresyon şeklinde olan cevaplar arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

Lezyonlar histopatolojik tipleri baz alınarak subgruplara ayrıldı. Her iki bir grubun KT öncesi ve KT sonrası ADC değerleri ile lezyon boyutlarının değişimi değerlendirildi. Subgrupların ADC değişimleri ADCmin, ADCmean ve ADCmax olarak KT öncesi ve KT sonrası hesaplandı. Bununla birlikte TNM evrelemesine göre lezyonlar incelenip her bir evrenin ortalama ADC değeri ve gruplar arasında ADC değişiminin istatistiksel anlamlılığı belirlendi.

Hastalarda patolojik tanı 18'inde (%56.2) bronkoskopi, 14'ünde (%43.8) transtorasik iğne biyopsisi ile konuldu.

On hastaya (%31.2) sisplatin+etoposid, 5 hastaya (% 15.6) karboplatin + gemstabin, 4 hastaya (%15.6) sisplatin+vinorelbin, 5 hastaya (%15.6) karboplatin+etoposid, 5 (%15.6) hastaya sisplatin + gemitabin, 3 hastaya (%9.37) karboplatin+paklitaksel tedavisi verildi.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyma durumları One-Sample Kolmogorov Simirnov Testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında Student-t Test, bağımsız üç grup arasındaki karşılaştırmalarda ise One-way ANOVA Testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grup arasındaki karşılaştırmalar; normal dağılım koşulu sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın

Önemlilik Testi (Paired t testi), sağlanmadığı koşulda ise Wilcoxon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin korelasyonunda Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 63.8 yıldır. Hastaların yaş aralığı 44-84 şeklindeydi. 32 hastanın sadece 1'i (%3.1) kadın diğerleri erkek cinsiyetindeydi. 10 hastaya (%31.2) sisplatin+etoposid, 5 hastaya (% 15.6) karboplatin + gemstabin, 4 hastaya (%15.6) sisplatin+vinorelbin, 5 hastaya (%15.6) karboplatin+etoposid, 5 (%15.6) hastaya sisplatin + gemitabin, 3 hastaya (%9.37) karboplatin+paklitaksel tedavisi verilmişti.

Hastalardan 21 (%65.6)'i küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı alırken kalan 11 hasta küçük hücreli akciğer kanseri tanısı aldı. KHDAK tanısı alan hastalardan 11'i (%34.4) adenokanser, 9'u (%28.1) skuamöz hücreli kanser ve 1 (%3.1) hastada büyük hücreli kanser histopatoloji tanısı aldı.

Hastaların 4'ünde (%12.5) atelettazi, 3'ünde (%9.3) kavitasyon ve 1 (%3.1) hastada ise konsolidasyon izlenmiştir.

7 hasta (%21.8) N1, 19 (%59.3) hastada N2 ve 6 (%18.7) hastada N3 tutulumu mevcuttu.

Tedavi öncesi ortalama kitle boyutu 54.4 mm (± 23.6) iken kemoterapi sonrasında ortalama kitle boyutu 37.7 mm (± 19.9) olarak hesaplanmıştır. RECIST kriterlerine göre tedaviye kısmi yanıt veren hastalar regresyon grubu, tedavi sonrası boyut artışı gösteren grup ise progresyon grubu olarak adlandırılmıştır. Kitle boyutu değişimine göre regresyon (n=7) gösteren ve regresyon (n=25) gösteren iki ayrı grup olarak incelediğimizde; regresyon grubunda KT öncesi ortalama boyut 59.1 mm (± 23) iken KT sonrası 31.6 mm (± 14.4) olarak hesaplanmıştır. İkinci grup olan progresyon grubunda ise KT öncesi ortalama boyut 37.5 mm (± 18) iken KT sonrası ortalama boyut 59.4 mm (± 22.6) olarak hesaplanmıştır.

Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın kemoterapi öncesi ADCmean değeri $0.957 (\pm 0.310) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADCmean değeri $1,122 (\pm 0.303) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.006).

Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KT öncesi ADCmin $0.812 (\pm 0.303) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.063 (\pm 0.323) \times 10^{-3}$, KT öncesi ADCmax $1,024 (\pm 0.381) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.241 (\pm 0.320) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerlerinin yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sırası ile ADCmin grubunda p değeri 0.002 iken ADCmax grubunda p değeri 0.014 bulunmuştur.

Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KHDAK grubunun kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1.026 (\pm 0.286) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $1.266 (\pm 0.297) \times 10^{-3}$ olup ADC değeri değişimi anlamlı bulunmuştur ($p=0.044$).

Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KHDAK grubunda adenokanser tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $1.075 (\pm 0.357) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ADC değerleri $1.111 (\pm 0.316) \times 10^{-3}$, skuamöz hücreli kanser tanısı alanlarda KT öncesi ADCmean $0.970 (\pm 0.195) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.239 (\pm 0.292) \times 10^{-3}$, büyük hücreli kanser tanısı alan bir hasta mevcut olup KT öncesi ADCmean $0.993 (0.649-1.055) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.124 (1.065-1.155) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerleri skuamöz hücreli kanser grubunda anlamlı olup p değeri 0.028 olarak hesaplanmıştır. Adenokanser ve büyük hücreli kanser gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Progresyon ve regresyon özelliğine bakılmaksızın KHAK tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $0.825 (\pm 0.325) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ortalama ADC değerleri $1.038 (\pm 0.311) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. KT sonrası elde edilen ADC değerleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$).

Tümör çapına göre yanıt değerlendirmesi ile tümör boyutunda progresyon gösteren grup ve tümör boyutunda regresyon gösteren grup olarak incelenmiştir. Progresyon olan grupta KT öncesi ADCmean $1,065 (\pm 0.435) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $0.858 (\pm 0.244) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$). Progresyon olan grupta KT öncesi ADCmax $1,181 (\pm 0.460) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $0.930 (\pm 0.232) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.028$). Bunların yanında progresyon olan grupta KT öncesi ADCmin $0.942 (\pm 0.434) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $0.772 (\pm 0.287) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.018$). Progresyon grubundaki ADC değişimi regresyon grubu düzeyinde anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeninin tedavi öncesinde hücrel yoğunluğu fazla olan tümörün progrese olmasını sınırlı mikroçevrenin engellemiş olabileceğini

düşünmekteyiz. Bundan dolayı progresyon grubundaki hücresel yoğunluk regresyon grubundaki hücresel yoğunluk azalması oranında olamamıştır.

Progresyon grubunda KHAK kanseri ve KHDAK kanseri türlerine göre ADC değişimine baktığımızda KHAK kanserli grubunda KT öncesi $ADC_{mean} = 0.691 (\pm 0.028) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $0.623 (\pm 0.183) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). KHDAK kanseri grubunda ise KT öncesi $ADC_{mean} = 1.214 (\pm 0.431) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $0.914 (\pm 0.273) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.043$)

Regresyon gösteren grupta KT öncesi $ADC_{mean} = 0.927 (\pm 0.270) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.204 (\pm 0.263) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı grupta KT öncesi $ADC_{max} = 0.980 (\pm 0.354) \times 10^{-3}$, $ADC_{min} = 0.775 (\pm 0.255) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $ADC_{max} = 1.316 (\pm 0.309) \times 10^{-3}$ ve $ADC_{min} = 1.027 (\pm 0.195) \times 10^{-3}$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her üç grup için $p = 0.000$ olup yüksek düzeyde anlamlı saptanmıştır.

Regresyon grubunu hücresel tiplerine göre değerlendirdiğimizde adenokanser tanısı alanlarda kemoterapi öncesi ortalama ADC değeri $0.943 (\pm 0.246) \times 10^{-3}$ iken kemoterapi sonrası ortalama ADC değeri $1.200 (\pm 0.311) \times 10^{-3}$, skuamöz hücreli kanser tanısı alanlarda KT öncesi ortalama ADC $0.985 (\pm 0.203) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.300 (\pm 0.243) \times 10^{-3}$, küçük hücreli kanser tanısı alanlarda KT öncesi ortalama ADC $0.855 (\pm 0.356) \times 10^{-3}$ iken KT sonrası $1.130 (\pm 0.261) \times 10^{-3}$ olarak saptandı. Her üç grupta da ADC değişimi anlamlı olup adenokanser grubunda $p = 0.028$, skuamöz hücreli grupta $p = 0.017$, küçük hücreli grubunda ise $p = 0.028$ olarak bulundu.

Tedavi öncesinde hücresel tiplere göre kitlelerin ADC değerleri incelendiğinde en düşük ADC değeri KHAC grubunda izlenirken en yüksek ADC değeri adenokanser grubunda görüldü. Hücre tiplerine göre kitlelerin ADC değerleri tablo 13 de özetlendi.

Tablo 12. Kitlelerin Hücre Tipine Göre ADC Değerleri

Tümör Tipi	ADC, Ortalama $\pm$ SD ($\times 10^{-3}$)	ADC, Minimum ($\times 10^{-3}$)	ADC, Maximum ($\times 10^{-3}$)
Adeno Kanser (n=11)	1.075 $\pm$ 0.357	0.967	1.182
Büyük Hücreli (n=1)	0.993	0.649	1.055
Küçük Hücreli (n=11)	0.825 $\pm$ 0.325	0.697	0.827
Skvamöz Hücreli (n=9)	0.970 $\pm$ 0.195	0.780	1.070

Parantez içinde hasta sayısı verildi. SD; Standart deviasyon

Kitlelerin TNM evreleri ile ADC değerlerinin değişimi incelendiğinde T evresi arttıkça ADC değerinin azaldığı görüldü. Kitle boyutu ile ADC değeri arasında ters korelasyon mevcut iken istatistik olarak anlamlı bulunmadı. M evresinde ise evre arttıkça ADC değerinde artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Lenf nodu evrelemesine bakıldığında N evresi arttıkça ADC değeri azalmakta ve bu ters korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$).

TNM evreleri arasında ADC değişimi sadece N evresinde anlamlı bulunmuştur. Bunun haricinde lezyonların evrelemesinde difüzyon MRG ve toraks MRG tetkiki kullanılabilir. Malign lezyonun, komşuluğundaki atelektazi ve post-obstruktif pnömoniden sınırlarının ayırt edilebilmesi ile T evresinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. N evresinde ise lenf nodu duraklarında boyut ve morfolojisi ile şüpheli görülen lenf nodları difüzyon MRG ile lenfatik metastaz açısından değerlendirilebilmektedir. Düşük ADC değerine sahip metastatik lenf nodları yüksek ADC değerli olan reaktif lenf nodlarından ayrılabilir. M evresinde ise akciğer parankimi ya da göğüs duvarı metastazları saptanabilmekte ve lezyonun M evrelemesi yapılabilir.

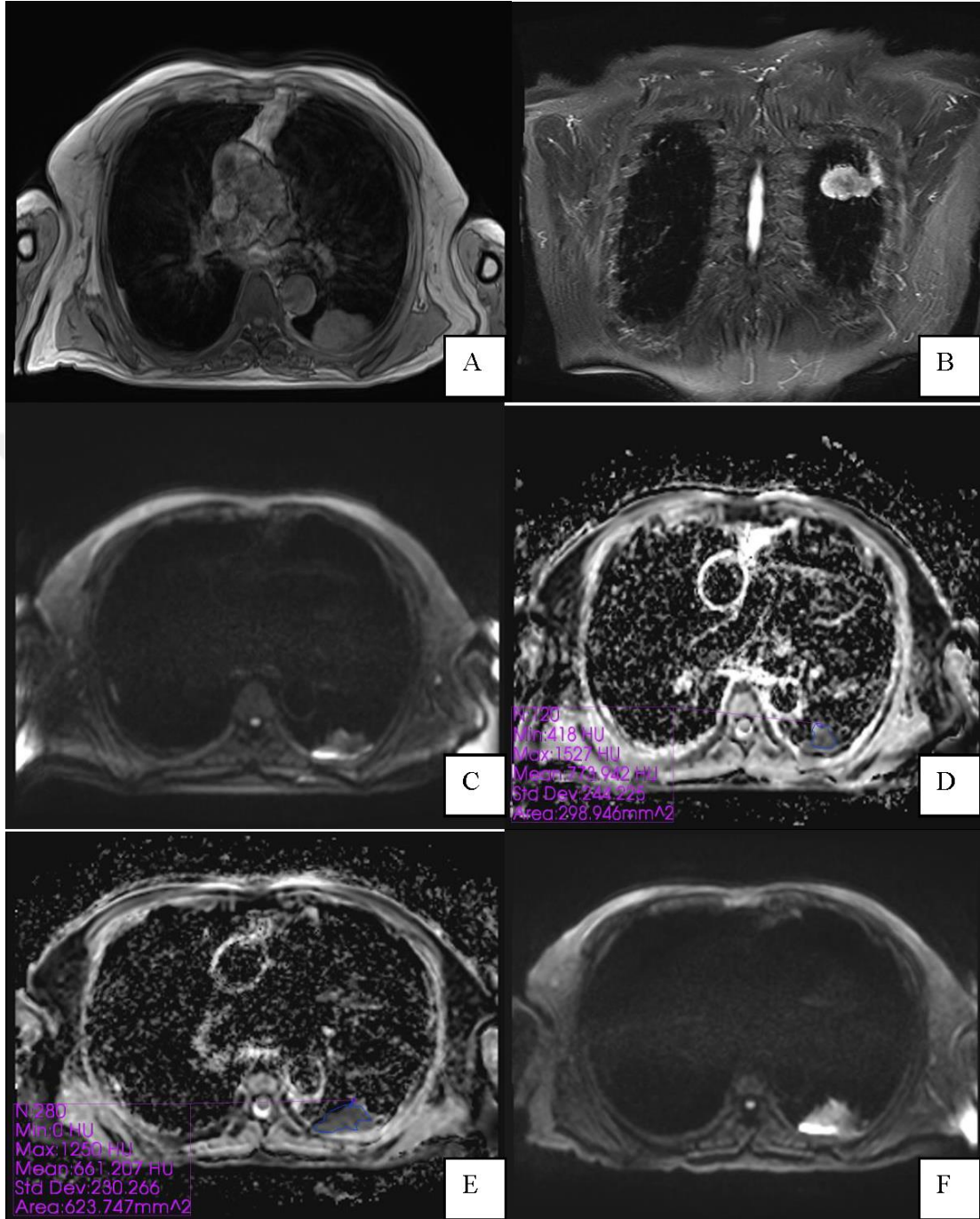
Kitlelerin TNM evrelerine göre ADC değerleri tablo 14 de özetlenmiştir.

Tablo 13. TNM ve Tümör Tipine Göre ADC Değerleri

		ADC, Ortalama $\pm$ SD ($\times 10^{-3}$)	ADC, Minimum ($\times 10^{-3}$)	ADC, Maximum ($\times 10^{-3}$)
T Evresi	T2 (n=14)	1.036 $\pm$ 0.373	0.888	1.120
	T3 (n=12)	0.935 $\pm$ 0.250	0.767	1.047
	T4 (n=6)	0.817 $\pm$ 0.237	0.723	1.331
N Evresi	N1 (n=7)	1.204 $\pm$ 0.349	1.003	1.299
	N2 (n=19)	1.008 $\pm$ 0.311	0.851	1.100
	N3 (n=6)	0.697 $\pm$ 0.180	0.581	0.803
M Evresi	M0 (n=11)	0.949 $\pm$ 0.267	0.776	1,029
	M1 (n=21)	0.961 $\pm$ 0.337	0.830	1.022

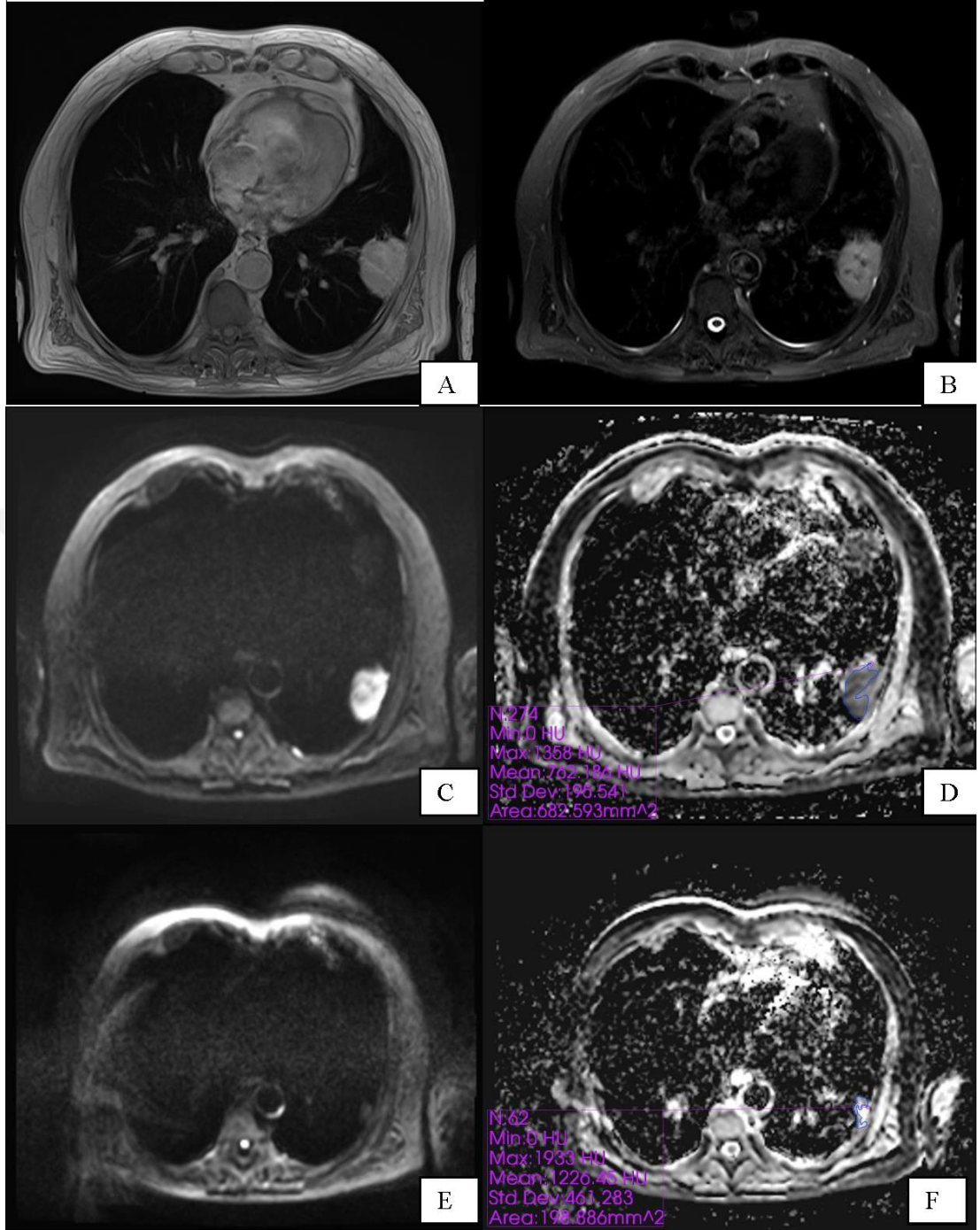
Parantez içinde hasta sayısı verildi. SD; Standart deviasyon

Olgu örnekleri;



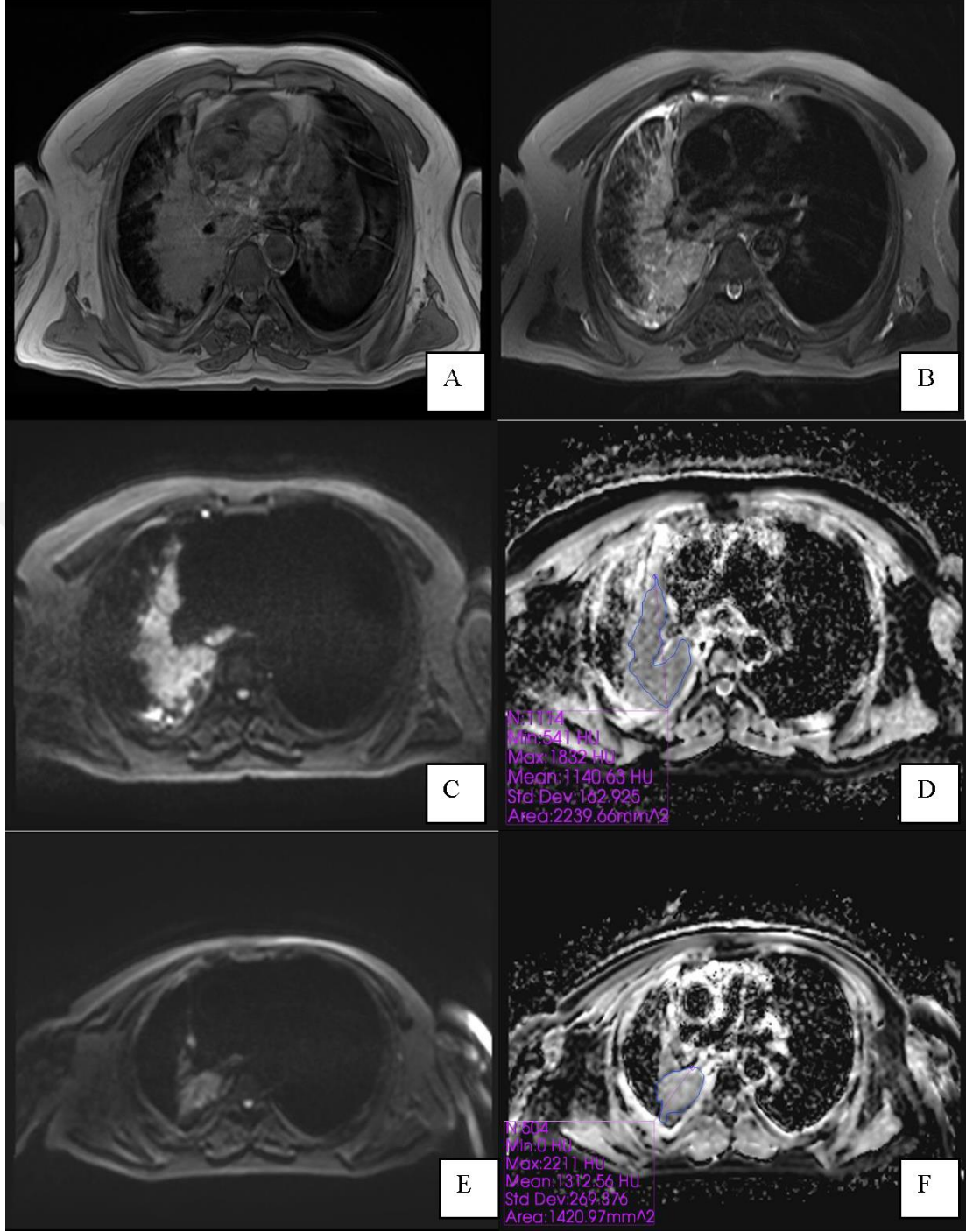
Resim 1. 84 Yaşında Erkek Hasta Transtorasik İğne Biyopsi ile Skuamöz Hücreli Karsinom Tanısı Aldı. Hastanın Kemoterapi Yanıtı Progresyon Olarak Değerlendirildi.

- T1 aksiyel kesitte kitle kasa göre hiperintens izleniyor
- KT öncesi STIR koronalde görüntülerde hiperintens
- KT öncesi difüzyon da kas dokuya göre hafif hiperintens
- KT öncesi ADC haritasında hipointens, ADC değeri $0.773 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası ADC haritasında hipointens, ADC değeri $0.661 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası difüzyonda intensitesi belirgin artmış



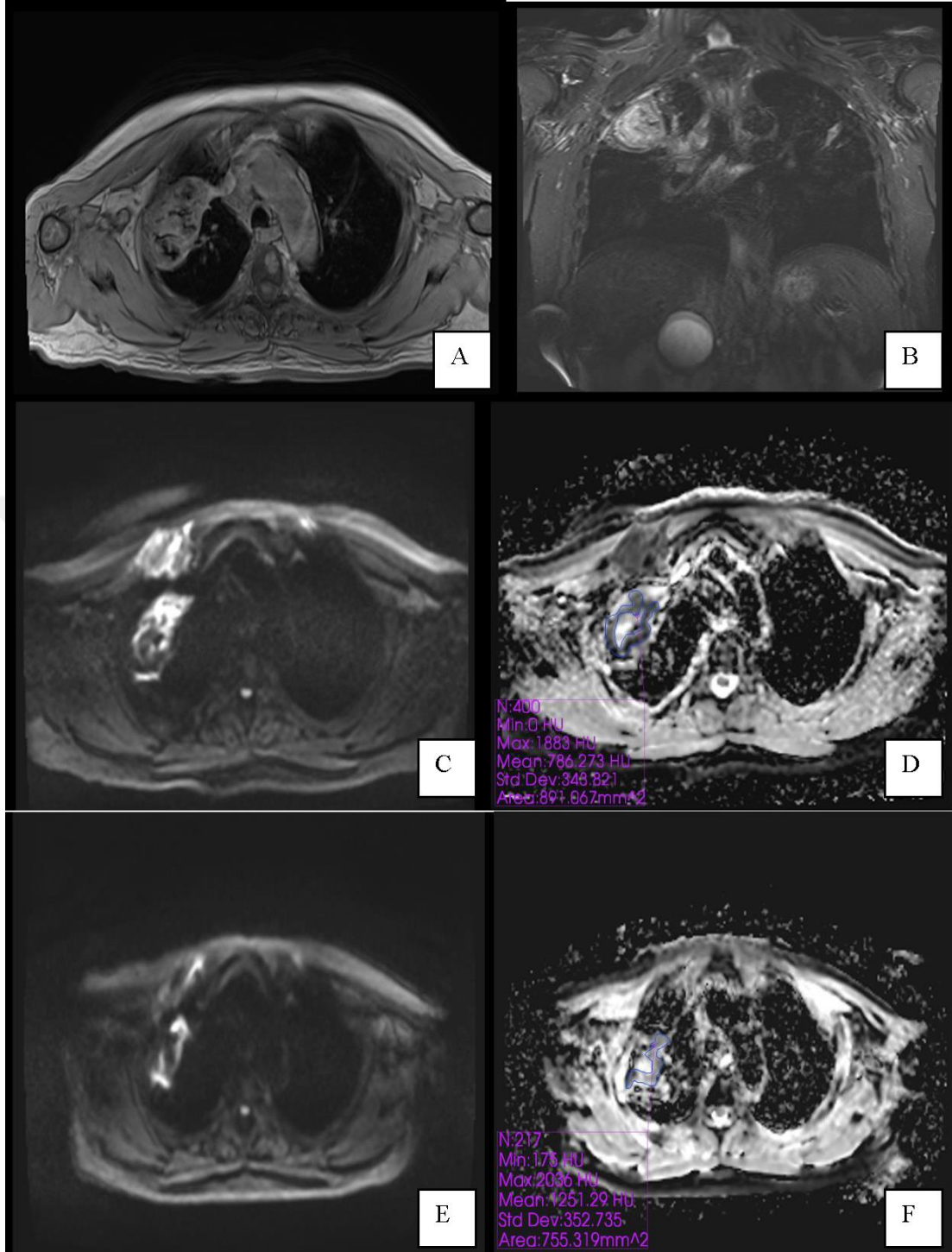
Resim 2. 72 Yaşında Erkek Hasta Transtorasik İğne Biyopsi ile Küçük Hücreli Kanser Tanısı Aldı. Hastanın Kemoterapi Yanıtı Regresyon Olarak Değerlendirildi.

- T1 aksiyel kesitte kitle kasa göre hiperintens
- KT öncesi aksiyel STIR kesitte kasa göre hiperintens
- KT öncesi difüzyon ağırlıklı görüntüde hiperintens
- KT öncesi ADC haritası, ADC değeri $0.762 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
- KT sonrası difüzyonda kas ile izointens
- KT sonrası ADC haritası, ADC değeri $1.226 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$



Resim 3. 53 Yaşında Erkek Hasta Bronkopik Biyopsi ile Adenokarsinom Tanısı Aldı. Hasta Regresyon Olarak Değerlendirildi.

- a) T1 aksiyel kesitte kitle kasa göre hafif hiperintens
- b) KT öncesi STIR aksiyel görüntüde belirgin hiperintens
- c) KT öncesi difüzyon ağırlıklı görüntüde de belirgin hiperintens
- d) KT öncesi ADC haritası, ADC değeri $1.140 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$
- e) KT sonrası difüzyon ağırlıklı görüntüde intensitesi ve boyutu azalmış kitle
- f) KT sonrası ADC haritası, ADC değeri $1.312 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$



Resim 4. 68 Yaşında Erkek Hasta TTİİB ile Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tanısı Aldı. Kitlede Regresyon izlendi.

- a) T1 aksiyel görüntüde kitle kasa göre hafif hiperintens
- b) STIR koronal görüntüde heterojen hiperintens kitle
- c) KT öncesi difüzyon MRG de heterojen hiperintens kitle
- d) KT öncesi ADC haritası, ADC değeri $0.786 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$
- e) KT sonrası difüzyon MRG de intensitesi ve boyutu azalmış kitle
- f) KT sonrası ADC haritası, ADC değeri $1.251 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$

5. TARTIŞMA

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesinde su moleküllerinin termal enerji ile doku içerisindeki rastgele hareketi inceleyen fonksiyonel görüntüleme yöntemi olup dokuların non invaziv değerlendirilmesini sağlamaktadır. Difüzyon MRG de elde olunan görüntü ile dokuların hücre yoğunluğu, hücre düzenlemeleri, mikro yapısı ve mikro dolaşımı gibi biyolojik özellikleri hakkında bilgi elde edilmektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde görüntünün yoğunluğu moleküllerin difüzyon kabiliyetleri ile artmakta veya azalmaktadır. Bu hareket normal ve patolojik dokular arasında farklılık göstermektedir. Yüksek ADC değerleri, yani difüzyonun normal veya arttığı durumlar, sağlıklı dokularda ya da benign patolojilerde görülür. Bu lezyonlarda geniş ekstraselüler alanlar veya hücre yoğunluğunda azalma vardır. Bunun tam tersi durumda difüzyon kısıtlanmasında yani düşük ADC değerleri, hiperselülariteyi, sitotoksik ödem veya yoğunlaşmış içeriği (hemoraji veya protein) gösterir. Bu özelliği nedeniyle DA MRG benign-malign hastalıkların ayırımında kullanılmaktadır. Ancak malign lezyonlarda nekroz nedeniyle artmış difüzyon yanıltıcı olabilmektedir. Benzer şekilde malign olmayan lezyonlarda hemorajiye sekonder difüzyon kısıtlanmasında diğer yanıltıcı alanlardan biridir (69).

Son yıllarda difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile tümör yoğunluğu ve hücre zar bütünlüğüyle ilgili fonksiyonel bilgi sağlayarak tümör tanısı, tümör karakterizasyonu ve tümörün tedaviye yanıtını izlemede kullanılmaya başlanmıştır. Farklı sistemlerdeki lezyonlarında değerlendirilmesinde ise standart protokollere dahil edilmiştir. Çeşitli kanserlerde kemoterapi yanıtını değerlendirmede ADC'deki değişim ve bu değişimin PET BT ile karşılaştırıldığı çalışmaların sayısı artmaktadır (69). Tedaviye cevap veren malign tümörlerde ADC değerinin artması beklenir. ADC deki artış tümörde bulunan suyun tedavi sonrası difüzyonunun artmasına bağlıdır. Difüzyondaki artıştan sitotoksik ödem ve fibrozis sorumlu tutulmaktadır (83). Akciğer lezyonların karakterizasyonu konusunda difüzyon MR'ın rolü ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma mevcuttur. Toraksta difüzyon MR'ın kullanımının en önemli handikapı solunum ve kalp hareketleri ile oluşan hareket artefaktlarıdır. Özellikle yeni MRG cihazlarında hareketi giderici yazılımlar geliştirilmiş olup, hem fonksiyonel incelemeler hem de kontrast sonrası yapılan

eğrisel ölçümler daha hassas hale getirilmiştir. Görüntüler toraksta çoklu nefes tutmayla elde edilir. Hasta nefes tutamıyorsa nefes tutmaksızın solunum tetikleme uygulanabilir. Ancak bu yöntem hem daha uzun sürmekte hemde uzaysal rezolüsyon düşük olmaktadır (69).

32 hasta ile yapmış olduğumuz çalışmamızda histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı bulunan ve kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede ADC'nin rolünü araştırdık. Çalışmamızda kemoterapi tedavisi sonrasında ADC değerleri kemoterapi öncesine göre kitle boyutu değişimi baz alınarak progresyon ve regresyon gösteren olarak iki grupta incelenmiştir. Regresyon gösteren grupta tedavi sonrası ADC değeri artmış olup ADC farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Progresyon grubunda tedavi sonrası ADC değeri azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Malign kitlelerde kemoterapi öncesi ve sonrası ADC değişikliklerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar baş boyun kanserli ve meme kanserli hastalarda yapılmış olup akciğer kanserli olgularda da çalışmalar vardır. Bu çalışmada birincil amacımız akciğer kanserinde tedaviye cevabı hücrel yoğunluğu gösteren difüzyon MRG ile beraber değerlendirerek tedavinin etkinliğini belirlemektir. Bunun yanında ikincil amacımız kitlelerin hücrel tipine göre ortalama ADC değerlerini, hücrel tiplere göre ADC değerinin tedavi ile değişimini belirlemektir.

Daha önce baş boyun bölgesi skuamöz hücrel kanserli hastalarda kemoradyoterapi sonrasında ADC değerlerini araştıran 3 ayrı çalışmada ortak sonuç olarak kemoradyoterapiye cevap veren hastalarda ADC değerinin tedavi öncesi ADC ye göre arttığı görülmüştür (81, 82, 87). İlk çalışma Vandecaveye V. ve ark. (81) tarafından 31 hasta ile yapılan çalışmada yıllık takibinde lokal nüksü olmayan hastalarda kemoradyoterapisinin 2 ve 4. haftalarındaki kontrol MRG de ADC değerinin arttığı görülmüştür. İkinci çalışmada Kim ve arkadaşlarının (87) 33 hastaya yönelik yaptıkları kemoradyoterapiye erken cevap değerlendirmesinde difüzyon ağırlıklı MR da; tedavi öncesi ADC değeri, tam cevap verenlerde parsiyel cevap verenlere oranla oldukça düşük bulunmuştur. Tedaviden 1 hafta sonra tam cevap verenlerde daha fazla olmak üzere tam ve parsiyel cevap alınan hastalarda ADC değerlerinde önemli artış saptanmıştır. Sonuncu çalışmada ise King AD. ve ark. (82) kemoradyoterapi sonrasında progresyonu olan hastalarda tedavi sonrası ADC

değerleri tedavi öncesi ADC değerlerinden daha düşük bulunmuş ve ADC değişiminin %100 spesifitesi ile %80 sensitivitesinin olduğu belirtilmiştir.

Difüzyon ağırlıklı MR'ın sık kullanıldığı meme görüntülemesinde de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bir dizi çalışmada tekrarlayan kemoterapi tedavisi ile birlikte meme kitlesinin ADC değerinde artış olduğu belirtilmiştir. ADC artışları tedaviye yanıt verenlerde yanıt vermeyen gruba göre belirgin fazlaydı. Birçok çalışmada kemoterapi ile birlikte kitle ADC değerindeki artışlar ilk kür ile birlikte görülmeye başlamıştır (85,86,89).

Bizim çalışmamızda da tedavi sonrasında regresyon görülen grupta ADC değerlerinde artış görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). Bunun yanında tedavi sonucunda progresyon izlenen grupta ADC değerleri azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.018$).

PET BT ve difüzyon MRG görüntülemenin akciğer kanserinin tedaviye yanıtını değerlendirme özelliklerini karşılaştıran iki ayrı çalışmada difüzyon MRG nin duyarlılığının PET BT den az olmadığı cevap değerlendirmesinde difüzyon MRG nin en az PET BT kadar etkin olduğu görülmüştür (98,99).

Non-invaziv olması, iyonizan radyasyona gerek duymaması ve kontrast madde kullanılmaması difüzyon ağırlıklı MR'ın PET/BT ye göre avantajları arasındadır. Bununla birlikte difüzyon ağırlıklı MR ın uygulama süresi PET/BT ye çok daha kısa olup tetkikin tekrar uygulanabilirliği adına avantaj sağlamaktadır. Ayrıca difüzyon ağırlıklı MR nekroz hakkında da konvansiyonel sekanslarla birlikte bilgi sayılabilmesi nedeniyle tedavi esnasında tümörün bütünlüğü ile ilgili bilgi verebilmektedir. Diğer yanda ise PET/BT hücrel olarak aktif alanlarla ilgili bilgi sağlamakta olup nekroz alanını saptamada yeterli olmamaktadır. Buda difüzyon ağırlıklı ve Toraks MR'ın PET/BT ye karşı olan diğer bir üstünlüğünü göstermektedir (98).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemesinde çoğu araştırmacı genellikle b değeri olarak (sn/mm^2) 0 ve 1000 kullanılmıştır. Ancak bazı araştırmacılar da 0/300/600, 50/400 ve 68/577 değerlerini kullanmıştır(90). Bizde çalışmamızda b değerini 50, 400 ve 800 olarak belirleyip görüntülerimizi elde ettik. 2011 yılında b değeri 400 ve 800 olarak seçilip abdomen MRG tetkikinde peritoneal metastaz taraması açısından anlamlı farklılığın olup olmadığı konusunda yapılan çalışmada her iki b değeri ile

oluşturulan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada her iki b değeri kıyaslandığında duyarlılık ve doğrulukta anlamlı fark bildirilmemiştir (95).

Elisabeth Weiss ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 10 hasta ile yapmış olduğu çalışmada kemoradyoterapi tedavi öncesi kitlenin tümü ile kitle içerisindeki nekrotik alanın çıkarımı ile kalan alanın ADC değerinin tedavi öncesi ve sonrasında değişimi incelenmiştir. Total kitle ADC değeri ile nekrotik alanın çıkarımı ile elde olunan alanın ADC değeri tedavi sonrasında artmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). İki grup karşılaştırıldığında tüm kitlenin ADC artış değeri nekrotik alanı çıkarılarak elde edilen kitlenin ADC artışından belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.02$) (94). Bizim çalışmamızda ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubunun kemoterapi sonrası kitle ortalama boyutları küçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Bunun yanında tedavi sonrası ADCmean değerinde artış mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.044$). Çalışmamızda tedavi öncesi belirgin nekrotik alanı bulunan kitle olmadığından ikinci bir karşılaştırma grubu oluşturulmamıştır.

Chang Q. ve ark. (96) 3T MRG de 14 hasta ile yapmış oldukları çalışmada kemoradyoterapi tedavisi gören hastalarda tedavi ile kitle boyutu küçülen 6 hastanın ADC değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmış olarak göstermiştir ($p=0.015$). Kısmi yanıt gösteren grupta ise ADC değeri azalmış ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda tedaviye regresyon şeklinde yanıt veren grupta ADC artışı ile tedaviye kitle boyutunda progresyon şeklinde cevap veren grupta da ADC azalması anlamlı bulundu. Yabuuchi H. Ve ark. (97) 28 küçük hücreli dışı akciğer kanseri bulunan hastada yapmış olduğu çalışmada hastalara kemoterapi öncesi ve sonrasında kontrastlı dinamik MRG ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kombinasyonu ile değerlendirme yapılmıştır. Erken dönemde tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi ile kitle boyutundaki küçülme ve ADC değerindeki artışın yüksek düzeyde anlamlı ($p=0.0025$) olduğu görülmüştür. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında göre ADC değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.044$). Aynı grubu hücresel tiplere ayırıp incelediğimizde

ise adenokanser ve büyük hücreli kanser grubunda ADC artışı anlamlı değil iken ($p>0.05$), skuamöz hücreli grupta artış anlamlı bulunmuştur ($p=0.028$).

Literatür çalışmalarında lezyonların KT öncesi ve sonrasındaki ADC değerleri belirlenirken lezyonlar tek ADC ölçümü yapılırken çalışmamızda lezyon kontürleri dikkate alınarak 5 ayrı alandan ölçüm yapıp lezyonun minimum, maksimum ve 5 değer ortalamasını belirten mean ADC değerleri belirlendi. Tek ölçüm ile birlikte lezyon inhomojenitesi bulunanlarda tedavi öncesi ve sonrası ADC değişimi değerlendirilirken istatistiksel olarak farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Buna karşın çalışmamızda beş ayrı alandan ölçüm yapılarak ADCmin, ADCmean ve ADCmax belirlenerek lezyon inhomojenitesinden doğacak farklılıklar minimuma indirilmiş olmaktadır. Çalışmamızda ADCmin ve ADCmean değerlerinin değişimi yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrasında ADC değişimi ADCmin ve ADCmean değerlerinin ikisi kullanılarak karşılaştırıldığında inhomojeniteye bağlı farklı sonuçların ortaya çıkmasını engelleyen ikinci bir faktör olmaktadır ve değerlendirmenin yanlış sonuç vermesi belirgin şekilde azalmaktadır.

Guohua Shen ve ark. ADC nin pulmoner lezyonların karakterizasyonunda ve akciğer kanserinin tiplendirilmesindeki etkinliğini araştıran metaanalizde malign lezyonların ADC değerinin benign lezyonlardan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüş. Akciğer kanseri tiplendirmesinde yapılan metaanaliz sonucunda küçük hücreli akciğer kanserinin ADC değeri küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ancak küçük hücreli dışı akciğer kanseri subgruplarını belirlemede aynı şekilde ADC değerinin anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Sonuç olarak benign ve malign lezyon ayırımı ile küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri ayırımı yapılabilirken akciğer kanserinde hücresel grup farklılığı saptamada anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi küçük hücreli akciğer kanseri grubu ADCmean değeri küçük hücreli dışı grubundan daha düşük olmasına rağmen anlamlı bulunmadı ($p=0.083$).

Abdel Razek ve ark. (93) tümör ADC değerleri ile TNM evreleri arasında korelasyon varlığını araştıran çalışmalarında T1 evresindeki kitlelerin ADC değerinin $1,46 (\pm 0.34) \times 10^{-3}$, T2 evrede $1,26 (\pm 0.37) \times 10^{-3}$, T3 evrede $1,36 (\pm 0.14) \times 10^{-3}$ ve T4 evredekiilerde ise $1,29 (\pm 0.57) \times 10^{-3}$ olarak değerlendirmiş ve T

evrelemesi ile kitle ADC değeri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır ($p=0.838$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde T evremesi ile kitle ADC değeri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.348$). Aynı çalışmada N evresi arttıkça tümör ADC değerinde azalma saptanmış olup ADC değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$). Çalışmamızda ise N evresi artıkça tümör ADC değerlerinin azaldığı saptanmış ve N evresi ile bu artışın değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$). Akciğer kanserli hastalarda hem prognoz hem de tedavi seçimini belirlemede mediastinal LAP tutulumu önemli bir faktördür.

Literatürdeki çalışmalarda ortak sonuç olarak görüldü ki tedaviye cevap veren kitlelerde ADC değerlerinde artış saptandı. Yapmış olduğumuz çalışmamızda da literatür çalışmalarına paralel şekilde tedaviye cevap veren kitlelerde ADC değerinde anlamlı düzeyde artış saptandı. Bunun yanında çalışmamızda ikinci grup olan progresyon grubunda tedavi ile kitle boyutunda artış görülürken ADC değerinde azalmanın olduğu saptandı.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarını hasta sayısının azlığı, gruplar arasındaki hasta sayısı farkı oluşturmaktadır. Bununla beraber tedavi sonrasında kitle boyutlarında anlamlı değişim göstermeyen ‘stabil grubu’ hastaların olmaması da diğer kısıtlılığı oluşturmaktadır. Hücre tiplerine göre oluşturulan subgrupların sayısal inhomojenitesi de bir diğer kısıtlılığımızdır. Subgrupların hepsinde çalışmanın sonucuna paralel şekilde sonuçlar elde edilmemiştir. Bununda en önemli nedeninin hücresel tiplerde yeterli sayıda hasta bulunmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ADC değerlerinin kemoterapi yanıtını tayin etmedeki rolü ile ilgili literatürdeki sonuçlar birbirini destekler niteliktedir. ADC’nin kemoterapi yanıtını değerlendirmedeki etkinliğini araştırarak çok merkezli, farklı hücresel tipleri içeren geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Difüzyon MRG günümüzde tüm vücut inceleme alanında yaygın kullanımı bulunan fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Temel özelliği dokudaki hücreler arasındaki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması ile dokunun hücresel yoğunluğunu göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı MRG ile ölçülecek olan difüzyon katsayısı (ADC) dokuların difüzyon özelliklerinin sayısal analizini sağlar. Tümörlü dokularda hücre sayısı ve yoğunluğunda artış ile bu katsayı azalır. Tümör ADC değerinin tedaviye cevap ile artması beklenir. ADC artışı tedavi sonrası suyun difüzyonunun artmasına bağlıdır. Son yıllarda difüzyon ağırlıklı MRG tümör hücreliliği ve hücresel zar bütünlüğüyle ilgili fonksiyonel bilgi sağlayarak tümör tanısı, tümör karakterizasyonu ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılmakta ve standart protokollere dahil edilmiştir.

ADC değerlerinin kemoterapi yanıtını tayin etmedeki rolü ile ilgili literatürdeki sonuçlar; difüzyon MRG nin tedavi cevabını değerlendirmede kullanılabileceği ve bu yöntemin en az PET BT kadar etkin olduğunu göstermekte ve çalışmalar birbirini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda KT sonrası kitlelerin ortalama ADC değerlerindeki değişim kitle boyutlarındaki değişime göre progresyon ve regresyon grubunda farklı bulunmuştur. Regresyon olan grupta ADC artışı yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştu. Benzer şekilde progresyon grubunda ADC azalması regresyon grubunda yüksek düzeyde olmasa da anlamlı düzeyde bulundu. Progresyon grubundaki bu sonuçlar hasta sayısının azlığı ve tümör tiplerinin homojen olmaması ile ilişkili olabilir.

Tedavi sonrasında kitle boyutu değişimi ile ADC değişimi arasında ters korelasyon olduğunu saptadık. Regresyon ve progresyonuna bakılmaksızın lezyonların ADC değişimlerindeki anlamlılığa bakıldığında en yüksek anlamlılık ADCmin değerinde olup $p=0.002$ olarak bulundu. Sonraki değer ADCmean grubunda $p=0.006$ olarak bulundu. Progresyon grubunda en yüksek anlamlılık ADCmean ve ADCmin değerinde olup $p=0.018$ olarak bulundu. Regresyon grubunda en yüksek anlamlılık yine ADCmean ve ADCmin değerinde olup $p=0.000$ olarak bulundu. Bu sonuçlar bize kitlelerin ADC değişimini ve dolayısıyla tedaviye

cevabını değerlendirmek için ADCmean ve ADCmin değişimlerinin ikisine birlikte bakılmasını onermektedir. Kitle boyutunda regresyon gösteren grupta ADC değişiminin yüksek düzeyde anlamlı olduğunu gördük. Progresyon grubunda ise ADC değişimi regresyon grubu gibi yüksek düzeyde olmasa da anlamlı bulundu. Böylelikle regresyon görülen hastalarda ADC değeri değişiminin tedavi etkinliğini gösteren güvenilir bir veri olduğunu gördük. ADC değeri ile beraber malign akciğer kitlelerinin tedaviye cevabını değerlendirerek tedavinin etkinliği yüksek doğruluk oranı ile tespit edebilir. Etkin olacak kemoterapi kombinasyonunu belirlemede erken dönemde güvenilir bir tetkik olarak difüzyon MRG'yi kullanabileceğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak kitleler ADCmin, ADCmean ve ADCmax olarak üç ayrı ADC değeri ile incelenmiştir. Her bir değerin tedavi etkinliğine bakılıp kitlenin tedaviye cevabını belirlemede ADCmean ve ADCmin değerlerinin beraber değerlendirilmesi ile daha doğru sonuçların elde olunabileceği tespit edildi.

ADC değerinin KT cevabını değerlendirmedeki rolünün tam anlaşılabilmesi için çok merkezli geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 49: 33–64, 1999.
2. Boyle P, and Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Annals of Oncology, 16(3) : 481–8, 2005.
3. Şener RN. Difüzyon MRG’de “apparent diffusion coefficient” (ADC) değerleri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji (2001) 7:460–463.
4. Oyar O, Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1. Baskı Rekmay Ltd. Şti. Ankara 2003, 339-341
5. Demir Öİ, Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin tanıya katkısı, Diagn Interv Radiol 2007; 13:81–86
6. Adem KARAMAN, Toraks difüzyon manyetik rezonans görüntüleme, Tuberk Toraks 2014;62(3):215-230
7. Whittaker CS, Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: A Pictorial Review. RadioGraphics 2009; 29: 759- 778.
8. Tatsuro Tsuchida, Imaging the Early Response to Chemotherapy in Advanced Lung cancer With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Compared to Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography, J. Magn. Reson. Imaging 2013;38:80–88.
9. Matoba M, Lung Carcinoma: Diffusion weighted MR Imaging Preliminary Evaluation with Apparent Diffusion Coefficient. Radiology. 2007 May;243(2):570-7.
10. Lauren J. Bains, Therapy response with diffusion MRI: an update. Cancer Imaging (2012) 12(2), 395_402
11. Koşucu P, Tekinbaş C, Erol M, Sari A, Kavgacı H, Oztuna F, Ersöz S. Mediastinal lymph nodes: assessment with diffusion-weighted MR imaging. J Magn Reson Imaging. 2009 Aug;30(2):292-7.
12. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi. 2. baskı.Nobel Kitabevi. 2004; 2-11.
13. Prof.DrKemal Ödev Toraks Radyolojisi. 2. baskı.Nobel Kitabevi. 2010; 2-11.
14. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. Radiol Clin North Am 2007; 45: 21-43

15. Özlü T, Bülbül Y. Temel Göğüs Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Trabzon, el334–5, 2001.
16. Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 157: 1181–5, 1991.
17. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15- 36.
18. Bray F, Pisani P, Parkin DM, GLOBOCAN 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Descriptive Epidemiology Group, IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARCPress, Lyon, 2004
19. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. Multicenter Case-Control Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(19):1440–50, 1998.
20. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, et al. Improved Survival in Never-Smokers vs Current Smokers With Primary Adenocarcinoma of the Lung. *Chest*, 126: 347-51, 2004.
21. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. *Chest* 2003;123(Suppl):21S-49S.
22. Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2007; 132: 29-55.
23. Kumar V, Cotran SR, Robbins LS. Bronchogenic carcinom. *Basic Pathology*. Nobel Kitabevi, 428–9, 1992). Bu durum akciğer kanseri gelişim riskini artırır.
24. Ameille J, Ruffie P, Bergeret A. Asbestos-related occupational cancers. *Rev Prat*, 15;54 (15):1649–59, 2004.
25. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. *Chest* 2003;123(Suppl):21S-49S.
26. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993; 14: 1-16.
27. Kjuus H, Skjaerven R, Langard S, et al. A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking. II. Role of asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health*, 12: 203–9,1986.
28. Samet J. Radon and Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 81: 745–57, 1989. Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, Johnen G et al. Role of exposure to radon and silicosis

- on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer*, 106(4):881–9, 2006.
29. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer* 2002; 100: 706-13.
 30. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO et al: Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non small lung cancer. *Int J Cancer* 2003;103: 153-60
 31. <http://www.cancernetwork.com/textbook/morev12.htm>, 2006.
 32. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*, 35: 496–9, 1980. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, et al. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 12: 1136–9, 1985.
 33. Travis V, Brambilla E, Müller-Hermelink K, Harris CC: Pathology and Genetics of Tumors of the lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO classification of the Tumours IARC Pres Lyon, 2004
 34. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med*, 3:165–75, 1982 Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol*, 25: 12–24, 1990.
 35. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991;15: 529-53
 36. Carbone PP, Frost JK, Feinstein, AR et al. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med*, 73: 1003–24, 1970.
 37. Gibbs AR, Thunnissen FBJM: Histological Typing of lung and pleural tumours; third edition. *J. Clin. Pathol* 2001;54: 498-499.
 38. Klave PA. Chronic cough due to lung tumors. ACCP evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006;129: 147-53
 39. Aydın G, Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kasım 2007; s. 141-152.
 40. Quankel GBA, Kessels AGH, Goei R, Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiography in clinical practice. *Chest* 1999;115:720-4.

41. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*;2005;60: 1059-65
42. Toraks dergisi Cilt 7 Ek 2 Ağustos 2006; 1-35
43. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology* 1991;180:1-12.
44. Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE, Marom EM, Goodman PC, et al. Lung cancer staging and management: Comparison of contrast-enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999;212: 56-60.
45. Çildağ O, Zamani A, Çelik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi; 1999;1: 38-43.
46. Rosa UW, Prolla JC, Gastal ES. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung: results in 1,000 consecutive patients. *Chest* 1973;63: 203-7.
47. B. Tira, PET Evaluation of Lung Cancer, the *Journal of Nuclear Medicine* vol. 47 no. 3 march 2006.
48. Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol*. 2007;62(2):97-108.
49. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214: 73-80.
50. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213: 530-6.
51. Chin A Yi, 3-T MRI: Usefulness for Evaluating Primary Lung Cancer and Small Nodules in Lobes Not Containing Primary Tumors, *AJR* August 2007 vol. 189 no. 2 386-392.
52. Ravenel JG, McAdams HP. Multiplanar and three-dimensional imaging of the thorax. *Radio Clin N Am*. 2003; 41: 475-489.
53. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging* 2012;3:355-71.
54. Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/ masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2008;3:358-64.

55. Glazer HS, Lee JKT, Levitt RG, Heiken JP, Ling D, Totty WG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. Work in progress. Radiology. 1985;156:721-726.
56. Israel GM, Krinsky GA. MR imaging of the kidneys and adrenal glands. Radio Clin Nam. 2003;41: 145-159.
57. Tabak L. Endikasyon, kontrendikasyon ve riski artıran durumlar. Gç: MetintaG M, ed. Bronkoskopi. Ankara: Poyraz; 2008: 129-34.
58. Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders. New York: Raven Press, 1989: 29-44
59. Gray L, MacFall JR. Overview of diffusion imaging. MRI Clin N Am. 1998;6:125-138.
60. Gelal Fazıl 26. Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı-2005, 200-204.
61. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol 2008;3:457-66
62. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa. Non-Small-Cell-Lung-Cancer. JCO; 2002: 247-253.
63. Schaefer P.W, Grant P.E, Gonzalez R.G. Diffusion weighted MR Imaging of the Brain. Radiology 2000; 217: 331-345.
64. Ketai H.L, Lofgren R, Meholic J.A, Saunder, S., Gğüs Radyolojisinin Esasları, Elsevier; 2009: 20-25.
65. Herrera LJ, Fernando HC, Luketich JD. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 929-37. TRD 23
66. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 1267-74.
67. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. Journal of Clinical Oncology, 22(3):330-49, 2004.

68. Glazer GM, Orringer MB, Gross BH, Quint LE. The mediastinum in non small cell lung cancer, CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 142:1101–8, 1984.
69. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging* 2012;3:355-71
70. Luo D, Shi M, Xu Z. Cervical lymph node metastasis: CT, ultrasound versus physical palpation. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 20(1): 48–50, 1998.
71. Takashima S, Sone S, Nomura N et al. Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound*, 25(6):283–92, 1997.
72. Kumaran M, Benamore RE, Vaidhyanath R et al. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer *Thorax*, 60:229-33, 2005.
73. Peter Goldstraw, The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 1: 39-51 2015
74. The diagnosis and treatment of lung cancer (update) Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM; Guideline Development Group. *BMJ*. 2011 Apr 27; 342:d2110.
75. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*, 340 (4): 265-71, 1999.
76. Simon GR, Wagner H. Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 123: 259S- 71S, 2003.
77. Mustafa Y. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58 1 Kasım 2007; s. 157-168
78. Wisnivesky J.P, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation Therapy for the Treatment of Unresected Stage I-II Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 128:1461–7, 2005.
79. Petty TL. Screening Strategies for Early Detection of Lung Cancer: The Time Is Now. *JAMA*, 284: 1977 – 80, 2000. M.L G. Janssen-Heijnen, G. Gatta, Forman D, et al. Eurocare Working Grup. Variation in survival of patients with lung cancer in Europe 1985–1989. *European Journal of Cancer*, 34 (14): 2137–278, 1998.

80. E.A. Eisenhauer, New Response Evaluation Criteria In Solid Tumours: Revised Recist Guideline, *European Journal Of Cancer* 45 (2009) 228–247.
81. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, et al. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 2010; 20: 1703_1704.
82. King AD, Mo FK, Yu KH, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: diffusion-weighted MR imaging for rediction and monitoring of treatment response. *Eur Radiol* 2010; 20: 2213_2220
83. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol* 2003; 45: 214-222.
84. Vedat Eyiişler, tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi · Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, 2011.
85. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 843_847.
86. Sharma U, Danishad KK, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed* 2009; 22: 104_113
87. Kim S, Diffusion-WeightedMagnetic Resonance Imaging for Predicting and Detecting Early Response to Chemoradiation Therapy of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck, Departments of Radiology, Radiation Oncology, Hematology and Oncology, and Otolaryngology, University of Pennsylvania Clin Cancer Res 2009;15:986-994
88. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 323-329.
89. Tozaki M, Oyama Y, Fukuma E. Preliminary study of early response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle in breast cancer: comparison of (1)H magnetic resonance spectroscopy with diffusion magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol* 2010; 28: 101_109.
90. Matoba M, Tonami H, Kondou T, Yokota H, Higashi K, Toga H, et al. Lung carcinoma: diffusion-weighted mr imaging--preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 2007;243:570-7

91. A. Diffusion-Weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics* 2009; 29: 1797-1810.
92. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol med* 2006; 111: 392-419.2.
93. Abdel Razek, Diffusion magnetic resonance imaging of chest tumors. *Cancer imaging* (2012) 12,452-463
94. Elisabeth Weiss, Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Change on Repeated Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging during Radiochemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Pilot Study *Lung Cancer* 2016
95. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. *Eur J Radiol* 2010.
96. Chang Q, Wu N, Ouyang H, Huang Y. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of lung cancer at 3.0 T: a preliminary study on monitoring diffusion changes during chemoradiation therapy. *Clin Imaging* 2012; 36: 98_103.
97. Yabuuchi H, Hatakenaka M, Takayama K, et al. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2011; 261: 598_604
98. Yoshiharu Ohno, Diffusion-Weighted MRI Versus 18F-FDG PET/CT: Performance as Predictors of Tumor Treatment Response and Patient Survival in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Chemoradiotherapy. *AJR* 2012; 198:75-82
99. Tatsuro Tsuchida, Imaging the Early Response to Chemotherapy in Advanced Lung Cancer With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Compared to Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography. *Journal of magnetic resonance imaging*