

T.C

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

SUPRATENTORIAL GLİAL KÖKENLİ BEYİN TÜMÖRLERİNİN
TALYUM-201 BEYİN SPECT İLE GÖRÜNTÜLENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Kerim Sönmezoğlu



İstanbul - 1991

ÖNSÖZ

Tüm eğitim yaşamımın en yoğun, ancak en güzel günlerimi geçirdiğim Cerrahpaşa Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ihtisasımın başından itibaren, her zaman ve her konuda sorunlarıma eğilen, ilgi ve desteğini gördüğüm, bizlere üstün bilgi ve tecrübesini esirgmeden sunan, gerçek bilimsel düşüncenin yolunu gösteren, yanında yetismekten onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. İrfan Urgancıoğlu'na,

Çalışmaya başladığımdan bu yana, bilimsel kişiliğimin oluşmasında katkılarını unutamayacağım, eğitimimde değerli fikirleri ile bana ışık tutan ve her zaman sıcak ilgilerini gördüğüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Vensan Seyahi, Prof. Dr. Tarkan Kapıcıoğlu ve de ayrıca Prof. Dr. Hüsrev Hatemi'ye,

Tez çalışmamı titizlikle yönlendiren, geniş bilgi dağarcığından her zaman yararlanma fırsatı bulduğum, öğrettiklerinin yanısıra bir kardeş yakınlığını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Çetin Önsel'e,

Asistanlığımın boyunca daima bilgi, görgü ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, yakın dostluklarını gördüğüm sayın Doç. Dr. İlhami Uslu ve Doç. Dr. Kutlan Özker'e,

Bana yakınlık, güleryüz, yardım ve sabır gösteren, birlikte her zaman büyük zevkle çalıştığım uzman, asistan ve teknisyen arkadaşlarıma ve diğer Nükleer Tıp çalışanlarına,

SONSUZ MİNNET VE TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Ayrıca bu çalışmamdaki ilgi ve yardımları için başta Doç. Dr. Emin Özyurt olmak üzere tüm Nöroşirürji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına teşekkürü borç bilirim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm primer kafa içi tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturan glial tümörlerin araştırılmasında, ameliyat öncesi habaset derecesinin belirlenebilmesi ve ameliyat sonrası nükslerin erken ve doğru olarak ayırt edilebilmesi tedaviye yön verme açısından klinisyen için son derece önemlidir(47,55). Keza genellikle heterojen komponentler içerebilen bu tümörlerde biopsinin doğru yerden yapılması da tümörün histolojik yorumu açısından hayati önem taşımaktadır(47,110). Günümüzde yaygın olarak Bilgisayarlı Beyin Tomografisi(BBT)'ndeki kontrast tutma derecesine ve tarzına göre tümör grade'lemesi yapılmaktadır(21,92,95). Ancak son çalışmalarda BBT'de kontrast tutmayan lezyonların % 40'ının histolojik olarak yüksek grade'li tümör olduğu gösterilmiştir(13,27, 111). Kontrastlı MRI çalışmalarında da düşük histolojik grade'lerde kontrast tutmanın azaldığı bildirilmesine rağmen, henüz histolojik sonuçlar ile doğrulanmış bir çalışma yoktur(24). Ameliyat sonrasında ise erken ve geç dönemde ameliyata bağlı olarak oluşan anatomik deformasyonlarla birlikte ameliyat sonrasında uygulanan yüksek ışınlanmaya bağlı patolojiler (radyasyon nekrozu ve ödem) nedeniyle tümör nükslerini bu morfolojik görüntüleme yöntemleri ile ayırmak zaman zaman zor, hatta bazen olanaksız olabilmektedir(24,77).

Son zamanlarda murine:insan veya insan:insan orijinli, radioaktif isaretli glioma spesifik monoklonal antikorların intravenöz veya intra-carotid verilmesini takiben yapılmış beyin SPECT imajlarına ait kısıtlı sayıda yayınlar mevcuttur. Ancak henüz çok deneysel aşamada olan bu yaklaşımlar antikorların nonspesifikliği ve kan-beyin bariyerinin değişkenliği gibi pekçok faktörden olumsuz olarak etkilenmektedirler(55).

PET (Positron Emission Tomography) ise tümörlerin metabolik durumunu görüntüleyerek grade'ni, doğru biopsi yerini ve tümör nükslerini doğru olarak belirleyebilmektedir. Bütün bu üstün özelliklerine karşın, PET sistemlerinin çok komplike ve pahalı olması ve dünyada sadece belirli merkezlerde bulunması alternatif bir metod ihtiyacını doğurmuştur(67).

Radyonüklid görüntüleme alanında tümör lokalizasyonu için oldukça başarılı çalışmalar yapılmasına rağmen, henüz ideal bir tümör lokalize edici radyofarmasötik geliştirilememiştir. Konvansiyonel sintigrafide kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak özellikle iyi kanlanan tümörlerin tespit şansının arttığı bilinmektedir. Buna rağmen konvansiyonel sintigrafi, uptake'in kan-beyin bariyerinin bozulması ile ilgili olması ve rezolusyonun zayıf olması yüzünden grade'leme ve nüks belirleme açısından kontrastlı BBT'ye göre bir üstünlük gösterememektedir(39). Bununla beraber, son yıllarda rutin kullanımda yaygınlaşan SPECT yöntemi ile hassasiyetin arttırılması, derin dokuların daha iyi incelenebilmesi ve lezyon kontrastının arttırılması ile radyonüklid görüntüleme alanında belirgin bir rahatlama oluşması yanında, Tl-201 gibi normal beyinde çok az uptake göstermesine rağmen, beyin tümörlerinde kısmen kan-beyin bariyerinden bağımsız olarak spesifik tutulum gösteren bir ajanın devreye girmesi ile gliom görüntülenmesi, habaset derecesinin ayırt edilmesi ve nükslerinin tanınmasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir(53,55,110).

Bu çalışmada glial tümörlü hastalarda ameliyat öncesi ve sonrasında Tl-201 beyin SPECT araştırması yaparak, tümör aktivitesi ile tümörün habaset derecesi arasındaki ilişkinin araştırılması ve bunun hastanın klinik durumu, BBT ve histopatolojik sonuçlarla uyumu incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tüm kafa içi primer tümörlerin yaklaşık % 40-50'sini oluşturan ve glial hücrelerden (astrosit, ependimal hücre ve oligodendrogliosit) menşe alan gliomlar Nöroşirürji'nin en önemli konularından birini oluştururlar(48). Bu tümörler en son 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bildirilen sınıflamaya göre Nöroepitelyal doku tümörleri başlığı altında toplanmaktadır(108,112). (Tablo I)

Glial tümör insidensinin 100.000 kişide 4.2-5.4 arasında olduğu bildirilmektedir(48). Çocukluk çağında görülen intrakranial tümörlerin 1/3'ü supratentorial olup bunların % 75'i glial yapıdadır ve en sık rastlanan supratentorial glial tümör ependimomdur. Orta yaşlarda serebral hemisfer gliomlarının sıklığı artmaktadır. Yaşlılarda ise glioblastoma multiforme fazla görülür(48).

Glial tümörlerin etyolojisinde genetik faktörler, travma, kimyasal faktörler, radyasyon ve virüsler sorumlu tutulmuş ve birçok hayvan deneyleriyle de ispatlanmış olsa da özellikle insanlar için önem taşıyan ve kesin olarak ispatlanmış bir ajan gösterilememiştir(70,107).

Glial tümörlerin büyümesi infiltrasyon yoluyla multipl veya multisentrik olabilir(19). Beynin diğer kısımlarına ve nadir de olsa sinir sistemi dışına metastaz yapabilirler. Normal dokuda yer değiştirmeye ve itilmeye neden olurlar. Metastazlar daha çok serebrospinal sıvı içine yayılma ile veya daha nadir olarak kan yoluyla olur. Tümörün büyüme hızı ile infiltrasyon derecesi arasında tam bir paralellik yoktur. Örneğin yavaş büyüyen astrositom yüksek derecede infiltrasyon gösterebilir(20).

TABLO I- WHO'a göre Nöroepitelial Doku Tümörlerinin Sınıflandırması

I- Nöroepitelial Tümörler	Grade
A. Astrositik Tümörler	
1- Astrositoma	II
a) Fibriller	
b) Protoplazmik	
c) Gemistositik	
2- Piloitik Astrositoma	I
3- Subependimal Dev Hücreli Astrositoma (= Tuberoskleroz)	II
4- Astroblastoma	II-IV ?
5- Anaplastik (habis) Astrositoma	III
B. Oligodendrogliyal Tümörler	
1- Oligodendroglioma	II
2- Mikst Oligoastrozitoma	II
3- Anaplastik Oligodendroglioma	III
C. Ependimal ve Koroid Pleksus Tümörleri	
1- Ependimoma	
a) Miksopapiller Ependimoma	I-II
b) Papiller Ependimoma	I
c) Subependimoma	I
2- Anaplastik Ependimoma	III-IV
3- Koroid Pleksus Papillomu	I
4- Anaplastik Koroid Pleksus Papillomu	III-IV
D. Pineal Hücreli Tümörler	
1- Pinealositoma	I-III
2- Pineoblastoma	IV
E. Nöronal Tümörler	
1- Gangliositoma	I
2- Ganglioglioma	I-II
3- Ganglionöroblastoma	III
4- Anaplastik Gangliostoma ve Ganglioglioma	III-IV
5- Nöroblastoma	IV
F. Az Diferansiye ve Embriyonal Tümörler	
1- Glioblastoma	IV
a) Glioblastoma ve sarkomatöz komponent (mikst glioblastom ve sarkom)	
b) Dev hücreli glioblastoma	
2- Medülloblastoma	IV
a) Desmoblastik	III-IV
b) Medüllomyoblastoma	III-IV
3- Medülloepitelioma	IV
4- Primitif Polar Spongioblastoma	IV
5- Gliomatosis cerebri	?

Kafa içi tümörlerde hücre atipisi, doku invazyonu, metastatik yayılım gibi genel habaset ölçülerinin dışında tümörün topografik lokalizasyonuna bağlı klinik habasetini de göz önünde bulundurmak gerekir. Yine de gliomların habaseti genellikle tümörü oluşturan hücrelerin anaplazisi ile orantılıdır ve buna göre sınıflandırılırlar (47,48).

Glial tümörlerin ilk sınıflandırılması 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından tümör hücrelerinin morfolojisi, astrositlerin embriyolojik gelişme safhalarına benzetilerek yapılmıştır(8). 1949 yılında Kernohan embriyolojik temele dayanmadan, hücrelerin anaplazi (differansiyon) derecelerine göre grade I'den grade IV'e kadar bu tümörleri 4 gruba ayırmıştır(Kernohan dereceleri). Daha sonra Ringertz bu sınıflamayı biraz daha basitleştirmiştir. En son WHO tarafından yapılan sınıflandırma bütün bu grupları tek bir terminoloji altında toplamayı amaçlamışsa da yaygın bir kabul görmemiştir(47). Günümüzde en çok kullanılan bu sınıflamalar birbiri ile mukayeseli şekilde 'Tablo II' de verilmiştir(19).

Tablo II: Astrositik tümörlerin en sık kullanılan sınıflandırmaları

Bailey&Cushing	Kernohan	Ringertz	WHO
Astrositom	Astrositom Grade I	Astrositom	Pilositik Astrositom(Gr.I) Astrositoma Grade II
Astroblastom	Astrositom Grade II	Anaplastik Astrositom	Anaplastik Astrositom(Gr.III)
Spongioblastoma Multiforme	Astrositom Grade III Grade IV	Glioblastoma Multiforme	Glioblastoma Multiforme(Gr.IV)

WHO sınıflandırmasında da (Tablo I) görüldüğü gibi Nöroepitelyal tümörler grubunda oldukça fazla tümör tipi vardır. Burada tartışılacak tümör tipleri ise çalışma grubumuzu oluşturan ve en sık rastlanan tipler olacaktır. Bunlar glioblastoma multiformeyi de içine alan astrositik tümörler ve oligodendrogliomlardır.

1-ASTROSİTİK TÜMÖRLER:

Baskın hücre tipi astrositlere benzeyen tümörler olup glial tümörlerin % 30-35'ini oluştururlar. Tüm intrakranial tümörlerin % 12'sini oluştururlar. WHO sınıflamasındaki kötü huyluluk derecelerine göre incelersek:

A-Subependimal Dev Hücreli Astrositom:

Tümü ile grade I kabul edilen ve lateral ventrikülün subependimal tabakasından menşey alan tümörlerdir. Genellikle büyük çocuklarda tuberoz skleroz ile beraber (% 15) ya da ondan ilişkisiz olarak oluşurlar. % 20 oranında yetişkinlerde görülürler(48).

Baskın hücre tipi büyük, piramit şeklinde kısa ve tıknaz uzantıları olan dev astrosittir. Sitoplazması yaygın, homojen, eosinofilik olup glial filamentler içerir. Nukleuslar eksantrik konumda olup, veziküllü ve büyük nukleoluslar tarafından işgal edilmiştir. Mitotik figürler ve anaplastik değişiklikler çok nadir görülür. Dev boyutları dışında hücreler gemistositleri andırır(48). Düzensiz vasküler boşluklar ve kalsifikasyon sık görülür. Genellikle iyi sınırlı ve sağlam epandim ile örtülü tümörlerdir. Hemen hemen daima tamamen ventrikül içi yerleşimli tümörlerdir(19,48).

BBT'de Sulcus Terminalis'ten ventrikül içine fıtıklaşmış, düzensiz kalsifikasyon gösteren isodens veya hiperdens kitle kolaylıkla görülür. Parlak şekilde kontrast tutarlar(48,109).

Magnetik Rezonans görüntülemede (MRI) kalsifiye fokusa bağlı sinyal boşluğu olan benekli bir kitle görülür. T1 ağırlıklı imajlarda bu tümörler izointens veya hipointens, fakat T2 ağırlıklı imajlarda baskın olarak hiperintensdir(15,36,57).

Anjiyografide geç arteriel fazda belirgin bir boyanma gösterir (59,68,73).

Cerrahi olarak total rezeksiyon genellikle mümkündür. Ventriküler obstrüksiyon kaldırılamıyorsa ventrikülo- peritoneal shunt uygulanmalıdır(85). Cerrahi sonrası hastalar uzun süre semptomsuz kalır. Prognoz iyidir. Tümör tekrar büyür ya da habis degenerasyon gösterirse tümör bölgesi ışınlanmalıdır (5400 Rad)(85).

B-Pilositik Astrositom:

Bu da grade I kabul edilir. Tüm intrakranial tümörlerin % 5-6'sını oluşturur. Her yaşta görülebilmekle beraber, en sık ilk iki dekatta rastlanır. Cinsiyet dağılımında bir özellik göstermez(30,45).

Kompakt glial filament paketleri içeren uzamış bipolar hücrelerin paralel dizilişi şeklinde görülür ve şu karakteristik özellikleri gösterir(19): 1-Pediyatrik yaş grubunda baskın, 2-Periventriküler yerleşim, 3-Bifazik, histolojik görünüm: Sıkıca paketlenmiş sellüler bölgeler, nonmitotik nukleuslu iyi diferansiye piloid astrositlerin paralel dizilişi, nörofibril paketleri, Rosenthal fibrilleri ve mikrokistler, granüler cisimcikler ve eozinofilik hyalin damlacıklar tarafından doldurulan mukoid bir zeminde saçılmış satellit astrosit ve oligodendrogliositlerin gevşek bir bağ dokusu ile karışmış saç gibi polar çıkıntıları, 4-Bazen nukleer atipi ve malin çağrışımdan uzak endotelial proliferasyon, 5-İnvazyondan ziyade kompresif kitle genişlemesi ile büyümeye eğilimli ayrı tümör sınırları, 6-Metastaz olmayışı, 7-Yavaş ve kısmen selim klinik seyir, 8-Malin dedifferansiyona doğru minimal eğilim(19,45).

Sıklık sırasına göre serebellar hemisferler, dördüncü ventrikül ve pons, kiazma, serebral hemisferlerde yerleşir(48).

Serebral Pilositik Astrositomlar:

Serebral hemisferik astrositomların yaklaşık % 3'ü pilositiktir ve tüm pilositik astrositomların yaklaşık % 10'u serebral hemisferlerde veya lateral ventriküllerde yerleşirler. Serebral hemisferlerde temporoparietal bölgeleri tercih eder. Sıklıkla ikinci, üçüncü veya dördüncü dekatta ve her iki cinste eşit oranda görülürler(30).

Tipik mikroskopik görünüm olarak vakaların % 90'ından fazlası proteinimsi sarı sıvı içeren büyük bir kist ile birlikte içinde sert kırmızı-gri mural nodül içerir(45). Gerçek anlamda kapsül yoktur. Ancak tümör ve beyin arasındaki sınır iyi belirlidir.

Semptomların başlaması ile teşhis arasındaki süre ortalama 3.8 yıldır(30,45).

BBT'de sıklıkla isodens nodül olarak belirir. Perifokal ödem % 25 oranında görülür. Kontrast tutar ya da tutmaz. Tutarsa infüzyonun geç döneminde tutar. Beraberindeki kist BBT'de hipodens yuvarlak bir alan olarak, T1 ağırlıklı MRI'da hipointens keskin sınırlı ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görülür(48,68,109).

Anjiografi çoğu vakada avasküler bir kitle gösterir. Nadiren mural nodül boyanır. % 30 vakada direkt grafide kalsifikasyonlar görülür(48,58).

Vakaların % 60 ile 80'inde total rezeksiyon mümkün olmaktadır(45). Nodül çıkarılmalı, kist drene edilmelidir. Fakat tümör serbest duvarının rezeksiyonu gereksizdir. Sonuç iyidir. Ortalama yaşama süresi 9 yıldır. Rezeksiyonun total yapılması yaşama süresi açısından önemlidir. Rezeksiyon total yapılmışsa radyoterapi gerekmez. Ancak tekrar büyüme olursa 5400 Rad uygulanır. Ameliyat sonrası yaşam kalitesi çok iyidir(45).

C-Astrositomlar:

Grade II tümörler olarak kabul edilir. Tüm intrakranial tümörlerin % 5'ini oluştururlar. En sık 25 ile 40 yaşında erkeklerde biraz daha fazla görülür(24). Histolojik olarak 3 tipi ayırt edilir.

a-Fibriller:

Bu grupta ele alınan sınırlı anaplazi gösteren (grade II) gruptur (% 10-20). Çok az infiltratif tümörlerdir. Karakteristik olarak 25 ile 40 yaşında görülürler. Cinsiyet farkı göstermezler. Başlıca serebral hemisferlerde görülürler. % 46 frontal, % 31 temporal, % 15 parietal , % 8 oksipital veya diensefalik yerleşim gösterirler(19,48).

Bu tümörler başlıca sellülaritede hafif bir artış ve fibriller bir background ile görülür. Ana hücre tipi serebral beyaz cevherdeki fibriller astrosite benzeyen küçük, oval ve iyi diferansiye hücrelerdir. Nukleus hafifçe büyük olmasına rağmen nukleus/stoplazma oranı normale yakındır. Pleomorfizm ve mitotik figürler yoktur. Hücrelerin yaygın uzantıları bol nöroglial fibrillerle doldurulur. Tutulan beyin dokusu hacim olarak genişlemiş, ancak basit yapısını korumuştur. Eozinofilik mikrokistik degenerasyon gösteren küçük alanlar ve kalsiyum çöküntüleri bazen görülmesine rağmen doku destrüksiyonu minimaldir. Büyüme infiltratif ve diffüzdür. Bazen infiltran tümör hücreleri sinir hücreleri etrafında, fiber traktüsler boyunca, kan damarları çevresinde kendiliğinden dizilir. Makroskopik olarak katı, gri, serebral beyaz madde ve kortikal girusları genişleten diffüz infiltran bir tümör görülür. Kortikal yüzeyde sık bulunur. Nekroz ve hemoraji nadirdir(19,48)

Klinik seyri yavaştır. Muhtemel iki kat büyüme süresi anaplastik astrositomun 4 katıdır. Semptomların başlaması ile teşhis arasındaki süre sıklıkla birkaç yıldır(48).

BBT'de kenarları zor ayırt edilen, homojen, düşük dansiteli kitleler olarak gözüktür. Kitle sıklıkla yuvarlak konturlu olmasına rağmen itilme ve basıdan ziyade çevre beyin dokusu düşük dansiteli uzantılarla infiltre olmuş olarak görülür. Peritümöral ödem sıklıkla minimaldir. Kalsifikasyon % 10 vakada görülür. Bazen kistik yapılar görülebilir. Kontrast tutmazlar. BBT'deki ayırıcı tanısında diğer gliomlar, soliter metastazlar, atipik menenjiomlar göz önüne alınmalıdır. Yeni infarkt, eski kontüzyon, ensefalit ve sıkı demiyelinizasyon alanları BBT'de benzer görünüm yapabilir(24,48).

MRI'da beyin yapılarını genişleten parankimal bir kitle görülür. T1 ağırlıklı imajlarda sıklıkla izointens, T2 ağırlıklı imajlarda ise sıklıkla hiperintens görülür(48,57).

Anjiografide normal şeklin minimal değişimi ya da avasküler bir kitle görülür(48,58).

Sintigrafide anjiogram fazında aperfüze alan ve geç imajlarda değişik oranda uptake gösteren lezyonlar şeklinde görülürler(18,48).

Cerrahi olarak tümör tam çıkarılamamışsa 5400 Rad radyoterapi uygulanır. Postoperatif radyoterapinin yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır. Kemoterapi endike değildir. Prognoz operasyon ve radyoterapiden sonra oldukça iyidir. Tümörün tam olarak rezeke edilebildiği vakalarda daha iyi prognoz bildirilmektedir(85). Tümörün nüksetmesi durumunda, yaklaşık yarısında malin degenerasyon görülür. Bu grubun 1/3'ünde glioblastoma'ya dönüşüm olur(48).

b-Protoplazmik Astrositomlar:

Belirgin sitoplazmalı kortikal astrositlerden oluşurlar. İnfiltran astrositomların % 28'ini oluştururlar(8). Tercihan kortekse yerleşirler. Fibriller astrositomdan daha habis olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen son serilerde fibriller astrositom gibi kabul edilmektedirler(48).

c-Gemistositik Astrositomlar:

Baskın hücre tipi gemistositlere benzeyen infiltratif tümörlerdir. Genellikle serebral hemisferlerde ve yetişkinlerde oluşur. Yetişkin hemisfer gliomlarının % 5-10'unu oluştururlar(48).

Hücreler büyük ve yuvarlaktır. Küçük eksantrik nukleusları, geniş sitoplazmaları, kısa ve kalın uzantıları vardır(66). Perivasküler lenfositler sık görülür. Çoğunlukla yumuşak, gri ve granüler tümörlerdir(19).

BBT'de diğer tiplere göre daha sık oranda kontrast tutarlar(109).

Tümör rezeksiyonu ve sonrasında 6000 Rad radyoterapi uygulanır(48,85). Yüksek oranda Glioblastoma'ya dönüşmeye eğilimlidirler. Bazı araştırmacılara göre fark olmamasına rağmen, bazıları tarafından fibriller astrositomdan kötü prognoz bildirilmiştir(19,48).

D-Anaplastik Astrositom (Bariz anaplazili fibriller astrositom)

Grade III kabul edilen bu tümörler tüm intrakranial tümörlerin % 4'ünü, invaziv fibriller astrositomaların yaklaşık % 80'ini oluştururlar. Genellikle serebral hemisferlerde ve orta yaşlarda (35-45) ve erkeklerde biraz daha sık olmak üzere oluşurlar. % 40 frontal, % 35 temporal, % 17 parietal yerleşim gösterirler(48).

Histopatolojik olarak, daha belirgin hipersellülarite, sık sekonder yapılanma, sellüler pleomorfizm ve mitotik figürler ile nonanaplastik astrositomdan farklılık gösterirler. Anaplasitesi arttıkça çekirdek/sitoplazma oranı artar. Biraz iyi diferansiye hücreler az sayıda nöroglial fibriller içerir. % 9'unda mikroskopik mineralizasyon görülür(20). Kısıtlı derecede endovasküler proliferasyon kabul edilebilir. Ancak yaygın olursa ve özellikle nekroz da varsa

tümör glioblastoma multiforme olarak sınıflandırılmalıdır. Makroskopik olarak çevresinden ayırt edilebilen yumuşak bir tümör olarak görülür. Sinir sistemine veya dışına metastaz sık değildir(19).

Büyüme hızı ve buna bağlı olarak semptomların başlaması ile teşhis arasındaki zaman nonanoplastik astrositoma ile glioblastom arasında olup oldukça değişkendir ve çoğunlukla 6-24 ay arasındadır(48).

BBT'de düşük dansiteli veya nonhomojen olarak yüksek-düşük dansite karışımlı lezyonlar olarak görülür. Bazı olgularda (% 20) keskin sınırlı kistik bir bölüm bulunabilir. % 10'unda kalsifikasyon görülür. % 90'ın üzerinde kitle etkisi gösterir ve çoğunda daha çok hafif veya orta derecede çevresel ödem bulunur. % 80-90 oranında kontrast tutar. Tutulum halka tarzında, girdap tarzında, nodüler veya hafifçe homojen şekilde oluşabilir(22,91,109). Kontrast madde tutmuyorsa nonanoplastik astrositomdan ayırt etmek zordur. Halkasal boyanma gösteren lezyonların glioblastom, abse ve metastaz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Solid boyanma gösterenler kötü huylu lenfoma, soliter metastaz, epandimom, daha nadir olarak da lösemik infiltrasyonlardan ayırt edilmelidir(24,91).

MRI'da T1 ağırlıklı imajlarda hipointens, T2 ağırlıklı imajlarda ise hiperintens olup, glioblastomdan daha homojen görünüm verir(15,57).

Arteriografide normal damarları iten avasküler bir kitle görülür. Nadiren tümör boyanabilir(58,102).

Bu tümörlerde agresiv operatif yaklaşım arzulanır. Makroskopik ayırımı daha kolay olduğu için nonanoplastik tümörden daha radikal rezeksiyon mümkün olabilir. Yine de kritik yapıların tutulması ve mikroskopik infiltrasyon genellikle tam rezeksiyonu engeller. Ameliyat

sonrası 6000 Rad radyoterapi tümör bölgesine ve 3-5 cm. çevresine yapılır(48,85). Kemoterapi de endikedir. Operasyon ve radyoterapiden hastaların çoğunluğunda semptomatik düzelme veya stabilizasyon görülür. Hastaların % 60-80'inde yüksek kaliteli yaşam beklenir. Kernohan grade III tümürlü hastaların % 50'den fazlasında grade IV'e göre daha uzun postoperatif yaşam süresi bildirilmiştir(48). Tedaviye ilaveten, rezeksiyonun genişliğinin ve hastanın genç olmasının yaşam süresinin uzun olmasında önemli derecede etken olduğu bildirilmiştir(48). Son bir çalışmaya göre yalnız ameliyat olan hastalara kıyasla ameliyat+radyoterapi gören hastalarda iki kat yaşam süresi bildirilmiş, 5 yıllık izleme süresi de % 21'e karşılık % 50 olarak bildirilmiştir(24). Başka bir çalışmada tedaviden sonraki 3. yılda % 40 oranında progresyon olmadığı gözlenmiştir(20). Ölüm genellikle hızlı ve lokal tekrar büyümeden olur ve nükseden tümörler genellikle daha anaplastik özellikler gösterir ve yaklaşık yarısı glioblastom şeklinde karşımıza çıkar(48).

E-Glioblastoma Multiforme:

Yetişkinlerde bütün intrakranial tümörlerin % 25'ini, bütün gliomların ise % 50-55'ini oluşturan yüksek derecede habis tümörlerdir(91). En sık olarak 45-65 yaşlarda görülür. 30 yaşından genç hastalarda nadiren oluşur(48). Erkek/Kadın oranı 3/2'dir(48). Merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde oluşabilir. Posterior fossa da nadiren görülür(19).

Patoloji: Normal beyin parankiminden veya daha az oranda anaplastik astrositoma, miks tümör, oligodendroglioma veya ependimoma'dan habis degenerasyonla gelişebilir(19). Genellikle beyaz cevherden çıkar. "Multiforme" teriminden anlaşılabilceği gibi mikroskopik düzeyde heterojenite ile karakterizedir. Standart görünümü hipersellülarite, sellüler pleomorfizm, nukleer pleomorfizm ve sık

mitozları kapsar. Anaplastik astrositomdan aşırı sellülarite, koagulatif nekroz ve çok bariz kapiller endotelial proliferasyon olmasıyla ayırt edilir. Farklı hücresele elementler çok değişkendir. Genellikle baskın olarak küçük, koyu, yuvarlak hücrelerden indifferansiye fibriller, protoplazmik veya gemistosit astrositomların anaplastik şekillerine veya dev, büyük, belirlenemeyen hücre tiplerine kadar değişken bir spektrum gösterir. Nekroz koagulatiftir; nekroz adacıkları sıklıkla sıkıca paketlenmiş, dizilmiş nukleusları çiti andıran uzamış hücreler ile çevrelenmiştir. Bu yalancı çit görüntüsü (pseudopalisade) glioblastom için çok tipiktir(19). Genellikle küçük nekroz alanlarının birleşmesi ile tümör merkezinde nisbeten hücreden fakir büyük bir nekrotik alan oluşur. Nekrozu çevreleyen bölgedeki hücreler çok proliferatiftir. Bu çok hücreli alanda glioblastomun ikinci karakteristik görünümü olan endotelial proliferasyon en barizdir ve bölge hipervaskülerdir. Kapiller değişiklikler barizdir. Endotelial hücreler hipertroftiktir ve yüksek mitotik aktivitelidir. Hemoraji sıktır. Mikroskopik kalsifikasyon sık görülmez. Makroskopik olarak glioblastomlar genellikle heterojen yapılı, lobüler hemisferik kitlelerdir. Solid, kistik, nekrotik ve hemorajik alanlar bu tümörlere çok renkli bir görünüm verir. Glioblastomlar hem infiltrasyonla genişler hemde kitle etkisi yaparak çevre dokuları iter. Bazen kaba gözle sınırlı görülmesine rağmen, hemen hemen daima bozulmuş parenkimden sağlam kısma geçiş zonu vardır. İnfiltratif genişleme karakteristiktir ve sık görülen multisentrisiteyi izah eder. % 2-5 vakada multifokaldir.

Metastatik yayılım hem merkezi sinir sistemi içine hem de dışına olabilir. Küçük, koyu, indifferansiye hücrelerin yüksek yüzdesi ve epandimden ventrikül içine tümör erozyonu yayılmanın hazırlayıcı faktörüdür(48). % 10-20 vakada serebrospinal sıvıda kopmuş

tümör hücreleri bulunur. Kraniotomiden sonra bu oran artar. Leptomeninks invazyonu ameliyat esnasında % 10 vakada bulunur. Otopside bu oran % 30'dur. Kranium dışı metastazlar genellikle ancak kraniotomiden sonra görülür. Bu metastazlar vakaların % 1'inden azında oluşur. Dura ve kraniumda direkt lokal invazyon nadirdir. En sık görülen uzak metastaz yerleri akciğer, lenf nodları ve kemik iliğidir (19).

Klinik Seyir: Glioblastom hızla büyür. Muhtemel iki kat büyüme süresi yaklaşık bir haftadır. Semptomların başlamasıyla teşhis arasındaki süre genellikle 6 aydan azdır(48).

BBT'de çoğu nonhomojen hipodens (nekrotik alanlara bağlı) ve izodens kitleler görülür(91). Nadiren hemoraji veya kalsifikasyon hiperdensiteye neden olabilir. Bu da yeni bir intraserebral hematoma ile karışabilir. Çevre beyin dokusu hem invaze edilmiş, hem de itilmiş olarak gözüktür. Tümör kenarlarının ayırt edilmesi ve çevre ödemden ayrılması zordur. Bu tümörlerin % 95'ten fazlası kontrast tutar. Tutulum bariz ve nonhomojendir. Sıklıkla ortası hipodens, etrafı hiperdens düzensiz kalın halka veya spiral tarzında kontrast tutar. Perifokal ödem görülme oranı yüksektir (% 90'ın üzerinde). Genellikle hipodensitir(109).

MRI'da tümörün çeşitli bileşimi ve beyin dokusunun distorsiyonu daha belirgin görülür. Hemoraji olmadıkça T1 ağırlıklı imajlarda merkezi nekroz alanı hipointens, T2 ağırlıklı imajlarda ise tüm tümör hiperintens gözüktür(57).

Anjiyografi nadiren gereklidir. Normal vasküler yapıyı bozan bir kitle görülür. % 50'den fazla vakada tümör boyanması görülür. Geri kalanlarda ise erken dolan venlerle birlikte avasküler bir kitle farkedilir(58,73,102).

Sintigrafide yüksek oranda ve progresif uptake gösterirler(17, 18,64).

Tedavi: Ameliyat öncesi steroid ve profilaktik antikonvülzan kullanımı endikedir. Ameliyat esnasında mümkün olan maksimum tümör rezeksiyonu amaçlanır. Ameliyat sonrasında 6000 Rad radyoterapi tümör yatağına uygulanır. Kemoterapi de endikedir(85). Radyoterapinin ve kemoterapinin yaşam süresini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca rezeksiyon genişliği ile yaşam süresi arasında da pozitif bir ilişki vardır(48) Prognoz iyi değildir. Yalnız biopsi yapılan olguların % 95'i 3 ayda ölür. Hastanın 45 yaşından genç olması, anamnezinin 6 ay veya daha uzun olması ve iyi operasyon prognozu kısmen düzeltmektedir(48).

F-Oligodendrogliom:

Ana hücre tipi oligodendrosite benzeyen kısmen selim tümörlerdir. İntrakranial gliomların yaklaşık % 5'ini oluştururlar. Çoğunlukla yetişkinlerde 38-45 yaşlarında ve erkeklerde biraz daha sık görülürler. % 80 serebral hemisferlerin beyaz cevherinde lokalize olurlar. En çok frontal (%47), parietal (% 31) ve temporal (% 19) lobda lokalize olurlar. % 10'undan azı posterior fossada görülür(29,103).

Mikroskopik görünümü tekdüzedir. Küçük, az uzantılı, yuvarlak hücre tabakaları yaygındır. Hücreler koyu ve yuvarlak nukleuslara sahiptir; ince kromatin diffüz olarak dağılmıştır ve mitoz bazen oluşur. Sitoplazmanın ayrı kenarları vardır; homojen ve kısmen fibrillerdir. Bir perinuklear halo bulunur ki bu geç fiksasyonda bir artefakt olarak görülen sitoplazma şişmesi, hücrelerin kızarmış yumurta gibi ve hücre gruplarının petek gibi görünmesine neden olur(19). Nöronların satellitleri ve fiber traktusları boyunca sekonder yapılar sıktır. Kalsifikasyon 1/2-2/3 vakada vardır. Endotelial proliferasyon olabilir. Mikrokistik değişiklik, mukoid degenerasyon ve nekroz bazen görülür. Bu nonanaplastik histolojik görünüme ilaveten bazı anaplastik

oligodendroglioma türlerine rastlanmaktadır. Malin değişiklikler sellülarite artması, pleomorfizm, nukleus/sitoplazma oranının artması, çok bariz endotelial proliferasyon ve büyük nekroz alanlarıdır. Makroskopik olarak et görünüşlü, pembemsi gri tümörlerdir. Sert alanlar, kumlu kalsifikasyonlar veya yumuşak kistik nekroz alanları vardır. Kalsifikasyon genellikle % 40 vakada, kistik yapıysa % 20 vakada görülür. Oligodendrogliomlar genellikle hemisferik beyaz maddeden çıkar ve çevreyi invaze eder ve üstteki korteksi genişletirler. Kaba görünüşleri ile yüksek sellüler astrositom, kistik pilositik astrositom, menenjiom ve epandimomu taklit ederler. Ventriküler uzanım % 5-10 sıklıktaki metastazı izah eder. Ekstrakranial metastazlar çok nadir olup genellikle kemik, lenf nodu ve akciğere olur(19,29,103).

Semptomların başlamasıyla teşhis arasındaki zaman uzun olup ortalama 4 yıldır(29,48).

BBT'de izodens ve hipodens görülür. Yüksek dansiteli kalsifiye alanlar en karakteristik özellikleridir. Düzensiz kalsifikasyon alanları sıklıkla tümörün periferinde yerleşir ve % 70-90 vakada görülür. Anaplastik olanlarda kalsifikasyon görülme oranı daha düşüktür. Bu tipler daha çok hipo ve izodens alanlardan oluşmuş kitleler şeklinde görülür. Düşük gradeli'ler kontrast tutmayabilir. Anaplastik veya polimorfik tiplerde ise genellikle önemli derecede kontrast fiksasyonu görülür. Peritümöral ödem genellikle minimaldir. Anaplastik tiplerde ise daha belirgindir. Ayırıcı tanıda supratentorial diğer kalsifiye tümörler (pilositik astrositom, subepandimal dev hücreli astrositom, ganglionörinom, epandimom, menenjiom) ve bazı neoplastik olmayan lezyonları (Arteriovenöz malformasyon, kavernoz hemangiom) göz önüne almak gerekir(24,68,109).

MR'da T1 ağırlıklı imajlarda hipointens, T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens gözüktür (Kalsifiye odak dışında)(48).

Anjiografide avasküler kitle olarak görülür(34,102).

Direkt kafa grafisinde vakaların yarısında kalsifikasyon bulunur(68).

Konvansiyonel sintigrafide 1/3 olguda uptake görülür(29).

Tedavide mümkün olduğunca total rezeksiyon ve özellikle anaplastik olanlarda radyoterapi endikedir(48,103).

Glial tümörlerde cerrahi tedavi prensipleri:

1.Radikal cerrahi tedavi: Total eksizyon tümörün anatomik olarak bulunduğu bölgeye ve teşhis edildiği andaki yaygınlık derecesine bağlı olarak uygulanabilir. Ağır nörolojik sekel bırakmayacak bir bölgede bulunan tümörleri total olarak çıkarmak mümkün olabilir. Bu total ekstirpasyonda çevredeki ödemli alanın da bir kısmı çıkarılmalıdır(24,85).

2. Parsiyel eksizyon ile beraber internal veya eksternal dekompresyon: Tümörün olabildiğince büyük bir bölümünün çıkarılmasıdır. Dekompressif amaçla, tümör bölgesine komşu dura veya kemik açık bırakılır(85).

3. Tümörün hiç çıkarılamadığı durumlarda sadece dekompresyon amaçlı bir girişim uygulanır.(Kraniektomi gibi)

4. Orta hat üzerinde bulunan ve cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan tümörlerde, serebrospinal sıvı dolaşımının tıkalı olduğu veya tıkanma olasılığının fazla olduğu durumlarda şant ameliyatları uygulanır.

Glial tümörlerde radyoterapi

Kafa içi tümörlerin tedavisinde en etkili yöntemin cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu olduğu bilinmektedir. Radyoterapiye en hassas intrakranial glial tümör medulloblastom, en az hassas olan ise glioblastomdur(82). Radyoterapinin başlıca endikasyonları şunlardır:

1. Cerrahi girişim uygulanmış ancak total olarak çıkarılamamış tümör olguları. (Gliomaların büyük kısmı bu gruba girmektedir.)
2. Zamanında cerrahi girişim uygulanmamış olgular. Bu gruba radyoterapi için iğne biopsisi yapılmalıdır.
3. Tanısı için iğne biopsisi yapılmış ve cerrahi için elverişsiz kabul edilen olgular. (Medulloblastom, pinealom, serebral korteks gliomları)
4. Pons ve beyin sapı tümörleri.
5. Nüks olgularında, ikinci bir cerrahinin uygun olmadığı durumlarda.

Kontraendikasyonlar:

1. Tümörün tanı ve lokalizasyonunun yetersiz olduğu olgularda,
2. Üremi, ciddi anoksi gibi toksik şartların bulunduğu olgularda,
3. Daha önce yoğun radyoterapi görmüş olgularda,
4. Cerrahi müdahale ile total çıkartılmış tümör olgularında,
5. Kontrol altına alınamamış ciddi kafa içi basınç artışı olan olgular

Kafa içi glial tümörlerin radyoterapisinde megavoltaj radyasyon kullanılır. Doz ve uygulama için pek çok şema verilmişse de, bugün için en çok kullanılan yöntem, 180-200 rad/gün'lük dozlarla haftada 5 gün olmak üzere, toplam 5000-6000 rad'lık tedavidir(76,86). Böyle bir tedavi 5-8 hafta sürmektedir. Tümörün lokalizasyon ve cinsine göre sadece primer tümör yatağının veya beraberinde genel kranium ışınlaması şeklinde yapılmaktadır(24).

Cerrahi tedavi uygulanmış olgularda iki haftalık bir aradan sonra, yara iyileşmesini takiben radyoterapiye başlanır. Sonuçları değerlendirmede esas kriter 5 yıllık yaşam süresidir. Buna göre:

Cerrahi olarak total çıkarılmış ve radyoterapi uygulanmış Grade I-II astrositoma olgularında 5 yıllık yaşam oranı % 100 olarak bildirilmektedir(24,82,89). Subtotal çıkarılıp radyoterapi yapılmamış olgularda bu oran % 19 olduğu halde, subtotal rezeksiyon+ RT kombinasyonu uygulanan olgularda bu oran % 46-49'a yükselmektedir(89,90). Sadece RT ile tedavi edilen grade III astrositomlarda 5 yıllık yaşama oranı % 0 iken, cerrahi+RT uygulananlarda % 10-22 dir(24). Grade IV astrositomlarda hiçbir tedavi ile 5 yıllık yaşayan olgu bildirilmemiştir. Sadece RT ile tedavi edilen olgularda 1 yıllık yaşama oranı % 15 24), cerrahi+RT uygulananlarda ise % 15-41 bildirilmektedir(24). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoterapi Anabilim dalında yapılan bir çalışmada, 3 yıllık yaşama oranı Grade III için % 23, Grade IV için % 5-7 bulunmuştur(1)). Sadece cerrahi tedavi görmüş oligodendrogliom olgularında 5 yıllık yaşama oranı % 31-82, cerrahi+RT uygulananlarda ise % 85-100 bildirilmiştir(24,82).

SUPRATENTORIAL GLİOMLARIN RADYOLOJİSİ

Kraniyografi:

Bu konuda kullanım alanı çok daralmasına rağmen hala pekçok merkezde intrakranial tümör şüphesinde uygulanan ilk radyolojik seçenektir. Kraniyografide kafa içi basınç artmasına ait bulguların dışında eğer varsa tümör kalsifikasyonu, kafa kemiklerinde hiperostosis ve erozyonlar, artmış ve genişlemiş damar olukları gibi tümör lokalizasyonu ile ilgili belirtiler elde edilebilir. Özellikle kafa tabanı tümörlerinin, sella ve paranasal sinüs bölgelerinin değerlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlar(68).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT):

Dokuların X ışınlarını farklı olarak absorbe etmeleri prensibine dayanarak geliştirilmiştir. Normal ve patolojik intrakranial anatomiye detaylı olarak gösterir. BBT devreye girdikten sonra merkezi sinir sistemi tümörlerinin araştırılmasında nöroradyolojik değerlendirme büyük oranda ön plana çıkmıştır(73,109). Günümüzde kullanılan gelişmiş BBT aletleri son derece hassas olup, 1 cm'den küçük lezyonları bile rahatlıkla dedekte edebilmektedir. Böylece daha önceleri teşhisi güç, hatta olanaksız olan derin veya küçük orta hat beyin tümörlerini bile görüntüleme olanağı sağlamıştır. Ayrıca ödem gibi tümörlere eşlik eden bazı fizyopatolojik değişimleri de değerlendirerek doğru tanı şansını artırır. Kontrast öncesi imajlarda lezyon dansitesi normal beyin dansitesi ile kıyaslanır. Aynı yoğunlukta ise isodens, daha yoğun ise hiperdens ve daha az yoğun ise hipodens olarak nitelenir. Lezyonun yoğunluğu yanında çevre beyin dokusunda bası veya itilme olup olmadığı incelenir. Ancak yavaş büyüyen ve infiltran gliomlarda bu etki az veya hiç olmayabilir. Tümör çevresindeki ödem hipodensdir ve eğer lezyon da hipodens ise ayırım mümkün olmayabilir ve tümörün boyutları yanlış değerlendirilebilir. Bu tür lezyonların kontrast tutması çok değer taşır. Kontrast fiksasyonu normal ve patolojik dokuların ışın absorpsiyon değerlerini değiştirerek duyarlılığı arttırır. Kontrast tutulumu büyük oranda kan-beyin seddinin bozulmasına ve daha az olarak lezyonun kanlanmasıyla bağlıdır(43,44,109).

Tümörün BBT'deki özellikleri ile kabaca da olsa habis-selim lezyon ayırımı yapılabilmektedir(21,92,95). Genel olarak keskin kenarlı, homojen yoğunluklu, az kontrast tutan veya hiç tutmayan tümörler selim olmaya eğilimlidirler. Diğer taraftan kenarları iyi ayırt edilemeyen, nonhomojen dansiteli ve özellikle düzensiz biçimde ve

dış tarafı belirgin kontrast tutanlar habis olmaya meyilli lezyonlardır. Ancak, genellikle böyle iyi sınır çizilemez ve lezyonun tüm morfolojik özellikleri birlikte değerlendirilmelidir. Kontrast tutan bir tümörün içindeki kontrast tutmayan bir alan nekrozu gösterir ve hızlı büyümeyi ve habis davranışı ifade eder. Aynı şekilde kitle içinde kanama alanlarının görülmesi habis lezyon lehinedir ve en sıklıkla glioblastom ve metastaz düşündürür. Perifokal ödemin de geniş olması habaset lehinedir. Kalsifikasyon ise yavaş büyüyen bir kitleyi ifade eder ve oligodendrogliomlarda çok sık görülür(29,68).

Aynı şekilde BBT'de düşük ve yüksek grade'li glial tümörler farklı görünüm verirler:

1.Düşük Grade'li astrositomlar (Grade I ve II):

BBT'deki en tipik görünümü, çevre beyin dokusundan iyi ayrılamayan düşük dansiteli bir kitledir. Bunlar infiltran lezyonlar olup, corpus kallosum yoluyla karşı hemisfere de atlayabilir. Hafif-orta derecede kitle etkisi gösterirler. Kalsifikasyon az oranda görülür. Daha ziyade homojen karakterdedirler. Sıklıkla kontrast tutmazlar veya çok az tutarlar. Bazen özellikle çocuklarda homojen, orta derecede kontrast tutan şekilleri görülür. Keza bazen etrafında halka tarzında kontrast tutabilen veya tutmayan kistik komponentler içerebilirler(68).

Düşük grade'li astrositomların BBT deki ayırıcı tanılarında beyin infarktı ve demiyelinasyon alanları göz önüne alınmalıdır(24,68).

İnfarkt genellikle ani klinik başlangıçlı ve BBT'de belli bir damar alanındaki keskin sınırlı, hipodens bir lezyon olarak görülür. Eğer ayırıcı tanı tam yapılamıyorsa 5-10 gün sonra BBT tekrar edilir ve tipik infarkt değişimi gözlenir(68).

Demiyelizasyon ise daha yaygın, diffuz bilateral veya yamalı dağılım gösteren düşük dansiteli alanlar olarak BBT de belirir. Genellikle parenkim kaybı ve atrofi buna eşlik eder(68).

2.Yüksek Grade'li Astrositomlar(Grade III ve IV):

Karakteristik BBT görünümü, çevre beyin dokusundan iyi ayrılamayan düzensiz kitlelerdir. Kontrast öncesi nonhomojen yapıda, kontrast sonrası düzensiz ve yoğun kontrast fiksasyonu gösteren kitlelerdir. Multipl düşük dansiteli sahaları çevreleyen girdap tarzında şekiller sıklıkla görülür. Kitle içindeki hipodens alanlar nekrozu temsil eder. Sıklıkla orta-ileri perifokal ödem ile birlikte dir. Kitle etkisi barizdir. Lezyon içinde hemorajik sahalar sık görülür. Kalsifikasyon görülmez. Zaman zaman paradoksal bir tarzda etraf parenkimin harabiyeti ve yer değıştirmesinin bir sonucu olarak çevre beyin dokusundan keskin sınırla ayırt edilir. Ayırıcı tanıda metastaz ve abse dikkate alınır(68,109).

Metastatik lezyonlar yuvarlak veya oval, kısmen iyi sınırlı, nekrotik merkezi olan ve kontrast tutan kitlelerdir(68). Çok sayıda lezyon olması metastaz lehinedir. Glioblastom gibi düzensiz yapı genellikle göstermezler. Kitlenin boyutuna göre yaygın perifokal ödem içerirler. Bazen bu iki lezyonun ayırımı yalnız BBT ile yapılamaz.

Abseler genellikle yuvarlak, ince duvarlı, düşük dansiteli merkezi olan ve kontrast tutan lezyonlardır. Glioblastomların aksine, duvarları ince, aynı kalınlıkta, ve düzenli yapıdadır(109). Çevresel ödem olsa da glioblastom veya metastaza göre azdır.

Yukarıdaki bilgilerden de anlaşılaacağı gibi BBT'deki kontrast fiksasyonu gözönüne alınarak ameliyat öncesinde, beyin tümörlerinin histolojik yapısı hakkında fikir yürütölmektedir. Son zamanlara kadar supratentorial astrositomlarda anaplazi ile BBT'deki kontrast tutma

yoğunluğu arasında güçlü fakat tam olmayan bir uyum olduğu düşünülmüdü(43,44). Ancak son çalışmalarda BBT'de kontrast tutmayan lezyonların % 40'nın tahmin edilinenin aksine histolojik olarak yüksek grade'li tümörler olduğu gösterilmiştir(27).

BBT lezyonun fizyolojisi ve metabolizması hakkında bilgi vermez. Bu nedenle BBT' deki kontrast tutulumu göz önünde tutularak alınan biopsi örnekleri hatalı histolojik tanıya yol açabilmektedir. Ayrıca dansitesi normal dokudan farklılık göstermeyen lezyonları (isodens subakut subdural hematoma gibi) kaçırabilmesi, hastaya kısmen yüksek radyasyon dozu vermesi ve iodlu kontrast ajanların anafilaktik etki yapabilmesi başlıca dezavantajlarıdır. Yine BBT'de sık olmasa da false(-) sonuçlar bildirilmektedir(13,106,111). Bu nedenle BBT 'e rağmen klinik şüphe devam ediyorsa, scan 2-4 ay sonra tekrar edilmeli veya olanak varsa MRI yapılmalıdır. Ancak intrakranial glioma şüphesinde ilk seçilecek araştırma metodudur.

Cerrahi, radyoterapi, veya kemoterapi sonrası değişikliklerin izlenmesinde BBT değerli bir yöntemdir(24). Postoperatif değişiklikler iki grupta ele alınabilir.

1. Erken değişiklikler; başlıca cerrahinin komplikasyonlarını içerir(24,68). Kanama ve ödem artışı görülür. Keza rezeksiyonun yeterliliği değerlendirilir. Radyasyon sonrası erken dönemde 6 aya kadar artan vasküler geçirgenlik ve cerrahi travma nedeniyle o bölgede kontrast tutumu artar ve bu yanlışlıkla tümör alevlenmesi olarak yorumlanabilir(24).

2. Geç değişiklikler; Tümör nüksü araştırılır. Ancak bunun radyasyon nekrozundan ayırt edilmesi kolay değildir(24,68). Klinik bulguları spesifik bir özellik taşımayan radyonekrozun, anjiyografi bulguları da tanıya pek yardımcı olamamaktadır. Özellikle primer tümöre uyan bölgede kontrast fiksasyonu görülüyorsa, nekroz ile tümör nüksünü ayırt etmek

olanak dışıdır. Ancak retrospektif çalışmalarda şu özellikler ile tanıya yaklaşılabileceği belirtilmiştir(24).

1. Radyonekroz, genellikle kısa sürede yüksek dozla(5500 rad'dan daha fazla) tedavi gören olgularda görülmektedir.
2. Radyoterapinin bitiminden itibaren, nekrozun klinik ve radyolojik bulgularının ortaya çıkması için gereken süre ortalama 9 ay ile 4 yıl arasında değişmektedir.
3. Nekroz çoğunlukla primer tümöre komşu alanlarda, vasküler yapı hasarına bağlı olarak meydana gelmektedir.
4. BBT'de radyonekroz başlıca iki şekilde görülmektedir.
 - a) Beyaz cevherde kitle etkisi oluşturmeyen ve kontrast tutmayan geniş hipodens alanlar.
 - b) Düzensiz kontrast fiksasyonu gösteren, kitle etkisi oluşturan lokalize hipodens alanlar.

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRI):

Değişik yapıdaki dokulardaki hidrojen ionlarının manyetik bir ortamda uyarıldıktan sonraki normal hale geçerken saldıkları radyo dalgalarının görüntülenmesi prensibine dayanır(3). İncelenen dokudan elde edilen manyetik rezonans sinyali dokunun hidrojen yoğunluğu ve bu hidrojen çekirdeklerinin (protonların) iki ayrı gevşeme zamanını (T1 longitudinal ve T2 transvers) içeren doku parametrelerinin kompleks bütünlüğünden oluşmaktadır. MRI ile elde edilen görüntü doğrudan incelenen dokunun kimyasal ve fiziksel özelliklerini yansıtmaktadır(3).

Tümörlerde, dokudaki sıvı içeriğinde artma nedeniyle normal sinyal intensitesi bozulacak, T1 ve T2 gevşeme zamanlarında değişiklikler meydana gelecektir. Astrositomlarda T2'de daha belirgin olmak üzere T1 ve T2 relaksasyon zamanları uzayacaktır. Bunun sonucunda

T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens, T1 ağırlıklı imajlarda hipointens lezyonlar olarak izlenirler(56,57). Gliomun habaset oranı artıkça su içeriğide arttığı için yüksek grade'li astrositomların T1 gevşeme zamanları düşük grade'lilere göre daha uzundur(57).

MRI beyin tümörleri araştırmasında multiplanar hızlı çekim yapabilme, kemik artefaktlarının olmaması, gri ve beyaz cevher arasında yüksek kontrast, iyi kenar rezolusyonu ve radyasyon vermemesi gibi özellikleri nedeniyle BBT 'e göre daha üstün kabul edilmektedir(15,57). Ancak MRI'ın BBT'e göre üstün olmadığı doğrultusunda da görüşler mevcut olup, periferik tümöral infiltrasyon ile ödemi iyi ayırt edemediği bildirilmiştir(61). Son zamanlarda MRI görüntülemeye paramanyetik kontrast ajanların (Gadoliniun DTPA) devreye girmesi ile ödem ile tümöral infiltrasyon ayırımı daha iyi yapılabilmektedir(26). Yüksek grade'li tümörlerde kontrast fiksasyonu yoğun , düşük grade'lilerde ise az yada hiç olmamaktadır(36,56). Fosfor ve piruvate/lactate MRI çalışmaları henüz deneysel aşamadadır(55). Kontrast tutulumu esas olarak kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlıdır(57).

MRI kalsifikasyonları ayırt etmede BBT'den çok daha az duyarlıdır(57).

Anjiyografi:

Karotis veya femoral arter yoluyla yapılan bu tetkik, BBT'de bir kitle tespit edildiği zaman, damarsal yapısının anlaşılması için ve ana damarların seyirlerini incelemek için kullanılır(34). Kafa içi neoplazmalar lokalizasyona göre kitle etkisi nedeniyle damarların yer değiştirmesine neden olabilirler.

Düşük grade'li glial tümörler genellikle normal beyin dokusundan az damarlanma gösterirler. Arterio-venöz bağlantılar hemen hemen hiç yoktur. Damarların az yada çok gerilmesi arteriel ve kapiller

fazda görülebilir. Venöz faz herhangi bir tipik görünüm vermez. Kistik olanlarda halkasal bir oluşum görülebilir(73,102).

Yüksek grade'li glial tümörler dağınık, normale göre geniş ve belirgin patolojik damarları içeren ve damardan zengin bir yapıya sahiptir. Birçok arterio-venöz bağlantı mevcut olup, arteriyel fazda bariz boyanma görülür. Erken venöz boşalma sıktır. Sıklıkla degeneratif değişiklikler olduğu için kistik, nekrotik ve hemorajik sahalar olabilir. Bu durum damardan fakir bir alanın etrafında, damardan zengin bir alan ile belirginleşir(58,73,102).

BEYİN TÜMÖRLERİNİN RADYONÜKLİD YÖNTEMLERLE GÖRÜNTÜLENMESİ

1947'de Moore fluoresceinin tercihan malin dokularda biriktiğini farketti. 1948'de diiodofluoresceini I-131 ile işaretleyerek beyin tümörlerinin aktivitesini Geiger Mülller cihazı ile eksternal olarak lokalize etmeyi başardı. 1951 yılında Chou ve arkadaşları I-131-HSA ile beyin tümörlerini lokalize ettikten sonra bu alanda 1970 yılına kadar 40'tan fazla radyofarmasötik kullanıldı(39). Ancak bunların sadece birkaç tanesi klinik pratikte kullanım alanı buldu. Bu ajanları temel olarak üç grupta inceleyebiliriz(39):

- 1- Pozitron yayıcılar (Ör:As-74, Ga-68, Bizmut- 206, Cu-64)
- 2- Orta ve uzun ömürlü gama yayıcılar (Ör:I-131, Hg-197 ve Hg-203, Cr-51, Se-75, Sr-85)
- 3- Kısa ömürlü gama yayıcılar (Ör:Tc-99m, In-113m, Sr-87m, Br-82)

Yine metabolik özelliklerine üç alt gruba ayrılabilirler.

- 1- İntravenöz enjeksiyondan sonra proteinlere bağlananlar (Ör:Hg-197 ve Hg 203-Klormedrin, I-131 HSA, Cu-64, Tc99m-HSA)
- 2- Ekstrasellüler olarak dağılanlar (Ör:Tc-99m perteknetat, Tc-99m DTPA, Tc-99m Glukoheptonat, Ga-68, Br-82, Zr-89, I-131, Sb-112, No-95)

3- İntrasellüler olarak lokalize olanlar (Ör:K-42, T1-201, Bi-206, Rb-84, Mn-52, As-74)

Radyofarmasötiklerin yanında gama ışınlarını detekte etmek ve lokalize etmek için kullanılan aletlerde de büyük gelişim olmuştur. 1940'lı yılların sonuna doğru gaz odalı Geiger Müller detektörlerinin yerini gama ışınları için daha hassas olan sabit NaI kristalli dedektörler almıştır. 1950'li yıllara doğru Cassen ve arkadaşları hareketli kristal dedektörlerini geliştirmişlerdir. Ancak bu dönemlerdeki beyin sintigrafisi denemeleri kötü rezolüsyon ve yetersiz imaj display sistemleri nedeniyle yetersiz kalmıştır. 1950'li yılların sonuna doğru Anger tarafından sintilasyon kameralarının geliştirilmesi ile çekim süresinin kısaltılması rezolüsyonun kısmen düzeltilmesi yanında Tc-99m gibi ideal bir radyofarmasötiğin devreye girmesiyle Nükleer Tıp çalışmaları beyin görüntülemesinde çok popüler duruma gelmiştir(39). 1970'li yıllarda digital kompüterlerin Anger kameralara bağlanması rezolüsyonun artmasına ve kantifikasyon yapılmasına olanak sağlamıştır. Tc-99m04, Tc99m-GH ve Tc99m-DTPA ile inisyel perfüzyon çalışmasını takiben erken ve geç dönemde yapılan statik çekimler ile pekçok lezyonun ayırıcı tanısı yapılabilmektedir(54). Ancak konvansiyonel radyonüklid sintigrafide beyin tümörünün tespiti tümörün kanlanmasına göre değişkenlikler gösterir(72). Az kanlanan tümörlerde false(-) sonuçlar yüksektir(42). Histolojik grade'lerine göre nonanaplastik astrositomların (grade II) % 50'i, anaplastik astrositomların(grade III) % 80'i ve glioblastomların % 96'sı sintigrafik olarak dedekte edilebilmektedir(46). Dinamik çalışma ile de tümör-infakt ayırımı yapılabilmektedir. Ayrıca tümör uptake'inde sonradan oluşan değişimler klinik kötüleşmenin güvenilir bir öncüsüdür. Ancak kötü rezolüsyon ve nonspesifik oluşu nedeniyle bu alandaki kullanımı azalmıştır. 1970'li yılların ortalarından sonra bilgisayarlı

tomografinin geliştirilmesi ile çok mükemmel anatomik detay sağlanması ve kontrast ajanların kullanılması ile de kısmen de olsa radyofarmasötüğün sağladığı patofizyolojik bilgiyi verebilmesi nedeni ile beyin görüntülemeye ön plana geçmiştir(63,73). Yine de radyonüklid akım çalışmaları ile kombine olarak uygulanan BBT çalışmalarında daha iyi sonuçlar bildirilmiştir(25).

Emisyon Kompüterize Teknikleri:

Konvansiyonel radyonüklid görüntülemedeki en önemli problemlerden biri aktivitenin üç boyutlu dağılımının, objenin derinliği hakkında bilgi vermeksizin, iki boyutlu olarak elde edilmesidir(39,46). Bu nedenle derin bir lezyon üstündeki ve altındaki dokular tarafından maskelenmekte ve lezyon kontrastı dediğimiz lezyon-normal doku background aktivite farkı düşük kalmaktadır. Bunun üstesinden gelmenin bir yolu değişik açılı pozisyonlarda multipl imajlar almaktır(46). Yine de derin yapılarda bu superpozisyon sorunu ile sık karşılaşılmaktadır(90).

Bu problemin çözümünde alternatif yaklaşım tomografik görüntülemedir. Bu üç boyutlu bir objede seçilen bir plan veya derinlikteki yapıların iki boyutlu olarak gösterilmesidir(90). Modern tomografik yöntemlerde(BBT, MRI, ECT) ki prensip, obje etrafında yerleştirilmiş veya obje etrafında dönebilen dedektörlerle alınan bütün sayısal verilerin tek tek incelenmesi yerine, matematiksel bir 'rekonstriksiyon' işlemi ile obje içinde seçilen alanda iki boyutlu olarak ve değişik düzlemlerde (transvers, sagital ve koronal) yeniden oluşturulmasıdır. Böylece imaj kontrastı arttırılarak lezyonun belirginleşmesi ve lokalize edilmesi kolaylaştırılır(33). Bu işlemin ilk tasarımı 1917'de Radon tarafından yapılmış, 1950-1960 yıllarda

duyulan ilgi artmış, ancak 1970'li yılların başında rutin kullanıma girmiştir(33).

İlk kez 1963'de Kuhl ve Edward tarafından emisyon kompüterize tomografi (ECT) tekniklerinin geliştirilmesine rağmen yetersiz instrumentasyondan dolayı klinik pratikte kullanımı 1970'li yılların ortalarına kadar çok kısıtlı kalmıştır(33). Bu sıralarda siklotronların yaygınlaşması ve direkt olarak ya da metabolik markerlerle işaretlenerek vücut içerisindeki metabolik ve fizyolojik olaylara iştirak edebilen çok kısa yarı ömürlü ve düşük molekül ağırlıklı radyofarmasötiklerin elde edilmesi ile PET araştırmalarının önemi artmıştır(81). Ancak PET sistemlerinin çok komplike olup özel mekan ve iyi yetişmiş ekip gerektirmesi ve pahalı olması sebebiyle günümüzde bile dünyanın sayılı merkezlerinde kullanılabilmektedir(10).

SPECT, 'Single Photon Emission Computed Tomography' sözcükler grubunun kısaltılmışıdır. Rotasyon yapabilen LFOV (Large-field-of-view) gama sintilasyon kamera, buna bağlı bilgisayar terminali ve kamera kontrol ünitesi ekipmanı ile yapılır. SPECT multidedektörlü komplike sistemlerinin geliştirilmesi ile ancak 1970'li yılların sonuna doğru klinik kullanıma girmiştir(10). Daha sonra Nükleer Tıp rutin çalışmalarında kullanılan sintilasyon kameralarının ve beraberindeki yardımcı sistemlerin obje etrafında 360 derece rotasyon yapacak ve tomografik (SPECT) imaj üretebilecek şekilde modifiye edilmesiyle, özellikle beyin perfüzyon araştırmasında radyonüklid çalışmalar yeniden popülerite kazanmış ve PET'e kısmen de olsa bir alternatif olmuştur. İlk zamanlar Tc-99 perteknetat, Tc99m-DTPA (Dietilen Triamino Pentaasetik Asit) ve Tc99m-GH (Glukoheptonat) beyin tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılmış, daha sonra I-123 Iodoamfetaminler, Tc99m-PnAO (Propilenamin) bileşikler, Talyum-201 ve I-123 IMT (İodo metil tirozin) devreye girmiştir(10).

SPECT ile elde edilen projeksiyon imajları, transvers kesitler sağlayacak şekilde bilgisayarda rekonstrüksiyonla process edilir. Ancak bu işlem esnasında imajlara net ve iyi görüntü elde edebilmek için parazitleri azaltan frekans filtreleri uygulanır. Bunun içinde objede bulunan ve uzaysal frekans ile ifade edilen detaylar (örneğin: keskin kenarlar yüksek uzaysal frekans, geniş düz alanlar düşük uzaysal frekans enformasyonu içerir.) Fourier transformu denilen matematiksel bir formül ile frekans enformasyonuna dönüştürülür(90).

SPECT'te 2 boyutlu sınırlı bir kalınlıktaki alanın iki boyutlu transvers kesitlerinin serisinden 3 boyutlu radyoaktif objenin rekonstrüksiyonunu yapmaya uğraşılır ve böylece her bir projeksiyon imajı bu transvers dilimlerin 1 boyutlu projeksiyon profillerinin bir yönü olarak görüntülenir. Bu profillerin her biri, her f frekanstaki değeri $1/f$ 'e eşit olan bir spektrumu olan bir fonksiyon tarafından orjinal projeksiyon 'process' inde filtre edilir. Profillere basit olarak, filtrelenmeden, backprojection yapılsaydı, Poisson istatistiksel gürültüsüne bağlı olarak, orjinal transvers dilime benzer net olarak seçilemeyen bir kopya elde edilirdi. Bu nedenle orjinal obje, 'filtering' ve 'backprojection' process'den sonra değerlendirilir(90, 33).

Tablo III: SPECT Rekonstrüksiyon Filtreleri

Smoothing filtreleri (X eksen-rotasyon eksenine dikey)

1 Band-limited Ramp	Cutoff frekansı
2 Shepp -Logan	Cutoff frekansı
3 Shepp-Logan-Hanning	Cutoff frekansı
4 Generalized Hamming	Cutoff frekansı/Alfa weighting coef.
5 Low-Pass Cosine	Cutoff frekansı
6 Butterworth	Cutoff frekansı/Filter order
7 Parzen	Cutoff frekansı

Beyin Tümörlerinde PET çalışmaları:

Pozitron yayıcı radyonüklidler metabolik ve fizyolojik olarak önemli maddelere ve terapötik ajanlara kolayca girebilmesi nedeniyle beyin tümörlerinin birçok yönünü araştırmada kullanılmaktadır(31). (Tablo IV)

Tablo IV: Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde PET kullanımı.

-Beyin tümör glukoz metabolizması	F-18 FDG
-Tümör kan akımı tayini	O-15 Su
-Kan-beyin bariyerinin geçirgenliği	C-11 aminobutyric asid Rb-82 Chloride, Ga-68 EDTA
-Oksijen metabolizması	15 O-Oksijen
-Tümör kan volümü	O-15 Karbon monoksit
-Protein sentezi	C-11 Methionin
-Laktik asit üretimi	C-11 L-Pyruvate
-Poliamin metabolizması	C-11 Putrescine
-Kemoterapi Farmakokinetiği	N-13 Cisplatin

En yaygın olarak ise F-18 Florodeoksiglukoz (FDG) ile beyin tümörlerinin glukoz metabolizması araştırılmıştır. Bu yöntem ile yüksek grade'li glial tümörlerin düşük grade'lilere göre hipermetabolik olduğu hem vizuel hem de kantitatif çalışmalar ile gösterilmiştir(35). Vizuel değerlendirme ile bütün yüksek grade'li tümörler hipermetabolik iken, düşük grade'lilerin ancak % 10'u metabolik bulunmuştur(35). Kantitatif analizde ise düşük grade'lilerin daha yüksek oranda hipermetabolik olduğu gösterilmiştir(101). Tümör/normal doku oranının hesap edilmesi prognoz tayini için de önem kazanmaktadır(2,35). Bu oran artıka prognoz kötüleşmektedir. Yüksek grade tümörlerde yapılan bir çalışmada tümör/normal > 1.4 olanlarda ortalama yaşam süresi 5 ay bulunmasına

karşılık, bu oranın < 1.4 olduğu vakalarda ortalama yaşam süresi 19 ay bulunmuş ve prognoz tayininde bu yöntemin, histolojik grade'lemeye üstün olduğu iddia edilmiştir(80). Başka bir çalışmada da hipermetabolik tümörlerde ortalama yaşam süresi 7 ay olmasına karşın, normo ve hipometabolik olanlarda 33 ay bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışma grubunda yüksek grade'li olup normo veya hipometabolik olanlarda 1 yıllık yaşam süresi % 78 iken, hipermetabolik olanlarda % 29 bulunmuştur(101). Cerrahi sonrası erken ve geç dönemde rezidiv ve nüksleri ayırmada BBT ve MRI'dan üstün olduğu kanıtlanmıştır(31). Keza düşük grade'li tümörlerde habis dejenerasyonları erken ve doğru olarak belirleyebilmektedir(38). Biopsi yerini doğru olarak ayırt etmede de etkin bir metoddur. Tümörün metabolik olarak aktif yerinden biopsi materyalinin alınabilmesi daha doğru histolojik tanı olanağı sağlar. Metabolik olarak aktif olmayan bölgeler sıklıkla kistik ve/veya nekrotik alanları temsil eder(35). Düşük gradeli tümörü olan bir hastada şayet aktif bir epileptik odak da varsa, tümör yanlı olarak hipermetabolik ve yüksek grade'li olarak yorumlanabilir. Böyle şüpheli bir durum varsa PET çalışması esnasında EEG ile gözlem faydalı olacaktır(31). Uygulanan tedavinin etkinliğini araştırmada da uyumlu sonuçlar alınmıştır(79). Steroid tedavisi FDG uptake'ni etkilememektedir. Bu nedenle steroid tedavisi esnasındada BBT'nin aksine doğru sonuçlar alınmaktadır(79).

Beyin tümörlerinde diğer ajanlarla yapılan PET çalışmalarında FDG kadar tecrübe yoktur. Tümör kan akımında geniş varyasyonlar ve oksijen tüketiminde azalma bildirilmiştir(31). Tümör kan akımı ile arteriografideki tümörün damarlanması arasında bir korrelasyon bulunamamıştır.

11-C-L-Methioninle yapılan aminoasit metabolizması çalışmalarında hem düşük hem yüksek grade'li tümörlerde normal dokuya göre 1.2-3.5 kat fazla biriktiği tespit edilmiştir(31).

11-C-Putrescine 'in de malinite derecesine orantılı olarak gliomlarda biriktiği rapor edilmiştir(31).

Beyin tümörlerinde SPECT çalışmaları:

SPECT ile ilk beyin tümör görüntülemeleri konvansiyonel planar sintigrafide kullanılan ajanlarla (Tc^{99m} -perteknetat, Tc^{99m} -GH, Tc^{99m} -DTPA) yapılmıştır. Bu ajanlarla radyonüklid anjiografi ile tümör kanlanması hakkında fikir alındıktan sonra, aynı çalışma içinde erken ve geç görüntülerde SPECT çalışması ile daha iyi görüntüler elde edilebilir ve bu kombinasyonla beyin tümörlerinin dedeksiyonunda % 98 özgüllük bildirilmiştir(10). Ancak tümördeki uptake'i başlıca kan-beyin bariyerinin bozulması ile izah edilen bu ajanlar, BBT'ye bir üstünlük taşımadıklarından dolayı artık terkedilmişlerdir. 1980 yılında I-123 iodoamfetaminlerin ve 1985 yılında Tc^{99m} -PnAO bileşikleri gibi kan-beyin bariyerini aşabilen lipofilik bileşiklerin geliştirilmesi ile özellikle beyin perfüzyon araştırmalarında önemli gelişmeler olmuştur. Ancak bu ajanlarla beyin tümörlerinin incelenmesi ile özgül değeri yüksek sonuçlar alınamamıştır(10). I-123 IMP ile yapılan çalışmalarda genellikle tümör uptake'inin olmadığı bildirilmiş, bu da o bölgedeki IMP bağlanma yerlerinin harap olmasına bağlanmıştır(51,60). Bazı yazarlar bazı neoplazmalarda artmış IMP uptake bildirmiştir(37). Tc^{99m} -HMPAO (Hexametilen propilen amin oxin) ile yapılan araştırmalarında, Xe-133 ile lokal kan akımı artmış olduğu gösterilmesine rağmen, HMPAO ile normal yada düşük bulunmuş bu da muhtemelen HMPAO'nun farklı bağlanma mekanizması ile izah

edilmiştir(62,64,75). Başka bir çalışmada radyoterapi uygulanan tümörlerin tedavi öncesi uptake artmış ya da azalmış olsun, tedavi sonrası tümör/normal doku oranının 1'e dönmeye eğilim gösterdiği ve HMPAO ile tedaviye cevabın izlenebileceği bildirilmiştir(7). 66 hastalık değişik beyin tümörlerinden oluşan bir seride HMPAO ile yaptıkları incelemelerde tümör/serebellum oranına bakılmış ve çok değişik oranlar bulunmasına karşılık, menenjiomlarda gliomlara göre yüksek uptake (1.14'e karşılık 0.75) bulunmuştur. Kemoterapiden sonra ise uptake'in pek değişmediğini gösterilmiştir(51). Son zamanlarda devreye giren ümit verici bir diğer SPECT ajanı I-123 IMT (alfa L-methyl Tyrosine) dir. Protein sentezine giren bu ajanın beyin tümörlerinde C-11 aminoasit benzeri tutulum gösterdiği ve bu uptake'in tümör grade'i ile orantılı olduğu ileri ileri sürülmüştür(11). Henüz yeterince deneyim kazanılmaması, I-123 'ün yaygın olmaması ve beyin tarafından aminoasit tutulumunun düşük olması dezavantajlarıdır.

TALYUM(Tl)-201

Talyum periodik cetvelde IIIA metal grubu elementlerinden olup, doğal izotopu Tl-203 tür. 1972 yılında Belgrave ve Lebowittz eski yonteme göre çok daha kolay ve ucuz olan, ve günümüzde de kullanılan yeni Talyum-201 üretim teknolojisini geliştirmişlerdir(14). Buna göre izotopik verimliliği % 29.6 olan Tl-203 % 99 oranında saflaştırıldıktan sonra siklotronunda 19-31 mEV'lik bir proton bombardımanına maruz bırakılarak bir (p,3n) reaksiyonu ile Pb-201 elde edilmekte ve bu da 9.4 saatlik yarı ömürle hedef(target)Tl-201'e dönüştürülmektedir. (Tablo V) Bundan sonra saflaştırma işlemine geçilir; Target Tl-201 konsantre asitte eritilir ve buharlaştırılır. Kalan çözelti yine çözündürülür ve kalan target Tl-201'i geri almak için bir iyon değişim (exchange) kromatografi kolonundan geçirilir. Kolondan süzülen çözelti

Pb-201 ve Pb-203 içerdği için asidifiye edilir ve Sodyum Hipoklorit ile mevcut Tl-201 oksidize edilerek, residüel Tl-201'i almak için ikinci bir iyon değişim kolonundan geçirilir. Pb-201 ve Pb-203 içeren kolon süzöntüsü 32 saat bekletilerek Pb-201--->Tl-201(+3) dönüşümü sağlanır ve Tl-201(+3)'in yapışacağı üçüncü bir iyon değişim kolonundan geçirilerek Pb-203 ten arındırılır. Sonra Tl-201(+)'a indirgenir ve kolondan süzülür. Sonuç olarak solusyon buharlaştırılır ve Tl-201(+) intravenöz enjeksiyon için uygun bir solusyonla(genellikle klorid) suspanse edilir. Elde edilen ürünün iki tür kalite kontrolu yapılmaktadır:

1.Radyonüklid saflık; Çok kanallı analizör ile yapılır ve kalibrasyon zamanında Pb-203 (279keV), Tl-200 (368keV) ve Tl-202 (439keV) kirliliği sırasıyla % 0.25, % 1 ve % 2' den az olmalıdır.

2.Radyokimyasal saflık; Whatman No:3 ve Na₂ HPO₄ 5H₂O ve aseton (1:9) kullanılır. Tl-201(+) orijinde kalır.

Tl-201(Thallous Chloride) intravenöz uygulama için steril, izotonik bir solüsyondur. Solüsyon koruyucu olarak %0.9 (w/v)(9mg/ml) benzyl alcohol ve izotonisiteyi sağlamak için %0.75 (w/v)(9mg/ml) sodyum klorür içerir. pH'sı 4.5-7.0 arasındadır. pH hidroklorit ve/veya sodyum hidroksit solusyonu ile ayarlanır. Otoklavda sterilize edilir. Solüsyon ml başına 10 mcg Talyum içerir(94).

Tl-201 elektron yakalama ile (EC) dikeye uğrar.

% 95-98 verimlilik ile 69-81 keV HgX ,

% 2 " 135 keV gama,

% 8 " 167 keV gama ışınları yayar.

Bioredistrübisyonu: Intravenöz verilmesinden sonra bölgesel kan akımına bağlı olarak başlıca myokard, böbrek, barsak, tiroid, karaciğer ve iskelet kasına olmak üzereütün vücuda dağılır. Verilen dozun yaklaşık %3-4'ünün myokarda, % 3'ünün böbreklere, % 3-12'inin

karaciğere, % 2'sinin akciğere, % 0.2'sinin Tiroide ve % 0.15'inin gonadlara dağıldığı hesaplanmıştır(6).

K⁺ gibi çok hızlı bir hücre içi dağılımı gösterdiği için kandan hızlı bir şekilde temizlenir. Bieksponansiyel bir dağılım gösterir. Büyük bir kısmı (% 92) nın yarı ömrü çok kısa(5 dak.), eritrositlere ve kan proteinlerine bağlanan küçük bir kısmının(%5-8) ise yarı ömrü 40 saat; Tüm vücut efektif yarı ömrü 57 saat (kalp ve testis hariç); Biyolojik yarı ömrü çoğunun(%78)ki 4.4 saat, geri kalanın 40 saattir(6).

Atılımı yavaşca böbreklerden olur. İlk 24 saatte verilen dozun ancak % 3-8'i atılır. Böbrek medullasında diğer böbrek görüntüleme ajanlarının aksine korteksten daha yoğun tutulur.(3.5 kat) Bu özelliği nedeniyle böbrek medullasının görüntülenmesinde kullanılmıştır. Ancak karaciğerde tutulması bu açıdan büyük bir engel oluşturmaktadır(6).

Verdiği radyasyon dozu (mCi başına) tüm vücut için 0.24 rad, kalp için 0.34 rad, tiroid için 1.03 rad, barsak için 0.9 rad, testis için 0.59 rad ve böbrek için 1.2 rad (kritik organ) hesaplanmıştır(6,94).

Thallium toksisitesi: Akut İV LD50 12 mg/kg(70 kg'lık bir hastaya uygulanan Tl-201 dozunun en az 20 000 katıdır.) Minimal toksisite için verilen dozun yaklaşık 5000 katı gerektiğinden güvenlidir(94).

Kontrendikasyonu ve yan etkisi yoktur.

Kimyasal bir ilişki olmamasına rağmen K⁺ analogu kabul edilmektedir. K⁺ ve Rb⁺ ile aynı iyonik boyutta olup, biyolojik ortamda benzer davranırlar. Fotopikleri dışında K⁺ dan en önemli farkı hücre içindeki retansiyon süresinin uzun olmasıdır(14). Böylece hızlı kan klerensi ve uzamış hücre retansiyonu nedeniyle iyi bir görüntüleme

ajanıdır. Ancak düşük enerjili verimliliği ve pahalı olması dezavantajlarıdır.

Tablo V: Tl-201'in üretim ve fiziksel özellikleri.

Pb-201 üretimi: Tl-203 (p,3n) Pb-201

Pb-201'in Tl-201'e decay'i: Pb-201----- Tl-201
Tl/2=9.4 saat

Tl-201'in decay'i: Tl-201----- Hg-201

	Decay biçimi	Tl/2	Enerji	%
Tl-201	EC	73.1 saat	68-80 keV	95 (HgX-ışını)
(elektron yakalama)			135 keV(gamma)	2.7
			167 keV(gamma)	10

Safsızlıkları : (Kalibrasyon zamanında) maksimum: %3

Pb-203 (279keV)	%0.25
Tl-200 (368keV)	%0.3
Tl-202 (439keV)	%1

İzin verilebilecek maksimum safsızlık seviyesi: %13

Ortam radyasyon dozu: (1 mCi kaynaktan 1m.'de) 0.05 mR/s.

Radyasyon dozu: (mCi başına) T.V. 0.24 rad
Kalp 0.34 rad
Böbrek 1.2 rad (kritik organ)

Talyum-201in görüntülemede kullanımı:

İlk kez 1970 yılında Kawana ve arkadaşları Tl-201(Thallium-201) ile K+'un biyolojik benzerliği farkedip, myokard perfüzyon ajanı olarak kullanmışlardır. 1970'li yılların ortalarından itibaren klinik kullanımı yaygınlaşmış olup, günümüzde de başta kalp hastalıkları araştırmasında olmak üzere önemini sürdürmektedir. Daha az sıklıkla renal medüllerin görüntülenmesinde ve iskelet kaslarının görüntülenmesinde kullanılmıştır(5). Tümörlerde ilk kez 1970 yılında melanotik göz tümörlerin tespitinde kullanılmış, 1976 yılında Cox

tarafından bir bronş karsinomunda tutulduğunun tesadüfi olarak farkedilmesinden sonra pekçok araştırmacı tarafından birçok habis lezyon araştırılmasında denenmiş ve oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir(28,32,41,49,50,52,59,69,71, 8,87,88,93,96,97,98,99,100).

Beyinde ilk kez Ancrî ve ark. tarafından beyin metastazlarının görüntülenmesinde kullanılmış, bütün metastatik odaklarda erken dönemde(ilk 10 dakika içinde) biriktiği ve beyindeki düşük background seviyesi nedeniyle lezyonların % 88'inde Tc99m04'e göre daha iyi lezyon kontrastı oluşturduğu ve Tc99m04 ile tespit edilemeyen bazı metastazları dedekte ettiği, lezyonların kafa tabanı ve büyük venöz sinüsler gibi normal anatomik yapılardan kolay ayırt edildiği gösterilmiştir(4).

Daha sonra Kaplan ve ark. nın 29 hastada yapmış olduğu ve postmortem kıyaslamalı Tl-201, Tc99m-GH, Ga-67 ve BBT den oluşan 198 görüntüleme çalışmasının sonucunda; nüks tümörlerin ayırt edilmesinde Tl-201'i diğerlerine göre üstün bulunmuştur(53). BBT intraserebral tümörlerin tedavi sonucunu izlemede standart yöntem olarak kabul edilmesine karşılık, Kaplan 7 hastanın 4 ünde bu metodun kesin olarak neoplazik durumu belirleyemediğini farketmiş ve histopatolojik kesitlerle kıyaslandığında BBT'nin santral nekrozu canlı tümör dokusundan ayıramadığını ve mevcut intracerebral ödemin derecesini doğru olarak belirleyemediği göstermiştir. İlave olarak BBT bulgularının hasta performans durumu ile daima uyum göstermediğini, halbuki intraserebral tümör de hızlı Talyum birikimi olduğunu, iyi lezyon/background oranı gösterdiğini, görüntüleme periodu boyunca sebat ettiğini ve de ayrıca Talyum uptake'inin steroid tedavisinden etkilenmediğini vurgulamıştır(53).

8 hastalık başka bir seride Mountz ve ark. planar sintigrafideki Tl-201 uptake ile tümör nüksü arasındaki uyumu rapor etmişler ve kardiak uptake göre normalize edilmiş bir Talyum indeksi tarif ederek, bu indeksin artmış olmasının tümör nüksünü gösterdiği sonucuna varmışlardır(74).

Tl-201 SPECT ile yapılan çalışmalarda da ameliyat öncesi glial tümör grade'lemesinin mümkün olduğu, tümörün metabolik aktivitesinin doğru olarak görüntülenebileceği ve böylece biopsi alınmasında rehberlik edebileceği ve ayrıca tümör nükslerinin tanınmasında hassas bir yöntem olduğu bildirilmiştir(12,55,84,110).

Talyum'un beyin tümörlerindeki dağılımı; 1. Kan-beyin bariyerindeki değişikliklere, 2.Bölgesel kan akımına,3. Malin hücrelerde artmış metabolik aktiviteye bağlı olarak Na-K pompasının artmış faaliyetine bağlıdır. Tümör tutulumunda rol oynayan esas faktör bu membran pompasının artmış fonksiyonudur. Çünkü etkili tedavi neticesi membran pompasının fonksiyonu harap edilmiş bazı glial tümörlerde Tc99m-GH uptake olmasına karşın Tl-201 tutulumu olmamıştır(53). Talyum'un Na-K pompasındaki K⁺ bağlama yerlerine afinitesi K⁺'a göre 10 kat daha fazladır. Ortamda dijital türü maddelerin bulunması Talyum-201 uptake'ini % 60 oranında azaltmakta, ancak uptake hızını arttırmaktadır(16). Ayrıca Talyum-201'in hücre içindeki retansiyonu K⁺'a göre uzundur(6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Tl-201 beyin SPECT incelemesi yapılan hastalar başlıca 2 grupta ele alındı.

1. grade'leme çalışması yapılan grup: 2'si nüks, 13'si primer glial tümör ön tanısı konmuş ve Tl-201 beyin SPECT incelemesini takiben kısa zamanda ameliyat edilen, yaşları 25-63 arasında(ortalama 42.3 ± 12.7), 11 erkek ve 4 kadın olmak üzere toplam 15 hastayı içeriyordu(Tablo VI). Ancak bir kadın hastada (15 no'lu olgu) daha sonra glial tümör tanısı elimine edilmiş ve hasta ameliyat edilmemişti.

2. Rezidiv veya nüks araştırması yapılan grup: Glial tümör tanısı ile 4 Gün-5 yıl öncesinden ameliyat edilen ve nüks veya rezidiv araştırması yapılan, yaşları 19-63 arasında (ortalama 41.8 ± 13.3), 8 erkek ve 5 kadın olmak üzere toplam 13 hastayı kapsıyordu(Tablo VII). 1 (13 no'lu) olguda histopatolojik tanı tümör gelmemiştir. (erime alanı)

İncelemeler hastalara hiçbir ön hazırlık uygulanmaksızın, 3mci Tl-201 izotonik sodyum chloride'in intravenöz enjeksiyonunu takiben 5-10 dk sonra baş sabitleştirilmiş ve sırtüstü pozisyonda, Microdelta bilgisayar ve DOT(Digital-of-Terminal) CCU (Camera Control Unit) sistemlerine bağlı, LEAP (Low Energy All Purpose) paralel delikli kollimatör takılmış ve hasta etrafında 360 derece dönüş yapabilen 75 fotomultiplikatör tüplü Siemens ORBİTER 75 ZLC Digitrack LFOV (Large-Field-of-View) sintilasyon kamera (Siemens Gammasonic, Des Plaines, IL) altında, 70 keV de % 20 pencere ve 164 keV de % 15 pencere aralığında, 'step and shoot' tekniği ile her biri 25 saniye süren 64 kademedeki ve saat yönüne ters 360 derece rotasyonda yapıldı(Fotoğraf 1).

**TABLO VI: 1.GRUP GRADE'LEME
ÇALIŞMASI YAPILAN OLGULAR**

T=Temporal, P=Parietal, F=Frontal, O=Oksipital					GLB=Glioblastom		
No	Adı	Y	C	Yerleşim	BBT-kontrast	Patoloji	Talyum

1-	S.A	33	E	Sol T	Halka +++	GLB.(IV)	+++
2-	N.G	63	E	Sol TP	Halka +++	GLB.(IV)	+++
3-	H.U	38	E	Sol FP	Halka +++	GLB.(IV)	+++
4-	S.E	59	K	Sol F	Halka +++	GLB.(IV)	+++
5-	R.Ö	62	E	Sol P	Halka +++	GLB.(IV)	+++
6-	Z.S	28	E	Sol P	Halka +++	GLB.(IV)	+++
7-	F.G	42	E	Sag FP	(-)	AST(III)	+++
8-	B.Ç	42	E	Sag TP	Minimal	AST(III)	+++
9-	K.O	43	E	Sag FT	Düzs+Kals	OLG(III)	+++
10-	A.S	25	K	Sag F	Halka +++	AST(III)	+++
11-	E.Ö	26	K	Sol FT	(-)	AST(II)	(-)
12-	A.D	44	E	Sol P	Düzs.+	AST(II)	(-)
13-	C.K	47	E	Sag P	Düzs+Kals	AST(II)	(-)
14-	D.A	52	E	Alt O	(-)	Norinom	(-)
15-	L.S	30	K	Sag P	(-)	Infarkt	(-)
+++Yogun tutulum, (-)Tutulum yok.					OLG-Oligodendrogliom, AST-Astroblom		

+++Yöğun tutulum, (-)Tutulum yok.

OLG-Oligodendrogliom, AST-Astroblastom

**TABLO VII: 2.GRUP NUKS
ARAŞTIRMASI YAPILAN OLGULAR**

No	ADI	Y	C	Yerleşim	Tanı	A.T	RT	BBT	Talyum
1-	Z.S	29	E	Sol P.	GLB	6 ay	+	?	+++
2-	S.S	59	K	Sol F.	GLB	10 gün	-	?	+++
3-	A.A	63	E	Sag P.	GLB	3 ay	+	+	+++
4-	O.A	50	E	Sag P.	GLB	7 gün	-	?	?
5-	R.U	50	E	Sag PQ	GLB	3 ay	+	?	+++
6-	K.K	32	E	Sag TP	GLB	1 ay	+	+	+++
7-	N.E	38	K	Sag TP	GrIII	3 yıl	+	??	(-)
8-	B.Ç	42	E	Sag TP	GrIII	5 yıl	+	+	+++
9-	A.S	25	K	Sag F	GrIII	1 yıl	+	+	+++
10-	C.K	47	E	Sol P	GrII	1ay	+	-	(-)
11-	A.A	38	E	Sol TP	GrII	1 ay	+	?	(-)
12-	F.Y	35	K	Sag T	GrII	3 ay	+	-	?
13-	O.Ç	19	K	Sol F	Nontm	4 gün	-	-	?

A.T= Ameliyattan sonra geçen süre, ?=Şüpheli



Fotoğraf 1:Siemens ORBİTER 75 ZLC Digitrack LFOV Sintilasyon Kamerası, MicroDELTA Bilgisayar, DOT"Digital of Terminal" ve CCU "Camera Control Unit".

Çalışmalar 64x64 matrix hacmi ile word mode'unda büyütme yapılmaksızın otomatik olarak bilgisayara kaydedildi. Çekim süresi yaklaşık 27 dakika idi. Çekim bittikten sonra sistemin mevcut olan Software programından her imaja Sample 2-D filtresi ile 'prefiltering' ile COR (central of rotation) düzeltmesi ve Flood uniformity düzeltmesi yapıldı. Rekonstrüksiyon işlemine geçilerek sinogram imajı kontrol edildikten sonra Butterworth filtresi 0.4 Nyquist cutoff frekansı ile 'filtered backprojection' yapılarak yaklaşık 6 mm kalınlığında transvers kesitler elde edildi. Transvers kesitlere Chang attenuasyon düzeltmesi(0.12 cm⁻¹) uygulandıktan sonra bu imajlardan koronal ve sagital kesitler oluşturuldu(90).

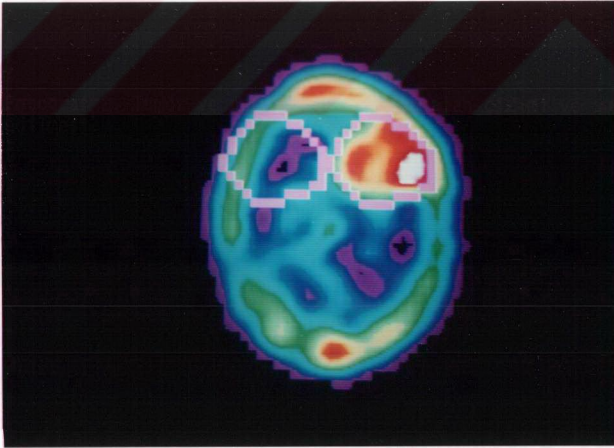
Değerlendirme aşamasında her plandaki kesitler gözden geçirilerek tümör lokalizasyonu, büyüklüğü ve aktivite dağılımı kontrol edildi. Transvers kesitlerde tümör aktivitesinin en iyi ayırt edildiği 2-3 slice aşırı sayım (overflow) oluşturmayacak şekilde birleştirilerek tümör üzerinden ve karşı normal hemisferden eşdeğer (mirror) alanlar

alındı ve bu alanların hem attenuasyon düzeltilmesi yapılmamış, hem de yapılmış görüntülerdeki piksel başına maksimum sayım, ortalama sayım değerleri ve tümör maksimum/normal maksimum, tümör ortalama/normal ortalama ve tümör maksimum/normal ortalama oranları hesaplanarak histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı (Fotoğraf 1)

Talyum tutmayan lezyonlarda alan almak için BBT rehber olarak kullanıldı. Orta hatta lokalize olan lezyonlarda horizontal yerine vertikal mirror imajlar alınır. Birden fazla lezyon olan olgularda herbiri için ayrı alanlar çizdirildi.

Hastaların BBT'leri interobserver değişiklikleri önlemek açısından bu konuda deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından tekrar gözden geçirildi.

İstatistiki olarak gruplar arasındaki farklılığı incelemek için student t testi ve aynı gruplar arasında attenuasyon düzeltilmesi yapılmamış ve yapılmış sayımlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için de eşlendirilmiş t testi uygulandı.



Fotoğraf 2. Tümör ve normal hemisferden alan çizimi ve sayımların elde edilmesi.

BULGULAR:

1.grup histopatolojik tanılarına göre 5 glioblastom (1,2,3,4,6 no'lu olgular), 1 dev hücreli glioblastom (5 no'lu olgu), 3 astrositom grade III (7,8,10 no'lu olgular), 1 anaplastik özellikler taşıyan oligodendrogliom (grade III) (9 no'lu olgu), 3 astrositom (11,12,13 no'lu olgular), 1 norinom (14 no'lu olgu) ve 1 beyin infarkt (15 no'lu olgu)'ından oluşuyordu. 8 ve 10 no'lu 2 olgu (grade III) daha evvelden aynı lokalizasyondaki tümör (Astrositom grade II) nedeniyle ameliyat olmuş ve radyoterapi uygulanmış nüks vakalarıydı.

Ameliyat öncesi BBT'lerine göre olgular ele alındığında; 6 glioblastom (grade IV) olgusunun 5'i yüksek grade'li glial tümör, 1'i (1 no'lu olgu) glial tümör veya metastaz olarak; 2 nüks (8 ve 10 no'lu) olgusunun (grade III astrositom) biri (8 no'lu) nüks glial tümör (minimal kontrast tutan), diğeri (10 no'lu) yüksek gradeli nüks glial tümör olarak yorumlanmıştı. Diğer grade III astrositom olgusu (7 no'lu) ise neoplazi ? veya infeksiyon ? (minimal kontrast tutulumu) olarak yorumlanmıştı. Oligodendrogliom (9 no'lu) (grade III) olgusu ise oligodendrogliom olarak (Non homojen kontrast fiksasyonu) yorumlanmış, ancak anaplastik özelliği hakkında bir yorum getirilememişti. 3 astrositom (grade II) olgusunun biri (13 no'lu) düşük grade'li astrositom, diğeri (11 no'lu) düşük gradeli astrositom veya oligodendrogliom, üçüncüsü de (12 no'lu) menenjiom olarak değerlendirilmişti.

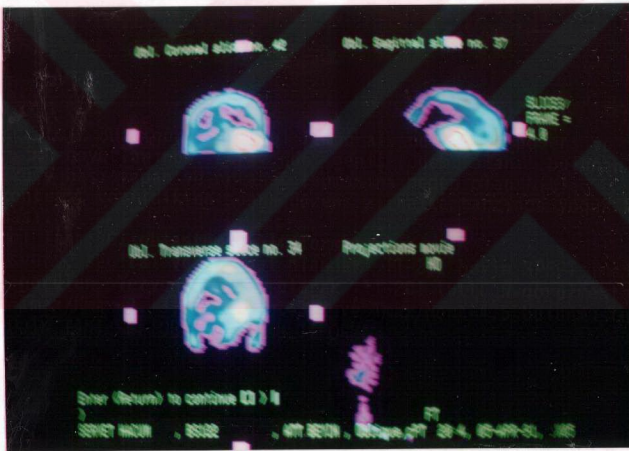
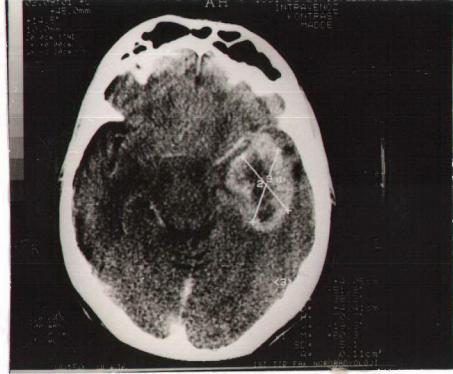
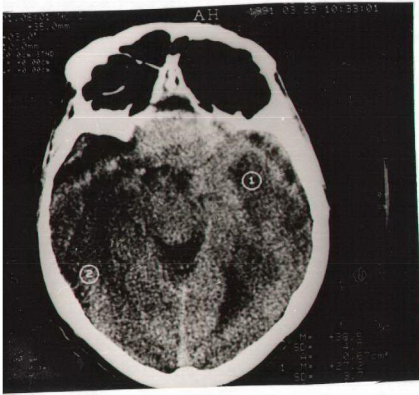
Norinom olgusu düşük gradeli glial tümör veya norinom olarak değerlendirilmişti. İnfarkt olgusu önce düşük grade'li glial tümör olarak değerlendirilmiş, sonradan tekrarlanan BBT ve yapılan anjiografi sonucu tümör tanısı elimine edilmişti.

Ameliyat öncesi Talyum-201 uptake'lerine göre incelendiğinde; Yüksek gradeli glial tümörlerin hepsi yoğun Tl-201 tutuyor, düşük gradeli olanlar ise vizuel olarak Talyum tutmuyordu. İnfarkt olgusunda ise lezyon bölgesinde Tl-201 tutulumu normal tarafa göre azalmıştı(Fotoğraf 3,4,5,6).

2.grup evvelce geçirmiş oldukları ameliyat sonrası histopatolojik tanılarına göre 6'sı glioblastom(1,2,3,4,5,6 no'lu olgular), 1'i grade III astrositom(7 no'lu olgu), 5'i grade II astrositom (8,9,10,11,12 no'lu olgular) ve 1'i habis olmayan (erime alanı)(13 no'lu) olgudan oluşuyordu. Ancak, önceki tanıları grade II astrositom olan ve nüks nedeni ile yeniden ameliyat edilen 8 ve 9 no'lu olgularda bu sefer ki histopatolojik tanı grade III astrositom gelmişti. Bu nedenle bu iki olgu yüksek grade'li grupta ele alındı.

Yüksek grade'li 9 tümörü kontrol BBT'lerine göre incelediğimizde; 5'inde nüks, 4'ünde ise nüks şüphesi bulguları vardı. BBT'de nüks veya rezidiv olarak yorumlanan 5 olgunun, 4'ünde yoğun Talyum tutulumu vardı. 1'inde ise Tl-201 tutulumu olmadı. BBT'si şüpheli olan 4 olgunun 1'inde Tl-201 birikimi yoktu ve hastanın klinik durumu nüks düşündürmüyordu. 3'ünde ise bariz Tl-201 birikimi görüldü ve hastaların klinik durumları da nüks lehine idi.(Fotoğraf 7,8,9)

Düşük grade'li 3 tümörün BBT bulguları, 1 nüks şüphesi ve 2 normal olarak değerlendirilmişti. BBT'de nüks şüphesi olan hastada ve normal olan bir hastada lezyon bölgesinde düşük yoğunlukta Tl-201 tutulumu farkediliyordu. BBT'si normal olan diğer hastada Tl-201 tutulumu yoktu.

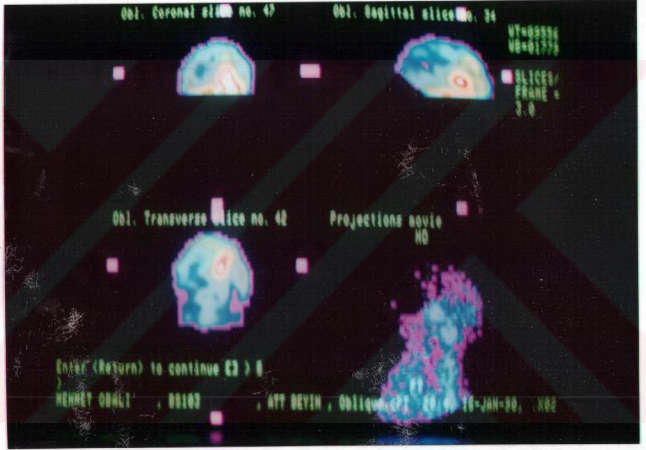
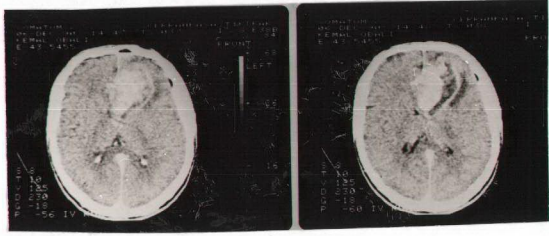
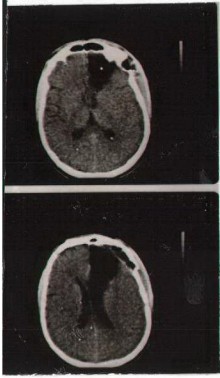


Fotoğraf 3. Tipik bir grade IV glial tümör olgusu (1. Grup lno'lu olgu).
 a) Kontrastsız BBT görünümü: Sol Temporal bölgede hipodens ve izodens, 4x4x4 cm boyutlarında, etrafında geniş ödem alanı bulunan ve sol ventriküle bası yapan ve ortahat saptmasına neden olan kitle.
 b) IV kontrast verildikten sonra düzensiz, halka tarzında yoğun kontrast tutulması.

Muhtemel Tanı: Glioblastoma Multiforme.

c) Transvers, sagittal ve koronal plandaki T1-201 beyin SPECT imajlarında BBT'de görülen lezyonun yoğun olarak T1-201 tuttuğu görülmektedir. Bu olguda Tmax/Nmax=3.13, Tort/Nort=3.2 ve Tmax/Nort=4.5 bulunmuştur.

HİSTOLOJİK TANI: GLIOBLASTOMA MULTIFORME.



Fotoğraf 4. Oligodendrogliom(1.Grup 9 no'lu olgu).

a)Kontrassız BBT görünümü:Sol frontotemporal bölgeden yüksek konveksiteye kadar uzanan, orta hattın karşısına geçen ve ventriküle bası yapan hipodens kitle.

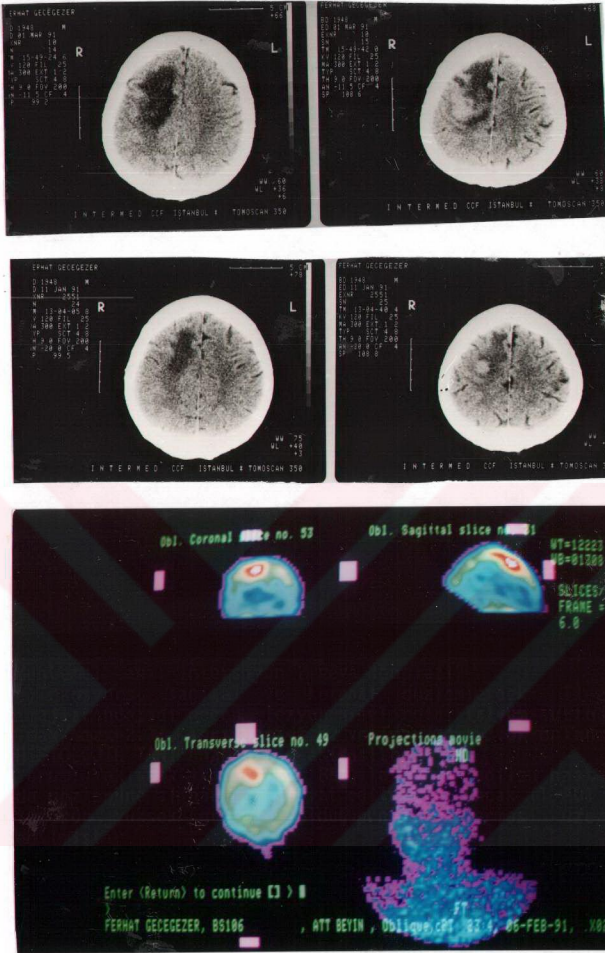
b)Kontrastlı imajlarda düzensiz miksdens kontrast tutan ve kalsifikasyon içeren kitle.

Muhtemel Tanı: Oligodendrogliom

c)Transvers, sagittal ve koronal düzlemlerdeki Tl-201 beyin SPECT imajlarında; BBT'de görülen lezyonun yoğun Talyum tuttuğu izlenmektedir. Bu lezyondaki $T_{max}/N_{max}=2.67$, $T_{ort}/N_{ort}=3.14$ ve $T_{max}/N_{ort}=3.87$ bulunmuştur.

HİSTOLOJİK TANI: Anaplastik değişiklikler gösteren oligodendrogliom.

Yorum: BBT ile doğru tanı konan, ancak habaset derecesi tam belirlenemeyen bu lezyonun, ameliyat öncesi dönemde Tl-201 SPECT ile yüksek grade'li olduğu bilinmiştir.



Fotoğraf 5. (1. Grup 7 no'lu olgu.)

a)Kontrastsız BBT: Sağ fronto-parietal bölgede, 2x2.5 cm boyutlarında, geniş perifokal ödemi bulunan, miks dansiteli kitle.

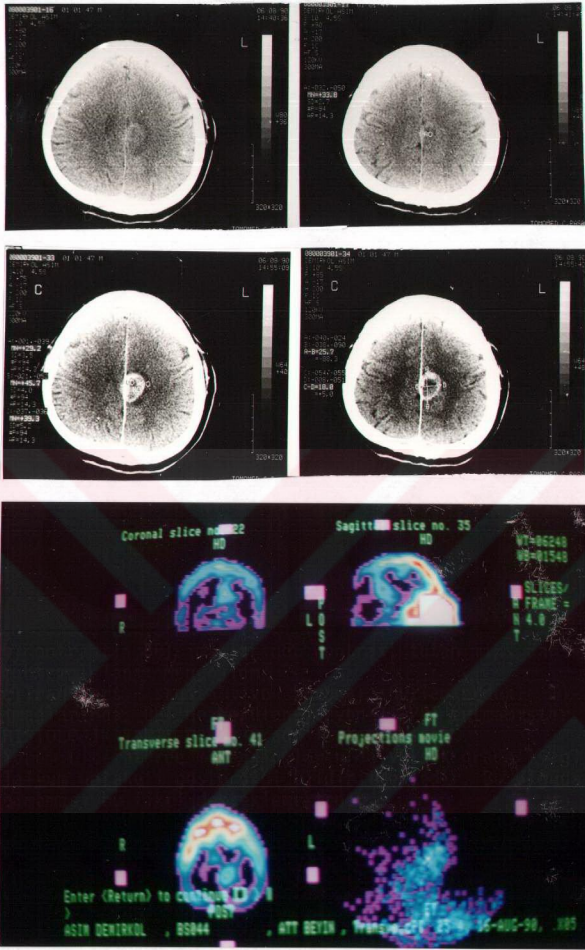
b)Kontrastlı BBT imajlarında belirgin kontrast tutulumu yok.

Muhtemel tanı: Enfeksiyon ? veya Neoplazi?

c)Transvers, sagittal ve koronal düzlemlerdeki T1-201 beyin SPECT imajlarında;adı geçen lezyonun belirgin Talyum tuttuğu izlenmektedir. Tmax/Nmax=2.37, Tort/Nort=2.72 ve Tmax/Nort=3.07 bulunmuştur.

HİSTOLOJİK TANI:Anaplastik astrositom.

Yorum: Yaklaşık iki yıldır BBT ile takip edilen hastada klinik durumu da göz önüne alınarak ameliyat edilmemiş. Ancak T1-201 sintigrafisi ile tümörün yüksek grade'li olduğunun belirlenmesi üzerine hasta opere edilmiştir.



Fotoğraf 6.

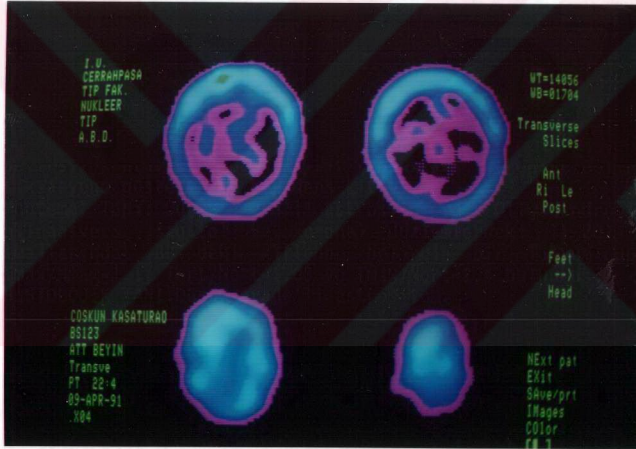
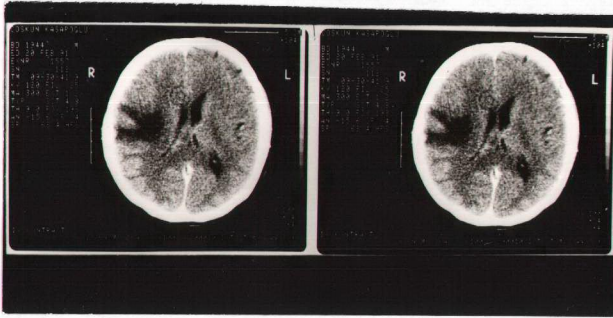
a)Kontrassız BBT: Sol parasagittal alanda sağ hemisfere minimal taşma gösteren, 25x18 mm çaplı kitle.

b)Kontrastlı BBT imajlarında;kontrast tutan miks dansiteli tümör.
Muhtemel Tanı: Menenjiom

c)Transvers, sagittal ve koronal düzlemlerdeki Tl-201 beyin SPECT imajlarında; BBT'de görülen lezyon Tl-201 tutmamıştır.

HISTOLOJİK TANI: Düşük grade'li astrositom.

Yorum:Literatürde menenjiomların da yüksek grade'li gliomlar gibi yoğun Talyum uptake'i gösterdiği bildirilmektedir. Bu olguda da Tl-201 uptake olmaması bu fikri desteklemektedir.

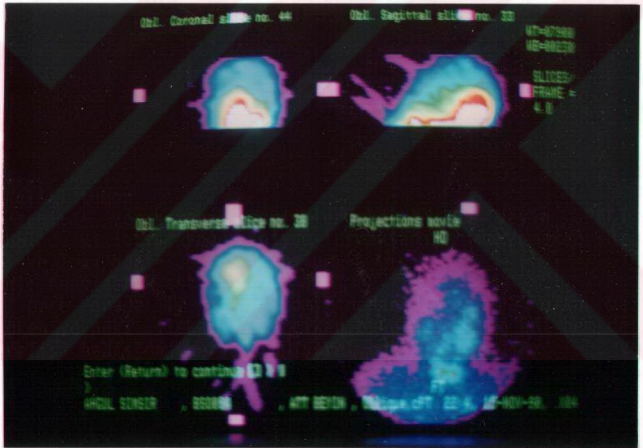
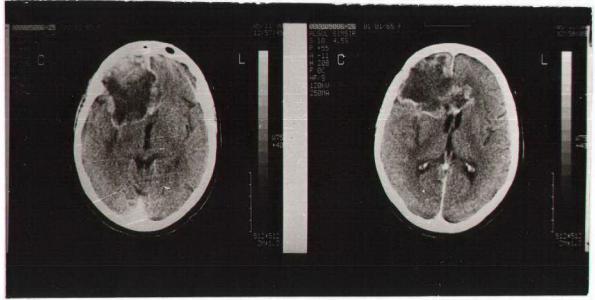
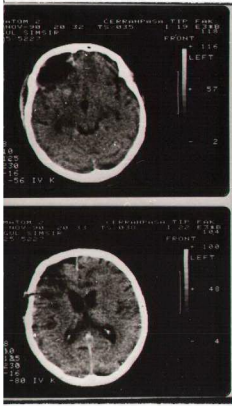


Fotoğraf 7. Düşük grade'li astrositomun tipik bir görünümü.(1.Grup 11.)
a)BBT: Sağ postsantral gyrusta orta hattı iten, perifokal ödemli, belirsiz konturlu, yoğun kalsifik odaklar içeren ve belirgin kontrast fiksasyonu göstermeyen hipodens kitle.

Muhtemel Tanı: Düşük grade'li astrositom veya Oligodendrogliom.

b)Transvers, sagittal ve koronal düzlemlerdeki Tl-201 beyin SPECT imajlarında; BBT'deki kitlede belirgin bir Talyum uptake'i yok.
Tmax/Nmax=1.1, Tort/Nort=1.03 ve Tmax/Nort=2.4 bulunmuş.

HİSTOLOJİK TANI:Düşük grade'li astrositom.



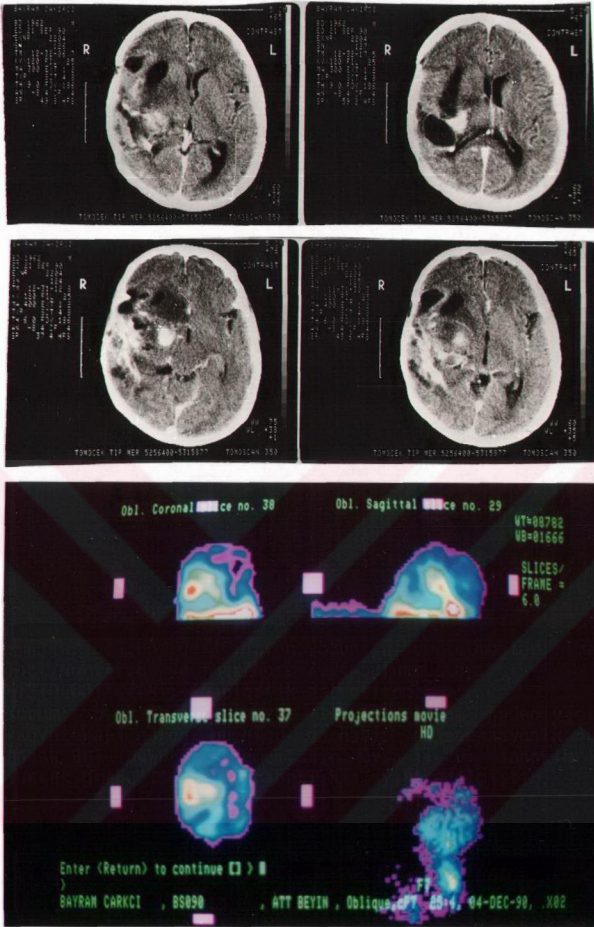
Fotoğraf 8. Daha habis dönüşüm ile birlikte nüks gösteren bir olgu (Grup 2 no 9)

a)BBT:Sağ frontal bölgede perifokal ödemli, orta hat itilmesi oluşturan, corpus kallosuma infiltrate, çevresel ve düzensiz kontrast tutan rezidiv glial tümör.

b)Transvers, sagittal ve koronal düzlemlerdeki Tl-201 beyin SPECT imajlarında; BBT'de ki lezyon yoğun Talyum tutmaktadır. Tmax/Nmax=2.38, Tort/Nort=2.31 ve Tmax/Nort=3.39 bulunmuştur.

HİSTOLOJİK TANI: Anaplastik astrositom

Yorum:14 ay önce grade II astrositom nedeniyle opere olan ve radyoterapi gören ve nüks ilekarşımıza çıkan bu olguda, hem BBT hem de Tl-201 sintigrafisi habis dejenerasyonu işaret edebilmişlerdir.



Fotoğraf 9. Başka bir nüks olgusu(Grup 2 8 no'lu)

a)BBT:Sağ temporoparietalde düzensiz, perifokal ödemli bulunan ve minimal kontrast tutan rezidiv glial tümör.

b)Transvers, sagittal ve koronal düzlemlerdeki Tl-201 beyin SPECT imajlarında;BBT'deki lezyon yoğun Talyum tutmuştur. Tmax/Nmax=2.28, Tort/Nort=1.86 ve Tmax/Nort=3.04 bulunmuştur.

HISTOLOJİK TANI: Anaplastik astrositom

Yorum: 5 yıl önce grade II astrositom nedeniyle opere olan ve radyoterapi gören bu olgu da habis dejenerasyonlu nüks göstermiştir. Ancak BBT bunu farkedememiştir. Oysa Tl-201 indekleri ile bu lezyonun yüksek grade'li olduğu rahatlıkla ayırt edilmiştir.

Tümör ön tanısı ile opere edilen, ancak patolojik sonucu erime alanı gösteren beyin dokusu olan 13 no'lu olguda ameliyat sonrasında, o bölgede hafif yoğunlukta Talyum-201 tutulumu farkedilmiştir.

Burada dikkat çeken bir nokta da, son olguda görüldüğü gibi, genelde 3 ay öncesine kadar ameliyat geçirmiş olan hastalarda o bölgedeki saçlı deri ve kemikte Talyum-201 tutulumunun artmış olduğu idi.

Kantitatif analiz sonuçları Tablo VIII ve IX'da verilmiştir. Buna göre, yalnız 1. grup dikkate alındığında, attenuasyonlu imajlarda grade IV glial tümörlerde $T_{max}/N_{max}=2.21-3.13$ (ort.2.51+0.38), $T_{ort}/N_{ort}=2.54-3.21$ (ort. 2.97+0.27) ve $T_{max}/N_{ort}=2.89-4.95$ (ort 3.89+0.76); grade III tümörlerde $T_{max}/N_{max}=2.28-2.67$ (ort. 2.43+0.17), $T_{ort}/N_{ort}=1.86-3.14$ (ort.2.51+0.55), $T_{max}/N_{ort}=3.04-4.91$ (ort.3.6+0.89); düşük grade'liilerde ise $T_{max}/N_{max}=1.09-1.64$ (ort.1.31+0.26), $T_{ort}/N_{ort}=1.03-1.88$ (ort.1.49+0.37),e $T_{max}/N_{ort}=1.49-2.46$ (ort.1.98+0.48) bulunmuştur. Kullandığımız bütün indekslerde yüksek ve düşük grade'li astrositomlar arasında ileri derecede anlamlı farklılık bulunmuştur($p<0.001$). Attenuasyon düzeltmesi yapılan oranların genellikle daha yüksek bulunmasına karşılık, attenuasyon yapılmayanlarla, arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(Şekil 1).

TABLO VIII GRUP 1 OLGULARIN
TÜMÖR/LEZYON ORANLARI

No	ADI	GRADE	Tmax/Nmax		Tort/Nort		Tmax/nort	
			A	B	A	B	A	B
1-	S.A	IV	3.13	2.92	3.20	3.44	4.50	4.59
2-	N.G	IV	2.36	2.18	3.06	2.34	3.84	2.90
3-	H.U	IV	2.21	2.57	2.54	2.66	2.89	3.21
4-	S.E	IV	2.26	2.13	3.06	2.34	3.84	2.90
5-	R.Ö	IV	2.26	2.15	2.74	2.89	3.29	3.43
6-	Z.S	IV	2.83	2.75	3.21	3.04	4.95	4.85
7-	F.G	III	2.37	1.94	2.72	2.20	3.07	2.72
8-	B.Ç	III	2.28	2.52	1.86	2.07	3.04	3.48
9-	K.O	III	2.67	2.58	3.14	2.43	4.91	3.87
10-	A.S	III	2.38	2.27	2.31	2.27	3.39	2.93
11-	C.K	II	1.10	1.27	1.03	1.38	1.71	2.40
12-	A.D	II	1.64	1.59	1.88	1.71	2.46	2.33
13-	E.Ö	II	1.09	1.07	1.35	1.39	1.49	1.51
14-	D.A	I	1.41	1.40	1.68	1.58	2.27	2.23
15	LS	0	0.89	0.91	0.89	0.91	1.00	0.86

A=Attenuasyon Düzeltmesi yapılan, B=yapılmayanlar

GRUP 2 OLGULARIN
TÜMÖR/NORMAL ORANLARI

No	ADI	GR	Nüke(BT Tl,Kln.)	Tmax/Nmax		Tort/Nort		Tmax/Nort	
				A	B	A	B	A	B
1-	Z.S	IV	+	2.69	2.53	2.43	2.27	3.48	3.72
2-	S.S	IV	+	2.83	2.54	2.99	2.37	4.44	3.69
3-	A.A	IV	+	3.70	3.11	4.28	3.74	5.54	4.61
4-	O.A	IV	+	1.45	1.44	1.73	1.84	2.08	2.11
5-	R.U	IV	+	2.27	2.00	2.11	1.92	2.76	2.58
6-	K.K	IV	+	3.03	2.94	3.17	3.01	3.91	3.46
7-	N.E	III	-	1.31	1.33	1.25	1.31	1.65	1.49
8-	B.Ç	III	+	2.28	2.52	1.86	2.07	3.04	3.48
9-	A.S	III	+	2.38	2.27	2.31	2.27	3.39	2.93
10-	F.Y	II	?	1.38	1.65	1.60	1.76	1.91	2.11
11-	C.K	II	-	1.21	1.23	1.09	1.25	1.80	1.84
12-	A.A	II	-	1.54	1.38	1.41	1.31	1.76	1.59
13-	O.Ç	0	-	1.31	1.38	1.57	1.60	1.90	1.91

A=Attenuasyon düzeltmesi yapılan, B=Yapılmayanlar

GRUP I HİSTOLOJİK TANILARINA GÖRE TUMÖR/NORMAL ORANLARI

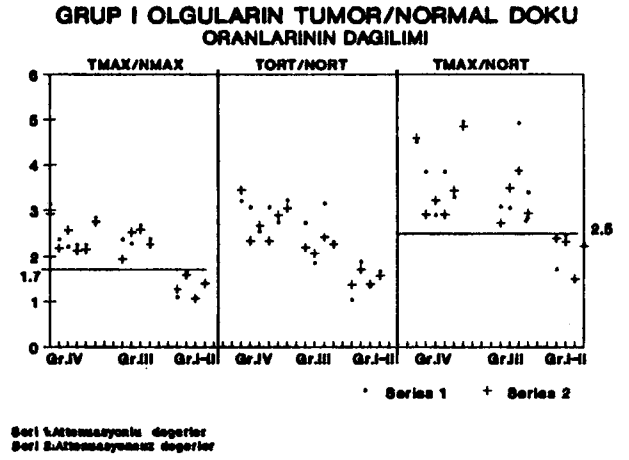
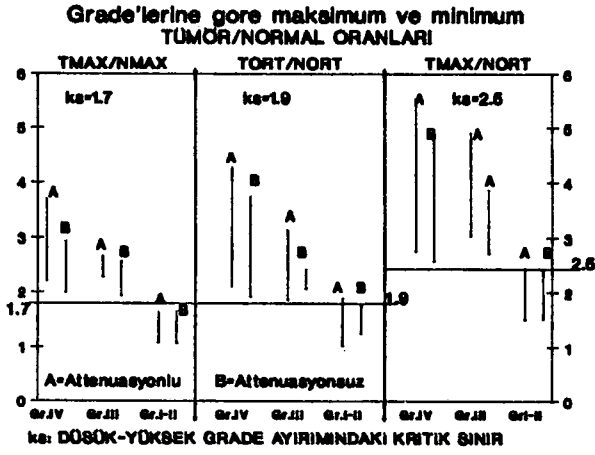
	GRADE IV (N=6)	GRADE III (N=4)	YUKSEK GR. (N=10)	DUSUK GR. (I-II) (N=4)
TMAX/NMAX	2.51± 0.38 2.45± 0.34	2.43± 0.17 2.33± 0.29	2.46± 0.30 2.40± 0.31	1.31± 0.26 1.33± 0.22
TORT/NORT	2.97± 0.27 2.79± 0.43	2.51± 0.55 2.24± 0.16	2.72± 0.81 2.57± 0.43	1.49± 0.37 1.52± 0.16
TMAX/NORT	3.89± 0.76 3.65± 0.86	3.60± 0.89 3.25± 0.52	3.72± 0.81 3.49± 0.74	1.98± 0.48 2.12± 0.41

-- Attenuasyonlu

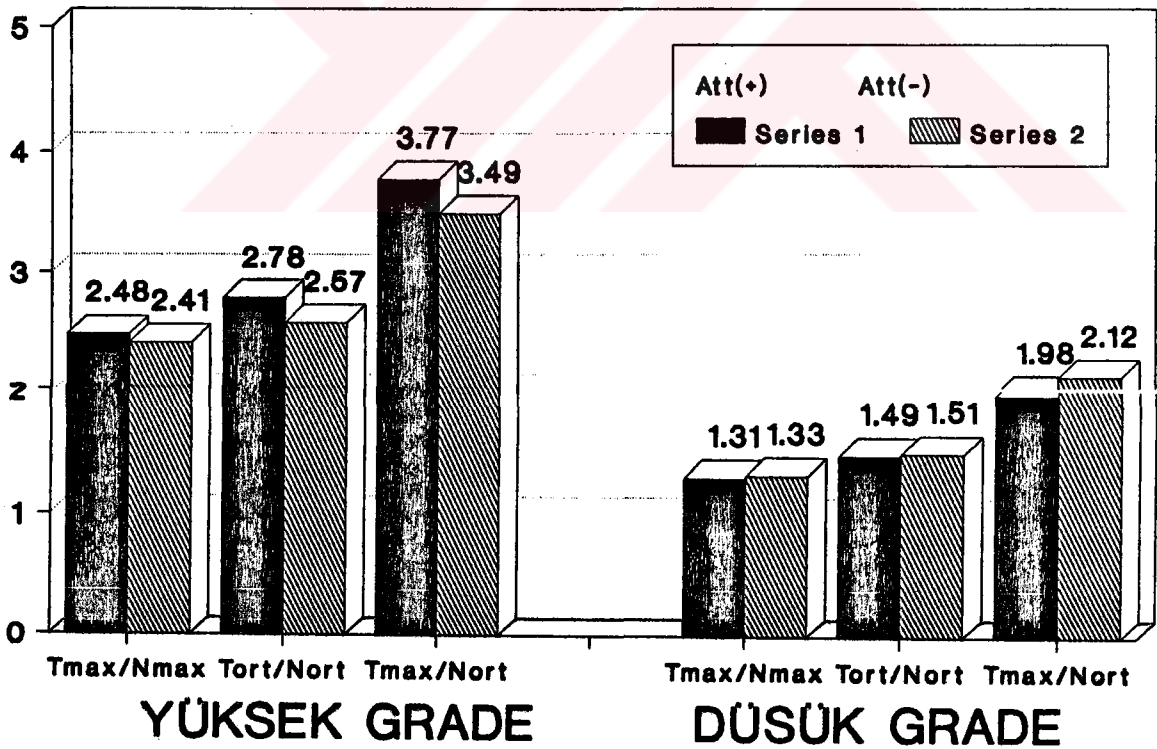
TABLO IX: TUMÖR/NORMAL ORANLARI

GRUP I+II HİSTOLOJİK TANILARINA GÖRE TUMÖR/NORMAL ORANLARI

	GRADE IV (N=11)	GRADE III (N=6)	GRADE I-II (N=6)	NONTUMOR (N=2)
TMAX/NMAX	2.69±0.47 2.53±0.38	2.39±0.14 2.35±0.24	1.33±0.23 1.32±0.18	1.10±0.30 1.15±0.33
TORT/NORT	2.98±0.56 2.73±0.55	2.37±0.50 2.22±0.14	1.41±0.33 1.44±0.17	1.23±0.48 1.26±0.49
TMAX/NORT	3.95±0.85 3.63±0.76	3.47±0.72 3.24±0.44	1.92±0.37 1.98±0.39	1.45±0.64 1.39±0.74



GRUP 1 OLGULARIN TUMÖR/NORMAL DOKU ORANLARI



ŞEKİL 1. TUMÖR/NORMAL ORANLARININ DEĞİŞİK ŞEKİLLERDE GÖSTERİLMESİ

TARTIŞMA

Beyin tümörlerinde değerlendirme detaylı bir anamnez ve muayene ile başlar. Bunu lezyonu tanımlamak, yerleşimini belirlemek ve mümkün olursa tümör grade'ni saptamak amacıyla diagnostik görüntüleme takip eder. Lezyonun tanımlanmasında ve lokalizasyonun belirlenmesinde mükemmel anatomik detay sağlamaları nedeniyle BBT ve MRI ilk tercih edilen yöntemlerdir. BBT ve MRI'ın supratentorial ve infratentorial gliomları dedekte etmedeki başarı oranı % 96-100 olarak bildirilmektedir (91,107). Genel olarak bu morfolojik görüntüleme metodları ile tümörün yerleşim yeri ve hastanın yaşı gözönüne alındığında, lezyonlar arasında oldukça iyi ayırıcı tanı yapılabilmektedir (109). Bizim hasta gruplarımızda da 1'er olgu hariç (% 93) BBT ile doğru tanı konmuştur. BBT ve MRI'da kontrast tutma özelliklerine göre kesin olarak glial tümör grade'lemesi yapılamayacağı aşikardır. Çünkü bu alanda kullanılan kontrast ajanlar kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması ve tümörün kanlanmasıyla tutulum gösterirler (43,44). Hiç bir zaman direkt olarak tümörün metabolik durumunu ve dolayısıyla malinitesini ifade etmezler (110). Bizim grade'leme çalışması yaptığımız grupta da iki grade III astrositom (7 ve 8 no'lu) olgusunda BBT yorumu zor olmuştur. 1'i (7 no'lu olgu) hiç kontrast tutmamış, 8 no'lu olgu ise minimal kontrast tutmuş ve bu nedenle bu olgulara BBT ile kesin tanı konamamıştır. Yine bu nedenle

stereotaktik veya açık biopsi esnasında lezyonun kontrast yoğunluğu artmış bölgelerini seçmek hatalı histopatolojik tanıya götürebilmektedir. Ayrıca özellikle kontrast tutmayan lezyonlarda en doğru biopsi yeri belirlenememektedir(110). Yine bu morfolojik görüntüleme yöntemleri ameliyat sonrası takipte standart yöntemler olarak kabul edilmesine rağmen, cerrahi sonrası oluşan kalıcı defektleri ve radyoterapi sonrası oluşan radyasyon nekrozu ve ödemi, her zaman tümör nüksünden ayırt edilememektedir(24,77).

İnvasiv bir işlem olan Anjiyografi kafa içi tümörlerde nadir bir endikasyon olup, bazen ayırıcı tanıyı pekiştirmede ve ameliyat öncesi ana vasküler yapıların durumunu belirleme amacıyla kullanılabilir. BBT ile belirlenen nonanaplastik astrositomların % 50'i anjiyografide normal, buna karşılık anaplastik astrositom ve glioblastomların yaklaşık % 90'ında anomali gösterir (102). En sık kitle etkisi nedeniyle normal damarların itilmesi görülür. Glial tümörler avasküler, hipervasküler veya miks vasküler olabilir.

Direkt kafa grafisinin de artık bu alanda hiçbir etkinliği kalmamıştır. BBT ile belirlenen astrositomların % 83'ünde direkt grafi normal bulunmuştur (68).

PET çalışmaları lezyonun metabolik durumunu görüntüleyerek beyin tümörlerinde diğer metodlara göre birçok avantaj sağlar. PET F-18 FDG yöntemi ile; tümörün habaset derecesinin preoperatif olarak belirlenmesinde, prognoz belirlenmesinde, rezidiv ve nükslerin ayırt edilmesinde, tümörün tedaviye cevabının değerlendirilmesinde çok başarılı sonuçlar alınmıştır(35). Yine hem düşük hem de yüksek grade'li tümörlerde yüksek uptake gösteren C-11 Methionin çalışmaları da tümörü çevresel ödemden ayırmada ve gradele'mede etkilidir (40).

Bütün bu avantajlarına rağmen, kısıtlı mevcudiyeti ve yüksek maliyeti nedeniyle ancak dünyada sayılı merkezlerde rutin olarak kullanılabilmektedir.

Çeşitli habis tümörlerin görüntülenmesinde oldukça başarılı sonuçlar veren Tl-201 ile Kaplan ve Mountz'un beyin tümörlerinde yaptıkları planar çalışmalarda, glial tümörlerin çevresel ödemden ayırt edilmesinde, nüks ve rezidivlerinin tespitinde bu yöntemin BBT'e üstün olduğu gösterilmiştir (53,74). Ancak bu çalışmalar planar sintigrafinin dezavantajlarını taşımaktaydı. Oysa SPECT yöntemi ile lezyon kontrastı artmış, daha iyi üç boyutlu lokalizasyon veren ve tümör ile karşı normal doku uptake'ini kolayca kıyaslayan dilimlenmiş (cross-sectional) imajlar elde edilir(33).

Habis gliomlardaki Talyumun anormal uptake sadece kan beyin bariyerinin bozulmasıyla açıklanamaz. Çünkü neoplastik olmayıp bu bariyeri bozan radyasyon nekrozu, hematoma rezorbsiyonu gibi patolojilerde BBT'de kontrast tutulumu olmasına karşın Talyum uptake'i olmamaktadır (53).

Bunun yanında tümör hücrelerindeki artmış uptake yalnız tümöre gelen kan akımı ile izah edilemez. Yapılan çalışmalarda, Talyum ve K'un iyonik hareketinden aktif transportun sorumlu olduğu ve bu elementlerin tümör hücreleri tarafından tercihan tutulduğu, normal hücre, ödemli doku ve nekrotik dokular tarafından tutulmadığı gösterilmiştir (53). Tl-201'in Na-K pompasındaki K⁺ bağlama yerlerine olan afinitesi K'a göre 10 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hücre içindeki retansiyon süresinin K⁺a göre uzun olması çekim için gereken süreyi sağlamaktadır (16). Tl-201'in tümör de tutulması kesin olarak kan akımının, doku viabilitesinin ve hızlı hücre büyümesinin bir fonksiyonudur. Yani başka bir şekilde ifade edilirse, Talyum uptake'i yaşayan, çoğalabilen ve

aynı zamanda sağlam hücre membran pompasına sahip olan tümör hücrelerinin varlığına bağlıdır (110).

Kim, Black ve ark. Tl-201 SPECT ile elde edilmiş ve attenuasyon düzeltilmesi uygulanmış transvers kesitlerde tümör/normal doku oranını araştırmış ve 11 yüksek grade'li tümörde tümör maksimum/normal maksimum oranını 2.03 ± 0.71 , tümör ortalama/normal ortalama oranını 2.40 ± 0.61 ve tümör maksimum/normal oranını 3.49 ± 1.05 bulmalarına karşılık, 14 düşük grade'li tümörlerde bu oranları sırasıyla 1.29 ± 0.36 , 1.27 ± 0.40 ve 1.99 ± 0.55 bulmuşlar ve % 89 doğrulukla yüksek-düşük grade'li ayırımı yapabilmişlerdir (12,55).

Wieler ve ark. da aynı yöntemi 10 glial tümörde uygulamış ve 1 istisna hariç düşük grade'li tümörlerde tümör/normal doku oranının yüksek grade'lilere göre belirgin derecede azalmış olduğunu bulmuşlardır. Stereotaktik biopsi yerini tayin etmede de etkili olduğunu ve tümörün metabolik olarak aktif yerini gösterme açısından PET ile uyumlu sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (110).

Yine 14 hastalık başka bir araştırmada tümör/normal, tümör/saçlı deri oranlarına bakılmış ve bunlar tümör grade ile uyumlu bulunmuştur. Ancak en iyi korrelasyonu tümör/normal oranı göstermiştir (Grade II'de= 0.9, Grade III'de 1.1-1.9 ve Grade IV'de 1.7-2.9). Buna göre Talyum'un grade'lemede doğru sonuç verdiği ancak diğer tümör ve metastazlarla ayırıcı tanıda etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır(84).

Bizim çalışmamızda da 1-tümör maksimum/normal maksimum, 2-tümör ortalama/ normal ortalama ve 3-tümör maksimum/normal ortalama oranları hesap edilerek düşük-yüksek grade ayırımı yapılmaya çalışılmıştır. (Tablo IX) Ayrıca bu oranlar ve literatür bilgileri esas alınarak, BBT ve MRI'da görülen şüpheli rezidiv ve/veya nüks durumunun açıklığa kavuşturulması planlanmıştır.

Saçlı derideki Tl-201 tutulumu hastadan hastaya ve bölgeden bölgeye çok değişkenlik gösterdiği için bizim çalışmamızda saçlı deriye ait sayım değerleri dikkate alınmamıştır.

Lezyon/normal doku oranlarına göre hesapladığımız her üç indekste de yüksek ve düşük grade'li tümörler arasında ileri derecede anlamlı fark bulduk ($p < 0.001$). Elde ettiğimiz oranlar, Kim ve ark. nın bulduğu oranlar ile benzerlik göstermesine rağmen, biraz daha yüksektir. Bu da bizim tümör aktivitesini daha iyi görebilmek için 2-3 kesiti birleştirmemize bağlı olabilir. Kim ve arkadaşlarının tümör maksimum/normal ortalama oranını en doğru indeks olarak kabul etmelerine katılıyoruz. Çünkü biz de tümör maksimum sayımının muhtemelen tümör agresivitesinin en iyi göstergesi ve normal ortalama sayımının normal doku heterojenitesinden en az etkilenen en doğru göstergesi olduğu görüşündeyiz. Bu indeksi kullanarak tümör maksimum/normal maksimum oranı olarak 2.5'u düşük-yüksek grade'li astrositomların ayrılmasında eşik sınır olarak değerlendirdik. Attenuasyon düzeltmesini özellikle derin yerleşim gösteren ve yüksek grade'li tümörlerde faydalı bulduk. Ancak attenuasyon düzeltilmesi yapılmamış oranlarla istatistiki olarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık.

Evvelce ameliyat olmuş, rezidiv veya nüks araştırması yapılan grupta da hem vizuel değerlendirmeler, hem de kantitatif indeksler genel olarak hastanın durumu ile uyumlu bulunmuştur. BBT ile rezidiv tümör olarak yorumlanan ve henüz radyoterapi uygulanmamış olan bir yüksek grade'li olguda (4 no'lu) hafif Tl-201 birikimi izlenmiş, ancak Tümör maksimum/normal ortalama indeksi kritik sınırın (2.5) altında ve 2.08 olarak bulunmuştur. Maalesef bu hastada ameliyat öncesi Talyum-201 çalışması yapılamamıştır. Kanaatimize göre bu olguda ameliyat öncesi Tl-201 incelemesi yapılsaydı, bu indeks yine düşük bulunacaktı. Zaten,

literatürde de yüksek grade'li olmasına karşın, hem PET hem de Tl-201 SPECT çalışmalarında düşük metabolik aktivite gösteren glial tümör olgularına rastlanmış ve bunların kısmen iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde düşük grade'li olup yüksek metabolik aktivite gösteren ve buna paralel olarak da prognozu kötü olan tümörler bildirilmiştir (80,110).

Tekrar cerrahi uygulanan iki nüks olgusunda ilk patolojik tanı grade II astrositom olmasına karşılık bu seferki patolojileri grade III astrositom gelmiştir. Bu da tedavi edilen glial tümörlerde zamanla nüks olduğunda habis dejenerasyon olduğu fikrini desteklemektedir(48).

Bu gruptaki hastalarda gözlediğimiz başka bir özellik, geçirilmiş operasyona bağlı olarak o bölgede Tl-201 tutulumunun özellikle erken dönemde artabildiğidir. Bu ameliyat sonrası erken dönemde o bölgede oluşan kanlanma artışına bağlanmıştır. Ancak bu artış bizim hiçbir olgumuzda kritik sınır olan 2.5 geçemediği için özellikle yüksek grade'li tümörlerdeki nüks araştırmasında bir sorun olmayacaktır. Yine de düşük grade'li ve yeni ameliyat olmuş rezidivlerde problem olabilir. Ancak burada da erken dönemde nükslerin nadir olması ve periodik Tl-201 incelemeleri bize yardımcı olacaktır. Zamanla Tl-201 uptake'in azalması nüks ihtimalini elimine edecektir.

Beyin infarktı teşhis ettiğimiz olguda, lezyon bölgesinde Tl-201 tutulumunun normale göre hafifçe azaldığı farkedilmiş, kantitatif olarak lezyon/normal doku oranı 0.86 bulunmuştur. Kanlanmayan bu bölgedeki uptake azlığı doğal karşılanmıştır. Habis olmayan diğer olguda (erime alanı gösteren beyin dokusu) lezyon/normal oranı 1.91 bulunmuştur. Bu durum, hastanın 4 gün önce geçirdiği operasyona bağlanmıştır.

SONUÇ

Talyum-201 SPECT yöntemi, glial beyin tümörlerinin incelenmesinde faydalı bulunmuştur.

Çalışmamızda, Tl-201'in lezyondaki uptake'i normal hemisfere kıyaslayarak, yüksek grade'li ve düşük grade'li glial tümörler ameliyat öncesi dönemde, doğru olarak ayırt edilebilmiştir ($p<0.001$). Bu nedenle preoperatif dönemde glial tümörlerin histolojik grade'lerinin daha doğru olarak tahmin edilebilmesi için kontrastlı BBT'ye ilave olarak, Talyum-201 beyin SPECT uygulanmasının faydalı olacağı yargısına varılmıştır. Ancak, düşük grade'li tümörlerin selim lezyonlardan (infarkt, hematoma, vb.) ayırt edilmesinde Tl-201 sintigrafisi değerli bulunmamıştır.

Bilhassa yüksek grade'li beyin tümörlerinin operasyon sonrası rezidiv ve/veya nükslerinin tanınmasında BBT'den daha hassas bulunmuştur. Bu nedenle bu tümörlerin ameliyat sonrası izlenmesinde de Tl-201 beyin SPECT değerli bir yöntemdir.

Talyum-201'in tümörün metabolik aktivitesini görüntülemesi yanında, SPECT yöntemi ile 3-boyutlu olarak iyi lokalizasyon sağlanabilmesi nedeniyle Tl-201 uptake'i gösteren beyin tümörlerinden biyopsi örneklerinin alınmasında bu yöntemin rehberlik edebileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada, Tl-201 beyin SPECT çalışması ile glial kökenli tümörlerin ameliyat öncesi histopatolojilerinin tahmin edilmesi ve ameliyat sonrası rezidiv ve/veya nükslerin erken ve doğru olarak ayırt edilmesi amaçlanmıştır.

Grade'leme araştırması glial tümör ön tanısı konmuş yaşları 25-63 arasında(ortalama 42.3+12.7), 11 erkek ve 4 kadın olmak üzere toplam 15 hastada; rezidiv ve/veya nüks araştırması ise 4 gün-5 yıl öncesinden ameliyat edilmiş yaşları 19-63 arasında(ortalama 41.8+13.3), 8 erkek ve 5 kadın olmak üzere toplam 13 hastada yapılmıştır.

Grade'leme çalışması yapılan grup, histopatolojik tanılarına göre 10 yüksek grade(6'sı grade IV, 4'ü grade III) ve 4 düşük grade'li (II) ve 1'i infarkt (anjio tanısı) dan oluşuyordu. Transvers kesitlerde tümör ve normal bölgelerden alınan ilgi alanlarından elde edilen sayımların oranlanması ile bütün olgularda ameliyat öncesi düşük veya yüksek grade tanısı konmuştur ($p<0.001$). Lezyon/normal oranları ile yüksek grade'li tümörlerin (Grade III ve IV) kendi içinde ayırımı yapılamamıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

	Tümör ortalama/ Normal ortalama	Tümör maximum/ Normal maximum	Tümör maximum/ Normal ortalama
Yüksek grade	2.72+0.49	2.46+0.30	3.72+0.81
Düşük Grade	1.49+0.37	1.31+0.26	1.98+0.46

Rezidiv ve/veya nüks araştırması yapılan grupta da klinik ve/veya radyolojik olarak tümör nüksü düşünülen 9 olgunun 1'i hariç hepsinde tümör grade'ine uygun yoğunlukta Tl-201 tutulumu görülmüştür.

Sonuç olarak, Tl-201 beyin SPECT, glial kökenli beyin tümörlerinin hem preoperatif grade'lenmesinde, hem de postoperatif dönemde rezidiv ve/veya nüks araştırılmasında faydalı ve BBT'i tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Akyıl G, Uzel R, Sübütay B, Hemsî İK: Glioblastoma Multiformede Radyoterapi sonuçları. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 14, Sayı 4, Sayfa 631-636, 1983.
- 2-Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, et al: Positron emission tomography in patients with glioma: a predictor of prognosis. Cancer 62:1074-1078, 1988.
- 3-Altuğ A, Diren B.:Manyetik Rezonans Görüntüleme. Sendrom. 10:13-24, 1989.
- 4-Ancrî D, Bassett JY, Lonchampt MF, et al: Diagnosis of cerebral lesions by Thallium-201. J.Nucl.Med 28:417-422,1978.
- 5-Ancrî D, Bassett JY: Diagnosis of cerebral metastases by Tl-201. Br.J. Radiol 53:443-445, 1980.
- 6- Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E, et al: Thallium-201 for medical use. Part 3:Human distribution and physical imaging properties. J. Nucl. Med 18:133-140, 1977.
- 7-Babich JW, Keeling F, Flower MA, et al:Initial experience with Tc-99m HM-PAO in the study of brain tumors. Eur. J. Nucl Med. 14:39-44, 1988.
- 8-Bailey P, and Cushing H: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1926. Reprinted, New York, Argosy-Antiquarian, 1971.
- 9-Bardfeld PA, Passalaqua AM, Braunstein P, et al: A comparison of radionuclid scanning and computed tomography in metastatic lesions of the brain. J. Comput. Assist. Tomogr. 1:315-318, 1977.
- 10-Biersack,H.J., Grunwald,F.,and Kropp,J: Single Photon Emission Computed Tomography Imaging of Brain Tumors. Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXI, No 1(january), 1991: pp. 2-10.

- 11-Biersack HJ, Coenen HH, Stocklin G, et al: Imaging of Brain Tumors with I-123 L-3-Iodo-alpha-methyl-tyrosine and SPECT. J. Nucl. Med 30:110-112, 1989.
- 12-Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Marciano D, et al: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas J. Neurosurg. 71:342-346, 1989.
- 13-Bolender NF, Cromwell LD, Graves V, et al: Interval appearance of glioblastomas not evident in previous CT examinations. J. Comput. Assist. Tomogr., 7:599-603, 1983.
- 14-Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene HL, et al: Thallium-201 for medical use. II: Biologic Behavior. J. Nucl. Med. 16:156-160, 1975.
- 15- Brant-Zawadzki M, Badami JP, Mills CM, et al: Magnetic resonance of the brain :The optimal screening technique. Radiology, 152:71-77, 1984.
- 16-Brismar T, Collins VP and Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. Brain Research 500:30-36, 1989.
- 17-Buell U, Niendorf HP, Kazner, et al: Computerized transaxial tomography and cerebral serial scintigraphy in intracranial tumors-Rate of detection and tumor-type identification: Concise communication. J. Nucl. Med. 19:476-479, 1978.
- 18-Bull U: The role of nuclear procedures in the diagnosis of intracranial disease. Neurosurg. Rev. 4:105-122, 1981.
- 19-Butler AR, Passalacqua AM, Berenstein A, et al: The contrast-enhanced CT scan and radionuclide brain scan: Parallel mechanisms of action in the detection of supratentorial astrocytomas. Neuroradiology. 16:491-494, 1978.
- 20-Butler AR, Horii SC, Kricheff II, et al: Computed tomography in astrocytomas. Radiology 129:433-439, 1978.

- 21-Burger PC: Classification and biology of brain tumors. In Neurological Surgery Edited by Youmans JR, Vol 5 3.Baskı 1990, W.B Saunders Company , Philadelphia pp. 2967- 2999
- 22-Burger PC.: Gliomas : Pathology. In Neurosurgery. Ed.: Robert H.Wilkins, Setti S. Rengachary. McGraw-Hill Book Company, 1985, pp.553-563.
- 23-Büll U: The role of nuclear procedures in the diagnosis of intracranial disease. Neurosurg.Rev.4:105-122, 1981.
- 24-Carr DH, Brown J, Bydder GM, et al: Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumors. Lancet, 1:484-486, 1984.
- 25-Carril JM, Mac Donald AF, Dendy PP, et al: Cranial scintigraphy: Value of adding emission computed tomographic sections to conventional pertechnetate images(512 cases) J. Nucl. Med. 20:1117-1123, 1979.
- 26-Camuşcu S:Glial kökenli beyin tümörlerinin BT özellikleri ile histopatolojilerinin karşılaştırılması ve radyoterapi sonrası BT değişimleri. Uzmanlık Tezi Cerrahpaşa Tıp Fak. Radyoloji Anabilim Dalı 1985.
- 27-Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA: Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. Neurology, 38:1371-1374, 1988.
- 28-Charkes N.D, Vitti RA, and Brooks K.: Tl-201 SPECT Increases Detectability of Thyroid Cancer Metastases. J. Nucl. Med. 31:147-153, 1990.
- 29-Chin HW, Hazel JJ,Kim TH,and Webster H: Oligodendrogliomas A clinical study of cerebral oligodendrogliomas. Cancer, 45: 1458-1466, 1980.
- 30-Clark GB, Henry JM, and McKeever PE:Cerebral pilocytic astrocytoma. Cancer, 56:1128-1133, 1985.

- 31-Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, et al: Clinical Application of PET for the Evaluation of Brain Tumors. J. Nucl. Med. 32:616-622, 1991.
- 32-Cox PH, Balfer AJ, Van der Pompe WB: Tl-201 chloride uptake in tumors. A possible complication in heart scintigraphy . Br.J.Radiol. 49,767-768, 1976.
- 33-Croft BY:Single-Photon Emission Computed Tomography. Year Book Medical Publishers, Inc. Chiago 1986.
- 34-Denktaş H, Kerimoglu S.:Serebral anjiyografi. Cerrahpasa Tıp Fak. yayınlari No:85, İstanbul, 1982, s.137-147.
- 35-Di Chiro G.: Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose in brain tumors:a powerful diagnostic and prognostic tool. Invest. Radiol. 22:360-371, 1986.
- 36-Diren HB, İğci E, Dicle O.: Düşük Grade'li Supratentorial Astrositoma'ların Manyetik Rezonans Görüntüleme Karakteristikleri. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni. Sayı 3: 23-28, 1991.
- 37-Ell PJ, Jarrit H, Costa C, et al: Functional imaging of brain. Semin Nuc Med 17:214-229, 1987.
- 38-Francavilla TL, Miletich RS, DiChiro G, et al: Positron emission tomography in the dedection of malignant degeneration of low grade gliomas. J. Neurosurg 24:1-5, 1989.
- 39-Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging. 3. Baskı. Ed:Leonard M. Freeman. Grune & Stratton, Inc. Orlando. 1984 Cilt 1, s:611-678.
- 40-Freeman MP, and Kessler RM: Brain Imaging. In Correlative Imaging. Ed:Sandler MP, Patton JA, Shaff MI. William & Wilkins Baltimore 1989. pp.159-173.
- 41-Fukuchi M, Tachibana K, Kuwata K, Nagai K, et al: Tl-201 imaging in thyroid carcinoma-appearance of a lymph node metastasis. J. Nucl. Med. 19, 195-196, 1978.

- 42-Fulghum JS, Adcock DF, Guinto FC, et al: Radionuclid imaging and tumor vascularity in supratentorial gliomas. *Invest. Radiol.* 6:388-391, 1971.
- 43-Gado MH, Phelps ME, Coleman RE: An extravascular component of contrast enhancement in cranial computed tomography. Part I. The tissue-blood ratio of contrast enhancement. *Radiology* 117:589-593, 1975.
- 44-Gado MH, Phelps ME, Coleman RE: An extravascular component of contrast enhancement in cranial computed tomography. Part II. Contrast enhancement and blood-tissue barrier. *Radiology* 117:595-597, 1975.
- 45-Garcia DM, and Fulling KH.: Juvenil pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. A distinctive neoplasm with favorable prognosis. *J. Neurosurg.*, 63:382-386, 1985.
- 46-Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen E: *Diagnostic Nuclear Medicine*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1986 Cilt 2 s.837-914.
- 47-Gullota F.: Morphological and Biological Basis for the Classification of Brain Tumors With a comment on the WHO Classification 1979. In *Advances and Technical Standarts in Neurosurgery*, Vol.8, 1981, pp.123-165.
- 48-Harsh GR, Wilson CB: Neuroepithelial tumors of the adult brain. In *Neurological Surgery* Edited by Youmans JR, Vol 5 3.Baskı 1990, W.B Saunders Company, Philadelphia pp 3040- 3136
- 49-Hisada K, Tonami N, Miyamae T, et al: Clinical evaluation of tumor imaging with Tl-201 chloride. *Radiology* 129:497-500, 1978.
- 50-Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, and De Vijlder: Role of Tl-201 Total-Body Scintigraphy in Follow-Up of Thyroid Carcinoma. *J. Nucl. Med.* 27:1854-1857, 1986.

- 51-Hoshi H, Jinouchi S, Watanabe K, et al: Mismatch between iodine-123 IMP and technetium-99m HM-PAO brain perfusion imaging in a patient with meningioma. Clin. Nucl. Med. 12:737-740, 1987.
- 52-Ito Y, Muranaka A, Terashima T, et al: Experimental study on tumor affinity of Tl-201 chloride. Eur.Nucl. Med. 3:81-86, 1978.
- 53-Kaplan WD, Takronan T, Morris A, et al: Thallium-201 brain tumor imaging:A comparative study with pathologic correlation J. Nucl. Med. 28:47-52, 1987.
- 54-Kim EE: Ring sign in radionuclid cerebral images. Semin. Nucl. Med. 11:168-169, 1981.
- 55-Kim T, Black KL, Marciano D, et al: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: Method and results. J. Nucl. Med 31:965-969, 1990.
- 56-Korman U, Altuğ A, Ögüt G ve ark.: Supratentorial Glial Tümörlerin Manyetik Rezonans Görüntülenmesi. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni. Sayı 3:17-21, 1991.
- 57-Kortman KE and William GB: Supratentorial Neoplasms. In Magnetic Resonance Imaging Ed: Stark D and William GB. The C.V. Mosby Company ST.Louis 1988, pp 375-424
- 58-Kretzschmar K, Grumme T, Steinhoff H: The diagnostic value of CT and angiography in cerebral tumors. Neuroradiology. 16:487-490, 1978.
- 59-Kumano M, Narabayashi K, Maeda T: The clinical evaluation of tumor scintigraphy using Tl-201 Chloride. (in Japanese) Radioisotopes(Tokyo) 26, 413-416, 1977.
- 60-LaFrance ND, Wagner HN, Whitehouse R, et al: Decreased accumulation of isopropyl-iodo amphetamine(I-123) in brain tumors. J Nucl Med 22:1081-1083, 1981.
- 61-Lange S, Grumme T, Kluge W, et al: Cerebral and Spinal Computerized Tomography. Second Revised and Enlarged Edition. West Germany. Schering. 1989.

- 62-Langen KJ, Roosen N, Herzog H, et al: Investigations of brain tumors with Tc-99m HM-PAO SPECT. Nucl. Med. Comm 10: 325-334, 1989.
- 63-Laporte A, Renou AM, Mazeaux JM, et al: Comparative results of Tc99m-pertechnetate scintigraphy and computerized tomography after contrast injection in cerebral pathology. Neuroradiology 16:173-175, 1978.
- 64-Lewis SE, Hickey DC, Parkey RW: Radionuclide brain imaging- its role and relation to CT scanning. Comput. Tomogr. 2:155-172, 1978.
- 65-Lindegaard MW, Skretting A, Hager B, et al: Cerebral and cerebellar uptake of Tc99m-(d,l)-hexamethyl-propylene-amine oxime(HMPAO) in patients with brain tumor studied by single photon emission computerized tomography. Eur. J. Nucl. Med. 12:417-420, 1986.
- 66-Liu HC, Davis RL, Vestnys, P, et al:Correlation of survival and diagnosis in supratentorial malignant gliomas. J. Neuro-Oncol., 2:268, 1984.
- 67-Maurer AH:SPECT comparison to PET. Rad.Clin.of North America 26:1059-1073, 1985.
- 68-Maravilla KR:Supratentorial Gliomas: Radiology. In Neurosurgery. Ed: Wilkins RH, Rengachary SS V.1, McGraw-Hill Book Company Newyork, 1985 pp564-578
- 69-Marks DS,Caroll KL: Tl-201 chloride uptake by non-Hodgkins lymphoma: radiographic exhibit. Henry Ford Hosp Med J 26: 56-57, 1978.
- 70-Martuza RL: Genetic Factors in brain Tumors. In Neurosurgery.Ed: Wilkins RH, Rengachary SS Vol 1 McGraw-Hill Book Company Newyork, 1985 pp505-511
- 71-McDonnell PJ, Becker LC,and Bulkley BH: Thallium imaging in cardiac lymphoma. Am. Heart. J. 101:809, 1981.

- 72-Mealey J: Brain scanning in brain tumors. In Handbook of Clinical Neurology Ed.: Vinken Pj, and Bruyn GW. Vol. 16 Tumors of the Brain and Skull, Part I. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1974, pp. 661-707.
- 73-Metzger J, Gardeur D, Nachanakian A, et al: Comparison of CT, scintigraphy, and angiography in the topografic and pathological diagnosis of 300 supratentorial tumors. *Neuroradiology* 16:495-498, 1978.
- 74-Mountz JM, Stafford-Schuck K, Beierwaltes WH, et al: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. *J Neurosurg* 68:705-709, 1988.
- 75-Nakano S, Kinoshita K, Jinnouchi S, et al: Dynamic SPECT with technetium-99m HM-PAO in meningiomas-A comparison with iodine-123 IMP. *J Nucl Med* 30:1101-1105, 1989.
- 76-Noell RT, Herskovic AM: Principles of Radiotherapy of CNS Tumors. In *Neurosurgery.*, Ed.: Robert H. Wilkins, Setti S. Rengachary. McGraw-Hill Book Company, 1985, pp.1084-1095.
- 77-Norman D, Enzmenn DR, Levin VA, et al: Computed Tomography in the evaluation of Malignant Glioma Before and After Therapy. *Radiology* 121:85-88, 1976.
- 78-Ochi H, Sawa H, Kobayashi Y. et al: Tl-201 Chloride Thyroid Scintigraphy to Evaluate Benign and/or Malignant Nodules- Usefulness of the Delayed Scan. *Cancer* 50:236-240, 1982.
- 79-Ogawa T, Uemura K, Shishido F, et al: Changes of cerebral blood flow, and oxygen and glucose metabolism following radiochemotherapy of gliomas: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 12:290-297, 1988.
- 80-Patronas JN, Di Chioro G, Kufta C, and Larson SM.: Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 62:816-822, 1985.

- 81-Phelps ME, Hoffman EJ, Kuhl DE, et al: ECAT: A new computerized tomographic imaging system for positron-emitting radiopharmaceuticals J Nucl Med 19:635-647, 1978.
- 82-Plunkett SR.: Conventional Radioterapy of Specific CNS tumors. In Neurosurgery., Ed.: Robert H.Wilkins, Setti S. Rengachary. McGraw-Hill Book Company. 1985, pp. 1096-1113.
- 83-Pomeranz SJ: Craniospinal Magnetic Resonance Imaging. W.B Saunders Company Philadelphia 1989.
- 84-Siemens SPECT 87A User's guide for MicroDELTA Revision B, 1988.
- 85-Rodman MS, Rossenwasser R, Vitti RA, et al: Quantitative Tl-201 SPECT for Grading of Malignant Glioma. J Nucl Med 31:826(abs) , 1990.
- 86-Saleman M.:Supratentorial Gliomas: Clinical Features and Surgical Therapy. In Neurosurgery., Ed.: Robert H.Wilkins, Setti S. Rengachary. McGraw-Hill Book Company. 1985, pp. 579-590.
- 87-Salvatore M,Carratti L, Bazzicalupo L, Mansi L:The use of Tl-201 chloride as a positive tumor indicator. Eur. J. Nucl. Med. 1, 15, 1976.
- 88-Salvatore M,Carratti L, Porta E. Tl-201 as a positive indicator for lung neoplasms:preliminary experiments. Radiology 121:487-488, 1976.
- 89-Sheline GE, : Radiation Therapy of Brain Tumors. Cancer 39:873-881, 1977.
- 90-Sheline GE: Irradiation Injury of The Human Brain: A review of clinical Experience. In Radiation Damage to the Nervous System. A delayed Therapeutic Hazard, Ed.: Harvey A. Gilbert, A. Robert Kagan. Raven press. New York 1980,p.39-58.
- 91-Steinhoff H, Lanksch W, Kazner E,et al: CT in diagnosis and differential diagnosis of glioblastomas. Neuroradiology 14;193-200, 1977.

- 92-Tchang S, Scotti G, Terbrugge K, et al: Comoputerized tomography as a possible aid to histological grading of supratentorial gliomas. J. Neurosurg. 46:735-739, 1977.
- 93-Terui S, Oyamada H, Nishikawa K, et al: Tl-201 chloride scintigraphy for bone tumors and soft part sarcomas. J Nucl Med 25:p114, 1984(abstr).
- 94-Thallous Chloride (201Tl) injection. Prospektüs. Amersham International plc.
- 95-Thomson JLG.: Computerized Axial tomography and the diagnosis of glioma: A study of 100 consecutive histologically proven cases. Clin. Radiology 27:431-441, 1976.
- 96-Tonami N, Michigishi T, Bunko H, et al: Clinical tumor scanning with Tl-201 chloride. Radioisotopes 25:829-831, 1976.
- 97-Tonami N, Hisada D: Clinical experience of tumor imaging with Tl-201 chloride. Clin. Nucl. Med. 2,75-81 1977.
- 98-Tonami N, Bunko H, Hisada K, et al: Clinical application of Tl-201 scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Clin. Nucl. Med. 3,217-221, 1978.
- 99-Tonami N, Tonami H, Ichiyanagi K, et al: Tumor scintigraphy by intraarterial injection of Tl-201 chloride. Radioisotopes 29:194-195, 1980.
- 100-Tonami N, Shuke N, Hisada K, Watanabe Y, et al: Tl-201 SPECT in the evaluation of suspected lung cancer. J Nucl Med 30:997-1004, 1989.
- 101-Tyler JL, Diksic M, Villemure JG, et al: Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. J. Nucl. Med. 28:1123-1133, 1987.

- 102-Ucar Bahattin: Supratentorial Neoplasmalarda Anjiografi, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve Emission Computed Tomography'nin tani degeri. Uzmanlik Tezi Cerrahpasa Tıp Fak. Nörosirurji Anabilim Dalı 1985.
- 103-Vonofakos D, Marcu H, Hacker H.: Oligodendrogliomas: CT patterns with emphasis on features indicating malignancy. J. Comp. Assist. Tomogr. 3(6):783-788, 1979.
- 104-Yano K, Morita S, Furukawa Y, et al: Diagnosis of malignant neoplasm with Tl-201 Chloride. Jap J Nucl Med 15:989-997, 1978.
- 105-Walker R, Lieberman AN, Pinto R, et al: Transient neurologic disturbances, brain tumors, and normal computed tomography scans. Cancer, 52:1502-1506, 1983.
- 106-Walker JS, Bigner DD: Virus, Radiation and Chemically Induced Brain Tumors. In Neurosurgery. Ed: Wilkins RH, Rengachary SS Vol 1 McGraw-Hill Book Company Newyork, 1985 pp.522-531.
- 107-WHO: Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System. World Health Organization. Geneva, September, 1976.
- 108-Williams AL: Tumors In Cranial Computed Tomography Ed: Williams AL and Haughton VM The C.V. Mosby Company ST Louis 1985, pp.148-239.
- 109-Wieler H, Miltner FO, Mittelbach L, Frossler H, et al: Grading of Brain Tumors by Thallium-201 SPECT. Nuc-Compact Vol 21:272-275, 1990.
- 110-Wulff JD, Proffitt PQ, Panszi JG, and Ziegler DK: False-negative CTs in astrocytomas: The Value of repeat scanning. Neurology, 32:766-769, 1982.
- 111-Zülch KJ: Principles of the New World Health Organization (WHO) Classification of Brain Tumors. Neuroradiology 19:59-66, 1980.