T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TORAKS PERFÜZYON BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEME

Dr. Ömer ÖZYİĞİT

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Suat EREN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2014

İÇİNDEKİLER

ONAY ... **iii**
TEŞEKKÜR ... **iv**
ÖZET ... **v**
ABSTRACT ... **vi**
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ ... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ... **viii**
TABLOLAR DİZİNİ ... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ ... **1**
2. GENEL BİLGİLER ... **3**
2.1. Bronşların ve Akciğerlerin Embriyolojisi ... 3
2.2. Akciğerlerin Anatomisi ... 5
2.3. Akciğer Tümörleri ... 7
2.3.1. Benign Tümörler ... 7
2.3.2. Malign tümörler ... 9
2.3.2.1 Epidemiyoloji ... 9
2.3.2.2. Etyoloji ... 9
2.3.2.3. Sınıflama ... 11
2.3.2.4. Semptom ve Bulgular ... 14
2.3.2.5. Tanı Yöntemleri ... 16
2.3.2.6. Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi (2009) (70) ... 28
2.4. Perfüzyon BT ... 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... **35**
3.1. Hasta Seçimi ... 35
3.2. PBT tekniği ... 35
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi ... 36
3.4. İstatistiksel Analiz ... 37
4. BULGULAR ... **39**
4.1. Hastaların Değerlendirilmesi ... 39
4.2. Görüntülerin Değerlendirilmesi ... 39
5. TARTIŞMA ... **46**

6. SONUÇ 51
7. KAYNAKLAR 52

ONAY

‘Akciğer Kanserli Hastalarda Toraks Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme’ isimli çalışmamız, Radyoloji Anabilim Dalı’nın 14.05.2013 tarih ve 159 sayılı yazısına istinaden, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 26.06.2013 tarih ve 3 sayılı oturumunun 20 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi’nin 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturumunun 18 sayılı kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana mesleğimi öğreten ve sevdiren Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Akın LEVENT'e, değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Abdülmecit KANTARCI'ya, Prof.Dr. Fatih ALPER'e, Prof. Dr. Zeki BAKIR'a, Yrd. Doç.Dr. Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN'a, Yrd. Doç. Dr. Hayri OĞUL'a, Yrd. Doç. Dr. Adem KARAMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Irmak DURUR SUBAŞI'ya ve Yrd. Doç. Dr. Leyla KARACA'ya emeklerinden dolayı teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım ve aynı mesleği paylaşmaktan büyük onur duyduğum tüm sevgili asistan arkadaşlarıma her şey için teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim sırasında beni motive ederek hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr.Suat EREN' e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamda katkıları bulunan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı doktorlarına teşekkür ederim.

Tez hastalarımın çekiminde emeği geçen BT teknisyeni arkadaşlarıma, herkonuda desteklerini esirgemeyen tüm teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; büyük fedakarlıklarla beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve kardeşlerime, vakitlerinden çalmama rağmen bana gösterdikleri sabır için sevgili eşim Elif ve canım kızım Ela'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser türü olup gelişmiş ülkelerde kanserden ölümlerde 1. sırada yer almakta ve çoğu tanı aldığında inoperabl evrede karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserleri, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olmak üzere başlıca iki histolojik sınıfa ayrılır. Bu sınıflandırmanın hastalığın tedavisi ve prognozu üzerine önemli etkisi bulunmaktadır. Perfüzyon bilgisayarlı tomografi (PBT) doku vaskülaritesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan, noninvazif ve kantitatif olarak tümörün agresiflik derecesini değerlendirebilen, benign-malign ayrımına yönelik lezyon karakterizasyonu yapan, çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirebilen ümit verici bir BT teknolojisidir. Çalışmamızda akciğer kanserinin PBT bulgularını ortaya koymayı, KHAK (Küçük hücreli akciğer kanseri) ve KHDAK (Küçük hücreli dışı akciğer kanseri) olarak sınıflandırılan kitlelerden elde edilen perfüzyon değerlerini karşılaştırarak istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Bu amaçla, yüksek akciğer kanseri şüphesi bulunan 35 hastaya PBT çekimi yapıldı ve daha sonra histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulan 30 hastanın kan akımı (BF), kan volümü (BV), permeabilite (PMB) haritaları elde edildi ve tümörlerin maksimum çap ölçümleri yapıldı. Hastalar KHAK ve KHDAK olmak üzere iki gruba ayrılarak elde edilen değerler bakımından karşılaştırıldı. Ayrıca perfüzyon değerleri ile histopatolojik sonuçlar arasındaki olası korelasyon istatistik olarak araştırıldı.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre PMB değerleri bakımından KHAK ve KHDAK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0.0001$). Ayrıca maksimum tümör çapı ile PBT parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucunda; KHDAK grubunda, tümörün maksimal çapı ile tümör permeabilitesi arasında orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir ($r: 0.49$, $p=0,02$).

Sonuç olarak, çalışmamız toraks PBT görüntülemenin, akciğer kanserli olgularda tümörün histolojik alt tipinin KHAK ve KHDAK olarak ayrımında tanıya destek olabilecek etkin bir tanı aracı olduğunu ve sağladığı veriler ile tümör büyümesi ve vaskülaritesinin değerlendirilmesine olanak tanıyan yeni bir görüntüleme yöntemi olduğunu destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Bilgisayarlı Tomografi, Perfüzyon, Fonksiyonel Görüntüleme.

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cancer in the world, and it is the leading cause of cancer deaths in developed countries. Most of the patients are diagnosed as they are at the inoperable stage. Lung cancers are divided into two histologic groups as small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. This classification mainly effects the prognosis and choice of treatment. PCT (Perfusion Computed Tomography) is a promising technology that enables the functional assesment of tissue vascularity, quantative and non-invasive assessment of tumor agressiveness, chararacterization of the tumor accorging to bening and malign differentiation and assessment of effectivity of various treatment methods. In our study, we aimed demostrate the imaging findings of perfusion imaging and to find out whether there was a statistically significance between NSCLC (non-small celled lung cancers), and SCLC (small celled lung cancers) regarding perfusion values obtained from the masses.

PBT imaging was performed in 35 patients with suspicious lung cancer, and the maps of blood volume (BV), blood flow (BF) and permeability (PMB) of 30 patients were acquired which had histopathologically proven lung cancer, and morfologic measurements of the tumors were calculated. The patients were divided into two groups as NSCLC and SLCL, and the two groups were compared as regarding the values obtained. In addition, the statistical correlation in and between different histopathologic tumor types by means of perfusion values were examined

According to the results obtained from our study, there was statistically significant distinction between NSCLC and SCLC regarding PMB values ($p<0.0001$). In addition, correlation analysis between maximum tumor diameter and PCT parameters showed that there was moderate correlation between maximum tumor diameter and permeability of tumor (r:0.49, p:0,02) in NSCLC group.

In conclusion, thorax PCT imaging is an imaging method which provides data that enables the assessment of tumor growth and vascularity and is an effective and supportive diagnostic tool by means of distinguishing NSCLC from SCLC in the cases with lung cancer.

Keywords: Lung Cancer, Computed Tomography, Perfusion, Functional Imaging.

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

ADC : Görünür difüzyon katsayısı
ADH : Antidiüretik hormon
BF : Kan akımı
BT : Bilgisayarlı tomografi
BV : Kan hacmi
DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
FDG : Florodeoksiglukoz
HU : Hounsfield Unit
IRF : İmpuls rezidü fonksiyonu
KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KM : Kontrast madde
LEMS : Lambert-Eaton miyastenik sendrom
MDBT : Multidedektör bilgisayarlı tomografi
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
MTT : Ortalama transit süresi
PBT : Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi
PEI : Maksimum boyanma yoğunluğu
PET : Pozitron emisyon tomografi
PMB : Permeabilite
ROI : Region of interest
SPECT : Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi
T1A MRG : T1 ağırlıklı MRG
T2A MRG : T2 ağırlıklı MRG
TTP : Pik noktaya ulaşma süresi
YRBT :Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Akciğerin gelişim evreleri 5

Şekil 2. Akciğerin lob ve segmentleri (L**:**Lingular segment) 6

Şekil 3. Bilgisayarlı tomografide tüp ve dedektörlerin dizilimi. 21

Şekil 4. Torasik Aorta üzerine ROI yerleştirilmesi. 37

Şekil 5. Her üç perfüzyon ölçümü (BF, BV ve PMB) sonucu elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait verilerin kutu grafik olarak sunumu. 42

Şekil 6. Kitleye ait perfüzyon haritaları. 44

Şekil 7. Kitleye ait perfüzyon haritaları. 45

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Malign epitelyal tümörlerin histolojik sınıflaması..... 11

Tablo 2. Akciğer kanserinde başvuru semptomları..... 14

Tablo 3. TNM'ye göre evreleme (2009) (70). 30

Tablo 4. Hasta grubuna ait demografik ve radyolojik veriler. 40

Tablo 5. KHAK ve KHDAK'nin maksimum tümör çapı ve perfüzyon değerleri ile arasındaki ilişki, n: 30..... 42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, insidans ve mortalite bakımından dünyada en sık görülen kanser türüdür. Hemen hemen tüm kanserlerin ölüm hızları yıllara göre azalırken akciğer kanserinden ölüm hızı artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerde 1. sırada yer alan akciğer kanseri, saptandığında pek çoğu inoperabl evrede karşımıza çıkmaktadır (1). Akciğer kanserleri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere başlıca iki histolojik sınıfa ayrılır. Bu sınıflandırmanın hastalığın tedavisi ve prognozu üzerine önemli etkisi bulunmaktadır (2). Tedavi kararı, cerrahinin veya kemoradyoterapinin gerekli olup olmadığı ya da birden fazla tedavi yönteminin kullanılıp kullanılmayacağı, tümörün evresine bağlıdır (3).

Günümüzde akciğer kanserinin tespiti, evrelemesi ve takiplerinde invaziv olmayan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri gittikçe artan bir şekilde klinik rutin uygulamalarda yerini almıştır (4). Multidedektör bilgisayarlı tomografinin (MDBT) kullanıma girmesi ile belirgin olarak daha kısa sürede görüntü elde edilerek ince kesit toraks incelemeleri yapılabilmektedir (5).

Son yıllarda onkoloji alanında kullanıma giren perfüzyon bilgisayarlı tomografi (PBT) doku vasküleritesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan ümit verici bir BT teknolojisidir. Tümör anjiogenezisi tümörün büyümesinde ve yayılmasında rol oynayan temel işlevdir. Bu nedenle tümör dokusu içerisinde artmış vaskülarite sıklıkla agresif davranışın ve kötü prognozun habercisidir. Bu yöntem aynı zamanda tümör anjiogenezisini ortaya koymakta ve bu şekilde noninvazif ve kantitatif olarak tümörün agresiflik derecesi değerlendirilebilmektedir (3,6,7). Ayrıca PBT'nin onkolojideki klinik uygulamaları arasında benign-malign ayrımına yönelik lezyon karakterizasyonu, okkult malignitelerin tanımlanması ve çeşitli tedavi yöntemlerinin terapotik etkinliklerinin değerlendirilmesi gibi uygulamalar yer alır (8).

Biz çalışmamızda toraks bilgisayarlı tomografi ve posterior-anterior (PA) akciğer grafisinde, malignite kriteri taşıyan akciğer lezyonları bulunan hastalarda toraks PBT ile tümör kitlesinin perfüzyon bulgularını ortaya koymayı amaçladık. Daha sonra biyopsi ile KHAK (Küçük hücreli akciğer kanseri) ve KHDAK (Küçük hücreli dışı

akciğer kanseri) olarak sınıflandırılan kitlelerden elde edilen perfüzyon değerlerini karşılaştırarak istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olup olmadığını bulmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşların ve Akciğerlerin Embriyolojisi

Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken, solunum sisteminin ilk taslağı ön barsağın (foregut) ventral duvarından bir çıkıntı halinde oluşmaya başlar. Solunum primordiyumu, ilkel farinksin ön duvarının kaudal ucunda orta hatta 26-27'nci günlerde sulcus laryngotrachealis (laringotrakeal oluk) olarak görülür (9,10). Larinks, trakea ve bronşları döşeyen epitel, akciğerlerde olduğu gibi tümüyle endodermal kökenlidir. Buna karşılık, trakea ve akciğerlerin kıkırdak ve kas yapıları ön barsağı çevreleyen mezodermden türer (9-11).

4. hafta sonuna gelindiğinde laringotrakeal oluk, ön barsağın kaudal ucunda ventralde yerleşik, kese şeklinde bir laringotrakeal divertikulum oluşturacak şekilde bir kabartı meydana getirmiştir. Bu kabartı, uzadıkça splanknik mezoderm ile sarılır ve distal ucu akciğer tomurcuğunu oluşturmak üzere genişler.

5. haftanın başında laringotrakeal tüpün kaudal ucunda gelişen akciğer tomurcuğu, kısa süre sonra bronş tomurcukları olarak adlandırılan iki ayrı keseye ayrılmaya başlar. Oluşan bu tomurcuklar plevral boşlukların primordiyumları olan perikardiyoperitoneal kanalların içerisinde lateral yönde gelişim gösterir. Bronşial tomurcuklar kendilerini kuşatan splanknik mezoderm ile birlikte, bronşlara ve daha sonra akciğer içindeki dallarına farklılaşırlar (9). Her bir bronşial tomurcuk kısa süre içinde büyüyerek birer 'primer bronş' ya da 'ana bronş' meydana getirir. Bu aşamadan sonra her bir primer bronştan da sekonder bronşları oluşturacak iki yeni bronş tomurcuğu meydana gelir. Sağ alt sekonder bronş da kısa süre sonra iki bronşa ayrılır. Sekonder bronşlar, gelişmekte olan akciğer loblarını desteklerler. Her bir bronş yapısı dallanmaya devam ederek 'segmental bronşları' meydana getirirler. Segmental bronşların her biri ise, kendini kuşatan mezenkim yapısı ile birlikte, bronkopulmoner segmentin başlangıç yapısını oluşturur. Bu dallanma işlemi 17 sıra boyunca devam eder. Ayrıca doğum sonrasında da yaklaşık 24 sıra oluncaya kadar ek hava yolları oluşumunu sürdürür (9,12).

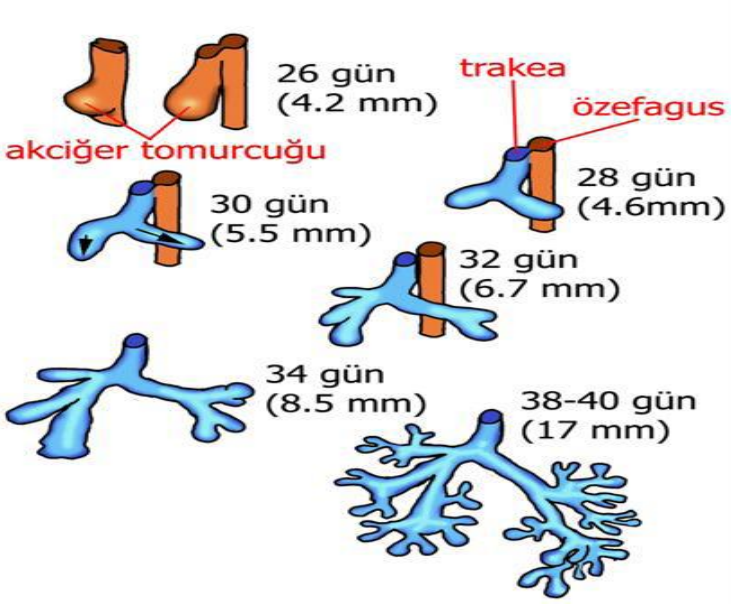
Akciğerlerin gelişimi 4 evrede incelenir:

1-Psödoglandüler evre (5.-17. haftalar arası) : Gaz alışverişi ile ilgili yapılar dışındaki tüm akciğer yapıları gelişir. Akciğerler bu evrede bir ölçüde ekzokrin salgı bezlerine benzer.

2-Kanaliküler evre (16.-25. haftalar arası) : Bronşların, terminal bronşların lümenleri büyür ve akciğer dokusu damarlı hale gelir. 24.haftaya kadar her bir terminal bronştan iki veya daha fazla respiratuar bronş türemiş olur. Kanaliküler evrenin sonuna doğru solunum mümkün hale gelir. Çünkü terminal keselerin bir kısmı oluşmuş ve akciğer dokusu iyice damarlanmıştır.

3-Terminal kese evresi (24. haftadan doğuma kadar) : Terminal keseler gelişir ve epitel çok ince bir hale gelir. Kılcal damarlar da bu gelişmekte olan alveollerin içine doğru çıkıntı yapmaya başlar. Fetusun premature doğumda dahi hava alışverişini sağlayacak kan hava bariyeri mevcuttur. 24. haftaya kadar terminal keseler gaz alışverişini gerçekleştiren endodermal orjinli yassı epitelyum hücreleri (tip 1 alveoler hücre) ile döşenmiş olur.Yassı epitelyum hücreleri arasına dağılmış epitel salgı hücreleride(tip 2 alveoler hücre) bir fosfolipid karışım olan sürfaktan salgılarlar. Sürfaktan üretimi gebeliğin son evrelerinde özellikle doğumdan önceki son iki haftada artar. Sürfaktan üretimi 20. haftada başlar.

4-Alveolar evre (geç fetal dönemden 8. yaşa kadar) : Akciğer gelişiminin son evresi olan bu periyotta, respiratuar bronşiollerin ve ilkel alveollerin sayıları artar. Karakteristik olgun alveoler yapı postnatal döneme kadar oluşmaz. Doğumda total alveol 20 milyon kadardır. Alveoller 8-10 yaşına kadar artarak erişkindeki 600-700 milyon sayısına ulaşır (9). Akciğerin gelişim evreleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Akciğerin gelişim evreleri

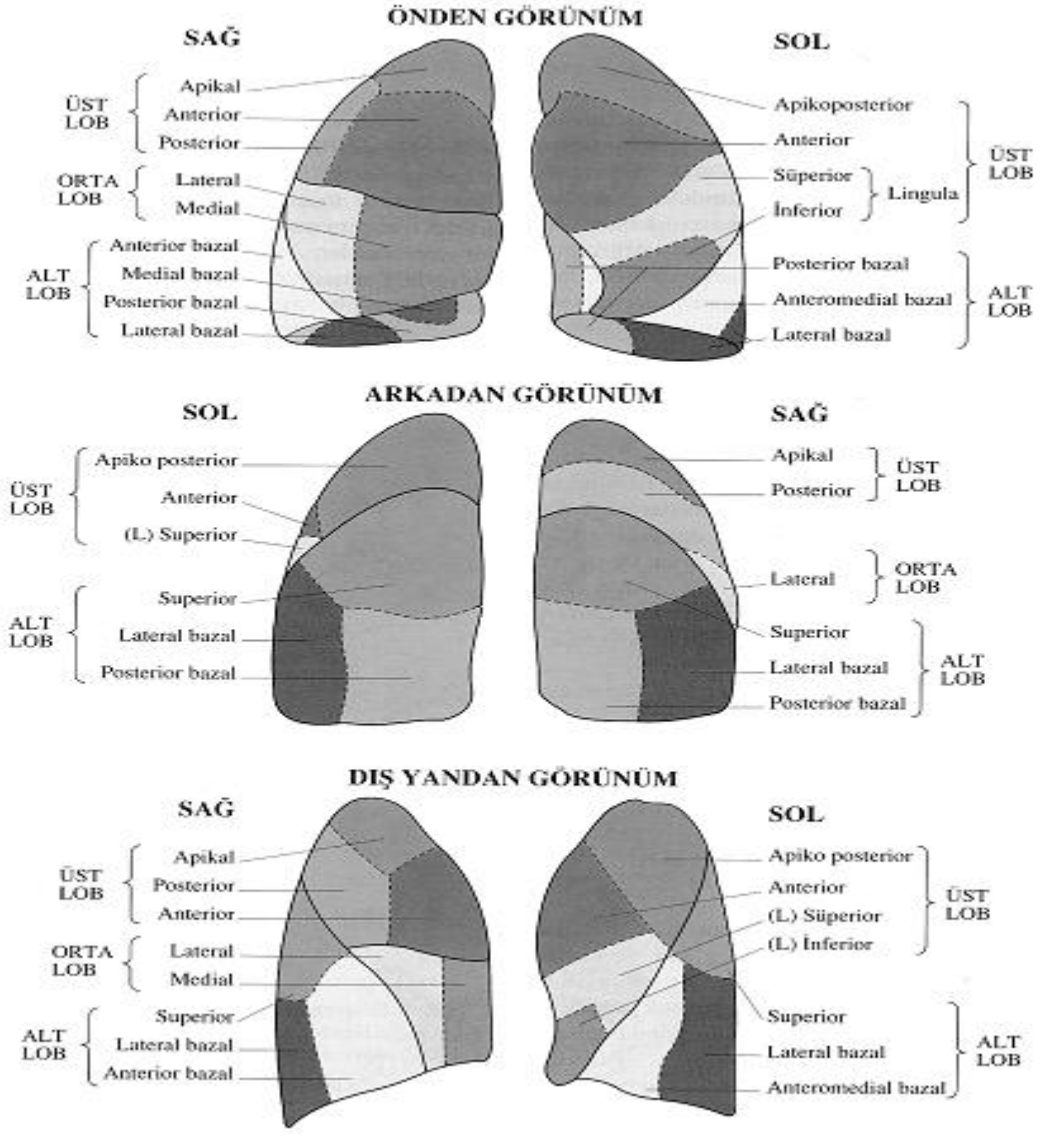
2.2. Akciğerlerin Anatomisi

Akciğerler solunum fonksiyonunun hayati organlarıdır. Kalp ve diğer mediastinal yapıların her iki yanında yerleşik konumdadırlar. Her bir akciğer, hilumda kalp ve trakea ile pulmoner ligamentlere tutunma yerleri hariç diğer kısımlarda plevral kavite içerisinde serbest olarak bulunur (13).

İki akciğer mediasten ile birbirlerinden ayrılmışlardır. İç yüzde bulunan bronş, damar ve sinirlerin girip çıktığı hiluslar dışında akciğerlerin bütün yüzleri viseral plevra ile kaplanmıştır. Sağ akciğer sola göre daha büyüktür. Akciğerlerin apeksi yuvarlak olup önde birinci kostayı 4-5 cm kadar aşar, arkada ise birinci kosta ile aynı hizadadır. Akciğerlerin tabanı diyafragma üzerinde sağda karaciğer sağ lobu, solda önde karaciğer sol lobu ve mide fundusu ile komşuluk yapar. Solda arada kalan diyafragma parçası incedir ve patolojik durumlarda mide buradan göğüs boşluğu içerisine girebilir. Ayrıca akciğerler paravertebral alanda sürrenal glandlar ve böbrekler ile yakın komşuluktadır ve bu organlarınpatolojilerinde diyafragma yükselmesi ve kostafrenik sinüslerde küntleşme görülebilir.

Sağ akciğer iki fissür ile üç loba, sol akciğer ise bir fissür ile iki loba ayrılmıştır. Sağda ve solda oblik (major) fissür arkada ikinci torakal vertebra seviyesinde başlar ve önde altıncı kostokondral eklem seviyesinde diyafragmaya ulaşır. Sağda alt ve orta lobları ayıran horizontal fissür ise arkada orta koltuk altı çizgisinden başlayıp önde dördüncü interkostal hatta göğüs duvarı ile birleşir (13,14).

Akciğerleri anatomik bakımdan segmentlerine göre ayırmak daha yararlıdır. Segment özel bronş, arter ve venleri olan bir akciğer ünitesidir. Normal segment ve lob anatomisi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Akciğerin lob ve segmentleri (L**:**Lingular segment)

2.3. Akciğer Tümörleri

2.3.1. Benign Tümörler

Bütün akciğer tümörlerinin oldukça düşük bir kısmını (%1.2-2) oluşturan benign kitleler çoğunlukla asemptomatik seyirli olup uzun yıllar değişmeden kalabilirler. Yavaş büyüyen bu tümörler genellikle insidental olarak saptanırlar. Tümörün lokalizasyonu, klinik ve radyolojik bulguları belirler.

Santralde endobronşial yerleşimli benign tümörler ise semptomatik olup öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, atelektazi ve rekürren pnömoni ataklarına sebep olurlar. Sert çekilen röntgenogramlarda bronşial hava sütununda daralma ya da dolum defekti şeklinde izlenebilirler. Atelektazi, pnömoni veya çek-valv tipi obstrüksiyona neden oldukları takdirde bunlara ait dolaylı bulgular göğüs grafilerinde saptanabilir.

Periferde lokalize parankimal kitleler ise semptom vermezler ve göğüs röntgenogramlarında pulmoner nodül şeklinde saptanabilirler. Lezyonların düzgün kenarlı olması, periyodik takip grafilerinde yavaş büyüme paternine sahip olmaları benign kitlelere ait özelliklerdir. Nodüller içerisinde farklı karakterde kalsifikasyonlar saptanabilir. Homojen, santral yerleşimli, lameller ya da patlamış mısır tarzında olanlara benign lezyonlarda rastlanırken, santral dışı yerleşimli veya çok sayıda küçük kalsifikasyonlar genellikle malign lezyonlarda saptanırlar (15,16).

BT incelemesinde tümör içerisinde yağ dansitesinde değerlerin saptanması lipom veya hamartomu düşündürür. Dinamik kontrastlı çalışmada lezyon dansitesinin 20 Hounsfield Unit'in (HU) altında olması benignite lehinedir. Ancak benignite lehine değerlendirilen bulguların varlığında bile, akciğer kanserinin yüksek mortalitesi nedeniyle, lezyonun mutlaka histopatolojik tanısının yapılması gerektiği görüşü günümüzde yaygın olarak kabul edilmektedir (15).

Hamartomlar benign akciğer tümörlerinin en sık görülen formu olup rutin otopsilerin %2 sinde saptanırlar. Erkeklerde, kadınlara oranlara 2 kat sıklıkla görülür. Tüm soliter nodüllerin yaklaşık %5-10 unu hamartomlar oluşturur (16). Kartilaj, yağ,

konnektif doku ve düz kas gibi mezenkimal dokular içeren benign karakterde tümördür. Erkeklerde daha fazla olmak üzere en sık 6. dekatta görülür. Çoğunlukla periferik bir tümör olmasına rağmen, %10 oranında endobronşiyal yerleşebilir. Periferik tipte asemptomatik olabilirken, endobronşial yerleşimde öksürük, balgam, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve tekrarlayan pnömoniler gibi obstrüksiyona bağlı semptomlar görülebilir. Radyolojik olarak; soliter, iyi sınırlı, homojen veya heterojen dansite artışı olan nodüller olarak görülürler. %4 ile %30 oranında tipik "popcorn" kalsifikasyonlar saptanır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) periferik soliter nodül içinde yağ dansitesi tespit edilmesi hamartom lehinedir (17).

Malign dönüşüm son derece nadirdir. Tanı ve tedavisi genellikle bronkoskopik yöntemle sağlanır (16).

İntrapulmoner lipomalar hemen daima endobronşial lokalizasyonda görülmekle birlikte parankimal yerleşimli lezyonlar da bildirilmiştir (16,19). Parankimal tümör soliter nodül olarak ortaya çıkabilir ve bilgisayarlı tomografi incelemesinde yağlı içeriğinden dolayı düşük atenüasyon alanı şeklinde tanımlanabilir (16).

Hamartom ve lipomalar dışında akciğerin benign karakterli diğer mezenkimal orjinli tümörleri ise leiomiyoma, fibroma ve sinir kılıfı tümörleri, granüler hücreli tümör, kemodektoma, meningotelioid nodüller, trakeobronkopatia osteokondroplastika ve benign berrak hücreli tümör şeklinde sıralanabilir (20).

Benign epitelyal orjinli tümörler ise submukozal glandlardan kaynaklanan tümörler, sklerozan pnömositoma, alveolar adenoma ve skuamöz papilloma olarak sınıflandırılırlar. Bu tümörlerden alveolar adenomalar ileri yaşta akciğer periferinde ortaya çıkan iyi sınırlı kitlelerdir. Total eksizyon sonrası genellikle nüksetmezler. Skuamöz papillomalar ise en sık larinkste ortaya çıkan ancak trakea veya büyük bronşlara ve çok nadiren de akciğerin distal segmentlerine uzanabilen tümörlerdir. Soliter veya multipl sayıda olabilen lezyonların incelemesinde human papilloma virus tip 6 ve 11 tanımlanmıştır (17,20).

2.3.2. Malign tümörler

2.3.2.1 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara kullanım alışkanlığının yaygınlaşması ile dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Tüm dünyada kanser vakalarının %12.8'inden ve kansere bağlı ölümlerin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur(21-28). Ortalama sürvi 8 aydır ve 5 yıllık sağ kalım oranı %15'tir. Irk, cinsiyet, yaş, coğrafik koşullar ve sosyoekonomik koşullar gibi faktörler görülme sıklığını etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde insidens 100000'de 71, gelişmekte olan ülkelerde 100000'de 14'tür. Avrupa Birliği ülkelerinde ise 100000'de 52.5 bulunmuştur (26). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin 1997 yılında yayınladığı raporda akciğer kanserleri tüm kanserler içinde, %17.6 oranıyla birinci sıradadır. Yine Sağlık Bakanlığı Kanser Kontrol ve Kanser İstatistiği Kurumu'nun verilerine göre, 1999 yılı akciğer kanseri insidansı 14,2/100.000'dir (erkeklerde 7,8/100.000, kadınlarda 1,2/100.000). Bu verilere göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüyken, kadınlarda 6. Sırada yer almaktadır. Ülkemize ait istatistiksel veriler çok sağlıklı olmamakla birlikte, yılda 3-4 bin arasında akciğer kanserine bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir (27).Hastaların çoğu 50-70 yaş grubundadır. Ortalama tanı yaşı 60 civarındadır. Ancak %3'ü 40 yaşın altında genç hastalardır. Türkiye'deki olguların yaş ortalaması 58.4'tür. Hastalık erkeklerde daha sık görülür (26).

2.3.2.2. Etyoloji

Akciğer kanseri için tespit edilen risk faktörlerini sigara, çevresel ve mesleki risk ile genetik faktör şeklinde sıralıyabiliriz.

Sigara, akciğer kanserinin en önemli risk faktörüdür. Sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki dünya çapındaki epidemiyolojik çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Akciğer kanserinin %80-90'ı sigara içenlerde ortaya çıkmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, hiç sigara içmemiş kişilere göre 10-65 kat fazladır. Sigarayı bırakanlarda

ise, akciğer kanseri riskinin 10-15 yılda içmeyenlerin oranına düştüğü bildirilmektedir (23,26-28).

Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Havayla taşınan küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiği olan asbest, havayoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Radyasyona maruz kalanlarda akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akciğer kanseri etyolojisinde rol oynayan diğer bir radyoaktif maddedir (23,26,27).

Her ne kadar sigara içimi, akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı ile ilişkili bulunmuş olsa da, sigara içenlerin sadece %10-15'inde kanser gelişmektedir. Buna ek olarak akciğer kanserinin %10-15'i sigara ile ilişkisiz olarak gelişmektedir. Daha önceden geçirilmiş bir akciğer kanseri, yeniden akciğer kanserine yakalanma riskini arttıracaktır. Bu bulgu, kişiler arası varyasyona bağlanabilir. Aileler üzerinde yapılan çalışmalar ve moleküler biyoloji çalışmaları sonucunda bu hastalığın bazı ailelerde toplandığı görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan akciğer kanseri konsorsiyumu genetik epidemiyolojisi araştırma sonucuna göre, 6. kromozomunda anormallik olan kişilerde, çok az sigara içseler dahi akciğer kanseri gelişme riski daha fazladır. p53 geni akciğer kanseri hastalarında %50-70 oranında defektli bulunmuştur (23,26).

Tüberküloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer infarktı, diffüz akciğer fibrozisi gibi rekürren inflamasyonlara bağlı gelişen skar dokusu zemininde adenokarsinom gelişme riski artmıştır. Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (29).

2.3.2.3. Sınıflama

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (30). Aşağıda malign epitelyal tümörlerin sınıflaması verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Malign epitelyal tümörlerin histolojik sınıflaması

Skuamöz hücreli karsinom	**Adenoskuamöz karsinom**
Papiller	**Sarkomatoid karsinom**
Berrak hücreli	Pleomorfik karsinom
Küçük hücreli	İğ hücreli karsinom
Bazaloid	Dev hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom	Karsinosarkom
Kombine küçük hücreli karsinom	Pulmoner blastom
Adenokarsinom	**Karsinoid tümör**
Adenokarsinom, mikst subtip	Tipik karsinoid
Asiner adenokarsinom	Atipik karsinoid
Papiller adenokarsinom	**Tükrük bezi tipindeki karsinom**
Bronkoalveoler karsinom	Mukoepidermoid karsinom
Müsinöz	Adenoidkistik karsinom
Nonmüsinöz	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Mikst	**Preinvaziv lezyonlar**
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Skuamöz hücreli insitu karsinom
Fetal	Atipik adenomatöz hiperplazi
Kolloid	Diffüz idiyopatik pulmoner
Müsinöz kistadenokarsinom	nöroendokrin hücre hiperplazisi
Taşlı yüzük adenokarsinom	
Berrak hücreli adenokarsinom	
Büyük hücreli (BH) karsinom	
BH Nöroendokrin karsinom	
BH Kombine nöroendokrin karsinom	
Bazaloid karsinom	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	
Berrak hücreli karsinom	
Rabdoid fenotipinde BH karsinom	

Önceki yıllarda, skuamoz hücreli kanser akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluştururken, etyolojide hafif içimli sigaraların artan rolü nedeniyle, son yıllarda adenokarsinomun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (23).

Akciğer kanserinin hücre tipi hem tedavi hem prognoz ile ilişkilidir. Klinikte akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özelliklerini dikkate alarak küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki ana gruba ayrılarak takip ve tedavisi yapılır (2).

Akciğer kanserlerinin %90-95'ini skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom oluşturur. Bunlardan skuamöz ve küçük hücreli karsinomlar daha çok akciğerin santral kesimlerinde, diğerleri ise periferinde yerleşirler (23).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur. KHDAK ile karşılaştırıldığında, KHAK genellikle daha hızlı bir iki katına çıkma zamanına, daha yüksek büyüme fraksiyonuna sahiptir ve yaygın metastazlar daha erken görülür (23). Sigara kullanımı ile arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve hiç sigara içmeyenlerde neredeyse hiç görülmez. Uygunsuz ADH salınımı, ektopik kortikotropin sekresyonu ve Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS) gibi paraneoplastik sendromlara en sık yol açan kanser türüdür (23,31).

Santral yerleşimli olanlar ana bronşlar ya da lober bronşlardaki nöroendokrin hücrelerden köken alan en malign akciğer kanseri tipidir. Tümörlerin büyük bir bölümü intrabronşiyal uzanımdan ziyade bronş duvarı dışına yayılarak, klinik belirti vermeden önce lenfatik ve vasküler invazyon yapar. Hematojen yolla tüm vücuda hızla yayılır. Başlangıçta kemoterapiye cevap veren bu tümörlerde daha sonra ilaç direnci gelişir. Hilumda veya hiluma komşu kitle şeklinde sıklıkla prezente olurlar ve mediastinal invazyon yapabilirler (32).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserleri

Adenokarsinom

Adenokarsinom genç yaş grubunun, kadınların, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerin tümör tipi olarak bilinmekte ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser tipini oluşturmaktadır. Genellikle periferik yerleşimli tek veya multipl kitleler şeklinde görülür. Birçok ülkede akciğer adenokarsinomu en sık görülen histopatolojik tiptir ve son 30 yılda insidansı artış göstermiştir. Erken evre adenokarsinomlu hastaların çoğu asemptomatik olup en sık başlangıç bulgusu, rutin bir radyolojik incelemede

saptanan periferal bir nodül şeklindedir. Daha önceleri periferik adenokarsinomlardaki santral skar dokusunun, akciğerde eskiden var olan bir lezyona ait olabileceği düşünülmekteydi. Kronik pulmoner fibrozisle sonuçlanan birçok durum sonradan kansere neden olabilmekle beraber günümüzde, çoğu skar dokusunun tümöral dokunun gelişimi sırasında gelişen desmoplastik reaksiyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (23,33).

Adenokarsinomlar tüm akciğer kanserlerinin %31'ini oluştururlar. Tipik olarak 4 cm'den küçük çapta periferik yerleşimli lezyonlardır. Sadece %4'ünde kavitasyon saptanır. Direkt grafide vakaların %51'inde hiler veya hiler-mediastinal tutulum izlenir (34). Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre adenokarsinomların BT'de iki karakteristik görünüm paterni tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi yavaş büyüyen lokalize buzlu cam opasitesi (ikiye katlanma zamanı >1yıl), diğeri ise hızlı büyüyen solid kitle (ikiye katlanma zamanı <1 yıl) şeklindedir (33).

Bronkoalveolar Karsinom

Genellikle 40-60 yaş arası ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bronkoalveolar karsinom ile sigara arasında tam ilişki saptanmamış olmasına rağmen sigara içenlerde hastalığın daha hızlı ilerlediği belirtilmiştir. Noninvaziv bir tümör olan bronkoalveolar karsinom adenokarsinomun bir alt tipidir ve tüm akciğer kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Tümör, çevre bronşiol ve alveol duvarları boyunca destrüksiyon yapmadan büyür (23,32). Radyolojik olarak bronkoalveolar karsinom görünümü çeşitlidir. Tek pulmoner nodülden pnömoniyi andıran gölge koyuluklarına kadar değişmektedir. Nodül ve kitle lezyonları %43, konsolidasyon %40, ve multinodüler lezyonlar %37 oranında izlenmiştir. Lezyonlar tek veya iki taraflı olabilirler (34).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom genellikle santral yerleşimlidir. Endobronşial gelişim lümeni tam tıkayarak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşturabilir. Perifere nadiren yerleşir. Perifere yerleşirse sıklıkla orta kısmında nekroza bağlı kavitasyon gelişir (30).

Genellikle hızlı ve lokal büyüyen, geç dönemde metastaz yapan tümörlerdir. Sigara içimi ile güçlü ilişkisi vardır. Santral yerleşimli ve rekürren laringeal sinirin tutulumuna bağlı semptomlar verir. Periferik yerleşimli olduklarında göğüs duvarı invazyonuna ve pancoast sendromuna neden olabilirler (32).

İndiferansiye Büyük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturur. Küçük hücreli dışı kanserlerden çok net ayırtedilemezler. Histolojik olarak adenokarsinomatöz veya skuamöz diferansiasyon dışlandıktan sonra tanı konulur (23,32). Oldukça hızlı gelişen tümör, büyük boyutlara ulaşır ve erken dönemde mediasten ve beyine metastaz yapar (34). Genellikle periferik yerleşimli olup %70 oranında 4 cm'den büyük boyuttadırlar. Sigara ile yakından ilişkilidir (32).

2.3.2.4. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası semptomatiktir. Semptomatik hastaların da %27'sinde primer tümörle ilişkili semptomlar görülür. Anoreksiya, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar hastaların %34'ünde mevcuttur. Semptomatik hastaların %32'si de metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeni ile başvurur. Erken dönemde semptomların özgün olmaması, sağlam kişilerde dahi görülebilen belirtiler ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle akciğer kanseri ilk planda akla gelmeyebilir (23,35).

Tablo 2. Akciğer kanserinde başvuru semptomları.

Semptomlar	**Hasta yüzdesi**
Öksürük	%45-75
Kilo kaybı	%8-68
Dispne	%37-58
Hemoptizi	%27-57
Göğüs ağrısı	%27-49
Ses kısıklığı	%2-18

Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulgular 4 grupta toplanabilir (23,36).

1. Primer lezyona bağlı,
2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir (36). Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir (23,36,37).

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Vena kava superior sendromu, küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülür. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstruksiyona neden olur. Bunun sonucunda hastalarda nefes darlığı, baş ve boyunda ağrı ve şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, göğüste ağrı, öksürük ve yutma güçlüğü şikayetleri gelişebilir. Fizik muayenede baş ve boyunda şişlik, siyanoz, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler, pletorik görünüm saptanır. Süperior sulkus tümörü (Pancoast tümörü), primer akciğer kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Apeksten orjinini alan, 8.servikal ile 1. ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna Pancoast sendromu, bu tümörlere de pancoast tümörü yada süperior sulkus tümörü denir (36,37).

Paraneoplastik sendromlar, çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz ADH salınımı, Cushing Sendromu vb.), nörolojik (Lambert-Eaton Sendromu, ensefalomyelit, nöropati vb.), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi vb.), renal (glomerülonefrit, nefrotik sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili vb.), iskelet (hipertrofik osteoartropati, çomak parmak),kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, SLE, polimiyozit), cilt (Sweet Sendromu, Bazex Sendromu, hipertrikoz, eritrodermi vb.), koagülopati (DIC,tromboflebit vb.), diğer (ateş, kaşeksi vb.) olarak gruplandırılabilir (35,37).

2.3.2.5. Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde tanı ve evreleme amacıyla kullanılan birçok invaziv veya noninvaziv tanı yöntemi mevcuttur. Tanı için kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir**.**

1. Anamnez
2. Fizik Muayene
3. Biyokimyasal Tetkikler
4. Radyolojik İncelemeler

a. Postero-anterior (PA) ve lateral akciğer grafileri
b. Floroskopi
c. Ultrasonografi
d. Bilgisayarlı tomografi: spiral, konvansiyonel, yüksek rezolüsyonlu
e. Manyetik rezonans görüntüleme
f. Nükleer tıp yöntemleri: Talyum 201, Galyum 67, Teknesyum 99 sintigrafileri, pozitron emisyon tomografisi (PET)

5. Histopatolojik İncelemeler

a. Bronkoskopi: bronş biopsisi, endobronşial iğne aspirasyonu, transbronşial iğne aspirasyonu, bronş lavajı, fırçalama, transbronşial biopsi
b. Transtorasik ince iğne aspirasyonu ve biopsisi
c. Plevral sıvı aspirasyonu ve plevra biopsisi
d. Mediastinoskopi, mediastinotomi
e. Torakoskopi, torakotomi
f. Lenf nodu biopsisi
g. Balgam sitolojisi

Biyokimyasal Tetkikler

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirübin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır (23,38). Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur. Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit, β-HCG, nöron spesifik enolaz gibi), akciger kanserinin varlığı, evrelemesi yada progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek yada hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (38,39).

Radyolojik İncelemeler

Akciğer ve plevra malignitelerinin tanı, evreleme ve izleminde radyolojik inceleme yöntemleri ilk sırada öneme sahiptir. Görüntülemenin 2 ana amacı vardır:

1- Klinik tanının doğrulanması
2- En uygun tedavinin planlanması için hastalığın yayılımının değerlendirilmesi (40).

a-Direkt Grafi:

Akciğer kanseri tanısında, tarama ve evreleme amacıyla başvurulan ilk radyolojik inceleme yöntemidir. Primer lezyonun boyutu, lokalizasyonu, eşlik eden lober veya segmental atelektazi, plevral efüzyon, hilus veya mediastende lenf nodu tutulumuna ait bulgular saptanabilir (41).

Akciğer grafileri içinde en sık PA grafi kullanılmaktadır. Lateral grafilere, PA grafide gözlenen bir lezyonun anatomik yerleşimini saptamak amacıyla başvurulur. Sadece PA akciğer grafisi ile değerlendirildiğinde, 1 cm'den küçük lezyonlar saptanamadığı için, akciğer kanseri tanısında 1 yıldan fazla gecikmeye neden olabilmektedir (23,42).

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkoalveolar karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır (34,42).

Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval sekildeki dansitelere nodül, 3 cm den büyük olanlara ise kitle adı verilir. Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm den büyük nodüllerin çoğu malign karekterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır (42).

b-Ultrasonografi:

Plevra ve subplevral alanların incelenmesinde kullanılır. Özellikle plevral sıvı miktar ve lokalizasyonunu belirlemek, plevra kalınlaşmasını minimal plevral sıvıdan ayırmak, toraks duvarına 2 cm'den yakın pulmoner parankimal kitlenin lokalizasyonu ve perkütan iğne biyopsileri alınmasında yararlanılır (22,34).

c- Bilgisayarlı Tomografi:

Cormak tarafından 1963 yılında teorize edilen ve Hounsfield tarafından 1972 yılında tanı alanına sokulan bilgisayarlı tomografi, X ışınının keşfinden bu yana, radyolojideki en büyük ilerleme olarak kabul edilmektedir (43). Temeli röntgen cihazına dayanmakla birlikte, röntgenden farklı olarak X ışını demetinin inceltilerek, vücuda çizgisel şekilde düşürülmesiyle, iki boyutlu kesitsel görüntüleme sağlayan bir yöntemdir. BT'de kesit görüntünün alınabilmesi, röntgen tüpü ve görüntü alıcıların (dedektör) hastanın etrafında döndürülmesi ile sağlanmaktadır. Hastanın etrafında tüp ve dedektörlerin birbirine bağlı olarak yaptıkları dönme hareketi sırasında, dedektörlerde toplanan ve aslında üç boyutlu bilgi taşıyan verilerin, dönme hareketinin tüm aşamaları göz önünde bulundurularak yüksek matematiksel çözünümü ile iki boyutlu kesitsel veriler elde edilebilmektedir (5,43).

Bilgisayarlı Tomografi cihazında 3 temel parça bulunur;

a) Tarama bölümü: Bu bölüm gantri ve hasta masasından oluşur. Gantri, içerisinde X-ışını tüpü ve dedektörlerin bulunduğu, eni dar, kare şeklinde büyük bir kutudur. Ortasında gantri açıklığı denilen, hastanın girdiği yuvarlak bir açıklık vardır. Dedektör zinciri bu açıklığı çepeçevre sarar. Kesit alma sırasında X-ışını tüpü, dedektör zinciri içerisinde X-ışını çıkararak devamlı dönüş yapar. Hasta masası hareketlidir ve gantri açıklığından geçiş hızı ayarlanabilir.

b) Bilgisayar sistemi: Hastayı geçerek dedektörler üzerine düşen X-ışınlarının ölçülerek gönderildiği çok gelişmiş bir bilgisayar sistemidir. Bilgisayar sistemi, incelenen kesitin görüntüsüne dönüşecek sayısal değerleri hesaplar.

c) Görüntüleme bölümü: Sayısal değerlerden oluşan görüntünün ortaya çıktığı ve işlendiği bölümdür. Çözünürlüğü yüksek bir monitör ve kayıt sistemi bulunur. Görüntüler burada işlenir ve içlerinden seçilenler, film üzerine geçirilir. Bu bölüm, aynı zamanda sistemin komuta ünitesidir (44).

İlk BT cihazlarında, tek bir kesit oluşturabilmesi için gerekli verilerin toplanması, 5 dakika gibi uzun bir süre gerektirdiğinden, solunum, barsak hareketlerine bağlı artefaktlar gibi sınırlamalar, BT'nin toraks, batın gibi uygulama alanlarında kullanılmasını engellemiş ve geciktirmiştir. BT cihazlarında, ilk üretildiğinden günümüze kadar geçen sürede, geliştirilme ve rutinde kullanılma aşamalarında çok büyük değişiklikler yapılmıştır. İlk tarayıcılar, tek dedektörlü ya da az sayıda dedektörden ibaret iken, yeni geliştirilen tarayıcılarda çok sayıda ve hatta tek sıra olmayan dedektör dizinleri kullanılmaktadır.

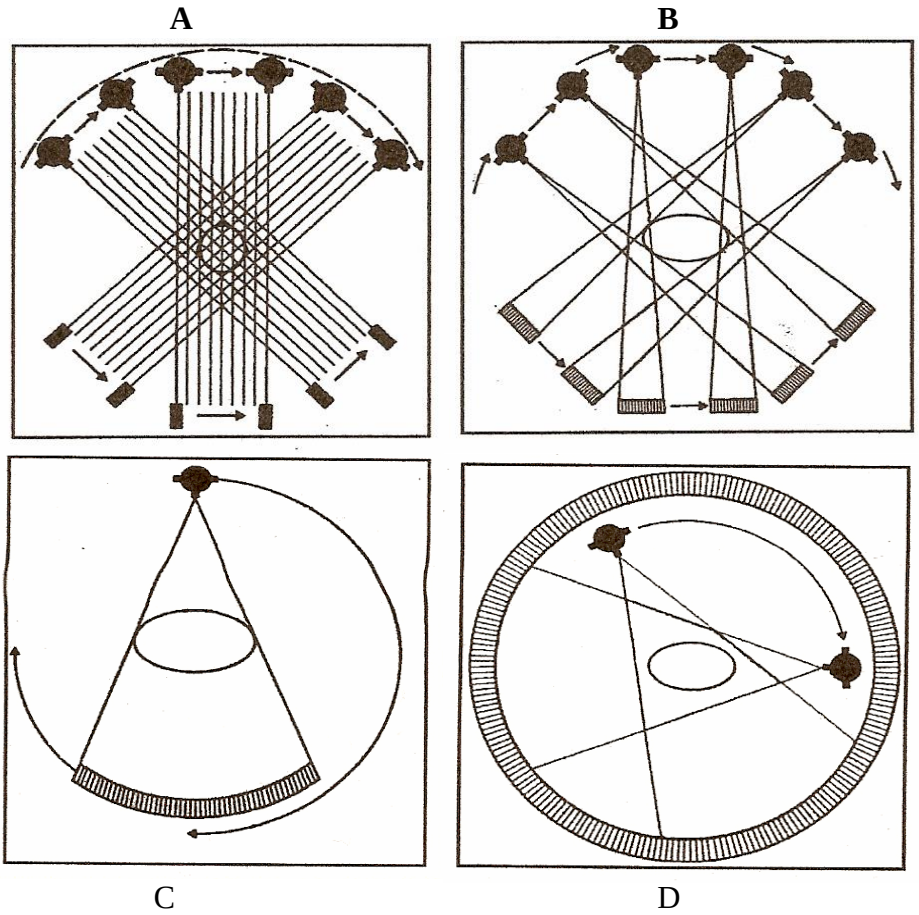
Birinci nesil BT cihazlarında, pencil-beam X-ışını karşısında tek detektör bulunmaktadır. Tüp ve detektör lineer olarak hareket ederek 1°'lik açılar ile dönüş yapmaktadır (Şekil 3A). İkinci nesil BT cihazlarında, yelpaze (fan-beam) biçiminde X-ışını ve karşısında birden çok detektör bulunmaktadır. Tüp ve detektörler lineer olarak 10°'lik açılarla dönüş yapmaktadır (Şekil 3B). Az sayıda dedektörle tarama yapan birinci ve ikinci nesil BT cihazları günümüzde artık kullanılmamaktadır.

Üçüncü nesil BT cihazlarında, yelpaze biçimindeki X-ışın kaynağı ve karşısında konveks şekilde dizilim gösteren dedektörler, objenin etrafında 360° rotasyon hareketi yapmaktadır (Şekil 3C). Dördüncü nesil sistemlerinde, gantri açıklığı boyunca dizilmiş detektörler bulunmakta ve sadece tüp, obje etrafında tam bir tur dönmektedir (Şekil 3D).

Sabit bir kaynaktan çıkan elektron demetinin sistem içerisinde hızlandırılıp ve koiller yardımıyla saptırılarak, hasta etrafında dönen tungsten anod üzerine düşürülmesiyle görüntü oluşturan beşinci nesil cihazlarda (elektron beam tomografi), spesifik olarak kalp görüntülenmesi hedeflenmiştir ve işlemin elektronik olarak gerçekleşmesi nedeniyle kesit alım süresi saniyenin 1/30 una kadar indirilebilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi aygıtlarında bir üst teknoloji olan spiral BT'de (altıncı nesil), tüp ve dedektör düzeneğinin devamlı aynı yönde dönmesini sağlayan slip ring teknolojisi sayesinde hasta masası kaydırılırken, kesitler oldukça yüksek bir süratle, kesitler arasında bekleme süresi olmaksızın alınabilmektedir ve bir rotasyon süresinde kesit alma işlemi 0,5 ile 1 saniye arasında olabilmektedir.

Mekanik taramalı BT cihazları içinde, günümüzdeki son teknoloji ürünlerinden olan multidedektörlü bilgisayarlı tomografi cihazlarında (MDBT, yedinci nesil) uygulanan çekim prensipleri, spiral BT'den farklı değildir ancak birden fazla sayıda bulunan sıralı dedektörler bir tarama sırasında birden fazla kesitin elde edilmesini olanaklı kılmaktadır. MDBT'lerde gantri rotasyon süresi 0,5 sn düzeyindedir. MDBT cihazları ile inceleme süresi, kesit kalınlığında azalma ve incelenebilecek alan uzunluğunun artması, sistem performansını muazzam biçimde arttırmıştır. 1990'lı yılların başında 2 detektörlü, 2000'li yıllarda 8, 12, 16, 24, 32, 64, 128, 256 detektör dizili cihazlar üretilmiştir (43).



Şekil 3. Bilgisayarlı tomografide tüp ve dedektörlerin dizilimi.
A-Birinci nesil, B-İkinci nesil, C-Üçüncü nesil,
D-Dördüncü nesil bilgisayarlı tomografi (43).

Bilgisayarlı tomografi, günümüzde toraks patolojilerinin tanısında yaygın olarak kullanılmakta ve konvansiyonel radyografiler ile ortaya çıkarılamayan lezyonlar

saptanabilmektedir. Akciğer kanserinde tanı, evreleme, uygun tedavi şemasının seçimi ve takibinde BT önemli bir yer tutmaktadır. Prognoz ve uygun tedavi kombinasyonunun seçimi, primer tümör ve metastazlarının ayrıntılı biçimde ortaya konmasına bağlıdır (44).

Akciğer kanseri BT kesitlerinde genellikle belirsiz kenarlı, spiküle kontürlü, heterojen iç yapıda ve yumuşak doku yoğunluğunda lezyonlar olarak gözlenir. BT ile lezyonun boyutları, kenar özellikleri, yoğunluğu ve kalsifikasyon olup olmadığı saptanarak benign/malign ayırımı yüksek doğrulukta yapılabilir. BT ile direkt grafilerde görülemeyen multipl pulmoner nodüller, %50-75 sensitiviteyle saptanabilir (21,22,44).

Toraks BT tetkikinde, akciğer parankiminde hava varlığı nedeniyle parankimal detayın değerlendirilebilmesi için parankim penceresi kullanılır. Pencereleme için ayrı kesitler alınması gerekmez. Pencereleme ayarları mevcut kesit üzerinde gerçekleştirilir. Hastanın aldığı doz MDBT'de, konvansiyonel BT ve spiral BT'de olduğu gibi kilovoltaj (kV), miliamper (mA) değerleri ve ekspojur süresine (x-ışını üretilen süre) (sn) bağlıdır (45).

Akciğer kanseri, radyolojik olarak santral ve periferik yerleşimli tümörler olmak üzere iki grupta incelenir. Periferik tip kanserler yuvarlak dansiteler şeklinde, santral tipte olanlar ise hiler kitle şeklinde izlenirler. Santralde kitle kenarından akciğer dokusuna doğru ışınsal tarzda uzantılar görülebilir. Asimetrik hiler genişleme ve hiluslar arasında dansite farklılığı bronş karsinomu açısından anlamlı bulgulardır. Periferik akciğer kanserlerinde, santral olanlara göre heterojen atenüasyon paterni daha sık görülen bir bulgudur. Bunun tersine, santral tümörlerde, periferik olanlara göre homojen atenüasyon paterni daha sık izlenir (46).

Tümörlerde kaviteleşme daha sık olarak büyük kitlelerde görülen bir özelliktir. Tümör kavitasyonu eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı genel olarak malign olarak kabul edilmektedir (47).

Akciğer tümörlerinin, komşu akciğer alanlarında neden olduğu değişiklikler santral tümörlerde daha belirgindir. Santral tümörlerde kitle, kaynaklandığı bronş veya komşuluğundaki bronş içerisine doğru büyüyerek lümende kısmi veya tam obstrüksiyona neden olabilir. Bu kitlelerin çoğu skuamöz ya da küçük hücreli karsinomlardır. Tümörün oluşturduğu obstrüksiyonun distalinde atelektazi gelişir. Bu durumlarda kontrastlı spiral BT önerilir. Atelektazide homojen ve sınırlı yoğunluk artışı ile birlikte, bazen hava bronkogramı, kollabe olan hacime bağlı olarak diyafragma ve fissürlerde ya da mediastende çekilme, kosta aralıklarında daralma görülür. Sekonder pnömonide genellikle yamalı tarzda infiltrasyonlar ve hava bronkogramı izlenir. Sıklıkla atelektazi ve pnömoni birlikte olabilir. Bu durumda radyolojik tablonun karışacağı, pnömoniye bağlı inflamatuar hücre ve eksüdasyon nedeniyle hacim kaybı bulgularının görülemeyebileceği akılda tutulmalıdır. Konvansiyonel BT özellikle ana bronşlar ve karina lokalizasyonlarındaki tümörleri ve bunların neden olduğu intralüminal nodüler protrüzyon, duvar düzensizliği ve lümen daralmasını göstermede faydalıdır. Kitlenin çevre dokularla ilişkisi, lenfadenomegaliyi, bronkojenik, lenfanjitik ve hematolojik yayılım ile plevral mayi varlığı da BT ile gösterilebilen durumlardır. Akciğer kanserlerinin sürrenal beze sık metastaz yapması nedeniyle toraks BT seansında üst abdomene yönelik tomografik incelemenin de tetkike eklenmesi uygundur. Yüksek rezolüsyonlu BT'nin (YRBT) tanıya özel bir katkısı bulunmamaktadır (5,42,47-53).

d-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Radyolojik görüntülemede, kranial, boyun, batın ve kas-iskelet sisteminde birçok yönteme göre üstünlüğü ispatlanmış olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akciğer parankimi için iyi bir görüntüleme yöntemi değildir. Bunun başlıca iki sebebi vardır;

1- MRG'nin çalışma prensibi, sabit manyetik alan içinde dokuya gönderilen radio dalgalarının dokudaki hidrojen atomlarını saptırması ve bu sapmanın her doku için farklılık taşımasına bağlı değişik sinyallerin görüntü haline getirilmesine dayanmaktadır. Hidrojen atomu su içeren dokularda fazladır, ancak akciğer dokusu su

açısından çok fakirdir ve görüntü sinyali oluşturabilecek yeterli hidrojen atomuna sahip değildir.

2- MRG tetkikinde, her birinin çekimi yaklaşık 2-4 dakika süren, değişik sekanslar kullanılmaktadır ve çekim boyunca hastanın hareketsiz kalması gerekmektedir. Ancak solunum ve kardiyovasküler sistem için bu olanaksızdır (54,55).

Evreleme aşamasında göğüs tomografisi tümörün mediastinal yağ dokusu ve vasküler yapılara invazyonunu göstermede ya da hiler vasküler yapılar ile lenfadenomegali ayırımı yapmada yetersiz kalıyorsa sonraki etap MRG'dir.

Manyetik rezonans görüntüleme ile kas ve yağ dokusu ile tümör dokusu arasındaki kontrast farkı daha iyi belirlenebildiği için, özellikle pancoast tümörleri, göğüs duvar invazyonu varlığı, subklavian arter veya brakial pleksus tutulumunun değerlendirilmesinde yararlanılabilir. Bazen radyoterapi öncesi BT ile ayrılmayan tümör + atelektazi ve/veya pnömoni durumunda MRG faydalı olabilir. Konvansiyonel BT ve MRG ile bu ayırımın yapılamadığı durumlarda difüzyon ağırlıklı MRG (DAG) ve ADC (Apparent diffusion coefficient) değerlerinden faydalanılabilir (5,20,34,55,56).

e-Pozitron Emisyon Tomografi (PET):

PET görüntüleme yöntemi, bir glukoz analoğu olan 18F-2-florodeoksiglukoz enjeksiyonu sonrası nodüllerin yüksek metabolik aktivitelerine göre tanımlanmaları esasına dayanır. Nodülün kontrastlanması daha çok malign karakterde olabileceğini akla getirir. PET'de kontrastlanmayan ancak büyüyen bir nodül yine de malignite açısından şüpheli kabul edilmeli ve iğne biyopsisi ya da rezeksiyona başvurulmalıdır (57). PET'nin benign nodülleri göstermede özgüllük ve duyarlılığı %90'ların üzerinde bildirilmiştir (58). Yaklaşık 40 çalışmanın meta-analizinde, malign nodüllerin saptanmasında genel duyarlılık %96,8, özgüllük %77,8 bulunmuştur (59).

Yüksek florodeoksiglukoz (FDG) uptake gösteren, 3 cm'in üzerindeki tümörlerin prognozu çok kötüdür. Bu olgularda yaşam süresi 6 ayın altındadır. Bununla birlikte FDG PET tutulum oranı ile hücre diferansiyasyonu, dolayısı ile prognoz

arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Granülomatöz hastalıklar, enflamatuar patolojiler ve romatoid nodüller FDG ile yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümör gibi düşük metabolik aktiviteli veya malign hücre oranı düşük olan tümörlerde, 1-1.5 cm'nin altındaki lezyonlarda veya hiperglisemi durumlarında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak şu andaki bilgilere göre yüksek düzeyde FDG tutulumu gösteren bir lezyon aksi ispat edilene kadar malign kabul edilmelidir. FDG PET negatif bir tümörde malignite olasılığı düşük olup (%5'in altında) takip edilmeleri yeterlidir. Takiplerinde malignite saptanmasına rağmen PET negatif olguların sağ kalım süreleri, PET pozitif olanlara göre daha uzun bulunmuştur. Yeni tanı konulmuş olan akciğer kanserli olguların %26'sında mediastinal lenf nodu tutulumu, %49'unda ise toraks dışı metastaz saptanmaktadır. PET'in mediastenin değerlendirilmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup sırasıyla %88 ve %92 olarak hesaplanmıştır. BT ile birlikte yapıldığında PET'in doğruluk oranının belirgin yükseldiği ve doğru bir evreleme ile önemli bir maliyet tasarrufunun sağlandığı belirlenmiştir (58,60,61).

FDG PET ile toraks dışı metastazları saptamak da mümkündür. PET'in uzak metastazları tespit etmedeki duyarlılığı %94, özgüllüğü %97 olarak bildirilmektedir (45). Bu şekilde uzak metastaz saptanan olguların yaklaşık %40'ında upstage yapılarak tedavi protokolü değiştirilmiştir (62).

FDG PET'in adrenal gland metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %100'lere ulaşmaktadır. Öte yandan kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinden üstün olduğuna inanılmaktadır. Artmış plevral FDG tutulumu, malign plevral efüzyonun göstergesidir. Uzak metastazların saptanmasında diğer klasik yöntemlere üstün olmasına karşın beyin metastazların saptanmasında, normal beyin dokusundaki yüksek FDG tutulumu nedeniyle, duyarlılığı düşüktür. Akciğer kanseri nedeniyle tedavi gören olguların takiplerindeki temel problem, tedavi sonrası değişiklikler ile nüksün ayırıcı tanısıdır. FDG PET, nüks ile skar/fibrozis ayırıcı tanısında oldukça duyarlı ve doğruluğu yüksek bir tanı yöntemidir (63,64).

Histopatolojik İncelemeler

Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşiyal stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır (65). İleri evre akciğer kanserli hastaların %50'den fazlasında endobronşiyal hastalık, hava yollarına yayılım veya tümör ya da lenfadenopatinin hava yollarına ekstrensek basısı şeklinde santral hava yollarının tutulumu mevcuttur. Bilinen veya şüpheli akciğer kanseri durumlarında hastalarda, endobronşiyal tutuluma bağlı solunum kısalığı, tek taraflı wheezing, hemoptizi ve öksürük görülebilir. Endobronşiyal lezyonlar, fleksibl bronkoskop ile kolayca görülür ve bunlardan biyopsi yapılabilir (31). Periferik yerleşimli tümörlerde bronkoskopi tanısal fayda sağlamayabilir. Santral yerleşimli tümörlerde; forseps biyopsisi, bronşiyal yıkama ve örnekleme birlikte yapıldığında tanı oranı %87'lere ulaşır. Yoğun vasküler tümörlerde ise kanama riskinden dolayı endobronşiyal iğne aspirasyonu yapılır. Tümörün submukozal yayılımı ve dıştan basısı mevcut ise transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılır (23,65).

Transtorasik İğne Aspirasyonu

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ile %95'dir (38). Tanı değerini etkiliyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, patoloji uzmanının operasyon odasında olup olmaması ve iğnenin çapıdır.

Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:

- Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı,
- Plevral lezyonlar,
- Mediastinal kitlelerin tanısı,

• Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi

Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (%25-67) olup %5-12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparankimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur (65,66).

Plevral Sıvı İncelemesi ve Plevra Biyopsisi

Akciğer malignitelerinin %50'sinde plevral sıvı mevcuttur. Sıvının sitolojik incelemesinin tanısal değerinin %50-60 olduğu kabul edilmektedir. Sitolojik tanı araştırılan tümörün hücre tipine de bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomda elde edilirken, küçük hücreli kanser, malign lenfoma ve mezotelyomada yöntemin duyarlılığı azalmaktadır. Plevra sıvılarının bir bölümü paramalign nedenlerden (postobstrüktif atelektazi, pnömoni ve mediastinal lenfatik obstrüksiyon) de kaynaklanabilir (37,38,67,68). Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarında materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir. Tanı değeri %50-60 kabul edilmektedir (38,68).

"Abrams veya Cope" biyopsi iğneleri ile yapılan kapalı plevra biyopsisinin malignite tanısında %40-70 oranında tanı değerinin olduğu bildirilmektedir. Biyopsi ile birlikte plevral sıvının sitolojik incelemesi tanı değerini artırmaktadır, bu nedenle iki işlem genellikle birarada yapılmaktadır (67).

Mediastinoskopi

Bilinen veya şüpheli akciğer kanseri varlığında mediastenin invaziv olarak evrelenmesinde mediastinoskopi altın standart olarak yerini korumaktadır. En sık endikasyonu akciğer kanserinin teşhisi ve başlangıç evrelemesidir (31,69). BT incelemesinde adenopati izlenmesi durumunda torakotomiden önce sıklıkla cerrahi mediastinal inceleme yapılır. İşlem, daha çok paratrakeal ve anterior subkarinal bölgelerdeki lenfatik örnekleme amaçlı yapılır. Subkarinal bölgede yapılması daha

zordur ve bu lokalizasyonda tanı değeri daha düşüktür. Aortopulmoner ve paraaortik lenf nodlarına yönelik genişletilmiş servikal mediastinoskopi yapılabilir (31).

Balgam Sitolojisi

Akciğer kanseri teşhisinde balgam sitolojisi en az invaziv metoddur. Santral lezyonların periferal lezyonlara göre doğru sitolojik sonuç verme olasılığı daha fazladır. Bu nedenle invaziv biyopsi açısından risk taşıyan santral lezyonlu hastaları tümünde balgam sitolojik incelemesi yapılmalıdır (31).

2.3.2.6. Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi (2009) (70)

T: Primer Tümör:

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

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

Tis: Karsinoma insitu

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

T1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük

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

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

- Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş.
- Visseral plevra invazyonu var.
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.

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

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

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

 Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikard invazyonu.

 Tümör ana bronşa karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede.

 Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

 Tümörle aynı lobda satellit nodül

T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

 Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina.

 Primer tümörle aynı akciğerde ancak ayrı lobda 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: Kontrlateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrlateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarında metastaz.

M: Uzak metastaz:

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

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

M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 3.TNM'ye göre evreleme (2009) (70).

Gizli karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a,b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b T1a,b/ T2a	N0 N1	M0 M0
Evre IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Evre IIIA	T1a,b/ T2a,b T3 T4	N2 N1,N2 N0,N1	M0 M0 M0
Evre IIIB	T4 Herhangi bir T	N2 N3	M0 M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.Perfüzyon BT

Günümüzde akciğer kanserinin tespiti, evrelemesi ve takiplerinde invaziv olmayan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri gittikçe artan bir şekilde klinik rutin uygulamalarda yerini almıştır (4). Single photon emisyon tomografi (SPECT) ve PET gibi yöntemler de akciğer kanseri ve lenf nodu metastazlarının tanısında, dokuya özel metabolizma ve mikrosirkülasyon parametrelerinin değerlendirilmesinde değerli tekniklerdir (71,72). Ancak düşük uzaysal rezolüsyona sahip olduklarından çoğunlukla tamamlayıcı yöntemler olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca fonksiyonel MRG teknikleri ile de dinamik T1A sekanslar kullanılarak tümör metabolizması ve mikrosirkülasyonuna yönelik vasküler fizyolojiyi yansıtan değerlendirmeler yapılabilmektedir. Bununla birlikte, MRG'nin akciğer incelemelerinde kullanımı, düşük proton dansitesi ve düşük uzaysal rezolüsyon nedeniyle sınırlıdır (4).

BT, akciğerlerin incelenmesinde altın standart olarak yerini korumaktadır. Günümüzde, MDBT'nin kullanıma girmesi ile belirgin olarak daha kısa sürede görüntü elde edilerek ince kesit toraks incelemeleri yapılabilmektedir (5,73,74).

BT teknolojisindeki son ilerlemelerden biri, dansite-zaman eğrileri kullanılarak vasküler parametrelerin hesaplanmasına olanak tanıyan dinamik BT protokollerinin geliştirilmesi üzerine olmuştur (75,76). Perfüzyon BT, doku vasküleritesinin fonksiyonel olarak değerlendirildiği oldukça popüler bir BT teknolojisidir (6,77). İntravenöz kontrast madde (KM) enjeksiyonu ile dinamik olarak elde olunan BT görüntüleme ile doku dansitesindeki kalıcı olmayan değişiklikler bu teknikle değerlendirilir. Yöntem, hızlı görüntüleme özelliği ve görüntü işleme sürecinin daha kısa olması nedeniyle özellikle akut serebral inme gibi akut durumlarda, serebral vasküleritenin değerlendirilmesinde ön sıralarda tercih edilen modalitelerden biri konumuna gelmiştir (6,78). Onkoloji alanında kanserin tanısı, evrelemesi, prognostik değerlendirmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi perfüzyon BT'nin uygulamaları arasındadır (3,79). Halen araştırma konusu olmakla birlikte, perfüzyon BT'nin gelecekte, antianjiyogenik ilaçların etkinliklerini değerlendirmede temel yöntem olma potansiyeli bulunmaktadır (80,81). Perfüzyon BT'nin bir diğer avantajı, iyot konsantrasyonu ile doku dansite değişiklikleri arasında lineer bir ilişki olması ve bunun da, matematiksel modelini daha anlaşılır ve basit hale getirmesidir. Oysa MRG'de kontrast-sinyal ilişkisi ve kuantifikasyonu son derece karmaşıktır (3).

Perfüzyon BT Teknik ve Temel Prensipleri

Perfüzyon BT'nin temel prensibi, intravenöz iyotlu kontrast madde enjeksiyonu sonrası doku atenüasyonundaki geçici değişikliklerin ölçümüne dayanır. Dokulardaki bu kontrastlanma, doku iyot konsantrasyonu ile ilişkili olup doku vaskülaritesinin ve fizyolojisinin indirekt göstergesidir (82,83). İntravenöz KM verildikten sonra doku kontrastlanması, KM'nin intravasküler veya ekstravasküler kompartmandaki dağılımına dayanarak 2 fazda incelenebilir: Başlangıç fazı temel olarak, KM'nin intravasküler kompartmandaki dağılımını içerir ve genellikle KM'nin verilmesinden sonraki ilk 40-60 saniyelik süreyi kapsar (first-pass). İkinci fazda ise KM'nin kapiller bazal membranlardan geçerek ekstravasküler alana yayılımı (doku kontrastlanması)

gerçekleşir. İlk fazda doku kan akımı (BF) ve kan hacmi (BV) sayesinde kontrastlanma geniş bir alana yayılır. İkinci faz ise KM'ye karşı vasküler geçirgenlikle ilişkilidir. Her iki faz boyunca alınan hızlı BT görüntüleri ile KM sonrası doku atenüasyon değişiklikleri kaydedilir ve uygun matematiksel model kullanılarak doku perfüzyonu kuantifiye edilir (75,77,82-84). Dinamik BT verilerinden doku perfüzyonunun tahmininde en sık kullanılan analitik metodlar kompartmantal analiz ve dekonvolüsyon analizidir (75,84).

Kompartman Analizi

Bu kinetik modelleme tekniğinde analiz, tek veya çift kompartman yöntemine göre yapılır (7,75,84). Tek kompartman metoduna göre, damar içi ve damar dışı boşluklar tek bir alan olarak düşünülür ve "kitlenin korunması" prensibinden yola çıkılarak doku perfüzyonu hesaplanır (7,84). Normal arteryel input fonksiyonuna göre düzeltilmiş doku konsantrasyon eğrisinin maksimum pik yüksekliği kullanılarak perfüzyon tahmini yapılır (7,83,84). Çift kompartman analizinde ise damar içi ve dışı boşluklar iki ayrı alan gibi düşünülerek kontrast maddenin intravasküler boşluktan ekstravasküler boşluğa geçişini sayısallaştıran Patlak analiz olarak adlandırılan bir teknik vasıtasıyla kapiller permeabilite ve kan hacmi (BV) hesaplanır (7,82-84). Kompartman analizi, hasta hareketine daha az duyarlı olmakla birlikte görüntü gürültüsü varlığı, perfüzyon değerlerinin yanlış hesaplanmasına neden olabilir (84). Kompleks dolaşım yolaklarına sahip organlarda kullanımı tercih edilir (3).

Dekonvolüsyon analizi

Temeli, arteryel ve doku zaman-konsantrasyon eğrileri kullanılarak dokunun impulse rezidü fonksiyonunun (IRF) hesaplanmasına dayanan bir kinetik modellemedir. IRF, direkt arteryel inputtan elde edilen teorik bir doku eğrisidir. Kan akımı (BF) sabit olduğunda, dokudaki kontrast madde konsantrasyonunun input arteryel konsantrasyonla doğrudan ilişkili olduğu varsayılır (7,75). Akım için düzeltme yapıldığında bu eğrinin yüksekliği doku perfüzyonunu, eğri altında kalan alan ise rölatif BV tahminini yansıtmaktadır. Dekonvolüsyon metodu 20 mL/dk/100 mL'nin altında düşük perfüzyon seviyelerinin ölçümünde kullanılır. Gürültüye daha az duyarlı olduğundan düşük tüp

akımı kullanılmasına ve yüksek temporal rezolüsyonla dinamik sine görüntü elde edilmesine olanak tanır. Dalak ve böbrek gibi karmaşık mikrosirkülasyona sahip organlarda kullanımı uygun değildir (84).

Perfüzyon BT Protokolleri

Tanımlanan çeşitli perfüzyon BT protokolleri mevcuttur. Bunlar temel olarak hedef organa, matematiksel modelleme tekniğine, BT görüntü konfigürasyonuna ve klinik amaca bağlıdır. Tipik bir perfüzyon protokolü, ilk adımda kontrastsız baseline görüntülemeyi, daha sonra ise intravenöz kontrast madde uygulamasını takiben dinamik görüntüleme basamaklarını içerir (84). Baseline kontrastsız görüntüleme, incelenecek organın en büyük kesitsel hacmini kapsamalıdır. Bu, daha sonraki dinamik görüntüleme aralığına dahil edilecek en uygun doku alanını seçmek için yapılan bir işlemdir (3).

Perfüzyon parametrelerinin ilk geçiş (first-pass) çalışması, başlangıç sine fazının 40-60 saniyelik kısmını kapsar. Dekonvolüsyon analizine dayanan tipik ilk geçiş çalışmasında her 1 saniyede bir görüntü elde edilir. Kompartman modelinde ise bu süre 3-5 saniyedir (7,77,84,85).

Permeabiliteye ait perfüzyon parametrelerinin ölçümü için first-pass çalışmasından sonraki 2-10 dakika arasında ikinci faza geçilir. Dekonvolüsyon analizinde, 2 dakika boyunca her 10 saniyede bir, ikinci faza ait görüntüler elde edilir. Bu süre kompartman analizi için her 10-20 saniyede birdir (7,84).

Dikkat edilecek önemli noktalardan biri de yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için uygun miktarda intravenöz kontrast madde kullanılmasıdır. 3,5-10 mL/sn hızda 40-70 ml kontrast madde enjeksiyonu optimal perfüzyon analizi için yeterlidir (7,75,84). Yapılan bir çalışmada artan kontrast madde konsantrasyonlarının, first-pass BT perfüzyon incelemesinde beyin dokularındaki pik opasifikasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu tür uygulamalarda daha iyi bir sinyal-gürültü oranı elde etmek için mümkün olan en yüksek iyot konsantrasyonunun kullanılması gerektiği bildirilmiştir (86).

Perfüzyon BT'de kullanılan parametreler

- **BF veya Perfüzyon (Blood Flow):** Dokudaki vasküler yapılardan geçen akım hızı (ml / 100ml/ dak).
- **BV (Blood Volume):** Dokudaki vaskülerlerden geçen kan hacmi (ml / 100ml).
- **MTT (Mean Transit Time):** Arterden vene ortalama geçiş zamanı (sn).
- **PS (Permeability Surface Area Product):** Plazmadan interstisyuma geçen total kan akımı (ml / 100ml/ dak).
- **TTP (Time to peak):** Kontrast maddenin ana arteryel yapılarda maksimum seviyeye ulaşma zamanı (sn).
- **PEI (Peak Enhancement Intensity):** KM sonrası doku dansitesinde maksimum artış (HU).

Perfüzyon BT kullanım alanları

Son yıllarda perfüzyon BT'nin onkolojideki uygulamalarında belirgin bir artış yaşanmıştır. Kanser tedavisinde yeni antianjiyogenik ilaçların geliştirilmesi ve tedavi yaklaşımlarının tümörün biyolojik özelliklerine göre hedeflenip bireyselleştirilmesi, perfüzyon BT gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanım gereksinimini beraberinde getirmiştir (75). Lezyon karakterizasyonu (benign-malign ayrımı), okkult malignensilerin tanımlanması, prognozun belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi perfüzyon BT'nin klinik uygulamalarını oluşturmaktadır(7). Perfüzyon BT'nin onkolojik uygulamaları arasında baş-boyun tümörleri, akciğer kanseri, karaciğer tümörleri, pankreatik neoplazmlar, kolorektal karsinoma, prostat karsinoma ve lenfoma gibi kanser türleri yer alır (3,77).

Perfüzyon BT'nin onkoloji dışı uygulamaları da mevcuttur. Böbreklerin rölatif glomerüler filtrasyon hızlarının hesaplanması, renovasküler hipertansiyonun değerlendirilmesi, akut pankreatitte pankreatik iskeminin saptanması, hepatik sirozda karaciğerin perfüzyon değişikliklerinin değerlendirilmesi ve kronik karaciğer hastalığının prognozunun tayini gibi klinik durumlarda perfüzyon BT, güncel olarak uygulanan bir yöntemdir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Eylül 2013 ile Şubat 2014 tarihleri arasında hastanemizin Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, toraks bilgisayarlı tomografi veya PA akciğer grafisinde malignite kriteri taşıyan hastalar dahil edildi. Hastalara toraks PBT çekimi yapıldıktan sonra yapılan biyopsi sonuçları değerlendirildi. Biyopsi sonucu kitle lezyonda oluşacak hemoraji, nekroz, kitle içerisine hava sızması gibi durumların, PBT çekimiyle elde edilecek perfüzyon değerlerini etkilemesini önlemek amacıyla PBT çekimi biyopsi öncesi yapıldı. Göğüs hastalıkları servisinden gönderilen 35 hastanın 3'ü çekim sonrası biyopsiyi kabul etmediği için, 2'sinin ise patoloji sonucu benign olarak raporlandığı için çalışma dışı bırakıldı. Toraks PBT çekimi yapılabilen ve patolojisi malign olarak rapor edilen toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: Radyoterapi veya kemoterapi almamış olmaları; kontrast madde allerjisi bulunmaması; ciddi kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunmaması; eş zamanlı başka bir tümör tanısı almamış olmaları olarak belirlendi. Serum kreatinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olması; çalışmaya koopere olamayacak kadar ileri yaş, debilite ve lezyon boyutunun 1cm'den küçük olması çalışmadan ihraç edilme kriterleri olarak belirlendi.

3.2. PBT tekniği

Görüntüler, Stellar dedektörlü ikinci nesil 256 kesitli BT cihazıyla (SOMATOM ® Definition Flash, Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) elde edilmiştir.

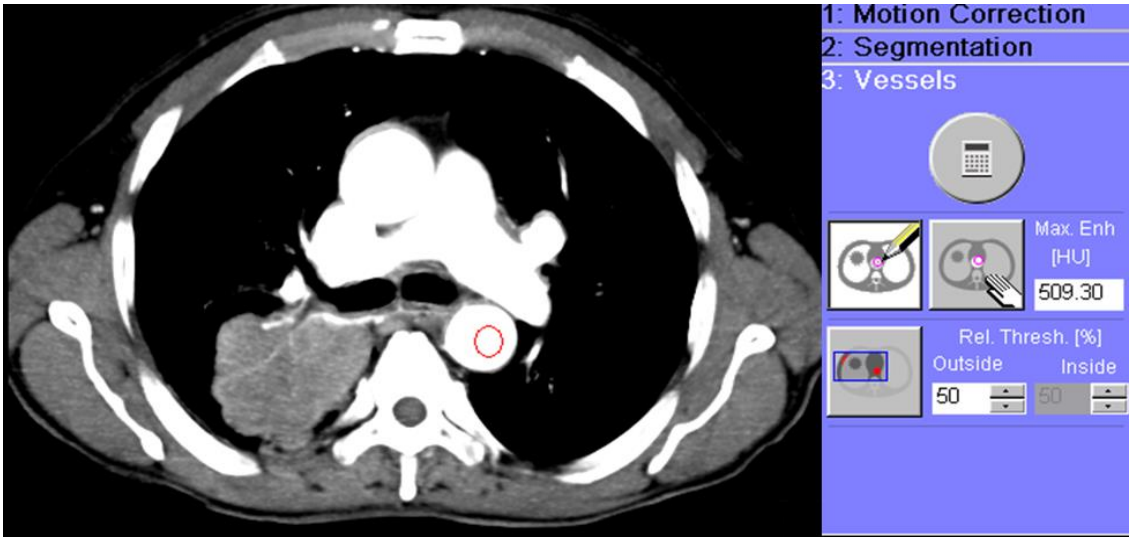
Her hastadan önce scout ve standart kontrastsız görüntüler alınarak daha sonraki dinamik görüntüleme için, kitle lezyonu kapsayacak şekilde kesit pozisyonu belirlendi. Kontrastsız görüntüler için yapılan çekim aşağıdaki teknik parametreler kullanılarak gerçekleştirildi: kolimasyon 0.625 mm, rekontrüksiyon kesit kalınlığı 2.5 mm, pitch 1.375, rotasyon zamanı 0.6 s, tüp voltajı 80 kVp, tüp akımı 100 mAs.

Kesit pozisyonu belirlendikten sonra 60 ml noniyonik iyotlu kontrast madde (Ultravist 370 mg / ml, Bayer Schering Pharma, Berlin, Almanya), otomatik enjektörle (Medrad, PA MCT Plus, Pittsburgh, United States of America) 18 gauge kateter yoluyla, antekübital venden akım hızı 5ml/s olacak şekilde intravenöz verilerek çok kesitli PBT görüntüleri elde edildi. Hastalara, KM'nin damar yolundan verilirken bir sıcaklık hissedecekleri, işlem sırasında nefes tutmaları gerektiği, nefes tutamayacak olanların ise hafifçe nefes almaları gerektiği, çekim sırasında hareketsiz kalmaları gerektiği açıkça anlatıldı.

Kitle lezyonu içine alacak şekilde toraksın 15cm'lik bir kesimi tarandı. 4D spiral modunda yapılan çekim aşağıdaki teknik parametreler kullanılarak gerçekleştirildi: Tüp voltajı 80 kVp, tüp akımı 100 mAs, tarama sayısı 26, tarama zamanı 1.5 s, toplam tarama süresi 45 s, gantri rotasyon zamanı 0.28 s, dedektör konfigürasyonu 128 mm×0.6 mm olup dedektör için z uçan fokal spot tekniği kullanıldı. Yumuşak doku kerneli (B20f) kullanılarak kesit kalınlığı 2.5 mm ve kesit aralığı 3 mm olacak şekilde görüntülerin rekonstrüksiyonu sağlandı.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüleme sonucu elde edilen veriler daha sonra değerlendirme yapılabilmesi amacı ile özel bir iş istasyonuna gönderildi (Leonardo, Siemens Medikal Sistemler). Referans arteriyel input bilgilerini elde etmek için ROI (Şekil 4) torasik aorta üzerine yerleştirildi ve ROI (aralık 18-30 mm2) elle çizilmiş oldu. Perfüzyon, maksimum eğim yöntemi kullanılarak hesaplandı. Arteriyel zaman zayıflama eğrileri otomatik olarak çizildi ve bu arteriyel input bilgileri gelecekteki hesaplamalar için yazılım tarafından kaydedildi. Fonksiyonel haritalar, BF (renk aralığı, 0-100), BV (renk aralığı, 0-15) ve PMB (renk aralığı, 0-50) için, mor en alt sınırı göstermek ve kırmızı en üst sınırı göstermek üzere mordan kırmızıya bir renk aralığı kullanılarak yazılım tarafından otomatik olarak oluşturuldu.



Şekil 4. Torasik Aorta üzerine ROI yerleştirilmesi

Her hastada tümör dokusu için elle 3 farklı alandan ROI(50-135mm2) çizildi. ROI'nin tümörün maksimum kontrast tutan bölgesinden çizilmesine özen gösterilirken, vasküler yapıların, tümöre bağlı plevral fibrozisin, solid olmayan tümör dokusunun, çevre parankimal düzensizliklerin, kemik, hava ve kalsifikasyonun üzerine çizilmemesine dikkat edildi. Böylece BF (ml /100 ml / dak), BV (ml /100 ml) ve PMB (ml /100 ml / dak) değerleri hesaplandı. Analiz için tüm lezyonların ortalama değerleri kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. Farklı histolojik türdeki malignensilere ait perfüzyon değerleri arasındaki karşılaştırma, Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Her iki tümör grubuna ait perfüzyon değerleri kutu grafik olarak gösterilmiştir.

Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin gücünün tespiti için Pearson korelasyonu analizine başvurulmuştur.

Tüm bildirilen p değerleri iki yönlü olarak hesaplanmış olup 0.05 ten daha küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler bilgisayar ortamında istatistik yazılımı kullanılarak yapılmıştır (Medcalc ver. 12,

Mariagerke, Belçika). Doz azaltma teknikleri kullanıldı ve hasta dozlarının, DLP (dose–length product) ve mSv değerlerinin ortalaması alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmamıza 27 erkek 3 kadın olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 44-90 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması erkeklerde59.9 ±8.2, kadınlarda 61.3 ±25 olup genel yaş ortalaması 60,1 ±10,2 olarak bulundu. Erkeklerle kadınların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,226).

Çalışmaya kabul edilen hastalardan 9'unda KHAK ve 21'inde KHDAK histopatolojik olarak tespit edilmiştir. Tüm perfüzyon çalışmaları major komplikasyon olmadan gerçekleştirilmiş olup görüntüler diagnostik açıdan, perfüzyon haritalaması ve kantitatif ölçümler yapılabilecek kalitede elde edilmiştir. Tüm hastalar perfüzyon görüntüleme boyunca tetkike tam koopere olmuşlardır.

4.2. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüler çalışma istasyonuna transfer edildi ve toraks radyolojisi üzerine 10 yıllık tecrübesi olan bir radyolog (SE) ve tarafımdan (ÖÖ) değerlendirildi.

Hasta grubuna ait olan demografik ve radyolojik verileri içeren özet bilgiler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta grubuna ait demografik ve radyolojik veriler.

No	Yaş(Yıl)	Cinsiyet	BF(ml/100ml/dk)	BV(ml/100ml)	PMB(ml/100ml/dk)
1	70	E	51,84	12,88	15,19
2	58	E	29,92	14,75	0,52
3	53	E	11,84	2,86	4,015
4	57	E	35,57	13,78	14,1
5	81	E	43,47	15,64	6,33
6	53	E	38,05	10,88	23,45
7	63	E	19,96	7,97	10,58
8	57	E	10,295	2,87	2,91
9	65	E	24,425	7,45	2,565
10	54	E	44,96	26,49	11,59
11	58	E	31,365	10,09	15,57
12	51	E	45,3	25,72	4,72
13	44	K	88,33	30,53	3,61
14	52	E	39,31	10,61	15,495
15	50	K	21,07	11,63	4,31
16	69	E	39,445	9,72	13,93
17	55	E	47,55	15,5	3,94
18	70	E	51,54	22,12	3,08
19	46	E	44,87	20,02	16,04
20	63	E	50,85	21,7	5,22
21	65	E	41,69	22,69	5,74
22	90	K	13,73	2,86	2,15
23	66	E	72,68	23,29	6,29
24	54	E	19,78	7,64	6,07
25	65	E	22,305	12,47	5,04
26	51	E	70,6	21,94	21,4
27	66	E	33,74	21,84	5,13
28	71	E	17,41	7,87	6,56
29	51	E	47,98	14,02	15,29
30	55	E	44,82	21,33	4,95

Farklı tümör tiplerinde tümörün maksimum çapının karşılaştırılması

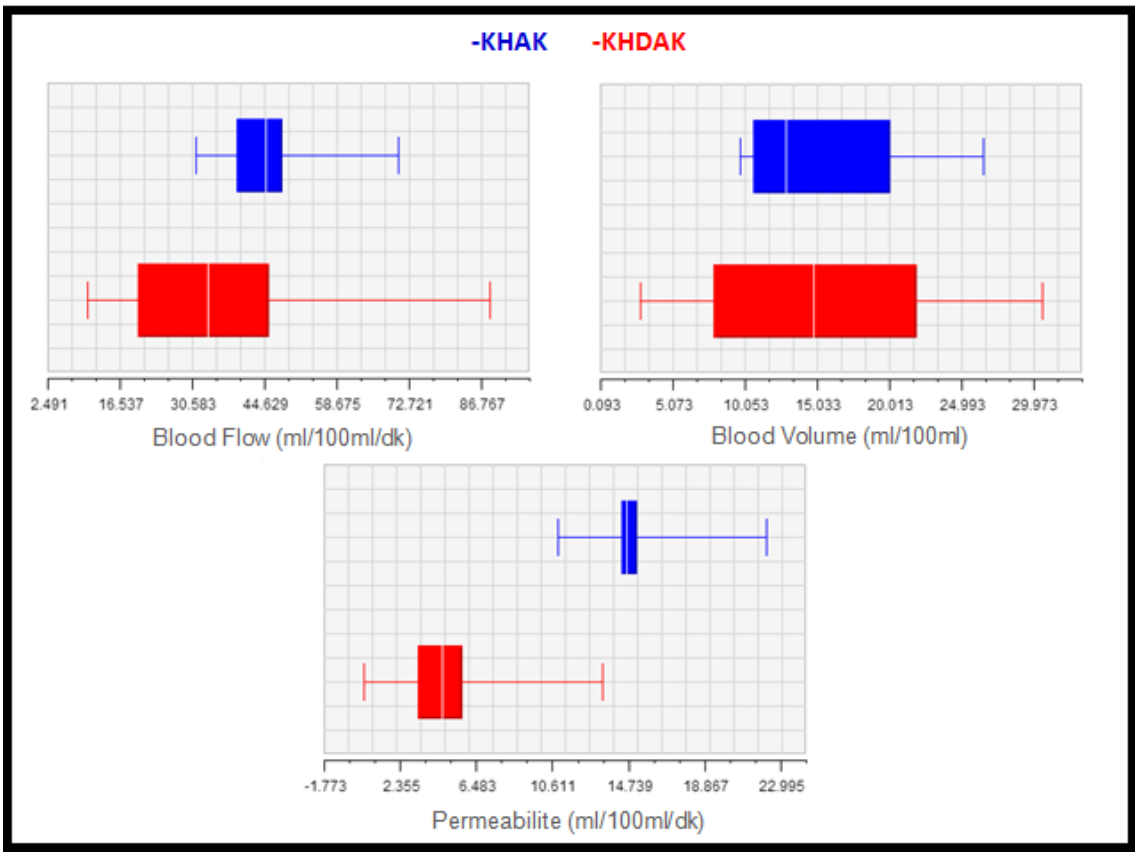
Maksimum tümör çapı KHAK'li olgularda ortalama 48 ± 11 mm ve KHDAK'li olgularda 49± 15 mm ölçüldü. Maksimum tümör çapı bakımından her iki malignite tipinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi(p = 0.892).

Tümör maksimum çapı ile perfüzyon parametreleri arasındaki korelasyon

Tümörlere ait maksimum tümör çapı ile PBT parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucunda; KHDAK grubunda, tümörün maksimum çapı ile tümör permeabilitesi arasında orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir (r: 0.49, p=0,02). Tümör maksimum çapı ile diğer perfüzyon parametreleri arasında her iki tümör grubunda başka bir anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Farklı tümör tiplerinde tümöre ait perfüzyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tümör gruplarına ait perfüzyon parametrelerinin karakteristikleri kutu grafiği şeklinde verilmiştir (Şekil 5). Tümör permabilite değerleri bakımından her iki tümör grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (KHAK : 16,4± 3,6 mL/100mL/dak; KHDAK: 5,1± 2,8 mL/100mL/dak; p< 0.001). BV değerleri bakımından (KHAK : 15,1± 6,1 mL/100mL; KHDAK: 14,8± 8,1 mL/100mL; p=0.94) ve BF değerleri bakımından (KHAK : 45,3± 11,2 mL/100mL/dak; KHDAK: 35,5± 20,1 mL/100mL/dak; p=0.09) her iki tümör grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. KHAK ve KHDAK'nin maksimum tümör çapı ve perfüzyon değerleri ile arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Her üç perfüzyon ölçümü (BF, BV ve PMB) sonucu elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait verilerin kutu grafik olarak sunumu.

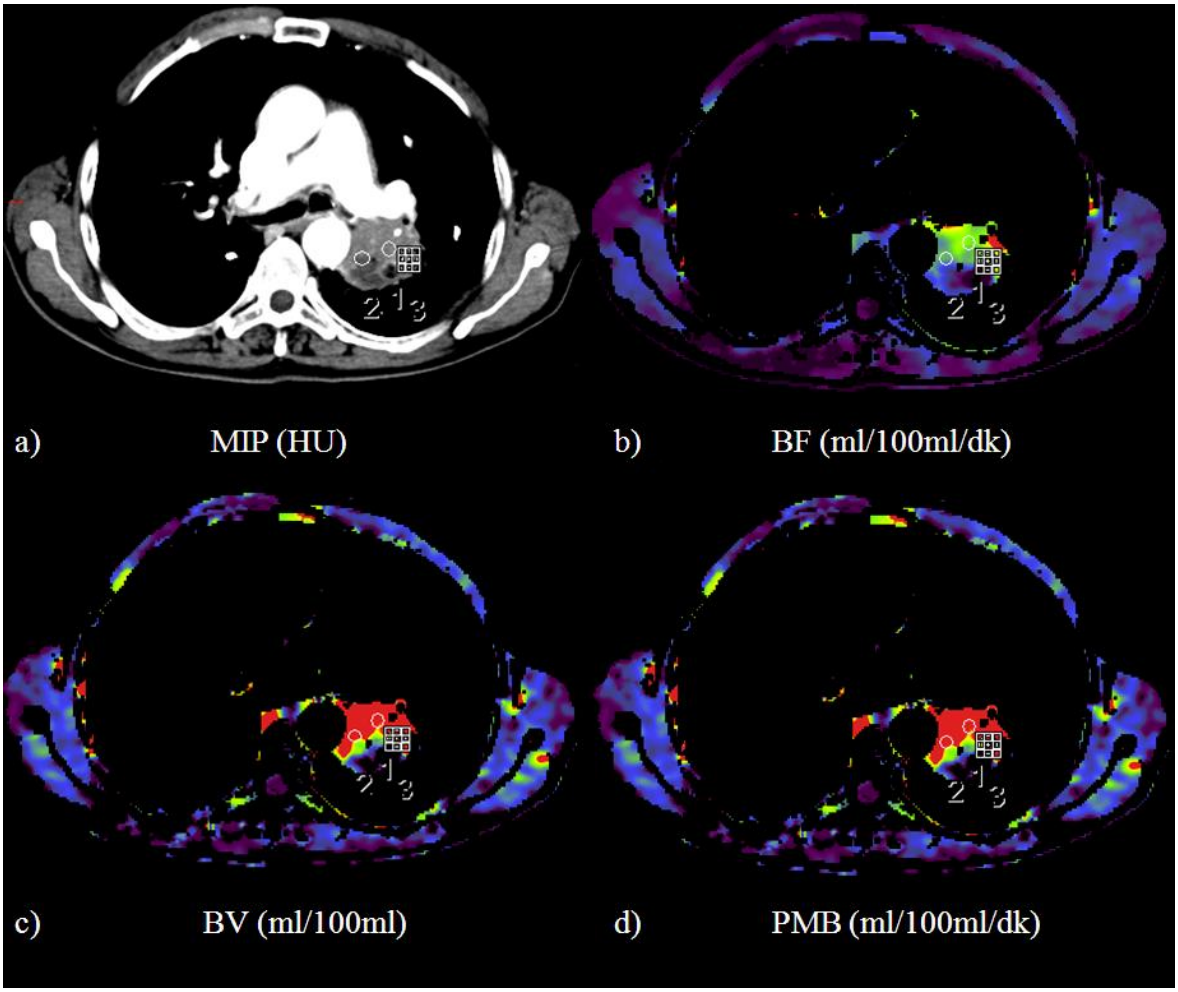
Tablo 5. KHAK ve KHDAK'nin maksimum tümör çapı ve perfüzyon değerleri ile arasındaki ilişki, n: 30.

	Ortalama	**En küçük**	**En büyük**	**Standart Sapma**	**p değeri**
Maksimum tümör çapı (mm)	49.2	25	80	14.5	0.892
Blood Flow (ml/100ml/dk)	38.49	10.295	88.33	18.32	0.09
Blood volume (ml/100ml)	14.97	2.86	30.53	7.52	0.94
Permeabilite (ml/100ml/dk)	8.53	0.52	23.45	6.1	<0.0001

Hastalar aldıkları radyasyon dozları açısından değerlendirildiğinde; ortalama DLP (dose–length product) değeri 685 ± 253 mGy-cm, ortalama efektif doz 9.59 ± 3.542 mSv (DLP × 0.014 mSv/mGycm) olarak belirlenmiştir.

OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1



Şekil 6. Kitleye ait perfüzyon haritaları

a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen kitle alanı

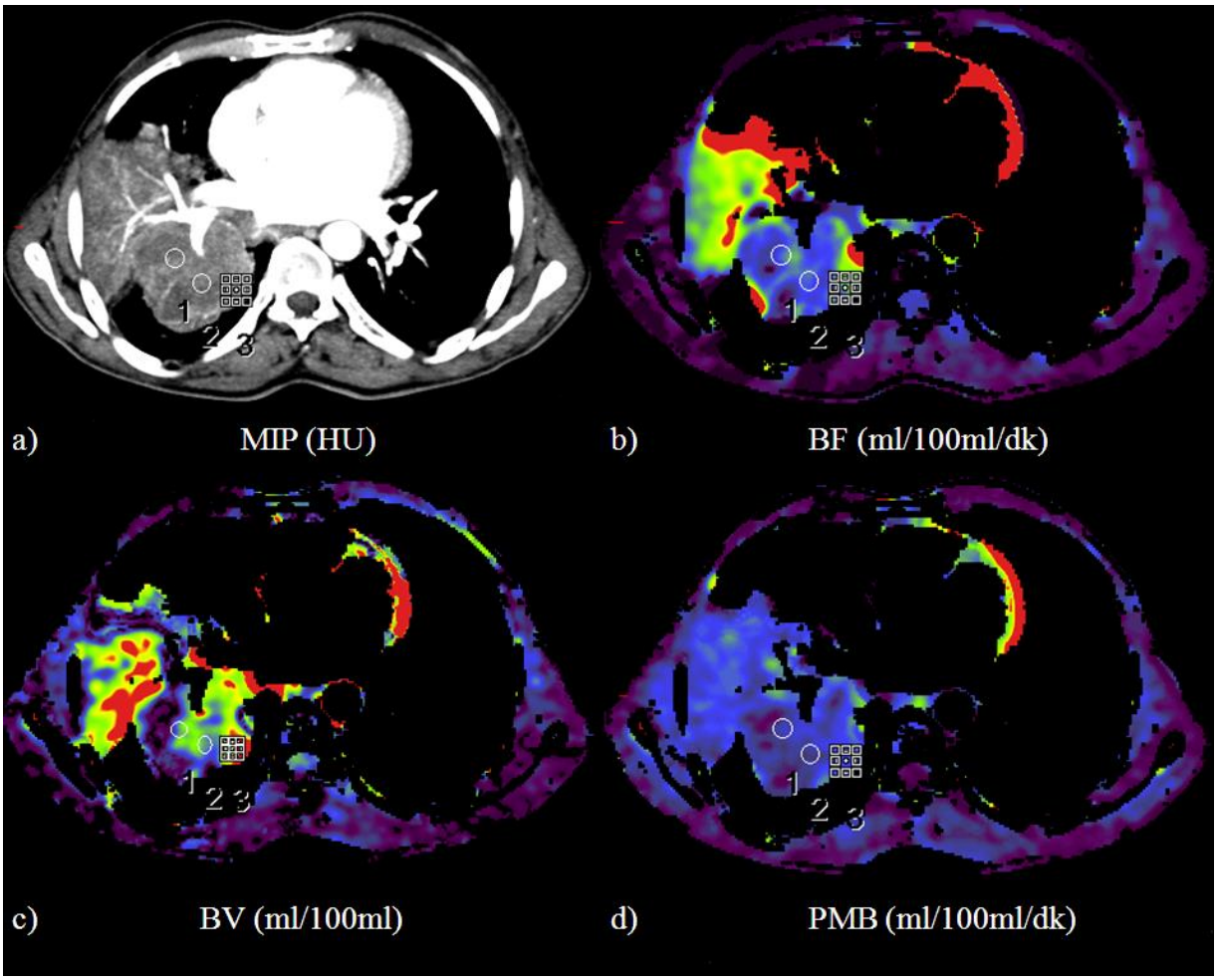
b) Kitleye ait BF değeri 44.87 ±10.3 ml/100ml/dk olarak ölçüldü.

c) Kitleye ait BV değeri 20.02 ±14.7 ml/100ml olarak ölçüldü.

d) Kitleye ait PMB değeri 16.04 ±2.6 sn olarak ölçüldü.

(Histopatoloji: Küçük hücreli akciğer kanseri.)

Olgu 2



Şekil 7. Kitleye ait perfüzyon haritaları

a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen kitle alanı

b) Kitleye ait BF değeri 50.85 ±12.9 ml/100ml/dk olarak ölçüldü.

c) Kitleye ait BV değeri 21.7±18.1 ml/100ml olarak ölçüldü.

d) Kitleye ait PMB değeri 5.22 ±1.4 sn olarak ölçüldü.

(Histopatoloji: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri.)

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (5). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin, yeni tanı alan akciğer kanseri vakalarında tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası rekürrenslerin takibinde olduğu kadar, hastalığın tanısı ve evrelemesinde de oldukça önemli rolü bulunmaktadır (88).

Ülkemizin de en önemli sağlık problemlerinden birisi; giderek artan akciğer kanseri insidansı (erkeklerde 75.87/100 000, kadınlarda 9.58/100 000) ve mortalite oranlarıdır. Akciğer kanseri, prostat kanserinden sonra en sık görülen kanser tipidir ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Hastaların çoğu 50-70 yaş grubundadır. Ortalama tanı yaşı 60 civarındadır (23,26,87). Çalışmamızda hastalarımızın yaşları 44-90 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması erkeklerde 59.9 ±8.2, kadınlarda 61.3 ± 25 olup genel yaş ortalaması 60,1 ±10,2 olarak bulundu. Bu bulgular literatür bilgileri ile uyumluydu.

Son yıllarda kadınlarda insidans artmasına karşılık erkeklerde azalmaktadır (1,23,87). Çalışmamızda, hastalarımızın 27'si erkek 3'ü kadın olup erkekler kadınlardan 9 kat daha fazlaydı. Türkiye'de yıllık beklenen yeni olgu sayısı 30239 olarak hesaplanmaktadır. Olguların %90'ından fazlası erkek olup, yine etiyolojide %90 oranında sigaranın rolü olduğu saptanmaktadır. Sigara tüketimini azaltan gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri mortalite oranları azalırken, sigara tüketimi artan az gelişmiş ülkelerde mortalite oranları artmaktadır.

En sık saptanan histolojik tip bir KHDAK tipi olan skuamöz hücreli kanserdir (1,2,87). Çalışmamızda bu literatür bilgisini destekler niteliktedir. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşayabilmektedir (1,23). Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek olmakla birlikte erken tanı, iyi evreleme, tedavi ve takip ile mortalite ve hastalarımızın ızdırabı kısmen azaltılabilir (87).

Akciğer kanserli hastalarda yaşam süresini etkileyen en önemli faktörler, hastalığın tanı konulduğu andaki evresi ve histopatolojik tipidir (89). Akciğer

kanserleri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere başlıca iki histolojik sınıfa ayrılır. Bu sınıflandırmanın hastalığın tedavisi ve prognozu üzerine önemli etkisi bulunmaktadır (2).

Günümüzde akciğer kanserinin tespiti, evrelemesi ve takiplerinde invaziv olmayan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri gittikçe artan bir şekilde klinik rutin uygulamalarda yerini almıştır (4). Tanıda öncelikli olarak kullanılan BT, morfolojik ve anatomik analizler yapmaya uygun, sagittal ve koronal kesitleri ile hacim modeller oluşturarak, lezyonun yerleşim, boyut ve komşuları ile ilişkileri hakkında değerlendirme yapmaya imkan tanıyan görüntüler verir. Yani BT uzaysal rezolüsyonu daha iyi olduğundan anatomik detayları daha iyi ortaya koymaktadır. Yine BT çekimi sırasında kontrast madde kullanımı da lezyonların ayırıcı tanısında nitelik analizleri yapmaya yardımcı olmaktadır (90). Bu özellikleri sayesinde BT, intratorasik lenf nodlarının ve diğer organ metastazlarının belirlenmesinde de yararlı bilgiler verir (91).

Perfüzyon tanım olarak kabaca bir organ ya da dokuda bulunan vasküler yapılar içerisinden kanın geçişi olarak tanımlanır. Bu açıdan değerlendirildiğinde perfüzyon görüntüleme organ ya da dokuya ulaşan kanın dokulardaki hemodinamisini fonksiyonel olarak gösteren yöntem olarak tarif edilir (92). Perfüzyon BT uygulaması, doku vasküleritesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan geliştirilmiş bir BT teknolojisidir (3). Öte yandan, tedavi sonrasında fonksiyonel değişikliklerin morfolojik değişikliklerden önce meydana geldiği gözönüne alındığında, perfüzyon BT gibi teknikler, diğer konvansiyonel yöntemlere göre tedavinin etkinliğini daha erken değerlendirmeye imkan tanımaktadır (93).

PBT, öncelikli olarak beyin perfüzyonunu değerlendirmek için geliştirilmesine rağmen son zamanlarda özellikle onkoloji alanında kullanıma girmiş olan non-invaziv bir tekniktir. Onkolojik uygulamaları arasında baş-boyun tümörleri, akciğer kanseri, karaciğer tümörleri, pankreatik neoplazmlar, kolorektal karsinoma, prostat karsinoma ve lenfoma gibi kanser türleri sayılabilir (3,77).

Son yıllarda onkoloji alanında kullanıma giren perfüzyon bilgisayarlı tomografi (PBT) doku vasküleritesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan bir

BT teknolojisidir. Bu yöntem aynı zamanda tümör anjiogenezisini ortaya koymakta ve bu şekilde noninvazif ve kantitatif olarak tümörün agresiflik derecesini değerlendirebilmektedir (3,6). Ayrıca PBT'nin onkolojideki klinik uygulamaları arasında benign-malign ayrımına yönelik lezyon karakterizasyonu, okkult malignitelerin tanımlanması ve çeşitli tedavi yöntemlerinin terapötik etkinliklerinin değerlendirilmesi gibi uygulamalar yer alır (7).

Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda, PMB değerleri göz önüne alındığında KHAK ve KHDAK arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bu sonuca göre KHAK olan hastaların PMB değerleri KHDAK olan hastalara göre daha yüksek değerler göstermektedir. Bununla birlikte BF ve BV gibi diğer perfüzyon parametreleri bakımından KHAK ve KHDAK olan hasta grubu arasında anlamlı fark görülmemesi, PMB'de artmaya karşın KHAK olan hastalarda, BF ve BV gibi dinamik değişikliklerin KHDAK olan hastalar ile aynı düzeyde olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer sonuç, KHDAK olan hasta grubunda, tümörün maksimum çapı ile tümör permeabilitesi arasında orta derecede bir korelasyonun varlığıdır.

Shi ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve KHAK'nin PBT bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada, maksimum tümör çap ölçümleri, adenokarsinoma ve KHAK olan hastalar arasında (adenokarsinoma: 54.0 ±17.4mm, KHAK: 68.0 ±18.0mm, p = 0.001) ve adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasında (adenokarsinom: 54.0 ±17.4mm, skuamöz hücreli karsinom: 63.9 ±20.1mm, p = 0.002) istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkarken, KHAK ve skuamöz hücreli karsinom (p = 0.57) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmadığı sonucuna ulaşmışlardır (25). Bizim çalışmamızda, maksimum tümör çapı KHAK'li olgularda ortalama 48 ± 11 mm ve KHDAK'li olgularda 49 ± 15 mm ölçülmüş olup maksimum tümör çapı bakımından, KHAK ve KHDAK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi(p = 0.892).

Tateishi ve arkadaşlarının histopatolojik olarak kanıtlanmış akciğer kanserli 130 hastada, vasküler endotelyal büyüme faktörü negatif ve pozitif olan tümörlerin karşılaştırıldığı ve bunların tümör morfolojisiyle korelasyonunun araştırıldığı çalışmada kısmi bir korelasyon tespit edilmiştir (94). Shi ve arkadaşlarının 2013 yılında, yeni tanı

almış ve tedavi edilmemiş akciğer kanserli hastalarda, PBT parametreleri ile tümör karakteristiklerini inceledikleri çalışmada PBT parametreleri ve morfolojik tümör ölçümleri arasında kısmi korelasyon tespit etmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda tümörlere ait maksimum tümör çapı ile PBT parametreleri arasında korelasyon analizi sonucunda; KHDAK grubunda, tümörün maksimum çapı ile tümör permeabilitesi arasında orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir (r: 0.49, p=0,02). Tümör maksimum çapı ile diğer perfüzyon parametreleri arasında her iki tümör grubunda başka bir anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da literatür bilgisiyle benzer şekilde, tümör morfolojisi ve PBT parametreleri arasında güçlü bir korelasyon yoktu. Literatürdeki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, tümör morfolojisi ve PBT parametreleri arasında güçlü bir korelasyonun olmamasının nedeninin, tümör çapının artması ile beslenmesi bozulan tümörün santralinde oluşan nekroz ve tümör içi kanamadan dolayı ölçülen PBT parametrelerinin etkilenmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve KHAK arasında, PBT parametreleri anlamlı farklılık göstermektedir. Elde ettikleri bu bulguların, KHAK ve KHDAK arasındaki temel histopatolojik farklılıklardan kaynaklandığını savunmuşlardır (25). Tümörün permeabilite değerleri, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve KHAK arasında anlamlı farklılık göstermiştir (adenokarsinom: 18.8 ± 6.6 ml/100ml/dk, KHAK : 14.1 ± 3.3 ml/100ml/dk, skuamöz hücreli karsinom : 16.0 ± 5.3 ml/100 ml/dk, p <0.05). Tümörün BF değerleri, adenokarsinomda KHAK'ne göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (adenokarsinom : 74.7 ± 28.2 ml/100ml/dk, KHAK : 57.7 ± 16.8 ml/100 ml/dk, p = 0.001). Tümörün BV değeri adenokarsinomda, KHAK'ne göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (adenokarsinom : 9.6 ± 3.1 ml/100ml, KHAK: 7,4 ± 2,0 ml/100ml, p = 0.0002)(25). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da tümör permabilite değerleri bakımından her iki tümör grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttur (KHAK : 16,4± 3,6 mL/100mL/dak; KHDAK: 5,1± 2,8 mL/100mL/dak; p< 0.001). BV değerleri bakımından (KHAK : 15,1± 6,1 mL/100mL; KHDAK: 14,8± 8,1 mL/100mL; p=0.94) ve BF değerleri bakımından (KHAK : 45,3± 11,2 mL/100mL/dak; KHDAK: 35,5± 20,1 mL/100mL/dak; p=0.09) her iki tümör grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık oluşmamasının nedeni, bizim çalışmamızda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun aynı grupta incelenmesidir.

Çalışmamızın bazı potansiyel sınırlamaları mevcuttur. Birincisi hasta popülasyonunun göreceli olarak az olmasıdır. Literatürdeki benzer sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda da belirtildiği üzere sonuçların daha fazla sayıdaki seriler ile doğrulanması gerekmektedir. İkincisi, bizim elde ettiğimiz kantitatif sonuçlar, veri analizi için üretici firmanın önerdiği dekonvolüsyon modeline dayanmaktadır. Bu nedenle bizim kantitatif sonuçlarımız, farklı matematiksel ve istatistiksel yaklaşımlar kullanılarak önceki PBT çalışmalarının sonuçları ile karşılaştırılabilir değildir. Goh ve arkadaşları yakın zamanda kolorektal kanser hastaları için yapılan çalışmalarında, altında yatan matematiksel algoritmaların farklı iki ticari PBT yazılım paketine sahip iş istasyonunda yapılan ölçümlerin karşılaştırılabilir olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (95). Sonuç olarak, bizim kantitatif sonuçlarımız, yalnızca dekonvolüsyon algoritması bağlamında yorumlanmalıdır. Üçüncüsü, bizim çalışmamızda, PBT ölçümlerinde iki gözlemcinin ortak kararı ile sonuca varıldığından, gözlemci içi ve gözlemciler arası olası farklı değerlendirmeler incelenmemiştir. Dördüncü olarak, bizim çalışmamızda histopatolojik olarak kanıtlanmış benign akciğer nodüllerine sahip hastalardan oluşan bir kontrol grubu oluşturulmamıştır. Ancak, Swensen ve arkadaşlarının dinamik BT ile yaptıkları çalışmada olduğu gibi önceki çalışmalarda zaten benign ve malign akciğer nodüllerinin arasındaki farklılıklar gösterilmiştir (48).

6. SONUÇ

Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda tümör permabilite değerleri bakımından histolojik alt tipleri karşılaştırdığımızda, KHAK ve KHDAK grubu arasında anlamlı farklılık olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca tümörlere ait maksimum tümör çapı ile PBT parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucunda; KHDAK grubunda, tümörün maksimum çapı ile tümör permeabilitesi arasında orta derecede bir korelasyonun varlığını ortaya çıkardık. Sonuç olarak, çalışmamız toraks PBT görüntülemenin, akciğer kanserli olgularda tümörün histolojik alt tipinin KHAK ve KHDAK olarak ayrımında tanıya destek olabilecek etkin bir tanı aracı olduğunu ve sağladığı veriler ile tümör büyümesi ve vaskülaritesinin değerlendirilmesine olanak tanıyan yeni bir görüntüleme yöntemi olduğunu destekler niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. WHO. Kanser. Dünya Sağlık Örgütü.2007.
2. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer. 1995;75(1):191-202.
3. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. Radiol Clin North Am. 2009;47(1):161-78.
4. Kiessling F, Boese J, Corvinus C, Ederle JR, Zuna I, Schoenberg SO et al. Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring? Eur Radiol 2004; 14(7):1226-33.
5. Schaefer-Prokop C, Prokop M. New imaging techniques in the treatment guidelines for lung cancer. Eur Respir J 2000;(19):71-83.
6. Miles KA. Perfusion imaging with computed tomography: brain and beyond. Eur Radiol 2006;(16):37-43.
7. Duffy JP, Eibl G, Reber HA, Hines OJ. Influence of hypoxia andneoangiogenesis on the growth of pancreatic cancer. Review. Mol Cancer. 2003;2(12):1-10.
8. Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, et al. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. Acad Radiol 2000;7(10):840-50.
9. Yıldırım M, Dalcık H. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 6 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002:134-41.
10. Ödev K. Radyolojik Anatomi. Toraks Radyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005: 39-80.
11. Berrocal T, Madrid C, Novo S, Gutiérrez J, Arjonilla A, Gómez-León N. Congenital Anomalies of the Tracheobronchial Tree, Lung, and Mediastinum: Embryology, Radiology, and Pathology. Review. Radiographics 2004; 24(1): 1412-99.
12. Brand-Saberi B, Schafer T. Trachea : Anatomy and Physiology. Thorac Surg Clin 2014;24(1):1-5.
13. Gatzoulis MA. Lungs and diaphragm. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40 ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2008: 989-1006.
14. Sinnatamby CS. Last’s Anatomy; Regional and Applied. 11 ed. New York: Churchill Livingstone; 2006:219-24.

15. Osma E. Akciğer Tümörleri. Solunum Sistemi Radyolojisi. 3 ed. İzmir: Güven Ofset 2007:243-77.
16. Gould MK, Rizk NW. Benign Tumors. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 1412-20.
17. Aydın E, Karaoğlanoğlu N. Akciğerin Nadir Tümörleri. JCAM 2010:58-64
18. Gaerte SC, Meyer CA, Winer-Muram HT, et al. Fat-containing lesions of the chest. Radiographics 2002;(22):61-78.
19. Guermazi A, El Khoury M, Perret F, et al. Unusual presentations of thoracic tumors. Case 3: Parenchymal lipoma of the lung. Journal of Clinical Oncology 2001;(19):3784-6.
20. Corrin B. Rare tumours of the lung . In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. Respiratory Medicine.3 ed. Elsevier Science Limited;2003:1873-6.
21. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. Radiol Clin North Am 2007; 45: 21-43.
22. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. Ed: Göksel T, Özlü T. TTD Okulu Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi Kitabı. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık; 2008:9-65.
23. Aydıner A, Topuz E. Akciğer Kanseri. İstanbul Konsensusu. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 1-70.
24. Yıldırım IO, Baysal T, Çelik MR. The evaluation of MDCT and quantitative first-pass perfusion in lung cancers. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 2390-5.
25. Shi J, Schmid-Bindert G, Fink C, Sudarski S, Apfaltrer P, Pilz LR et al. Dynamic volume perfusion CT in patients with lung cancer: Baselineperfusion characteristics of different histological subtypes. Eur J Radiol 2013; 82: 894-900.
26. Müsellim B. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2007; 58: 113-8.
27. Tyczynski JE, Parkin DM. Global epidemiology of lung cancer. In: Hirsch FR, Bunn PA, Kato H, Mulshine JL, editors. IASLC Textbook of Prevention and Detection of Early Lung Cancer. 1 ed. London: Taylor-Francis; 2006:1-11.

28. Kırkıl G, Deveci F, Turgut T, Muz MH, Kaçar C. Akciğer kanserinin epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak karşılaştırmalı değerlendirilmesi. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2005;19(3):165-9.
29. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
30. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press; 2004.
31. Silvestri GA, Jett J. Broncogenic Carcinoma. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1357-78.
32. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. Radiol Clin North Am 2007; 45(1):21-43.
33. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. AJR Am J Roentgenol 2000; 174(3):763-8.
34. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. Eur Respir J 2002;19(4): 722-42.
35. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. ACCP Evidence-Based clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:149-60.
36. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA; 2002: 35-50.
37. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Ünviversitesi Basımevi; 2000:165-73.
38. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320-32.
39. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. Eur Respir J 1994; 7: 186-97.

40. Spiro SG. Clinical features and assessment of lung cancer. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. Respiratory Medicine. 3 ed. Saunders; 2003:1829-48.
41. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. results for the globalburden of disease 2000. BMC Cancer 2002;2(37):1-26.
42. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 123-35.
43. Oyar O, Gülsoy U.K. Tıbbi görüntüleme fiziği. Ankara. Rekmay 2003:235-66.
44. Tuncel E. Klinik radyoloji. 2. Baskı İstanbul: Nobel-Güneş2002:40-6.
45. Slovis TL. CT and Computed Radiography: The Pictures Are Great, But Is the Radiation Dose Greater Than Required? AJR 2002; 179: 39-41.
46. Yu JQ, Yang ZG, Austin JH, Guo YK, Zhang SF. Adenosquamous carcinoma of the lung: CT-pathological correlation. Clin Radiol 2005; 60(3):364-9.
47. McLoud TC. İmaging Techniques for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Clin Chest Med 2002;(23):123-35.
48. Swensen SJ, Wiggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000;(214):73-80.
49. Hyer J, Silvestri G. Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Clin Chest Med 2000;(21):95-106.
50. Winer-Muram HT. The Solitary Pulmonary Nodule, Radiology. 2006;239(1):34-49.
51. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, CT screening for lung cancer: frequency and significance of part solid and nonsolid nodüles, American Journal of Roentgenology 2002;178(5):1053-7.
52. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS, Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment, American Journal of Radiology 2007;188(1):57-8.
53. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz DF, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. Chest 2004;125(1):1522-9.
54. Başaran Demirkazık F. Bilgisayarlı Akciğer Tomografisinde İndikasyonlar. Türk Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi Özet Kitabı, Antalya, 2005.

55. Baysal T, Mutlu DY, Yologlu S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. Magn Reson Imaging 2009; 27(10):1447-54.
56. Stephen J.Rieder. MR Imaging: Its Development and the Recent Nobel Prize. Radiology 2004; 231(3):628-31.
57. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Diagnostic workup of screen-detected lesions. In: Hirsch FR, Bunn PA Jr, Kato H, Mulshine JL, editors. IASCL Textbook of Prevention and Detection of Early Lung Cancer. 1 ed. London: Taylor-Francis Group; 2006:223-40.
58. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German nterdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001;(28):1707-23.
59. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001; 285(7):914-24.
60. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003;(123):147-56.
61. Verboom P, Van Tinteren H, Hoekstra OS, et al. Cost-effectiveness of FDG PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;(30(11)):1444-9.
62. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001;(42):1-93.
63. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 1999;(14):1376-80.
64. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. Chest 2003; 124(3): 893-901.
65. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001; 56 (1): 1-21.
66. Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. Tüberküloz ve Toraks 2002; 50: 295-300.

67. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. Ed: Haydaroğlu A. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
68. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 165-8.
69. Ponn RB. Invasive Diagnostic Procedures. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. 6 ed. Lippincott Williams-Wilkins 2005: 300-12.
70. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009;(136):260-71.
71. Coleman RE. PET in lung cancer. J Nucl Med 1999;(40):814-20.
72. Sarinas PS, Chitkara RK. PET and SPECT in the management of lung cancer. Curr Opin Pulm Med 2002;(8):257-64.
73. Hopper KD, Singapuri K, Finkel A. Body CT and oncologic imaging. Radiology 2000;(215):27-40.
74. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, et al. The technical bases and uses of multislice CT. Radiology 1999;(39):923-31.
75. Miles KA. Functional computed tomography in oncology. Eur J Cancer 2002;38(16):2079-84.
76. Brix G, Bahner ML, Hoffmann U, et a. Regional blood flow, capillary permeability and compartmental volumes: measurement with dynamic CT initial experience. Radiology 1999;(210):269-76.
77. Larici AR, Calandriello L, Amato M, Silvestri R, Ciello A, Molinari F et al. First-pass perfusion of non-small-cell lung cancer (NSCLC) with 64-detector-row CT: a study of technique repeatability and intra- and interobserver variability. Radiol Med 2013:1-9.
78. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, Missler U, Altedomeburg GS, Brueckmann HJ: Dynamic CT Perfusion Imaging of Acute Stroke, AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 1441-9.
79. Ippolito D, Capraro C, Guerra L, De Ponti E, Messa C, Sironi S. Feasibility of perfusion CT technique integrated into conventional 18FDG/PET-CT studies in

lung cancer patients: clinical staging and functional information in a single study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40: 156-65.

80. Willet CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. Nat Med 2004; 10(2):145-7.
81. Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, et al. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Oncologist 2008; 13(2):120-5.
82. Miles KA. Tumor angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. Eur J Radiol 1999; 30(3):198-205.
83. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? Br J Radiol 2003; 76(904):220-31.
84. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? Br J Radiol 2003; 76(1):36-42.
85. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. Radiology 2005; 234(3):785-92.
86. Silvennoinen HM, Hamberg LM, Valanne L, Hunter GJ. Increasing contrast agent concentration improves enhancement in first-pass CT perfusion. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28(7):1299-1303.
87. Ece T. Akciğer Kanserine Genel Bakış. Ed: Aydıner A, Can G. Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım. 1. Baskı İpomet Matbaacılık İstanbul 2010:1-6.
88. Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, Positron Emission Tomography, and MRI in staging lung cancer. Clin Chest Med 2008; 29(1):39-57.
89. Read C, Janes S, George J, Spiro S. Early lung cancer: screening and detection. Prim Care Respir J 2006; 15(6):332-36.
90. Metintas M, Ucgun I, Elbek O ve ark. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. Eur J Radiol 2002; 41: 1-9.
91. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F-18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardivasc Surg. 2002; 124:511-9.

92. Gupta A, Nair S, Schweitzer AD, ve ark. Neuroimaging of cerebrovascular disease in the aging brain. Aging Dis 2012: 3; 414-25.
93. Cuenod CA, Fournier L, Balvay D et al. Tumor angiogenesis: Pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. Abdom İmaging 2006; 31(2):188-93.
94. Tateishi U, Kusumoto M, Nishihara H et al. Contrast-enhanced dynamic computed tomography for the evaluation of tumorangiogenesis in patients with lung carcinoma. Cancer 2002;95(4):835-42.
95. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment withmultidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable? Radiology 2007;242(3):777-82.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Akciğer Kanserli Hastalarda Toraks Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

Dr. Ömer ÖZYİĞİT

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 12.11.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 05.05.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 05.05.2014

Tez Yöneticisi : Prof.Dr.Suat EREN

Prof.Dr.Suat EREN'in tez yöneticiliğinde Dr.Ömer ÖZYİĞİT'in hazırlamış olduğu "Akciğer Kanserli Hastalarda Toraks Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme"

konulu tezi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinin hazırlamış olduğu tez yazım kurallarına biçimsel olarak uygundur.

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Abdulmecit KANTARCI

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Fatih ALPER

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Suat EREN

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr.Hayri OĞUL

Anabilim Dalı Başkanı : Prof.Dr.Akın LEVENT

MAYIS 2014
ERZURUM