

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN TÜMÖRÜ NEDENİ İLE OPERASYON VEYA
RADYOTERAPİ ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA TEDAVİYE
YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ASL VE DSC
PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ezgi Suat BAYRAKTAR**

**TEZ DANIŞMANI
Uz. Dr. Gökhan DUYGULU**

**İZMİR
MAYIS-2023**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN TÜMÖRÜ NEDENİ İLE OPERASYON VEYA
RADYOTERAPİ ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA TEDAVİYE
YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ASL VE DSC
PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ezgi Suat BAYRAKTAR**

**TEZ DANIŞMANI
Uz. Dr. Gökhan DUYGULU**

**İZMİR
MAYIS-2023**

TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecinde fikirlerime önem veren, tecrübesinden ve bilgisinden faydalandığım, desteğini esirgemeyen danışman hocam Uz. Dr. Gökhan Duygulu'ya,

Mesleki bilgi birikimi ve eğitimci ruhu ile radyolojiyi sevdiren, mesleki yeterliliğimiz için çok çaba sarf eden, sorunlarımızı dinleyen ve çözüm odaklı yaklaşan, rol modelim olan ve öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim Prof. Dr. Fazıl Gelal'a,

Her zaman huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, babacan tavırları ile aidiyet duygumuzu pekiştiren, bilgi ve hayat tecrübesinden sıkça faydalandığımız Uz. Dr. Muhsin Engin Uluç'a,

Tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, daha iyisini yapabileceğim konusunda her zaman teşvik eden ve yol gösteren, desteğini ve kucaklayıcı tavırlarını her zaman hissettiğim Doç. Dr. Nezahat Karaça Erdoğan'a,

Öğrencisi olmaktan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, akademik anlamda destekleyici, manevi anlamda ise her zaman yanımızda olduğunu hissettiren ve kapısının bize her zaman açık olduğunu bildiğim Prof. Dr. Özgür Tosun'a,

Bana güvenen, girişimsel radyolojiyi sevdiren ve perspektif kazandıran Prof. Dr. Mehmet Serkan Gür, Doç. Dr. Ömür Ballı, Doç. Dr. Rıdvan Pekçevik ve Prof. Dr. Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu'na,

Eğitimimde büyük rolü olan; Prof. Dr. Orhan Oyar, Prof. Dr. Cesur Gümüş, Doç. Dr. Şebnem Karasu, Uzm. Dr. Kamil Yücel, Uzm. Dr. Can Dünder, Doç. Dr. Gülten Sezgin Bener, Doç. Dr. Ali Murat Koç, Doç. Dr. Melda Arslan Apaydın, Doç. Dr. Merve Gürsoy Bulut, Doç. Dr. Sedat Altay, Uzm. Dr. Melik Altın, Uzm. Dr. Bilge Birlik'e

Güzel bir asistanlık dönemi geçirmemi sağlayan, aile gibi hissettiren, iyi ve kötü günde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren, sevgi ve desteklerini hissettiğim, her daim yanımda olan, annem Mehtap Bayraktar, babam Fırat Bayraktar, ağabeyim Selim Ergin Bayraktar'a; sevgisi bana güç veren, her zaman umudumu tazeleyen ve ne olursa olsun yüzümü güldürmeyi başaran, yol arkadaşım İlker Yıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

Zamansız aramızdan ayrılan, neşesi ve tükenmeyen sevgisi ile hayatımıza dokunan, hiç unutmayacağım can dostum, tatlı köpeğim Mini anısına...

Ezgi Suat Bayraktar

İzmir-2023



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
İÇİNDEKİLER	6
KISALTMALAR	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	11
TABLolar LİSTESİ	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Epidemiyolojisi	15
2.2 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinde 2021 WHO Sınıflaması	17
2.3 WHO 2021 SSS Tümörleri Genel Güncellemeler	23
2.4 Beyin Tümörlerinde Tanısal Yöntemler.....	25
2.5 Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme.....	29
2.5.1 DSC Perfüzyon:	30
2.5.2 DCE Perfüzyon	33
2.5.3 ASL Perfüzyon	34
2.6 Beyin Tümörlerinde Tedavi	40
2.7 Tedaviye cevap kriterleri ve Tedavi Sonrası Görüntüleme.....	42
2.7.1 Gliomlarda Tedaviye Yanıt ve Değerlendirilmesi.....	42
2.7.2 Beyin metastazlarında Tedaviye Yanıt ve Değerlendirilmesi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1 Hasta grubu.....	45
3.2 MRG Çekim Parametreleri.....	45
3.3 Görüntü Analizi Değerlendirme İşlemi	47
3.3.1 Kantitatif değerlendirme	47
3.3.2 Kalitatif değerlendirme	48
3.3.3 Sonuçların değerlendirilmesi	49
3.4 İstatistiksel Değerlendirme.....	49
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	80
ÖZET	81
ABSTRACT	83

7. KAYNAKLAR 85



KISALTMALAR

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

AIF: Arterial Input Function

ASL: Arterial Spin Labeling

AUC: Area Under Curve

BM: Beyin Metastazı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

cASL: Continuous ASL

CBF: Cerebral Blood Flow

CBV: Cerebral Blood Volume

Cho: Kolin

cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy

Cre: Kreatin

DAI: Double Adiabatic Inversion

DNA: Deoksiribonikleik Asit

DSC: Dynamic Susceptibility Contrast

DTI: Diffusion Tensor Imaging

DWI: Diffusion Weighted Imaging

EPI: Echo Planar Imaging

EPISTAR: Echo Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency

FA: Fractional Anisotropy

FAIR: Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

GBM: Glioblastom

Gd: Gadolinium

GRASE: Gradient and Spin Echo

GTR: Gross Total Rezeksiyon

ISN: International Society of Neuropathology

IV: İntrevenöz
MD: Mean Diffusivity
mpASL: Multifaz ASL
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MT: Manyetizasyon Transfer
MTT: Mean Transit Time
n: Normalize değerler
NAA: N-asetil-aspartat
NEC: Not Elsewhere Classified
NOS: Not Otherwise Specified
NRT: Nüks/Rezidü Tümör
NSF: Nefrojenik Sistemik Fibrozis
pASL: Pulsed ASL
pcASL: Pseudocontinuous ASL
PICOREs: Proximal Inversion with a Control Off-resonance Effects
RANO: Response Assesment in Neuro-Oncology
RARE: Rapid Acquisition Relaxation Enhanced
rCBV: Rölatif CBV
RF: Radyofrekans
RN: Radyasyon Nekrozu
ROC: Receiver Operating Characteristics
ROI: Region of Interest
RPT: Rekürren- Progresif Tümör
RT: Radyoterapi
SAR: Specific Absorption Rate
SNR: Signal Noise Ratio
SRS: Stereotactic Radiosurgery
SSS: Santral Sinir Sistemi

SWI: Susceptibility Weighted Imaging

TBD: Tedaviye bağlı değişiklikler

TGSE: Turbo Gradient Spin Eko

TILT: Transfer Insensitive Labeling Technique

VEGF: Vascular Endotelial Growth Factor

vsASL: Velocity Selective ASL

WBRT: Whole Brain Radiotherapy

WHO: World Health Organization



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: DSC perfüzyon intensite- zaman eğrisi

Şekil 2: ASL sekans şeması

Şekil 3: ASL perfüzyonun çalışma yöntemi

Şekil 4: cASL ve pASL tekniklerinin çalışma prensipleri

Şekil 5: Grade 3 astrositom nedeni ile operasyon ve RT öyküsü olan olgunun takip görüntülemesi

Şekil 6: Akciğer kanseri beyin metastazlı olguda RT sonrası değerlendirme

Şekil 7: GBM nüksü olan olguda operasyon ve RT sonrası kontrol

Şekil 8: Leiomyosarkom metastaz nüksü bulunan operasyon ve RT öyküsü olan olgu kontrolü

Şekil 9: Derece 3 Astrositom nedeni ile operasyon ve RT öyküsü bulunan olgu.

Şekil 10: Akciğer kanseri beyin metastazı nedeni ile RT öyküsü bulunan olgu takibi

Şekil 11: Meme kanseri beyin metastazı nedeni ile RT alan olguda kontrol MRG

Şekil 12: Meme kanseri beyin metastazına bağlı operasyon ve RT öyküsü bulunan olguda kontrol MRG

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: WHO 2021 SSS Tumorleri

Tablo 2: Çalışmada kullanılan sekans parametreleri

Tablo 3: Multifaz pcASL görüntü parametreleri

Tablo 4: Olguların tanı ve sonuçlara göre dağılımı

Tablo 5: Haritaların kantitatif olarak hesaplanan normalize değerleri

Tablo 6: Normalize değerler arasındaki farkı açıklayan iki yönlü karşılaştırma tablosu

Tablo 7: NRT bulunan olgularda normalize değerler ile oluşturulan ROC Eğrisi

Tablo 8: Üç parametrenin tanısallığını öngörmek açısından ROC eğrisinden türetilen AUC değerleri

Tablo 9: Sonuç dağılımına göre her üç parametrenin (DSC CBV, DSC CBF, ASL CBF) sayısal verileri

Tablo 10: Mann Whitney U testi ile sonuçlara göre normalize değerlerin sonuç gruplarına göre farklılıkları

Tablo 11: Okuyucuların sonuçlar ile uyumlulukları

Tablo 12: Okuyucuların sonuçlara göre sensitivite/spesifite oranları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri benign ve malign birçok kategoride lezyondan oluşmakta olup görülme sıklıkları son yıllarda artış göstermiştir. Malign beyin tümörlerinden primer olarak glioblastom (GBM), sekonder olarak ise beyin metastazları sık görülmektedir ve her ikisinin de prognozu kötüdür. Malign beyin tümörlerinin standart tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Yüksek evreli glial tümörler ve metastatik tümörler tedavi sonrasında rekürrens gösterebilirler (1–3). Tedavi alan olgularda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) standart görüntüleme yöntemidir (2). Tedavi sonrası görüntülemelerde; rezidü kitle, tedaviye bağlı değişiklikler (TBD), rekürrens-progresyon açısından değerlendirme yapılabilmektedir. TBD; Radyasyon nekrozu (RN) ile psödoprogresyon kavramlarını da içermektedir. RN, çoğunlukla tümör yatağında yer almakta olup rekürren-progresif tümör (RPT) ile birliktelik gösterebilmektedir (1,3).

RN ile RPT ayırımında; konvansiyonel MRG’de kullanılan morfolojik incelemeler kontrast tutulumu, lezyon çevresi ödem ve kitle etkisini göstermekte faydalıdır, fakat RN’de de benzer bulgular görülebilmektedir. Bu nedenle ayırma yardımcı olması için fonksiyonel görüntüleme yöntemleri (Perfüzyon Görüntüleme, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, MR Spektroskopisi) kullanılmaktadır (3).

Perfüzyon çalışmaları beyin tümörü nedeni ile tedavi öyküsü olan olgularda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir ve tedavi gidişatına yön verilmesinde etkilidir. DSC perfüzyon, tedavi takibi değerlendirmede rutin kullanımda yer etmiştir. ASL perfüzyon ise son yıllarda önemli gelişmeler kaydetmiştir.

Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) perfüzyon; kontrastlı perfüzyon yöntemi olup nöroonkolojide, prognozda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemdir (4). DSC mikrovasküler dansiteyi *Cerebral Blood Volume* (CBV) ve *Cerebral Blood Flow* (CBF) ölçerek gösterebilir. Kısıtlılıkları arasında duyarlılık artefaktlarından etkilenebilmesi ile kontrast madde kullanımı nedeni ile çocuklarda ve böbrek yetmezliği bulunan kişilerde Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF)’ e neden olabilmesi bulunmaktadır (4). *Arterial Spin Labeling* (ASL)

perfüzyon ise kontrast kullanılmadan gerçekleştirilen perfüzyon yöntemi olup gelişmeye devam etmektedir. Yöntem olarak arteriyel kanı manyetik radyofrekans (RF) pulsları ile işaretlemeye dayanmaktadır, mutlak CBF değerini hesaplayabilmektedir fakat DSC kadar güçlü bir *Signal Noise Ratio* (SNR) sunamamaktadır (5,6).

Çalışmamızın amacı son yıllardaki teknolojik gelişmelerle birlikte, tümör takibi olgularını değerlendirmede kontrastsız bir seçenek olan ASL perfüzyonun etkinliğinin, DSC perfüzyon ile karşılaştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Epidemiyolojisi

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, nadir olmasına rağmen tüm yaşlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı konulan kanserlerin %1'ini, ve kanser ilişkili ölümlerin %2,95'ini oluşturmaktadır (8,9). Bu tümörler heterojen bir grup olup *World Health Organization* (WHO), SSS Tümörleri Sınıflaması'nda hücre orijini ve diğer histopatolojik özelliklere göre ayrılmış yüzden fazla histolojik tip tanımlanmıştır (10–12)

Beyin tümörleri, metastazlar ve primer SSS tümörlerinden oluşan geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık malign tümörleri primer SSS malignitesi olan GBM'dir. Metastatik beyin tümörleri de intraaksiyal malign tümörlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Primer malignitesi olan hastaların, hastalık süreci boyunca üçte birinde SSS metastazı geliştiği tahmin edilmektedir (9,13). Beyin metastazı (BM) yapma insidansı en yüksek maligniteler akciğer kanseri, meme kanseri, melanom ve renal hücreli kanserdir (14).

SSS tümörlerinde, diğer malign tümörlerin aksine evrelendirme yapılmamaktadır. Genellikle bu tümörler malign ve malign olmayan (benign) tümörler olarak ayrılırlar. WHO bu tümörleri Derece 1'den 4'e kadar sınıflamıştır. Derece 1-2 tümörler benign veya düşük dereceli tümörleri temsil ederken; Derece 3-4 tümörler malign veya yüksek dereceli tümörleri temsil etmektedir (10). En sık görülen malign tümör tüm yaşlarda yaklaşık %49 ile GBM'dir. SSS tümörlerinin yaklaşık üçte ikisi malign olmayan tümörler olup içlerinde en sık görülen tümör ise %54 ile meningiomdur. Malign SSS tümörleri erkeklerde kadınlara kıyasla sık iken, malign olmayan SSS tümörlerinde görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır (10,15).

SSS tümörlerinin görülme insidansı yetişkinlerde en sık 40 yaşın üzerinde olup ortalama yaş 59'dur. SSS tümörleri 15 yaşın altında en sık görülen solid tümördür ve çoğunluğu maligndir (10).

Malign SSS tümörü tanısı alan olguların 5 yıllık sağkalımı %32,1 olarak bulunmuştur. GBM için ise 5 yıllık sağkalım daha az olup %4,9'dur (10).

SSS tümörleri için birçok çevresel risk faktörü araştırılmaktadır. Potansiyel risk faktörleri arasından en iyi tanımlanan iyonize radyasyondur (7,10). Düşük doz ve terapötik doz radyasyonun etkilerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Sadetzki ve ark., yaptıkları çalışmada skalpta izlenen tinea capitis için verilen 1,5 Gy'ye kadar olan dozların sinir kılıfı tümörleri, meningiom ve gliomların rölatif riskini arttırdığını tespit etmiştir (16). GBM'li ve gliomlu hastaların öncesinde terapötik radyasyon maruziyet oranı yaklaşık %17 olup yüksektir. Diğer çalışmalarda, akut lenfoblastik lösemi için de radyasyon alan olgularda beyin tümörleri oluşumunda risk artışı mevcuttur (17). Diagnostik dozda verilen radyasyonun beyin tümörleri ile arasındaki ilişki aydınlatılamamıştır. 2011 yılında Davis ve ark. yaptığı çalışmada, ailesinde beyin tümörü öyküsü olan olguların tekrarlayan BT çekimlerine daha duyarlı olabileceği öne sürülmüştür (10,18). 2012'de radyasyon uzmanları arasında yapılan uzlaşıda 10 ila 50 mSv dozunda x-ray veya gama radyasyonu maruziyetinde kanser riski artmaktadır (10,19).

İyi planlanmış epidemiyolojik çalışmalardan bazıları, alerjik ve atopik durumların gliomların oluşma riskini azaltabileceğini öne sürmektedir (20–22). Araştırmacılar ilişkiyi göstermek amacıyla IgE düzeyleri ve genetik testlere yönelmişlerdir. Gliomu bulunan olgularda tekrarlayan şekilde düşük IgE düzeyleri gösterilmiştir (23).

Çevresel risk faktörleri incelenirken üzerinde durulan bir başka konu ise cep telefonlarıdır. Cep telefonları RF ve elektromanyetik dalga alanları yaymakta olup Ulusal Kanser Araştırma Ajansı tarafından 2011 yılında olası karsinojen olarak değerlendirilmiştir (24). Fakat sonrasında yapılan epidemiyolojik araştırmalar anlamlı bir ilişki saptamamıştır (7).

SSS tümörlerinin büyük kısmı bir kanser sendromu olmadan ortaya çıkmakla birlikte, %5-10'unda Nörofibromatozis I ve II, tuberoskleroz, Li

Fraumeni sendromu gibi genetik geçişli sendromlar nedeni ile SSS tümör riski artmaktadır (7).

Beyin tümörlerinin oluşumunda diyet, elektromanyetik alanlara maruziyet, kafa travması gibi birçok faktör öne sürülse de aralarında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (10).

2.2 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinde 2021 WHO Sınıflaması

2007 yılına dek yapılan WHO sınıflamalarında tümör derecelendirmesi mitoz, atipi, nekroz ve vasküler proliferasyon kriterleri gözetilerek yapılmaktaydı. 2007 yılından sonra moleküler incelemeye yönelik çalışmalar arttırılmıştır ve tanımlanan moleküler özelliklerin tanı ve tedaviye etki edebileceği anlaşılmıştır. Bunun üzerine yeni edisyon basılmadan önce “4. Edisyon güncellemesi” adı altında bir kitap basılmıştır. Bu kitapta, klinik etkisi anlaşılabilen moleküler özelliklerin morfolojik bulgularla değerlendirilmesi önerilmiş ve “entegre tanı” terimi kullanılmaya başlanmıştır (25,26).

WHO 2016 sınıflamasında (5. Edisyon) bu mutasyonlardan IDH mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, H3K27M mutasyonu, RELA füzyonu doğrudan tanı içerisinde yer almıştır (25). Önceden yapılan çalışmalarda benzer histolojiye sahip tümörlerde IDH mutant ve IDH wild diffüz astrositomlar arasında klinik sonuçların farklı olduğu görülmüştür (27). IDH wild tip Derece 2 veya 3 diffüz astrositomların glioblastom gibi davranış özellikleri göstermesi nedeni ile moleküler özelliklerin histolojik özelliklerin önüne geçebileceği anlaşılmıştır (28,29).

2016 sınıflaması sonrasında moleküler özellikler adına birçok çalışma yapılmıştır. Bu nedenle Uluslararası Nöroloji Topluluğu (*International Society of Neuropathology-ISN*) bazı yenilikleri güncel nöropatoloji pratiğinde kullanılabilir makeleler şeklinde yayınlamaya karar vermiştir. ISN tarafından tanıtılan cIMPACT-NOW (*the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy*) tanı koyucuların yaşadığı zorlukları aşmaları için rehberlik edecek, yeni bilgi ve önermeler içermektedir.

Bu grup nöropatologlar ve klinisyenlerden oluşmaktaydı. Yayınlanan güncellemeler daha sonra WHO 2021 SSS tümörleri sınıflamasında da yer almıştır.

Son on yılda, moleküler genetiğin SSS tümörleri üzerindeki etkisi ve tanıya katkısı fark edilmiştir. 2016 WHO Sınıflamasında histopatoloji ve moleküler bilginin dahil edildiği entegre ve çok katmanlı bir tanı sistemine geçiş yapılmıştır. WHO 2021 sınıflamasında moleküler data genişletilmiştir (30) (Tablo 1).

Tablo 1. WHO 2021 SSS Tümörleri Sınıflandırması (31)

SSS tümörleri 2021 WHO sınıflaması. Koşullu antiteler italik ile yazılmıştır.
WHO SSS Tümörleri Sınıflaması, 5. edisyon
Gliomlar, glioneuronal tümörler, ve nöronal tümörler
Yetişkin tip diffüz gliomlar
Astrositom, IDH-mutant
Oligodendrogliom, IDH-mutant, and 1p/19q-kodelesyonlu
Glioblastom, IDH-wild
Pediyatrik-tipe diffüz düşük dereceli gliomlar
Diffüz astrositom, <i>MYB-</i> or <i>MYBL1-değişikliği</i>
Anjiosentrik glioma
Polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümör
<i>Devamı</i>
Diffüz düşük dereceli gliom, MAPK yolağında değişiklik
Pediyatrik tip diffüz yüksek dereceli gliomlar
Diffüz orta hat gliomu, H3 K27-değişikliği
Diffüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant
Diffüz pediyatrik tip yüksek dereceli gliom, H3-wild ve IDH-wild
İnfant tip hemisferik gliom
Sınırlanan astrositik gliomlar

Tablo 1. SSS tümörleri 2021 WHO sınıflaması, devamı.
Pilositik astrositom
Piloid özellikler gösteren yüksek dereceli astrositom
Pleomorphik ksantoastrositom
Subependimal dev hücreli astrositom
Kondroid gliom
Astroblastom, <i>MNI-değişikliği</i>
Glionöronal and nöronal tümörler
Gangliogliom
Dezmoplastik infantil gangliogliom / desmoplastik infantil astrositom
Disembriyoplastik nöroepiteliyal tümör
<i>Oligodendrogliom benzeri özellikler ve nükleer demetler barındıran diffüz glionöronal tümör</i>
Papiller glionöronal tümör
Rozet formasyonunda glionöronal tümör
Miksoid glionöronal tümör
Diffüz leptomeningeal glionöral tümör
Gangliositom
Multinodüler vakuolizan nöronal tümör
Displastik serebellar gangliositom (Lhermitte-Duclos hastalığı)
Santral nörositom
Ekstraventriküler nörositom
Serebellar liponörositom
Ependimal tümörler
Supratentorial ependimom
Supratentorial ependimom, <i>ZFTA</i> füzyon pozitif
Supratentorial ependimom, <i>YAPI</i> füzyon pozitif
Posterior fossa ependimom
Posterior fossa ependimom, grup PFA
Posterior fossa ependimom, grup PFB
Spinal ependimom

Tablo 1. SSS tümörleri 2021 WHO sınıflaması, devamı.
Spinal ependimom, <i>MYCN</i> -amplifikasyonu
Myxopapillary ependimom
Subependimom
Koroid pleksus tümörleri
Koroid pleksus papillomu
Atipik koroid pleksus papillomu
Koroid pleksus karsinomu
Embriyonal tümörler
Medulloblastoma
Medulloblastomalar, moleküler olarak tanımlanmış
Medulloblastom, WNT-aktivasyonu
Medulloblastom, SHH-aktivasyonu ve <i>TP53</i> -wildt
Medulloblastom, SHH- aktivasyonu and <i>TP53</i> -mutant
Medulloblastom, WNT SHH aktivasyonu olmayan
Medulloblastom, histolojik olarak tanımlanmış
Diğer SSS embriyonal tümörleri
Atipik teratoid/rabdoid tümör
<i>Kribriiform nöroepitelyal tümör</i>
<i>Devamı</i>
Multitabakalı rozetler barındıran embriyonal tümör
SSS nöroblastomu, <i>FOXR2</i> -aktivasyonu
<i>BCOR</i> tandem duplikasyonu bulunan SSS tümörü
SSS embriyonal tümör
Pineal tümörler
Pineositom
Orta derecede differansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör
Pineoblastom
Pineal bölgenin papiller tümörü
Pineal bölgenin dezmoplastik miksoid tümörü, <i>SMARCB1</i> -mutant
Kranial ve paraspinal sinir tümörleri

Tablo 1. SSS tümörleri 2021 WHO sınıflaması, devamı.
Şivannom
Nörofibrom
Perinörom
Hibrid sinir kılıfı tümörleri
Malign melanotik sinir kılıfı tümörü
Malign periferel sinir kılıfı tümörü
Paragangliom
Meningiolar
Meningiom
Mezenkimal, non-meningotelyal tümörler
Yumuşak doku tümörleri
Fibroblastik ve myofibroblastik tümörler
Solitar fibröz tümör
Vasküler tümörler
Hemanjiomlar ve vasküler malformasyonlar
Hemanjioblastom
İskelet kası tümörleri
Rabdomyosarkom
Belirsiz differansiasyon
<i>Intrakranial mezenkimal tümör, FET-CREB füzyon pozitif</i>
<i>CIC-yeniden düzenlenmesi olan sarkom</i>
Primer intrakranial sarkom, <i>DICER1</i> -mutant
Ewing sarkom
Kondro-osseöz tümörler
Kondrojenik tümörler
Mezenkimal kondrosarkom
Kondrosarkom
Notokord tümörleri
Kordoma (az diferansiye kordomayı içermektedir)
Melanositik tümörler

Tablo 1. SSS tümörleri 2021 WHO sınıflaması, devamı.
Diffüz meningeal melanositik neoplaziler
Meningeal melanositoz ve meningeal melanomatoz
Sınırlı meningeal melanositik neoplaziler
Meningeal melanositom ve meningeal melanom
Hematolenfoid tümörler
Lenfomalar
SSS lenfoması
Primer diffüz büyük B hücreli SSS lenfoması
İmmüsupresyon ilişkili SSS lenfoması
Lenfomatoid granulomatoz
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Çeşitli nadir SSS lenfomaları
Duranın MALT lenfoması
<i>Devamı</i>
Diğer düşük dereceli B hücreli SSS lenfomaları
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (<i>ALK+ / ALK-</i>)
T-hücreli ve NK/T-hücreli lenfomalar
Histiositik tümörler
Erdheim-Chester hastalığı
Rosai-Dorfman hastalığı
Jüvenil ksantogranülom
Langerhans hücreli histiositoz
Histiocytic sarcoma
Germ hücreli tümörler
Matür teratom
Immatür teratom
Somatik tip malignite ile birliktelik gösteren teratom
Germinom
Embriyonal karsinom
Yolk sac tümörü

Tablo 1. SSS tümörleri 2021 WHO sınıflaması, devamı.
Koryokarsinom
Miks germ hücreli tümör
Sellar bölge tümörleri
Adamantinomatöz kraniofaranjiom
Papiller kranifaranjiom
Pituisitom, sellar bölgenin granüler hücre tümörü ve iğsi hücreli onkositom
Pituiter adenom/PitNET
Pituiter blastom
SSS metastazları
Beyin ve spinal kord parankim metastazları
Meningeal metastaz

2.3 WHO 2021 SSS Tümörleri Genel Güncellemeler

Tümör Taksonomisi ve İsimlendirme: Önceki versiyonlarda kullanılan “antite” ve “varyant” terimleri yerini “tip” ve “subtip”e bırakmıştır. 5. Edisyonda yeni tanımlanan 14 gliom ve glionöronal tümör eklenmiştir. Ayrıca ilk defa diffüz gliomlar “yetişkin tip” ve “pediatrik tip” olarak ayrılmıştır. Çünkü iki grupta histolojiler benzer olmakla birlikte genetik ve biyolojik davranış farklıdır (32).

Tümör Derecelendirmesi: 5. Edisyonda derecelendirmede Roman rakamları yerine Arabik numaralandırma tercih edilmiştir. Önceki WHO sınıflamalarında her antiteye atanmış bir derecelendirme bulunmaktaydı. Bunun yerine yeni sınıflamada tümör tipi içinde derecelendirmeye geçilmiştir (Örneğin astrositom, IDH mutant derece 2,3 veya 4 olabilir, derece 3 tümörler için kullanılan anaplastik terimi kaldırılmıştır) (33,34).

Katmanlı rapor ve entegre tanı: Tümörlerin lokasyonu, histopatolojisi ve moleküler özellikler kullanılarak entegre bir tanı

oluşturulacak ve derecelendirme hepsinin değerlendirilmesi ile yapılacaktır. 2021 sınıflamasında her tümör için zorunlu ve istenilen tanı kriterleri eklenmiştir. Zorunlu tanı kriterleri, ilgili tanının konulması için kesinlikle gereken kriterler, istenilen tanı kriterleri ise destekleyici özellikler niteliğindedir (31).

Not Otherwise Specified (NOS) ve Not Elsewhere Classified (NEC): 2016 yılındaki 4. Edisyonda NOS kavramı tanıtılmıştı, fakat güncel kullanımda zorluklar yaşanmaktaydı. cIMPACT-NOW ilk güncellemesini NOS kavramını netleştirmek ve NEC kavramını tanıtmak üzere yayınladı. NOS ifadesi yalnızca moleküler testlerin uygulanmadığı durumlarda kullanılacak, eğer bir lezyonda moleküler testler yapılmış fakat test sonuçları uyumsuzsa veya sonuçların mevcut sınıflamada karşılığı olan bir antitenin bulunmadığı durumlarda ise NEC ifadesi kullanılmalıydı (25).

Yeni diagnostik teknikler: Son on yılda, Deoksiribonikleik asit (DNA) metilasyon farklılıklarını gösteren metilom profillendirmesi yapılmaya başlanmış ve SSS tümörlerinin sınıflandırılmasında güçlü fayda sağlamıştır. Her tümörün metilom profili farklılık göstermektedir. Fakat bu metodolojik yaklaşım ve teknolojik imkanlar her merkezde bulunmamaktadır. Ayrıca histolojik ve moleküler çalışmaların da tanıya büyük oranda yardımcı olduğu görülmektedir. Bu nedenle metilom profillendirmesi atipik morfolojik özellikler gösteren nadir tümörlerin tanısında kullanılabilir. Bu yöntem küçük biyopsi örnekleri nedeni ile tanısal imkanlar kısıtlı olduğunda da tercih edilebilir (31).

Yetişkinlerin diffüz gliom sınıflandırmasının basitleştirilmesi: 2016 WHO sınıflamasında diffüz astrositik IDH-mutant tümörler 3 başlık altında incelenmekteydi (Diffüz astrositom, Anaplastik astrositom, GBM). Yeni sınıflamada yalnızca tek bir tip bulunmakta olup (Astrositom, IDH-mutant) kendi içinde derece 2-3 veya 4 olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca bazı moleküler incelemeler tümör derecesini proliferasyon ve nekroz olmasa da 4'e çıkarabilmektedir (34,35).

IDH- wild tümörler için bazı yayınlar TERT promoter mutasyonu, EGFR gen amplifikasyonu, kromozom 7'nin kazanılması ve kromozom 10 kaybı [+7/-10] gibi genetik özellikler dereceyi arttırmaktadır. Bu üç genetik parametreden birinin varlığında tanı GBM, IDH-wild, derece 4 olmaktadır. Bunun yanında vasküler proliferasyon ve nekroz varlığı da dereceyi yükselten etmenlerdir (31).

Pediyatrik diffüz gliomlar: Pediyatrik diffüz gliomlar kendi içinde düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ayrılmıştır (31,32,35). Ayrıca pediyatrik tip neoplazilerde “GBM” terimi kaldırılmıştır. (31)

2.4 Beyin Tümörlerinde Tanısal Yöntemler

Beyin tümörlerinde görüntülemenin amaçları; akut dönemde tanıyı koyabilmek, cerrahi ve medikal tedavi için yol göstermek, rezidü veya rekürrent hastalığı, tedaviye bağlı değişiklikleri değerlendirmektir. Akut semptomlarla başvuran olgularda ilk seçenek genellikle Bilgisayarlı Tomografi (BT) olup burada bir patoloji saptandığında kontrastlı MRG ve ileri yöntemler ile karakterize edilmeye çalışılmaktadır. İleri inceleme ile tümör ve tümör taklitçisi durumlar ile de ayırım büyük ölçüde yapılabilmektedir. (36). Bu nedenle MRG tümör tanı, tedavi, tedavi sonrası değişiklikler ve takibinde önemli bir yer tutmaktadır. Konvansiyonel, başka bir deyişle yapısal MRG tümörün morfolojisine ve yayılımına ait bilgi sağlayan sekanslardan oluşur (T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı, *Fluid attenuated inversion recovery-FLAIR*), postkontrast T1 ağırlıklı sekanslar). Bu bilgilere ek olarak postkontrast T1 seriler kan beyin bariyerinin bozulduğu alanları gösterebilmektedir. Fakat kontrastlı serilerde bazı düşük dereceli gliomlar belirgin kontrast tutarken bazı yüksek dereceli gliomların kontrast tutmadığı durumlar görülebilmektedir (37). Bu aşamada fonksiyonel MRG incelemeleri önem kazanmaktadır.

Tümör boyutları 1-2 santimetre çapa ulaştıktan sonra büyümesi, beslenip kan akımı sağlayabileceği vasküler yapıların gelişmesine (anjiogenezis) bağlıdır. Anjiogenez, tümörün canlılığı, büyümesi ve malign

transformasyonu ile ilişkilidir. Tümör tipinin belirlenmesinde önemlidir. Kapiller seviyede serebral perfüzyon tümör neoanjiogenezisi ile ilgili bilgi vermektedir. Perfüzyon MRG'de bu, CBF olarak tanımlanmakta olup tanımlanan dokuda, belirlenen zaman periyodunda kapiller seviyede dağılan kan hacmini göstermektedir (ml/100gr/dk) (37).

BT: BT, hızlı ve ulaşılabilir olması nedeni ile tercih edilebilir. Tümör içindeki akut kanamayı, kalsifikasyonu, kitle basısına bağlı akut durumları (şift, ödem gibi) tanımlamakta faydalı olabilir (38,39). BT'de hiperdansite bazı hipersellüler tümörleri temsil edebilir (Örneğin; lenfoma) (38).

Yapısal MRG: Yapısal görüntüleme lezyonun yerini, uzanımlarını, kitle etkisini, ventrikülleri ve vaskülarizasyonunu göstermek için kullanılır. Tanımlanan görüntüleme bulguları spesifik bir tanıya yönelmek için yeterli olmayabilir, fakat bu bilgiler hastanın yaşı, primer malignite öyküsü, semptomların süresi, beyine RT öyküsü gibi bilgiler ile birleştirildiğinde tanıya götürebilir (40).

Standart sekanslar; T2 ağırlıklı görüntüleme, FLAIR, pre-kontrast ve post-kontrast T1 ağırlıklı görüntülemedir. Prekontrast ve postkontrast T1 kesitlerin en az 2 ortogonal planda bulunması tercih edilir. (39).

İntravenöz (IV) gadolinium (Gd) bazlı kontrast ajanlar T1 relaksasyon süresini kısaltmaktadır. Kan beyin bariyerinden interstisyel alana çıkan kontrast madde parankimal kontrastlanmaya neden olmakta ve doku kontrastını arttırmaktadır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu tümöral ve tümör dışı durumlarda bu kontrastlanma tanıya yardımcı olmaktadır. Örneğin diffüz gliomlarda, kontrastlanma tümör derecesiyle pozitif ilişkilidir. Fakat istisnai olarak bazı yüksek dereceli tümörler kontrastlanma göstermezken pilositik astrositom veya gangliogliom gibi WHO derece 1 tümörler belirgin kontrastlanma gösterebilir (40)

T2/FLAIR sekanslarda izlenen peritümöral T2 hiperintensiteler peritümöral ödem vazojenik veya infiltratif vasıfta olabilir. Vazojenik ödem, tümör hücreleri nedeni ile değişkenlik gösteren vasküler yapılardan

ekstraselüler alana sızan su nedeni ile görülür. İnfiltratif ödem ise vazojenik ödem ve infiltratif tümör hücrelerinin karışımıdır. Bu infiltran tümör hücreleri kan beyin bariyerinde bozulmaya neden olmadığı sürece kontrastlanmaya neden olmaz ve kontrast tutmayan tümör olarak tanımlanır (39,40).

Lezyonların yeri (intraaksiyel, ekstraaksiyel), sayısı (multipl ise metastaz veya kitle taklitçisi olan demylenizan lezyonlar vs.), kistik komponent veya mural nodül varlığı (pilositik astrositom, gangliogliom, hemanjioblastom gibi düşük dereceli tümörler), kalsifikasyon (oligodendrogliom), nekroz ve hemoraji varlığı (yüksek dereceli tümörler veya metastazlar) tümörlerin ayırıcı tanısında önemlidir (39).

Tanımlanan değerlendirme özellikleri postoperatif beyin tümörlerinde de benzerdir. RANO çalışma grubunun tedaviye yanıt kriterleri göz önünde bulundurulduğunda; yüksek dereceli gliomlar için tedaviye tam yanıt koşulu kontrast tutan ölçülebilen ve ölçülemeyen tümörde 4 hafta boyunca komplet regresyon, kontrast tutmayan tümör boyutunun ise kortikosteroid kullanmıyor iken stabil veya azalmış olmasıdır. Tedaviye parsiyel yanıt diyebilmek için 4 hafta boyunca ölçülebilen kontrastlanan tümörde %50 veya daha fazla gerileme olması, ölçülemeyen kontrastlanan tümörde progresyon olmaması, stabil veya azalan kortikosteroid dozunda kontrast tutmayan tümör boyutunun stabil veya azalmış olması ve yeni lezyon ortaya çıkmamasıdır. Stabil hastalık; bulguların komplet regresyon, parsiyel regresyon veya progresyona uymadığı durumları kapsamaktadır. Stabil veya azalan dozda kortikosteroid kullanımı ile kontrast tutmayan lezyon boyutunun stabil veya azalmış olması gerekmektedir. Progresif hastalık ise ortaya çıkan yeni lezyon, ölçülebilen kontrastlanan lezyon boyutunda %25'ten fazla artış, ölçülemeyen kontrastlanan lezyonda belirgin artış, stabil veya azalan dozda kortikosteroid ile kontrast tutmayan tümörde belirgin artış olmasıdır (41).

Tümör tedavisi için antianjiogenik bir ajan olan Bevacizumab kullanımı, belirgin azalmış kontrastlanmaya neden olarak psödoyanıt görünümüne yol açabilir. Ayrıca, psödoprogresyon da kendini artmış kontrastlanma ve T2/FLAIR değişiklikleri şeklinde gösterebilir.

Psödoprogresyon, Temozolamid kullanan veya RT alan hastaların %20'sinde görülebilmektedir (41,42). Bu hastalarda takip incelemeler ve perfüzyon inceleme ayırımı açısından faydalı olabilir (39).

Susceptibility Weighted Imaging (SWI): SWI sekanslar kan ürünleri ve kalsifikasyonlara sensitiftir. Lezyonların internal vasküler yapılarını, hemorajik lezyonları gösterebilir. RT sonrası mikrohemorajilerin gösterilmesinde faydalıdır (40).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (Diffusion Weighted Imaging-DWI): DWI su moleküllerinin randomize (Brownian) hareketini inceleyerek tümör selülaritesi, peritümöral ödem, tümör hipoksisi alanları, beyaz cevher traktusları, postoperatif hasar açısından bilgi verebilir. *Apparent diffusion coefficient* (ADC) difüzyon magnitudünü göstermekte faydalıdır(39,40).

Beyin tümörlerinin preoperatif görüntülemesinde tümör selülaritesi ile ilgili bilgi sağlar. Düşük ADC değerleri azalmış su difüzyonunu gösterir ve selüler tümörlerde (Lenfoma, medullablastom, primitif nöroektodermal tümör gibi) görülür. Ayrıca düşük ADC değerleri tümör derecesinin artışı, gliom ve lenfomalarda kötü prognozu temsil edebilir (43).

Difüzyon Tensor Görüntüleme (Diffusion Tensor Imaging- DTI): DTI, Eigenvektör (yön) ve Eigenvalue (magnitud) denilen anizotropik difüzyon bilgisi ile karakterizedir. DTI'dan elde edilen temel ölçümler ortalama difüzyon hızı (mean diffusivity- MD) ve fraksiyonel anizotropi (fractional anisotropy- FA). Cerrahi öncesi planlamada, DTI bazlı traktografi beyaz madde fibrillerinin yer tespiti ve tümör invazyonu için kullanılmaktadır. FA yer değiştiren suyun yön derecesini göstermektedir ve normal bir beyinde intakt myelinize beyaz cevher traktlarının varlığını göstermektedir. Beyin tümörlerinde, kesintiye uğrayan selüler mimari selülarite ile körele değişmiş FA ile kendini gösterir. DTI anormalliği opere edilen olgularda progresyon olmadan yaşam süresi ve sağkalım süresinin arttığı görülmüştür. Ayrıca, yüksek dereceli gliomların çevresindeki peritümöral ödemde, beyin metastazları çevresi görülen ödemden daha fazla FA artışı tespit edilmiştir (44).

MR Spektroskopi (MRS): MRS, ilgilenen bölgenin noninvaziv biyokimyasal karakterizasyonunu sağlar. Bazı metabolitler MRS ile incelenebilmektedir, bunlar: N-asetil-aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cre), laktat ve lipiddir. NAA metabolitinin nöronal orijin ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup tümöral süreçlerde nöronal hücreler infiltre olduğundan azaldığı düşünülmektedir. Cho piki, fosfolipid membran sentez ve bozulmasında yer alan çeşitli moleküllerden meydana gelir ve yükselmesi yüksek büyüme hızına sahip tümöral aktiviteyi düşündürür. Cre, glikolizde rolü olan bir molekül olup tümörün enerji seviyesini yansıttığı düşünülür. Cre genellikle diğer metabolitlerin kantifikasyonunda referans değer olarak kullanılır çünkü MRS incelemede dokular arasında en az farklı olduğu düşünülen metabolittir. Laktat ve lipid pikleri üst üste biner ve ayırımı zordur. Laktat genellikle artmış metabolik aktivite ile ortaya çıkar, yüksek dereceli tümörler ve metastazlarda artma eğilimindedir. Lipid pikleri de benzer özelliktedir (45).

Perfüzyon MR: Perfüzyon inceleme, beyin tümörü içerisindeki vaskülarizasyonu karakterize etmek için kullanılır. Çoğu beyin tümöründe doku parankim ünitesi başına artmış vaskülarite mevcuttur. Perfüzyon incelemenin 3 tipi bulunmaktadır; DSC, Dynamic contrast enhanced (DCE) ve ASL.

2.5 Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme

Beyin tümörü tanısında altın standart yöntem histopatolojik tanıdır. Fakat tümör içerisinde örnek alınan alan biyopsinin invazivliğine veya cerrahi ile total çıkarılmasına bağlı çıkan sonuçlar ve tedavi yöntemleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri en uygun tedaviye karar vermek hususunda büyük katkılar sağlamaktadır (37).

Tümör büyümesi sırasında gelişen neoanjiogenezis, tümör hücrelerinin madde alışverişine ve beslenmesine olanak sağlar. Perfüzyon görüntüleme; mikrosirkülasyondaki değişiklikleri noninvaziv şekilde inceleme olanağı sunmaktadır (46). Bu değişiklikler tümörün doğasını ve derecesini saptamakta önemlidir.

Perfüzyon; birim zamanda birim dokunun kapiller yatağından geçen kan akımı miktarını temsil etmektedir (ml/100gr/dk). Perfüzyon incelemede kullanılan başlıca üç yöntem bulunmaktadır; 1) DSC Perfüzyon (T2* Perfüzyon), 2) DCE Perfüzyon (T1 Perfüzyon), 3) ASL Perfüzyon (46). DSC ve DCE perfüzyon intravenöz kontrast enjeksiyonu gerektiren perfüzyon yöntemleri iken, ASL perfüzyon kan protonlarının manyetik olarak işaretlenmesine dayanmaktadır.

2.5.1 DSC Perfüzyon:

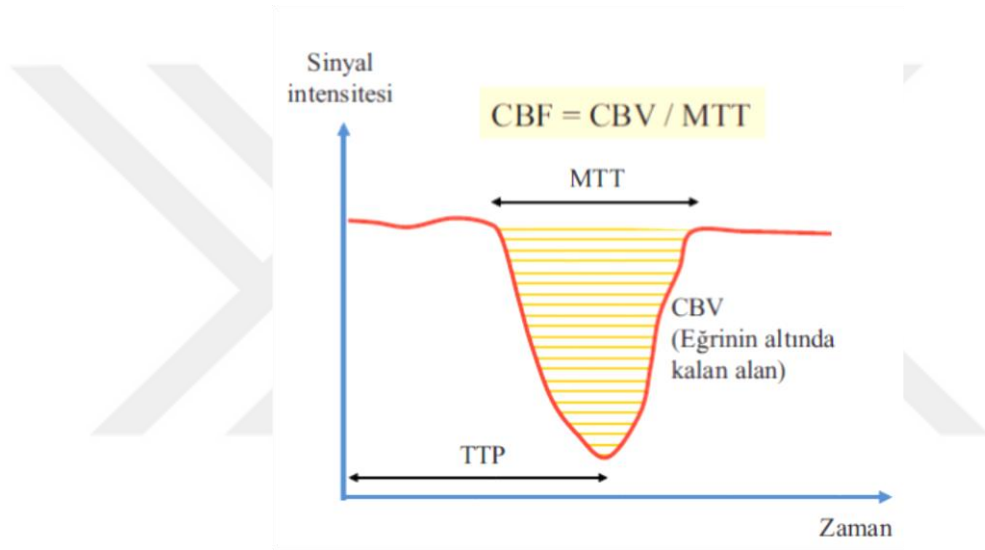
Dinamik görüntüleme lokal manyetik alandaki kısa süreli değişiklikleri saptayabilme avantajına sahiptir. Ultrahızlı MR teknikleri (Ekoplanar görüntüleme, Spiral MR görüntüleme gibi), kontrast geçişi sonrasında oluşan hızlı sinyal değişikliklerini, 2 saniyeden düşük temporal rezolüsyon içerisinde saptayabilmek için uygun yöntemlerdir (47).

DSC perfüzyonda 0,1 mmol/kg Gd'lu kontrast madde kullanılır. Total dozun yaklaşık 1/3'ü doyurma dozu olarak verilir, böylece kontrastın interstisyuma sızmasına bağlı olan T1 etki azaltılır. Dozdan sonra 5 dakika beklenir ve kontrastın kalanı tercihen enjeksiyon pompası ile 3-5 ml/dk'dan yavaş olmayacak şekilde enjekte edilir. Bunu takiben 20-25 ml serum fizyolojik enjeksiyonu yapılır (46).

Cine modunda seri MR kesitleri başlatıldıktan 20 saniye sonra kontrast enjeksiyonu başlar. Gradient eko veya Spin eko temelli inceleme yapılabilir. Gradient SNR daha yüksek olduğundan genellikle tercih sebebidir, fakat ortamdaki daha büyük çaplı damarlardan da etkilenebilmektedir. Spin eko ise daha fazla mikrovasküler akımı yansıtmakla birlikte SNR düşüktür (46). Ayrıca Spin eko tekniğinde kontrast madde ihtiyacı Gradient ekoya kıyasla 1,5-2 kat fazladır (48). Temporal rezolüsyon 1-2 saniye olarak ayarlanır (46).

Dinamik olarak alınan MRG sırasında, IV Gd kontrast madde enjeksiyonu sonrasında, paramanyetik etkili olan kontrast madde dokuya geldiğinde T2* etki nedeni ile T2 sinyalinde azalmaya neden olacaktır. Kontrast kapiller yaktan yıkandığında ise sinyal eski haline geri dönecektir

(46). Bu bilgiler ile sinyal intensitesi- zaman eğrisi oluşturulur ve sinyal bilgisi piksel tabanlı ortalama kontrast konsantrasyonu- zaman eğrisine çevirilir. Bu data ile CBF ve CBV adı verilen parametrik haritalar oluşturulur. CBV; intensite- zaman eğrisinde eğrinin altında kalan alan kapiller yatağı geçen kan hacmini göstermekte olup birimi mL/100 gr doku'dur. Ortalama geçiş süresi (Mean Transit Time- MTT); kontrastın kapiller yatağı ne kadar sürede geçtiğini göstermekte olup birimi dakikadır. CBF; intensite- zaman eğrisinde eğrinin ilk bölümünün eğimidir ve birimi mL/dk/100 gr doku'dur (Şekil 1). Bolus geliş



Şekil 1: DSC perfüzyon intensite- zaman eğrisi (46)

zamanı (Bolus arrival time- BAT); belirlenen bölgede IV olarak enjekte edilen kontrast maddenin geliş süresidir ve birimi dakikadır (47). Bölgesel CBV ve CBF değerleri region of interest (ROI) analizi ile saptanabilir (48). İntensite- zaman eğrisi üzerinden kalitatif ve semikantitatif değerlendirme yapılabilir (46).

Bu tanımlanan parametreler bolus enjeksiyonuna bağlı spesifik özellikler ile değişkenlik gösterebilir; örneğin enjekte edilen kontrast madde miktarı, enjeksiyon oranı, kontrast maddenin paramanyetik özellikleri gibi. Ayrıca incelenen olgunun total vasküler volümü ve kardiyak *output*una bağlı hemodinamik parametreler de değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle

hemodinamik parametreler farklı olgularda ve hatta aynı olgunun farklı incelemelerinde direkt olarak karşılaştırılmamaktadır. Bu nedenle her olgunun kendi içerisinde, karşı tarafın normal görünen gri veya beyaz cevheri gibi bir referans değeri belirlenmelidir. Böylece semikantitatif veya rölatif değerler belirlenebilir ve olgunun kendi tetkikleri arasında veya farklı olgular arasında karşılaştırma yapılabilir. Bu bulguların karşılaştırma açısından değerlendirilebilmesi tedavi ve izlem süreçlerinde faydalıdır (47).

İntensite- zaman eğrisinin bolusun dinamiği, şekli ve verimliliği ile bu denli ilişkili olması nedeni ile bolusun şeklini ve dinamik özelliklerini (arteriel inputu) bilmemiz gerekmektedir. Arterial Input Function (AIF) bilinmeden dokunun perfüzyon dinamikleri üzerine yeterli değerlendirme yapılamamaktadır. AIF; görülebilen büyük bir vasküler yapı üzerine Region of interest (ROI) konularak ölçülebilir. Tüm voksellerde bu AIF geçerli olursa buna global AIF denir ve genellikle perfüzyon yazılımları bunu otomatik olarak hesaplayabilmektedir. Fakat incelemek istediğimiz bölge ile seçtiğimiz vasküler yapı arasındaki mesafe fazla ise ölçümlerinin hatalı olmaması adına bölgeye yakın bir AIF manuel olarak seçilir ve buna lokal AIF denir. İntensite zaman grafiğinden elde edilen MR sinyali bilgisi Gd konsantrasyonuna dönüştürülür, AIF seçilir ve tüm bilgiler matematiksel modelleme ile işlenir (46). Bu bilgiler kullanılarak rölatif CBV (rCBV) değerleri oluşturulur, fakat bunun elde edilebilmesi için yüksek görüntü kalitesi ve zaman içerisinde sinyal bilgisinin stabil olmasına ihtiyaç duyulmaktadır (47).

DSC perfüzyon günlük yaşamda daha çok nöroonkolojide, tümörlerin tedavi sonrası değerlendirme ve takibinde kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan parametre rCBV'dir. Ham görüntülerde lezyon içi vaskülarite sinyal azalması şeklinde karşımıza çıkar. Daha sonra parametrik harita görsel olarak değerlendirilir, bu renkli haritada artmış vaskülarizasyon kırmızı ve yeşil renkler ile ifade edilir. Lezyon konumlandırması için, lezyonun en iyi görüldüğü sekansın rCBV haritası ile üst üste bindirilmesi faydalı olabilir. Sonrasında lezyon içerisinde izlenen en parlak yer ve normal beyaz cevherden alınan ROI değerleri birbiri ile oranlanır (46).

DSC perfüzyonun değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. İntratümöral büyük damarlar rCBV ölçümüne dahil edilmemelidir. Ölçüm yapılan alanın komşu parankimal veya vasküler yapıların volüm averajı olmaması gerekmektedir. DSC perfüzyon duyarlılık ağırlıklı görüntüleme temeline dayandığından bu alanda bulunan kanama, kalsifikasyon, metal ve hava gibi paramanyetik özellikli maddeler ölçümleri bozabilmektedir. rCBV ölçümünde kontrast maddenin vasküler yapı içerisinde kalıp sonra tamamen yıkandığı varsayılır. Fakat kontrast madde damar dışına sızmaktadır. Sızma nedeni ile; T1 relaksasyon artabilir ve rCBV olduğundan daha az bulunur (bu sorun doyurma dozu ile giderilir) veya T2* etkisi ile rCBV olduğundan fazla hesaplanır (yazılımın yaptığı düzeltme ile giderilir) (46). Ayrıca kesin kantifikasyon yapmanın zorluğu da dezavantajlarından birisidir (49).

DSC perfüzyon en sık kullanılan perfüzyon yöntemi olup yalnızca beyinde (inme, neoplazik hastalıklar, demans) kullanılır. İnme hastalarında iskemik penumbrayı tanımlamak için tercih edilen bir uygulamadır (50).

2.5.2 DCE Perfüzyon

IV kontrast madde enjeksiyonu sonrası Gd içeren kontrast madde organlara taşınır. Kontrast maddenin molekül ağırlığı küçüktür ve dağıldığı yerlerde ekstraselüler mesafeye geçiş gösterir. Fakat beyinde, ancak kan beyin bariyerini yıkan süreçlerde ekstraselüler mesafede Gd birikir, T1 relaksasyon süresi kısalır ve T1 sinyal artışı izlenir (46). DCE perfüzyonda DSC perfüzyona kıyasla yaklaşık %10 daha az kontrast madde kullanılır (47). DSC perfüzyondan farklı olarak kontrastın ilk ulaşma zamanı haricinde denge konumu da değerlendirilir, bu nedenle kontrast izlem süresi uzun tutulmalıdır. Temporal rezolüsyonu yaklaşık 3-6 sn olup DSC'ye kıyasla daha uzundur, enjeksiyon hızı ise daha yavaştır. Sekans öncesi T1 haritalama yapılır. DCE perfüzyon değerlendirilirken kontrast tutulumu- zaman eğrisi elde edilir ve bu eğriler normal parankim eğrisi ile kıyaslanarak değerlendirilir. İntensite-zaman eğrisinden semikantitatif parametreler elde edilmekle birlikte tam kantitatif analiz için sinyal intensitesi Gd konsantrasyonuna dönüştürülür,

uygun matematiksel model ile kantitatif parametreler üretilir. En sık kullanılan model Tofts modelidir (46).

Tofts modeline göre voksel içerisinde hücre, damar, hücre ile damar dışındaki boşluk olmak üzere 3 bölge bulunmaktadır. Damar içindeki Gd endoteli aşırp hücre damar dışı boşluğa geçer. Bu geçiş oranına k_{trans} denir. Kan akımı, vasküler yüzey alanı, permabilite ile doğru orantılıdır ve yüksek dereceli tümörlerde üçünün de artışına bağılı k_{trans} artar (46).

DCE perfüzyon beyin, prostat, meme ve kas incelemede kullanılabilir (50).

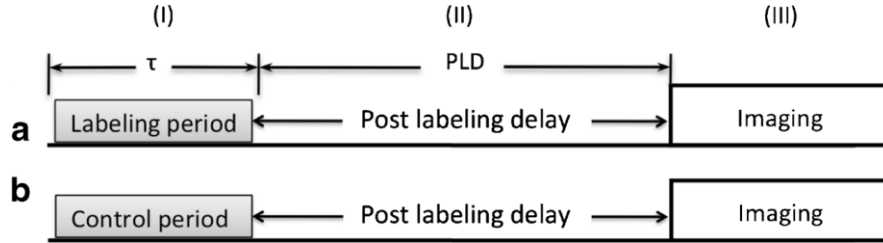
DCE perfüzyonun en önemli kullanım alanlarından biri tümörlerin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesidir. Bevacizumab gibi Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) üzerinden etkili kemoterapötiklerin etkinliğini anlamakta en iyi yol k_{trans} 'ın azaltıldığıının gösterilmesidir. Ayrıca RN-tümör progresyonu ayırımında da faydalıdır. İnceleme alanında yoğun paramanyetik madde bulunması durumunda DSC perfüzyona alternatif olarak kullanılabilir (46).

DCE perfüzyon kan beyin bariyerinin ve mikrovasküler geçirgenliğin kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu nedenle tümör anjiogenezi hakkında daha çok bilgi verebilir. İmaj oluşturma ve işleme modellerinin kompleks olması, yazılımının her yerde bulunmaması dezavantajlarıdır (50).

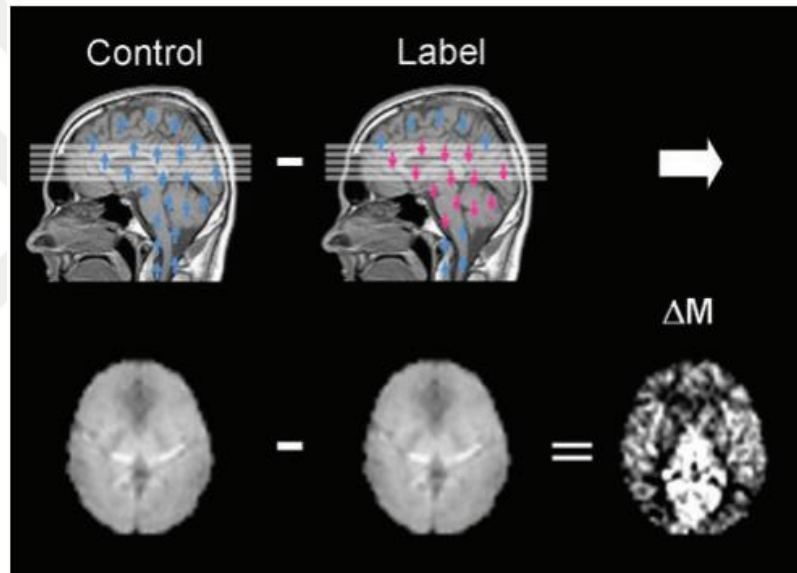
2.5.3 ASL Perfüzyon

ASL perfüzyon, diğere yöntemlerin aksine kontrast madde gerektirmeyen bir perfüzyon yöntemidir. Temel mantık olarak ekzojen işaretleyici enjeksiyonu ile yapılan görüntüleme yöntemlerine benzemektedir (bolus takipli MRG, Pozitron Emisyon Tomografisi vb.), fakat işaretleme ekzojen bir madde ile değil, arterler içerisindeki su molekülleri kullanılarak yapılmaktadır (51). Yöntem olarak; manyetik olarak işaretlenmiş su protonlarının (spin) görüntüleme alanına girmesi ve doku protonları ile yer değiştirmesi, buna bağılı oluşan sinyal kaybı kullanılmaktadır. Arteriyel kanda

gezen su protonları inceleme alanının proksimalinde özel bir RF pulsu (180 derece RF pulsu) ile manyetik olarak işaretlenir (47). İşaretleme, ilgilenen bölgede, arter kanı içerisindeki su moleküllerinin manyetizasyonunun bir dizi



Şekil 2: ASL sekans şeması (54)



Şekil 3: ASL perfüzyonun çalışma yöntemi (53)

RF pulsu ile tersine çevirilmesi ile yapılmaktadır. İşaretlenen kanın doku içerisine akımı CBF ile orantılıdır (37). Bu işaretlenen kan, inceleme alanındaki doku içerisine ulaştığında buradaki manyetizasyonda azalmaya neden olur. Sonuç olarak, seriler ilerledikçe işaretlenen protonların girdiği alanlarda sinyal azalması görülmeye başlar. Perfüzyon bilgisini elde etmek için aynı işlem işaretleme yapılmadan tekrarlanır ve kontrol görüntüler alınır (Şekil 2). Kontrol kesitler ile işaretleme bulunan kesitler arasında subtraksiyon yapıldığında incelemenin başından itibaren mevcut organa gelen kan akımı hesaplanabilmektedir (Şekil 3) (51).

Kesitin kontrol hali ve işaretlenmiş protonların bulunduğu halleri karşılaştırılarak kalitatif ve kantitatif şekilde CBF ölçülebilmektedir. Bu işaretleme sürekli veya aralıklı (pulsar halinde) olarak yapılabilmektedir. Devamlı tekniklerde, puls yöntemine kıyasla daha fazla sinyal elde edilmekle birlikte olguya daha fazla radyofrekans puls gönderilmektedir (47).

İdeal bir ASL incelemesinde, gerekli matematiksel hesaplar sonucunda, kontrol imajlar ve işaretleme yapılan imajların subtraksiyonu yapıldığında manyetizasyon sinyalleri arasında yaklaşık %1 farklılık izlenmektedir (37,46). Bu, ASL perfüzyonun en önemli dezavantajlarından biridir çünkü düşük SNR'a neden olmaktadır. Ayrıca fark yalnızca %1 kadar olduğundan parazit sinyaller olmadan perfüzyon sinyalinin alınması önem taşımaktadır. Bunun için de her iki incelemedeki statik spinlerin benzer olması gerekmektedir. Fakat işaretleme yapılan görüntülerde statik spinler, manyetizasyon transfer efektine bağlı rezonans dışı pulslardan etkilenmektedir. Bu nedenle, işaretleme yapılan imajlarda, kontrol imajlarına kıyasla daha az statik spin bulunmaktadır ve çıkarmalı görüntülerde CBF hesaplaması yapılırken abartılı bir sonuç çıkmakta olup biasa yol açmaktadır (37,51).

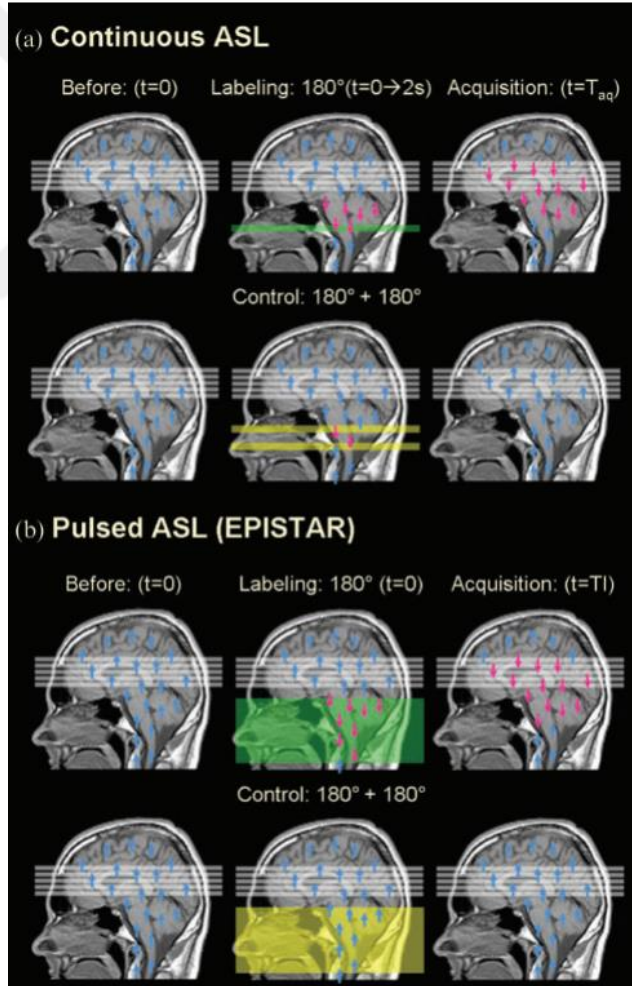
Çekim tekniğinde işaretleme yöntemine ilişkin varyasyonlar mevcuttur. İstenen bölgede tek bir puls ile geniş bir kesit işaretleniyorsa bu yöneme Pulsed ASL (pASL) tekniği, uzun ve bir dizi puls ile ince bir kesit akımı boyunca işaretleniyorsa bu yöneme continuous (cASL) veya pseudocontinuous ASL (pcASL) tekniği denilmektedir. En son olarak "hız selektif" teknikler geliştirilmiş olup yalnızca hareket eden protonlar işaretlenebilmektedir (51).

cASL yönteminde protonlar adiabatik hızlı pasaj denilen yöntem ile devamlı olarak işaretlenir. Adiabatik inversiyonun oluşması için işaretleme pulsunun kararlı denge durumuna ulaşacak kadar uzun olması gerekmektedir. Fakat yazılımsal olarak yaklaşık olarak 2 saniyedir. İnversiyon işaretleme planı denilen ince bir planda ve genellikle karotid arterlerin seviyesinde planlanır. Fakat uzun işaretleme pulsu kullanımı gerekliliği cASL tekniğini komplike hale getirmekte ve manyetizasyon transfer (MT) etkisi ile sinyal kaybına neden

olmaktadır (52). Manyetizasyon efektini engellemek için çeşitli yöntemler denenmiştir. İlk denenen yöntem kontrol imajı distaline işaretleme uygulayarak MT efektini kompanze etmektir, fakat işaretleme sırasında uygulanan gradyanlar nedeni ile yalnızca tek kesite uygulanabilmektedir. Çok kesitte etki yaratabilmek için iki yakın yerleşimli inversiyon planı kurulması önerilmiştir ve buna iki adiabatik inversiyon (*Double Adiabatic Inversion- DAI*) denilmiştir. Ayrıca multikesit inceleme için daha sonra geliştirilen simultane proksimal ve distal RF ışınlanması adlı yöntem, kontrol görüntüde hacmin her iki tarafında da RF pulsun eşit dağılımını amaçlamaktadır. Fakat bu yöntemler daha yüksek spesifik absorpsiyon oranlarına neden olduğundan kullanımda limitasyona neden olmaktadır. İki koil kullanımı Specific Absorption Rate (SAR) miktarının önüne geçmek için kullanılan farklı bir yöntem olmakla birlikte standart olmayan bir yazılım ve RF koili gerektirmektedir. Kantifikasyonun daha iyi yapılabilmesi için inversiyon etkinliği önemli olup kanın ortalama hızı, vasküler yapıların inceleme planına giriş açısı, seçilen RF amplitüdü, gradyan gücü gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Tipik işaretleme etkinliği %80-95 arasındadır (53).

pASL yönteminde kısa (10-15 ms) RF pulsları kullanılarak MT etkisinden kaçınılmaya çalışılmaktadır. pASL, arteriyel spinlerin görüntü dilimine daha yakın bir kesimde inversiyonuna izin verir ve inversiyon etkinliğini artırır, fakat uygulanan RF türü nedeni ile imaj kesiti ile arasında yaklaşık 1-2cm'lik bir boşluk bırakılması gerekmektedir. Bu aralık ise transfer zamanını artırır ve bu da verimliliğin düşmesine neden olur. Fakat uygulama kolaylığı ve pratik sorunların halledilmesi nedeni ile cASL'ye kıyasla daha popüler kullanılan bir tekniktir (53). İşaretletmenin nasıl yapıldığına göre iki tipe ayrılmaktadır; simetrik ve asimetrik. Orijinal simetrik ASL (*Flow-sensitive alternating inversion recovery- FAIR*) yönteminde, biri kesit selektif, diğeri ise selektif olmayan iki adet inversiyon pulsu verilir. Her inversiyon pulsundan sonra ve görüntü toplanmasından önce gecikme süresi verilir. Kesit selektif inversiyonu takip eden gecikme sonrasında, doku manyetizasyonunda inversiyona uğramamış protonlar bulunmaktadır. Fakat non-selektif inversiyon pulsu sonrasında alınan doku manyetizasyonu yaklaşık olarak dokuya eşittir.

Bu iki imaj arasındaki fark ise perfüzyon ağırlıklı imajları oluşturmaktadır. FAIR'in uygulaması kolay olmasına rağmen, inversiyon sırasındaki artefaktlar nedeni ile multikesit uygulamanın kullanılması problemlidir. Asimetrik pASL ise *Echo Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency* (EPISTAR) olarak bilinir (Şekil 4). Bu sekansta inversiyon pulsu, görüntüleme kesiti öncesinde kalın bir kesite uygulanır. İnverte olan protonların görüntüleme kesitine ulaşmasına izin verecek bir gecikme sonrası bu kesitte hızlı görüntüleme (EPI) alınır. Kontrol görüntüleme de benzer şekilde görüntüleme kesiti distalinde inversiyon pulsu gönderilmekte ve MT etkisinin nötralize edilmesi amaçlanmaktadır. *Proximal Inversion with a*



Şekil 4: cASL ve pASL tekniklerinin çalışma prensipleri (53)

Control Off-resonance Effects (PICOREs) ve Transfer Insensitive Labeling Technique (TILT) sekansları EPICSTAR tekniğine dayanmaktadır (52).

pASL yönteminde SNR, cASL'ye kıyasla %30 ila 50 arasında daha azdır. Bu nedenle her iki yöntemin üstün özelliklerini almayı hedefleyen pcASL yöntemi geliştirilmiştir. Amaç cASL'deki SNR özelliğini ve pASL'deki üstün işaretleme yöntemini birleştirmektir. Bu da bir dizi kısa RF pulsu gönderilerek elde edilir (52).

cASL ve pcASL tekniklerinde işaretleme daha uzun olduğundan işaretlenen proton miktarı ve dolayısıyla SNR, pASL tekniğine kıyasla daha fazladır. Ayrıca pcASL yönteminde, cASL yönteminde tanımlanan işaretli proton etkinliğinin azalması ve MT efektine bağlı subtraksiyonun bozulması gibi sorunlar ortadan kaldırılmıştır. SNR'ın artırılması için ise multikanal alıcısı bulunan koiller kullanılması, yüksek manyetik alan gücü kullanılması, işaretli ve baz görüntülerin tekrarlarının alınması gibi yöntemler kullanılabilir, fakat yine de SNR diğer yöntemlere kıyasla düşük olup ASL perfüzyonun dezavantajıdır (37). Bu durum gerekli inceleme süresini uzatmakta, incelemeyi hareket artefaktlarına daha sensitif hale getirmektedir (54).

Transit zamanı CBF kantifikasyonu için son derece önemlidir ve sağlıklı insanlarda bile değişkenlik gösterebilmektedir. Distal dallara ve sınır zonlara transit süresi uzundur ve çoğu pASL tekniğinde perfüzyon bilgisi tek bir inversiyon zamanında elde olduğundan transit zamanına ilişkin değerlendirme yapılamamaktadır. QIPSS2 ve Q2-TIPS gibi sekanslar ASL'yi transit zamanına duyarsızlaştırmak için geliştirilmiştir. Bu, vasküler hastalığı olmayan gruplar için faydalı olabilmektedir. Fakat aterosklerotik hastalarda perfüzyonun yavaşlaması ve kollateraller nedeni ile başarısı düşmektedir. Bu durum multipl inversiyon zamanında görüntüler elde edilerek düzeltilebilir. cASL sekansları da transit zamanına duyarlı olmakla birlikte, bu sekansların kararlı denge durumu özelliği nedeni ile etkisi pASL'deki kadar olmamaktadır (53). Kan akımının yavaşladığı durumlarda işaretleme arteriyel protonların pozisyonuna göre yapıldığında işaretli protonun beyine ulaşma zamanı relaksasyon zamanını aşmaktadır ve bu nedenle CBF hesaplanması optimal

değildir. En son geliştirilen velocity selective ASL (VSASL)'de işaretleme pozisyona göre değil hıza göre yapılmaktadır, kontrol ve işaretli görüntü alma basamakları ise diğer ASL yöntemleri ile benzerdir (52).

Veri okuma sırasında hızlı görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Son yıllara dek, eko planar görüntüleme (*Echo planar imaging-EPI*) kullanılmakla birlikte daha ileri alternatif bir yöntem geliştirilmiştir; 3D-gradyan ve spin eko (*gradient and spin echo- GRASE*). Bu yöntemin faydası, ilgilenilen tüm hacmi bir kerede görüntüleyerek 2D multikesit incelemelerde ortaya çıkan kesit bağımlı perfüzyon sinyal varyasyonları azaltmasıdır. Ayrıca 2D uygulamalara kıyasla SNR'da artış sağlamaktadır (55). Bu yönetime alternatif olarak 3D *Rapid Acquisition Relaxation Enhanced (RARE)* tekniğinin spiral okuma ile kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu sekans k boşluğunun santralini fazladan örnekler ve böylece daha iyi SNR ve kısalmış eko süresi elde eder. Ancak okuma süresinin uzamasına bağlı geçiş düzlemi boyunca bulanıklaşmaya neden olabilir (54).

ASL perfüzyon beyin, kardiyak, böbrek ve kaslarda görüntüleme amacı ile kullanılabilir. İntravenöz giriş yolu bulunamayan hastalarda, gebelerde, vasküler reaktivite çalışmalarında, damar selektif işaretlemelerde kullanılır. Alzheimer hastalığında, beyin tümörlerinde tedavi cevabında da kullanımları mevcuttur (50).

2.6 Beyin Tümörlerinde Tedavi

Primer ve metastatik beyin tümörleri nöroradyoloji pratiğinde sık karşılaşılan patolojilerdir. GBM ve BM en sık görülen malign beyin tümörleri olup tedavisi en zor olan beyin tümörleridir. GBM'lerin total rezeksiyonu yüksek derecede invaziv karakterinden ötürü çoğu zaman mümkün olmamaktadır. GBM'lerin güncel tedavisinde cerrahi yaklaşım, RT, kemoterapi (Temozolamid) birlikte kullanılmaktadır (56,57). Standart tedavi gören GBM hastalarının ortalama yaşam süresi 15 ay, 5 yıllık yaşam beklentisi %10 ve rekürrens oranı %90 olup prognozu kötüdür (57,58). BM'de de prognoz benzer şekilde kötüdür. Rezeksiyon ve takip eden radyoterapi sonrası hayatta kalma oranı 3 ila 6 ay olup rekürrens riski tek çeşit tedavi alan olgularda

%76 ile yüksektir (57,59). BM'lerde de benzer şekilde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombine olarak kullanılmaktadır.

Beyin tümörlerinde tedavi seçenekleri tümörün lokalizasyonu, sayısı, klinik etkisi ve derecesi gibi faktörlere bağlı değişkenlik göstermektedir (60,61). Çoğu zaman bu teknikler kombine olarak kullanılmaktadır.

Gliomlarda cerrahi maksimal güvenli tümör rezeksiyonu şeklinde olmakta ve tümör yükünde azalmayı sağlamakta, histopatolojik ve genomik incelemelere olanak vermektedir. Eğer yapılabilirse gross total rezeksiyon (GTR) önerilmektedir. GTR yaşlı hastalarda bile yaşam süresini uzatmaktadır. Moleküler tipten bağımsız olarak maksimal rezeksiyonun yapılması da yaşam süresini uzatmaktadır. Rekürrens durumunda, özellikle cerrahi üzerinden 6 aydan fazla geçmişse GTR yapılabilirliği yeniden değerlendirilmelidir. RT ise hem lokal tedavi hem de yaşam süresini uzatmak amaçlı kullanılmaktadır (62). RT; eksternal beam radyasyon, brakiterapi, stereotaktik radyoterapi şeklinde olabilmektedir (60). Nüks lezyonlarda da faydalı bir yöntem olabilir. Sistemik tedavide RT'yi takiben temozolamid standart ilk sırada kullanılan yöntemdir fakat temozolamide direnç gelişebilir. Standart kemoradyoterapi sonrasında hastalarda yaklaşık 6 ay içerisinde rekürrens olmaktadır. İkinci sıra sistemik tedavi için bir standart bulunmamaktadır, alkilleyici ajanlar ve Bevacizumab kombine olarak tercih edilebilir. Kortikosteroidler peritümöral vazojenik ödemi azaltmada kullanılabilir (62).

BM'de; kortikosteroide dirençli kitle etkisi olması durumunda, dekompresyon gerektiren büyük tümörlerde, tanı konmasında cerrahi yapılabilir. Cerrahi durumunda GTR tercih edilmelidir. Tek lezyon varlığında yaşam beklentisi artmaktadır (63). Multipl lezyon ve kontrol altında olmayan sistemik hastalık olması durumunda cerrahiden sağlanabilecek fayda azalmaktadır. Semptomatik beyin metastazı olan olgularda lokal terapi (RT veya cerrahi) önerilmelidir. Asemptomatik beyin metastazlarında ise lokal terapi kararı multidisipliner olarak verilmelidir. Lokal tedavilerde hastanın Karnofsky Performans Skalası'nın iyi olması beklenmektedir. RT'de tüm beyin radyoterapi (Whole Brain Radiotherapy- WBRT), stereotaktik

radycerrahi (Stereotactic Radiosurgery- SRS) gibi yöntemler bulunmaktadır. WBRT genellikle multipl metastazı olan olgularda, leptomeningeal metastazlarda, medikal kontraendikasyonların varlığında tercih edilmektedir. Fakat WBRT, olgularda kognitif bozukluklara yol açabilmektedir. Performans durumu iyi olan, 1-4 arası yeni tanı konulmuş metastazı bulunan olgularda SRS tercih edilebilir. Nörokognitif yan etkileri WBRT'ye kıyasla daha az olduğundan postoperatif olgularda lokal nüksü engellemek için de kullanılabilir. Ayrıca fraksiyone SRS yöntemi büyük metastatik tümörlerde (>2 cm), önceki SRS sonrasında rekürrens bulunan olgularda, postoperatif kavitesi bulunan olgularda ve hassas komşu yapılara yakın bulunan metastazlarda kullanılabilir. Sistemik tedaviler arasında kemoterapötikler ve hedefe yönelik tedaviler bulunmaktadır (64).

Bu tedaviler tümörün patofizyolojisinde ve buna bağlı görüntüleme özelliklerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle takip sürecinde değerlendirme yapacak radyologların değerlendirmede kullanacakları tekniklere ve tedavi sonrası komplikasyonlara hakim olması gerekmektedir (61).

2.7 Tedaviye cevap kriterleri ve Tedavi Sonrası Görüntüleme

2.7.1 Gliomlarda Tedaviye Yanıt ve Değerlendirilmesi

Tarihsel olarak tümör tedaviye yanıtta tümörün boyutsal artışı ve peritümöral ödem bulgularında artış kullanılmaya çalışılmış fakat sonraki yıllarda bunun sadece tümörün görsel değerlendirmesine ait olup biyolojik davranışını yansıtmadığı fark edilmiştir. Daha sonra bu kriterlere klinik durumda iyileşme ve steroidlere ihtiyacın azalması da eklenmiştir. 2010 yılında Response Assesment in Neuro-Oncology (RANO) kriterleri yayınlanmış ve burada kontrast tutan tümör kadar kontrast tutmayan infiltratif tümörün de önemli olduğu belirtilmiştir (61).

Tedavi sonrası tümör takibinde karşımıza çıkabilecek durumlar tümör progresyonu ve tedaviye bağlı değişikliklerdir. Tanıda histopatoloji altın standarttır. Her ikisinde de kontrastlanan lezyon boyutunda artış veya yeni

kontrastlanma alanı gelişimi görülebilir. Ayrıca ikisi tümör yatağında birlikte de görülebilir. Konvansiyonel (yapısal) MR iki antitenin ayırımında yeterli değildir çünkü her ikisi de kan beyin bariyerinde yıkıma neden olarak peritümöral ödeme ve kontrastlanmaya neden olacaktır (65,66). Anjiogenez ise beyin tümörlerinin en önemli özelliği olup perfüzyon inceleme ile gösterilebilir (66). Yeni güncellemelere rağmen tedaviye yanıt kriterleri arasında MR Perfüzyonda gerçek progresyonun izlenmesi dahil edilmemekle birlikte perfüzyon bilgisi gerçek progresyonu ayırt etmekte ve tedavi planlarının değişmesinde önemlidir. 2017 yılında yapılan bir metaanalizde psödoprogresyon ve tümör rekürrensi ayırımı DSC'nin sensitivite ve spesivitesinin %87 ve %86 (%95 CI 82-91), DCE'nin ise %92 ve %85 olarak göstermiştir (67). Rekürrens gösteren tümörler genellikle perfüzyonda artış göstermektedirler (65).

Radyasyona bağlı hasarlanmalar sıklıkla tümör yatağında görülür, fakat RT portuna giren her alanda görülebilir (60). Sıklıkla kemoradyoterapi uygulan yüksek dereceli glial tümörlerde görülür (61). Radyasyona bağlı değişiklikler standart tedavi alan olguların %36'sında görülmektedir (68). Tedaviye bağlı değişiklikler (TBD) iki patolojik süreçte incelenir; psödoprogresyon ve radyasyon nekrozu. Subakut ve çoğunlukla geçici olan (birkaç haftadan başlayarak aylarca sürebilir) psödoprogresyon, daha sonradan ortaya çıkıp kalıcı hasarı gösteren ise radyasyon nekrozu ismini alır. Her ikisi de tümör rekürrensinden bağımsız radyasyon hasarlarıdır (66). Görüntülemelerde tipik olarak lezyon periferinde kalın, isveç peyniri veya sabun köpüğüne benzeten kontrastlanma izlenmektedir. Bu alanda ADC değerleri yüksek olup perfüzyon incelemede tümör alanlarına kıyasla hipoperfüzedir. Psödoprogresyon genellikle tedaviden üç ay sonraki süreçte görülmeye başlar (60), fakat temozolamid tedavisi uygulanan kemoradyoterapi alan olgularda tedaviden iki ay sonraki süreçte de görülebilmektedir (69).

2.7.2 Beyin metastazlarında Tedaviye Yanıt ve Değerlendirilmesi

BM yetişkinlerde beyin malignitelerinin önemli bir sebebidir. Bu kadar yaygın olmasına rağmen, literatürde tedavi ve tedavi yanıtına ilişkin birçok varyasyon bulunmaktadır. RANO bu farklılıkları engellemek için 2015 yılında BM yanıt değerlendirilmesi amacıyla bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kriterler kortikosteroid kullanımı gibi klinik değerlendirmeye ve objektif boyut ölçümüne dayanmaktadır. Boyut artışı $>20\%$ olduğunda veya yeni bir lezyon ortaya çıktığında progresyon, $\geq 30\%$ boyut azalması var ve yeni lezyon yoksa parsiyel yanıt, diğer tüm durumlar ise stabil hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (61).

Beyin tümörlerinin tedavisinde SRS ve WBRT sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedaviler sonrasında tümör progrese olabilir, rekürrensi görülebilir veya bu alanda RN gelişebilir. Histopatolojik tanı altın standart olmakla birlikte çok az olguda uygulanmaktadır (70). SRS sonrasında daha sık görülmekte olup hastaların $10-20\%$ 'inde ortaya çıkmaktadır (71). RN görülme riski verilen radyasyon dozu ve tümör boyutu ile orantılıdır (64). Önceden yapılmış SRS, eşlikçi yapılan WBRT, birlikte kullanılan sistemik terapiler de RN riskini arttırmaktadır. Gliomlara benzer şekilde, BM'de de tümör rekürrensi ile RN ayırımında perfüzyon inceleme önemlidir. Tümör rekürrensleri hiperperfüze izlenirken RN alanları hipoperfüzedir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta grubu

Çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar komitesinden 2022-GOKAE-0712 başvuru numaralı 22/12/2022 tarihli (Karar no: 0617) etik kurul onayı alındı. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olup Haziran 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında ASL ve DSC perfüzyon MRG çekilen hastalar taranmıştır. Çalışmaya dahil olma kriterleri; her iki perfüzyon çekiminin olması, malign özellikte beyin tümörü tanısı olması, tanımlanan lezyon için operasyon veya radyoterapi öyküsü bulunması olarak belirlenmiştir. Olgunun lezyonunun benign karakterde olması veya kitle bulunmaması, operasyon veya RT öyküsünün olmaması veya kesitlerin değerlendirilebilecek teknik kalitede olmaması dışlama kriteri olarak kullanılmıştır.. Belirtilen tarihler arasında elde olunan 166 görüntülemeden 20 tanesi aynı hastaların tekrar çekimleri olması nedeni ile, 18 hastanın incelemede kitlesi bulunmadığından veya benign özellikte olduğundan, 22 hastanın ASL veya DSC perfüzyon görüntüleri uygun kalitede olmadığından, 7 hasta henüz tedavi almadığından, 9 hastanın ise lezyonları vasküler yapılar ile çok yakın veya boyut olarak ölçülemeyecek kadar küçük olduğundan dışlanmıştır. Toplam 90 adet malign özellikte beyin tümörü bulunan hasta (primer veya sekonder) çalışmaya dahil edilmiştir. Birden fazla lezyonu bulunan olguda tedavi gören en büyük lezyon incelemeye dahil edilmiştir.

3.2 MRG Çekim Parametreleri

Tüm çekimler 3T MRG ünitesinde (Siemens Healthlineers, Magnetom Lumina), hasta supin pozisyonda iken 32 kanallı kafa koili ile gerçekleştirildi.

İmajların değerlendirilmesi, işlenmesi ve perfüzyon haritalarının oluşturulması iş istasyonu üzerinden (Syngo.via, Siemens Healthlineers) gerçekleştirildi. MRG çekiminde kullanılan sekans parametreleri aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: Çalışmada kullanılan sekans parametreleri

Sekans	TR	TE	Matriks	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)	FOV
T2	4290	97	912x896	3	3,9	234x230
FLAIR	9000	98	464x512	3	3,9	199x220
T1 3D	2200	3,4	256x256	0,9	-	230x230
Postkontrast T1- 3D	2200	3,4	256x256	0,9	-	230x230
T2* Perfüzyon (DSC)	3040	30	128x128	3	3,9	199x220
ASL	4420	22,3	128x128	4	-	220x220

Tablo 3: Multifaz pcASL görüntü parametreleri

Maksimum işaretleme süresi	1800 ms
İnversiyon zamanı	800, 900, 1000, 1100, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2300, 2600, 2900, 3200, 3500, 3800, 4000 ms
İnversiyon dizi boyutu	16
Turbo faktör	15
Flip açısı	180 derece
İnceleme zamanı	4:59 dakika

Kontrastsız MR kesitlerinin ve 3D Turbo Gradient Spin Eko (TGSE) pcASL kesitlerinin elde olunması sonrasında kontrast enjeksiyonu yapılır.

pcASL inceleme öncesinde durağan dokuların sinyalini elimine etmek için presaturasyon sağlanmıştır. Daha sonra 180 derece RF pulsu ile işaretleme yapılmış ve işaretlenen protonların gecikme süresi sonrası görüntüleme alanına gelmesi beklenmiştir. Görüntüler 24 farklı kesitte 16 farklı inversiyon zamanında alınmıştır.

DSC perfüzyonda 0.1 mmol/kg Gd'lu kontrast madde kullanılmış olup total dozun (15 cc) yaklaşık ½'si doyurma dozu olarak verilmiştir. Doyurma dozu sonrasında 5 dakika beklenir ve kontrastın kalanı enjeksiyon pompası ile 5 ml/dk'dan daha yavaş olmayacak şekilde enjekte edilmiştir. Sonrasında 20-25 ml serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Cine modunda MR kesitleri başlatıldıktan 20 saniye sonra kontrast enjeksiyonu yapılmış olup GRE EPI T2* sekanslarıyla temporal rezolüsyon 2 sn olacak şekilde görüntüler alınmaya başlanmıştır.

Post-processing aşamasında iş istasyonunda uygun lezyonun tespiti sonrasında lokal AIF belirlenerek seçilen serebral arterin intensite-perfüzyon eğimleri elde olunmuştur. Bu intensite-perfüzyon eğimlerinden perfüzyon haritaları oluşturulmuştur, ham görüntülere ek olarak lezyonun en iyi izlenebildiği sekans ile birleştirilip füzyon görüntüler de elde edilmiştir.

3.3 Görüntü Analizi Değerlendirme İşlemi

3.3.1 Kantitatif değerlendirme

Elde edilen imajlar uygun iş istasyonunda (Syngo Via, Siemens, Almanya) işlenerek değerlendirilmiştir.

DSC perfüzyon haritalarında lezyon var ise solid kesimine, nekrotik alanlardan ve vasküler yapılardan kaçınılarak, en fazla hiperperfüzyon gözlenen bölgeye, biastan kaçınmak için 3 adet region of interest (ROI) konularak free hand (serbest el) tekniği ile düzeltilmemiş CBF ve CBV

ölçümleri yapılmıştır. Eğer hasta opere ise veya radyoterapi sonrasında lezyonda perfüze alan saptanmamışsa, ROI ölçümleri operasyon kavitesinden veya perfüze olmayan lezyonun solid kesiminden yapılmıştır. Daha sonra bu 3 ROI değerinin ortalaması alınarak ortalama ROI değeri elde edilmiştir. Ayrıca karşılaştırma için karşı serebral beyaz cevherde referans bir ROI değeri alınmıştır. Karşı beyaz cevherin normal olmadığı veya lezyonun posterior fossada yer aldığı durumlarda kontrateral beyin parankiminden referans ROI alınmıştır. Ortalama ROI değeri, referans ROI değerine bölünerek her hasta için seçilen lezyona ait standart bir normalize değer (n) oluşturulmaya çalışılmıştır.

Benzer şekilde ASL perfüzyon haritaları üzerinden oluşturulan CBF haritaları değerlendirilmiş, aynı şekilde lezyon var ve hiperperfüze kesimleri mevcut ise buradan, lezyon var fakat hipoperfüze ise lezyonun solid kesiminden, olgu opere ise ve tanımlanabilir bir lezyon yok ise operasyon kavitesi duvarlarından free hand (serbest el) tekniği ile 3 adet ROI ölçümü yapılmıştır. Bu ROI ölçümlerinin ortalaması alınmış ve ortalama ROI değeri elde edilmiştir. Karşı beyaz cevherden referans ROI değeri alınmıştır. Ortalama ROI değeri, karşı beyaz cevher ROI değerine bölünerek normalize bir değer (n) oluşturulmaya çalışılmıştır.

3.3.2 Kalitatif değerlendirme

Konvansiyonel incelemelerden her olgu için yalnızca kontrastlı T1, FLAIR görüntüleri değerlendirilmiştir. DSC perfüzyonda renkli CBF ve CBV haritaları, ASL perfüzyonda renksiz ve renkli CBF haritaları görsel olarak değerlendirilmiştir. Olguların eski görüntülerine bakılmadan yalnızca mevcut incelemesi değerlendirilmiş ve skora aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir.

0: Mevcut incelemede hiperperfüze alan izlenmeyen, yalnızca TBD bulunduğu (RN, operasyon kavitesi gibi) durumlar

1: Mevcut incelemede hiperperfüze alanın izlendiği, rezidü veya nüks tümörün izlendiği (operasyon kavitesinde nüks tümör, postoperatif rezidü tümör, nüks tümör) durumlar

Olguların ilk aşamada DSC CBV ve CBF haritaları görsel olarak değerlendirilmiştir. Bias olmaması açısından okuyucular ASL CBF değerlerini 4 hafta sonra değerlendirmiştir. Değerlendirmeler 13 sene (G.D.) ve 2 sene (Y.K.Ç.) deneyimi olan iki radyolog tarafından ayrı ayrı yapılmıştır.

3.3.3 Sonuçların değerlendirilmesi

Olguların mevcut tetkikinde TBD ile nüks/rezidü tümör (NRT) ayırımının yapılması için altın standart teknik biyopsi ile histopatolojik tanıdır. Fakat biyopsi olgu takibinde sürekli olarak uygulanabilecek bir yöntem değildir. Bu nedenle sonuç değerlendirmesi için olgunun önceki görüntülemeleri, klinik bulguları ve takip görüntülemeleri değerlendirilmiş, buna göre mevcut incelemedeki lezyonun karakteri tayin edilmiştir. Önceki tetkiklerinde tedavi sonrası hiperperfüze lezyon bulunan, mevcut tetkikte bu alandaki perfüzyon artışı devam eden, var ise boyutsal artış eklenen, klinik olarak NRT olarak değerlendirilen ve lokal tedavi sonrası perfüzyon artışının azaldığı/gerilediği lezyonlar NRT olarak tanımlanmıştır. TBD olarak tanımlamak için; lezyona yapılan işlem sonrasında perfüzyon artışı gösteren alan bulunmaması, önceki tetkiklerde var olan hiperperfüze lezyonda perfüzyon artışının tedavi ile tamamen kaybolması ve takip görüntülerin benzer olması, klinik olarak verilen karar ve uygulanan tedavi gibi etmenler dikkate alınmıştır.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistikler SPSS 27.0 kullanılarak elde olunmuştur. 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. DSC CBV, CBF ve ASL CBF haritaları üzerinden

üçer adet ROI ölçümü yapılmış ve ROI (1), ROI (2), ROI (3) olarak kodlanmıştır. Her üç ROI ölçümünün kendi arasında ortalaması alınmış ve ROI (ORT) olarak adlandırılmıştır. Her harita içerisinde aynı bölgelere ROI konmuş ve bu alanın karşı beyaz cevherinde etkilenmeyen bölgeden veya karşı normal beyin parankiminden birer ROI ölçümü daha yapılmıştır, bu ROI ölçümüne ROI (M) adı verilmiştir. Elde olunan bu değerlerden ROI (ORT) ile ROI (M) birbirine oranlanarak ROI (ORT)/ ROI (M) değeri (normalize değer) karşılaştırma amaçlı referans değer olarak kullanılmıştır.

Öncelikle bu değerlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk) olarak incelenmiştir ($p < 0,001$). En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Korelasyon katsayısı 0.05-0.30 düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 düşük orta derecede korelasyon, 0.40-0.60 orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 mükemmel korelasyon olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.

Üç normalize değerde parametreler arasında fark olup olmadığını araştırmak için Friedman'ın iki yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Bu normalize değerlerin sonuçlar arasında (TBD ve NRT olan lezyonlar) farklılık gösterip göstermediğini görmek için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Olgular takip ve klinik bulgulara göre NRT bulunan ve TBD izlenenler olarak iki gruba ayrılmış ve normalize değerlerinin tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde (Area Under Curve- AUC) tip 1 hata

düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanı değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Haritaların vizüel değerlendirmesinde TBD (0) ve NRT varlığı (1) arasındaki ayırımı yapmadaki okuyucular arası uyum ve okuyucuların sonuçlar ile uyumu Kappa testleri ile değerlendirilmiştir. Kappa skoru 0-0.19 arası uyum yok, 0.20-0.39 arası düşük uyum, 0.40-0.59 arası orta uyum, 0.60-0.79 arası iyi uyum, 0.80-1 arası mükemmel uyum olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 90 hasta (42 kadın, 48 erkek) dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları 53.4 (20-81) olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların (n:90); BM (n: 46), yüksek dereceli glial tümör (n: 43), lenfoma (n:1) tanılı olup tamamı primer veya sekonder malign karakterde beyin tümörlerinden oluşmaktadır (Tablo 4). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında tümöre yönelik operasyon, RT veya kombine tedavi öyküsü bulunmaktadır. Her olguda patolojik değerlendirme mümkün olmadığı için önceki ve takip MRG'leri, klinik bulguları değerlendirilerek sonuçlar NRT (n: 47) ve TBD (n:43) olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 4: Olguların tanı ve sonuçlara göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)	TBD (n)	TBD (%)	NRT (n)	NRT (%)
Yüksek dereceli glial tümör	43	%47.8	20	22.2	23	25.6
Metastaz	46	51.1	22	22.2	24	26.7
Lenfoma	1	1.1	1	1.1	0	0
Toplam	90	100	43	47.8	47	52.2

Kantitatif değerlendirme için değerlendirme yapılan her üç haritadaki (DSC CBV ve CBF , ASL CBF) ROI (ORT)/(M) değerleri normalize değerler olarak hesaplanıp karşılaştırma için kullanılmıştır (DSC nCBV, DSC nCBF, ASL nCBF) (Tablo 4). Bu değerlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş fakat normal dağılıma uygun bulunmadığı için nonparametrik testler ile devam edilmiştir.

Çalışmamızda CBF ve CBV düzeltilmemiş değerleri kullanılmış olup her üç parametrenin normalize değerleri karşılaştırmalarda kullanılmıştır. Kantitatif değerlendirmede tüm hastalar için DSC nCBV: 3.37 (min: 0.06, max: 43.14, %95 CI 1.81-4.73), DSC nCBF: 1.61 (min: 0.12, max: 9.21, %95 CI 1.27-1.95), ASL nCBF: 2,02 (min: 0.13, max: 22.88, %95 CI 1.35- 2.70) bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Haritaların kantitatif olarak hesaplanan normalize değerleri

Tanı/ Parametre	DSC nCBV	DSC nCBF	ASL nCBF
Yüksek dereceli glial tümör	3.86	1.95	2.69
Metastaz	2.78	1.33	1.43
Lenfoma	0.32	0.26	0.586
Toplam	3,27 (0.06- 43.14)	1.61 (0.12- 9.21)	2.02 (0.13- 22.88)

Normalize değerlerin birbiri ile bağıntısını test etmek için yapılan nonparametrik testte DSC nCBV değerinin DSC nCBF değeri ile mükemmel oranda korele olduğu ($r: 0,94, p<0,001$), ASL nCBF ile de çok iyi derecede korele olduğu ($r: 0,75, p<0,001$) görülmektedir. Benzer şekilde ASL nCBF, DSC nCBF ($r: 0,79 p<0,01$) ile mükemmel derecede koreledir.

Normalize sayısal değerlerin birbiri ile benzerliği Friedman iki yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiş ve en az bir tanesi diğerlerinden farklı olarak sonuçlanmıştır. Yapılan karşılaştırmada normalize sayısal değerlerin ASL nCBF ve DSC nCBF için yakın olduğu (ortalama sırası ile 1,86 ve 1,71),

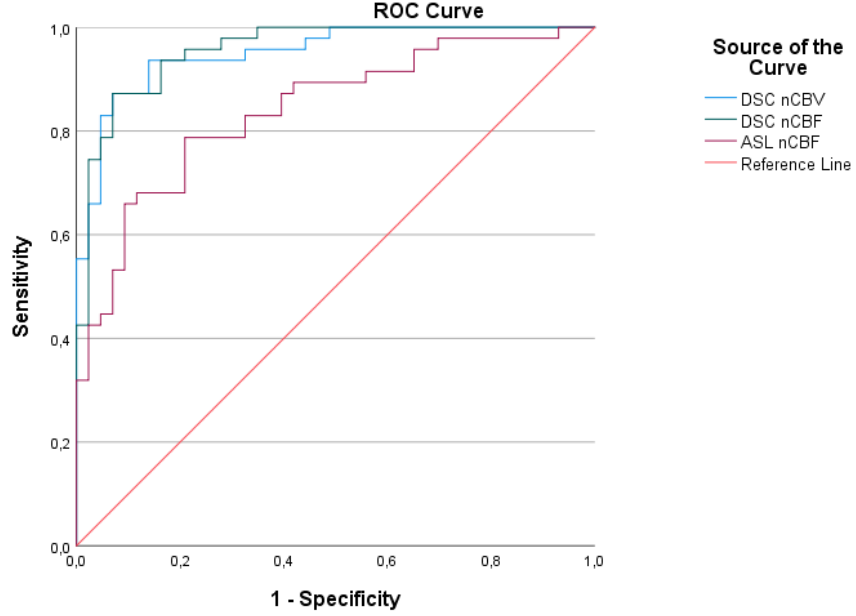
fakat DSC nCBV'nin her ikisinden farklılık gösterdiği görülmüştür (ortalama: 2,43) (Tablo 6).

Tablo 6: Normalize değerler arasındaki farkı açıklayan iki yönlü karşılaştırma tablosu

Örnek 1- Örnek 2	Ortalama Fark	Standart Hata	P**
DSC nCBF- ASL nCBF	-0,14	0,14	0,99
DSC nCBF- DSC nCBV	0,72	0,14	<0.001*
ASL nCBF- DSC nCBV	0,57	0,14	<0.001*
*DSC nCBV ile ASL nCBF ve DSC nCBF arasında anlamlı fark			
**Bonferroni düzeltilmiş p değeri			

Sonuçlarında rezidü/ nüks tümör bulunan olguların üzerinden normalize değerlere yönelik ROC eğrisi (Tablo 7) ve AUC (Tablo 8) elde edilmiştir. ROC eğrisinde her üç normalize değer de referans çizginin üzerinde yer almakta olup tanısal açıdan kullanılabilir. DSC nCBV (AUC: 0.95, $p<0.001$), DSC nCBF (AUC: 0.95, $p<0.001$) ve ASL nCBF'nin (AUC: 0.84, $p<0.001$) AUC değerleri karşılaştırıldığında DSC nCBV ve DSC nCBF'nin çok yüksek oranda doğru tanı koyabildiği, ASL nCBF'nin ise yüksek oranda tanı koyabildiği görülmüştür. ROC eğrisi parametreleri değerlendirildiğinde DSC nCBV için 1,211 (%93 duyarlılık, %82 özgüllük), DSC nCBF için 0,896 (%93 duyarlılık, %82 özgüllük), ASL nCBF için 0,829 (%78 duyarlılık, %75 özgüllük) cut-off değerleri belirlenmiştir.

Tablo 7: NRT bulunan olgularda normalize değerler ile oluşturulan ROC Eğrisi



Tablo 8: Üç parametrenin tanısallığını öngörmek açısından ROC eğrisinden türetilen AUC değerleri

Parametre- Sonuç	Eğri altında kalan alan	Standart hata	p	95% Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
DSC r CBV	0,95	0,02	<0,001*	0,91	0,99
DSC r CBF	0,95	0,01	<0,001*	0,91	0,99
ASL r CBF	0,84	0,04	<0,001*	0,75	0,92
*Üç parametre için de anlamlı farklılık					

Takip ve klinik bulgularına göre TBD (0) düşünülen olgularda DSC nCBV, DSC nCBF ve ASL nCBF için ortalama değerler sırası ile 0.773, 0.603, 0.709 ve ortanca değerler 0.561 (min. 0.062 maks. 2.554), 0.492 (min 0.127, maks 2.143), 0.534 (min 0.134, maks 3.336) olarak bulunmuştur. NRT olduğu

bilinen olgularda ise DSC nCBV, DSC nCBF ve ASL nCBF için ortalama değerler sırası ile 5.564 (min 0.572, maks 43.145), 2.543 (min 0.674, maks 9.212), 3.238 (min 0.178, maks 22.885) ve ortanca değerler 2.858, 1.909, 1.768 olarak bulunmuştur (Tablo 9). TDB ve NRT bulunan olgular arasında üç normalize değer için de farklılık varlığını saptamak amacı ile Mann Whitney U testi yapılmış ve her üç normalize değer için de iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 10).

Tablo 9: Sonuç dağılımına göre her üç parametrenin sayısal verileri

Sonuç/ Parametre		DSC nCBV	DSC nCBF	ASLnCBF
Tedaviye bağlı değişiklikler	Ortalama	0,773384	0,603615	0,709076
	N	43	43	43
	Standart Sapma	0,5813438	0,4032127	0,6104380
	Median	0,561162	0,492754	0,534747
	Minimum	0,0626	0,1273	0,1347
	Maksimum	2,5540	2,1437	3,3362
Nüks/rezidü tümör	Ortalama	5,564039	2,543194	3,238281
	N	47	47	47
	Standart Sapma	9,0717010	1,7768801	4,0671228
	Median	2,858195	1,909910	1,768595
	Minimum	,5726	,6744	,1788
	Maksimum	43,1450	9,2121	22,8853
Total	Ortalama	3,275170	1,616506	2,029883
	N	90	90	90
	Standart Sapma	6,9631153	1,6302661	3,2154901
	Median	1,535212	1,066767	,957409
	Minimum	0,0626	0,1273	0,1347
	Maksimum	43,1450	9,2121	22,8853

Tablo 10: Mann Whitney U testi ile sonuçlara göre normalize değerlerin sonuç gruplarına göre farklılıkları

	DSC nCBV	DSC nCBF	ASL nCBF
Mann-Whitney U	99,000	88,000	323,000
Wilcoxon W	1045,000	1034,000	1269,000
Z	-7,363	-7,452	-5,553
p	<0.001*	<0.001*	<0.001*
*Üç parametrede de gruplar arası anlamlı fark			

Kalitatif değerlendirme (görsel değerlendirme) için her üç haritayı değerlendiren ayrı iki okuyucu arasında Kappa uyum testleri yapılmıştır. Okuyucular arası uyum; ASL CBF için iyi (0.714), DSC CBF için iyi (0.790), DSC CBV için mükemmel (0.822) olarak bulunmuştur.

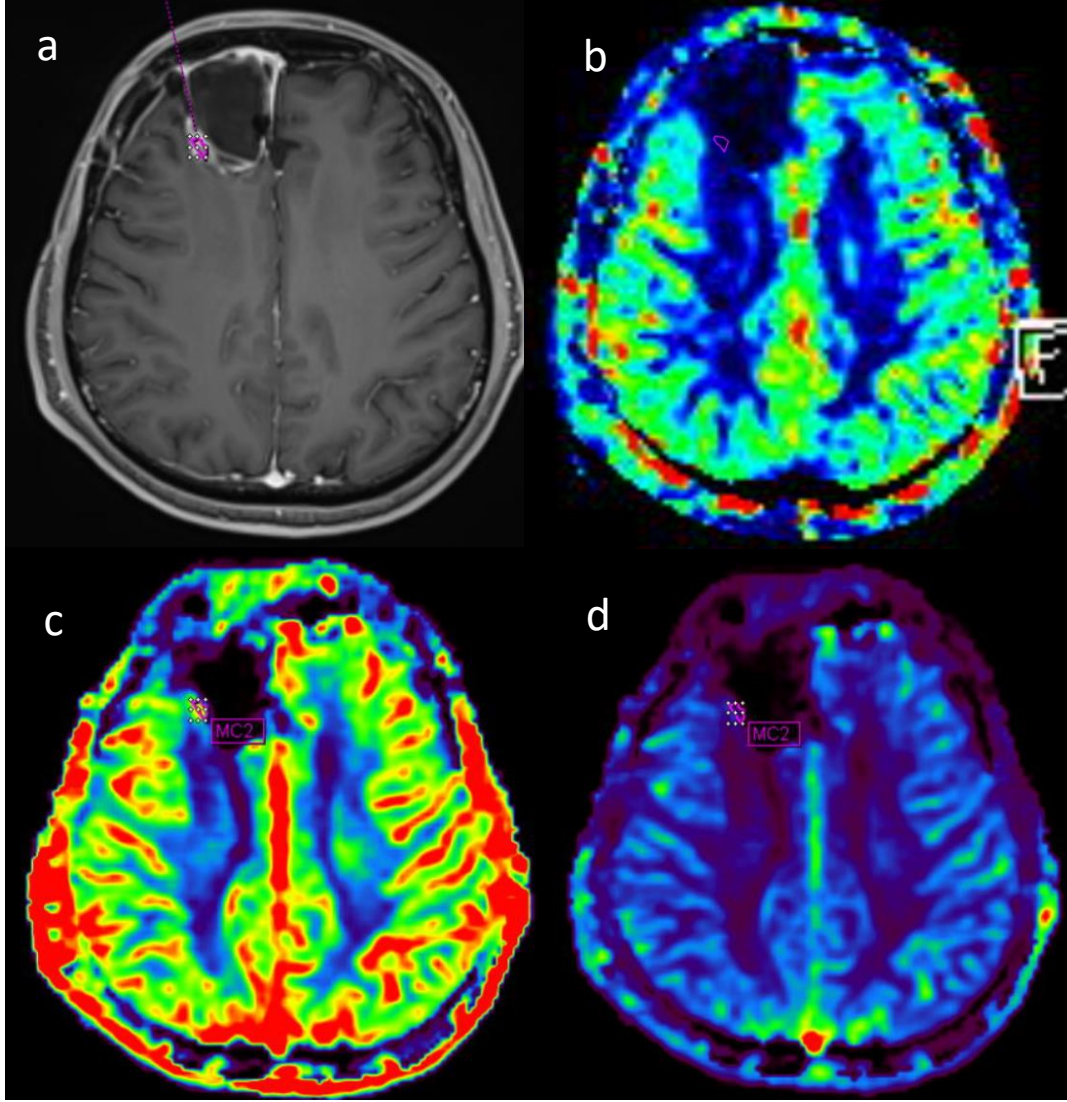
Okuyucuların sonuçlar ile uyumlulukları değerlendirildiğinde birinci okuyucuda; ASL CBF’de iyi (0.626, %70 sensitif, %93 spesifik), DSC CBF’de iyi (0.713, %76 sensitif, %95 spesifik), DSC CBV’de iyi (0.755, %87 sensitif-%88 spesifik) uyum saptanmıştır. İkinci okuyucuda; ASL CBF’de orta (0.584, %61 sensitif, %97 spesifik), DSC CBF’de iyi (0.649, %65 sensitif, %100 spesifik), DSC CBV’de mükemmel (0.800, %89 sensitif, %90 spesifik) olarak bulunmuştur (Tablo 11 ve 12). Olgu örnekleri aşağıda verilmiştir (Şekil 5—11).

Tablo 11: Okuyucuların sonuçlar ile uyumlulukları

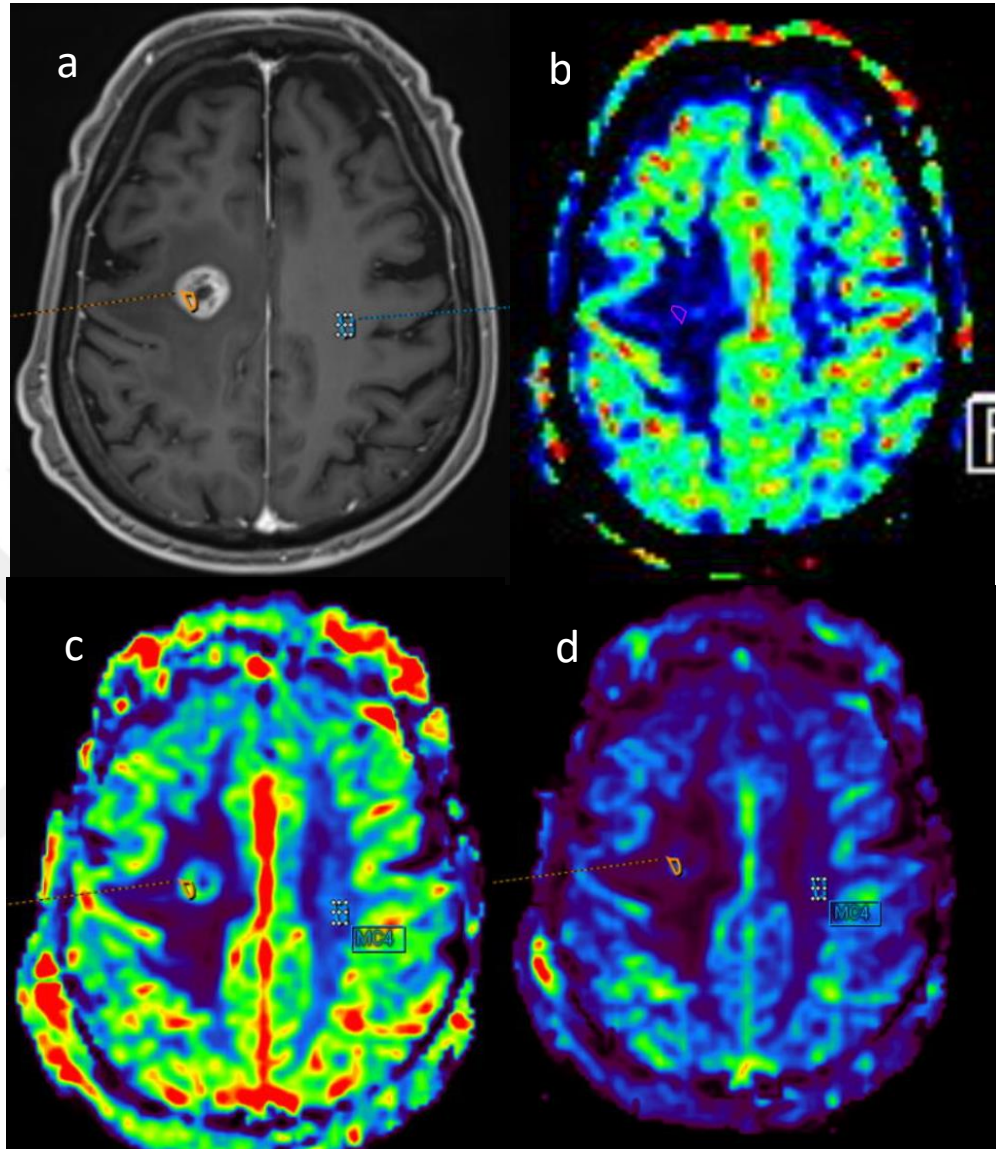
Haritalar / Sonuç			Sonuç		Total
			0	1	
DSC CBV	0	Okuyucu 1	38	6	44
		Okuyucu 2	39	5	44
	1	Okuyucu 1	5	41	46
		Okuyucu 2	4	42	46
DSC CBF	0	Okuyucu 1	41	11	52
		Okuyucu 2	43	16	49
	1	Okuyucu 1	2	36	38
		Okuyucu 2	0	31	31
ASL CBF	0	Okuyucu 1	40	14	54
		Okuyucu 2	42	18	60
	1	Okuyucu 1	3	33	36
		Okuyucu 2	1	29	30
Toplam	n	43	47	90	

Tablo 12: Okuyucuların sonuçlara göre sensitivite/spesifite oranları

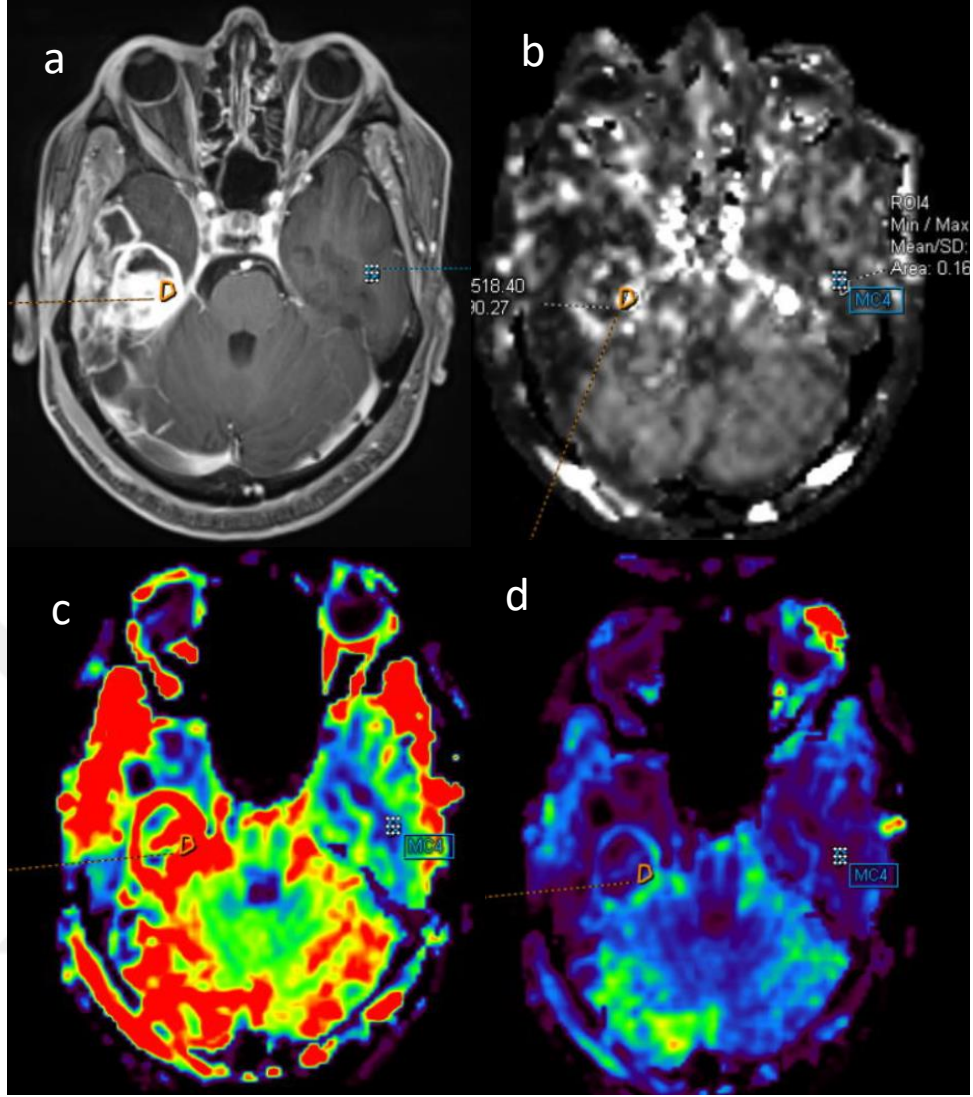
Harita/ Spesifite	Sensitivite-	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
DSC CBV	Okuyucu 1	87	88
	Okuyucu 2	89	90
DSC CBF	Okuyucu 1	76	95
	Okuyucu 2	65	100
ASL CBF	Okuyucu 1	70	93
	Okuyucu 2	61	97



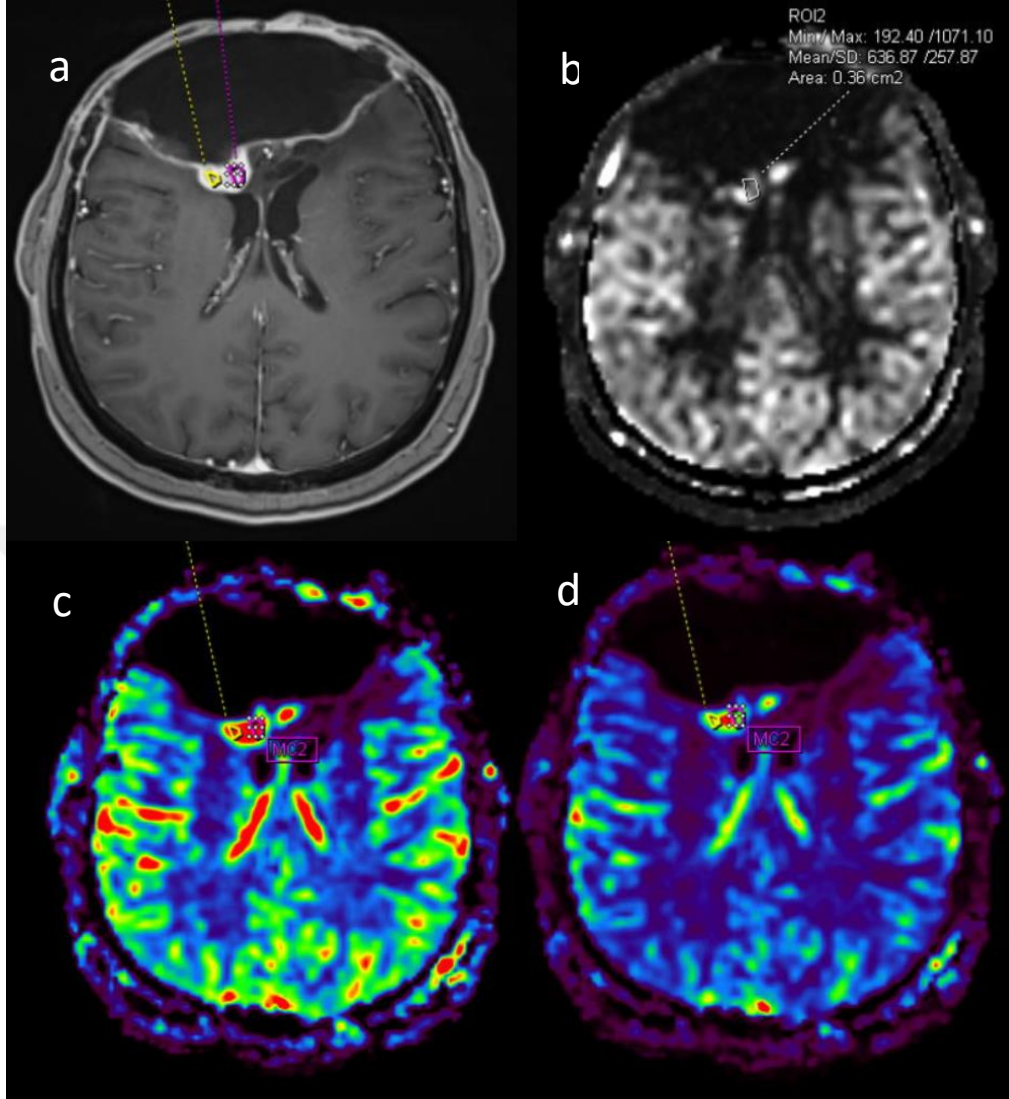
Şekil 5: Derece 3 astrositom nedeni ile operasyon ve RT öyküsü olan olgunun takip görüntülemesi. a) Kontrastlı yağ baskılı T1: Kavite duvar posterolateralinde duvarda nodüler kontrastlanma gösteren kalınlaşma. b) Renkli ASL CBF: Lezyon lojunda perfüzyon artışı saptanmamıştır. c) DSC CBV: Lezyon lojunda perfüzyon artışı mevcuttur. d) DSC CBF: Lezyon lojunda belirgin perfüzyon artışı saptanmamıştır. Takip ve klinik bulguları ile lezyonun NRT olarak kategorize edilmiştir.



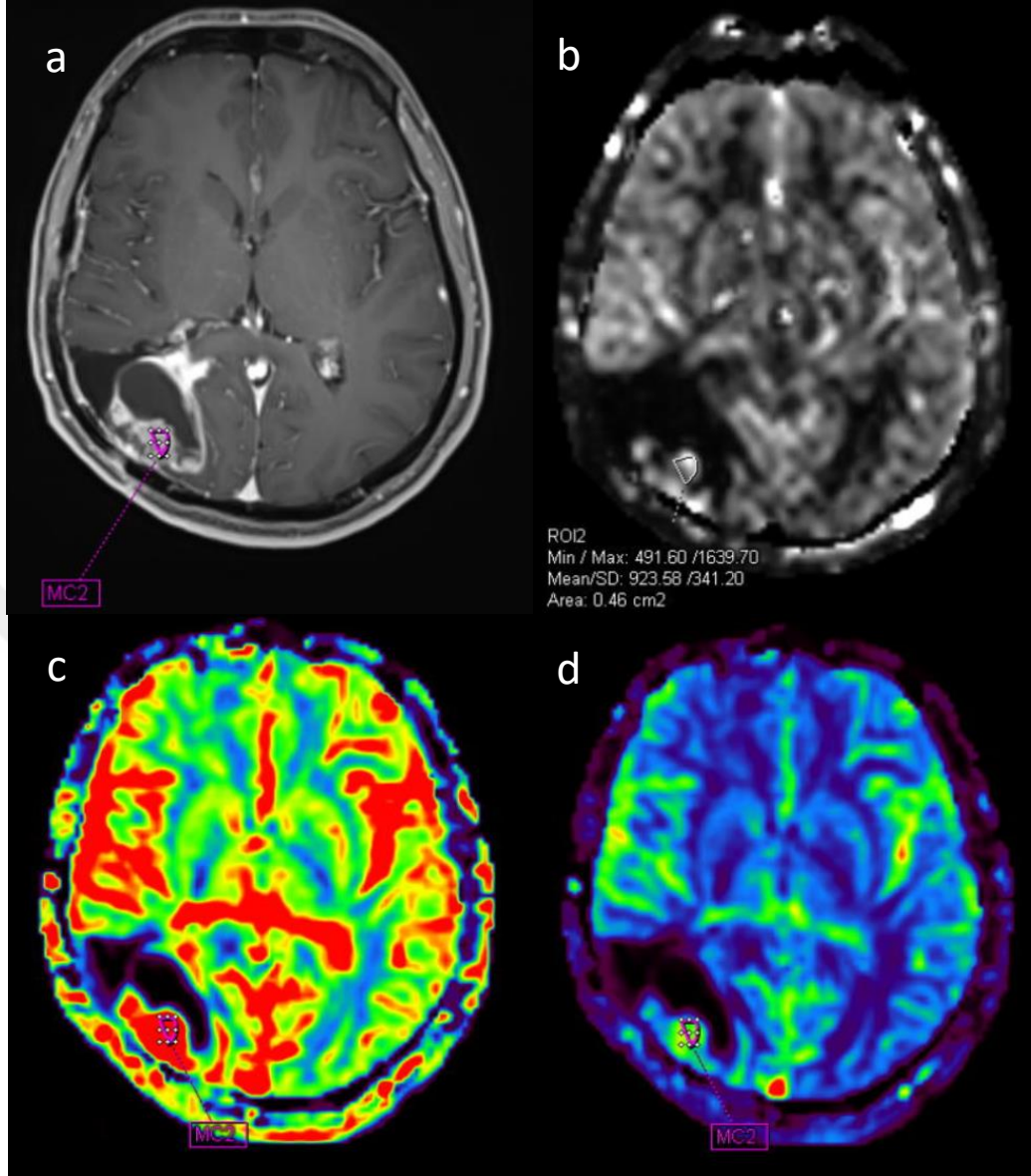
Şekil 6: Akciğer kanseri beyin metastazlı olguda RT sonrası değerlendirme; a) Kontrastlı yağ baskılı T1: kontrastlanma gösteren metastatik lezyon b) Renkli ASL CBF: lezyon lojunda minimal sinyal değişimi c) DSC CBV: Lezyon lojunda belirgin hiperperfüzyon. d) DSC CBF: CBV'ye kıyasla daha siliik ılımlı hiperperfüzyon izlenmektedir. Takip görüntülemeleri ve kliniği ile NRT olarak kategorize edilmiştir.



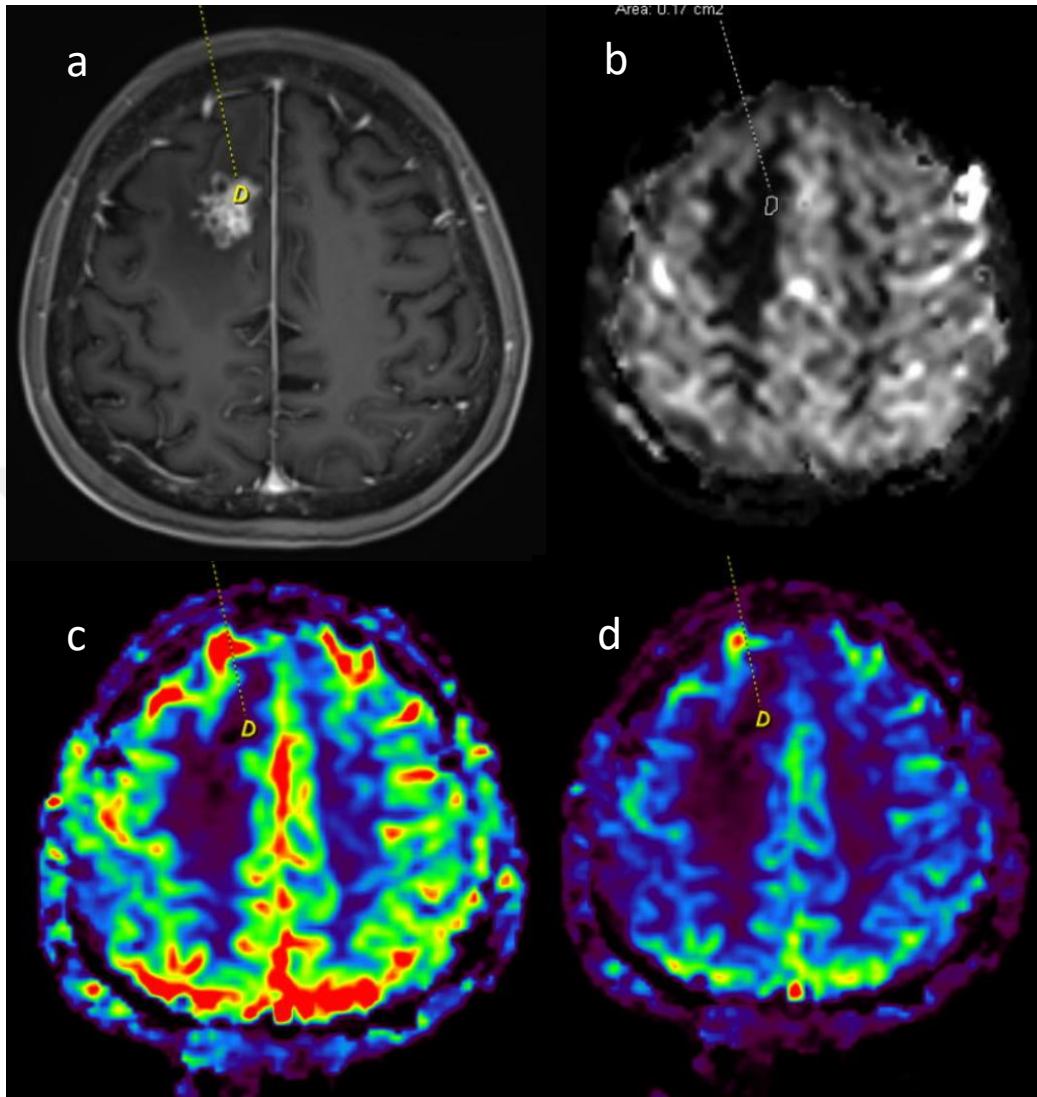
Şekil 7: GBM nüksü olan olguda operasyon ve RT sonrası kontrol. a) Kontrastlı yağ baskılı T1; operasyon kavitesi komşuluğunda kontrastlanma gösteren solid alan. b) ASL CBF: Kontrastlanan alanda hiperperfüze görünüm. c) DSC CBV: Kontrastlanan alanda belirgin hiperperfüze görünüm. d) DSC CBF: Kontrastlanan alanda hafif-orta düzeyde perfüzyon artışı izlenmektedir. Takip görüntülemeleri ve kliniği ile NRT olarak kategorize edilmiştir.



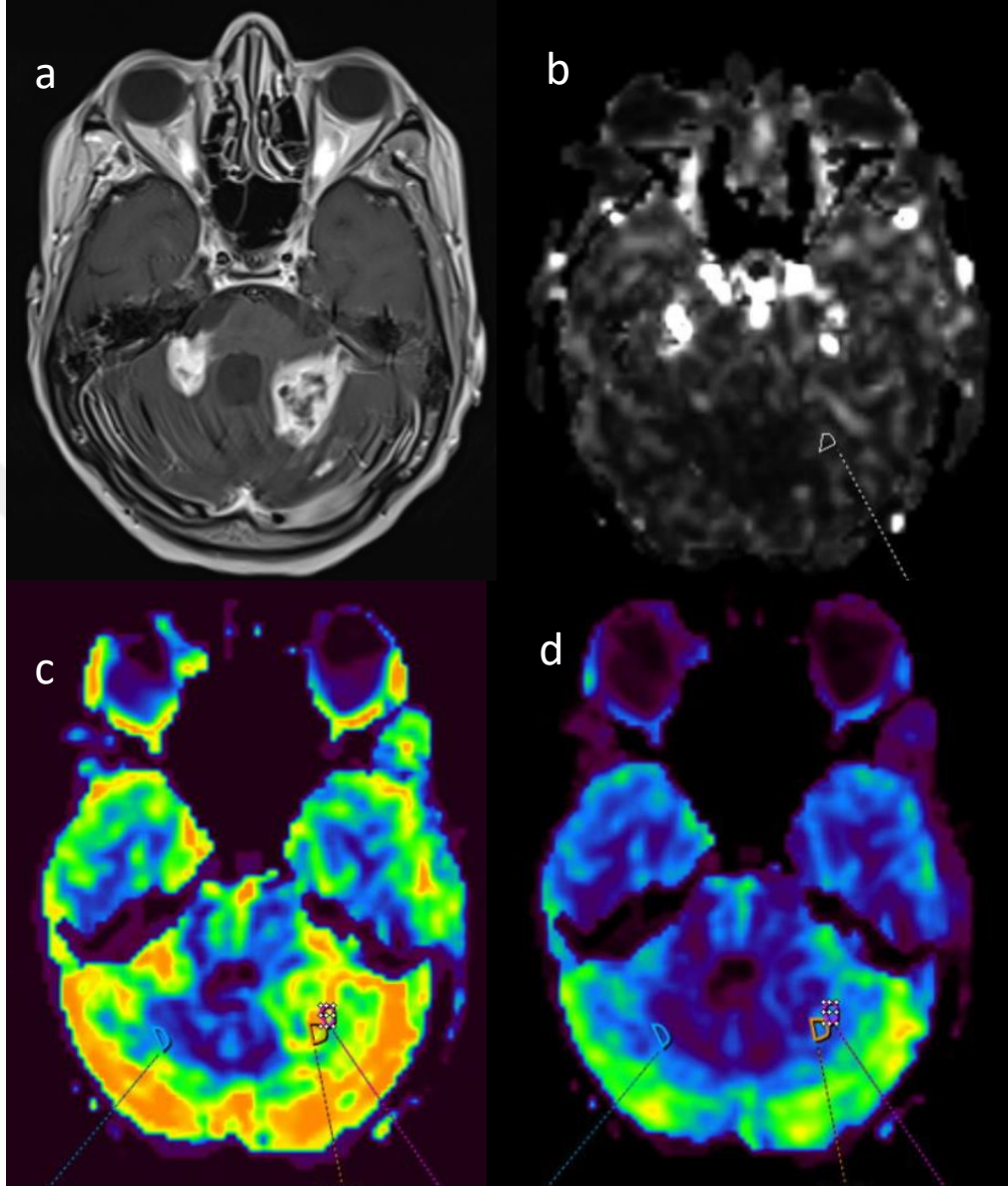
Şekil 8: Leiomyosarkom metastaz nüksü bulunan operasyon ve RT öyküsü olan olgu kontrolü. a) Kontrastlı yağ baskılı T1: Operasyon kavitesi duvar posterior kesiminde kontrastlanan solid lezyon. b) ASL CBF: Lezyon lojunda hiperperfüzyon. c) DSC CBV: Lezyon lojunda belirgin hiperperfüzyon. d) DSC CBF: Lezyon lojunda hiperperfüzyon izlenmektedir. Takip görüntülemeleri ve kliniği ile NRT olarak kategorize edilmiştir.



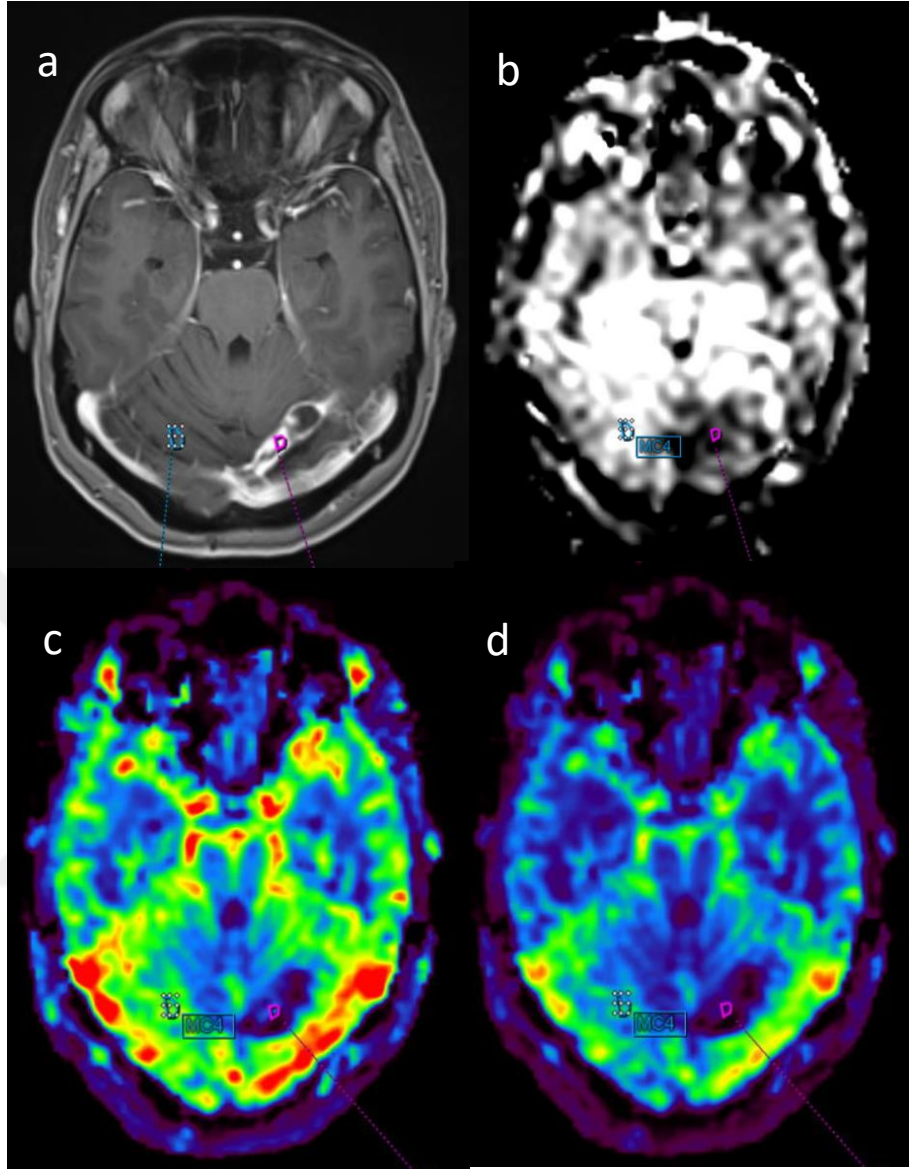
Şekil 9: Derece 3 Astrositom nedeni ile operasyon ve RT öyküsü bulunan olgu. a) Kontrastlı yağ baskılı T1: Operasyon kavite duvarında kontrastlanma gösteren solid görünümde alan. b) ASL CBF: Kontrastlanan alanda hiperperfüzyon. c) DSC CBV: Kontrastlanan alanda belirgin hiperperfüzyon. d) Kontrastlanan alanda hiperperfüzyon izlenmektedir. Takip görüntülemeleri ve kliniği ile NRT olarak kategorize edilmiştir.



Şekil 10: Akciğer kanseri beyin metastazı nedeni ile RT öyküsü bulunan olgu takibi. a) Kontrastlı yağ baskılı T1: Sağ frontal parasagittal yerleşimli sabun köpüğü tarzı kontrastlanma gösteren lezyon. b) ASL CBF, c)DSC CBV, d) DSC CBF: Lezyon lojunda perfüzyon artışı saptanmamıştır. Takip bulguları ile TBD olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 11: Meme kanseri beyin metastazı nedeni ile RT alan olguda kontrol MRG. a) Kontrastlı yağ baskılı t1: Sol serebellar yerleşimli kontrastlanma gösteren kitle. b) ASL CBF: Lezyon lateral kesiminde minimal perfüzyon artışı. c) DSC CBV: Lezyon lateralinde belirgin perfüzyon artışı. d) Lezyon lateralinde perfüzyon artışı izlenmektedir. Takip bulguları ile NRT lehine değerlendirilmiştir.



Şekil 12: Meme kanseri beyin metastazına bağlı operasyon ve RT öyküsü bulunan olguda kontrol MRG. a) Kontrastlı yağ baskılı T1: Sol serebellar hemisferde operasyon kavitesi medialinde duvarda ılımlı kalınlaşma izlenmektedir. b) ASL CBF, c) DSC CBV, d) DSC CBF: Kavite medialindeki kısım karşı hemisfer ile kıyaslandığında hipoperfüzedir. Takip bulguları ile değerlendirildiğinde TBD lehinedir.

5. TARTIŞMA

Beyin tümörlerinin global insidansı, son 20 yıl içerisinde %40'tan fazla artış göstermiştir. Sıklığının artmasına bağlı son yıllarda birçok tedavi yöntemi ortaya çıkmış olup, tedavi süreçlerinin yönetilmesinde serebral tümör aktivitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Kontrastlı MRG bu açıdan sıklıkla tercih edilmekle birlikte, yalnızca kan beyin bariyerinde bozukluğa neden olan süreçleri temsil etmekte ve tedaviye sekonder gelişen durumlarda da görülebilmektedir. Bu durumlarda perfüzyon MRG, konvansiyonel MRG'ye üstünlük sağlamaktadır.

DSC perfüzyon tekniği birçok çalışmada düşük ve yüksek dereceli tümörlerin ve tümör rekürrensi ile tedaviye bağlı değişikliklerin ayırımında sıklıkla kullanılan yöntemdir. DSC perfüzyon rCBV ve rCBF gibi histolojik yapı ile korele perfüzyon parametreleri sunmaktadır. Fakat dezavantajları arasında kontrast enjeksiyonu gerektirmesi ve kontrast madde ekstrevasyonu nedeni ile CBV değerlerinde düşüşe sebep olabilmesi bulunmaktadır. ASL perfüzyon ise günden güne gelişmekte olan bir yöntem olup nonivaziv şekilde ve kontrast kullanılmadan mutlak CBF değerini elde edebilmektedir.

Literatürde düşük ve yüksek dereceli glial tümörlerde perfüzyon yöntemlerini karşılaştıran çok sayıda yayın mevcuttur. Metastatik lezyonlar ile ilgili yayın sayısı görece daha azdır. Bu çalışmaların bir kısmında daha büyük bir hasta grubu ile, bir kısmında ise pcASL, yüksek alan gücü gibi SNR'yi arttıracak yöntemler ile bulguların karşılaştırılması önerilmektedir. Bu retrospektif çalışmada, farklı tümör gruplarından oluşan ve tedavi alan, daha büyük bir hasta grubunda, 3D pcASL GRASE yöntemi ile DSC perfüzyonun, takiplerde TBD ve NRT ayırımında kullanılabilirliğini araştırdık.

Özsunar ve ark. GBM nedeni ile tedavi öyküsü olan 30 hastada (1,5T, pASL tekniği) yaptığı çalışmada; radyasyon nekrozu/düşük dereceli tümörlerde DSC nrCBV ve ASL nCBF sırası ile 2, 2; yüksek dereceli glial tümör rekürrensinde 2.6, 3.9; yüksek dereceli tümöre eşlik eden radyasyon nekrozu varlığında 1.2, 4.3 olarak bulmuş olup ASL değerleri bu çalışmada genel olarak DSC değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Rekürrens olmayan ve yüksek dereceli tümör rekürrensi bulunan olgular arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tek kesit ASL yöntemi kullanıldığı için değerlendirilmede biasa neden olabileceği düşünülmüştür (72).

Seeger ve ark. GBM nedeni ile tedavi öyküsü olan 40 olgu içerisinde 26 hastaya ASL inceleme uygulamıştır (1,5T, pASL tekniği). ASL nrCBF tümör rekürrensi olan grupta 2.41 ± 1.3 , stabil hastalık bulunan grupta ise 1.66 ± 0.5 olarak bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamıştır. Rekürrensi olan olgularda DSC nCBF ve nrCBV sırası ile; 4.01 ± 2.32 , 3.91 ± 2.81 ve stabil hastalığı olanlarda; 0.15 ± 0.17 , 1.66 ± 1.18 şeklinde olup DSC'ye bağlı parametrelerin ASL CBF'den yüksek olduğu görülmektedir. DSC'ye bağlı parametrelerde tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozu grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur (73).

Ye ve ark. gliom nedeni ile tedavi gören 21 olguda yaptığı çalışmada; ASL nCBF ve DSC nrCBV sırası ile tümör rekürrensi olan olgularda 4.45 ± 2.72 , 3.38 ± 2.08 ve radyasyon nekrozu olan olgularda 1.22 ± 0.61 , 1.09 ± 0.55 olarak bulunmuştur. ASL nCBF değerleri DSC nrCBV'ye kıyasla yüksektir. Her iki parametrede de rekürren gliomlar ve radyasyon nekrozu grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (74).

Manning ve ark. GBM nedeni ile tedavi öyküsü olan 32 olguda (3T, pcASL tekniği ile); progresyon grubunda; 95% CI ASLnCBF: 2.48, (2.03, 2.93); DSC-nrCBF: 2.27, (1.85, 2.69); DSC-nrCBV: 3.51, (2.37, 4.66) ve psödoprogresyon grubunda 95% CI ASL-nrCBF: 0.99, (0.47,1.52); DSC-nrCBF = 1.05, (0.36, 1.74); DSC-nCBV: 1.19, (0.34, 2.05) olarak bulunmuştur. ASL nCBF değerleri, DSC nrCBV'ye kıyasla düşük, DSC nrCBF ile ise benzer görünümde dir. Sonuçlara bakıldığında her üç parametre için progresyon grubunda değerler istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (6).

Jovanovic ve ark. 2017 yılında 31 GBM olgusunda progresyon ve psödoprogresyon ayırımında ASL CBF (3T, 2D pcASL) ve DSC nrCBV'yi karşılaştırdığı çalışmada nrCBV değerleri diğer çalışmalar ile benzer olmakla birlikte, ASL nCBF değerlerini diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bulmuştur (75).

Çalışmamızda NRT bulunan olgularda ortalama DSC nCBV değerleri diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuca; düzeltilmiş değer kullanılmamasının ve çalışma grubumuzdaki malign tümör histolojilerinin heterojen olmasının neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızdaki DSC nCBV değerleri ASL nCBF ile DSC nCBF'ye kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde manuel ölçüm yapılan bazı çalışmalar ile (6,73,75) koreledir. Ayrıca histogram ve Radiomics ile karşılaştırma yapılan iki çalışma ile de korelasyon göstermektedir (5,76). Arisawa ve ark. 34 hasta üzerinde benign ve malign glial tümörlerde histogram analizi ile yaptığı karşılaştırmada, ortalama değerlerin DSC ve ASL'de benzer olduğunu, fakat maksimum değerlerin DSC nrCBV'de daha yüksek bulunduğunu belirtmiş olup bunun histogram analizinde vasküler yapılara ait piksellerin tam olarak kaldırılamaması nedeni ile olabileceği düşünülmüştür (76). Hashido ve ark. benign ve malign glial tümörlerin ayırımında teknikleri Radiomics ile karşılaştırmış ve ASL nCBF'yi DSC nrCBF'ye kıyasla düşük bulmuştur (5). Bu nedenle çalışmamızda ölçümlerin manuel yapılmasının DSC nCBV'nin yüksek bulunmasında etken olabileceği düşünülmemiştir. Önceki bazı çalışmalarda (77,78) referans değerinin beyaz cevher (WM) oluşunun ve düşük spasiyal rezolüsyonun ASL CBF ölçümünün normalden daha küçük olmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. Weber ve ark., RT almış 25 adet beyin metastazı olgusu ile yaptığı çalışmada (1,5T, pASL tekniği ile), metastazların genellikle kortikal yerleşimli olması nedeni ile referans noktası olarak gri cevher (GM) kullanmıştır. Aynı çalışmada, RT gören hastalarda her iki teknikte rCBF/GM oranında tedavi öncesine kıyasla azalma saptanmakla birlikte hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Ayrıca her iki perfüzyon tekniğinde WM/GM ölçülmüş olup bu değerler ASL nCBF'de hafifçe daha düşük saptanmıştır (79). Çalışmamızda diğer olgularla bütünlüğü sağlamak ve farklı çalışmalarla karşılaştırma uygunluğu açısından metastatik olgularda da referans noktası olarak kontralateral beyaz cevher kullanılmıştır. Çalışmamızda beyaz cevherin referans olarak kullanılması, diğer çalışmalarda da bahsedildiği gibi ASL CBF değerlerinin DSC nCBV'ye kıyasla düşük olmasında etkili olabilir. Ayrıca

DSC'nin vasküler yapılara yüksek sensitivitesi olması nedeni ile CBF'yi olduğundan yüksek ölçme eğilimi olabileceği öne sürülmüştür (5). Bunun özellikle çalışmamızda maksimum değerlerdeki artışa da etki edebileceği ve DSC nCBV değerlerini yükseltebileceği düşünülmektedir. DSC incelemede düzeltilmiş değer kullanılmaması da DSC nCBV'yi görece daha yüksek bulmamıza neden olabilmektedir.

Çalışmamızda NRT bulunan olgularda ortalama ASL nCBF değerleri , Özsunar ve ark. (72) yaptığı çalışmada glial tümör rekürrensi bulunan olguların ortalama değerleri ile benzerdir. Ayrıca benzer ASL tekniği kullanmış olan Manning ve ark. (6) çalışmasında, progrese tümörlerde izlenen ortalama ASL nCBF ve DSC nCBF değerleri ile çalışmamızdakiler benzerlik göstermektedir.

Literatürdeki nonrekürrens ve psödoprogresyon olgularına kıyasla, çalışmamızdaki TBD (+) olguların her üç parametredeki ortalama normalize değerleri daha düşük saptanmıştır. Bu uyumsuzluğa çalışmamızdaki hasta sayısının ve TBD (+) olguların daha fazla olmasının, çalışmaya dahil edilen işlem gören metastatik lezyon sayısının fazla olmasının ve metastazların bulunduğu çalışma sayısının literatürde daha az oluşunun, operasyon kavitesinden yapılan ölçümlerin minimum değerleri aşağı çekmesinin neden olabileceği düşünülmüştür.

Her üç parametrenin de TBD ile NRT grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüş olup literatürdeki bulgular ile benzerdir.

Literatürdeki korelasyon bulguları incelendiğinde; Jovanovic ve ark. lineer korelasyon analizinde ASL nCBF ve DSC nCBV arasında çok iyi korelasyon saptanmıştır (r: 0.733) (75).

2022 yılında Lavrova ve ark yaptığı çalışmada 115 hastaya ait 178 tedavi almış primer veya sekonder beyin tümörü (3T, pcASL) değerlendirilmiştir. Lezyonlarda ASL nCBF ve DSC CBV (sızma düzeltmesi olan- nCBV ve olmayan hali- nCBV) karşılaştırılmıştır. Tüm lezyonlara bakıldığında ASL nCBF ve DSC nCBV arasındaki korelasyon orta düzeyde (r: 0.60-0.67), ASL CBF ve nCBV arasındaki korelasyon iyi (r: 0.72-0.78) bulunmuştur. Hastalık spesifik bakıldığında kontrastlanan gliomlarda güçlü korelasyon (r: 0.65-0.80), kontrastlanmayan gliomlarda ise daha düşük (r: 0.58-

0.73) bulunmuştur. Beyin metastazlarında korelasyon düşüktür (r: 0.14-0.40). Lenfoma gruplarında hasta sayısı az olduğundan net değerlendirme yapılamamıştır (80).

Xu ve ark. gliyal tümör nedeni tedavi alan 29 hasta ile (3T, pcASL, FSE tekniği) yaptığı çalışmada kantitatif değerlendirmede DSC nrCBF ile nrCBV arasında mükemmel (r: 0.907), ASL nCBF ile DSC nrCBF arasında mükemmel (r: 0.803), ASL nCBF ile DSC nrCBV arasında mükemmel (r: 0.763) korelasyon bulmuştur (81).

Rau ve ark. 69 hasta üzerinde yüksek dereceli gliomlarda (3T, 2D pASL yöntemi ile) yaptığı çalışmada korelasyon testlerinde DSC nrCBF ve nrCBV arasında orta dereceli korelasyon saptanırken (r: 0.61) ASL nCBF ile DSC parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (4).

Korelasyon sonuçlarımız literatürde GBM nedeni ile tedavi alan olgularla yapılan çalışmalar ile benzer bulunmuştur (75,81). Lavrova ve ark. (80) çalışmamıza benzer şekilde DSC nCBV ile de karşılaştırma yapmış olup ASL CBF ile DSC nCBV arasında orta düzeyli (r: 0.60-0.67), DSC nrCBV ile iyi (r: 0.72-0.78) korelasyon saptamıştır. Aynı zamanda hastalık spesifik bakıldığında kontrastlanma gösteren gliomlarda iyi (r: 0.65-0.80), kontrastlanmayan gliomlarda orta (r: 0.58-0.73), beyin metastazlarında ise düşük korelasyon saptanmıştır (r: 0.14-0.40). Çalışmamızda ise Lavrova ve ark. aksine; ASL nCBF ile DSC nCBV ile çok iyi derecede korele olduğu görülmektedir. Korelasyondaki farklılıkların nedeni Lavrova ve ark. çalışma grubunun daha geniş olması, farklı ASL okuma yöntemlerinin kullanılması olabilir. Çalışmamızda korelasyon alt gruplar içinde bakılmamıştır. Rau ve ark. yalnızca yüksek dereceli gliomlarda yaptığı çalışmada (4) ASL CBF ile DSC parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup uyumsuzluğun nedeninin kullanılan teknik kaynaklı (2D pASL) olabileceği düşünülmüştür.

Tedavi öyküsü bulunan olgulardan oluşan çalışmalarda AUC değerleri, ROC eğrisi ve cut-off parametreleri gözden geçirildiğinde;

Jovanovic ve ark. tarafından DSC nrCBV: 2,89 (%100 sensitif, %100 spesifik), ASL nCBF için 0.995 (%100 sensitif, %73.7 spesifik, AUC: 1,000) ve 1.02 (%92.3 sensitif, %92.9 spesifik, AUC: 0.967) bulunmuştur. DSC nrCBV için sensitivite ve spesifite daha yüksek olmakla birlikte her iki parametrede de bu değerlerin yüksek olduğu görülmektedir (75).

Lavrova ve ark. çalışmasındaki tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde ASL nCBF ve DSC nrCBV için AUC yüksek olup 0.73-0.80 olarak ölçmüştür. Tümör subgruplarına ayrıldığında, kontrastlanma gösteren gliomlarda AUC her iki yöntemde de yüksek bulunurken (0.78 ve 0.77-0.80), beyin metastazlarında ASL nCBF için AUC (0.72), DSC nrCBV değerlerine kıyasla (0.87-0.93) daha azdı. Benzer şekilde kontrastlanma göstermeyen gliomlarda AUC değerleri (0.56–0.62) düşüktür. Bu çalışmada genel olarak DSC nrCBV AUC değerleri daha yüksek olma eğilimindedir (80).

Özsunar ve ark. yaptığı çalışmada her iki method da ayırımda yüksek sensitivite göstermiş olup bu çalışmada rekürren tümörü saptamada ASL tekniği (%88 sensitif- %89 spesifik) kalitatif analizlerde DSC'ye (%86 sensitif- %70 spesifik) kıyasla daha yüksek sensitivite ve spesifite göstermiştir. Kantitatif analizler uygulandığında sensitivitenin arttığı, spesifitenin azaldığı (1.3 cutoff değeri için %94 sensitivite , %50 spesifite) görülmüştür. DSC CBV'deki düşük sensitivitenin (1.3 cutoff değeri için %71 sensitivite , %40 spesifite) nedeninin radyasyon nekrozuna bağlı kontrast sızması olabileceği düşünülmüştür. Diğer nedenlerin duyarlılık artefaktları ve lezyon içi kanama olabileceği öne sürülmüştür (72).

Seeger ve ark. çalışmasında ROC analizinde cut-off değeri ASL nCBF için 2.18 bulunmuştur (%84.6 spesifite, %53.9 sensitivite, Doğruluk: %69). DSC nrCBV ise rekürren grupta stabil gruba kıyasla belirgin yüksek bulunmuş ve cut-off değeri 2.24 (%84.6 spesifite, %77.3 sensitivite, Doğruluk: %80) olarak belirlenmiştir. Çalışmada ASL'nin diğer perfüzyon yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanıda doğruluğu arttırabileceği belirtilmiştir. ASL'de yüksek sensitivite ve düşük spesifite sonuçları diğer bazı çalışmalar ile benzer olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamasının hasta sayısının azlığı nedeni ile olabileceğini belirtmişlerdir (73).

Xu ve ark. yaptığı çalışmada ROC eğrisi analizinde cut-off değerleri ASL nCBF için 1.11 (AUC 0.88, sensitivite %100, spesifite %75), DSC nrCBF için 2.36 (AUC 0.86, sensitivite %70, spesifite %91) ve DSC nrCBV için 3.64 (AUC 0.82, sensitivite %58, spesifite %100) olarak bulunmuştur. En yüksek AUC ASL CBF'ye ait olmakla birlikte istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (81).

Rau ve ark yaptığı çalışmada rekürrensi tahmin etmede DSC nrCBV'yi diğer iki parametreye kıyasla üstün bulmuştur (DSC nrCBV için AUC: 0.71 cut-off: 6.8 iken sensitivite %73 ve spesifite %64, p: 0.006, DSC nrCBF ve ASL nCBF için AUC, cut-off, sensitivite ve spesifite: 0.59, 0.58 ve p>0.05, 5.7-3.4, %75-63 ve %75-60) (4).

Manning ve ark. yaptığı çalışmada her üç parametre için AUC değerleri sırasıyla; ASL nCBF: 0.95, DSC nrCBF: 0.86, DSC nrCBV: 0.89 olup en yüksek sensitivite ve spesifiteyi ASL nCBF (cut-off: 1.57, sensitivite %92, spesifite % 85) göstermiştir. DSC nrCBF için cut-off: 1.33 belirlendiğinde %84 sensitif, %85 spesifik, DSC nrCBV için cut-off: 1.33 belirlendiğinde %88 sensitif, %85 spesifik bulunmuştur (6).

Çalışmamızdaki veriler TBD ile NRT ayırımında tanısal açıdan üç parametrenin de kullanılabilir olduğu, fakat DSC nCBV ve DSC nCBF'nin daha üstün olduğu sonucuna ulaşmıştır. Literatürde benzer şekilde (4,75,80) DSC nCBV AUC değerlerini, ASL nCBF'den yüksek bulan çalışmalar ile koreledir. Yine bazı çalışmalarda ASL nCBF AUC değerleri daha yüksek saptanmıştır (6,81). Fakat Xu ve ark. AUC değerlerindeki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (81). Manning ve ark. (6) çalışmasında ASL tekniği çalışmamıza benzer olup ASL nCBF için AUC değerleri daha yüksektir. Bu farklılığın nedeni Manning ve ark. (6) çalışmasında yalnızca GBM opere olguların bulunması, psödoprogresyon olgularının (n:7) ve genel hasta sayısının (n:32) daha az olması, farklı ASL okuma tekniklerinin kullanılması olabilir.

Çalışmamızda DSC nCBV (düzeltilmemiş değer) kullanıldığı için cut-off değerlerinde literatür ile kesin karşılaştırma yapmak güç olabilmektedir. Literatürdeki DSC nrCBV ile karşılaştırıldığında cut-off değeri yalnızca iki

çalışma ile benzerlik göstermekte olup (6,72) Özsunar ve ark. çalışmasına kıyasla daha fazla sensitif ve spesifiktir. Manning ve ark. (6) çalışması ile karşılaştırıldığında ise sensitivitesi daha fazla bulunmuştur. Maksimum DSC nCBV değerleri düzeltilmemiş olmasına ve literatürdeki çalışmalardan yüksek olmasına rağmen, hasta dağılımına göre cut-off değerleri literatürdekilerden genellikle düşüktür. DSC nCBV sensitivite ve spesifitesi, literatürdeki çalışmaların DSC nrCBV'leri ile karşılaştırıldığında çalışmamızda genel olarak yüksek bulunmuştur.

DSC nrCBF cut-off değerleri literatürde daha az çalışmada mevcut olup (6,81) her iki çalışmaya kıyasla çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Yine her iki çalışmaya kıyasla çalışmamızda bulunan DSC nCBF cut-off değerinin sensitivitesi daha yüksek, spesifitesi yakın veya daha düşüktür. Xu ve ark. (81) çalışmasında bulunan cut-off değeri kendi çalışmamızda referans alındığında %36 sensitif, %100 spesifik; Manning ve ark. (6) çalışmasında bulunan cut-off değeri referans alındığında ise %78 sensitif, %96 spesifik olacağı görülmekte olup sensitivitesi bu çalışmalara kıyasla düşmekte spesifitesi ise artmaktadır. DSC nCBV ve DSC nCBF'de literatüre kıyasla daha yüksek sensitivite saptanmasında, düzeltilmemiş değer kullanılmasının da etkili olabileceği düşünülmüştür.

ASL nCBF cut-off değerleri yine literatüre kıyasla çalışmamızda daha düşük olup literatürdeki bilgilere göre sensitivitesi daha düşük, spesifitesi bazı çalışmalarda hesaplanana kıyasla daha yüksektir (72,73,75). Literatürde tanımlanan cut-off değerleri baz alınarak çalışmamızdaki ASL nCBF değerleri incelendiğinde 0.964 (75) (%74 sensitif %80 spesifik), 1.31 (72) (%66 sensitif, %91 spesifik), 2.13 (73) (%58 sensitif, %98 spesifik) olduğu, bu cut-off değerleri ile de literatüre kıyasla sensitivitenin düşük, spesifitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların hepsi incelendiğinde ASL çekim tekniklerinin çalışmamız ile farklı olduğu görülmektedir. Tekniğin benzer olduğu bir çalışmada (81) ASL nCBF cut-off değeri çalışmamızda referans olarak alındığında (1.14 için %68 sensitif, %86 spesifik) yine spesifitesinin daha fazla, sensitivitenin ise az olduğu görülmüştür. Warmuth ve ark. ASL'nin hipervasküler patolojileri saptamaya daha uygun olabileceği (82) ve

hipovasküler anormalliklerde hataya daha açık olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca aynı çalışmada tedavi sonrası yüksek dereceli glial tümörlerde akım oranları ve normalize değerlerin tedavi öncesine kıyasla azaldığı belirtilmiştir, fakat metastazlarla ilgili yorum yapılamamıştır. Lavrova ve ark. (80) primer ve sekonder beyin tümörleri ile yaptığı çalışmada metastazlarda ASL ve DSC perfüzyonlar arasında belirgin korelasyon saptamamış ve beyin metastazlı olgularda ASL nCBF AUC değerlerinde DSC nrCBV'ye kıyasla düşüş saptamıştır. Literatürdeki ASL çekim tekniğinin benzer olduğu bu çalışma ile (81) sonuçların farklı olmasına ve sensitivite-spesifite uyumsuzluğuna metastazların çalışmamızda çok sayıda olmasının neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca tüm parametrelerde (ASL nCBF, DSC nCBV, DSC nCBF) literatüre kıyasla düşük cut-off değerleri saptanmasına; hasta sayısındaki farklılığın, TBD saptanan grubun geniş olmasının ve minimum değerlerin literatüre kıyasla düşük olmasının, nüks bulunmayan operasyon kavitesinden alınan ölçümlerin düşük olmasının veya bu bölgelerde düşük alana sahip ROI ile çalışılmasına bağlı minimum değerlerin literatüre kıyasla düşük çıkmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kalitatif incelemede iki okuyucunun da DSC CBV'yi diğer iki parametreye kıyasla birbirleri ile ve sonuçlar ile daha uyumlu değerlendirebildiği, sensitivitenin diğer tekniklere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. ASL CBF ve DSC CBF haritalarında ise spesifitenin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Maral ve ark. 79 primer beyin tümörü olgusunda yaptıkları kalitatif değerlendirmede multifaz ASL'nin (mpASL) (1,5 T, pASL) sensitivitesi %79, spesifitesi %100 bulunmuştur. Ayrıca, duyarlılık artefaktı bulunan ve bulunmayan olgularda karşılaştırma yapılmış ve duyarlılık artefaktı bulunan olgularda her iki parametrede de sensitivitede benzer düşüşün yaşandığı, fakat spesifitenin artış gösterdiği görülmüştür. Sensitivitedeki düşüşün nedeninin mpASL tekniğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Spesifitenin artışının ise duyarlılık artefaktlarının neden olduğu sinyal kaybı ve buna bağlı yanlış pozitif oranlarındaki düşüş ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (83).

Ata ve ark. (84) 27 benign ve malign beyin tümörü üzerinde yaptığı kalitatif değerlendirmede (1,5 T, multifaz ASL) DSC CBF ve ASL CBF için duyarlılıkları %94 ve %88, özgüllüğü ise her ikisi için %100 bulmuştur. Kantitatif incelemeler ile spesifitenin düştüğü görülmüştür. Toplam olgu sayısının azlığına (n: 31) ve çalışma içi çeşitliliğin çokluğuna bağlı spesifite ve sensitivitede çalışmamıza kıyasla farklılık olabileceği düşünülmüştür.

Jarnum ve ark. (85) 28 kişilik hasta grubunda benign ve malign tümörler arasında (3T, 3D pcASL, spiral FSE okuma) DSC CBF ve ASL CBF karşılaştırması yapmış ve kalitatif değerlendirmede toplam görsel skorun ASL CBF’de, DSC CBF’ye kıyasla düşük olduğu bulmuş, fakat farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır. Aynı çalışmada duyarlılık artefaktlarının ASL’de daha az görüldüğü saptanmıştır (85).

Choi ve ark (86) GBM nedeni ile tedavi alan 62 hasta üzerinde yaptığı kalitatif değerlendirmenin bulunduğu çalışmada (3T, pASL tekniği); DSC perfüzyona ASL perfüzyon incelemesi eklendiğinde sensitivite ve spesifitenin arttığı görülmüş, fakat tanısal olarak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Histogram kullanılarak yapılan semikantitatif analizde ise DSC’nin tek kullanıldığında tanısal doğruluğu %75.8 iken ASL perfüzyonun eklenmesi ile doğruluk %88.7’ye ulaşmıştır. (86)

Özsunar ve ark. yaptığı kalitatif analizlerde; rekürren tümörü saptamada ASL (%88 sensitivite- %89 spesifite), DSC’ye (%86 sensitivite- %70 spesifite) kıyasla daha yüksek sensitivite ve spesifite göstermiştir. Hasta sayısının az olması ve tek kesit pASL kullanılmasının biasa neden olabileceği düşünülmüştür (72).

Xu ve ark. yaptığı kalitatif değerlendirmede (3T, 3D pcASL spiral FSE okuma), ASL CBF haritalarının imaj kalite skoru DSC haritalarından daha yüksek bulunmuştur fakat anlamlı farklılık saptanmıştır. Duyarlılık artefaktları ASL CBF haritalarında daha az görülmüştür (81).

Lindner ve ark. yaptığı çalışmada 15 hastaya operasyon öncesi, intraoperatif, postoperatif ASL (1,5 ve 3T, pcASL) ve DSC perfüzyon çekilmiş ve kalitatif olarak rezidüel tümör değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre her iki yöntem de kendi potansiyellerine göre iyi korelasyon

göstermemiştir (Pearson korelasyon testi ASL için 0.66, DSC için 0.69 olup orta derecelidir). Daha detaylı incelendiğinde bazı hastalarda ASL görsel skorunun daha fazla olduğu, bu nedenle bazı olgularda DSC'ye üstün olabileceği belirtilmiş olup DSC'nin üstünlüğü saptanmamıştır (87).

ASL tekniğinin uzun çekim süresi nedeni ile hareket artefaktlarına DSC'ye kıyasla daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Duyarlılık artefaktları ile ilgili literatürde birkaç çalışma daha bulunmaktadır. Jovanovic ve ark., 2D pcASL (PICORE-QT) yöntemi ile yaptığı çalışmada ASL'nin DSC'nin alternatifi olabileceğini, fakat hareket ve duyarlılık artefaktlarına daha sensitif olduğunu belirtmiştir (75). Jarnum ve ark. ise 3D pcASL yöntemini duyarlılık artefaktları açısından DSC yöntemi ile karşılaştırmış ve artefaktların ASL'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğunu belirtmiş; bu durumda GRE EPI yerine FSE kullanılmasının etkili olabileceğini öne sürmüştür (85). Literatürde yapılan iki ayrı çalışmada 3D pcASL tekniği kullanılmış; Manning ve ark. spiral Fast Spin Echo (FSE) yöntemi ile Lavrova ve ark. spiral yöntem ile sinyal toplama gerçekleştirmiştir. Her iki çalışmada duyarlılık artefaktlarının ASL'de DSC'ye kıyasla daha az olduğunu belirtmektedir (6,80). Bu bilgiler ışığında, duyarlılık artefaktlarına sensitivitenin GRASE sekansında, gradyan eko doğasından dolayı FSE'ye kıyasla daha fazla olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde yapılan bazı çalışmalar; okuyucu içi ve okuyucular arası güvenilirliğin, elde edilen SNR'nin pcASL yönteminde diğer ASL yöntemlerine kıyasla daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (88,89). Aynı zamanda 3D- GRASE sekanslarının kullanılmasının SNR'yi arttırdığı ve kesit bağımlı artefaktları azalttığı öne sürülmüştür (54). Çalışmamızda 3D pcASL GRASE yöntemi kullanılmasına rağmen, görsel değerlendirmede DSC CBV'ye üstünlük sağlanamadığı görülmüştür.

Farklı çalışmalar, ASL'nin beyaz cevher gibi transit süresi uzun alanlarda veya kanın geç geldiği bölgelerde (örneğin anjiogenez gibi tortuyöz vasküler yapılarda) CBF'yi olduğundan daha az ölçebileceğini öne sürülmektedir (53,55,90). ASL'de CBF'nin kanın geç geldiği bölgelerde normalin altında hesaplanması, ASL'nin hipovasküler patolojilerde hataya

daha açık olması (82), duyarlılık artefaktlarında 3D GRASE yönteminin gradient eko doğasından dolayı DSC'den anlamlı farklılık göstermemesi, DSC'nin daha iyi SNR'ye sahip olması ve hareket artefaktlarından daha az etkilenmesi gibi faktörlerin görsel değerlendirmede DSC CBV'yi öne geçirebileceği düşünülmüştür.

Kalitatif değerlendirmede spesifite oranları ASL CBF için literatürdeki bazı çalışmalara (72,83,84) benzemekle birlikte sensitivite oranları çalışmamızda daha düşük saptanmıştır. Sensitivite oranları çalışmamızdaki kantitatif değerlendirmeler ile de benzerdir. Spesifite oranları ise kantitatif değerlendirmeye kıyasla yüksektir. Sensitivitenin literatüre kıyasla farklı olmasına yukarıda belirtilen faktörlere ek olarak ASL'nin etkinliğinin metastatik lezyonlarda net bilinmemesi, 3D GRASE pcASL tercih edilmesine rağmen SNR'nin halen yeterince iyi olmaması, opere ve RT almış olgularda duyarlılık artefaktlarına bağlı işaretlemelerde hata oluşması etki etmiş olabilir. Literatürdeki çalışmaların aksine spesifitenin sensitiviteden daha yüksek olması, GRASE okuma tekniğinde duyarlılık artefaktlarına olan sensitiviteye; Maral ve ark. belirttiği üzere yanlış pozitiflerin böylelikle elenmesine bağlı olabilir. Benzer şekilde duyarlılık artefaktlarının GRASE yönteminde FSE'ye kıyasla belirgin olması, literatürdeki çalışmaların kantitatif değerlendirmesi ve spesifite-sensitivite düzeyleri (6,80) ile çalışmamız arasındaki farkı açıklayabilir. DSC CBF'nin de görsel değerlendirmede sensitivite ve spesifitesi ASL CBF ile benzer bulunmuştur.

DSC perfüzyon intravasküler işaretleyici yöntemi ile çalışmakta olup kan beyin bariyerindeki bozukluklar CBV ve CBF kantifikasyonunu etkileyebilmektedir. Aynı zamanda T2* etkisinin ölçümüne dayandığı için duyarlılık artefaktlarına karşı sensitiftir. Ayrıca DSC perfüzyon takip olgularında kullanıldığında tekrarlayan kontrast ajan kullanımı gerektirmektedir ve nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) için risk faktörü oluşturmaktadır. Yüksek SNR, kısa görüntüleme süresi, CBF, CBV ve MTT gibi ölçümleri yapabilmesi, literatürde birçok çalışmada (55,91,92) tümör vaskülaritesi ile yüksek CBV değerlerinin korelasyonunun gösterilmesi ise avantajlı yönleridir.

ASL perfüzyonun yıllar içerisinde büyük bir gelişim gösterdiği görülmektedir. Noninvaziv olması, kesin kantitatif CBF değeri sunması sayesinde olgu içi ve olgular arası karşılaştırmada güvenilirlik sağlaması, beyin dışında organlarda kullanılabilir olması önemli faydalarıdır. Fakat yıllar içerisinde rutin incelemelere dahil edilememiş ve invaziv yöntemlerin yerini alamamıştır. Bunun en önemli nedenlerinin düşük SNR, uzun inceleme süresi, hareket artefaktlarını engellemek için hasta ile her zaman optimal kooperasyonun kurulamaması, CBV değerlerinin henüz bu teknik ile saptanamamasıdır.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Bunların ilki, DSC ölçümlerinde düzeltilmiş değer kullanmamamızdır. İkincisi, hasta sonuçlarına histopatolojik olarak değil, takip ve kontrol değerlendirmeleri ile ulaşmamızdır. Üçüncüsü, tedaviye bağlı değişiklikler grubunu radyasyon nekrozu/psödoprogresyon ve takipte stabil hastalık olarak ayırmamamızdır. Buna bağlı operasyon geçiren, belirgin radyasyon nekrozu bulunmayan olgularda, operasyon kavitesinden alınan değerler düşük saptanmıştır. Dördüncüsü, lezyon boyutlarının farklı oluşu ve buna bağlı kullanılan ROI boyutlarının standart olmamasıdır. Beşincisi ise çalışmanın retrospektif gerçekleştirilmesidir. Altıncısı ise DSC CBV ve CBF'nin birlikte değerlendirilmesidir, fakat görsel değerlendirme sonuçlarına bakıldığında belirgin biasa yol açmadığı görülmektedir. Çalışmamızın avantajları; hasta grubunun literatürdekilere kıyasla daha geniş olması, lezyon gruplarında sayısal olarak benzer dağılımlı farklı grupların bulunması, 3D pcASL GRASE okuma yöntemi ile tümör takibi hastalarında benzer değerlendirme yapan çalışmaların az olması, okumalar arası yeterli zaman bulunması nedeni ile vizüel değerlendirmede ASL lehine biasın olmamasıdır.

6. SONUÇ

ASL teknikleri günden güne gelişmektedir. Yüksek alan gücü ve SNR'nin birçok yöntem ile iyileştirilmesi kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Çalışmamızda son ve sık kullanılan teknikleri barındıran ASL ile DSC perfüzyon, rutinde sıkça değerlendirdiğimiz beyin tümörü nedeni ile takipli olgularda karşılaştırılmıştır. Kantitatif değerlendirmede, her üç parametrenin de NRT ve TDB olgularında anlamlı farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Tanısal açıdan DSC CBV, DSC CBF ve ASL CBF parametrelerinin her üçünün de kullanılabilir olduğu fakat en yüksek oranın DSC CBV ve DSC CBF'ye ait olduğu görülmüştür. Bu açıdan ASL perfüzyonun kontrast madde kullanılmayan olgularda alternatif olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca cut-off değerleri gözden geçirildiğinde DSC CBV'nin ve DSC CBF'nin daha yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği görülmektedir. Görsel değerlendirmede her üç parametre içerisinde, okuyucular arasında ve okuyucular ile sonuç arasında en uyumlu değerlendirilebilen tetkik DSC CBV olup sensitivitesi ASL CBF ve DSC CBF'ye kıyasla yüksektir. ASL CBF ve DSC CBF'nin sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksek olarak bulunmuştur. Hasta sayısının daha yüksek olduğu, benzer teknikler kullanılarak değerlendirme yapılan olgu gruplarıyla yapılacak çalışmalar önemli katkılar sağlayacaktır.

ÖZET

Beyin Tümörü Nedeni ile Operasyon ve Radyoterapi Öyküsü Olan Hastalarda Tedaviye Yanıtta ASL ve DSC Perfüzyonun Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Beyin tümörlerinin görülme sıklığı son yıllarda belirgin artış göstermiştir. Bu lezyonların tedavi sonrası değerlendirilmesinde Perfüzyon MRG büyük yarar sağlamakta olup DSC perfüzyon bu amaçla rutin incelemede yer etmiştir. Çalışmanın amacı; kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeyen ASL perfüzyon tekniğinin, kalitatif ve kantitatif ölçümler ile DSC perfüzyon ile karşılaştırılması ve tanısal etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza retrospektif olarak 90 hasta dahil edilmiştir. Bu hasta grubu içerisinde tümü tedavi almış olan yüksek dereceli glial tümörler, beyin metastazı ve lenfoma olguları yer almaktadır. Her olgunun DSC CBV, CBF ve ASL CBF haritaları elde olunmuştur. Kalitatif incelemede; olguların lezyonları görsel olarak tedaviye bağlı değişiklikler (0) ve nüks/ rezidü kitle (1) olarak sınıflandırılmıştır. Kantitatif incelemede her olgunun var ise hiperperfüze lezyonundan, hiperperfüze alan yoksa kontrastlanma gösteren solid lezyon kesiminden, operasyon sonrası belirlenebilen bir lezyon yok ise kontrastlanma gösteren kaviteden 3 adet *Region of Interest* (ROI) ölçümü alınmıştır. Bu ölçümlerin ortalaması kontralateral beyaz cevherden alınan ROI ile oranlanmış ve normalize değerler elde edilmiştir. Bu normalize değerler etkinliklerin karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Bulgular: DSC nCBV değeri, DSC nCBF değeri ile mükemmel ($r: 0.94, p<0,001$), ASL nCBF ile de çok iyi derecede korele olduğu ($r: 0.75, p<0.001$) görülmektedir. Benzer şekilde ASL nCBF, DSC nCBF ($r: 0,79 p<0.01$) ile mükemmel derecede koreledir. Yapılan karşılaştırmada sayısal değerlerin ASL nCBF ve DSC nCBF için yakın olduğu (mean rank sırası ile 1,86 ve 1,71), fakat DSC nCBV'nin her ikisinden farklılık gösterdiği görülmüştür (mean rank: 2,43). ROC eğrisinde her üç değer de referans çizginin üzerinde yer almakta olup tanısal açıdan kullanılabilir. DSC

nCBV (AUC: 0.95, $p < 0.001$), DSC nCBF (AUC: 0.95, $p < 0.001$) ve ASL nCBF'nin (AUC: 0.84, $p < 0.001$) AUC değerleri karşılaştırıldığında DSC nCBV ve DSC nCBF'nin çok yüksek oranda doğru tanı koyabildiği, ASL nCBF'nin ise yüksek oranda tanı koyabildiği görülmüştür. ROC eğrisi parametreleri değerlendirildiğinde DSC nCBV için 1,211 (%93 duyarlılık, %82 zgllk), DSC nCBF için 0,896 (%93 duyarlılık, %82 zgllk), ASL nCBF için 0,829 (%78 duyarlılık, %75 özgüllük) cut-off değerleri belirlenmiştir. Tedaviye bağlı değişiklikler ve nüks/ rezidü tümörü bulunan olgular arasında her üç normalize değerin de anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p < 0.001$). Okuyucular arası uyum; ASL CBF için iyi (0.714), DSC CBF için iyi (0.790), DSC CBV için mkemmek (0.822) olarak bulunmuştur. Okuyucuların sonuçlar ile uyumlulukları değerlendirildiğinde birinci okuyucuda; ASL CBF'de iyi (0.626, %70 sensitif, %93 spesifik), DSC CBF'de iyi (0.713, %76 sensitif, %95 spesifik), DSC CBV'de iyi (0.755, %87 sensitif- %88 spesifik) uyum saptanmıştır. İkinci okuyucuda; ASL CBF'de orta (0.584, %61 sensitif, %97 spesifik), DSC CBF'de iyi (0.649, %65 sensitif, %100 spesifik), DSC CBV'de mkemmek (0.800, %89 sensitif, %90 spesifik) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Karşılaştırılan  normalize değerin birbiri ile korele olduğu ve nnde her iki grup arasında (tedaviye bağlı değişiklikler ve nüks/rezidü tümör) sayısal olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Tanısal açıdan DSC CBV, DSC CBF ve ASL CBF parametrelerinin her nn de kullanılabilir olduğu fakat en yüksek oranın DSC CBV'ye ait olduğu görülmüştür. Ayrıca DSC CBV'nin daha yüksek sensitivite, ASL CBF'nin ise daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Görsel değerlendirmede ise her üç parametre içerisinde en iyi değerlendirilebilen tetkik yine DSC CBV olup burada da ASL CBF'nin sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksek olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Perfüzyon MRG, Arterial Spin Labeling, ASL, DSC, Glioblastom, Metastaz

ABSTRACT

Comparison of ASL and DSC Perfusion in Treatment Response in Patients with History of Surgery and Radiotherapy Due to Brain Tumor

Introduction and Aim: The incidence of brain tumors has significantly increased in recent years. Perfusion MRI provides great benefit in the evaluation of these lesions after treatment and DSC perfusion has become routine in this regard. The aim of this study is to investigate the diagnostic effectiveness of ASL perfusion technique, which does not require contrast material injection, compared to DSC perfusion with qualitative and quantitative measurements.

Materials and Methods: 90 patients were included in our retrospective study, which consisted of high-grade gliomas, brain metastasis, and lymphoma cases that had all received treatment. DSC CBV, CBF and ASL CBF maps of each patient were obtained. In qualitative examination, the lesions of the cases were classified as treatment-related changes (0) and recurrence/ residual mass (1) visually. In quantitative examination, 3 Region of Interest (ROI) measurements were taken from the hyperperfused lesion, contrast-enhanced solid lesion slice, or contrast-enhanced cavity, if any, after surgery. The mean of these measurements was normalized by ROI taken from the contralateral white matter and normalized values were obtained. These normalized values were used to compare the effectiveness of the techniques.

Results: DSC nCBV values showed a perfect correlation with DSC nCBF values ($r: 0.94, p<0.001$) and a very good correlation with ASL nCBF values ($r: 0.75, p<0.001$). Similarly, ASL nCBF showed a perfect correlation with DSC nCBF ($r: 0.79, p<0.01$). In the comparison, the numerical values were found to be close for ASL nCBF and DSC nCBF (mean rank 1.86 and 1.71, respectively), but DSC nCBV showed a difference from both (mean rank 2.43). In the ROC curve, all three values were above the reference line and could be used diagnostically. When AUC values of DSC nCBV, DSC nCBF, and ASL nCBF were compared, it was seen that DSC nCBV and DSC nCBF could diagnose with a very high accuracy, while ASL nCBF could diagnose with a high accuracy. Cut-off values were determined as 1.211 (93% sensitivity, 82% specificity) for DSC nCBV, 0.896 (93% sensitivity, 82% specificity) for DSC nCBF, and 0.829 (78% sensitivity, 75% specificity) for ASL nCBF in the

evaluation of ROC curve parameters. There was a significant difference among all three normalized values between cases with treatment-related changes and those with recurrence/ residual tumor ($p < 0.001$). Inter-reader agreement was good for ASL CBF (0.714), good for DSC CBF (0.790), and perfect for DSC CBV (0.822). When the readers' results were evaluated for conformity with the results, it was found that in the first reader, there was good conformity for ASL CBF (0.626, 70% sensitive, 93% specific), good conformity for DSC CBF (0.713, 76% sensitive, 95% specific), and good conformity for DSC CBV (0.755, 87% sensitive, 88% specific). In the second reader, there was moderate conformity for ASL CBF (0.584, 61% sensitive, 97% specific), good conformity for DSC CBF (0.649, 65% sensitive, 100% specific), and perfect conformity for DSC CBV (0.800, 89% sensitive, 90% specific).

Conclusion: It was determined that the three normalized values compared were correlated with each other and numerically significantly different between the two groups (treatment-related changes and recurrence/ residual tumor). DSC CBV, DSC CBF, and ASL CBF parameters are usable diagnostically, but DSC CBV has the highest rate. In addition, DSC CBV has a higher sensitivity, while ASL CBF has a higher specificity. In visual evaluation, the best exam among all three parameters is again DSC CBV, and in this case, the sensitivity of ASL CBF was found to be low, while its specificity was high.

Keywords: Perfusion MRI, Arterial Spin Labeling, ASL, DSC, Glioblastoma, Metastasis

7. KAYNAKLAR

1. Jain R, Narang J, Sundgren PM, Hersh D, Saksena S, Rock JP, et al. Treatment induced necrosis versus recurrent/progressing brain tumor: Going beyond the boundaries of conventional morphologic imaging. Vol. 100, *Journal of Neuro-Oncology*. 2010. p. 17–29.
2. Park I, Kim S, Pucciarelli D, Song J, Choi JM, Lee KH, et al. Differentiating Radiation Necrosis from Brain Tumor Using Hyperpolarized Carbon-13 MR Metabolic Imaging. *Mol Imaging Biol*. 2021 Jun 1;23(3):417–26.
3. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Voulgaris S, Argyropoulou MI, Fotopoulos AD. Glioma recurrence versus radiation necrosis: Accuracy of current imaging modalities. Vol. 95, *Journal of Neuro-Oncology*. 2009. p. 1–11.
4. Rau MK, Braun C, Skardelly M, Schittenhelm J, Paulsen F, Bender B, et al. Prognostic value of blood flow estimated by arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2014 Nov 18;120(3):557–66.
5. Hashido T, Saito S, Ishida T. A radiomics-based comparative study on arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging in gliomas. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
6. Manning P, Daghighi S, Rajaratnam MK, Parthiban S, Bahrami N, Dale AM, et al. Differentiation of progressive disease from pseudoprogression using 3D PCASL and DSC perfusion MRI in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2020 May 1;147(3):681–90.
7. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. Vol. 21, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Springer; 2021.
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
9. Jelski W, Mroczko B. Molecular and circulating biomarkers of brain tumors. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
10. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. Vol. 36, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018. p. 395–419.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Vol. 114, *Acta Neuropathologica*. 2007. p. 97–109.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Vol. 131, *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag; 2016. p. 803–20.

13. Pichaivel M, Anbumani G, Theivendren P, Gopal M. An Overview of Brain Tumor [Internet]. Available from: www.intechopen.com
14. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 27–42.
15. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Sep;71(5):381–406.
16. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res*. 2005 Apr;163(4):424–32.
17. Perkins SM, DeWees T, Shinohara ET, Reddy MM, Frangoul H. Risk of subsequent malignancies in survivors of childhood leukemia. *Journal of Cancer Survivorship*. 2013 Dec;7(4):544–50.
18. Davis F, Il'Yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of Gliomas. *Radiat Res*. 2011 Jun;175(6):790–6.
19. Linet MS, Slovis TL, Miller DL, Kleinerman R, Lee C, Rajaraman P, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin*. 2012 Mar;62(2):75–100.
20. Wigertz A, Lönn S, Schwartzbaum J, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*. 2007 Oct;166(8):941–50.
21. Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer*. 2011 Nov 1;129(9):2290–6.
22. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct;99(20):1544–50.
23. Schwartzbaum J, Ding B, Johannesen TB, Osnes LTN, Karavodin L, Ahlbom A, et al. Association between prediagnostic IgE levels and risk of glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Aug;104(16):1251–9.
24. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. News Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncology* [Internet]. 2011;12:624–6. Available from: www.thelancet.com/oncology
25. Mehmet A, Üniversitesi AA, Patoloji T, Dalı A, Yazışma T, Ayça :, et al. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması-Geçmişten Güncele The Classification of Central Nervous System Tumors-From Past to Date Türk Nöroşir Derleme Ayça ERŞEN DANYELİ. Vol. 29, Derg. 2019.
26. Collins P. Charles Eberhart 3 ; Dominique Figarella-Branger 11 ; Gregory N. Fuller 12 ; Felice Giangaspero 13,14 ; Caterina Giannini 15 ; Cynthia Hawkins 16 ; Paul Kleihues 17 ; Andrey Korshunov 6,18 ; Johan M. Kros 19 ; M. Beatriz Lopes 20 ; Ho-Keung Ng

- 21 ; Hiroko Ohgaki 22 ; Werner Paulus 23 ; Torsten Pietsch 24 ; Marc Rosenblum 25. *Brain Pathology*. 2014;30(7):429–35.
27. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Sep 1;27(25):4150–4.
28. Hüvez A. Glial Tümörlerde Konvansiyonel Ve İleri MRG Bulguları ile IDH Mutasyonu ve Tümör Derecesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. 2021.
29. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Vol. 131, *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag; 2016. p. 803–20.
30. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Sep 1;164(9):2453–64.
31. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 1;23(8):1231–51.
32. Komori T. The 2021 WHO classification of tumors, 5th edition, central nervous system tumors: the 10 basic principles. Vol. 39, *Brain Tumor Pathology*. Springer; 2022. p. 47–50.
33. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. Vol. 128, *Cancer*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 47–58.
34. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 1;23(8):1231–51.
35. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. Vol. 43, *American Journal of Neuroradiology*. American Society of Neuroradiology; 2022. p. 928–37.
36. Cha S. Perfusion MR Imaging of Brain Tumors [Internet]. Available from: <http://journals.lww.com/topicsinmri>
37. Alsaedi A, Thomas D, Bisdas S, Golay X. Overview and Critical Appraisal of Arterial Spin Labelling Technique in Brain Perfusion Imaging. Vol. 2018, *Contrast Media and Molecular Imaging*. Hindawi Limited; 2018.
38. Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* • [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 19];56(10):1554–61. Available from: <http://www.snmlearningcenter.org>

39. Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):8.
40. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current clinical brain tumor imaging. *Clin Neurosurg.* 2017 Sep 1;81(3):397–415.
41. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Apr 10;28(11):1963–72.
42. Taal W, Brandsma D, De Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Sillevs Smitt PAE, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer.* 2008 Jul 15;113(2):405–10.
43. Xiao HF, Chen ZY, Lou X, Wang YL, Gui QP, Wang Y, et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging.
44. Byrnes TJD, Barrick TR, Bell BA, Clark CA. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo. *NMR Biomed.* 2011 Jan;24(1):54–60.
45. Leung D, Han X, Mikkelsen T, Burt L, Nabors LB. Role of MRI in Primary Brain Tumor Evaluation From the [Internet]. Vol. 12, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* |. 2014. Available from: <http://education.nccn.org/>
46. Gelal F. *Radyoloji Fiziği.* 2019.
47. Petrella and Provenzale B A D C E [Internet]. 2000. Available from: www.ajronline.org
48. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The five most frequently asked technical questions. Vol. 200, *American Journal of Roentgenology.* 2013. p. 24–34.
49. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The five most frequently asked technical questions. Vol. 200, *American Journal of Roentgenology.* 2013. p. 24–34.
50. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. Vol. 15, *Korean Journal of Radiology.* Korean Radiological Society; 2014. p. 554–77.
51. Hernandez-Garcia L, Lahiri A, Schollenberger J. Recent progress in ASL. Vol. 187, *NeuroImage.* Academic Press Inc.; 2019. p. 3–16.
52. Borogovac A, Asllani I. Arterial spin labeling (ASL) fMRI: Advantages, theoretical constrains and experimental challenges in neurosciences. Vol. 2012, *International Journal of Biomedical Imaging.* 2012.

53. Petersen ET, Zimine I, Ho YCL, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: A critical review of arterial spin labelling techniques. *British Journal of Radiology*. 2006;79(944):688–701.
54. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, Achten E, Golay X, Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. Vol. 57, *Neuroradiology*. Springer Verlag; 2015. p. 1181–202.
55. White CM, Pope WB, Zaw T, Qiao J, Naeini KM, Lai A, et al. Regional and Voxel-Wise Comparisons of Blood Flow Measurements Between Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging (DSC-MRI) and Arterial Spin Labeling (ASL) in Brain Tumors. *Journal of Neuroimaging*. 2014 Jan;24(1):23–30.
56. Lau D, Magill ST, Aghi MK. Molecularly targeted therapies for recurrent glioblastoma: Current and future targets. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6).
57. Park JH, de Lomana ALG, Marzese DM, Juarez T, Feroze A, Hothi P, et al. A systems approach to brain tumor treatment. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
58. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet? Vol. 15, *Neuro-Oncology*. 2013. p. 4–27.
59. Stockham AL, Suh JH, Chao ST, Barnett GH. Current and Future Management of Brain Metastasis. Vol. 25, *Prog Neurol Surg*. Basel, Karger. 2012.
60. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Voulgaris S, Argyropoulou MI, Fotopoulos AD. Glioma recurrence versus radiation necrosis: Accuracy of current imaging modalities. Vol. 95, *Journal of Neuro-Oncology*. 2009. p. 1–11.
61. Kessler AT, Bhatt AA. Brain tumour post-treatment imaging and treatment-related complications. Vol. 9, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2018. p. 1057–75.
62. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):299–312.
63. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Stuart Burri ;, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;40:492–516. Available from: <https://doi>.
64. Suh JH, Kotecha R, Chao ST, Ahluwalia MS, Sahgal A, Chang EL. Current approaches to the management of brain metastases. Vol. 17, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Research; 2020. p. 279–99.
65. Fussell D, Young RJ. Role of MRI perfusion in improving the treatment of brain tumors. Vol. 5, *Imaging in Medicine*. 2013. p. 407–26.
66. Xu Q, Liu Q, Ge H, Ge X, Wu J, Qu J, et al. Tumor recurrence versus treatment effects in glioma: A comparative study of three dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Medicine (United States)*. 2017 Dec 1;96(50).

67. van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Oct 1;27(10):4129–44.
68. Abbasi AW, Westerlaan HE, Holtman GA, Kamal , Aden M, Peter , et al. Incidence of Tumour Progression and Pseudoprogression in High-Grade Gliomas: a Systematic Review and Meta-Analysis.
69. Taal W, Brandsma D, De Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Sillevs Smitt PAE, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):405–10.
70. Lee D, Riestenberg RA, Haskell-Mendoza A, Bloch O. Brain Metastasis Recurrence Versus Radiation Necrosis: Evaluation and Treatment. Vol. 31, *Neurosurgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 575–87.
71. Routman DM, Yan E, Vora S, Peterson J, Mahajan A, Chaichana KL, et al. Preoperative stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Front Neurol*. 2018 Nov 13;9(NOV).
72. Ozsunar Y, Mullins ME, Kwong K, Hochberg FH, Ament C, Schaefer PW, et al. Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis?. A Pilot Comparison of Arterial Spin-Labeled, Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced MRI, and FDG-PET Imaging. *Acad Radiol*. 2010 Mar;17(3):282–90.
73. Seeger A, Braun C, Skardelly M, Paulsen F, Schittenhelm J, Ernemann U, et al. Comparison of Three Different MR Perfusion Techniques and MR Spectroscopy for Multiparametric Assessment in Distinguishing Recurrent High-Grade Gliomas from Stable Disease. *Acad Radiol*. 2013 Dec;20(12):1557–65.
74. Ye J, Bhagat SK, Li H, Luo X, Wang B, Liu L, et al. Differentiation between recurrent gliomas and radiation necrosis using arterial spin labeling perfusion imaging. *Exp Ther Med*. 2016 Jun 1;11(6):2432–6.
75. Radenkovic S, Jovanovic M, Stosic-Opincal T, Lavrnica S, Gavrilovic SL, Lazovic-Popovic B, et al. Differentiation between progression and pseudoprogression by arterial spin labeling MRI in patients with glioblastoma multiforme. *JBUON*. 2017;22(4):1061–7.
76. Arisawa A, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Matsuo C, Fujiwara T, et al. Comparative study of pulsed-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging by histogram analysis in evaluation of glial tumors. *Neuroradiology*. 2018 Jun 1;60(6):599–608.
77. White CM, Pope WB, Zaw T, Qiao J, Naeini KM, Lai A, et al. Regional and Voxel-Wise Comparisons of Blood Flow Measurements Between Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging (DSC-MRI) and Arterial Spin Labeling (ASL) in Brain Tumors. *Journal of Neuroimaging*. 2014 Jan;24(1):23–30.

78. Jiang J, Zhao L, Zhang Y, Zhang S, Yao Y, Qin Y, et al. Comparative analysis of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion measurements of brain tumors [Internet]. Vol. 7, *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. Available from: www.ijcep.com/
79. Weber MA, Thilmann C, Lichy MP, Günther M, Delorme S, Zuna I, et al. Assessment of Irradiated Brain Metastases by Means of Arterial Spin-Labeling and Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MRI: Initial Results. *Invest Radiol*. 2004;39(5):277–87.
80. Lavrova A, Teunissen WHT, Warnert EAH, van den Bent M, Smits M. Diagnostic Accuracy of Arterial Spin Labeling in Comparison With Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion for Brain Tumor Surveillance at 3T MRI. *Front Oncol*. 2022 May 20;12.
81. Xu Q, Liu Q, Ge H, Ge X, Wu J, Qu J, et al. Tumor recurrence versus treatment effects in glioma: A comparative study of three dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Medicine (United States)*. 2017 Dec 1;96(50).
82. Warmuth C, Günther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: Comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 Aug 1;228(2):523–32.
83. Maral H, Ertekin E, Tunçyürek, Özsunar Y. Effects of susceptibility artifacts on perfusion MRI in patients with primary brain tumor: A comparison of arterial spin-labeling versus DSC. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Feb 1;41(2):255–61.
84. Ata ES, Turgut M, Eraslan C, Dayanir YÖ. Comparison between dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging and arterial spin labeling techniques in distinguishing malignant from benign brain tumors. In: *European Journal of Radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 1545–53.
85. Järnum H, Steffensen EG, Knutsson L, Fründ ET, Simonsen CW, Lundbye-Christensen S, et al. Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Neuroradiology*. 2010 Apr;52(4):307–17.
86. Choi YJ, Kim HS, Jahng GH, Kim SJ, Suh DC. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: Added value of arterial spin labeling to dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging. *Acta radiol*. 2013;54(4):448–54.
87. Lindner T, Ahmeti H, Juhasz J, Helle M, Jansen O, Synowitz M, et al. A comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility perfusion imaging for resection control in glioblastoma surgery [Internet]. Vol. 9, *Oncotarget* 18570 www.oncotarget.com Oncotarget. 2018. Available from: www.oncotarget.com
88. Chen Y, Wang DJJ, Detre JA. Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011 Apr;33(4):940–9.

89. Wu B, Lou X, Wu X, Ma L. Intra- and interscanner reliability and reproducibility of 3D whole-brain pseudo-continuous arterial spin-labeling MR perfusion at 3T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014 Feb;39(2):402–9.
90. Van Gelderen P, De Zwart JA, Duyn JH. Pitfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2008;59(4):788–95.
91. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce KA, Fildes D, Broome J, Du Plessis DG, et al. Cerebral blood volume, genotype and chemosensitivity in oligodendroglial tumours. *Neuroradiology*. 2006;48:703–13.
92. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: The combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2007;49(10):795–803.

