

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GATA HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
RADYOLOĞİ SERVİS ŐEFLİĐİ
İSTANBUL**

**DUAL-INPUT BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
PERFÜZYON İNCELEMENİN AKCİĞER
LEZYONLARINDA BENİĞN-MALİĞN AYRIMINDAKİ
YERİ VE HİSTOPATOLOĞİ İLE KARŞILAŞTIRMA**

Hasan SAYGIN

Hv. Tbp. Yzb.

Gölhane Askeri Tıp Akademisi

Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Radyoloji Servis ŐefliĐi

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2014

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GATA HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
RADYOLOĞİ SERVİS őEFLİĐİ
İSTANBUL**

**DUAL-INPUT BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
PERFÜZYON İNCELEMENİN AKCİĞER
LEZYONLARINDA BENİGN-MALİGN AYRIMINDAKİ
YERİ VE HİSTOPATOLOĞİ İLE KARŞILAŞTIRMA**

**Hasan SAYGIN
Hv. Tbp. Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Radyoloji Programı için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıőtır.

**TEZ DANIşMANI
Mehmet İNCEDAYI
Doç.Tbp.Yb.**

**İSTANBUL
2014**

ONAY SAYFASI

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na;

“Dual-Input Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon İncelemenin Akciğer Lezyonlarında Benign-Malign Ayrımındaki Yeri Ve Histopatoloji ile Karşılaştırma” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Servisi'nde uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Yb. Mehmet İNCEDAYI

Üye : Prof. J. Tbp. Alb. Hakan MUTLU

Üye : Prof. Tbp. Alb. Mustafa TAŞAR

Üye : Doç. Tbp. Yb. Mehmet İNCEDAYI

ONAY:

Hv.Tbp.Yzb. Hasan SAYGIN (2005-F-67)'ın 22 Aralık 2014 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ

Prof.Tbp.Tümamiral

Komutan Bilimsel Yardımcısı,

Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı,

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenciliğim süresince servis şefliğini yapan ve eğitimimdeki katkıları unutulmayacak sayın hocalarım Prof. Dr. Eşref KIZILKAYA ve Prof. Dr. C. Çınar BAŞEKİM'e,

Her zaman yanımda olan ve desteğini, bilgi ve becerisini esirgemeyen servis şefim Prof. Dr. Hakan MUTLU' ya

Eğitim sürecim boyunca bir ağabey gibi her zaman yanımda olan eğitimime katkılarını hiçbir zaman unutamayacağım Prof. Dr. Güner SÖNMEZ'e ve Doç. Dr. Ersin ÖZTÜRK'e

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve becerilerinden yararlanmamı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet İNCEDAYI'ya

Eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım ve kliniğimizin uzman doktorları Doç. Dr. M. Zekai PEKKAFALI, Doç. Dr. H. Onur SILDIROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Kemal KARA, Dr. Muzaffer SAĞLAM ve Dr. Cahit KAFADAR'a

Radyoloji uzmanlığı yolunda bana çok şeyler katan ve öğreten sevgili ağabeylerim Dr. Murat VELİOĞLU ve Dr.Mehmet AK'a ve sınıf arkadaşım Dr. Serkan ARIBAL'a

Tezimin hazırlanması süresince bilgi ve birikimleri ile yardımlarını esirgemeyen ve istatistik analizlerini yapan çok sayın ağabeyim Doç.Dr.Ali Kemal SİVRİOĞLU'na

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarım, Dr.Coşkun ÖZTÜRKER, Dr.Süleyman TUTAR, Dr.Mehmet ÜNAL ve Dr.Çağrı YURTSEVER'e teşekkürlerimi sunarım.

Asisitanlığım süresince sıcak ve dostça bir çalışma ortamını paylaştığım teknisyen, hemşire, sekreter ve personelimize teşekkür ederim.

Şu an hayatta olmasa da yaşamım boyunca hep yanımda olan ve bu günlere ulaşmamda büyük emekleri olan anneme,

Bu uzun ve zorlu serüvende her türlü güçlüğü karşı yanımda olan, desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen vakitlerinden feragat eden hayat arkadaşım, sevgili eşim Elif SAYGIN ve biricik oğlumuz, yaşam kaynağımız Hasan Emre SAYGIN'a sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Hasan SAYGIN

ÖZET

Hasan SAYGIN, Dual-Input Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon İncelemenin Akciğer Lezyonlarında Benign-Malign Ayrımındaki Yeri Ve Histopatoloji ile Karşılaştırma. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı Radyoloji Programı Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014.

Akciğer kanseri günümüzde halen kansere bağlı ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. Biyopsilere bağlı komplikasyonların azaltılması için biyopsi öncesinde lezyonları değerlendirilerek benign ya da malign olduğunu ön görerek benign lezyonlara biyopsi yapılma sıklığını azaltan girişimsel olmayan yöntemlere ihtiyaç mevcuttur. Doku vaskülaritesini gösteren bilgisayarlı tomografi perfüzyon (BTP), teknolojinin gelişmesi ile birlikte çeşitli organlarda lezyonların benign-malign ayrımını yapmak için kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada akciğer kitlelerinin histopatolojik tanıları ile biyopsi öncesi BTP ile elde edilen perfüzyon değerleri karşılaştırılarak benign-malign ayrımında BTP'nin etkinliği değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız, Kasım 2012 ile Eylül 2014 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Radyoloji Servisi'ne başvuran akciğere yönelik *dual-input* BTP tetkiki uygulanan radyoterapi, kemoterapi ve antianjiogenetik tedavi almamış olan 45 olguya ait 50 lezyonun dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Lezyonlar benign (11 lezyon) ve malign (39 lezyon) olarak iki gruba ayrılmıştır. Olguların BTP tetkikinden elde edilen parametreleri histopatoloji sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda *dual-input* BTP'ye ait üç parametrenin üçünün de lezyonların benign ya da malign olması ile istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, en anlamlı olan parametrenin PI parametresi olduğunu ve yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu bulduk.

Ayrıca biyopsi öncesinde uygulanan BTP çevrede oluşan atelektazi ile kitlenin sınırlarının ayrılarak örnekleme lezyon içerisinden yapılma doğruluğunu arttırabilir. Operasyon ya da biyopsi öncesi yapılan BTP ile lezyonun çevresindeki damarlar kontrast madde ile dolu şekilde net olarak değerlendirilebilir ve işlemlerin komplikasyonu azaltılabilir. Elde edilen perfüzyon bilgileri malign lezyonlarda tedavi öncesi tümör neovaskülarizasyonunu göstererek antianjiogenetik tedaviden görülecek muhtemel faydayı gösterebilir ve tedavinin takibinde kullanılabilir. Sonuç olarak *dual-input* BTP akciğer lezyonlarının benign-malign ayrımının yapılmasında yüksek tanısal doğruluk ve duyarlılığa sahip noninvaziv bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler : Bilgisayarlı tomografi perfüzyon, akciğer kanseri, pulmoner nodül.

Tez Danışmanı : Doç.Tbp.Yb.Mehmet İNCEDAYI.

SUMMARY

SAYGIN, Hasan. The Role of Dual-Input Computerized Tomography Perfusion Imaging in Differentiating Benign and Malignant Lung Lesions with Histopathological Corelation. Gulhane Military Medical Academy Haydarpasa Training Hospital Radiology Program Thesis, 2014

Lung cancer is still the majority of deaths due to cancer. Various imaging and pathological examinations are used in the evaluation of lung lesions. A noninvasive method is needed to predict lesions as benign or malign before biopsy. Thus complications of biopsy can be decreased with reducing the biopsies with benign lesions. With the development of technology, computed tomography perfusion (CTP) which shows the vascularity of the tissue has been used to make the distinction with between benign and malignant lesions of various organs.

The aim of this study is to assess diagnostic performance of CTP to make the differentiation between benign and malign lung lesions before biopsy, by comparing the perfusion values obtained from CTP with histopathological diagnosis of lesions.

Our study is a retrospective one with 50 lesions of 45 patients, who was admitted to GATA Haydarpasa Training Hospital Radiology Service between the November 2012 and the September 2014. The patients had dual input CTP examination for lung lesions, and did not receive any radiotherapy, chemotherapy and antiangiogenic treatment before the examination date. Lesions divided in two groups as benign (n=11) and malign (n=39). Perfusion parameters of the lesions obtained from CTP compared with histopathologic results statistically.

In our study, there were statistically significant differences in all three parameters of the dual input CTP, between benign and malignant lesions. We found that the PI parameter is the most significant parameter to differentiate benign and malignant lesions and have high sensitivity and specificity.

In addition CTP applied before biopsy, distinguishing the boundaries of the mass with atelectasis formed around the mass may increase the accuracy in performing the sampling. CTP performed before surgery or biopsy may show vessels around the lesion filled with contrast material thereby reduce the complications of the procedure. Obtained perfusion information in malignant lesions can predict potential benefits of antiangiogenetic treatment and can be used in follow-up treatment.

In conclusion; Dual-input CTP is a non-invasive method with high diagnostic accuracy and sensitivity in making the differentiation of benign from malignant lung lesions.

Keywords : Computed tomography perfusion, lung cancer, pulmonary nodules.

Counsellor : Doç.Tbp.Yb.Mehmet İNCEDAYI.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer Anatomisi	2
2.2. Akciğer Tümörleri.....	8
2.2.1. Akciğer Benign Tümörleri	8
2.2.2. Akciğerin malign tümörleri.....	14
2.2.2.1. Epidemiyoloji.....	14
2.2.2.2. Sınıflama	14
2.3. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon.....	21
2.3.1. Bilgisayarlı Tomografi Genel Bilgiler	22
2.3.2. BT Perfüzyon Teknik ve Temel Prensipleri.....	24
2.3.3. Görüntüleme Protokolleri.....	28
2.3.4 Registration işlemi	29

3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Olgı Seçimi	30
3.2. BT Perfüzyon Görüntülerinin Elde Edilmesi	31
3.3. Görüntülerin Analizi	32
3.4. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDR	: Adaptive Iterative Dose Reduction
BAK	: Bronşiolalveolar Karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTP	: Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon
ÇKBT	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DLP	: Dose-Length Product
FDG PET-BT	: F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi
HU	: Hounsfield Unit
IASLC/ATS/ERS	: International Association For The Study Of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society
IRF	: Impulse Residue Function
IV	: İntravenöz
IVKM	: İntravenöz Kontrast Madde
MPR	: Multiplanar Rekonstrüksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ROI	: Region Of Interest
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Zaman grafiğinde görüntüleme protokolü	32
3.2. Sırasıyla pulmoner arter ve sol atriума ROI yerleştirilmesi.....	33
3.3. Örnek zaman-dansite grafiği:	34
3.4. Dual input BT perfüzyon haritası örneği.	35
4.1. PI parametresi ROC eğrisi	41
4.2. PF parametresi ROC eğrisi.....	42
4.3. AF parametresi ROC eğrisi	42
4.4. Bir SCC olgusunda PI haritası ile AF ve PF haritalarından üç boyutlu görüntüler	47
4.5. Başka bir SCC olgusunun perfüzyon haritaları.....	47
4.6. Bir SCC olgusunun aksial, sagittal ve koronal rekonstrüksiyon perfüzyon haritaları	48
4.7. Bir kaviter SCC olgusunun aksial, sagittal ve koronal rekonstrüksiyon PI haritaları.	48
4.8. Bir SCC olgusunun aksial, sagittal ve koronal perfüzyon haritaları.	49
4.9. Üç lezyona ait 2 farklı tanısı bulunan olgunun aksial koronal PI haritaları	50
4.10. Bir adenokarsinom olgusunun perfüzyon haritaları	51
4.11. Bir adenokarsinom olgusunun BT görüntüsü ve perfüzyon haritalarının üç boyutlu rekonstrüksiyonu.....	51
4.12. Bir adenokarsinom olgusunun aksial, sagittal ve koronal planda perfüzyon haritaları ve dansite-zaman grafiği	52
4.13. Kaviter lezyonu olan adenokarsinom olgusu	53
4.14. Bir adenokarsinom olgusunun aksial, sagittal, koronal ve üç boyutlu rekonstrüksiyon perfüzyon haritaları ve dansite-zaman grafiği	54
4.15. Altı adet adenokarsinom olgusunun PI haritaları.....	55
4.16. Kolon adenokarsinom metastazı olgusunun perfüzyon haritaları.....	56

4.17. Klasik varyant Hodgkin lenfoma olgusunun aksial, sagittal ve koronal rekonstrüksiyon perfüzyon haritaları	57
4.18. Küçük hücreli karsinom olgusunun perfüzyon haritaları.....	58
4.19. Malign bir lezyonun perfüzyon haritaları, ve dansite-zaman grafiği.....	59
4.20. Kriptojenik organize pnömoni olgusu ve ışın sertleşmesi artefaktına bağlı hatalı PI değeri.....	60
4.21. Bir enflamasyon olgusuna ait kaviter lezyonun perfüzyon haritaları	61
4.22. Hamartom olgusunun perfüzyon haritaları.	61

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Akciğerlerin segmental anatomisi.....	4
2.2. Benign akciğer tümörleri	8
2.3. Borderline ya da davranışı kesin olmayan akciğer tümörleri	9
2.4. Malign akciğer tümörleri	14
2.5. IASLC/ATS/ERS akciğer adenokarsinom sınıflandırması	19
2.6. Single input perfüzyon BT’de kullanılan parametreler.....	27
3.1. İntravenöz kontrast madde protokolü.....	32
4.1. Yaşın cinsiyet dağılımı.....	38
4.2. Malign lezyonların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.	39
4.3. Benign lezyonların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.	39
4.4. Lezyonların perfüzyon parametrelerinin One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi değerlendirilmesi.	40
4.5. Histopatolojik tanıların Mann-Whitney testi ile değerlendirilmesi	40
4.6. Perfüzyon parametrelerinin ROC eğrisi değerleri.....	41
4.7. Perfüzyon parametrelerinin ortalama değerleri.....	43
4.8. Adenokarsinom, SCC ve metastaz perfüzyon değerlerinin karşılaştırılması....	44
4.9. Primer akciğer kanseri ile metastaz PI değerlerinin karşılaştırılması.	44
4.10. Yerleşim yerlerine göre lezyonların PI değerlerinin karşılaştırılması	45
4.11. Perfüzyon değerlerinin boyutlar ile karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde halen kansere bağlı ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (1, 2). Akciğer kitlelerinin değerlendirilmesinde direkt grafiler ilk görüntüleme yöntemi olmakla birlikte girişimsel işlemler öncesinde sıklıkla bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki gerekmektedir (3, 4). F18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (FDG PET-BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bronkoskopi sıklıkla kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir.

Bilgisayarlı tomografi perfüzyon (BTP) serebral inmenin değerlendirilmesinde doku vaskülaritesinden faydalanılarak tedavi sonrası kurtarılabilecek alanı belirlemede sıkça kullanılmaya başlanmıştır (5-10). Daha hızlı ve daha geniş alanların değerlendirilmesine izin veren çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) teknolojisinin gelişmesi ile günümüzde BTP ile değişik organların ve kitlelerin vaskülarizasyonunu değerlendirmek gündeme gelmiştir (11-24). Vaskülarizasyonu gösteren perfüzyon değerlerinden faydalanılarak kitlelerin benign-malign ayrımını yapmada BTP'nin önemi tartışılmaktadır (24-33). Kitlelerde benign-malign ayrımının görüntüleme ile yapılması benign lezyonlara yapılan biyopsi sayılarını azaltarak biyopsilerin neden olduğu hasta anksiyetesi ve komplikasyonları azaltabilir. Ayrıca elde edilen bilgiler tedavi öncesi tümör neovaskülarizasyonunu göstererek antianjiogenetik tedaviden görülecek muhtemel faydayı öngörebilir ve tedavinin takibinde kullanılabilir (17-21, 34-39).

Bu çalışmada akciğer lezyonlarının biyopsi sonrası histopatolojik tanıları ile biyopsi öncesi BTP tetkikinden elde edilen perfüzyon değerleri karşılaştırılarak benign-malign ayrımında BTP'nin etkinliğin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Akciğerler göğüs kafesinin içerisinde (intratorasik) yerleşimlidir, kalp ve diğer mediastinal yapıların sağında ve solunda olmak üzere toplam iki adet akciğer bulunur. Kalbin sola oryantasyonundan dolayı sol akciğer volümü daha azdır. Mediastinal yüzlerinde ana bronş ve vasküler yapıların giriş-çıkış yaptığı hilusları bulunur. Hiluslar dışındaki diğer bölümler plevral kavite içerisinde, plevral kavitenin akciğer yüzeyini örten visseral yaprağı ve kostal yüzeyi kaplayan parietal yaprağı bulunur (3, 4, 40).

Her iki akciğer koni şeklindedir, bir apeksi, bir basisi ve 2 yüzeyi bulunur (40).

Apeks pulmonis yuvarlak şekillidir, birinci kostanın sternal ucundan boyun köküne doğru 2,5-4 cm uzanım gösterir (40).

Basis pulmonis diyafragma ile temas eden bölümdür, diyafragmanın konveksitesine uyan konkav bir yapıya sahiptir. Sağ diyafragma sola göre daha yüksek yerleşimli olduğundan sağ akciğer basisinin konkavitesindeki derinlik daha fazladır. Basisin alt lateral bölümünde kostodiyafragmatik sinüse uyan keskin bir kenar bulunur (40).

Kostal plevra ile temas eden kostal yüzey göğüs duvarının şekline uygun olarak konveks yapıdadır. Arka taraf öne göre daha derindir (40).

Mediastinal yüzey mediastinal plevra ile temas halindedir, kardiyak impresyon adı verilen derin bir konkaviteye sahiptir ve bu konkavite kalbin sola oryantasyonu nedeni ile solda daha geniş ve derindir. Bu konkavitenin üst arka bölümünde üçgen şekilli hilusa ait depresyon mevcuttur. Hilus akciğer kökünü oluşturan vasküler yapıların ve hava yollarının akciğere giriş-çıkış yaptığı bölgedir. Bu yapılar plevra ile sarılıdır, plevra hilusun altında perikardiyal impresyonun arkasında pulmoner ligamenti oluşturur. Sağ akciğerde hilusun hemen üzerinde azigos veninin oluşturduğu kavisli oluk mevcuttur. Ayrıca sağ akciğer mediastinal yüzeyinde sağ süperior vena kava, sağ subklaviyan ven, sağ subklaviyan arter, özefagus ve inferior vena kavanın ekstrakardiyak bölümüne ait izle bulunur. Özefagusa ait olan iz alt bölümde özefagusun hafif sola açılmasından dolayı daha belirsizdir. Sol

akciğer mediastinal yüzeyinde arkus aorta ve inen aorta, sol subklavian arter, sol subklavian ven ve alt bölümde özefagusa ait izler bulunur (4, 40-42).

Akciğerlerin fissür ve lobları: Sol akciğer interlobüler fissür ile alt ve üst lob olmak üzere iki loba bölünür. İnterlobüler fissür arkada akciğer apeksinin yaklaşık 6 cm aşağısında, önde ise kalp apeksi komşuluğunda olmak üzere oblik seyirlidir. Üst lob bu fissürün üzerinde ve önünde yerleşimlidir, apeksi, kostal yüzeyin bir bölümünü ve mediastinal yüzeyin büyük bölümünü içerir. Alt lob fissürün alt ve arkasında yerleşimlidir, üst loba göre daha büyüktür, mediastinal yüzeyin bir bölümünü, kostal yüzeyin büyük bölümünü akciğer tabanının tamamına yakını içerir (4, 40, 42-44).

Sağ akciğer iki interlobüler fissür ile üst, orta ve alt olmak üzere üç loba bölünür. Bu fissürlerden majör fissür alt lobu üst ve orta lobdan ayırır ve soldaki fissür ile benzer bir seyir gösterir ancak daha vertikal seyirlidir. Minör fissür üst lobu orta lobdan ayırır, majör fissürün arkaya yakın bölümünden başlayarak vertikal seyirle dördüncü kıkırdak kostanın sternal ucu düzeyinde akciğerin ön yüzüne ulaşır, mediastinal yüzeyde önden hilusa kadar takip edilebilir. Orta lob sağ akciğerin en küçük lobudur, kama şeklindedir, akciğer tabanının ön bölümünü içerir (40).

Her iki akciğerde loblar fonksiyonel, anatomik ve cerrahi olarak birbirlerinden ayrı olan segmentlere (alt gruplara) ayrılmıştır, her segmentin kendisine ait bir segmental bronşu, arteri, lenfatikleri ve sinirleri vardır. 1943'de Jackson ve Huber (45) tarafından tanımlanan ve halen kabul gören akciğer lob ve segmentlerinin isimlendirmesi Tablo 2.1'de özetlenmiştir. Ancak değişik kaynaklarda değişik segmental anatomi bilgileri mevcuttur.

Tablo 2.1. Akciğerlerin segmental anatomisi. Sağ akciğerde toplam 3 lob ve 10 segment, sol akciğerde ise 2 lob ve 8 segment bulunur. Her iki akciğerde alt lobun süperior segment dışındaki diyafragma ile temas eden segmentlerine bazal segmentler adı verilmektedir.

SAĞ AKCİĞER	SOL AKCİĞER
Üst Lob	Üst Lob
1. Apikal Segment	1. Apikal-posterior Segment
2. Posterior Segment	2. Anterior Segment
3. Anterior Segment	3. Süperior Lingular Segment
Orta Lob	4. İnferior Lingular Segment
4. Medial Segment	
5. Lateral Segment	
Alt Lob	Alt Lob
6. Süperior Segment	5. Süperior Segment
7. Medial (bazal) Segment	6. Anterior-medial (bazal) Segment
8. Anterior (bazal) Segment	7. Lateral (bazal) Segment
9. Lateral (bazal) Segment	8. Posterior (bazal) Segment
10. Posterior (bazal) Segment	

Tarif edilen lob anatomisine ek olarak segmentlerin bir fissür ile ayrılmasına bağlı olarak aksesuar lob ve fissürler görülebilir. Alt lob süperior segmentlerin fissür ile ayrılması sonucu süperior aksesuar loblar, sağ akciğer alt lob medial segmentin fissür ile ayrılması sonucu inferior aksesuar lob oluşur. Aksesuar azigos lobu ise aberran bir azigos veninin akciğer parankiminin içerisinden seyretmesi ve plevral yaprakların da dışarıdan içeriye doğru ona eşlik etmesi sonucu oluşur, apikal ve posterior segmentlerden bölümler içerir, bu nedenle gerçek bir aksesuar lob değildir. Bu ven ve plevral yaprakların oluşturduğu fissür görünümü azigos fissürü adını alır (4, 40, 43-45).

Sağ akciğer sağ diyafragmanın sola göre daha yüksek yerleşimli olması nedeni ile sola göre 2,5 cm kısadır, ancak kalbin solda daha fazla yer kaplaması nedeni ile sağ akciğer sola göre daha geniştir, total kapasitesi daha fazladır ve daha ağırdır (40).

Akciğer kökü (*radix pulmonis*): Her iki akciğerin mediastinal yüzeyinin orta bölümünün hemen üzerinde akciğerleri kalp ve trakeaya bağlayan

akciğer kökü bulunur. Akciğer kökü bronş, pulmoner arter, pulmoner venler, bronşial arterler ve venler, pulmoner ven pleksusları, lenfatik damarlar, bronşial lenf nodları ve areolar dokudan oluşur. Akciğer kökü plevra ile çevrilidir. Sağ akciğer kökü vena kava superior ve sağ atriumun bir parçasının arkasında, azigos veninin hemen altında yer alır. Sol akciğer kökü arkus aortanın hemen altında inen aortun önünde yer alır. Her bir kökün önünde frenik sinir, perikardiofrenik arter ve ven ve anterior pulmoner pleksus bulunur. Her birinin arkasında vagus ve posterior pulmoner pleksus, altında pulmoner ligament bulunur (4, 40, 43, 44).

Bronşial dallanma: Akciğerlerin lob sayıları farklı olduğundan bronşial dallanmaları da farklıdır.

Sağ ana bronş trakeal bifurkasyondan yaklaşık 2,5 cm sonra üst lob için bir dal verir. Bu dal pulmoner arter seviyesinin üzerinde olduğu için *eparterial bronchus* adını alır, diğer tüm ana dallar pulmoner arter seviyesinin altındadır. Daha sonra intermediyer bronş adını alır, uzun bir seyirden sonra intermediyer bronş, orta lob bronşu ile aşağı ve arkaya seyir gösteren alt lob bronşu şeklinde dallanır (4, 40, 43-45).

Sol ana bronş dallanmadan önce pulmoner arter seviyesinin altına iner. İlk dalı trakeal bifurkasyondan yaklaşık 5 cm sonra köken alır ve üst loba dağılır, daha sonra ana kök alt loba girer (40).

Ana bronşlardan sonra segmental bronşlar başlar. Trakeada at nalı şeklinde, bronşlarda ise bronşu çepeçevre sarar şekilde kıkırdak iskelet bulunur, bu kıkırdak iskelet distale gidildikçe azalır 12.-15. dallanma noktası düzeyinde kaybolur ve bu düzeyden sonra kıkırdak iskelet bulunmayan 1-3 mm çapında hava yollarına bronşiol adı verilir. Gaz değişimine katılmayan en son kesim terminal bronşiol adını alır. Terminal bronşiollerin distalinde alveol yapıları barındırmaları nedeni ile gaz değişimine katılan respiratuar bronşioller bulunur. Respiratuar bronşioller alveol kanalları ve alveol keseleri ile sonlanır. Trakeadan alveol seviyesine kadar yaklaşık 21-25 dallanma görülür (4).

Yapı: Akciğerler eksternal bir seröz kılıf, subseröz areolar doku ve pulmoner parankimden oluşur (40).

Seröz kılıf plevradır. Plevra ince ve transparan olup köke kadar bütün organı sarar (40).

Subseröz areolar doku büyük oranda elastik fiberler içerir, akciğerin tüm yüzeyini sarar ve lobüllerin arasına uzanım gösterir (40).

Parankim akciğerlerin fonksiyonel ünitesi olan sekonder lobüllerden oluşur. Sekonder lobüller interlobüler areolar doku ile birbirlerine sıkıca bağlı olmalarına rağmen birbirlerinden oldukça ayırırlar ve fetüs spesmenlerinde çok zorlanmadan elle birbirlerinden ayrılabilirler. Sekonder lobüller çeşitli boyutlardadır, yüzeye yakın olanlar geniş, tabanı plevra tarafında piramit şeklindedir, daha içte olanlar daha küçük boyutlu değişen şekillerdedir. Her bir sekonder lobül çok sayıda (yaklaşık 30-50) primer lobülden oluşur, primer lobüller akciğerin anatomik ünitesidir, bir alveolar kanal ve onunla ilişkili hava boşluğu, kan damarları, lenfatikler ve sinirlerden oluşur (4, 40-42).

İntrapulmoner bronşlar tüm organ boyunca dallanır, en küçük dallar lobüler bronşiolldir. Geniş dalların en dış bölümünde düzensiz hiyalin kıkırdak plakları arasında fibröz dokudan oluşan kılıf bulunur, dallanma bölümlerinde daha gelişmiştir, bu fibröz kılıfın içinde sirküler dizimli düz kas tabakasından oluşan bronşial kas mevcuttur. En içte bir bazal membrana oturan silialı kolumnar epitel ile döşeli müköz membran bulunur. Müköz membranın altında longitudinal dizimli elastik lifler, lenfoid doku ve müköz bezlerin kanalları bulunur. Bu müköz bezlerin asinüsleri fibröz kılıfın içerisinde (40).

Lobüler bronşiolldir yaklaşık 0,2 mm kalınlıktadır, daha geniş diğer hava yollarının aksine hiç kıkırdak içermezler ve silialı küboidal epitel ile kaplıdır (40).

Her bronşiol iki ya da daha fazla respiratuar bronşiole bölünür, respiratuar bronşiollderde seyrek olarak alveoller bulunur. Her respiratuar bronşiol çok sayıda alveol ile ilişkili olan alveolar kanallara bölünür. Her alveolar kanal değişken sayıda atrium adı verilen düzensiz yuvarlak şekilli hava boşlukları ile bağlantılıdır ve bu atriumlar 2 ile 5 arasında alveolar kese ile ilişkilidir (40).

Alveollerin içeri ince, narin bir basit skuamoz epitel ile döşelidir,

epitelin altında elastik lifler içeren ince bir bağ dokusu ve yakın temasta olan kapiller damarlar mevcuttur (40).

Fetal akciğer yapısı alveollerin küçük lümenlere sahip olduğu ve küboidal epitele sahip bir beze benzemektedir. Doğumdan sonra ilk solunum ile alveolar genişleyerek daha önce bahsedilen erişkin yapıya sahip olur (40).

Damar ve sinirler: Pulmoner arterler venöz kanı akciğerlere ulaştırır, bronşlara eşlik edecek şekilde bronşial ağaç ile birlikte dallanma gösterir ve alveol duvarlarındaki kapiller yatak ile sonlanır. Akciğerlerde pulmoner arter dalları genellikle eşlik ettiği bronşun üst ön tarafında yer alır, venler ise aşağısında yer alır (40).

Pulmoner kapillerler, alveol ve infundibulumların septa ve duvarlarında döşeyici epitelin hemen altında plexuslar oluşturur. Alveoller arasındaki septalarda kapiller ağ tek bir tabaka oluşturur. Kapillerler çok ince bir ağ oluşturur, ağın kendisi damarlardan daha küçüktür, ayrıca duvarları oldukça incedir. Komşu lobüllerin arterleri birbirlerinden bağımsızdır ancak venler serbestçe anastomoz yaparlar (40).

Pulmoner venler pulmoner kapillerlerden başlar, küçük kökler birleşerek daha kalın dalları oluştururlar. Bronş ve arterlerden bağımsız olarak akciğer parankiminde ilerlerler, diğer dallar ile birleşerek geniş damarları oluştururlar. Sonuçta oluşan geniş damarlar bronş ve arterlere hilusa kadar eşlik ederler ve sol atriuma açılarak oksijenize olmuş kanı tüm vücuda dağılmak üzere kalbe ulaştırmış olurlar (40).

Bronşial arterler akciğerlerin beslenmesi için gerekli olan kanı sağlarlar. Torasik aorta ve üst interkostal arterlerden köken alırlar. Bronşial yapılara eşlik ederek geniş bronşial yapıların ve pulmoner damarların duvarlarına ve bronşial bezlere dağılırlar. Ayrıca bazıları akciğerin yüzeyinde plevranın altında kapiller bir ağ oluşturur. Bronşial arterlerin dağıttığı kanın büyük kısmı bronşial venlere bir kısmı ise pulmoner venlere drene olur. Bronşial venler sağda azigos venine solda ise aksesuar hemiazigos venine veya üst interkostal venlere drene olur (40).

Sinirler: Akciğerler başlıca sempatik sistem ve vagusun dalları ile oluşan anterior ve posterior pulmoner plexuslar ile inerve olur. Bu

pleksuslardan gelen lifler bronşial yapılara eşlik ederler, eferent lifler bronşial kaslara ve aferent lifler müköz membrana ve muhtemelen de alveollere dağılır. Bu sinirlerin üzerinde küçük gangliyonlar bulunur (40).

2.2. Akciğer Tümörleri

2.2.1. Akciğer Benign Tümörleri

Akciğerin benign tümörleri sık değildir. Genellikle radyolojik tetkiklerde soliter pulmoner nodül şeklinde saptanırlar. Birçok benign tümörün kökeni ve prognozu net olarak bilinmediğinden benign tümörlerin sınıflandırılması hala tartışmalıdır (42). Dünya sağlık örgütünün en son 2004 yılında yayınladığı sınıflandırmaya göre benign akciğer tümörleri Tablo 2.2’de ve *borderline* ya da davranışı kesin olmayan akciğer tümörleri Tablo 2.3’de gösterilmiştir (46). Bu sınıflamanın 2015 yılında güncellenmesi planlanmaktadır.

Tablo 2.2. Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında yayınlanan sınıflandırmasına göre benign akciğer tümörleri (46).

Benign epitelyal tümörler
Papillomlar
Yassı hücreli papillom
Ekzofitik
<i>Inverted</i>
Glandüler papillom
Karışık yassı hücreli ve glandüler papillom
Adenomlar
Alveolar adenom
Papiller adenom
Tükürük bezi türü adenomlar
Müköz gland adenom
Pleomorfik adenom
Diğerleri
Müsinöz kistadenom
Mezenkimal tümörler
Kondrom
Çeşitli tümörler
Hamartom
Sklerozan hemanjiom
Berrak hücreli tümör
Germ hücreli tümörler
Matür teratom

Tablo 2.3. Dünya sağlık örgütünn 2004 yılında yayınlanan sınıflandırmasına göre *borderline* ya da davranışı kesin olmayan akciğer tümörleri (46).

Mezenkimal tümörler
Epiteloid hemanjioendoteliom
Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
İnflamatuar myofibroblastik tümör
Lenfanjiyoleyomiyomatozis
Lenfoproliferatif tümörler
Lenfomatoid granülomatoz
Langerhans hücreli histiositoz
Diğer tümörler
İntrapulmoner timoma

Hamartom

Solunum epiteli ile birlikte kıkırdak, yağ, bağ dokusu ve düz kas gibi değişik mezenkimal dokuları içeren benign bir akciğer tümörüdür. Kıkırdak dokunun predominansını vurgulayan popüler adı olan kondroid hamartom yanında içeriğindeki dokular nedeni ile almış olduğu diğer isimler arasında benign mezenkimom, hamartokondrom, kondromatöz hamartom, adenokondrom ve akciğer fibroadenomu sayılabilir (46).

%0.25 insidans ile akciğerin en sık görülen benign tümörüdür. Pik insidans 6. dekattadır. Erkeklerde 2-4 kat daha sık görülür (46).

Genellikle 4 cm'den küçük ve periferik yerleşimlidir. Hamartomların %10 kadarı endobronşial yerleşimdir. Tipik prezantasyon rutin akciğer grafisinde periferik yerleşimli, iyi sınırlı, asemptomatik soliter nodül şeklindedir. *Coin* lezyon olarak tabir edilen düzgün sınırlı yuvarlak nodüllerin yaklaşık %7-14'ünü hamartomlar oluşturur. Parankimal lezyonlar düzgün sınırlı ya da lobüle konturlu olabilen sert kitleler şeklindedir (46).

Büyük oranda lobüle konturlu matür kıkırdak dokusu içerirler, bunun yanında %10-30 oranında distrofik kalsifikasyon ya da kemik odakları bulunur. Zaman zaman kendine özgü patlamış mısır tarzında kalsifikasyonlar görülebilir. Standart toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ya da akciğer grafileri

ile bu kalsifikasyonların %5'i gösterilebilir iken yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile kalsifikasyonların çoğunluğu saptanabilir. Endobronşial lezyonlar daha lipomatöz yapıdadır, geniş hava yollarının içerisinde polip şeklinde görülebilirler, obstrüksiyona bağlı semptomlar oluşturma eğilimindedir (42, 46).

Monomorfik yumuşak doku tümörlerinden en az iki mezenkimal elementin bulunması ile, kondrosarkomlardan hücresel atipi içermemesi ile ayrılır. Pulmoner kondrom, epiteloid gastrik düz kas tümörü ve fonksiyonel ekstraadrenal paragangliom birlikteliği ile tanımlanan *Carney* triadındaki (47) multipl olma eğiliminde pulmoner kondromlarda solunum epiteli ile döşeli kleft benzeri boşluklar ve yağ dokusu bulunmaz, ayrıca ince bir fibröz psödokapsül mevcuttur, bu özellikleri ile pulmoner hamartomdan ayrılır (46-49).

Histiogenezis tam olarak bilinmemektedir ancak genetik çalışmalar hamartomatöz kaynaktan ziyade neoplazik süreçler düşündürmektedir. Lipom gibi diğer benign mezenkimal tümörlerde görülen genetik mutasyonlar pulmoner hamartomlarda sık görülür. En sık görülen mutasyonlar kromatin yapısı gen ekspresyonunu düzenleyen HMG proteinlerindedir (46).

Hamartomlarda cerrahi girişim yapılmadan takip öneren kaynaklar (48) olduğu gibi özellikle 2,5 cm üzerinde rezeksiyon öneren kaynaklar çoğunluktadır. Büyüme hızında artış olmadığında, biyopsi ve histopatoloji ile tanı konulan olgularda rezeksiyon gerekliliği sorgulanabilir. Parankimal lezyonlarda enükleasyon ve *wedge* rezeksiyon gibi minimal sağlam parankim ile eksizyon önerilir. Endobronşial lezyonlarda ise bronkoplastik rezeksiyon uygulanabilir ancak lezyon distalindeki kronik enfekte parankim ile birlikte çıkarılması da gerekebilir (42, 46).

Pulmoner hamartomlarda hem epitelyal hem de mezenkimal komponentin malign transformasyona uğrayabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. (50-52)

Sklerozan Hemanjiom

Solid, papiller, sklerotik ya da hemorajik paternde hücre grupları içerebilen bir akciğer tümörüdür. Papiller yapıların yüzeyini tip II pnömositler döşer. Kolesterol kleftleri, kronik enflamasyon, ksantom hücreler, hemosiderin, kalsifikasyon, nekroz ve matür yağ görülebilir. Belirgin anjiomatoid yapısı nedeni ile vasküler kaynaklı olduğu düşünülmüş ve bu isim verilmiştir. Ancak günümüzde primitif solunum epitelinden köken alan benign ya da düşük dereceli neoplazi olduğu kabul görmüştür. Pnömositom ve papiller pnömositom olarak da adlandırılmaktadır (42, 46, 53-55).

Olguların %80'i kadındır, daha çok orta yaşlarda görülür. Batı toplumlarında oldukça nadir görülürken doğu Asya ülkelerinde (örneğin Japonya) daha sıktır ve karsinoid tümörün sıklığına yakındır. Hamartomlardan sonra en sık görülen benign akciğer tümörüdür. Lezyonların çoğu soliter ve periferik yerleşimlidir, %4 olguda multipl olabilir. Nadiren endobronşial polip şeklinde görülebilir (46, 53, 55).

Olguların çoğu asemptomatik olmakla birlikte hemoptizi, öksürük ve göğüs ağrısı olabilir. BT incelemede belirgin kontrast tutulumu gösteren, keskin ve düzgün sınırlı, düşük atenüasyonlu, kalsifikasyon alanları içeren, lezyonlar şeklinde görülür. MRG'de hemorajik komponentin görülmesi ile diğer *coin* lezyonlardan ayırt edilebilir (46, 53, 55).

Sklerozan hemanjiom lobar dağılıma uymayabilir, visseral plevra ve mediasten tutulumu yapabilir. Nadiren akciğer ile gösterilebilen bir bağlantısı olmadan mediastinal yerleşimli olabilir. Olguların %1'inde bölgesel lenf nodlarına yayılım görülür. Boyutu 8 cm'ye ulaşabilir (46, 53, 55).

Yuvarlak stromal hücreler ve yüzey hücreleri olmak üzere iki tip hücre içerir ve her iki tipin de neoplastik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Küboidal yüzey hücreleri bronşial epitel ve aktive tip II pnömositler ile benzer morfoloji gösterir (42, 46, 53-55).

Papiller patern küboidal yüzey hücreleri ile düşeli kompleks papillalardan oluşur. Papiller projeksiyonların sapı yuvarlak hücreleri içerir. Sklerotik ya da nadiren miksoid yapıda olabilir (46, 53, 55).

Sklerotik paternde papiller sap ya da solid alanlardaki hemorajik bölgelerin çevresinde dens hiyalin kollajen odakları bulunur (46).

Solid patern küçük tübüller oluşturan yuvarlak hücre katmanları ve dağılmış küboidal yüzey hücrelerinden oluşur (46).

Hemorajik patern epitel ile döşeli, geniş, kan dolu boşluklar ya da hemosiderin depozitleri köpüksü makrofajlar ve kolesterol yarıkları içeren debris ve hemoraji odaklarından oluşur, nadiren granülamatöz ve kronik enflamasyon ile çevrilidir (46, 53, 55).

İmmünohistokimyasal çalışmalar tümörün undiferansiye primitif solunum epitelinden köken aldığını göstermektedir. Moleküler çalışmalar ise yuvarlak hücrelerin ve yüzey hücrelerinin aynı monoklonal paternde olduğunu göstermekte ve hamartomdan ziyade gerçek neoplazi olduğunu desteklemektedir. Benign seyirli olup hastalığa bağlı ölüm bildirilmemiştir, mediastinal ya da lenf nodu tutulumu olanlarda prognoz farklı değildir (42, 46, 53-55).

Ayırıcı tanıda akciğeri tutan berrak hücreli tümörler (metastatik renal hücreli karsinom, akciğerin berrak hücreli “şeker” tümörü, akciğerin berrak hücreli karsinomu), karsinoid ve papiller pulmoner epitelyal neoplaziler düşünülmelidir (46).

Akciğerin Berrak Hücreli Tümörü

Akciğerin berrak hücreli tümörünün perivasküler epitelioid hücrelerden (*perivascular epithelioid cell* - PEC) köken aldığı düşünülmektedir. Diğer isimleri arasında PEComa (İngilizce *perivascular epithelioid cell-oma*), akciğerin şeker tümörü (İngilizce *sugar tumour*) ve myomelanositom sayılabilir. Bol miktarda glikojen içeren berrak ya da eozinofilik sitoplazmaları bulunan hücrelerden oluşan oldukça nadir bir tümördür. Kadınlarda hafifçe daha sık görülür. Ortalama 2 cm (1-65 mm) boyutta, genellikle periferik yerleşimli, soliter nodül şeklinde görülür (46, 56-59).

Primer ve metastatik berrak hücreli karsinomlardan hücresel atipi içermemeleri, tümör içinde ince duvarlı sinüzoidal damarların bulunması ve

immünohistokimyasal boyamalar ile ayırt edilir. Eksizyon tedavi edicidir (42, 46, 60).

Teratom

Teratomlar birden fazla germ yaprağından (mezoderm, endoderm, ektoderm) köken alan oldukça nadir görülen germ hücreli tümörlerdir. Matür ya da immatür olabilirler. Matür teratomlar benign, immatür teratomlar ise malign olarak kabul edilirler. 31 olgunun incelediği bir yayında pulmoner teratomların %65'i benign, %35'i malign olarak bildirilmiştir (61). Pulmoner kökenli olduğu; gonadal ve ekstragonadal primer odağın olmaması ve tamamen akciğer yerleşimi ile kabul edilebilir. Üçüncü faringeal poşdan kaynaklanan ektopik dokulardan köken aldığı düşünülmektedir (46, 62-65).

Olguların çoğunluğu iki ile dördüncü dekat arasındadır. Kadınlarda hafifçe daha sık görülür. Özellikle sol tarafta yerleşimlidir, sıklıkla üst lobda görülür. Genellikle boyutu 2,8-30 cm arasında, multiloküle kistik kitlelerdir. Solid ağırlıklı olanlar genellikle immatür olanlardır (46, 64, 65).

Olgular genellikle göğüs ağrısını takip eden hemoptizi, öksürük ve pyotoraks ile başvururlar. En spesifik bulgu trikoptizi (öksürük ile saç-kıl çıkarma) olmakla birlikte olguların %13'ünde görülmektedir. Matür teratomlar sıklıkla timik ve pankreatik elementler içerir. Malign element sarkom ya da karsinom olabilir. Rüptüre bağlı bronkoplevral fistül gelişir ise belirgin enflamasyon ve fibrotik reaksiyona neden olabilir (46, 66-70).

Matür teratomlarda rezeksiyon tedavi edicidir. Bronkoplevral fistül ve fibroenflamatuvar reaksiyona neden olmuş ise rezeksiyon komplike olabilir. Malign teratomların çoğunda rezeksiyon yapılamaz ve 6 ay içerisinde ölüm gerçekleşir, ancak rezeksiyon yapılabilir ise sağkalımı uzatır (42, 71).

2.2.2. Akciğerin malign tümörleri

2.2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütüne (WHO) bağlı olarak çalışan GLOBOCAN'ın 2012 verilerine göre akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde kanserden ölümlerin en sık nedeni olan kanserdir. 2012 yılında dünyada 1,8 milyon yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (1, 2).

Erkeklerde en sık görülen kanserdir. Tüm kanserlerde insidansın dünyada %16,7'sini, ülkemizde ise %24. 7'sini oluşturmaktadır (1, 2).

Kadınlarda en sık görülen kanserler arasında dünyada dördüncü, ülkemizde altıncı sıradadır. İnsidansı dünyada %8,8, ülkemizde %5,3'tür. Kadınlarda görülme sıklığının erkeklere göre daha az olmasının en büyük sebebi tütün kullanımının erkeklerde daha yaygın olmasıdır (1, 2, 42, 46).

Her iki cinsiyet göz önüne alındığında dünyada 1.824.701 insidans ile tüm kanserlerin %13'ünü, ülkemizde 24.489 insidans ile tüm kanserlerin %16,6'sını oluşturmaktadır (1, 2).

2.2.2.2. Sınıflama

Tablo 2.4. Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında yayınlanan sınıflandırmasına göre malign akciğer tümörleri (46).

Malign epitelyal tümörler
Yassı hücreli karsinom
Papiller
Berrak hücreli
Küçük hücreli
Bazaloid
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Adenokarsinom
Adenokarsinom, mikst subtip
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Bronşioalveolar karsinom
Nonmüsinöz
Müsinöz

Tablo 2.4 Devam. Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında yayınlanan sınıflandırmasına göre malign akciğer tümörleri (46).

Müsin üreten solid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Müsinöz ("kolloid") karsinom
Müsinöz kistadenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Büyük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Bazaloid karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Berrak hücreli karsinom
Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinom
Pleomorfik karsinom
İğsi hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom
Karsinoid tümör
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
Tükürük bezi tümörleri
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-myoepitelyal karsinom
Preinvaziv lezyonlar
Skuamöz karsinoma in situ
Atipik adenomatöz hiperplazi
Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
Mezenkimal tümörler
Anjiyosarkom
Pleuropulmoner blastom
Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
Sinovyal sarkom
Monofazik
Bifazik
Pulmoner arter sarkomu
Pulmoner ven sarkomu
Lenfoproliferatif tümörler
MALT tipi Marjinal zon B hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Çeşitli tümörler
Germ hücreli tümörler
İmmatür teratom
Diğer germ hücreli tümörler
Melanom
Metastatik tümörler

Yassı Hücreli Karsinom

Yassı hücreli karsinom (*Squamous cell carcinoma* - SCC) ya da diğer adıyla epidermoid karsinom, keratinizasyon ya da bronşial epitelden kaynaklanan hücreler arası köprüleşmeler gösteren malign epitelyal tümördür. Sitoplazmalarında keratin lifleri bulunur (46).

SCC'lerin %90'ı sigara içenlerde görülür, ayrıca arseniğin de SCC ile güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Büyük çoğunluğu santralde geniş bronşlardan köken alır. Lobar kollapsa ya da tüm akciğerin kollapsına neden olabilir, bölgesel lenf nodlarına yayılabilir. Periferik tümörler soliter pulmoner nodül ya da kitle şeklinde görülebilir. En sık kavitasyon gösteren tümördür. Plevral efüzyon eşlik edebilir. Kemik metastazları tipik olarak sklerotiktir (46, 72-77).

Bronş lümenine doğru polipoid büyüyebilir ya da bronş duvarı boyunca çevre dokuları infiltre edebilir. Bronş obliterasyonu ile bronşial sekresyonların birikmesine, atelektaziye, bronşial dilatasyona, obstrüktif lipoid pnömoniye ve enfektif bronkopnömoniye neden olabilir. İlerlemiş olgularda göğüs duvarı, diyafragma ve mediastinal invazyon görülebilir. Genellikle lokal agresif yayılım yapar, uzak organ metastazı diğer primer akciğer malignitelerine göre daha azdır, cerrahi sonrası lokal nüks ise daha sıktır. 2 cm'den küçük periferik tümörlerin lenf nodu metastazı nadirdir. Az diferansiye tümörler daha erken dönemde beyin, karaciğer, adrenal gland, alt gastrointestinal sistem gibi organlara metastaz yapma eğilimindedir (42, 46, 78-84).

Papiller varyant egzofitik ya da endobronşial büyüme gösterir. Bazen invazyon olmadan intraepitelyal yayılım görülebilir (46, 85).

Berrak hücreli varyant neredeyse tamamen berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Büyük hücreli karsinomdan, berrak hücreli değişiklik gösteren adenokarsinomdan ve metastatik berrak hücreli kanserlerden ayırımı gereklidir (46, 85).

Küçük hücreli varyant küçük tümör hücrelerinden oluşan ancak küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin morfolojik özelliklerini koruyan az diferansiye bir yassı hücreli karsinomdur. Kombine küçük hücreli karsinomdan ayırımı gereklidir (46, 85).

Bazaloid varyant yassı hücreli karsinom ayırıcı tanısında bazaloid paterne sahip fakat skuamoz diferansiasyon göstermeyen az diferansiye akciğer karsinomları büyük hücreli karsinomun bazaloid varyantı olarak kabul edilir (46, 85).

Periferik yassı hücreli karsinomların alveolar boşluk dolduran tipi tanımlanmıştır. Bu tip az görülmekte olup tümör hücreleri alveolar yapıyı bozmadan alveolleri doldurmaktadır. Bu tipin prognozu diğerlerine göre daha iyidir (46, 85).

Aynı evre için değerlendirildiğinde yassı hücreli karsinoma sahip olguların sağkalım oranları adenokarsinoma göre daha iyidir (46, 84).

Küçük Hücreli Karsinom

Az miktarda sitoplazmaya, ince granüllü nükleer kromatine sahip, nükleolusları olmayan ya da fark edilmeyen küçük hücrelerden oluşan bir malign epitelyal tümördür. Hücreler yuvarlak, oval ya da iğsi şekillidir. Nekroz yaygındır ve mitotik aktivite yüksektir. Elektron mikroskopik incelemede olguların üçte ikisinde hücrelerde nöroendokrin granüller görülebilir, %10 olguda tüm nöroendokrin belirteçler negatiftir (4, 42, 46, 86).

Kombine küçük hücreli karsinomlar genellikle adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, daha az sıklıkla iğsi hücreli karsinom ve dev hücreli karsinom olmak üzere küçük hücreli dışı karsinomların herhangi birinden oluşan komponent içerirler (46).

Genellikle santral lokalizasyon ve bölgesel yayılama bağlı semptomlar verirler. Yassı hücreli karsinomun bölgesel yayılımı ile karşılaştırıldığında ses kısıklığı ve vokal kord paralizisi daha sık, stridor ve hemoptizi daha nadirdir. Klinik semptomlar genellikle kemik iliği, karaciğer metastazı gibi yayılmış hastalığı yansıtır. Tanı anında beyin metastazı az sayıda olguda mevcuttur, fakat hastalığın seyri boyunca çoğunda gelişir. Küçük hücreli karsinom ile ilişkili paraneoplastik sendromlar sıktır (46, 86-88).

Tipik olarak tümör akciğer içerisinde bronşlar boyunca submukozal ya da çevresel tarzda yayılır, genelde lenfatikler de tutulur. Küçük hücreleri

akciğer kanserlerinin %5'i periferik *coin* lezyon olarak görülür. Tanı anında yayılmış hastalığın sık görülme eğilimi nedeniyle sınırlı ya da yayılmış hastalık olarak evrelendirilir (46, 89, 90).

Ayırıcı tanıda lenfoid infiltrasyon, diğer nöroendokrin tümörler, diğer küçük mavi yuvarlak hücreli tümörler ve primer ya da metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserleri bulunur (46).

Küçük hücreli akciğer karsinomu ve akciğer karsinoidi klasik nöroendokrin tümörlerdir ve nöroendokrin hücrelerin özelliklerini gösterirler ancak küçük hücreli akciğer karsinomu sigara ile yüksek oranda ilişkili iken karsinoidlerin ilişkisi gösterilmemiştir (46, 90).

Prognozu etkileyen histolojik ya da genetik faktör bulunamamıştır. Erken evre yakalanabilen çok az sayıdaki tümör cerrahi ile başarılı olarak çıkarılabilir (46, 88, 90).

Adenokarsinom

Glandüler diferansiyasyon ya da müsin üretimi olan malign bir epitelyal tümördür. Asiner, papiller, bronkoalveolar, müsin üreten solid paternlerin birinden ya da birkaçının birleşiminden oluşabilir. Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında yayınlanan sınıflandırmasında belirtilen alt tipler günümüzde güncelliğini yitirmiştir. *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society* (IASLC/ATS/ERS) tarafından yapılan ve günümüzde kabul gören *International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma* Tablo 2.4'de verilmiştir (46, 91).

Adenokarsinom birçok ülkede yassı hücreli kanseri geçerek akciğer kanserinin en sık görülen alt tipi olmuştur. Her ne kadar olguların çoğunluğunu sigara içenler oluştursa da, hiç sigara içmeyenlerde de en sık görülen alt tiptir (46, 92-95).

Tablo 2.5. IASLC/ATS/ERS akciğer adenokarsinom sınıflandırması (91).
(BAK: Bronşioalveolar karsinom)

Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
İn situ adenokarsinom (≤ 3 cm eski BAK)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Nonmüsinöz / müsinöz Karışık
Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 3 cm lepidik predominant tümör ≤ 5 mm invazyon)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Nonmüsinöz / müsinöz Karışık
İnvaziv adenokarsinom
Lepidik predominant (eski nonmüsinöz BAK paterni, >5 mm invazyon)
Asiner predominant
Papiller predominant
Mikropapiller predominant
Müsin üreten solid predominant
İnvaziv adenokarsinom varyantları
İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eski müsinöz BAK)
Koloidal
Fetal (düşük ve yüksek dereceli)
Enterik

Genellikle 4 cm altında periferik lezyonlar şeklinde görülürler. Seyrek olarak santral yerleşimli hiler ya da perihiler lezyon olarak da görülebilirler ve nadiren kaviteye gösterebilirler. Göğüs duvarı veya plevra tutulumu olguların %15'inde görülür ve bu oran diğer akciğer kanserlerine göre daha yüksektir. Hiler lenfadenopati sıklığı diğer akciğer kanserlerine göre daha azdır (46, 94-97).

Adenokarsinomlar radyoloji tarafından tanımlanan küçük periferik kanserlerin çoğunluğunu oluşturur. BT incelemede adenokarsinomlar diğer akciğer kanserlerine göre daha aşikârdır. Solid dansiteli nodüller, buzlu cam dansiteleri, solid-buzlu cam dansitesi karışımı olan nodüller adenokarsinomda görülebilen paternlerdir. BT'nin yaygın olarak kullanılması küçük periferik nodüllerin saptanma sıklığını arttırmıştır ve bunların bir kısmı adenokarsinomdur. Bir adenokarsinom içerisinde solid alanların buzlu cam

dansitesinde alanlara göre daha fazla olması invaziv büyüme ve kötü prognoz riskini artırır (4, 46, 92, 93, 96, 97).

Adenokarsinom sitolojik tanısı hücre sitomorfolojisi ve hücre gruplarının mimarisi ile yapılır. Adenokarsinom hücreleri tek başına olabilir ya da morula, asinüs, psödopapilla, gerçek papilla, hücre tabakaları oluşturacak şekilde üç boyutlu olarak gruplaşabilir. Bazen müsin ile dolu geniş bir vakuol hücre çekirdeğini bir kenara sıkıştırarak taşlı yüzük hücresi adı verilen görünümü oluşturabilir (46, 92, 93, 97, 98).

Değişik paternlerde görülebilir, en sık görülen patern periferik tümör şeklindedir. Plevral çekilmenin eşlik ettiği gri-beyaz renkli santral fibrozis görülebilir. Plevral çekilmeye neden olan “V” şekilli desmoplastik fibroze antrakotik pigmentasyon eşlik edebilir. Fibrozis alanlarında histolojik olarak invazyon görülebilir, nekroz, kavitasyon ve hemoraji eşlik edebilir. Lobüle konturlu ya da silik sınırlı olabilir. Küçük tümörlerin sınırında radyolojik olarak görülen buzlu cam dansitesinde alanlara uyan alveolar yapı görülebilir (46, 91, 96-101).

İkinci patern santral ya da endobronşial tümördür, mukozanın altında plak ya da polip tarzında büyüyen bronşu daraltarak distalde obstrüktif pnömoni tablosuna neden olabilir. Üçüncü patern alveolar yapının korunduğu pnömoni benzeri diffüz lobar konsolidasyondur. Dördüncü patern diffüz bilateral akciğer tutulumudur, değişik boyutlarda çok sayıda nodül şeklinde ya da intertisyel pnömoni düşündürülen lenfanjitik yayılım şeklinde olabilir. Beşinci patern malign mezotelyomayı taklit eden plevral kalınlaşmaya neden olan visseral plevra boyunca yayılımdır. Altıncı ve son patern altta yatan fibrozis zemininde gelişen adenokarsinomdur, lokalize skar ya da diffüz intertisyel fibrozis zemininde gelişebilir. Bu patern nadir görülür ancak periferik adenokarsinomların santral bölümünde ikincil skar dokusu sık görülür (46, 91, 96-101).

BT incelemede buzlu cam dansitesinde görülen alanların atipik adenomatöz hiperplazi ya da eski sınıflamaya göre bronşioalveolar karsinom yeni sınıflamaya göre adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom, lepidik predominant adenokarsinom, invaziv müsinöz

adenokarsinom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve buzcu cam dansitesinde alanların solid alanlara göre daha fazla olması iyi prognozu gösterir. Yıllar boyunca takip edilmiş buzlu cam dansitesinde alanların içerisinde yeni gelişen ya da boyut artışı gösteren solid komponent varlığının invaziv karsinom gelişimi ile ilişkili olma ihtimali yüksektir ve araştırılması gerekir. Buzlu cam dansitesinde alanların uygun değerlendirilebilmesi için 3 mm ya da daha ince kesitlerin alınmış olması gerekmektedir (46, 91, 92, 96, 97, 102).

Lenfatik, hematojen ve hava yolları ile yayılabilir ayrıca plevral yüzey boyunca da yayılım gösterebilir. Olguların yaklaşık beşte birinde tanı anında uzak metastaz mevcuttur. En sık uzak metastaz alanları beyin, kemik, adrenal gland ve karaciğerdir. Rezeksiyon sonrasında izole lokal nüks diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine göre daha sıktır (46, 91, 92, 96, 97).

Ayırıcı tanıda metastatik akciğer dışı adenokarsinom, mezotelyoma, organize alveolar hasar ya da skar ile ilişkili reaktif pnömosit atipisi düşünülmelidir (46).

2.3. Bilgisayarlı Tomografi Perfüzyon

Sir Godfrey Newbold Hounsfield'ın BT incelemeyi tanıttasından yalnızca 8 yıl sonra 1979 yılında, Leon Axel dinamik kontrastlı BT'den doku perfüzyonunu değerlendirmek için bir metot önermiştir (103). BT perfüzyon intravenöz kontrast madde (IVKM) uygulamasını takiben dinamik olarak elde edilen BT görüntülerinin zaman-dansite eğrileri kullanılarak değerlendirilmeleri ile iyotlu kontrast maddenin dokulardaki dağılımını ve doku kanlanmasını fonksiyonel olarak gösteren bir yöntemdir. Perfüzyon BT ile doku vaskülaritesini hesaplamada kullanılan matematiksel analiz MR perfüzyonda kullanılan kontrast-sinyal ilişkisinden daha basit ve anlaşılabilir (6, 104-107).

2.3.1. Bilgisayarlı Tomografi Genel Bilgiler

Tomografi kesitler şeklinde görüntü oluşturan bir X-ışını yöntemidir. Röntgenografilerdeki üst üste düşme (süperpozisyon) ortadan kalktığı için görüntüler çok daha ayrıntılıdır. Ana fikir 1917 yılında Radon (108) tarafından ileri sürülen “eğer bir objenin her yönden sınırsız sayıda görüntüleri elde edilirse kesit görüntüsü yapılabilir” hipotezine dayanmaktadır. Kesit düzleminin her yönünden X-ışını geçirilir yapılan ölçümler güçlü bilgisayarlar ile işlenir, bulunan sayısal değerler karşılığı olan gri tonlar ile boyanarak kesit görüntüleri elde edilir. İki boyutlu görünen bu resim aslında üç boyutludur, üçüncü boyutu kesitin kalınlığı yapar. Görüntü resim elementi (piksel) denilen minik karelerin yan yana dizilimi ile oluşturulur. Piksel yüzeyinin kesit kalınlığı ile çarpımı ile oluşan hacme hacim elementi anlamında voksel adı verilir. Pikseller voksellerin ortalama X-ışını zayıflatma değerini temsil eder (3, 4, 109-111).

BT X-ışını ile bilgisayar sistemlerinin birleşmesinin ürünüdür. X-ışınının jeneratör ve dedektör sistemleri, motorlu kontrol sistemleri ve bilgisayar teknolojileri ile birlikte gelişme göstermiştir (3, 4, 109, 111, 112).

I. jenerasyon cihazlarda ince bir ışın demeti ve iki ayrı kesit için bilgi toplayan iki adet dedektör mevcuttur. X-ışını ve dedektörler aksiyal planda 180 derece kayarak görüntülenecek alanı birbirine paralel çizgiler şeklinde ışın demetleri ile tarar. Dedektörlerin art arda ölçüm yapması için bir süre beklemesi gereklidir ve bu nedenle bir çift görüntü almak 5 dakika sürer. Görüntülerin bilgisayarda işlenmesi ise 2,5 saat sürmektedir. Sadece kranial amaçlı olarak kullanılmıştır. İlk hastanın kranial BT tetkiki Sir Godfrey Newbold Hounsfield tarafından 1 Ekim 1971 tarihinde İngiltere’de yapılmıştır.

II. Jenerasyonda ışın demeti 10 derecelik bir yelpaze şeklinde olup karşısında 30 kadar dedektör sıralanmıştır. Bir kesit yaklaşık 18 saniyede oluşturulur.

III. Jenerasyon cihazlarda tarama teknolojisi değiştirilerek tüp ve ona bağlı 800 kadar dedektör hastanın çevresinde 360 derece dönmeye başlamıştır. Işın demeti tüm görüntüleme alanını kapsayacak şekilde

genişletilmiştir.

IV. Jenerasyonda 4800 kadar dedektör gantri açıklığı çevresinde halka şeklinde sabit olarak dizilmiştir tüp bu dedektör halkası içerisinde döner. X ışını tüpünü besleyen yüksek voltaj kabloları nedeni ile tüp her kesit taramasından sonra başa dönmek zorundadır. Bu sorun daha sonra “slip-ring teknolojisi ile çözülmüştür, yüksek voltaj tüpün üzerinde kaydığı bir halka tarafından sağlanır. Bu çözümler ile hız kazanan cihazlar ile tek nefes tutmada birçok kesit almak mümkün olmuştur. Ancak dedektör maliyetlerinin yüksek olması nedeni ile üretimden kaldırılmıştır.

V. Jenerasyon cihazlar kardiyak çalışmalar için geliştirilmiştir hareket eden parça ve X-ışını tüpü yoktur. Bir elektron tabancasından çıkan elektronlar hasta çevresinde halka şeklinde yerleştirilmiş anoda çarpıtılarak X-ışını üretilir. Tarama süresi 50 milisaniyeye düşürölmüştür ve kesit görüntüsünü canlı olarak izlemek (sine-BT) mümkündür.

VI. jenerasyon helikal BT'dir. *Slip ring* teknolojisi ile tüpün devamlı dönmesi sürecinde hasta masası kayar. Tüp dairesel dönmesine karşın masa hareketi nedeni ile ışın demetinin vücutta izlediği yol helikaldir. Tüm abdomen tek nefes tutmada 30 saniyede taranabilmektedir.

VII. jenerasyonda birden çok dedektör sırası kullanılmış ve bu sayede aynı anda çok sayıda kesit alınması mümkün olmuştur. Bu nedenle çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) adını alır, tüpten çıkan X-ışınının en yüksek verimle kullanıldığı yöntemdir. İlk kez 1998 yılında 4x1 mm kesitli olarak klinik kullanıma girmiştir. 2000 yılında 8, 2001 yılında 16, sonrasında 32, 2003'de 64 kesitli sistemler izlenmiştir. Günümüzde birden fazla X-ışını tüpü kullanan sistemler, 320 kesitli sistemler, kesit kalınlığının 1 mm'nin altına indiği sistemler mevcuttur. Dedektör boyutu 0.5x0.5 mm olan 320 kesitli cihaz ile 16 cm'lik alanı X-ışını tüpünün tek tur dönüşü ile taramak mümkündür (3, 4, 109, 111, 112).

BT görüntüleri oluşturulur iken görüntü alanındaki her vokselin X-ışını çizgisel zayıflatma etkisi (lineer atenüasyon) hesaplanır ve bu değerlere BT numarası veya *Hounsfield unit* (HU) adı verilir. *Hounsfield unit* adını BT'nin icadında yer alan mühendislerden Sir Godfrey Newbold

Hounsfield'den almaktadır. Ölçeğin hesaplanmasında standart basınç ve sıcaklıktaki distile suyun değeri "0" HU, havanın "-1000" HU olarak esas alınmıştır. -1000 ile 3095 arasında değişen HU değerleri gri skalaya uygulandığında insan gözünün farklı HU değerlerini ayırt etmesi mümkün olmadığından araştırılan dokuya göre pencereleme yapılır. Örneğin 20 ile 80 HU arasına pencereleme yapılarak mevcut gri tonlar 60 HU'luk alana kısıtlanabilir. İnsan gözü yaklaşık 30-90 gri ton ayırt edebilir (3, 4, 110, 111).

Elde edilen görüntüler bilgisayarda işlenerek sagittal, koronal, oblik ya da kavisli görüntüler oluşturulabilir bu işleme multiplanar reformat (MPR) adı verilir. Kesit kalınlığının az olması reformasyon görüntülerinin uzaysal çözünürlüğünü artırır. Ayrıca üç boyutlu görüntüler elde edilebilir. İnce kesitler halinde elde edilen görüntüler yine işlenerek kesit kalınlığı daha fazla olan görüntüler oluşturulabilir (3, 4, 110, 111).

Uzaysal çözünürlük komşu objeleri ayırabilme yeteneğidir ve BT'de temel olarak voksel boyutu ile ilişkili olmakla birlikte çok sayıda teknik parametre uzaysal çözünürlüğü etkiler.

Bir BT görüntüsünde kontrast dokular arasındaki HU farklılığıdır. En önemli faktör gürültüdür ve gürültü voksel başına düşen foton sayısı ile ters orantılıdır. Birçok teknik parametre kontrast çözünürlüğünü etkiler.

2.3.2. BT Perfüzyon Teknik ve Temel Prensipleri

BT perfüzyonun temel prensibi intravenöz kontrast madde uygulamasından sonra değişik zamanlarda BT görüntüleri elde ederek hedef dokudaki temporal (zamansal) atenuasyon değişikliklerinin ölçülmesi ve bu değişiklikler ile dokunun vasküler yapıları göre kontrastlanmasının matematiksel analizler ile incelenmesidir. IVKM uygulamasından sonra kontrast madde öncelikle intravasküler alanda, daha sonra kapiller bazal membranı geçerek ektravasküler alanda dağılım gösterir. BT perfüzyon ile bu iki kompartıman ayrı olarak değerlendirilir. Genellikle IVKM uygulamasından sonraki ilk 40-60 saniyelik sürede kontrast madde intravasküler kompartımanda dağılır, bu faza ilk geçiş (İngilizce *first-pass*) adı verilir. İlk

fazda ana vasküler yapılar ile birlikte mevcut ise incelenen doku içerisindeki vasküler yapılarda iyotlu kontrast madde geçiş gösterir. İkinci fazda kontrast madde kapiller bazal membranı geçerek ekstravasküler alanda dağılır ve doku kontrastlanması gerçekleşmiş olur. İkinci faz dokunun içerdiği vasküler yapılardan daha çok vasküler geçirgenlik ile ilişkilidir. İncelenen doku ve değerlendirilecek özelliklere göre sadece ilk faz (*first-pass*) ya da her iki faz boyunca hızlı BT görüntüleri dinamik olarak elde edilerek IVKM uygulaması sonrasındaki temporal atenuasyon değişiklikleri kaydedilir ve matematiksel modeller kullanılarak doku perfüzyonu değerlendirilir. Perfüzyon değerlendirilir iken tek bir vasküler yapı referans alınarak tek girişli (İngilizce *single-input*) ya da iki vasküler yapı (aort ve portal ven ya da aort ve pulmoner arter gibi) referans alınarak çift girişli (İngilizce *dual-input*) değerlendirmeler yapılabilir (29, 105, 113-122).

Dual-input perfüzyon analizi görece daha yeni olan bir yöntemdir. Temel olarak çift vasküler kaynağa sahip olan akciğer (pulmoner arter ve bronşial arterler) ve karaciğer (portal ven ve hepatik arter) kitlelerinin beslendikleri vasküler kaynağa göre perfüzyonlarını değerlendirmek için kullanılır. Karaciğer kanserlerinin portal ven yerine daha çok hepatik arterden, akciğer kanserlerinin ise pulmoner arter yerine daha çok bronşial arterlerden beslendiği bilinmektedir. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için akciğerde kitlenin, pulmoner arterin, bronşial arterleri temsilen aortun ve referans noktası olarak sol atriumun; karaciğerde ise kitlenin, portal venin, hepatik arteri temsilen aortun ve referans noktası olarak dalağın aynı anda görüntüleme alanına girmesini gerektirmektedir. Bu nedenle temporal çözünürlüğü yüksek ve z-aksı geniş cihazların gelişmesi ile klinik kullanıma girebilmiştir (25, 123-125).

Matematik modelleme yöntemleri

Dinamik BT görüntülerinden değişik perfüzyon parametrelerinin elde edilmesinde en sık kullanılan iki analitik metot kompartımsal analiz ve dekonvolusyon analizidir. Her iki analitik metot doku vaskülaritesini

hesaplamak için eş zamanlı damarsal atenüasyon bilgisine ihtiyaç duyar (8, 32, 39, 104, 105, 117, 124, 125).

Kompartımsal analiz tek kompartıman ya da iki kompartıman modeli temel alınarak modelleme yapabilen bir tekniktir. Tek kompartıman modelinde adından da anlaşılacağı üzere intravasküler ve ekstravasküler alan tek bir kompartıman olarak düşünülür. Esas olarak kardiyak output hesaplamada kullanılan *Fick* prensibine dayanır. Hem maksimum eğim hem de arteryel veriye göre normalize edilmiş doku konsantrasyon eğrisinin pik yüksekliklerinden doku perfüzyonunu hesaplar. İki kompartıman modeli kapiller geçirgenlik ve kan hacmini değerlendirmede kullanılır. Esas olarak nükleer tıpta kullanılan Patlak analizine dayanır. İntravasküler ve ekstravasküler alanı ayrı kompartımanlar olarak ele alır ve intravasküler alandan ekstravasküler alana geçişi hesaplar (105, 113, 117, 125).

Dekonvolüsyon analizi arteryel ve doku-zaman konsantrasyon eğrilerinin kullanılarak dokunun *impulse residue function* (IRF) değerinin hesaplanması prensibine dayanır. IRF akım sabit olduğunda dokudaki kontrast madde konsantrasyonunun arteryel konsantrasyon ile lineer ilişkili olduğunu varsayan teorik bir doku eğrisidir. Akım düzeltmeden sonra bu eğrinin yüksekliği doku perfüzyonunu ve eğri altında kalan alan rölatif kan hacmini verir. Kapiller geçirgenliği hesaplamak için genişletilmiş dekonvolüsyon modeli kullanılır (105, 113, 117, 125).

Her iki analitik metot birbirine benzer sonuçlar vermektedir. Ancak hareket ve gürültü artefaktlarına duyarlılıkları ve teorik varsayımları farklıdır. Dekonvolüsyon analizi kompleks mikrosirkülasyona sahip dalak ve böbrek gibi organlarda kullanılmaya uygun olmayabileceğinden kompartıman analizini kullanmak daha doğrudur. Dekonvolüsyon analizinin gürültüye toleransı yüksektir, tümörün tedaviye cevabını değerlendirmek gibi düşük (20ml/dk/100ml'den az) perfüzyona sahip alanlarda kullanımı daha uygundur. Kompartıman analizinde daha az sayıda görüntü kullanıldığından doku hareketinden daha az etkilenir (105, 113, 117, 125).

BT Perfüzyonda kullanılan parametreler

Single-input perfüzyon BT'de sıklıkla kullanılan parametreler Tablo 2'de özetlenmiştir (117).

Tablo 2.6 *Single-input* perfüzyon BT'de sıklıkla kullanılan parametreler (117).

Perfüzyon parametresi	Tanım	Birim
BV (Kan hacmi - Blood volume)	İncelenen dokunun 100 gramında bulunan kanın hacmi	ml/100 gr
BF (Kan akımı - Blood Flow)	Birim zamanda incelenen dokuda akan kanın hacmi	ml/100 gr/dk.
MTT (Ortalama geçiş zamanı - Mean Transit Time)	Kanın incelenen dokuda arterden vene ortalama geçiş süresi	saniye
TTP (Pik süresi -Time to peak)	Kontrast maddenin referans damara ulaşmasından dokunun maksimum kontrastlanma anına kadar geçen süre	saniye
PS (Permeability Surface Area Product)	İncelenen doku içerisinde intravasküler alandan ekstrasvasküler alana toplam geçiş	ml/100 gr/dk

Dual-input perfüzyon BT'de kullanılan parametreler daha azdır.

AF (Arterial Flow) karaciğerde hepatik arteriyel akımı, akciğerde bronşial arteriyel akımı gösterir.

PF (Portal - Pulmonary Flow) karaciğerde portal kan akımı, akciğerde pulmoner kan akımı gösterir.

PI (Perfusion Index) perfüzyon indeksidir, AF ve PF kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Hepatik Perfüzyon indeksi} = \text{AF} / \text{AF} + \text{PF}$$

$$\text{Pulmoner Perfüzyon indeksi} = \text{PF} / \text{AF} + \text{PF}$$

2.3.3. Görüntüleme Protokolleri

Tipik bir perfüzyon BT protokolü kontrastsız bir görüntüyü takip eden IVKM uygulaması sonrasında belirli zaman aralıklarında alınan sıralı dinamik görüntülerden oluşur. Dokuya ait incelenecek parametrelere göre dinamik görüntüler sadece *first-pass*, sadece geç faz ya da her ikisini birden içerebilir. Doku perfüzyonunu (BF, BV) değerlendirmek için ilk 40-60 saniyeden oluşan *first-pass* inceleme yeterli iken vasküler geçirgenliği değerlendirmek için 2 -10 dakika arasında değişebilen geç fazların da incelemeye dahil edilmesi gerekir (105, 114, 117, 125).

Görüntüleme protokolü ayrıca kullanılacak matematiksel modelleme yöntemine göre de değişkenlik gösterir. Dekonvolüsyon yöntemi gürültüye daha az hassas olması nedeni ile daha düşük tüp akımı kullanılmasına ve daha yüksek temporal çözünürlük kullanılmasına izin verir. Perfüzyon ve kan akımını ölçmek için 50-100 mAs tüp akımı ile 40-60 saniye süresince her bir saniyede bir görüntü elde edilir. Vasküler geçirgenlik ölçümleri için bu görüntülere ek olarak 2 dakika süresince 10 saniyede bir görüntü elde edilir (105, 114, 117, 125).

Kompartımsal analizde gürültü yanlış hesaplamalara neden olur bu nedenle daha yüksek tüp akımı ve daha az görüntü sıklığı tercih edilir. Tipik bir protokolde perfüzyon ve kan akımını ölçmek için 100-250 mAs tüp akımı ile 40-60 saniye süresince her 3-5 saniyede bir görüntü elde edilir. Patlak analizi ile iki kompartıman modeli kullanılarak vasküler geçirgenlik ölçümleri için IVKM uygulaması sonrasında 100-250 mAs tüp akımı ile her 10-20 saniyede bir görüntü elde edilir (114, 117, 125).

Doku perfüzyonunun doğru olarak hesaplanabilmesi için önemli olan bir diğer husus intravenöz kontrast maddenin enjeksiyon yöntemidir. Kompartımsal analiz ile perfüzyon hesaplanmasında kontrast madde uygulama süresinin kısa olması zorunludur, bu nedenle 40-50 ml. az miktarda kontrast madde 5-7 ml/sn gibi yüksek hızda uygulanır. Dekonvolüsyon analizi daha düşük hızları tolere edebilir ancak 7 ml/sn gibi yüksek hızlar yine de faydalıdır. İyot konsantrasyonu ile doku

kontrastlanması doğru orantılı olduğundan 350-400 mg/ml gibi yüksek iyot yoğunluğuna sahip kontrast maddeler tercih edilir (114, 117, 125).

Dinamik görüntüler arasında hareket perfüzyon değerlerinin yanlış hesaplanmasına neden olabileceğinden dikkate değer bir öneme sahiptir. Solunuma bağlı hareket olguya nefes tutturularak kısıtlanabilir. Abdomene yönelik perfüzyon incelemelerinde abdomene uygulanan kayışlar, karın duvarının hareketlerini azaltır. Bağırsağa yönelik yapılan perfüzyon incelemelerinde görüntüleme süresince bağırsak hareketlerini azaltmak için *hiyosin-N-butylbromide* (Buscopan) kullanılabilir. İncelemek alanda artefaktlara neden olan metalik stent, protez ya da implantların bulunması perfüzyon değerlerinde hataya neden olabilir. Kolon ve mide gibi içi boş organların en uygun şekilde değerlendirilmeleri için su ile doldurularak distandü edilmesi gereklidir (12, 17, 37, 105, 114, 117, 125).

2.3.4 Registration İşlemi

BT perfüzyon görüntülerinin elde edilmesi esnasında çok sayıda dinamik görüntü elde edilir. Perfüzyonun hesaplanabilmesi için incelenen dokunun ve referans noktalarının tüm dinamik görüntülerde aynı lokalizasyonda bulunması gereklidir. Ancak özellikle solunum ve peristaltizm ile hareket eden organlarda durum böyle olmaz. Bu nedenle gerektiğinde elde edilen görüntülere bilgisayar ortamında *registration* işlemi uygulanır, İngilizce olan *registration* kelimesi Türkçe olarak kayıt, tescil anlamına gelmektedir. *Registration* işlemi esnasında bir dinamik görüntü referans olarak alınır, bu referans birçok yazılımda otomatik olarak alınmakla birlikte kullanıcı tarafından değiştirilebilir. Bu referansa göre diğer dinamik görüntüler incelenir ve farklı olanlar kaydırma ya da detorsiyon (çarpıtma, çekiştirme, eğriliğin düzeltilmesi) yöntemi ile referansa benzetilmeye çalışılır (124-126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Kasım 2012 ile Eylül 2014 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Radyoloji Servisi'nde akciğer kitle değerlendirmesi amacı ile BT perfüzyon tetkiki yapılan olgulardan, histopatolojik örnekleme yapılan ya da değişik yöntemler ile benign olduğu kanaatine varılan olguların değerlendirilmeye alındığı retrospektif bir çalışmadır. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (27 Kasım 2014 tarihli, ETİK KRL.:1491-135-14/1539 sayılı yazısı) çalışma için gerekli onay alınmıştır.

3.1. Olgu Seçimi

BT perfüzyon tetkikinden önce tanı almış olgular, radyoterapi, kemoterapi, antianjiogenetik ya da başka bir malignite tedavisi almış olgular çalışmaya alınmadı. BT perfüzyon tetkikinden sonra lezyonun benign ya da malign olduğu belirlenmeyen olgular çalışmaya alınmadı. BT perfüzyon tetkiki için elde edilen görüntülerin aort pikini kapsamadığı 1 olgu perfüzyon değerlerinin yanlış sonuçlanmasına neden olabileceği için çalışmaya alınmadı. Tek histopatolojik örnekleme olan, histopatoloji sonucunun şüpheli olduğu ve sonrasında takibi olmayan 2 olgu çalışma dışı bırakıldı. Olguların seçilmesinde herhangi bir lezyon boyut sınırı aranmadı.

İkisi yan yana birisi diğer akciğerde olan toplam üç lezyona sahip bir olguda her üç lezyona histopatolojik örnekleme yapılmıştı, bu üç lezyon ayrı ayrı çalışmaya alındı. Sağ akciğerdeki kitlesinin biyopsi sonucu malign olarak gelmesi üzerine evreleme için sol akciğerdeki kitlesine daha sonra biyopsi yapılan bir olgunun her iki lezyonu ayrı ayrı çalışmaya alındı. Perfüzyon BT öncesinde herhangi bir malignite tedavisi almayan akciğerde multipl kitlesi olan histopatoloji sonucu kolon adenokarsinom olarak raporlanan bir olgunun en büyük üç lezyonu ayrı ayrı çalışmaya dahil edildi, bu lezyonların olgunun sonraki kontrollerinde kemoterapi ile gerilediği görüldü.

Aorttaki kontrast madde miktarının pik yaptığı anda elde edilen görüntüde aorttaki yüksek kontrast madde konsantrasyonunun lezyon içerisinde ışın sertleşmesi artefaktına neden olduğu bir olgu çalışmaya dahil edildi ancak çizgisel şekilde olan bu artefaktlı alandan ölçüm yapılmadı.

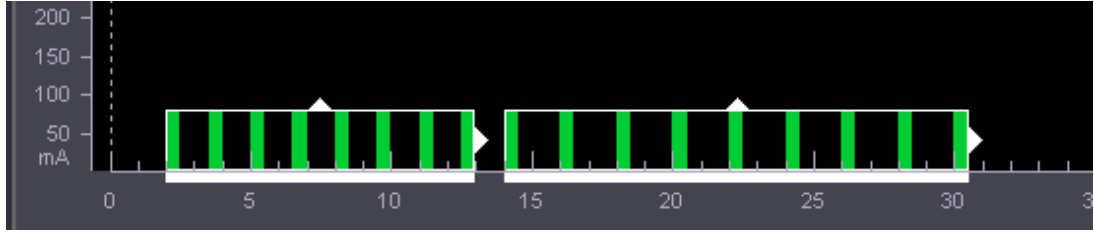
Toplam 45 olguya ait 50 lezyon çalışmaya dahil edildi.

3.2. BT Perfüzyon Görüntülerinin Elde Edilmesi

BT Perfüzyon tetkiki tüm olgularda 320 dedektör sıralı BT (*Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japonya*) cihazıyla yapıldı. Bütün tetkiklerde Toshiba'nın iteratif doz azaltım tekniği olan AIDR (*Adaptive Iterative Dose Reduction*) 3D kullanılmıştır. Kullanılan tüp voltajı 80 kV, tüp akımı 80 mA, rotasyon süresi 0,5 saniyedir. Kesit kalınlığı izovolümetrik 0,5 mm olup cihazın 16 cm hacimsel tarama yapabilmesi nedeni ile tüm tetkiklerde görüntüler masa hareketi olmadan hacimsel olarak elde edilmiştir. Tüm görüntüler otomatik olarak 1 mm kesit kalınlığı ile rekonstrükte edilmiş olup elde edilen hacim başına 160 görüntü, standart bir tetkikte toplam 2700 görüntü oluşturulmuştur.

Çekim masasında yatan olguya öncelikle nefes egzersizleri yaptırılmış ve görüntülerin elde edilmesi süresince nefes tutmaları istenmiştir. Nefes tutamayan olgulardan yavaş, az ve abdominal solunum yapmaları istenmiştir. Daha sonra anteroposterior (AP) ve lateral planda skenogram görüntüleri elde edilmiştir. Olgunun daha önceki tetkiklerinden lokalizasyonu bilinen lezyonları ile pulmoner arter ve sol atrium görüntülemeye dahil edilecek şekilde görüntüleme alanı belirlenmiştir. IVKM öncesi görüntü alınmamış, IVKM enjeksiyonu ile aynı anda dinamik BT görüntüleme protokolü başlatılmıştır. İlk görüntü ikinci saniyede olacak şekilde 1,5 sn arayla 9 görüntü ve sonrasında 2 sn arayla 8 görüntü olmak üzere toplam 17 görüntü alınmış, alınan görüntülerde kontrast maddenin geçişi takip edilmiştir (Şekil 3.1). Onyedinci görüntüde kontrast maddenin aorttan henüz yıkanmadığı görüldüğünde dinamik incelemeye devam edilmiştir. En fazla alınan dinamik görüntü sayısı 22'dir. Kontrast madde olarak 400 mg/ml iyot

konsantrasyonuna sahip lomeprol flakon (lomeron, Bracco, Milano, İtalya) kullanılmıştır. Olgunun ağırlığına göre otomatik enjektör ile uygulanan intravenöz kontrast madde miktarı ve verilme hızları Tablo 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Zaman grafiğinde görüntüleme protokolü

Tablo 3.1. İntravenöz kontrast madde protokolü

KİLO (kg)	KONTRAST MADDE (ml)	% 0.9 SF (ml)	HIZ (ml/sn)
< 60	40	50	6
60 – 100	50	50	7
> 100	60	50	8

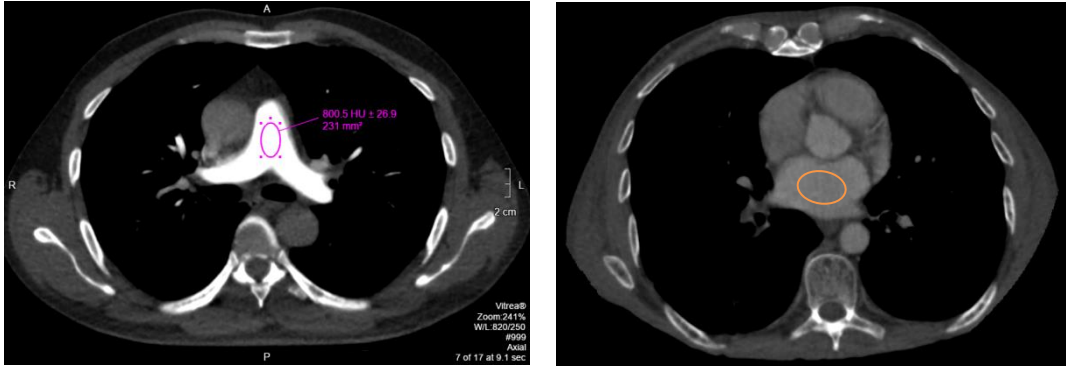
3.3. Görüntülerin Analizi

Her bir olguya ait 17-22 adet arası dinamik hacimsel görüntü PACS sistemi ve DVD arşivlerinden *VitreaAdvanced fX versiyon 6.6* (Vital Images, Minnetonka, MN, USA) iş istasyonuna aktarılarak “*Dual-input CT Body Perfusion 4D for fX*” yazılımı ile değerlendirildi.

Öncelikle iş istasyonu tarafından otomatik olarak *detorsiyon* yöntemi ile *registration* (tescil, kayıt) işlemi gerçekleştirildi. *Registration* işlemi kısaca dinamik hacimsel görüntüler arasındaki hareketlerin düzeltilmesi olup daha önce anlatılmıştır (Bkz. 2.3.4 *Registration* işlemi).

Otomatik *registration* işleminden sonra eliptik bir ROI ile ana pulmoner arter işaretlendi, işaretleme esnasında pulmoner arterin duvarlarına yaklaşımdan kaçınarak santral bölüm tercih edildi minimum 1,5 cm² olmak üzere ortalama 2,1 cm² ROI alanı kullanıldı. Bir olguya ait örnek ROI işaretleme Şekil 3.2’de gösterilmiştir. Daha sonra tüm dinamik görüntüler tek tek incelenerek ROI’nin tüm görüntülerde pulmoner arter lümeninde

olduğu görüldü. ROI herhangi bir görüntüde pulmoner arter dışına çıktığında ya da duvarlarına yaklaştığında, herhangi bir artefaktlı bölgeye geldiği görüldüğünde yeri değiştirildi ya da gerektiğinde küçültüldü. Aynı şekilde inen aort ve sol atrium işaretlenerek tüm dinamik görüntülerde kontrol edildi. İnen aort çıkan aorta göre daha sabit olması nedeniyle tercih edildi, işaretlenirken ışın sertleşmesi artefaktlarından etkilenmemesi için ana pulmoner arter ve dalları, sol atrium ve vena kava süperiora komşu olan bölgelerinin seçilmemesine özen gösterildi. Daha sonra akciğer lezyonu benzer şekilde ROI ile akciğer dokusu olarak işaretlendi ve tüm dinamik görüntülerde kontrol edildi. Lezyon sınırları net olarak değerlendirilemediğinde gereklilik halinde pencere ayarları değiştirildi. Dinamik görüntüler arasında lezyona ait olan ROI kontrol edilirken aynı zamanda lezyonun sınırları da kontrol edilerek *registration* işleminin doğru uygulanıp uygulanmadığı da değerlendirildi, gerektiğinde referans değiştirilerek *registration* tekrarlandı.

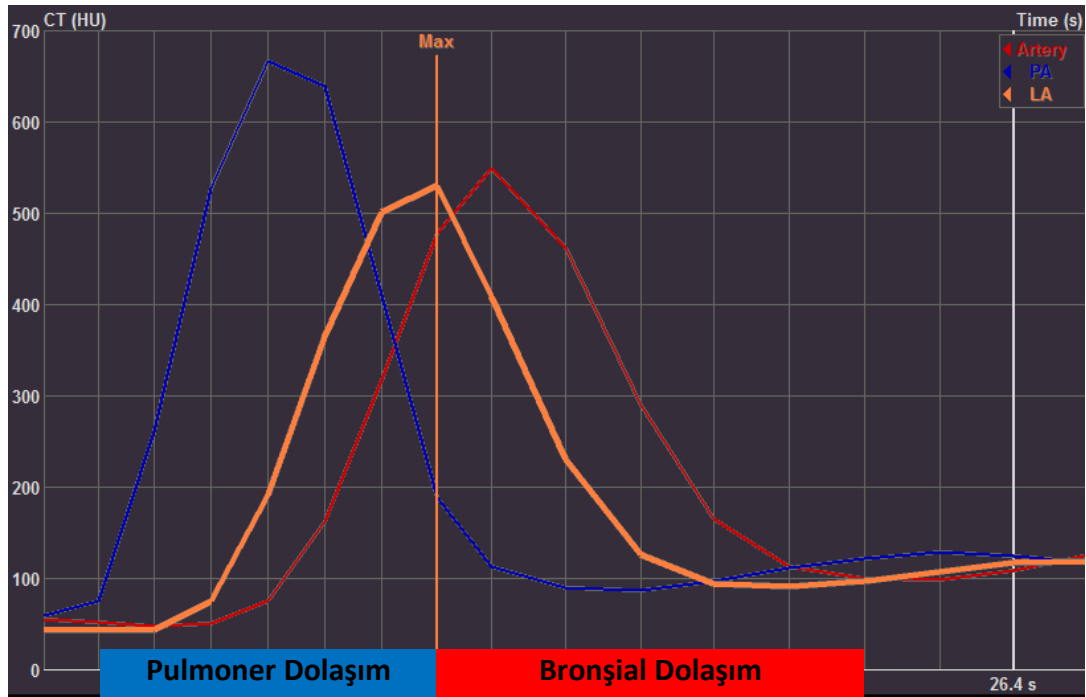


Şekil 3.2. Sırasıyla pulmoner arter ve sol atriума ROI yerleştirilmesi.

ROI yerleştirilmesinden sonra yazılım tarafından oluşturulan zaman-dansite grafiği dikkatle incelendi. Sırasıyla pulmoner arter, sol atrium ve aort piklerinin olduğu ve eğrilerin düzgün olduğu kontrol edildi gerektiğinde referans noktaları gözden geçirildi. Yazılım iki farklı ölçek kullanmaya izin vermekteydi, lezyondaki dansite değişiklikleri vasküler yapılara göre belirgin az olduğundan dansite değişikliklerinin daha iyi görülebilmesi için lezyon zaman-dansite eğrisinin ölçeği değiştirildi. Lezyonun zaman-dansite

grafiğinde beklenmeyen ve anlamlı görünmeyen dalgalanmalar var ise lezyona yerleştirilen ROI kontrol edildi ve gerektiğinde değiştirildi.

Yazılım doku perfüzyonunu hesaplamak için *dual-input* maksimum eğim yöntemini kullanmaktaydı. Bu yöntemle göre sol atriumun pik kontrastlanma anı pulmoner ve bronşial dolaşımı birbirinden ayırmak için kullanılmaktadır ve bu nedenle son derece önemlidir, sol atriumun pik zamanı hem zaman-dansite grafiği üzerinden hem de dinamik görüntülerden kontrol edilmiştir. Yazılım aracılığı ile bir olgudan alınan aort, pulmoner arter ve sol atriuma ait zaman-dansite eğrileri ve şematik olarak pulmoner ve bronşial dolaşım Şekil 3.3’de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Örnek zaman-dansite grafiği. Bir olguda pulmoner arter, aort ve sol atrium’un işaretlenmesinden sonra alınan zaman-dansite grafiğinde sırasıyla pulmoner arter (mavi renkli eğri), sol atrium (turuncu renkli eğri) ve aorta (kırmızı renkli eğri) ait pikler görülüyor. Turuncu renkli dikey çizgi (*Max*) tam olarak sol atrium pikinin olduğu zamana getirilmiştir. Perfüzyon değerleri hesaplanırken bu turuncu renkli dikey çizginin öncesi pulmoner dolaşım, sonrası ise bronşial arteriyel dolaşım olarak kabul edilir.

Yazılım doku kontrastlanmasını gösteren zaman-dansite eğrisinin maksimum eğiminin başladığı (SP-start point) ve bittiği (EP-end point) zamanı gösteren işaretleri de hesaplamada kullanır. Hesaplamada kullanılan bu üç zamanın el ile değiştirilmesi mümkündür. Başta sol atrium pik zamanı olmak üzere her üç zaman incelenip gerektiğinde değiştirildi.

Daha sonra yazılım tarafından perfüzyon değerleri hesaplanarak BT görüntüleri üzerine eklenmiş renkli görüntüler olarak AF, PF ve PI haritaları oluşturuldu. Şekil 3.4'de örnek bir perfüzyon haritası verilmiştir.

Bu haritalardan ROI ile lezyonların perfüzyon değerleri ölçüldü. Herhangi bir harita üzerinde ROI ile işaretleme yapıldığında yazılım tarafından BT görüntüsü ve her üç harita üzerinde ROI'ye ait değerler otomatik olarak gösterilmektedir. Ölçüm yapılırken renk değerlerinden yararlanılarak lezyonların en düşük PI değerine sahip alanları ölçüldü. Ancak lineer olarak artefakta ya da damar geçiş hattına bağlı oluşan alanlardan ölçüm yapılmadı.

Lezyonların aksial, sagittal ve koronal düzlemde üç boyutu ölçülerek kaydedildi. Daha sonra elipsin hacmi formülüne göre lezyonların yaklaşık hacimleri hesaplandı. Ayrıca üç boyuttan en büyük olanı en uzun boyut olarak kaydedildi.

Lezyonların akciğer içerisinde santral, orta ya da periferik yerleşimli olması kaydedildi. Santralden perifere kadar geniş yer kaplayan lezyonlar orta yerleşimli olarak kabul edildi.

Tetkiklerin doz bilgisini hesaplamak için tetkik sonunda BT cihazı tarafından oluşturulan özette belirtilen toplam DLP (*Dose-Length Product*) değerleri not edildi ve toraks için *conversion factor* ile çarpılarak efektif doz hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada verileri değerlendirmede tanımlayıcı istatistikler ve tablolar kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile ifade edildi. Olguların BT perfüzyon parametreleri ile histopatolojik tanıları arasındaki ilişkiye One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ve Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Adenokarsinom, SCC ve metastaz perfüzyon değerleri arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Metastaz ile primer kanser arasındaki istatistiksel ilişkiye Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Lezyonların yerleşim terleri ile perfüzyon değerleri arasındaki istatistiksel ilişkiye Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Metastaz ile primer kanser arasındaki istatistiksel ilişkiye Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Lezyonların boyutları ile perfüzyon değerleri arasındaki istatistiksel ilişkiye spearman korelasyon testi ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı. Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi) sürüm 15.0 yazılımı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 45 olgunun 34'ü erkek, 11'i kadındır. Olguların yaş ortalaması $63,51 \pm 15,8$ olup olgu yaşlarının cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Toplam 50 lezyonun 39'u malign (%78) 11'i benigndir (%22).

Tablo 4.1. Yaşın cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Sayı	En az	En çok	Ortalama	Standart Sapma
Erkek	34	20,00	89,00	61,8529	16,73525
Kadın	11	54,00	85,00	68,6364	11,52625
Toplam	45	20,00	89,00	63,5111	15,77775

Lezyonların boyutu 11,4 mm ile 102 mm arasında değişmekte olup ortalama $43,74 \pm 22,69$ mm'dir. Üç boyuttan hesaplanan yaklaşık hacimleri ise $0,53-397,48 \text{ cm}^3$ arasında değişmekte olup ortalama $49,19 \pm 91,33 \text{ cm}^3$ 'dür.

Tetiklerde kullanılan doz 9,8 mSv ile 15,0 mSv arasında değişmekte olup ortalama $10,5 \pm 0,9$ mSv olarak hesaplanmıştır.

Malign lezyonların tamamının tanısı histopatolojik inceleme ile konulmuştur. Bunların 27 tanesi doku biyopsisi (core biyopsi – tru-cut biyopsi), 11 tanesi ince iğne aspirasyon biyopsisi, 1 tanesi cerrahi eksizyondur. Cerrahi eksizyon yapılan lezyonun cerrahi öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi şüpheli olarak sonuçlanmış, cerrahi sonrasında eksize edilen kitlenin patoloji sonucu adenokarsinom olarak raporlanmıştır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan olgulardan üçünün sitoloji sonucu malignite yönünden pozitif olarak sonuçlanmış olup ayırıcı tiplendirme yapılamamıştır. Malign lezyonların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Malign lezyonların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.

Histopatoloji	Sayı	Malign lezyonlar içerisindeki oran (%)	Tüm lezyonlar içerisindeki oran (%)
Adenokarsinom	19	49	38
SCC	7	18	14
Metastaz	7	18	14
Lenfoma	2	5	4
Küçük hücreli akciğer kanseri	1	3	2
Sınıflama yapılmayan	3	8	6
Toplam	39	100	78

Benign lezyonların 8 tanesinin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmuştur. Diğer olguların ikisine biyopsi randevusu verilmiş ancak biyopsi günü lezyonlar gerilediği için biyopsi yapılmamış ve benign olarak kabul edilmiştir, üçüncü olgu ise perfüzyon değerleri ile benign, görünüm özellikleri ile hamartom olarak kabul edilmiş 19 aylık takipte boyut artışı göstermemiştir. Benign lezyonlardan birinin ilk yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunun asellüler olması üzerine doku biyopsisi yapılmış olup kist hidatik olarak sonuçlanmıştır. Benign lezyonların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Benign lezyonların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.

Tanı	Sayı	Benign lezyonlar içerisindeki oran (%)	Tüm lezyonlar içerisindeki oran (%)
Enflamasyon	2	18	4
Tüberküloz sekeli	2	18	4
Hamartom	1	9	2
Hidatik Kist	1	9	2
Kriptojenik Organize Pnömoni	1	9	2
Malign hücre izlenmedi	4	36	8
Toplam	11	100	22

Malign ve benign lezyonların perfüzyon değerlerinin One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilme sonuçları Tablo 4.4'de verilmiş olup sonuçlara göre bu parametrelerin dağılımı homojen değildir. Bu nedenle histopatolojik karşılaştırmalar Mann-Whitney testi ile bakılmış olup sonuçlar Tablo 4.5'da gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Lezyonların perfüzyon parametrelerinin One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi değerlendirilmesi.

	AF	PF	PI
Sayı	50	50	50
Ortalama	149,4700	155,1040	46,8980
Normal Parametreler	320,61098	329,22952	26,12851
Standart Sapma			
Ortalama	,362	,396	,218
Pozitif	,362	,396	,218
Negatif	-,321	-,323	-,135
Kolmogorov-Smirnov Z	2,561	2,797	1,545
P değeri	,000	,000	,017

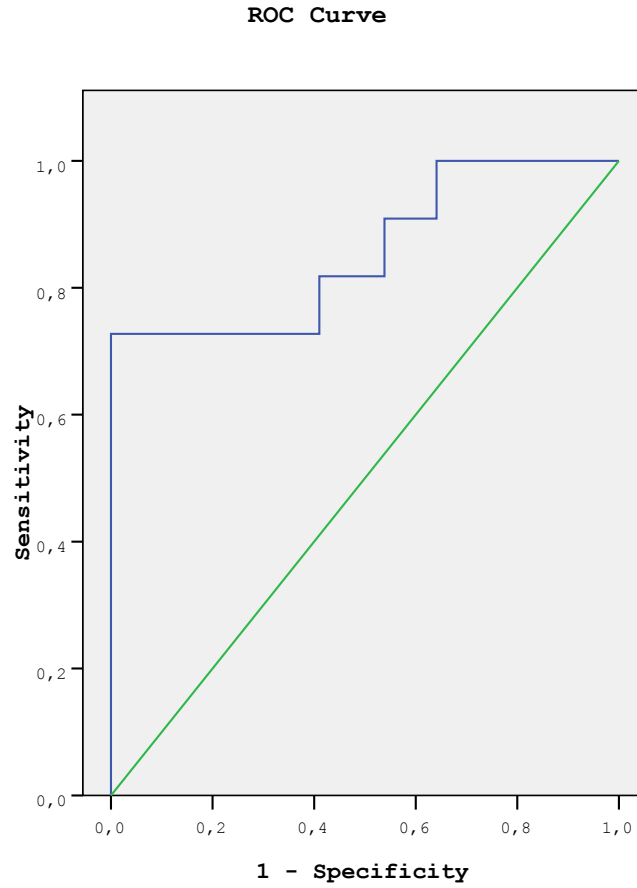
Tablo 4.5. Histopatolojik tanıların Mann-Whitney testi ile değerlendirilmesi

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	En az	En çok
AF	50	149,4700	320,61098	,00	1484,50
PF	50	155,1040	329,22952	3,70	1629,90
PI	50	46,8980	26,12851	4,10	100,00

	AF	PF	PI
Mann-Whitney U	77,000	79,000	62,000
Wilcoxon W	143,000	859,000	842,000
Z	-3,221	-3,173	-3,573
P değeri	,001	,002	<,001

Bu sonuçlara göre her üç parametre ile histopatolojiler arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Bu üç parametre de benign ve malign lezyonları

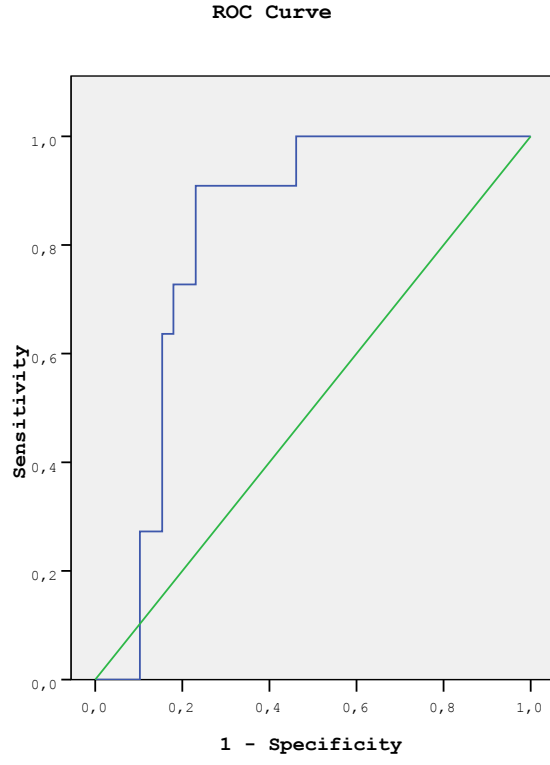
birbirinden ayırt edebilir. Bunların içerisinde p değerleri en düşük olan ($p<0.001$) PI olup histopatolojileri en iyi ayırt eden parametredir. PI için ROC eğrisi Şekil 4.1’de, PF için ROC eğrisi Şekil 4.2’de, AF için ROC eğrisi Şekil 4.3’de, her üç parametre için eğri altında kalan alan Tablo 4.6’da verilmiştir.



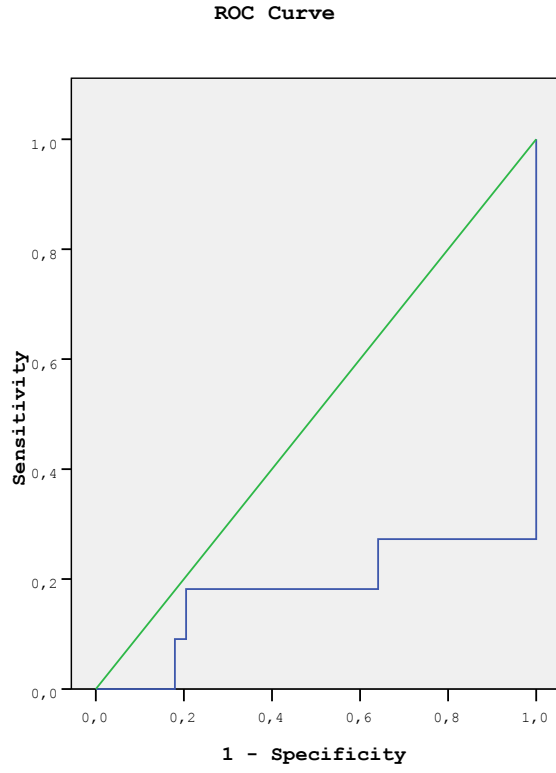
Şekil 4.1. PI parametresi ROC eğrisi

Tablo 4.6. Perfüzyon parametrelerinin ROC eğrisi değerleri

	Eğri altında kalan alan	P değeri
AF	0.179	0.001
PF	0.816	0.005
PI	0.855	<0.001



Şekil 4.2. PF parametresi ROC eğrisi



Şekil 4.3. AF parametresi ROC eğrisi

Malign ve benign lezyonları ayırt etmede PI parametresinin eşik değeri 60 olarak alındığında (60 üstü benign, altı malign) sensitivite %97, spesifite %72, pozitif prediktivite değeri (PPD) %92, negatif prediktivite değeri (NPD) %88, doğruluk oranı %92, test sonucu olasılık oranı (Likelihood oranı, L+) 3,4 olarak bulundu. Eşik değeri 42 olarak alındığında sensitivite %64, spesifite %72, PPD %89, NPD %36, doğruluk oranı %66, test sonucu olasılık oranı (Likelihood oranı, L+) 2,37 olarak bulundu. AF, PF ve PI parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Perfüzyon parametrelerinin ortalama değerleri.

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı		En az	En çok
						Alt Sınır	Üst Sınır		
AF	Benign	11	32,4545	57,04537	17,19983	-5,8691	70,7781	,00	152,10
	Malign	39	182,4744	355,82136	56,97702	67,1304	297,8183	16,70	1484,50
	Toplam	50	149,4700	320,61098	45,34124	58,3534	240,5866	,00	1484,50
PF	Benign	11	146,3364	151,75073	45,75457	44,3888	248,2839	38,60	560,50
	Malign	39	157,5769	365,62293	58,54653	39,0557	276,0982	3,70	1629,90
	Toplam	50	155,1040	329,22952	46,56009	61,5380	248,6700	3,70	1629,90
PI	Benign	11	82,6727	28,68352	8,64841	63,4029	101,9426	35,20	100,00
	Malign	39	36,8077	13,74189	2,20046	32,3531	41,2623	4,10	71,30
	Toplam	50	46,8980	26,12851	3,69513	39,4724	54,3236	4,10	100,00

Adenokarsinom ile SCC arasında perfüzyon parametrelerine göre anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal-Wallis ile değerlendirildiğinde AF, PF ve PI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Test ile ilgili parametreler Tablo 4.8’de verilmiştir.

Primer akciğer kanseri ile metastaz arasında perfüzyon parametrelerine göre anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U ile değerlendirildiğinde AF, PF ve PI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Test ile ilgili parametreler Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.8. Adenokarsinom, SCC ve metastazın perfüzyon değerlerinin karşılaştırılması.

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı		En az	En çok
						Alt Sınır	Üst Sınır		
AF	Adenokarsinom	22	62,6682	29,38214	6,26429	49,6409	75,6955	19,50	147,00
	SCC	7	110,3143	73,70722	27,85871	42,1465	178,4821	16,70	196,10
	Metastaz	7	694,0714	646,96217	244,52872	95,7312	1292,4116	29,60	1484,50
	Toplam	36	194,7056	368,04691	61,34115	70,1764	319,2347	16,70	1484,50
PF	Adenokarsinom	22	41,3091	36,26583	7,73190	25,2297	57,3885	6,20	168,00
	SCC	7	49,4143	37,95750	14,34658	14,3095	84,5191	3,70	127,30
	Metastaz	7	689,9143	661,33424	249,96085	78,2821	1301,5464	21,90	1629,90
	Toplam	36	169,0028	378,67130	63,11188	40,8788	297,1267	3,70	1629,90
PI	Adenokarsinom	22	36,2682	15,51311	3,30741	29,3901	43,1463	4,10	71,30
	SCC	7	30,5143	11,84123	4,47556	19,5630	41,4656	14,70	41,00
	Metastaz	7	45,0286	9,24999	3,49617	36,4738	53,5834	26,60	53,50
	Toplam	36	36,8528	14,30795	2,38466	32,0117	41,6939	4,10	71,30

	PI	PF	AF
Ki-kare	6,722	6,071	7,714
Df	3	3	3
P-değeri	,081	,108	,052

Tablo 4.9. Primer akciğer kanseri ile metastaz PI parametresi değerlerinin karşılaştırılması.

PI	Ortalama	Sayı	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	Median
Primer	34,1038	26	15,32607	4,10	71,30	38,3000
Metastaz	45,0286	7	9,24999	26,60	53,50	45,2000
Toplam	36,4212	33	14,83642	4,10	71,30	39,8000

Lezyonların yerleşimleri ile PI değerleri karşılaştırıldığında santral ve orta yerleşimli lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup santral ve orta yerleşimli lezyonlar ile periferik yerleşimli lezyonların PI değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Lezyonların yerleşim yerlerine göre perfüzyon değerleri ve istatistik bulguları Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Yerleşim yerlerine göre lezyonların PI değerlerinin karşılaştırılması.

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı		En az	En çok
						Alt Sınır	Üst Sınır		
AF	Santral	6	70,5667	45,98324	18,77258	22,3102	118,8231	30,20	152,10
	Orta	7	82,2714	66,84167	25,26378	20,4532	144,0897	16,70	196,10
	Perifer	37	174,9784	369,17176	60,69146	51,8904	298,0664	,00	1484,50
	Toplam	50	149,4700	320,61098	45,34124	58,3534	240,5866	,00	1484,50
PF	Santral	6	36,2000	31,95703	13,04640	2,6631	69,7369	6,60	82,70
	Orta	7	32,0429	27,08270	10,23630	6,9955	57,0902	3,70	76,50
	Perifer	37	197,6676	374,30811	61,53587	72,8670	322,4681	6,20	1629,90
	Toplam	50	155,1040	329,22952	46,56009	61,5380	248,6700	3,70	1629,90
PI	Santral	6	31,1000	12,72116	5,19339	17,7500	44,4500	14,90	45,70
	Orta	7	29,5429	15,52480	5,86782	15,1848	43,9009	4,10	47,00
	Perifer	37	52,7432	27,04264	4,44578	43,7268	61,7597	9,40	100,00
	Toplam	50	46,8980	26,12851	3,69513	39,4724	54,3236	4,10	100,00

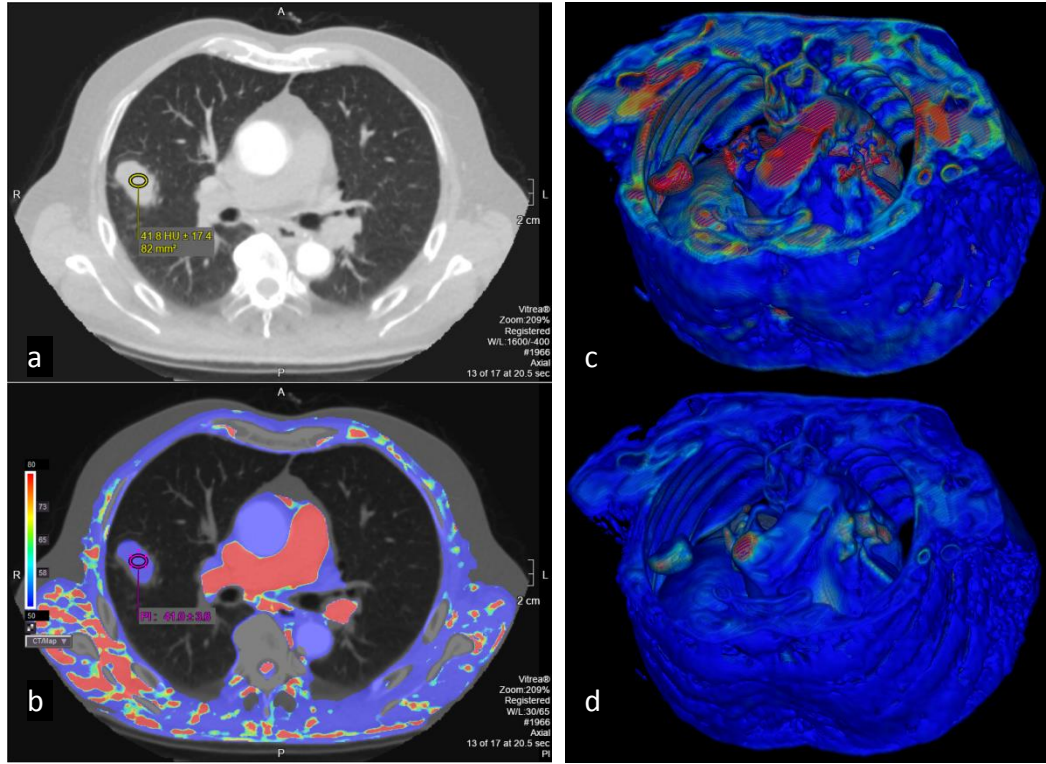
PI	Santral-perifer	Santral - orta	Orta - perifer
Mann-Whitney U	54,000	20,000	64,500
Wilcoxon W	75,000	41,000	92,500
Z	-1,999	-,143	-2,087
P değeri	,046	,945	,035

Lezyonların en uzun boyutları ve hacimleri ile PI değerlerinin *spearman* korelasyon testi ile karşılaştırılmasının sonuçları Tablo 4.11’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre PI değeri en büyük boyut ile orta derece ters orantı ($r:-0,448$) ve hacim ile belirgin ters orantı ($r:-0,522$) göstermektedir.

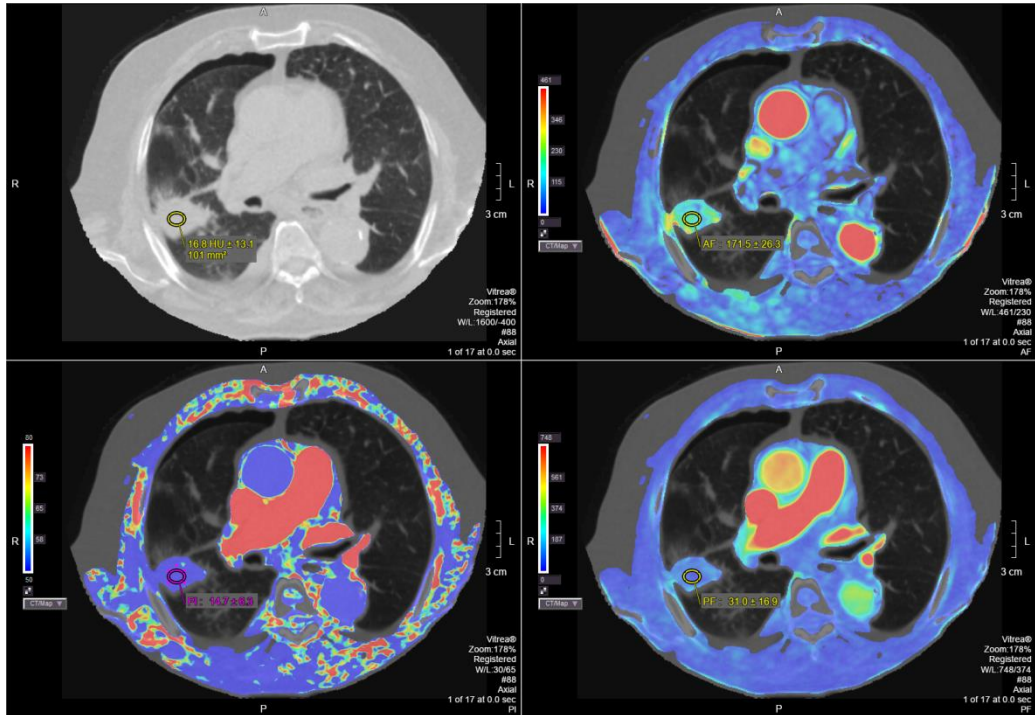
Tablo 4.11. Perfüzyon değerlerinin boyutlar ile karşılaştırılması.

		PI	AF	PF	En büyük boyut	Hacim
PI	Korelasyon katsayısı	1,000	-,291	,766	-,448	-,522
	Önem	.	,040	,000	,001	,000
	Sayı	50	50	50	50	50
AF	Korelasyon katsayısı	-,291	1,000	,246	,070	,151
	Önem	,040	.	,085	,629	,296
	Sayı	50	50	50	50	50
PF	Korelasyon katsayısı	,766	,246	1,000	-,327	-,405
	Önem	,000	,085	.	,021	,004
	Sayı	50	50	50	50	50
En Büyük Boyut	Korelasyon katsayısı	-,448	,070	-,327	1,000	,942
	Önem	,001	,629	,021	.	,000
	Sayı	50	50	50	50	50
Hacim	Korelasyon katsayısı	-,522	,151	-,405	,942	1,000
	Önem	,000	,296	,004	,000	.
	Sayı	50	50	50	50	50

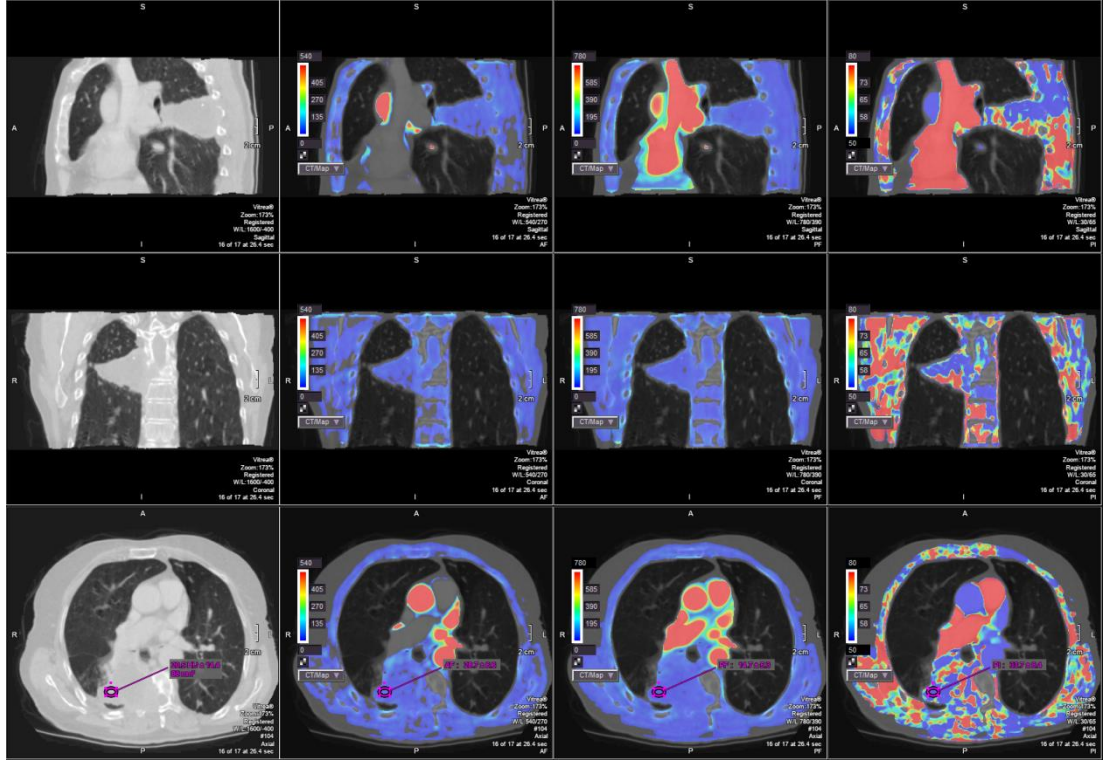
Şekil 4.4. ile Şekil 4.22 arasında çalışmamızdaki olguların görüntülerinden örnekler verilmiştir.



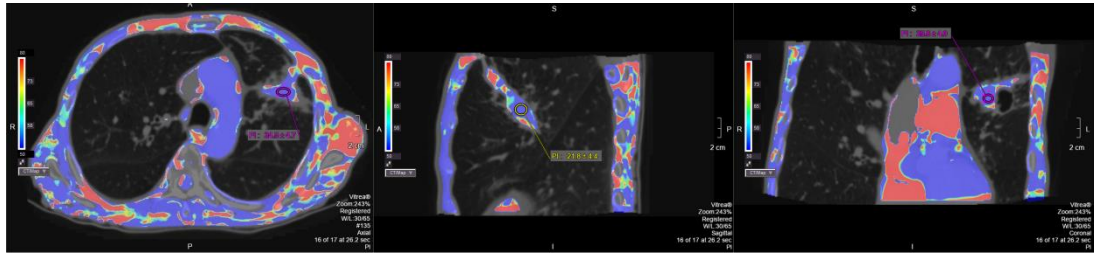
Şekil 4.4 Bir SCC olgusunda PI haritası ile AF ve PF haritalarından üç boyutlu görüntüler; a. Lezyonun BT görüntüsü, b. Lezyonun PI haritası c. ve d. lezyonun sırasıyla AF ve PF haritalarının üç boyutlu rekonstrüksiyonu.



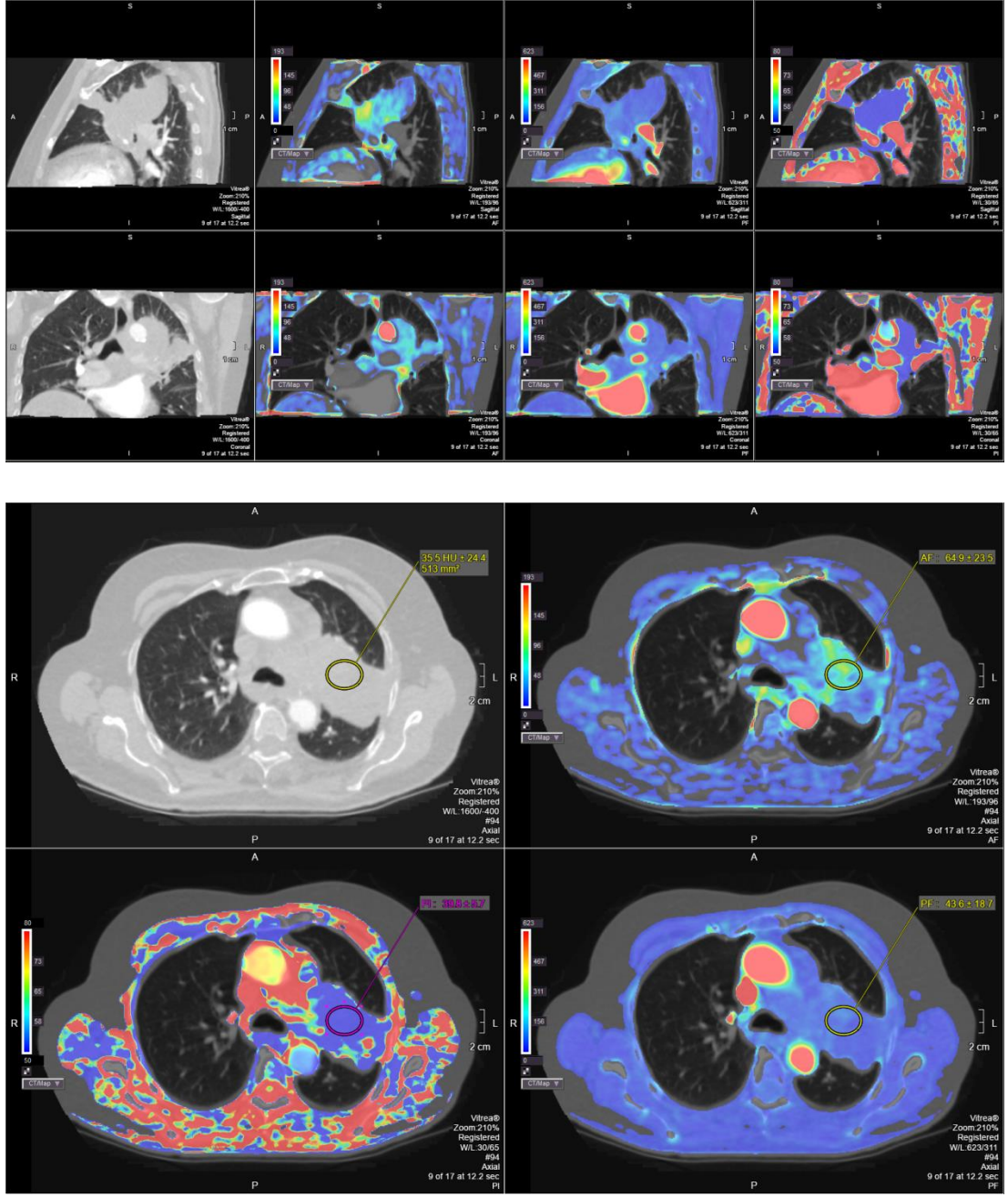
Şekil 4.5 Başka bir SCC olgusunun perfüzyon haritalarında lezyonun düşük PI değerine sahip olduğu görülüyor. Ayrıca lezyon tarafında eşlik eden pnömotoraks mevcut.



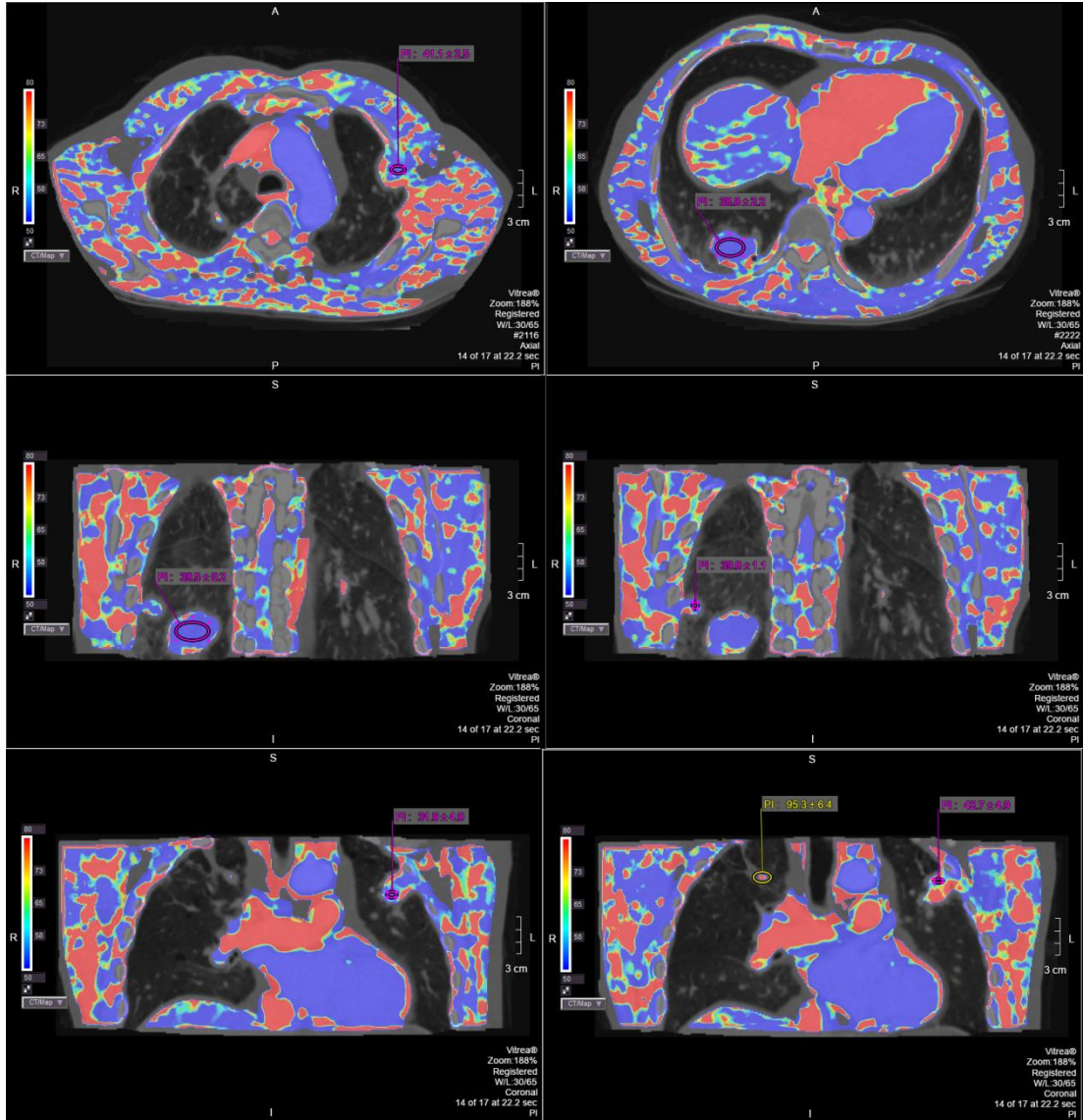
Şekil 4.6. Bir SCC olgusunun aksial, sagittal ve koronal rekonstrüksiyon perfüzyon haritaları. Sağ paravertebral alanda yerleşimli lezyonun inferior bölümündeki yüksek PI değerine sahip alanlar lezyon komşuluğunda atelettaziye uğrayan akciğer parankimini düşündürmektedir.



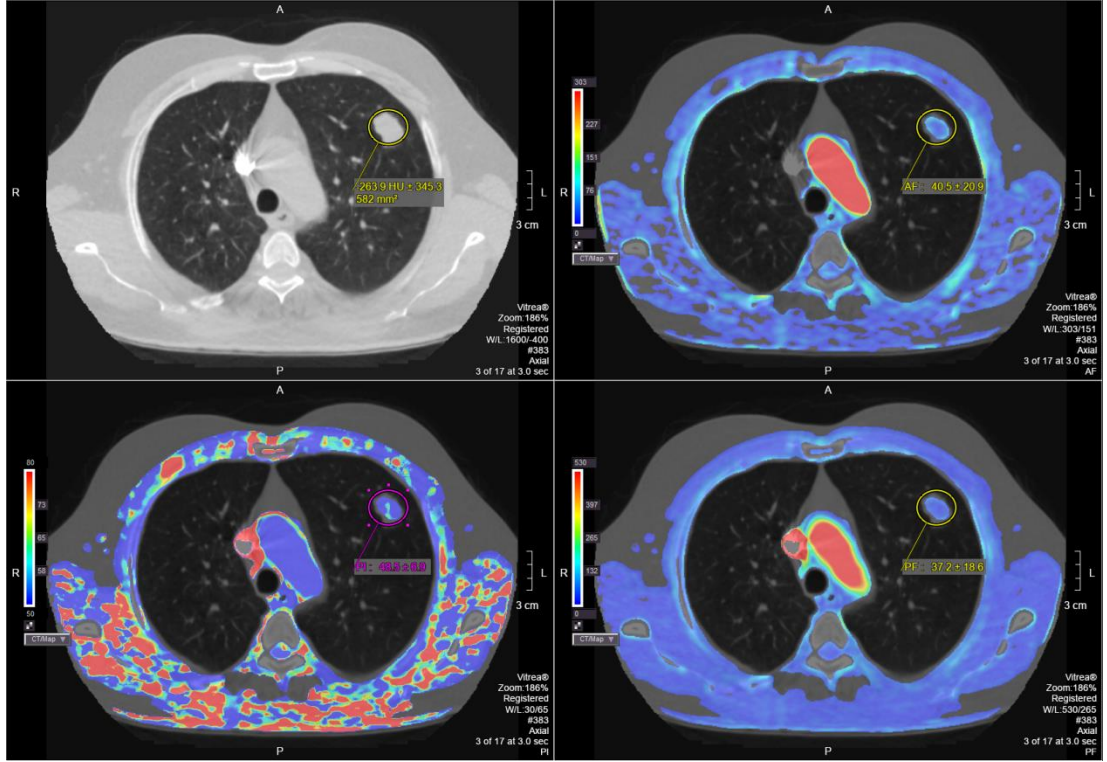
Şekil 4.7 Bir kaviter SCC olgusunun aksial, sagittal ve koronal rekonstrüksiyon PI haritaları. Kaviter lezyonun duvarında PI değerinin düşük olduğu görülüyor



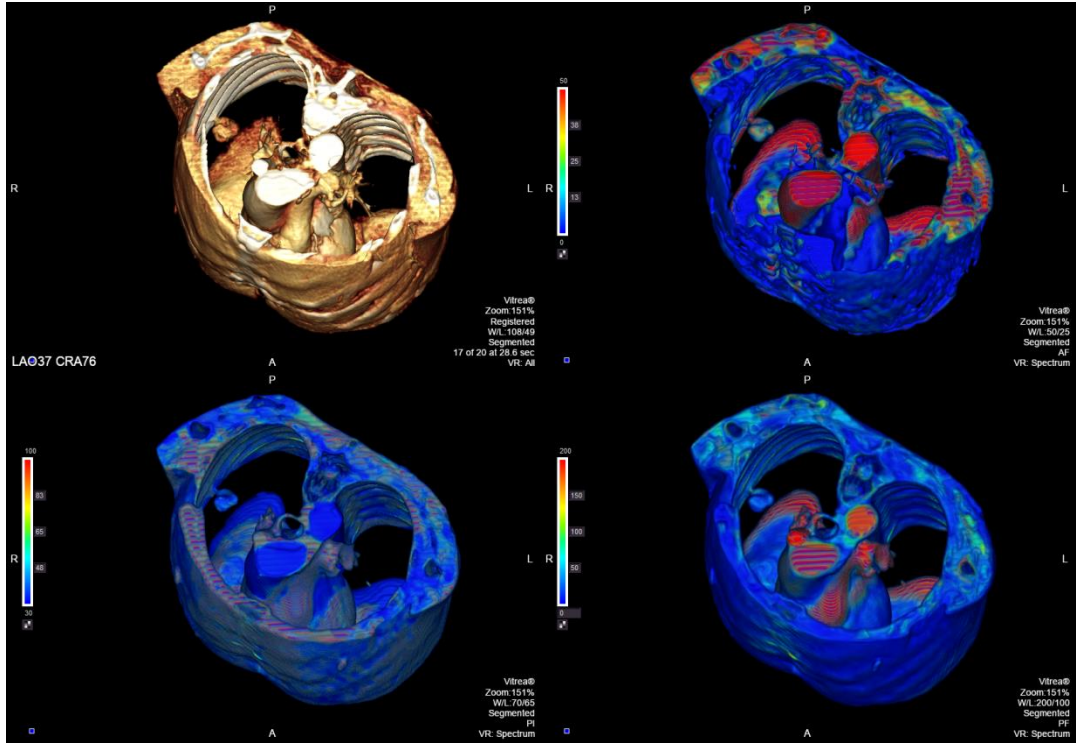
Şekil 4.8. Bir SCC olgusunun aksial, sagittal ve koronal planda perfüzyon haritaları. Lezyon periferinde olan yüksek PI değerine sahip alanlar vasküler yapılar ve atelektaziye uğrayan akciğer parankimi düşündürmektedir.



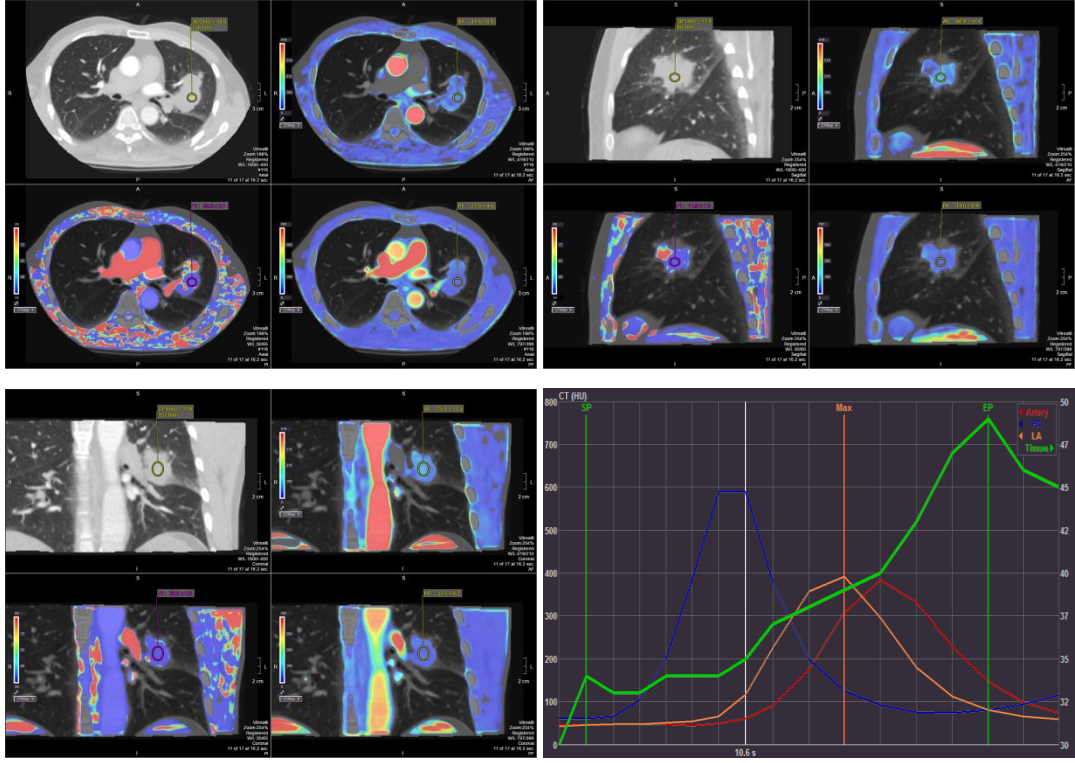
Şekil 4.9. Üç lezyona ait 2 farklı tanısı bulunan olgunun aksial ve koronal PI haritaları. Tek seansta üç lezyona ayrı ayrı yapılan biyopsi sonuçlarında sağ akciğer alt lobdaki lezyonların tanıları SCC, sol akciğer üst lobdaki lezyonun tanısı adenokarsinomdur. Ayrıca biyopsi yapılmaması nedeniyle çalışmaya alınmayan sağ akciğer üst lobdaki yüksek PI değerlerine sahip lineer görünüm olgunun takip incelemelerinde gerilemiş olup görünüm özellikleri ile atelektazi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.



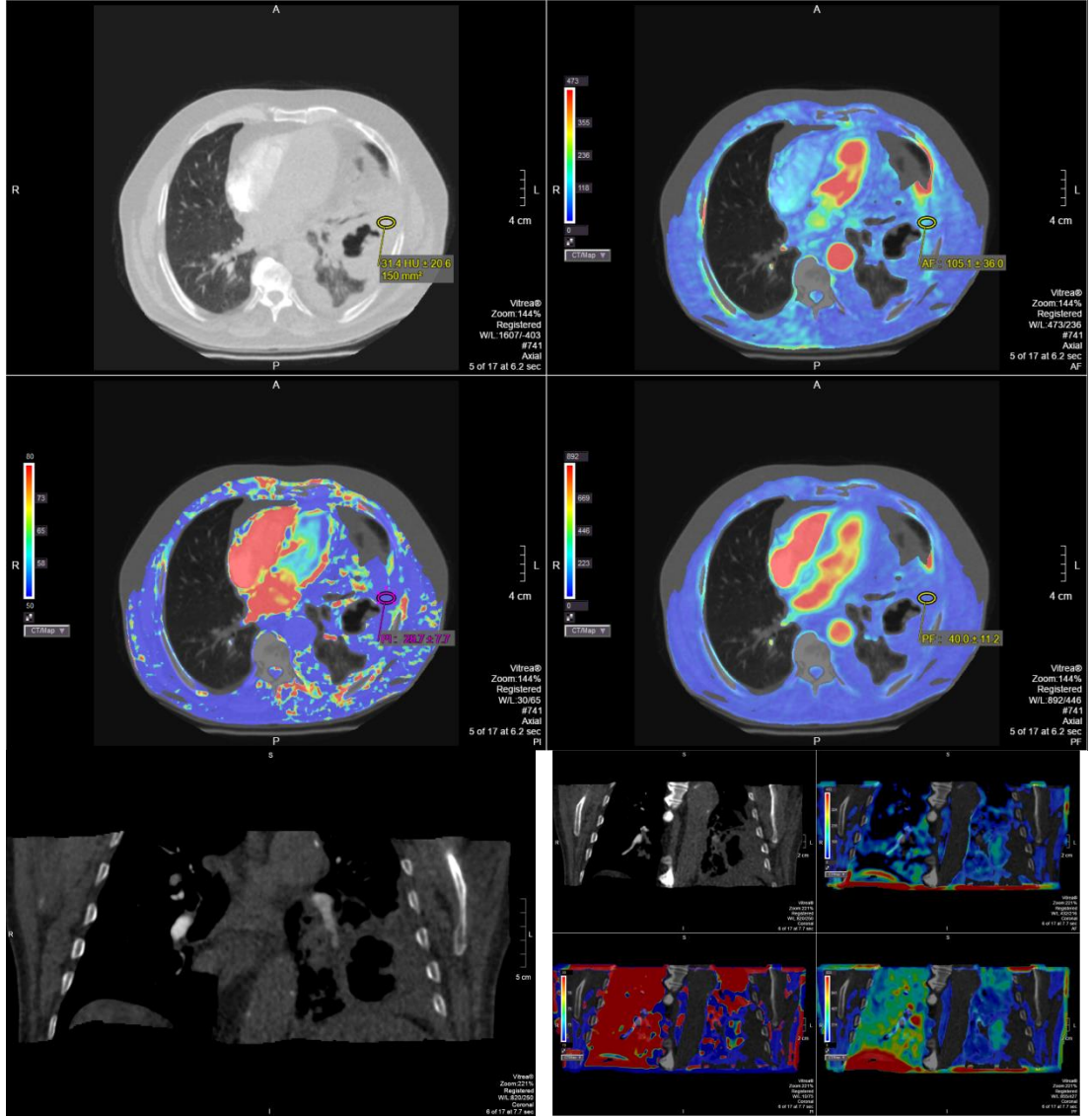
Şekil 4.10. Bir adenokarsinom olgusunun perfüzyon haritaları. Düzgün ve iyi sınırlı adenokarsinom düşük PI değerine sahip.



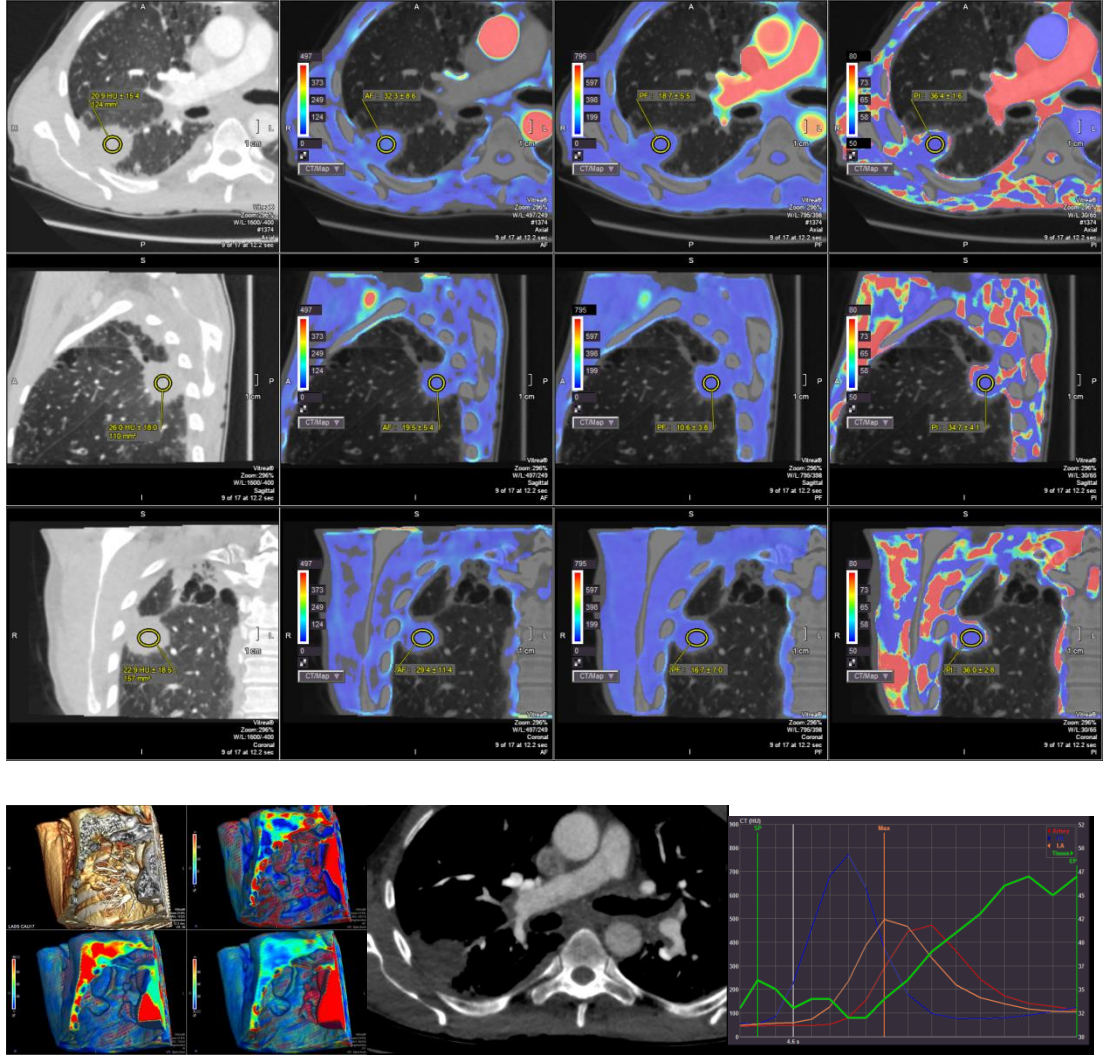
Şekil 4.11. Sağ akciğerde adenokarsinoma ait kitle lezyonu olan olgusun BT görüntüsü ve perfüzyon haritalarından elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleri görülüyor.



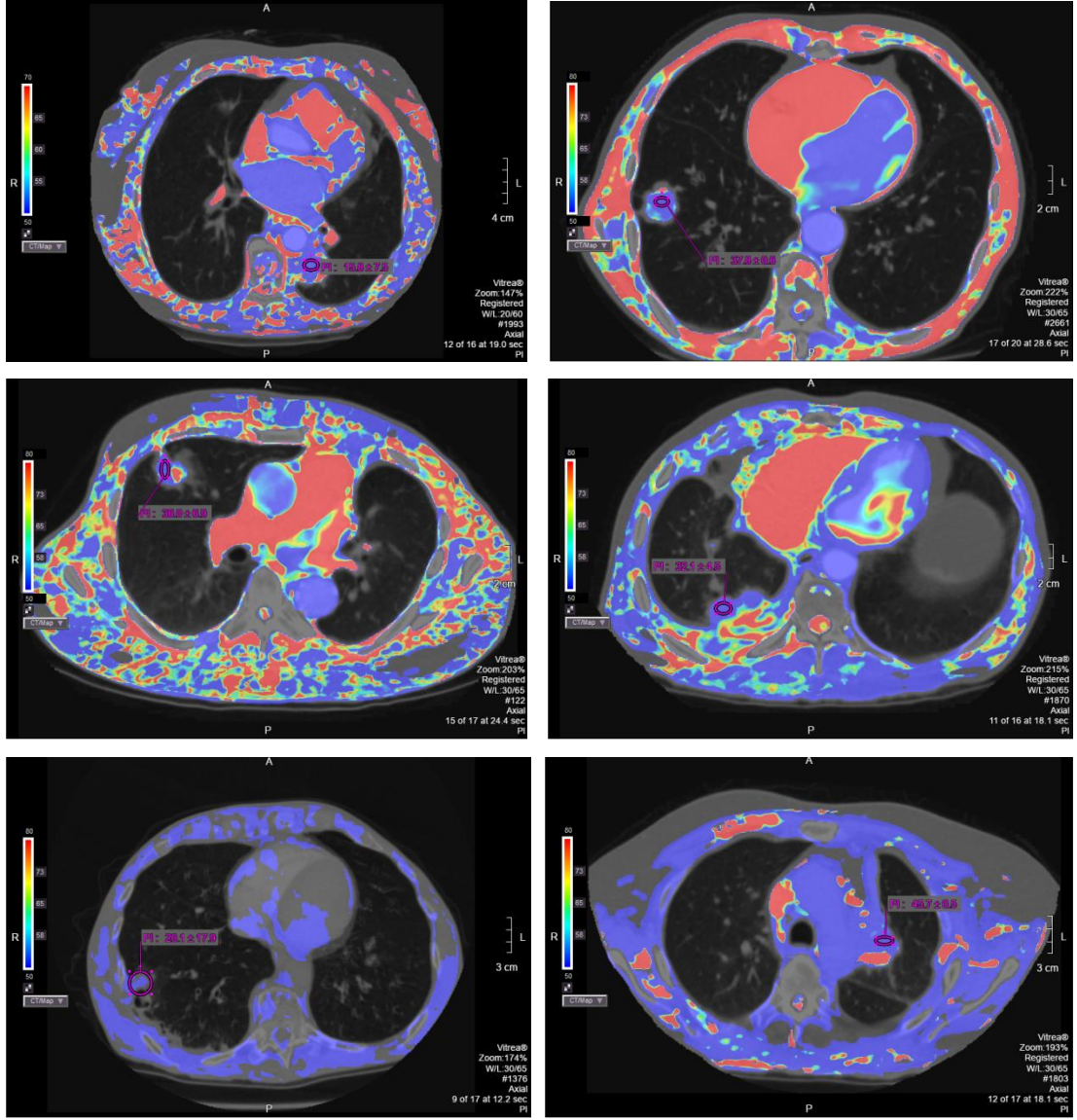
Şekil 4.12. Bir adenokarsinom olgusunun aksial, sagittal ve koronal planda perfüzyon haritaları ve zaman-dansite grafiği. Lezyonun anterior ve medial bölümünde olan yüksek PI değerlerinin pulmoner vasküler yapılara ait olduğu görülmekte. Zaman-dansite grafiğinde lezyonun (yeşil renkli eğri) dansitesinin pulmoner dolaşım ile birlikte artmaya başladığı ancak bronşial arteriyel dolaşım ile daha da artarak pik yaptığı görülüyor.



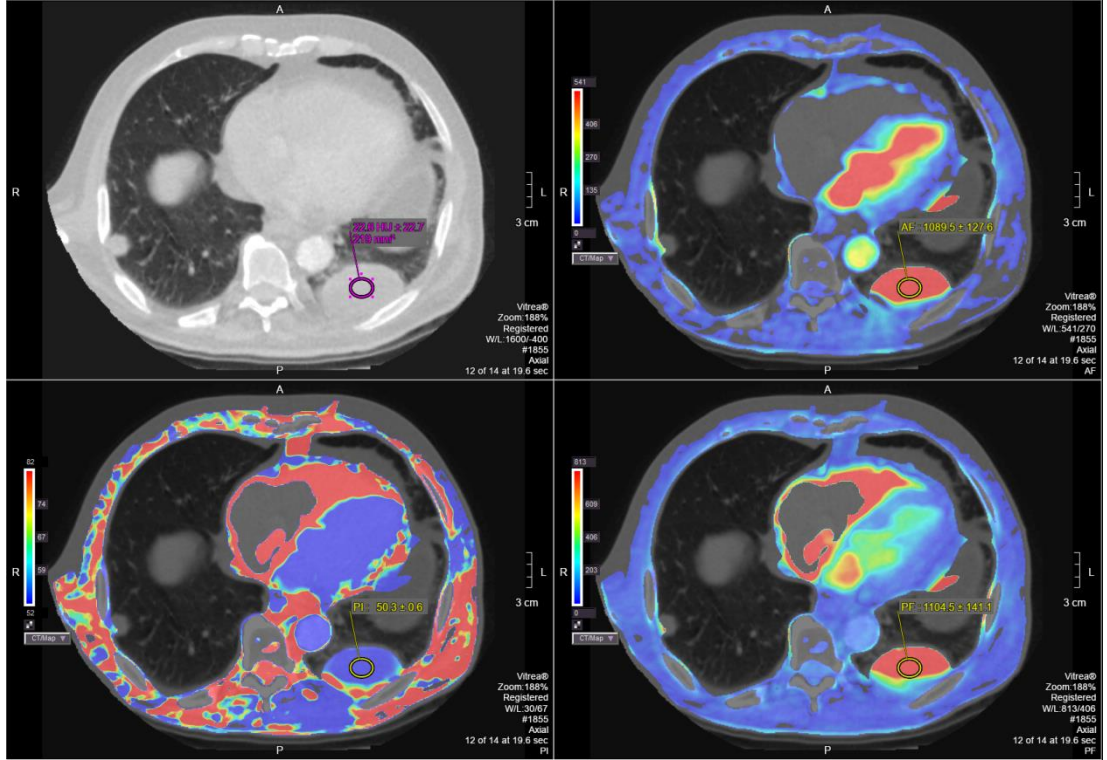
Şekil 4.13. Kaviter lezyonu olan adenokarsinom olgusunun ilk biyopsi sonucu şüpheli olarak raporlanmış, ikinci biyopsi sonucu adenokarsinom (lepidik predominant, müsin pozitif) olarak raporlanmıştır. Aynı olguda plevral yayılıma bağlı plevral kalınlaşma olduğu ve bu plevral kalınlaşmanın da PI değerinin düşük olduğu görülüyor. Yine aynı olguda sol akciğer alt lob pulmoner arterinin kitle basınına-invazyonuna bağlı daraldığı ve akciğer parankimini gösteren perfüzyon haritalarında sol akciğer alt bölümünde genel olarak pulmoner perfüzyonun düşük olduğu görülüyor.



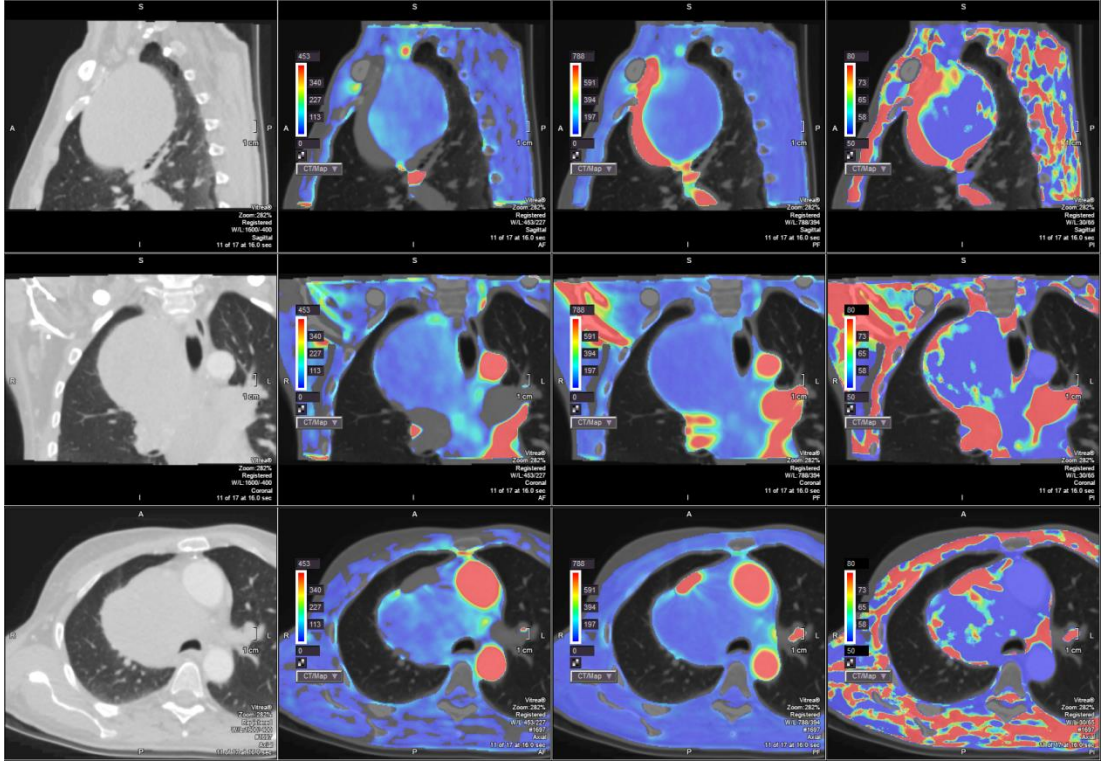
Şekil 4.14. Bir adenokarsinom olgusunun aksial, sagittal, koronal ve üç boyutlu rekonstrüksiyon perfüzyon haritaları ve zaman-dansite grafiği. Sağ akciğer alt lob süperior segmentte yerleşimli plevra ve major fissür ile teması olan spiküle konturlu kitle lezyonun BT görüntüsü ve perfüzyon haritalarından oluşturulan üç boyutlu rekonstrüksiyonda göğüs ön duvarı uzaklaştırıldıktan sonra kitle lezyon görülmekte. Mediasten penceresinde BT görüntüsünde kitle lezyon içerisine uzanım gösteren geniş bronşial arter dalı mevcut. Zaman-dansite grafiğinde lezyonun dansitesinin esas olarak aorta kontrast madde ulaşmasından sonra arttığı dikkat çekiyor.



Şekil 4.15. Altı adet adenokarsinom olgusunun PI haritalarında tüm olgularda lezyonların PI değerlerinin düşük olduğu görülüyor.



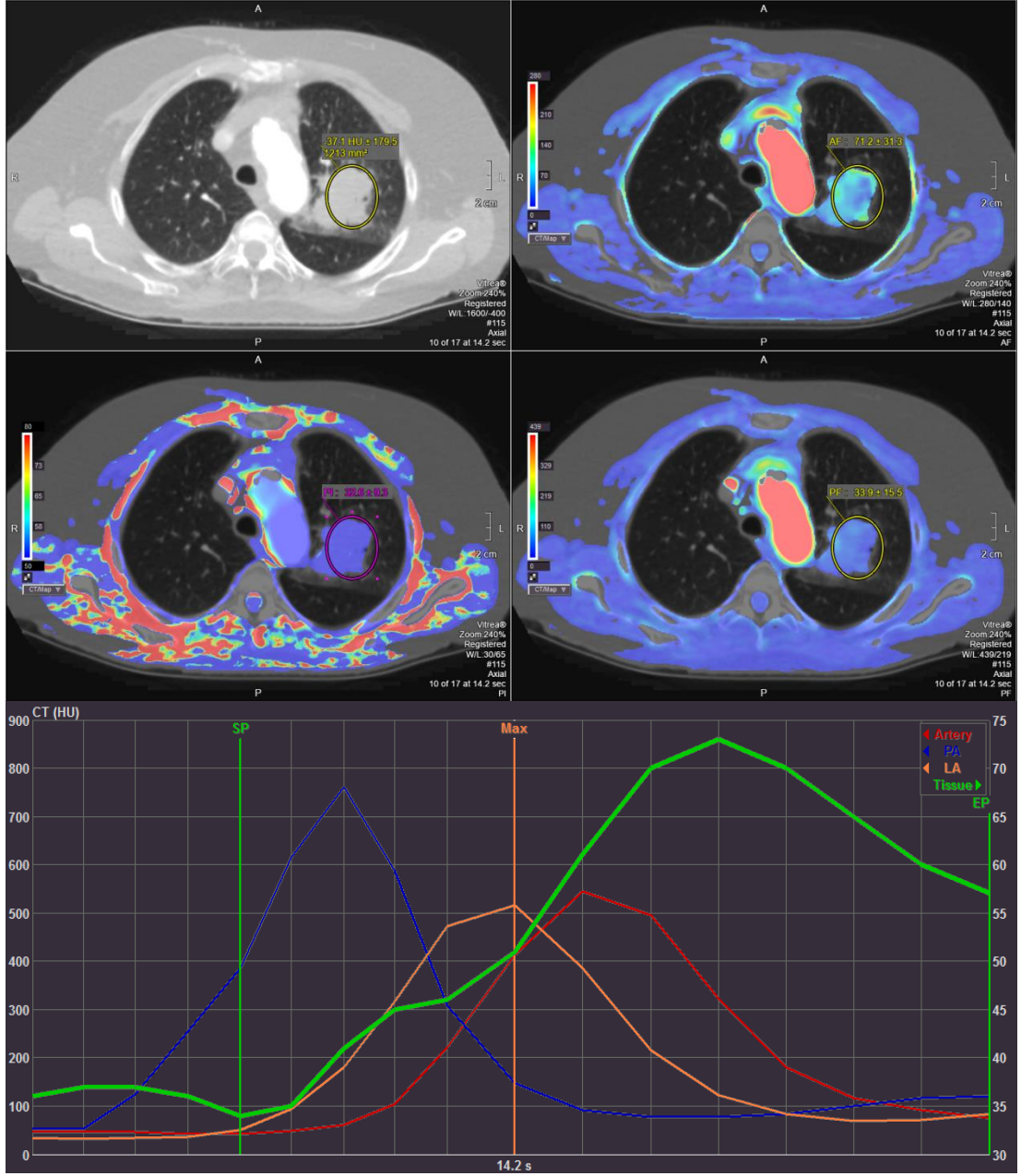
Şekil 4.16. Kolon adenokarsinom metastazı olgusunun perfüzyon haritaları. Biyopsi yapılan en büyük lezyonun perfüzyon haritaları gösterilmiştir. Olgunun primer malignitesi akciğer kitlesinin araştırılması esnasında bilinmemekte olup perfüzyon BT öncesi herhangi bir malignite tedavisi almamıştır. Akciğer kitle biyopsisi sonucu muhtemel kolon adenokarsinom metastazı olarak raporlanmasından sonra kolonoskopi ile primer malignitenin tanısı konulmuştur. Olguda en büyük üç lezyonun perfüzyon değerleri çalışmaya dahil edilmiş olup her üç lezyonun kemoterapi ile gerilediği görülmüştür. Üç lezyonun perfüzyon değerleri birbirine yakındır (PI: 50, 53, 53).



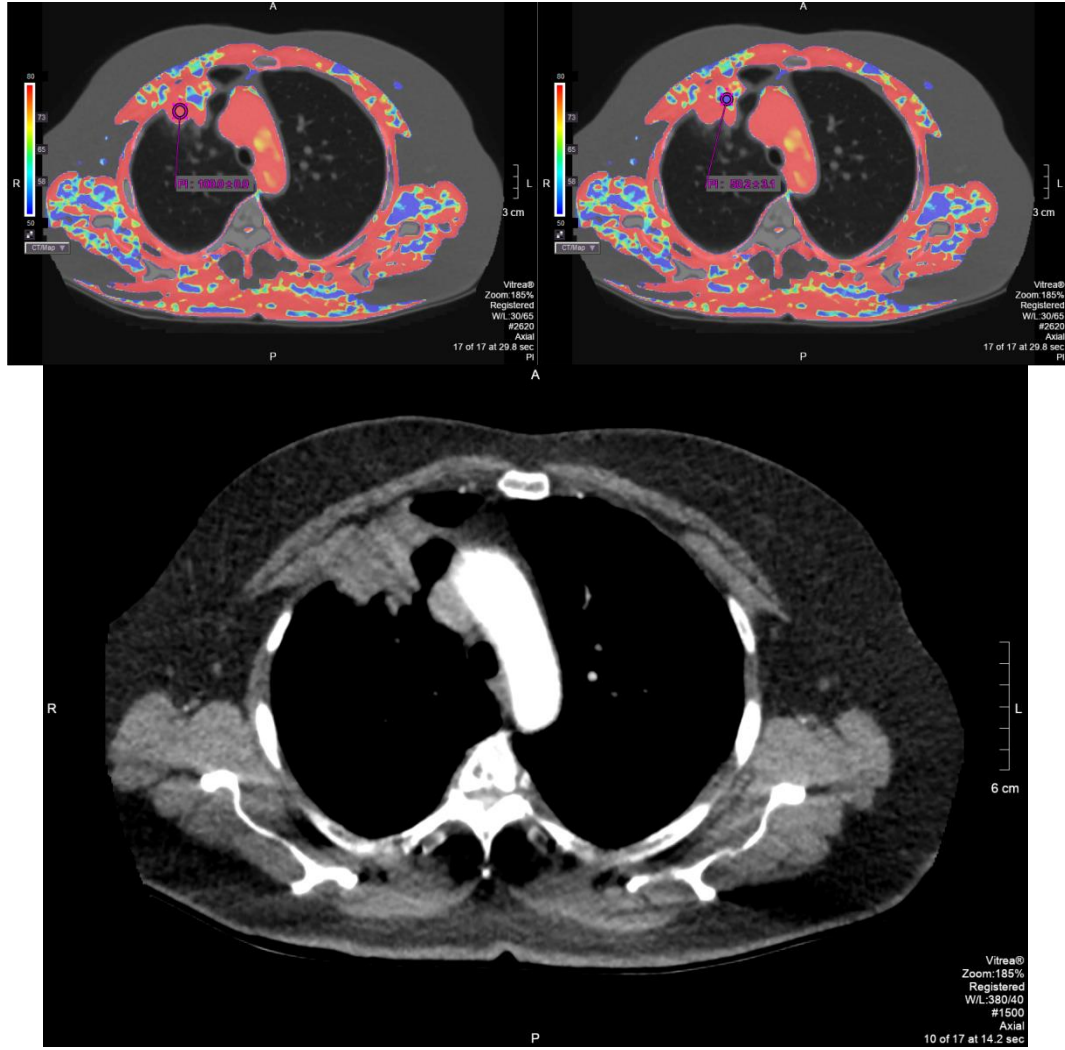
Şekil 4.17. Klasik varyant Hodgkin lenfoma olgusunun aksial, sagittal ve koronal rekonstrüksiyon perfüzyon haritaları. Sağ akciğer üst bölümünde mediasten komşuluğunda olan lezyonun anterior, inferior ve lateral bölümündeki yüksek PI değerine sahip alanlar lezyon komşuluğunda atelektaziye uğrayan akciğer parankimini düşündürmektedir.

Çalışmamızda toplam 4 adet kaviter lezyon mevcuttu. Histopatolojik örneklemeye sonuçlarına göre bunlardan ikisi adenokarsinom, biri tüberküloz biri ise enflamasyondur.

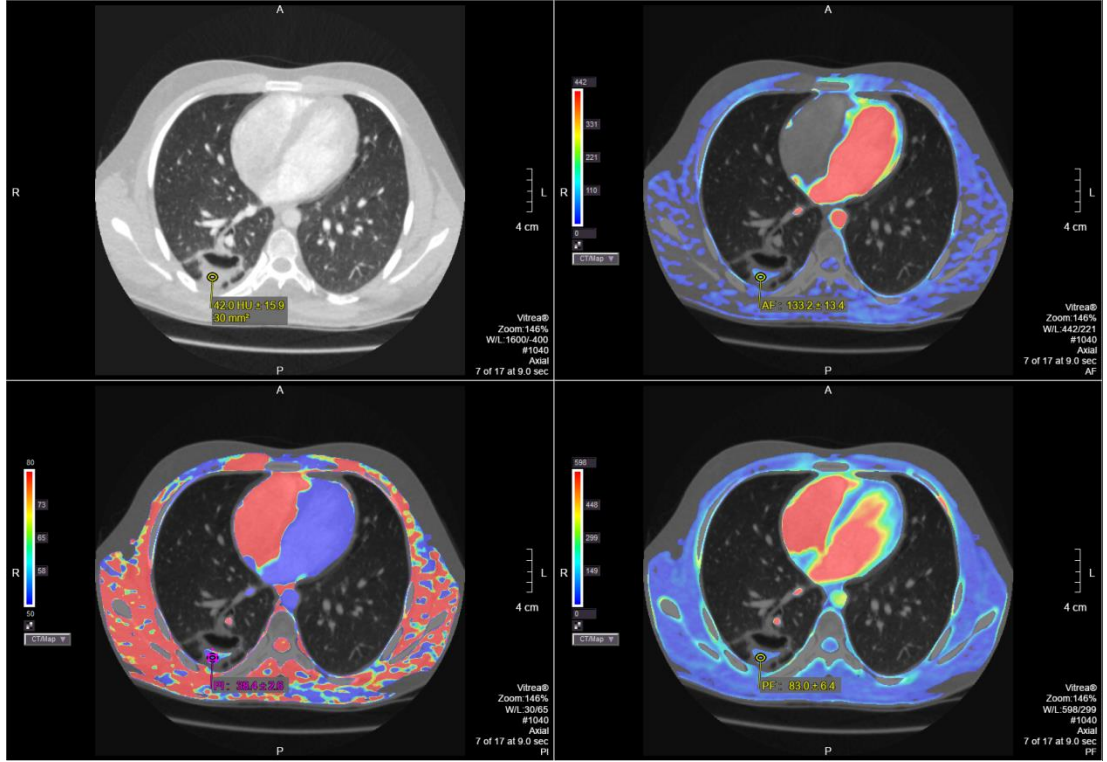
Ek bulgu olarak malign lezyona sahip olguların birinde pnömotoraks izlenmiştir. Ayrıca bir olguda plevral efüzyon eşlik etmektedir.



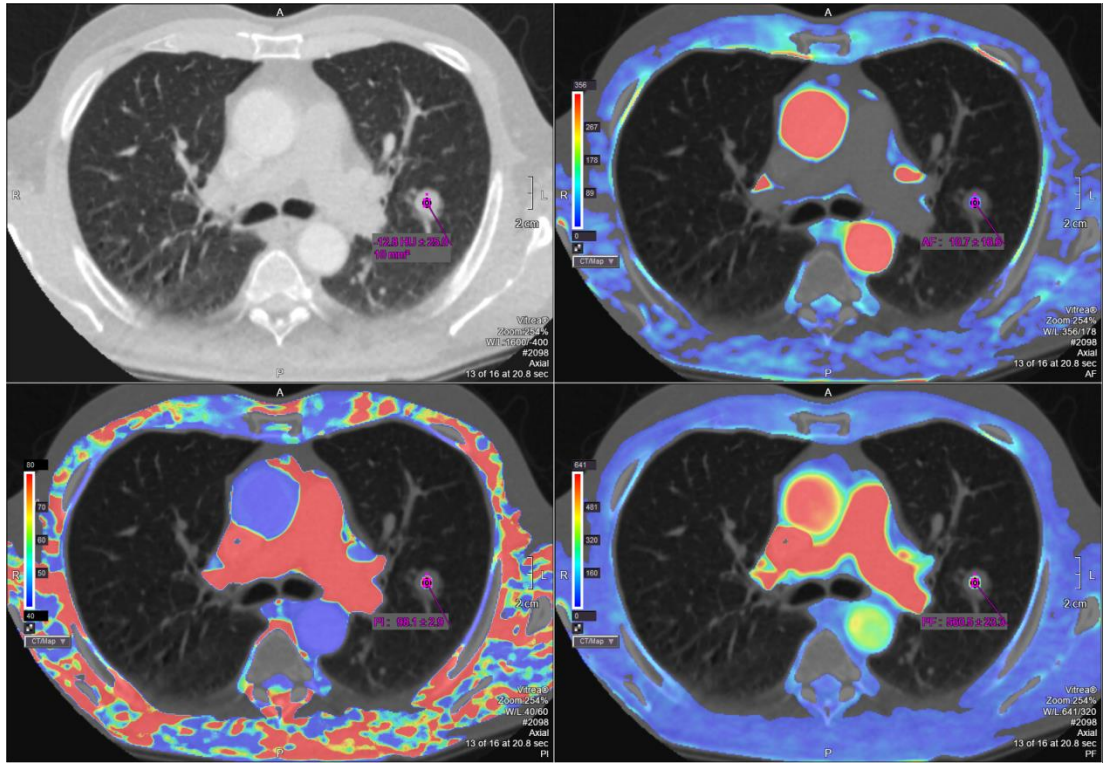
Şekil 4.19. Malign bir lezyonun perfüzyon haritaları ve zaman-dansite grafiği. Biyopsi sonucu malign olarak sonuçlanan ancak sınıflandırma yapılamayan olguya ait zaman-dansite grafiğinde lezyonun (yeşil renkli eğri) dansitesinin pulmoner dolaşım ile birlikte artmaya başladığı ancak bronşial arteriyel dolaşım ile daha da artarak pik yaptığı görülüyor.



Şekil 4.20. Kriptojenik organize pnömoni olgusu ve ışın sertleşmesi artefaktına bağlı hatalı PI değeri. Histopatolojik inceleme sonucu benign olarak raporlanan; klinik bulgular, takip ve tedavi ile kriptojenik organize pnömoni tanısı alan olgunun PI haritası ve aorttaki kontrast madde miktarının en fazla olduğu andaki BT görüntüsü. BT görüntüsünde aorttaki yüksek kontrast madde yoğunluğuna bağlı olarak oluşan lezyon içerisinde ve sağ memede devam eden lineer şekilli ışın sertleşmesi artefaktı görüyor. PI haritasında artefaktın olduğu alanda düşük PI değerleri kodlanıyor. Görünümüm artefakta ait olduğu açıkça görüldüğünden artefaktlı alana ait ölçümler değerlendirmeye alınmamıştır.



Şekil 4.21. Yanlış pozitif olgu örneği. Bir enflamasyon olgusuna ait kaviter lezyonun perfüzyon haritalarında kaviter lezyon duvarında PI değeri eşik değerin altında ölçülüyor. Bu durum maligniteyi öngörmektedir.



Şekil 4.22. Hamartom olgusunun perfüzyon haritaları. PI değeri eşik değerin üzerinde ölçülerek benigniteyi öngörüyor.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünyada (%19,4) ve ülkemizde (%23,9) kansere bağlı ölüm nedenlerinde birinci sıradadır (2). Akciğer kanseri olgularının çok azı (%15,4) erken evrede saptanabilmektedir, hastalığın tanı anındaki evresi ve kanser tipi beklenen yaşam süresini etkileyen en önemli faktördür ve 5 yıllık sağkalım oldukça düşüktür.

Görüntüleme yöntemlerinin akciğer kanserinin tanısında, evrenlenmesinde, tedavinin planlanmasında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve nüks-metastaz araştırılmasında büyük önemi mevcuttur. Bu amaçla ilk basamak direkt grafiler olmakla birlikte yüksek uzaysal çözünürlük, hızlı tetkik süresi ve görece yüksek ulaşılabilirlik nedeniyle en sık kullanılan yöntem BT incelemedir. BT teknolojisinin gelişmesi ile 2-3 saniye içerisinde tüm akciğerin 0,5 mm kesit kalınlığında, eskiye oranla daha düşük dozlarla görüntülenmesi mümkün hale gelmiştir. BT tümör hakkında lokalizasyonu, boyutu, kenar özellikleri, kalsifikasyon içermesi gibi morfolojik bilgiler verir. Kontrastsız ve kontrastlı olmak üzere 2 fazlı BT tetkikleri ile lezyonların kontrastlanması değerlendirilebilir ancak bazı organlarda (örneğin karaciğerde) olduğu kadar akciğerde lezyonların ayırıcı tanısına yardımcı olmaz. İleri tetkik olarak günümüzde en sık kullanılan yöntem işaretlenmiş glukozu kullanmasından faydalanılarak lezyonların metabolizmasını gösteren FDG PET-BT incelemedir.

FDG PET-BT lezyonun metabolizması hakkında bilgi verir ancak perfüzyon görüntüleme vasküler yapı yönünden değerlendirme yapar. BT perfüzyonun muhtemel en faydalı olduğu ya da olacağı noktalardan biri neoplazilerin antianjiogenetik tedaviden göreceği faydayı öngörmek ve tedaviye cevabı takip etmektir.

MRG görüntülerinin uzaysal çözünürlüğünün görece düşük olması, akciğerlerin hareketli organlar olması ve uzun tetkik süresi, ulaşılabilirliğin görece az olması nedeni ile akciğer kitlelerinde kullanımı kısıtlı kalmaktadır.

Perfüzyon görüntüleme damarlarda dolaşan kanın işaretlenerek belirli bir dokuya olan perfüzyonun görüntülenmesi ve ölçülmesidir. MR ve BT

perfüzyon görüntüleme yaygın klinik kullanıma iskemik inme hastalarında beyinde tedavi ile kurtarılabilecek alanı (penumbra alanı) değerlendirmede kullanılarak girmiştir. Beyin dokusu akciğere göre daha hareketsiz bir organdır ayrıca ilk zamanlarda BT perfüzyon ile penumbra alanını değerlendirmede tüm beyin değil yalnızca birkaç santimetrelik alanın perfüzyonu görüntülenmekteydi.

Son yıllarda perfüzyon görüntülemeler diğer organların ve organlardaki lezyonların vaskülarizasyonunu göstermek amacıyla da kullanılmaya başlamışlardır. MR perfüzyon görüntülemenin akciğer kitlelerinde kullanımı MRG kısıtlılıklarını taşıması nedeni ile klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır.

BT ile akciğer perfüzyonun görüntülenebilmesi ise ancak BT teknolojisinin gelişerek görüntüleme süresinin kısalması ile mümkün olabilmıştır. Çalışmamızda kullandığımız cihaz 0,5 saniyede gantrinin tek bir tur dönmesi ile 16 santimetrelik alanı 0,5 mm kesit kalınlığı ile hacimsel olarak tarayabilmektedir.

Taceli ve ark. (27) 15 malign olguda yaptıkları çalışmada 64 dedektör sıralı BT ile tüm tümörü içine alacak şekilde alınan dinamik görüntülerden *single-input* perfüzyon yöntemi ile elde edilen bilgilerin patolojik incelemede tümör içerisindeki mikrovasküler yapı sayısı ile uyumlu olduklarını göstermişlerdir.

FDG PET-BT ile BT perfüzyonu karşılaştıran bir çalışmada primer lezyonların perfüzyon değerleri ile FDG tutulumu arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (127). Bu bulgu FDG PET-BT ile BT perfüzyon incelemenin lezyonların farklı özelliklerini gösterdiklerini desteklemektedir.

Akciğer ve karaciğer çift vasküler kaynağa sahip organlardır, akciğer kitlelerinin de çift vasküler kaynağa sahip olduğu uzun süredir bilinmektedir. Milne (128) 1967 yılında postmortem mikroarteriografik çalışmasında akciğer neoplazilerinin çift vasküler kaynağa sahip olduğunu göstermiştir. Tek bir vasküler kaynağı referans alarak (*single-input* yöntemi kullanılarak) akciğer lezyonlarının perfüzyonunun değerlendirilmesi başarılı sonuçlar elde etse de diğer vasküler kaynağın yok sayılması nedeni ile istenilen sonuçlara ulaşamamıştır (125).

Bir organdaki çift vasküler kaynağı hesaplamada her iki besleyici damarı maksimum eğim yöntemi için girdi bilgisi olarak kullanmak Miles ve arkadaşları tarafından 1993 yılında karaciğer perfüzyonu hesaplamada tanımlanmıştır (129).

Ohno ve ark. (125) 57 malign ve 39 benign olmak üzere toplam 96 soliter pulmoner nodülde *single-input* BT perfüzyon, *dual-input* BT perfüzyon ve FDG PET-BT sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada *dual-input* perfüzyon BT yönteminin özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri en yüksek yöntem olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmadaki amacımız akciğer lezyonlarının benign-malign ayrımının yapılmasında lezyonların histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılarak BT perfüzyon incelemenin etkinliğinin değerlendirilmesidir. Çalışmamız; bilgilerimize göre ülkemizde *dual-input* perfüzyon yöntemi ile perfüzyon indeksinin kullanıldığı ve hem benign lezyonların hem de malign lezyonların dahil edildiği ilk çalışmadır.

Akciğer lezyonlarının benign-malign ayrımını yapmak için ortak kabul görmüş bir PI eşik değeri yoktur. Yalnızca Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada PI eşik değerini 42 olarak aldıklarında duyarlılığı %95, özgüllüğü %83, test sonucu olasılık oranı (Likelihood oranı, L+) 5,59 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda eşik değeri 42 olarak aldığımızda duyarlılık %64, özgüllük %72, test sonucu olasılık oranı (Likelihood oranı, L+) 2,37 olarak bulundu. Çalışmamızda ROC analizlerini temel alarak benign-malign ayrımı yapmak için PI parametresinin eşik değerini 60 olarak aldığımızda özgüllük ve duyarlılığın en yüksek değerlerde olduğunu gördük.

Çalışmamızda malign ve benign lezyonları ayırt etmede PI parametresinin eşik değeri 60 olarak alındığında (60 üstü benign, altı malign) duyarlılık %97, özgüllük %72, pozitif prediktivite değeri (PPD) %92, negatif prediktivite değeri (NPD) %88, doğruluk oranı %92, test sonucu olasılık oranı (Likelihood oranı, L+) 3,4 olarak bulundu.

Bu eşik değere göre malign lezyonların biri hariç hepsinde PI değerinin eşik değerin altında olduğunu, benign lezyonların ise %65 (8/11)'inde PI değerinin eşik değerin üzerinde olduğunu saptadık. Lezyonların benign ya da

malign olması ile PI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

Literatürde akciğer lezyonlarında *dual-input* perfüzyon görüntüleme ile ilgili ilk çalışma Yuan ve ark. (124)'nın 2012 yılında yaptığı çalışmadır. Yalnızca 13 adet malign lezyonun değerlendirmeye alındığı bu çalışmada PI değeri ortalaması 21 ± 11 olarak bulmuşlardır. Yine Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada 32 malign lezyonun PI değeri ortalamasını 30 ± 7 olarak bulmuşlardır. Nakano ve ark. (130) 29 malign lezyonu inceledikleri çalışmada PI değerini (çalışmada %PAP olarak geçiyor) $48,8\pm31,9$ olarak bulmuşlardır. Literatürdeki en geniş çalışma olan 52 olguya ait 96 lezyonu değerlendiren Ohno ve ark. (125) PI değeri hesaplamamışlardır. Çalışmamızda malign lezyonlar için PI değer ortalamasını $36,81\pm13,74$ olarak hesapladık.

Malign lezyonların AF değeri ortalamasını Yuan ve ark. (124) 2012 yılında yaptığı çalışmada $48,67\pm28,87$, Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada $57,18\pm26,78$, Nakano ve ark. (130) $25,1\pm19,12$, Ohno ve ark. (125) $28,2\pm25,4$ olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda malign lezyonlar için AF değer ortalamasını $182,47\pm355,82$ olarak hesapladık.

Malign lezyonların PF değeri ortalamasını Yuan ve ark. (124) 2012 yılında yaptığı çalışmada $13,45\pm10,97$, Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada $24,56\pm10,85$, Nakano ve ark. (130) $26,8\pm26,4$, Ohno ve ark. (125) $35,7\pm37,5$ olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda malign lezyonlar için PF değer ortalamasını $157,58\pm365,62$ olarak hesapladık.

Benign lezyonların PI değeri ortalamasını, Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada 51 ± 13 , olarak bulmuşlardır. Yuan ve ark. (124) 2012 yılında yaptığı çalışmada ve Nakano ve ark. (130) çalışmalarına benign lezyon dahil etmemiştir. Ohno ve ark. (125) PI değeri hesaplamamışlardır, Çalışmamızda benign lezyonlar için PI değer ortalamasını $82,67\pm28,68$ olarak hesapladık.

Benign lezyonların AF değeri ortalamasını, Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada $43,32\pm20,56$ olarak bulmuşlardır. Ohno ve ark. (125) benign lezyonları yüksek ve düşük aktiviteli olarak ikiye ayırmış ve AF

değeri ortalamasını yüksek aktiviteli grupta $13,9 \pm 10$, düşük aktiviteli grupta $13,3 \pm 7,8$ olarak bulmuşlardır. Yüksek aktiviteli gruba takipte boyutu artan kriptojenik organize pnömoni, atipik mikobakteri ve kriptokoka bağlı nodülleri, düşük aktiviteli gruba takipte boyutu değişmeyen kriptojenik organize pnömoni, tuberkulom ve hamartomları dahil etmiştir. Yuan ve ark. (124) 2012 yılında yaptığı çalışmada ve Nakano ve ark. (130) çalışmalarına benign lezyon dahil etmemiştir. Çalışmamızda benign lezyonlar için AF değer ortalamasını $32,45 \pm 57,05$ olarak hesapladık.

Benign lezyonların PF değeri ortalamasını, Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada $44,88 \pm 16$ olarak bulmuşlardır. Ohno ve ark. (125) benign lezyonları yüksek ve düşük aktiviteli olarak ikiye ayırmış ve AF değeri ortalamasını yüksek aktiviteli grupta $14,4 \pm 16$, düşük aktiviteli grupta $8,1 \pm 11$ olarak bulmuşlardır. Yüksek aktiviteli gruba takipte boyutu artan kriptojenik organize pnömoni, atipik mikobakteri ve kriptokoka bağlı nodülleri, düşük aktiviteli gruba takipte boyutu değişmeyen kriptojenik organize pnömoni, tuberkulom ve hamartomları dahil etmiştir. Yuan ve ark. (124) 2012 yılında yaptığı çalışmada ve Nakano ve ark. (130) çalışmalarına benign lezyon dahil etmemiştir. Çalışmamızda benign lezyonlar için PF değer ortalamasını $146,34 \pm 151,75$ olarak hesapladık.

Çalışmamızda 11 benign lezyonun 8 tanesi eşik değer üzerinde 3 tanesi eşik değerin altındadır. Eşik değerin altında olan üç lezyonunun ikisinin histopatoloji sonucu enflamasyon birinin sonucu kist hidatiktir. Enflamasyon vazodilatasyonun gerçekleştiği, vasküler geçirgenliğin arttığı dinamik bir süreçtir, bu durum enflamasyon olan bölgede bronşial arteriyel dolaşımın ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu düşüncenin daha çok enflamasyona ait perfüzyon ölçümleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Pratikte enflamatuvar süreçlere BT perfüzyon tetkiki sıklıkla gerekmediğinden çok geniş hasta serilerine ya da prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca eşik değerin altındaki bu üç lezyonun elde ettiğimiz perfüzyon değerlerinde seçtiğimiz yöntem de etkilidir, bu yöntemde lezyonların en düşük PI değerine sahip alanlarını ölçtük. Amacımız lezyonun direkt basısı veya bronş obliterasyonu ile çevresinde oluşan atelektazi

alanlarının, içyapısında bulunan nekrotik alanların ve çevresinden yakın olarak geçen vasküler yapıların ölçüm değerlerinin etkilememesidir. Ancak heterojen vaskülarizasyon gösteren büyük oranda pulmoner dolaşımdan beslenen, kısmen bazı yerlerinde bronşial dolaşımın etkin olduğu lezyonlarda bronşial dolaşımın etkin olduğu alanların perfüzyon değerlerini ölçmüş olmamız muhtemeldir, enflamasyon buna örnek oluşturuyor olabilir.

Nakano ve ark. (130) periferik lezyonlarda santral lezyonlara göre, küçük lezyonlarda ise büyük lezyonlara göre pulmoner dolaşımın daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bilgiye dayanarak kanserlerin küçüken pulmoner dolaşımdan beslendiğini, lezyon büyüdükçe bronşial arteriyel dolaşımın daha baskın hale geldiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda periferik yerleşimli lezyonların PI değerlerinin santral ve orta yerleşimli lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu ve PI değerlerinin tümör boyutu ile ters korele olduğunu bulduk. Bulgularımız literatür bilgilerini desteklemektedir.

Nakano ve ark. (130) adenokarsinom ve SCC perfüzyon değerleri arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Biz de çalışmamızda adenokarsinom ve SCC perfüzyon değerleri arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Çalışmamızda primer akciğer kanserinin PI değerlerinin metastazlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulduk. Olgu sayısı yeterli olmadığından eşik değer hesaplamadık ancak daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalar ile BT perfüzyon değerlerinden faydalanılarak akciğer kanserlerinin primer ya da metastatik olduğunu öngörmek mümkün olabilir. Literatürde primer akciğer kanserleri ile metastazların perfüzyon değerlerini karşılaştıran çalışmaya rastlamadık.

Başlangıçta yaptıkları kontrastsız inceleme dışında sadece perfüzyon inceleme için doz bilgisini Yuan ve ark. (124) 2012 yılında yaptığı çalışmada 4,55 mSv, Yuan ve ark. (25) 2013 yılında yaptıkları çalışmada 4,55 mSv, Nakano ve ark. (130) 1358,11±47 mGy cm (~19 mSv), Ohno ve ark. (125) 7.21 mSv olarak belirtmişlerdir. Bizim protokolümüzde dinamik görüntüleme öncesinde kontrastsız görüntüleme bulunmamaktadır. Lezyonun lokalizasyon

bilgisi olgunun daha önce yapılan ve elinde hazır olan tetkiklerinden alınmıştır. Böylelikle olguya fazladan doz verilmemesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda tetkik için olgulara verilen toplam doz $10,5 \pm 0,9$ mSv ($9,8$ mSv - $15,0$ mSv) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

Birincisi benign lezyonların sayılarının azlığıdır, çalışmamız BT perfüzyon yapılan ve çoğunlukla histopatoloji yapılan olguları kapsamaktadır ancak benign lezyonların birçoğuna tanı BT ve günümüzde ileri değerlendirme için daha sıklıkla kullanılan FDG PET-BT ile konulabilmekte ve perfüzyon incelemelere gerek kalmamaktadır.

İkincisi perfüzyon değerleri biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır, her ne kadar operasyon öncesi tanı için altın standart olsa da histopatolojik örnekleme sonuçları her zaman cerrahi sonrası tanı ile örtüşmemektedir. Ayrıca cerrahi sonrası patoloji spesmenlerinde nekroz varlığı ve mikrovasküler yapıların sayısı gibi daha geniş bilgiler değerlendirilebilir ve malign lezyonların subtipleri daha doğru şekilde belirlenebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu şüpheli olarak sonuçlanan bir olgumuz daha sonra cerrahi eksizyon ile malignite tanısı almıştır benzer şekilde biyopsi sonucu enflamasyon olarak sonuçlanmış olan ancak perfüzyon değerleri malignite yönünden anlamlı olan olguların uzun dönem takipleri elimizde mevcut değildir bu nedenle biyopsi yapılmış olsa bile malignite olasılığı kesin olarak ekarte edilememiştir.

Üçüncüsü lezyonların perfüzyon değerlerinin ROI ile ölçülmüş olmasıdır, günümüzde böyle bir yazılım olmasa da; lezyonun çevresindeki vasküler yapılar ve mümkün ise atelektaziden ayrılarak hacimsel olarak işaretlenmesine olanak sağlayan *registration* işlemini ve perfüzyon haritalarının oluşturulmasını bu hacimsel bilgiye göre yapabilen ve perfüzyon değerlerini yine bu hacim için verebilen bir yazılım kullanılması perfüzyon değerlerinin daha doğru bulunmasını sağlayabilir.

Çalışmamız histopatolojik örnekleme yapılan olgular üzerinde yapılmıştır ve olgularımızda mediastinal lenf nodu biyopsisi mevcut değildir. Akciğer kanserlerinin evrenlenmesinde lenf nodu metastazları önemlidir.

Bilgilerimize göre literatürde akciğer kitleleri ile birlikte mediastinal lenf nodu metastazlarını değerlendiren çalışma mevcut değildir. Akciğer kitlesi nedeni ile opere olan ve mediastinal lenf nodu örnekleme yapılan olgularda operasyondan kısa zaman önce yapılan BT perfüzyon inceleme ile kitle perfüzyon değerleri ve mediastinal lenf nodu metastazlarının perfüzyon değerlerini karşılaştıran ve normal mediastinal lenf nodlarının perfüzyon değerlerini ortaya koyan çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda bir akciğerindeki kitle için adenokarsinom tanısı alan olguda evreleme amaçlı diğer akciğerdeki lezyona da sonradan biyopsi yapılmıştır. Bu iki lezyonun perfüzyon değeri birbirine yakındı ve ikinci lezyonun da tanısı birinci ile aynı olarak raporlandı. Histopatolojik örnekleme yapmadan akciğer kanserlerinde evrelemeye yardımcı olmak için diğer yöntemler ile birlikte (örneğin FDG PET-BT) ya da tek başına kullanılmak üzere primer kitle ile akciğer ve diğer organ metastazlarının perfüzyon değerlerini karşılaştıran çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dual-input BT perfüzyon görüntüleme, tespit edilmiş olan akciğer lezyonlarının benign-malign ayrımının yapılmasında yüksek tanısal doğruluk ve duyarlılığa sahip *noninvaziv* bir yöntemdir. Ayrıca malign lezyonlarda tanı anında elde edilen bilgiler antianjiogenetik tedaviden görülecek faydayı öngörmede ve tedavi sürecinde görülen faydayı değerlendirmede kullanılabilir.

Lezyonların benign-malign ayrımını yapmada günümüzde sıkça kullanılan FDG PET-BT incelemeye göre daha doğru sonuçlar verdiğini gösteren yayınlar mevcuttur (125). FDG PET-BT incelemenin şüpheli sonuçlar verdiği olgularda ileri tetkik olarak BT perfüzyon kullanılabilir. Ayrıca lezyonun farklı özelliklerini değerlendirmeleri nedeni ile FDG PET BT ve BT perfüzyon görüntülemelerden elde edilen bilgiler birlikte değerlendirilebilir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak lezyonların benign ya da malign olması ile en uyumlu olan parametrenin PI parametresi olduğunu ve yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu bulduk.

Malign lezyonların perfüzyon değerleri histolojik özelliklerini belirlemede yeterli değildir bu nedenle tedavi öncesi histopatolojik incelemenin gerekliliği kaçınılmazdır. Ancak biyopsi öncesi uygulanan BT perfüzyon çevrede oluşan atelektazi ile kitlenin sınırlarının ayırt edilmesini sağlayarak örneklemenin lezyondan yapılma doğruluğunu arttırabilir. Ayrıca cerrahi ya da biyopsi öncesi yapılan BT perfüzyon inceleme ile lezyonun çevresindeki vasküler yapılar tam kontrast ile dolu şekilde net olarak görülebilir ve işlemlerin komplikasyonunu azaltmada fayda sağlanabilir.

Çalışmamız ülkemizde akciğer kitlelerine yönelik yapılan ilk *dual-input* BT perfüzyon çalışmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Organization WH. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2014.
2. GÜLTEKİN M, BOZTAŞ G. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. 2014.
3. Webb WR, Brant WE, Major NM. Fundamentals of body CT: Elsevier Health Sciences, 2006.
4. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. baskı, 2002.
5. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. Stroke. 2006;37 (4):979-85.
6. Smith WS, Roberts HC, Chuang NA, et al. Safety and feasibility of a CT protocol for acute stroke: combined CT, CT angiography, and CT perfusion imaging in 53 consecutive patients. American Journal of Neuroradiology. 2003;24 (4):688-90.
7. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. Neurology. 2007;68 (9):694-7.
8. Schaefer P, Roccatagliata L, Ledezma C, et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. American Journal of Neuroradiology. 2006;27 (1):20-5.
9. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. American journal of neuroradiology. 2000;21 (8):1441-9.
10. König M. Brain perfusion CT in acute stroke: current status. European journal of radiology. 2003;45:S11-S22.
11. Ding B, Ling HW, Chen KM, Jiang H, Zhu YB. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging. Neuroradiology. 2006;48 (10):773-81.
12. Kandel S, Kloeters C, Meyer H, Hein P, Hilbig A, Rogalla P. Whole-organ perfusion of the pancreas using dynamic volume CT in patients with primary pancreas carcinoma: acquisition technique, post-processing and initial results. Eur Radiol. 2009;19 (11):2641-6.

13. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncology reports*. 2006;16 (4):677-84.
14. Chae EJ, Seo JB, Jang YM, et al. Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism: pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter ratio. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194 (3):604-10.
15. Bastarrika G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA, Kang DK, Rowe GW, Schoepf UJ. Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Investigative radiology*. 2010;45 (6):306-13.
16. Leggett D, Kelley BB, Bunce IH, Miles K. Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implications for contrast enhancement protocols. *Radiology*. 1997;205 (3):716-20.
17. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors¹. *Radiology*. 2009;250 (2):407-16.
18. Ma S-H, Le H-B, Jia B-h, et al. Peripheral pulmonary nodules: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression. *BMC cancer*. 2008;8 (1):186.
19. Li Y, Yang Z-g, Chen T-w, Chen H-j, Sun J-y, Lu Y-r. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung cancer*. 2008;61 (1):44-53.
20. Zima A, Carlos R, Gandhi D, Teknos T, Mukherji S. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? *American journal of neuroradiology*. 2007;28 (2):328-34.
21. Dugdale PE, Miles KA, Bunce I, Kelley BB, Leggett DA. CT measurement of perfusion and permeability within lymphoma masses and its ability to assess grade, activity, and chemotherapeutic response. *Journal of computer assisted tomography*. 1999;23 (4):540-7.
22. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion—correlation to scintigraphy. *European journal of radiology*. 2008;68 (3):369-74.
23. Sahani DV, Holalkere N-S, Mueller PR, Zhu AX. Advanced Hepatocellular Carcinoma: CT Perfusion of Liver and Tumor Tissue—Initial Experience 1. *Radiology*. 2007;243 (3):736-43.

24. Goh V, Halligan S, Taylor SA, Burling D, Bassett P, Bartram CI. Differentiation between Diverticulitis and Colorectal Cancer: Quantitative CT Perfusion Measurements versus Morphologic Criteria—Initial Experience 1. *Radiology*. 2007;242 (2):456-62.
25. Yuan X, Zhang J, Quan C, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with first-pass *dual-input* perfusion CT. *Eur Radiol*. 2013;23 (9):2469-74.
26. Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320–detector Row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology*. 2011;258 (2):599-609.
27. Tacelli N, Remy-Jardin M, Copin M-C, et al. Assessment of Non–Small Cell Lung Cancer Perfusion: Pathologic-CT Correlation in 15 Patients 1. *Radiology*. 2010;257 (3):863-71.
28. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, et al. Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results. *European journal of radiology*. 2007;64 (2):258-65.
29. Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *American journal of neuroradiology*. 2005;26 (5):1178-85.
30. Li Y, Yang Z, Chen T, Yu J, Sun J, Chen H. First-pass perfusion imaging of solitary pulmonary nodules with 64-detector row CT: comparison of perfusion parameters of malignant and benign lesions. 2014.
31. Jain R, Scarpace L, Ellika S, et al. First-Pass Perfusion Computed Tomography: Initial Experience in Differentiating Recurrent Brain Tumors From Radiation Effects and Radiation Necrosis. *Neurosurgery*. 2007;61 (4):778-87.
32. Sitartchouk I, Roberts HC, Pereira AM, Bayanati H, Waddell T, Roberts TP. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. *Investigative radiology*. 2008;43 (6):349-58.
33. Komemushi A, Tanigawa N, Kojima H, Kariya S, Sawada S. CT perfusion of the liver during selective hepatic arteriography: pure arterial blood perfusion of liver tumor and parenchyma. *Radiation medicine*. 2002;21 (6):246-51.
34. Makari Y, Yasuda T, Doki Y, et al. Correlation between tumor blood flow assessed by perfusion CT and effect of neoadjuvant therapy in advanced esophageal cancers. *Journal of surgical oncology*. 2007;96 (3):220-9.

35. Ng CS, Wang X, Faria SC, Lin E, Charnsangavej C, Tannir NM. Perfusion CT in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with interferon. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194 (1):166-71.
36. Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, Zhu AX, Sahani DV. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST). *Investigative radiology*. 2012;47 (1):11-7.
37. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT Perfusion for the Monitoring of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in Rectal Carcinoma: Initial Experience 1. *Radiology*. 2007;244 (2):486-93.
38. Xiong Z, Liu J-K, Hu C-P, Zhou H, Zhou M-L, Chen W. Role of immature microvessels in assessing the relationship between CT perfusion characteristics and differentiation grade in lung cancer. *Archives of medical research*. 2010;41 (8):611-7.
39. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, et al. Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observations 1. *Radiology*. 2005;234 (3):785-92.
40. Netter FH. *Netter-Atlas de Anatomia Humana*: Elsevier Brasil, 2008.
41. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *High-resolution CT of the lung*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2001.
42. Ökten İ, Kavukçu HŞ. *Göğüs Cerrahisi: İstanbul Tıp Kitapevi*, 2013.
43. Osborne D, Vock P, Godwin JD, Silverman PM. CT identification of bronchopulmonary segments: 50 normal subjects. *American Journal of Roentgenology*. 1984;142 (1):47-52.
44. Jardin M, Remy J. Segmental bronchovascular anatomy of the lower lobes: CT analysis. *American Journal of Roentgenology*. 1986;147 (3):457-68.
45. Jackson CL, Huber JF. Correlated applied anatomy of the bronchial tree and lungs with a system of nomenclature. *CHEST Journal*. 1943;9 (4):319-26.
46. Organization WH. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *World Health Organization classification of tumours* Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC (Eds), IARC Press, Lyon. 2004.

47. Aidan Carney J. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma. *Cancer*. 1979;43 (1):374-82.
48. Nili M, Vidne B, Avidor I, Paz R, Levy M. Multiple pulmonary hamartomas; a case report and review of the literature. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 1979;13 (2):157-60.
49. Rodriguez FJ, Aubry M-C, Tazelaar HD, Slezak J, Carney JA. Pulmonary chondroma: a tumor associated with Carney triad and different from pulmonary hamartoma. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31 (12):1844-53.
50. Basile A, Gregoris A, Antoci B, Romanelli M. Malignant change in a benign pulmonary hamartoma. *Thorax*. 1989;44 (3):232.
51. Hayward R, Carabasi R. Malignant hamartoma of the lung: fact or fiction? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1967;53 (4):457.
52. Poulsen J, Jacobsen M, Francis D. Probable malignant transformation of a pulmonary hamartoma. *Thorax*. 1979;34 (4):557-8.
53. KUL C, ÜÇVET A, GÜRSOY S, TÖZÜM H, YÜCEL N. Nadir Bir Akciğer Tümörü: Sklerozan Hemanjiom
İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2013;27 (2):131-4.
54. Akyıldız EÜ, Bayram S, Arıcı A, Kasap M. Yüksek Ki-67 Proliferasyon İndeksi Gösteren Pulmoner Sklerozan Hemanjiom. *Erciyes Medical Journal*. 2012;34 (3):7.
55. Iyoda A, Hiroshima K, Shiba M, et al. Clinicopathological analysis of pulmonary sclerosing hemangioma. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78 (6):1928-31.
56. Flieder DB, Travis WD. Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21 (10):1242-7.
57. Sale GE, Kulander BG. Benign clear cell tumor of lung with necrosis. *Cancer*. 1976;37 (5):2355-8.
58. Gaffey MJ, Mills SE, Zarbo RJ, Weiss LM, Gown AM. Clear cell tumor of the lung Immunohistochemical and ultrastructural evidence of melanogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 1991;15 (7):644-53.
59. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma- The concept of a family of

lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology*. 1994;26 (3):230-6.

60. Edwards C, Carlile A. Clear cell carcinoma of the lung. *Journal of clinical pathology*. 1985;38 (8):880-5.

61. Morgan DE, Sanders C, McElvein RB, Nath H, Alexander CB. Intrapulmonary teratoma: a case report and review of the literature. *Journal of thoracic imaging*. 1992;7 (3):70-7.

62. Grosfeld J, Ballantine T, Lowe D, Baehner R. Benign and malignant teratomas in children: analysis of 85 patients. *Surgery*. 1976;80 (3):297-305.

63. Carter D, Bibro MC, Touloukian RJ. Benign clinical behavior of immature mediastinal teratoma in infancy and childhood: report of two cases and review of the literature. *Cancer*. 1982;49 (2):398-402.

64. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *The Annals of thoracic surgery*. 1986;42 (3):338-45.

65. TAPPER D, LACK EE. Teratomas in infancy and childhood: a 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Annals of surgery*. 1983;198 (3):398.

66. Rajagopala Srinivas M, Saxena AK. Trichoptysis due to an intrapulmonary teratoma. *Respiratory care*. 2007;52 (12):1779.

67. Holt S, Deverall P, Boddy JE. A teratoma of the lung containing thymic tissue. *The Journal of pathology*. 1978;126 (2):85-9.

68. Tandon S, Kant S, Singh A, Sinha K, Chandra T, Agarwal P. Primary intrapulmonary teratoma presenting as pyothorax. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 1998;41 (1):51-5.

69. Sasaka K, Kurihara Y, Nakajima Y, et al. Spontaneous rupture: a complication of benign mature teratomas of the mediastinum. *AJR American journal of roentgenology*. 1998;170 (2):323-8.

70. Joo M, Kang YK, Lee HK, et al. Intrapulmonary and Gastric Teratoma. *J Korean Med Sci*. 1999;14:330-4.

71. Moran C, Travis W, Carter D, Koss M. Metastatic mature teratoma in lung following testicular embryonal carcinoma and teratocarcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1993;117 (6):641-4.

72. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Human pathology*. 1985;16 (6):569-79.

73. Byrd R, Carr D, Miller W, Payne W, Woolner L. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. *Thorax*. 1969;24 (5):573-5.
74. Tomashefski Jr J, Connors Jr A, Rosenthal E, Hsiue I-L. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1990;114 (5):468-74.
75. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer—where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166 (9):1166-96.
76. Roodhouse Gloyne S. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. *Tubercle*. 1935;17 (1):5-IN2.
77. Nakachi K, Imai K, Hayashi S-i, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Research*. 1991;51 (19):5177-80.
78. Lebanony D, Benjamin H, Gilad S, et al. Diagnostic assay based on hsa-miR-205 expression distinguishes squamous from nonsquamous non-small-cell lung carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27 (12):2030-7.
79. Volm M, Koomägi R, Mattern J. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer. *International journal of cancer*. 1997;74 (1):64-8.
80. Li C, Chen Z, Xiao Z, et al. Comparative proteomics analysis of human lung squamous carcinoma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;309 (1):253-60.
81. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18 (4):1167-76.
82. Shimada Y, Saji H, Yoshida K, et al. Prognostic Factors and the Significance of Treatment After Recurrence in Completely Resected Stage I Non-small Cell Lung CancerPostrecurrence Survival in Non-Small Cell Cancer. *CHEST Journal*. 2013;143 (6):1626-34.
83. Ball DL, Fisher RJ, Burmeister BH, et al. The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiotherapy and Oncology*. 2013;106 (3):305-11.

84. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer*. 1984;54 (9):1802-13.
85. Funai K, Yokose T, Ishii G-i, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27 (7):978-84.
86. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11 (1):78-98.
87. Hinson JA, Perry MC. Small cell lung cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1993;43 (4):216-25.
88. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*. 1989;5 (4):119-26.
89. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2011;378 (9804):1741-55.
90. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2005;366 (9494):1385-96.
91. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8 (5):381-5.
92. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25 (5):561-70.
93. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *International journal of epidemiology*. 1997;26 (1):14-23.
94. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001;92 (6):1525-30.
95. Beer DG, Kardia SL, Huang C-C, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nature medicine*. 2002;8 (8):816-24.
96. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral Lung Adenocarcinoma: Correlation of Thin-Section CT Findings with Histologic Prognostic Factors and Survival 1. *Radiology*. 2001;220 (3):803-9.

97. Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2005;23 (14):3279-87.
98. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clinical Cancer Research*. 2009;15 (16):5216-23.
99. Weir BA, Woo MS, Getz G, et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2007;450 (7168).
100. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2008;14 (18):5731-4.
101. Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98 (24):13790-5.
102. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *American journal of clinical pathology*. 1999;111 (5):610-22.
103. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology*. 1980;137 (3):679-86.
104. Konstas A, Goldmakher G, Lee T-Y, Lev M. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30 (4):662-8.
105. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiologic Clinics of North America*. 2009;47 (1):161-78.
106. Miles K, Griffiths M. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Perfusion*. 2003;76 (904).
107. Bisdas S, Medov L, Baghi M, et al. A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Eur Radiol*. 2008;18 (4):843-50.
108. Radon J. Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. *Mathem Phys Klasse*. 1917;69:262-6.

109. Bull J. The history of computed tomography. Computerized tomography 1980.
110. Natterer F, Natterer F. The mathematics of computerized tomography: Springer, 1986.
111. Hsieh J. Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances. SPIE Bellingham, WA, 2009.
112. Hurlock GS, Higashino H, Mochizuki T. History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. The international journal of cardiovascular imaging. 2009;25 (1):31-42.
113. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien J. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. Journal of neuroradiology. 2008;35 (5):253-60.
114. Miles K. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? 2014.
115. Abe H, Murakami T, Kubota M, et al. Quantitative tissue blood flow evaluation of pancreatic tumor: comparison between xenon CT technique and perfusion CT technique based on deconvolution analysis. Radiation medicine. 2005;23 (5):364-70.
116. Hoeffner EG, Case I, Jain R, et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications 1. Radiology. 2004;231 (3):632-44.
117. Sahani D. Perfusion CT: an overview of technique and clinical applications. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 18th Scientific Meeting & Exhibition and the Society for Magnetic Resonance Technologists, 2010.
118. Larici A, Calandriello L, Amato M, 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. 2014;119 (1):4-12.
119. Jain R, Ellika S, Scarpace L, et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade. American Journal of Neuroradiology. 2008;29 (4):694-700.
120. Wintermark M, Thiran J-P, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. American journal of neuroradiology. 2001;22 (5):905-14.

121. Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology*. 1993;188 (2):405-11.
122. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, et al. Differences in CT Perfusion Maps Generated by Different Commercial Software: Quantitative Analysis by Using Identical Source Data of Acute Stroke Patients 1. *Radiology*. 2009;254 (1):200-9.
123. Li XS, Fan HX, Fang H, Huang H, Song YL, Zhou CW. Value of Whole-Tumor *Dual-input* Perfusion CT in Predicting the Effect of Multiarterial Infusion Chemotherapy on Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203 (5):W497-W505.
124. Yuan X, Zhang J, Ao G, Quan C, Tian Y, Li H. Lung cancer perfusion: can we measure pulmonary and bronchial circulation simultaneously? *Eur Radiol*. 2012;22 (8):1665-71.
125. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, et al. Comparison of quantitatively analyzed dynamic area-detector CT using various mathematic methods with FDG PET/CT in management of solitary pulmonary nodules. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200 (6):W593-W602.
126. Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen C-T. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *Journal of computer assisted tomography*. 1989;13 (1):20-6.
127. Sauter AW, Spira D, Schulze M, et al. Correlation between [18F] FDG PET/CT and volume perfusion CT in primary tumours and mediastinal lymph nodes of non-small-cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40 (5):677-84.
128. MILNE EN. Circulation of primary and metastatic pulmonary neoplasms: a postmortem microarteriographic study. *American Journal of Roentgenology*. 1967;100 (3):603-19.
129. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology*. 1993;188 (2):405-11.
130. Nakano S, Gibo J, Fukushima Y, et al. Perfusion evaluation of lung cancer: assessment using *dual-input* perfusion computed tomography. *Journal of thoracic imaging*. 2013;28 (4):253-62.