

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİMDALI

**AKCİĞER KANSERLERİNDE MDBT İLE KANTİTATİF
FİRST-PASS PERFÜZYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail Okan YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tamer BAYSAL

MALATYA 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR.....	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanserleri	3
2.1.1. Epidemiyolojisi.....	3
2.1. 2. Etyoloji.....	4
2.1.3. Akciğerin Malign Tümörleri.....	5
2.1.3.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	6
2.1.3.2 Adenokarsinom.....	6
2.1.3.3 Bronkoalveolar Karsinom.....	6
2.1.3.4. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	7
2.1.3.5. Büyük Hücreli Karsinom.....	7
2.2. Semptom ve Bulgular.....	7
2.3. Tanı Yöntemleri.....	8
2.3.1. Laboratuar Testleri.....	8
2.3.2. Balgam Sitolojisi.....	8
2.3.3. Bronkoskopi.....	9
2.3.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu.....	9
2.3.5. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi ve Plevra Biyopsisi.....	10
2.3.6. Mediastinoskopi.....	10
2.3.7 Radyolojik Tanı.....	11
2.3.7.1. Direkt Grafi	11
2.3.7.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	11
2.3.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.3.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi.....	14
2.4. Akciğer Kanseri Evrelemesi.....	15
2.5. Perfüzyon BT.....	17

2.5.1. Perfüzyon BT Teknik ve Temel Prensipleri.....	18
2.5.2. Perfüzyon BT Protokolleri.....	19
2.5.3. Perfüzyon BT’de Kullanılan Parametreler.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Olgular.....	21
3.2. Görüntüleme ve Analiz.....	21
3.3. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	42
6. ÖZET.....	49
7. SUMMARY.....	51
8. KAYNAKLAR.....	53

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında beni motive ederek hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Tamer Baysal'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bana mesleğimi öğreten ve sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr. Kaya Saraç, Prof. Dr. Tamer Baysal, Prof. Dr. Alpay Alkan, Prof. Dr. Ramazan Kutlu, Prof. Dr. Ahmet Sığırcı, Doç. Dr. Gülnur Erdem, Yrd. Dr. Metin Doğan, Yrd. Dr. Ayşegül Kahraman ve Yrd. Doç. Zeynep Özdemir'e emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma herşey için teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerinden dolayı Dr. Adil Doğan'a ve Dr. Fatih Erbay'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkür ederim.

Tez hastalarımın çekiminde emeği geçen BT teknisyeni arkadaşlarıma, her konuda desteklerini esirgemeyen tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; büyük fedakarlıklarla beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama ve vakitlerinden çalmama rağmen bana gösterdikleri sabır için değerli eşim Aslıhan'a ve canım kızım Azra'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Malign Epitelial Tümörlerin Histolojik Sınıflaması.....	5
Tablo 2. Akciğer Kanseri Başılangıç Semptom ve Bulguların Sıklığı.....	8
Tablo 3. TNM'ye Göre Evreleme (2009).....	17
Tablo 4. Kitlelerin KHAK ve KHDÖK Tanılarına Göre Ortalama BF, BV, TTP ve MTT Değerleri.....	24
Tablo 5. Kitlelerin Histolojik Tanılarına Göre Ortalama BF, BV, TTP ve MTT Değerleri.....	25
Tablo 6. Santral ve Periferik Yerleşimli Kitlelerin Ortalama BF, BV, TTP ve MTT Değerleri.....	26
Tablo 7. Solid ve Nekrotik Kitlelerin Ortalama BF, BV, TTP ve MTT Değerleri.....	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. KHAK ve KHDAK Histopatolojik Tanılarına Göre Karşılaştırılması.....	24
Şekil 2. Kitlelerin Histopatolojik Tanılarına Göre Karşılaştırılması.....	25
Şekil 3. Santral ve Periferik Yerleşimli Kitlelerin Karşılaştırılması.....	26
Şekil 4. Solid ve Nekrotik Kitlelerin Karşılaştırılması.....	27
Şekil 5. Periferik Yerleşimli Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	28
Şekil 6. Santral Yerleşimli Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	30
Şekil 7. Santral Yerleşimli Solid Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	32
Şekil 8. Nekrotik Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	34
Şekil 9. Adenokarsinom Tanılı Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	36
Şekil 10. Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	38
Şekil 11. KHAK Tanılı Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası.....	40

KISALTMALAR LİSTESİ

BT	: Bilgisayarlı tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografi
ROI	: Region of interest
BV	: Blood volume
BF	: Blood flow
TTP	: Time to peak
MTT	: Mean transit time
PS	: Permeability surface area product
PEI	: Peak enhancement intensity
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
FDG	: Florodeoksiglukoz
HU	: Hounsfield Unit
ÇKBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
IRF	: İmpuls rezidü fonksiyonu
LEMS	: Lambert-Eaton miyastenik sendrom

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde kansere bağlı ölümlerin başında akciğer kanserleri gelmektedir. Akciğer kanserlerinin tespitinde Toraks Bilgisayar Tomografi, akciğer grafilerine göre belirgin üstünlük sağlamaktadır. Toraks BT ile kontrast madde verilerek lezyonun karakterizasyonunda belirgin kolaylıklar sağlanmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) teknolojisinde gelişmeler görüntülerin hızlı ve ince kesitler ile elde edilmesine sebep olmuştur. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografilerin (ÇKBT) yaygın kullanılması akciğer kanser tanı ve evrelemesinde spiral BT' ye göre birçok avantaj sağlamaktadır (1). Son yıllarda, ÇKBT ile beraber doku vaskülaritesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan perfüzyon BT uygulamaları yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Perfüzyon BT'nin, baş-boyun, akciğer, karaciğer, pankreas, kolorektal, prostat kanserlerinde klinik kullanımları mevcuttur. Bununla beraber onkoloji dışında da böbreklerin relatif glomerular filtrasyon hızlarının ölçümü, akut pankreatitte iskeminin tespit edilmesinde ve karaciğerde perfüzyonun değerlendirilmesinde, kronik karaciğerli hastalarda prognozun belirlenmesinde, perfüzyon BT protokolleri uygulanmaktadır (2).

Akciğer kanserlerinde tedavinin planmasında ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktörler hücre tipi ve evrelemedir. Bununla beraber, tümör anjiogenezin, tümör büyümesinde ve metastazındaki etkisi neoplastik süreçteki en önemli olaylardan birisidir (3). Kanser tedavisi için yapılan araştırmalarda tümörlerin çoğalması ve metastaz mekanizmalarının anlaşılması için uğraşılmakta ve bu mekanizmaları hedef alan tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır (4). Anti-anjiogenik tedavilerin gerek tek başlarına, gerekse geleneksel tedavilere ek olarak kullanılmaya başlanmış olması ve yan etkilerinin klasik ilaçlara göre az olmasıyla kanser tedavisinde önemli gelişme olarak değerlendirilmiştir (6).

Bu çalışmada, akciğer kitleleri histopatolojik tanılarına, lokalizasyonlarına, nekrotik ve solid özelliklerine göre gruplandırılmış olup first-pass Perfüzyon BT parametreleri kullanarak gruplanan akciğer kitlelerinde tümör anjiogenezinin in vivo değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek verilerin akciğer kanserlerinin takibinde ve tedavide kullanılacak antianjiogenetik ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanserleri

2.1.1. Epidemiyolojisi

Günümüzde kanser olgularının %12,8'inden akciğer kanserleri sorumlu olmakla beraber bu oran kansere bağlı ölümlerin %17,8'ini oluşturmaktadır. Akciğer kanseri, dünyada her geçen gün sigara kullanma oranlarının artması ile birlikte en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (6).

Sigara kullanma alışkanlığının, gelişmiş ülkelerde son yıllarda azalması nedeniyle akciğer kanseri insidansı azalma eğilimindedir. Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde sigara kullanılmasının artması nedeniyle akciğer kanseri görülme sıklığı artmaktadır (7).

Kuzey Amerika, Doğu Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralya'da akciğer kanserleri sık görülmekte olup, nadir görüldüğü bölgeler: Güney-Orta Asya, Güney Amerika, Hindistan, Pakistan ve sahra altı Afrika'dır. Günümüzde akciğer kanseri, her yıl binde 5 oranında artış göstermektedir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41,0/100000, Ege ve İç Anadolu 39,5/100000), Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17,7/100000, 11,7/10-10000) değerlerdedir (8).

2.1. 2. Etyoloji

Sigara kullanımı tek başına etyolojik neden olarak akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 90'ından sorumludur. Sigara kullananlarda, sigara kullanmayanlara göre kanser gelişme riski 20 kat artış göstermektedir. Ülkemizde ise sigara kullanımı erkeklerde % 63, kadınlarda % 24 oranında olup dünya ortalamasının üzerindedir (6,9). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü dikkate alındığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu yayınlanmıştır (10).

Akciğer kanserlerinde etyolojik faktörlerin yaklaşık % 15'inin mesleğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Endüstri ve madencilikte kullanılan bir çok madde (asbest, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, eter, nikel vb.) karsinogenik faktör olarak tanınmaktadır (11).

Skatrizan hastalıkların (tüberküloz, bronşiektazi, abse vb.), akciğer kanserine zemin hazırladığı, özellikle akciğer tüberkülozu geçirenlerde kanser gelişme riskinin normal popülasyona göre 8 kat arttığı bildirilmektedir (12).

2.1.3. Akciğerin Malign Tümörleri

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden düzenlenmiştir (13). Malign epitelyal tümörlerin sınıflaması Tablo 1 de verilmiştir.

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	

2.1.3.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), sigara kullanımı ile kuvvetli bir ilişkisi bulunmakta olup, tüm akciğer kanserlerinin % 18'ini oluşturmaktadır (14). Genellikle santral yerleşimlidirler. Santral olanlar, ana bronş veya lob bronşlarındaki nöroendokrin hücrelerden köken alırlar. En malign karaktere sahip akciğer kanseridir. Olguların 1/3'ünde, birlikte akciğer parankiminde atelektazi, postobstrüktif pnömoni ve konsolidasyon izlenir. Tanı anında hiler ve mediastinal lenfadenopati sık görülmektedir (15). Mediastinal invazyon sıktır. Klinik olarak semptom vermeden önce lenf nodu ve çevre damar invazyonu olur ve hematogen yolla tüm vucuda hızla yayılır. Hastaların % 10-15'inde hastalık saptandığında metastaz vardır ve hastaların yarısında ise hastalığın seyrinde beyin metastazı tespit edilir (16). KHAK, ilk başvuru anında en sık mediastinal lenf nodları (%66-80), karaciğer (%21-27), kemik (%27-41), adrenal bezler (%5-30) ve beyine (%10-14) yayılım göstermektedir (17). Ektopik kortikotropin sekresyonu, Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), uygunsuz ADH salınımı gibi paraneoplastik sendromlara en sık yol açan kanser türüdür (18).

2.1.3.2 Adenokarsinom

Akciğer karsinomları içerisinde en sık görülen adenokarsinomdur. Adenokarsinomlar çoğunlukla 4 cm'den küçük periferik yerleşimli kitlelerdir. Bronşiol ve alveol epitelinden kaynaklanır. 1/4'ü santral yerleşimlidir (16). Sadece % 4'ü kavitasyon gösterir. Histolojik olarak bez yapısı gösterir ve müsin salgı. BT'de adenokarsinom ya yavaşça büyüyen lokalize buzlu cam görünümünde ya da hızlı büyüyen solid kitle şeklindedir (19).

2.1.3.3 Bronkoalveolar Karsinom

Akciğer kanserlerinin % 3'ünü oluşturur. Bronkoalveolar karsinom, adenokarsinomun subtipidir. Tümör çevredeki yapıları distorsiyone etmeden büyür. Radyolojik görünüm en sık soliter nodül şeklinde olup diğer görünümleri pnömoni benzeri hava bronkogramları içeren konsolidasyon şeklindedir ve en nadir şekli ise milimetrik boyutta multipl nodüller şeklindedir (16,20).

2.1.3.4. Skuamöz Hücreli Karsinom

Akciğer kanserlerinin 1/4'ünü oluşturur. Sigara kullanımı ile doğrudan ilişkilidir. Santral yerleşimli olmaya meyillidir. Santral yerleşimli olanlar 4 cm'den büyük olup lobar veya segmental bronşlardan köken alır. Santral yerleşimi nedeniyle segmental yada total kollaps sık görülmektedir. Büyük çoğunluğu kaviter lezyonlardır. Bölgesel lenf nodu tutulumunda prognozu kötüdür. Pancoast yada süperiyor sulkus tümörünü oluşturan en sık tümör tipidir (20).

2.1.3.5. Büyük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin % 15' ini oluşturmaktadır. Daha çok periferik yerleşimli olup büyük boyutlarda izlenebilir. Erken dönemde mediasten ve beyin metastazı yapması ve hızlı bir şekilde büyük boyutlara oluşması belirgin özelliklerindendir. Sigara kullanımı ile yakın ilişkilidir (16). Histopatolojik tanıda küçük hücreli dışı kanserlerden net ayırt edilememekle beraber adenokarsinomatöz veya skuamöz diferansiasyon dışlandıktan sonra tanı konulur (21).

2.2. Semptom ve Bulgular

Birçok semptom nonspesifiktir. Akciğer kanserine bağlı ortaya çıkan birçok semptom nonspesifik özellikte olup, kendini öncelikle klinik bulgu ve akciğer grafisinde anormal gölgelenme ile belli eder. Semptomların oluşması hastalığın yaygınlaştığını işaret eder. Hastaların çoğunluğunda lezyonun lokal, bölgesel, metastatik etkilerine bağlı semptomların oluştuğu düşünülmeyle beraber buna bağlı tanı anında hastada klinik semptomlar belirgin izlenmektedir. Hastalar, öksürük, hemoptizi, dispne, ateş, göğüs ağrısı, kilo kaybı, konfüzyon gibi şikayetlerle başvurmakla beraber fizik muayenelerinde ronküs, lenfadenopatiye bağlı bulgular, kaşeksi, vena cava süperiyor sendromu, Horner sendromunun yol açtığı fizik muayene bulguları görülebilir (22). Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom Ve Bulguların Sıklığı

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	0-20
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-10

2.3. Tanı Yöntemleri

2.3.1. Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı, sedimentasyon, solunum fonksiyon testi, elektrokardiyografi, balgam sitolojisi ile açlık kan şekeri, kreatinin üre, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, laktat dehidrogenaz, gama glutamil transferaz, alkalen fosfataz, albumin, bilirubin, total protein, kalsiyum, sodyum, potasyum gibi laboratuvar bulguları tanıda önem taşımaktadır (23).

2.3.2. Balgam Sitolojisi

Balgam hastadan en kolay elde edilebilen materyaldir. Akciğer kanserinde, bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyona karışarak balgam içerisinde dışarı atılır. Balgam ve diğer örneklerde sitolojik inceleme akciğer kanserleri tanısında önemlidir. Deneyimli sitolog tarafından yapılan incelemelerin yanlış pozitiflik oranı çok düşük olup % 1-3 arasındadır. Balgam sitolojisinin tanı değeri tümörün lokalizasyonu (santral, periferik) ve balgam örneğinin uygun koşullarda korunması ile ilgilidir. Periferik bronş kanserlerinde % 50 civarında olan sitoloji pozitifliği, santral bronş kanserlerinde % 80'lere ulaşır (24).

2.3.3. Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopinin etkinliği tümörün lokalizasyonuna ve boyutuna göre değişmekte olup lezyonun santral ve endobronşial aralıkta olması tanı şansını artırmaktadır (% 85-90). Periferik lezyonlarda ise bronkoskopinin etkinliği azalmaktadır. Tümörün büyüklüğü önemli olup, çapı 2 cm'den küçük lezyonlarda bronkoskopinin etkinliği % 28-30 iken, 2-4 cm arasında % 64, 4 cm ve büyük lezyonlarda etkinliği % 80'lere ulaşabilir. Ayrıca tümörün hilusa uzaklığı 2 cm'den az ve 1/3 periferde bulunan lezyonlarda tanı oranı % 14 iken, bu oran aynı büyüklükteki 2/3 proksimaldeki lezyon için % 31'e yükselmektedir. Bronkoskopinin tanısal etkinliğini artırmak için birçok yardımcı teknik bulunmaktadır. Bunlar; endobronşiyal ultrasonografi, otofloresanbronkoskopi ve elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi gibi kliniklerde yaygınlaşan tekniklerdir (24).

2.3.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Akciğer kanserlerinde, fiberoptik bronkoskopi yapılamayan durumda alternatif ve etkin bir yöntemdir. Periferik lezyonlarda bronkospiden daha etkilidir. Çeşitli çalışmalarda malign lezyonlar için % 80'in üzerinde tanı değeri bildirilmiştir. Floroskopi, BT ve ultrasonografi eşliğinde uygulanabilir. Malign lezyonlar için sensitivitesi % 71-97, spesifitesi % 97-100, yanlış pozitiflik oranı % 1'in altında olarak bildirilmektedir. Fakat yöntem benign lezyonlarda malign olanlar kadar etkili değildir (25). Yöntemin duyarlılığını etkileyen bir faktör de lezyonun boyutudur. Tümör boyutu 1,5 cm'nin üzerinde tanısal duyarlılık % 94 iken, 1,5 cm'nin altında % 72 olarak bulunmuştur. Yalancı negatiflik, yöntemin başlıca problemi iken yalancı pozitiflik oranı bir hayli azdır. Sonucun negatif gelmesi, kanseri ekarte ettirmemekle beraber başka bir yönetime başvurmayı gerekli kılmaktadır (26).

TTİAB için kontrendikasyonlar (24)

1. Solunum fonksiyon teslerinde $FEV_1 < 1$ litre olması
2. Solunum yetmezliği
3. Pnömonektomi

4. Kanama diyatezi
5. Trombositopeni
6. İşlem alanında büllelerin varlığı
7. Ağır pulmoner hipertansiyon
8. Arterio-venöz malformasyon
9. Hidatik kist olasılığı

2.3.5. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi ve Plevra Biyopsisi

Plevral sıvının sitolojik incelemesi, malign plevral sıvılar için en değerli tanı yöntemidir. Sitolojik incelemenin en yüksek tanı koydurucu değeri metastatik adenokanserler için belirgindir. İlk incelemede malign sıvılarda sadece % 50'sinde pozitif sonuç alınabilmektedir ve bu nedenle malign sıvı düşünülen sıvılardan üç farklı örnek alınarak değerlendirilir. Mezotelyoma, lenfoma, skuamöz hücreli kanserde tanı oranları daha düşüktür. Genel olarak malign sıvılarda sitolojinin tanı değeri % 57-62 oranındadır. Plevral sıvıda tümör belirleyicilerin ölçümünün yeri yoktur ve yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları kabul edilemeyecek seviyededir (27). Biyopsi ile birlikte plevral sıvının sitolojik incelemesi tanı değerini artırmaktadır. Bu nedenle iki işlem genellikle birarada yapılmaktadır. Tek başına biyopsi iğneleri ile yapılan işlemlerde % 40-70 oranında tanısal değer taşımaktadır (23).

2.3.6. Mediastinoskopi

Mediastinoskopi, akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde sık kullanılan bir yöntem olup altın standart olarak kabul edilmektedir. Mediastinoskopinin en önemli endikasyonları akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yapılarak evrelemedir. Standart servikal mediastinoskopi ile üst paratrekeal, alt paratrekeal, pretrakeal, anterior subkarinal ve bazen de trakeobronşial istasyonlardaki lenf nodlarına ulaşılabilir (28). Mediastinoskopinin, subkarinal lenf nodu istasyonundan yapılması daha zordur ve bu lokalizasyonda tanı değeri daha düşüktür. Aortopulmoner

ve paraaortik lenf nodlarına yönelik genişletilmiş servikal mediastinoskopi yapılabilir (29).

2.3.7 Radyolojik Tanı

Akciğer kanserlerinin tanı, evrelemesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde radyolojik yöntemler birincil öneme sahiptir.

2.3.7.1. Direkt Grafi

Akciğer grafileri, yaygın ve kolay kullanım alanlarının olması, ucuz elde edilebilir olması nedeniyle akciğer kanserinden şüphelenen hastalarda ilk olarak uygulanacak radyolojik yöntemdir. Direkt grafide, akciğeri kanser bulguları direk ve indirek bulgular olarak yorumlanabilir. Direk bulgular, kitlenin kendi etkisiyle oluşan değişiklikler olup soliter pulmoner nodül, nodüler infiltrasyon, interstisyel ve alveolar paternlerde, kavite, konsolidasyon gibi parankimal değişiklikler şeklinde izlenebilir. Direk akciğer grafisinde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak ya da oval opasiteler nodül, daha büyük olanlar ise kitle şeklinde tanımlanır. 2 cm'den büyük nodüllerin malign olma ihtimali artmaktadır. Hiluslardaki genişlemeler, düzensiz görünümüler akciğer kanserleri açısından önemli değişikliklerdir. Mediastende kenar düzensizlikleri, kenarlarda çekilmeler, mediastinel genişlemeler, akciğer kanseri açısından uyarıcı bulgulardır. Plevradaki patolojiler akciğer grafilerinde direk bulgular olarak kendisini düzensiz yüzeyel kalınlaşma veya nodüler kalınlaşma şeklinde belli eder. İndirekt bulgular ise kendilerini daha çok atelektazi, konsolidasyon, tek taraflı havalanma artışı, plevral efüzyon, diafragma paralizi şeklinde gösterebilir. Akciğerlerin apikalindeki Pancoast tümörü konsolidasyon şeklinde izlenebilir. Akciğer malignitelerinde plevral sıvılar daha çok tek taraflı ve masif olma eğilimindedir. Atelektaziler, kitle distalinde daha sık olup, akciğer grafisinde kitlenin indirek bulgularındandır (30,31).

2.3.7.2. Bilgisayarlı Tomografi

Toraks Bilgisayar Tomografi ile görüntünün 3 boyutlu elde edilmesi, hacimsel derinlik sağlanması, akciğer kanserlerinde tanı ve tedavinin değerlendirilmesinde akciğer grafilerine göre belirgin üstünlük sağlamaktadır. Toraks BT ile kontrast madde verilerek lezyonun karakterizasyonunda belirgin kolaylıklar sağlanmaktadır. Akciğer kanserleri, akciğer içinde çeşitli radyolojik görünümülerde

karşımıza çıkabilir. Parankime yerleşen lezyonlarda görünüm genellikle belirsiz kenarlı, spiküle konturlu, heterojen iç yapıda ve yumuşak doku yoğunluğunda lezyonlardır. TBT ile lezyonun, kenar özellikleri, boyutları yoğunluğu ve kalsifikasyon olup olmadığı belirlenerek benign/malign ayırımı büyük oranda tespit edilebilir. TBT ile direkt grafilerde saptanamayan multipl pulmoner nodüller, % 50-75 sensitiviteyle saptanabilir (32). 4 cm'den büyük lezyonlar direk olarak kitle olarak değerlendirilir. 4 cm'den küçük tek lezyonlara da soliter pulmoner nodül denir. Nodülün 3 cm'den büyük olması, kenar düzensizliğinin varlığı, kalsifikasyonun olmaması, kalsifikasyon varlığında ise periferik yerleşim göstermesi malignite olasılığını artırmaktadır. Kontrastsız çekimi takiben kontrast madde verilerek yapılan dinamik çalışmalarda, lezyonda 10 HU'dan daha az dansite artışı benignite, 15 HU'dan daha fazla olan artışı ise olasılıkla malignite olarak değerlendirilmektedir (33). Ayrıca parankimdeki lezyonlar infiltrasyon, konsolidasyon ve kaviter lezyon şeklinde de izlenebilir. Adenokanserler ve bronkoalveolar karsinom buzlu cam görünümünde nodüller şeklinde görülmekle beraber, bronkoalveolar karsinom parankimal alveolar konsolidasyon şeklinde de izlenebilir (34).

Akciğer kanserlerinde, pulmoner arter, pulmoner ven, perikard, özefagus ve mediastinel plevra tutulumu daha çok bu dokuların çevresindeki yağ planlarının tutulması ile tanınabilir. Mediastende diğer araştırılması gerekenlerden en önemlisi lenf nodlarının varlığıdır.

Akciğer kanserlerinde uygun tedavi için doğru evreleme gerekmektedir. Evrelemenin amacı cerrahiden fayda görebilecek hastaların ayırımıdır. TBT hala lenf nodu görüntülemesinin ve morfolojisinin en değerli tanı yöntemidir. Metastaz açısından lenf nodları boyut ve şekillerine göre değerlendirilir. Toraks BT ile lenf nodlarının varlığı tespit edilmekle ve malignite açısından 1 cm'den büyük lenf nodlarının malign olma ihtimalinin arttığı düşünülmektedir. Lenf nodlarının 1 cm'den büyük olmasının özgüllüğü çok yüksek olmamakla birlikte lenf nodlarının büyük ve nekrotik olması malign olma ihtimalini belirgin artırmaktadır. Toraks BT'de normal boyutlarda izlenen lenf nodlarında yalancı negatif olarak metastaz olabileceği bilinmektedir. Bunun yanında benign nedenlerle büyüyen lenf nodlarında da yalancı pozitif BT bulguları görülebilmektedir. TBT ile mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 52-66 ve %69-93 arasında değişmektedir (35,26).

Akciğer kanserlerinin plevral tutulumunda TBT’de plevrada düzensiz veya düzgün yüzeyli ve nodüler kalınlaşma izlenir. Göğüs duvarına yakın akciğer lezyonlarının plevranın lezyonlarından ayırımı güç olabilir. Bunun için periferik şekilde yerleşmiş akciğer kanserinin plevra ile yaptığı açısı önemlidir. Kenar açısı dar olan lezyon akciğere aittir. Bu durumda plevra tutulumunun değerlendirilmesi plevranın yağlı dokusundaki değişikliklerle saptanır.

Son yıllarda, Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografilerin (ÇKBT) yaygın kullanılması akciğer kanser tanı ve evrelemesinde birçok avantaj sağlamaktadır. İncelenebilen anatomik bölge uzunluğu daha fazla olup, kısa zamanda görüntüler elde edilebilir. Çözünürlük, spiral BT cihazlarına göre daha fazladır. ÇKBT’nin kısa zamanda görüntü oluşturmada, nefes tutma sürelerini daha da azaltmakta ve hareket artefaktlarında belirgin azalmaya neden olmaktadır. Kontrast maddenin daha az ve daha hızlı verilmesi yöntemin diğer bir avantajı olup, bu özellik damarsal yapıların görüntülenmesinde önemli bir avantaj sağlar. ÇKBT ile çözünürlüğün artmış olması, akciğerdeki nodüllerin daha iyi tespitine ve karakterizasyonunu kolaylaştırmaktadır. İnce kesitlerin kullanılması, ek çekim gerektirmeden rekonstrüksiyonlarla şüpheli nodüllerin tekrar değerlendirilmesine olanak sağlar (36).

2.3.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

İyonizan radyasyon içermemesi ve görüntülerin üç planda elde edilmesi önemli avantajlarıdır. Genellikle Toraks BT ile tesbit edilen akciğer kanserlerinde tamamlayıcı rol oynamaktadır. Vasküler anatomi ve yumuşak dokuları etkin görüntülemesi Toraks BT’ye diğer üstün olduğu noktalardır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), akciğer kanserlerinin özellikle Pancoast tümörlerinin göğüs duvarı, mediasten ve diafragma invazyonunu göstermede belirgin etkin rol oynamaktadır. MRG, lenf nodları ve vasküler yapılar arasındaki ayrımı, hiler ve aortikopulmoner bölgedeki lenf nodlarının saptanmasında Toraks BT’ye göre üstün bir şekilde görüntüleme imkanı verir. Akciğer hilusunda yerleşen kanserleri, postobstrüktif atelektazi ve pnömoniye birbirlerinden ayırmada MRG yardımcı bir unsurdur. Ayrıca multiplanar görüntüleme özelliği ile akciğer kanserlerinin karina, aort ve pulmoner arter, perikard ve kaslara invazyonunun değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır (37,38,39).

2.3.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi

Akciğer kanserleri, sıklık açısından onkolojik Pozitron Emisyon Tomografi (PET) uygulamalarının başında gelmektedir. PET, çeşitli radyofarmasötikler aracılığıyla malign hücrelerdeki artmış metabolizma, protein sentezi ve hızlı hücre proliferasyonu gibi faktörleri ortaya koyarak Toraks BT'de görüntülenemeyecek lezyonlara biyolojik bir bakış açısı getirmektedir. PET, tümör görüntülemesine konvansiyonel yöntemlerde alışlagelmiş olan morfolojik yaklaşımdan daha farklı olarak fonksiyonel bir yaklaşım sağlamaktadır. Günümüzde rutin klinik PET görüntülemeye en sık kullanılan radyofarmasötik F-18 ile işaretli florodeoksiglukoz (FDG)'dir. Bir glikoz analogu olan FDG ile vücut içerisindeki glikoz metabolizması görüntülenerek ölçülebilmektedir. FDG'nin üretimi ve sentezi modern siklotronlarda tamamen otomatize edilmiştir. Ayrıca nispeten uzun yarı ömür nedeniyle birkaç saatlik mesafelere nakledilebilmektedir. Bunların ötesinde bazı nörolojik, kardiyolojik ve özellikle de onkolojik endikasyonlarda glikoz metabolizmasını görüntülemenin getirdiği klinik kazanç FDG'nin kullanımını yaygınlaştıran en önemli faktördür. Son yıllarda gerek transmisyon zamanının kısaltılması, gerekse PET görüntülerindeki anatomik enformasyon eksikliğinin giderilmesi ve mükemmel PET-BT füzyonunun sağlanması amacıyla "entegre PET/BT" tarayıcıları geliştirilmiştir. Bu sistemlerde BT ile PET gantrileri aynı hasta yatağını kullanacak şekilde ardışık olarak yerleştirilmektedir. Bütün malign hücrelerde olduğu gibi akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunun glikoza afinitesi yüksektir. Skuamöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye iseler daha az glikoz kullanırlar. Bronkoalveoler hücreli kanserler ve karsinoidler düşük glikoz afinitesi gösteren ve FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. Akciğer kanserlerinde artmış glikoz afinitesinden primer olarak hücre membranındaki taşıyıcı proteinlerden GLUT 1 artışının sorumlu olduğu öne sürülmektedir. GLUT 1 pozitifliği ile prognoz arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Yine FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün proliferatif aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif; prognozu arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir (40).

2.4. Akciğer Kanseri Evrelemesi

Yeni Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi (2009)(41)

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.

T1: Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта 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 (superior 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: Kontrilateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrilateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarında metastaz.

M: Uzak metastaz:

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

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

M1b: Uzak organ metastazı

Tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) durumuna göre evreleme tabloda verilmiştir

Tablo 3. TNM'ye göre evreleme (2009)(41)

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

2.5. Perfüzyon BT

BT teknolojisindeki ilerlemeler ile birlikte Perfüzyon BT, doku vaskülaritesini değerlendirmesi ile fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. İntravenöz kontrast madde sonrası doku dansitesindeki değişimi, seri ve dinamik görüntüler içererek değerlendirme şansı tanır. İyot konsantrasyonu ile doku dansitesi arasında bağlantı ve Perfüzyon BT ile bu ilişkinin matematiksel analizi, MRG'deki kontrast sinyal ilişkisinden ve hesaplanmasından daha anlaşılabilir imkan tanır. En önemli kullanım alanları içerisinde, akut inme geçiren kişilerde hızlı bir şekilde hem yapısal hem de fonksiyonel olarak beyin vaskülaritesi hakkında bilgi vermesi ile tercih edilen bir modalite haline gelmiştir. Ayrıca malign tümörlere uygulanan tedavi amaçlı antianjiogenetik ilaçların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ileride seçilebilecek bir uygulama olarak düşünülmektedir (42).

Perfüzyon BT, tümörün içindeki anormal vaskülariteyi ölçümleyerek tümörün agresifliğinin saptanmasını sağlar.Yeni antianjiogenik ilaçların üretilmesi perfüzyon BT

ya da dinamik kontrast MRG gibi tekniklerin kullanımını gerektirmekte olup diğer konvansiyonel yöntemlerle tümörün tedaviye cevabı net değerlendirilememektedir. Bununla beraber fonksiyonel değişiklikler, morfolojik değişikliklerden önce oluşur. Konvansiyonel yöntemlerle tedaviye cevap sadece tümör boyut değişikliği ile takip edilebilir (43).

Perfüzyon BT doku vasküler fizyolojisini kontrast maddenin dokudaki dağılımını baz alarak ölçer. Perfüzyon BT, antiangiogenetik ilaçların cevabının değerlendirilmesinde invivo indirekt biyomarker olarak düşünülebilir. Bu, antiangiogenetik ilaçların hedefi olan tümör kan damarlarındaki kontrastın mikrodamardaki yoğunluğunu gösterir (MVD) ve dolayısıyla anjiogenezin izlenmesinde ve ölçülmesinde altın standart olarak düşünülmektedir. MVD, aynı zamanda birçok kanser için prognostik bir gösterge olarak oluşturulmuştur. MVD'nin ölçümü ve dolayısıyla antiangiogenik terapinin takibi için en doğrudan strateji periyodik olarak biyopsi yapılmasını gerektirebilir (44,45). Ancak, biyomarker olarak rutin kullanımında; biyopsi gibi invaziv doku örnekleme gerekliliği, standardizasyon ihtiyacı, randomize örnekleme hatalarının varlığı ve bu tür çalışmaların bütün tümör hacmini tespit edememesi gibi birçok kısıtlama bulunmaktadır. Bu kısıtlamalar, malign tümörlerin heterojenliği sebebiyle değerlendirmeye zarar verebilirler (A45). Perfüzyon BT gibi ikincil biyomarkerlar invaziv olmama gibi gözlemlenmiş yararları sebebiyle kullanılmaktadır. Sıkça tekrar edilebilmektedirler ve mikrosirkülasyonel fonksiyonu dinamik bir şekilde yansıtmaktadırlar (44). Birçok araştırmacı, anjiogenezin ölçülmesinde ve tedaviye cevabının takip edilmesinde biyomarker olarak BT perfüzyonun faydasını doğrulamıştır (46, 47).

2.5.1. Perfüzyon BT Teknik ve Temel Prensipleri

Perfüzyon BT ile temel olarak kontrast maddeye doku atenuasyon cevabının ve dokudaki değişikliklerin saptanması amaçlanmaktadır. Dokudaki kontrastlanma indirek olarak doku vaskülaritesinin fizyolojisini yansıtır. İntravasküler kontrast madde verildikten sonra kontrast madde intravasküler ve ekstravasküler alanda dağılım göstermektedir. Bu durum Perfüzyon BT'de iki fazda incelenir. Başlangıç fazda kontrast madde intravasküler alana ulaşır ve kontrast maddenin verilmesinin ardından 40-60 sn de first-pass inceleme yapılır. Diğer faz ise kontrast madde ekstravasküler alana kapiller bazal membranı geçerek ulaşır. Başlangıç fazında doku kan akımı (BF) ve doku kan

hacmi (BV) hesaplanır. İkinci faz ise kontrast maddenin vasküler geçirgenliğini değerlendirme imkanı sağlar. Perfüzyon BT işlemi ile kontrast madde sonrasındaki dokudaki atenüasyon değişiklikleri hesaplanır. Doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde kompartmantal analiz ve dekonvolüsyon analizi kullanılır (48,49,50).

Kompartmantal analiz yöntemi tek ve çift kompartman uygulamaları ile değerlendirilir. Tek kompartman analizinde intravasküler ve ekstrasvasküler boşluklar tek bir alan gibi düşünülür ve doku perfüzyonu hesaplanır. Normal arteriyel akım perfüzyon BT'de düzeltilerek doku konsantrasyon eğrisi edilir ve bu eğrinin maksimum pik değeri oluşturulur. Çift kompartman analizinde intravasküler ve ekstrasvasküler boşluklar yine tek bir alan gibi düşünülür ve intravasküler boşluktan ekstrasvasküler alana geçiş gösteren kontrast maddenin sayısal değerlerle ifade edilmesidir. Patlak analiz teknikleriyle kapiller permeabilite ve kan hacmi hesaplanır. Bu yöntem genellikle kompleks vasküler beslenmesi olan organlarda etkindir.

Dekonvolüsyon analizi ise dokunun impuls rezidü fonksiyonunun (IRF) arteriyel ve doku zaman-konsantrasyon eğrilerinin işlenmesi ile oluşan bir modellemedir. IRF direk olarak arteriyel akımdan elde edilir. Kan akımı sabit ise IRF'nin dokuda kontrast madde ile arterden elde edilen konsantrasyonla orantılı olduğu düşünülür. Bu metod 20 mL/dk/100 mL olan dokuların ölçümünde faydalıdır. Dalak böbrek gibi kanlanması kompleks organlar gibi dokularda kullanılması uygun değildir (51).

2.5.2. Perfüzyon BT Protokolleri

Perfüzyon BT işlemi için öncelikle baz görüntüler elde edilmelidir. Daha sonra dinamik görüntüler kontrast madde ile elde edilir. First-pass çalışma ilk 40-60 sn zamanı kapsar ve her 1 sn de görüntüler elde edilir. Kompartmantal metod da ise bu süre 3-5 sn arasındadır. Ölçülmek istenen permeabiliteye ait değerler ise ilk geçiş çalışmadan sonra 2 ile 10 dk arası beklenerek ikinci faza geçilir. 2 dakika boyunca 10 saniyede bir görüntü alınır (50,52).

2.5.3. Perfüzyon BT’de Kullanılan Parametreler

- **BF veya Perfüzyon (Blood Flow):** Dokudaki vasküler yapılardan geçen akım hızı (mL per 100g/min).
- **BV (Blood Volume):** Dokudaki damarlardan geçen kan hacmi (mL per 100g).
- **MTT (Mean Transit time):** Arterden vene ortalama geçiş zamanı (sn).
- **PS (Permeability Surface Area Product):** Plazmadan interstisyuma geçen total kan akımı (mL per 100g/min).
- **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).

Genel olarak lezyon karakterizasyonunun değerlendirilmesi, prognoz tayini ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi perfüzyon BT’nin uygulamaları arasındadır. Baş-boyun, akciğer, karaciğer, pankreas, kolorektal, prostat kanserlerinde klinik kullanımları mevcuttur. Bununla beraber onkoloji dışında da böbreklerin relatif glomerular filtrasyon hızlarının ölçümü, akut pankreatitte iskeminin tespit edilmesinde ve karaciğerde perfüzyonun değerlendirilmesinde, kronik karaciğerli hastalarda prognozun belirlenmesinde, perfüzyon BT protokolleri uygulanmaktadır (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu çalışma Ocak-Nisan 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup sitolojik ve/veya histopatolojik değerlendirilmeler sonucunda akciğer kanser tanısı almış 38 erkek, 6 bayan olmak üzere toplam 44 hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 64,1 (44-80) idi. Çalışmaya daha önceden radyoterapi ve kemoterapi tedavisi almamış hastalar dahil edildi. Görüntüleme protokolüne uygun olmayan, solunum hareket artefaktı olan 6 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unca 17.01.2012 tarih ve 2011/193 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Görüntüleme ve Analiz

Her hastada 64 detektörlü ÇKBT cihazı (Aquilion 64 Model TSX-101A; Toshiba Medical Systems, Corporations Tochigi Japonya) kullanılmış olup hastalarda öncelikle scout ve standart kontrastsız görüntüler elde edilmiştir. Elde edilen görüntülerden kitleyi içerecek şekilde kesitler belirlenmiştir. Kesit pozisyonu belirlendikten sonra otomatik enjektörle (Missouri, Ulrich Medikal,Hollanda) 100 ml'de 40 g iyota eşdeğer 81,65 g iomeprol otomatik enjektörle antekubital venden 4ml/sn akım hızı ile verilerek ÇKBT perfüzyon görüntüleri elde edildi. Çekim sırasında hastalara nefes tutmaları veya yüzeyel nefes almaları söylendi. Çekim süresi 40-60 saniye arasında gerçekleşti. Dekonvolüsyon analiz yöntemiyle her hastada kitlenin bulunduğu kesitteki arteriyel yapı input arteri olarak kullanıldı. Kullanılan arteriyel yapılar asendan ve desenden aortaydı. Elde olunan görüntüler Vitrea çalışma istasyonuna aktarıldıktan sonra renkli perfüzyon haritaları çıkarıldı. Kesit

görüntülerdeki kitlelerin mümkün olduğunca nekrotik, kistik alanlarından kaçınılarak solid kesimlerinden 3 farklı lokalizasyonda ROI yerleştirilerek parametre ölçümleri yapıldı. Elde edilen BV, BF, TTP, MTT perfüzyon parametreleri kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows version 13.0 istatistiksel yazılım program ile yapıldı. Tüm ölçülebilir değişkenlere ilişkin veriler Aritmetik Ortalama($\bar{X}$) $\pm$ Standart Sapma(SD) olarak sunuldu. Ölçülebilir değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Bazı değişkenlerin normal dağılım gösterdiği ($p>0.05$), bazı değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı($p<0.05$). Değişkenlerimizin tanı, lokalizasyon, nekroz ve solid yönünden karşılaştırılmasında unpaired t testi, Kruskal-Wallis Varyans Analiz ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

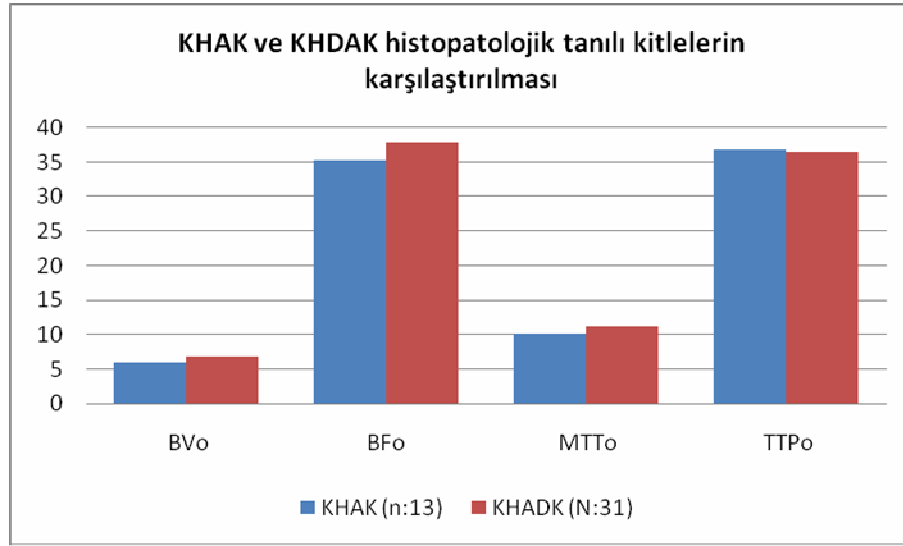
Olgular sitolojik/histopatolojik olarak tanılarına göre öncelikli olarak KHAK ve küçük hücreli dışı (KHDAK) akciğer kanseri olarak sınıflandırıldı. KHAK tanısı alan olgu sayısı 13; KHDAK tanısı alan olgu sayısı 31 idi. KHDAK olan 31 hastanın 11'i adenokarsinom, 13'ü yassı hücreli karsinom ve 1 tanesi de büyük hücreli karsinomdu. Geriye kalan 6 hastanın histopatolojik tanısı KHDAK olarak kabul edildi. KHAK ve KHDAK olan tüm akciğer kitleleri içerisinde nekroze olanlar ile nekroze olmayanlar iki grup olarak değerlendirildi. 13 hastada nekrotik özellikte, 31 hastada solid özellikte kitle mevcuttu. Ayrıca Toraks BT'de izlenen akciğer kitleleri santral ve periferik olarak başka bir sınıflandırma yapılarak değerlendirildi. Periferik yerleşimli akciğer kitlesi olan hasta sayısı 10; santral yerleşimli olan hasta sayısı ise 34 idi.

KHAK ve KHDAK'ye ait normal dağılım gösteren TTP (sırasıyla $36,92 \pm 13,53$, $36,50 \pm 11,47$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,917$).

KHAK ve KHDAK'ye ait normal dağılım göstermeyen BV (sırasıyla $5,87 \pm 4,09$, $6,83 \pm 2,89$), BF (sırasıyla $35,32 \pm 19,32$, $37,95 \pm 16,9$), MTT (sırasıyla $10,17 \pm 3,84$, $11,23 \pm 3,37$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo4, Şekil 1).

Tablo 4. Kitlelerin KHAK ve KHDAK Tanılarına Göre **BF, BV, TTP ve MTT** Değerlerinin Karşılaştırılması

		BV	BF	MTT	TTP
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
KHAK	(n=13)	5.87±4.09	35.32±19.32	10.17±3.84	36.92±13.53
KHADK	(n=31)	6.83±2.89	37,95±16.9	11.23±3.37	36.50± 11.47
p		0,217	0,529	0,487	0,917

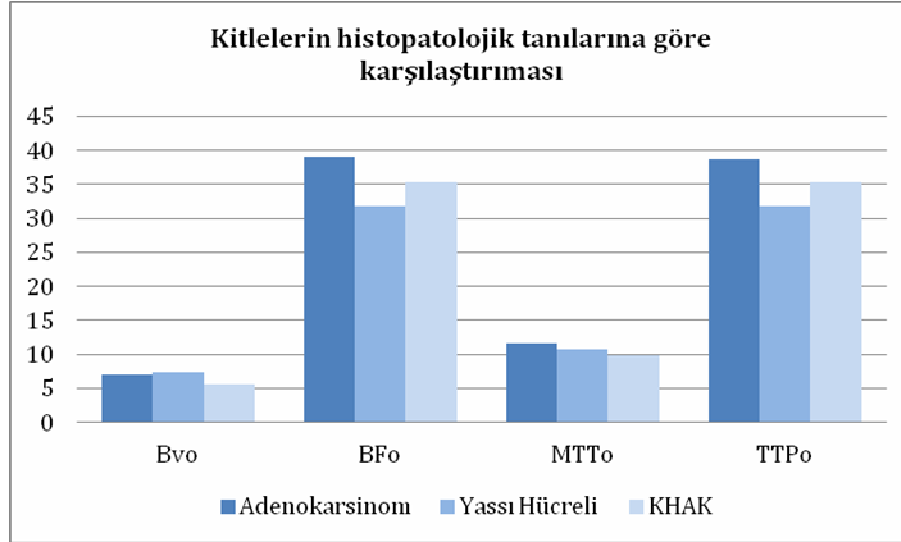


Şekil 1. KHAK ve KHDAK histopatolojik tanılarına göre perfüzyon parametreleri açısından grafiği

Adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve KHAK için sırasıyla BV değerleri (6,99± 2,81; 7,33±3,4; 5,67±4,00), BF değerleri (39,12±16,98; 31,77±19,19; 35,36±18,56), MTT değerleri (11,63±3,19; 10,81±3,54; 9,91±3,81), TTP değerleri (38,69±9,69; 31,77±8,81; 35,25±14,42) olarak ölçüldü (tablo 5). Histopatolojik tanısı adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve KHAK gelen hastalar arasında BV, BF, MTT ve TTP değerleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 2).

Tablo 5. Kitlelerin Histolojik Tanılarına Göre **BF, BV, TTP ve MTT** Değerlerine Göre Karşılaştırılması

		BV	BF	MTT	TTP
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
Adenokarsinom	(n=11)	6,99±2,81	39,12±16,98	11,63±3,19	38,69±9,69
Yassı Hücreli Karsinom	(n=13)	7,33±3,4	31,77±19,19	10,81±3,54	31,77±8,81
KHAK	(n=13)	5,67±4,00	35,36±18,56	9,91±3,81	35,25±14,42
p		0,367	0,878	0,695	0,185



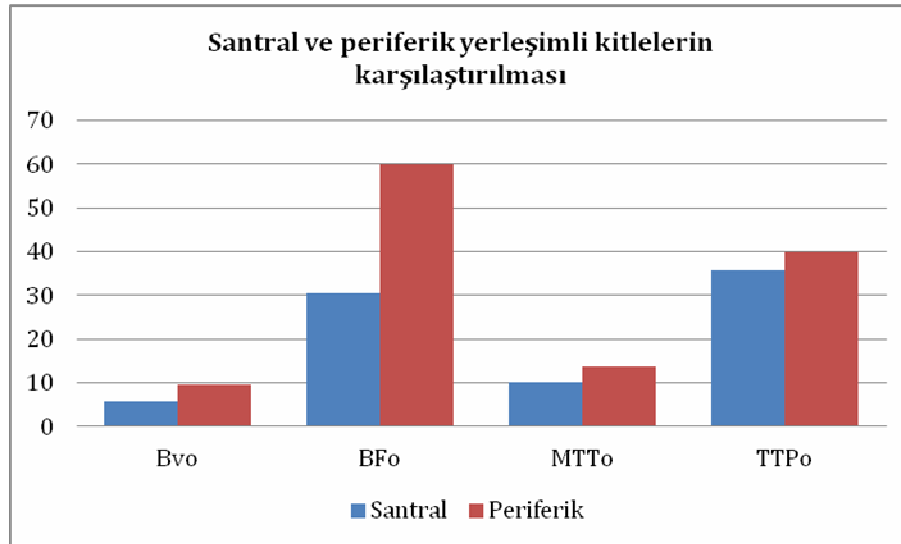
Şekil 2. Kitlelerin Histopatolojik Tanılarına Göre Grafiği

Normal dağılım gösteren santral ve periferik yerleşimli akciğer kanserlerine ait BF değerleri sırasıyla (30,45±11,25; 60,05±15,49) olarak ölçülmüş olup santral ve periferik yerleşimli kitle lezyonlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TTP değerleri için ise sırasıyla (35,71±13,32; 39,71±4,36) olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6, Şekil 3).

Normal dağılım göstermeyen santral ve periferik yerleşimli akciğer kanserlerine ait BV değerleri sırasıyla ($5,65 \pm 2,96$; $9,62 \pm 2,34$), MTT değerleri ($10,13 \pm 3,01$; $13,56 \pm 3,91$) olarak ölçülmüş olup bu değerler santral ve periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 6, Şekil 3).

Tablo 6. Santral ve Periferik Yerleşimli Kitlelerin **BF, BV, TTP ve MTT** Değerlerine Göre Karşılaştırılması

		BV	BF	MTT	TTP
		X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD
Santral	(n=34)	5,65 $\pm$ 2,96	30,45 $\pm$ 11,25	10,13 $\pm$ 3,01	35,71 $\pm$ 13,32
Periferik	(n=10)	9,62 $\pm$ 2,34	60,05 $\pm$ 15,49	13,56 $\pm$ 3,91	39,71 $\pm$ 4,36
p		0,0001	0,0001	0,028	0,359



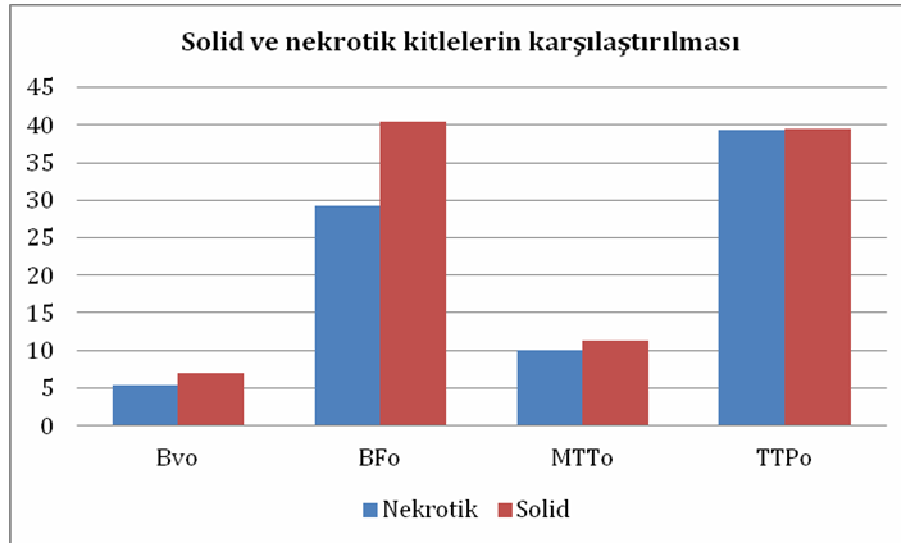
Şekil 3. Santral ve Periferik Yerleşimli Kitlelerin Grafiği

Normal dağılım gösteren nekroz içermeyen ve nekroz içeren akciğer kanserlerinde TTP değerleri sırasıyla ($35,50 \pm 13,03$ ve $39,28 \pm 8,75$) ölçülmüş olup nekroz içeren ve nekroz içermeyen kitlelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. MTT değerleri ise sırasıyla ($11,28 \pm 4,02$ ve $10,04 \pm 1,55$) ölçülmüş olup nekroz içeren ve nekroz içermeyen kitlelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 7, Şekil 4).

Normal dağılım göstermeyen nekroz içermeyen ve içeren akciğer kanserleri için BV değerleri sırasıyla ($7,03 \pm 3,51$ ve $5,40 \pm 2,32$), BF değerleri sırasıyla ($40,51 \pm 18,52$ ve $29,23 \pm 11,72$) olarak ölçülmüş olup nekroz içermeyen ve nekroz içeren akciğer kanserleri için BV ve BF değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 7, Şekil 4).

Tablo 7. Solid ve nekrotik kitlelerin **BF, BV, TTP ve MTT** değerlerine göre karşılaştırılması

		BV	BF	MTT	TTP
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
Nekrotik	(n=13)	5.40±2.32	29.23±11.72	10.04±1.55	39.28±8.75
Solid	(n=31)	7.03±3.51	40.51±18.52	11.28±4.02	35.50±13.03
p		0,006	0,049	0,289	0,346



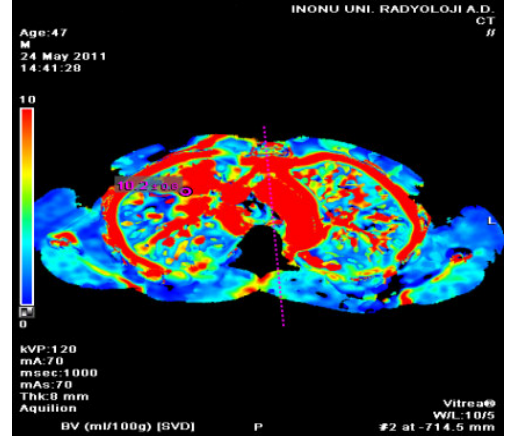
Şekil 4. Solid ve Nekrotik Kitlelerin Grafiği

Bir olgumuza (C.B) ait periferik yerleşimli kitlenin renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri

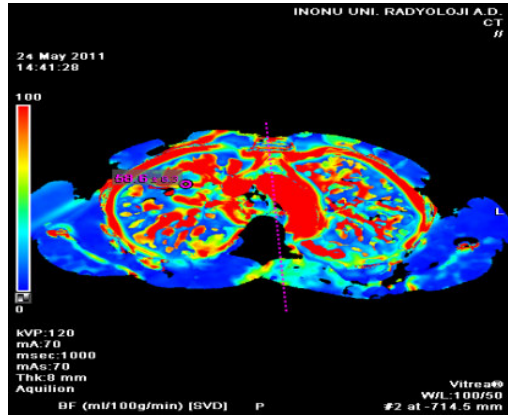
a)



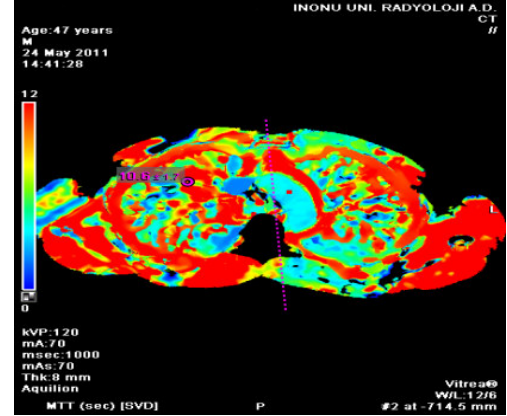
b)



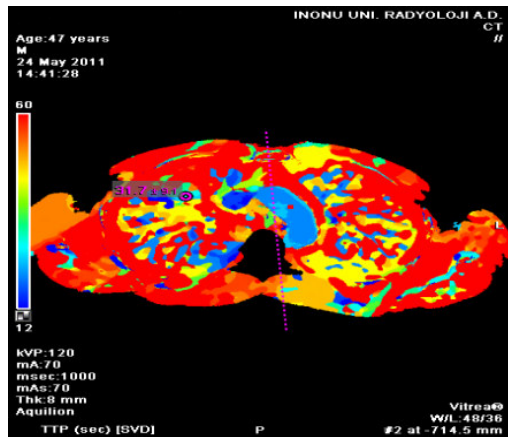
c)



d)



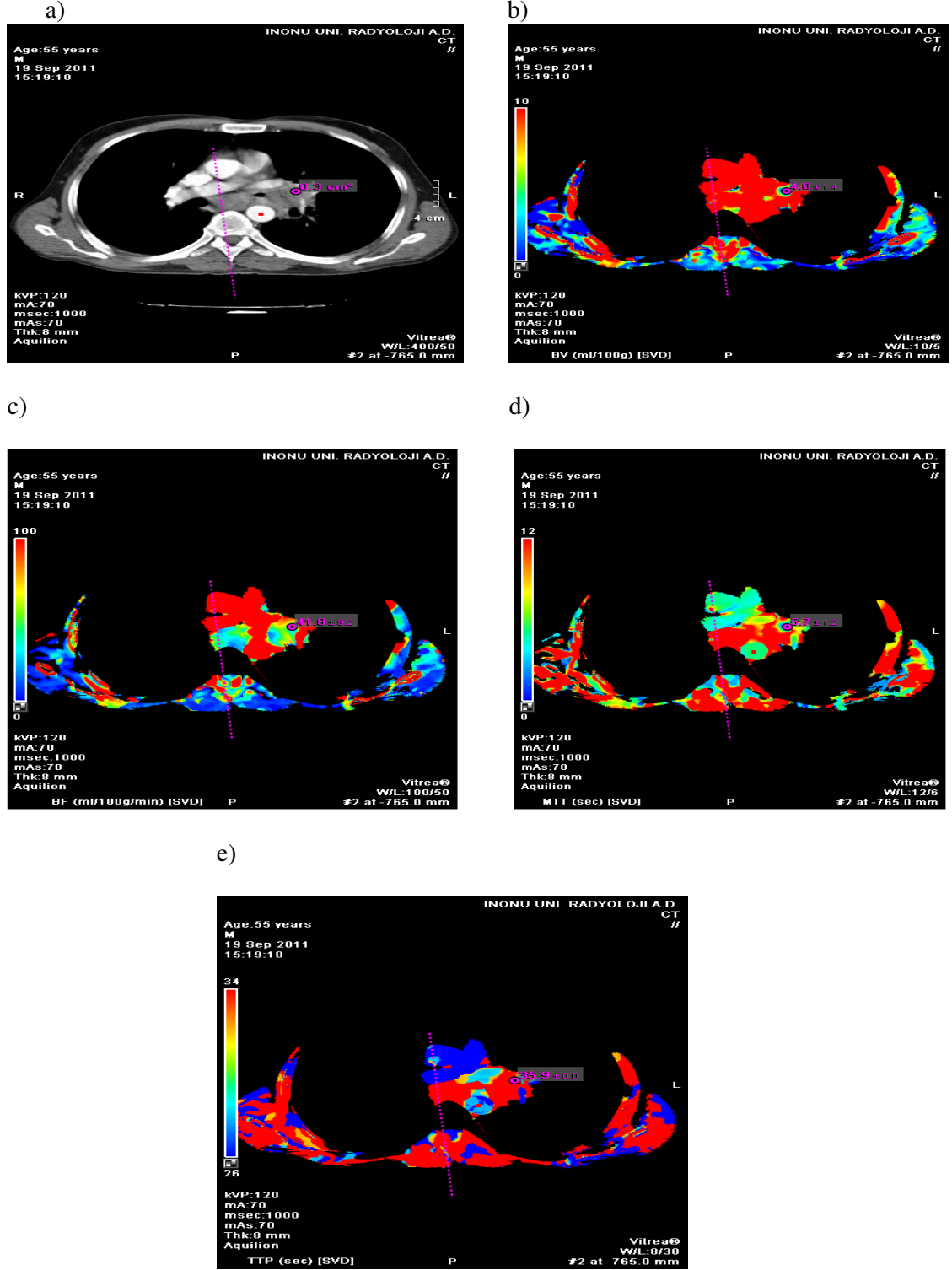
e)



Şekil 5. Periferik Yerleşimli Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası (Histopatolojik Tanısı:Adenokarsinom)

- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $10,2\pm0,8$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $58,6\pm8,3$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $10,6\pm1,7$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $31,7\pm9,1$ sn olarak ölçüldü.

Başka bir olgumuzda (S.A) santral yerleşimli kitleye ait renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri

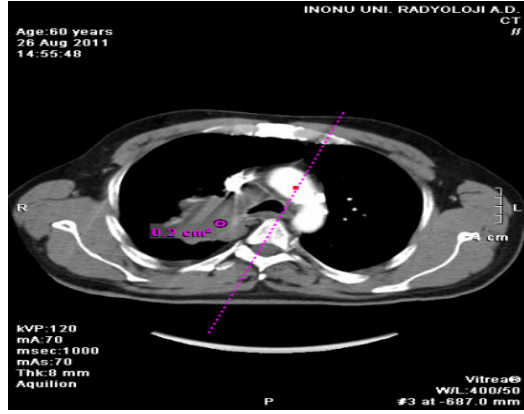


Şekil 6. Santral Yerleşimli Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası
(Histopatolojik Tanısı: Adenokarsinom)

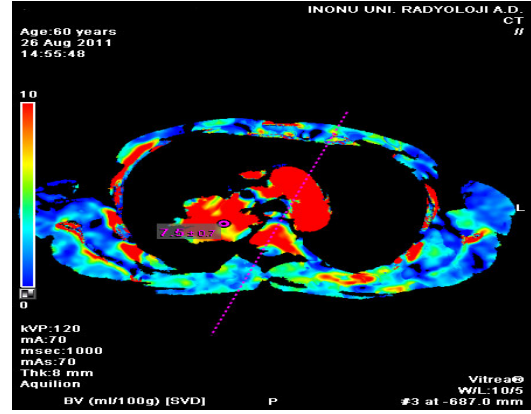
- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $10,2 \pm 0,8$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $58,6 \pm 8,3$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $10,6 \pm 1,7$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $31,7 \pm 9,1$ sn olarak ölçüldü

Başka bir olgumuzda (C.Y) santral yerleşimli solid kitleye ait renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri

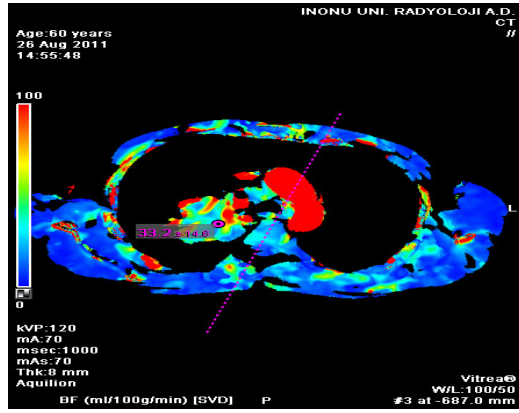
a)



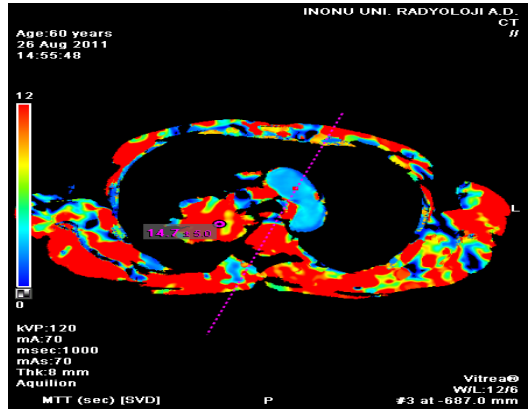
b)



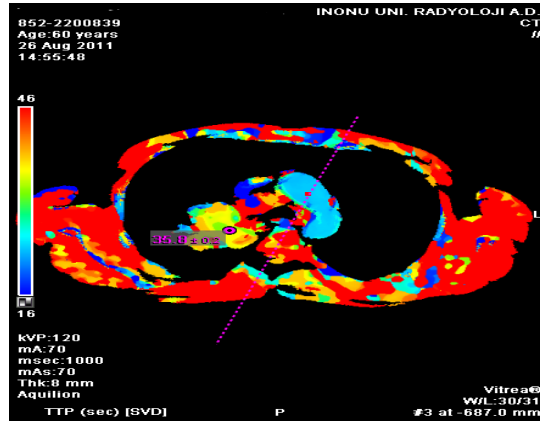
c)



d)



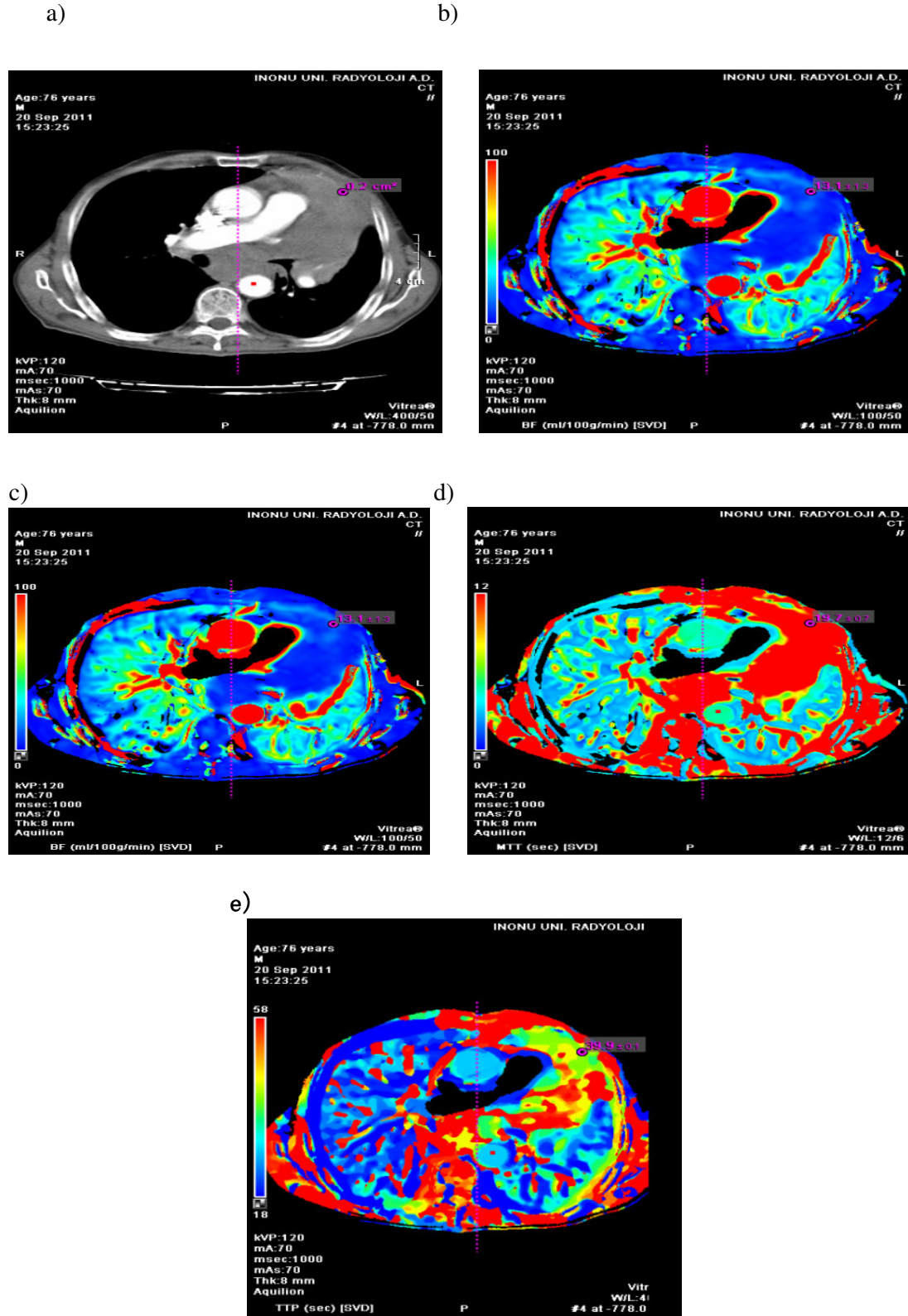
e)



Şekil 7. Santral Yerleşimli Solid Akciğer Kütlesine Ait Perfüzyon Haritası
(Histopatolojik tanısı: Yassı hücreli karsinom)

- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $7,5 \pm 0,7$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $33,2 \pm 14,6$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $14,7 \pm 5,0$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $35,8 \pm 0,2$ sn olarak ölçüldü

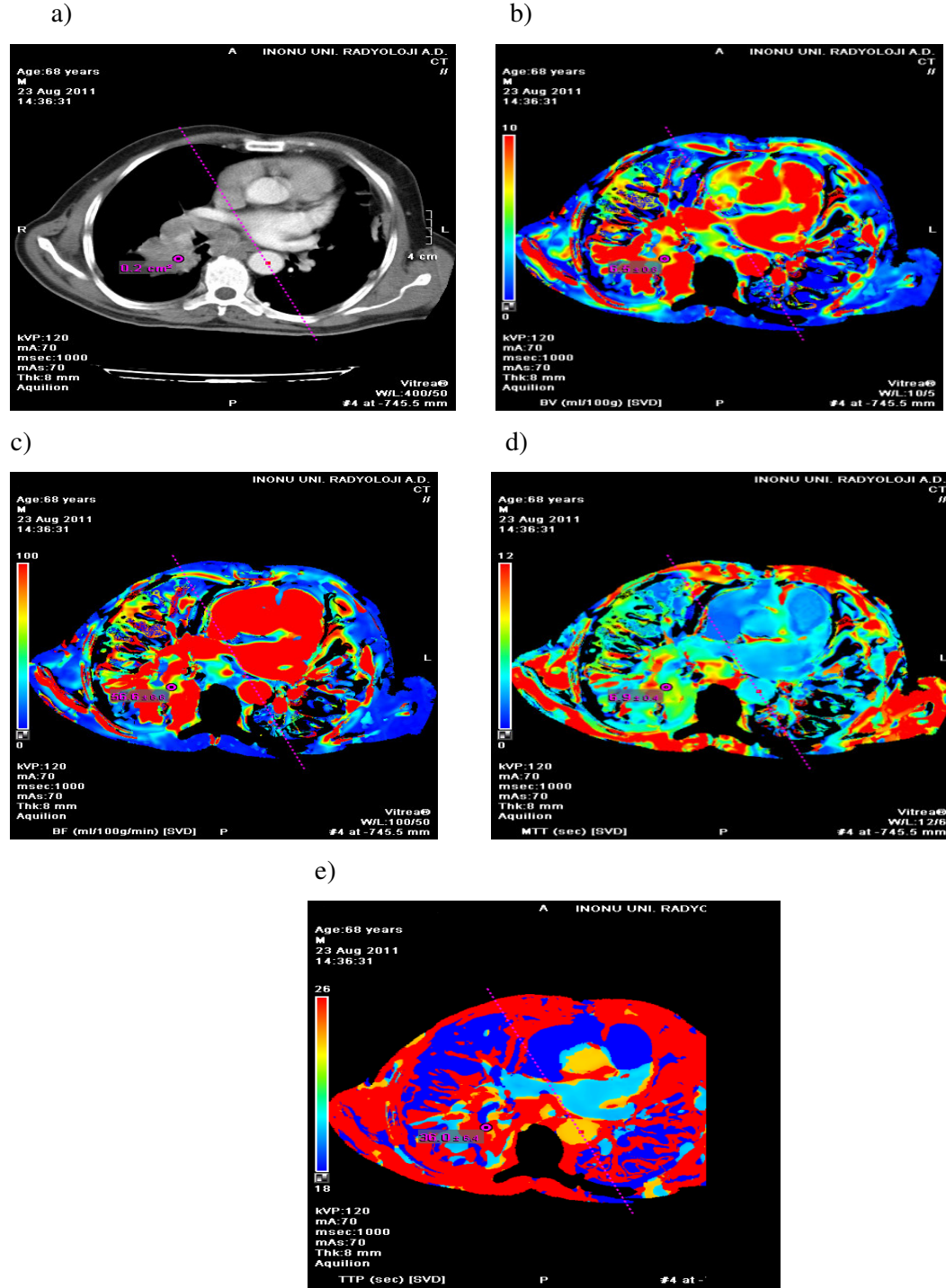
Başka bir olgumuzda (Y.K) nekrotik kitleye ait renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri



Şekil 8. Nekrotik Akciğer Kitlelerine Ait Perfüzyon Haritası
(Histopatolojik tanısı: KHAK)

- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $7,5 \pm 0,7$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $33,2 \pm 14,6$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $14,7 \pm 5,0$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $35,8 \pm 0,2$ sn olarak ölçüldü

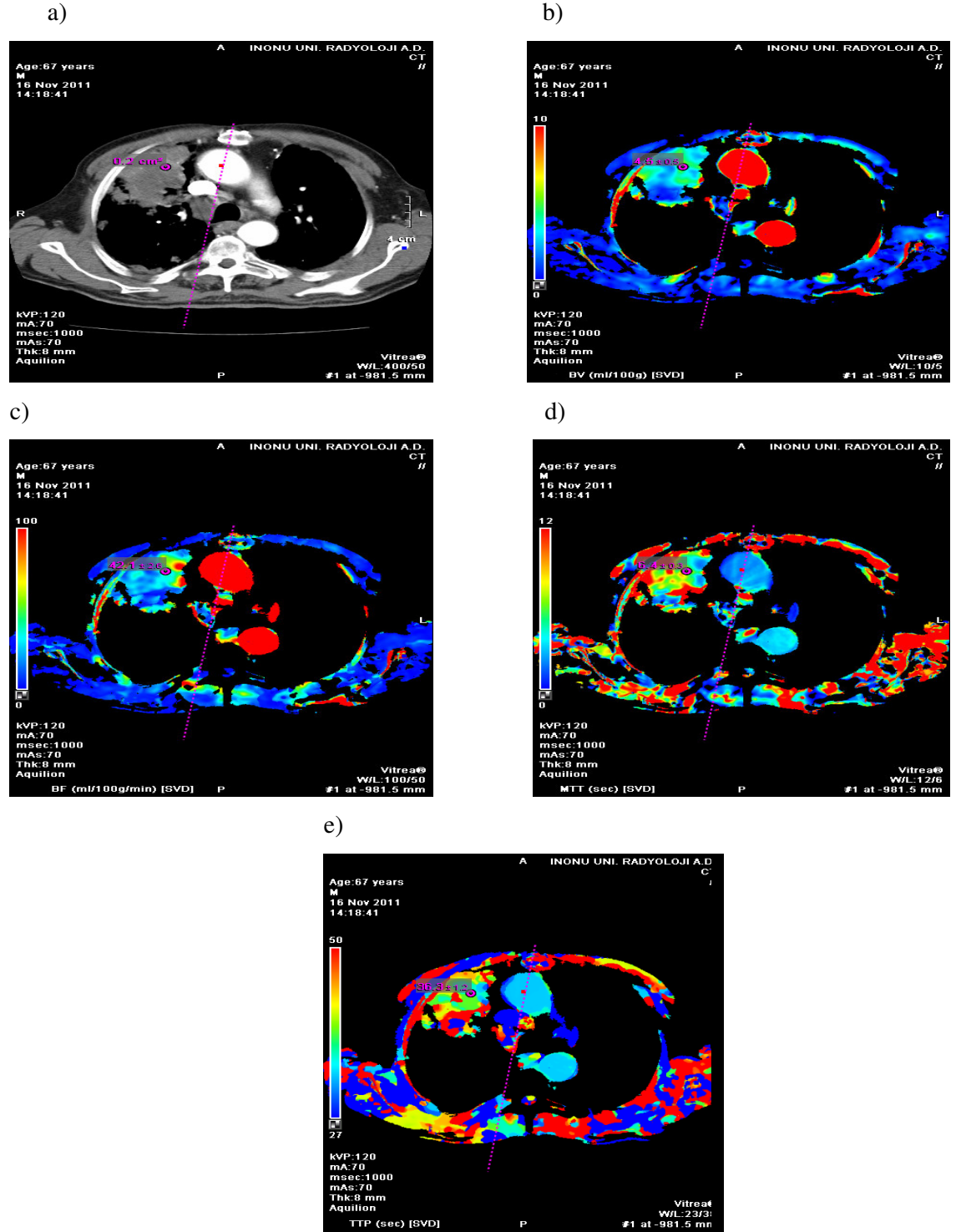
Başka bir olgumuzda (S.M) histopatolojik tanısı adenokarsinom olan kitleye ait renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri



Şekil 9. Adenokarsinom Tanılı Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası

- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $6,5 \pm 0,6$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $56,6 \pm 6,6$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $6,9 \pm 0,4$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $36,0 \pm 6,4$ sn olarak ölçüldü

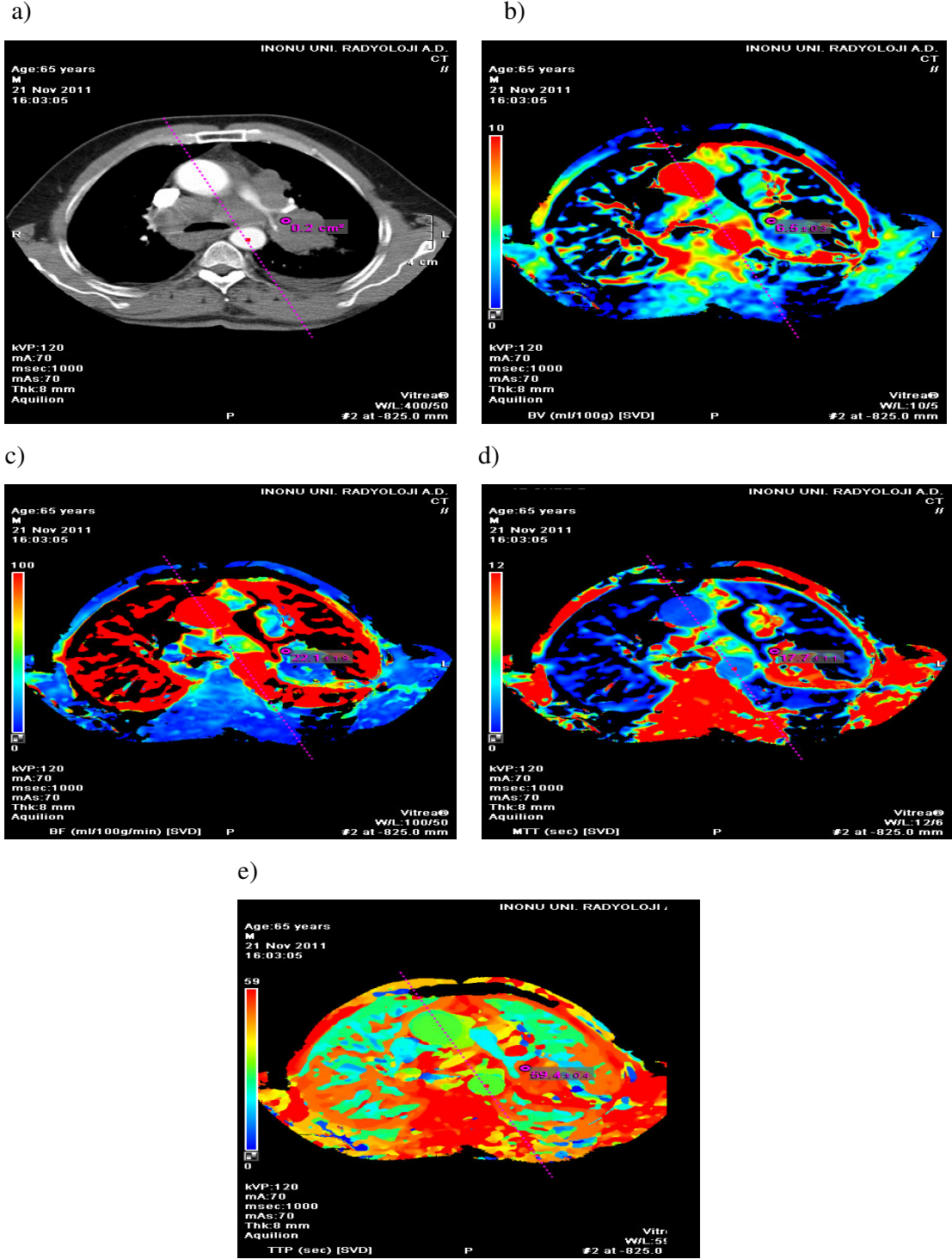
Başka bir olgumuzda (A.K) histopatolojik tanısı yassı hücreli karsinom olan kitleye ait renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri



Şekil 10.Yassı Hücreli Karsinom Tanılı Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası

- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $4,5 \pm 0,5$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $42,1 \pm 2,6$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $6,4 \pm 0,3$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $36,3 \pm 1,2$ sn olarak ölçüldü

Başka bir olgumuzda (Ö.K) histopatolojik tanısı KHAK olan kitleye ait renkli perfüzyon haritaları ve ROI ölçümleri



Şekil 11. KHAK Tanılı Akciğer Kitlesine Ait Perfüzyon Haritası

- a) Kontrastlı aksiyel toraks BT kesitinde ROI yerleştirilen bölge
- b) Kitleye ait BV değeri $6,5 \pm 0,3$ ml/100g olarak ölçüldü.
- c) Kitleye ait BF değeri $22,1 \pm 1,9$ ml/100g/dk olarak ölçüldü
- d) Kitleye ait MTT değeri $17,7 \pm 1,1$ sn olarak ölçüldü.
- e) Kitleye ait TTP değeri $59,4 \pm 0,4$ sn olarak ölçüldü

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserleri, kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31'i, kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerin % 25'inden sorumludur. Akciğer kanserine bağlı ölüm oranları kolon, meme, prostat kanserlerine bağlı ölüm oranlarından toplamından daha fazladır (53). Akciğer kanserlerinde tedavinin planmasında ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktörler hücre tipi ve evrelemedir. Yaşam süresi, akciğer kanserinin evresi ve tümör tanısının ne kadar erken konulduğu ile ilgilidir (54). Akciğer kanserlerinde en uzun sağ kalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan, erken evre hastalardır. Ancak, hastalığın evresine göre diğer tedavi seçenekleri de söz konusu olmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda, TNM evrelendirilmesi olguların cerrahi seçeneğinin, tedavi protokolünün ve prognozun tespit edilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu amaçla Toraks BT önemli bir yere sahip olup kemik sintigrafisi, batin ultrasonografisi, MRI, PET BT (18 FDG-PET) gibi görüntüleme yöntemleri kanserin evrelendirilmesinde tamamlayıcı rol üstlenmektedir (55).

Genel olarak akciğer kanserleri KHAK ve KHDAK olarak iki grupta incelenmektedir. KHAK, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %16-20'sini oluşturmaktadır. KHAK hızlı yayılım gösterdiği için başlangıcından itibaren yaygın hastalık kabul edilmekte ve kemoterapiye duyarlı olması nedeniyle kemoterapi ağırlıklı tedavi uygulanmaktadır (56,57).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 80'ini ise KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'li olguların çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahip olup bu olgularda prognoz oldukça kötü seyretmektedir. Küratif rezeksiyona uygun olan hastaların yarısından fazlasında ise hastalık seyrinde metastazlar meydana gelmektedir. Tüm KHDAK'li olgular içinde % 15'ten daha az olgu ancak uzun süreli yaşam şansına sahip olabilmektedir. Erken evre hastalıkta cerrahi temel yaklaşım olup, gerekli olgularda

uygulanan adjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonuçların iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (58).

Her iki akciğer türünde de ileri evre hastalarda mevcut tüm yeni tedavi modellerine karşın hastalığın kontrolü son derece zordur. Yeni etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, kanserli hücrenin davranış ve biyolojisinin anlaşılması ile ilişkilidir. Son yıllarda akciğer kanseri moleküler biyolojisindeki çalışmalara hız verilmiş ve bu konuda önemli bir bilgi birikimi sağlanmıştır. Yeni damar yapımı (neoanjiogenez, neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyileşmesi, embriyogenez, menstrüel siklus vb. durumlarda da gerçekleşmektedir. Ancak kontrolsüz anjiogenez tümör büyümesinde önemli bir yer kaplamaktadır (59). Anjiogenez, tümör büyümesi ve ilerlemesi için gereklidir ve neoplastik süreçteki en önemli olaylardan biridir (60). Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı vasküler endotelial büyüme faktörüdür (61). Son yıllarda kanser tedavisi için yapılan araştırmalarda tümörlerin çoğalması ve metastaz mekanizmalarının anlaşılması için uğraşılmakta ve bu mekanizmaları hedef alan tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır (62). Anti-anjiogenik tedavilerin gerek tek başlarına, gerekse geleneksel tedavilere ek olarak kullanılmaya başlanmış olması ve yan etkilerinin klasik ilaçlara göre az olmasıyla kanser tedavisinde önemli bir gelişmedir (63). Akciğer kanserlerinde tedavinin yetersiz olmasının en büyük nedeni tümör invazyonu ve metastazdır. Metastaz, primer tümörün en erken oluşum evresinden itibaren başlar ve zaman içinde tümörün büyümesine paralel olarak büyür. Tümörler histolojik tiplerine göre farklı metastaz gücüne sahiptirler. Bir çok epitel kökenli tümörde, tümör hücrelerinin yayılımının tümörün damarlanmasıyla kısa bir süre sonra meydana geldiği bilinmektedir (64).

Tümörlerinin çoğu tanı konulduğunda neovaskülarizedir. Ancak deneysel ve klinik veriler bu tümörlerin aylarca ve yıllarca anjiogenik olmadan kalabileceğini göstermektedir (65). Neovaskülarizasyona sahip bir tümörde, tümörün tüm kesimlerinde hücreler anjiogenik değildir. Çok iyi vaskülarize tümörlerde bile mikrovasküler dansitenin düşük olduğu alanlar ve yüksek olduğu alanlar izlenir ve heterojen bir anjiogenik aktivite izlenir. Anjiogenezin, tümörün hem lokal yayılımını, hem de uzak metastazı kolaylaştırdığını destekleyen, deneysel ve klinik kanıtlar bulunmaktadır (66). Bir tümör hücrelerinin metastaz yapabilmesi için, damar sistemine girmesi, dolaşımda

canlı kalabilmesi, hedef organın mikrodamarlarında duraklayabilmesi, damar sisteminden dışarı çıkabilmesi, hedef organda büyüebilmesi ve angiogenezi uyarmak gibi çeşitli bariyerleri aşabilmesi gereklidir (67,68). Klinik göstergeler, tümörün metastaz özelliğinin angiogenezin şiddetine bağlı olduğunu göstermektedir (69).

Tümör angiogenezin, tümör evrelendirmesindeki önemi, radyolojik olarak bu konuya dikkatleri toplamıştır. Fonksiyonel tomografideki teknolojik gelişmeler tümör ve diğer doku vaskülaritesini değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Bu teknik konvansiyonel BT uygulamalarına ilave olarak tümördeki fizyolojik parametreleri ortaya koyar ve tümör angiogenezin in vivo gösterilmesine katkı sağlar. Tümör angiogenezi morfolojik olarak küçük damarların sayısına göre karakterize edilir. Bu mikrovasküler yapılar direk olarak görüntülenmek için çok küçük boyuttadırlar, fakat bu mikrovasküler yoğunluk artışı invivo olarak tümör perfüzyonuna ve tümörde BV parametresi ile gösterilen kan hacminde artışına neden olmaktadır. Tümörlerdeki kan miktarının, tümör angiogenezin ve tümörün büyümesinde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Angiogenezis öncesinde erken dönem tümörlerde, oksijen, besin ve büyüme faktörlerin yokluğuna bağlı tümör boyutunun 2-3 mm ile sınırlı kaldığı düşünülmektedir. Tümörün metastaz yapabilmesi, tümör angiogenezisine bağlı olup vaskülarize tümörlerin, zayıf vaskülarize olanlara göre daha sık metastaz yaptığı bilinmektedir (70,71).

Bu nedenle in vivo angiogenezis markerları, tümör angiogenezinin non invaziv değerlendirilmesinde önemli imkan sağlar. Aynı zamanda tümör angiogenezinin değerlendirilmesi, antianjiogenetik ilaçların tedavi stratejisini belirlemede önemlidir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, antianjiogenetik ilaçların etkinliğini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Tümör boyutunun takibi, serumda büyüme faktörlerini ölçmek gibi yöntemler tedavi etkinliğini değerlendirmede yetersiz kalırken, seri biyopsilerle MVD ölçmek oldukça invaziv bir yöntemdir (72).

BT, onkolojide halen en temel görüntüleme yöntemidir. Bununla beraber, kısa süreli çekimiyle fonksiyonel BT uygulamaları tümör angiogenezis değerlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlayacaktır. Konvansiyonel BT ile malign ve benign lezyon ayrımında bir çok zorluklar mevcuttur. Akciğerde soliter pulmoner nodülü olan bir çok hastada malign ve benign lezyon ayrımı güçtür. Swenson ve ark. yaptığı bir çalışmada malign

ve benign SPN'lerde BT'de PEI ile kitlelerin histopatolojik MVD değerleri arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Hasta sayılarını artırarak yaptıkları başka bir sınıflandırmada ise malign ve benign SPN ayırımında %98 sensivite, %58 spesifite değerlerini saptamışlardır (73, 33).

Başka bir çalışmada Zhang ve ark. SPN'lerde dinamik BT çalışmasında kan akımını değerlendirmiş ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (74). Miles ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise ileri evre akciğer kanserlerinde daha yüksek perfüzyon parametreleri saptanmış olup bu değerler ile FDG uptake arasında ciddi korelasyon olduğu saptanmıştır (75).

Li ve ark. 46 malign, 22 benign ve 9 aktif inflamatuvar non kalsifiye 77 soliter pulmoner nodülü olan hastada yaptıkları ilk perfüzyon BT araştırmasında PEI, TTP ve BV değerleri çalışılmıştır. Benign SPN'lerde PEI ve BV değerleri, malign ve aktif inflamatuvar SPN'lere göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ÇKBT ile yapılan perfüzyon çalışmalarda benign ve malign lezyonların ayırımının yapılabileceği vurgulanmıştır (76). Başka bir çalışmada histopatolojik olarak ispatlanmış ve boyutu en fazla 5 cm, 97 periferik akciğer karsinomu olan hastada, ÇKBT ile perfüzyon parametreleri çalışılmıştır. Çalışmada PEI, TTP ve BV parametreleri lezyonların histopatolojik tipleri arasında anlamlı istatistiksel değerlere ulaşılamamıştır. Bununla beraber uzak metastaz yapan periferik yerleşimli akciğer karsinomların perfüzyon değerlerinin metastaz yapmayan lezyonlara göre daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca histopatolojik olarak T2 evre tümörlerde PEI ve BV değerleri, T1 evre tümörlere göre daha istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışma sonunda 64 detektörle yapılan perfüzyon tekniğinin periferik akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde değerli bir yöntem olduğu ve akciğer kanserlerinde tümör boyutunun ve metastazik lezyonların perfüzyon parametreleriyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (77).

KHDAK'lı 24 hastada yapılan bir çalışmada, skuamöz hücreli karsinom tanısı almış lezyonlardan ölçülen BF değerlerinin, adenokarsinom tanısı alan lezyonlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve çalışma sonunda KHDAK'lerde perfüzyon BT'nin faydalı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (78). Bizim alışmamızda akciğer kanserli hastaların histopatolojik tiplerine göre perfüzyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Ng ve ark. yaptıkları bir çalışmada histolojik olarak kanıtlanmış 10 KHDAK hastasında, 16 detektörlü BT ile z ekseninde 10 mm ve 40 mm'lik tümör hacimlerinde tümör geçirgenlik ve BV değerleri ölçülmüş ve her iki grupta perfüzyon değerlerindeki değişimi ve tekrar edilebilirliğini incelemişlerdir. Çalışma sonunda z ekseninde 40 mm'lik tümör kesitinde elde edilen sonuçların daha doğru ve tetkikin tekrar edilebilirliği açısından daha net sonuçlar sağladığı gözlemlenmiştir. Biz çalışmamızda tümörlerin z ekseninde 24 mm lik bir alan kullanarak çalışmamızı gerçekleştirdik (79).

Kiesling ve ark. 24 bronşial akciğer karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada ÇKBT ile perfüzyon ve PEI değerlerini araştırmışlar ve bu değerleri lezyonların boyutlarına, lokalizasyonlarına ve histopatolojik tiplerine göre sınıflandırdıklarında ve tümör hacmi büyük olanlarda ortalama perfüzyon değerlerinin daha az olduğunu saptanmıştır. Aynı zamanda santral yerleşimli lezyonların periferik yerleşimli lezyonlara göre perfüzyon değerlerinin daha az olduğunu tespit edilmiştir. Bununla beraber periferik ve santral yerleşimli lezyonlarda PEI değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. KHAK ve KHDAK'li hastalar arasında perfüzyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (80). Biz de çalışmamızda akciğer kanserlerinin histopatolojik tiplerine göre perfüzyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Çalışmamızda periferik yerleşimli akciğer kitlelerinde, santral yerleşimli olan kitlelere göre perfüzyon değerleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Kiesling ve ark. santral yerleşimli kitlelerde, periferik kitlelere göre daha düşük ölçülen perfüzyon değerlerinin, santral akciğer dokusunda birim alandaki düşük vasküler yoğunluktan ve tümörün santraldeki vasküler yapılara bası sonucu oluşabileceğini vurgulamışlardır (80).

Kaviter lezyonlar içeren 53 kitlede yapılan perfüzyon BT çalışmasında malign sebebe bağlı oluşan kaviter lezyonlarda güçlü washout izlenmiştir. Bu çalışmada, kaviter lezyonlarda tek başına elde edilen BT'nin yetersiz olduğu, perfüzyon BT'nin kaviter lezyonların ayırıcı tanısında toraks BT'ye ilave olarak uygulanması önerimiştir (81). Çalışmamızdaki nekrotik kaviteye sahip olan kitlelerde nekroze olmayan solid kesimlerinden, 3 farklı bölgeye ROI yerleştirilerek mümkün olduğunca nekroze alanlardan kaçınarak ölçümler yaptık.

İleri evre KHDAK'li hastalarda yapılan bir çalışmada, kemoterapi ve radyoterapi sonrası perfüzyon BT ile KHDAK'li hastalar arasında yüksek perfüzyon değerlerine sahip olanların kemoterapiye ve radyoterapiye daha duyarlı olduğu ve perfüzyon BT ile ileri evre KHDAK hastalarının kemoterapi ve radyoterapi sonrası erken dönem cevabın değerlendirilmesinde etkin bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (82). Ma ve ark. periferik yerleşimli 58 kanserli hastada 16 detektör BT ile perfüzyon BT ile yaptıkları çalışmada perfüzyon parametrelerinin tümör anjiogenezi, cyclin D1 ekspresyonu ve MVD değerleri ile yakın ilişkisi olduğunu vurgulamışlardır (83).

Frailo ve ark. yaptığı çalışmada adenokarsinom histopatolojik tanısı olan rezeke edilemeyen 45 hastada kemoterapi ve anti-anjogenetik tedavi öncesi ve tedavi sonrası 40. ve 90. günlerde perfüzyon BT parametrelerini değerlendirilmiş ve tedaviye cevap veren tümörlerde BF, BV ve PS değerlerinin tedaviye cevap vermeyen diğer tümörlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Perfüzyon BT'nin kanser anjiogenezinin değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem olduğu ve tedavinin yönlendirilmesinde etkili olabileceği vurgulanmıştır (84) .

Perfüzyon BT'nin kanser anjiogenezi konusunda etkin bir şekilde fayda sağlayacağını düşündüren bir çok çalışmanın yanında tümörlerden ölçülen perfüzyon parametrelerinin kantitatif değerleri konusunda halen şüpheler bulunmaktadır. Goh ve ark. yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserli 44 hastada BV ve permeabilite değerleri farklı iki metod ile analiz edilmiş ve çalışma sonunda tümör vaskülaritesinin değerlendirilmesinde kullanılan metodların farklı sonuçlarının bulunduğu ve perfüzyon BT uygulamalarında farklı metodların direk olarak birbiri yerine kullanılamayacağı vurgulanmıştır (85).

Başka bir çalışmada ise, akciğer kanseri hastalarında perfüzyon BT ile kantitatif permeabilite ve BV değerlerinin tekrar edilebilirlikleri incelenmiş ve permeabilite değerlerinde varyasyon katsayısı % 9,49; BV değerlerinde % 26,31 olarak tespit edilmiştir. İntraobserverlarda perfüzyon değerlerinde değişiklik % 3,30 iken; bu oran intraobserverlarda % 6,34 oranında tespit edilmiştir. Çalışma sonunda perfüzyon parametrelerinin tekrar edilebilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (86). Pratikte tedavi öncesi ve sonrasında tedavi etkinliğinin değerlendirilmek istendiği hastalarda aynı ÇKBT cihazının ve aynı çalışma protokollerinin kullanılması gerekli kılmalıdır.

Fonksiyonel perfüzyon BT uygulamalarının teknolojisinde oluşan yeni gelişmeler ışığında tümör ve doku vaskülaritesini yansıtmaları ile bu konu üzerinde birçok bilimsel çalışma yapılmasına neden olmuştur. Tümör anjiogenezi, tümörün büyümesine ve metastaz yapabilmesine neden olan önemli bir etken olarak bilinmesi perfüzyon BT uygulamalarının tümör anjiogenezinin non invaziv değerlendirilmesinde değerli tanı yöntemi haline gelmesine sebep olmuştur. Literatürde, perfüzyon BT uygulamalarında yüksek gradeli ve metastaz yapan tümörlerde perfüzyon parametrelerinde daha yüksek değerlerin tespit edilmesi ve yüksek perfüzyon değerlerine sahip tümörlerin, radyoterapi ve kemoterapiye daha fazla duyarlılığa sahip olduğunu vurgulanması, çalışmamızda periferik ve solid akciğer kitlelerinde bu mikrovasküler yoğunluğun ve tümör neovaskülarizasyonun daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, akciğer kanserlerinde First-pass perfüzyon BT uygulaması hızlı, kolay uygulanabilir yöntemdir. First-pass perfüzyon BT' nin akciğer kanserlerinde tümör perfüzyonunun non invaziv olarak değerlendirilmesi, tümör anjiogenezi hakkında değerli bilgiler vermektedir. Bununla beraber periferik ve solid akciğer kanserlerinin, antianjiogenetik ilaçlardan, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilerden santral yerleşimli ve nekrotik akciğer kanserlerine kıyasla daha fazla fayda göreceği ve bu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde perfüzyon BT'nin ilerde daha fazla rol oynayacağı kanaatindeyiz.

6. ÖZET

AKCİĞER KANSERLERİNDE MDBT İLE KANTİTATİF FİRST-PASS PERFÜZYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada first-pass perfüzyon BT parametreleri kullanılarak, akciğer kanserlerinin histopatolojik tiplerine, lokalizasyonlarına ve solid ve nekrotik özelliklerine göre ayırtedilebilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız sitolojik ve/veya histopatolojik değerlendirilmeler sonucunda akciğer kanser tanısı almış 38 erkek, 6 bayan olmak üzere toplam 44 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya daha önceden radyoterapi ve kemoterapi tedavisi almamış hastalar dahil edildi.

Hastalarda öncelikle scout ve standart kontrastsız görüntüler elde edilmiştir. Elde edilen görüntülerden kitleyi içerecek şekilde kesitler belirlenmiş olup çekim işlemi perfüzyon BT protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Elde olunan görüntüler Vitrea çalışma istasyonuna aktarıldıktan sonra renkli perfüzyon haritaları çıkarıldı. Kesit görüntülerdeki kitlelerin mümkün olduğunca nekrotik, kistik alanlarından kaçınılarak solid kesimlerinden 3 farklı lokalizasyonda ROI yerleştirilerek perfüzyon parametre ölçümleri yapıldı. Elde edilen BV, BF, TTP, MTT perfüzyon parametreleri kaydedildi.

Çalışmamızda periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde histopatolojik tanılarından bağımsız olarak BV, BF ve MTT değerlerinde santral yerleşimli akciğer kitlelerine göre yüksek bulunmuştur. Periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde ortalama perfüzyon parametreleri sırasıyla BV: $9,62 \pm 2,3$, BF: $60,05 \pm 15,49$, MTT: $13,56 \pm 3,91$ olarak ölçüldü. Santral yerleşimli akciğer kanserlerinde ise BV: $5,65 \pm 2,96$, BF: $30,45 \pm 11,25$, MTT: $10,13 \pm 3,01$ olarak ölçüldü. Çalışmamızda ayrıca solid akciğer kanserlerinde BV ve BF perfüzyon BT parametreleri, nekrotik akciğer kanserlerine göre daha yüksek olarak saptandı. Solid akciğer kanserlerinde ortalama BV: $7,03 \pm 3,51$, BF:

40.51±18.52 ölçülmüş olup nekrotik akciğer kanserlerinde BV: 5.40±2.32 BF: 29.23±11.72 olarak ölçüldü.

Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda First-pass perfüzyon BT' nin akciğer kanserlerinde tümör perfüzyonunun non invaziv olarak değerlendirilmesi, tümör anjiogenezi hakkında değerli bilgiler vermektedir. Periferik ve solid akciğer kanserlerinin, antianjiogenetik ilaçlardan, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilerden santral yerleşimli ve nekrotik akciğer kanserlerine kıyasla daha fazla fayda göreceği ve tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde perfüzyon BT'nin ilerde daha fazla rol oynayacağı kanaatindeyiz.

7. SUMMARY

QUANTITATIVE EVALUATION OF FIRST PASS PERFUSION WITH MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY IN LUNG CANCERS

In this study, we aimed to differentiate lung cancers in terms of histologic types, localizations, solidarity and necrotic features using the first-pass perfusion CT parameters.

Our study consisted of 44 patients (38 male and 6 female) who were diagnosed as lung cancer due to cytological and/or histopathological evaluations. The patients without a history of radiotherapy and chemotherapy were involved in the study.

The CT images included scout and standard unenhanced images. The slices were determined so as to include the mass-consolidation area, and the dynamic study was performed with respect to perfusion CT protocols. The images were transformed to a workstation followed by color perfusion mapping. The perfusion parameter measurements were performed by placing ROI on 3 different locations of the mass, avoiding the necrotic and cystic areas as possible. The BV, BF, TTP and MTT perfusion parameters were recorded.

Our study demonstrated that BF, BV and MTT values were higher in peripheral lung cancers in comparison to centrally located lung masses regardless of histopathological diagnoses. The mean perfusion parameters in peripheral lung cancers were measured as BV: $9,62 \pm 2,3$, BF: $60,05 \pm 15,49$, MTT: $13,56 \pm 3,91$, respectively and BV: $5,65 \pm 2,96$, BF: $30,45 \pm 11,25$, MTT: $10,13 \pm 3,01$ in centrally located lung cancers. Also, in solid lung cancers BV and BF perfusion CT parameters were detected higher than the necrotic lung cancers. The mean BV in solid lung cancers was 7.03 ± 3.51 and the mean BF was 40.51 ± 18.52 whereas BV: 5.40 ± 2.32 and BF:

29.23±11.72 in necrotic lung cancers.

In conclusion, first-pass perfusion CT offered valuable information about non-invasive evaluation of tumor perfusion in lung cancers and tumor angiogenesis. We conclude that peripheral and solid lung cancers may benefit from treatments like anti-angiogenetic drugs, radiotherapy and chemotherapy more than centrally located and necrotic lung cancers. It seems that perfusion CT may play a greater role in the evaluation of the effectiveness of these treatments.

8. KAYNAKLAR

1. Rydberg J, Buckwalter KA, Caldemeyer KS, et al. Multisection CT: Scanning techniques and clinical applications. *Radiographics* 2000; 20:1787-1806.
2. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(1):161-178.
3. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signalling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers *Cancer Control*. 2002; 9:36-44.
4. Teicher BA, Sotomayor EA, Huang ZD. Antiangiogenic agents potentiate cytotoxic cancer therapies against primary and metastatic disease. *Cancer Res* 1992; 52:6702-4.
5. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
6. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. In: Göksel T, Özlü T, editors. TTD Okulu Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi Kitabı. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık San. ve Tic. Ltd.Şti; 2008. p.9-65
7. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001:50-56.
8. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997
9. Alberg AJ, Yung RC, Samet JM. Epidemiology Of Lung Cancer. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1328-1348.
10. Spiro SG, Porter JC, Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:1166-96.
11. Gülşen N. Akciğer Kanserinde 99Tcm-MIBI Toraks Görüntülemesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1998.
12. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A, ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkulozu birlikteliği. *Solunum* 2001; (2):86-98.

13. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World HealthOrganization classification of tumours.Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press; 2004.
14. Bedsmoore CJ and Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lungcancer.Eur J Radio. 2003; 45:8-17.
15. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, Polverosi R, Merlino B, Bellelli M, et al. Bronchoalveolar carcinoma of the lung. Eur Radiol. 1998;8:996–1001.
16. Tuncel E. Solunum Sistemi, Klinik Radyoloji Kitabı. Bursa: Nobel&Güneş TıpKitabevi Ltd.Şti;2008. p.307-18.
17. Frostad A, Soyseth V, Haldorsen T, et al. Impact of respiratory symptoms on lungcancer: 30-year follow-up of an urban population. Lung Cancer. 2008 Apr;60 (1):22-30
18. Silvestri GA, Jett J. Broncogenic Carcinoma. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's Textbook of RespiratoryMedicine. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1357-1378.
19. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al.Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histologyand tumor doubling times. Am J Roentgenol. 2000;174:763–768.
20. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. Radiol Clin North Am 2007Jan; 45(1): 21-43.
21. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American ThoracicSociety and The European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med1997; 156(1):320-332.
22. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon 2001; 17: 86-119
23. Çavdar T, Ekim N. Toraks Kitapları Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999.
24. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri,Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar I, Sindirim Sistemi Hastalıkları Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi No:581Kasım 2007; s. 141-152
25. Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Interinstitutional database for comparision of performance in lung fine needleaspiration cytology. Arch Pathol Lab Med 1992; 116:463-70 (ABST).

26. Metintaş M. Akciger Tümörleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. Solunum Sistemi Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı Cilt II. İstanbul: Medikal yayıncılık Ltd.Şti; 2010.p.1313-1493
27. Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. Eur Respir Mon 2002; 22: 131-145
28. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA. Intrathoracic Staging. Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). Diagnosis and Treatment of Lung cancer: An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, 2001, pp. 73-90.
29. 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. p. 1357-1378.
30. Midthun DE, Jett RJ. Lung tumors. Albert R, Spiro SG, James RJ (eds). Clinical Respiratory Medicine, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:605-30.
31. McLoud TC. İmaging Techniques for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Clin Chest Med 2002; (23):123-135.
32. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. Radiology 1991;180:1-12
33. Swenson SJ, Wiggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000, 214, 73-80
34. Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: 67-85
35. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal lymph node metastases and diagnostic accuracy of CT. Radiology 1993; 186:129-132.
36. Rydberg J, Buckwalter KA, Caldemeyer KS, et al. Multisection CT: Scanning techniques and clinical applications. Radiographics 2000; 20:1787-1806.
37. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest. 2003; 123:147-56.
38. Kramer H, Harry J.M. Groen. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. Ann Surg. 2003; 238:180-88.

39. Haberkorn U, Schoenberg SO. Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET. *Lung Cancer*. 2001; 34:13-23.
40. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları *Tuğberkuğloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(1): 94-112
41. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009; (136):260-271.
42. Miles KA. Perfusion imaging with computed tomography: brain and beyond. *Eur Radiol* 2006;16 (Suppl7): M37-43.
43. Cuenod CA, Fournier L, Balvay D, et al. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging* 2006;31 (2):188-93.
44. Provenzale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR AmJ Roentgenol* 2007; 188(1):11-23.
45. Tae K, El-Naggar AK, Yoo E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in head and neck tumorigenesis. *Clin Cancer Res* 2000;6(7):2821-8.
46. Willett 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.
47. 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.
48. Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol* 1999; 30(3):198-205.
49. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76(904):220-231
50. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1:S36-S42
51. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(1):161-178.
52. 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.
53. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.

54. Read C, Janes S, George J, Spiro S. Early lung cancer: screening and detection. *Prim Care Respir J* 2006; 15(6):332-336.
55. Dilşat Özkök, Koray Dural, Nilgün Yıldırım, Doğan Dede, Bülent Koçer, Ünal Sakıncı, Akciğer Kanselerinde Toraks BT İle Belirlenen Klinik Evrelemenin Patolojik Evreleme İle Karşılaştırılması, *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2010, Cilt: 2, Sayı: 4 - 5-10
56. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer, statistics, 1998. *Cancer J Clin* 1998; 48:6-48
57. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung Cancer. *Lancet* 2000; 355:479-85.
58. Spigel DR, Greco FA. Chemotherapy in metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 21: 98-110, 2003
59. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671-4. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6
60. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signalling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers *Cancer Control*. 2002; 9:36-44.
61. Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: An overview. *EXS Regul Angiogenesis* 1997; 79:1-79. Maione TE, Gray GS, Petro
62. Teicher BA, Sotomayor EA, Huang ZD. Antiangiogenic agents potentiate cytotoxic cancer therapies against primary and metastatic disease. *Cancer Res* 1992; 52:6702-4.
63. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
64. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971; 285:1182-6.
65. Pepper MS, Montesano R. Proteolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell Differ Dev* 1990; 32:319-8.
66. Weinstat-Saslow D, Steeg PS. Angiogenesis and colonisation in the tumor metastatic process: basic and applied advances. *FASEB J* 1994; 8:401-7.
67. Nicoisa RF, Tchao R, Leighton J. Interactions between newly formed endothelial channels and carcinoma cells in plasma clot culture. *Clin Exp Metastasis* 1986;4:91-104.

68. Liotta LA, Saidel MG, Kleinerman J. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res* 1976; 36:889-4.
69. Moscatelli D, Gross JL, Rifkin DB. Angiogenic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells (abstract). *J Cell Biol* 1981; 91:201.
70. Brawer MK, Deering RE, Brown M et al. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity *Cancer* 1994, 73, 678-687
71. Fontanini G, Luchini M, Vignatti S, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89, 881-886
72. Li WW. Tumor angiogenesis, molecular pathology, therapeutic targeting and imaging. *Acad Radiol* 2000, 7, 800-811.
73. Swenson SJ, Brown LR, Colby TV et al. Lung enhancement at CT: prospective findings. *Radiology* 1996, 201, 447-455
74. Zhang M, Kono M, Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology* 1997, 205, 471-478
75. Miles KA, Sommerfeld NWB, Griffiths M. CT measurement of perfusion within lung masses; correlation with Tumour stage and FDG-PET. *Imag Oncol Sci* 2000(abstr35)
76. Li Y, Yang ZG, Chen TW et al. First pass perfusion imaging of solitary pulmonary nodules with 64-detector row CT: comparison of perfusion parameters of malignant and benign lesions. *Br J Radiol*. 2010 Sep; 83 (993):785-90. Epub 2010 Jul 20.
77. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Chen HJ, Sun JY, Lu YR. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer* 2008; 61(1):44-53.
78. Ovali GY, Sakar A, Goktan C, Celik P, Yorgancioglu A, Nese N et al. Thorax perfusion CT in non-small cell lung cancer. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31(8):686-691.
79. Quan Sing Ng, Vicky Goh, Ernst Klotz, Heinz Fichte, et al. Quantitative Assessment of Lung Cancer Perfusion Using MDCT: Does Measurement Reproducibility Improve with Greater Tumor Volume Coverage?, *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Oct;187(4):1079-84.

80. 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):1226-1233
81. Young Han Lee, Woocheal Kwon, Myung Soon Kim, Young Ju Kim et al. Lung Perfusion CT: The differentiation of cavitary mass, *European Journal of Radiology* 73 (2010) 59-65.
82. Jianwei Wang, Ning Wu, Matthew D. Cham, Ying Song. Tumor Response in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer: Perfusion CT Evaluation of Chemotherapy and Radiation Therapy. *AJR* 2009; 193: 1090-1096
83. Shu-Hua Ma, Ke Xu, Zhuang-Wei Xiao, Min Wu et al. Periferal lung cancer: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and cyclin D1 expression. *Clinical Imaging* 31 (2007) 165-177
84. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. *Radiology*. 2011 May; 259(2):574-82.
85. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable? *Radiology*. 2007 Mar; 242(3):777-82
86. Ng QS, Goh V, Fichte H, Klotz E, Fernie P, Saunders MI, Hoskin PJ, Padhani AR. Lung cancer perfusion at multi-detector row CT: reproducibility of whole tumor quantitative measurements, *Radiology*: Volume 239 number 2- May 2006