

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAS – İSKELET SİSTEMİNİN BENİGN VE MALİGN
TÜMÖRLERİNİN AYRIMINA DİFÜZYON MRG – ADC
(GÖRÜNÜR DİFÜZYON KATSAYISI) DEĞERİNİN KATKISI**

Dr. Orhan AVCI

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA, 2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAS – İSKELET SİSTEMİNİN BENİGN VE MALİGN
TÜMÖRLERİNİN AYRIMINA DİFÜZYON MRG – ADC
(GÖRÜNÜR DİFÜZYON KATSAYISI) DEĞERİNİN KATKISI**

Dr. Orhan AVCI

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülden ŞAHİN**

ANKARA, 2021

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı :Dr. Orhan AVCI	Sınav tarihi: 15.10.2021
Anabilim/Bilim Dalı :Radyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı :Prof. Dr. Gülden ŞAHİN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kas - iskelet sisteminin benign ve malign tümörlerinin ayırımına difüzyon MRG - ADC (görünür difüzyon katsayısı) değerinin katkısı	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

Juri Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Sadık Bilgiç
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Gülden Şahin
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Erhan Turgut Ilgıt
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bir yanda uzmanlık eğitimini tamamlamaya yaklaşmış olmanın verdiği sevinç varken diğer yanda çalışma arkadaşlarımdan, uzmanlarımdan ve hocalarımdan ayrılma vaktinin yaklaşmış olmasının verdiği hüznün var.

Hekimlik mesleğini icra edebilmem için bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sadık Bilgiç ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülden Şahin olmak üzere bütün hocalarıma, eğitimim boyunca karşılaşmış olduğum zorluklarda bana yardımlarını esirgemeyen, iyiliklerini asla unutamayacağım değerli uzmanlarıma çok teşekkür ederim.

İlerde, uzmanlık hayatımda, eksikliklerini büyük bir üzüntü içinde hissedeceğim, çömezinden kıdemlisine bütün asistan arkadaşlarıma hitap etmek istiyorum: ‘Sizleri çok seviyorum, iyi ki varsınız ve iyi ki sizleri tanıdım. Lütfen her zaman birbirinize yardım etmeye, destek olmaya devam edin. İleride sizlerin çok başarılı birer hekim olacağından hiç şüphem yok. Yolunuz açık olsun kardeşlerim.’

Asistanlık eğitiminin son yıllarında tanıştığım, hayatımı güzelleştirip renk katan biricik eşim Elanur’a bana destek olup zor zamanlarımda yanımda olduğu için çok teşekkür ederim. İyi ki hayatımdasın...

Beni hayattaki çeşitli zorluklara rağmen yetiştiren ve büyüten annem, babam ve ablama buradan sonsuz minnettarlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAS – İSKELET SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Kas – İskelet Sistemi Gelişimine Genel Bakış.....	5
2.1.1.1. Mezoderm gelişimi.....	5
2.1.1.2. Somit Gelişimi.....	7
2.1.1.3. Ekstremitte gelişimi.....	9
2.2. KAS – İSKELET SİSTEMİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	10
2.2.1. Kemik Dokunun Anatomi ve Fizyolojisi	10
2.2.2. Kas Dokusunun Anatomi ve Fizyolojisi	15
2.3. KAS – İSKELET SİSTEMİ TÜMÖRLERİ.....	16
2.3.1. Yumuşak Doku Tümörleri	16
2.3.1.1. Benign yumuşak doku tümörleri	18
2.3.1.2. Malign yumuşak doku tümörleri	22
2.3.2. Kemik Tümörleri.....	25
2.3.2.1. Benign kemik tümörleri	27
2.3.2.2. Malign kemik tümörleri	30
2.3.3. Kas – İskelet Sistemi Tümörlerinde Radyolojik Görüntüleme	32
3. MATERYAL VE METOD.....	42
3.1. HASTA SEÇİMİ	42
3.2. MR GÖRÜNTÜLEME	42
3.3. LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	44
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45

4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	61
ÖZET.....	62
ABSTRACT.....	63
KAYNAKLAR	64



KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient (görünür difüzyon katsayısı)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
FA	: Flip Angle
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI	: Region of Interest (ilgi bölgesi)
SE	: Spin Echo
T	: Tesla
TE	: Echo Time (eko zamanı)
TR	: Repitition Time (tekrarlama süresi)
TSE	: Turbo Spin Echo

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1: Trilaminar embriyo	5
Şekil 2: Nöral oluk gelişimi ve aksiyal – paraksiyal mezoderm	5
Şekil 3: Mezoderm segmentasyonu	6
Şekil 4: Nöral tüp oluşumu	6
Şekil 5: Paraksiyal mezoderm	7
Şekil 6: Somitik mezoderm	7
Şekil 7: Sklerotom ve dermomiyotom	8
Şekil 8: Dermatome ve miyotome oluşumu	8
Şekil 9: Miyotome diferansiyasyonu	9
Şekil 10: Sklerotom, dermatome ve miyotome farklılaşması	9
Şekil 11: Uzun kemiğin genel yapısı	12
Şekil 12: Hücresel membranlar tarafından ekstraselüler ortamda difüzyonun kısıtlanması	36
Şekil 13: Doku sinyalinin difüzyon duyarlılığı için Stejskal-Tanner gradyan şeması	37
Şekil 14: Sabit ve hareketli ‘spin’lerde difüzyon duyarlılaştırıcı gradyanlarla indüklenen non-uniform etki	38
Şekil 15: Rölatif sinyal yoğunluğu örneği	39

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1: Kemiklerin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 2: En Sık Görülen Benign ve Malign Yumuşak Doku Lezyonları.....	17
Tablo 3: Benign ve Malign Kemik Tümörleri.....	27
Tablo 3: Patolojiye göre frekans analizi	46
Tablo 4: Tümörün kaynaklandığı doku türüne göre frekans analizi.....	46
Tablo 5: Cinsiyete göre yapılan frekans analizi.	47
Tablo 6: ADCmin değerlerinin betimsel istatistik tablosu.	47
Tablo 7: Benign ve malign gruplar arasında ADCmin değerlerinin karşılaştırılması için yapılan t testi.....	48
Tablo 8: ADCmax değerlerinin betimsel istatistik tablosu.....	48
Tablo 9: Benign ve malign gruplar arasında ADCmax değerlerinin karşılaştırılması için yapılan t testi.....	49
Tablo 10: Benign ve malign gruplar arasında, kas ADC'lerinin karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi.....	50
Tablo 11: Kas ADC değerlerinin minimum, maksimum ve ortanca değerleri.....	50
Tablo 12: Benign ve malign gruplar arasında ADCmin/ADCkas değerlerinin nonparametrik test kullanılarak karşılaştırılması	50
Tablo 13: ADCmin/ADCkas değerlerinin minimum, maksimum ve ortanca değerleri.....	51
Tablo 14: Benign ve malign gruplar arasında ADCmax/ADCkas değerlerinin nonparametrik test kullanılarak karşılaştırılması	51
Tablo 15: ADCmax/ADCkas değerlerinin minimum, maksimum ve ortanca değerleri.....	51
Tablo 16: Yaşın benign ve malign tümörler arasında anlamlı farklılık gösterdiğini açıklayan nonparametrik test.....	52
Tablo 17: Benign ve malign gruplar arasında yaşın minimum, maksimum ve ortanca değerleri	52

Tablo 18: Benign ve malign gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık olmadığını gösteren çapraz tablo analizi ve ki-kare testi	53
Tablo 19: Benign ve malign gruplar arasında ADCmin değerlerinin ROC analizi	54
Tablo 20: Benign ve malign gruplar arasında ADCmax değerlerinin ROC analizi	55



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kas – iskelet sistemi tümörleri vücudun diğer birçok tümörüne nazaran daha az sıklıkla görülen, malign türlerinde azalmış morbidite ve mortalitenin izlendiği tümörlerdir. Sarkomlar, mezenkimal dokudan kaynaklanan heterojen bir doku tümörüdür. Yumuşak doku sarkomları son derece nadir görülen, yetişkin malignitelerinin %0,7'sini temsil eden tümör grubudur. Çocuklarda erişkinlere nazaran daha sık görülür (çocuklardaki kanserlerin yaklaşık %6,5 kadarı). Kemik sarkomları erişkinlerde tüm kanserlerin yaklaşık %0,2 kadarını ve çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur [1]. Benign tümörler ise çeşitli klinik bulgularla (ele gelen şişlik gibi) ya da rastlantısal olarak saptanan ve genelde invaziv işlemlere gerek kalmadan takibi yapılan, malign tümörlere oranla çok daha sık görülen tümörlerdir.

Özellikle malign tümörlerin, morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan tanısı oldukça önem arz etmektedir. Malign tümörlerin tanısı biyopsi gibi invaziv işlemlerle konya da bu tür girişimlerden önce kas – iskelet sistemi tümörlerinin benign – malign ayrımı yapılması hayati önem taşımaktadır.

Kas – iskelet sistemi tümörlerinin tanısında başta klinik ve muayene olmak üzere, birçok radyolojik modaliteden ve doku tanısı için yapılan invaziv işlemlerden faydalanılmaktadır. Radyolojik tanıda başta radyografi olmak üzere BT, PET / PET-BT, arteriyografi ve MRG gibi birçok radyolojik modaliteden faydalanılmaktadır. MRG özellikle yumuşak doku tümörleri olmak üzere kas – iskelet sistemi tümörlerinin tanısında ve tedavi belirlenmesinde önemli role sahiptir. Konvansiyonel MRG, kas – iskelet sistemi tümörlerinde genelde yüksek doğrulukla karakterizasyonu yapabilmektedir. Malign tümör şüphesi olan hastalarda genelde intravenöz kontrast madde kullanılmaktadır ve bu sayede tümörün (özellikle yumuşak doku tümörleri) uzanımı ve komponenti hakkında değerli bilgiler edinilmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), doku mikroyapısındaki değişikliklerin neden olduğu suyun moleküler hareketindeki farklılıkları yansıtan kontrastsız bir MRG tekniğidir. Harekete duyarlı olan bu teknik, ilk zamanlarda kardiyak, solunumsal hareket ve peristaltik hareketler yüzünden kullanımını sadece kraniyal ve spinal bölgede

sınırlıyken günümüzde hızlı MRG sekanslarının geliştirilmesiyle birlikte artık birçok vücut bölgesinde kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kullanılan sekanslarda T2 etkisinin silinmesi için sadece difüzyonun görüldüğü ADC (görünür difüzyon katsayısı) haritaları oluşturulur [2]. Biyolojik dokularda difüzyonu etkileyen birçok faktör olduğu için difüzyon ‘görünür difüzyon’ ve difüzyon katsayısı ise ‘görünür difüzyon katsayısı’ ile ifade edilir.

Çalışmamızın temel amacı çeşitli kas – iskelet sistemi tümörlerinin difüzyon ağırlıklı görüntülerindeki ADC haritalarında kantitatif ölçümler yaparak, bu haritalardaki en düşük ve en yüksek sinyal değerlerini birbiriyle karşılaştırmak ve benign – malign ayrımı açısından tanıya katkısını araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAS – İSKELET SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Kas – iskelet sistemi gelişimi gestasyonun yaklaşık 4. haftasında, ‘tüp içinde tüp’ diye ifade edilen vücut planının mezenkimal alanlarında gelişmeye başlar.

Kemik gelişimi iki yolla olur: encondral ossifikasyon ve intramembranöz ossifikasyon. Encondral ossifikasyon sırasında önce bir kartilaj model oluşur ve daha sonra bu model kemikle yer değiştirir. Bu tip ossifikasyon aksiyel iskelet (vertebral kolon, kostalar ve sternum), kafa tabanı ve klavikular hariç apendiküler iskelet (ekstremitte kemikleri) oluşumuna katkı sağlar [3]. İntramembranöz ossifikasyon sırasında kemik doku, kartilaj model olmaksızın direkt olarak mezenkimal hücrelerden gelişir. Bu tip ossifikasyon kalvaryal kemiklerin ve yüz kemiklerinin oluşumuna katkı sağlar [3-5].

Encondral kemik gelişiminde 3 tip hücre rol alır: kondrositler, osteoblast ve osteoklastlar. Kondrositler ve osteoblastlar kıkırdak ve kemik matriksinin salgılanmasında görev alırken osteoklastlar kemik rezorpsiyonu yapar. İntramembranöz ossifikasyonda ise sadece osteoklast ve osteoblastlar rol alır [3, 6].

Embriyoda 3 tip kas dokusu oluşur: iskelet kası, düz kas ve kalp kası. İskelet kası (ya da istemli kas) iskelet sisteminin bir parçası olarak kemikle birlikte gelişir. Düz kas viseral organların, vasküler yapıların ve glandüler organların oluşumuyla birlikte gelişir. Kardiyak kas, adından da anlaşıldığı üzere sadece kalpte gelişir [3].

Embriyoda kas gelişimi, terminal olarak farklılaşmış postmitotik miyositleri oluşturmak üzere geniş bir proliferasyona uğrayan miyoblastların oluşumuyla meydana gelir. Miyositler aktin, miyozin ve diğer kontraktıl proteinleri sentezleyip birleştirerek miyofiberleri oluştururlar. Çizgili kas gelişimi prenatal ve postnatal gelişim sürecinden oluşur. Primer miyogenezis (ilk 10 gestasyonel haftada, yani embriyo evresinde meydana gelir) ve sekonder miyogenezis (fetal evrede meydana gelir) çizgili kas sisteminin temelini oluşturur, satellit hücreler ise postnatal kas gelişiminden sorumludur [3].

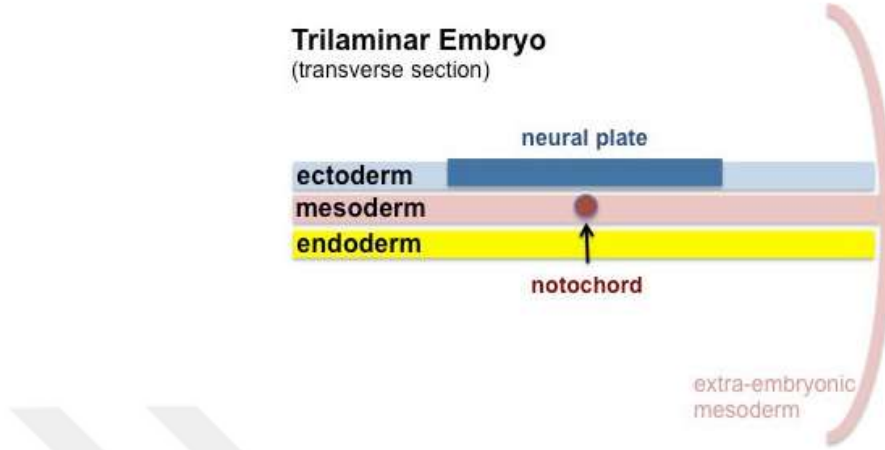
Stem kas ve kemik dokusu somitlerden farklılaşır. Her somit iki ayrı bölgeyi oluşturur: sklerotom ve dermamyotom. Sklerotom aksiyel iskelet oluşumunu sağlarken dermamyotom gövde ve boynun arkasındaki derinin dermisini (lateral plaka mezodermin oluşturduğu dermisin geri kalanıyla birlikte) ve gövde kaslarını oluşturan myotomu meydana getirir. [7]. Dermamyotom ayrıca tüm ekstremitte kaslarının oluşumuna da katkı sağlar. Sindetom ise myotom ve sklerotom arasında gelişerek tendon projenitörlerinin oluşmasını sağlar [3,8]. Lateral plaka mezodermi sternum ve ekstremitte kemiklerini oluşturur ve gövdenin dermisine katkıda bulunur. Yüz ve boyun kemikleri, kafa dermisinin çoğunda olduğu gibi nöral krest hücrelerinden; fasiyel, mastikatör ve laringeal kaslar ise ansegmente paraksiyal (baş veya kraniyal olarak da adlandırılır) mezoderminden gelişir. Kafa tabanı ve kalvaryal kemikler segmente paraksiyal mezodermenden (örneğin oksipital kemik), ansegmente paraksiyal mezodermenden (örneğin parietal kemik) veya nöral krestten (örneğin frontal kemik) oluşur [9].

Somitik myotom oluşumundan kısa bir süre sonra myotom dorsal epimere ve ventral hipomere dönüşür. Epimer, spinal sinirin dorsal ramusu tarafından innerve edilen derin epaksiyel sırt kaslarını oluşturur. Buna karşın hipomer, spinal sinirin ventral ramusu tarafından innerve edilen torakoabdominal ventrolateral duvar hipaksiyel kaslarını meydana getirir [10]. Bu nedenle tüm iskelet kasları gibi bu kasların innervasyonu da emriyonik kökenlerini yansıtmaktadır.

Vertebral kolon, somitlerin sklerotomlarının resegmentasyonu sürecinde oluşur [11]. Resegmentasyon sırasında her bir somitin sklerotomu kraniyal ve kaudal segmentlere ayrılır ve her biri bitişiğindeki kraniyal veya kaudal segmentlerle birleşir. Resegmentasyon, motor aksonların ve dorsal kök ganliyonların içinden geçmek yerine vertebralar arasında uzanmasına izin verir. Buna karşılık iskeler kasları kendi orijinal segmental düzenlerini korurlar, böylece harekete olanak sağlarlar.

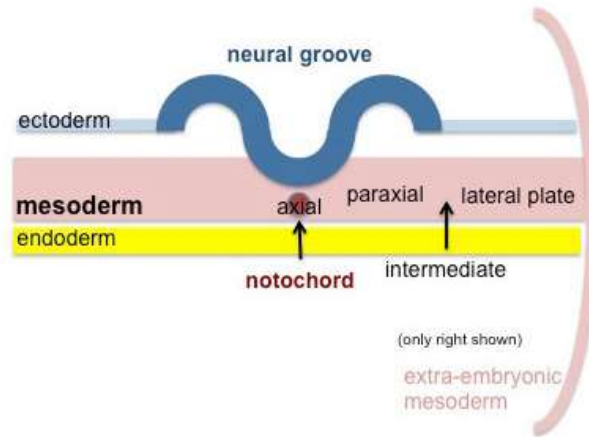
2.1.1. Kas – İskelet Sistemi Gelişimine Genel Bakış

2.1.1.1. Mezoderm gelişimi



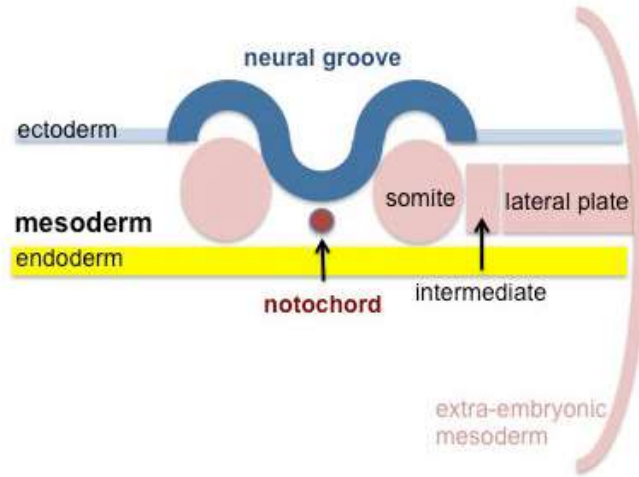
Şekil 1: Trilaminar embriyo

Hücreler mezoderman tabaka oluşturmak için primitif çizgi boyunca göç ederler. Ekstraembriyonik mezoderm trilaminer embriyoya bitişik olarak uzanır [12].



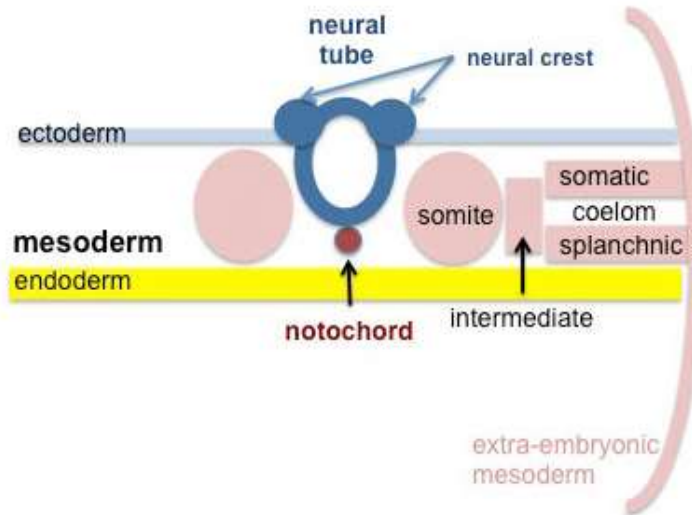
Şekil 2: Nöral oluk gelişimi ve aksiyal – paraksiyal mezoderm

Paraksiyal mezoderm lateralde daha ince, medialde daha kalın olmak üzere nöral plaka altında kalınlaşmaya başlar. Yaklaşık 3. haftada mezodermde segmentasyon oluşmaya başlar [9].



Şekil 3: Mezoderm segmentasyonu

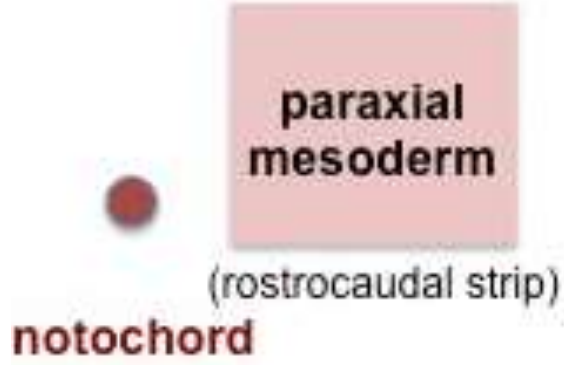
Paraksiyal mezodermin somitlere bölünmesi kaudale doğru devam eder ve lateral plaka mezoderminde somatik ve splanchnik mezodermi birbirinden ayıran bir kavite (intraembriyonik sölom) oluşmaya başlar. Embriyonik disk lateral marjinde intraembriyonik sölomik kavite ile ekstraembriyonik sölom portallar (küçük delikler) aracılığıyla ilişkilendirilir.



Şekil 4: Nöral tüp oluşumu

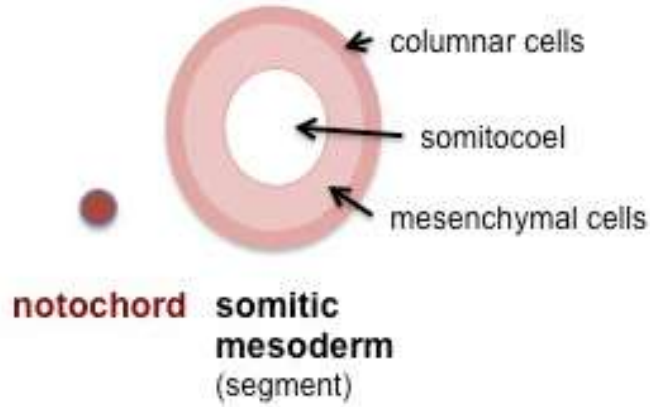
Nöral oluk dorsalde birleşerek 4. somit düzeyinde nöral tüpü oluşturur ve nöral krestler mezoderme doğru göç eder.

2.1.1.2. Somit Gelişimi



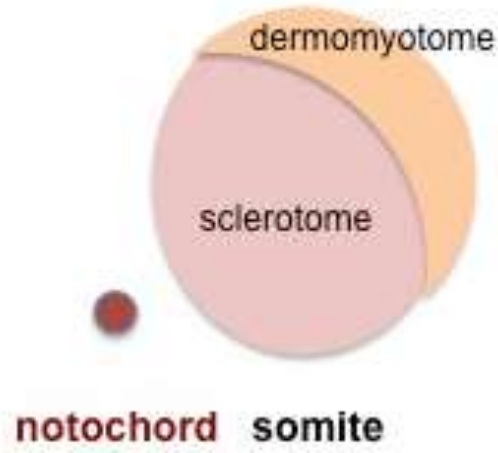
Şekil 5: Paraksiyal mezoderm

Notokordun yanındaki mezoderm (aksiyal mezoderm) kalınlaşarak rostrokau dal eksen boyunca paraksiyal mezodermi oluşturur.



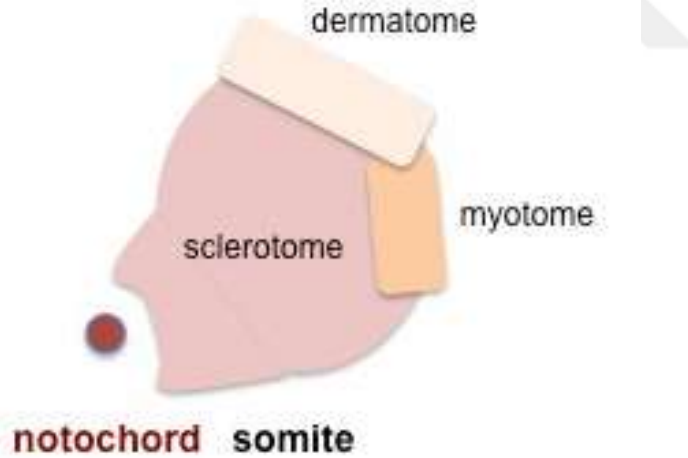
Şekil 6: Somitik mezoderm

Rostral uca doğru paraksiyal mezoderm ilk somiti oluşturan kesime başlar. Somitler daha sonra sırasıyla kaudal olarak eklenir. Somitocoel, somit olgunlaştıkça regrese olan geçici bir kavitedir.



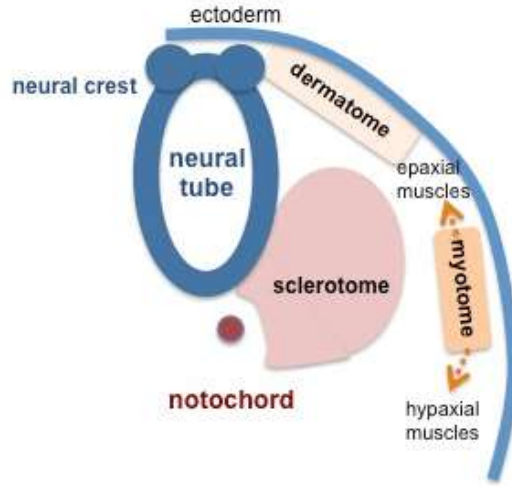
Şekil 7: Sklerotom ve dermomyotom

Somitteki hücreler sklerotomu (vertebral kolunun gelişimini sağlar) oluşturmak üzere mediale ve dermomyotomu geliştirmek üzere dorsolaterale göç eder [10].



Şekil 8: Dermatome ve myotome oluşumu

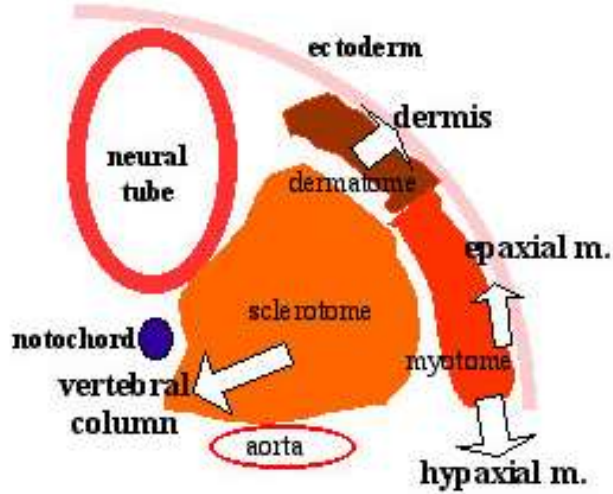
Dermomyotom daha sonra dermatome ve myotome oluşturur [10].



Şekil 9: Myotom diferansiyasyonu

Myotom dorsalde epimer ventralde hipomeri oluşturmak üzere iki komponente diferansiye olur. Bunlar da sırasıyla epaksiyel ve hipaksiyel kasları oluşturur. Gövde ve ekstremite kasları hipaksiyel mezodermden gelişir.

2.1.1.3. Ekstremité gelişimi



Şekil 10: Sklerotom, dermatom ve myotom farklılaşması

Gelişmekte olan ekstremité tomurcuğu içindeki mezoderm daha sonra enkontral ossifikasyonla ossifiye olmak üzere önce kartilaj dokuya farklılaşır [5].

Hipaksiyel somitik mezoderm, ekstremitte tomurcuk oluşumu seviyelerinde somit oluşturarak tomurcuk içine geçer. Tomurcuk içindeki bu hücreler kas oluşum bölgelerinde çoğalır, miyotüp oluşturmak için birleşir ve daha sonra iskelet kas hücrelerini oluşturmak için farklılaşır [12].

2.2. KAS – İSKELET SİSTEMİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Kemik Dokunun Anatomi ve Fizyolojisi

Kemik doku, vücudun destek yapısını ve insan iskeletinin büyük çoğunluğunu oluşturan sert, yoğun bir bağ dokusudur. Kemiklerin hareket ettiği iskelet alanlarında (örneğin göğüs kafesi ve eklemler), yarı sert bir bağ dokusu biçimi olan kıkırdak doku hareket için esneklik ve pürüzsüz yüzeyler sağlar. İskelet sistemi kemik ve kıkırdak dokudan oluşur ve insan vücudu için kritik fonksiyonları yerine getirir (vücuda destek olur, iç organları korur, hareket olanağı sağlar, hematopoezi sağlar, kalsiyum ve fosfor gibi mineralleri ve yağı depolar).

Erişkin bir insanda sesamoid kemikler haricinde 206 kemik bulunur. Aksiyel iskelet 74 kemiğe sahipken apendiküler iskelet 126 kemiğe sahiptir. Her kemik farklı şekle sahiptir ancak yapı ve fizyoloji açısından bazı benzerliklere sahiptirler. Kemikler bu benzerliklere göre gruplandırılabilir. Kemikler şekillerine göre 5 ayrı gruba ayrılır: uzun, kısa, yassı, irregüler ve sesamoid kemikler.

Uzun kemikler (boyut olarak değil, şekil olarak -genişliği uzunluğundan kısa- bu ismin verildiğini hatırlayalım) manivela işlevi görürler; kas kontraksiyonlarıyla hareket ederler. Bu tip kemiklere örnek olarak radius, ulna, humerus, femur, tibia, fibula, metakarp ve metatarsal kemikler ile falankslar verilebilir.

Kısa kemikler küp şeklinde olup uzunluk, genişlik ve kalınlıkları birbirine yaklaşık olan kemiklerdir. İnsan vücudundaki kısa kemikler el bileğindeki karpal kemikler ve ayak bileğindeki tarsal kemiklerdir. Kısa kemikler, bazı sınırlı hareketlerin yanı sıra stabilite ve destek sağlar.

Yassı kemikler kraniyal kemikler, skapula, kostalar ve sternumdan oluşur. Bu kemikler kaslar için bağlanma noktaları görevi görür ve sıklıkla iç organları korur. Yassı kemik tabirinin bazı kaynaklarda yanlış isimlendirme olduğu belirtilmektedir

çünkü yassı kemik tipik olarak ince olmasına rağmen aynı zamanda genellikle kavislidir.

İrregüler kemik, kolayca karakterize edilebilir bir şekle sahip olmayan ve bu nedenle başka herhangi bir sınıflamaya uymayan kemiktir. Bu kemikler spinal kordu destekleyen ve onu baskı kuvvetlerinden koruyan vertebralar gibi daha karmaşık şekillere sahip olma eğilimindedir. Pek çok yüz kemiği (özellikler sinüs içerenler) düzensiz kemik olarak sınıflandırılır.

Sesamoid kemiği, adından da anlaşılacağı üzere susam tohumu şeklinde olan küçük, yuvarlak bir kemiktir. Bu kemikler genelde yüksek basınca sahip eklemlerle ilişkili tendonlarda oluşur. Sesamoid kemikler tendonları, kompresif güçlerin üstesinden gelmelerine yardımcı olarak korur. Sesamoid kemikler sayı ve yerleşim yeri olarak insandan insana farklılık gösterir, ancak tipik olarak el, ayak ve dizlerle ilişkili tendonlarda bulunur. Patella, her insanda ortak olarak bulunan tek sesamoid kemiktir.

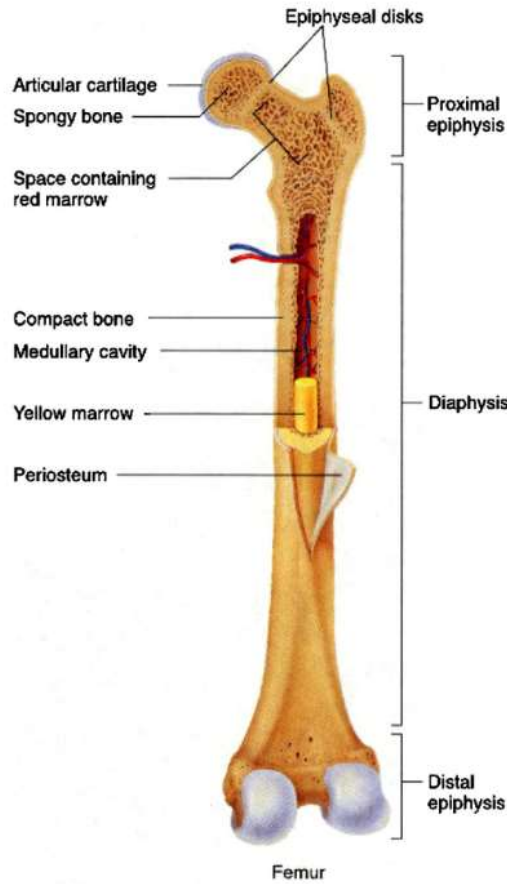
Tablo 1: Kemiklerin Sınıflandırılması

Grup	Özellik	Fonksiyon(lar)	Örnekler
Uzun	Silindirik biçimli, genişliği uzunluğundan kısa	Manivela, kaldıraç görevi	Femur, tibia, fibula, humerus, ulna, radius, metakarpaller, metatarsaller ve falanksalar
Kısa	Küp biçiminde; uzunluk, genişlik ve kalınlığı birbirine yaklaşık değerlerde	Kısmi harekete izin verir, stabilite ve destek sağlar	Karpal ve tarsal kemikler
Yassı	İnce ve kıvrımlı	Kaslar için bağlanma noktaları oluşturur, iç organları korur	Sternum, kostalar, skapula ve kranial kemikler
İrregüler	Kompleks biçimli	Spinal kord gibi internal yapıları korur	Vertebralar ve fasiyel kemikler
Sesamoid	Küçük ve yuvarlak, tendonlara gömülü	Tendonları basınç kuvvetlerinden korur	Patella (her insanda ortak), fabella gibi varyasyonel kemikler

Uzun bir kemiğin yapısı, kemiğin tüm parçalarının en iyi şekilde görüntülenmesini sağlar. Uzun kemiğin üç kısmı vardır: diyafiz, epifiz ve metafiz.

Diyafiz, kemiğin proksimalden distale uzanan tübüler şafttır. Medüller kavite, diyafizin içindeki oyuk kısımda bulunur ve erişkinlerde sarı kemik iliği ile doludur. Diyafizin duvarı yoğun ve kompakt kemikten oluşmuştur.

Kemiğin her bir ucunda süngerimsi kemikten oluşan daha geniş bölüme ise epifiz denir. Çocukluk çağında epifiz büyüyen bir kemikte hyalin kıkırdak tabakasını ve epifizyel plakayı (büyüme plakası) içeren dar bir alana karşılık gelir. Erken erişkinlik döneminde (yaklaşık 18-21 yaş) kemik büyümesi durduğunda, kıkırdak dokusu ossifiye olarak kemik doku ile yer değiştirir ve epifiz plakası epifiz çizgisine dönüşür.



Şekil 11: Uzun kemiğin genel yapısı (Pasteris ve ark. 2008; Vallet-Regí ve González-Calbet 2004)

Medüller kavite, kemik büyümesi, onarımı ve yeniden yapılanmanın gerçekleşmesini sağlayan, endosteum adı verilen ince bir membranla döşeli boşluktur. Kemiğin dış yüzeyi ise periosteum adı verilen fibröz bir membranla kaplıdır. Periosteum, kompakt kemiği besleyen kan damarlarını, sinirleri ve lenfatikleri içerir. Periosteum, epifizlerin eklem oluşturmak için diğer kemiklerle birleştiği yerler dışında (bu bölgelerde epifizler sürtünmeyi azaltan ve bir şok emici işlev gören ince bir kıkırdak tabakası olan artiküler kartilajla kaplıdır) tüm dış yüzeyi kaplar.

Kemik, kollajen lif matriksinde nisbeten daha az sayıda sabit hücre içerir ve bu da inorganik tuz kristallerinin yapışması için yüzey sağlar. Bu inorganik tuzlar kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum hidroksit, florid ve sülfat gibi tuzlardan oluşur. Hidroksiapatit kristalleri kemiğe sertlik ve güçlük sağlar, kollajen lifleri ise kırılğan olmadıkları için kemiğe bir miktar esneklik verir.

Her ne kadar kemik hücreleri kemik hacmi oluşumunda küçük bir paya sahip olsa da kemiklerin işlevi için oldukça önemli bir yere sahiptirler. Kemik dokusunda dört tip hücre bulunur: osteoprojenitör (ya da osteojenik) hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler.

Osteoblast, yeni kemik oluşturmaktan sorumlu olan kemik hücresidir ve periosteum ve endosteum da dahil olmak üzere büyüyen kemik kısımlarında bulunur. Osteoblastlar bölünmezler, kollajen matriksinin ve kalsiyum tuzlarının sentez ve sekresyonundan sorumludurlar. Osteoblastın sekrete ettiği ve kendisini çevrelediği matriks kalsifiye oldukça osteoblast içeride hapsolür ve bunun sonucunda yapısı değişerek matür kemiğin primer ve en yaygın hücre tipi olan osteosite dönüşür. Her osteosit, laküna denilen bir alanda bulunur ve kemik dokusuyla çevrilidir. Osteositler çeşitli enzimler aracılığıyla matriksin mineral konsantrasyonunu muhafaza eder. Tıpkı osteoblastlar gibi osteositler de mitotik aktiviteden yoksundur. Osteositler kemik matriksi içindeki kanal ve kanaliküllerden uzanan sitoplazmik uzantılarıyla birbirleriyle iletişim kurabilir ve besin alabilirler.

Osteojenik hücrelerin mitotik aktivitesi bulunur ve ihtiyaç halinde bölünüp farklılaşarak osteoblastlara dönüşür. Olgunlaşmamış osteojenik hücreler periosteumun ve kemik iliğinin derin katmanlarında bulunur.

Kemik dinamik bir yapıya sahiptir; eski, hasarlı ya da gereksiz kemik rezorbe olarak tamir edilir ve yeni kemik oluşturulur ya da kalsiyum salınımı için rezorpsiyon gerçekleştirilir. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücreler ise osteoklastlardır. Osteoklastlar kemik yüzeyinde bulunurlar, çok çekirdekli hücrelerdir ve osteojenik hücrelerden değil, monosit – makrofajlardan farklılaşır. Osteoklastlar sürekli olarak eski kemiği rezorbe ederken osteoblastlar sürekli olarak yeni kemik oluşturur. Bu iki hücre arasındaki süregelen denge sayesinde, kemiğin sabit ancak incelikli olarak yeniden şekillenmesi meydana gelir.

Kompakt kemik ile spongiyöz kemik arasındaki farklar histolojileri ile keşfedilmiştir. Çoğu kemikte kompakt ve süngerimsi kemik dokusu bulunur, ancak dağılımları ve konsantrasyonları kemiğin genel fonksiyonuna bağlı olarak değişir. Kompakt kemik yoğun olduğu için kompresif güçlere karşı dengeleyicidir. Spongiyöz kemik ise açık alanlara sahiptir, strüktürel destek sağlar ve ağırlık dağılımındaki değişimleri destekler.

Kompakt kemik uzun kemiklerin diyafizinde ve periosteumun altında bulunur. Kompakt kemiğin mikroskobik yapısal ünitesine osteon veya Haversian sistemi denir. Her osteon, lamel adı verilen konsantrik kalsifiye matriks halkalarından oluşur. Haversian kanalı ya da santral kanal, her osteonun merkezinden aşağı doğru uzanır ve bu kanal kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Bu damarlar ve sinirler, periost ve endosteuma uzanmak için Volkmann'ın kanalları olarak da bilinen perforan kanallardan geçerler. Bu sistem, besin maddelerinin osteositlere taşınmasını ve atıkların uzaklaştırılmasını sağlar.

Kompakt kemik gibi süngerimsi kemik (aynı zamanda trabeküler kemik olarak da bilinir) lakünada bulunan osteositler içerir, ancak eşmerkezli daireler halinde düzenlenmezler. Bunun yerine, lakuna ve osteositler, trabeküller olarak adlandırılan kafes benzeri bir spiküle matriks ağında bulunur. Trabeküller rastgele bir ağ gibi görünebilir, ancak her trabekül kemiğe güç vermek için stres çizgileri boyunca oluşur. Trabeküller ağın boşlukları kemiği yoğun ve ağır kompakt kemiğe denge sağlayarak kemiği daha hafif hale getirir, böylece kaslara daha kolay hareket etme imkânı sağlar. Ek olarak, bazı süngerimsi kemiklerdeki boşluklar, hematopoezin meydana geldiği ve trabeküller tarafından korunan kırmızı iliği içerir.

2.2.2. Kas Dokusunun Anatomi ve Fizyolojisi

Kas sistemi hareket üreten, insanların biyolojik bir sistemidir. Omurgalılardaki kas sistemi sinir sistemi üzerinden kontrol edilir, ancak kalp kası gibi bazı kaslar tamamen otonom olabilir. Kas, kontraktıl bir dokudur ve embriyonik germ hücrelerinin mezodermal katmanından derive olur. Fonksiyonu güç üretmek ve harekete neden olmaktır. Kas kasılmalarının çoğu bilinçli bir düşünce olmadan gerçekleşir (örneğin kalp kontraksiyonu ve barsak peristaltizmi gibi) ve bu hayatta kalmak için gereklidir. İstemli kas kontraksiyonları ise, parmak hareketi gibi hassas hareketlerden biceps ya da triceps kası gibi kaba hareketlere kadar birçok kası kontrol etmemizi sağlar.

Kas dokusu, kas lifleri olarak da bilinen kas hücrelerinden oluşur. Bu hücreler içinde myofibriller bulunur ve myofibriller aktin ve miyozin birleşiminden oluşan sarkomerleri içerir. Tek bir kas hücresi endomisyum adı verilen bir konnektif doku ile kaplıdır. Daha sonra kas hücreleri perimisyum denilen bir konnektif doku ile fasikül adı verilen demetler halinde birbirlerine bağlanırlar. Bu demetler daha sonra kası oluşturmak için birlikte gruplandırılır ve epimisyum adı verilen bir konnektif doku ile kaplanır. Kas iğcikleri adı verilen sensöryel reseptörler kas aralarına dağılır ve merkezi sinir sistemine duysal geri bildirim sağlar. Bu kas iğcikleri hem fazik gerilmeye (kasın gerilme hızına) hem de tonik gerilmeye (kasın gerilme derecesine) duyarlıdır. Ayrıca kas iğcikleri kas tonusunun düzenlenmesine de katkı sağlar.

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 640 iskelet kası vardır. Eski yaygın inanışın aksine, egzersiz ile kas lifi sayısı arttırılamaz; bunun yerine kas lifleri daha da büyür. Bununla birlikte, miyofibrillerin hipertrofi yoluyla büyüme için sınırlı bir kapasiteye sahip olduğuna ve artan talebe bağlı olarak bölüneceklerine inanılmaktadır.

Vücutta 3 temel kas tipi vardır: düz, kardiyak ve iskelet kasları. Birçok bakımdan bu kaslar birbirinden farklı olsa da hepsi kas kontraksiyonu ve relaksasyonu için myozine karşı kayan aktin proteinini kullanır. İskelet kasında kasılma, sinir innervasyonu sonucunda nöromusküler bileşkeye asetilkolin salınması ve asetilkolinin hücre memranındaki reseptörüne bağlanarak aksiyon potansiyeli oluşturmasıyla gerçekleştirilir. Tüm iskelet kasları ve birçok düz kas bu şekilde nörotransmitter olan asetilkolinin bağlanması ile stimüle edilir. Musküler aktivite, vücudun enerji

tüketiminin çoğunu oluşturur. İskelet kasları kendileri için, kütlelerinin yaklaşık %1'i kadar glikozu glikojen şeklinde depo ederler. Glikojen, kas için daha fazla enerjiye gerek duyulduğunda hızla glikoza dönüştürülerek tüketilir.

2.3. KAS – İSKELET SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Benign ya da malign neoplazmlar ekstremitelerin, pelvisin, omuz kuşağının veya aksiyel iskeletin herhangi bir mezenkimal yumuşak dokusundan veya kemik dokusundan menşei alabilir [13]. Tüm tümörler, kas-iskelet sistemini oluşturan farklı histolojik doku türlerinden birinden kaynaklanır: kemik (osteoid oluşturan tümörler), kıkırdak (kondroid oluşturan tümörler), kas ve fibröz konnektif doku (yumuşak doku tümörleri). Sadece nadir olarak tümörler vasküler yapılardan ya da sinirlerden kaynaklanır.

2.3.1. Yumuşak Doku Tümörleri

Kemiğin tümörleri ve tümör benzeri lezyonlarından farklı olarak yumuşak doku tümörlerinin birçoğunda tanıda yardımcı olabilecek spesifik radyolojik özellik saptanamamaktadır. Bazen belirli bulgular bazı patolojilere işaret edebilmektedir. Örnek olarak, bir yumuşak doku içindeki kalsifiye flebolitler bir hemanjiyomu ya da hemanjiyomatozisi, kemik yapımı ile ilişkili dens kitle içindeki daha düşük dansiteli alanlar liposarkomu, patlamış mısır tarzındaki kalsifikasyonlar yumuşak doku kondromunu ya da kondrosarkomunu, benzer şekilde eklem çevresindeki kalsifikasyonlar özellikle kemik destrüksiyonu ile ilişkili olduğunda sinovyal sarkomu, bir yumuşak doku kitlesi içindeki belirsiz sınırlı, homojen olmayan, benekli kemik atenüasyonları yumuşak doku osteosarkomunu düşündürülebilir [14].

İyonizan radyasyon içermemesi, çok yönlü ve çok düzlemli görüntüleme yapabilmesi, kontrast çözünürlüğünün yüksek olması ve anatomik detayı iyi göstermesi nedeniyle birçok araştırmacı yumuşak doku kitlelerinin karakterizasyonu amacıyla MRG'yi BT'den üstün tutmaktadır. Yumuşak doku tümörlerinin büyük kısmında T1 ağırlıklı görüntülerde düşük – ara sinyal intensitesi saptanırken T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi görülür. Ancak lipom, hemanjiyom ve

kronik hematoma gibi içerdığı kan ve yağ nedeniyle T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal saptanan kitleler de vardır. Yağ içeren tümörlerden miksoid liposarkoma ise T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi göstermemektedir. Sundaram'ın MRG bulgularını baz alarak oluşturduğu görüşe bakılırsa görsel özellikler ve sinyal intensite özellikleri yumuşak doku tümörlerinin histolojisini tam olarak ortaya koyamamaktadır [14]. Buna rağmen bazı kriterler, tümör natürünün benign ya da malign olduğunun öngörülmesinde yardımcı olabilmektedir. Kitlenin keskin sınırlı ve homojen oluşu benign olduğunu, belirgin peritümöral ödem ve nekroz malign olduğunu düşündürür.

Şunu hatırlamak gerekir ki, radyoloğun esas görevi özgül bir tanı koymak değil, lezyonun uzanımını göstermek, lezyonun bir tümör mü yoksa bir psödotümör mü olduğuna karar vermek ve malign olduğu düşünülen olgularda bunun kemiği invaze eden bir primer yumuşak doku tümörü mü yoksa korteks dışında uzanan primer kemik tümörü mü olduğuna karar vermektir [14].

Tablo 2: En Sık Görülen Benign ve Malign Yumuşak Doku Lezyonları

Benign	Malign
Gangliyon	Rabdomyosarkoma
Lipoma	Leiomyosarkoma
Myoma, Leiomyoma	Malign fibröz histiyositoma
Fibroma	Fibrosarkoma
Miksoma	Miksofibrosarkoma
Hemanjiyoma	Malign schwannoma
Lenfanjiyoma	İğsi hücreli sarkoma
Kondroma	Liposarkoma
Nörofibroma	Sinovyal sarkoma
Dezmoid	İskelet dışı osteosarkoma ve kondrosarkoma
Tendon kılıfı dev hücreli tümörü	Anjiyosarkoma
Morton nöroma	Kaposi sarkomu
	Hemanjiyoendotelyoma

2.3.1.1. Benign yumuşak doku tümörleri

Gangliyon: Hyalüronik asit ve mukopolisakkaritlerden zengin jelatinöz bir sıvı ile dolu, orjini tam olarak bilinmeyen, juksta-artiküler yumuşak dokudan gelişen bir tümör benzeri lezyondur [15]. Olası etyolojileri, sinovyal herniasyon, doku dejenerasyonu ve tekrarlayan travmalardır [16,17]. Juksta-artiküler, eklem içi ve periartiküler alt tiplere ayrılır.

Gangliyonlar oldukça yaygındır ve %70 oranında bilek çevresinde bulunur (aynı zamanda bilekte görülen en sık yumuşak doku kitlesidir). Genelde 1,5-2,5 cm arasında boyutlara sahiptir. Kadınlarda daha sık olmak üzere 25-45 yaş arasında daha sıktır. Genelde asemptomatik olarak ele gelen şişlik nedeniyle doktora başvursalar da hastaların %50'ye yakınında hassasiyet, ağrı veya fonksiyonel bozukluk görülebilmektedir. Tedavi seçenekleri eksizyon, aspirasyon ve kortikosteroid enjeksiyonudur [15].

Lipom: Benign lipomlar, genelde enkapsüle, neredeyse tamamıyla yağdan oluşan sınırlı kitlelerdir. Çok az miktarda non-adipöz komponentler de (fibröz septa, yağ doku nekroz alanları, vasküler yapılar ve interpoze kas lifleri gibi) içerebilirler. Histolojisinde selüler atipi ya da pelomorfizm izlenmeyen matür adipositler vardır [18]. Lipomlar genelde yüzeyel dokularda yerleşim göstermekle birlikte daha az oranda intramusküler, intermusküler, intratorasik ve retroperitoneal olmak üzere daha derin lokalizasyonlarda da yerleşim gösterebilir. Bu derin lipomat kitleler malign olma olasılıkları yüzeyel yerleşimli olanlara göre daha yüksek olduğundan dikkatle değerlendirilmelidir. Aslında retroperitoneal yerleşimli lezyonlar aksi ispat edilene dek iyi diferansiye liposarkom olarak dşnlmelidir [19]. İnamuskler lipomlar, yüzeyel lipomlarla neredeyse aynı histolojiye sahiptir; ancak etraf kas dokuya lokal invazyon yapmaları ve bir kapsüle sahip olmamaları yüzeyel lipomlardan farklı olan iki önemli özelliktir. Bu nedenle bunlardan bazıları infiltre lipom olarak bilinir. Aksine, intermusküler lipomlar lokal invazyon sergilemezler ve cerrahi rezeksiyon sırasında bitişik yumuşak dokulardan kolayca ayrılabilen lobüler (ya da “dumbbell-shape” -dambıl biçimli-) yapıya sahiptir [20,21]. Hastaların %5-15'inde lipomlar multipl olup bunların 1/3'i aileseldir [19].

Myom: Kas dokudan kaynaklanan tümörler orjinine göre farklı isimler alır: düz kas hücrelerinden kaynaklanan benign tümörler leiomyom adını alırken, çizgili kas hücrelerinden kaynaklanan tümörler rabdomyom adını alır [22].

Leiomyom, barsak duvarı ya da vasküler yapıların duvarındaki gibi düz kas hücrelerinden kaynaklanan benign tümördür [22]. En sık olarak uterusunda bulunur. Diğer lokasyonlar arasında gastrointestinal kanal, over, fallop tüpleri, mesane gibi yapılar bulunur. Düşük bir ihtimalle tümörün bir parçası pre-malign olsa dahi genelde yayılmaz ve çıkarıldıktan sonra tekrarlamazlar.

Rabdomyomlar çizgili kaslardan kaynaklanan benign tümörlerdir ve en sık lokalizasyonu kalptir [22]. Bu tümörlerin bazı formları yayılarak uterus, mesane, prostat, özofagus, sindirim kanalı ve böbreklerde ikinci bir tümörün ortaya çıkmasına neden olabilir. Rabdomyomlar genelde yumuşak bir yapıya sahiptir ve polip olarak, nodül olarak, sesil kitle olarak ya da yuvarlak küme olarak karşımıza çıkabilmektedir. Kardiyak rabdomyomlar kalp duvarından gelişerek kardiyak boşluklara projekte olabilirler. Vücudun diğer kısımlarını etkileyen rabdomyomlar hem düz, hem çizgili kasları içerirler.

Fibrom: Fibröz ya da konnektif bağ dokunun benign tümörleridir. Mezenkimal doku bulunduran tüm organlardan gelişebilirler. Fibroblastik ya da fibromatöz terimi fibröz konnektif bağ dokunun tümörlerini tanımlamak için kullanılır. Fibrom (ya da fibroma) tipleri: fibrinoma durum, fibroma molle, ovaryan fibrom ve diğer fibromlar olarak sınıflandırılabilir.

Fibroma durum (ya da sert fibrom) liflerden zengin, hücreden fakirdir. Örnek olarak deride görülen dermatofibrom (fibroma simpleks) ve skar dokunun hiperplazi ile boyutlarının artmış şekli olan keloid verilebilir.

Fibroma molle (ya da yumuşak fibrom) çoğunlukla boyun, aksilla ve inguinal bölgede görülen fibröz komponenti nisbeten daha az, hücreden nisbeten daha zengin benign tümördür.

Ovaryan fibrom, overin non-epitelyal, gonad stroması kökenli tümör grubundadır. Bazen Meigs sendromuna neden olabilir ve ovaryan torsiyona yol açabilirler.

Diğer fibromlar arasında, vazoaktif tümör olan anjiyofibrom, dilate lenfatik kanallarla ilişkili kistik fibroma, alttaki yumuşak dokunun likefaksiyonuyla oluşan miksofibroma, kondromiksoid fibroma, dezmozoplazmik fibroma, nonosifiye fibroma, osifiye fibroma, nukal fibroma, kollajenöz fibroma, tekdon kılıfı fibroma gibi birçok fibrom bulunur.

Miksom: En sık görülen benign kardiyak tümörlerdir ve primer kardiyak tümörlerinin %30'unu oluştururlar [23]. Miksomaların tipik yerleşim yerleri interatrial septumda bulunan fossa ovalistir. Çoğunlukla endokardiyal yüzeye bir pedikül aracılığıyla tutunur, %10 oranında ise pedikülsüz olarak geniş bir tabanla (sesil) endokardiyal yüzeye tutunur [24].

Miksoma sporadik ve familyal form olarak ikiye ayrılır. En fazla görülen sporadik form olmakla birlikte familyal form %7 oranında bildirilmiştir [25]. Sporadik form tipik yerleşim gösterirken familyal form daha genç yaş ile birlikte atipik lokalizasyonda ve birden çok tümör oluşumu ile kendini gösterebilmektedir. Vidaillet ve ark. familyal miksomayı bir sendrom olarak Carney kompleksinin bir parçası olarak bildirmişlerdir [26].

Hemanjiyom: Yumuşak doku hemanjiyomları benign histolojik kökenli oldukça sık görülen neoplazmlardır. Anjiyomatöz lezyonların en yaygın olanlarıdır genel popülasyon göz önünde bulundurulduğunda tüm benign yumuşak doku tümörlerinin %7'si kadarını oluşturur. Kadınlarda, erkeklere oranla yaklaşık 10 kat daha sık saptanır. Hemanjiyomlar çocuklarda en sık tanı alan yumuşak doku neoplazmidir [27].

Histolojik olarak yumuşak doku hemanjiyomları tanımlanan baskın vasküler kanal tipine bağlı olarak beş kategoriye ayrılır. Bu alt tipler kapiller, kavernoöz, arteriyovenöz, venöz ve mikst hemanjiyomlardır [28].

Kapiller hemanjiyom en sık görülen hemanjiyom alt tipidir. Genelde hayatın ilk birkaç yılında tanı alırlar ve cilt, subkutan yağ doku ya da vertebra gövdelerinde yerleşirler. Mikroskopik olarak kapiller hemanjiyomlar düzensiz bir biçimde organize olmuş kapiller vasküler yapılardan ibarettir. Bu hemanjiyomların çoğu kendiliğinden regrese olur.

Kavernöz hemanjiyomlar daha büyüktür, daha derinde yerleşir ve yaşamın daha ileri safhalarında ortaya çıkar. Sıklıkla intramuskuler yerleşim gösterir. Kalsifikasyon yaygın olarak görülür. Spontan regresyon görülmez, cerrahi eksizyon gerekebilir.

Arteriyovenöz hemanjiyomlar derin ya da yüzeysel yerleşim gösterebilir. Değişik derecelerde arteriyovenöz şant içerirler.

Venöz yumuşak doku hemanjiyomları tipik olarak derin yapılarda bulunur ve klasik olarak retroperitonyum, mezenter ve ekstremitelerde saptanır.

Lenfanjiyom: Lenfatik diferansiyasyon gösteren vasküler orjinli benign tümörlerdir. Vasküler hemanjiyomun lenfatik bir eşdeğeri olarak kabul edilir. Sıklıkla baş – boyun bölgesinde saptanır. Daha az sıklıkla mezenterde, retroperitonda, abdominal viseral organlarda, akciğerde ve mediastende de görülebilmektedir. 3 alt tipi bulunur: kapiller, kavernöz ve kistik lenfanjiyom [29].

Kondrom: İskelet dışı yumuşak doku kondromu oldukça nadir görülen bir benign yumuşak doku tümürüdür. Daha sık olarak eller ve ayaklarda görülür. Bazen sinovyal kist ya da sinovyal sarkom gibi daha ciddi bir durum ile karıştırılabilmektedir. Ayrıca endişe verici bir şekilde kondrosarkomları taklit eden radyolojik ve histolojik özellikler sergileyebilmektedir [30]. Uzun tendonların sinovyal kılıfından, paratendinöz yumuşak dokulardan ya da para-artiküler dokulardan kaynaklandığı düşünülmektedir [31,32].

Nörofibrom: Sık görülen benign bir tümör olan nörofibrom cilt ve yumuşak doku, sinir sistemi, kas – iskelet sistemi ve viseral organlar da dahil olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmektedir. Çoğu nörofibrom soliterdir [33]. Multipl nörofibromlar nörofibromatozis olarak adlandırılır ve 3 alt tipi vardır: nörofibromatozis (NF) tip 1, NF tip 2 ve “schwannomatosis” [33,34].

Tip 1 NF sıklıkla yumuşak dokuyu etkiler, Tümör büyümeye ve ekspansiyona devam ederek oldukça büyük boyutlara ulaşabilir. Süregelen ülser ve kanama hastaları rahatsız eder ve yaşam kalitelerini olumsuz etkiler. Ne yazık ki, patogenezi hakkında birşeyler bilinen [35,36] ve potansiyel terapötik etkisi olan birkaç ilaç bulunmasına rağmen [37,38], cerrahi eksizyon bu tümörü kontrol altına almak ve hatta tedavi etmek için en etkili yöntem olarak görülmektedir [34].

Dezmoid Tümör: Dezmoid tümörler, tüm yumuşak doku tümörlerinin %5'inden azını temsil eden nadir görülen iyi huylu monoklonal fibroblastik tümörlerdir [39]. Derin yerleşimli agresif fibromatozis olarak da bilinir ve tipik olarak kas ya da aponörotik yapılardan kaynaklanır. Yerleşimleri, genelde sporadik görülen ekstraabdominal [40] ya da abdominal duvar veya sıklıkla familyal adenomatöz polip (FAP) ile ilişkili olmak üzere intraabdominal [41] olabilmektedir.

Dezmoid tümörler yavaş büyürler, lokal agresiftirler ve metastaz ya da malign diferansiyasyon özellikleri yoktur [42].

Tendon Kılıfı Dev Hücreli Tümörü (TKDHT): TKDHT elin gangliyon kistlerinden sonra en sık görülen ikinci tümördür [43,44]. Yavaş büyüyen, genelde ağrısız bir benign yumuşak doku tümördür. 30-50 yaş arasındaki bireyleri etkiler ve kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülür [45,46]. Benign tümör olmasına rağmen %45 kadar vakada total eksizyon sonrasında lokal nüks bildirilmiştir [47]. Halen daha tanımlanmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır; radyoterapi (RT) ya da RT olmadan lokal eksizyon günümüzde tercih edilen tedavi yöntemidir [48].

Morton Nöroma: Transvers intermetatarsal ligamentin plantar yönünde kompresyon ve sürekli irritasyonu nedeniyle ön ayaktaki interdijital sinirin kompresif nöropatisidir. Bu durum neoplastik bir süreçten ziyade bir dejeneratif süreç olduğundan gerçek bir nörom değildir. En sık 2. ve 3. metatars arasında yerleşir [49].

2.3.1.2. Malign yumuşak doku tümörleri

Rabdomyosarkom: İskelet kası kökeniyle ilişkili, mezenkimal orjinli malign bir tümör olan rabdomyosarkom Wilms tümörü ve nöroblastomdan sonra çocukluk çağının en sık 3. ekstrakranial solid tümörünü oluşturur. Rabdomyosarkom grubu içinde önemli epidemiyolojik, biyolojik ve terapötik farklılıklar açığa çıkarılmıştır. Primer hastalığın yaygın tutulum bölgeleri arasında baş – boyun bölgesi, genitoüriner trakt ve ekstremiteler bulunmaktadır [50].

Leiomyosarkom: Yumuşak dokunun leiomyosarkomu düz kas hücre diferansiyasyonunun fenotipik özelliklerini içeren ve vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen, nisbeten nadir görülen bir tümördür. Sıklıkla ekstremitelerin

subkutan dokusunda ya da derin yerleşiminde, baş – boyunda ve retroperitonda yerleşim gösterir [51]. Bununla birlikte kutanöz ve büyük damar lokalizasyonu, primitif orjin olarak nadirdir. Yumuşak doku leiomyosarkomu tüm yumuşak doku sarkomlarının neredeyse %5-10'unu oluşturur [52].

Malign Fibröz Histiyositom: Artık andiferansiye pleomorfik sarkom olarak da bilinen malign fibröz histiyositom, primitif mezenkimal hücrelerden kaynaklanan malign bir tümördür. Genelde ekstremitelerde ve retroperitonda yumuşak doku ya da kemikten gelişir [53]. Günümüzde malign fibröz histiyositom farklılaşmamış/sınıflandırılmamış sarkomlar başlığı altında ele alınmaktadır [54, 55]. Bu tümör, geç erişkinlik çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomudur [56] ve hafif erkek predominansı söz konusudur. 5 alt tipi vardır: storiform/pleomorfik, miksoid, dev hücreli, inflamatuvar ve anjiyomatoid. Bunların içinde en sık görülen pleomorfik olanıdır ve tüm andiferansiye pleomorfik sarkomların %50-60'ını oluşturur. İkinci en sık görülen ise miksoid alt tipidir [57].

Fibrosarkom: Erişkin tip fibrosarkoma oldukça nadir görülen bir yumuşak doku sarkomudur ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 'değişken kollajen üretimine sahip fibroblastlardan oluşan ve klasik olgularda patolojide balık sırtı yapısı izlenen malign bir neoplazm' olarak tanımlanmıştır [58]. Yumuşak doku tümörü olarak ya da primer veya sekonder kemik tümörü olarak karşımıza çıkabilir [59].

Malign Scwannom: Geniş eksizyon, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'ye rağmen kötü prognoz taşıyan oldukça nadir agresif bir malign tümördür [60].

İğsi Hücreli Sarkom: İğsi hücreli sarkomlar, birçok farklı konnektif dokudan oluşan nadir görülen malignitelerdir. Spesifik bir farklılaşma çizgisine sahip olmayan andiferansiye/anklasifiye yumuşak doku tümörlerinin %1'inden daha az görülen bir alt türüdür [61,62]. Ancak özellikle iğsi hücreli sarkomlar için belirgin bir epidemiyolojik veri eksikliği vardır. Primer tümörler daha sık olarak kemikte, ciltte, yumuşak dokuda ve solunum sisteminde görülmektedir.

Liposarkom: En yaygın yumuşak doku sarkomudur. Çeşitli alt tipleri liposarkomun natürü, lokal rekürren bir tümörden kötü prognoza sahip yüksek dereceli malign bir tümöre kadar önemli ölçüde değişebilir. Liposarkomdaki spesifik moleküler anomalilerin anlaşılmasındaki ilerleme, yeni tedavi yöntemleri için daha

fazla fırsat sunmaktadır. Her ne kadar primer liposarkomun tedavisinde cerrahi eksizyon ve RT kilit taş olarak kalsa da ileride liposarkomda bilinen anomalileri hedefleyen yeni ajanların dahil edilmesi daha iyi sonuçlar elde etme potansiyelini artırmaktadır [63].

Sinovyal Sarkom: Değişken epitelyal diferansiyasyona sahip, genç erişkinlerde ortaya çıkma eğiliminde olan ve hemen hemen her yerde ortaya çıkabilen malign bir mezenkimal neoplazmdır. Genelde yüksek dereceli sarkom olarak kabul edilir ve tedavi edilir. SS18-SSX füzyon onkojeninin üretilmesine yol açan spesifik bir kromozomal translokasyonun varlığı ile tanımlanan ilk sarkomlardan biri olarak, belki de arketipik ‘translokasyona bağlı sarkom’dur ve translokasyonu bu tümör tipine özgüdür. Sinovyal sarkomun çeşitli morfolojik paternleri vardır ancak başlıca formları monomorfik işi hücreli glandüler ya da solid epitelyal yapıların klasik bifazik paterni ve epitelyal diferansiyasyonun sadece immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel kanıtı olarak işi hücrelerin fasiküllerinin monofazik paternidir [64].

İskelet Dışı Osteosarkom: Tüm yumuşak doku sarkomlarının %1-2’sini ve osteosarkomların %2 ila 4’ünü oluşturur. Tipik olarak 50-70 yaş arasındaki bireyleri etkiler. Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2 kat daha sık görülür (E/K, 1,9/1). Çoğu iskelet dışı osteosarkom derin yerleşimlidir. %10’undan daha azı yüzeysel yerleşimlidir ve bunlar da dermis ya da subkutan dokudan kaynaklanır. En yaygın lokalizasyonu alt ekstremitedir.

Anjiyosarkom: Anjiyosarkom, erken teşhis edilmediği sürece lokal rekürrens ve genellikle kötü prognoz ile ilişkili, metastaz eğilimi gösteren, yumuşak doku sarkomunun nadir ve agresif bir alt tipidir. Anjiyosarkomun vasküler endotelyal hücre kaynağı göz önüne alındığında, tümörler esasen herhangi bir organda gelişebilir; bununla birlikte, tüm tümörlerin yarısının ortaya çıktığı ve yaşla birlikte prevalansın arttığı cilt lokalizasyonu daha sık görülmektedir. En yaygın risk faktörleri kronik lenfoödem ve radyasyon öyküsüdür.

Kaposi Sarkomu: Anjiyoproliferatif bir neoplazm olan Kaposi sarkomu 4 epidemiyolojik forma sahiptir.

AIDS ilişkili Kaposi sarkomu, multifokal anjiyoproliferatif neoplazmdır ve genelde ciltte görülür; ancak viseral organ tutulumu da yapabilir.

Klasik Kaposi sarkomu ilk olarak 1872’de Moritz Kaposi tarafından Akdeniz ya da doğu Avrupa kökenli yaşlı erkek popülasyonunda tanımlandı. Bu Kaposi sarkomu formu genellikle alt ekstremitelerde sınırlı lezyon olarak ortaya çıkar, erkeklerde kadınlara oranla 15:1 oranında daha sık görülür ve 10 yıldan fazla yaşayan hastalarda indolent olarak kalır [65].

Endemik form Kaposi sarkomu, 1950’lerde orta Afrika’da gözlemlenen ve erkekleri, kadınları ve çocukları etkileyen en yaygın neoplazmlardan biri olduğu bildirilmiştir [66].

İyatrojenik form Kaposi sarkomu 1970’lerde organ nakli alıcılarında ve diğer hastalıkları nedeniyle immüsupresyon uygulanan hastalarda tanımlanmıştır [67]. Son zamanlarda, Kaposi sarkomunun bu iyatrojenik varyantının sayıları giderek artmaktadır. Örneğin, literatürde uzun süreli kortikosteroid tedavisi ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere kronik inflamatuvar ve otoimmün durumlar için uygulanan rituksimab, infliksimab ve abatacept dahil olmak üzere diğer biyolojik tedaviler bağlamında ortaya çıkan Kaposi sarkomu gelişen bireyleri tanımlayan artan sayıda raporlar bulunmaktadır [67, 68].

Hemanjiyoendotelyoma: Hemanjiyoendotelyoma, sınırdaki biyolojik davranış sergileyen, tamamen iyi huylu hemanjiyomlar ile yüksek derecede malign anjiyosarkomlar arasında görülen vasküler neoplazmları adlandırmak için kullanılan terimdir [69]. Epiteloid hemanjiyoendotelyoma, yumuşak doku, akciğer, kemik, beyin, karaciğer ve ince barsakta gelişebilen nadir görülen düşük dereceli vasküler kaynaklı malign bir tümördür [70].

2.3.2. Kemik Tümörleri

Primer kemik tümörleri nisbeten nadirdir ve bu, göreceli sıklıkları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile ilgili veri toplanmasını sınırlandırmaktadır. Kemik tümörleri benign ya da malign olabilir. Benign kemik tümörleri, kendini önemli ölçüde sınırlayarak spontan iyileşen tümörlerden (örneğin unikameral kemik kisti, nonosifiye fibroma, osteoid osteoma) inaktif fakat persistan tümörlere (örneğin enkondrom, osteokondrom), minimal lokal agresif tümörlere (örneğin anevrizmal kemik kisti, kondroblastom, kondromiksofibrom) ve oldukça lokal agresif tümörlere (dev hücreli

tümör, osteoblastom) dek geniş bir çerçevede değişken davranışa sahip türleri içerir. Benign kemik tümörlerinin tedavisi büyüme davranışlarına bağlıdır. Genelde belirli bir hastada tek bir tümörün davranışının uygun tedavi seçilmeden önce belirlenmesi gerekir. Primer malign kemik tümörlerinin çoğu cerrahi olarak rezeksiyonla edilmelidir. Bunun istisnaları myelom ve kemik lenfomasıdır. Başvuru sırasında yüksek bir mikrometastatik hastalık prevalansı olan primer malign kemik tümörü olan hastalar (örn. klasik osteosarkom, Ewing sarkomu) adjuvan KT ile tedavi edilmelidir [71].

Kemik tümörleri iskelette normal olarak bulunan mezenkimal hücrelerden kaynaklanır. Bu tümörlerin klasifikasyonu, varsayılan orjin hücre tabanlı histolojik inceleme ile yapılır. Genellikle hücre tipini gösteren tümörün matrisidir. Bu nedenle, bir kemik matrisi olan tümörlerin adında “osteo” vardır ve osteoblast hücre dizisindeki hücrelerden (örneğin osteoid osteoma, osteoblastom, osteosarkom) ortaya çıktığını düşündürmektedir. Kıkırdak matrisi olanların adlarında “kondro” vardır ve kondroblast hücre çizgisindeki hücrelerden (örneğin enkondroma, osteokondroma, kondroblastom, kondrosarkom) ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu iki belirgin tümör grubuna ek olarak, fibröz bir matris (örneğin, nonosifiye fibroma, fibrosarkom, malign fibröz histiyositom) ve vasküler kökenli (örneğin, hemanjiyom, hemanjiyoendotelyoma, hemanjiyoperisitom) ve belirli bir matrisi olmayan (örneğin unikameral kemik kisti, anevrizmal kemik kisti, kemiğin dev hücreli tümörü, Ewing sarkomu) tümörler de vardır.

Kemik iliği elemanlarından kaynaklanan kemik tümörleri (örneğin, Langerhans hücre histiyositozu, miyelom, lenfoma) genellikle klasik primer kemik tümörleri olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, daha klasik primer kemik tümörleri ile ayırıcı tanıda yer alırlar ve herhangi bir kemik tümörü tartışmasında dikkate alınmalıdırlar [72].

Tablo 3: Benign ve Malign Kemik Tümörleri

Histolojik Grup	Benign Morfoloji	Malign Morfoloji
Osteojenik	Osteoma Osteoid osteoma Osteoblastoma	Osteosarkoma
Kartilojenik	Kondrom Osteokondrom Kondroblastom	Kondrosarkom
Fibrojenik	Fibrom	Fibrosarkom
Dev Hücreli	Benign osteoklastom	Malign osteoklastom
Kemik İliği Kökenli		Ewing sarkom Myelom
Vasküler Kökenli	Hemanjiyom	Hemanjiyosarkom
Diğer Bağ Doku Kökenli	Fibröz histiyositom Lipom	Malign fibröz histiyosiyom Liposarkom
Diğer Tümörler	Nörofibrom	Adamantinom

2.3.2.1. Benign kemik tümörleri

Osteom: Osteoma, kompakt lamellar kortikal ya da spongiyöz kemiğin deposiyonu somucunda oluşan benign neoplazmdır [73]. Olguların çoğu kraniofasial iskelette, en sık paranasal sinüslerde ve çene kemiklerinde görülür; ancak diğer kemiklerde ve kas gibi yumuşak dokularda nadir vakalar belgelenmiştir [73]. Kortikal platolarla ilişkili olarak farklı orijinlere sahip iki osteoma varyantı tanınmaktadır: periferik ve santral osteomlar. Periferik (ya da periosteal) osteomlar kortikal platolara tutunurken santral osteomlar endosteal yüzlerden gelişir. Fasiyal kemiklerde hem santral hem periferik osteomlar tanımlanmıştır. Periferik tip osteoma, alt çenelerde kortikal kemiğin yüzeyinde oluşan ve sapsız veya pediküllü en yaygın varyanttır. Periferik osteomanın patogenezi belirsizdir. Bazı araştırmacılar bunu gerçek bir neoplazm olarak görürken, diğerleri onu gelişimsel bir anomali olarak sınıflandırmaktadır [74].

Osteoid Osteoma: Tümör hücrelerinin doğrudan matür kemiği oluşturduğu benign tümördür. Osteoid osteoma tüm kemik tümörlerinin %5'ini oluştururken, benign kemik tümörlerinin %11'ini oluşturur. Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır. Ağırlıklı olarak apendiküler iskeletin uzun kemiklerinde görülür. Benign tümörler için Kas – İskelet Sistemi Derneği'nin evreleme sistemine göre osteoid osteoma evre 2 lezyondur. Kortikal, spongiyöz veya subperiosteal olmak üzere lokalizasyonuna göre sınıflandırılır. Salisilatlara ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara cevap veren nokturnal ağrı en sık semptomudur. Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) sadece tanı için değil; aynı zamanda lokalizasyonu belirtmek için de tercih edilir (subperiosteal, medüller, kortikal) [75].

Osteoblastom: Osteoblastom, yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında en yüksek insidansa sahip, ağırlıklı olarak 10-15 yaş arası çocukları etkileyen en tipik benign primer kemik tümörlerinden birisidir. Osteoblastik aktivitesi ve lokal agresif davranışı ile bilinir [76, 77]. Çeşitli çalışmalar, bu hastalığın tüm benign kemik tümörlerin %1-5'ini ve tüm kemik tümörlerinin %1'ini oluşturduğunu göstermiştir. Bu tümörlerin en yaygın yeri vertebral kolon (%28-36), ardından uzun kemiklerdir ve bu lokasyondaki lezyonlar genellikle meta-diyafizde görülür [78, 79]. Primer osteoblastom tüm osseöz spinal neoplazmaların %10'unu oluşturur ve genellikle vertebranın posterior elementlerini tutar (özellikle lamina ve pedikül). Osteoblastom, klinik ve radyolojik olarak osteoid osteomadan daha agresif bir natüre sahiptir [80].

Kondrom: Kondromalar ortak histolojik özellikleri bulunan bir grup benign kartilajöz doku tümörlerinin kombinasyonu ile oluşur [81]. Enkondrom, endokondral kökenli kemiklerde meydana gelen hiyalin kıkırdağın benign bir tümörüdür ve kapsayıcı bir kondrom kategorisinde sınıflandırılan medüller kavite tümörleridir. Enkondromlar, kemik tümörlerinin yaklaşık %3'ünü ve benign kemik tümörlerinin %13'ünü oluşturan intraosseöz kartilaj tümörlerinin en yaygın olanıdır [82, 83]. Bu tümörler genellikle tübüler kemiklerin soliter, santral, metafizer lezyonlarıdır ve el – ayak küçük kemiklerini, ardından femur ve humerusu tercih ederler. Enkondromatöz tümörler tipik olarak çocukluk çağında büyüme plağı kartilajının ya da erişkin hayatta çoğalan ve genişleyen daha sonra büyümeyi durduran kondrositlerin geri kalanından kaynaklanır.

Osteokondrom: Osteokondrom en yaygın benign kemik tümörüdür ve genellikle uzun kemiklerin metafiz bölgesinde görülür. Bu tümör, kemiğin yüzeyinde kırıldak başlıklı kemik çıkıntısı şeklini alır. Osteokondromların büyük çoğunluğu (%85) soliter, kalıtsal olmayan lezyonlar olarak görülür. Osteokondromların yaklaşık %15'i hereditör multipl osteokondromlar bağlamında, otozomal dominant bir şekilde kalıtsal bir hastalık olarak çoklu lezyonlar olarak ortaya çıkar. Çoğu lezyon çocuklarda ve ergenlerde ağrısız, yavaş büyüyen kitleler olarak görülür. Bununla birlikte, osteokondromun yerine bağlı olarak, kırık, kemik deformitesi, mekanik eklem problemleri ve vasküler veya nörolojik defisit gibi komplikasyonların bir sonucu olarak önemli semptomlar ortaya çıkabilir [84].

Kondroblastom: Kondroblastom, çoğunlukla uzun kemiklerin epifizlerinde ve apofizlerinde bulunan nadir görülen benign agresif bir kemik tümörüdür. Tümör Mayo klinik serisinde tüm benign kemik tümörlerinin %1.45'ini oluşturmaktadır [85]. En sık lokalizasyon bölgeleri proksimal tibia veya femur, distal femur ve proksimal humerustur [86]. Tümör ayrıca el, ayak, kafatası veya yüz kemiklerinde de görülebilir. Lokal ağrı ile gelen hastaların çoğunda fizik muayenede hassasiyet ve sınırlı hareket açıklığı görülür.

Fibrom: Non-osifiye fibroma, histolojik olarak osteoklast tipi dev hücrelerle karışık benign fibroblastik proliferasyon ile karakterize kemik dokudur. Aslında non-neoplastik bir süreçtir ve gelişimsel anormallikler grubuna aittir [87]. Nonosifiye fibromaların gerçek insidansı bilinmemektedir. Çocukların yaklaşık %30'unda bir veya daha fazla tespit edilmemiş lezyon olduğu tahmin edilmektedir [88, 89].

Benign Osteoklastom: Osteoklastom ya da myeloid sarkom olarak da bilinen dev hücreli kemik tümörü genellikle genç erişkinlerde matür iskeleti etkileyen lokal agresif osteolitik neoplazmdır. Genellikle metafizde ortaya çıkar ve uzun kemiklerin epifizine kadar uzanır. Çoğu osteoklastom benign olsa da nadiren akciğere metastaz yapabilmektedir [90].

Hemanjiyom: Hemanjiyomlar esas olarak neoplastik vasküler yapılardan oluşan benign tümörlerdir. Kesin patogenezi hala belirsizdir. En sık görülen benign spinal tümörlerdir. Daha az sıklıkla ekstremiteler kemiklerinde de görülebilir.

Hemanjiyomlar sıklıkla asemptomatik olup genelde insidental olarak fark edilirler. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha sık rastlanır.

Fibröz Histiyositom: Kemiğin benign fibröz histiyositomu oldukça nadirdir. Genelde 20 yaş sonrasında görülür. En sık yerleşim yeri pelvik kemiklerdir ancak vücudun değişik yerlerinde de ortaya çıkabilir [91]. En sık semptomu ağrıdır.

Lipom: İntraosseöz lipom tüm kemik tümörlerinin %0,1'inden fazlasını oluşturmayan çok nadir bir kemik lezyonudur [19, 92]. Değişen derecelerde dejeneratif değişikliklere uğrayabilir ve yağ nekrozu, kistik değişiklikler ve kalsifikasyon alanları ile kendini gösterir. Histolojik bulgulara dayanarak, intraosseöz lipom Milgram sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılabilir [93].

Nörofibrom: Nörofibroma, sinir fasiküllerinden köken alan ve kemikte son derece nadir görülen; Schwann hücreleri, fibroblastlar, mast hücreleri, aksonlar ve değişik kollajen matrisi içeren iyi huylu bir neoplazmdir [94].

2.3.2.2. Malign kemik tümörleri

Osteosarkom: Osteosarkom, immatür osteoid matriks sentezleyen mezenkimal orjinli iğsi hücrelerle karakterize yüksek dereceli primer iskelet malignitesidir [95]. Lösemi ve lenfoma dışında adolesanlarda en sık görülen primer malignitedir [96]. Genel olarak nadir olmasına rağmen, osteosarkom çocuklarda kemiğin en sık görülen primer malignitesidir [97]. Osteosarkom insidansı bimodal olarak dağılım göstermektedir. Pubertal büyüme sırasında 10 ila 14 yaşları arasında bir başlangıç piki görülür ve bunu 60 yaşından sonra daha küçük bir ikinci pik izler. Osteosarkom ergenlerde en sık alt ekstremitte uzun kemiklerinin metafizinde gelişir (vakaların ~% 75'i) ve bu bulgular ergenlik ve/veya fizyolojik kemik büyümesinin hormonal değişiklikleri ile osteosarkom patogenezi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [98]. Kraniofasiyal ve aksiyal tümörlerin yaşla birlikte sıklığı artar ve 60 yaşından sonra tüm osteosarkom vakalarının %40'ını oluşturur; 24 yaşından önce ise %12'den daha az oranda kraniofasiyal ve aksiyal tutulum görülür.

Kondrosarkom: Kondrosarkom, tüm malign kemik tümörlerinin %10 ila %20'sini temsil eden en yaygın ikinci primer malign kemik tümörüdür [99]. En sık 30

ila 70 yaş arasındaki yetişkinlerde görülür ve 21 yaşın altındaki hastalarda nadirdir. Tümör kartilaj üretimi ile karakterizedir. Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1,5-2 kat daha sık görülür. En yaygın primer tutulum yerleri, femur ve humerus ile birlikte pelvis (bazı serilerde %30'a kadar)'tir. Kondrosarkomların yaklaşık %85 ila %90'ı primer kemik tümörleridir; oysa yaklaşık %10 ila %15'i sekonder olup osteokondromlar, encondromlar veya fibröz displaziden gelişir [99,100].

Fibrosarkom: Erişkin tipi fibrosarkom, yumuşak doku sarkomlarının nadir ve oldukça agresif bir alt tipidir. Diğer işsi hücreli sarkomların varlığı nedeniyle, fibrosarkom teşhisi hemen her zaman bir ekartasyon tanısıdır [101]. Benzer tümöral oluşumlar nedeniyle yanlış tanı olasılığı yüksektir ve sıklıkla uygunsuz tümör tedavisine yol açar. Fibrosarkom uygun teşhis edilse dahi hastaların genel prognozu oldukça kötüdür. RT ve KT'ye karşı düşük duyarlılığa sahiptir ve tümörün nüks olasılığı oldukça yüksektir.

Ewing Sarkom: Ewing'in sarkomu çocuklarda ve genç erişkinlerde en sık görülen ikinci en sık malign kemik tümörüdür ve tüm primer kemik tümörlerinin %10-15'ini oluşturur [102]. Yıllık insidans yaklaşık 0.6/milyon toplam nüfustur ve genellikle 10 ila 20 yaşları arasında görülür. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha sık görülür. Ewing sarkomu, küçük yuvarlak hücrelerden oluşan oldukça malign bir tümördür. Bu tümörün kökeni, elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal analizlerin nörojenik kökenli olduğunu düşündürdüğü kadar belirsizdir [103,104]. Ewing sarkomu herhangi bir kemiği etkileyebilir, ancak en yaygın bölgeler alt ekstremité (%45), ardından pelvis (%20), üst ekstremité (%13), aksiyel iskelet ile kostalar (%13) ve yüzdür (%2). Femur en sık etkilenen kemiktir ve tümör genellikle orta şaftta ortaya çıkar.

Myelom: Hastalığı seyrinde kemik lezyonu gelişen hastaların %80-90'ında iskeleti tutan en sık patoloji multipl myelom (MM)'dur. Miyelomun kemik lezyonları tamamen osteolitikdir ve şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu ve artan mortalite ile ilişkilidir. Patolojik kırık ile başvuran MM hastalarının %20'sinin, tanıdan sonraki ilk yılda %40'ının bir kırık geliştirdiği ve %60'a kadarının hastalık süresince patolojik kırıklar geliştirdiği tahmin edilmektedir [105]. Ek olarak, patolojik kırığı olan hastalarda, patolojik kırığı olmayan hastalara göre

mortalite %20 oranında artmaktadır. Destruktif kemik lezyonları geniş ve şiddetli olabilir ve sıklıkla göğüs veya sırtın orta kesiminde hareketle şiddetlenen kemik ağrısı tanı alan hastaların 2/3'sinden daha fazlasında bulunur. MM kemik hastalığı, kemiğe metastaz yapan diğer tümör tiplerinin neden olduğu kemik hastalığından farklıdır ve hem kemik oluşumu hem de kemik rezorpsiyonunun disfonksiyonu ile dikkati çeker.

Malign Fibröz Histiyositom: Malign fibröz histiyositoma, hem yumuşak dokularda hem de kemiklerde bulunabilen belirsiz kökenli bir sarkomdur. Güncel adı andiferansiye pleomorfik sarkomdur. %20-30 oranında tümörde lokal rekürrens görülür ve bu ekstremitelerde daha az görülürken retroperitonda ve baş – boyunda daha sıktır.

Liposarkom: Yağlı kemik iliğindeki lipoblastlardan kaynaklanan kemiğin primer liposarkomları oldukça nadirdir ve primer kemik tümörlerinin <%0,1'ini oluşturur. İntraosseöz liposarkom geniş bir anatomik dağılıma sahiptir (femur, humerus, tibia, fibula, ulna, vertebral kolon, ilium, skapula ve kafa kemikleri). 35'ten az vaka bildirilmiştir ve bunlardan sadece 20'si primer kemik liposarkomu kriterlerini karşılamıştır ve sadece 16'sında kesin fotomikrograflar vardır [106].

Adamantinoma: Histopatogenezisi tam olarak anlaşılmamış, nadir görülen düşük dereceli malign kemik tümörüdür. Genelde tibianın diyafiz ve metafizinde görülür. Çenede bulunan ameloblastomlara histolojik benzerliğinden ötürü adamantinoma adı bu tümöre verilmiştir [107]. Histopatolojisi epitelyal hücreler ve osteofibröz komponentlerden oluşan bifazik patern sergiler. İki tür adamantinoma vardır: klasik tip ve osteofibröz displaziye benzeyen diferansiye tip [108].

2.3.3. Kas – İskelet Sistemi Tümörlerinde Radyolojik Görüntüleme

Radyografi: Birçok durumda araştırılan anatomik lokalizasyon için alınan spesifik radyografik görüntüler doğru tanı koymak için yeterli olabilmektedir. Direkt grafi, tümörün lokalizasyonu, morfolojisi, kısmen de kemik destrüksiyonu, kalsifikasyon, osifikasyon ve periost reaksiyonuna ilişkin en faydalı bilgiyi vermektedir. Bununla birlikte güncel direkt grafinin daha önce çekilen direkt grafiyle karşılaştırılması da oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu karşılaştırma özellikle benign olduğunu düşündüğümüz lezyonlarda boyut artışının olup olmadığını,

morfolojik bir değişikliğin gelişip gelişmediğini saptamada bize yardım eder. Yine karşılaştırılmalı radyografik değerledirmeler lezyonun sadece yapısını değil, tanıda kritik bir etken olan tümörün agresifliğini de ortaya çıkarmamıza yardım eder. Bununla birlikte radyografik değerlendirme yalnızca tümörün değil, olası metastaz dūřünülen bölgenin de değerlendirilmesini sağlar. Bilindięi üzere birçok kemik malignitesi akciğere metastaz yapma eğiliminde olup tedavi öncesinde mutlaka akciğer grafisi görülmelidir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT spesifik bir tanı koymada nadiren yardımcı olsa da kemik lezyonlarının uzanımı hakkında oldukça faydalı bilgiler sağlamaktadır (kortikal destrüksiyon, evre yumuşak doku tutulumu vs). BT, karmaşık anatomik yapısı bulunan tümörlerin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Örneğin skapula, pelvis ve sakrumun anatomik değerlendirilmesi direkt grafi ile zordur; bu nedenle bu lokalizasyonlardaki tümörlerin BT ile 3 boyutlu (3B) rekonstrüksiyon görüntülerinin oluşturularak incelenmesi daha faydalı olacaktır. Örneğin osteokondrom, parosteal osteosarkom ya da jukstakortikal kondrosarkom gibi yüzeysel yerleşimli kemik tümörlerinin görüntülenmesinde 3B BT görüntüleri oldukça yararlıdır. Ekstremitenin korunması istenen durumlarda BT, tümörün yayılımı ve uzanımının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir; bu şekilde rezeksiyon için güvenli bir sınır planlanabilir. Ayrıca BT tedavi sonuçlarının takibinde, rezeke edilmiş tümör rekürrensini değerlendirmede, RT-KT gibi cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin tümöre ne derece etki ettiğini göstermede kullanılabilir.

Direkt grafi ile yumuşak tümörü değerlendirmek oldukça zordur ancak BT ile (özellikle kontrast madde verildiğinde) yumuşak doku tümörün sınırları, evre yapılarına invazyonu hakkında önemli bilgiler elde edilebilir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET – BT: Çeşitli neoplastik durumların değerlendirilmesinde 2-floro [florin-18]-2-deoksi-D-glukoz (F-18 FDG) PET ve PET-BT oldukça etkili metabolik – anatomik görüntüleme teknikleri olarak öne çıkmaktadır. BT sayesinde elde edilen anatomik detay ve PET ile elde edilen metabolik ve biyokimyasal aktivitelerin kombine edilmesi ile oluşan tek bir görüntü, radyoloğa sadece normal ve patolojik durumların ayrımında değil, çeşitli patolojik süreçlerin de birbirinden ayrımına olanak sağlar.

Arteriyografi: Esas olarak kemik lezyonlarının gösterilmesi ve tümörün uzanımının değerlendirilmesi için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Tümör vaskülarizasyonunu göstererek operasyon öncesi intraarteryel KT için uygunluğun değerlendirilmesinde, tümörün en çok kanlanan kısmını göstererek en agresif kısmının tayin edilip biyopsi için en uygun yerin belirlenmesinde oldukça faydalıdır. Seçilmiş bazı olgularda arteriyografi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir; örnek olarak osteoid osteomun bir kemik absesinden ayırt edilmesi verilebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG, kemiğin ve yumuşak dokunun tümörlerini değerlendirmede oldukça önemli bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Özellikle yumuşak doku tümörlerinde BT'ye göre üstün birçok özelliği vardır. Lezyonu çevreleyen dokuların gösterilmesinde BT'den üstündür; örneğin intravenöz kontrast madde kullanmaksızın MRG nörovasküler tutulumu değerlendirilebilir. Tümörün yumuşak doku invazyonunun olup olmadığını yüksek sensitivite ile gösterir.

T1 ağırlıklı spin eko görüntüleri tümörün kemik, kemik iliği ve yağ doku ile arasındaki kontrastı artırırken, T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri tümör – kas kontrastını artırır ve peritümöral ödemi belirginleştirir. Aksiyel ve koronal görüntüler önemli vasküler yapılar da dahil olmak üzere yumuşak doku invazyonunun uzanımı hakkında önemli bilgiler sağlar.

MRG'nin BT'den üstün olmadığı nokta, tümör kalsifikasyonlarını gösterememesidir. Hatta bazen belirgin kalsifikasyon ve osifikasyonları bile gösteremeyebilir. BT'den üstün olmadığı bir nokta da kemikte kortikal destrüksiyonu BT kadar iyi gösterememesidir. Buradan da anlaşıldığı üzere hem BT hem MRG'nin bazı avantajları ve dezavantajları vardır ve herhangi bir durumda biri tanıda daha öncelikle tercih edilirken diğeri tamamlayıcı olarak görev yapmaktadır.

Çoğu araştırmacı intravenöz kontrast madde kullanılarak alınan MR görüntülerinin daha üstün olduğunu savunmaktadır. Kontrastlanmanın, tümörün artmış kanlanma gösteren kısımlarını ve tümör çevresindeki itilmiş dokuyu açıkça ortaya koyduğu gösterilmiştir. Ayrıca tümörün eklem içi uzanımının efüzyondan ayrımında ve çeşitli malign tümörlerde canlı alanların nekrotik kısımlardan ayırt edilmesinde de yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak tümörün RT-KT'ye

cevabının ve lokal rekürrensın değerlendirilmesinde de kontrast madde önemli avantajlar sağlamaktadır.

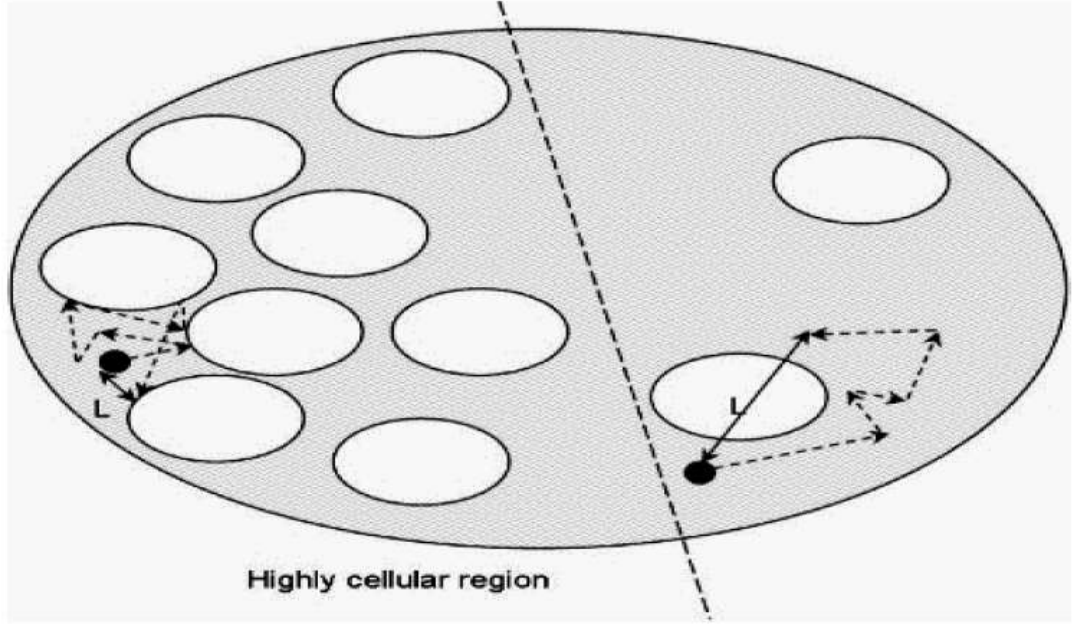
MRG yumuşak doku tümörlerinin karakterizasyonunda önemli bir rol oynamasına rağmen, benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırım için düşük spesifiteye sahiptir [109, 110]. Kısa çekim süresine sahip olan ve kontrast madde verilmesine gerek olmayan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritalaması, tümörün histolojik içeriğinin araştırılması için invaziv olmayan bir yöntemdir. Artan ADC değerleri, ekstraselüler sıvıda bir artışı veya hücre zarı bütünlüğünün kaybını gösterirken, azalmış ADC değerleri ekstraselüler sıvı içeriğindeki azalmayı veya hücre sayısı veya boyutundaki artışı yansıtır [111]. Bu özellikler DWI ve ADC haritalamasının benign – malign lezyonların ayırt edilmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir [112].

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC):

Difüzyon MRG, doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskobik difüzyon hareketlerinin ölçümü temeline dayanan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüler kısa çekim sürelerinde ve kontrast maddeye gerek duymadan elde edilir.

Difüzyon, madde moleküllerinin kinetik enerjileriyle ilişkili olarak rastgele hareketleri olarak ifade edilir. Difüzyonun temel fiziksel yönü başlı başına moleküllerin rastgele hareketleri ile değişen manyetik alanların salınım fazlarının açılmasına ('dephase') ve sinyal kaybına neden olmasıyla ilişkilidir. Ancak difüzyonun bu etkisi standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Difüzyonun bu etkisini belirginleştirmek için uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır.

Normalde difüzyon her yöne doğru gerçekleşir. Ancak biyolojik dokularda difüzyonu sınırlayan bazı faktörler vardır (intra-ekstraselüler makromoleküller, membran ve organeller gibi) [113].



Şekil 12: Hücresel membranlar tarafından ekstraselüler ortamda difüzyonun kısıtlanması

Biyolojik sistemde difüzyonun sürekliliği dokuların difüzyon değerini karmaşıklarır. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyon için görünen ('apparent') difüzyon ve difüzyon katsayısı için de görünen difüzyon katsayısı ('ADC = Apparent Diffusion Coefficient') terimi kullanılır.

Difüzyonun oluşturduğu intravoksel 'dephase' ve neden olduğu sinyal kaybı şu şekilde formülize edilmektedir:

$$S/S_0 := \exp(-b \cdot D)$$

S/S₀: Difüzyon duyarlı gradiyent ile difüzyona duyarlı olmayan gradiyent görüntüleri arasındaki sinyal intensite oranlarını gösterir.

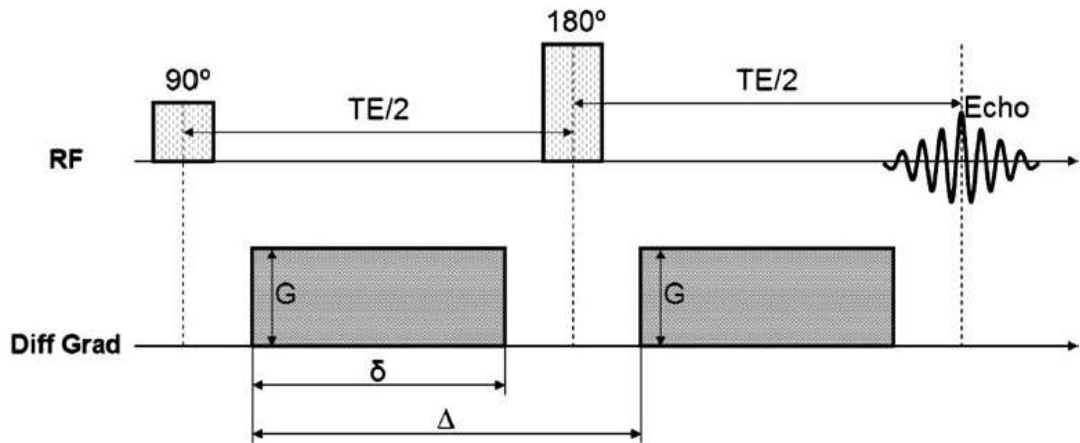
D: Difüzyon katsayısıdır. Difüzyonel hareketin hızını ifade eder. Difüzyon katsayısı, ısı ve moleküllerin fiziksel karakteristiğine bağlıdır. Su gibi küçük moleküller yüksek difüzyon katsayısına, protein gibi büyük moleküller ise düşük difüzyon katsayısına sahiptir. Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka diğer faktörler de sinyal kaybına katkıda bulunabileceği için D (difüzyon katsayısı) yerine ADC (görünür difüzyon katsayısı) terimi kullanılmaktadır.

b Değeri: Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradiyentin gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Sonuçta bu değer zaman parametrelerine ve puls amplitüdüne bağlı olarak sinyal kaybının derecesini etkileyen bir faktördür. *b* değeri 0 ila 1000'i aşan geniş bir aralıkta kullanılabilir. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artacak ve görüntü üzerindeki etkisi belirginleşecektir.

Difüzyon MRG Temeli: Difüzyon hareketlerini MRG'de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradiyentler gerekmektedir [114]. Güçlü manyetik gradiyentleri belirli yönlerde (yani x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir. Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır.

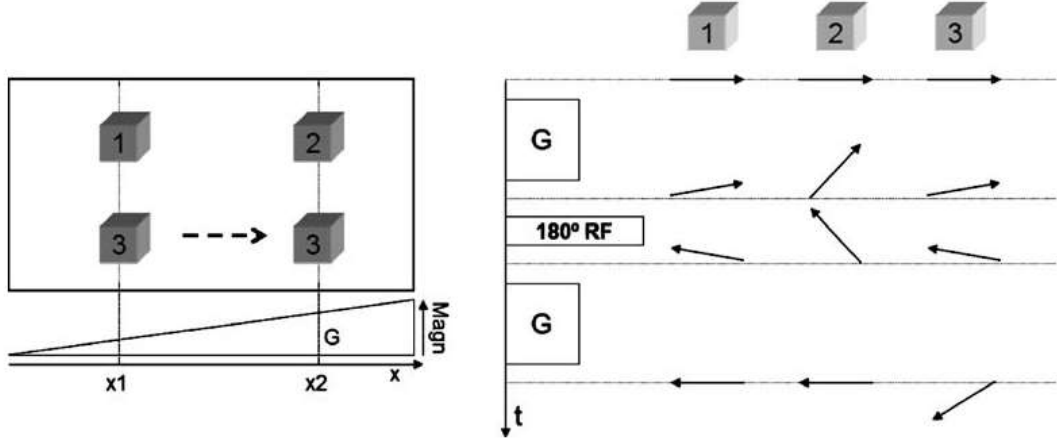
MRG sekansını su moleküllerinin difüzyonuna duyarlı hale getirmek için sekans, difüzyonu duyarlılaştırıcı bir gradyan şeması ile genişletilir. Genelde en yaygın olarak kullanılan difüzyon ağırlıklı MRG sekansı, bir Stejskal-Tanner difüzyonu duyarlılaştırıcı gradyan şeması ve ardından çok hızlı tek atımlı ('single shot') gradyan-eko data koleksiyon sekansının (ekoplanar görüntüleme, EPI) kullanıldığı bir kombinasyonudur.

Stejskal-Tanner şeması, 180 derecelik bir radyo frekansı (RF) darbesi ile ayrılmış iki eşit boyutlu gradyanın kullanımına dayanmaktadır (Şekil 13).



Şekil 13: Doku sinyalinin difüzyon duyarlılığı için Stejskal-Tanner gradyan şeması

Bu iki gradyanın sabit ve hareketli su molekülleri üzerindeki farklı etkisi şekil 14'te görülmektedir.



Şekil 14: Sabit ve hareketli 'spin'lerde difüzyon duyarlılaştırıcı gradyanlarla indüklenen non-uniform etki

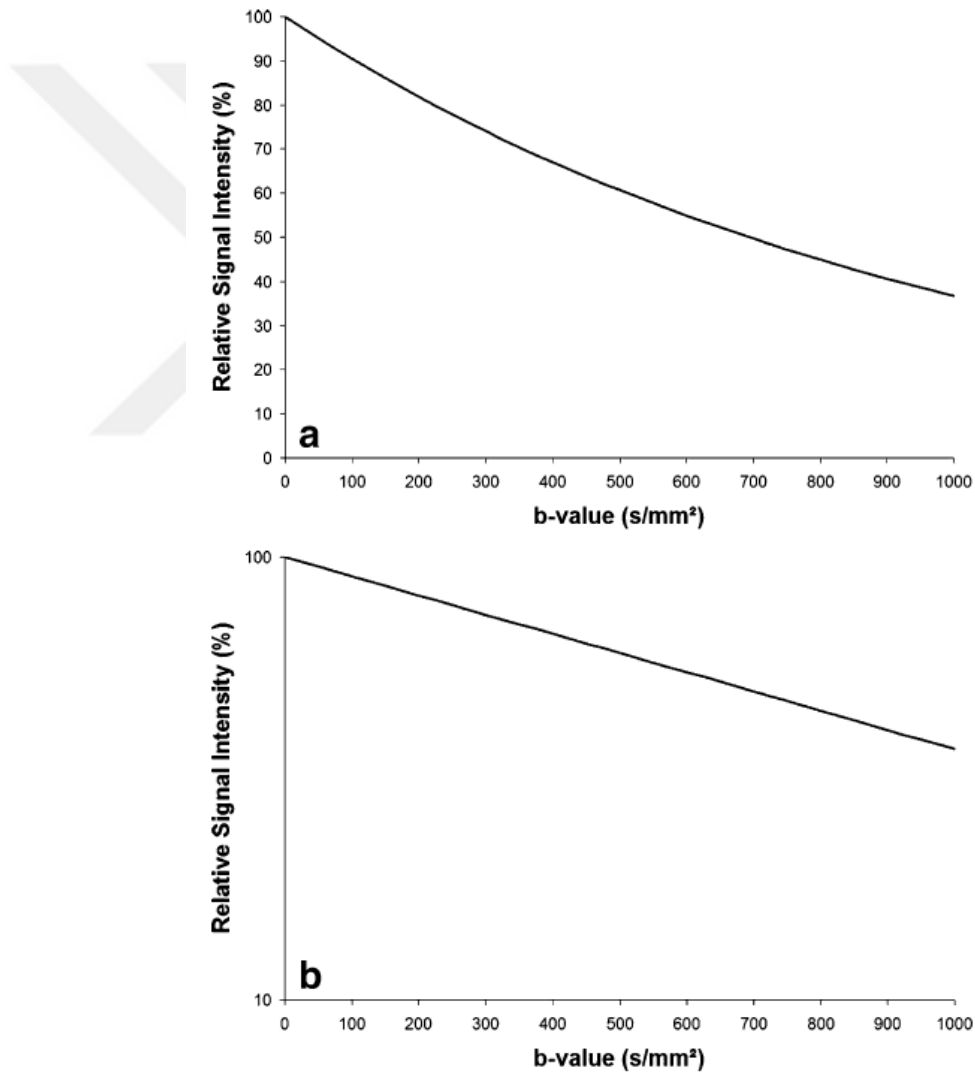
Sabit moleküller (şekil 14'te küp 1 ve 2) 90° RF darbesinden sonra birbirleriyle aynı faza sahip olurlar ('in-phase'). İlk gradyan, şekil 10'da belirtildiği gibi, görüntünün sağında daha fazla olan moleküllerde daha hızlı, sol tarafta ise daha yavaş olan bir rotasyonu indükler. Daha sonra 180° RF darbesi vektörleri vertikal eksen etrafında döndürür. Moleküller birinci ve ikinci gradyan arasında önemli ölçüde hareket etmediyse, ikinci gradyan tarafından indüklenen ekstra rotasyon, birinci gradyan ile aynı olacaktır ve tüm sabit moleküller ikinci gradyanın sonunda 'in-phase' konumunda olacaktır. Eğer 3. küp birinci gradyan sırasında x_1 konumunda ancak ikinci gradyan sırasında x_2 konumundaysa, ikinci ekstrarotasyon artık birinciyle aynı olmaz ve moleküller faz dışı ('out of phase') olur.

Faz dışı bir durum, faz içi bir konfigürasyondan daha düşük bir sinyal verecektir; bu nedenle, hareket ne kadar büyük olursa, ölçülen sinyal o kadar düşük olur. Ayrıca uygulanan gradyan gücü (G) ne kadar yüksek olursa sinyal kaybı o denli güçlü olacaktır. Uygulanan difüzyon duyarlılaştırıcı miktarı genelde b değeri ile gösterilir.

$$b = \gamma^2 * G^2 * \delta^2 * \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

γ jiromanyetik oran, G kullanılan gradyanın gücü, δ gradyanın süresi ve Δ iki gradyan arasındaki süredir.

b değerinin (veya difüzyon ağırlığının) bir fonksiyonu olarak bu sinyal kaybı genellikle eksponensiyel bir davranış sergiler (şekil 15).



Şekil 15: Rölatif sinyal yoğunluğu örneği

linier (a) ve logaritmik (b) skalada b değerinin artmasıyla azalır. Grafiklerdeki eğri, görünür difüzyon katsayısı 0.0001 mm²/sn olan bir dokuyu temsil etmektedir.

Difüzyon MR görüntülerinin kantifikasyonu, bu azalan ekponensiyel davranış için aşağıda belirtilen jenerik formülden ADC hesaplanarak gerçekleştirilir:

$$S_i = S_0 * e^{-b_i * ADC}$$

S_i ile sinyal intensitesi b değeri b_i kullanılarak ve S_0 ile sinyal intensitesi b değeri 0 sn/mm^2 kullanılarak ölçülür.

ADC değerlerini hesaplamamanın en büyük avantajı, bu değerlerin, alıcı koillerdeki görüntülenen dokunun pozisyonundan bağımsız olmasıdır. Bununla birlikte, tüm hareketli moleküller bir sinyal kaybına neden olur ve bu nedenle ADC değerine katkıda bulunur. Bu, ekstraselüler ekstraselüler boşluk, hücrel difüzyon ve intravasküler perfüzyondaki difüzyonun hesaplanan ADC değerine katkıda bulunduğu anlamına gelir. Böylece difüzyon MR görüntüleme, herhangi bir organda eş zamanlı olarak perfüzyon ve difüzyon hakkında bilgi sağlar. b değerinin seçimi, bu katkılardan hangisinin daha fazla etkiye sahip olduğunu belirlemede önemli bir rol üstlendiği görülmektedir [115,116]. Hareketin ADC değeri üzerindeki etkisi su moleküllerinin hareket hızı ile ters orantılıdır. Düşük b değerleri (genelde 200 veya 300 sn/mm^2) en hızlı hareket eden 'spin'ler en güçlü etkiye sahiptir. Bu hızlı 'spin'lerin kaynağı hala tartışmalıdır; ancak büyük olasılıkla perfüzyon etkilerine ve ekstraselüler ekstraselüler su moleküllerinin yönlendirilmiş hareketine bağlanabilir [116]. Daha yüksek b değerlerinde en hızlı hareket eden 'spin'ler zaten sinyallerini kaybetmiştir; bu nedenle ekstraselüler ve intraselüler moleküllerin Brownian hareketi ve transmembranöz transport gibi daha yavaş hareketlerin etkisi değerlendirilebilir [117].

Bir dokunun mikromimarisi her değiştiğinde (vaskülarite yoğunluğuna bağlı olarak, yapısal inhibitörlerin eklenmesi ya da çıkarılması ya da en önemlisi ekstraselüler ekstraselüler alanın intraselüler alana oranındaki farklılıklar) uygun bir b değerinin seçilmesi kaydıyla difüzyon MRG kullanılarak tespit edilebilir. ADC'nin bir tümörün selüler dansitesi ile ilişkili olduğu ve çoğu malign tümörde ekstraselüler ekstraselüler kompartmanın azalması nedeniyle düşük ADC değerlerinin görüldüğü bildirilmiştir [118].

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ikinci önemli bir kısım ise kullanılan temel görüntüleme sekansıdır. Teorik olarak, herhangi bir görüntüleme sekansı, su molekülü

difüzyonunun değerlendirilmesine izin vermek için bipolar gradyanlarla sağlanabilir. Ancak zaman kısıtlılığı nedeniyle, günümüzde ağırlıklı olarak 'single-shot' sekanslar kullanılmaktadır. En hızlı ve en sık kullanılan teknik olan EPI, gradyan eko temelli bir tekniktir ve bu nedenle özellikle hava – doku sınırının mevcut olduğu durumlarda duyarlılık ('susceptibility') ile ilgili problemlere sahiptir. Ayrıca, hareket artefaktlarının gradyan-eko sekanslarında daha güçlü bir etkiye sahip olma eğilimi vardır. Bu belirtilen faktörler ekstrakraniyal uygulamalarda daha fazla görüldüğü için bazı araştırmacılar alternatif sekans şemaları kullanma eğilimindedir (tek atımlı turbo spin eko, 'steady-state free precession', çok atımlı EPI ve 'line scan' difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi) [119].



3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız retrospektif olarak Ocak 2014 ile Nisan 2018 tarihleri arasında, İbn'i Sina Hastanesi ve Cebeci Yerleşkesi olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı MRG ünitelerinde eklem ve ekstremiteler MRG uygulanmış hastaları kapsamaktadır. Hastaların histopatolojik tanı almış (benign ya da malign) ya da histopatolojik tanısı olmayan ancak takip görüntülemesi MRG ile yapılan ve en az 1 yıllık takipte stabil kalan (benign kabul edilen) kas – iskelet sistemi tümörlerinin MRG'lerindeki ADC değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28 Mayıs 2018 tarihinde onay alınmıştır.

Çalışmaya kas – iskelet sistemi tümörü olan 245 hastadan 132 tanesi dahil edilmiştir. 245 hastadan 81 tanesinin MRG'sinde difüzyon sekansı olmadığı için, 11 hastanın difüzyon görüntüleri artefaktlar nedeniyle tanısız nitelikte olmadığı için ve 21 hastanın MR görüntüleme öncesinde KT, RT gibi tedavi prosedürleri uygulandığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 61 tanesi erkek, 71 tanesi kadın ve yaşları 18-90 arasında olup yaş ortalaması yaklaşık 47'dir. Hastaların 57'sinde yumuşak doku tümörü, 75'inde kemik doku tümörü vardı ve bu tümörlerin 59'u benign (32 tanesi kemiğin benign tümörü, 27 tanesi yumuşak dokunun benign tümörü), 73'ü malign (43 tanesi kemiğin malign tümörü, 30 tanesi yumuşak dokunun malign tümörü) olarak patolojik tanı almıştı.

3.2. MR GÖRÜNTÜLEME

MR görüntüleri 3.0 Tesla (Magnetom Siemens Verio, Almanya) ve 2 adet 1.5 Tesla (Magnetom Siemens Aera, Almanya ve General Electric Optima MR 450W, İngiltere) olmak üzere 3 MR cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalara konvansiyonel sekanslar ile rutin ekstremiteler MR incelemesi yapıldı. Konvansiyonel MR incelemesinde kullanılan temel sekanslar:

3.0 Tesla Magnetom Siemens Verio, Almanya

- T1 (TR [time to repeat]: 375 – 675 ms; TE [time to echo]: 9,5 – 20,0 ms; FA [flip angle]: 90-160; FOV [field of view]: 300x300 mm - 600x600 mm; ST [slice thickness]: 3,0-6,0 mm)
- T2 (TR: 3000-7000 ms; TE: 85-100 ms; FA: 90-160; FOV değişken; ST: 3,0-6,0 mm)
- TIRM (TR: 3000-7000 ms; TE: 30-90 ms; TI: 130-200 ms; FA: 90-160; FOV değişken; ST: 3,0-6,0 mm)

1,5 Tesla Magnetom Siemens Aera, Almanya

- T1 (TR: 375 – 675 ms; TE: 9,0 – 20,0 ms; FA: 90-160; FOV: 300x300 mm - 600x600 mm; ST: 3,0-6,0 mm)
- T2 (TR: 3000-7000 ms; TE: 85-100 ms; FA: 90-160; FOV değişken; ST: 3,0-6,0 mm)
- TIRM (TR: 3000-7000 ms; TE: 30-90 ms; TI: 130-200 ms; FA: 90-160; FOV değişken; ST: 3,0-6,0 mm)

1,5 Tesla General Electric Optima MR 450W, İngiltere

- ❖ T1 (TR: 400 – 600 ms; TE: min-full; FA: 90-160; FOV: değişken; ST: 3,0-6,0 mm; Echo Train Length: 3; Nex: 2.00; intensity filter: B)
- ❖ T2 (TR: 4000-6000 ms; TE: 85-100 ms; FA: 90-160; FOV değişken; ST: 3,0-6,0 mm; Echo Train Length: 16; Nex: 2.00)
- ❖ STIR (TR: 3000-6000 ms; TE: 50-90 ms; TI: 130-200 ms; FA: 90-160; FOV değişken; ST: 3,0-6,0 mm; Echo Train Length: 19; Nex: 2; intensity filter: A)

Bazı malign tümörü olan hastalarda intravenöz kontrast madde kullanıldı. Kontrastlı görüntüler için Gadolinyum içeren kontrast maddeler intravenöz olarak otomatik cihazla verildi. Görüntüler MR konsolunda standart olarak bulunan substraksiyon programı ile piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak elde edildi.

Çalışmamızın temelini oluşturan difüzyon ağırlıklı görüntüler (DWI) (TR/TE: 5800/69, 3-5 mm kesit kalınlığı, FOV: değişken, Nex: 4 [Siemens için Averaj: 2-3]) aksiyel planda, spin echo single shot ekoplanar, 3 düzlemde (x,y,z) ve 3 T MR cihazında 3 farklı b değerinde (b=50,400,1000), 1.5 T MR cihazlarında ise 2 farklı b değerinde (b=0,600 ve b=0,800) alındı. MR cihazının konsolunda, özel bir program aracılığı ile ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüleri hazırlandı. Hazırlanan görüntüler bölümümüzde bulunan dijital arşivleme sistemine (PACS) gönderildi.

3.3. LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik tanısı olan 132 hastanın sistemdeki konvansiyonel MR görüntüleri ve difüzyon ağırlıklı görüntüleri incelendi. Daha sonra hastaların difüzyon ağırlıklı görüntülerinden ADC haritaları incelenerek ADC değerleri hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si kemik, 27'si yumuşak doku tümörü olmak üzere toplamda 59 benign tümör değerlendirildi. Bu benign tümörler yumuşak doku için; benign fibröz/myofibroblastik natürde yumuşak doku, Schwannom, hemanjiyom, anjiyolipom, lipom, fibrolipom, hyalinize fibrom, fibroepitelyal polip, fibroadipöz doku, yağ doku nekrozu, lenfanjiyom, anjiyoleiomyom, miksomatöz yumuşak doku ve benign periferik sinir kılıfı tümörlerinden oluşmaktaydı. Benign kemik tümörleri ise, basit kemik kisti, normak kemik iliği hücrelerinden oluşan non-spesifik hipertrofik kemik doku, anevrizmal kemik kisti, osteokondrom, benign dev hücreli kemik tümörü, non-spesifik kortikomedüller doku içeren kemik lezyonu, hidatik kist, pigmente villonodüler sinovit, encondrom, eozinofilik granülom, non-osifiye fibrom, hemanjiyom, fibröz displazi ve non-spesifik benign natürde kemik lezyonlarından oluşmaktaydı.

Malign tümörü olan hasta sayısı 73 olup bunlardan 43'ü kemik, 30'u yumuşak doku tümörüydü. Kemiğin malign tümörlerini ağırlıklı olarak metastazlar oluşturup, diğerlerini Ewing sarkomu, plazmositom, kondrosarkom, osteosarkom, kordoma, lenfoma tutulumu, sinovyal sarkom ve telenjektatik sarkom oluşturmaktaydı. Yumuşak doku malign tümörleri ise pleomorfik hücreli malign mezenkimal tümör, düşük dereceli iğsi hücreli mezenkimal tümör, alveolar sarkom, epiteloid sarkom,

liposarkom, andiferansiye pleomorfik sarkom, rabdomyosarkom, myofibroblastik sarkom, anjiyosarkom, lenfoma tutulumu ve dermatofibrosarkoma protuberanstan ibaretti.

ADC ölçümü yapılırken, her lezyonun difüzyon kısıtlanması olsun ya da olmasın, ADC haritasında en yüksek ve en düşük sinyal alanları serbest ölçüm tekniği ‘freehand Regions Of Interest (ROI)’ ile işaretlendi. ROI ile işaretlenen alanların kendi içinde homojen olmasına dikkat edildi; bu nedenle bazı lezyonlarda ROI ile işaretlenen alan oldukça küçükken ($0,10 \text{ cm}^2$) bazı lezyonlarda bu alan oldukça büyüktü (9 cm^2). Çalışmaya dahil edilen lezyonların boyutları yaklaşık olarak 10 mm’den 100 mm’ye dek değişiyordu. Heterojen ADC sinyal alanları içeren özellikle büyük lezyonlarda farklı yerlerden ölçüm yapılarak ADC_{\min} hesaplanırken en düşük ADC, ADC_{\max} hesaplanırken en büyük ADC değeri göz önüne alındı. Daha sonrasında benign lezyonların ADC_{\min} ve ADC_{\max} değerleri ile malign lezyonların ADC_{\min} ve ADC_{\max} değerleri karşılaştırıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın istatistiksel analizi ‘SPSS for Windows 11,5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)’ paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min – maks), nominal değişkenler ise kişi sayısı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasındaki farkın önemliliği, Student’s t testi/Mann-Whitney U Testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler ise Pearson Ki-Kare/Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Benign ve malign tümörleri ayırt edebilmek için kullanılan eşik ADC değerleri ROC (receiver operating characteristic) analizi, eğri altında kalan alan (area under curve - AUC) ve duyarlılık seçicilik değerleri ile hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si kemik, 27'si yumuşak doku tümörü olmak üzere toplamda 59 benign tümör değerlendirildi. Malign tümörü olan hasta sayısı 73 olup bunlardan 43'ü kemik, 30'u yumuşak doku tümörüydü. Hastaların 61'i erkek, 71'i kadın ve yaşları 18-90 arasında olup yaş ortalaması yaklaşık 47'ydi.

Frekans analizinde çalışmamızdaki kas – iskelet sistemi tümörlerinin %55,3'ü malign, %44,7'si benigni (tablo 3).

Tablo 3: Patolojiye göre frekans analizi

		Patoloji			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Malign	73	55,3	55,3	55,3
	Benign	59	44,7	44,7	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Dokuya göre frekans analizinde tümörlerin %43,2'si yumuşak doku tümörü, geriye kalan %56,8'i kemik tümörüydü (tablo 4).

Tablo 4: Tümörün kaynaklandığı doku türüne göre frekans analizi

		Doku			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Y. Doku	57	43,2	43,2	43,2
	Kemik	75	56,8	56,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyetine göre yapılan frekans analizinde, hastaların %46,2'si kadın, %53,8'i erkekti (tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyete göre yapılan frekans analizi.

		Cinsiyet			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Kadin	61	46,2	46,2	46,2
	Erkek	71	53,8	53,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Benign ve malign tümörlerin minimum ADC değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, malign tümörlerin minimum ADC değeri ortalama $796,71 \pm 270,082$ ($\times 10^{-6}$ mm²/sn), benign tümörlerin minimum ADC değeri ortalama $1377,29 \pm 499,425$ ($\times 10^{-6}$ mm²/sn) olarak hesaplandı (tablo 6).

Tablo 6: ADCmin değerlerinin betimsel istatistik tablosu.

		Group Statistics			
Patoloji		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Min_ADC	Malign	73	796,71	270,082	31,611
	Benign	59	1377,29	499,425	65,020

Benign ve malign kas – iskelet tümörlerinin ADCmin değerlerini karşılaştırmak için yapılan Student's t testi sonrasında, iki grup arasında ADCmin değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$; tablo 7).

Tablo 7: Benign ve malign gruplar arasında ADCmin değerlerinin karşılaştırılması için yapılan t testi

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Min_ADC	Equal variances assumed	16,890	,000	-8,515	130
	Equal variances not assumed			-8,030	84,840

Independent Samples Test				
		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Min_ADC	Equal variances assumed	,000	-580,576	68,182
	Equal variances not assumed	,000	-580,576	72,297

Independent Samples Test				
		t-test for Equality of Means		
		95% Confidence Interval of the Difference		
		Lower	Upper	
Min_ADC	Equal variances assumed	-715,465	-445,687	
	Equal variances not assumed	-724,325	-436,827	

Maksimum ADC değerlerinin karşılaştırmasında malign tümörlerin maksimum ADC değeri ortalama $1835,32 \pm 518,127 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$, benign tümörlerin maksimum ADC değeri ortalama $2164,92 \pm 596,977 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olarak hesaplandı (tablo 8).

Tablo 8: ADCmax değerlerinin betimsel istatistik tablosu

Group Statistics					
	Patoloji	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Max_ADC	Malign	73	1835,32	518,127	60,642
	Benign	59	2164,92	596,977	77,720

Benign ve malign kas – iskelet tümörlerinin ADCmax değerlerini karşılaştırmak için yapılan Student's t testi sonrasında, iki grup arasında ADCmax değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$; tablo 9).

Tablo 9: Benign ve malign gruplar arasında ADCmax değerlerinin karşılaştırılması için yapılan t testi

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Max_ADC	Equal variances assumed	,718	,398	-3,394	130
	Equal variances not assumed			-3,344	115,603

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Max_ADC	Equal variances assumed	,001	-329,600	97,107
	Equal variances not assumed	,001	-329,600	98,579

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Max_ADC	Equal variances assumed	-521,715	-137,485
	Equal variances not assumed	-524,856	-134,345

Araştırmamızda farklı MRG cihazları ve farklı b değerleri kullanıldığından, tümörlerin ADC değerlerinden ayrı olarak, ilgili anatomik kesite dahil olan kasların da ADC değerleri hesaplandı. Nonparametrik test (Mann-Whitney U testi) yapılarak kas ADC değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı. Araştırma sonucunda $p > 0,05$ olarak hesaplandığından benign (medyan=1488) ve malign (medyan=1452) kas iskelet sistemi tümörlerinde görüntüleme esnasında kesite giren kaslardan yapılan ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (tablo 10 ve 11). Benign ve malign tümörlerde minimum ve maksimum ADC

değerlerinin ayrı ayrı kas ADC'lerine bölündüğünde çıkan değerlerin yani benign ve malign tümörlerin ADCmin/ADCkas ve ADCmax/ADCkas değerlerinin karşılaştırılmasında yapılan nonparametrik test (Mann-Whitney U testi) sonucunda bu değerler arasında da anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,05$; tablo 12- 15).

Tablo 10: Benign ve malign gruplar arasında, kas ADC'lerinin karşılaştırılmasında kullanılan Mann-Whitney U testi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Kas_ADC is the same across categories of Patoloji.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,940	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 11: Kas ADC değerlerinin minimum, maksimum ve ortanca değerleri

Report						
Kas_ADC						
Patoloji	N	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Malign	73	1452,00	618	2161	1467,75	266,557
Benign	59	1488,00	585	1875	1446,56	262,865
Total	132	1464,00	585	2161	1458,28	264,115

Tablo 12: Benign ve malign gruplar arasında ADCmin/ADCkas değerlerinin nonparametrik test kullanılarak karşılaştırılması

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Min_Kas is the same across categories of Patoloji.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 13: ADCmin/ADCKas değerlerinin minimum, maksimum ve ortanca değerleri

Report

Min_Kas

Patoloji	N	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Malign	73	,519190509	,1094848	1,4563107	,551007002	,2004616044
Benign	59	,923076923	,3018315	2,3829060	,986209773	,4161353065
Total	132	,655121888	,1094848	2,3829060	,745529453	,3820098292

Tablo 14: Benign ve malign gruplar arasında ADCmax/ADCKas değerlerinin nonparametrik test kullanılarak karşılaştırılması

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Max_Kas is the same across categories of Patoloji.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,003	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 15: ADCmax/ADCKas değerlerinin minimum, maksimum ve ortanca değerleri

Report

Max_Kas

Patoloji	N	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Malign	73	1,222681630	,5953196	2,9627832	1,284356041	,4245538497
Benign	59	1,440188172	,4861842	3,0166016	1,557124222	,5568484164
Total	132	1,304256425	,4861842	3,0166016	1,406275152	,5048620241

Çalışmamızdaki hastaların yaşı ile patoloji sonuçları (benign ve malign) arasındaki farkın önemliliği, yapılan nonparametrik test (Mann-Whitney U testi) ile araştırılarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$; tablo 16 ve 17).

Tablo 16: Yaşın benign ve malign tümörler arasında anlamlı farklılık gösterdiğini açıklayan nonparametrik test

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Yas is the same across categories of Patoloji.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,005	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 17: Benign ve malign gruplar arasında yaşın minimum, maksimum ve ortanca değerleri

Report

Yas						
Patoloji	N	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Malign	73	53,00	20	86	50,52	16,547
Benign	59	41,00	19	84	42,59	16,080
Total	132	48,00	19	86	46,98	16,752

Benign ve malign gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığı çapraz tablo analizi ve ki-kare testi ile araştırılmış, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 18).

Tablo 18: Benign ve malign gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık olmadığını gösteren çapraz tablo analizi ve ki-kare testi

Cinsiyet * Patoloji Crosstabulation

		Patoloji		Total	
		Malign	Benign		
Cinsiyet	Kadin	Count	31 a	30a	61
		% within Cinsiyet	50,8%	49,2%	100,0%
		% within Patoloji	42,5%	50,8%	46,2%
	Erkek	Count	42a	29a	71
		% within Cinsiyet	59,2%	40,8%	100,0%
		% within Patoloji	57,5%	49,2%	53,8%
Total	Count	73	59	132	
	% within Cinsiyet	55,3%	44,7%	100,0%	
	% within Patoloji	100,0%	100,0%	100,0%	

Each subscript letter denotes a subset of Patoloji categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,922 ^a	1	,337		
Continuity Correction ^b	,616	1	,433		
Likelihood Ratio	,923	1	,337		
Fisher's Exact Test				,382	,216
Linear-by-Linear Association	,915	1	,339		
N of Valid Cases	132				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27,27.

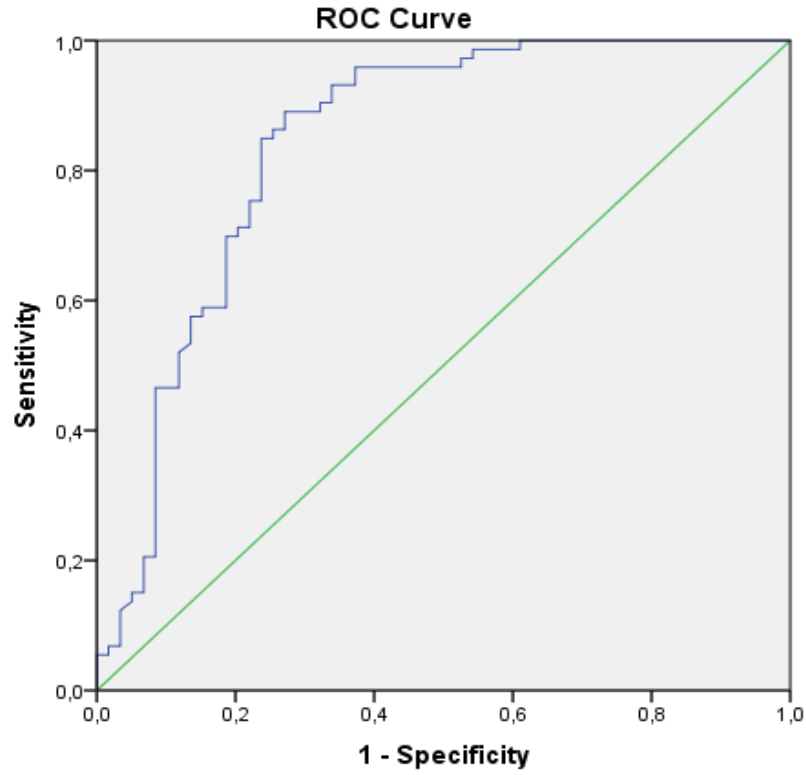
b. Computed only for a 2x2 table

Kas – iskelet sistemi tümörlerinin benign – malign ayrımında ADCmin katsayılarının karşılaştırılmasında ROC analizi uygulandığında eğri altında kalan alan 0,842 ve bu alanın büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur (tablo 17). Buna göre kesim noktası (cut-off değeri) $1098,5 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olarak kaydedilmiştir. Bu ölçüm için sensitivite değeri 0,89 (güven aralığı 0,80-0,94), spesifite değeri 0,73 (güven aralığı 0,60-0,83), pozitif prediktif değer 0,80 (güven aralığı 0,72-0,86), negatif prediktif değer 0,84 (güven aralığı 0,77-0,90) ve genel doğruluk oranı 0,82 olarak hesaplanmıştır.

Kas – iskelet sistemi tümörlerinin benign – malign ayrımında ADCmax katsayılarının karşılaştırılmasında ROC analizi uygulandığında eğri altında kalan alan 0,666 ve bu alanın büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur (tablo 18). Buna göre kesim noktası (cut-off değeri) $1890 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olarak kaydedilmiştir. Bu ölçüm için sensitivite değeri 0,60 (güven aralığı 0,49-0,71), spesifite değeri 0,69 (güven aralığı 0,57-0,80), pozitif prediktif değer 0,71 (güven

aralığı 0,62-0,78), negatif prediktif değer 0,59 (güven aralığı 0,50-0,67) ve genel doğruluk oranı 0,64 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 19: Benign ve malign gruplar arasında ADCmin değerlerinin ROC analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Min_ADC

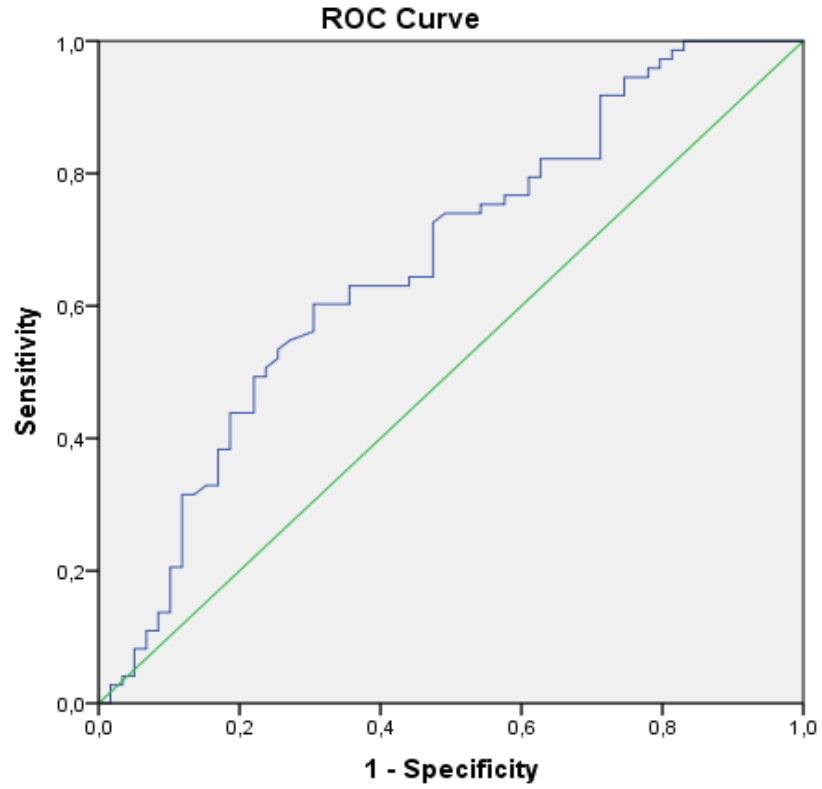
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,842	,037	,000	,769	,915

The test result variable(s): Min_ADC has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Tablo 20: Benign ve malign gruplar arasında ADCmax değerlerinin ROC analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Max_ADC

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,666	,048	,001	,572	,759

The test result variable(s): Max_ADC has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

5. TARTIŞMA

Kas – iskelet sistemi tümörleri adından da anlaşılacağı üzere yumuşak dokudan ya da kemik dokudan kaynaklanabilen benign ya da malign natürde olabilen tümörlerdir. Osteoid osteoma, osteoblastom, osteoma, osteokondroma, enkondroma, dev hücreli kemik tümörü gibi lezyonlar benign kemik tümörleri; osteosarkom, Ewing sarkomu, kondrosarkom gibi lezyonlar malign kemik tümörleridir. Lipom, rabdomyom, leiomyom, hemanjiyom vb. lezyonlar benign yumuşak doku tümörleri olarak kabul edilirken liposarkomlar, fibrosarkomlar, leiomyosarkomlar vb. lezyonlar malign yumuşak doku tümörleri olarak kabul edilir.

Vücudun diğer bölgelerine nisbeten daha nadir görülen kas – iskelet sistemi tümörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ve doğru tanı alması gerekmektedir. Özellikle malign natürdeki tümörlerin tanısı prognozu ve sağ kalımı etkilediğinden hayati önem taşımaktadır.

Kas – iskelet sistemi tümörlerinin tanısında radyografi başta olmak üzere, BT, PET / PET-BT, arteriyografi ve MRG gibi birçok radyolojik modaliteden faydalanılmaktadır.

MRG, özellikle yumuşak doku tümörleri olmak üzere kas – iskelet sistemi tümörlerinin karakterizasyonunda önemli bir role sahiptir. Özellikle kompozisyonlarını, uzanımlarını, kompartmanel tutulumlarını, çevre visera ve nörovasküler yapıların durumunu tanımlamada MRG vazgeçilmez bir modalitedir. Konvansiyonel MRG, temel olarak normal ve patolojik dokunun T1 ve T2 relaksasyon özelliklerindeki farklılıkların kalitatif yorumuna dayanır. Bununla birlikte benign ve malign lezyonların, nonneoplastik reaktif veya inflamatuvar lezyonların sinyal özelliklerinde örtüşme olabilir. Örnek olarak sıvı duyarlı sekansta hiperintens tümörü, etrafındaki reaktif ödemden ayırmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle, tümör sınırlarının daha iyi belirlenebilmesi, kistik tümörlerin solidlerden ayrımı ve tümörün nekrotik komponentinin belirlenmesi açısından kontrast materyal kullanımı konvansiyonel MRG'nin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Ayrıca lezyonların kontrastlanma paternleri de önemli ölçüde benign – malign ayırımına katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte kontrast maddenin gebe hastalarda, ilaç allerjisi

olanlarda ve nefrojenik sistemik fibrozis gibi önemli bir yan etki oluşturması nedeniyle böbrek fonksiyonları yetersiz kişilerde kullanımı kontrendikedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), doku mikroyapısındaki değişikliklerin neden olduğu suyun Brownian hareketindeki farklılıkları yansıtan kontrastsız fonksiyonel MRG tekniğidir. Görünür difüzyon katsayısı (ADC = Apparent Diffusion Coefficient), Brownian hareketini ölçen bir tekniktir. Düşük ADC değerleri, sayıca fazla hücre membranları yüzünden difüzyonun kısıtlandığı yüksek selüler mikroçevreyi yansıtırken yüksek ADC değerleri su moleküllerinin serbest difüzyonuna izin veren hiposelüler – aselüler mikroçevreyi yansıtır. Böylece DWI ve ADC ölçümleri bazı tümörlerin benign - malign ayrımı ve hatta tedavi yanıtını değerlendirme gibi moleküler düzeyde hücreliliğin fonksiyonel değerlendirmesinde kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır. Bu yüzden kontrast madde kullanılmasında sakınca olan durumlarda konvansiyonel MRG özelliklerine ek olarak, ya da rutin incelemelerde tanıya yardımcı metod olarak lezyonun ADC değerlerine bakılması, lezyonun natürü hakkında öngörü sağlayabilecektir.

DWI, suyun rastgele hareketini kullanarak görüntü oluşturur. Sınırlandırılmamış bir ortamda su moleküllerinin hareketleri rastgele olacaktır ki bu fenomen serbest difüzyon ya da su moleküllerinin Brownian hareketi olarak bilinir. Biyolojik dokularda su moleküllerinin hareketi tamamen rastgele değildir çünkü su molekülleri doku kompartmanları, hücre membranları ve intraselüler organellerle etkileşim içine girer. Daha basitleştirmek amacıyla biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketleri intravasküler, intraselüler ve ekstraselüler olarak kategorize edilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme temeli fizik prensibi, moleküllerin rastgele hareketi ile değişen manyetik alanlarda salınım fazlarının açılması ve sinyal kaybına yol açmasıdır. Ancak difüzyonun bu etkisi standart sekanslarda fark edilemeyecek kadar küçüktür. Bu nedenle difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler kullanılır. *b* değeri, difüzyona duyarlılaştıran bu gradientlerin gücünü ifade eder. *b* değeri, gradient amplitüdü, uygulanan gradient süresi ve eşleştirilmiş gradientler arasındaki zaman aralığı ile doğru orantılıdır ve milimetrekare başına saniye cinsinden ölçülür. Difüzyon sekansının hassasiyeti, kolaylıkla gradient amplitüdündeki

değişikliklerle elde edilen b değerinin değiştirilmesi ile ayarlanabilir. b değeri, difüzyonu duyarlılaştırıcı gradiyentin gücünü ifade ettiğinden, 0 sn/mm^2 değerinde serbest su molekülleri yüksek sinyal yoğunluğuna sahiptir. Küçük b değerlerinde ($5-100 \text{ sn/mm}^2$) intravasküler su moleküllerinde sinyal kaybı oluşur. Hücreden zengin dokularda (tümör dokusu gibi), suyun hareketi kısıtlanacağı için bu doku içindeki su molekülleri yüksek b değerlerinde bile ($500-1000 \text{ sn/mm}^2$) sinyallerini koruyacaktır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, görüntülen vücut bölgesi veya organa bağlı olarak 0 sn/mm^2 b değeri ve 500 ila 1000 sn/mm^2 arasında daha yüksek bir b değeri dahil olmak üzere en az iki farklı b değeri kullanılarak gerçekleştirilir. Farklı b değerlerinde dokulardaki sinyal bozulması genellikle beksponansiyeldir. Sinyal bozulmasının ilk bileşeni, akan kanın neden olduğu sinyal kaybıdır (hızlı hareket eden su molekülleri defaze olur ve ancak kolayca refaze olamadığı için düşük b değerlerinde bile sinyallerini kaybedecektir). İkinci bileşen suyun intraselüler ve ekstraselüler kompartmanlardaki hareketinden kaynaklanmaktadır. Yüksek b değeri kullanılarak gerçekleştirilmiş bir görüntüleme yüksek sinyal yoğunluğuna sahip bir bölge, difüzyonun kısıtlandığını gösterir (sıkıca paketlenmiş su molekülleri, refaz gradiyenti tarafından kolayca yeniden refaze olabilir). Bizim çalışmamızda 3 farklı MR cihazı kullanıldığından farklı b değerleri kullanılmıştır (b : $0,600$; b : $0, 800$ ve b : $50,400,1000$).

Çalışmamızın temel amacı, benign – malign natürde kas – iskelet sistemi tümörlerinin birbirinden ayırımında difüzyon ağırlıklı görüntülemenin ve ADC değerinin etkinliğini değerlendirmek ve tanıya katkısını araştırmaktır. Literatürde buna benzer çalışmalara baktığımızda yumuşak doku tümörlerinde ADC değerleri karşılaştırıldığında ADC ‘cut-off’ değerleri %83,3 sensitivite ve %72,7 spesifite ile $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ [120], başka bir çalışmada %90 sensitivite ve %91 spesifite ile $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ [121] bulunmuştur. Yine bazı çalışmalarda benign yumuşak doku tümörlerinin ADC değerleri ile malignlerin ADC değerleri arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur [122, 123]. Bir diğer çalışmada benign ve malign kemik tümörlerinin ayırımında %77,8 sensitivite ve %82,4 spesifite ile ‘cut-off’ değeri $1,37$ ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) olarak bulunmuştur [124]. Bazı kaynaklarda tedavi edilmemiş kemik tümörlerini karakterize etmede difüzyon ağırlıklı görüntüleme hakkında yeterli bilgi

olmadığı, kartilajinöz, kistik ve miksomatöz lezyonlarda yüksek ADC değerlerinin saptandığı bildirilmiştir [125-127].

ADC ölçümlerinde ROI'nin nasıl yerleştirileceğine dair literatürde yeterli konsensüs sağlanmadığı belirtilmektedir [128]. ROI yerleştirilmesinde henüz bir standardizasyon geliştirilmediği için literatürdeki ADC ölçümü bazlı çalışmaların birçoğunda yuvarlak ROI kullanılarak benign – malign lezyonların ortalama ADC ölçümleri karşılaştırılmıştır. Bazı araştırmacılar bu tekniğin, özellikle içinde nekrotik alanlar barındıran heterojen kitlelerde kullanışlı olmayacağını, bu şekilde bir ölçümle tümör içindeki yüksek selülariteli alanın göz ardı edilebileceği bahsedilmektedir [128]. Bu nedenle özellikle malign tümörlerin değerlendirilmesinde ADC haritasında ROI yerleştirirken lezyonun değil, lezyon içindeki en düşük ADC değerine karşılık gelen hipointens alanın (yani ADCmin) ölçülmesi gerektiğini söyleyen kaynaklar vardır [128, 129]. Minimum ADC ölçümünün dezavantajı ise heterojen alanlar içeren küçük tümörlerde ROI yerleştirilecek bölgenin oldukça küçük olmasından ötürü ölçümlerden doğabilecek yanlışlıklardır [128]. Biz çalışmamızda ortalama ADC değeri yerine minimum ve maksimum ADC değerlerini ayrı ayrı hesapladık ve iki grup için (benign – malign) karşılaştırdık. Her iki ölçümde benign ve malign tümörler arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık bulduk ancak kesim noktalarında ADCmax için sensitivite ve spesifite değeri ile genel doğruluk oranı (sırasıyla %60, %69, 0.64) ADCmin'e kıyaslandığında (sırasıyla %89, %69 ve 0.82) daha düşüktü. Bu da literatürdeki bilgiyi destekler nitelikte olup ADCmin ölçümlerinin benign – malign tümör ayırımında daha faydalı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda benign ve malign kas – iskelet sistemi tümörlerinin minimum ve maksimum ADC değerleri ayrı ayrı hesaplanarak karşılaştırılmış, ADCmin için %89 sensitivite ve %73 spesifite ile kesim noktası $1098,5 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$, ADCmax için %60 sensitivite ve %69 spesifite ile $1890 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olarak hesaplandı.

Çalışmamızın bazı sınırlayıcı faktörleri vardı. Bunlardan biri merkezimizde 3 farklı MR cihazı bulunduğundan çekimde kullanılan *b* değerleri farklıydı ve bu nedenle homojen bir görüntü havuzu yoktu. Bir diğer kısıtlayıcı faktör, lezyonların boyutlarındaki ve dolayısıyla ADC'de minimum ve maksimum sinyal alanlarındaki

farklılıklar nedeniyle, kullanılan ROI alanının lezyondan lezyona farklılık göstermesiydi.



6. SONUÇ

Kas – iskelet sistemi tümörleri tanı ve takibinde MRG oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, kas – iskelet sistemi tümörlerinde konvansiyonel MRG ile birlikte kullanıldığında, lezyonların benign – malign ayrımında destekleyici bulgular sunmakta ve konvansiyonel MRG’ye lezyon natürünü belirlemede yardımcı olmaktadır. Ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntülemede elde edilen ADC haritaları sayesinde moleküler düzeyde kantitatif ölçümler yapılarak, yeterli büyüklükteki lezyonlarda yapılan ölçümlerde histopatolojik tanı amacıyla yapılan girişimler öncesinde lezyon natürü hakkında bir öngörü sağlamaktadır. Neticede tüm kısıtlılıklara rağmen kas – iskelet sistemi tümörlerinin karakterizasyonunda ek bilgiler sunması, ayırtıcı tanıda yardımcı olması, hızlı ve kolay elde edilebilir olması, kontrast maddeye gereksinim olmaması ve özellikle benign natürde olduğu düşünülen lezyonlarda gereksiz girişimsel işlemleri azaltmaya olanak tanınması nedeniyle difüzyon ağırlıklı görüntüleme konvansiyonel MRG protokolüne dahil edilebilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, tek başına ayırtıcı tanı yapabilecek yeterlilikte olmasa da konvansiyonel MRG’ye tamamlayıcı bir görüntüleme olarak kullanılabilir.

ÖZET

Kas - İskelet Sisteminin Benign ve Malign Tümörlerinin Ayrımına Difüzyon MRG - ADC (görünür difüzyon katsayısı) Değerinin Katkısı

Amaç: Kas – iskelet sistemi tümörlerinin karakterizasyonunda difüzyon ağırlıklı görüntüleme ADC değerinin ayırıcı tanıya katkısının araştırılması.

Materyal ve Metod: Kas – iskelet sistemi tümörü olan hastalara 2 adet 1,5 Tesla ve 1 adet 3,0 Tesla MRG cihazında sırasıyla $b:0,600$; $b:0,800$ ve $b:50,400,1000$ değerlerinde difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi ve bu görüntüler üzerinden MR cihazı tarafından otomatik olarak ADC haritaları hesaplandı. Çalışmaya yaşları 18-90 arasında (ortalaması yaklaşık 47) değişen, 61'i kadın 71'i erkek toplamda 132 hasta dahil edildi.

Bulgular: 32'si kemik, 27'si yumuşak doku tümörü olmak üzere toplamda 59 benign tümör ve 43'ü kemik, 30'u yumuşak doku tümörü olmak üzere toplamda 73 malign tümör vardı. Min ADC değerlerinin ortalaması benign tümörlerde $1377,2 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$, malign tümörlerde $796,7 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$; max ADC değerlerinin ortalaması benign tümörlerde $2164,9 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$, malign tümörlerde $1835,3 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olarak saptandı. Benign ve malign tümörler arasında ADC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Malign ve benign lezyonların ADCmin kesim noktası %89 sensitivite ve %73 spesifite ile $1098,5 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$; ADCmax kesim noktası ise %60 sensitivite ve %69 spesifite ile $1890 (x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olarak hesaplandı.

Sonuç: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritalama, kas – iskelet sistemi tümörlerinin benign – malign ayrımına katkıda bulunan bir teknik olup konvansiyonel sekanslara eklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Difüzyon ağırlıklı MRG, ADC, kas – iskelet sistemi tümörleri.

ABSTRACT

Contribution of Diffusion MRI - ADC (apparent diffusion coefficient) Value to the Differentiation of Benign and Malign Tumors of the Musculoskeletal System

Objective: Investigation of the contribution of ADC value to differential diagnosis in diffusion-weighted imaging for characterization of musculoskeletal tumors.

Materials and Methods: Diffusion-sensitive gradients were applied to patients with musculoskeletal tumors at 1.5 and 3,0 Tesla MRI devices, respectively, with $b:0,600$ $b:0,800$ and $b:50,400,100$ values, and ADC maps were calculated automatically by the MR devices. A total of 132 patients, 61 female and 71 male, ranging in age 18-90 (mean 46.9), were included in the study.

Results: There were a total of 59 benign tumors, 32 of them were bone and 27 were soft tissue tumors, and there were a total of 73 benign tumors, 43 of them were bone and 30 were soft tissue tumors. The average of the min ADC values was 1377.2 ($\times 10^{-6}$ mm² / sec) in benign tumors and 796.7 ($\times 10^{-6}$ mm² / sec) in malignant tumors; the average of max ADC values was 2164.9 ($\times 10^{-6}$ mm² / sec) in benign tumors and 1835.3 ($\times 10^{-6}$ mm² / sec) in malignant tumors. The difference between ADC values between benign and malignant tumors was statistically significant ($p < 0.05$). The minimum ADC cut-off value between malignant and benign lesions was calculated as 1098.5 ($\times 10^{-6}$ mm² / sec) with 89% sensitivity and 73% specificity, and the maximum ADC cut-off value was calculated as 1890 ($\times 10^{-6}$ mm² / sec) with 60% sensitivity and 69% specificity.

Conclusion: Diffusion-weighted imaging and ADC mapping is a technique that contributes to the benign - malignant differentiation of musculoskeletal tumors and should be added to conventional sequences.

Key Words: Diffusion-weighted MRI, ADC, musculoskeletal tumors.

KAYNAKLAR

1. Inoue, T., J. Aoki, and E.E. Kim, *Musculoskeletal Tumors*, in *Molecular Imaging in Oncology: PET, MRI, and MRS*, E.E. Kim and E.F. Jackson, Editors. 1999, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 243-270.
2. Gillard, J.H., *Clinical MR neuroimaging : diffusion, perfusion and spectroscopy*. 2005, Cambridge: Cambridge University Press.
3. Schoenwolf, G.C., Bleyl, S.B., Brauer, P.R., Francis-West, P.H. & Philippa H., *Larsen's human embryology*. 2015. **5**: p. 172-196.
4. Maruyama, T., *[Development of the skeletal system in utero]*. Clin Calcium, 2011. **21**(9): p. 1299-305.
5. Berendsen, A.D. and B.R. Olsen, *Bone development*. Bone, 2015. **80**: p. 14-18.
6. Brown, J.L., Kumbar, S. G., & Laurencin, C. T., *Bone Tissue Engineering*. Biomaterials Science, 2013: p. 1194–1214.
7. Gülfidan Coşkun, H.Ö., Sait Polat, *Molecular Mechanism of Somite Development*. Archives Medical Review Journal, 2013. **22**(3): p. 362-376.
8. Dubrulle, J. and O. Pourquie, *Welcome to syndetome: a new somitic compartment*. Dev Cell, 2003. **4**(5): p. 611-2.
9. Carlson, B.M. and P.N. Kantaputra, *Human embryology and developmental biology*. 2019.
10. Brent, A.E. and C.J. Tabin, *Developmental regulation of somite derivatives: muscle, cartilage and tendon*. Curr Opin Genet Dev, 2002. **12**(5): p. 548-57.
11. Maroto, M., et al., *BHLH proteins and their role in somitogenesis*. Adv Exp Med Biol, 2008. **638**: p. 124-39.
12. Hill, M.A., W. University of New South, and A. School of, *UNSW embryology : an interactive tutorial and reference resource*. 2004, [Sydney]: Dept. of Anatomy, School of Medical Sciences, UNSW.

13. Salawu, O., et al., *Musculoskeletal tumors of the extremities: Challenges and outcome of management in a Nigeria Tertiary Hospital*. African Journal of Medical and Health Sciences, 2018. **17**(1): p. 20-25.
14. Greenspan, A., *Orthopedic imaging : a practical approach*. 2011, Philadelphia: Wolters Kluwer.
15. Buttaravoli, P. and S.M. Leffler, *Minor emergencies*. 2012, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
16. Conrad, E.U., 3rd and W.F. Enneking, *Common soft tissue tumors*. Clin Symp, 1990. **42**(1): p. 2-32.
17. Goldblum, J.R., et al., *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 2014, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
18. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2005: Elsevier Saunders.
19. Murphey, M.D., et al., *From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal lipomatous lesions*. Radiographics, 2004. **24**(5): p. 1433-66.
20. Nishida, J., et al., *Imaging characteristics of deep-seated lipomatous tumors: intramuscular lipoma, intermuscular lipoma, and lipoma-like liposarcoma*. J Orthop Sci, 2007. **12**(6): p. 533-41.
21. Fletcher, C.D.M., *Diagnostic histopathology of tumors. Vol. 2 Vol. 2*. 2013, Philadelphia: Elsevier/Saunders.
22. Laffan, E.E., B.Y. Ngan, and O.M. Navarro, *Pediatric soft-tissue tumors and pseudotumors: MR imaging features with pathologic correlation: part 2. Tumors of fibroblastic/myofibroblastic, so-called fibrohistiocytic, muscular, lymphomatous, neurogenic, hair matrix, and uncertain origin*. Radiographics, 2009. **29**(4): p. e36.
23. Meng, Q., et al., *Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases*. Int J Cardiol, 2002. **84**(1): p. 69-75.
24. Peters, P.J. and S. Reinhardt, *The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review*. J Am Soc Echocardiogr, 2006. **19**(2): p. 230-40.

25. Roberts, W.C., *Primary and secondary neoplasms of the heart*. Am J Cardiol, 1997. **80**(5): p. 671-82.
26. Vidaillet, H.J., Jr., et al., "*Syndrome myxoma*": a subset of patients with cardiac myxoma associated with pigmented skin lesions and peripheral and endocrine neoplasms. British heart journal, 1987. **57**(3): p. 247-255.
27. Olsen, K.I., G.S. Stacy, and A. Montag, *Soft-tissue cavernous hemangioma*. Radiographics, 2004. **24**(3): p. 849-54.
28. Greenspan, A., et al., *Imaging strategies in the evaluation of soft-tissue hemangiomas of the extremities: correlation of the findings of plain radiography, angiography, CT, MRI, and ultrasonography in 12 histologically proven cases*. Skeletal Radiol, 1992. **21**(1): p. 11-8.
29. Joshi, P.S., B. Hongal, and A. Sanadi, *Cystic lymphangioma: A differential diagnosis*. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP, 2015. **19**(3): p. 393-395.
30. Bahnassy, M. and H. Abdul-Khalik, *Soft tissue chondroma: a case report and literature review*. Oman medical journal, 2009. **24**(4): p. 296-299.
31. Woertler, K., *Soft tissue masses in the foot and ankle: characteristics on MR Imaging*. Semin Musculoskelet Radiol, 2005. **9**(3): p. 227-42.
32. Oliva, F., et al., *Chondroma of the subcutaneous bursa of the Achilles tendon*. Bull Hosp Jt Dis, 2005. **63**(1-2): p. 24-6.
33. Korf, B.R., *Neurofibromatosis*. Handb Clin Neurol, 2013. **111**: p. 333-40.
34. Yuan, S.-M., et al., *Surgical management of giant neurofibroma in soft tissue: a single-center retrospective analysis*. International journal of clinical and experimental medicine, 2015. **8**(4): p. 5245-5253.
35. Rahrman, E.P., et al., *Trp53 haploinsufficiency modifies EGFR-driven peripheral nerve sheath tumorigenesis*. Am J Pathol, 2014. **184**(7): p. 2082-98.
36. Friedrich, R.E., et al., *Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and epithelial growth factor receptor in peripheral nerve sheath tumors of neurofibromatosis type 1*. Anticancer Res, 2015. **35**(1): p. 137-44.

37. Weiss, B., et al., *Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. **61**(6): p. 982-6.
38. Wei, J., et al., *Nilotinib is more potent than imatinib for treating plexiform neurofibroma in vitro and in vivo*. *PLoS One*, 2014. **9**(10): p. e107760.
39. Fisher, C. and K. Thway, *Aggressive fibromatosis*. *Pathology*, 2014. **46**(2): p. 135-40.
40. Goncalves, A., et al., *Response of a KIT-positive extra-abdominal fibromatosis to imatinib mesylate and KIT genetic analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(8): p. 562-3.
41. Monneur, A., et al., *Dramatic and Delayed Response to Doxorubicin-Dacarbazine Chemotherapy of a Giant Desmoid Tumor: Case Report and Literature Review*. *Case Reports in Oncology*, 2013. **6**(1): p. 127-133.
42. Bertucci, F., et al., *High-grade soft tissue sarcoma arising in a desmoid tumor: case report and review of the literature*. *Clinical sarcoma research*, 2015. **5**: p. 25-25.
43. Uriburu, I.J. and V.D. Levy, *Intraosseous growth of giant cell tumors of the tendon sheath (localized nodular tenosynovitis) of the digits: report of 15 cases*. *J Hand Surg Am*, 1998. **23**(4): p. 732-6.
44. Darwish, F.M. and W.H. Haddad, *Giant cell tumour of tendon sheath: experience with 52 cases*. *Singapore Med J*, 2008. **49**(11): p. 879-82.
45. Adams, E.L., E.M. Yoder, and M.L. Kasdan, *Giant cell tumor of the tendon sheath: experience with 65 cases*. *Eplasty*, 2012. **12**: p. e50.
46. Suresh, S.S. and H. Zaki, *Giant cell tumor of tendon sheath: case series and review of literature*. *Journal of hand and microsurgery*, 2010. **2**(2): p. 67-71.
47. Kotwal, P.P., V. Gupta, and R. Malhotra, *Giant-cell tumour of the tendon sheath. Is radiotherapy indicated to prevent recurrence after surgery?* *J Bone Joint Surg Br*, 2000. **82**(4): p. 571-3.

48. Di Grazia, S., et al., *Giant cell tumor of tendon sheath: study of 64 cases and review of literature*. Il Giornale di chirurgia, 2013. **34**(5-6): p. 149-152.
49. Ruiz Santiago, F., et al., *Short term comparison between blind and ultrasound guided injection in morton neuroma*. Eur Radiol, 2019. **29**(2): p. 620-627.
50. Dagher, R. and L. Helman, *Rhabdomyosarcoma: an overview*. Oncologist, 1999. **4**(1): p. 34-44.
51. Coindre, J.M., et al., *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. Cancer, 2001. **91**(10): p. 1914-26.
52. Mestiri, S., et al., *Soft tissue leiomyosarcoma-diagnostics, management, and prognosis: Data of the registry cancer of the center of Tunisia*. Rare tumors, 2019. **11**: p. 2036361318820171-2036361318820171.
53. Kumar, V., et al., *Robbins basic pathology*. 2018.
54. Allen, A.H., *Large Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of the Posterior Thigh*. The American journal of case reports, 2019. **20**: p. 318-322.
55. Tanaka, K. and H. Tsumura, *Eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for soft tissue sarcoma of the trunk and extremity: in search of a better staging system*. Annals of translational medicine, 2019. **7**(Suppl 1): p. S11-S11.
56. Weiss, S.W. and F.M. Enzinger, *Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases*. Cancer, 1978. **41**(6): p. 2250-66.
57. Seomangal, K., N. Mahmoud, and J.P. McGrath, *Malignant fibrous histiocytoma, now referred to as Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: A Case Report of an unexpected histology of a subcutaneous lesion*. International journal of surgery case reports, 2019. **60**: p. 299-302.
58. Folpe, A.L., *Fibrosarcoma: a review and update*. Histopathology, 2014. **64**(1): p. 12-25.

59. Shrivastava, S., et al., *Fibrosarcoma of maxilla: A rare case report*. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP, 2016. **20**(1): p. 162-162.
60. Gallo, A., et al., *Recurrent malignant schwannoma of the parapharyngeal space in neurofibromatosis type 1*. Ear Nose Throat J, 2003. **82**(11): p. 862-5.
61. Doyle, L.A., *Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Cancer, 2014. **120**(12): p. 1763-74.
62. Allen, A.H. and A.C. Gullixson, *Spindle Cell Sarcoma of the Paraspinal Musculature with Late Pulmonary Metastases*. The American journal of case reports, 2019. **20**: p. 828-832.
63. Nassif, N.A., et al., *Recent advances in the management of liposarcoma*. F1000Research, 2016. **5**: p. 2907-2907.
64. Thway, K. and C. Fisher, *Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution*. Ann Diagn Pathol, 2014. **18**(6): p. 369-80.
65. Hengge, U.R., et al., *Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy*. Lancet Infect Dis, 2002. **2**(5): p. 281-92.
66. Kaminer, B. and J.F. Murray, *Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum of Kaposi, with special reference to its incidence in the South African Negro, and two case reports*. S Afr J Clin Sci, 1950. **1**(1): p. 1-25.
67. Curtiss, P., L.C. Strazzulla, and A.E. Friedman-Kien, *An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Dermatology and therapy, 2016. **6**(4): p. 465-470.
68. Yoo, S., et al., *A case of exogenous corticosteroid-induced Kaposi's sarcoma that developed after a cure of endogenous hypercortisolism*. Int J Clin Pharm, 2015. **37**(6): p. 988-91.
69. Requena, L. and H. Kutzner, *Hemangioendothelioma*. Semin Diagn Pathol, 2013. **30**(1): p. 29-44.

70. Bouslama, K., et al., *Malignant epithelioid hemangioendothelioma: a case report*. Oman medical journal, 2013. **28**(2): p. 135-137.
71. Franchi, A., *Epidemiology and classification of bone tumors*. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases, 2012. **9**(2): p. 92-95.
72. *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*. 2003, [S.l.]: BC Decker.
73. Woldenberg, Y., M. Nash, and L. Bodner, *Peripheral osteoma of the maxillofacial region. Diagnosis and management: a study of 14 cases*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2005. **10 Suppl 2**: p. E139-42.
74. Sayan, N.B., et al., *Peripheral osteoma of the oral and maxillofacial region: a study of 35 new cases*. J Oral Maxillofac Surg, 2002. **60**(11): p. 1299-301.
75. Noordin, S., et al., *Osteoid osteoma: Contemporary management*. Orthopedic reviews, 2018. **10**(3): p. 7496-7496.
76. Raskas, D.S., et al., *Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine*. J Spinal Disord, 1992. **5**(2): p. 204-11.
77. Boriani, S., et al., *Osteoblastoma of the spine*. Clin Orthop Relat Res, 1992(278): p. 37-45.
78. Arkader, A. and J.P. Dormans, *Osteoblastoma in the skeletally immature*. J Pediatr Orthop, 2008. **28**(5): p. 555-60.
79. Jaffe, H.L., *Benign osteoblastoma*. Bull Hosp Joint Dis, 1956. **17**(2): p. 141-51.
80. Wu, M., et al., *Diagnostic and Management Options of Osteoblastoma in the Spine*. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2019. **25**: p. 1362-1372.
81. Semenova, L.A. and I.V. Bulycheva, [*Chondromas (enchondroma, periosteal chondroma, enchondromatosis)*]. Arkh Patol, 2007. **69**(5): p. 45-8.
82. Mulligan, M.E., *How to Diagnose Enchondroma, Bone Infarct, and Chondrosarcoma*. Curr Probl Diagn Radiol, 2019. **48**(3): p. 262-273.
83. Hakim, D.N., et al., *Benign tumours of the bone: A review*. J Bone Oncol, 2015. **4**(2): p. 37-41.

84. Kitsoulis, P., et al., *Osteochondromas: review of the clinical, radiological and pathological features*. In Vivo, 2008. **22**(5): p. 633-46.
85. Özer, D., et al., *Chondroblastoma: An evaluation of the recurrences and functional outcomes following treatment*. Acta orthopaedica et traumatologica turcica, 2018. **52**(6): p. 415-418.
86. Xu, H., et al., *Chondroblastoma of bone in the extremities: a multicenter retrospective study*. J Bone Joint Surg Am, 2015. **97**(11): p. 925-31.
87. Mankin, H.J., et al., *Non-ossifying fibroma, fibrous cortical defect and Jaffe-Campanacci syndrome: a biologic and clinical review*. Chir Organi Mov, 2009. **93**(1): p. 1-7.
88. Mallet, J.F., et al., *[Non-ossifying fibroma in children: a surgical condition?]*. Chir Pediatr, 1980. **21**(3): p. 179-89.
89. Blaz, M., et al., *Cortical fibrous defects and non-ossifying fibromas in children and young adults: The analysis of radiological features in 28 cases and a review of literature*. Pol J Radiol, 2011. **76**(4): p. 32-9.
90. Kuhn, J., S. Pathak, and A. Sapra, *Osteoclastoma*, in *StatPearls*. 2019, StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
91. Macdonald, D., V. Fornasier, and R. Holtby, *Benign fibrohistiocytoma (xanthomatous variant) of the acromion. A case report and review of the literature*. Arch Pathol Lab Med, 2002. **126**(5): p. 599-601.
92. Kang, H.S., et al., *Intraosseous Lipoma: 18 Years of Experience at a Single Institution*. Clinics in orthopedic surgery, 2018. **10**(2): p. 234-239.
93. Milgram, J.W., *Intraosseous lipomas. A clinicopathologic study of 66 cases*. Clin Orthop Relat Res, 1988(231): p. 277-302.
94. Kalil, R.K., *Neurofibroma of Bone*, in *Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone: For Surgical Pathologists, Orthopedic Surgeons and Radiologists*, E. Santini-Araujo, et al., Editors. 2015, Springer London: London. p. 583-586.
95. Sissons, H.A., *The WHO classification of bone tumors*. Recent Results Cancer Res, 1976(54): p. 104-8.

96. Damron, T.A., W.G. Ward, and A. Stewart, *Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **459**: p. 40-7.
97. dos Santos Silva, I. and A.J. Swerdlow, *Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers*. Am J Epidemiol, 1993. **138**(1): p. 10-28.
98. Dorfman, H.D. and B. Czerniak, *Bone cancers*. Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 203-10.
99. Rizzo, M., et al., *Chondrosarcoma of bone: analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome*. Clin Orthop Relat Res, 2001(391): p. 224-33.
100. Garrison, R.C., et al., *Chondrosarcoma arising in osteochondroma*. Cancer, 1982. **49**(9): p. 1890-7.
101. Augsburger, D., et al., *Current diagnostics and treatment of fibrosarcoma - perspectives for future therapeutic targets and strategies*. Oncotarget, 2017. **8**(61): p. 104638-104653.
102. Burchill, S.A., *Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities*. Journal of clinical pathology, 2003. **56**(2): p. 96-102.
103. Ozaki, T., *Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article*. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association, 2015. **20**(2): p. 250-263.
104. Hashimoto, H., et al., *Malignant neuroepithelioma (peripheral neuroblastoma). A clinicopathologic study of 15 cases*. Am J Surg Pathol, 1983. **7**(4): p. 309-18.
105. Silbermann, R. and G.D. Roodman, *Myeloma bone disease: Pathophysiology and management*. Journal of bone oncology, 2013. **2**(2): p. 59-69.
106. Macmull, S., et al., *Primary Intra-Osseous Liposarcoma of the Femur: A Case Report*. Journal of Orthopaedic Surgery, 2009. **17**(3): p. 374-378.
107. Satyanarayana, S., et al., *Adamantinoma of Tibia*. Med J Armed Forces India, 2002. **58**(4): p. 348-9.

108. Yoshida, S., et al., *Adamantinoma Arising in the Distal End of the Fibula*. Rare Tumors, 2017. **9**(1): p. 6823.
109. Gielen, J.L., et al., *Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients*. Eur Radiol, 2004. **14**(12): p. 2320-30.
110. Subhawong, T.K., et al., *Proton MR spectroscopy in metabolic assessment of musculoskeletal lesions*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(1): p. 162-72.
111. Bley, T.A., O. Wieben, and M. Uhl, *Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal radiology: applications in trauma, tumors, and inflammation*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009. **17**(2): p. 263-75.
112. Pekcevik, Y., M.O. Kahya, and A. Kaya, *Characterization of Soft Tissue Tumors by Diffusion-Weighted Imaging*. Iranian journal of radiology : a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society, 2015. **12**(3): p. e15478-e15478.
113. Doran, M., et al., *Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences*. J Comput Assist Tomogr, 1990. **14**(6): p. 865-73.
114. Bozkurt Bostan, T., et al., *Value of Apparent Diffusion Coefficient Values in Differentiating Malignant and Benign Breast Lesions*. Balkan medical journal, 2016. **33**(3): p. 294-300.
115. Thoeny, H.C., et al., *Diffusion-weighted imaging of the parotid gland: Influence of the choice of b-values on the apparent diffusion coefficient value*. J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(5): p. 786-90.
116. Le Bihan, D., et al., *Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging*. Radiology, 1988. **168**(2): p. 497-505.
117. Mardor, Y., et al., *Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 1094-100.

118. Lyng, H., O. Haraldseth, and E.K. Rofstad, *Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 2000. **43**(6): p. 828-36.
119. Bammer, R., *Basic principles of diffusion-weighted imaging*. Eur J Radiol, 2003. **45**(3): p. 169-84.
120. Romeih, M., et al., *The diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in characterization of musculoskeletal soft tissue tumors*. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2018. **49**(2): p. 400-407.
121. Neubauer, H., et al., *Diffusion-weighted MRI for detection and differentiation of musculoskeletal tumorous and tumor-like lesions in pediatric patients*. World J Pediatr, 2012. **8**(4): p. 342-9.
122. van Rijswijk, C.S., et al., *Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors*. J Magn Reson Imaging, 2002. **15**(3): p. 302-7.
123. Zou, Y., et al., *Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted imaging for differential diagnosis of soft-tissue tumor*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2016. **12**(2): p. 864-870.
124. Pekcevik, Y., M. Kahya, and A. Kaya, *Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Bone Tumors: Preliminary Results*. Journal of clinical imaging science, 2013. **3**: p. 63.
125. Subhawong, T.K., M.A. Jacobs, and L.M. Fayad, *Insights into quantitative diffusion-weighted MRI for musculoskeletal tumor imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **203**(3): p. 560-72.
126. Hayashida, Y., et al., *Evaluation of diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of poorly contrast-enhanced and T2-prolonged bone masses: Initial experience*. J Magn Reson Imaging, 2006. **23**(3): p. 377-82.
127. Nagata, S., et al., *[Usefulness of diffusion-weighted MRI in differentiating benign from malignant musculoskeletal tumors]*. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2005. **65**(1): p. 30-6.

128. Subhawong, T.K., M.A. Jacobs, and L.M. Fayad, *Diffusion-weighted MR Imaging for Characterizing Musculoskeletal Lesions*. RadioGraphics, 2014. **34**(5): p. 1163-1177.
129. Oka, K., et al., *The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient*. Skeletal Radiology, 2010. **39**(2): p. 141-146.

