



T.C

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİYAL MENİNGİOMLARDA DİFÜZYON
AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE KORELASYONU**

Dr.Parviz Samadov

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gazanfer EKİNCİ

İSTANBUL- 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptıkları büyük katkılarından dolayı esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr.Feyyaz Baltacıoğlu' na, Prof.Dr.Davut Tüney' e, Prof.Dr.Erkin Arıbal' a, Prof.Dr.İhsan Nuri Akpınar' a, Prof.Dr.Nuri Çagatay Çimşit' e, Yard.Doç.Dr.Rabia Ergelen' e, Yard.Doç.Dr.Onur Buğdaycı' ya, Uzm.Dr.Ruslan Asadov' a ;

Bu tez çalışmasının her aşamasında ve eğitim süresince yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Gazanfer Ekinci' ye;

Bu tez çalışmasına katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç.Dr.Aşkın Şeker ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç.Dr.Süheyla Bozkurt' a;

Uzmanlık eğitimim süresince dostça ve uyum içinde çalıştığım başta Dr.Cemal Aydın Gündoğmuş olmak üzere tüm asistan, hemşire, teknisyen, sağlık memuru, sekreter arkadaşlarıma ;

Bu güne gelmemi sağlayan, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen sevgili aileme ve özel olarak eşim Dr.İlhama Eldarova' ya;

Teşekkür ederim.

Dr.Parviz Samadov

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
KISALTMALAR.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Anatomi.....	7
2.2. Epidemiyoloji.....	9
2.3. Histopatoloji.....	10
2.4. Tanı.....	18
2.5. Tedavi.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

ÖZET

AMAÇ: Meningiomlar 2.ci en sık rastlanan intrakranial tümörlerdir. Çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre grade I patolojide olmakla birlikte grade II ve grade III tipleri de olan ekstraaksial yerleşimli tümörlerdir. Meningiomlar en sık rastlanan ekstraaksiyal tümörler olmakla birlikte tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %14-20' sini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin grade II (%4.7-7) ve grade III (%1-2.8) tiplerine çok az rastlanır. Grade II ve grade III meningiomların tedavisi, rekürrens oranları ve uzun dönem prognozu grade I olanlardan belirgin farklılık gösterir. Bu nedenle preoperatif olarak meningiomun histolojik derecesinin ve bazı patolojik özelliklerinin bilinmesi tedavi yaklaşımını belirlemede, rekürrens oranlarını ve uzun dönem prognozu tahmin etmede önemlidir. Literatürde farklı görüntüleme yöntemlerinin tümör derecesi ve tümörün bazı patolojik özellikleri ile ilişkisini araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmada amaç Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularının preoperatif olarak meningiomların histolojik derecesini tahmin etmede etkinliğini ve ADC değeri ile en önemli proliferasyon belirleyici indeks olan Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2009-2016 yılları arasında Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsünde intrakranial meningiom nedeni ile opere edilen, histopatolojik sonucu meningiom olan, preoperatif konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yapılmış

204 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İki ardışık kesitte tümörün 6 ayrı lokalizasyonundan ROI değerleri ölçülerek ortalama ADC değeri hesaplandı. ROC eğrisi çizilerek düşük (grade I) ve yüksek dereceli (grade II ve grade III) tümör ayırımı için eşik ADC değeri hesaplandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ile ADC değerlerinin korelasyonu araştırıldı. Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Düşük dereceli tümörler için ortalama ADC değerleri $826,670 \pm 134,8 \text{ mm}^2/\text{s}$; yüksek dereceli tümörler için ortalama ADC değerleri $740,080 \pm 149,117 \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplandı. Grade I tümörü olan hastaların ADC değerleri, grade II veya III olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,000$). Yüksek dereceli ve düşük dereceli meningiom ayırımı için eşik ADC değeri $750,50$ olarak bulundu. (AUC: $0,742$; $p<0,0001$); Saptanan eşik değere göre duyarlılık %72; özgüllük %74 hesaplandı. Ki-67 proliferasyon indeksi ile ortalama ADC değerleri arasında %25,3 düzeyinde negatif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r=-0,253$; $p=0,000<0,05$). Düşük dereceli tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksleri yüksek dereceli tümörlere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

SONUÇ: Çalışmanın sonuçlarına göre düşük ve yüksek dereceli meningiomlarda ADC değerleri anlamlı olarak farklıdır ve preoperatif tümör derecesinin tahmin edilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca ADC değerleri Ki-67 proliferasyon indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir ve bu da operatif tedavi yaklaşımını, rekürrens oranlarını ve uzun dönem prognozu belirlemede yardımcıdır.

ABSTRACT

PURPOSE: Meningiomas are the second most common intracranial tumors. They are mostly grade I tumors according to World Health Organization classification, yet there are also grade II and III types. Meningiomas are %14-20 of all intracranial tumors and the most common extraaxial tumors. Grade II (%4,7-7) and grade III (%1-2,8) meningiomas are rare. Grade II and grade III tumors have different treatment, recurrence rate and long-term prognosis, as compared with grade I tumors. Therefore it is important to be aware of tumor features pre-operatively, for deciding treatment approach and presuming recurrence rate and long-term prognosis. There are few number of papers investigating the correlation of Diffusion-weighted MRI findings with histopathology and the results are conflicting. Purpose of this study is to investigate efficiency of DWI MRI to predict grade of meningiomas pre-operatively and the correlation between ADC values and Ki-67 proliferation index.

MATERIAL-METHOD: 204 patients who had operation for intracranial meningioma between 2009-2016 and histopathologic results and pre-operatively conventional MRI and DWI at Marmara University Neurological Science Institute, evaluated retrospectively. Mean ADC (Apparent Diffusion Coefficient) values calculated by measuring six ROI's (Region of Interest) for two sequential slices. Treshold for low grade and high grade tumors calculated with ROC curve analysis. Correlation between Ki-67 proliferation index and ADC values investigated. ADC and Ki-67 proliferation index values compared between high grade and low grade

tumors.

RESULTS: Mean ADC values for low grade tumors were $826,670 \pm 134,8 \text{ mm}^2/\text{s}$; mean ADC values for high grade tumors were $740,080 \pm 149,117 \text{ mm}^2/\text{s}$. ADC values of grade I tumors were significantly higher than grade II or III tumors ($p=0,000$). Optimum ADC threshold value to differentiate high grade and low grade meningiomas was calculated 750,50 (AUC:0,742; $p<0,0001$). At this threshold value sensitivity and specificity was %72 and %74, respectively. A statistically significant negative correlation between Ki-67 proliferation index and ADC values of the low-grade and high-grade meningiomas was detected ($r=-0,253$; $p=0,000<0,05$). Ki-67 proliferation index of low grade tumors were significantly lower than high grade tumors ($p<0.05$).

CONCLUSION: ADC values of low grade and high grade meningiomas are significantly different. This may afford an opportunity to presume tumor grade preoperatively. There is a negative correlation between ADC values and Ki-67 proliferation index. This may help deciding treatment approach and presuming recurrence rate and long-term prognosis.

KISALTMALAR

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ROI: Region of Interest

ADC: Görünürdeki Difüzyon Katsayısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

NF-2: Nörofibromatozis 2

FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

DSA: Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi

SSS: Santral Sinir Sistemi

PAS: Periodik Asit Şif

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

BBA: Büyük Büyütme Alanı

EMA: Epitelyal Membran Antijeni

PCNA: Prolifere Hücre Nukleer Antijeni

DNA: Deoksiribonükleik Asit

GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar 2.ci en sık rastlanan intrakranial tümörler olmakla birlikte büyük çoğunluğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre grade I ('tipik') tümörlerdir (1). Bu tümörlerin %10' dan az bir kısmı DSÖ sınıflamasına göre grade II ve III (atipik/anaplastik) tümörlerdir (2, 3).

Meningiom hastalarında prognozu etkileyen en önemli iki faktör;

1. Rezeksiyonun derecesi
2. Histolojik derece olarak tanımlanmaktadır.

Yüksek dereceli meningiom hastalarına genellikle gross-total rezeksiyon yapılamamaktadır. Total rezeksiyon yapılabildiği durumlarda dahi rekürrens oranı yüksektir. Bir çalışmada cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yılda grade I tümörlerin rekürrens oranı %3, grade II tümörlerin rekürrens oranı %40, grade III tümörlerin rekürrens oranı ise %80 olarak bildirilmiştir (1). Meningiom tedavisi sonrası rekürrens en önemli komplikasyon olup, hasta morbidite ve mortalitesini yükseltmektedir. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon öncesinde meningiomların preoperatif değerlendirilmesi ve karakterizasyonu uygun tedavi planının uygulanması açısından kritik öneme sahiptir. Rekürrensin sadece tümörün histolojik derecesiyle değil komşu beyin dokusu infiltrasyonu, proliferatif aktivite indeksi ve rezeksiyonun derecesi gibi diğer faktörlerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi hücre proliferasyonunu göstermede en önemli belirteç olup, tümörlerin rutin histolojik örneklenmesinde yaygın olarak kullanılır. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olan tümörler yüksek rekürrens oranına sahiptir ve bu da hasta prognozunu belirlemede önemlidir (4-6).

Literatürde meningiomların preoperatif karakterizasyonu ve histolojik özelliklerinin belirlenmesi için konvansiyonel MRG ve ileri MRG tekniklerinin etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (7-10).

Benign (grade I) meningiomlar konvansiyonel MRG' de homojen, keskin sınırlı, belirgin ve homojen kontrast tutulumu gösteren tümörlerdir (1). Heterojen kontrast tutulumu, belirgin peritümöral ödem, düzensiz kontur, komşu dokuların invazyonu ve destrüksiyonu tümörün grade II ve III olduğunu düşündüren ancak spesifik olmayan bulgulardır (11). T1-ağırlıklı (T1A) görüntülerde meningiom serebral kortekse benzer ya da hafif hipointenstir. T2-ağırlıklı (T2A) görüntülerdeyse gri cevhere göre hafif hiperintenstir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında ise yoğun kontrast tutulumu gösterir. Kitle içerisinde ve çevresindeki yoğun damarlar dikkat çeker. Meningiom gibi ekstra-aksiyel intradural lezyonların ayırımı için tanımlanan “kleft işareti”, lezyon ile beyin dokusu arasında BOS, damar ya da hipointens dura varlığında söylenebilir (12). “Dural kuyruk” kontrastlı MRG'de görülen, lezyonun kenarlarından perifere doğru uzanan dural kalınlaşmaya verilen isimdir ve meningiomların %72'sinde görülür (2). Ancak bütün bunlara rağmen konvansiyonel MRG incelemesinde yüksek dereceli tümörler ile düşük dereceli tümörleri ayıran spesifik ve güvenli diagnostik özellik bulunmamaktadır (2).

MR Spektroskopi'nin (MRS) hem meningiomların ayırıcı tanısında hem de yüksek ve düşük dereceli meningiomların ayırımında etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. MRS, meningiomların özellikle serebellopontin açı sisterninde yer alan şivannom ve dural metastazlardan ayırımında önemlidir (13). Birçok invivo ve cerrahi rezeksiyon materyalinde gerçekleştirilmiş spektroskopik çalışmada meningiomlarda alanin varlığı, göreceli yüksek

kolin ve glutamine/glutamate kompleksi (Glx) ile düşük N-asetil aspartat (NAA), kreatin ve lipid değerleri tipik özellikler olarak bildirilmiştir. Özellikle alanin varlığının meningeom belirteci olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (13-15). Proton MR spektroskopisi (H - MRS) tekniğinde özellikle aminoasitlerin gösterilebileceği kısa eko zamanlı incelemenin intravenöz kontrast madde verilmeden önce yapılması önemlidir. Grade I ve grade II/III meningeom ayrımında H - MRS'nin genel olarak ayırt edici olmadığı bilinmektedir (16). Ancak literatürde son zamanlarda tümöre komşu parankimde normalin alt sınırında ya da hafifçe düşük NAA/kolin oranları ve yüksek lipid varlığının tümörün invaziv-agresif natürü hakkında bilgi verebileceği yönünde çalışmalar vardır (17).

Perfüzyon MR görüntüleme tekniği beyin kanlanmasının yarı-kantitatif değerlendirilmesinde kullanılabilir. Nöroradyolojide ağırlıklı olarak kullanılan perfüzyon tekniği intravenöz yolla bolus tarzında uygulanan kontrast maddenin beyin parankiminden geçişi sırasında yol açtığı sinyal kaybını göstermek ilkesine dayalı dinamik duyarlılık kontrast (DDK) perfüzyon MR görüntülemesidir (18). Kontrast maddenin intra ve ekstravasküler kompartmanlar arasındaki geçişini yansıtan perfüzyon eğrileri serebral kan hacmini (CBV) ve tümör ile normal doku eğrilerinin birbirine oranı ise göreceli serebral kan hacmini (rCBV) gösterir. Renk kodlu haritalar oluşturularak ilgi alanındaki dokunun kanlanma özellikleri değerlendirilir (18, 19). Bu teknik tedavi yaklaşımı ve davranışı birbirinden oldukça farklı olan grade I ve grade II/III meningeomların cerrahi öncesi tanısında oldukça faydalıdır (20). Tipik olarak benign meningeomlar eksternal karotid arterin dural dallarından beslenir. Meningeom büyüdükçe komşu pial dallardan da kanlanmaya başlar ki bu durum tümörün daha agresif olduğu ve daha sık

rekürrens gösterme ihtimalinin yüksek olabileceği yönünde şüphe uyandırmalıdır (18). Literatürde rCBV değerlerinin grade I ve grade II/III meningiomlar için anlamlı olarak farklı olduğunu (19, 21) ve aksini iddia eden birçok çalışma mevcuttur (21-23). Bunlardan birinde grade II meningiom çevresindeki beyin parankiminde rCBV değerlerinin grade I meningiomların çevresindeki vazojenik ödem alanına oranla anlamlı şekilde artmış olduğunu bildirmiştir (19). Bu durum komşu parankimde artmış anjiogenez ya da mikrovasküler proliferasyon ile ilişkili olabilir (24, 25).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) primer beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde tanısal bir yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tümör derecesinin görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ile korele olduğu bilinmektedir (26-28). Yüksek dereceli beyin tümörlerinin ADC değerleri, düşük dereceli tümörlere ve normal beyin parankimine göre daha düşüktür (23, 26, 28, 29). Literatürde tümörlerin diffüzyon özellikleri ile histopatolojik derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu intraaksiyal tümörlere yöneliktir (29). Yüksek dereceli tümörlerdeki düşük ADC değerlerini açıklamaya yönelik farklı teoriler bulunmaktadır. Tümördeki artmış hücre yükünün, nükleus/sitoplazma oranındaki artışın, tümör hücrelerinin küçük olmasının, tümör içindeki fibröz ya da gliotik bileşenlerin, tümörün kanlanma özelliklerinin (kapiller yataktaki moleküllerin mikrohareketleri vs.) yüksek dereceli tümörlerde görülen diffüzyon kısıtlanmasından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (29, 30). İntraaksiyal tümörlerin DAG özelliklerini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen en sık görülen ekstraaksiyal tümörler olan meningiomların değerlendirilmesinde bu tekniğin etkinliğini araştıran makale sayısı azdır

(26, 29). Grade II/III meningiomlarda histolojik olarak artmış mitotik aktivite, küçük hücre boyutu, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, devamlı büyüme paterni gibi özelliklerinden dolayı difüzyon kısıtlaması ve ADC değerlerinin düşmesi beklenir (30). Literatürde grade II/III meningiomların ortalama ADC değerleri grade I meningiomlardan daha düşük bulunmuştur (28, 29). Ek olarak Nagar ve arkadaşları, meningiomların ADC değerleri ile normal görünen beyaz cevherin ADC değerlerinin oranını değerlendirmiş ve bu oranın grade I meningiomlarda, grade II/III meningiomlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (29). Aynı çalışmada % 96 hassasiyet ve % 100 özgüllük ile ADC oranı için 0.99 değeri eşik değer olarak belirtilmiştir. Tüm bu çalışmalara karşın literatürde grade I ve grade II/III meningiom ayrımında ADC değerlerinin anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (26, 31). Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar, magnet gücü, manyetik alan homojenitesi, görüntüleme protokolü (b değeri, DAG'nin kontrastlı serilerden önce ya da sonra yapılmış olması), ilgi alanı boyutu ve yerleştirildiği lezyon alanı, tümör içerisindeki mikroskopik nekroz odakları gibi birçok faktöre bağlı olabileceği bildirilmiştir (29, 30).

Histopatolojik incelemede rutin olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksi prognoz için en önemli faktörlerden biridir (32-35). Literatürde meningiomların ADC değerleri ile Ki-67 proliferasyon indeksinin korelasyonunu araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre ADC değerleri Ki-67 proliferasyon indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir ve ADC değerlerinin prognostik faktör olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (7-10).

Çalışmamızda meningiom sınıflaması DSÖ 2007 sınıflamasına dayanmaktadır. Sık olarak kullanılan benign, atipik, anaplastik meningiom

yerine uygun olarak grade I, grade II ve Grade III meningiom terimleri kullanılmıştır.

Preoperatif tümör özelliklerinin bilinmesi, tedavinin planlanmasında, rekürrens riskinin tahmininde ve hastanın uzun dönem prognozunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme nispeten ucuz, kolay ulaşılabilir, çekim süresi kısa olan ve kontrast madde kullanımını gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir.

Bu çalışmada amaç Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularının preoperatif olarak meningiomların histolojik derecesini tahmin etmede etkinliğini ve ADC değeri ile en önemli proliferasyon belirleyici indeks olan Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Meningiomer santral sinir sisteminin en sık rastlanan non-gliat tümörleridir ve tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık %14-20' ni oluştururlar (8). MRG yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemi olarak hem meningiom tanısında, hem de intraaksial ve ekstraaksial lezyonların ayırt edilmesinde önemli role sahiptir. BT, bazı spesifik vakalarda, intratümöral kalsifikasyonu ve eşlik eden kalvarial değişiklikleri göstermede MRG'den daha faydalıdır (2). Tipik meningiomer (grade I) karakteristik MRG özelliklerine sahiptir. Ancak konvansiyonel MRG, atipik (grade II) ve

anaplastik (grade III) varyantların tanısında zaman zaman yetersiz kalmaktadır (36). Radyologlar için menengiomların tipik ve atipik özelliklerini tanımlamak önemlidir ve bu doğru tanı için kritik önem taşır (2).

ANATOMİ

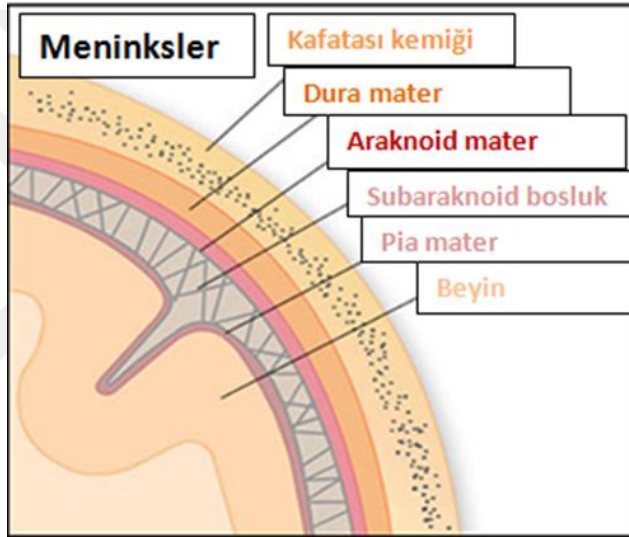
Merkezi sinir sistemini çevreleyen üç zar vardır: Dura mater, Araknoid, Pia mater (Şekil 1). Dura mater-pakimeninks kalvaryum ve omurgayı kesintisiz olarak saran fibröz zardır (Latince; sert anne). Dura mater yaralanmaya ve enfeksiyonlara karşı güçlü bir koruma sağlar ve BOS dolaşımına katkıda bulunur. Dura mater iç (meningeal) ve dış (periosteal) olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka sütürlerde kraniuma sıkıca tutunur. İç tabaka ise falks serebri, tentorium serebelli ve diafragma sella gibi katlantılar oluşturur. Ayrıca bu iki tabaka arasında dural venöz sinüsler yer almaktadır (37).

Işık mikroskopunda dura üç katman olarak izlenir. Dış dural sınır katman, fibröz dura ve dural sınır hücre katmanı. Elektron mikroskopunda ise duranın beş katmanı görülür. En dışta kemik yüzey katman izlenir. Daha sonra sırasıyla, eksternal median katman, vasküler katman ve internal median katman bulunur. Araknoid median katman ise en iç katmandır (37).

ARAKNOİD VE ARAKNOİD GRANULASYONLAR

Araknoid mater, duranın en iç tabakasına gevşek tutunan ince şeffaf

membrandır ve kafatasının içerisinde duranın konturlarını takip eder. Araknoid materin en dış katmanındaki hücreler ile dura materin en iç katmanındaki hücreler birbirine karışmıştır, fakat subdural mesafeyi oluşturmak için rahatlıkla ayrılabilirler. Araknoid dışa doğru cepleşmeler ile dural sinüslerin içine protrüde olur ve araknoid granülasyonları oluşturur. BOS' un drenajını sağlayan bu araknoid granülasyonlar, özelleşmiş araknoid ' kep' hücreleri ile kaplıdır.



Şekil 1: Kranial meninkslerin anatomisi. En dışta dura mater; ortada araknoid; en içte pia mater izlenmektedir.

PİA MATER

Meninkslerin en iç tabakasıdır. Giral kıvrımları takip ederek kortekse nispeten sıkı bir biçimde yapışır. Pia penetran damarlar boyunca invajine

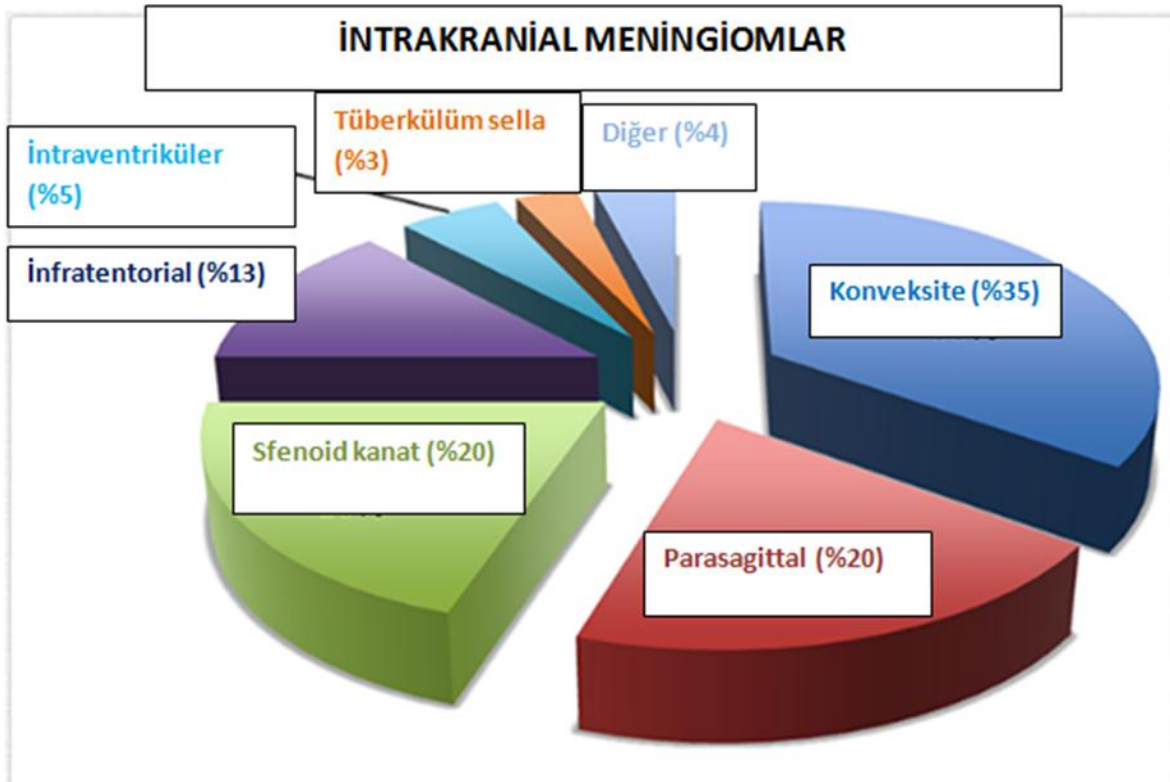
olarak perivasküler mesafeleri oluşturur. Perivasküler mesafe' ler serebral metabolitlerin drenajında ve normal intrakraniyal basıncın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (37).

EPİDEMİYOLOJİ

Meningiomların yıllık insidansı yaklaşık yüz bin nüfus sayısına göre 6' dır. Meningiomlar kadınlarda iki kat siktir (2). Meningiom beşinci dekattan sonra pik yapar ve yaşlı popülasyonda %2-3 oranında görülür. Sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik hale geldiğinde ise bulgular genellikle çevre dokularda bası, komşu yapılara direk invazyon ve bu yapılarda reaktif değişiklikler, BOS akımında obstrüksiyon veya vasküler yapılarda bası nedeniyle ortaya çıkar. Çoğu hastada meningiomlar sporadik gelişir ve etiyolojisi belli değildir. Meningiomlar için tanımlanan bazı risk faktörleri bulunur. Bunlar radyasyon maruziyeti ve NF- 2 (multiple meningiomlar) gibi genetik bozukluklardır (3). Sporadik menenjiomlarda 1p ve 3p allel kaybı görülebilir. Çoğu meningiom östrojen ve projesteron reseptörü içerir. Bu nedenle meningiomlar kadınlarda daha sık görülen az sayıdaki tümörlerdendir (38). Geçirilmiş kafa travmalarının meningiom etiyolojisindeki rolü ise açık değildir (2).

LOKALİZASYON

Menengiomer santral sinir sisteminin her yerinde görülebilir. Tümörlerin %90'dan fazlası supratentorialdır ve sıklıkla parasagittal/konveksite yerleşimlidir. İntrakranial meningiomerların yaklaşık %8-13'ü infratentorial yerleşimlidir (38, 39). Şekil 2.



Şekil 2. İntrakranial meningiomerların topografik dağılımı.

HİSTOPATOLOJİ

Meningiomlar araknoid (meningotelial) hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir. Çoğu meningiom keskin sınırlıdır, yavaş büyür ve lokalizasyonuna bağlı olarak küratif cerrahiye uygundur (6). Bununla birlikte bazı tümörler agresif seyir gösterir. Bu tümörlerin hemen hepsi grade II ve grade III tümörlerdir (40). Meningiom hastalarında prognozu en çok etkileyen iki faktör rezeksiyonun derecesi ile histolojik derecedir. Yüksek dereceli meningiom hastalarına genellikle gross-total rezeksiyon yapılamamaktadır. Bu olgularda total rezeksiyon yapılsa bile rekürrens oranı yüksektir. Bir çalışmada cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık rekürrens oranı, grade I tümörler için %3, grade II tümörler için %40 ve grade III tümörler için %80 olarak bildirilmiştir (1).

MENİNGİOMALARIN DSÖ SINIFLAMASI

DSÖ 2007 SINIFLAMASI

Histopatolojik görünümleri geniş bir yelpaze oluşturan meningiomların, 2007 DSÖ sınıflamasında; yavaş büyüyen ve düşük rekürrens riskine sahip 9 adet grade I, daha yüksek riskli 4 adet grade II ve 3 adet Grade III alt tipi tanımlanmıştır. Histopatolojik derecelendirme, meningiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle son DSÖ sınıflamasında, derecelendirme kriterleri çalışmacılar tarafından özel bir dikkatle ele alınmış ve histopatolojik parametreler, klinik prognostik parametreler ve genetik bulgular ile birlikte değerlendirilerek belirlenmiştir

(Tablo 1) (41). 2007 sınıflaması kriterleri 2000 sınıflamasına benzer nitelikte olup, 1993 sınıflamasındaki kriterlere göre, daha net ve objektif kriterlerdir. 2007 sınıflaması kriterleri kantitatif değerler içermemektedir (42-44).

DSÖ grade	Histolojik Alt Tıp	Histolojik Kriterler
I	Meningotelyal Fibröz (fibroblastik) Tranzisyonel (mikst) Psammomatöz Angiomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplazmositten zengin Metaplastik	Grade II ve Grade III kriterlerini taşımayan meningiomlar
II	Atipik Beyin invazyonu gösteren Kordoid Şeffaf hücreli	4-20 mitoz/10 BBA ve/veya Aşağıdakilerden en az 3'ünün varlığı: • hiperselülarite • küçük hücreler • nekroz • belirgin nükleol • lobuler patern kaybı Beyin invazyonu gösteren Grade I meningiom >%50 Kordoid morfoloji >%50 Şeffaf hücreli morfoloji
III	Anaplastik Papiller Rabdoid	≥ 20 mitoz/ 10 BBA ve/veya karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign sitomorfoloji >%50 Papiller morfoloji >%50 Rabdoid morfoloji

Tablo 1. Meningiomların DSÖ 2007 sınıflaması

GRADE I MENİNGİOMLAR

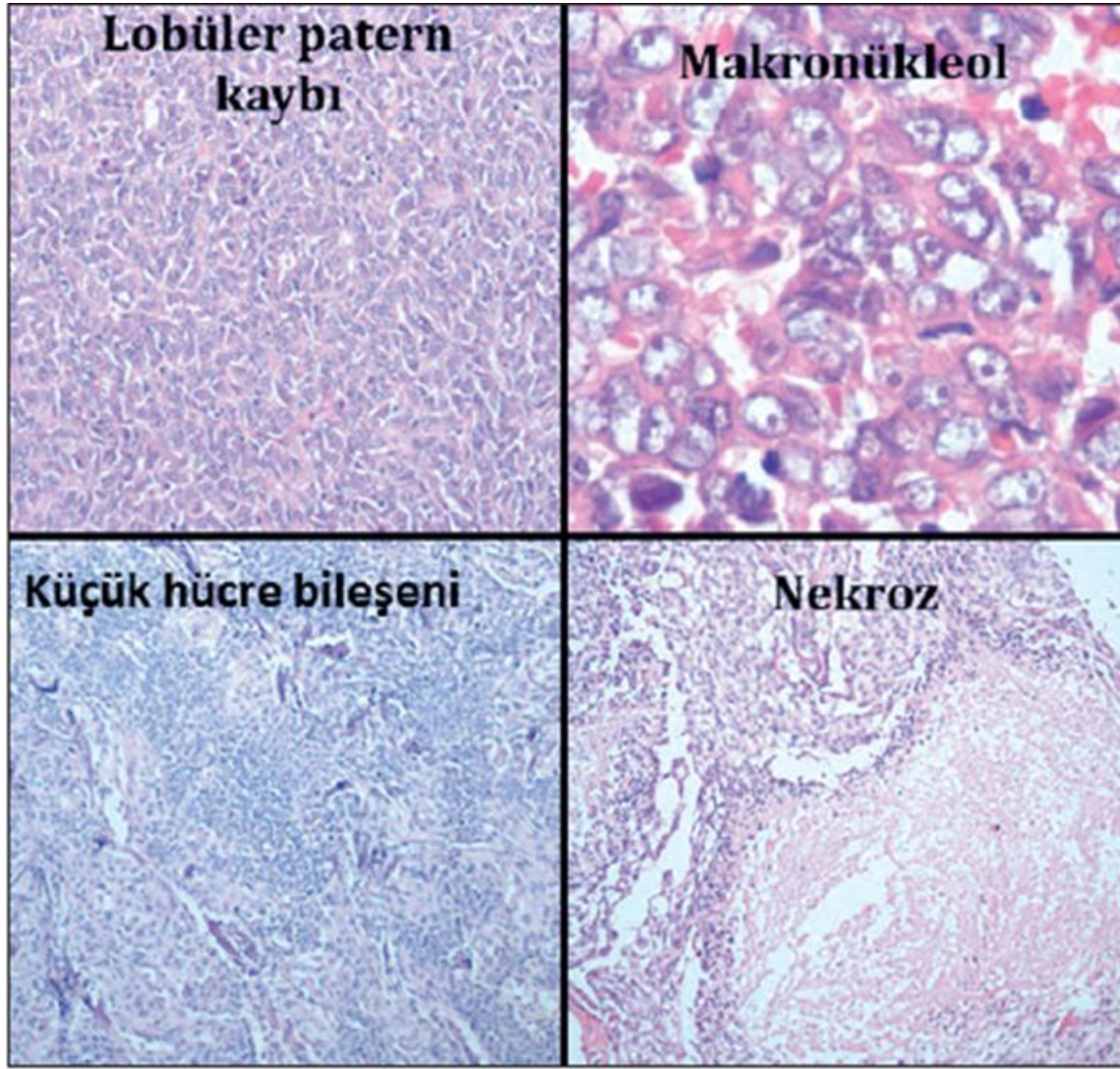
Tablo 1 'de sıralanan 9 benign varyant klasik meningiomları

oluşturmaktadır. Bunlardan meningotelyal, fibröz ve transizyonel varyantlar en yaygın olanlardır. Meningotelyal alt tip; lobüler gelişim paterni, narin kromatinli oval nükleuslara sahip poligonal meningotelyal hücreler ve intranükleer invajinasyonlar ile karakterizedir. Fibröz varyantta ise ince-uzun nükleuslu, iğsi hücreler paralel demetler veya storiform bir pattern oluştururlar. Bu varyantta Kollajenden zengin bir stroma dikkati çeker. Tranzisyonel meningiom ise meningotelyal ve fibröz meningiom özelliklerinin bir arada bulunduğu girdap yapıları ve psammom cisimcikleri içerebilen bir alt tiptir. Psammomatöz varyant sıklıkla torakal spinal bölgede yerleşim gösteren ve psammom cisimciklerinden zengin bir meningiom tipidir. Angiomatöz meningiomer tümörün %50'sinden fazlasını değişik çap ve kalınlıkta damarların oluşturduğu bir neoplazmdır. Mikrokistik meningiomer müsinöz bir matriks içinde yer yer belirgin pleomorfizm gösteren çekirdeklere sahip iğsi hücrelerden oluşur. Sekretuar meningiomer ise sıklıkla sfenoid kanat bölgesinde yerleşen, peritümöral ödeme neden olabilen periodik asit şif (PAS) pozitif intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar ile karakterize bir meningiom alt tipidir. Psödopsammom cisimcikler olarak isimlendirilen bu inklüzyonlar karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immünreaksiyon gösterirler. Lenfoplazmositten zengin meningiomer zemindeki meningotelyal bileşenin bazen tamamen ortadan kalktığı inflamatuvar infiltrattan zengin bir neoplazm olarak karşımıza çıkar. Metaplastik meningiomer ise fokal veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantomatöz doku elemanları içeren meningiomerdir. Grade I olarak

derecelendirilen bu tümörlerde seyrek mitoz (≤ 4 mitoz/10 büyük büyütme alanı) ve nükleer pleomorfizm genel kabul gören özelliklerdir. Mitotik indeks meningiomların derecelendirilmesinde kullanılan tek kantitatif kriterdir. Ancak, bu yöntemin güvenilirliği, doku tespit ve kesit kalınlığı sorunları, gözlemci deneyim farklılıkları, mitoz sayısının alandan alana değişkenlik göstermesi ve bir büyük büyütme alanının (x40 objektif, BBA) mikroskoplar arası belirgin farklılık göstermesi nedenleriyle tartışmalıdır (41, 45).

GRADE II MENİNGİOMLAR

Grade II meningiomlar için tanısal kriterler; 10 BBA (0,16mm²)' da 4 veya 4'den fazla mitoz sayılması ya da şu 5 kriterden 3'ünün bulunmasıdır: Artmış selülarite, lobuler patern kaybı, belirgin nükleolus bulunması, spontan veya coğrafik nekroz olması ve küçük hücre komponenti olması (Şekil 3) (41). Bu kriterleri gösteren meningiomlara ek olarak, kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tipler de Grade II olarak derecelendirilmiştir (44, 46).



Şekil 3. Grade II meningiom tanısında kullanılan kriterler.

Kordoid meningiom kordoma benzeri bir morfolojiye sahip olup, müsinöz bir zemin içinde kordonlar ve trabeküller oluşturan eozinofilik hücreler ile karakterizedir. Tipik olarak lenfoplazmositer bir infiltrasyon neoplazma eşlik eder. Çocuk ve gençlerde görülen kordoid meningiom, EMA pozitifliğine karşın CK negatifliği ve fizaliferöz hücrelerin yokluğu ile kordomadan ayırt edilebilir. Şeffaf hücreli meningioma ise sıklıkla gençlerde ve çocuklarda

sıklıkla spinal bölge ile pontoserebellar açıda yerleşim gösterdiği bilinmektedir. Bu alt tip hiyalinize kollajenize bir stroma ve glikojenden zengin şeffaf hücreler ile karakterizedir. Arada helezonik yapılar dikkati çeker (41). Kalsifikasyon nadirdir. 2007 DSÖ sınıflamasında (44), 2000 sınıflamasından (47) farklı olarak, tümüyle Grade I özellikler göstermesine karşın belirgin beyin invazyonu gösteren meningiomların, rekürrens potansiyelleri nedeniyle grade II olarak derecelendirilmesi ve beyin invazyonu gösteren meningiom olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (41, 48, 49).

GRADE III MENİNGİOMLAR

Anaplastik (malign) meningiomlar için tanısal kriterler ise; 10 BBA'da 20 veya daha fazla mitoz sayılması ya da belirgin malign sitoloji (sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri görünüm) bulunmasıdır. Bu kriterleri tamamlayan anaplastik meningiomlara ek olarak nadir histolojik alt tipler olan, rabdoid ve papiller meningiomlar da grade III olarak derecelendirilmiştir. Rabdoid meningiomlar belirgin nükleolü bulunan eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, paranükleer globüler inklüzyon içeren eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerden oluşan bir neoplazmdır. Mitoz ve nekroz sıklıkla izlenir. Papiller meningiomlar ise perivasküler papiller veya psödopapiller büyüme paterni gösteren bir neoplazm olup, genellikle gençlerde görülürler. Beyin invazyonu ve artmış mitoz sıklıkla mevcuttur. Papiller ve rabdoid morfoloji bazen aynı tümörde birlikte izlenebilir. Her ne

kadar 2007 DSÖ sınıflamasında belirtilmemiş ise de şeffaf hücreli, kordoid, rabdoid ve papiller histolojik alt tiplerin, tümörün %50'sinden fazlasında hakim olduğu durumlarda grade II ve III olarak derecelendirilmesi nöropatologlar arasında yaygın kabul gören bir uygulamadır (41).

UZUN DÖNEM PROGNOZLA İLİŞKİLİ BELİRTEÇLER

İmmünohistokimyasal yöntemlerle belirlenen proliferasyon indeksleri, meningiomların prognozu açısından çok sayıda çalışma ile vurgulanmış olmasına rağmen son DSÖ sınıflamasında meningiomların derecelendirme kriterleri arasına girememiştir. Bu durumun gerekçesi olarak, bu indekslerin gözlemciler ve enstitüler arası yüksek değişkenlik göstermesi ve farklı histolojik dereceler için güvenilir sınır değerlerin belirlenememiş olması gösterilmiştir (34, 35, 47). En sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçler Ki-67/MIB-1, PCNA, DNA Topoizomerez II'dir (41).

Ki-67 PROLİFERASYON İNDEKSİ

Ki-67/MIB-1 işaretlenme indeksinin meningiomlarda, grade I tümörlerden, grade II ve III tümörlere doğru oldukça anlamlı bir artış gösterdiği bilinmektedir (34, 47). Ki-67 hücre döngüsünün tümünde bulunan bir nükleer proteindir. Bu protein nükleer matriksin bir komponenti olup, hücre

döngüsünün G0 hariç tüm fazlarında ekprese olur. Bu nedenle rutin protokollerde Ki-67 immün boyaması en popüler ve güvenilir proliferasyon belirleyici yöntem olarak kabul edilmektedir (32, 33).

TANI

BT BULGULARI

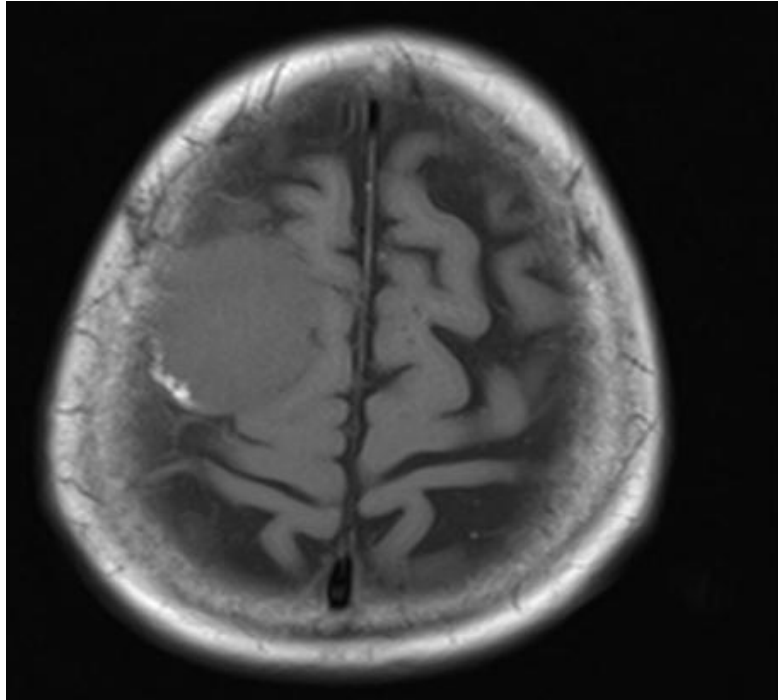
Meningiomların yaklaşık dörtte üçü kortekse göre hafif-orta derecede hiperdenstir. Yaklaşık dörtte biri izodenstir. Hipodens meningiomlar nadirdir. Belirgin nekroz ve hemoraji nadirdir. Peritümöral vazojenik ödem olguların %60'ında bulunur (38). Meningiomların %25'inde intratümöral kalsifikasyon bulunur ve en iyi BT ile görülür. Tümöre komşu kemikte oluşabilen hiperostoz BT ile değerlendirilebilir. Hiperostoz en sık kafa tabanı kaynaklı meningiomlarda görülür ve genellikle tümör boyutu ile orantılı değildir. Hiperostoz patolojik olarak hem direk kemik invazyonuna, hem de periostta reaktif hipervaskülarizasyona bağlı benign kemik oluşumuna sekonder izlenebilir. Hiperostozun primer intraosseöz meningiomdan ve en plak meningiomdan ayırımı radyolojik olarak bazen çok zor olabilir (50). Bazı meningiomlarda komşu kemikte belirgin destrüksiyon oluşabilir. Kontrastlı incelemede sık olarak yoğun ve homojen kontrast tutulumu izlenir (38).

MRG BULGULARI

Meningiomlar tipik ve atipik MRG özellikleri gösterebilir. Genellikle lobüler, ekstraaksial, keskin sınırlı kitlelerdir. Bu tümörler geniş tabanı ile duraya oturan ve büyük olduğunda beyin parankimine kitle etkisi yapan lezyonlardır. Bazen dura mater boyunca infiltratif büyüme paterni gösterdiği için en plak meningiom olarak adlandırılmışlardır (45).

T1A GÖRÜNTÜLEME

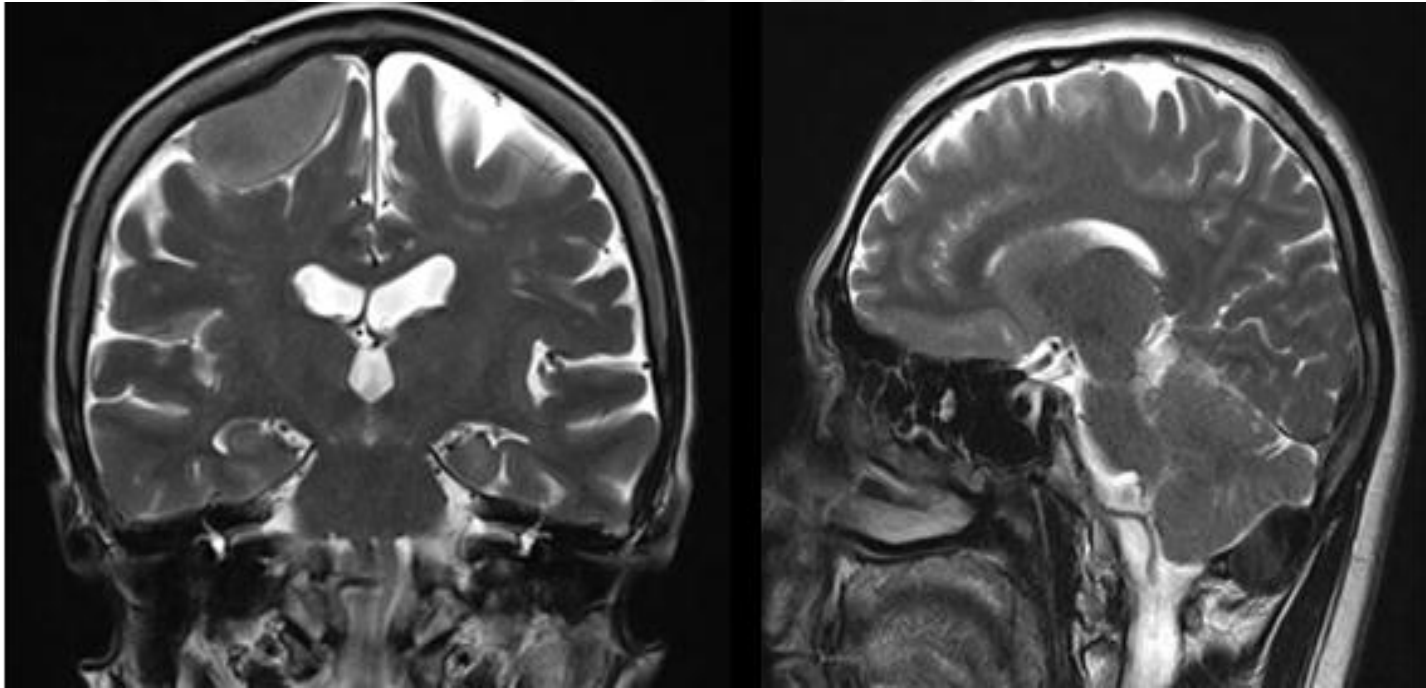
Meningiomlar kortekse göre tipik olarak izo-hafif hipointensdir (Şekil 4). T1A görüntülerde hipointensitenin ve T2A incelemede hiperintensitenin baskın olması meningiomin mikrokistik varyantını düşündürür (38, 51).



Şekil 4. T1A incelemelerde meningiomlar tipik olarak izo-minimal hipointensdir. Grade 1 meningotelyomatöz meningiom.

T2A GÖRÜNTÜLEME

Çoğu tümör kortekse göre izo-minimal hiperintensir. Bunlar cerrahide 'yumuşak' kıvamlıdır. T2/FLAIR hipointens tümörler ise 'sert' olmaya eğilimlidir. Ayrıca aşırı fibrotik ve yoğun kalsifikasyon içeren meningiomlar da hipointens görülebilir (38). (Şekil 5).



Şekil 5. Sol taraftaki olgu sağ frontal lob, parasagittal yerleşimli meningiom T2A görüntüde serebral kortekse göre minimal hiperintens izlenmektedir. Patolojik sonucu grade I meningotelyomatöz meningiom ile uyumludur. Sağ taraftaki olgu posterior fossa yerleşimli meningiom T2A görüntüde hipointens görülmektedir. Histopatolojik olarak grade I fibroz meningiom olarak raporlanmıştır.

BOS-vasküler "kleft" özellikle T2A incelemede seçilir ve tümör ile beyin arasına girmiş hiperintensite olarak izlenir. Bazen tümörü besleyen vasküler yapılar merkezden periferik doğru dağılarak ışınal patern oluşturabilir (38).

FLAIR

FLAIR sekansında meningiomların sinyal intensitesi izointens ile hiperintens arasında değişir. Tüm lezyonların yaklaşık yarısında peritümöral ödem görülür ve FLAIR ödemi göstermede başarılıdır. Tümör ve beyin arasında "kleft" içerisinde tuzaklanmış BOS gölcükleri (peritümöral kistler) genellikle proteinden zengindir ve FLAIR sekansında tamamen baskılanmayabilir (38).

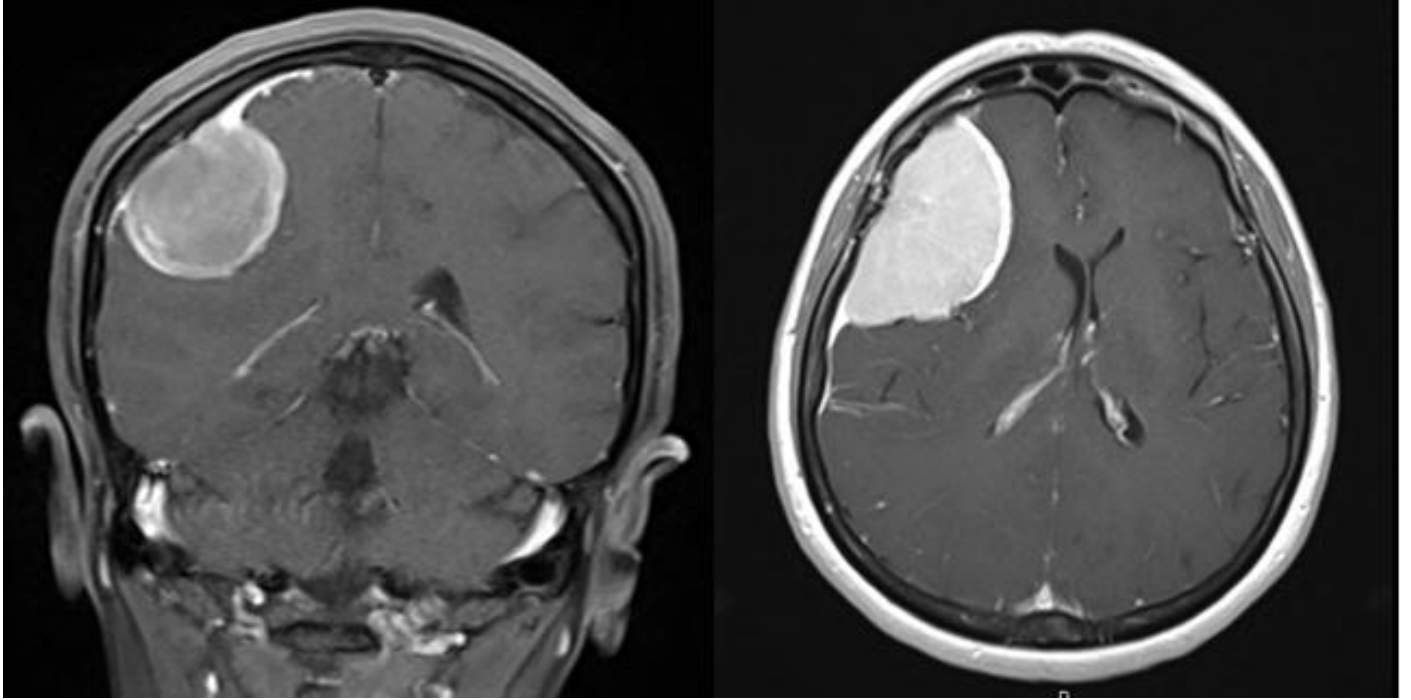
T2*(GRE, SWI)

Kalsifikasyon en iyi T2* sekanslarda görülür(33).İnatümöral hemorajiye sekonder " blooming" nadirdir (4).

KONTRASTLI T1A GÖRÜNTÜLEME

Meningiomların %95'ten fazlasında kontrast madde verilmesini takiben yoğun ve homojen kontrast tutulumu izlenir (45). Tümörün nekroz ve kalsifikasyon içeren alanlarında kontrast tutulumu izlenmez (52). Meningiomların büyük çoğunluğunda dural " kuyruk" görülür. Dural "kuyruk"

tümörün kendisinden daha yoğun ve üniform kontrastlanır (Şekil 6). Bu işaret patognomonik değildir. Çoğu dural “kuyruk” benign ve reaktif dural kalınlaşmayı gösterir. Tümör uzanımı tümör tabanının bir santimetre ötesinde nadirdir. Bir çalışmada dural “kuyruk” meningiomların %72’sinde görülmüştür (3). Dural “kuyruk” işareti serebellopontin yerleşimli meningiomların vestibüler şivannomdan ayırımı için değerli bir bulgudur. Ancak bu işaretin meningiomlar için patognomonik olmayıp nadiren de olsa bazı metastazlar, glial tümörler ve lenfomada da görüldüyü bildirilmiştir (3).



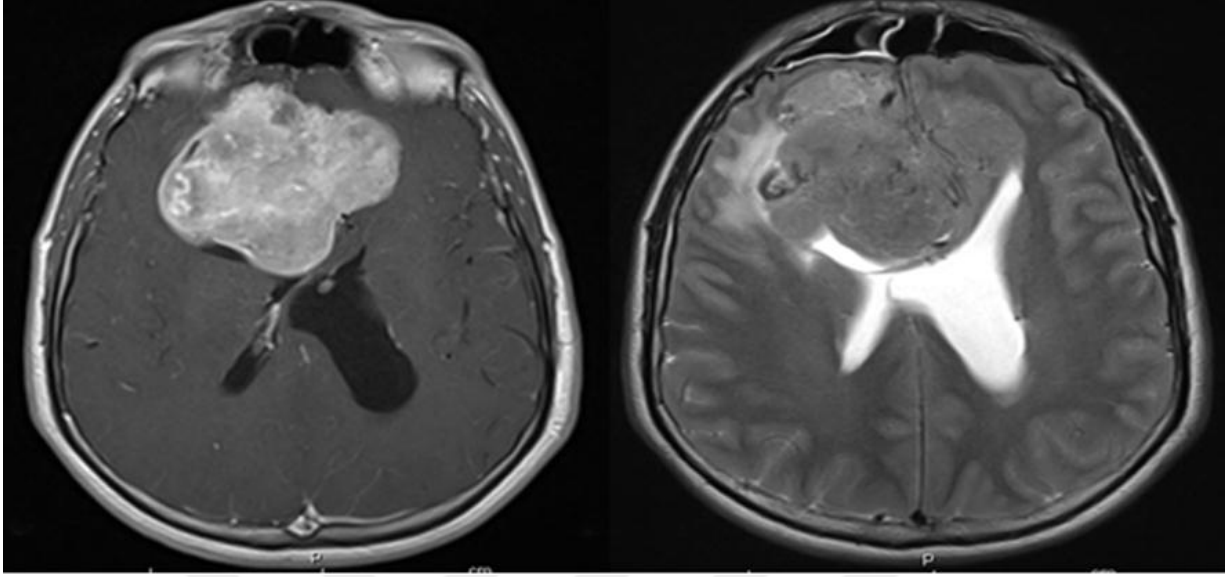
Şekil 6. Görüntülerde sağ frontal konvensite yerleşimli meningiom ve tümörden daha yoğun kontrast tutulumu gösteren dural “kuyruk” bulgusu izlenmektedir.

Kafa tabanında lokalize meningiomlar vasküler yapılara yakın komşuluk

gösterirler ve bazen internal karotid arter gibi önemi vasküler yapıları çepeçevre sarabilirler. Böylece lüminal daralmaya ve nadir de olsa serebrovasküler yetmezliğe yol açabilirler. Dural venöz sinüslerin invazyonu ve parsiyel veya komplet oklüzyonu nispeten sık görülen tablolardır (53).

Kontrast tutulumu göstermeyen intratümöral kistler olguların %5' inde görülür. Neoplastik olmayan peritümöral kistlerde kontrast tutulumu izlenmez. Kist periferinde rim tarzında kontrast tutulumu neoplazi varlığına işaret eder (38).

Kontrast madde enjeksiyonu sonrası meningiomlarda nadiren heterojen kontrast tutulumu görülebilir (Şekil 7). Heterojen kontrast tutulumu kistik dejenerasyon, nekroz ve hemorajiye sekonder izlenebilir. Nadir de olsa lipomatöz veya lipoblastik meningiomlarda T1 relaksasyon zamanı belirgin olarak kısalır ve bu tümörler T1A incelemelerde hiperintens görülür (3, 45).



Sekil 7. Olfaktor oluk yerleşimli Grade III meningiom olgusu. T2A incelemede minimal heterojen sinyal intensitesi ve kontrastlı T1A incelemede heterojen kontrast tutulumu izlenmektedir.

Meningiomlarda hemoraji nadirdir ve literatürde az sayıda bildiri vardır. 30 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalarda, konvekiste ve intraventriküler yerleşimli meningiomlarda ve fibröz alt tipte artmış hemoraji riski olduğu bildirilmiştir. Anjioblastik ve malign tipler ile hemoraji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Subdural, subaraknoid, intraserbral ve intratümöral hemoraji paternleri görülebilir. Besleyici damarların yetersiz olması, meningeal vasküler yapıların invazyonu, kafa travması ve antikoagulan ilaç kullanımı kanamaya eğilim yaratan çeşitli faktörlerdir (54, 55).

Kistik meningiomlar nadirdir ve intrakranial meningiomların yaklaşık %2-4'ünü oluştururlar. Kistik komponentin patojenezinin, kistik dejenerasyona, intratümöral nekroza ve hemoraji gibi faktörlere bağlı olduğu

düşünülmektedir. İntra- ve ekstrapümmöral kistleri birbirinden ayırmak önemlidir. Eğer kistik komponentin cidarında kontrast tutulumu varsa histopatolojik örnekleme yapılmalıdır .

Ekstraaksial yerleşimlerine rağmen meningiomlar sık olarak peritümmöral ödem yapmaktadır. Ödemin patofizyolojisi için farklı teoriler üretilmiştir. Bunlar; tümörün vazojenik ödemi tetikleyen vasküler endotelial “growth” faktör (VEGF) gibi maddeler salgılaması, hidrodinamik teori ve tümörün çevre dokuya bası yapması sonucu kronik iskemidir (56, 57). Ancak ödemin derecesi ile tümör boyutu arasındaki korelasyon zayıftır. Bazı MRG bulguları peritümmöral ödem varlığı ile korelasyon göstermektedir. BOS “kleft” bulgusunun olmaması ve düzensiz tümör sınırı, peritümmöral ödem varlığını öngören en önemli bulgulardır. Nakano ve ark. meningiomların T2A incelemelerde hiperintens olması ile peritümmöral ödem varlığı arasındaki pozitif korelasyonu ortaya koymuştur. Mikrokistik varyantda peritümmöral ödem sıklığı (%87,5), diğer subtiplere göre daha fazladır (57).

DAG

Difüzyon; moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele mikroskobik hareketleri olarak tanımlanır. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtmaması ve böylece doku bileşenleri hakkında bilgi sağlamasıdır. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüler kısa çekim sürelerinde ve kontrast madde kullanımına gerek duyulmadan elde edilir (58). Hücresel

düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur ve buna izotropik difüzyon denir. Mikroyapıları belirli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlerle göre daha fazla olabilir ve buna anizotropik difüzyon denir (58). Biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanmasının derecesi hücre membranlarının sağlamlığı ve doku sellülaritesi ile ilgilidir. Su moleküllerinin hareketi, çok sayıda intakt hücre membran bulunan hücre dansitesi yüksek dokularda daha fazla kısıtlanmaktadır (örneğin hipersellüler tümör dokusu). Lipofilik hücre membranları hem intrasellüler hem ekstrasellüler su moleküllerinin hareketinde bariyer olarak rol oynamaktadır. Düşük sellülariteye veya hasarlı hücre membranına sahip alanlarda su moleküllerinin difüzyonu daha az kısıtlanmaktadır. Düşük sellüariteli çevre, su moleküllerinin difüzyonu için daha geniş ekstrasellüler mesafe oluşturmaktadır ve bu moleküller ekstrasellüler alandan intrasellüler alana defektif hücre membranlarını kullanarak serbestçe geçmektedir (59). Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur (60). Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

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

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

S: sinyal intensitesi, exp: eksponansiyel, γ^2 : giromanyetik oran, G: uygulanan gradientin amplitüdü, δ : uygulanan gradientin süresi, Δ : gradientler arasındaki süre, b: gradientin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, D: difüzyon katsayısı.

Difüzyon ağırlığının derecesini simgeleyen b faktörüdür. Bu değer, uygulanan difüzyon gradientlerinin süresine, şiddetine ve iki gradient arasındaki süreye bağlı bir değerdir. b faktörü gradientin şiddeti (G) ve iki gradient arasındaki süre (Δ) ile doğru orantılı, uygulanan gradient süresi (δ) ile ters orantılıdır. b değeri 0 ile 1000'i aşan geniş bir aralıkta kullanılabilir. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi o kadar belirginleşir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdlü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (61). Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücre tipleri, liflerin şekli, liflerin sıklığı ve myelinizasyon

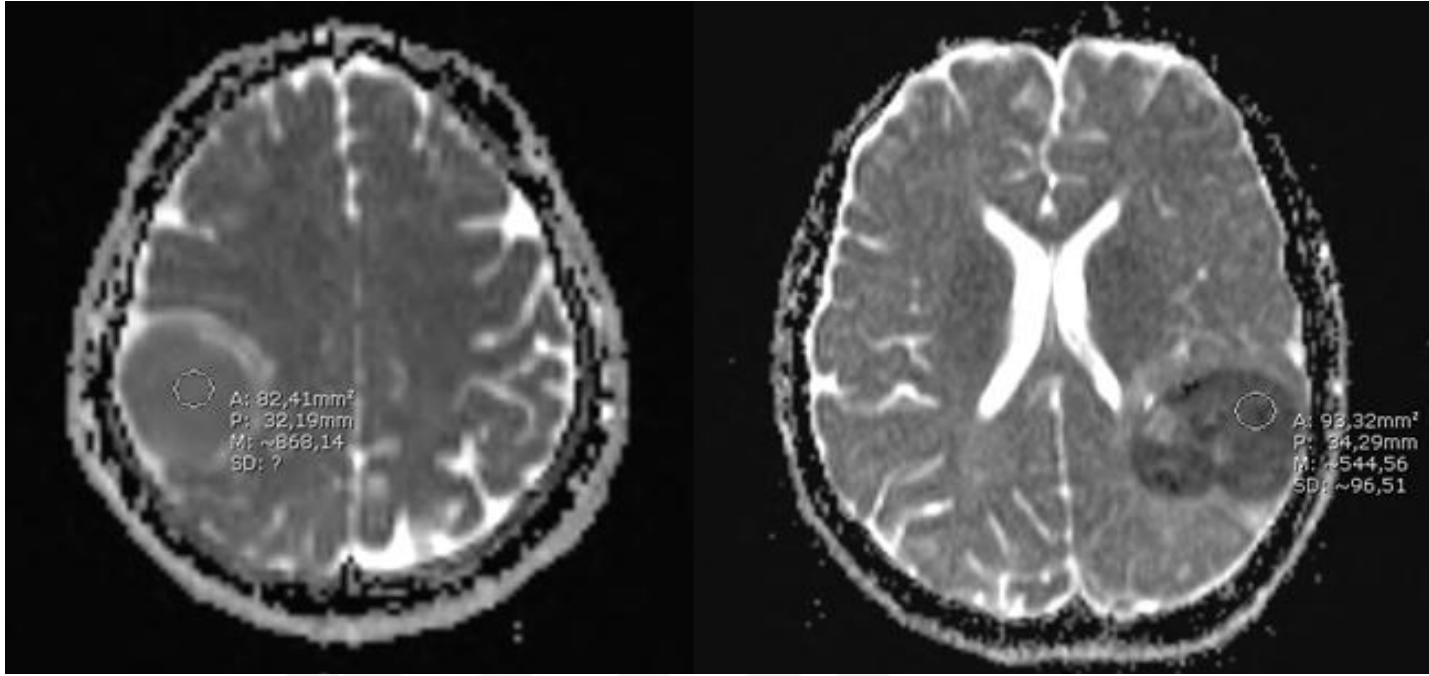
derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesi ile hesaplanabilir. Katsayı bu eğrinin eğimidir. Difüzyon katsayısı su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerde düşüktür (61, 62).

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı (D) yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC-Apparent Diffusion Coefficient) terimi kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı, in vitro ortamdaki farklı olarak yalnızca su moleküllerinin difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere de bağlıdır (63). Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyonunun, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. DAG'de ise çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde ekoplanar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. DAG'de günümüzde en yaygın olarak "Single Shot Ekoplanar Görüntüleme (Single Shot EPI)" metodu kullanılmaktadır. Difüzyon duyarlı gradientler üç yönde (kesit belirleme, faz kodlama, frekans kodlama) çalıştırılarak ve her yöndeki difüzyon büyüklüğü belirlenerek difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilmektedir. Konvansiyonel SE sekansına 180° RF pulsu öncesi ve sonrası güçlü bir gradient puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur. Bu sekansın en önemli dezavantajları sinyal gürültü oranının düşük olması ve hareket artefaktlarıdır. EP-SE T2 sekansında ise eşit büyüklükte, ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına

(dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar (kısıtlanmış difüzyon) için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir ve bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Hareketsiz moleküller gradientlerden etkilenmemekte ve bunların sinyal intensiteleri korunmaktadır. Buna karşın hareketli su moleküllerinde kısmi faz odaklanması olmakta ve hareketli su molekülleri sinyal kaybetmektedir (59). DAG'de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyallidir. Yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. DAG'de kontrastı difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyali oluşturur. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve T2'ye bağımlılık azalır. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyalinin yanı sıra T2 sinyali de kontrast oluşturduğu için uzun T2 relaksasyonuna sahip lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit ederler. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir. T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC Haritası (Difüzyon Katsayısı Haritası), piksel tabanında elde edilen verilerin işlenmesiyle oluşturulan sentetik imajlardır. Bu görüntüler difüzyonun yönü ve T2

etkisinden bağımsızdır. ADC haritası sinyali oluşturarak yalnızca difüzyonun büyüklüğüdür. ADC haritası ölçülen difüzyonun mutlak değerine karşılık gelir. Böylece T2 parlama etkisi ortadan kaldırılmış olur. DAG'de kantitatif ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir. Birincisi Stejskal-Tanner formülüdür. Diğerisi ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama çok daha kolay ve güvenilirdir ve otomatik ADC haritaları bunu sağlamaktadır (64).

Yapılan araştırmalarda grade I ve grade II/III meningiomlarda ADC değerlerinin farklı olduğunu gösteren sonuçlar bulunmuştur. Yüksek dereceli tümörlerde ADC değerlerinin düşük olması; yüksek sellülarite, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, küçük hücre boyutu, tümör içinde fibrotik ve gliotik odakların varlığı, tümörün perfüzyon özellikleri gibi faktörlere bağlı olabilir(Şekil 8) (1). Histolojik olarak yüksek dereceli meningiomlarda; yüksek mitotik aktivite, küçük hücre boyutu, yüksek nükleus/sitoplazma oranı görülür ve bu tümörler nispeten hızlı büyüme paternine sahiptir (1).



Şekil 8. Soldaki görüntü grade I ve sağdaki görüntüde grade III meningiomlara ait ADC haritaları görülmektedir. Grade III meningiomaun solid kesimlerinde sinyal intesitesinin daha düşük olduğu görülmektedir.

DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Yüksek derecede organize anatomik dokularda su moleküllerinin hareketi kısıtlıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda ADC değerlerinin tümör histolojisi ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Difüzyon Tensör Görüntüleme sadece difüzyonun miktarını değil aynı zamanda yönünü de tespit eden yöntemdir (55).

Yapılan araştırmalarda özellikle fibröz meningiomlarda fraksiyonel anizotropi değerleri yüksek izlenmiştir. Ayrıca meningiomların kıvamı hakkında fikir sahibi olmak için de fraksiyonel anizotropi değerleri kullanılabilir (55). Yapılan araştırmalarda FA değerleri yüksek olan meningiomlar daha sert, FA değerleri düşük olan meningiomlar daha yumuşak kıvamlı bulunmuştur (65, 66).

PERFÜZYON MRG

Literatürde T1 kontrastlı perfüzyon görüntülemenin ve dinamik duyarlılık kontrast (DDK) perfüzyon MR görüntülemenin yüksek dereceli ve düşük dereceli meningiom ayırımında önemini araştıran çalışmalar vardır (19).

Tipik olarak benign meningiomlar eksternal karotid arterin dural dallarından beslenir. Meningiom büyüdükçe komşu pial dallardan da kanlanmaya başlar ki bu durum tümörün daha agresif olduğu ve daha yüksek ihtimalle rekürrens gösterebileceği yönünde şüphe uyandırmalıdır (18). Nitekim literatürde grade I ve grade II/III meningiom ayırıcı tanısında göreceli serebral kan hacmi (rCBV) değerlerinin iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğunu (19) ve de aksini iddia eden birçok çalışma bulunmaktadır (22). Angiomatöz meningiomlarda meningotelial, fibröz ve anaplastik meningiom ile kıyaslandığında daha yüksek rCBV değerleri izlenmektedir (22). Ayrıca grade III meningiomları çevreleyen peritümöral

ödemde grade I meningiomlar ile karşılaştırıldığında da yüksek rCBV değerleri gözlenmiştir (19). Grade II meningiomlarda yapılan vasküler permeabilite ölçümlerinde (volüm transfer konstant- K trans) K-trans değerlerinin grade I meningiomlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (22).

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ

Manyetik rezonans spektroskopi radyolojik görünümü atipik olan meningiomların tanısında ve lezyonun malign olma potansiyelinin tahmininde yararlı olabilir (67). Meningiomlarda yüksek kolin (3,2 ppm) ve azalmış kreatinin (3,0 ppm) değerleri görülür. Bazı çalışmalarda alaninin meningiomlar için spesifik olduğu bildirilmektedir. Ancak literatürde birbiriyle çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Yue ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada alanin (1.47 ppm) ve laktatın (1.33 ppm) özellikle düşük tesla manyetik alanlarda benzer rezonans piki gösterdiği ve sonuç olarak bu piklerde örtüşme olduğu bildirilmiştir (67). Alanin seviyeleri düşük vokal boyutundan da etkilenmektedir. Ayrıca daha büyük vokal boyutlarında kuvvetli metabolit sinyali ve yüksek sinyal gürültü oranı görülmektedir. Buna göre küçük ve heterojen meningiomlarda alanin piki belirlenemeyebilir. Alanin piki tespit edilemediğinde glutamat/glutamin (Glx, 3.75 ppm) ikilisi meningiom tanısını destekleyen metabolitlerdir (67). Laktatın özellikle grade II ve III meningiomlarda yükseldiği bildirilmiştir. Ancak laktat her zaman agresif meningiom markırı değildir. Benzer şekilde lipid piki sık olarak agresif

tümörlerde görülmesine rağmen lipomatöz ve mikrokistik tümörlerde de görülebilir (67).

BT ANJİOGRAFI, MR ANJİOGRAFI/VENOGRAFI, DSA

BT anjiografi (BTA) dural sinüs invazyonunu ve oklüzyonunu göstermede yararlıdır. Bununla birlikte BTA meningioma genel vasküler beslenmesini göstermek için de kullanılabilir. DSA, cerrahi öncesi tümör vaskülaritesini gösteren en iyi yöntemdir ve embolizasyon için kullanılır. MR venografi de dural sinüs invazyonunu göstermede etkili bir yöntemdir. Angiografik yöntemler tümörün intrakranial arterial yapılarla ilişkisini de gösterir. DSA tanıda yeri olmamakla beraber operasyon zamanını kısaltmada ve operasyon sırasında kanamayı azaltmada oldukça etkilidir (38).

AYIRICI TANI

Bazı intrakranial neoplastik ve non-neoplastik patolojiler, özellikle hemanjioperisitomlar, metastazlar, lenfoma ve nörosarkoid görüntülemelerde meningioma benzeyebilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir (68).

Hemanjioperisitomlar DSÖ sınıflamasına göre grade II tümörler olup yüksek rekürrens oranına sahiptir. Meningiomlardan farklı olarak kalsifikasyon ve komşu kemikte hiperostosis izlenmez. Sık olarak heterojen

kontrast tutulumu ve tümör içerisinde belirgin sinyalsiz vasküler yapılar izlenir (68).

Dural metastazlar meningiomlara benzeyebilir ve bunlarda durak kuyruk işareti görülebilir. Tipik olarak T2A incelemelerde hiperintens ve çok sayıda olması ayırıcı tanıda yardımcı bulgulardır (69).

Sekonder SSS lenfoması dura tabanlı kitle olarak ortaya çıktığında meningiomlara benzeyebilir. Tipik olarak T2A incelemelerde izointensdir ve leptomeningeal yayılım gösterir (68). Sarkoidozun SSS tutulumu %5 olguda görülür. Lezyonlar soliter ve diffüz olabilir. Tipik olarak T1A incelemelerde hipointens ve T2A incelemelerde hiperintensdir . İntravenöz kontrast madde sonrası yoğun ve homojen kontrast tutulumu görülür. Eş zamanlı pulmoner sarkoidozun görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir (69).

TEDAVİ

Meningiomlar aşağıdaki yöntemlerle tedavi edilir:

1-Cerrahi rezeksiyon

2-Stereotaktik radyocerrahi

3-Fraksiyone stereotaktik radyasyon terapisi

Meningiom tedavisinde güncel yaklaşımlar aşağıda sıralanmıştır:

- Aseptomatik hastalar gözlem altında takip edilebilir.
- Tedavi endikasyonu var ise DSÖ sınıflamasına bakılmaksızın cerrahi rezeksiyon birinci seçenektir.
- Cerrahinin birinci amacı tümörün tam rezeksiyonudur (Simpson grade 1).
- Rezeksiyonun dercesi MRG ile konfirme edilmelidir.
- Embolizasyon sınırlı vakalarda yapılabilir.
- Radyocerrahi bazı spesifik lokalizasyonlarda izlenen küçük DSÖ grade I lezyonlarda birinci seçenektir.
- Cerrahi rezeksiyon yapılamayan grade I tümörler fraksiyone radyoterapi ve ya radyocerrahi ile tedavi edilebilir.
- Subtotal rezeksiyon ve radyocerrahi veya fraksiyone radyoterapi kombinasyonu grade I meningiomlarda komplikasyonları azaltmak için kullanılabilir.
- İnkomplet rezeksiyon yapılan grade II hastaların fraksiyone radyoterapi alması önerilir.
- Farmakoterapi herhangi bir tedavi seçeneği olmadığında denenebilir (57).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın şekli

Bu çalışma Ocak 2010 ve Mart 2016 tarihleri arasında patolojik olarak meningiom tanısı alan olgular üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır.

Olgu seçimi ve hastalar

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitü'sünde Ocak 2010 ve Mart 2016 tarihleri arasında meningiom ön tanısı ile cerrahi rezeksiyon yapılan, patolojik sonucu meningiom olan ve Ki-67 (MIB 1 klonu) proliferasyon indeksi bakılmış olan 204 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1.Cerrahi rezeksiyon sonrası patolojik sonucu meningiom olan olgular.
2. Preopeatif konvansiyonel MRG ve DAG olan olgular.

3. Ki-67 proliferasyon indeksi bakılmış olan olgular.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1.Daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü olan olgular.

2.Daha önce GK(gamma knife) ve ya radyoterapi uygulanan olgular.

MRG protokolü

Tüm incelemeler 1,5 T (Espree, Siemens, Germany) MRG cihazında yapılmıştır. MRG protokolü aşağıdaki sekansları içermektedir:

1. Aksial T1 A spin-eko (SE) sekansı (TR / TE=600/8; kesit kalınlığı 7 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)

2. Aksial T2A fast spin-eko (FSE) sekansı (TR /TE=3730/111; kesit kalınlığı, 7 mm; interslice gap, 1 mm; FOV, 23 cm)

3. Koronal FLAIR sekansı (TR/TE =8310/86; kesit kalınlığı, 7 mm; interslice gap, 1 mm; FOV, 22 cm)

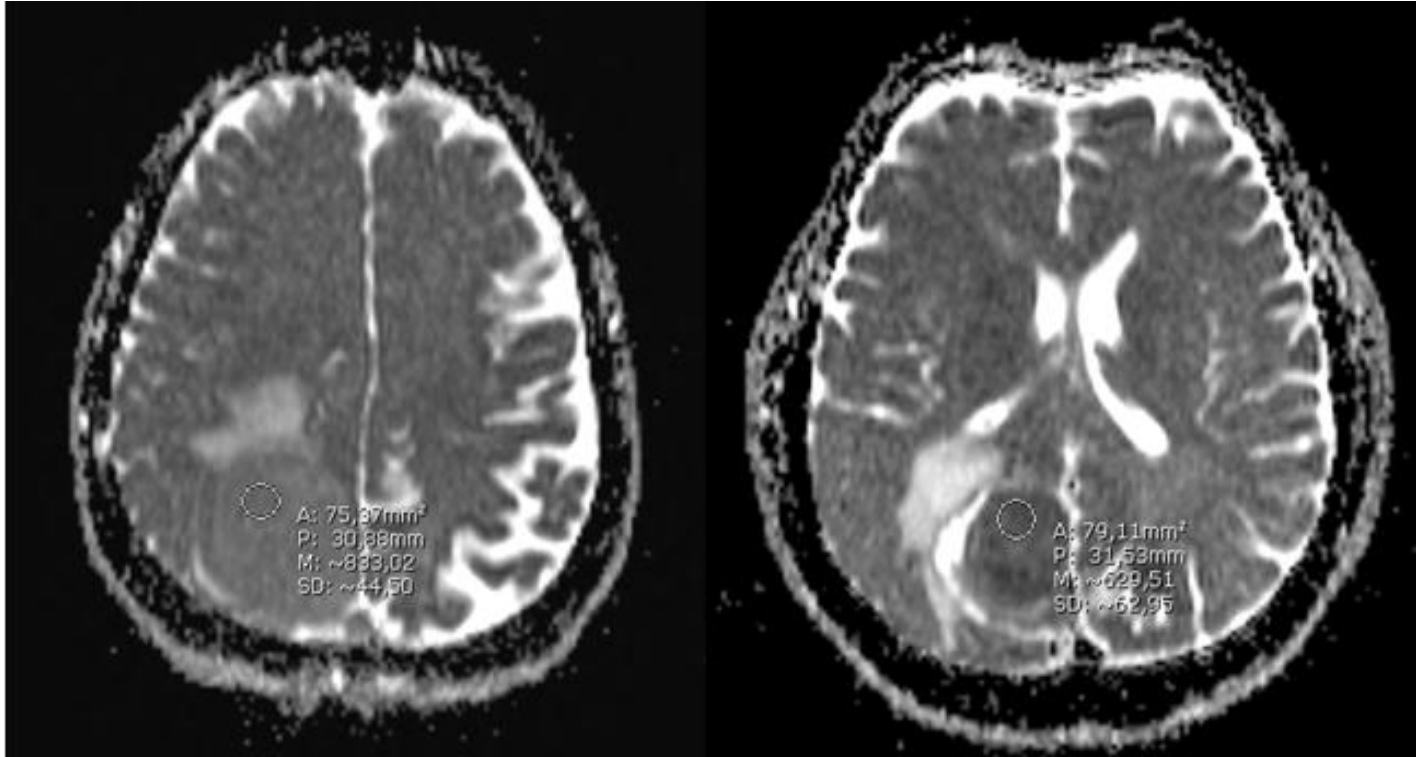
4. 0.01 mmol/kg intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası aksial T1A SE (TR/TE: 3890/111 ms; kesit kalınlığı 7 mm; interslice gap, 1 mm; FOV, 23 cm)

5. DAG'ler single shot SE echo planar görüntüleme sekansı (EPI) ile aksial planda üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir (TR /TE=5000/114;

kesit kalınlığı 5 mm; FOV, 24 cm; b değeri 0 and 1000 s/mm²). ADC haritası otomatik olarak oluşturulmuştur.

Görüntü analizi

Histopatolojik sonucu bilmeyen bir radyolog tarafından konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri değerlendirildi. ROI (Regions of interest) manuel olarak ADC görüntülerinin üzerine yerleştirildi (Şekil 9). Konvansiyonel MRG ile kistik-nekrotik ve kalsifiye alanlardan kaçınılarak, tümörün solid komponentine ROI yerleştirildi. Bu alanlar T2A ve kontrastlı T1A görüntülerle belirlendi. İki ardışık kesitte toplam 6 ayrı lokalizasyondan ADC değeri ölçüldü ve ortalama ADC değeri hesaplandı. ROI alanı 40 - 100 mm² olarak belirlendi.



Şekil 9. Soldaki görüntüde sağ parietal lobda parasagittal yerleşimli grade I ve sağdaki görüntüde sağ oksipital lobda parasagittal yerleşimli grade III meningiomdan ADC ölçümü.

Patoloji

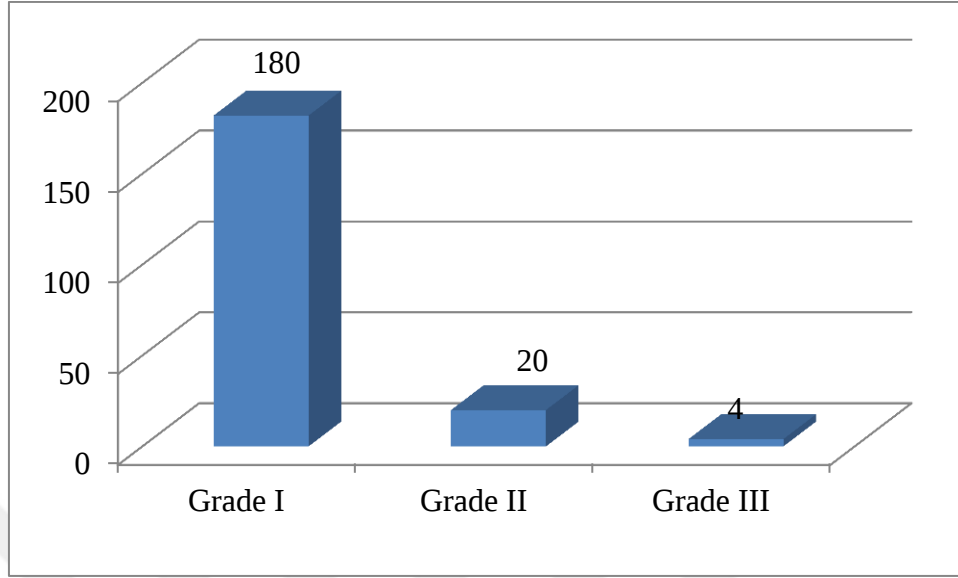
Meningiomların patolojik tanısı DSÖ 2007 sınıflamasına dayanmaktadır. Tümör proliferasyon indeksi formalin fikse parafin doku kesitlerinde Ki-67 (MIB-1 klonu) monoklonal anticismi ile boyanan tümör hücre nükleusu yüzdesidir. Her vaka için yüksek derecede pozitif boyanan alan hesaplama için seçildi. Bu çalışmada meningiomlar düşük dereceli (grade I) ve yüksek dereceli (grade II/III) olarak iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel analiz

Parametrik dağılım gösteren sayısal verilerde korelasyon analizi için Pearson testi uygulandı. İstatistiksel karşılaştırma amaçlı grade I tümörler düşük dereceli, grade II ve III yüksek dereceli olarak kabul edildi ve hastalar aynı grupta değerlendirildi. Normal dağılıma uygun bağımsız grupların sayısal verilerini karşılaştırmak için bağımsız grupların T-testi uygulandı (bağımsız T-test). ADC değeri ve yüksek dereceli (grade II ve III) patoloji arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi analizi yapıldı. Bağımsız kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.

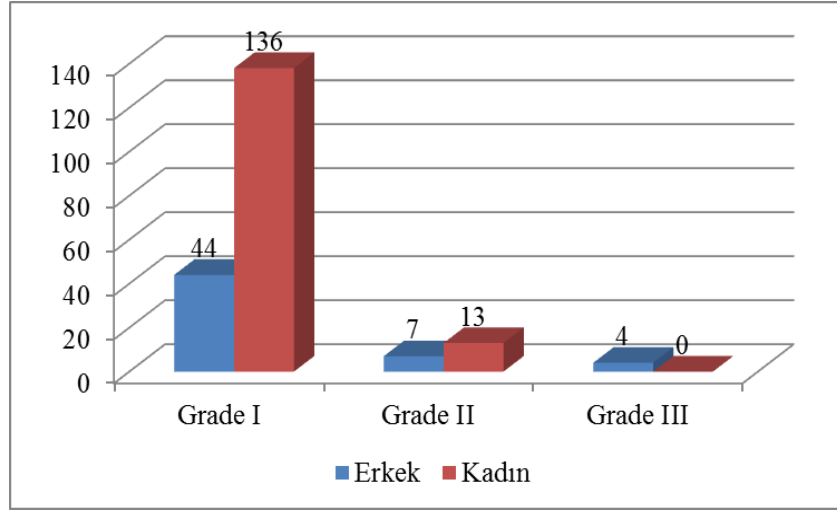
BULGULAR

Total 204 meningiom retrospektif olarak değerlendirildi. 180 hastada düşük dereceli ve 24 hastada yüksek dereceli meningiom (20 hastada grade II, 4 hasta grade III meningiom) vardı (Şekil 10).



Şekil 10. Grade I, grade II ve grade III meningiomların dağılımını gösteren grafik.

Hastaların 55'i (%27) erkek, 149'u (%73) kadındı (grade I meningiому olan hastalardan 44 (%24,4) hasta erkek, 136 (%75,6) hasta kadın; grade II meningiому olan hastalardan 7 (%35) hasta erkek, 13 (%65) hasta kadın ve grade III meningiому olan 4 erkek hasta).(Şekil 11). Hastaların yaş ortalaması $52,6 \pm 12,5$ (11-83) idi.

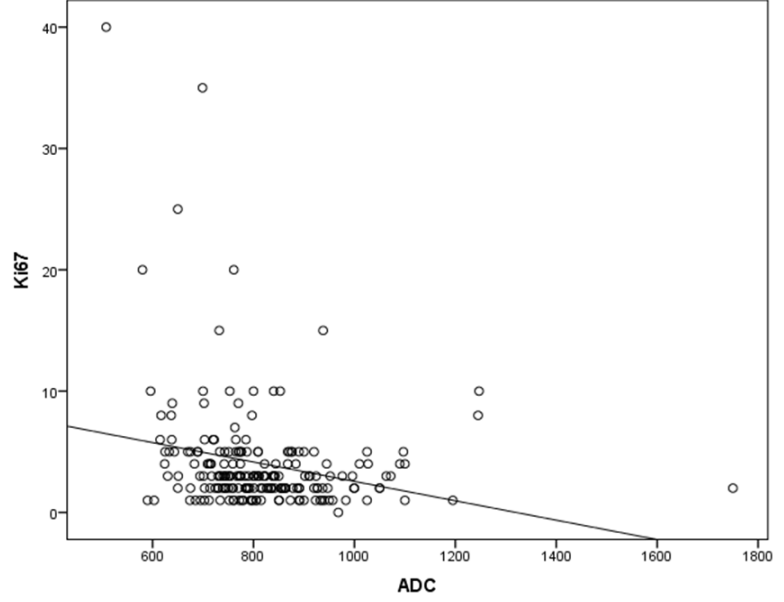


Şekil 11. Erkek ve kadın hastalar arasında grade I, grade II ve grade III meningiom dağılımını gösteren grafik.

Parametrik dağılım gösteren sayısal verilerde korelasyon analizi için Pearson testi uygulandı ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile ortalama ADC değerleri arasında %25,3 düzeyinde negatif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r=-0,253$; $p=0,000<0,05$). (Tablo 2 ve Şekil 12).

		Ki-67
ADC	r	-0,253
	p	<0.0001
	N	204

Tablo 2. ADC değerleri ile Ki-67 proliferasyon indeksinin korelasyonunu gösteren tablo.



Şekil 12. ADC değerleri ile Ki-67 proliferasyon indeksinin birbiri ile ters orantılı olduğunu gösteren tablo.

İstatistiksel karşılaştırma amaçlı grade II ve III hastalar yüksek dereceli olarak kabul edildi ve hastalar aynı gruba dahil edildi. Normal dağılıma uygun bağımsız grupların sayısal verilerini karşılaştırmak amaçlı bağımsız grupların T-testi uygulandı (bağımsız T-test). Grade 1 meningiom olan hastaların ADC değerleri, grade II veya III olan hastalara göre yüksekti ($p=0,000$). Tablo 3.

	N	ADC-Ort	Ss	MW	p
Grade I	180	826,670	134,824	1 158,500	<0.0001
Grade II ve III	24	740,080	149,117		

Tablo 3. Yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında ADC değerlerinin karşılaştırmasını gösteren tablo.

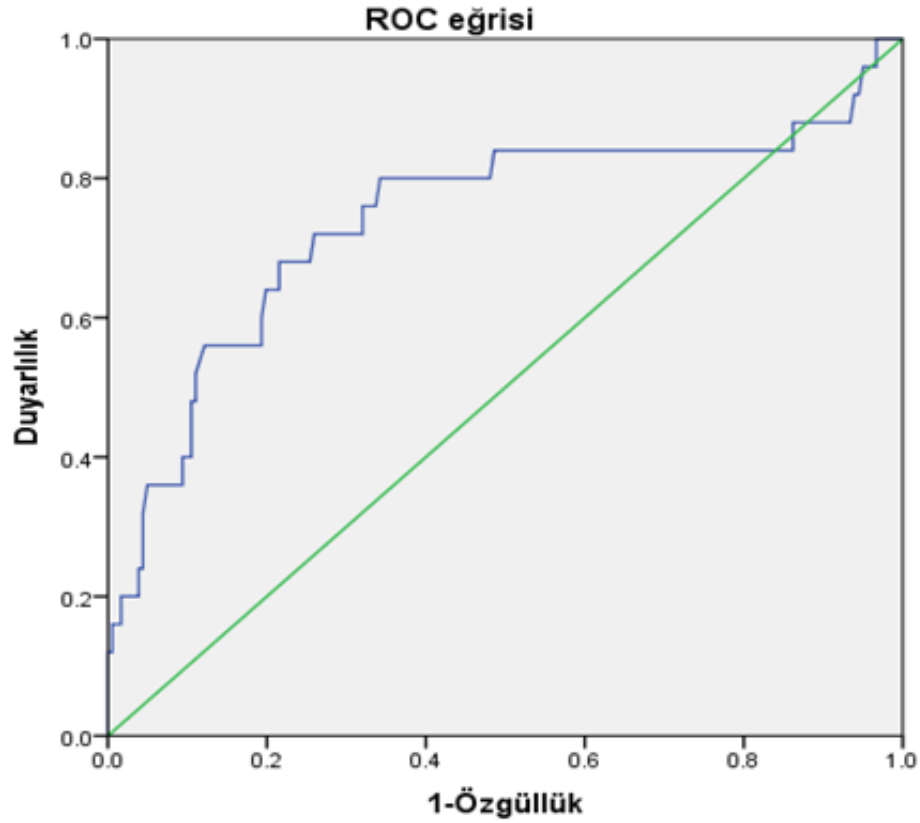
Yüksek dereceli meningiomların Ki-67 proliferasyon indeksleri düşük dereceli olanlara göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4).

	N	Ki-67(ortalama)	p
Grade I	180	3,07	<0.0001
Grade II ve III	24	12,04	

Tablo 4. Düşük ve yüksek dereceli meningiomlarda Ki-67 proliferasyon indekslerini gösteren tablo.

ADC değerleri ve yüksek dereceli (grade II ve III) patoloji arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi analizi yapıldı (AUC: 0,742; p<0,0001). 750.50 ADC

eşik değeriindeki duyarlılık %72, özgüllük %74 olarak hesaplandı. Şekil 13.



Şekil 13. ROC eğrisi analizi.

Bağımsız kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Erkeklerde yüksek dereceli tümör saptanma oranı kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.018$). Tablo 5.

Cinsiyet			Total
	Düşük dereceli	Yüksek dereceli	
Erkek	44	12	56
Kadın	136	12	148
Total	180	24	204

Tablo 5. Erkek ve kadın olgular arasında yüksek ve düşük dereceli tümör dağılımını gösteren tablo.

TARTIŞMA

Meningiomlar sık rastlanan intrakranial tümörlerdir. Sık olarak düşük dereceli patolojik tipleri görülür ve yavaş büyüme gösterirler. Ancak rekürrens hala en önemli komplikasyondur ve hastanın prognozunu belirlemede majör faktördür. Diğer prognostik faktörler tümörün patolojik derecesi ve Ki-67 proliferasyon indeksidir. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin de yüksek rekürrens oranı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (24, 55). Bu nedenle preoperatif olarak meningiomun histolojik derecesinin ve bazı patolojik özelliklerinin bilinmesi, tedavi yaklaşımını belirlemede,

rekürrens oranlarını ve uzun dönem prognozu tahmin etmede önemlidir. Literatürde bu amaçla farklı görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur (3, 7, 8, 24, 70).

Daha önce yapılan çalışmalarda bazı MRG özelliklerinin tümörün agresif davranışı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Heterojen kontrast tutulumu ve belirgin peritümöral ödem bulgularının yüksek dereceli tümör ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56).

Ayrıca bazı olgularda birkaç radyolojik bulgu birlikte bulunabilir ve bunların kombinasyonu ile tümörün derecesi tahmin edilebilir. Bazı MRG özellikleri yüksek dereceli tümörlerde daha sık görülmesine rağmen bazen grade I meningiomlarda da bu özelliklere rastlanır (28, 71).

Bazı çalışmalarda birkaç radyolojik bulgunun tümör derecesini tahmin etmede önemini araştırmak için matematik formüller geliştirilmiştir. Örneğin, Lin ve arkadaşları hasta yaşı, tümör-beyin arayüzü, tümöral kontrast tutulum paterni, kapsüler kontrast tutulumu gibi faktörleri tümör derecesini tahmin etmede kullanmak üzere bir skrolama sistemi önermişlerdir (71). Önerilen formül şu şekildedir. $Skor = 2x(\text{ hasta yaşı }) + 5x(\text{ tümör-beyin arayüzü }) + 2x(\text{ tümöral kontrast tutulumu }) + 3x(\text{ kapsüler kontrast tutulumu })$. Total skor ≥ 2 olduğunda yüksek dereceli meningiom için duyarlılık %80 ve özgüllük %45,6; total skor ≥ 4 olduğunda ise yüksek dereceli meningiom için duyarlılık %40 ve özgüllük %85,6 bulunmuştur (71).

Liu ve arkadaşlarının çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanarak yaptıkları araştırma, DAG' de hiperintens görünüm, heterojen kontrast tutulumu, tümör-beyin arayüzünün silinmesi, peritümöral ödem ve irregüler tümör sınırları gibi bulguların meningiomlarda yüksek derece ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (84). En çok DAG'de hiperintens görünümün yüksek dereceli tümör için bağımsız belirleyici faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada skorun duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplanmamıştır (72).

Kawara ve arkadaşları çok değişkenli regresyon analizlerinde sadece tümör-beyin arayüzünün silinmesi ve heterojen kontrast tutulumunun yüksek dereceli tümörler için bağımsız belirleyici faktörler olduğunu ileri sürmüşlerdir (73). Yaptıkları çalışmada peritümöral ödem, kapsüler kontrast tutulumu ve tümör sınırı düşük ve yüksek dereceli tümör ayırımında belirleyici faktörler olmadığını bildirmişlerdir (73).

Difüzyon Tensör Görüntüleme, MR spektroskopi ve perfüzyon MR görüntülemenin yüksek ve düşük dereceli meningiom ayırımında etkinliğini araştıran çalışmalar da yapılmıştır (1, 66, 67). Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DTG' nin yüksek ve düşük dereceli meningiom ayırımında lojistik regresyon modelinin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda eşik değer 0,26 olarak bulunmuş olup duyarlılık %92, özgüllük %87 hesaplanmıştı (74).

Yue ve arkadaşları MR spektroskopi incelemesinde mutlak kolin

konsantrasyonunun meningioma hücre dansitesi ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (67). Ancak Jakolsky ve arkadaşlarının çalışmasında bu bulgunun yüksek ve düşük dereceli meningioma ayırımında yetersiz olduğu ortaya koyulmuştur (75).

Perfüzyon MR incelemesinin düşük ve yüksek dereceli meningioma ayırımında önemini araştıran çalışmalar yapılmıştır (19, 22). Grade I ve grade II/III meningioma ayırıcı tanısında rCBV değerlerinde, iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu (19, 22) ve de aksini iddia eden birçok çalışma bulunmaktadır (19, 22). Bunlardan birinde grade II meningioma çevresindeki beyin parankiminde rCBV değerlerinin grade I meningioma çevresindeki vazojenik ödem alanına oranla anlamlı şekilde artmış olduğunu bildirmiştir (19). Bu durum komşu parankimde artmış anjiogenez ya da mikrovasküler proliferasyon ile ilişkili olabilir (15-16).

Literatürde düşük ve yüksek dereceli meningioma Pözitron Emisyon Tomografi (PET) ve Tek Foton Emisyon Tomografi' nin (SPECT) özelliklerinden bahseden yayınlar da vardır. Cornelius ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada meningioma O-(2-(18)F-fluoroetil)-L-tirozin ((18)F-FET) 'tracer' olarak kullanılmış ve tümör tarafından tutulumu ve kinetiği araştırılmıştır (76, 77). Araştırma sonuçlarına göre yüksek ve düşük dereceli meningioma tümör/beyin oranları, 'tracer' verildikten sonraki erken fazda anlamlı farklılık göstermemekle birlikte geç fazda bu oranlar anlamlı olarak farklıdır. ROC analizi yüksek ve düşük dereceli meningioma

ayrımında yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu göstermiştir (AUC 0.87 ± 0.18 , duyarlılık %83, özgüllük %83, eşik değer 2.3) (77).

Literatürde yüksek ve düşük dereceli intrakranial glial tümörlerde difüzyon MRG'nin rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak intrakranial meningiomlarda difüzyon MRG özelliklerini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Yüksek sellülarite, yüksek nukleus/sitoplazma oranı, küçük hücre boyutu, tümör içinde fibrotik ve gliotik odakların varlığı, tümörün perfüzyon özellikleri gibi faktörler yüksek dereceli tümörlerde ADC değerlerinin düşük olmasının nedeni olarak gösterilebilir (25). Histolojik olarak yüksek dereceli meningiomlarda yüksek mitotik aktivite, küçük hücre boyutu, yüksek nukleus/sitoplazma oranı görülür ve bu tümörler nispeten hızlı büyüme potansiyeline sahiptir. Tüm bu faktörler difüzyon kısıtlanmasına yol açabilir (29, 70).

Nagar ve arkadaşları ve Hakyemez ve arkadaşları meningiomların histolojik subtipleri arasında ADC değerlerinin farklı olduğunu saptamışlardır (28, 70). Hakyemez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek dereceli meningiomlar için ADC değerleri $0,75 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$; düşük dereceli meningiomlar için ADC değerleri $1,17 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.001$) (70).

Nagar ve arkadaşları da düşük ve yüksek dereceli meningiomlarda ADC değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğunu ortaya koymuştur (düşük dereceli

meningiomlarda ADC değerleri $0,88 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; yüksek dereceli meningiomlarda ADC değerleri $0,66 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; $p < 0,0001$) (28).

Sanverdi ve arkadaşlarının 177 olgu ile yaptıkları çalışmada, yüksek ve düşük dereceli meningiomların ADC değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır (düşük dereceli tümörler için $0,99 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; yüksek dereceli tümörler için $0,84 \pm 0,1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (8).

Surov ve arkadaşlarının çokmerkezli 389 olgu ile yapılan retrospektif çalışmasında grade I meningiomlarda llen ADC değerleri ($1.05 \pm 0.39 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) grade II ($0,77 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$) ve grade III ($0,79 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; $p = 0.01$) tümörlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (9). Bu çalışmada $0,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ADC değeri eşik değer olarak kabul edilmiş, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu sonucuna varmışlar (duyarlılık %72,9; özgüllük %73,1; doğruluk 73,0%) .

Çalışmamızda ADC değerleri düşük dereceli tümörlerde yüksek dereceli olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (yüksek dereceli meningiomlarda $740,080 \pm 149,117$; düşük dereceli meningiomlarda $826,670 \pm 134,824$; $p < 0,0001$). ADC değerleri ile Ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldı ve aralarında %25.6 oranında negatif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca alışmamızda yüksek dereceli ve düşük dereceli meningiom ayırımında eşik ADC değeri 750.50 olarak bulundu (AUC: 0,742; $p < 0.0001$). Bu eşik değerindeki duyarlılık ve özgüllük (duyarlılık %72; zgllk %74), Surov ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla benzerlik

göstermektedir.

Surov ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ADC değerleri ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında %63 oranında negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0.63$, $p < 0.001$). Bizim yaptığımız çalışmada ise ADC değerleri ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında %25,6 oranında negatif korelasyon vardı. Surov ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların sadece 73' ünün Ki-67 proliferasyon indeksi sonuçlarının olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmada ise 204 hastanın tümünün Ki-67 sonuçları vardı (9).

Başkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek ve düşük dereceli meningiom ayırımında DAG'nin rolü ve ADC değerleri ile Ki-67 değerleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır (7). Çalışma sonuçlarına göre düşük dereceli ve yüksek dereceli meningiomlar için ADC değerleri $0.81 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $0.66 \pm 0.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Benzer şekilde Ki-67 proliferasyon indeksi ve ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($r^2 = 0.326$, $p < 0.001$). Ki-67 proliferasyon indeksleri: düşük dereceli meningiomlar için 2.19 ± 1.14 ve yüksek dereceli meningiomlar için 11.2 ± 9.8 bulunmuş olup, bu bulgular bizim çalışmamızdaki saptadığımız bulgularla benzerlik göstermektedir (düşük dereceli meningiomlar için %3,07 ve yüksek dereceli meningiomlar için %12,04).

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Birinci limitasyon araştırmanın retrospektif olmasıdır. Diğer bir limitasyon çalışmada yüksek dereceli meningiom olan olgu sayısının az olmasıdır. Yüksek dereceli tümörler özellikle grade III meningiomlar nadirdir ve bu grupta yüksek sayılara ulaşmak zordur. Başka bir limitasyon ADC ölçümlerinin tek gözlemci tarafından yapılmış olmasıdır. Ancak ADC ölçümü yapılırken tümörün en çok difüzyon kısıtlanması gösteren alanlarının kullanılması, kalsifikasyon, hemoraji ve kistik alanlardan sakınılması nedeniyle, ölçümlerin deneyimli nöroradyologlar arasında uyumsuzluk yaratmayacağını düşünüyoruz.

SONUÇ

Meningiomların histopatolojik derecesine göre tedavileri, rekürrens oranları ve uzun dönem prognozları belirgin farklılık göstermektedir. Bu çalışmada yüksek ve düşük dereceli meningiomlarda ADC değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile ADC değerleri arasında negatif korelasyon vardır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme nispeten ucuz, kolay ulaşılabilir, çekim süresi kısa olan ve kontrast madde kullanımı gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir. Sonuç olarak; DAG'ın, meningiom olgularının tedavisinin planlanmasında, rekürrens riskinin ve uzun dönem prognozun belirlenmesinde faydalı bilgiler sağladığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Toh C-H, Castillo M, Wong A-C, Wei K-C, Wong H-F, Ng S-H, et al. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(9):1630-5.
2. Watts J, Box G, Galvin A, Brotchie P, Trost N, Sutherland T. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights into imaging*. 2014;5(1):113-22.
3. O'leary S, Adams W, Parrish R, Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas. *Clinical radiology*. 2007;62(1):10-7.
4. Durand A, Labrousse F, Jouvet A, Bauchet L, Kalamaridès M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *Journal of neuro-oncology*. 2009;95(3):367-75.
5. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *The Lancet Neurology*. 2006;5(12):1045-54.
6. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study. *Pathology-Research and Practice*. 2010;206(12):810-5.
7. Baskan O, Silav G, Bolukbasi FH, Canoz O, Geyik S, Elmaci I. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in meningiomas. *The British journal of radiology*. 2015;89(1057):20140842.
8. Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, et al. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *European journal of radiology*. 2012;81(9):2389-95.
9. Surov A, Ginat DT, Sanverdi E, Lim CT, Hakyemez B, Yogi A, et al. Use of Diffusion Weighted Imaging in Differentiating Between Malignant and Benign Meningiomas. A Multicenter Analysis. *World neurosurgery*. 2016;88:598-602.
10. Surov A, Gottschling S, Mawrin C, Prell J, Spielmann RP, Wienke A, et al. Diffusion-weighted imaging in meningioma: prediction of tumor grade and association with histopathological parameters. *Translational oncology*. 2015;8(6):517-23.
11. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 1993;33(6):955-63.
12. Yousem DM, Grossman RI. *Neuroradiology: the requisites*: Elsevier Health Sciences; 2010.
13. Cho Y-D, Choi G-H, Lee S-P, Kim J-K. 1 H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magnetic resonance imaging*. 2003;21(6):663-72.
14. Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Pérez-Martín J, Acebes JJ, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *European radiology*. 2003;13(3):582-91.
15. Pfisterer WK, Nieman RA, Scheck AC, Coons SW, Spetzler RF, Preul MC. Using ex vivo proton magnetic resonance spectroscopy to reveal associations between biochemical and biological features of meningiomas. *Neurosurgical focus*. 2010;28(1):E12.
16. Demir MK, Iplikcioglu AC, Dincer A, Arslan M, Sav A. Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas. *European journal of radiology*. 2006;60(1):48-55.
17. Chernov MF, Nakaya K, Kasuya H, Kato K, Ono Y, Yoshida S, et al. Metabolic alterations in the peritumoral brain in cases of meningiomas: 1 H-MRS study. *Journal of the neurological sciences*. 2009;284(1):168-74.
18. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99(3):333-40.

19. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology*. 2008;50(6):525-30.
20. Berger MS. Perfusion MR and the evaluation of meningiomas: Is it important surgically? *American journal of neuroradiology*. 2003;24(8):1499-500.
21. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. *Neuroradiology*. 2008;50(10):835-40.
22. Yang S, Law M, Zagzag D, Wu HH, Cha S, Golfinos JG, et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *American journal of neuroradiology*. 2003;24(8):1554-9.
23. Zhu F, Zhou Y, Wang C, editors. Perfusion MRI evaluation of correlating perfusion constants with histologic findings in meningiomas. *Proceedings of the Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine Berkeley, CA; 2002*.
24. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *Journal of neurosurgery*. 1999;91(1):44-50.
25. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497-505.
26. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors at MR Imaging 1. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
27. Combs SE, Schulz-Ertner D, Debus J, von Deimling A, Hartmann C. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;81(5):1415-21.
28. Nagar V, Ye J, Ng W, Chan Y, Hui F, Lee C, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(6):1147-52.
29. Pavlisa G, Rados M, Pazanin L, Padovan RS, Ozretic D, Pavlisa G. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clinical imaging*. 2008;32(1):22-7.
30. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999;9(1):53-60.
31. Santelli L, Ramondo G, Della Puppa A, Ermani M, Scienza R, d'Avella D, et al. Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(8):1315-9.
32. Konstantinidou A, Korkolopoulou P, Mahera H, Kotsiakos X, Hranjoti S, Eftychiadis C, et al. Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival. *Histopathology*. 2003;43(3):280-90.
33. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A. DNA topoisomerase II- α and cyclin A immunoexpression in meningiomas and its prognostic significance: an analysis of 263 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(9):1079-86.
34. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(4):472-8.
35. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. *Pathology-Research and Practice*. 2008;204(5):305-14.
36. Tamrazi B, Shiroishi MS, Liu C-SJ. Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2016;27(2):137-43.

37. Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, Bell DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults: analysis of seven cases with review of the literature. *Archives of neurology*. 1995;52(11):1101-8.
38. Osborn AG. *Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy*: Amirsys Salt Lake City; 2013.
39. Cossu G, Levivier M, Daniel RT, Messerer M. The role of mifepristone in meningiomas management: a systematic review of the literature. *BioMed research international*. 2015;2015.
40. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000;88(12):2887-.
41. SöylEmEzoğlu F. meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik özellikleri.
42. Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S, Scangas GA, Betensky RA, Barker FG, et al. Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(10):1155-65.
43. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2004;63(4):275-86.
44. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
45. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. 2007.
46. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99(3):393-405.
47. Louis D, Scheithauer B, Budka H, Von Deimling A, Kepes J. Meningiomas. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. 2000;2:176-89.
48. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(12):1455-65.
49. Soheithuer B, Perry A, Stafford S, Lohse C, Wollan P. " Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients with grading implications. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1999;58(5):524.
50. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *American journal of neuroradiology*. 2005;26(8):2053-6.
51. Paek S, Kim S, Chang K, Park C-K, Kim J, Kim D, et al. Microcystic meningiomas: radiological characteristics of 16 cases. *Acta neurochirurgica*. 2005;147(9):965-72.
52. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *The Lancet*. 2004;363(9420):1535-43.
53. Heye S, Maleux G, Van Loon J, Wilms G. Symptomatic stenosis of the cavernous portion of the internal carotid artery due to an irresectable medial sphenoid wing meningioma: treatment by endovascular stent placement. *American journal of neuroradiology*. 2006;27(7):1532-4.
54. Bosnjak R, Derham C, Popovic M, Ravnik J. Spontaneous intracranial meningioma bleeding: clinicopathological features and outcome. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(3):473-84.
55. Filippi CG, Edgar MA, Uluğ AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *American Journal of Neuroradiology*. 2001;22(1):65-72.
56. Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clinical imaging*. 2002;26(4):243-9.
57. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):e383-e91.
58. Gelal F, Karaali K. BEYİN DİFÜZYON MR İNCELEMESİ.
59. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
60. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*. 1965;42(1):288-92.

61. Le Bihan D, Basser PJ. Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. 1995;5-17.
62. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain 1. Radiology. 2000;217(2):331-45.
63. Razek AAKA. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of head and neck. Journal of computer assisted tomography. 2010;34(6):808-15.
64. Şener RN. Difüzyon MRG'de "apparent diffusion coefficient"(ADC) değerleri. Turk J Diagn Intervent Radiol. 2001;7:460-3.
65. De Belder FE, Oot AR, Van Hecke W, Venstermans C, Menovsky T, Van Marck V, et al. Diffusion tensor imaging provides an insight into the microstructure of meningiomas, high-grade gliomas, and peritumoral edema. Journal of computer assisted tomography. 2012;36(5):577-82.
66. Jolapara M, Kesavadas C, Radhakrishnan V, Thomas B, Gupta A, Bodhey N, et al. Role of diffusion tensor imaging in differentiating subtypes of meningiomas. Journal of Neuroradiology. 2010;37(5):277-83.
67. Yue Q, Isobe T, Shibata Y, Anno I, Kawamura H, Yamamoto Y, et al. New observations concerning the interpretation of magnetic resonance spectroscopy of meningioma. European radiology. 2008;18(12):2901-11.
68. Chourmouzi D, Potsi S, Moumtzouoglou A, Papadopoulou E, Drevelegas K, Zaraboukas T, et al. WJR. World. 2012;4(3):75-82.
69. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, Weil RJ, Moots PL. Dural lesions mimicking meningiomas. Human pathology. 2002;33(12):1211-26.
70. Hakyemez B, Yildirim N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. Neuroradiology. 2006;48(8):513-20.
71. Lin B-J, Chou K-N, Kao H-W, Lin C, Tsai W-C, Feng S-W, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma: Clinical article. Journal of neurosurgery. 2014;121(5):1201-8.
72. Liu Y, Chotai S, Chen M, Jin S, Qi S-t, Pan J. Preoperative radiologic classification of convexity meningioma to predict the survival and aggressive meningioma behavior. PloS one. 2015;10(3):e0118908.
73. Kawahara Y, Nakada M, Hayashi Y, Kai Y, Hayashi Y, Uchiyama N, et al. Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment. Journal of neuro-oncology. 2012;108(1):147-52.
74. Wang S, Kim S, Zhang Y, Wang L, Lee EB, Syre P, et al. Determination of grade and subtype of meningiomas by using histogram analysis of diffusion-tensor imaging metrics. Radiology. 2012;262(2):584-92.
75. Jaskólski DJ, Fortuniak J, Stefańczyk L, Majos A, Gajewicz W, Papierz W, et al. Differential diagnosis of intracranial meningiomas based on magnetic resonance spectroscopy. Neurologia i neurochirurgia polska. 2013;47(3):247-55.
76. Cornelius JF, Stoffels G, Filß C, Galldiks N, Sloty P, Kamp M, et al. Uptake and tracer kinetics of O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine in meningiomas: preliminary results. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2015;42(3):459-67.
77. Okuchi S, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, et al. Grading meningioma: a comparative study of thallium-SPECT and FDG-PET. Medicine. 2015;94(6).