



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DUYARLILIK AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME (SWİ) İLE BEYİN
METASTAZLARINDA HEMORAJİ VE PARAMANYETİK
MADDE BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ABDURRAHMAN GÖLBAŞI
UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2018



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DUYARLILIK AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME (SWİ) İLE BEYİN
METASTAZLARINDA HEMORAJİ VE PARAMANYETİK
MADDE BİRİKİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ABDURRAHMAN GÖLBAŞI
UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ. DR. İSMAİL ŞALK
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

SİVAS

2018

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Hulusi Eğilmez

Üye: Doç. Dr. İsmail ŞALK

Üye: Doç. Dr. Erkan Gökçe

Bu tez,tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

....../....../2018

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.11.2015 tarih ve 2015/ 11-04 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince eğitimime katkıda bulunan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz, değerli hocalarım, Prof.Dr. Sn. Orhan Solak'a, Prof. Dr. Sn. Sema Bulut'a, Prof. Dr. Sn. Mübeccel Arslan'a, Prof. Dr. Sn. Hulusi Eğilmez'e, Prof. Dr. Sn. Mehmet Haydar Atalar'a, Prof. Dr. Sn. Cesur Gümüş'e, Yrd. Doç. Dr. Sn. Bilge Öztoprak'a, Yrd. Doç. Dr. Sn. Bülent Yıldız'a,

Çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana yardımda bulunarak yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sn. İbrahim Öztoprak'a,

Tezimin tüm aşamalarında büyük emeği olan, bilgi ve tecrübeleriyle her daim bana yol gösteren, tez danışmanım sevgili hocam, Doç. Dr. Sn. İsmail Şalk'a,

Bu süreçte birlikte çalıştığım Radyoloji asistan doktor arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm personeline,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen anneme, ablalarıma ve amcam Şammas Gölbaşı'ya,

Tezimin düzenlenmesinde büyük katkısı olan, hayatıma renk ve anlam katan, sevdiğim, eşim Uz. Dr. Hatice Gölbaşı'ya ve heyecanım, sevincim, mutluluğum olan biricik oğlum Mete Han'a

Çok teşekkür ederim...

Dr. Abdurrahman Gölbaşı

Sivas 2018

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Fizyopatoloji.....	4
2.3. Semptom ve Bulgular	6
2.4. Beyin Metastazı Tanısında Nöroradyoloji.....	7
2.4.1. Bilgisayarlı Tomografi.....	7
2.4.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme	7
2.4.3 Manyetik Rezonans Spektroskopi	8
2.4.4. Perfüzyon İnceleme	9
2.5. Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI).....	9
2.6. SWI'nın Klinik Kullanım Alanları	10
2.6.1. Serebral Amiloid Anjiyopati (SAA).....	10
2.6.2. Hipertansif Ensefalopati	11
2.6.3. Nörodejeneratif Hastalıklar.....	11
2.6.4. İnme	11
2.6.5. Serebral Vasküler Malformasyonlar	11

2.6.6. Travmatik Beyin Hasarı.....	12
2.6.7. İntrakraniyal Tümörler.....	12
2.6.8. Multipl Skleroz	12
2.7. İntrakraniyal Metastazlarda SWI.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR.....	19
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	25
6. TARTIŞMA	30
7.SONUÇ	35
8. KAYNAKLAR	36
9. ÖZGEÇMİŞ	45
10. EKLER.....	46

ŞEKİLLER

Şekil 1. Filtrelenmiş faz ve magnitüd imajlardan SWI görüntü elde edilmesi	10
Şekil 2. Kontrastlı T1A ve SWI görüntüde oluşturulan ROI.....	18
Şekil 3. Metastazların ITSS yüzdelere göre karşılaştırması.	20
Şekil 4. ITSS yüzdelere göre kanser türleri arasında ROC eğrisi analizleri.....	22
Şekil 5. Tümör boyutu ile ITSS yüzde değeri arasındaki korelasyon.....	23
Şekil 6. Kanser türlerinin metastaz sayılarına göre dağılımı.	23
Şekil 7. Kanser türlerinin beyindeki metastaz bölgeleri.	24
Şekil 8. 54 yaşında meme kanseri tanılı kadın hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi.....	25
Şekil 9. 59 yaşında mide kanseri tanılı erkek hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi.....	26
Şekil 10. 45 yaşında meme kanseri tanılı kadın hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi.....	27
Şekil 11. 55 yaşında akciğer kanseri tanılı erkek hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi.....	28
Şekil 12. 68 yaşında malign melanom tanılı erkek hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi.....	29

TABLÖLAR

Tablo 1. Kanser Hücrelerinin Metastaz Basamakları.....	4
Tablo 2. ITSS miktarına göre derecelendime sistemi	14
Tablo 3. ITSS uzun çapına göre derecelendirme sistemi.	14
Tablo 4. ITSS'yi oluşturan dominant doku morfolojisine göre derecelendirme sistemi	14
Tablo 5. ITSS sayısına göre derecelendirme sistemleri	14
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	19



SİMGELER VE KISALTMALAR

AK	: Akciğer kanseri
BOLD	: Blood oksigen level dependent
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ECM	: Ekstraselüler matriks
FSE	: Fast spin echo
FA	: Flip angle
FOV	: Field of view
GBM	: Glioblastoma multiforme
GE	: Gradient echo
GİS	: Gastrointestinal sistem
ITSS	: Intratumoral susceptibility signals
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
mIP	: Minimum intensite projeksiyonu
MIPAV	: Medical Image Processing and Visualisation
MK	: Meme kanseri
MM	: Malign melanom
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
OİD	: Ortalama intensite değeri
OİDKPS	: Ortalama intensite değerinden küçük piksel sayısı
PQ	: Percentagewise quantification
rCBV	: Relative cerebral blood flow
ROC	: Receiver operator characteristics
ROI	: Region of interest
SAA	: Serebral amiloid anjiyopati
SAK	: Subaraknoid kanama
SE	: Spin eko
SMK	: Serebral mikrokanama
SNR	: Signal to noise ratio
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SWI	: Susceptibility weighted imaging
T	: Tesla
TE	: Time to echo
TPS	: Toplam piksel sayısı
TR	: Time to repetition
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı
YD	: Yüzdelik değer

ÖZET

Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI) ile Beyin Metastazlarında Hemoraji ve Paramanyetik Madde Birikiminin Değerlendirilmesi, Dr. Abdurrahman Gölbaşı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilimdalı, Sivas, 2018

Beyin metastazlarının değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) temel yöntemdir. Son yıllarda duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) adında yeni bir MRG sekansı geliştirilmiştir. SWI sekansında hemoraji ve diğer paramanyetik maddeler duyarlılığa neden olduğu için intratümöral susceptibility signals (ITSS) odakları olarak isimlendirilirler. Çalışmamızda SWI sekansındaki ITSS'leri ölçerek metastazların ayırıcı tanısını yapmayı hedefledik.

Çalışmamızda, Ekim 2012 - Ekim 2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda beyin MRG'si çekilmiş; akciğer kanseri (AK), gastrointestinal sistem adenokanseri (GİS), malign melanom (MM) ve meme kanseri (MK) tanılı 77 hastadan 126 metastatik lezyon incelendi. SWI sekansında, intratümöral ITSS'li piksel sayısı tüm lezyonun piksel sayısına oranlanıp metastazların ITSS yüzdeleri saptandı.

Metastazlardaki ITSS yüzdeleri, AK'de %22.52, GİS'te %47.61, MK'de %11.85 ve MM'de %60.75 olarak bulundu. ITSS yüzdesinin tanısal değeri ikili olarak karşılaştırıldığında AK-GİS arasında eğri altında kalan alan 0.734, sensitivite 0.61 ve spesifite 0.79 bulundu. Değerler sırasıyla AK-MM arası 0.808, 0.75, 0.76, AK-MK arası 0.589, 0.83, 0.40, GİS-MM arası 0.634, 0.50, 0.92, GİS-MK arası 0.818, 0.83, 0.69 ve MM-MK arası 0.884, 0.95, 0.75 olarak bulundu.

SWI sekansında ölçülen ITSS yüzde değerinin ayırıcı tanı açısından etkinliği MM-MK arasında çok iyi, MM-AK, GİS-AK ve GİS-MK arasında iyi, AK-MK ve GİS-MM arasında ise yetersiz olarak değerlendirilmiştir. ITSS yüzdesi; MM-MK; MM-AK; GİS-AK ve GİS-MK arasında ayırıcı tanı yapmak için yüksek sensitivite ve spesifite değerleri göstermektedir.

ABSTRACT

Assessment of Hemorrhage and Paramagnetical Substance Accumulation in Brain Metastases by Susceptibility Weighted Imaging (SWI), Dr. Abdurrahman Golbasi, Cumhuriyet University School of Medicine Department of Radiology, Sivas, 2018

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the basic method for assessing brain metastases. In recent years, a new MRI sequence called susceptibility-weighted imaging (SWI) has been developed. Because of the susceptibility of hemorrhage and other paramagnetic substances in the SWI sequence, they are called intratumoral susceptibility signals (ITSS) foci. In our study, we aimed to make a differential diagnosis of metastases by measuring the ITSS in the SWI sequence.

In our study, MR images were acquired from 77 patients between October 2012 and October 2017 with intracerebral metastases (23 patients with breast carcinoma (BC), 4 patients with malignant melanoma (MM), 42 patients with lung cancer (LC) and 8 patients with gastrointestinal adenocancer (GIS)) at 1.5 T MRI in our unit. In the SWI sequence, we calculated the ratio of the number of ITSS pixels to the number of pixels of the entire lesion.

ITSS percentages in metastases were found 22.52% in LC, 47.61% in GIS, 11.85% in BC and 60.75% in MM. When the diagnostic value of ITSS percentages were compared in between tumor types, the area under the curve between LC-GIS was 0.734, sensitivity was 0.61 and specificity was 0.79. Values were found respectively 0.808, 0.75, 0.76 between LC-MM; 0.589, 0.83, 0.40 between LC-BC; 0.634, 0.50, 0.92 between GIS- MM; 0.818, 0.83, 0.69 between GIS-BC and 0.884, 0.95, 0.75 between MM-BC.

In terms of differential diagnosis of the ITSS percentages measured in the SWI sequence, the diagnostic performance was very good between MM-BC, good between MM-LC, GIS-LC and GIS-BC, and poor between LC-BC and GIS-MM. Percentages of ITSS has high sensitivity and specificity to make a differential diagnosis between GIS-LC, GIS-BC, MM-BC and MM-LC.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser hastalarında beyin metastazları hayatta kalma oranlarını ciddi oranda düşürmektedir. Beyin metastazı saptanan hastaların yaklaşık %10'unda başvuru anında kanser tanısı bulunmamaktadır (1). Bu hastalarda primer odağın bulunması ve histopatolojik tanı konulması tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu noktada metastaza yönelik radyolojik ayırıcı tanı yapılması önem kazanmaktadır.

İntraserebral lezyonların değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çok değerlidir. Ancak beyin metastazlarının detaylı değerlendirilmesinde konvansiyonel MRG sekansları yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) olarak adlandırılan yeni bir MRG sekansı geliştirilmiştir. SWI sekansı primer beyin lezyonlarının ve metastazların ayırıcı tanısında faydalı bulunmuştur (2, 3, 4).

SWI tam akım kompensasyonlu, filtrelenmiş faz ve magnitud bilgisi içeren yüksek rezolüsyonlu 3D spoiled gradient eko sekansıdır. Dokuların elde edilen duyarlılık ağırlıklı görüntüsü konvansiyonel spin eko T1A ve T2A görüntülerden farklıdır. Dokulardaki ferritin ve hemosiderin gibi demir depoları ve kanamadaki farklı evrelerde demir ürünleri sık görülen duyarlılık değişiklikleridir. Kan ürünlerini göstermedeki üstünlüğünden dolayı SWI, intratümöral damarlanma, hemoraji, kalsifikasyon ve nekrozu göstermede kullanılmaktadır (5).

Beyin lezyonlarının hemorajik içeriğini SWI sekansında değerlendirmenin temeli intratümöral susceptibility signals (ITSS) olarak adlandırılan tümör içi düşük sinyalli odaklardır. Bu odaklar genellikle konvansiyonel MRG sekanslarında izlenmezler. ITSS kalitatif ve kantitatif olarak bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir (2, 3).

Uzak beyin metastazı olup intratümöral hemorajiye en meyilli olanlar tiroid kanserleri, malign melanom, koryokarsinom ve renal hücreli karsinom olmakla birlikte prevalansı en yüksek olanlar ise akciğer ve meme kanseridir (6). Çalışmamızda SWI sekansı kullanılarak metastazlardaki hemoraji oranları ve saptadığımız hemoraji oranlarının metastaz yapan primer organ tümörüyle ilişkisi araştırılmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Sistemik kanserlerin en yaygın ve en önemli nörolojik komplikasyonu beyin metastazlarıdır (7). Beyin metastazları yetişkinlerde en sık görülen beyin kitleleri olup, yetişkin beyin tümörlerinin yarıdan fazlasını oluşturur (8, 9).

Beyin metastazlarının insidansı ise gittikçe artmaktadır. Bu artışın muhtemel nedenleri gelişmiş kemoteropatiklerin kanser hastalarında hayatta kalımı artırması, yaşlanan popülasyon, erken tanı ve tedaviye olanak veren gelişmiş görüntüleme tekniklerine bağlanabilir. İnsidans saptamak için yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olup elde edilen veriler oldukça kısıtlıdır. Çünkü birçok hastada beyin metastazı şikayete neden olmamakta ve ancak otopsi esnasında bulunmaktadır (10, 11). Beyin metastazı insidansı konusunda birçok çalışma mevcuttur. Guomundsson ve ark (12) 1954-1963 yılları arasında İzlanda' da yaptığı çalışmada 2.8/100.000, Fogelholm ve ark. (13) Finlandiya' da 1975-1982 yılları arasındaki hastane ve ölüm kayıtlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada 3.4/100.000, Walker ve ark. (14) Amerika Birleşik Devletleri'nde 1973-1974 yılları arasında yaptıkları çalışmada 8.3/100.000, Counsell ve ark. (15) 1989-1990 yılları arasında İskoçya'da yaptıkları araştırmada beyin metastazı insidansını 14.3/100.000 olarak saptamışlardır. Otopsi serileri gerçek insidansın daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Posner ve Chernik'in (16) yaptığı, kanserden ölen 2000'den fazla hastanın otopsi çalışmasında beyin parankimal metastaz oranı %15 olarak bulunmuştur. Takakura ve ark. (17) 3359 olguyu içeren otopsi serisinde intrakranial metastaz oranını %26 olarak rapor etmiş, parankimal metastaz oranı ise %17 olarak bulmuştur.

Metastaz insidansında, cinsiyet önemli bir faktör olmamakla birlikte erkeklerde veya kadınlarda daha sık görülen primer kanserler, metastaz oranlarını da cinsiyete göre farklı konuma getirebilmektedir. Örneğin akciğer kanseri erkeklerde, meme kanseri ise kadınlarda en sık beyin metastazı yapan primer tümörlerdir (14, 17).

Ulusal kanser enstitüsünün verilerine dayanarak Amerika'da yapılan bir çalışmada, 2010-2013 yılları arasındaki kanser kayıtları incelenmiştir (18). Bu çalışmada kanser tanısı konulduğu anda beyin metastazı olan olgular senkron beyin metastazı olarak adlandırılmıştır. Buna göre en yüksek senkron beyin metastazı oranı

akciğer kanserinde (%10,8) izlenmiş olup diğerleri azalan sırayla özofagus (%1.5), böbrek (%1.4), melanom (%1.2), meme (0.4) ve kolon kanseri (0.3) olarak saptanmıştır.

Nussbaum ve ark. (19) yaptığı bir çalışmada beyin metastazı olan hastaların yüzde 53'ünde tek, yüzde 47'sinde ise iki adet veya daha fazla beyinde metastatik lezyon olduğunu belirtmişlerdir. Akciğer kanseri ve melanomların multipl metastaz yapmaya daha eğilimli olduğu, meme, kolorektal ve renal kanserlerin ise daha ziyade tek beyin metastazı yapmaya eğilimli olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (19, 20).

Beyin metastazlarının yaklaşık %50' si supratentoryal, %15'i infratentoryal %35'i ise hem supratentoryal hem de infratentoryal yerleşimlidir (21). Beyin metastazları en sık akciğer (%44), meme (%29,5), kolorektal (%8,5), melanom (%6) ve diğer organ (%12) tümörlerinden kaynaklanır (21).

Akciğer kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin %18.2'sini oluşturmakta ve en sık ölüm nedeni olarak bilinmektedir (22). Geniş serilerde yapılan araştırmalarda küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) beyin metastazı geliştirme risk faktörleri arasında, genç yaş, geniş tümör alanı, lenfovasküler aralığa yayılım, hiler lenf nodu ilişkisi bulunmuştur (23). Primeri akciğer kanseri olan kadın ve erkek hastalar karşılaştırılmış ve kadın hastalarda beyin metastazı oranının daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (24). KHDAK hastalarının tanı anında % 7,4' ü, tüm seyri boyunca da %25-30' u beyin metastazı geliştirmektedir (25). Küçük hücreli akciğer kanserlerinin (KHAK) ise tüm seyri boyunca %15-20'si intrakranial metastaz yapmaktadır (7).

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta beyine metastaz yapan kanserdir (8, 21). Son çalışmalar meme kanserinin neden olduğu beyin metastazı insidansının arttığını göstermiştir (26). Meme kanseri hastalarının %15-30' unda seyri boyunca beyine metastaz gelişmektedir. Genç yaş, yüksek dereceli tümör, hormon reseptörü negatifliği, dört veya daha fazla metastatik lenf nodu bulunması yüksek metastaz riski ile ilişkilidir (26).

Kolorektal kanserler gastrointestinal tümörler içinde en sık beyin metastazı geliştiren kanserlerdir (8). Gastrointestinal tümörlerin beyin metastazı insidansı özofagus (%1,4-3,9), mide (%0,2-0,7), pankreas (%0,3) ve kolorektal (%0,6-4,0) olarak saptanmıştır (27). Bu tümörler daha sık supratentoryal bölgeye metastaz

yapmasına rağmen, bir çalışmada kolorektal kanserlerin %23'ünde izole serebellar metastaz görüldüğü ortaya konmuştur (28). Başka bir çalışmada ise serebellar metastazların %31'inin gastrointestinal sistem tümörlerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (19).

Melanomlar, tüm beyin metastazlarının %6-11'ni oluşturur. Evre 4 melanomlarda %37 oranında klinik olarak belirgin beyin metastazı gelişmekte olup bu oran otopsi serilerinde %73 olarak izlenmektedir (29, 24). Baş, boyun, deri melanomları daha fazla beyin metastazı geliştirme eğilimindedir. Melanomlar sıklıkla kanadığı için semptomların ani başlangıcı tipiktir. Malign melanomların beyin metastazlarında %40 oranında intratümöral hemoraji izlenmektedir (30, 31).

2.2. Fiziopatoloji

Kanser hücrelerinin metastaz yapabilmesi için bir dizi karmaşık basamakları aşmaları gerekir (10) (Tablo 1). Birçok kanser hücresi bu basamaklarda engellenir ve ancak çok küçük bir kısmı metastaz yapabilir. Öyle ki kan dolaşımına ulaşan kanser hücrelerinin ancak %0,01'inin metastaz yapabildiği bilinmektedir (32).

Tablo 1. Kanser Hücrelerinin Metastaz Basamakları (10)

Primer organ (meme, akciğer, melanom vs)

- Genetik değişiklikler
- Büyüme
- Anjiyogenez
- İnvazyon
- Taşıma
- Vasküler veya lenfatik intravazasyon
- Sirkülasyon
- Kapiller yatakta arrest

Hedef organ (beyin, meninks, spinal kord)

- Santral sinir sistemi kapillerinde arrest
 - Extravazasyon
 - Dormansi
 - Anjiogenez ve büyüme
-

Kan akımıyla metastaz dağılımı ilişkisini ilk olarak James Ewing ‘mekanik hipotez’ adı altında ortaya atmıştır (33). Buna göre arteriyel dolaşıma dökülen kanser hücrelerinin belirli organa ulaşması o organın kan akımı miktarı ile doğru orantılıdır. Kardiyak outputun yaklaşık %15’ini beyin aldığı için aynı oranda da sirkülasyondaki hücreleri alır. Örneğin, beyin metastazları serebral emboliler gibi genellikle gri-beyaz cevher bileşkelerinde ve sınır sulama alanlarında meydana gelirler. Beyin metastazlarının %80’inin serebral hemisferde, %15’inin serebellumda ve %3’ünün beyin sapında görülmesi de kan akımıyla doğru orantılı bir şekilde metastaza maruz kaldığını göstermektedir (20). Bununla birlikte bazı organlar kan akımıyla orantılı metastaza maruz kalmayabilir. Karaciğer metastazının dalak metastazından çok daha fazla olması, kasların kan akımına göre daha az metastaza maruz kalması, meme kanserinin overlere metastaz eğiliminin olması ve akciğer kanserlerinin adrenal bezlere metastaz yapmaya eğilimli olması bu duruma örnek teşkil eder. Akciğer kanserlerinin beyin metastazları sıktır, burada pulmoner kapiller yatağın diğer tümörlere süzgeç görevi gördüğü için akciğerin görece sık metastaz yaptığı düşünülebilir. Ancak bu durum melanom ve meme kanserleri beyine sık metastaz yaparken prostat kanserinin beyine nadiren metastaz yapmasını açıklayamaz. Benzer şekilde küçük hücreli akciğer kanserlerinin küçük hücre dışı kanserlerden ve akciğer adenokanserlerinin akciğer squamoz kanserlerinden daha sık metastaz yapması da bu durumla açıklanamaz. Bu gibi durumları açıklamak için Stephen Paget (34) “tohum ve toprak hipotezi” ni ortaya atmıştır. Bazı kanser hücrelerinin (tohum) genetik değişimlerinin o hücrelerin başka dokuların biyokimyasal mikroçevresinde yaşamalarına olanak sağladığını savunan bu hipotez günümüzde de kabul gören bir yaklaşımdır. Fidler ve ark. (35) yaptığı bir çalışmada intravenöz enjekte edilen B16 melanom geninin sadece over ve beyin gibi belirli organlarda çoğalabildiği ve klonların beynin belirli bölgelerinde diğer bölgelere oranla daha seçici olarak üreyebildiği gözlenmiştir.

Beyin metastazı ve çevre beyin doku arasındaki sınırlar genellikle belirgindir. Beyin parankimini diffüz infiltrate eden gliomların aksine, metastatik tümörler çevre beyin dokusundan keskin sınırlarla ayrılırlar. Bununla birlikte tümör hücreleri çevre beyin dokusu ve vasküler yapılarda bir takım patolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açacak reaksiyonlar oluştururlar (36).

Lokal beyin invazyonu hücre hareketi, adezyonu ve ekstraselüler matriksin (ECM) enzimatik yapılandırmasını da içeren çok yönlü bir süreçtir. Beyin invazyonu beyin stromal ve endotel hücreleri ve metastatik tümör hücreleri arasında parakrin etkileşimler sonucu oluşur. ECM'nin proteolitik yıkımının tümör hücrelerinin invazyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir (36, 37). Proteolitik aktivite tümörün büyüyen tarafında yoğun olarak izlenir (38). Buna ek olarak proteolitik aktivite muhtemelen, ECM'den hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi uyuracak çeşitli faktörlerin salınımına yol açmaktadır (36).

2.3. Semptom ve Bulgular

Beyinde büyüyen kitle lezyonunun oluşturduğu mekanik basınç etkisi ve herniyasyon ile kafa içi basıncı artar, serebral kan akımı azalır ve böylece vazojenik beyin ödemi meydana gelir. Beyin ödeminde beyindeki sıvı ile beraber iyonlarda da özellikle sodyumda artış olur. Bu durum hem nöronlarda hem de vasküler endotelde hasara yol açar ve klinik semptomlar oluşturur (39).

Beyin metastazlı hastaların büyük bir kısmında klinik semptom görülür. Hastalarda genellikle intrakraniyal basınç artışına bağlı belirtiler ortaya çıkmaktadır. Beyin metastazlı olgularda en sık belirtiler baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, ataksi, duyu ve motor kayıplardır. Tanı anında asemptomatik olan hastalar, olguların az bir kısmını oluşturmaktadır (40).

Baş ağrısı en sık görülen semptomdur ve hastaların yaklaşık %50'sinde izlenir. Multipl lezyonu olan ve posterior fossa lezyonu olan olgularda daha sık izlenir. Olguların çoğunda baş ağrısının şekli yüksek tansiyona bağlı baş ağrısı ve migren gibi primer baş ağrısı yapan hastalıklarla aynı özellikleri taşır (41).

Nöbet, hastaların yaklaşık %20'sinde izlenir ve bu hastalarda genellikle ilk bulgu olarak ortaya çıkar (42). Multipl lezyonu olan ve melanom metastazı olan hastalarda nöbet daha sık izlenmektedir (43). Metastaza bağlı nöbetler genellikle fokal özellikler taşır ve lezyon lokalizasyonu hakkında ön bilgi verir (42).

Motor ve duyu kayıpları, konuşma bozuklukları ve görme alanı kayıpları gibi fokal nörolojik defisitler sık görülen bulgulardır ve hastaların yaklaşık %40'ında izlenirler (44).

Hafıza kaybı ve konsantrasyon eksikliği gibi bilişsel kayıplar ve kişilik değişikliği ve depresyon gibi davranışsal bozukluklar oldukça sık izlenirler. Ancak

hastanın bu durumu ifade etmemesi ve bulguların açığa çıkmaması gibi bazı sebeplerden dolayı az tanı alırlar.

2.4. Beyin Metastazı Tanısında Nöroradyoloji

Beyin metastazları Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG ile görüntülenebilir ve her modalitenin kendine özgü görüntüleme özellikleri vardır.

2.4.1. Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız beyin BT, bilinen malignitesi olsun veya olmasın yeni nörolojik bulgu gelişen hastalarda ilk başvuru olan yöntem olduğu için beyin metastazlarında da genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Kontrastsız beyin BT'nin serebral metastaz tanısı koymak için sensitivitesi düşüktür (45).

Metastazlar beyin BT'de soliter veya multipl kitle lezyonları ve çevresinde değişen oranda vazojenik ödem şeklinde görülürler. Metastazlar kanama içermiyorsa beyin parankimine göre hipodens, izodens veya hiperdens olarak izlenebilirler (46). Akut hemorajik metastazlar genellikle hiperdens görülürler. Melanom metastazları kanama içermese de hiperdens görülmeye eğilimlidirler (47).

Metastaz saptamak için kontrastlı BT kullanılmalıdır. Beyin metastazları ring şeklinde, nodüler veya solid kontrastlanırlar. Bazı çalışmalarda geç kontrastlı görüntülerle daha çok sayıda metastaz saptanabildiği ve saptanan metastaz boyutlarının erken kontrastlı görüntülere göre daha büyük olduğu belirtilmiştir (48).

Beyin metastazı taramasında kontrastlı beyin BT eğer MRG kontrendike ise veya MRG'ye ulaşamıyorsa kullanılmalıdır. Kontrastlı beyin BT kontrastsız beyin MRG'den metastaz saptamada daha sensitif, kontrastlı beyin MRG'den ise daha az sensitif bulunmuştur (49, 50).

2.4.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG beyin metastazları için sensitif bir tarama testidir. Ayrıca kontrastsız beyin BT'de saptanan kitle lezyonlarının ileri değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılır.

Metastazlar MRG'de T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde izo-hipointens görülürken, T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintensirler ve postkontrast serilerde yoğun kontrastlanma gösterirler. Melanom gibi bazı metastazlar melaninin paramanyetik etkisine bağlı olarak T1A görüntülerde hiperintens görülebilirler.

Ayrıca hemorajik metastazlarda hemorajinin yaşına bağlı olarak T1A görüntülerde hiperintens görülebilirler (51).

Lezyon boyutundan bağımsız olarak vazojenik ödem ciddi boyutlara ulaşabilir. Bazı çalışmalarda yüksek dereceli primer beyin tümörleriyle metastazların karşılaştırılmasında metastazların primer beyin tümörlerine oranla belirgin artmış vazojenik ödeme yol açtığı bildirilmiştir (52). Ancak buna rağmen bazı metastazların az veya hiç ödeme yol açmadığı da bilinmektedir. Kortikal yerleşimli küçük metastazlar görülebilir ödeme çok fazla yol açmadığı için bu bölgeler metastaz açısından dikkatle taranmalıdır (53).

Küçük metastazları saptamak için gadolinyumlu kontrastlı MRG inceleme gereklidir. Bazı çalışmalarda kontrastlı MRG inceleme ile kontrastsız MRG incelemeye göre ek lezyonlar saptandığı belirtilmiştir (54). Ayrıca kontrastlı inceleme ile bazı nonneoplastik beyaz cevher patolojilerinin (küçük damar hastalığı gibi) metastazlardan ayırımı yapılabilir.

2.4.3 Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Proton MR Spektroskopisi yöntemi bir beyin kitlesinin neoplastik veya nonneoplastik olduğu konusunda değerli bilgiler verebilir ancak metastazın primer yüksek dereceli beyin tümöründen güvenli bir şekilde ayırımı henüz net değildir. Tümör içerisindeki bir alanın metabolik aktivitesi diğer lezyonlardan farklı olabilir. Örneğin ring şeklinde kontrastlanan bir beyin tümörünün santral kontrastlanmayan kısmında nekroz ve anaerobik metabolizma ürünleri gözlenirken, piyojenik abselerin santral kontrastlanmayan kısmında fermentasyon ürünleri gözlenebilir. Ayrıca kontrastlanan tümör metaboliti ile kontrastlanmayan çevre ödem dokusundaki metabolit karşılaştırılarak kontrastlanmayan tümör dokusu tarafından invaze olup olmadığı hakkında fikir verebilir.

Beyin metastazları ve yüksek derece gliomların kontrastlanan kısımları normal beyinle karşılaştırıldığında artmış kolin/kreatinin oranları gösterirler (55). Yüksek dereceli gliomlar ve metastazlar arasında kolin/kreatinin oranının istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteren bazı çalışmalar olmasına rağmen, değerler farklı çalışmalarda farklı çıkmaktadır. Bu yüzden MR Spektroskopinin iki patolojiyi ayırt etmek için henüz kullanımı şüphelidir (56).

2.4.4. Perfüzyon İnceleme

Beyin metastazları da primer yüksek dereceli gliomlar gibi fazla vasküler oldukları için rölatif serebral kan akımı (rCBV) değerleri yüksek çıkar. Bu yüzden rCBV değerinin bu ikisi arasında kıyaslamasını yapmanın çok faydası yoktur (57). Ancak MR Spektroskopide yapıldığı gibi tümör çevresindeki T2A hiperintens bölgenin perfüzyonunu yapmak daha ümit verici sonuçlar doğurabilir. Yüksek dereceli gliomlar metastazlar ile karşılaştırıldığında T2A görüntülerde hiperintens peritümöral bölgelerde daha yüksek rCBV değeri sergilerler. Bu durumun glial tümörlerin beyin metastazlarına oranla infiltratif natürlü olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (58).

2.5. Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI)

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) dokulardaki demir ve kalsiyum gibi maddelerin manyetik duyarlılıklarından faydalanılarak görüntü oluşturan görece yeni bir MRG tekniğidir. İlk olarak 1997’de deoksihemoglobine duyarlılığı nedeniyle “yüksek çözünürlüklü kan oksijen seviyesine dayalı (BOLD) venografi” olarak isimlendirilmiştir (59). Sonradan venöz yapıların değerlendirilmesi dışında da geniş klinik kullanımı olabileceği için SWI ismi verilmiştir (60).

SWI klinik kullanıma girmeden önce duyarlılık görüntülemesinde gradient eko (GE) sekansları kullanılırdı. SWI tam akım kompanseasyonlu, filtrelenmiş faz ve magnitüd bilgisi içeren yüksek rezolüsyonlu 3D spoiled gradient eko sekansı olması bakımından klasik T2* ağırlıklı GE sekansından ayrılır. Magnitüd ve faz imajların kombinasyonu ile özellikle hemoraji, demir, kalsiyum ve yavaş venöz kan duyarlılığı T2* sekansına oranla belirgin artmıştır (61).

MR görüntülemesinde dokulara radyofrekans uygulanması ile magnitüd ve faz bilgileri elde edilmektedir. Klasik T1, T2 ve FLAIR gibi spin eko sekanslarında magnitüd bilgisi kullanılırdı. Faz bilgileri yoğun artefaktlı yapısı nedeniyle ihmal edilirdi. Ancak faz imajları dokular arası duyarlılık değişiklikleri hakkında geniş bilgi verir. SWI yönteminde ileri işleme yöntemleriyle özel faz maskesi kullanılarak artefaktlı görüntü temizlenir. Sonuçta duyarlılık hakkında önemli bilgiler veren faz görüntüsü oluşturulur. Klinik açıdan daha anlamlı hale gelmesi için faz ve magnitüd görüntüler birleştirilerek yeni bir SWI magnitüd görüntü elde edilmiştir (Şekil 1) (62). Sonuçta filtrelenmiş faz görüntü, magnitüd görüntü, her ikisinin birleşiminden

oluşan SWI görüntü ve SWI görüntünün minimum intensite projeksiyonundan oluşan SWI mIP görüntü olmak üzere toplam 4 çeşit görüntü oluşturulur (60)



Şekil 1. Filtrelenmiş faz ve magnitud imajlardan SWI görüntü elde edilmesi (62).

SWI sekansı kanın paramanyetik etkisi ile kalsiyumun diamagnetik etkisini ayırt edemez her ikisini de hipointens olarak gösterir. Bu ayrımı yapabilmek için faz imajlar kullanılır. Faz görüntülemeye sağ el ve sol el sistemi olmak üzere iki teknik tanımlanmıştır. Sağ el tekniğinde kan deoksihemoglobinin paramanyetik etkisine bağlı negatif faz şiftine sebep olduğu için siyah, kalsiyum diyamagnetik etkiye bağlı pozitif faz şiftine neden olduğu için beyaz görülür. Sol el tekniğinde ise paramanyetik etki pozitif faz şiftine sebep olduğu için kan beyaz, kalsifikasyon siyah görülür (63, 60).

SWI'nın dezavantajları ise hava ve doku arayüzünde geniş duyarlılık farklılığı nedeniyle görülen manyetik duyarlılık artefaktı ve buna bağlı paranazal sinüs ve temporal kemik komşuluğundaki alanlarda değerlendirme güçlüğüdür (61).

2.6. SWI'nın Klinik Kullanım Alanları

SWI görüntüleme kan ürünleri, deoksihemoglobin, kalsiyum ve demir gibi maddeleri saptamada son derece duyarlı olduğu için, görece yeni bir tetkik olmasına rağmen kısa sürede çeşitli klinik kullanım alanları doğmuştur.

2.6.1. Serebral Amiloid Anjiyopati (SAA)

BT ve konvansiyonel MRG tetkikleri genellikle serebral mikrokranamaları (SMK) göstermede yetersizdirler. T2* GRE sekansı ile tipik lobar yerleşimi sayesinde SAA genellikle gösterilebilir (64). SMK'lar SWI ile GRE sekansına göre çok daha sensitif bir şekilde serebral arterioller etrafında küçük siyah noktacıklar şeklinde izlenirler (61).

2.6.2. Hipertansif Ensefalopati

Hipertansif hastalarda SMK'lar genellikle bazal gangliyonlarda ve subkortikal beyaz cevherde izlenirler. Histolojik olarak küçük damarlar çevresindeki perivasküler boşluklarda hemosiderin içeren makrofajların fokal birikimlerini temsil ederler ve sıklıkla ilgili alandaki semptomatik geçmiş kanama ile ilişkilidirler. Yıllar içinde biriken SMK sayısı kan basıncı seviyeleri ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte derin yerleşimli SMK'ların varlığı hipertansiyonla ilişkili küçük damar hastalığının SAA' dan ayrımında önemli bir bulgudur (65).

2.6.3. Nörodejeneratif Hastalıklar

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve amiyotropik lateral skleroz gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda beyinde normal şekilde yükselmiş demir seviyeleri izlenmektedir. Bu hastalıklarda beyindeki demir miktarının kantitatif ölçümü hastalık progresyonunu ve tedavi yanıtını değerlendirmek açısından önem kazanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda multipl SMK'sı bulunan hastaların, SMK'sı bulunmayan hastalara göre mini mental değerlendirme test sonuçlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (66).

2.6.4. İnme

SWI'nın inmenin akut fazında çok kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Bunu nedeni ilk olarak inmenin erken dönemlerinde tespit edilen SMK'nın trombolitik tedavi sonrası hemorajik transformasyon ihtimalini tahmin etmede kullanılabileceği düşünülmektedir (67). Ayrıca SMK'ların iskemi ve serebral hemoraji arasındaki bağı temsil ettiği gösterilmiştir (68). Bunlara ek olarak SWI ile serebral arterlerin ana ve distal dallarında akut intravasküler pıhtının gösterilmesinde de başarıyla kullanılabilir (69).

2.6.5. Serebral Vasküler Malformasyonlar

MR anjiyografi teknikleri küçük akımlı küçük damarları göstermede genellikle yetersiz kalırlar. SWI sekansı ise venöz anjiyomların kaput medusası ve kapiller telanjiektaziler gibi düşük akımlı ve deoksihemoglobin seviyesi yüksek çok küçük damarları göstermede başarılıdır (70).

Oksijenize ve deoksijenize kırmızı kan hücrelerinin farklı duyarlılıkta olmalarından dolayı arteriyel ve venöz kanın faz değişiklikleri arterler ve venler arasında ayırım yapmamıza olanak verir. Venler SWI görüntüde siyah arterler beyaz

görünürler. Bu avantaj küçük arteriyovenöz malformasyonlarda nidusun yerini belirlemede ve buna bağlı tedavi planlanmasında büyük katkı sağlamaktadır. Güncel çalışmalarda arteriyovenöz şantların değerlendirilmesinde SWI sekansının dijital substraksiyon anjiyografisine oranla başarısının ciddi oranda arttığı gösterilmiştir (71).

2.6.6. Travmatik Beyin Hasarı

Hemorajik difüz aksonal yaralanmalarda, SWI ile T2* ağırlıklı görüntüye oranla altı kat daha iyi tanı konulabildiği gösterilmiştir (72). Ayrıca reformat edilmiş SWI görüntüleri ile korpus kallozum hemorajilerini göstermede kullanılabilir. BT, intrakraniyal kanamaların tespitinde halen en önemli yöntem olmakla birlikte bazı durumlarda SWI'nın kullanılması gerekebilir. Örneğin subaraknoid kanamalarda (SAK), özellikle ventriküllerin arka boynuzlarında biriken çok düşük miktardaki kanamanın görülebilmesine yüksek hassasiyeti sayesinde BT ile tanı konulamayan bazı hastalara tanı konulmasını sağlayabilir (72).

2.6.7. İntrakraniyal Tümörler

SWI intrakraniyal tümörlerin içinde ve çevresindeki mikrovasküler yapıyı ve tümör içerisindeki hemoraji ve kalsifikasyon odaklarını hassasiyetle göstererek, serebral tümörlerin nöroradyolojik değerlendirilmesini sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal analizlerde insan glioma hücrelerindeki transferrin ve ferritin reseptör seviyesi tesbitinin tümör evrelemesi ile korele olduğu gösterilmiştir (73). SWI glioma evrelemesinde, demir içeriğinden yararlanarak hemorajiye bağlı duyarlılık artefaktlarını kullanır. SWI'nın kontrastlı T1A sekansı ile evreleme duyarlılığının eşit olduğu hatta bazı lezyonlarda daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (74).

2.6.8. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS) plakları, genellikle periventriküler derin medüller venlerin çevresinde yerleşir. Plaklarda izlenen kan ürünlerinin, geçirilmiş aktif atakları gösterdiği düşünülmektedir. MS olgularında, derin gri cevher alanlarında, normal popülasyona göre daha yüksek demir birikimi saptandığını bildiren çalışmalar vardır (74, 75). Bir çalışmada ise SWI sekansında belirlenen serebral venöz yapıların MS plak morfolojisini etkilediği ve bunun MS ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (76).

2.7. İntrakraniyal Metastazlarda SWI

Primer beyin malignitelerinde akut intratümöral hemoraji hastaneye başvuru nedeni olabilse de metastatik tümörlerde hemoraji eğilimi (tiroid, koryokarsinom, melanom ve renal hücreli tümör) ve hemoraji prevalansı (akciğer ve meme kanserleri) primer beyin tümörlerine oranla daha fazladır (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, melanom ve meme kanserinin beyin metastazları için kraniyotomi yapılan hastalardan rutin histopatolojik hematoksilen ve eozin boya ile tespit edilen kanamaların, olumsuz bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir (77, 78). Kraniyotomiye bağlı komplikasyonlar göz önüne alındığında değişik kanser tiplerindeki intratümöral hemorajinin operasyon yapılmadan saptanması hasta prognoz ve tedavi seçeneklerinde iyileşme sağlayacaktır (4).

Zhang ve ark. (79) 45 akciğer kanseri beyin metastazlı hasta grubunda yaptığı çalışmada SWI, T2*, ve kontrastlı T1 sekanslarının hemoraji saptama oranlarını karşılaştırmıştır. SWI sekansında 31 hastada, T2* sekansında 23 hastada, kontrastlı T1 sekansında ise 14 hastada hemoraji saptanmıştır. Bu çalışmada akciğer kanseri beyin metastazlarında hemorajinin sık görüldüğü ve bunu saptamanın en iyi yolunun SWI sekansı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Soliter kontrastlanan beyin lezyonlarında SWI sekansının ayırıcı tanıya katkısını değerlendirmek amacıyla Kim ve ark. (3) 64 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada konvansiyonel MRG sekanslarını ve SWI sekansını ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. Yalnızca konvansiyonel MRG sekanslarıyla 64 hastadan 43'üne doğru tanı koyabilirken SWI ile birlikte değerlendirdiklerinde 50 hastaya doğru tanı koymuşlardır. Aynı çalışmada glioblastom ile soliter beyin metastazını ayırtmak için SWI sekansının tek başına yeterli hassasiyeti olmamasına rağmen glioblastomlardaki hemoraji oranlarının metastazlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

SWI sekansında tümör içindeki hipointens odaklar intratumoral susceptibility signals (ITSS) olarak adlandırılmıştır. ITSS'leri ölçerek intrakraniyal tümörlerin derecelendirilebileceğini belirten çalışmalar vardır. Çalışmalarda ITSS'leri ölçmek için değişik metotlar geliştirilmiştir.

ITSS miktarına göre derecelendirme sistemi Tablo 2' de izlenmektedir.

Tablo 2. ITSS miktarına göre derecelendirme sistemi (80).

	ITSS Miktarı
Derece 0	ITSS yok
Derece 1	az miktarda ITSS mevcut
Derece 2	orta miktarda ITSS mevcut
Derece 3	fazla miktarda ITSS mevcut

ITSS uzun çapına göre derecelendirme sistemi Tablo 3'te izlenmektedir.

Tablo 3. ITSS uzun çapına göre derecelendirme sistemi (81).

	ITSS Uzun Çapı
Derece 0	ITSS yok
Derece 1	<5mm
Derece 2	5-10mm
Derece 3	>10mm

ITSS'yi oluşturan dominant doku morfolojisine göre derecelendirme sistemi Tablo 4'te izlenmektedir.

Tablo 4. ITSS'yi oluşturan dominant doku morfolojisine göre derecelendirme sistemi (82).

	ITSS morfolojisi
Derece 0	ITSS yok
Derece 1	noktasal (kanamaya bağlı) ITSS dominant
Derece 2	noktasal ve vasküler ITSS eşit
Derece 3	vasküler ITSS dominant

ITSS sayısına göre yapılan iki farklı derecelendirme sistemi vardır. ITSS sayılarına göre derecelendirme sistemleri Tablo 5'te izlenmektedir.

Tablo 5. ITSS sayısına göre derecelendirme sistemleri (3, 83, 84).

	Kim ve ark (3)	Park ve ark (83, 84)
Derece 0	-	ITSS yok
Derece 1	ITSS yok	1-5 arası ITSS
Derece 2	1-10 arası ITSS	5-10 arası ITSS
Derece 3	11 ve üzeri ITSS	11 ve üzeri ITSS

Radbruch ve ark (2) ise yüzdelik ölçüm (PQ) adını verdikleri ITSS yüzdesini ölçmeye dayalı bir yöntem kullanmışlardır. Bu yöntemle beyin metastazlarının içerisindeki ITSS'lerin piksel sayısını metastaz içerisindeki tüm piksel sayısına oranlamışlardır. 20 meme kanseri 15 malign melanom ve 49 akciğer kanseri hastası olmak üzere toplam 84 beyin metastazı bulunan hastadan oluşan çalışma sonuçlarına göre meme kanseri metastazlarında ortalama ITSS %1.7, akciğer kanseri metastazlarında ortalama ITSS %14.3 ve malign melanom metastazlarında ortalama ITSS %43.7 bulmuşlardır.

Radbruch ve ark'ın (2) kullandığı PQ metodunun serebral metastazların ayırıcı tanısının yapılmasında yüksek sensitivite ve spesifite değerleri göstermesi SWI incelemeye, kontrastlanan beyin lezyonlarının tanı ve takip incelemelerinin başarıyla yapılabileceğini göstermiştir. Biz de çalışmamızda PQ metodunu kullanarak metastaz türlerinin ayırıcı tanısını yapmayı hedefledik.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Şekli

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08.11.2017 tarih ve 2017-11/05 sayılı kararı ile izin alınmıştır (Ek 1).

Hasta Seçimi

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 01.10.2012 - 01.10.2017 tarihleri arasında beyin MRG'si çekilen hastalar içerisinde rapor kayıt sisteminde (MEDİPLUS) 'metastaz' kelimesi taranarak hasta isimlerine ulaşıldı. Toplam 102 hasta bulundu ve bu hastaların görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- En az 1 cm çapında en az 1 tane beyin metastazı bulunan hastalar,
- Yeterli kalitede kontrastlı T1A ve SWI görüntüleri bulunan hastalar,
- Histopatolojik ve radyolojik tanıları hastanemiz tarafından konulan ve kayıtları hasta dosyasında mevcut olan hastalar.

Hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri;

- Preoperatif incelemesi, biyopsi öncesi ya da radyoterapi öncesi incelemesi hastanemizde bulunmayan hastalar,
- İncelemede SWI ve kontrastlı T1A sekansı bulunmayan hastalar,
- Daha önceden opere olmuş ya da tedavi görmüş hastalar,
- Patoloji tanısına ulaşamayan hastalar.

Biyopsi öncesi incelemesi hastanemizde bulunmayan 6 hasta, incelemede SWI sekansı bulunmayan 2 hasta, daha önceden opere olmuş 4 hasta, patoloji tanısına ulaşamayan 13 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kriterleri sağlayan 77 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Cihaz ve Teknik Parametreler

Hastalarımızın radyolojik değerlendirilmesinde Radyoloji ünitemizde bulunan 20 kanallı faz dizilimli head koili kullanılan 1.5 T alan gücüne sahip MRG cihazı (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılmıştır. Postkontrast aksiyal ve aksiyal T1 ağırlıklı hızlı spin eko (FSE) görüntüler; 520 ms repetition time (TR), 5.6ms echo time (TE), 150 derece flip angle (FA), 3 averages, 220x84 field of

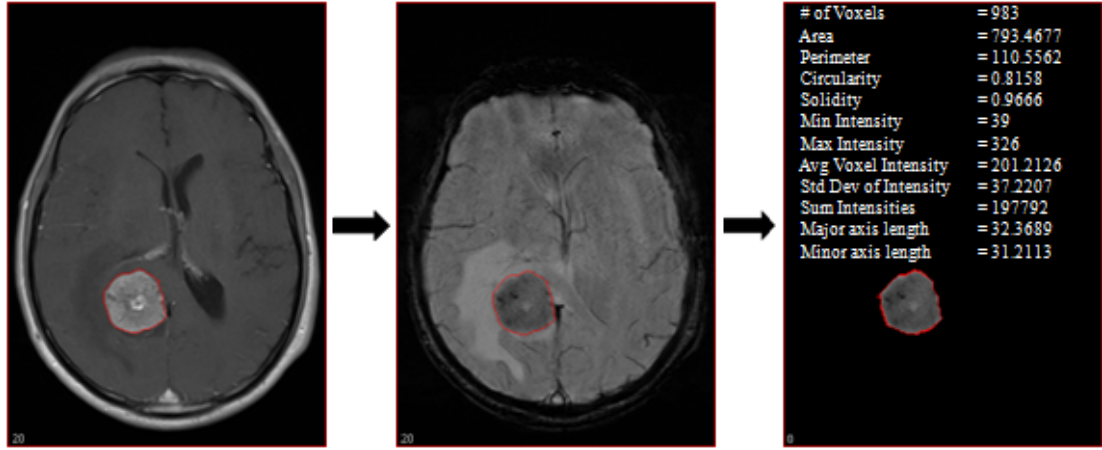
view (FOV), 256x100 matrix, 5mm kesit kalınlığı ve 1.7 mm kesitler arası boşluk kullanılarak elde edilmiştir. SWI parametreleri ise 49 ms TR, 40 ms TE, 2 averages, 288x90 mm FOV, 288x90 matrix, 0.8x0.8x4 mm voxel hacmi, 15 derece FA değerlerinden oluşmaktadır ve görüntüyü elde etme süresi 5 dakika 55 saniyedir.

Histopatolojik Değerlendirme

Hastalarımızın histopatolojik değerlendirmesi hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Hastalarımızın 12'si beyin kitlesinden, diğer 66'sı primer kitlesinden (akciğer, meme, malign melanom, gastrointestinal sistem) histopatolojik tanı almıştır. Primer kitleden tanı almış olguların metastaz tanıları radyolojik ve klinik yaklaşımla konulmuştur.

Radyolojik Değerlendirme

Görüntüler Medical Image Processing and Visualisation (MIPAV) adlı ücretsiz bir bilgisayar programı üzerinde değerlendirilmiştir (yazılıma <https://mipav.cit.nih.gov> adresinden ulaşılabilir. Güncel erişim tarihi 02.03.2018). Kontrastlı T1A görüntüler ve SWI görüntüler uygulama üzerinde açılmıştır. T1A görüntüler uygulamada bulunan "automatic optimized registration" işlemine tabii tutularak SWI görüntüsüyle T1A görüntülerinin kesit sayıları eşitlenmiştir. Bu işlemle T1A'daki kitlenin SWI'da aynı kesitte ve lokalizasyonda olması sağlanmıştır. Kontrastlı T1A incelemede lezyonun çevresinden "region of interest" (ROI) oluşturulmuştur. Oluşturulan ROI'ler kopyala yapıştır yöntemiyle SWI görüntüye aktarılmıştır (Şekil 2). SWI görüntüde lateral ventrikül içerisinde bir ROI oluşturulup beyin omurilik sıvısının (BOS) ortalama intensite değeri ölçülmüştür. BOS içerisinde kanama olmayan bir sıvının ortalama SWI intensitesini vermesi açısından referans değerimizi oluşturmaktadır. Kanamalı dokularda duyarlılık olacağı için SWI görüntüde BOS'tan daha düşük intensitede olacaktır. Daha sonra SWI görüntüde lezyon üzerine örtüşen ROI içerisindeki piksel intensite değerleri incelenmiştir. Lezyon içi toplam piksel sayısı ve BOS'tan düşük intensitede piksel sayısı kaydedilmiştir. Daha sonra metastatik lezyon içerisindeki BOS'un ortalama intensitesinden daha düşük intensitede olan piksel sayısının tüm lezyon içerisindeki piksel sayısına oranı hesaplanmıştır.



Şekil 2. Kontrastlı T1A ve SWI görüntüde oluşturulan ROI.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinden (Kolmogorov-Smirnov) Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi ve sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde çok gözlü düzenlerde Ki-Kare testi ile ilgili varsayımlar yerine getirilemediğinden Ki-Kare exact testlerden Monte Carlo yöntemiyle Ki-Kare değeri hesaplanmış, yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Ayrıca metastazlar kendi aralarında ikili olarak receiver operator characteristics (ROC) analizi yapıp, sensitivite, spesifite ve eşik değerleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda akciğer kanseri (AK), meme kanseri (MK), gastrointestinal sistem adenokanseri (GİS) ve malign melanom (MM) tanılı toplam 77 hasta bulunmaktaydı. AK olan 42 hastadan 68 metastaz, MK olan 23 hastadan 41 metastaz, GİS olan 8 hastadan 13 metastaz ve MM olan 4 hastadan 4 metastaz olmak üzere 77 hastadan toplam 126 metastatik lezyon değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 77 hastanın 31'i (%41) kadın, 46'sı (%59) erkektir. AK olan hastaların %14,3' ü kadın, %85,7'si erkektir. GİS olan hastaların %12,5'i kadın, %87,5'i erkektir. MM olan hastaların %25'i kadın, %75'i erkektir. MK olan hastaların tamamı kadındır.

Çalışmamızda bulunan AK hastalarının yaş ortalaması 61.09 ± 8.85 , MK hastalarının yaş ortalaması 47.41 ± 8.31 , GİS hastalarının yaş ortalaması 60.87 ± 6.26 ve MM hastalarının yaş ortalaması 43.50 ± 18.06 'dır. Tüm hastaların yaş ortalaması ise 56.07 ± 11.26 'dır.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.

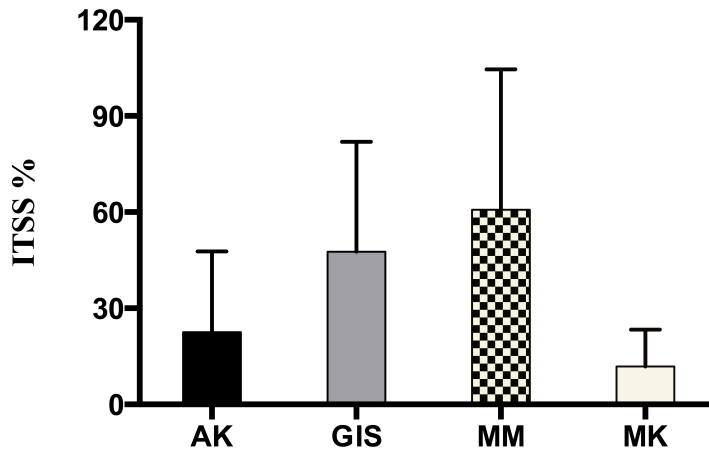
Değişkenler		AK	MK	GİS	MM	Toplam
Cinsiyet n, (%)	Kadın	6, (14.3)	23, (100)	1, (12.5)	1, (25)	31, (41)
	Erkek	36, (85.7)	0, (0)	7, (87.5)	3, (75)	46, (59)
Yaş	Ortalama	61.09	47.43	60.87	43.50	56.07
	$\pm$ SD	± 8.85	± 8.31	± 6.26	± 18.06	± 11.26
Metastaz	N	68	41	13	4	126
AK: akciğer kanseri, MK: meme kanseri, GİS: gastrointestinal sistem adenokanseri, MM: malign melanom						

Metastazların ITSS yüzdeleri değerlendirildi. Ortalama ITSS yüzdesi MM metastazları için %60.75, GİS metastazları için %47.61, AK metastazları için %22.52 ve MK metastazları için %11.85 bulundu. Toplam 14 (%11.1) hastada ITSS değeri %0 olarak izlenmiş olup bunlardan 8'i MK, 6'sı AK hastasıdır. MM metastazları içerisinde hiçbiri %10 ve altı ITSS değeri göstermemiş olup 4 MM metastazından 2'sinin ITSS değeri %90 üzeridir. MK metastazlarında %40'ın üzerinde değer izlenmedi.

Metastazların ITSS yüzde değeri, kanser türleri arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Her bir kanser türü bir diğeri ile karşılaştırıldığında; AK ile GİS, AK ile MM, MK ile GİS ve MK ile MM arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.039$, $p=0.001$, $p=0.012$). AK ile MK ve GİS ile MM arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırasıyla $p=0.11$, $p=0.42$).

İstatistiksel verilere göre ITSS yüzde değerine bakarak metastazların kaynağını tahmin etmek istediğimizde; yüksek ITSS değerleri GİS ve MM'yi, düşük ITSS değerleri MK ve AK'yi başarılı bir şekilde tahmin etmemizi sağladı ancak yüksek değerlerde GİS ile MM, düşük değerlerde ise AK ile MK arasında ayırım yapmak istediğimizde istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadı.

Metastazların ITSS yüzdelerine göre karşılaştırması Şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3. Metastazların ITSS yüzdelerine göre karşılaştırması. (AK: akciğer kanseri, MK: meme kanseri, GİS: gastrointestinal sistem adenokanseri, MM: malign melanom, ITSS: intratümöral susceptibility signals)

Kanser türleri ayırımında eşik ITSS değerinin belirlenmesi için receiver operator characteristics (ROC) analizi yapıldı.

AK-GİS metastazlarını ayırmak için analiz yapıldığında eğri altında kalan alan büyüklüğü 0.734 olarak ölçüldü ($p=0.007$). Eşik değeri 41 olarak hesaplandı. Bu değerle AK-GİS ayırımı 0.61 sensitivite ve 0.79 spesifite ile yapılabilmektedir.

AK-MM metastazlarını ayırmak için analiz yapıldığında eğri altında kalan alan büyüklüğü 0.808 olarak ölçüldü ($p=0.038$). Eşik değeri 36.5 olarak hesaplandı. Bu değerle AK-MM ayırımı 0.75 sensitivite ve 0.76 spesifite ile yapılabilmektedir.

AK-MK metastazlarını ayırmak için analiz yapıldığında eğri altında kalan alan büyüklüğü 0.589 olarak ölçüldü ($p=0.117$). Eşik değeri 21 olarak hesaplandı. Bu değerle AK-MK ayırımı 0.83 sensitivite ve 0.40 spesifite ile yapılabilmektedir.

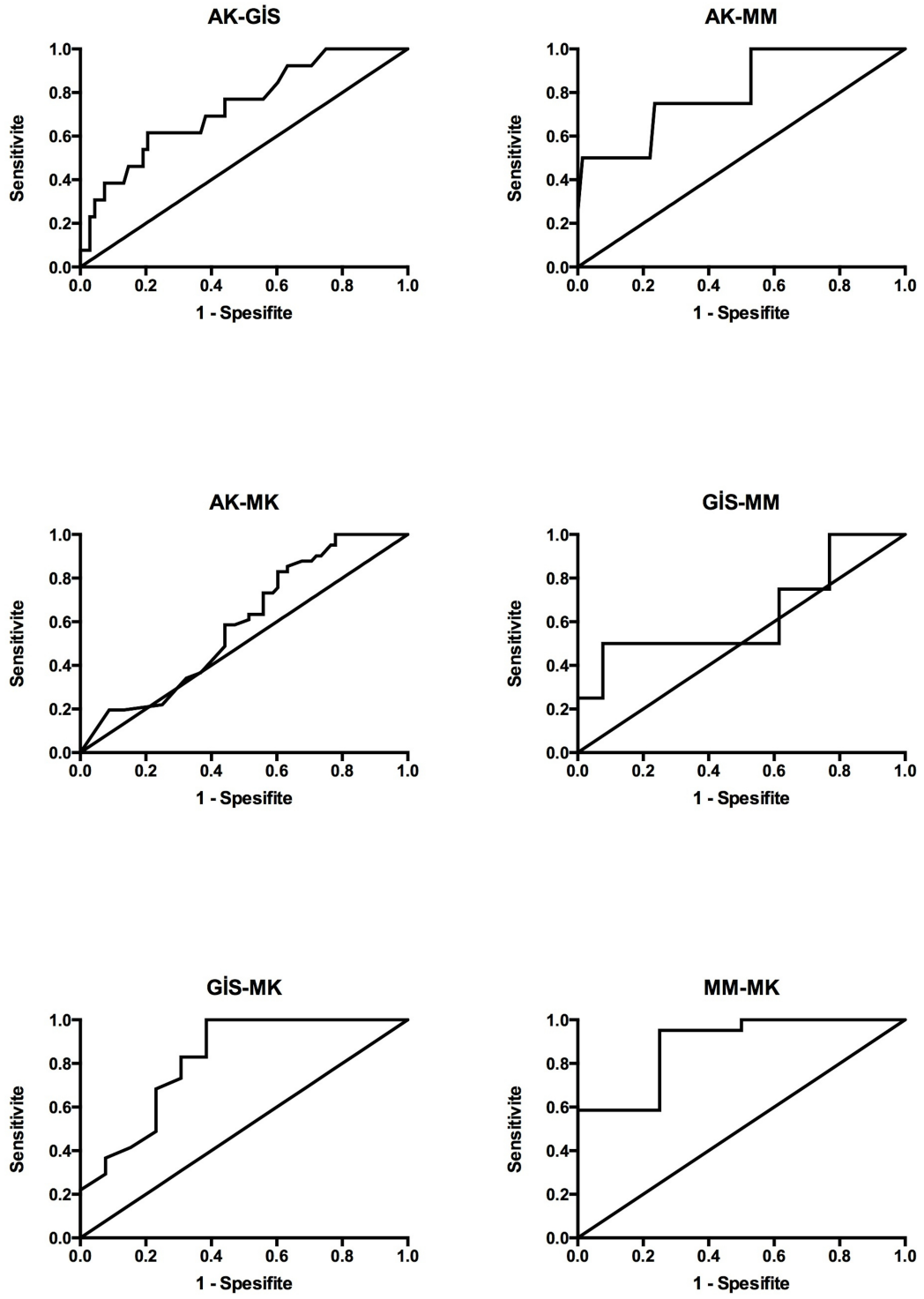
GİS-MM metastazlarını ayırmak için analiz yapıldığında eğri altında kalan alan büyüklüğü 0.634 olarak ölçüldü ($p=0.42$). Eşik değeri 91.5 olarak hesaplandı. Bu değerle GİS-MM ayırımı 0.50 sensitivite ve 0.92 spesifite ile yapılabilmektedir.

GİS-MK metastazlarını ayırmak için analiz yapıldığında eğri altında kalan alan büyüklüğü 0.818 olarak ölçüldü ($p=0.0006$). Eşik değeri 22 olarak hesaplandı. Bu değerle GİS-MK ayırımı 0.83 sensitivite ve 0.69 spesifite ile yapılabilmektedir.

MM-MK metastazlarını ayırmak için analiz yapıldığında eğri altında kalan alan büyüklüğü 0.884 olarak ölçüldü ($p=0.012$). Eşik değeri 37.5 olarak hesaplandı. Bu değerle MM-MK ayırımı 0.95 sensitivite ve 0.75 spesifite ile yapılabilmektedir.

ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre ITSS değerinin ayırıcı tanı açısından etkinliği MM-MK arasında çok iyi, MM-AK, GİS-AK ve GİS-MK arasında iyi, AK-MK ve GİS-MM arasında ise yetersiz olarak değerlendirildi.

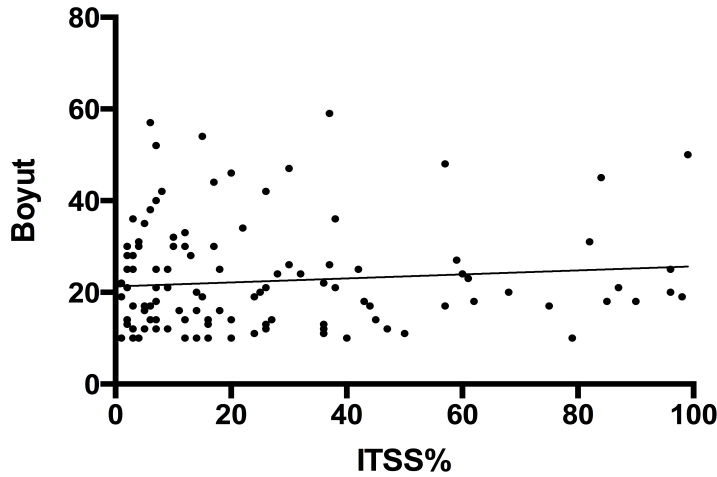
ITSS yüzde değerlerinin kanser türleri arasında ROC eğrisi analizleri Şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 4. ITSS yüzdelерinin kanser türleri arasında ROC eğrisi analizleri. (AK: akciğer kanseri, MK: meme kanseri, GİS: gastrointestinal sistem adenokanseri, MM: malign melanom, ITSS: intratümöral susceptibility signals)

Tümör boyutları ile ITSS değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde artan tümör boyutuyla ITSS değeri arasında pozitif veya negatif korelasyon saptanmadı (Pearson korelasyon katsayısı= 0.101, p=0.259).

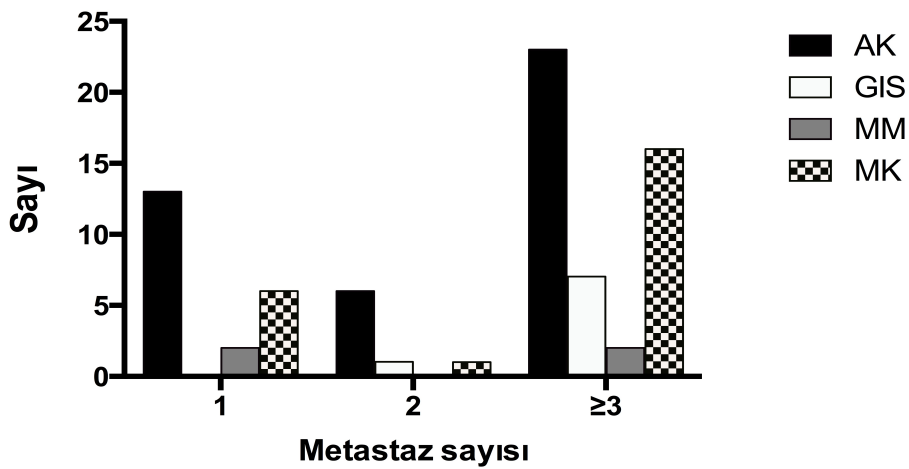
Tümör boyutu ile ITSS yüzde değeri arasındaki korelasyon Şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5. Tümör boyutu ile ITSS yüzde değeri arasındaki korelasyon. (ITSS: intratümöral susceptibility signals).

Kanser türleri metastaz sayılarına göre değerlendirildiğinde, metastazların çoğunlukla 3 veya daha fazla sayıda oldukları tespit edildi. Hastaların %23'ünde (n=21) soliter beyin metastazı izlenmedi.

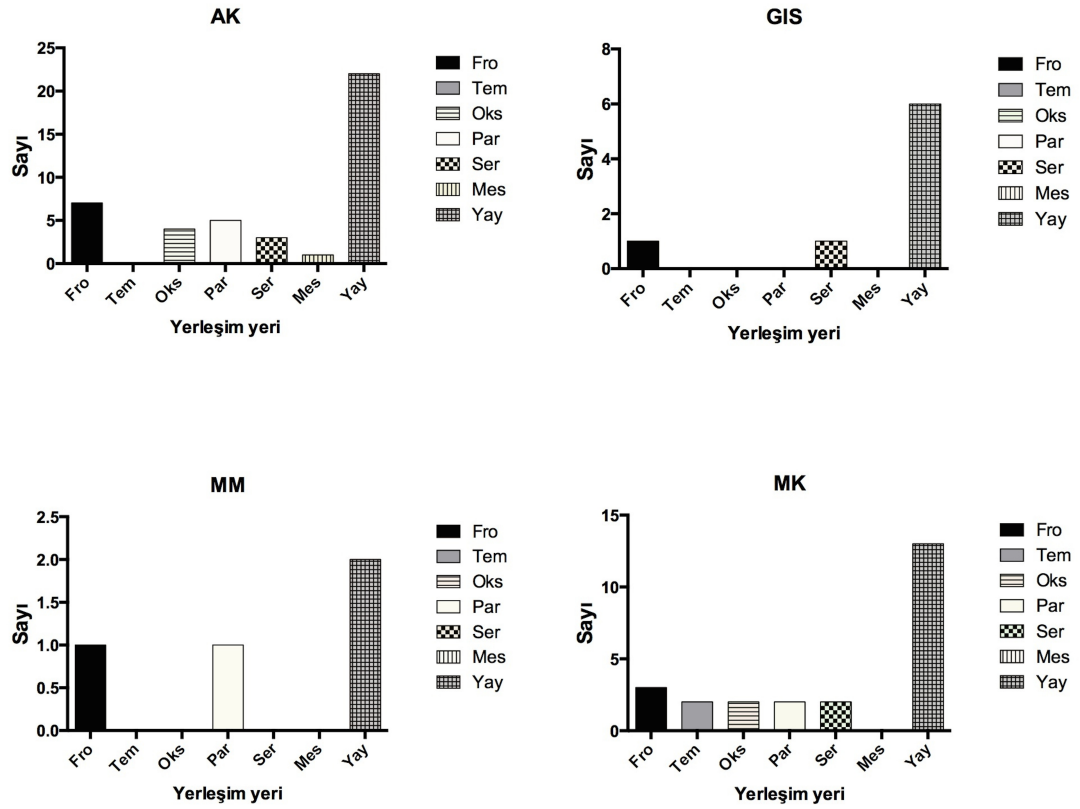
Kanser türlerinin metastaz sayılarına göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 6. Kanser türlerinin metastaz sayılarına göre dağılımı. (AK: akciğer kanseri, MK: meme kanseri, GIS: gastrointestinal sistem adenokanseri, MM: malign melanom)

Kanser türlerinin beyindeki metastaz bölgeleri incelendiğinde kanser türlerinin beyinde çoğunlukla yaygın metastaz yaptığı ikinci sıklıkla ise frontal loba metastaz yaptıkları gözlemlendi.

Kanser türlerinin beyindeki metastaz bölgeleri Şekil 7’de gösterilmektedir.

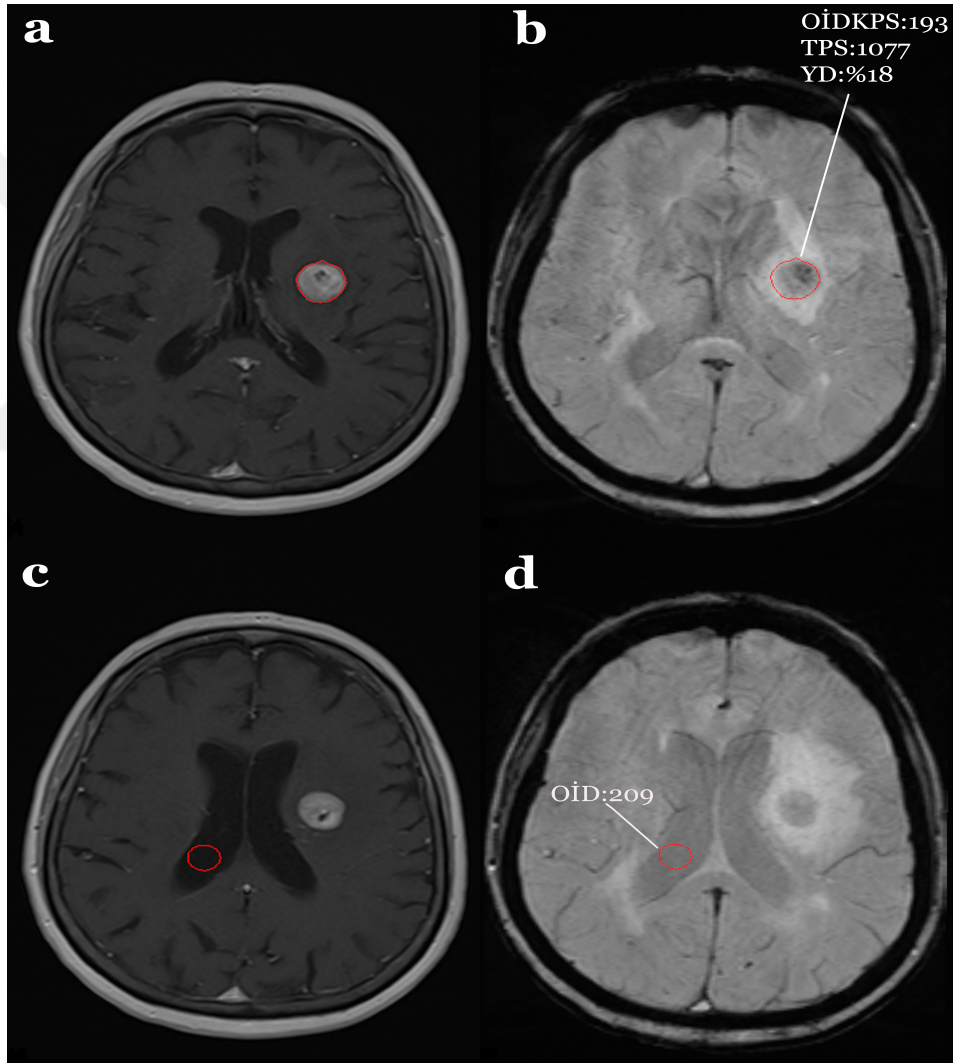


Şekil 7. Kanser türlerinin beyindeki metastaz bölgeleri. (AK: akciğer kanseri, MK: meme kanseri, GIS: gastrointestinal sistem adenokanseri, MM: malign melanom, Fro: frontal, Tem: temporal, Oks: oksipital, Par: pariyetal, Ser: serebellum, Mes: mesensefalon, Yay: yaygın)

5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1

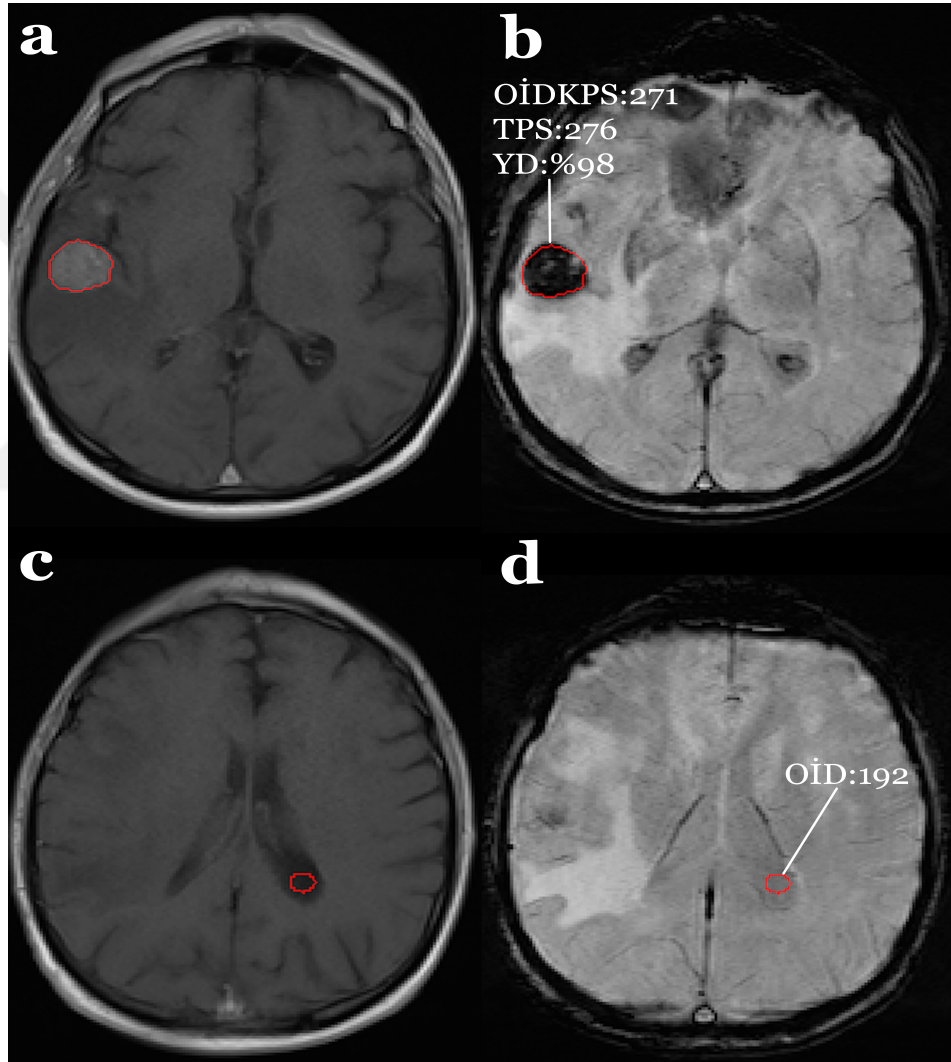
Meme kanseri tanılı hastanın sol periventriküler alanda yoğun kontrastlanan lezyonu izlenmektedir (Şekil 8a). Oluşturulan ROİ, SWI sekansına aktarıldığında lezyonun sınırları SWI sekansında net bir şekilde anlaşılmaktadır (Şekil 8b). Hastanın BOS ortalama intensitesi 209 ölçüldü (Şekil 8d). SWI sekansında 209'dan küçük intensitede piksel sayısı 193 ve toplam piksel sayısı 1077 bulundu. Değerlerin oranı $193/1077 \times 100 = 18$ hesaplandı. Lezyonun ITSS yüzde değeri %18'dir.



Şekil 8. 54 yaşında meme kanseri tanılı kadın hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi. (OİD: Ortalama intensite değeri, OİDKPS: Ortalama intensite değerinden küçük piksel sayısı, TPS: Toplam piksel sayısı, YD: Yüzdelik değer)

OLGU 2

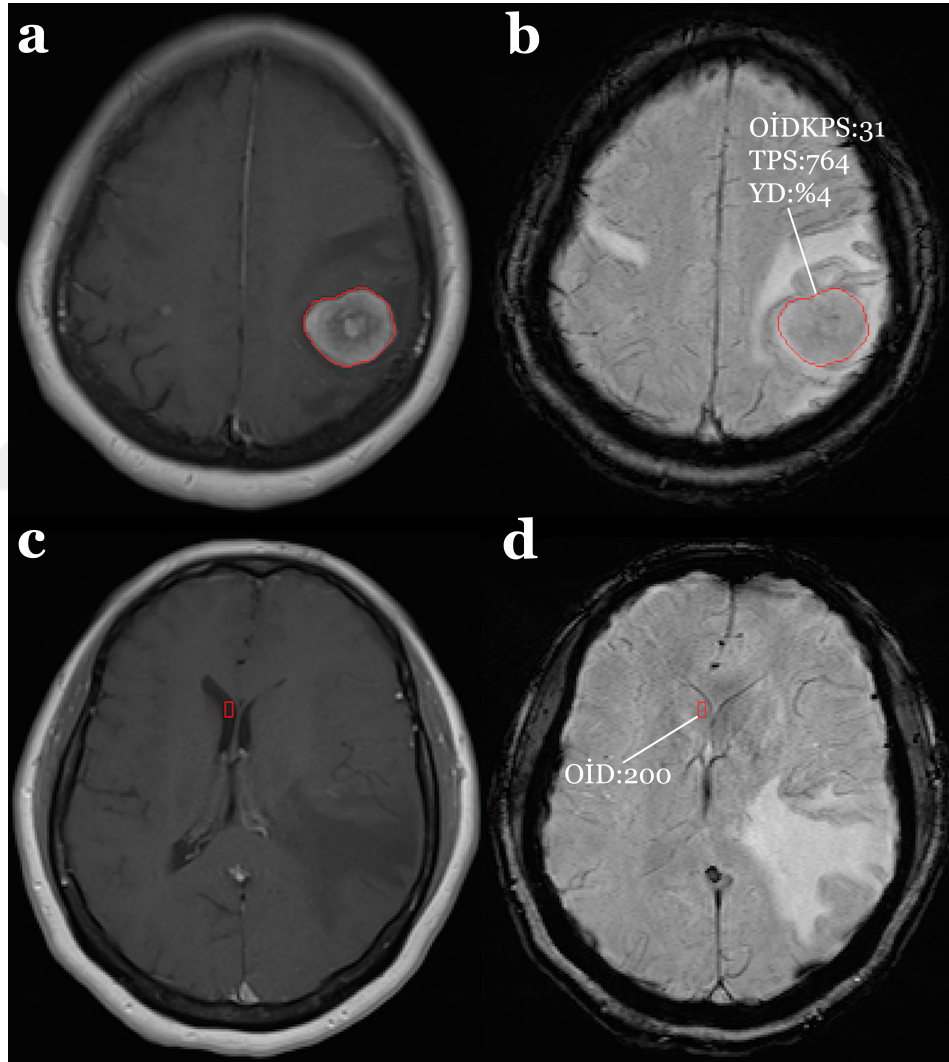
Gastrointestinal sistem adenokanseri (mide adenokanseri) tanılı hastanın sağ temporalde kontrastlanan lezyonu izlenmektedir (Şekil 9a). Oluşturulan ROİ, SWI sekansına aktarıldığında lezyonu kapsadığı izlendi (Şekil 9b). Hastanın BOS ortalama intensitesi 192 ölçüldü (Şekil 9d). SWI sekansında 192'den küçük intensitede piksel sayısı 271 ve toplam piksel sayısı 276 bulundu. Değerlerin oranı $271/276 \times 100 = 98$ hesaplandı. Lezyonun ITSS yüzde değeri %98'dir.



Şekil 9. 59 yaşında mide kanseri tanılı erkek hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi. (OİD: Ortalama intensite değeri, OİDKPS: Ortalama intensite değerinden küçük piksel sayısı, TPS: Toplam piksel sayısı, YD: Yüzdelik değer)

OLGU 3

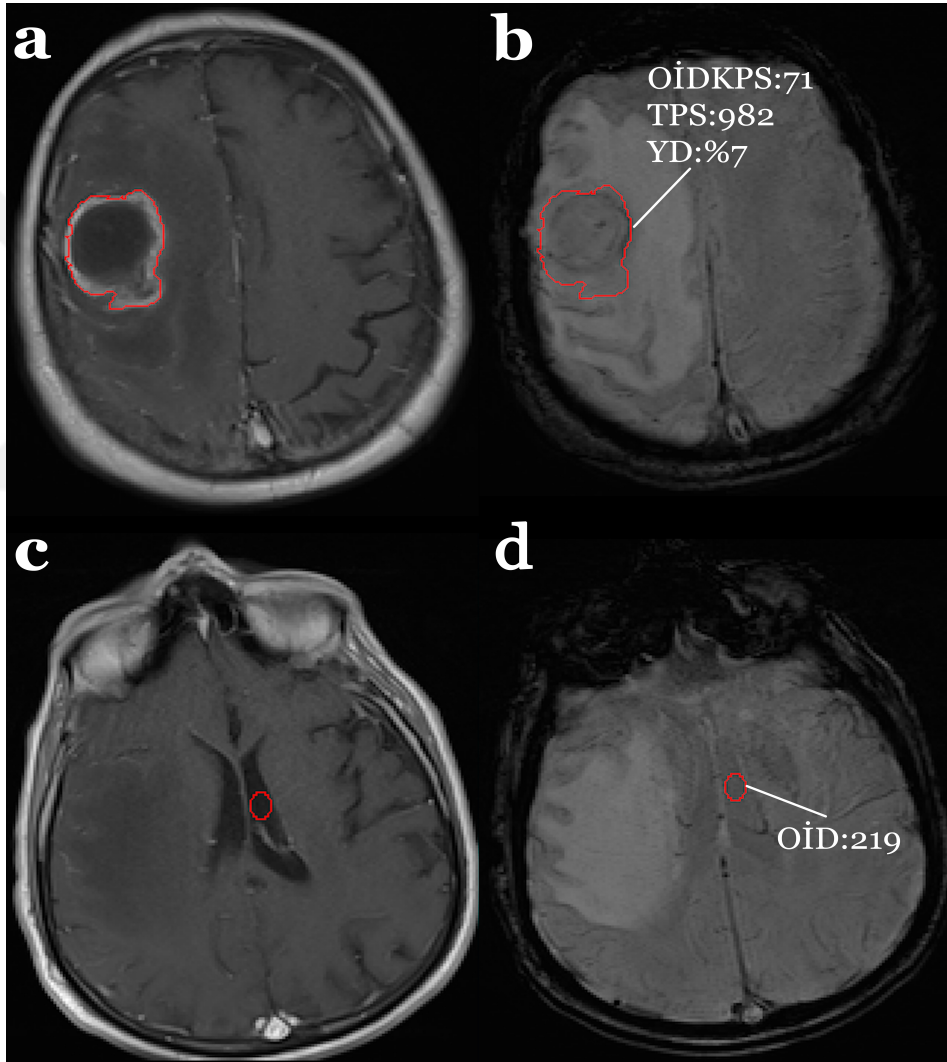
Meme kanseri tanılı hastanın sol pariyetalde yoğun heterojen kontrastlanan lezyonu izlenmektedir (Şekil 10a). Oluşturulan ROİ, SWI sekansına aktarıldığında lezyonun sınırları SWI sekansında izlenmektedir (Şekil 10b). Hastanın BOS ortalama intensitesi 200 ölçüldü (Şekil10d). SWI sekansında 200'den küçük intensitede piksel sayısı 31 ve toplam piksel sayısı 764 bulundu. Değerlerin oranı $31/764 \times 100 = 4$ hesaplandı. Lezyonun ITSS yüzde değeri %4'tür.



Şekil 10. 45 yaşında meme kanseri tanılı kadın hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi. (OİD: Ortalama intensite değeri, OİDKPS: Ortalama intensite değerinden küçük piksel sayısı, TPS: Toplam piksel sayısı, YD: Yüzdelik değer)

OLGU 4

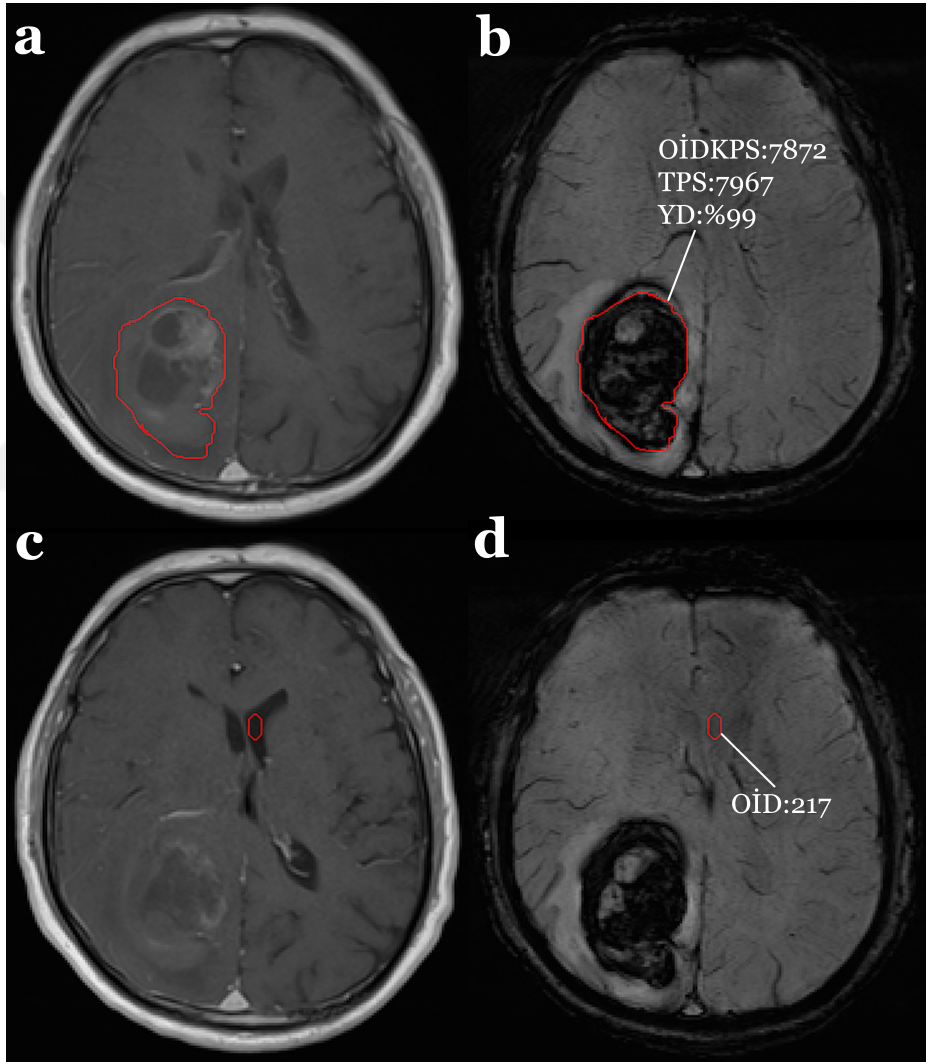
Akciğer kanseri tanılı hastanın sağ frontalde çevresel kontrastlanan lezyonu izlenmektedir (Şekil 11a). Oluşturulan ROİ, SWI sekansına aktarıldığında lezyonun sınırları SWI sekansında görülmektedir (Şekil 11b). Hastanın BOS ortalama intensitesi 219 ölçüldü (Şekil 11d). SWI sekansında 219'dan küçük intensitede piksel sayısı 71 ve toplam piksel sayısı 982 bulundu. Değerlerin oranı $71/982 \times 100 = 7$ hesaplandı. Lezyonun ITSS yüzde değeri %7'dir.



Şekil 11. 55 yaşında akciğer kanseri tanılı erkek hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi. (OİD: Ortalama intensite değeri, OİDKPS: Ortalama intensite değerinden küçük piksel sayısı, TPS: Toplam piksel sayısı, YD: Yüzdelik değer)

OLGU 5

Malign melanom tanılı hastanın sağ parietalde heterojen kontrastlanan lezyonu izlendi (Şekil 12a). Oluşturulan ROİ, SWI sekansına aktarıldı (Şekil 12b). Hastanın BOS ortalama intensitesi 217 ölçüldü (Şekil12d). SWI sekansında 217'den küçük intensitede piksel sayısı 7872 ve toplam piksel sayısı 7967 bulundu. Değerlerin oranı $7872/7967 \times 100 = 99$ hesaplandı. Lezyonun ITSS yüzde değeri %99'dur.



Şekil 12. 68 yaşında malign melanom tanılı erkek hastanın T1A ve SWI sekansındaki lezyon ve BOS analizi. (OİD: Ortalama intensite değeri, OİDKPS: Ortalama intensite değerinden küçük piksel sayısı, TPS: Toplam piksel sayısı, YD: Yüzdelik değer)

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda görece yeni bir sekans olan SWI sekansı ile beyin metastazlarının ayırıcı tanısını yapmayı hedefledik. SWI sekansındaki duyarlılık odakları olan ITSS'leri tüm tümöre oranlayarak objektif değerlere ulaşmaya çalıştık. Ortalama ITSS yüzde değerleri MK'de %11.85, AK'de %22.52, GİS'de %47.61 ve MM'da %60.75 olarak bulundu. Yüksek ITSS yüzdesi MM metastazlarında, düşük ITSS yüzdesi ise MK metastazlarında izlenirken, orta-yüksek değerler GİS metastazını, düşük-orta değerler de AK metastazını düşündürmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, AK, MK, GİS ve MM metastazlarının ayırıcı tanısı ITSS yüzdesi kullanılarak yapılabileceği saptandı. Kendi aralarında değerlendirdiğimizde AK ile GİS; AK ile MM; MK ile GİS; MK ile MM ayırımı ITSS değeri ile yapılabiliyorken, AK ile MK ve GİS ile MM ayırımı yapılamamaktadır. Diğer bir deyişle, yüksek ITSS değerlerinde AK ve MK metastazı büyük ölçüde dışlanabilirken, düşük değerlerde ise GİS ve MM metastazı dışlanabilmektedir.

Metastazların hemoraji oranlarına baktığımızda, MM metastazının çok yüksek ITSS değerleri göstermesi literatürle uyumludur (2, 85). Bu etkinin melaninin paramanyetik özelliğinden ve MM metastazının hemorajiye meyilinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (86, 87). MK metastazlarının ise MM metastazlarının aksine düşük ITSS değerler gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (2, 4).

Literatürde SWI sekansının beyin kitlelerinin ayırıcı tanısında etkinliğinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Beyin metastazlarının kendi aralarında ve primer santral sinir sistemi tümörleri ile ayırıcı tanısında SWI sekansının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça az sayıdadır. Radbruch ve ark (2) 2012 yılında yayınladıkları çalışmada 49 AK, 20 MK ve 15 MM hastasından toplam 167 beyin metastazı değerlendirmişlerdir. Çalışmada MK metastazlarında ortalama ITSS değerini %1.7, AK metastazlarında %14.3 ve MM metastazlarında %43.7 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz ortalama ITSS değerleri Radbruch ve ark.'nın (2) bulduğu değerlere oldukça yakınlık göstermektedir.

Radbruch ve ark. (2) çalışmada MM ve MK arasında kestirim değerini %3 olarak belirlemişler ve bu değer 0.85 duyarlılık ve 0.93 özgüllükle bu iki tümör

metastazının ayırımı sağladığını belirtmişlerdir. MM ve AK arasında bu değerler sırasıyla 20, 0.67 ve 0.84, AK ile MK arasında ise 3, 0.85 ve 0.47'dir. Çalışmada tanısal etkinliğin MM ile MK ayırımında mükemmel olduğunu, MM ile AK ayırımında iyi derecede olduğunu, MK ile AK ayırımında ise zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Tanısal etkinlikleri açısından bizim yaptığımız çalışmada ise, MM ile MK arasında çok iyi, MM ile AK arasında iyi, AK ile MK arasında ise zayıf olarak niteleyebiliriz. Her iki çalışmanın AK, MK ve MM ayırımı açısından tanısal performans değerleri büyük benzerlik göstermektedir. Biz çalışmamıza AK, MK ve MM'ye ek olarak GİS de eklendi.

Kim ve ark. (3) beyinde soliter kontrastlanan lezyonları (SKL) olan 64 hastayı SWI sekansının tanıya katkısını değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların patolojik tanıları 6 kategoriden oluşmaktadır: Glioblastoma multiforme (GBM), anaplastik astrositom, metastaz, lenfoma, tümefaktif multipl skleroz (MS) ve inflamatuvar granülom. Çalışmayı kalitatif ve semikantitatif adını verdikleri 2 aşamaya ayırmışlardır. Kalitatif aşamada SWI sekansının tanı koyma aşamasındaki katkısını değerlendirmişlerdir. Konvansiyonel MRG sekansları ile 64 hastadan 43'üne (%67) doğru tanı koyabilirken sekanslara SWI'ı ekleyince 50 (%78) hastaya doğru tanıyı koymuşlardır.

Semikantitatif aşamada ise SWI sekansının ayırıcı tanıya katkısını değerlendirmek için ITSS'leri derece 1, 2, 3 olmak üzere ayırmışlardır. Yüksek dereceli gliomlarla (GBM ve anaplastik astrositom) lenfoma ve yüksek dereceli gliomlarla nontümöral (MS ve granülom) lezyonları ayırmada ITSS'nin çok yüksek duyarlılık ve hassasiyet gösterdiğini bildirmişlerdir. GBM ile metastazı değerlendirdiklerinde ise; ITSS değeriyle GBM ile metastazın ayırıcı tanısını yapmak için yeterli hassasiyet ve duyarlılık değerlerinin olmadığını bildirmişlerdir.

Kim ve ark'ın (3) çalışmasında ITSS derece 1 olan 4 hasta, derece 2 olan 5 hasta ve derece 3 olan 6 hasta bulunmaktadır. Biz çalışmamızda ITSS derecelendirmesi yapmadık. Bizim çalışmamızda ITSS yüzdesi ölçülmüş olup değeri 0-99 arasında saptadık. Gerek Kim ve ark'ın (3) gerek bizim çalışmamızda metastazların ITSS değerlerinin geniş bir aralıkta dağıldığı görülmektedir. Ancak çalışmamızda metastazların ITSS yüzdesi kendi içlerinde belirgin farklılıklar göstermekteydi. Çok yüksek ITSS değerleri gösteren MM'yi ve çok düşük değerler

gösteren MK'yi, çok yüksek değerler gösteren GBM'den ve neredeyse hiç ITSS göstermeyen lenfomadan ve diğer nontümöral lezyonlardan, ITSS yüzdesi ile ayırmak istenildiğinde başarılı sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Francheschi ve ark. (4) 2016 yılında yaptıkları çalışmada, SWI sekansını kullanarak MM ve MK beyin metastazlarının hemoraji prevalanslarını saptamışlardır. Otuz sekiz MK hastasından 467 ve 35 MM hastasından 485 beyin metastazı değerlendirmişlerdir. Metastazları 0.1cm^3 altı mikrometastaz ve üstü makrometastaz olarak kategorize etmişlerdir. Metastazların içerisinde ITSS olup/olmaması durumuna göre de SWI pozitif veya negatif olarak sınıflandırmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre metastazların 342'si mikrometastaz, 610'u ise makrometastaz olarak değerlendirilmiştir. Mikrometastazların 10 tanesi makrometastazların ise 410 tanesi SWI pozitif çıkmıştır. MM'ların %76.9'u, MK'ların %55.6'sı tümör hacmine bakılmaksızın SWI pozitifdir. Ayrıca 1.5 cm^3 üzerindeki lezyonlar değerlendirildiğinde 8 MM metastazının tamamı 15 MK metastazının ise yalnızca 1 tanesi SWI pozitif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadan, beyin metastazlarında intratümöral hemorajinin mikrometastazlarda pek rastlanan bir durum olmadığı ancak makrometastazlarda sık rastlanıldığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca MM beyin metastazlarının MK beyin metastazlarından daha fazla SWI pozitifliği gösterdiği ve bununda tümör boyutu arttıkça belirginleştiği sonucunu rapor etmişlerdir.

Biz çalışmamızda SWI değerlerini program yardımıyla kantitatif olarak ölçtük. Francheschi ve ark'nın (4) SWI negatif olarak nitelendirdiği hastalar ile bizim çalışmamızda ITSS %0 nitelendirdiğimiz hastalar aynı durumu ifade etmekteydi. Francheschi ve ark'ın çalışmasında MK hastalarının %44.4'ü SWI negatifken, bizim çalışmamızda hastaların %20'si ITSS %0 izlenmiştir.

Çalışmamızda tümör boyutu ile kanama miktarı arasındaki ilişkiye de bakıldı. Kanama miktarı ve tümör boyutu arasında korelasyon saptanmadı. Francheschi ve ark'ın yaptığı çalışmada ise kanama sıklığı ve tümör boyutu arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kanama sıklığı değerlendirilmedi.

SWI sekansı deoksihemoglobinin paramanyetik etkisine bağı olarak küçük venöz yapıları hassas bir şekilde gösterebilmektedir (88). Bu küçük venöz yapılar değerlendirilerek beyin kitlelerinin ayırıcı tanısının yapıldığı (89) ve astrositomların derecelendirildiği (90) çalışmalar bulunmaktadır.

Ding ve ark. (89) SWI sekansı ile primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSL), yüksek dereceli gliom ve beyin metastazlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada mikrovasküler yapıları mIP görüntüleri yardımı ile hemorajiden ayırmışlar ve sonuçları intralezyonel kanama miktarı ve intralezyonel damarlanma miktarı olarak iki ayrı kategoride incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarında, PSSL ile yüksek dereceli gliom ve metastaz arasında ayırım için duyarlılık ve özgüllük değerleri yeterli bulunmuştur. Yüksek dereceli gliomlar ile metastazları ayırım için karşılaştırıldığında ise sonuçların istatistiksel açıdan anlamsız olduğunu bildirmişlerdir. İntralezyonel kanama ve damarlanma miktarını karşılaştırdıklarında PSSL ve PSSL olmayanlar arasında intralezyonel damarlanma miktarının, kanama miktarından daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğunu, bildirmişlerdir. Gliom ve metastaz ayırımında aralarında belirgin farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.

Li ve ark. (90) yaptıkları çalışmada 9 düşük dereceli, 13 yüksek dereceli astrositom değerlendirmişlerdir. Küçük damar sayısı ile astrositom derecesi arasında anlamlı farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir.

SWI sekansı ile metastazların diğer beyin kitleleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda, metastazların lenfoma ve non-tümöral lezyonlarla ayırıcı tanısının genellikle başarılı olduğunu söyleyebiliriz. Ancak çalışmamızda çok az ITSS gösteren MK'nın, yine çok az ITSS gösterebilecek lenfoma ve non-tümöral lezyonlarla ayırıcı tanısında güçlük çekileceğini öngörmekteyiz. Yine çalışmamızda çok yüksek ITSS gösteren MM ve GİS'in, çok yüksek ITSS içerebilecek GBM'lerle ayırıcı tanısında güçlük çekileceği kanaatindeyiz. Tüm bu güçlüklerle rağmen, MRG ile beyin kitleleri değerlendirilirken, metastazların ITSS yüzde değerlerinin bilinmesinin ayırıcı tanı açısından değerli ek bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz. Metastazların ve primer beyin tümörlerinin SWI sekansında ITSS özelliklerini inceleyecek daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızın bir kısıtlılığı sadece ITSS yüzdesine bakıp tümör içi ITSS dağılım ve morfolojisine bakmamış olmamızdır. ITSS'nin santral/periferik yerleşimli olması, fokal/genel olması, lineer/halkasal olması gibi etkenlerin de tanıya katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın yapıldığı MRG cihazımızın 1.5 Tesla alan gücüne sahip olmasını da kısıtlılık olarak kabul edebiliriz. Çünkü 3.0 Tesla alan gücüne sahip cihazlarla SWI sekansı, çok daha kısa çekim süresi ve daha iyi sinyal gürültü oranlarıyla (SNR), yüksek uzaysal rezolüsyon sunmaktadır.



7.SONUÇ

SWI sekansındaki duyarlılık odakları olan ITSS'ler hemoraji, paramanyetik madde (kalsiyum, demir) birikimi ve venöz vasküler yapıları göstermektedir.

ITSS'ler objektif bir şekilde herkesin erişebileceği bir program kullanılarak ölçülmüştür ve tümöre yüzde cinsinden oranlanmıştır.

Beyin metastazları hemoraji oranları kanser türleri arasında farklılık göstermektedir. Hemoraji oranları azalan sırayla malign melanom, gastrointestinal sistem adenokanseri, akciğer kanseri ve meme kanseri şeklinde saptanmış olup hemoraji oranları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Beyin MRG değerlendirirken SWI sekansında kanama oranı bulunabilir ve bu oran ayırıcı tanıda radyologa çok yardımcı olabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Khan RBDL. Brain metastases. In: Schiff DWP, editor. Cancer neurology in clinical practice. Totawa, NJ, USA: Humana Press; 2003
2. Radbruch A, Graf M, Kramp L, Wiestler B, Floca R, Bäumer P, Roethke M, Stieltjes B, Schlemmer HP, Heiland S, Bendszus M. Differentiation of brain metastases by percentage-wise quantification of intratumoral susceptibility signals at 3Tesla. *Eur J Radiol.* 2012 Dec; 81(12):4064–8. [PubMed: 22795527]
3. Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1574-9
4. Franceschi AM, Moschos SJ, Anders CK, et al. Utility of Susceptibility Weighted Imaging (SWI) in the Detection of Brain Hemorrhagic Metastases from Breast Cancer and Melanoma. *Journal of computer assisted tomography.* 2016;40(5):803-805. doi:10.1097/RCT.0000000000000420.
5. Mohammed W, Xunning H, Haibin S, Jingzhi M. Clinical applications of susceptibility-weighted imaging in detecting and grading intracranial gliomas: a review. *Cancer Imaging.* 2013;13:186-195
6. Fischbein NJ, Wijman CA. Nontraumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010 Nov; 20(4):469–92. [PubMed: 20974372]
7. De Angelis LM, Posner JB. Intracranial metastases. In: DeAngelis LM, Posner JB, editors. Neurologic complications of cancer. New York: Oxford University Press; 2009. p. 141–193
8. Johnson JD, young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7(3):337
9. Sawaya R, Bindal RK. Metastatic brain tumors. In: Brain Tumors, Kaye AH, Laws ER (Eds), Churchill Livingstone, Edinburgh 1995. p.923
10. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005;75:5.

11. Suki D. The epidemiology of brain metastasis. In: Sawaya R, editor. Intracranial metastases: current management strategies. Malden: Blackwell;2004. p. 20.
12. Guomundsson KR. A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954e1963. *Acta Neurol Scand* 1970;46:538
13. Fogelholm R, Uutela T, Murros K. Epidemiology of central nervous system neoplasms. A regional survey in Central Finland. *Acta Neurol Scand* 1984;69:129
14. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 1985;35:219.
15. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989e1990. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996;61:143.
16. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastasis from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579–92
17. Takakura K, Sano K, Hojo S, et al. Metastatic Tumors of the Central Nervous System. pp5-137 Tokyo: Igaku-Shoin;1982
18. Kromer C, Xu J, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, Sawaya R, Barnholtz-Sloan JS. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010-2013: a population-based study. *J Neurooncol*. 2017 Aug;134(1):55-64
19. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78:1781–8.
20. Delatre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Dis- trubation of brain metastases. *Arch Neurol* 45:741-44, 1988.
21. Fabi A, Felici A, Metro G, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*. 2011;30(1):10. doi:10.1186/1756-9966-30-10.
22. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* (2011) 61(2):69–9010.3322/caac.20107

23. Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D. Factors associated with the development of brain metastasis: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116:5038–5046
24. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastasis in patients diagnosed. The Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22:2865–72
25. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer* (2004) 45(Suppl 2):S253–710.1016/j.lungcan.2004.07.967
26. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Goncalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res*. 2012;32:4655–62
27. Lemke J, Scheele J, Kapapa T, et al. Brain Metastases in Gastrointestinal Cancers: Is there a Role for Surgery? *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(9):16816–16830. doi:10.3390/ijms150916816.
28. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF. Brain metastasis from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8:100–5
29. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, et al. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer*. 1978;42(2):660–668
30. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastasis. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011;114:769–79.
31. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastasis from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg*. 2000;93:9–18
32. Liotta LA, Kohn EC: Cancer's deadly signature. *Nat Genet* 33:10–11, 2003
33. Ewing J: Metastasis. In: Ewing J (ed) *Neoplastic Diseases: A Treatise on Tumours*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1940, pp. 62–74.
34. Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* i: 571–573, 1889

35. Fidler IJ, Schackert G, Zhang R, Radinsky R, Fujimaki T: The biology of melanoma brain metastasis. *Cancer Metastasis Rev.*18: 387–400, 1999
36. Nathoo, N., Chahlavi, A., Barnett, G. H., & Toms, S. A. (2005). Pathobiology of brain metastases. *Journal of clinical pathology*, 58(3), 237-242.
37. Vassalli, J. D., Sappino, A. P., & Belin, D. (1991). The plasminogen activator/plasmin system. *The Journal of clinical investigation*, 88(4), 1067-1072.
38. Yamamoto M, Ueno Y, Hayashi S, et al. The role of proteolysis in tumor invasiveness in glioblastoma and metastatic brain tumors. *Anticancer Res* 2002;22:4265–8.
39. VVright DC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 1993: 2170-2185
40. Nutt S.H, Patchell R.A, Intrakranial Hemorrhage Associated with Primary and Secondary Tumors *Neurosurg Clin. North Am*, 2008, 3:591-605,192
41. Forsyth PA, Posner JB (1993). Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 43: 1678–1683.
42. Lynam LM, Lyons MK, Draskowski JF et al. (2007). Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg* 109: 634–638.
43. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H et al. (2002). The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. *Wien Klin Wochenschr* 114: 911–916.
44. Kaal EC, Taphoorn MJ, Vecht CJ (2005). Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol* 75:15–20.
45. Grossman ZD. Cost-effective diagnostic imaging: The clinician's guide. 4th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2006. [Ref list]
46. Potts DG, Abbott GF, von Sneidern JV. National Cancer Institute study: evaluation of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. III. Metastatic tumors. *Radiology*. 1980 Sep; 136(3):657-64.

47. McGann GM, Platts A Br ; Computed tomography of cranial metastatic malignant melanoma: features, early detection and unusual cases. *J Radiol.* 1991 Apr; 64(760):310-3
48. Blatt DR, Friedman WA ; Delayed computed tomography contrast enhancement patterns in biopsy proven cases. *Agee Of Neurosurgery.* 1993 Apr; 32(4):560-9.
49. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K ; Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest.* 1999 Mar; 115(3):714-9.
50. Sze G, Shin J, Krol G, Johnson C, Liu D, Deck MD *Radiology.* 1988 Jul; 168(1):187-94.
51. Fink, K. R., & Fink, J. R. (2013). Imaging of brain metastases. *Surgical Neurology International*, 4(Suppl 4), S209–S219
52. Chen XZ, Yin XM, Ai L, Chen Q, Li SW, Dai JP ; Differentiation between brain glioblastoma multiforme and solitary metastasis: qualitative and quantitative analysis based on routine MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Nov; 33(10):1907-12.
53. Atlas SW, Atlas SW, editors. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2009. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine.*
54. Balériaux D, Colosimo C, Rusalleda J, Korves M, Schneider G, Bohndorf K, Bongartz G, van Buchem MA, Reiser M, Sartor K, Bourne MW, Parizel PM, Cherryman GR, Salerio I, La Noce A, Pirovano G, Kirchin MA, Spinazzi A Magnetic resonance imaging of metastatic disease to the brain with gadobenate dimeglumine. *Neuroradiology.* 2002 Mar; 44(3):191-203.
55. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Uçöz ; Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors T *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Feb; 24(2):225-33.

56. Server A, Josefsen R, Kulle B, Maehlen J, Schellhorn T, Gadmar Ø, Kumar T, Haakonsen M, Langberg CW, Nakstad PH ; Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol.* 2010 Apr; 51(3):316-25.
57. M, Marton E, Feletti A, Rossi S, Curtolo S, Inches I, Ronzon M, Longatti P, Di Paola F ; Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. *Bendini Acta Neurochir (Wien).* 2011 Feb; 153(2):403-12.
58. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A, Parlak M ; Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol.* 2010 Jan; 65(1):15-20.
59. Reichenbach, J.R., Venkatesan, R., Schillinger, D.J., Kido, D.K. ve Haacke, E.M. (1997). Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*, 204(1), 272-7.
60. Haacke, E.M., Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J. ve Cheng, Y.C. (2009). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(1), 19-30.
61. Roberto Gasparotti, Lorenzo Pinelli, Roberto Liserre; New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay; *Insights Imaging* (2011) 2:335–347
62. Barbosa JHO, Santos AC, Salmon CEG. Susceptibility weighted imaging: differentiating between calcification and hemosiderin. *Radiologia Brasileira.* 2015;48(2):93-100. doi:10.1590/0100-3984.2014.0010.
63. Robinson RJ, Bhuta S. ; Susceptibility- Weighted Imaging of the brain: Current utility and potential applications ; *J Neuroimaging.* 2011 Oct;21(4):e189-204.
64. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW (1996) Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology* 46:1751–1754

65. Staals J, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, Rouhl RP, Henskens LH, Lodder J (2009) Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. *Stroke* 40:3264–3268
66. Goos JD, Kester MI, Barkhof F et al (2009) Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 40:3455–3460
67. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP et al (2002) Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke* 33:95–98
68. Kidwell CS, Greenberg SM (2009) Red meets white: do microbleeds link hemorrhagic and ischemic cerebrovascular disease? *Neurology* 73:1614–1615
69. Santhosh K, Kesavadas C, Thomas B, Gupta AK, Thamburaj K, Kapilamoorthy TR (2009) Susceptibility weighted imaging: a new tool in magnetic resonance imaging of stroke. *Clin Radiol* 64:74–83
70. Barnes SR, Haacke EM (2009) Susceptibility-weighted imaging: clinical angiographic applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 17:47–61
71. Jagadeesan BD, Delgado Almandoz JE, Moran CJ, Benzinger TL (2011) Accuracy of susceptibility-weighted imaging for the detection of arteriovenous shunting in vascular malformations of the brain. *Stroke* 42(1):87–92
72. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA et al (2004) Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol* 56:36–50
73. Prior, Reinhard, Guido Reifenberger, and Wolfgang Wechsler. "Transferrin receptor expression in tumours of the human nervous system: relation to tumour type, grading and tumour growth fraction." *Virchows Archiv A* 416.6 (1990): 491-496.
74. S. Mittal, -Z. Wue, -J. Neelavallib, and E.M. Haackeb; Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2; *AJNR* February 2009 30: 232-252
75. Zivadinov R, Heininen-Brown M, Schirda CV, Poloni GU, Bergsland N, Magnano CR, et al. Abnormal subcortical deep-gray matter susceptibility-

- weighted imaging filtered phase measurements in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neuroimage* 2012; 59(1):331-9
76. Öztoprak, B., İ. Öztoprak, and Ö. K. Yıldız. "The effect of venous anatomy on the morphology of multiple sclerosis lesions: a susceptibility-weighted imaging study." *Clinical radiology* 71.5 (2016): 418-426.
 77. Hamilton R, Krauze M, Romkes M, Omolo B, Konstantinopoulos P, Reinhart T, Harasymczuk M, Wang Y, Lin Y, Ferrone S, Whiteside T, Bortoluzzi S, Werley J, Nukui T, Fallert-Junecko B, Kondziolka D, Ibrahim J, Becker D, Kirkwood J, Moschos S. Pathologic and gene expression features of metastatic melanomas to the brain. *Cancer*. 2013 Aug 1;119(15):2737–46. [PubMed: 23695963]
 78. McKee, MJ.; Trembath, DG.; Deal, AM.; Keith, K.; Midkiff, BR.; Nikolaishvilli-Feinberg, N.; Garrett, A.; Blackwell, KL.; Leone, JP.; Hamilton, RL.; Brufsky, A.; Morikawa, A.; Brogi, E.; Seidman, AD.; Ewend, MG.; Moschos, SJ.; Anders, CK. Histopathological markers at craniotomy and outcome in breast cancer brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*; 2015 ASCO Annual Meeting; May 29 - June 2, 2015; p. 2027
 79. Zhang w, ma xx, ji ym, kang xs, li cf. haemorrhage detection in brain metastases of lung cancer patients using magnetic resonance imaging. *j int med res*. 2009 jul-aug;37(4):1139–44. [pubmed: 19761696]
 80. Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I, et al. High-resolution contrast-enhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain tumors: correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1280-6.
 81. Bagley LJ, Grossman RI, Judy KD, et al. Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. *Radiology*. 1997;202:511-6
 82. Hori M, Mori H, Aoki S, et al. Three-dimensional susceptibility-weighted imaging at 3 T using various image analysis methods in the estimation of grading intracranial gliomas. *Magn Reson Imaging*. 2010;28:594-8.
 83. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, et al. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas:

- comparison with MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1402-8.
84. Park SM, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T. *Br J Radiol.* 2010;83:466-75.
 85. Gaviani P, Mullins ME, Braga TA, et al. Improved detection of metastatic melanoma by T2*-weighted imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2006;27(3):605–8
 86. Mandybur TI. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 1977;27(7):650–5.
 87. Isiklar I, Leeds NE, Fuller GN, Kumar AJ. Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content. *American Journal of Roentgenology* 1995;165(6):1503–12.
 88. Rauscher, A., Sedlacik, J., Barth, M. et al. Noninvasive assessment of vascular architecture and function during modulated blood oxygenation using susceptibility weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2005; 54: 87–95
 89. Ding Y, Xing Z, Liu B, Lin X, Cao D. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. *Brain and Behavior.* 2014;4(6):841-849. doi:10.1002/brb3.288.
 90. Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol.* 2010;75:e81-5.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı	: Abdurrahman GÖLBAŞI
Doğum Yeri	: Ortaköy / Aksaray
Doğum Tarihi	: 07.12.1985
Medeni Durumu	: Evli ve 1 çocuk babası
Tıp Eğitimi	: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004-2011)
Uzmanlık Eğitimi	: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilimdalı
Yabancı Dili, Derecesi	: İngilizce, Yökdil (2017) : 91



10. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

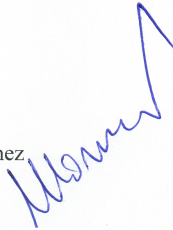
	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
---	--

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI) ile Beyin Metastazlarında Hemoraji ve Paramanyetik Madde Birikiminin Değerlendirilmesi
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İsmail Şalk			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:





**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI) ile Beyin Metastazlarında Hemoraji ve Paramanyetik Madde Birikiminin Değerlendirilmesi
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-11/05	Tarih: 08.11.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Muhittin Sönmez

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Muhittin Sönmez	Anotomi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yalçın Karagöz	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hatice Özer	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ataş	Farmasötik Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Recai Zan	Endodonti	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Binnur Bağcı	Beslenme ve Diyetetik	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Engin Altunkaya	İç Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza: