



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**Eğitim Sorumlusu
Doç. Dr. Kemal Niyazi ARDA**

**BEYİN METASTAZI YAPMIŞ MEME KANSERİ OLGULARINDA
METASTAZLARIN DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME
ÖZELLİKLERİ VE ADC BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyhmus KAVAK

ANKARA- 2012



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu
Doç. Dr. Kemal Niyazi ARDA

BEYİN METASTAZI YAPMIŞ MEME KANSERİ OLGULARINDA
METASTAZLARIN DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME
ÖZELLİKLERİ VE ADC BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyhmus KAVAK

Tez Danışmanı
Uz. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ

ANKARA- 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde bilgi birikiminin yanı sıra tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmam sırasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Kemal Niyazi Arda'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Nazan Çiledağ'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın önemli bölümünü beraber geçirdiğim ve tüm güzelliklerin yanında zorluklarda da yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili dostum Dr. Yusuf Coşar'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde emeği geçmiş uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca radyoloji biriminde beraber çalışıp hizmet ürettiğimiz uzman ve asistan doktora, radyoloji teknisyenlerine, sekreter arkadaşlara, temizlik personeline ve saymadığım tüm bölüm personeline teşekkür ederim.

Bana inanmaktan vazgeçmeyen, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren başta annem ve babam olmak üzere güzel ve kocaman aileme teşekkür ederim.

Dr. Şeyhmus KAVAK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEMENİN GENEL ANATOMİSİ	3
2.2. MEMENİN ARTERLERİ	4
2.3. MEMENİN VENLERİ	5
2.4. MEMENİN SİNİRLERİ	5
2.5. MEMENİN LENFATİKLERİ	6
2.5.1. Yüzeyel Lenfatikler	6
2.5.2. Derin Lenfatikler	6
2.6. MEME KANSERİ VE TİPLERİ	7
2.6.1. Karsinoma in Situ	8
2.6.2. İnvaziv Meme Kanserleri	9
2.6.3. Diğer Malign Meme Lezyonları	12
2.7. MEME KANSERİNİN METASTAZLARI	12
2.8. BEYİNE METASTAZ YAPAN MALİGNİTELER	13

2.9. BEYİN KİTLELERİNDE GÖRÜNTÜLEME.....	15
2.9.1. Direk Grafi	15
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.9.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme	16
2.9.4. Konvansiyonel Magnetik Rezonans.....	16
2.9.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	18
2.9.6. Difüzyon Ağırlıklı İnceleme	23
2.9.7. ADC.....	27
2.9.8. Klinik Uygulamalar.....	28
2.10. ANJİOGRAFİ	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	44
KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CISS	: Constructive Interference in Steady State
DA	: Difüzyon Ağırlıklı
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DCIS	: Duktal Karsinoma in Situ
DTI	: Diffusion Tensor Imaging
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
EP	: Ekoplanar
EPI	: Echo Planar Imaging
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRG	: Fonksiyonel MRG
FOV	: Field of View
G	: Gradyent
Gd	: Gadolinium
IDC	: İnvaziv Duktal Karsinom
ILC	: İnvaziv Lobüler Karsinom
IV	: İntravenöz
LCIS	: Lobüler Karsinoma in Situ
MRA	: Magnetik Rezonans Anjiografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRS	: Magnetik Rezonans Spektroskopi
MT	: Magnetizasyon Transfer
PAG	: Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
PC	: Phase-contrast
PD	: Proton Dansite
PNET	: Piritif Nöroepitelyal Tümör
RF	: Radyo Frekans
ROI	: Region of Interest
SE	: Spin-Echo
SNR	: Sinyal Gürültü Oranı
SS	: Single-Shot
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TE	: Time-Echo
TOF	: Time of Flight

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Tanı Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	36
Tablo 2a. Grup I olgulardaki görüntüleme bulguları ve ADC ölçüm değerleri	37
Tablo 2b. Grup II olgulardaki görüntüleme bulguları ve ADC değerleri	38
Tablo 3. Tanı Gruplarına Göre Olguların ADC Düzeyleri	39
Tablo 4. Tanı Grupları İçerisinde ADC Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 5. DAG de İntensitelerine Göre Solid Lezyonlarda ADC Düzeyleri	41

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Meme dokusunun tabakaları	4
Şekil 2. Memeyi besleyen arterler	4
Şekil 3. Memeyi drene eden venler	5
Şekil 4. Memenin derin lenfatikleri	7
Şekil 5. Stejskal-Tanner gradyent şeması.....	20
Şekil 6. Difüzyona duyarlı gradyentin sabit ve hareketli protonlara etkisi.....	21
Şekil 7. SE sekansında difüzyon	25
Şekil 8. STE sekansında difüzyon	25
Şekil 9. Tanı Grupları İçerisinde Solid Lezyonlardan Ölçülen ADC ve Parankim ADC Düzeylerinin Dağılımı.....	40
Şekil 10. Tanı Grupları İçerisinde Solid Lezyonlardan Ölçülen ADC ve Karma ADC Düzeylerinin Dağılımı	40
Şekil 11. DAG de intensitelerine Göre Solid Lezyonlarda ADC Düzeyleri	41

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

- Resim 1.** Sol frontal lob yerleşimli metastatik lezyonu bulunan
olgumuzun MR görüntüleri42
- Resim 2.** Sol frontal lob yerleşimli metastatik lezyonu bulunan
olgumuzun MR görüntüleri43



ÖZET

BEYİN METASTAZI YAPMIŞ MEME KANSERİ OLGULARINDA METASTAZLARIN DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ VE ADC BULGULARI

Şeyhmus Kavak. SB Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesi, Radyoloji kliniği, 12. Cadde Demetevler, Ankara e-posta: s.ozgurkavak@hotmail.com

AMAÇ: Bu çalışmada meme kanseri tanısı almış ve takipleri sırasında beyin metastazı gelişmiş olgularda metastazların difüzyon ağırlıklı görüntüleme özelliklerini ve görünen difüzyon katsayısı değerlerini inceleyerek ortaya koymak ve primer meme kanserinin histolojik tipine göre yaptığı metastazların farklılığını araştırmak amaçlandı.

YÖNTEM: Mayıs 2008–Nisan 2011 tarihleri arasında Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesi radyoloji kliniğinde, öncesinde meme kanseri tanısı almış 57 kadın olgu (46'sı invaziv duktal karsinom, 7'si invaziv lobüler karsinom, 2'si komedo karsinom ve 2'si papiller-kribriform karsinom) çalışmaya alındı. Olgular histolojik tiplerine göre invaziv duktal karsinom (n=46) tanısı bulunanlar 1.grup ve diğerleri (invaziv lobüler karsinom (n=7), komedo karsinom (n=2) ve papiller-kribriform karsinom (n=2)) 2.grup olarak kabul edildi. Tüm olguların konvansiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Difüzyon ağırlıklı (DA) Magnetik Rezonans görüntüleri elde edilerek lezyonların tamamında solid kesimlerden, kistik komponent içeren lezyonlarda ise solid kısmın yanı sıra kistik komponent ve karma alandan da görünen difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri yapıldı. ADC haritaları Magnetik Rezonans Görüntüleme sistemi tarafından otomatik olarak hesaplandı ve milimetrekare/saniye olarak ifade edildi. Lezyonlar kaynaklandıkları primer meme kanseri tiplerine göre iki gruba ayrılarak kendi aralarında ADC değerleri istatistiksel analiz yöntemleri

kullanılarak karşılaştırıldı. Yine lezyonların DA görüntüleme özellikleri ile ADC değerleri arasındaki ilişki saptanmaya çalışıldı.

BULGULAR: DA görüntülenmede 1.grupta 21 (%45.4) lezyonda hipointens, 13 (%28.2) lezyonda izointens ve 12 (%26.1) lezyonda hiperintens görünüm izlenirken, 2.grupta ise 5 (%45.6) lezyonda hipointens, 3 (%27.3) lezyonda izointens ve 3 (%27.3) lezyonda hiperintens görünüm mevcuttu. Değerlendirmeye alınan lezyonlarda 1.grupta 19 (%41.3) ve 2.grupta 6 (%54.5) tanesinde kistik komponent vardı. İnvaziv duktal karsinomları içeren 1.grupta 25 (%54.3) lezyona peritümöral ödem eşlik ederken, 2.grupta 8 (%72.7) lezyona peritümöral ödemin eşlik ettiği görüldü. Birinci grupta lezyonların solid kesiminden (n=46) yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $1,105 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,705-1,678), kistik komponentten (n=19) yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $2,012 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,868-3,224) ve normal beyin parankiminden (n=46) yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $0,780 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. İkinci grupta lezyonların solid kesiminden (n=11) yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $1,099 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,842-1,453), kistik komponentten (n=6) yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $2,542 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,956-3,818) ve normal beyin parankiminden (n=11) yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $0,801 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Tüm lezyonların DA görüntülemeindeki intensitelerine göre yapılan gruplamada hipointens olarak izlenen lezyonlarda (n=26) ortalama ADC değeri $1,218 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,874-1,453), izointenslerde (n=16) ortalama ADC değeri $1,077 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,754-1,678) ve hiperintenslerde (n=15) ortalama ADC değeri $0,987 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,705-1,231) olarak ölçüldü. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda her iki grupta lezyonların solid kesimleri ve kistik komponentlerinden ölçülen ADC değerleri normal beyin parankiminden ölçülen ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Her iki grupta kendi içinde yapılan değerlendirmede solid kesimlerden ölçülen ADC değerleri kistik komponentten ölçülen ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$). DA görüntülemeindeki intensite özelliklerine göre yapılan gruplamada hipointens lezyonlarda ölçülen ADC değerleri izointens ve hiperintens lezyonlarda

ölçülen ADC değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.004$, $p<0.001$). Grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında ise solid kesimler, kistik komponent ve normal beyin parankiminden yapılan ADC ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.931$, $p=0.274$, $p=0.432$).

SONUÇ: Meme kanserinin santral sinir sistemine yaptığı metastazlar solid veya kistik olabildiği gibi her iki türü aynı anda da görülebilmektedir. Ayrıca bazı metastazlarda hemorajinin de eşlik ettiği görülmüştür. Tüm bu nedenlerden dolayı metastazlar DA görüntülemeye farklı intensite özelliklerine sahip olabilmekte bu da sonuç olarak ölçülen ADC değerlerini etkilemektedir. Çalışmamızda metastazların tamamında normal beyin parankimine göre daha yüksek ADC değerleri saptanmış olup bu sonuç literatürde yer alan çalışmalardaki sonucu destekler niteliktedir. Ancak meme karsinomunun histolojik tipine göre metastazlar arasında ADC değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Daha geniş olgu serileriyle yapılacak benzer çalışmalar daha net ve ayrıntılı verilerin elde edilmesine olanak sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Meme karsinomu, Beyin Metastazı, difüzyon MRG, ADC.

ABSTRACT

PURPOSE: The aim of this study was to evaluate the signal characteristics of patient with breast cancer metastasis on diffusion -weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) and through comparing the ADC values of subtypes of breast cancer methastasis and normal brain parenchyma to determinate the contribution of ADC value in diferantion subtypes and parenchyma.

MATERIAL-METHOD: 57 female patients with breast cancer were included in this study between May 2008- April 2011 in Ankara Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hospital. The cases divided into two groups according to histological subtypes; invasive ductal Ca (n:46) (first group) and the other ones (second group); invasive lobüler Ca (n:7), comedo Ca (n:2) and papiller Cribriform Ca (n:2). Routine MRGI sequences and DW images were performed and ADC values were measured in the lesions and normal parenchyma. ADC values were calculated for solid, cycstic and mix areas also. Proper statistical analysis methods were performed to evaluated the features of lesions on DWI and differences ADC values between subtypies and methastasis vs normal parenchyma.

RESULTS: On DWI images 21 (45.4%) cases were hypointens, 13 (28.2%) cases were isointens and 12 (26.1%) cases were hyperintens in group 1. In group 2 was 5 cases (45.6%) were hypointens, 3 cases (27.3%) were isointens, 3 cases were hyperintens. In group 1; 19 cases (41.3%) and in group 2; 6 cases (54.5%) included cystic component. In the group of invasive ductal carcinoma 25 cases (54.3%) and 8 cases (72.7%) of second group included peritumoral edema. Average ADC values were calculated for solid area (n:46) $1,105 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,705-1,678), cystic area (n:19) $2,012 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,868-3,224) and brain parenchyma (n:46) $0,780 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ in group 1. In group 2 these measurements were for solid areas (n:11) $1,099 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,842-1,453), cystic areas (n:6) $2,542 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$

(0,956-3,818) and brain parenchyma (n:11) $0,801 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$. Average ADC value of hypointence cases (n:26) were $1,218 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,874-1,453), isointence cases (n:16) $1,077 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,754-1,678) and hyperintence cases (n:15) $0,987 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0,705-1,231) in the whole cases on DWI. The average ADC values of solid and cystic areas of cases were higher than normal brain parenchyma were also statistically significant ($p < 0.001$). The average ADC values of solid areas were lower than cystic areas in two groups significantly ($p < 0.001$). ADC values of hypointence cases were higher than isointence and hypointence ones significantly ($p = 0.004$, $p < 0.001$). ADC values of solid, cystic and parenchymal areas were not statistically significant in comparison of groups ($p = 0,931$, $p = 274$, $p = 0.432$).

CONCLUSIONS: Breast cancer metastases in central nervous system may be solid or cystic such as can be seen in both types at the same time. In addition, some metastases was accompanied by hemorrhage. Due to this conclusions DA imaging features of metastases may also have a different intensity, as a result of this also affects the measured ADC values. In our study ADC values of all metastases were higher than normal brain parenchyma; this conclusion was line with other studies.

ADC values of breast cancer metastases in subtypes were not statistically significant however further research with larger series is needed.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler içinde 2. sırada yer almaktadır. Son 20 yılda meme kanseri tedavisindeki gelişmelerle ortalama sağkalım önemli ölçüde uzamıştır. Bununla birlikte uzun vadede hastaların nüks veya metastaz açısından takibi gerekmektedir. Meme kanseri en sık aksiler lenf nodlarına metastaz yaparken daha sonra sıklık sırasına göre kemik, akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemi metastazları görülür. Meme kanseri tanısı alan olguların %10-30'unda beyin metastazı gelişmektedir. Takip altındaki meme kanseri olgularının santral sinir sistemi metastazları açısından değerlendirilmesinde günümüzde magnetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan ve önerilen modalite halini almıştır. MRG beyin parankimindeki tümöral hadiseleri ortaya koymada diğer tüm modalitelerden daha hassas ve mevcut patolojinin anatomik sınırlarını, çevre yapılarla ilişkisini göstermede daha fazla bilgi sunmaktadır. Bu özellikleri sayesinde gerek primer santral sinir sistemi tümörleri gerekse metastatik tümörlerin tanı ve tedavi planlanmasında yol göstericidir.

Konvansiyonel MRG'ye göre oldukça yeni sayılabilecek bir MRG tekniği olan difüzyon ağırlıklı (DA) MRG, su moleküllerinin mikroskopik yer değiştirme (Brownian) hareketlerine hassas bir görüntüleme yöntemidir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede su moleküllerinin hareketlerinin kısıtlanması sonucunda artan sinyal intensitesi izlenirken su moleküllerinin hareketinin belirgin olarak serbest olması durumundaysa intensite azalması görülür. Tümör sellülaritesi ve nükleus/sitoplazma oranı arttıkça difüzyon kısıtlılığı artar. Difüzyon MRG ile yüksek nükleus/sitoplazma oranlı tümörleri diğerlerinden ayırmak mümkün olabilir. Görünen difüzyon katsayısı (ADC) günümüzde beyin tümörlerinin yanı sıra karaciğer ve meme tümörlerinin de görüntülenmesinde ve yer yer ayırımında kullanılan, kantitatif bir parametredir. DAG gibi ileri MRG tekniklerinin kullanılmasıyla öncelikle

kitlelerin malign benign ayırımı yapılabilmekte ve çalışmalarla saptanmış bazı patolojiler spesifiye edilebilmektedir. Ayrıca konvansiyonel MRG kullanılarak elde olunan görüntülerde benzer özellikler gösteren hadiseler birbirinden ayrılabilir.

Birçok malignite santral sinir sistemine metastaz yapmaktadır. Literatürde metastazların özelliklerini ortaya koyan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda da metastazların tipleri ve kaynaklandıkları primer kanser histolojik alt tipine göre özelliklerini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızdaki amaç meme kanseri tanısı alan ve beyin metastazı gerçekleşmiş olgularda, metastatik lezyonların DAG özellikleri ve ADC değerlerinin ortaya konması ve meme kanserinin histolojik alt tiplerine göre metastazları arasında farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

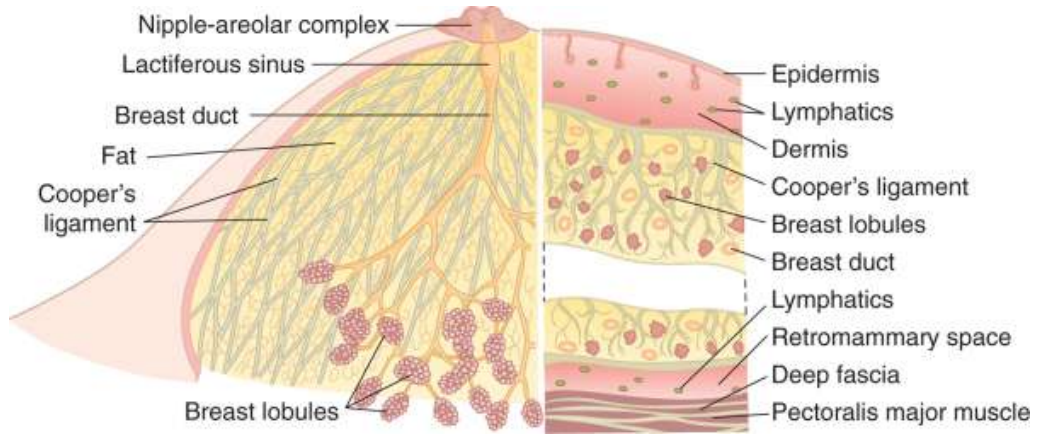
2.1. MEMENİN GENEL ANATOMİSİ

Kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (1). Memeler 2-3. ile 6-7. kaburgalar arasında yer alırlar. İkte sternumun kenarından dışta ön ve yan orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı (aksiler kuyruk) pektoralis majör kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin faysa boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir.

Memenin üst-dış kadranı diğer kadrnlara nazaran çok daha fazla glandüler elaman içerdđi için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Memenin çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 santimetredir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-400 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (1). Memenin çapları ve sınırları kadından kadına değışebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık gibi bir takım fizyolojik nedenlerle farklılık gösterebilir (2).

Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisine oranla daha fazla pigment içerdğinden rengi koyudur (3). Meme başları cilt papillaları ve yağ bezleri açısından zenginken bu bölgede kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve küçük kabartılar halinde aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur.

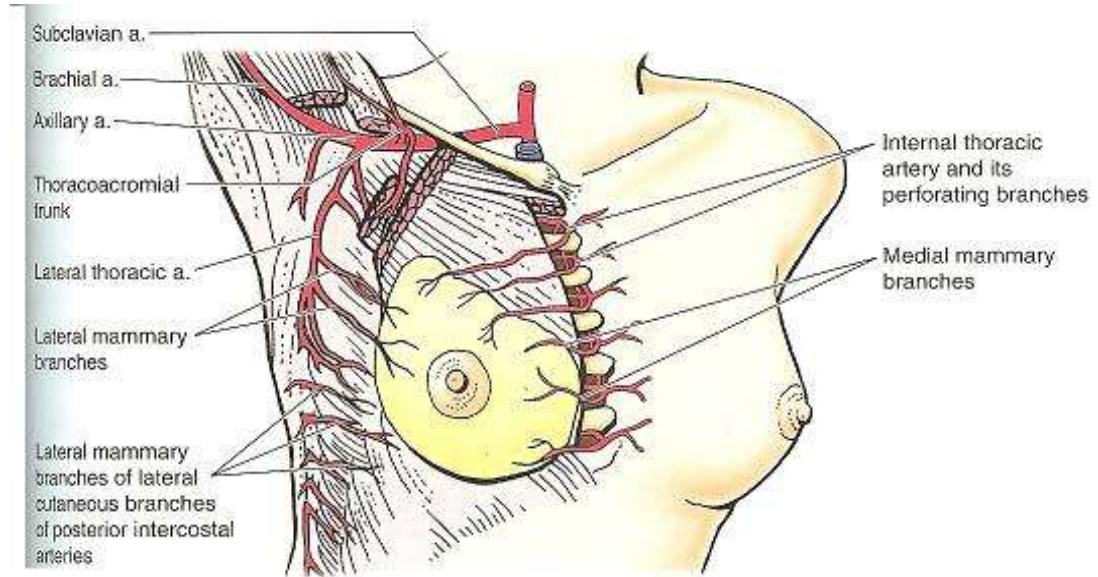
Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve memeyi destekleyen stromal dokudan oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. Meme dokusunun tabakaları

2.2. MEMENİN ARTERLERİ

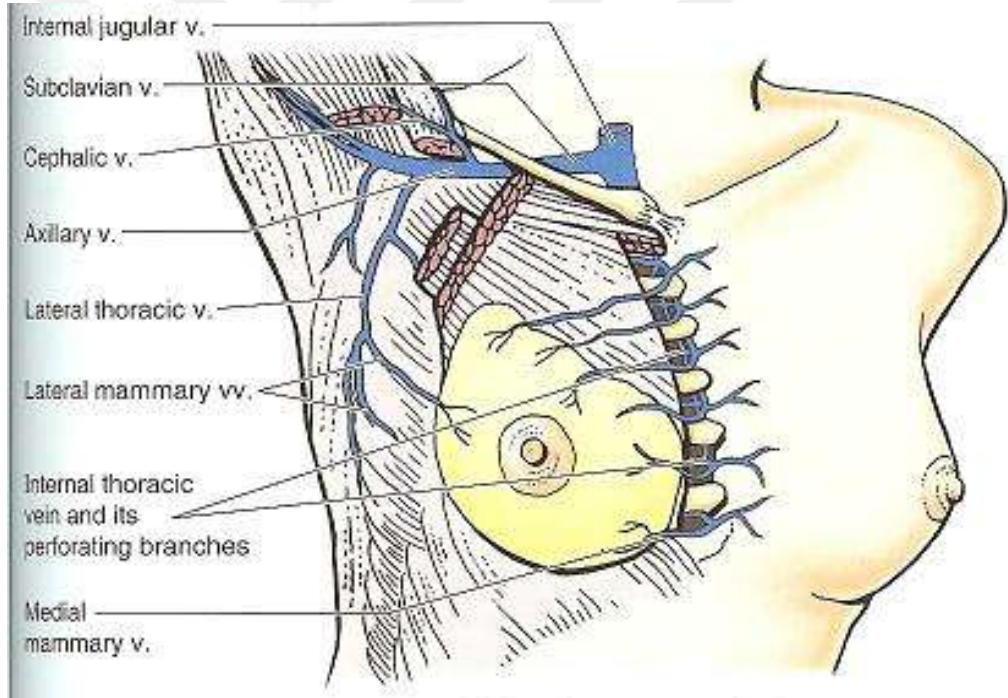
Meme oldukça iyi kanlanan bir organ olup birden çok kaynaktan beslenir (Şekil 2). Memeyi besleyen arterler internal mammarian arterin ön perforan dalları, lateral torasik arter (eksternal meme arteri), torakoakromial arterin pektoral dalı, suprema torasik arter, posterior interkostal arterlerin lateral dalları, subscapular arterin dalları ve torakodorsal arter dalları olarak sayılabilir (4-6).



Şekil 2. Memeyi besleyen arterler

2.3. MEMENİN VENLERİ

Memenin venleri arteryel dağılıma uymakta ve seyirleri boyunca arterlere eşlik etmektedir (Şekil 3). Meme venlerinin seyri boyunca yaptığı anastomozlar ve nereye açıldıkları özellikle metastatik meme karsinomlarında hangi uzak organa metastazın olacağını belirleyen önemli bir faktördür. Örneğin internal mammarian ven, aksiler ven ve interkostal venler sonuçta vena kava superiora açıldıklarından ve akciğer kapiller sistemi ile anastomoz yaptıklarından genellikle bu yolla akciğere metastaz görülür. Yine interkostal venler vena kava superiora açılmadan önce vertebral venöz pleksuslarla anastomoz yaptığından bu yolla vertebral kolon metastazları oluşur (7).



Şekil 3. Memeyi drene eden venler

2.4. MEMENİN SINIRLERİ

Memenin duyuşal innervasyonu 2., 3., 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerle sağlanır (8).

2.5. MEMENİN LENFATİKLERİ

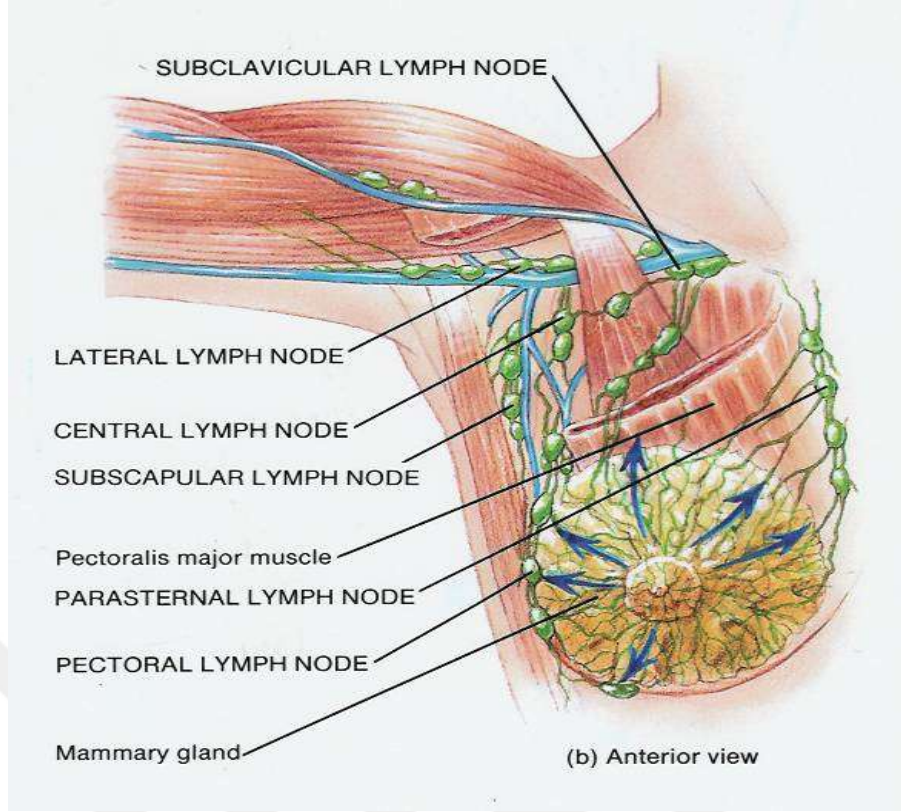
Meme lenfatikleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup altında toplanmıştır.

2.5.1. Yüzeysel Lenfatikler

Meme glandını saran cilt ve cilt altı dokunun lenfatikleridir. Subepitelyal veya papiller pleksus ve subdermal lenfatik pleksus olmak üzere iki ağ bulunur. Her iki pleksus sistemi de derin lenfatikler aracılığıyla aksiler lenf nodüllerine drene olurlar.

2.5.2. Derin Lenfatikler

Periduktal lenfatikler meme lobüllerinin komşuluğunda ince bir ağ tabakası oluştururlar. Bu ağdan çıkan pek çok trunkus aracılığıyla lenfatik drenaj sağlanır. Halen tam bir konsensus sağlanamamakla birlikte günümüzde kabul gören görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammarian lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur (Şekil 4).



Şekil 4. Memenin derin lenfatikleri

2.6. MEME KANSERİ VE TİPLERİ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupada yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletlerinde (A.B.D) de yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır (9,10). Meme kanseri ülkemiz kadın popülasyonda akciğer kanseri ile birlikte en sık izlenen kanser tipidir.

Meme kanserine yol açan kesin nedenler hala bilinmemektedir. Bununla birlikte risk faktörleri arasında, kadın olmak, yaş, aile öyküsü, menstrüel öykü, ilk doğum yaşı, kişinin önceden bir meme kanseri öyküsü olması, hormon replasman tedavisi, atipik hiperplazi veya noninvaziv meme lezyonu öyküsü, obezite, alkol kullanımı, sigara içimi ve genetik nedenler sayılabilir. Yukarda tanımlanan birçok faktör meme kanseri riskini artırmakla birlikte, aile öyküsü pozitifliği ve memede atipi dominant risk faktörleri olarak

kabul edilmektedir (11). Hastaların önemli bir grubunda yukarıda sayılan risk faktörlerinden hiç biri saptanamamaktadır.

Meme kanseri otuz yaşından önce nadir görülürken, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda yüksek bir eğimle artış gösterir. Bu artış menopoz sonrasında da yavaş eğimle yükselmeye devam eder (12). Bu nedenle 85 yaşındaki her 8 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir. Bunun yanında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra meme kanserine bağlı ölümler üçüncü sırayı almaktadır (10,13).

Meme kanserleri sol memede sağa oranla biraz daha sık görülür. Tüm kanserlerin yarıya yakını üst dış kadrana yerleşirken ikinci sıklıkta santral kesim yerleşimi görülür (14). Meme kanseri büyük oranda duktus epitelinden köken alırken geri kalan küçük bir kısım ise lobül epitelinden kaynaklanır.

2.6.1. Karsinoma in Situ

Duktal karsinoma in Situ (DCIS): Duktal karsinoma in situ (DCIS) meme kanserlerinin histopatolojik yönden heterojen grubunu oluşturur. Genellikle beşinci dekattan sonra izlenirler. Noninvaziv karsinomların %70'ini oluştururlar (15). Malign hücreler yalnızca duktal yapılar içerisinde bulunurlar ve bazal membranı aşmazlar. Komedo DCIS ve non-komedo DCIS olmak üzere histopatolojik olarak başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Komedo tip en malign DCIS tipi olup, solid kısmının yoğunluğu, santral nekroz ve kalsifikasyonla kendini gösterir. Non-komedo DCIS ise histopatolojik olarak, solid, kribriform, mikropapiller ve papiller alt tiplerine ayrılmaktadır (16,17).

Duktal karsinoma in situ vakalarının büyük çoğunluğu klinik olarak bulgu vermediğinden ancak %10'u palpasyon anomaliliği ve meme başı akıntısı şeklinde tespit edilebilmektedir. Tarama mammogramlarının kullanılması ile duktal karsinoma in situ vakalarının tanısında artış

sağlanmıştır (18). Mammografide karakteristik olarak pleomorfik, küme yapan mikrokalsifikasyonlar şeklinde izlenir. Duktal karsinoma in situ vakalarının büyük bir kısmı ultrasonografi ile normal meme dokusundan ayırt edilememekle birlikte yüksek frekanslı prob kullanılarak bazı vakalarda mikrokalsifikasyon varlığı gösterilebilir (17,18). Magnetik rezonans görüntüleme vakaların yaklaşık %80-90'ında patolojik kontrastlanma paterni izlenirken, sensitivitesinin %50-80 arasında değiştiğini gösteren yayınlar mevcuttur (19,20).

Lobüler Karsinoma in Situ (LCIS): Terminal duktuslar ve asinuslardan gelişen ayrı bir meme kanser şeklidir. Genellikle multifokal ve bilateral olma eğilimindedir. Noninvaziv karsinomların %25'ini oluşturur. Genellikle 40-54 yaşları arasında görülürler. Duktal veya lobüler invaziv karsinomlar için öncü olarak kabul edilir (15).

Klinik olarak karakteristik bir bulgusu yoktur. Çoğunlukla benign lezyonlar ve bazen de mikrokalsifikasyonlara yönelik yapılan biyopsiler sonrası patolojik olarak tanı alırlar. Mammografi ve ultrasonografide spesifik bulguları olmamakla birlikte nadiren asimetrik meme dokusu şeklinde kendini belli ederler (16). Magnetik rezonans görüntüleme DCIS vakalarına göre daha az duyarlılık mevcuttur. LCIS vakalarında infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyonun yaklaşık dokuz katıdır (21).

2.6.2. İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv duktal karsinom (IDC): İnvaziv meme kanseri içerisinde en sık gözlenen tipi invaziv duktal karsinomlar olup bu grup kanserlerin %60-80'ini oluştururlar (22). Klinik olarak %70 palpe edilebilen kitle şeklinde kendini gösterir. Malign kalsifikasyon ve spiküle konturlu kitle görünümü sıktır (15).

İnvaziv Lobüler karsinom (ILC): İnvaziv lobüler karsinomların sıklığı %2-15 arasında değişmektedir (23,24). Sıklıkla difüz büyüyen kitle ve yapısal distorsiyon şeklinde kendini gösterirken genellikle mikrokalsifikasyon içermezler. Bilateral ve multifokal olma olasılığı invaziv duktal karsinomdan iki kat fazladır. Mammografik olarak bulgu saptanmayan olgularda ultrasonografi veya MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (22). Lobüler invaziv karsinomda bilateralite ve multisentrite olasılığının yüksekliği nedeni ile MRG'nin mammografi, ultrasonografi ve fizik muayeneye üstün olduğu gösterilmiştir (25,26).

Medüller karsinom: İnvaziv duktal karsinomların spesifik bir tipi olan medüller karsinomlar, meme kanserlerinin %5-7'sini oluşturur. Tüm yaş gruplarında görülür. Önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi ancak son çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermektedir (27). Genellikle düzgün sınırlı tümörler şeklinde izlenmekle birlikte bazen lobüle kontur gösterebilirler. Duktal karsinomlardan farklı olarak santral nekroz ve kalsifikasyon gelişme olasılığı düşüktür. Ultrasonografide lobüle konturlu, yer yer silik sınır özelliklerine sahip, posterior akustik güçlenme gösteren kitle şeklinde izlenir (16,22).

Müsinöz (kolloid) karsinom: Tipik olarak ileri yaş grubu hastalarda izlenirler (28). Hücre içi ve hücre dışı mukus yapımı ile karakterizedir. Genellikle düzgün sınırlı, nadiren lobüle konturlu kitlelerdir. Kalsifikasyon nadiren izlenirken, lenf nodu metastazı çok ender görülür.

Papiller karsinom: İnvaziv duktal karsinomun nadir bir alt tipidir. Karakteristik olarak nodüler büyüme paterni gösterirler. Mikrokalsifikasyon ve kistik komponent içerebilirler. Kistik komponent sıklıkla kan ürünleri içerir (16,22).

Tübüler karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2'sini oluştururken, mammografi ile tespit edilenlerin %8-20 'sini oluştururlar (28,29). İyi prognoza sahip yüksek diferansiyasyon gösteren kanserlerdir. Boyutları diğer tiplere kıyasla daha küçüktür. Çoğunlukla radial skar zemininden gelişirler. Yoğun

fibrotik reaksiyon göstermeleri nedeniyle mammografide dens, spiküle kitleler şeklinde izlenirler. Mikrokalsifikasyon siktir (16,22).

Paget karsinom: Meme başı ve areola derisine doğru uzanım gösteren duktus kökenli karsinomdur. İleri yaş grubunda izlenirler. Klinik olarak inflamatuvar ve ekzamatöz reaksiyon gösterirler. Ekzamatöz değişiklik meme başında hemen her zaman izlenmekte olup bu dokunun altında in situ veya invaziv duktal karsinom hücreleri bulunur (15).

İnflamatuvar karsinom: Görülme oranı %1-3 arasındadır. En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla post menopozal dönemde görülür. Klinik olarak memede difüz boyut artışının yanı sıra deride eritemle birlikte ağrı, hassasiyet ve lokal ısı artışı görülür (30). Kesin tanı için biyopsi gereklidir.

Lipid-rich karsinom: Agresif gidişli oldukça nadir bir tümördür (31). Tanı konduğunda genellikle aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Genellikle lobuler karsinoma eşlik eder. Oldukça agresif bir klinik gidiş gösterirler. Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz siktir (30,32).

Sekretuar Karsinom: Başlangıçta çocuklarda bildirilmiş olmakla birlikte tüm yaş gruplarında görülür (33). Çocuklarda iyi diferansiye ve prognozu daha iyi seyirlidir.

İnvaziv Kribriform Karsinom: Karakteristik olarak küçük, düzenli epitelyal hücrelerin oluşturduğu adacıklar izlenir. Aksiller lenf nodu metastazı görülmekle birlikte invaziv duktal karsinoma göre belirgin azdır.

2.6.3. Diğer Malign Meme Lezyonları

Lenfoma ve Lösemi: Memenin primer non-Hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının %0,1–0,5'ini oluşturur. Lösemik tutulumlar genellikle dissemine hastalığın infiltrasyonlarıdır. Klinik olarak ciltte kalınlaşma, ele gelen kitle ve aksiler lenfadenomegali görülebilir. Mammografide difüz dansite artışı ve ciltteki kalınlaşma dikkat çekicidir. Magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi genellikle eşlik eden sistemik hastalığı göstermede kullanılırlar (16).

Metaplastik karsinom, sarkomlar, metastatik lezyonları: Metaplastik karsinomlar diferansiyasyon dereceleri farklılık gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur. Tüm meme karsinomlarının %0,5'inden azdır. Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır.

Memeye metastazlar, tüm meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. En sık metastaz nedenleri arasında birinci sırada karşı memedeki karsinom gelir. Diğer nedenler arasında, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları sayılabilir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülür. Memeye metastazların %85'i unilaterale ve soliterdir (16).

2.7. MEME KANSERİNİN METASTAZLARI

Meme kanseri pek çok organa metastaz yapabilen bir malignitedir. Çeşitli otopsi serilerinde bazı farklılıklar görülmekle birlikte aksiller lenf nodu dışında en sık tutulan uzak organlar kemik, akciğer ve karaciğerdir. Metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %10-30 'unda beyin tutulumu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (34-36).

2.8. BEYİNE METASTAZ YAPAN MALİGNİTELER

Vücuttaki her tür kanser beyine metastaz yapabilse de en sık olarak akciğer, meme, böbrek ve kalın bağırsak kanserleriyle, melanoma beyine metastaz yapar.

Beyin metastazlarının primer santral sinir sistemi kökenli malignitelerin bazıları dışında hematojen yolla geliştiği kabul edilmektedir. Bütün beyin metastazlarının yaklaşık olarak %60'ı akciğer kanserinden köken alır. Bütün meme kanserlerinin de yaklaşık olarak %10-30'u beyine metastaz yapar. Beyin metastazlarının yaklaşık %15'inde primer odak saptanamaz. Tüm metastazların %80-85'i serebral, %10-15'i serebellar ve %3-5 kadarı da pons ve bulbusta ortaya çıkar (37-41).

Beyin metastazları diğer tümörler gibi başlıca kafa içi basınç artışı sendromu veya epileptik nöbetlerle karşımıza çıkarlar. Ayrıca buldukları bölgeye özgü belirtiler de verebilirler. Birden fazla sayıda olduklarında tanı güçlüğü yaratırlar. Bazen de davranış değişikliği, uyanıklık kusuru ve silik nörolojik bulgularla genel bir ensefalopati tablosuna yol açabilirler.

Serebral metastazların arteriyel beslenme alanlarının kesişim bölgeleri olan watershed alanlarda olma yatkınlığı vardır. Özellikle orta ve arka serebral arterlerin karıştığı bölgelerle ön ve orta serebral arterlerin beslenmesinin karıştığı bölgelere daha sık yerleşirler (42). Ayrıca komşuluk yoluyla meninkslere veya kafa tabanına yerleşebilirler (43). Bu tip yayılım daha çok kemik yayılımına yatkınlık gösteren prostat veya meme kanserlerinde görülür.

Arka çukur metastazları yüksek oranda Batson pleksusu yoluyla; gastrointestinal sistem, mesane, böbrek ve uterusu yerleşen retroperitoneal tümörlerden kaynaklanır (42).

En sık metastaz yapan maligniteler: Metastazların sıklığı kanser türleri arasında farklılık gösterir. Akciğer, meme, cilt, böbrek ve kolon

kanserleri, beyine metastaz yapma potansiyeli açısından ön sıralarda yer alan primer tümör odaklarıdır. Akciğer kanserleri en sık görülür ve tüm beyin metastazlarının %30-60'ını oluşturur. Akciğer kanseri olan hastalarda da beyin metastazı oluşma olasılığı %18-65 olarak tahmin edilmektedir (37-41). Primer tümörün histolojisi metastaz riski açısından oldukça önemlidir. Otopsi incelemelerinde küçük hücreli akciğer kanseri ve adenokarsinomlu hastaların %40'ından fazlasında beyin metastazı saptanmıştır. Bu oran yassı epitel hücreli akciğer karsinomları ile karşılaştırıldığında iki katından fazladır.

Meme kanserleri, beyin metastazı açısından ikinci sırada yer alan tümör grubunu oluşturmaktadır. Kadınlarda primer meme kanserlerinin beyin metastazı sıklığının %10-30 arasında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca meme kanseri olan hastaların %20-30'unda beyin metastazı gelişeceği tahmin edilmektedir (37-41).

Melanomalar üçüncü sırada yer alır. Metastatik beyin tümörü olan hastaların %5-21'inde melanoma primer odak olarak görülür. Melanomalar sistemik kanserlerin ancak %4'ünü oluşturmalarına rağmen serebral metastaz yapma potansiyeli en yüksek olan tümör grubudur. Klinik çalışmalarda malign melanoma olan hastalarda beyin metastazı görülme oranı %6-43 olarak bildirilmesine rağmen, bu oran otopsi serilerinde %12-90 oranında bildirilmektedir (37-41).

Beyin metastazları tipleri: İntraparankimal metastazlar tipik olarak birden çok, çevresel kontrast tutan, gri-beyaz cevher sınırında yerleşmiş, vazojenik ödem ve kitle etkisine sebep olan lezyonlardır. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde izo- hipodens lezyonlar olarak görülmektedir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) genelde T1'de hipo- T2 ve FLAIR incelemesinde hiperintens görülmektedir.

Hematojen yolla yayılım göstermeleri nedeniyle beyin metastazları; diğer hematojen yolla yayılan lezyonlara benzer bir şekilde, genellikle kan akımının oldukça yavaşladığı beyaz-gri cevher bileşkesine yerleşirler (44). Bu bölgedeki hücrelerinin tuzaklanmasına sebep olur; bu nedenle metastazların

%80'inin serebruma, %15'inin serebelluma ve %5'inin de pons ve bulbusa yerleştığı düşünölmektedir (45).

Nörolojik tanı konulduğunda metastazların %50'si BT'de soliterdir; bu hastalara MRG yapılacak olursa ancak %30'dan azında lezyonların soliter olduğu teşhis edilir. Otopsi çalışmaları sonucunda bu oran desteklenmekle birlikte, soliter metastazların %1-3'ünün beyin sapına yerleştığı tespit edilmiştir. Agresif dağılımları nedeniyle en çok ne kadar lezyon sayılırsa o kadar lezyon vardır kuralı "Chamber kuralı" metastazlar için her zaman akılda tutulmalıdır (46).

Hemorajik metastazlar, BT ve T1 ağırlıklı MRG'de hiperintens olabilir. Bu görünüm primer tümörün ilk olarak melanom, tiroid, böbrek, meme ve akciğerden kaynaklandığını düşündürür (47). Küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri genelde parankim metastazlarına sebep olurken, büyük hücreli tümörler leptomeninksini tercih edebilirler (47).

2.9. BEYİN KİTLELERİNDE GÖRÜNTÜLEME

2.9.1. Direk Grafi

Intrakraniyal kitle düşünölen bir hastada ilk yapılması gereken radyolojik tetkik kafatasının direk grafisinin çekilmesidir. Direk grafide tümöral veya peritümöral kalsifikasyon, kitleye komşu kemikte oluşabilecek sklerotik-litik lezyonlar veya destrüksiyon görölebilir (48).

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi

Son yıllarda MRG' nin yaygın kullanımı ile birlikte önemi azalmış olsa da maliyetinin düşüklüğü, zamandan kazanç veya hastanın MRG çektirememesi durumlarında başvuru olan bir görüntöleme modalitesidir.

İntrakraniyal kitle ve ödemi göstermede MRG' ye göre duyarlılığı daha düşükken kalsifikasyonlar veya kemikte gelişen patolojileri göstermede oldukça başarılıdır. Kontrast kullanılarak kitle tespiti ve ödemin saptanmasında duyarlılık artırılmaktadır.

2.9.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRG intrakraniyal yumuşak doku yapılarını ve anatomiye detaylı bir şekilde gösterirken yanı sıra mevcut kitle veya patolojinin uzanım paternini de ortaya koyar. Kitle şüphesi bulunan bir olguda değerlendirme intravenöz (IV) kontrast madde enjeksiyonu verilmesini takiben alınan sekanslarla yapılır. Bu amaçla kullanılan kontrast madde gadolinium (Gd) bileşikleridir. Gadolinium bileşikleri kan beyin bariyerindeki bozulmaya BT de kullanılan iyotlu kontrast ajanlara göre çok daha hassastır. Bu da daha küçük boyuttaki patolojilerin daha erken tespit edilmesini sağlar. Gadolinium'un bir diğer avantajı ise uygulamalarda optimal doz olarak 0,1 mm Gd/kg kontrast madde kullanılırken BT de yaklaşık bu dozun on katı kullanılmaktadır. Bu da kontrast kullanımına bağlı yan etkilerin daha az görülmesini sağlamaktadır. Ayrıca Gd bileşikleri düşük doz kullanılmalarına rağmen BT de kullanılan iyotlu ajanlara göre çok daha yüksek kontrast derecesi sağlarlar. Tüm bu özellikleri nedeniyle kitleyi belirlemede, uzanımlarının tespitinde, rezeksiyon ve radyoterapi planlanmasında çok ciddi katkı sağlamaktadır (49,50).

2.9.4. Konvansiyonel Magnetik Rezonans

Beyin kitlelerinin MRG ile tanınması primer olarak tümörün oluşturduğu sinyal değişikliğine ve kitle etkisine bağlıdır. Birçok metastaz T1 ve T2 relaksasyon zamanına sahiptir ve bu nedenle T1 ağırlıklı (T1A) imajlarda hipointens iken T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintens olarak görülürler. Proton dansite (PD) imajlarında ise hafif hiperintens sinyal

özelliğindedir. Paramanyetik kontrast madde kullanılmazsa bazı küçük tümörler gözden kaçabilir. Nekroz, kanama ve kist formasyonu gibi sekonder tümöral özellikler, lezyonun MRG sinyal özelliklerini değiştirmektedir. Bu tip iç yapı özellikleri kitlelerin daha göze çarpıcı bir şekilde görüntülenmesini sağlarken non-neoplastik bir lezyondan ayırımını güçleştirebilir. Eğer standart sekanslar intravenöz kontrast madde ile birlikte kullanılırsa, beyin tümörlerinin saptanabilirliği hemen hemen %100' e çıkar (51).

MRG tetkikinde tanısal bir inceleme protokolü, en az bir dual eko sekans ile kontrast madde enjeksiyon öncesi ve sonrasında alınacak T1A sekansları içermektedir. İnceleme protokolü hastanın klinik özelliklerine ve inceleme sırasında gözlenen MRG bulgularına göre yönlendirilmelidir. FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), CISS (constructive interference in steady state), TOF (time of flight) ve PC (phase-contrast) MR anjiyografi gibi diğer sekanslar genellikle bir tümör saptandıktan sonra lezyonun ayırıcı tanısının yapılması ve daha detaylı morfolojik inceleme için kullanılmaktadır. Yüksek doz kontrast madde kullanımı, geç görüntüleme teknikleri ve MT (magnetizasyon transfer) kontrast ile görüntüleme yapılması özellikle metastazlar gibi bazı tip tümörlerde tanı oranını arttırmaktadır (51).

MRG ile bir beyin tümörünün kesin lokalizasyonu, beyindeki tümöral infiltrasyonun natürü, fonksiyonel olarak önemli olan kortikal ve derin alanlarla ilişkisi açıkça ortaya konabilir.

Kesin tümör histolojik tipinin ve derecesinin belirlenmesi nihai olarak patoloğlar tarafından yapılsa da preoperatif dönemde tümör kompozisyonunun bilinmesi tedavinin yönlendirilmesinde oldukça önemlidir. T2A görüntülerde tümör içinde düşük sinyal görülmesi, difüz kalsifikasyon, yüksek sellülarite, hipervaskülarite ya çok erken dönem veya eski hemoraji varlığını gösterir. Kontrast tutulumu göstermeyen ve gliom tanısıyla izlenen bir lezyonda takip sürecinde kontrast tutuluşunun gelişmesi malign transformasyonu düşündürmelidir. Kitlenin kistik ya da solid yapıda olmasının bilinmesi tedavi yaklaşımını değiştirebilir. Vasküler bir tümör, operasyon

öncesi embolizasyon işlemi gerektirebilir. Primer tümörü ya da rekürrenslerin değerlendirilmesinde büyüme paternlerinin belirlenmesi de oldukça önemli katkılar sağlamaktadır. Multifokal tümör manifestasyonu, metastaz, lenfoma ya da multifokal malign gliom olasılıklarını düşündürür. Leptomeningeal veya subependimal tümör disseminasyonu erişkinde en sık malign gliomlarda ve lenfomalarda görülürken çocuklarda medullablastom olası tanılarının ilk sırasında yer alır. Yoğun peritümöral vazojenik ödem varlığı malign ya da yüksek dereceli glial tümör düşündürmelidir (51,52).

Günümüzde ileri MRG teknikleri adı altında fonksiyonel, hemodinamik, metabolik ve sellüler değişimlerin kantifiye edilebildiği metodlar kullanılmaktadır. Bu fizyoloji tabanlı metodlar; difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), proton MR spektroskopi (MRS) ve perfüzyon ağırlıklı görüntülemedir (PAG). Bu görüntüleme yöntemleri sayesinde beyin tümörleri sadece anatomik olarak değil, fizyolojik, metabolik, hemodinamik ve sellüler yapısal anomaliler bakımından da değerlendirilebilmektedir. Ayrıca bu yöntemler tümör derecelendirmesi ve tedavi monitorizasyonu amacıyla da kullanılmaktadır (51,52).

2.9.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinimine “Brownian hareket” denir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (53). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemesiz başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde oluşan serbest devinime “izotropik hareket” denir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşenlerinden bir ya da daha fazlasının, dokudaki birtakım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine ise; “anizotropi” denir. Doku içindeki farklı hücre ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı

olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yoktur. Hücre dışı ve hücre içi sıvı dinamikleri, dokuda izlenen anizotropinin temel kaynağını oluşturur.

Difüzyona duyarlı MR inceleme, klinik uygulamada rutin MR incelemelere nazaran daha çok teknik gereksinime ihtiyaç duymaktadır ve uygun yorum için görüntünün dikkatli işlenmesini (post-processing) gerektirmektedir (54).

Fick kanununa göre çözültedeki lokal farklılıklar, çözünen moleküllerin yüksek konsantrasyonlu alandan düşük konsantrasyonlu alana geçişine sebep olur. Buna dayanarak bu kural insan vücuduna da uygulanabilir.

Matematiksel olarak, J, birim kesit alanından dik istikamette difüzyon yapan net materyal miktarı, konsantrasyon gradyenti [$\Delta C / \Delta x$ (birim mesafedeki konsantrasyon değişikliği)] ile doğru orantılıdır (x mesafeyi göstermektedir).

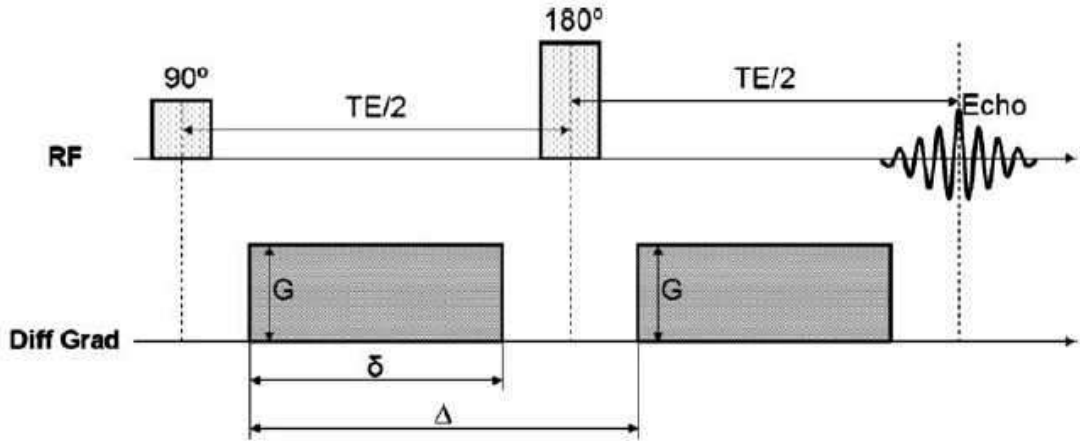
Denklem 1

$$J = - D \Delta C / \Delta x$$

Bu ifadede, D difüzyon sabitidir ve birimi mm^2/sn 'dir. Eksi işareti materyalin az olan konsantrasyon yönüne hareket ettiğini gösterir (57).

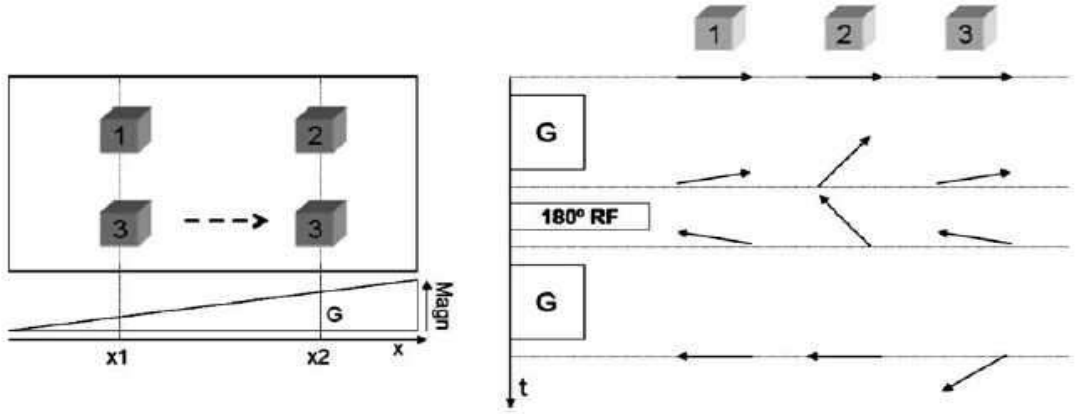
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile herhangi bir alan içerisindeki serbest su protonlarının, uygulanan difüzyon gradyenti boyunca yaptığı hareket ölçülür. Bu hareket daha makroskopik düzeyde olduğundan "görünür difüzyon" olarak da tanımlanır ve bir katsayı (ADC) ile ölçülebilir (54). Difüzyonun manyetizasyonunun aktarımı (Bloch) eşitliğindeki etkisi ilk kez 1956' da Torrey tarafından elde edilen MR sinyalindeki artışa neden olan bir MR artefaktı olarak tanımlanmıştır. Oysa MR görüntüleme, uygun manyetik alan gradyentleri uygulandığında, uygulanan gradyentin yönündeki su moleküllerinin ısı bağımlı serbest hareketlerine (difüzyon) duyarlı hale gelebilir. İlk kez 1965'te Stejskal ve Tanner serbest anizotropik difüzyonun etkisini normal spin ekodan ayırmış ve bunun ayrı bir sekans olarak

uygulanabileceğini göstermişlerdir (53). Bu sekansta temel olarak faz kodlama gradyenti boyunca, 180 derecelik geri çevirme pulsu öncesi ve sonrası, aynı güç ve yönde uygulanan iki büyük difüzyon gradyenti ile dokudaki serbest protonlar, gradyentlerin uygulama süreci boyunca difüzyon yapmaya zorlanır (Şekil 5).



Şekil 5. Stejskal-Tanner gradyent şeması (55)

Herhangi bir dokudaki protonlara önce 90 derece radio-frekans (RF) pulsu uygulanır ve protonlar transvers düzlemde in-faz hale geçerler. Sağ taraftaki protonlar daha yavaş, soldaki protonlar daha hızlı spin hareketi yaparlar. Tekrar 180 derece RF pulsu uygulanır ve protonlar vertikal düzlemde tekrar infaz hale geçerler (Şekil 6). Bu sırada hareketli olan moleküller önce x1 konumundayken ikinci gradyent uygulandığında x2 konumuna geçerler ve out of-faz hale gelirler. Out-of faz konumundaki protonlardan daha az sinyal alınacağından, böylece hareketli ve sabit protonlar arasında bir sinyal farklılığı oluşturulmuş olur (56).



Şekil 6. Difüzyona duyarlı gradyentin sabit ve hareketli protonlara etkisi

Gradyent uygulaması ne kadar kısa süreli ve geniş amplitüdü olursa sonuç o kadar iyi olur. Ancak hızlı gradyent çevrimleri eddy akımlarında artışa neden olur.

Bu şekilde dokudaki serbest protonların görünür difüzyonları hakkında bir bilgi edinilebilir. Uygulanan bu gradyentlerin güç, süre ve uygulama aralıkları kullanılarak hesaplanan “b değeri”, elde edilen sekansın difüzyon ağırlığını gösterirken aynı zamanda dokuda oluşan görünür difüzyon katsayısının da sayısal olarak ölçülmesine olanak tanır. b değeri difüzyon sekansında elde edilen sinyal aşağıdaki şekilde ölçülebilir (Denklem 2a) (56).

Denklem 2a

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

Burada γ giromanyetik oranı, δ uygulanan difüzyon gradyentinin süresini, G uygulanan difüzyon gradyentinin gücü, Δ ise iki gradyent arasındaki süredir. Denklem 1a’ da tanımlandığı gibi, difüzyon gradyentinin gücü ve süresi b değeri şeklinde tanımlanabilir. Elde edilen b değeri direkt uygulanan difüzyon gradyentinin gücü ve süresi ile doğru orantılı olduğundan, bize görüntünün difüzyon ağırlığını gösterir. Bu denklemden (2a) de anlaşılacağı gibi, daha yüksek magnetik alan gücü (γ) ve daha

güçlü gradyente (G) sahip sistemlerde daha fazla difüzyon ağırlığı elde edilebilir. Başka bir deyişle daha yüksek manyetik alan gücüne sahip sistemlerde daha kaliteli görüntüler ve daha fazla difüzyon bilgisi elde edilebilir.

Protonların serbest Brownian hareketi sonucu oluşan faz kayması denklem 2b'de de tanımlandığı gibi sinyal kaybına neden olur. Sonuçta, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyona uğrayan serbest protonlar intravoksel faz değişikliği yaparak tersinir sinyal kaybına yol açarken, serbest difüzyonun herhangi bir nedenle (enfarkt, kitle, parankimal hastalık vs.) kısıtlandığı voksel içinde bu faz değişikliği olmayacağından ya da daha az olacağından zemine göre göreceli bir sinyal artışı izlenir. Ancak süregelen klinik MR uygulamaları sonrası, bu tekniğin dokunun tüm difüzyon özelliklerini göstermede yetersiz kaldığı ortaya konulmuştur.

Denklem 2b

$$S = S_0 \times e^{-bD}$$

S= ölçülen sinyal, S_0 = difüzyon gradyentler olmaksızın elde edilen sinyal

b= b faktör, D= difüzyon sabiti

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir (parlak). Difüzyon ölçümünde uygulanan gradyent şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (58).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG), dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olarak; örneğin superior-inferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal). Ölçüm eksenine dik seyreden lifler boyunca ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki

farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku striktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DAG' de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

DAG' de, kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG' de, kontrastı oluşturan difüzyon sinyalinin yanı sıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar, kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG' de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna 'T2 parlaması (T2 shine-through) denir (58,59).

2.9.6. Difüzyon Ağırlıklı İnceleme

Difüzyon duyarlı görüntüleme, spin-eko görüntülemenin bazı özelliklerini korur.

Bu görüntüleme, kısmen uzun TE kullanılarak elde edilen T2 relaksasyonun katkılarını taşır (60-62). Difüzyon sensitizasyon derecesi, uzun TE nedeniyle puls gradyent çifti arasındaki seperasyon zamanı ile artar. T2 katkısı, buna bağlıdır. T2 ve difüzyon sensitivitesi kombinasyonu, tek başına kullanıldığında difüzyon ağırlıklı görüntülemede belirsizliğe ve yorum karmaşasına neden olur. Uzamış T2 ve artmış difüzyon sabiti kombinasyonu, paradoksik izointensiteye neden olabilir. Çünkü, belli patolojiler (örneğin ödem), artmış T2 değerleri ve daha hızlı difüzyon gösterebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede patoloji, eğer T2 yüksek ise, artmış veya hızlı difüzyona rağmen hiperintens görülebilir ve yanlışlıkla akut strok teşhisi konabilir. Bu fenomen, T2 parlama (shine-through) etkisi olarak adlandırılır ve difüzyon ağırlıklı incelemenin tek başına değerlendirilmemesi gerektiğini ifade eder (60).

$$T2W: SI = k MO \exp (-TE / T2)$$

$$DWI: SI = k MO \exp (-TE / T2) \exp (- bD)$$

Sentetik görüntü (SI), T2 ağırlıklı görüntünün analogu (difüzyon duyarlı pulsed gradyentleri olmaksızın diğer parametreleri aynı) ile difüzyon ağırlıklı inceleme ayrılarak yaratılır ve sadece b-değeri ve ADC ile piksel intensite ağırlıklı bir harita oluşturulur (60).

$$\text{DWI} / \text{T2W}: \text{SI} = \exp(-bD)$$

Bu T2-normalize sentetik difüzyon incelemenin daha önceden bahsedildiği gibi difüzyon bağlı attenüasyon faktörünü yansıtan bir piksel sinyal intensitesi vardır.

Düşük difüzyon sabiti, maksimum sinyal intensitesi yaratır ve daha hızlı difüzyon daha fazla sinyal attenüasyonu yani sentetik görüntüde hipointensite ile birliktedir.

Sentetik attenüasyon faktör görüntüde, hiçbir T2 parlama etkisi yoktur ve anormal difüzyon sabiti ile karakterize bölgeler, diğer kontrast mekanizmalarını maskeleyeksizin tanımlanabilir. Bu görüntü, T2 düzeltilmiş görüntü olarak adlandırılır (60).

Difüzyon ağırlıklı veya T2-normalize difüzyon inceleme bağımlılığından kaçınmak için, sinyal intensitenin ADC' yi gösterdiği parametrik görüntüyü sentez etmek mümkündür (63,64). Böylece, oluşan parametre haritası deneysel parametrelerden bağımsızdır:

$$\text{DWI}: \text{SI} = \text{MO} \exp(-\text{TE} / \text{T2}) \exp(-bD)$$

$$\text{T2W}: \text{SI} = \text{MO} \exp(-\text{TE} / \text{T2})$$

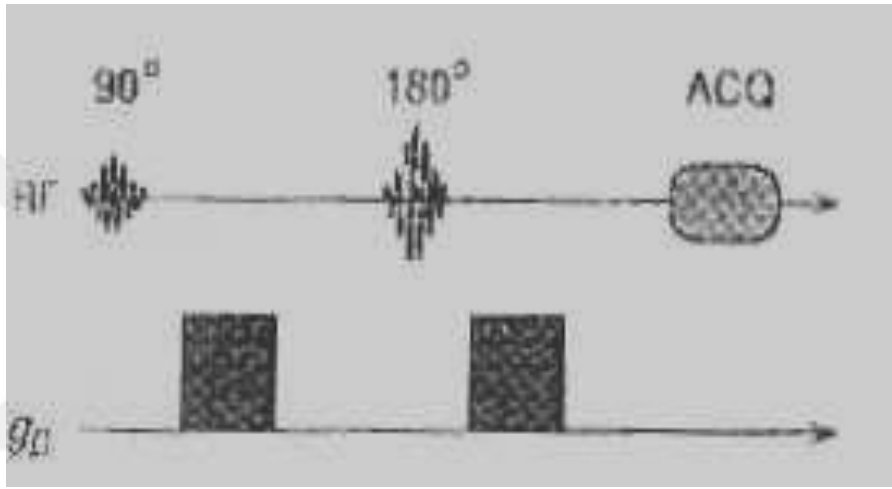
$$\text{SI} (\text{attenüasyon faktörü}) = \text{DWI} / \text{T2W} = \exp(-bD)$$

$$\text{Böylece, } D = - (1 / b) \ln (\text{SI})$$

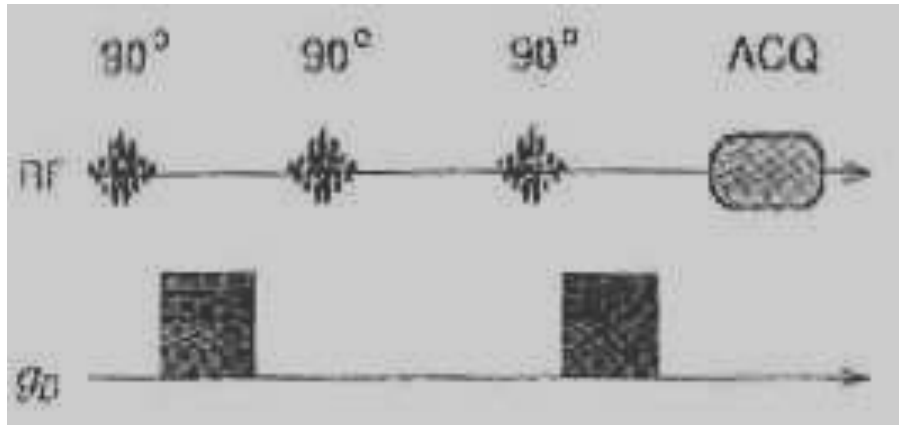
Elde edilmiş ve işlenmiş değişik görüntülerin rölatif görünümüleri, geniş bir patoloji spektrumunun karakterizasyonunu sağlar (60).

Difüzyona duyarlı gradyentler, ilk kez 1980' lerin ortalarında MR inceleme sekanslarına katılmıştır. İlk deneyimler, spin-eko (SE) ve uyarılmış eko (STE) sekanslarına ek difüzyon gradyentler temel alınarak yapılmıştır (Şekil 7, 8). Bu sekanslar hızlıdır, güçlü gradyentler gerektirmezler ve kolayca uygulanabilirler.

Bunlar 'susceptibility' (yatkınlık) etkilerine kısmen duyarsızdır ve belli bir sinyal / gürültü oranı (SNR) sağlayabilir.



Şekil 7. SE sekansında difüzyon (ACQ: data akuzisyonu, gD: difüzyon gradyent amplitüdü)



Şekil 8. STE sekansında difüzyon (ACQ: data akuzisyonu, gD: difüzyon gradyent amplitüdü)

Difüzyon katsayısı” D” moleküllerin fiziksel özelliklerine ve ısıya bağlıdır.

Su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerde difüzyon katsayısı düşüktür. İn vivo olarak difüzyon katsayısının ölçümü biyolojik dokularda birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket gerçek difüzyonu etkilemekte, o nedenle difüzyon katsayısı yerine, yalnızca Brownian hareketi gösteren görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficients = ADC) terimi kullanılmaktadır (60).

Yüksek b değeri (500-1200 s/mm²), uzun TE gerektirir, sinyal gürültü oranı da daha düşük olur. 5-50 s/mm² gibi düşük b değerleri kullanıldığında sekansın difüzyon ağırlığı az olmakta, ancak sinyal gürültü oranı artmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme en çok kullanılan spin eko (SE), single-shot (SS), eko-planar görüntüleme (EPI) sekansıdır. EPI karaciğer kitlelerinin tespitinde birçok avantaja sahiptir: EPI sekansı ile optimum kantitatif değerlendirmeyi engelleyen dokudaki büyük fizyolojik hareketlilikler durdurulabilmektedir, çünkü görüntü için gerekli ekolar tek bir RF pulsu ile ve çok kısa bir sürede elde edilir. Ayrıca EPI sekansı, uzun TR süresi nedeniyle saf T2 ağırlıklı görüntü oluşumunu da sağlamaktadır (65,66). Paralel görüntülemenin kullanıma girmesiyle sekansın sinyal-gürültü oranı artmıştır (67). Son zamanlarda solunum tetiklemeli yapılan difüzyon ağırlıklı görüntüleme, sinyal-gürültü oranı ve uzaysal rezolüsyon daha yüksektir (68,69).

Gd-DTPA öncesi ve sonrası yapılan difüzyon ağırlıklı görüntüleme, sinyal-gürültü ve kontrast-gürültü oranlarında belirgin farklılık saptanmamıştır (66).

2.9.7. ADC

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır; çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır.

Ekoplanar difüzyon MR ya da "izotropik difüzyon" görüntüleme için kullanılan farklı yöntemlerden biri de, "trace 50-400-800-ADC" veya kısaca "trace difüzyon" protokolüdür. Trace difüzyon genellikle TR=5700 ve TE=139 ms olarak uygulanıp, 22 saniyede difüzyon görüntülerini ortaya çıkarmaktadır. Trace difüzyonun esasları x, y, z eksenlerindeki üç gradyentin izdüşümlerinin çarpımlarının küp köküdür. Her voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü; x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG' de yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. B değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2' ye bağımlılık azalır (70). Trace difüzyon tekniğinde yüksek kalitede otomatik ADC haritaları bulunmaktadır (71,72).

T2 parlaması sorununu önlemek için DAG' deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri=düşük sinyal; hızlı difüzyon=yüksek ADC değeri=yüksek sinyal olarak izlenir (73).

Ekoplanar difüzyon MR da matematiksel ADC değerleri, otomatik olarak oluşturulan ADC haritaları üzerinden ölçülmektedir. ADC haritaları üzerinde, öncelikle istenilen bölge veya bölgelerde ROI (region of interest) ölçümleri alınır.

ROI istenildiği kadar geniş olabilir ve dairesel, oval, üçgen şekillerinde uygulanılabilir. ADC haritası üzerinden ROI değerlerinin hesaplanması oldukça güvenilir bir yöntemdir.

Sonuç olarak ADC değeri ölçümleriyle birlikte difüzyon MR bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir.

Kontrast madde kullanımına gerek olmaması, uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde alınması belli başlı avantajlarıdır. Özellikle "trace difüzyon" protokolü yüksek kalitede difüzyon görüntüleriyle birlikte ADC haritasını 22 saniye gibi kısa bir sürede vermektedir.

Bir dokudaki su moleküllerinin hareketi kısıtlandıkça ADC değerleri azalır.

Sıvılardaki ADC değerleri arasındaki fark, sıvının içeriğindeki protonların hareket yeteneklerine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Solid dokularda ADC değerleri arasındaki fark, ekstraselüler ve intraselüler alanlar arasındaki su protonlarının dengesinden ve doku sitolojisinden kaynaklanmaktadır. Tümörlerdeki ADC değerleri, tümör morfolojisi, nükleus-sitoplazma oranı, viskozite ve sellülariteden etkilenmektedir (74,75).

2.9.8. Klinik Uygulamalar

Difüzyon MRG'nin başlıca kullanım alanı, en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan inmenin görüntülenmesidir. Difüzyon MRG uygulamaları'nın büyük bölümü santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili olmakla birlikte son yıllardaki çalışmalarla SSS dışı kullanım alanları da giderek artmıştır. Karaciğer, meme, surrenal, böbrek ve servikal lenf adenopatilerde benign/malign ayırımı, temporal kemikte primer kolesteatoma tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozlarının saptanması ve kemik

iliği patolojilerinin tanısında difüzyon MRG'nin rolü olduğu bildirilmiştir (76-81).

Difüzyon MRG iskemiyi erken dönemde tanıyabilmektedir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasar sonrası erken dönemde, konvansiyonel MRG dahil tüm görüntüleme yöntemleri normal iken, ADC değerlerinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (82). Difüzyondaki bu azalmanın intra ve ekstraselüler mesafe arasındaki normal sıvı dengesinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem). İntraselüler kompartman hacmi artarken ekstraselüler kompartman hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon). İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler; dolayısıyla difüzyon hızlanır (hızlanmış difüzyon) (83).

Difüzyon MRG ile epidermoid tümör araknoid kistten ayrılabilir. Araknoid kist, difüzyon dahil tüm sekanslarda BOS ile izointens, DAG'de düşük sinyalli izlenir. Epidermoid tümör T1 ve T2A görüntülerde BOS ile yaklaşık eş sinyalli, DAG'de hiperintensdir. ADC değeri gri cevherinkine yakın olup, BOS'a göre düşüktür. Epidermoid tümör operasyonu sonrası BOS ile dolu rezeksiyon kavitesi ile rezidü tümör ayırımında da difüzyon MRG yararlıdır. DAG'de rezeksiyon kavitesi düşük sinyalli iken rezidü epidermoid yüksek sinyalli ile kolayca fark edilir (84).

Beyin apseleri ile kavitasyon veya kistik nekrotik komponent içeren malign lezyonların ayırımı konvansiyonel MRG ile yapılamamaktadır. Bu tür olgulardaki mevcut tanı gücünü tedavi yaklaşımlarında büyük sorunlar yaratmaktadır. Difüzyon MRG'nin bu ayırımın yapılmasında çok önemli katkı sunduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (85).

Meme dokusundaki malign kitlelerin benign olanlardan ve opere meme karsinomlu hastalarda nüksün saptanmasında diğer radyolojik yöntemlere göre ek avantajlar sağladığı saptanmıştır. Malign solid kitlelerde ADC

değerlerinin normal parankim ve benign solid kitlelerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ölçüldüğü gösterilmiştir (86).

Tümör sellülaritesi ve nükleus/stoplazma oranındaki artış difüzyon kısıtlılığında artışa yol açar. Lenfoma, PNET (primitif nöroepitelyal tümör) gibi yüksek nükleus/sitoplazma oranlı tümörleri diğerlerinden ayırmak difüzyon MRG ile mümkün olabilir. Bir çalışmada yedi PNET olgusunun tamamında kısıtlı difüzyon izlenirken (ADC haritasında normal beyine göre düşük sinyal), 11 PNET dışı posterior fossa tümöründe daha hızlı difüzyon (ADC haritasında izo-hiperintens) saptanmıştır (84).

Bulakbaşı ve arkadaşlarının çalışmasında ADC ölçümleri malign intrakraniyal tümörlerin evrelemede yararlı bulunmuş, ancak aynı evredeki malign tümör tiplerinin belirlenmesinde etkili olmamıştır (87).

Yüksek grade malign tümörler, düşük grade malign tümörler ve benign tümörlere göre daha düşük ADC değerine sahiptir. Tümör ve çevre ödemi, normal beyin dokusundan daha yüksek ADC değeri gösterir.

Radyoterapi görmüş yüksek grade glial tümörlü hastalarda, tümör progresyonu/rekürrensi ile radyasyona bağlı nekrozu ayırmada difüzyon MRG'nin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bu olguların izleminde kontrast tutan alanların ADC değerleri ölçülmüş, ayrıca bu değer normal beyaz cevherin ADC değerine oranlanmıştır (ADC oranı). Rekürren tümörde ADC oranı ve ortalama ADC değeri radyasyon nekrozuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (88).

İntraaksiyal tümör tiplerinin ya da tümör greydinin ayırımında difüzyon MRG'nin rolü halen tartışmalıdır. Difüzyon MRG, perfüzyon MRG ya da MR spektroskopiyi birlikte kullandığında intraaksiyel tümörlerin değerlendirilmesinde daha yararlı olabilir (89).

2.10. ANJİOGRAFI

Birçok vakada uygun MRG teknikleri, MR anjiografi (MRA) ve BT anjiografi ile intraaksiyel tümörün, eksraaksiyel tümörden ayırımı ve tümörü besleyen vasküler yapının lokalizasyonu yapılabilmesine karşın bazı vakalarda anjiografi hala gerekli gold standart inceleme yöntemidir (90).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2008–Nisan 2011 tarihleri arasında Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji kliniğinde 57 meme kanseri tanısı olup beyin metastazı yapmış hasta (57 Kadın), prospektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların konvansiyonel kontrastlı MRG ve Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri elde edilerek lezyonlardan görünen difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri yapıldı.

Hastaların 46'sı invaziv duktal karsinom, 7'si invaziv lobüler karsinom, 2'si invaziv papiller karsinom ve diğer 2'si komedo karsinom tanısı ile takip edilmekteydi.

Hastaların ortalama yaşı 43.8 ± 10.1 (min:25-max:75) idi. İnvaziv duktal karsinom tanılı 46 hastanın oluşturduğu 1.grupta ortalama yaş 43.9 ± 10.3 (min:25-max:75), üç ayrı tip karsinomun dahil edildiği toplam 11 hastanın oluşturduğu 2.grupta ortalama yaş 43.2 ± 9.2 (min:29-max:57) idi.

Hastaların çoğunluğunda meme kanseri nedeniyle takip altındayken gelişen baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ekstremitelerde kuvvet kaybı, görmede bozulma, denge kaybı, letarji vb yakınmalar nedeniyle MRG tetkiki yapıldı. MRG de metastaz şüpheli hastaların 6 (%10.5) tanesinde şüphe duyulduğundan cerrahi uygulanarak histopatolojik değerlendirme yapılırken önemli bir kısmı tipik metastatik hastalıkla uyumlu kabul edilerek kemoterapi/radyoterapi protokolleri uygulandı.

Tüm MRG sekansları yüksek hızlı gradientlere sahip 1.5 T MRG cihazı kullanılarak elde edildi (General Electric, Signa Excite HDx, Milwaukee, WI, USA). Sagittal düzlemde T2 ağırlıklı sekanslar, aksiyal düzlemde T1, T2 ve FLAIR sekanslar, koronal düzlemde T2 ağırlıklı sekans ile 0.1 mmol/kg gadolinium verilmesini takiben koronal ve aksiyal düzlemde T1 ağırlıklı sekanslar tüm olgulara standart olarak uygulandı. T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve

FLAIR sekanslar için TR/TE değerleri sırasıyla 600/10.9 ms, 3960/81.8 ms, 8802/90.4 ms. FOV: 24x24cm, kesit kalınlığı: 5mm, NEX:1 ve gap:1.5mm idi. DA görüntüler single-shot spin echo, echo planar imaging (EPI) sekansı kullanılarak elde edildi. Gradient 'b' faktörü 1000 mm²/saniye idi. DA görüntüler için parametreler TR:6000ms; TE:105 ms; FOV: 24x24cm; NEX:2; kesit kalınlığı:5,5mm idi. DA görüntüleme için inceleme süresi 32 saniyeydi. Tüm DA görüntüler iş istasyonuna gönderildi (Advantage Windows, software version 4.4, GE Medical Systems). Tüm olgularda lezyon içerisine ortalama alanları 34-96 mm² olan dairesel "region of interest" (ROI)'ler yerleştirildi. ROI'lerin yerleştirme işlemleri ADC haritaları üzerinde yapıldı.

ADC haritaları MRG sistemi tarafından otomatik olarak hesaplandı ve milimetrekare/saniye olarak ifade edildi. Ayrıca kistik komponenti bulunan lezyonlarda kistik alandan, kistik alan-solid kısımdan kombine biçimde ve normal izlenen parankime de ROI'lar yerleştirilerek ölçümler yapılarak ortalama ADC değerleri hesaplandı. Lezyon, lezyonun varsa kistik komponenti ve normal doku alanlarındaki ADC değerleri istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak karşılaştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiğinin anlamlı bulunması halinde parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Tanı grupları içerisinde ADC düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Kliniğimizde Haziran 2008-Nisan 2011 tarihleri arasında konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı beyin MRG tetkiki uygulanan 57 meme karsinomu (46 invaziv duktal karsinom, 7 invaziv lobüler karsinom, 2 invaziv papiller karsinom ve 2 komedo karsinom) tanılı kadın olgunun metastaz kabul edilen lezyonları değerlendirildi. İnvaziv duktal karsinom tanılı 46 olgu 1.grup, diğer histopatolojik tiplerin oluşturduğu 11 olgu ise 2.grup olarak kabul edildi.

Değerlendirme yapılırken metastaz kabul edilen lezyonların hangi lobu tuttuğu, sayısı, unilateral veya bilateral olması, ödemin eşlik edip etmediği, kistik komponentinin varlığı, kontrastlanma paterni, kanama bulgusunun varlığı, konvansiyonel MRG de T1A, T2A ve T1A+C ile DAG sekanslarındaki intensite özelliklerine bakıldı. Ayrıca meme karsinomu tanı yaşı ile beyin metastazı saptanması arasında geçen süreler dikkate alındı.

Olguların 1.grup için ortalama yaşı 43.9 ± 10.3 , 2.grup için ortalama yaşı 43.3 ± 9.2 idi. Metastatik lezyonlar açısından bakıldığında 1.grupta 22 (%47.8) olguda tek lob, 24 (%52.2) olguda ise birden çok lobun tutulduğu, 2.grupta ise 4 (%36.4) olguda tek lob, 7 (%63.6) olguda ise birden çok lobun tutulduğu görüldü. Peritümöral ödem bulgusu 1.grupta 25 (%54.3) olguda, 2.grupta 8 (%72.7) olguda metastatik lezyonlara eşlik etmekteydi. Olgularda 1.grup için tanı tarihinden itibaren SSS'ne metastaz süre ortalaması 44.7 ay (7-133) (ss:29.7) ve 2.grup için ise bu süre 48.4 ay (11-109) (ss:36.8) olduğu saptandı. Değerlendirilmeye alınarak ADC haritalaması ve ölçüm yapılan metastatik lezyonlardan 1.grupta 19 (%41.3) olguda ve 2.grupta 6 (%54.5) olguda kistik komponentinin de olduğu saptandı. Olgularda metastatik lezyonlarının kontrastlanma paterni açısından değerlendirilmesinde 1.grupta 20 (%43.4) olguda homojen, 26 (%56.5) olguda heterojen, 2.grupta 3 (%27.3) olguda homjen, 8 (%72.7) olguda heterojen kontrastlanma mevcuttu (Tablo 1).

Olguların T1 ağırlıklı imajlarda 1.grup için 38 (%82.6) tanesi hipointens, 8 (%17.3) tanesi izointens, 2.grup için ise 9 (%81.8) tanesi hipointens, 2 (%18.2) tanesi izointens olarak saptandı. T2 ağırlıklı imajlarda 1.grup için 2 (%4.3) olguda hipointens, 5 (%10.8) olguda izointens, 39 (%84.7) olguda hiperintens görünüm mevcutken 2.grup için 2 (%18.2) olguda izointens ve 9 (%81.8) olguda hiperintens görünüm saptandı. DA imajlarda 1.grup için 21 (%45.6) olgu hipointens, 13 (%28.2) olgu izointens ve 12 (%26.1) olgu hiperintens görünümdeyken 2.grup için 5 (%45.4) olguda hipointens, 3 (%27.3) olguda izointens ve 3 (%27.3) olguda hiperintens görünüm mevcuttu. Olgulardaki görüntüleme bulgularının ve ölçülen ADC değerlerinin histopatolojik tipte ilişkisi Tablo 2a ve 2b de sunulmuştur.

Tablo 1. Tanı Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Grup I (n=46)	Grup II (n=11)	p-değeri
Yaş	43,9±10,3	43,3±9,2	0,847
Lob Sayısı			0,493
<i>Tek</i>	22 (%47,8)	4 (%36,4)	
<i>Multiple</i>	24 (%52,2)	7 (%63,6)	
Ödem	25 (%54,3)	8 (%72,7)	0,326
Kistik Komponent	19 (%41,3)	6 (%54,5)	0,508
T1A			1,000
<i>Hipo</i>	38 (%82,6)	9 (%81,8)	
<i>İzo</i>	8 (%17,3)	2 (%18,2)	
T2A			0,548
<i>Hipo</i>	2 (%4,3)	-	
<i>İzo</i>	5 (%10,8)	2 (%18,2)	
<i>Hiper</i>	39 (%84,7)	9 (%81,8)	
DAG			0,753
<i>Hipo</i>	21 (%45,6)	5 (%45,4)	
<i>İzo</i>	13 (%28,2)	3 (%27,3)	
<i>Hiper</i>	12 (%26,1)	3 (%27,3)	
Homojenite			0,498
<i>Homojen</i>	20 (%43,4)	3 (%27,3)	
<i>Heterojen</i>	26 (%56,5)	8 (%72,7)	

Grup I: İnvaziv Duktal Ca, Grup II: Diğer Tanı Grupları.

Tablo 2a. Grup I olgulardaki görüntüleme bulguları ve ADC ölçüm değerleri

TİPİ	T1A	T2A	DAG	SOLİD-ADC*	KİSTİK-ADC*	KARMA-ADC*	PARANKİM-ADC*
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,678	2,577	1,922	0,85
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hiper	1,378	yok	yok	0,874
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	İzo	1,317	yok	yok	0,833
İnvaziv duktal ca	hipo	izo	hiper	1,179	yok	yok	0,84
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	hipo	1,227	yok	yok	0,814
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	0,917	yok	yok	0,77
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,221	2,373	1,859	0,822
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hiper	1,198	1,859	1,263	0,839
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,171	2,52	1,473	0,84
İnvaziv duktal ca	hipo	izo	hiper	0,97	yok	yok	0,745
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hiper	0,901	yok	yok	0,822
İnvaziv duktal ca	hipo	izo	hiper	1,231	1,705	1,294	0,808
İnvaziv duktal ca	izo	hipo	hipo	1,254	yok	yok	0,77
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	hiper	1,092	yok	yok	0,774
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	1,201	yok	yok	0,793
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,244	yok	yok	0,791
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,19	yok	yok	0,74
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	izo	1,055	yok	yok	0,85
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	1,27	1,734	1,522	0,81
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hiper	0,95	yok	yok	0,81
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,239	2,039	1,667	0,818
İnvaziv duktal ca	izo	izo	hiper	0,898	yok	yok	0,772
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,369	yok	yok	0,778
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	Hipo	1,366	yok	yok	0,787
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,1	yok	yok	0,778
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,326	yok	yok	0,814
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	İzo	0,811	1296	0,941	0,745
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,209	3,224	1,86	0,835
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,22	2,024	1,643	0,714
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,216	yok	yok	0,776
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	0,874	2,014	1,232	0,764
İnvaziv duktal ca	hipo	hipo	İzo	0,846	yok	yok	0,701
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	İzo	0,897	yok	yok	0,754
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hiper	1,034	1,874	1,327	0,824
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,236	2,113	1,603	0,836
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	hiper	0,846	yok	yok	0,683
İnvaziv duktal ca	izo	hiper	hipo	1,005	yok	yok	0,751
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	0,991	2,008	1,379	0,824
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	0,754	1,225	0,868	0,703
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,031	2,01	1,437	0,777
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	0,995	yok	yok	0,746
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	hipo	1,392	1,934	1,637	0,815
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	1,024	1,875	1,356	0,852
İnvaziv duktal ca	hipo	izo	hiper	0,937	1,837	1,268	0,798
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	0,892	yok	yok	0,767
İnvaziv duktal ca	hipo	hiper	izo	0,705	yok	yok	0,767

Tablo 2b. Grup II olgulardaki görüntüleme bulguları ve ADC değerleri

TİPİ	T1A	T2A	DAG	ADC*	KİSTİK-ADC*	KARMA-ADC*	PARANKİM-ADC*
İnvaziv papiller+ Kribriiform ca	hipo	İzo	izo	1,017	1,417	1,211	0,880
İnvaziv lobüler ca	hipo	hiper	hipo	0,975	3,045	2,399	0,812
İnvaziv lobüler ca	hipo	hiper	hiper	1,218	yok	yok	0,847
İnvaziv lobüler ca	hipo	hiper	izo	1,268	2,879	1,759	0,791
İnvaziv lobüler ca	hipo	hiper	hipo	1,122	3,138	2,177	0,789
İnvaziv lobüler ca	izo	hiper	hipo	1,200	yok	yok	0,779
Komodo ca	izo	hiper	hiper	0,925	yok	yok	0,770
İnvaziv papiller+ Kribriiform ca	hipo	hiper	hiper	0,842	0,956	0,924	0,764
İnvaziv lobüler ca	hipo	hiper	hipo	1,122	yok	yok	0,814
İnvaziv lobüler ca	hipo	hiper	hipo	1,453	3818	2002	0,812
Komodo ca	hipo	izo	izo	0,956	yok	yok	0,760

* $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$

Olguların tamamında metastatik solid alandan, varsa kistik komponentten, solid ve kistik komponenti içeren alandan ve aynı seviyede karşı loba normal parankim alanından ölçümler yapıldı. Grup 1 için solid metastatik alandan yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri $1.105 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.705-1.678), kistik metastatik komponentte $2.012 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.868-3224), her iki alanı da içerecek şekilde yapılan ölçümde $1.450 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.941-1.922) ve normal parankim dokusundan yapılan ölçümde ortalama ADC değeri $0.790 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.683-0.852) olarak bulundu. Grup II için ise yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerleri solid metastatik alanlarda $1.099 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.842-1.453), kistik metastatik komponentte $2.542 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.956-3.818), karma alanda $1.745 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.924-2.399) ve normal Parankim dokusunda $0.801 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.760-0.880) olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Tanı Gruplarına Göre Olguların ADC Düzeyleri

Değişkenler	Grup I (n=46)	Grup II (n=11)	p-değeri
Solid ADC	1,105 (0,705-1,678)	1,099 (0,842-1,453)	0,931
Kistik ADC	2,012 (0,868-3,224)	2,542 (0,956-3,818)	0,274
Karma ADC	1,450 (0,941-1,922)	1,745 (0,924-2,399)	0,246
Parankim ADC	0,790 (0,683-0,852)	0,801 (0,760-0,880)	0,452

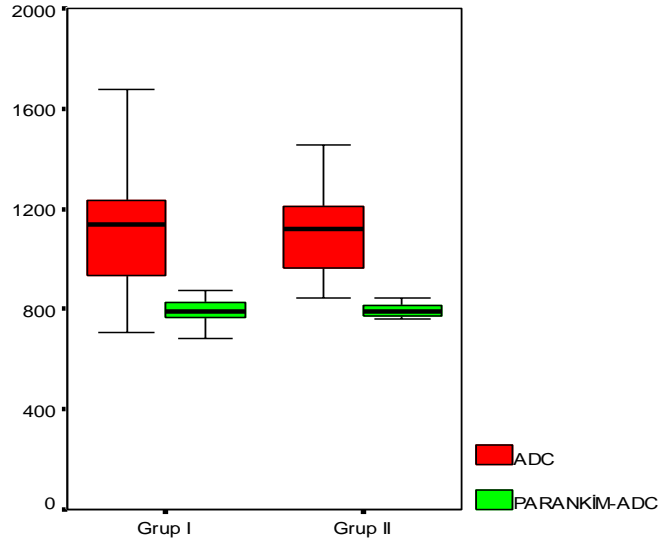
Grup I: İnvaziv Duktal Ca, Grup II: Diğer Tanı Grupları. ADC birimi: 10^{-3} mm²/sn

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tüm olgularda metastatik lezyonlardaki ADC değerlerinin normal parankim dokusuna göre anlamlı yüksek bulunduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 4) (Şekil 8). Gruplar içerisindeki değerlendirmede kistik komponente sahip lezyonlarda solid kısımdan ölçülen ADC değerleri kistik komponente ve karma alandan yapılan ölçümlerdeki ADC değerlerinden anlamlı biçimde düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4) (Şekil 9).

Tablo 4. Tanı Grupları İçerisinde ADC Düzeylerinin Karşılaştırılması

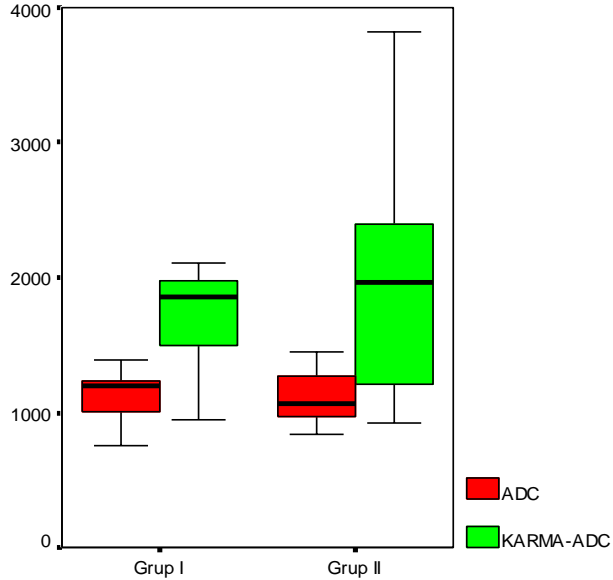
Değişkenler	Grup I (n=46)	Grup II (n=11)
Solid ADC	1,105 (0,705-1,678)	1,099 (0,842-1,453)
Karma ADC	1,450 (0,941-1,922)	1,745 (0,924-2,399)
p-değeri	<0,001	<0,001
Solid ADC	1,105 (0,705-1,678)	1,099 (0,842-1,453)
Parankim ADC	0,790 (0,683-0,852)	0,801 (0,760-0,880)
p-değeri	<0,001	<0,001
Solid ADC	1,105 (0,705-1,678)	1,099 (0,842-1,453)
Kistik ADC	2,012 (0,868-3,224)	2,542 (0,956-3,818)
p-değeri	<0,001	<0,001

Grup I: İnvaziv Duktal Ca, Grup II: Diğer Tanı Grupları. ADC birimi: 10^{-3} mm²/sn



Şekil 9. Tanı Grupları İçerisinde Solid Lezyonlardan Ölçülen ADC ve Parankim ADC Düzeylerinin Dağılımı (ADC birimi: $10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$)

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir.



Şekil 10. Tanı Grupları İçerisinde Solid Lezyonlardan Ölçülen ADC ve Karma ADC Düzeylerinin Dağılımı (ADC birimi: $10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$)

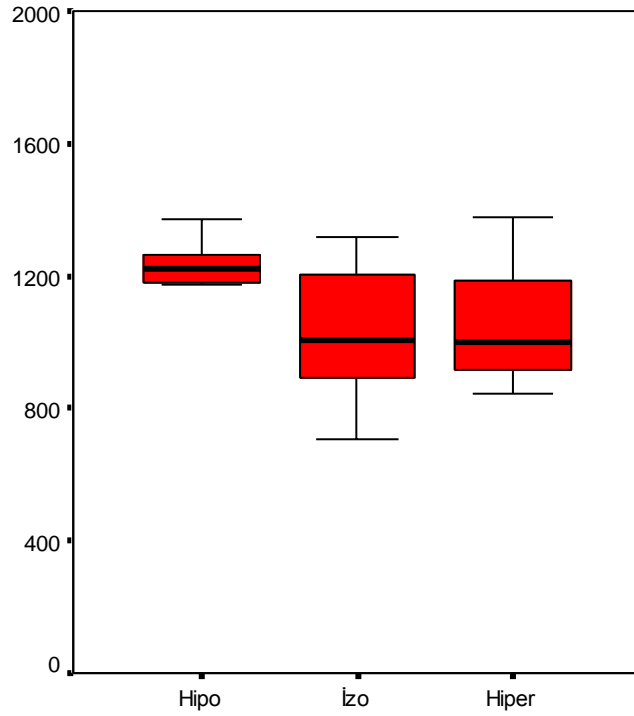
Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir.

Olgularda DAG hipointens olarak izlenen lezyonlardaki ADC değerleri izointens ve hiperintens olarak izlenen lezyonlardaki ADC değerlerinden anlamlı Şekilde yüksek bulundu ($p=0.012$) (Tablo 5) (Şekil 10).

Tablo 5. DAG de Intensitelerine Göre Solid Lezyonlarda ADC Düzeyleri

Gruplar	ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$)
Hipo	1,218 (0,874-1,453) ^{a,b}
İzo	1,077 (0,754-1,678) ^a
Hiper	0,987 (0,705-1,231) ^b
p-değeri	0,012

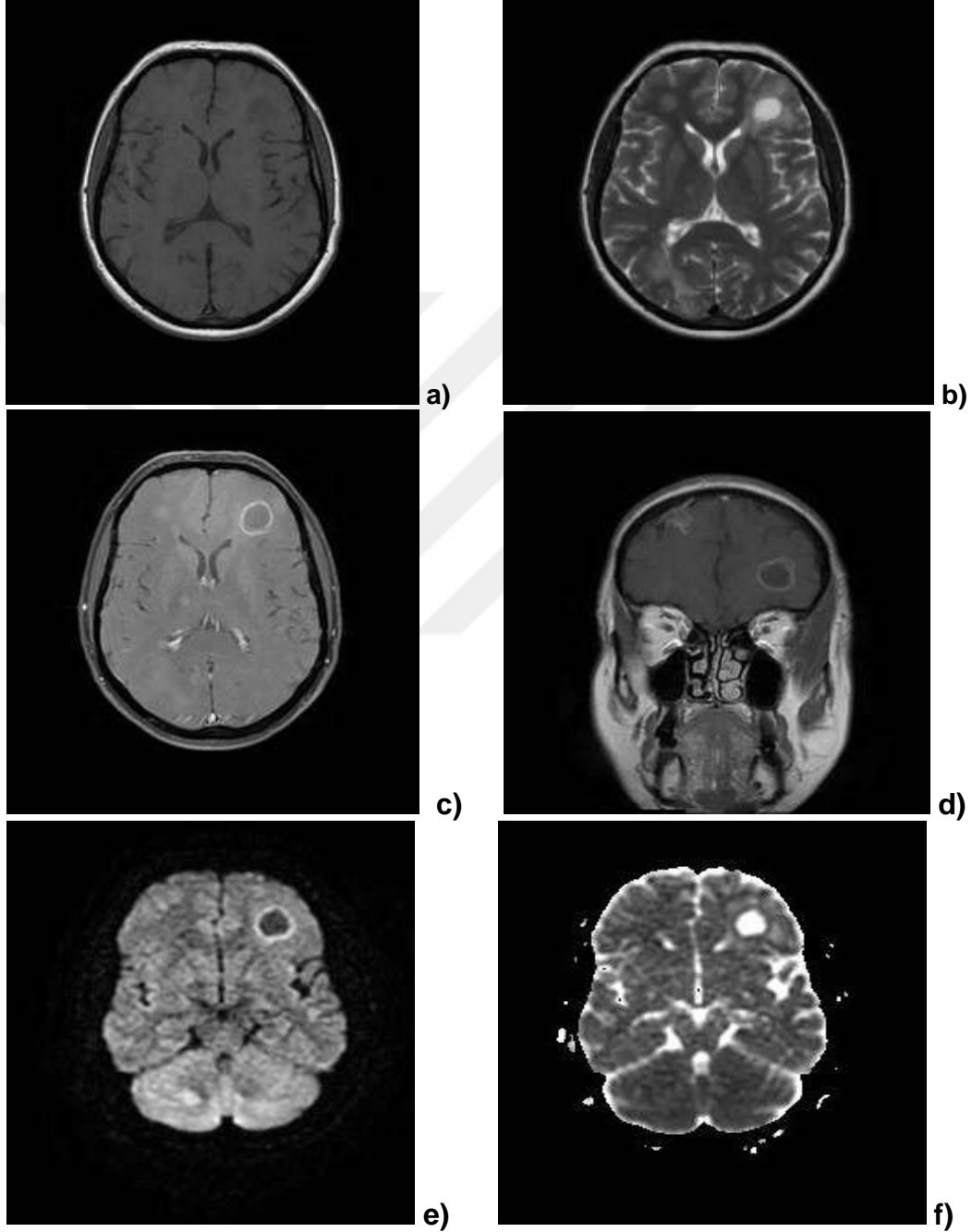
a Hipo grubu ile İzo grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$), b Hipo grubu ile Hiper grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).



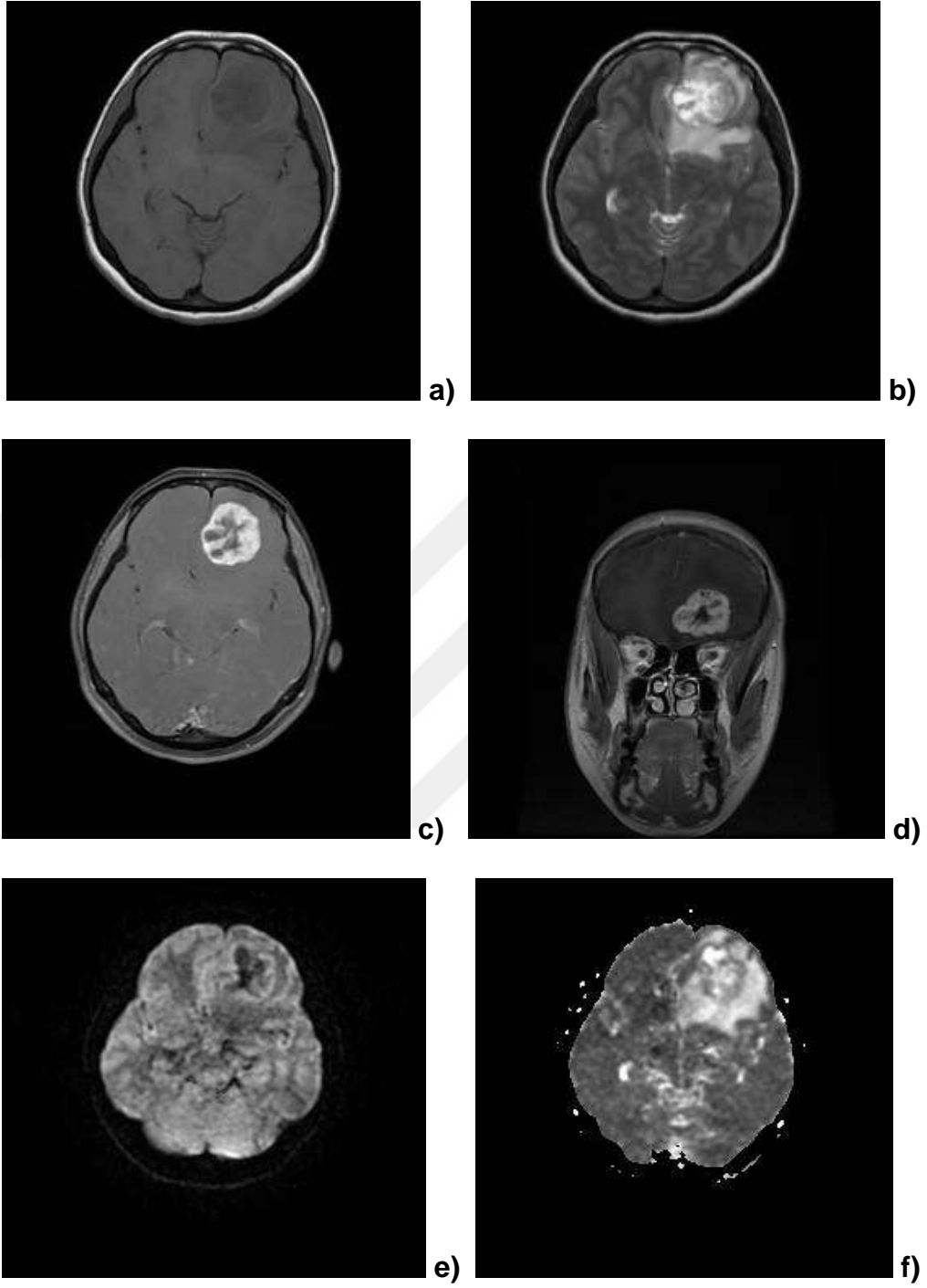
Şekil 11. DAG de intensitelerine Göre Solid Lezyonlarda ADC Düzeyleri
(ADC birimi: $10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$)

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir.

Olgularda histopatolojik açıdan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada solid metastatik lezyon, kistik komponent, karma kesim ve normal parankim ADC ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.931, p:0.274, p:0.276, p:0.452) (Tablo3).



Resim 1. Sol frontal lob yerleşimli metastatik lezyonu bulunan olgumuzun MR görüntüleri (a-T1A, b-T2A, c-Aksiyel T1A kontrastlı, d-Koronal T1A kontrastlı, e-DAG ve f-ADC haritası)



Resim 2. Sol frontal lob yerleşimli metastatik lezyonu bulunan olgumuzun MR görüntüleri (a-T1A, b-T2A, c-Aksiyel T1A kontrastlı, d-Koronal T1A kontrastlı, e-DAG ve f-ADC haritası)

5. TARTIŞMA

Meme kanserleri, beyin metastazı açısından ikinci sırada yer alan tümör grubunu oluşturmaktadır. Kadınlarda primer meme kanserlerinin beyin metastazı sıklığının %10-30 arasında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca meme kanseri olan hastaların %20-30'unda beyin metastazı gelişeceği tahmin edilmektedir (37-41). Günümüzde MRG santral sinir sistemi patolojilerinin gösterilmesinde yüksek çözünüme gücü, farklı düzlemlerde görüntü oluşturma yeteneği ve kontrastlı çalışmalarda lezyon kontrastlanmasının daha üstün olmasıyla bilgisayarlı tomografiden daha yararlı bulunmaktadır. Primer santral sinir sistemi kaynaklı tümörleri ve bu alana metastazları değerlendirmede kontrastlı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) anatomik detayları göstermedeki üstünlüğü ve kan-beyin bariyerinin bozulduğu yerlerin kontrastlanma göstererek saptanmasını kolaylaştırması nedeniyle günümüzde tercih edilen görüntüleme yöntemidir (91-93). Son zamanlarda MR spektroskopi, DAG ve ADC haritalarının oluşturulması, perfüzyon çalışmaları gibi fonksiyonel, hemodinamik, metabolik ve selüler değişimlerin kantifiye edilebildiği ileri MR yöntemleri kullanılarak tanı, tedavi ve takipte konvansiyonel MR görüntülemenin handikapları ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı MRG, primer beyin tümörlerinin tanısı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinin yanı sıra özellikle metastazların tipleri ve olası metastaz benzeri lezyonların ayırımının yapılmasında kullanılan ileri bir görüntüleme yöntemidir (94, 95).

Literatürde santral sinir sistemi metastazlarının DAG özellikleri ve ADC ölçümleri sınırlı çalışmada yer almaktadır. Bu çalışmalarda metastaz tipleri primer tümöre göre incelenmemiş genel olarak tüm metastazların DAG bulguları ve ADC değerleri saptanmıştır.

Hakyemez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nekrotik tümörlerin beyin apsesi ile ayırımında DAG yöntemini kullanmışlar ve nekrotik

tümörlerde iç yapının apselere oranla daha seröz vasıfta olmasından kaynaklı DAG de hipointens karakterde ve ADC değerlerinin BOS değerlerine göre daha düşük ancak normal parankim ve apse ADC değerlerine göreyse belirgin yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca nekrotik komponente sahip tümör ve metastatik lezyonların DA "trace" görüntülerde belirgin hipointens ve ADC görüntülerde ise belirgin hiperintens olduğunu belirtmişlerdir. Metastatik 6 olguda ortalama ADC değeri $2.82 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (1.56-3.12) olarak ölçülmüştür (85). Bizim çalışmamızda da kistik komponente sahip 16 (%64) metastatik olgu DAG de hipointens olarak izlendi. Benzer şekilde bu olgularda "trace" görüntülerde hipointens ve ADC görüntülerde hiperintensite saptadık. Kistik komponente sahip 25 olgumuzda da Hakyemez ve arkadaşlarının bulgusuyla korele ortalama ADC değerini $2.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ (0.956-3.818) yüksek saptadık. Olgularımızın yine kistik komponente sahip 3 tanesinde ölçülen ADC değerleri normal parankime göre yüksek bulunmakla birlikte diğer kistik lezyonlarla karşılaştırıldığında oldukça düşük bulunmuştur. Bunun sebebi kistik alan içindeki hemoraji sebebiyle olabilir. Kistik tümör veya metastazlarda inflamatuvar hücre ve debris yoğunluğu az bu nedenle de viskozitesi düşüktür. Bu da DAG de hipointens görünüme ve ADC değerlerinin yüksek olmasına yol açar. Oysa hemorajik metastazlarda veya apse gibi yoğun viskozitesi bulunan lezyonlarda DAG de hiperintensite ve ADC değerlerinde görece düşüklüğe neden olur.

Noguchi ve arkadaşları iki piyojenik beyin apsesi, 12 metastatik kistik tümör ve 6 yüksek dereceli glial tümörü incelemiş, apselerde ortalama ADC değerini $0.63 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, kontrast tutan 19 solid tümörde ortalama ADC değerini $0.94 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve kistik nekrotik tümörlerde ortalama ADC değerini $2.7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ bulmuşlardır. Kistik komponente sahip lezyonların DA görüntülerde düşük sinyal intensitesi gösterdiklerini ve bu lezyonlarda yüksek ADC değerleri ölçtüklerini bildirmişlerdir (96). Noguchi ve arkadaşlarının kistik nekrotik tümörlerde tespit ettikleri DA görüntüleme özellikleri ve hem solid hemde kistik lezyonlarda ölçülen ADC değerleri bizim çalışmamızla benzer özellikler göstermektedir.

Krabbe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 12'si malign, 3'ü benign olmak üzere 15 glial kökenli tümör, 7 metastatik tümör, 5 menenjiom ve bir serebral apse olgularının konvansiyonel MRG ve DA görüntüleme özelliklerini ortaya koymuşlardır. Glial kökenli tümörlerin kontrast tutan kesiminden yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerini $1.33 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve bu lezyonların kistik komponentlerinden yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerini $1.65 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olduğunu bildirmişlerdir. Yine metastatik tümörlerde kontrast tutan alanlardan yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerini $2.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve bu lezyonların kistik bölümünden yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerini $2.62 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak saptamışlardır. Krabbe ve arkadaşlarının metastatik lezyonların kontrast tutan kesimlerinden yapılan ölçümlerde saptadıkları ortalama ADC değeri, bizim çalışmamızdaki solid metastatik lezyonlarda ölçtüğümüz ortalama ADC değerinden daha yüksektir. Bunun olası sebebi Krabbe ve arkadaşlarının kontrast tutan alanlardan ölçüm yaparken solid-kistik ayırımına dikkat etmemeleri olabilir. Kontrast tutan alanlarda mikrokistik bölgelerde bulunabilir ve bu özellik ölçülen ADC değerlerini yükseltebilir. Ayrıca aynı çalışmada kistik metastatik tümörlerin nöroepitelyal kökenli kistik tümörlere göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır (97).

Yamasaki ve arkadaşlarının nöroepitelyal kökenli ve metastatik tümörlerden oluşan 275 olguluk çalışmaları en geniş serilerden biridir. Bu çalışmada 19 olguda metastatik lezyonların ortalama ADC değeri $1.149 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak saptanmıştır (104). Ancak metastatik lezyonların kistik komponent içerip içermediği ve primer malignite tipi belirtilmemiştir. Çalışmamızda Yamasaki ve arkadaşlarının bulgularına paralel şekilde solid metastatik lezyonlarda ortalama ADC değerleri invaziv duktal karsinomların oluşturduğu grupta $1.105 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve invaziv lobüler karsinomunda içinde yer aldığı diğer grupta ise $1.099 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu.

Hakyemez ve arkadaşları başka bir çalışmada kistik ya da nekrotik intrakranyal kitleleri FLAIR ve difüzyon-ağırlıklı EPI MRG ile incelemiş, metastatik lezyonlarda DAG de 4 olgunun tümünün hipointens görüldüğünü

ve ortalama ADC değerinin $2.57 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ölçüldüğünü belirtmişlerdir (105).

Stadnik ve arkadaşları çoğunluğunu ($n=11$) glial kökenli tümörlerin oluşturduğu 20 olgudaki lezyonları konvansiyonel MRG sekanslarının yanı sıra DA görüntüleme ve ADC düzeyleri yönünden de incelemiştir. Glial kökenli tümörlerde ve iki olgudaki metastatik tümörlerde ölçülen ortalama ADC değerini, beyaz cevherdeki ve diğer lezyonlarda ölçülen ortalama ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (106). Metastatik iki olguda ortalama ADC değerini $1.03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da solid kesimlerden yapılan ölçümlerde her iki grupta ortalama ADC değerleri benzerdi.

Tien ve arkadaşları 6'sı glioblastoma multiforme ve 4'ü anaplastik astrositom tanısı almış 10 olgudaki tümöral lezyonlardan ve peritümöral ödem dokusundan ADC ölçümleri yapmışlardır. Lezyonların kontrastlanan alanlarından iki bölgede, kistik komponentten ise tek bölgede ADC değerleri ölçülmüştür. Kontrastlanan alanlardan yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerini $1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve kistik komponentten yapılan ölçümlerde ortalama ADC değerini $2.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (107).

Kono ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada 56 olgu incelenmiş olup (9'u glioblastoma multiforme, 8'i tip 2 ve tip 3 astrositom, 21'i metastatik tümör ve 18'i menenjiom) lezyonlar konvansiyonel MRG sekanslarının yanı sıra DA görüntüleme bulguları açısından değerlendirilmiştir. Olguların çoğunluğunda kemoterapi veya radyoterapi öyküsü bulunduğu, bir kısmının yeni belirlenmiş ve histopatolojik olarak verifiye edildiği bir kısmının ise rezidü tümör olarak kabul edilmiş olduğunu bildirmişlerdir. Konvansiyonel MRG bulgularında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. DA görüntülemede intensite özelliklerine göre gruplar karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lezyonlardan ölçülen ortalama ADC değerleri dikkate alındığında astrositomlarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler bulunmuştur. Ancak

yüksek dereceli glial tümörler, metastatik tümörler ve menenjiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (108). Kono ve arkadaşlarının çalışmasında lezyonların solid veya kistik olup olmadığı belirtilmemiştir. Ayrıca lezyonların DA görüntülemeindeki intensite değerlerine göre farklılığı ortaya konmamıştır. Bulgular değerlendirildiğinde literatürdeki pek çok çalışmayla uyumsuz olduğu görülmektedir. Sonuçlar bizim çalışmamızla da farklılık göstermektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda genel olarak metastatik tümörler ve glioblastoma multiforme gibi yüksek dereceli tümörlerde ölçülen ortalama ADC değerlerinin istatistiksel olarak normal beyaz cevher ADC değerlerinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bunun sebebi olarak özellikle metastatik tümörlerde ve yüksek dereceli glial tümörlerde mikrokistik komponentin varlığı, nekroz gelişme ihtimalinin yüksekliği ve hücre dışı sıvı kompartımanında artış sayılabilir.

BT veya konvansiyonel MRG ile gerek kistik gerekse solid metastatik lezyonları diğer yer kaplayan SSS patolojilerinden ayırmak kolay ve güvenilir değildir. DAG bu ayrımı yapmada ek bazı ipuçları sunmaktadır. Beyin tümörlerinin evresi ve sellülaritesi ile tümörün ADC değerleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar yapılmış olup genellikle yüksek evreli ya da sellülariteli tümörlerin ADC değerlerinin normal parankimden düşük olduğu bildirilmiştir (98-100). Tümör histolojisinde farklılığa yol açan tümör sellülaritesi ve tümör matriksi gibi unsurlar ADC değerleri arasındaki farklılığa katkıda bulunur (100). Biyolojik dokularda su difüzyonu yüksek oranda intrasellüler ve ekstrasellüler boşluk oranına bağlıdır. Yüksek evreli tümörlerde görülen artmış sellülarite ekstrasellüler boşluk miktarını azaltmaktadır. Buna bağlı olarak net su difüzyonu azalmaktadır. Malign tümörlerde sellülarite ve mitotik aktivitede artış, nekroz, nükleol belirginliği ve nükleus sitoplazma oranında artış gibi özelliklerden ötürü intrasellüler kompleks protein moleküllerinin miktarı ve nükleus/sitoplazma oranı artarak suyun serbest difüzyon oranını azaltır. Bu yüzden artmış selülarite oranı ekstraselüler boşlukta azalmaya neden olur. Bu biyolojik olayın sonucunda özellikle kistik komponenti olmayan malign tümörlerde azalmış ADC değerleri olduğu düşünülmektedir (101-103). Bizim çalışmamızda solid metastatik

lezyonlarda ortalama ADC değerleri normal parankime göre daha yüksek ölçülmekle birlikte kistik tümöral lezyonlara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Solid metastatik lezyonlarda ölçülen ortalama ADC değerlerinin normal parankime göre yüksek çıkması gözle görülemeyen mikrokistik yapılarla, milimetrik nekrotik hadiselere ve tümör selleritesinin özellikle ölçüm yapılan santral kesimlerde azalmasına bağlı olabilir.

Literatürde metastatik lezyonların ADC değerlerini gösteren çalışmalar olmakla birlikte primer maligniteye göre anlamlı bir fark olup olmadığını tartışan bir çalışmaya rastlamadık. Bizim alışmamızda kistik komponenti olan lezyonların ortalama ADC değerleri normal beyaz cevher ve solid metastatik lezyonların ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Yine solid metastatik lezyonlardan llen ADC değerleri de normal beyaz cevhere göre anlamlı yüksek bulundu. DA görüntülerde hipointens olarak izlenen olgularda ADC değerleri, izointens veya hiperintens izlenen olgulardaki ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ancak meme kanserinin histolojik tipine göre yapılan iki grup arasındaki gerek solid metastatik lezyonlardan gerekse kistik lezyonlardan yapılan ölçümlerde ADC değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı.

Sonuç olarak; difüzyon ağırlıklı MRG ve ADC lmleri intrakranyal tümörlerin tanısında önemli bir görüntüleme yöntemidir. Metastaz olgularında difüzyon ağırlıklı MRG'de değişik sinyal özellikleri izlenmekle birlikte çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kistik olgularda hipointens görünüm mevcuttu. Bunun yanı sıra hem kistik hem de solid metastatik lezyonlarda ADC değerleri normal beyaz cevher ADC değerlerinden daha yüksek bulundu. Meme kanserinin histolojik tipi ile yapmış olduğu metastatik lezyon arasında ADC lmleri açısından bir korelasyon saptanmadı. Daha geniş olgu sayısı ve farklı organlardan kaynaklanan metastazların karşılaştırılmasının daha sağlıklı bulgular sunacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. Philadelphia. London: W.B.Saunders. 4th edition, 1995; 22-42.
2. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 4th edition,1999; 72–79.
3. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul. Nobel. 2002; 537-542.
4. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast.. Philadelphia. London: W.B.Saunders. 5th edition,1999; 22-42.
5. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast. Philadelphia, London. W.B.Saunders. 3rd edition, 1986; 516-576.
6. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol. 1987; 9: 71-85.
7. Benson EC, Drosdowech DS. Metastatic breast carcinoma of the coracoid process: two case reports. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2010; 5:22.
8. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 2nd edition, 1995; 16-21.
9. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J. Clin,2000: 50; 7-33.

10. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. CA. Cancer J Clin,1993;43; 4- 26.
11. Bilimoria MM, Morrow M. The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. CA: Cancer J Clin, 2005; 46: 263.
12. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven,1996; 403-25.
13. Silvenberg E, Lubera J: Cancer Statistics 1987, CA Cancer J Clin,1987: 37; 19.
14. Özkan S, Büyükdoğan M. Meme kanserinde prognostik faktörler: vakalarımızın retrospektif analizi. Tıp Araştırmaları Dergisi: 2010: 8 (1):9-14
15. Dahnert W. Radiology Review Manual,. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, USA, 3rd Edition,1996; 405-408.
16. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures. Second edition, 2001; 252–310.
17. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. Am J Roentgenol 2004;182:101–110.
18. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta analysis. JAMA 1995; 274: 381–382
19. Facius M, Renz DM, Neubauer H et al. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. Clin Imaging. 2007; 31 (6):394–400.

20. Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonance imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2001; 9 (2):345–56.
21. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17 (1):55–60.
22. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425–2435.
23. World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumors, International Histological Classifications of tumours.* Geneva: World Health Organizations 2nd edition, 1982; 19.
24. Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP (ed) *Breast Pathology.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-565.
25. Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 209–1216.
26. Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, Ganott MA, Klementavicenne J, McCarty KS. Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37 (1):1–9.
27. Rapin J, Contesso G, Mouriesse H et al. Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-2510.
28. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. *Br J Cancer* 1991; 64: 108-113.

29. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. *Histopathology* 1985; 9: 221-280.
30. Merino MJ, Livolsi JA. Signet-ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer* 1981; 48: 1830-1837.
31. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast: A clinicopathologic analysis of thirteen examples. *Cancer* 1974; 33: 812-819.
32. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, et al. Signet-ring cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 24 cases. *Am J Clin. Pathol* 1980; 73: 31-35.
33. Tavassol FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. *Cancer* 1980; 45: 2404-2413.
34. Haagensen C. In: *Diseases of the breast*. 3rd edition Philadelphia, W.B.Saunders 686: 1986.
35. Warren S, Witham E. *Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast*. *Surg Gynecol Obstetric*, 1993;57: 81.
36. Zomoza J, Bracken R, Wallace S. Radiologic features of adrenal metastases. *Urology* 1976; Volume 8, Issue 3, Pages 295-299.
37. Akimura T, Orita T, Hayashida O, Nishizaki T, Fudaba H: Malignant meningioma metastasizing through the cerebrospinal pathway. *Acta Neurol Scand*. 1992; 85 (5):368-371.
38. Newton HB: Chemotherapy for the treatment of metastatic brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2002; (5):495-506.
39. Norden AD, Wen PY, Kesari S: Brain metastases. *Curr Opin Neurol*, 2005; 18 (6):654-661.

40. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* Dec, 2003; 29 (6):533-540.
41. Wen PY, Loeffler JS: Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* Dec, 2000; 1 (5):447-458.
42. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45:714-744.
43. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR: A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 55:1169-1176.
44. Agarwal AK, Garg R, Simon M: Ring enhancing lesion on CT scan: metastases or a brain abscess? *Emerg Med J*, 2007; 24 (10):706.
45. Dorai Z, Sawaya R, Yung WKA: Brain metastasis. In: Westpal M, Rutka JT, Grossman SA eds. *Neuro-oncology of CNS tumors*. Springer, 2006; 304-317
46. Greenberg Handbook of Neurosurgery Brain Metastasis. Thieme Verlag Sixth Edition, 2005; 484-491.
47. Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA: Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery* Nov, 2005; 57 (5 Suppl):S10- 23.
48. Masters LT, Zimmerman RD. Imaging of supratentorial brain tumors in adults. *Neuroimag Clin NA* 1993; 3 (4): 649-669.
49. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*, 2007 August; 114 (2): 97-109
50. Jeffries BF, Kishore PRS, Singh KS; et al. Contrast enhancement in the postoperative brain. *Radiology* 1981; 139: 409-413.

51. Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD, et al. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intraserebral metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 373-380.
52. Curnes JT. MR imaging of peripheral intracranial neoplasms: extraaxial vs intraaxial masses. *J Comput Asist Tomogr* 1987; 11: 932-937.
53. Le Bihan D, van zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor NMR. *Biomed*.2002; 15:431-434.
54. Le Bihan D, et al: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161:401- 407.
55. Rowley HA, et al: Diffusion MR imaging: Theory and applications. *Neuroimaging Clinics of North America* 1999; 9: 343-361.
56. Thoeny HC, Keyzer DF. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiology* 2007; 17:1385-1393.
57. Kulalı F. Dorsolomber vertebralarda difüzyon MR ile benign malign ayırımı. *Uzmanlık Tezi. İstanbul* 2005; 15.
58. Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. in: *Diagnostic radiology postgraduate course. UCSF, San Francisco* 1998.
59. Warach S, Gaa J, Sievert B, Wielepolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37:231-241).
60. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q.* 1991;7:1-30.
61. Basser PJ, Pierpaoli C: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B* 111:209- 219, 1996.

62. Van Gelderen P, et al: Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med* 31:154-163, 1994.
63. Fischer M, et al: Imaging of the apparent diffusion coefficient for the evaluation of cerebral metabolic recovery after cardiac arrest. *Magn Reson Imaging*,1995;13:781-790.
64. Warach, et al: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*,1992; 42:1717-1723.
65. Lutsep HL, Albers GW, De Crespigny A, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted Magnetic resonance imaging in the assesment of iscemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiology* June 1998;19: 1061–1066.
66. Nagawana S, Kawai H, Fukatsu H, et al. Diffusion weighted images of the liver: technical challenges and prospects for the future *Magnetic Resonance in medical sciences* 2005; 4:175-186.
67. Yoshikavva T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Yoshiharu O. ADC measurements of abdominal organs and lessions using paralel imaging technique. *AJR* 2006; 187:1521- 1530.
68. Bruegel M, Holzapfei K, Gaa J, Woertler K, Waldt S. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008; 18:477-485.
69. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yermetitis S. Respiratory gated diffusionvveighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differantiation betwveen most commanly encauntered benign and malignant focal liver lesions. *EurRadiol* 2008; 3:486-492.
70. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-648.

71. Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH: Histological typing of endocrine tumors, International Histological Classification of Tumours, No: 23, World Health Organization, Geneva, 1980.
72. Dehner LP: Pediatric Surgical Pathology., The Williams and Wilkins Co, Baltimore, Ed.21987; 124-140.
73. Patel MR, Sievert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. MRI Clin North Am 1995; 3: 425-438.
74. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 2000; 43:828-836.
75. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. J Magn Reson imaging 2001; 13: 757- 760.
76. Razek A, Soliman NY, Elkhamary S. Role of diffusion MR imaging in cervical lymphadenopathy. Eur Radiol 2006 Mar; 24 (epub).
77. Vercruyse JP, De Foer B, Poullion M. The value of diffusion weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. Eur Radiol 2006 Mar; 3 (epub).
78. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. Invest Radiol 2006; 41: 185-188.
79. Hong N, Du X, Nie Z. Diffusion weighted MR study of femoral head avascular necrosis in severe acute respiratory syndrome patients. J Magn Reson Imaging 2005; 22: 661-664.
80. Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C. Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. Eur J Radiol 2005; 55: 74-83.

81. Naganawa S, Kawai H, Fukatsu H. Diffusion weighted imaging of the liver: technical challenges and prospects for the future. *Magn Reson Med Sci* 2005; 4: 175-186.
82. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J. Diffusion weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-445.
83. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J. Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion weighted MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 687-690.
84. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1821-1829
85. Hakyemez B, Ergin N, Uysal S, Işık İ, Kılıç E. Beyin apsesi ile nekrotik tümör ayırımında difüzyon ağırlıklı MRG. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* (2004) 10:110-118
86. Serim A. Lokal ileri meme kanserlerinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ve ADC değerlerinin yeri. *Dokuz Eylül Üniversitesi* 2007
87. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 735–46.
88. Callı C, Kitis O, Yuntan N. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006 Mar; 7 (epub).
89. Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intraserebral metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 373-380.

90. Masters LT, Zimmerman RD. Imaging of supratentorial brain tumors in adults. *Neuroimag Clin NA* 1993; 3 (4): 649-669.
91. Law M, Yang S, Wang H. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-1998.
92. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MRI* 2000; 21: 462-477.
93. Lev M, Rosen B. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 1999; 9 (2): 309-331.
94. Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon enhanced dynamic helical CT. *Radiology* 1995; 195: 53-57.
95. Sakai F, Kakazawa K, Tazaki Y. Regional cerebral blood volume and hematocrit measured in human volunteers by single-photon emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 5: 207-213.
96. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between abscess and tumor: a preliminary report. *Neuroradiol* 1999;41:171-4.
97. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 1997; 39:483-489.
98. Eis M, Els T, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA. Quantitative diffusion MR imaging of cerebral tumor and edema. *Acta Neurochir Suppl* 1994; 60: 344-346.
99. Els T, Eis M, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA. Diffusionweighted MR imaging of experimental brain tumors in rats. *MAGMA* 1995; 3: 13-20.

100. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 53-60.
101. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2000.
102. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 735–46.
103. Agutter PS, Malone PC, Wheatley DN. Diffusion theory in biology: a relic of mechanistic materialism. *J Hist Biol* 2000; 33: 71–111.
104. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005; 235: 985-991.
105. Hakyemez B, Parlak M. Kistik ya da nekrotik intrakranyal kitlelerin FLAIR ve difüzyon-ağırlıklı EPI MRG ile karakterizasyonu. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8:19-26.
106. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, Shabana WM, van Rompaey K, Luybaert R, Budinsky L, Jellus V and Osteaux M. Diffusion-weighted MR Imaging of Intracerebral Masses: Comparison with Conventional MR Imaging and Histologic Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* May 2001; 22:969–976.
107. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high- grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR*. 1994;162:671–677.
108. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, Wakasa K, and Yamada R. The Role of Diffusion-weighted Imaging in

Patients with Brain Tumors. AJNR Am J Neuroradiol June/July 2001;
22: 1081–1088.

