

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOM TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA
HASTALIĞIN GERÇEK PROGRESYONU İLE YALNCI
PROGRESYONUN AYRILMASINDA MANYETİK REZONANS
İLE DİFÜZYON, PERFÜZYON VE PERMEABİLİTE
GÖRÜNTÜLEMESİ**

Dr. Burak OMAV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOM TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA
HASTALIĞIN GERÇEK PROGRESYONU İLE YALANCI
PROGRESYONUN AYRILMASINDA MANYETİK REZONANS
İLE DİFÜZYON, PERFÜZYON VE PERMEABİLİTE
GÖRÜNTÜLEMESİ**

Dr. Burak OMAY

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kader KARLI OĞUZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz'a, tezin oluşmasındaki tüm aşamalar süresince ayırdığı zaman ve enerji, paylaştığı engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime olan tüm katkılarından dolayı,

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Deniz Akata olmak üzere, yaklaşık 4,5 yıllık asistanlık dönemi süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve uzman hekimlere,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma şansı yakaladığım, çömezleri olmaktan keyif aldığım bütün kıdemli abi ve ablalarım ile uzmanlık eğitimi süresince çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Yaptığımız işi yapabilmemizi kolaylaştıran teknisyenlerimiz, hemşirelerimiz ve diğer bütün yardımcı sağı personeline,

Beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağılayan, bir an olsun desteklerini eksik hissetmediğim aileme,

Hayat arkadaşım, her türlü dönemde en büyük destekçim, biricik ve güzel eşim Aslıhan Esra Omay'a ve hayatımıza girdiğı günden beri bir numaralı neşe, sevinç ve enerji kaynağıımız oğlumuz Ahmet Yavuz Omay'a çok teşekkür ederim.

Dr. Burak Omay

ÖZET

Omay B, Glioblastom Tanısıyla Takip Edilen Hastalarda Hastalığın Gerçek Progresyonu ile Yalancı Progresyonun Ayrılmasında Manyetik Rezonans ile Difüzyon, Perfüzyon ve Permeabilite Görüntülemesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Glioblastom, erişkinlerde en sık görülen primer santral sinir sistemi tümörüdür. Tedavi sırasındaki sık tümöral rekürrens bu tümörlerin kötü sağ kalım sonuçları ile ilişkilidir. Glioblastomların tedavisi sırasında, gerçek tümör progresyonunu (GP) radyolojik olarak taklit eden, yeni ortaya çıkan ya da artış gösteren kontrast tutulumu şeklinde kendini gösteren yalancı progresyon (YP) hastaların yönetiminde problem olabilmektedir. Bu yeni kontrast tutan lezyon içerisinde sıkça farklı difüzyon paternine sahip alanlar bulunur. Farklı difüzyon özelliği gösteren lezyonların kontrast tutulumu ve perfüzyon özelliklerini tanımlamak, bu alanların takip görüntülemedeki sonuçlarını değerlendirmek ve YP ile GP ayırımında difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), perfüzyon ve permeabilite görüntülemelerinin etkinliğini araştırmak çalışmamızdaki amaçlarımızı oluşturmuştur. Bulgular, farklı difüzyon özellikleri gösteren bölgelerde difüzyon bulgularından ziyade perfüzyon ve permeabilite incelemelerinin YP ve GP ayırımında etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca difüzyon bulgularının GP ve YP progresyon ayırımında düşük doğruluk oranına sahip olduğunu (A_z 0.67), buna karşılık perfüzyon ve permeabilite (A_z sırasıyla 0.84 ve 0.88) incelemelerinin ise daha yüksek doğrulukta incelemeler olduğu ortaya konmuştur. DAG ile perfüzyon veya permeabilite görüntülemesinin bir arada kullanılması tanı doğruluğunu artırırken, perfüzyon veya permeabilite görüntülemesi seçiminin bu ayırımında anlamlı fark yaratmadığı bulunmuştur ($p=0.243$). Manyetik rezonans ile DAG ve ek olarak yanında perfüzyon veya permeabilite çalışmalarından birinin yapılması, GP ile YP'nin ayırımındaki tanısal başarıyı arttırarak glioblastom hastalarının tedavi yönetimini iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, Glioblastom, Perfüzyon Görüntülemesi, Permeabilite Görüntülemesi, Yalancı Progresyon

ABSTRACT

Omay B, Imaging of Disease Progression and Pseudoprogression with Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging, Perfusion and Permeability Imaging in Patients Followed with Glioblastoma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Thesis in Radiology, Ankara, 2017. Glioblastoma is the most common primary central nervous system tumor in adults. They tend to show recurrence frequently during the treatment, leading to poor overall survival. Pseudoprogression (PsP) is seen as newly formed or increased enhancing lesion during the treatment, resulting in confusion with true disease progression (TP) in imaging modalities, and it can cause problems in the management of the patients. The newly formed or increased enhancing lesion frequently has components with various diffusion characteristics. In this study, we aimed to study corresponding enhancement and perfusion characteristics in these tissue components with varying diffusion features and to determine the lesion course in the follow-up study. We also aimed to look for the effectiveness of diffusion weighted imaging (DWI), perfusion and permeability imaging in terms of differentiation between TP and PsP. As a result, in a lesion with distinct diffusion properties, perfusion and permeability studies rather than DWI help to discriminate between TP and PsP. We also found that DWI has weak accuracy (A_z 0.67) for the discrimination of DP and PsP, while perfusion and permeability values have good diagnostic accuracy (A_z 0.84 ve 0.88, respectively). Combining perfusion and permeability imaging to DWI increases diagnostic accuracy, but no significant difference is present between perfusion or permeability imaging ($p=0.243$). Combining DWI with either perfusion or permeability imaging may improve patient management by accurate differentiation of TP and PsP.

Keywords: Diffusion Weighted Imaging, Glioblastoma, Perfusion Imaging, Permeability Imaging, Pseudoprogression

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	4
2.1.1. DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Derecelendirilmesi	4
2.1.2. Glioblastom Histopatolojisi	9
2.1.3. Glioblastomun Klinik Bulguları ve Tanı Yöntemleri	10
2.1.4. Glioblastomun MRG Bulguları	12
2.1.5. Glioblastom Tedavisi	13
2.1.6. Glioblastomun Tedavi Sonrasında Takibi, Gerçek ve Yalancı Progresyon	16
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
2.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	30
2.2.2. Perfüzyon Görüntülemesi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Kapsamı ve Hasta Seçimi	46
3.2. MRG Protokolü	46
3.3. Görüntülerin İşlenmesi ve Değerlendirilmesi	48
3.4. İstatistik Analizi	51
4. BULGULAR	52
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	52
4.2. Lezyon Gruplarına Göre Difüzyon, Perfüzyon ve Permeabilite Görüntülemesi Bulguları	52
4.3. Lezyonların Sonuçlarına Göre Görüntüleme Bulguları	56
4.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, DSC Perfüzyon ve DCE Permeabilite İncelemelerinin Lezyon Ayırımında Rolü	67
5. TARTIŞMA	72

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
7. KAYNAKLAR	81
EKLER	
Ek 1. Araştırma Projesi Değerlendirme Formu	



KISALTMALAR DİZİNİ

3B	Üç boyutlu
A	Ağırlıklı
A-K	Ağırlıklı Kontrastlı
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
AIF	Arteriyal Girdi Fonksiyonu
ASL	Arteriyal Spin İşaretlemesi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cho	Kolin
Cr	Kreatin
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DSC	Dinamik Duyarlılığa Dayalı Kontrastlı
DCE	Dinamik Kontrastlı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEB	Ekstraselüler Ekstravasküler Boşluk
EPI	Eko Planar Görüntüleme
FA	Sapma açısı
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOV	Görüntüleme Alanı
Gd	Gadolinium
GP	Gerçek Progresyon
GRE	Gradyent Eko
Gy	Gray
IQR	25 ve 75. Çeyreklik Dilimler Arası Aralık
iAUC	Başlangıçtaki Eğri Altındaki Alan
İDH	İzositrat Dehidrogenaz
İVKM	İntravenöz Kontrast Madde
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KRT	Kemoradyoterapi
MGMT	O ⁶ - Metilguanin DNA Metiltransferaz
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MTT	Ortalama Geçiş Süresi
NAA	N-asetil Aspartat
NEX	Number of Excitations
NOS	Başka Şekilde Sınıflanmamış
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
rADC	Relatif Görünür Difüzyon Katsayısı
RANO	Nöro-onkolojide Yanıt Değerlendirmesi
rCBF	Relatif Serebral Kan Akımı
rCBV	Relatif Serebral Kan Hacmi
rpADC	Ponsa Göre Relatif Görünür Difüzyon Katsayısı
rpCBF	Ponsa Göre Relatif Serebral Kan Akımı
rpCBV	Ponsa Göre Relatif Serebral Kan Hacmi
RF	Radyofrekans
ROC	Alıcı İşlem Karakteristikleri
ROI	Region of Interest
RT	Radyoterapi
s	Sayı
SE	Spin Eko
ssEPI	Single Shot EPI
SSS	Santral Sinir Sistemi
SWI	Manyetik Duyarlılık Görüntülemesi
T	Tesla
T2*	T2 Yıldız
TE	Eko Süresi
TI	İnversiyon süresi
TMZ	Temozolomid
TR	Tekrar süresi
TTP	Tepe Noktasına Kadar Geçen Süre
VIF	Vasküler Girdi Fonksiyonu
YP	Yalancı Progresyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1 Ana manyetik alana göre 90° RF pulsu öncesi ve sonrası net manyetizasyon vektörü	23
2.2 Farklı dokuların longitudinal relaksasyon-zaman eğrisi	24
2.3 Farklı dokuların transvers relaksasyon-zaman eğrisi	25
2.4 T2 ve T2* relaksasyon eğrileri	25
2.5 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme puls sekansı	31
2.6 DSC MR perfüzyonda elde edilen sinyal zaman eğrisi ve bu eğriden parametrik haritaların oluşumu	37
2.7 DCE MR perfüzyonda kontrast madde dağılımının iki kompartmanlı modeli	40
2.8 DSC MR perfüzyonda pre-bolus kontrast maddenin etkisi	44
3.1 Kontrast tutan lezyonun ADC histogram analizi	49
4.1 Lezyon gruplarına göre A: ADC, B: rADC, C: rCBV D: rCBF, E: K^{trans} ve F: AUC değerlerini gösteren grafik	55
4.2 Tedavi sonrası progresyon gösteren olgu	57
4.3 Tedavi sonrası yalancı progresyon olan olgu	59
4.4 Aynı hastada farklı ADC değerine sahip bölgelerin takip görüntülemesinde farklı sonuç gösteren lezyonlar	64
4.5 Lezyon seyrinin kestiriminde farklı lezyon gruplarında rADC, rCBV ve K^{trans} incelemelerinin ROC eğrileri	69
4.6 Lezyon seyrinin kestiriminde ADC gruplarından bağımsız olarak rADC, rCBV ve K^{trans} incelemelerinin ROC eğrileri	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması	5
2.2 St Anne-Mayo sınıflamasına göre astrositom derecelendirmesi	8
2.3 RANO kriterlerinin özeti	17
3.1 Konvansiyonel MRG sekansları parametreleri	47
4.1 Lezyon gruplarının, lezyon sonuçlarına göre demografik dağılımı	52
4.2 Lezyon gruplarına göre DAG, DSC ve DCE parametreleri	53
4.3 ADC-1 grubundaki lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri	60
4.4 ADC-2 grubundaki lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri	61
4.5 ADC-3 grubundaki lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri	62
4.6 ADC grubundan bağımsız olarak tek incelemede toplam lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri	63
4.7 Aynı hastada takip görüntülemede farklı davranış gösteren lezyonların kontrastlanması, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri	66
4.8 ADC gruplarına göre ROC analizi sonuçlar	69
4.9 ADC gruplarından bağımsız olarak ROC analizi sonuçları	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glioblastom, erişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörü olup standart olarak uygulanan cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi tedavisiyle dahi tedavi sırasında yüksek sıklıkla nükslerle ortalama 15 aylık sağ kalım bildirilmektedir (1). Glioblastom tedavisi sırasında, standart radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapötik ajan olarak rutin kullanılan temozolomid (TMZ) tedavisinin genellikle ilk 3 ayında ortaya çıkan, radyolojik olarak gerçek tümör progresyonuna son derece benzer olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de yeni ortaya çıkan ya da artış gösteren kontrast tutulumu şeklinde kendini gösteren yalancı progresyon (YP) önemli bir sorun oluşturur (2). Yalancı progresyonun, radyoterapi ve temozolomidin neden olduğu inflamatuvar yanıt ve kan beyin bariyeri hasarına bağlı artmış doku permeabilitesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Yalancı progresyonun, gerçek progresyon (GP) olarak yorumlanması etkisiz bir tedavinin artmış toksisite ile gereksiz devamına, GP'nin YP olarak değerlendirilmesi ise etkili bir tedavinin erken sonlandırılmasına neden olabileceğinden bu iki durumun birbirinden ayırt edilmesi büyük önem taşır (3).

Bununla birlikte, hem YP'de tedaviyle ilişkili değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan inflamatuvar yanıt ve kan beyin bariyerindeki hasarda, hem de gerçek progresyonda tümördeki artmış damarlanma nedeniyle, glioblastom ile takip edilen bir hastada yeni ortaya çıkan kontrast tutulumu gösteren lezyon nöro-onkoloji klinik uygulamalarındaki önemli güçlüklerden birisidir (4-6). Bu amaçla, pek çok ileri görüntüleme yönteminin rekürren glioblastomun tedaviye bağlı değişikliklerden ayırt edilmesindeki kullanımı üzerine çalışmalar yapılmaktadır (7-12) Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) elde edilen görünür difüzyon kat sayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) değerleri ile YP ve GP ayrımı yapılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (10, 11). Dinamik duyarlılığa dayalı kontrastlı (dynamic susceptibility contrast-enhanced, DSC) perfüzyon görüntülemesinde rölatif serebral kan hacmi (rCBV) değerleri ile radyoterapi ilişkili doku değişiklikleri ile tümör rekürrensini ayırmayı başarılı bulan çalışmalar olmuştur (7, 8). DSC perfüzyona göre daha yeni sayılabilecek, dinamik kontrastlı (dynamic contrast enhanced, DCE) MR

perfüzyon/permeabilite incelemesinde elde edilen K^{trans} , V_p , V_e değerlerinin de YP ve GP ayırımında etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (3, 12, 13). Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise kontrast sonrası elde olunan T1 ağırlıklı (A) görüntülere DAG, DSC veya DCE perfüzyon yöntemlerinden herhangi birisinin eklenmesinin tanısal doğruluğu arttırdığı bulunmuştur (14). Bazı çalışmalarda DSC ve DCE MR perfüzyonun YP ve GP ayırımında anlamlı farkı olmadığı gösterilmiş olsa da (14, 15), DCE MR perfüzyonun DSC'ye oranla tanı doğruluğu arttırdığını belirten çalışmalar da vardır (13, 16)

Glioblastom tedavisinde standart olarak cerrahi sonrasında radyoterapi ve eş zamanlı TMZ kullanılırken, özellikle rekürrens gelişen hastalarda son yıllarda bevasizumab başta olmak üzere çeşitli anti-anjiyojenik tedavilerin kurtarma tedavisi olarak eklenmesinin hastalıksız sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (17). Anti-anjiyojenik bir ajan olması nedeniyle, bevasizumab kullanan hastalarda yeni nekroz alanları geliştiği bildirilmiştir (18, 19). Bu hastaların prognozu ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır (20-22).

Bazı hastalarda RT ve TMZ standart tedavisinden hemen sonra, daha bevasizumab tedavisi kullanılmamışken tümörün bir kısmında difüzyon ağırlıklı görüntülerde belirgin difüzyon kısıtlanması alanları gözlemledik. Bu alanların çoğunlukla nekrotik doku olarak kaldığı ve tümöral dokuya dönüşmediğini izledik. Yakın zamanda yapılmış iki farklı çalışmada ise, bizim gözlemimizin aksine tedavi sırasında yeni ortaya çıkan veya artan kısıtlanmış difüzyon varlığının tümör rekürrensi gelişeceğinin belirteci olduğu ve kötü prognozu yansıttığı belirtilmiştir (23, 24)

Bu çalışmadaki amacımız standart tedavisini bitiren ve bevasizumab kullanmamış hastalarda, yeni ortaya çıkan kontrastlanan lezyon içerisinde DAG'da farklı ADC değerlerine karşılık gelen doku perfüzyonunun DSC ve DCE perfüzyon görüntüleme ile araştırılması ve farklı ADC paternlerinin nekrotik doku ile tümör rekürrensi ayırımındaki rolünün etkinliğini belirlemektir. Tedavi sırasında gelişen tümör içeren ve içermeyen dokuda izlenen değişikliklerin progresyon/yalancı progresyon ayırımında söz konusu üç teknikten hangisi veya hangilerinin yüksek doğruluk derecesine sahip

olduğunu belirlemek ikinci hedefimiz olmuştur. Bu araştırmadaki hipotezimiz MRG'de lezyon içerisinde yer alan yalancı progresyon ya da gerçek tümör dokusunu temsil edebilecek farklı bölgelerin gösterdikleri ADC değerleri ile ayırt edilebileceği ve bu iki durumu temsil eden dokunun DCE ve DSC perfüzyon görüntülemesinde farklı perfüzyon özelliklerine sahip olduğudur. Ayrıca her iki perfüzyon modalitesinde de benzer sonuç elde edilebileceğini hipotez ettik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

En sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörleri yaklaşık %35-40 ile metastazlardır. Primer beyin tümörleri ise 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde beklenen kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (25). Primer beyin tümörleri intraaksiyal ve ekstraaksiyal tümörler olarak kabaca iki grupta incelenmekte olup kafa içerisinde bulunan glial doku, nöronlar, meninksler, damarlar veya endokrin hücreler gibi değişik hücre tiplerinden kaynaklanabilirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1979 yılında SSS tümörlerinin sınıflandırılması yayınlanmış, 1993, 2007 ve en son 2016 yılında tekrar gözden geçirilmiştir (26).

Primer intraaksiyal SSS tümörlerinin erişkinlerde en sık rastlanan histolojik tipleri anaplastik astrositom ve glioblastomdur. Bunlar intraaksiyal tümörlerin yaklaşık %35'ini oluşturur (27, 28).

2.1.1. DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Derecelendirilmesi

Uzun yıllardır, beyin tümörlerinin sınıflandırılması, patolojik örneğin histogenetik özelliklerine göre ve köken aldığı değişik hücre gruplarının belirlenmesi ve hücre farklılaşması özelliklerine dayanmaktadır (29). Histolojik bulguların sınıflandırması büyük oranda hematoksilen ve eozin boyaması sonrası ışık mikroskopisi bulguları, immünohistokimyasal özellikler ve hücresel özelliklere dayanmaktadır. Bununla birlikte geçtiğimiz 20 sene içerisindeki çalışmalarda bazı beyin tümörlerinin patogeneziindeki genetik benzerlikler ortaya konulmuştur (30, 31). Böylelikle SSS tümörlerinin sınıflamasında bu genetik ve moleküler özelliklerin kullanılabilmesi ortaya çıkmıştır. DSÖ tarafından 2016'da yayınlanan SSS tümörleri sınıflaması bu nedenle yıllardan beri gelen alışkanlıklarda değişikliğe neden olmuştur (26). Tablo 2.1'de DSÖ tarafından 2016 yılında yayımlanan SSS tümörlerinin yeni sınıflaması özetlenmiştir. Bu yeni sınıflamayla birlikte tümör alt gruplarının daha objektif olarak belirlenmesi ile hastaların tedavilerinin daha spesifik olarak oluşturulması, klinik ve deneysel araştırmaların daha iyi planlanması ve

epidemiyolojik çalışmaların daha kesin sınırlarla belirlenebilmesi amaçlanmaktadır (32).

Tablo 2.1 DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması (26).

Difüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	Epandimal tümörler
Difüz astrositom, IDH mutant	Subepandimom
Gemistositik astrositom, IDH-mutant	Miksopapiller epandimom
Difüz astrositom, IDH-wild type	Epandimom
Difüz astrositom, NOS	Papiller epandimom
	Şeffaf hücreli epandimom
	Tanistik epandimom
Anaplastik astrositom, IDH-mutant	Epandimom, RELA füzyonu pozitif
Anaplastik astrositom, IDH-wildtype	Anaplastik epandimom
Anaplastik astrositom, NOS	
Glioblastom, IDH-wild type	Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler
Dev hücreli glioblastom	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
Gliosarkom	Gangliositom
Epiteloid glioblastoma	Gangliogliom
Glioblastom, IDH mutant	Anaplastik gangliogliom
Glioblastom, NOS	Displastik serebellar gangliositom (Lhermitte-Duclos hastalığı)
	Dezmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom
Difüz orta hat gliomu, H3-K27M mutant	Papiller glionöronal gümör
	Rozet oluşturan glionöronal gümör
Oligodendroliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu	Difüz leptomeningiyal glionöronal tümör
Oligodendrogliom, NOS	Santral nörositom
	Ekstraventriküler nörositom
Anaplastik oligodendroliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu	Serebellar liponörositom
Anaplastik oligodendroliom, NOS	Paragangliom
Oligoastrositom, NOS	
Anaplastik oligoastrositom, NOS	

Tablo 2.1 (devam) DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması (26).

Diğer astrositik tümörler Pilositik astrositom Pilomiksoid astrositom Subependimal dev hücreli astrositom Pleomorfik ksantoastrositom Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	Diğer gliomlar Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu Anjiyosentrik gliom Astroblastom
Pineal bölge tümörleri Pineositom Pineal parenkimal tümör, orta diferansiyasyonlu Pineoblastom Pineal bölgenin papiller tümörü	Koroid pleksus tümörleri Koroid pleksus papillomu Atipik koroid pleksus papillomu Koroid pleksus karsinomu
Embriyonel tümörler Medulloblastom Medulloblastom, genetik sınıflanmış Medulloblastom, WNT-aktif Medulloblastom, SHH-aktif ve tp53 mutant Medulloblastom, SHH-aktif ve tp53 wildtype Medulloblastom, WNT ve SHH dışı Medulloblastom grup 3 Medulloblastom grup 4 Medulloblastom, histolojik sınıflanmış Medulloblastom, klasik Medulloblastom, dezoplastik Medulloblastom, yaygın nodüler Medulloblastom, anaplastik Medulloblastom, NOS Embriyonel tümör çok katlı rozetli, C19MC değişmiş Embriyonel tümör çok katlı rozetli, NOS SSS nöroblastomu SSS gangliyonöroblastomu SSS embriyonel tümörü, NOS Atipik teratoid/rabdoid tümör Medulloepitelyom SSS embriyonel tümörü, rabdoid özellikler gösteren	Meninjiyomlar Meninjiyom Meningotelyal meninjiyom Fibröz meninjiyom Transizyonel meninjiyom Psammomatöz meninjiyom Anjiyomatöz meninjiyom Mikrositik meninjiyom Sekretuar meninjiyom Lenfoplazmosit zengin meninjiyom Metaplastik meninjiyom Kordoid meninjiyom Şeffaf hücreli meninjiyom Atipik meninjiyom Papiller meninjiyom Rabdoid meninjiyom Anaplastik (malign) meninjiyom Sella tümörleri Kraniyofarinjiyom Adamantinomatöz kraniyofarinjiyom Papiller kraniyofarinjiyom Sellar bölgenin granüler hücreli tümörü Pituisitom İgşi hücreli onkositom

Tablo 2.1 (devam) DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması (26).

Kraniyal ve paraspinal sinirlerin tümörleri Şvannom Selüler şvannom Pleksiform şvannom Melanotik şvannom Nörofibrom Atipik nörofibrom Pleksiform nörofibrom Malign periferik sinir kılıf tümörleri (MPSKT) Hibrid sinir kılıf tümörleri Melanositik tümörler Meningiyal melanositoz Meningiyal melanostiom Meningiyal melanom Meningiyal melanomatoz Lenfomalar SSS'nin difüz büyük B hücreli lenfoması İmmün yetmezlikle ilişkili SSS lenfomaları AIDS ilişkili difüz büyük B hücreli lenfoma EBV-pozitif difüz büyük B hücreli lenfoma Lenfomatoid granülomatoz İntravasküler büyük B hücreli lenfoma SSS'nin düşük dereceli B hücreli lenfoması T hücreli ve NK/T hücreli SSS lenfoması Anaplastik dev hücreli lenfoma, ALK pozitif Anaplastik dev hücreli lenfoma, ALK negatif Duranın MALT lenfoması Histiyoitik tümörler Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı Rosai-Dorfman hastalığı Jüvenil ksantogranülom Histiyoitik sarkom	Mezankimal, non-meningotelyal tümörler Soliter fibröz tümör/ hemanjiyoperisitom Hemanjiyoblastom Hemanjiyom Epiteloid hemanjiyoendotelyom Anjiyosarkom Kaposi sarkomu Ewing sarkomu/PNET Lipom Anjiyolipom Hibernom Liposarkom Desmoid tip fibromatoz Miyofibroblastom İnflamatuar miyofibroblastik tümör Benign fibröz histiyositom Fibrosarkom İndiferansiye pleomofrik sarkom/ malign fibröz histiyositom Leyomyom Leyomyosarkom Rabdomyom Rabdomyosarkom Kondrom Kondrosarkom Osteom Osteokondrom Osteosarkom Germ Hücreli Tümörler Germinom Embriyonel sarkom Yolk sak tümörü Teratom Matür teratom İmmatür teratom Teratom, malign transformasyonlu Koryokarsinom Mikst germ hücreli tümör Metastatik tümörler
--	--

Glial tümörlerin derecelendirmesi prognostik açıdan önem taşımaktadır. En kabul gören derecelendirme sınıflandırmalarından birisi St Anne-Mayo sınıflamasıdır (33). Buna göre astrositomlar nükleer atipi, mitoz, nekroz ve endotel proliferasyonu varlığına göre 4 dereceye ayrılmaktadır. Tablo 2.2’de St Anne-Mayo sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.2 St Anne-Mayo sınıflamasına göre astrositom derecelendirmesi.

Derece 1	Özelliklerden hiçbirisi yok
Derece 2	Bir özellik var (nükleer atipi)
Derece 3	İki özellik var (çoğunlukla nükleer atipi ve mitoz)
Derece 4	3 veya 4 özellik var

Histolojik derecelendirme neoplazilerin biyolojik davranışının kestirilmesine olanak sağlar. Klinik olarak da tedavi şeklinin belirlenmesi, özellikle de adjuvan radyoterapi veya kemoterapi uygulanıp uygulanmayacağıının belirlenmesinde önem taşır. 2007 yılında yayınlanan DSÖ SSS tümör sınıflaması içerisinde derecelendirme şeması da yer almaktadır (29). Bu derecelendirme sistemi yalnızca histolojik derecelendirme sistemi olmayıp daha ziyade malignensi skalasını yansıtmaktadır. Buna göre derece I tümörler düşük proliferatif indekse sahip ve tek başına cerrahi rezeksiyon sonrası kür şansı olan lezyonlardır. Derece II tümörler de her ne kadar düşük proliferatif indekse sahip olsalar da genel olarak infiltratif karakterdedir ve rekürrens gösterme eğilimindedirler. Bazı derece II tümörler daha yüksek dereceli tümörlere dönüşebilirler, düşük dereceli difüz astrositomların anaplastik astrositom veya glioblastoma ilerlemesi gibi. Derece III tümörler nükleer atipiyek olarak 10x büyük büyütme alanında 1’den fazla mitotik aktivite gibi histolojik olarak malignensi belirteçleri gösteren lezyonlar için kullanılır. Klinik olarak derece III tümörü olan hastalarda çoğunlukla adjuvan radyoterapi/kemoterapi kullanılır. Glioblastom gibi derece IV tümörlerde sitolojik olarak malignite bulgularına ek olarak nekroz alanları ve mikrovasküler proliferasyon görülmekte olup bu tümörler hızlı progresyon ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (29).

2.1.2. Glioblastom Histopatolojisi

Glioblastomlar her yaş bireyde görülebilmekle beraber en sık 50 yaş üzerinde görülmektedir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1,5:1'dir (27, 34). Glioblastomlar, kötü diferansiye, çoğunlukla nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite gösteren pleomorfik astrositik hücrelerden oluşur. Nekroz tanı için önemli bir özellik olup mikrovasküler proliferasyon da sıklıktır. Makroskopik olarak sınırları net ayrılamayan, periferik gri tümör hücreleri ve merkezde miyelin yıkımı ile nekroz alanı bulunan, farklı yaşta kanama odakları içeren tümörler olarak görülürler. Çoğu glioblastom intraparenkimaldir, bununla birlikte leptomeningeal ve dura ile temas edecek şekilde uzanım gösterebilir. Korpus kallozum ve diğer asosiyasyon lifleri aracılığıyla orijin aldıkları serebral lob dışındaki loblara ve karşı hemisfere yayılımı sıklıktır. Klinik bulguların başlamasından tanı anına geçen kısa süreye rağmen, tanı anında bu tümörler çoğunlukla büyük boyuta ulaşırlar. Patolojik incelemede glial fibriller asidik protein (GFAP) neoplastik astrositlerin önemli bir belirteçidir. Vimentin ve fibronektin ekspresyonu sıklıkla görülmekle birlikte glioblastom için spesifisitesi düşüktür (35).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da yayınladığı yeni sınıflama sistemine göre glioblastomlar üç ana başlıkta incelenmiştir. Buna göre ilk grupta, hastaların yaklaşık %90'ını oluşturan, çoğunlukla 55 yaş üzerinde görülen ve klinik olarak primer veya 'de novo glioblastom' olarak adlandırılan (36) IDH-wildtype glioblastom yer almaktadır. Hastaların yaklaşık %10'unu oluşturan, daha genç hastalarda ortaya çıkan ve öncesinde düşük dereceli bir başka glial tümör öyküsü olan hastalarda gelişen ve sekonder glioblastom olarak da adlandırılan (36) IDH-mutant tip glioblastom ve yalnızca IDH değerlendirilmesi yapılamayan hastalar için kullanılan glioblastoma, tanımlanmamış (not otherwise specified; NOS) diğer iki grubu oluşturmaktadır (32).

Sınıflamaya, çok da kesin sınırlarla tanımlanmamış olmakla birlikte epitelioid glioblastom olarak yeni bir varyant eklenmiştir. Dev hücreli glioblastom ve gliosarkomla birlikte IDH-wildtype glioblastom kategorisinde yer alırlar. Epitelioid glioblastomlar, çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmekte, serebral hemisferin daha yüzeysel kesiminde veya diensefalik

kitleler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (37). Ayrıca pleomorfik ksantoastrositelerde daha sıklıkla görülen, immünohistokimyasal olarak da saptanabilen BRAF V600E mutasyonu gösterirler (38). IDH-wildtype epiteloide glioblastomlar EGFR amplifikasyonu ve 10.kromozom delesyonu gibi diğer IDH-wildtype glioblastomlarda görülen diğer moleküler değişiklikleri çoğunlukla göstermezler, bununla birlikte ODZ3'ün homozigot delesyonu sıklıkla bildirilmiştir. Bu olgularda pleomorfik ksantoastrositom özellikleri gösterebilen düşük dereceli bir öncül lezyon bulunabilir (39).

Primitif nöroektodermal bileşeni bulunan glioblastom da yeni bir patern olarak eklenmiştir. Literatüre bu patern PNET benzeri bileşen içeren glioblastom olarak adlandırılmış olup, genellikle herhangi bir histolojik evredeki difüz astrositom (veya daha nadiren oligodendrogliom) zemininde nöronal diferansiyasyon gösteren primitif hücre toplulukları içeren nodüller barındıran ve bazen MYC veya MYCN amplifikasyonu gösteren kitlelerden oluşur. Bu tümörler kraniyospinal leptomeningeal yayılım göstermeye yatkındırlar (40). Klinik açıdan bakıldığında, bu tip hastalarda tümör yayılımını araştırmak için kraniyospinal aksın taraması gereklidir.

Küçük hücreli glioblastom/astrositom ve granüler hücreli glioblastom/astrositom 2016 sınıflamasında da yerini korumuş paternlerdir. Küçük hücreli tipte, oligodendrogliomlara benzer şekilde küçük, tek düze hücreler olur ve bu tümörler çoğunlukla EGFR amplifikasyonu gösterir. Granüler hücreli tipte ise makrofaj benzeri, lizozomdan zengin granüler hücreler görülür. Her iki tipte de mikrovasküler proliferasyon veya nekroz olmamasına rağmen glioblastom benzeri kötü prognoz görülür (32).

2.1.3. Glioblastomun Klinik Bulguları ve Tanı Yöntemleri

Glioblastomların neden olduğu belirti ve bulgular hızlı büyümekte olan tümöre, çevresinde oluşturduğu ödeme ve artmış kafa içi basıncına bağlıdır. En yaygın belirtileri baş ağrısı, hafıza kaybı, bulantı ve kusma, fokal nörolojik bulgular, konvülsiyonlar ve hemiparezidir (41).

Beyin tümörleri tanısında klinik şüphe önemli bir basamaktır. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene tanısız yaklaşımda önemlidir. Eşlik eden hastalıklar,

hastanın mesleği, kullandığı ilaçlar, kimyasal ajan maruziyeti ve aile öyküsü tanıda yardımcı olabilir (41).

Beyin tümörlerinin tanısında ve takibinde kullanılabilecek birçok görüntüleme yöntemi bulunmaktadır (42). Son yıllarda yapısal ve fonksiyonel beyin görüntülemedeki gelişmeler ile tümörün yerleşimi ve biyolojik aktivitesi hakkında daha çok bilgi edinilebilmektedir (43). Görüntüleme yöntemleri tanının yanı sıra tümörün tedaviye yanıtının takibi, tedaviye bağlı değişikliklerin gerçek tümör rekürrensinden ayrımı, progresyon takibi ve intrakraniyal kanama ve herniasyon gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Beyin tümörünün tanı ve takibinde kontrastlı veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve tercihen ve daha sık MRG kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografinin beyin tümörlerinin tanısında kullanımı, MRG'nin yaygınlaşması ve beyin tümörlerinin tanı ve takibindeki yerinin artmasıyla birlikte giderek azalmıştır. Bununla birlikte BT hızlı ve daha kolay erişilebilir olması nedeniyle acil durumların değerlendirilmesinde çoğu kez ilk seçenektir. Ayrıca oligodendrogliom, menenjiyom ve kraniyofarinjiyom gibi patolojilerdeki olası kalsifikasyonun saptanması, kemikte sekonder değişikliklerin ve kemik metastazlarının değerlendirilmesi ve BT anjiyografisi ile damar tutulumunun değerlendirilmesinde MRG'ye üstündür. MRG kontrendikasyonu olan hastalarda ise BT tek seçenek görüntüleme olarak yerini korumaktadır (44).

Intrakraniyal tümörlerin değerlendirilmesinde MRG öncelikle tercih edilen yöntem olmuştur. MRG intraaksiyal tümörlerin tanısı yanında, konvansiyonel sekanslara ilave elde edilen ileri görüntüleme yöntemleriyle birlikte tümörlerin pre-operatif sınıflanmasında ve derecesinin kestirilmesinde, cerrahi tedavinin planlanmasında ve tedavi sonrası takibinde önemli rol oynamaktadır (45). MRG incelemesinden bölüm 2.2'de daha detaylı bahsedilmiştir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) de beyin tümörlerinin tanı ve tedavi sürecinde kullanılmaktadır. Bu incelemelerdeki birincil amaç tümörün metabolik aktivitesi hakkında bilgi sağlamaktır. Tümör içerisinde en fazla glukoz tüketimi olan bölgeden biyopsi planlamada, beynin fonksiyonel

alanlarının haritalanmasında ve rekürrens ile ödem ayrımının yapılmasında yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (46). Ancak özellikle glukoz bazlı radyofarmosötikler ile yapılan çalışmalarda, normal beyin dokusunun da yüksek glukoz kullanımı nedeniyle özgüllüğün düşük olması dezavantajdır. Son yıllarda ^{11}C -metiyonin, florodopa, ^{11}C -alfa metil triptofan gibi birçok farklı işaretleyici SSS tümörlerinin kullanımı için geliştirilmiş ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (47).

2.1.4. Glioblastomun MRG Bulguları

Glioblastomlar çoğunlukla supratentoryal yerleşimli olup frontal (%23), paryetal (%24) ve temporal lob (%31)'da daha sık görülmektedir (27). Histolojik özelliklerinde görüldüğü üzere glioblastomlar, tipik olarak santralinde nekrotik bir alan bulunan, kalın, düzensiz kontrastlanan duvara sahip, heterojen bir tümör olarak karşımıza çıkar. Bununla birlikte lezyonun kontrastlanması solid, halkasal, nodüler ya da yama tarzında olabilir (48).

Glioblastomlar oldukça infiltratif karakterde tümörler olup beyaz cevher yolakları boyunca uzanarak korpus kallozum, ön ve arka komissür infiltrasyonu ve karşı hemisfere uzanımları sıktır. İnfiltratif olarak çevreye yayılım gösteren lezyonlar T2A/FLAIR'de yüksek intensiteli olup kontrast tutulumu göstermeyebilir. Normal olarak görülen beyaz cevher alanlarında dahi mikroskobik olarak tümöral infiltrasyonu bulunabilmektedir. Bu infiltrasyon alanı dışında ayrıca tümör çevresinde eşlik eden vazojenik ödeme ait T2A/FLAIR hiperintensitesi de görülür. Tümör çevresinde satellit lezyonlar şeklinde multifokal tümör odakları bulunabilir. Nadiren meninksleri tutarlar (49).

DAG'da lezyonun periferindeki kalın ve kontrast tutulumu gösteren tümör dokusunda artmış mitotik aktivite ve hücre proliferasyonu nedeniyle düşük dereceli gliomlara göre daha düşük ADC değerleri görülmekle birlikte (yüksek dereceli tümörde $0.75-1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, düşük dereceli glial tümörde $1.17-1.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arası bildirilmiş), lenfoma veya medulloblastomda olduğu gibi belirgin kısıtlanmış difüzyon özelliği nadiren görülür (lenfomada $0.51-0.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ aralığında, medulloblastomda $0.54-0.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) (43, 50-52). Ayrıca glioblastom çevresindeki peritümöral T2/FLAIR hiperintens

alanlarda da düşük ADC değerleri görülebilir ve bu bulgu perilezyonel ödemde artmış ADC değerleri gösteren metastazlar ile primer SSS tümörünün ayırımına katkı sağlayabilir (53).

Glioblastomlar heterojen içyapıya sahip tümörler olup çoğu zaman tümör içi hemoraji odakları bulunur ve bu alanlar gradiyent eko (GRE) sekanslarda sinyal karması alanlar olarak karşımıza çıkar. Ayrıca lezyondaki mikrovasküler proliferasyon da manyetik duyarlılık görüntülemesi (susceptibility weighted imaging, SWI)'nde görülebilir (54).

Tümöre ait artmış damarlanma nedeniyle DSC perfüzyon incelemesinde artmış rCBV değeri ortaya çıkar. Yüksek dereceli gliomlarda rCBV'deki artış düşük dereceli gliomlara göre daha yüksektir. Ayrıca artmış vasküleritenin yanı sıra kapiller düzeydeki permeabilite artışı da DCE permeabilite görüntülemesinde artmış K^{trans} , V_p ve V_e değerleri olarak karşımıza çıkar (55).

MRS'de ise tümöral dokudaki artmış hücre proliferasyonu buna bağlı hücre membran yapım ve yıkımındaki artış nedeniyle kolinde (Cho) artış, nöronların kaybı nedeniyle normal nöronal belirteç olan N-asetil aspartat (NAA)'da azalma görülürken Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında artış olur. Ayrıca artmış hücre metabolizmasına bağlı anaerobik glikolizin artmasına bağlı laktat birikimi, nekroz nedeniyle de lipid pikinde yükselme görülür (56).

2.1.5. Glioblastom Tedavisi

Cerrahi

Beyin tümörü olan hastalarda cerrahi girişim ana tedavi yöntemlerindendir. Cerrahi sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olmaktadır. Uygulanacak rezeksiyonun kapsamı, tümör özelliklerine ve yerleşimine göre çeşitlilik gösterir. Amaç tümörü mümkün olduğunca rezeke ederken, normal doku ve kıymetli işlevleri yürüten parenkime en az zarar vermek, diğer bir deyişle olabildiğince cerrahi yapmak ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır (41, 57).

Glioblastom tedavisinde rezeksiyon genişliği ile sağ kalım arasındaki orantısal ilişki gösterilmiştir. Lacroix ve ark. tarafından 2001 yılında yapılan 416 glioblastom olgusunda rezeksiyon genişliği ile prognoz ve sağ kalımın değerlendirildiği bir çalışmada tümör hacminin %98'in üzerinde rezeke edildiği hastalarda 13 aylık ortanca sağ kalım görülmüşken, %98'in altında rezeksiyon yapılan olgularda ise 8,8 aylık ortanca sağ kalım bulunmuştur ($p<0.001$) (58). Glioblastomlar infiltratif tümörler olduğu için total rezeksiyon çoğu zaman yapılamamaktadır, bununla birlikte cerrahi tekniklerdeki gelişme cerrahi sonrası morbidite ve mortalitede azalmayı sağlamıştır (59). Preoperatif değerlendirmede cerrahi rezeksiyona uygun olmayan olgularda biyopsi, dekompresyon ve şant gibi palyatif müdahaleler yapılabilir.

Radyoterapi

Yüksek dereceli gliomlu hastalarda yapılan farklı çalışmalarda, cerrahi ardından radyoterapi uygulanması ile sağ kalım avantajı bulunması glioblastom tedavisinde radyoterapiyi standart hale getirmiştir (60-62).

Radyoterapiye, operasyondan ortalama 4 hafta sonra operasyon bölgesinde yara iyileşmesi gerçekleştikten sonra başlanır. Tedavi 30 günde 2 Gy/gün şeklinde toplam 60 Gy verilir ve tedavi haftanın 5 günü uygulanır. Operasyon bölgesindeki tedavi genişliği cerrahi sonrasındaki kontrol MRG ile kararlaştırılır ve sıklıkla 2-3 cm'lik alanı kapsar. Güncel adjuvan tedavi yaklaşımında radyoterapi esnasında eş zamanlı TMZ 75mg/gün verilir ve ilaç tedavisi haftanın her günü radyoterapi bitinceye kadar devam edilir (63).

Glioblastomlarda artık standart adjuvan tedavinin bir parçası olmak dışında radyoterapi, stereotaktik biyopsi, subtotal rezeksiyon veya inoperabl olgularda da alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmakta, nörolojik sonuçlar ve sağ kalıma katkıda bulunmaktadır (64).

Kemoterapi; Temozolomid ve Anti-anjiyojenik Ajanlar

Önceleri yüksek dereceli glial tümörlerin tedavisinde kemoterapi belirgin fayda göstermezken, yeni kemoterapötik ajanların kullanıma girmesiyle cerrahi sonrası adjuvan tedavide radyoterapiyle birlikte kullanımı giderek önem

kazanmaktadır. Özellikle son yıllarda malign glial tümörlerde alkilleyici ajan olan temozolomid kullanımının standart olması ile daha yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır (65).

Son 10 yıla gelinceye kadar adjuvan kemoterapötik ajan olarak prokarbazin, nitrozürelere (karmustin, lomustin) ve vinkristin kullanılmakta, bu ajanların sağ kalıma faydası bilinmekteydi. Özellikle karmustin monoterapisi veya prokarbazin-lomustin-vinkristin (PCV) kombinasyonu tercih edilmekteydi. Bu farklı adjuvan tedavi seçeneğinin cerrahi-radyoterapiye eklenmesinin sağ kalım üzerine olumlu etkisi randomize çalışmalarla gösterilmiş olmakla birlikte Stewart ile Fine ve ark. tarafından yapılan iki farklı metaanalizde de belirtildiği üzere bu etki ortalama sağ kalımda %10'luk artış ve 2 yıllık sağ kalımda %9'dan %13'e artışın ötesine geçememiştir (66, 67). Son yıllarda Stupp ve ark. tarafından yapılan EORTC-NCIC ve diğer birkaç çalışmada gösterilmiş artmış sağ kalım sonuçları ve % 5-10 gibi diğer ajanlarla kıyaslandığında daha düşük hematolojik toksisitesi gibi avantajları nedeniyle, temozolomid standart adjuvan tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır (65, 68, 69).

Temozolomid, dakarbazin ve prokarbazin, mitozolamid ile birlikte imidazotetrazin grubundan olan, 2. jenerasyon alkilleyici ajandır. Fizyolojik pH'da aktif metabolitine dönüşerek DNA alkilleyici ajan olarak antitümöral etki gösterir. Ağızdan alındığında %100 biyoyararlanıma sahip olup parenteral formu geliştirilmemiştir (69). Temozolomid'in antitümör etkisi prelinik çalışmalarda görüldükten sonra 90'lı yıllarda faz 1 çalışmaları başlamıştır (70). Stupp ve ark. tarafından 2009 yılında yayımlanmış, randomize faz III EORTC-NCIC çalışmasının 5 yıllık sonuçlarına göre cerrahiye radyoterapi ve eş zamanlı TMZ eklenmesi, 2 yıllık ortalama sağ kalımı %10.4'ten %27.2'ye arttırmaktadır (65).

Temozolomid direnci tedavi başarısızlığında önemli bir faktördür. Temozolomid direncinde temel mekanizma O⁶- Metilguanin DNA Metiltransferaz (MGMT) ekspresyonunda artıştır. Klinik çalışmalarda DNA promoter bölgesinin hipermetilasyonu ile MGMT'nin inaktivasyonunun, glioblastom hastalarında artmış ilaç yanıtı ve buna bağlı sağ kalımda artışa katkısı olduğu gösterilmiştir (71). MGMT TMZ'nin neden olduğu O⁶-

Guanin'deki metil grubunu uzaklaştırmakta ve sitotoksik etkiyi tersine çevirmektedir.

Glioblastom, hemen tüm hastalarda bir süre sonra progresyon gösterir ve TMZ'ye alternatif 2. seçenek ajanlar kısıtlıdır. Glioblastomlar yüksek anjiyogeneze gösteren tümörlerdir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi artmış proanjiojenik faktörlere yanıt olarak mikrovasküler proliferasyon olur. Bevasizumab VEGF'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (72). Standart tedavi ile progresyon gösteren vakalarda tedaviye eklenmesinin hastalıksız sağ kalımı uzattığı ancak genel sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (17). Yeni tanı glioblastomlarda ise standart tedaviye eklenmesinin sağ kalım üzerine olumlu etkisi görülmemiştir (73).

2.1.6. Glioblastomun Tedavi Sonrasında Takibi, Gerçek ve Yalancı Progresyon

Tümörlerin tedavi sonrası takibi oldukça zor bir konu olup hastaların takibinin standardizasyonu ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından bazı kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan kriterlerden birisi yumuşak doku tümörlerinde yanıt değerlendirme kriteri (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) olup vücudun bütün bölgesindeki tümörlere yönelik kriterleri içermektedir (74). Yüksek dereceli glial tümörler için uzun süre geniş kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış olan tedaviye yanıt değerlendirme sistemi, 1990'da yayınlanmış olan Macdonald kriterleridir (75). Macdonald kriterlerinde MRG bulguları, hastanın klinik bulguları ve kortikosteroid gereksinimi göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılır. MRG bulgusu olarak ise yalnızca tümörün kontrast tutan bileşeninin boyutunun değişimi kullanılmaktadır. Bu veriler ışığında tümörün tedaviye yanıtı tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon olarak dört gruba ayrılmaktadır. Macdonald kriterleri tedaviye yanıt değerlendirmesinde uzun yıllar kullanılmış olmakla birlikte tümörün sadece kontrast tutan bileşeninin değerlendirilmesi ve bu kontrastlanan bölgenin yalnızca iki boyutunun ölçülmesi, ölçüm yapılırken multifokal tümör odaklarının, rezeksiyon kavitesi ve kistik bileşenlerin dikkate alınmaması, ayrıca tedavi ile ilişkili olabilecek değişikliklerin tanımlanmaması bu kriterlerdeki önemli eksiklerdendir (76). Özellikle son yıllarda cerrahi

teknikteki ve adjuvan kemoradyoterapi yöntemlerindeki gelişmelere paralel glibolastomlardaki artmış sağ kalım, ayrıca son yıllarda daha sıklıkla kullanılan yeni kemoterapötik ajanlara bağlı görülen tedaviye sekonder değişiklikler nedeniyle tedavi yanıtını değerlendirmede artık Macdonald kriterleri yeterli olmamaktadır (77). Bu amaçla 2010 yılında nöroonkolojide yanıt değerlendirmesi (response assessment in neuro-oncology, RANO) grubu tarafından yeni kriterler ortaya çıkarılmıştır (76). Tablo 2.3'te RANO kriterleri özetlenmiştir.

RANO kriterlerinde, klinik bulgular ve MRG'de kontrast tutulumunun yanı sıra lezyonun kontrast tutulumu göstermeyen, T2A/FLAIR'deki bileşenin durumu ile yeni lezyon/multipl lezyonlar da değerlendirmeye dahil edilmiştir (76).

Tablo 2.3 RANO kriterlerinin özeti (76).

	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık
T1A-K	Yok	$\geq\%50 \downarrow$	$<\%50 \downarrow$, $>\%25 \uparrow$	$\geq\%25 \uparrow$
T2/FLAIR	Stabil, $\downarrow$	Stabil, $\downarrow$	Stabil, $\downarrow$	$\uparrow$
Yeni lezyon	Yok	Yok	Yok	Var
Steroid	Yok	Stabil, $\downarrow$	Stabil, $\downarrow$	- *
Klinik	Stabil, düzelme	Stabil, düzelme	Stabil, düzelme	Kötüleşme
Gerekli kriterler	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Herhangi biri

* Klinik bulgularda değişiklik olmaması halinde tek başına steroid gereksinimi progresif hastalık kriterini karşılamamaktadır.

RANO kriterlerine göre tümörün T1A-K görüntülerde %25 veya daha fazla büyümesi progresyon demek için tek başına yeterli bir bulgudur. Ancak

kontrast tutulumu yalnızca tümöral dokuda görülmeyip tedavilere bağlı kan beyin bariyeri (KBB)'ndeki hasar ve artmış permeabilite, eşlik eden inflamasyon da kontrastlanmaya neden olabilir.

RT ve TMZ tedavisinin bitmesinin hemen ardından yapılan radyolojik incelemelerde artan/yeni ortaya çıkan kontrastlanma ve kitle etkisi gösteren ve ek bir tedaviye gereksinim kalmaksızın rutin TMZ tedavisine devam edilmesiyle birlikte kendiliğinden düzelen veya stabil olarak kalan yalancı progresyon tanımlanmıştır (2). Glioblastom nedeniyle tedavi gören hastaların %14–31'inde YP geliştiği bildirilmiştir (2, 4). Yalancı progresyonun radyoterapinin neden olduğu doku hasarı, eşlik eden inflamasyon ve tümör damarlanmasında geçici olarak ortaya çıkan artmış permeabilite nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ortaya çıkan radyolojik kötüleşme aslında tedavi başarısızlığından ziyade tedavi etkilerini yansıttığından takip görüntülemelerde stabil olarak kalmakta veya kendiliğinde düzelmekte olup sağ kalım sonuçlarında kötüleşme ile ilişkisi gösterilmemiştir (2). Bu yüzden, asıl sorun konvansiyonel MRG bulgularında tümörün gerçek progresyonu ile karışmasıdır.

Radyasyon nekrozu ve YP, konvansiyonel MRG'de GP ile benzer bulgulara sahiptir. Kumar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada rekürren veya progresif tümöre kıyasla radyasyon nekrozunu destekleyen MRG bulguları kontrastlanmayan alanın kontrast tutan hale geçmesi, uzak bölgede ortaya çıkan yeni kontrast tutulumu, periventriküler kontrast tutulumu ve sabun köpüğü ya da kesilmiş biber tarzında kontrast tutulumu olarak sıralanmıştır (78). Ancak yine de konvansiyonel MRG bulgularıyla YP ve GP ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır.

Konvansiyonel MRG bulgularının YP tanısındaki etkinliğini araştıran Young ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeni ortaya çıkan kontrastlanma, cerrahi kavite sınırlarındaki kontrastlanma, nodüler kontrast tutulumu, korpus kallozum kontrastlanması, subependimal kontrastlanma, kontrastlanmanın dalga şeklinde yayılması (kontrast tutan lezyonun sınırları keskin değil), kistik veya nodüler değişiklikler, peritümöral artmış T2 sinyal intensitesi ve difüzyon kısıtlanmasına bakılmıştır. Çalışmada yalnızca subependimal

kontrastlanmanın GP'yi temsil ettiğine dair anlamlı sonuç bulunmuş, diğer bulgularda YP ile GP arasında anlamlı fark bulunamamıştır (6).

Konvansiyonel MRG bulgularının radyasyon nekrozu ve rekürrensi ayırmadaki yerini inceleyen Mullins ve ark. tarafından yapılmış bir başka çalışmada ise korpus kallozum tutulumu, orta hattan diğer tarafa yayılım, subependimal yayılım, septum pellucidum tutulumu, yeni ortaya çıkan çok sayıda kontrastlanan odak ve kontrastlanmanın dalga şeklinde yayılması çalışılmıştır. Bu çalışmada bakılan parametrelerin hiçbirisi tek başına iki grubu ayırmada anlamlı bulunmamıştır. Ancak korpus kallozum tutulumu ile yeni ortaya çıkan kontrastlanan odakların bir arada kullanıldığı ikili kombinasyon ile buna orta hattın karşısına yayılım ya da subependimal yayılımın eklenerek oluşturulan kombinasyonun tümör rekürrensini gösterdiği bulunmuştur (5).

2010 yılında yenilenmiş RANO kriterlerine göre RT'nin bitiminden sonraki 1-12 hafta içerisinde YP'nin en sık görüldüğü zamanda ortaya çıkan kontrast tutan bir lezyonda tek başına konvansiyonel MRG bulgularıyla GP tanısının konulabilmesi için yeni ortaya çıkan kontrastlanan lezyonun büyük bölümünün radyasyon alanı dışında (%80 izodoz çizgisi dışında veya yüksek doz bölgesi dışında) kalması veya lezyonun patolojik tanısı gerekmektedir (76).

YP ve GP ayırımında konvansiyonel bulguların tek başlarına yetersiz kalması nedeniyle hastaların cerrahiye gerek kalmadan ayırımının daha doğru yapılabilmesi amacıyla ileri görüntüleme yöntemleri faydalı bilgiler sağlayabilir. Dokular içerisindeki serbest su moleküllerinin hareketiyle görüntü oluşturulması prensibine dayanan DAG bu yöntemlerden bir tanesidir. Normal dokuya göre daha yüksek oranda hücre bulunduran malignansiler ya da sitotoksik ödem gibi ekstraselüler mesafede daralmaya neden olan durumlar su moleküllerinin difüzyonunda kısıtlanmaya neden olurken, nekrotik dokularda olduğu gibi ortamdaki hücre sayısının azaldığı ve hücrelerin bütünlüklerinin bozulduğu durumlarda ise su molekülleri daha serbest hareket edebilir (79). Bu prensipten yola çıkarak YP ile GP ayırımının DAG'dan elde edilen ADC değerleriyle yapılması amaçlanmıştır. Hein ve ark. 2004 yılında cerrahi sonrası radyoterapi almış 18 hastada yaptıkları çalışmada, tümör

rekürrensinde ortalama ADC'yi $1.18 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuşken, radyasyon nekrozunda ise $1.40 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuşlar ($p < 0.006$) karşı taraf normal dokuya göre ADC oranını ise gliom rekürrensinde 1.43 ± 0.11 , radyasyon nekrozunda 1.82 ± 0.07 olarak bulmuşlar ($p < 0.001$) ve ortalama ADC ile ADC oranının radyasyon nekrozu ile tümör rekürrensini ayırt edilmesinde kullanılabileceğini savunmuşlardır (10). Ayrıca Zeng ve ark. ile Asao ve ark. tarafından yapılmış iki farklı çalışmada da benzer şekilde radyasyon nekrozu olan hastalarda ortalama ADC değeri ile ADC oranının tümör rekürrensi grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (80, 81). 2013 yılında Chu ve ark. tarafından cerrahi ve konkomitant KRT tedavisi uygulanan 30 hastada, standart ve yüksek b değerleri (sırasıyla 1000 ve 3000 sn/mm^2) kullanılarak oluşturulan ADC histogramlarında 5. persentilde elde edilen ADC değerleri her iki b değerinde GP grubunda YP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken, ortalama ADC değerlerindeki fark ise anlamlı değildir (11). Bununla birlikte, Rock ve ark. tarafından patolojik olarak tanısı konulmuş 18 hastada yapılan ve DAG ile MR spektroskopisi (MRS)'nin GP ve YP ayrımındaki rolünü inceleyen bir başka çalışmada ise ADC değerlerinin her iki durumun ayrılmasında istatistiksel anlamlı olmadığı gösterilmiştir (82).

Glioblastomlar oldukça vasküler lezyonlar olduklarından, tümörlerdeki anjiyogenezi veya artmış mikrovasküler yapılanmayı gösteren teknikler de tedaviye bağlı değişikliklerin gerçek tümör rekürrensinden ayrılmasında faydalı olabilir. DSC perfüzyon görüntüleme ve arteriyal spin işaretlemeli (arteriyal spin labeling, ASL) perfüzyon görüntüleme tümörlerdeki artmış vasküleriteyi, DCE permeabilite görüntülemesi de tümörlerin mikrovasküler yapılanmasını non-invazif gösteren yöntemlerdir. Sugahara ve ark.'nın 22 hastada yaptıkları çalışmada radyasyon nekrozunda rCBV değeri < 0.6 iken, tümör rekürrensinde > 2.6 ($p = 0.03$) olarak bulunmuştur (8), Di Costanza ve ark. ise tümör içerisindeki heterojen bölgelerde kitle olan bölgede ortalama rCBV'yi 4.0 ± 1.1 olarak bulmuşken, nekrotik bölgede ise 0.3 ± 0.3 olarak bulmuşlardır (83). Thomas ve ark. tarafından yapılmış DCE permeabilite incelemesinin YP ve GP ayrımındaki yerini inceleyen 37 hastanın retrospektif değerlendirildiği

çalışmada DCE permeabilite incelemesinde elde edilen K^{trans} ve V_p değerleri YP grubunda sırasıyla 3.5 ve 2.4 iken, GP grubunda yine sırasıyla 7.4 ve 5.3 olarak bulunmuştur ($p= 0.0002$) (3). 2015 senesinde Yun ve ark. tarafından yapılmış bir başka çalışmada ise GP ve YP grubunda ortalama K^{trans} değerleri sırasıyla 0.44 ± 0.25 ve 0.23 ± 0.10 ($p=0.004$), V_e değeri ise 1.26 ± 0.78 ve 0.75 ± 0.49 ($p =0.034$) olup yazarlar DCE permeabilitenin YP ve GP ayrımında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (12). Kim ve ark. ise GP ve YP ayrımında farklı teknikleri karşılaştırmış, DAG'daki ADC, DSC perfüzyon görüntülemesinde rCBV ve DCE permeabilite incelemesinde iAUC değerlerinin tanı doğruluğunu test etmiştir. Konvansiyonel kontrastlı T1A ile DAG incelemesinin tanı doğruluğu %84 iken, bu kombinasyona DSC eklenmesiyle bu oranı %95'e (<0.001), bu ikiliye DCE eklenmesi ise %96 'ya çıkarmaktadır (<0.001). Yazarlar YP ve GP ayrımında konvansiyonel MRG ve DAG'a DSC veya DCE perfüzyon tekniklerinden birisinin eklenmesinin tanı doğruluğunu artıracaklarını göstermişlerdir (14). Choi ve ark. ise DSC perfüzyon incelemesine ASL perfüzyonun eklenmesinin, DSC incelemesinin tanısal doğruluğunu %12,9 artırdığını göstermişlerdir (84).

MR spektroskopisi belirli bir alandaki doku içerisindeki metabolitler hakkında bilgi sağlar. Bu incelemeyle nöronal belirteç olan NAA, hücre membran yıkım-yapım döngüsünün bir belirteci olan Cho, hücre içerisindeki enerji deposunu göstererek bir bakıma hücre metabolizması için referans olan kreatin (Cr) ve anaerobik glikoliz sonrasında ortaya çıkan laktat gibi metabolitler ölçülerek tümörlerin içyapısı hakkında bilgi elde edilebilir (85). GP durumunda hücre membran döngüsündeki artış ve azalmış nöronal doku nedeniyle, Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarında artış beklenirken, YP'de böyle bir artış olmayacaktır. Smith ve ark. tarafından yapılan çalışmada Cho/NAA oranı tümör rekürrensinde 3.20, radyasyon nekrozunda 1.43 ($p<0.001$), Cho/Cr oranları GP ve YP grubu için sırasıyla 2.36 ve 1.57 ($p<0.001$) ve NAA/Cr 0.85 ve 1.14 ($p=0.018$) olarak bulunmuştur (86). Elias ve ark. da Cho/NAA oranındaki artışın GP ve YP ayrımında %86 duyarlılık ve %90 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir (87). Bununla birlikte tümör dokusu ile nekrotik alanın bir arada bulunduğu hastalarda MRS'de optimum spektrum elde

edilemeyebilir, ayrıca YP durumunda nekroza bağı NAA'daki belirgin azalma Cho/NAA oranını artırarak tümör açısından aldatıcı olabilir. Bu nedenle birden çok modalitenin bir arada kullanılması tanı doğruluğunu artırabilir (88).

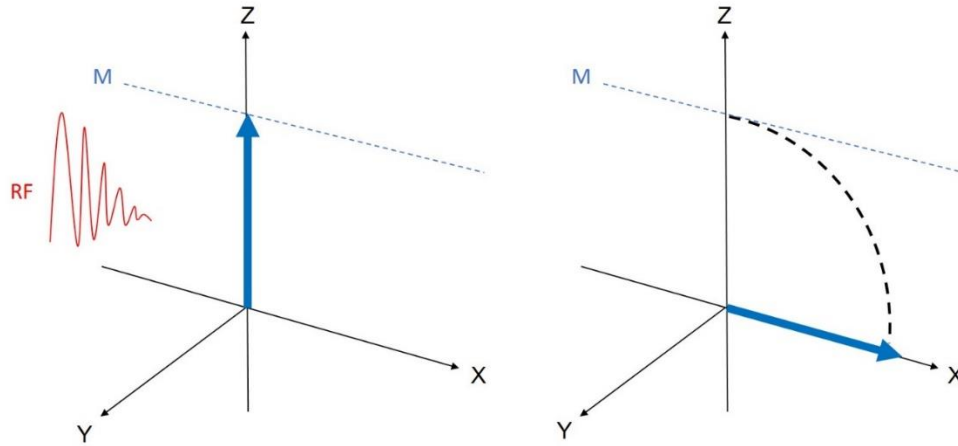
Standart KRT tedavisinin bitiminden bir ay sonra rutin kontrol MRG önerilmektedir. Ancak yeni ortaya çıkan klinik bulgu varlığında bu süre daha erkene alınabilir. DAG ve perfüzyon görüntülemesi gibi ileri görüntüleme tekniklerinin, özellikle GP veya YP şüphesi durumunda konvansiyonel sekanslara eklenmesi önerilmektedir (89). Eğer bu takip incelemede tam yanıt, parsiyel yanıt veya stabil hastalık görülürse rutin TMZ tedavisine devam edilerek 2 ya da 3 aylık kontrol şeması takip edilir (90).

Yeni ortaya çıkan lezyon varlığında, yapılan görüntülemeler sonrası daha ziyade YP şüphesi olan hastalar, herhangi bir tedavi değişikliğine gidilmeden ancak kısa aralıklarla (6-8 hafta) görüntüleme takibine alınır. Değişiklikler gerçekten YP'yi temsil ediyor ise kontrastlanmada ve T2/FLAIR hiperintensitesinde tedrici bir azalma olacaktır (91).

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme farklı dokular arasındaki yüksek kontrast rezolüsyonu nedeniyle tanı ve klinik araştırmalarda uzun süredir kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmuştur (92).

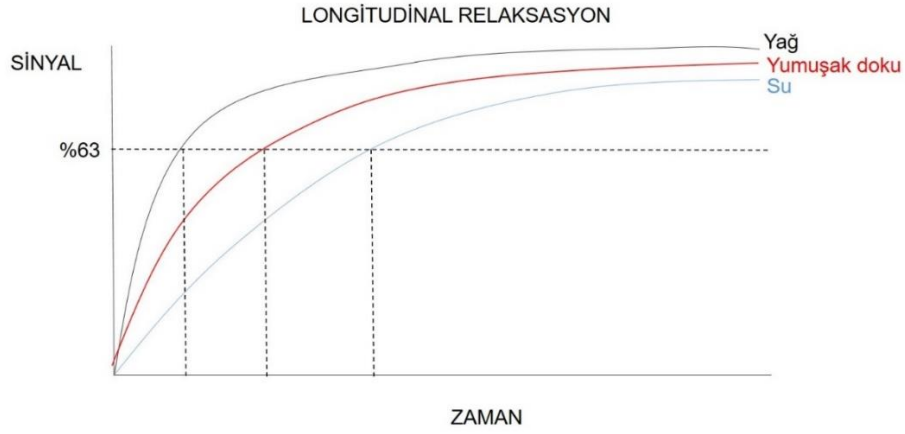
Manyetik rezonans görüntülemede dokular arası sinyal oluşturma prensibi incelenecek dokuların T1 ve T2 zamanları arasındaki fark nedeniyle radyofrekans (RF) pulsları ile dokular arasında kontrast farklılığı oluşturulmasına dayanmaktadır (92, 93). Dokular içerisindeki hidrojen atomlarının istirahat halinde yaptıkları salınım nedeniyle çevrelerinde elektromanyetik bir alan oluşur. Bu atomlar MRG cihazı gibi çok yüksek bir manyetik alana maruz kaldıklarında, daha düşük enerji durumu gereksinimi olduğundan içerisinde bulundukları manyetik alanın yönüne paralel olacak şekilde salınımlarına devam ederler. Farklı RF pulsları kullanılarak hidrojen atomlarının bu salınımları longitudinal ve transvers düzlemlerde değiştirilerek MR sinyali elde edilmeye çalışılır (94). Şekil 2.1'de RF pulsu öncesi ve sonrası protonların net manyetizasyonları gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Ana manyetik alana göre 90° RF pulsu öncesi ve sonrası net manyetizasyon vektörü. Z eksenini ana manyetik alan yönünü belirtmektedir. Ana manyetik alan içerisinde protonların net manyetik vektörü istirahat halinde ana manyetik alana paraleldir. 90°'lik RF pulsu uygulandıktan sonra protonların longitudinal eksenindeki manyetizasyonu kaybolmuş olup manyetik alan vektörü 90° yer değiştirmiş ve artık transvers manyetizasyon oluşmuştur.

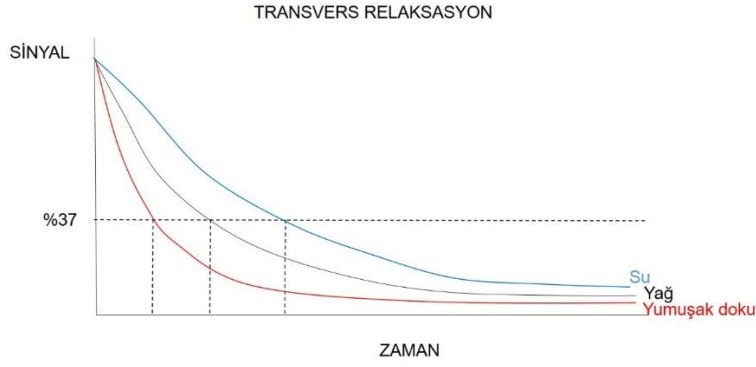
90° RF pulsu uygulanmasından sonra tüm protonların longitudinal eksenindeki hareketi sıfırlanarak transvers düzlemde manyetizasyon oluşur (sapma açısı, flip angle [FA], 90°). Sonrasında protonlar istirahat hallerine dönerken kendi aralarında ve çevreye enerjilerini vererek kararlı durumda bulundukları longitudinal manyetizasyon tekrar kazanılır (relaksasyon). T1 longitudinal relaksasyon zamanını yansıtmakta olup longitudinal manyetizasyonun %63'ünün geri kazanılmasına kadar geçen süre T1 zamanı olarak belirtilir. Şekil 2.2'de farklı dokuların T1 zamanları gösterilmiştir. Bir görüntünün T1A olmasını belirleyen en önemli etmen iki 90° RF pulsu arasında geçen süredir (TR) (94). Şekil 2.2'de de görüleceği gibi yeterli süre beklendiği zaman dokuların longitudinal manyetizasyonu birbirlerine yaklaşır. Bununla beraber süre ne kadar kısa tutulursa dokular arasındaki longitudinal manyetizasyonun farkı daha fazla olmaktadır. Kısa T1 zamanı nedeniyle yağ

dokusu T1A serilerde parlak görülürken, uzun T1 zamanına bağlı su siyah olarak görülmektedir. Pek çok yumuşak doku ise ara intensiteye sahip olur (94).



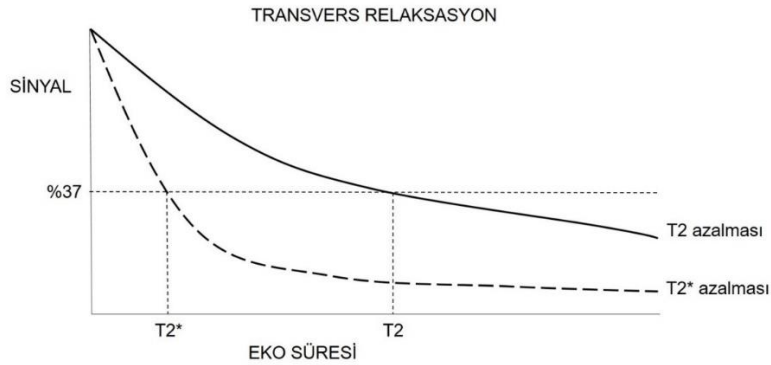
Şekil 2.2 Farklı dokuların longitudinal relaksasyon-zaman eğrisi.

T2 ise transvers düzlemdeki relaksasyon zamanını belirtir. 90° RF pulsu sonrası oluşan transvers manyetizasyon, protonların kendi aralarındaki enerji aktarımına bağlı protonların faz dışına çıkmaları nedeniyle zamanla azalır. Protonlar, gerçek T2 relaksasyonu dışında manyetik alan duyarlılığı gibi dış etmenlere de bağlı faz kaybına uğrarlar. Diğer etmenleri ortadan kaldırmak için yeniden fokuslayıcı 180° RF pulsu uygulanır. Bu 180° RF pulsu MRG sinyali, yani ekonun oluşması için geçen süre (TE)'nin yarısı zamanında uygulanır. Görüntünün T2 ağırlıklı olması TE süresine bağlıdır. Şekil 2.3'te de görüleceği gibi TE çok kısa tutulursa dokuların T2 etkilerine bağlı sinyali birbirlerine yakın olacakken, TE yeterince uzun tutulursa dokular arasındaki T2 farklılıkları ön plana çıkmaktadır. T1A görüntülerin aksine, T2A'da uzun T2 süresine sahip su T2A'da parlak, orta uzunlukta T2 süresine sahip olan yağ ara intensitesinde, kısa T2 süresine sahip yumuşak dokular ise siyah görülür (92).



Şekil 2.3 Farklı dokuların transvers relaksasyon-zaman eğrisi

Daha önce de bahsedildiği gibi transvers relaksasyondaki ana unsur protonların kendi aralarındaki enerji alışverişidir. Bunun yanında, T_2^* relaksasyonu olarak adlandırılan, manyetik alan inhomojenitesi, farklı madde ve dokuların manyetik duyarlılıkların farklı olması, kimyasal kayma gibi etmenler nedeniyle ortaya çıkan, transvers düzlemde relaksasyon yapan bir başka unsur daha vardır (95). T_2^* etkisi hemen bütün maddeler için T_2 relaksasyonuna göre kısa sürede ortaya çıkar (şekil 2.4). Protonların T_2^* etkisi ile faz dışına çıkmaları spin eko (SE) sekanslarında 180° RF odaklayıcı pulsu ile ortadan kaldırılır. Bu nedenle, SE sekanslarında gerçek T_2 relaksasyonu görülür. Gradyent eko sekanslarda ise 180° 'lik odaklayıcı RF pulsu bulunmaz ve T_2^* etkisi ortadan kaldırılmaz. Bu nedenle GRE sekanslarındaki transvers relaksasyon hem gerçek T_2 relaksasyonu, hem de manyetik alan farklılıklarına bağlı ortaya çıkan relaksasyonun birleşimidir (95).



Şekil 2.4 T2 ve T_2^* relaksasyon eğrileri

Tanım olarak diyamanyetik maddeler intrinsik manyetik harekete sahip olmayıp manyetik alana girdiklerinde manyetik alanı iterler ve negatif manyetik duyarlılık oluştururlar. Buna karşın paramanyetik maddeler ise eşleşmemiş elektrona sahip olan maddeler olup manyetik alana girdiklerinde pozitif manyetik duyarlılık oluştururlar. Paramanyetik maddelere deoksihemoglobindeki demir, magnezyum ve gadolinyum (Gd) örnek olarak gösterilebilir (93). Bu maddeler T1, T2 ve T2* relaksasyon değerlerinde kısaltmaya neden olur. Gd, bu özelliği nedeniyle MRG incelemelerinde intravenöz kontrast madde (İVKM) olarak kullanılan bir mineraldir. Uygun dozda kullanıldığında, intravenöz yoldan verildikten sonra, Gd ulaşan dokularda yarattığı T1 kısaltmasına bağlı T1A görüntülerde parlaklaşmaya neden olmaktadır. Yüksek dozlarda ise T2 ve T2* relaksasyon sürelerindeki kısalma etkisi ön plana çıkarak bu görüntülerde kararmaya neden olmaktadır (96).

MRG sekansları elde edilirken spin eko ve gradiyent eko olmak üzere iki temel yöntem kullanılır, (94). SE sekanslarında 90° RF pulsunu takiben 180°'lik RF pulsu uygulanarak protonların dönüşleri (spin) kaynaklı eko elde edilir. GRE sekanslarda ise tek bir RF pulsu kullanılarak longitudinal manyetizasyon her zaman 90°'in altında olmak üzere yer değiştirilir. Sonrasında gradiyent değişimleri kullanılarak protonlar arası faz farklılıkları oluşturularak eko elde edilir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında MRG farklı hastalıkların patogenezi gösterme, tedavi yanıtının non-invazif değerlendirilmesinde önemli bir yer edinmiştir. Onkolojik hastalıkların tanı ve takibinde konvansiyonel anatomik T1A ve T2A sekanslar ile kontrast sonrası elde edilen T1A görüntülere ek olarak, tümörlerin fizyoloji ve biyolojisini yansıtan ileri görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır (43). Bunlar arasında tümörlerin selüleritesi ile ilişkili olarak ortaya çıkan değişiklikleri göstermesi ve bu nedenle tümör derecesinin kestirimine olanak sağlayan DAG, tümörlerin damarlanmasını göstermesi açısından dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme, yine tümörlerdeki artmış damarlanmayı ve tümör içerisindeki kanama odaklarını gösterebilmesi nedeniyle manyetik duyarlılık görüntülemesi

ve dokular içerisindeki metabolitlerin in vivo ölçülmesine olanak sağlayarak tümör içerisindeki biyokimyasal değişiklikleri yansıtabilmesi nedeniyle de MR spektroskopisi sayılabilir (43, 97-100).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve perfüzyon görüntülemesinden sırasıyla bölüm 2.2.1 ve 2.2.2’de detaylı olarak bahsedilmiştir.

Manyetik rezonans spektroskopisi dokular içerisindeki belirli metabolitlerin belirlenmesi, karakterize edilmesi ve ölçülmesine in vivo olanak sağlayan bir yöntemdir. Bu teknikte kimyasal kayma ve spin-spin etkileşimlerinden yararlanılarak, her bir metabolitin, ölçüm yapılmak istenen atoma göre değişkenlik gösteren skala içerisindeki karakteristik rezonansı gösterilmeye çalışılır (85). Beyin dokusunda esas ilgilenilen metabolitler; normal nöronal doku belirteci olan NAA, hücre membran yıkım-yapımı ile ilişkili olan Cho, hücre içerisindeki enerji deposunu gösteren Cr, anaerobik glikoliz göstergesi olan laktat, nekroz sonucu ortaya çıkan lipidler, glutamat ve glutamin gibi nörotransmitterler ve glial hücre göstergesi olan myoinositoldür (101).

Beyin tümörlerindeki ana MRS bulgusu, büyüyen tümör dokusundaki artmış hücre membran sentezi veya fosfolipaz aktivasyonu nedeniyle Cho’de ortaya çıkan artıştır. Buna eşlik eden nöronal kayıp nedeniyle NAA’da azalma beklenir. Kreatin hücre metabolizması için referans bir göstergeç olarak kullanılır. Bu nedenle artmış Cho/NAA ve artmış Cho/Cr oranları ile azalmış NAA/Cr oranı malignensi göstergesi olarak kabul edilir. Laktat anaerobik glikolizin arttığı, yani hücrenin enerji ihtiyacının arttığı durumlarda ortaya çıkarken lipid nekroz göstergesidir. Tümörler içerisinde laktat ve lipid piklerindeki artış daha ziyade yüksek dereceli tümörlerde görülebilecek bulgulardır (43, 101, 102). Primer beyin tümörlerinde özellikle yüksek dereceli tümörler, çevre beyaz cevheri de infiltre ederek yayılma eğilimindedirler. Bu nedenle primer beyin tümörlerini metastazlardan ayırt etmenin bir yolu tümörün çevresinde kontrast tutulumu göstermeyen T2 hiperintens alanda metastazlarda normal beyin dokusu spektrumu elde edilirken, primer glial tümörler çevresindeki alanda da tümöral MRS bulguları elde edilmesidir (103).

MRS beyin tümörlerinin derecelendirmesinin preoperatif kestiriminde dolayısıyla total rezeksiyon yapılmayacak hastalarda biyopsi alanının belirlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır (43). Tümör içerisindeki Cho/NAA ve Cho/Cr ne kadar yükselirse, tümörün o kadar ileri derece olduğunu gösteren çalışmalar varsa da yüksek ve düşük glial tümörler arasında metabolit oranları açısından kesişimler olabilmektedir. Bununla birlikte laktat ve lipid piklerindeki artış yüksek dereceli glial tümörlerde daha sık görülmektedir (104).

MRS, tedavi sonrası görüntülemelerde GP ve YP ayırımında kullanılabilir (90). GP durumunda yüksek dereceli glial tümörlerde görülmesi beklenen MR spektrumları (artmış Cho, azalmış NAA, artmış Cho/NAA ve Cho/Cr) beklenirken, YP'de doku nekrozuna bağlı tüm metabolitlerde azalma, nekroz sebebiyle lipid pikinde artış görülebilir (86, 87). Ancak özellikle YP'de NAA'daki azalma sebebiyle Cho/NAA oranı tümörü taklit edebilecek şekilde yüksek algılanabilir (88).

Manyetik duyarlılık görüntülemesi, dokular içerisinde yer alan kan, demir ve kalsifikasyonun manyetik duyarlılık farklılıklarını öne çıkaran bir görüntüleme tekniğidir (105). SWI'nın temelinde T2* etkisine bağlı görüntüleme olsa da rutin T2* görüntülemelerinden farklı olarak bu teknikte hem genlik hem de faz bilgisi kullanılır (106). GRE görüntülerdeki faz kayması dokular içerisindeki lokal manyetik duyarlılık farklılıklarına bağlı oluşan, voksel içerisindeki bir grup protonun ortalama manyetik alanını yansıtır. Deoksihemoglobin, hemosiderin ve ferritin gibi paramanyetik maddeler bulundukları ortamdaki manyetik alanı güçlendirerek bulundukları yerde komşu dokulara göre pozitif faz kayması oluştururlar. Sol-elli sistemlerde, spinler saat yönünde salınım hareketi yapıyorsa faz pozitifdir (sağ-el sistemlerde ise aynı yönde hareket negatif faz oluşturur). Kalsiyum gibi diyamanyetik maddeler ise negatif faz kaymasına neden olur. Faz görüntüler dokudaki deoksihemoglobin, hematoma veya kalsifikasyon gibi farklı maddeler nedeniyle oluşan manyetik alan farklılıklarına duyarlıdır, bu nedenle dokular arasındaki duyarlılık farklılıklarının gösterilmesinde kullanılabilir. T2* etkisi olmadan dahi faz görüntüler tek başına iyi bir kontrast kaynağı olur (107).

SWI görüntüler, yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip T2* ağırlıklı görüntülerdir. Bu inceleme sırasında elde edilen genlik (magnitude) ve faz görüntüler elde edilir. Faz görüntülerin maskelenmesi ve maskelenmiş faz görüntülerinin, genlik görüntüleriyle çarpılması sonucu küçük çaplı damarları ve diğer manyetik duyarlılık etkisi oluşturan yapıları daha belirgin gösteren SWI görüntüleri elde edilir. Görüntüleme sonrasında, verilerin otomatik işlenmesi ile faz, genlik görüntüler ile görüntü içerisindeki en düşük sinyal intensitesine sahip pikselleri daha iyi ortaya çıkararak damarların devamlılığını ve ortaya çıkan manyetik duyarlılık etkisini daha görünür hale getiren minimum intensite yansıtması görüntüler oluşturulur (95).

SWI manyetik duyarlılık değişikliklerini daha iyi göstermekte olup, Tong ve ark. tarafından yapılan çalışmada konvansiyonel GRE sekanslara göre difüz aksonal hasar durumunda daha fazla hemorajik lezyonu gösterdiği bildirilmiştir ($p= 0.004$) (108). Venler içerisindeki yüksek deoksihemoglobinin yarattığı T2* düşüşü nedeniyle manyetik duyarlılık venografisi elde edilebilir (109). Manyetik alan farklılıklarına dayanarak faz görüntülerde kalsifikasyon ve hemoraji ayrımı yapılabileceği bildirilmiştir (54, 107). Ayrıca Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve Alzheimer hastalığındaki artmış demir birikiminin SWI ile gösterilebileceği bilinmektedir (54). Ayrıca inme, travma, vaskülitlerin değerlendirmesinde ve beyin tümörlerinin karakterizasyonunda da SWI kullanılabilir (109).

Bagley ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 29 gliyal tümörü olan hastanın 15'inde tümör içerisindeki kanama odakları nedeniyle ortaya çıkan duyarlılık artefaktı T2*GRE sekanslarla gösterilmiştir ve bu tümörlerin patolojik sonucu yüksek dereceli gliyal tümör olarak gelmiştir ($p < 0.05$) (110). SWI ise hem tümör içerisindeki damarlanmayı hem de hemorajik değişiklikleri T2*GRE sekanslara göre daha iyi göstermektedir (111) Mittal ve ark. DSC perfüzyonda artmış rCBV ve MRS'de yüksek Cho/Cr oranı olan olgularda SWI görüntülemesinde tümör dokusu içerisinde artmış kanama odakları tespit etmişlerdir (54). Al Sayyari ve ark. tarafından 2010 senesinde kontrast sonrası SWI ve DAG birlikte kullanıldığı bir çalışmada kontrast sonrası elde edilen SWI görüntülerinin tümör içerisindeki kanama odaklarını daha net göstermesi

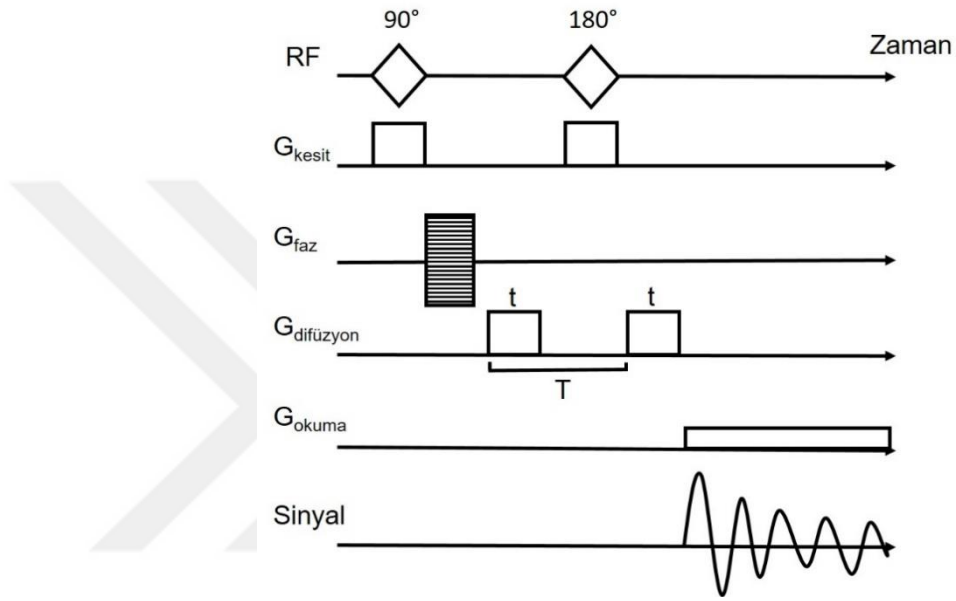
nedeniyle bu şekilde haritalandırılarak oluşturulan görüntüler üzerinde kanama dışındaki alandan yapılan ADC ölçümlerinin radyasyon nekrozu grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (112). Ancak tek başına SWI görüntüler ile GP ve YP ayrımı yapılan çalışma bilgilerimiz dahilinde henüz mevcut değildir.

2.2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Moleküler difüzyon, diğer bir adıyla Brownian hareketi ilk defa 1905 senesinde Einstein tarafından resmi olarak tariflenmiştir (113). Bu kavrama göre su gibi sıvılar içerisindeki herhangi bir molekül, bulunduğu ortamdaki termal enerji nedeniyle rastgele serbestçe hareket eder. Bununla birlikte, hücre duvarı ve intraselüler organeller gibi hücrenin bileşenleriyle olan etkileşimi nedeniyle su moleküllerinin dokular içerisindeki hareketi kısıtlanmaktadır. Yani, dokular içerisindeki su moleküllerinin hareketi o dokunun selüleritesi ve hücre bileşenlerinin bütünlüğü ile ilişkilidir (79). Normal dokuya göre daha yüksek oranda hücre bulunduran malignansiler ya da sitotoksik ödem gibi ekstraselüler mesafede daralmaya neden olan durumlar su moleküllerinin difüzyonunda kısıtlanmaya neden olurken, nekrotik dokularda olduğu gibi ortamdaki hücre sayısının azaldığı ve hücrelerin bütünlüklerinin bozulduğu durumlarda ise su molekülleri daha serbest hareket edebilir (114).

Difüzyonun ölçümü ilk defa 1965 senesinde Stejskal ve Tanner tarafından tariflenmiş, standart SE sekansının 180° yeniden fokuslayıcı pulsunun öncesi ve sonrasında birer adet, su moleküllerinin hareketini uyarıcı gradiyent pulslarının eklenmesi ile yapılmıştır (115). Ancak bu yöntemde elde edilen sinyal uzun sürede elde edilip düşük genlikli olduğundan DAG'ın rutin kullanılması için daha güçlü gradiyentler ve kısa süreli sinyal elde edilmesini sağlayan teknolojik gelişmelerin olması gerekmiştir. Günümüzde en sık kullanılan DAG yöntemi yine de Stejskal-Tanner sekansına dayanmaktadır. Şekil 2.5'te DAG puls sekans şeması gösterilmiştir. 180° 'lik pulsun öncesinde uygulanan gradiyent pulsuyla protonların pozisyonlarına göre faz değişimi sağlanır. Kısıtlanmış difüzyon olduğunda bu faz değişimine uğrayan protonlar aynı yerde kalacaklarından ikinci gradiyent pulsundan da aynı derecede

etkilenecekler ve bu da elde edilen MR sinyalinin yüksek olmasını sağlayacaktır. Serbest difüzyon olduğu durumda ise protonlar ilk gradiyent pulsu sonrasında yer değiştirecekler, buna bağlı ikinci gradiyent pulsunun farklı etkiye uğrayacaklardır. Sonuç olarak serbest olarak hareket eden protonlardan elde edilen MR sinyalinde azalma karşımıza çıkacaktır (116).



Şekil 2.5 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme puls sekansı. RF, radyofrekans pulsunu, G_{kesit} kesit okuma gradiyentini, G_{faz} faz kodlama gradiyentini, $G_{difüzyon}$ difüzyon kodlama gradiyentini, G_{okuma} ise sinyal okuma gradiyentini gösterir. “T” iki difüzyon gradiyenti arasındaki süre olup “t” ise her bir gradiyent pulsunun süresini belirtir.

MRG sinyal intensitesindeki (SI) azalma “ $SI = SI_0 \times \exp(-b \times D)$ ” denkleminde ifade edildiği gibi farklı etkenlere bağlıdır. SI_0 gradiyentler uygulanmadan önceki T2A benzeri görüntüdeki sinyal intensitesi, “b” difüzyon ağırlıklı değerini (b değeri), D ise ortamın difüzyon katsayısını yansıtmaktadır (79). Bu denklemde sinyalin difüzyon ağırlığını “b” değeri belirlemektedir. “b” değeri difüzyon duyarlılık faktörüdür. “ $\gamma^2 \cdot G^2 \cdot t^2 \cdot (T - t/3)$ ” formülüyle hesaplanır. γ giromanyetik oranı, G uygulanan gradiyent pulsunun genliğini, t uygulanan

gradiyent pulslarının süresini, T ise uygulanan iki gradiyent pulsu arasındaki süreyi tanımlamaktadır (117). “sn/mm²” cinsinden ifade edilir. Görüntülerde “ b ” değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve serbest difüzyon bölgeleri siyah olarak görülür. “ b ” değeri düştükçe görüntünün difüzyon etkisi azalır ve daha çok T2 etkisi ortaya çıkar (79).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin niceliksel verilere dönüştürülmesi ADC’nin hesaplanmasıyla mümkün olur. ADC değerinin hesaplanması için en az iki görüntü setine ihtiyaç vardır. Bunlardan birisi difüzyon gradiyentleri uygulanmadan önce, diğeri ise sonraki görüntü olabilir. ADC değeri “ $-\ln(SI/SI_0)$ ” formülü ile hesaplanır (117). SI difüzyon gradiyentleri uygulandıktan sonra, SI_0 ise difüzyon gradiyentleri uygulanmadan önceki sinyal intensitesini yansıtır. Bu şekilde görüntüdeki tüm piksellerdeki ADC değerleri hesaplandıktan sonra veriler görüntüye dönüştürülerek ADC haritası elde edilir. Örnek verecek olursak, beynin difüzyon kısıtlanması olan bir bölgesinden ölçülen, difüzyon gradiyentleri uygulanmadan önceki ve sonraki sinyal intensite değerleri sırasıyla 20 ve 13 olsun. Buradaki sinyal intensite oranı 0,65 olup bunun negatif logaritması 0,43 olur. Buna karşılık kısıtlanmış difüzyon göstermeyen bölgede ise su moleküllerinin hareketine bağlı daha fazla sinyal kaybı olacaktır. Difüzyon kısıtlanması olmayan bölgelerinde sinyal intensitelerinin sırasıyla 20 ve 6 olduğunu varsayarsak, sinyal oranı 0,3 olarak ölçülecek, bunun negatif logaritması ise 1,2 olarak ölçülecektir. Buradan da anlayabileceğimiz gibi kısıtlanmış difüzyon gösteren bölgelerde daha düşük ADC değeri ve elde edilen ADC haritasında ise bu bölgelerde kararma, buna karşılık difüzyon kısıtlanması göstermeyen bölgelerde ise yüksek ADC değeri ve ADC haritasında parlak sinyal elde edilir (79).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme oluşturulurken kullanılan sekans T2 ağırlıklı olup DAG’daki sinyal intensitesi hem dokuların T2 özelliklerine hem de difüzyon gradiyentleri uygulandıktan sonra dokunun sinyalinde oluşan değişime bağlıdır. Bu nedenle çok uzun T2 relaksasyon süresine sahip dokularda ortaya çıkan güçlü T2 etkisi kısıtlanmış difüzyon olarak yanlış yorumlanabilir. Bu durum ‘T2 parlama etkisi’ olarak adlandırılır (92). Ortaya çıkan yüksek sinyalin gerçek difüzyon kısıtlanmasına mı yoksa T2 parlama

etkisine mi ait olduğunun ayrımı için en kolay yol ADC haritasının değerlendirilmesidir. ADC görüntülerde gerçek difüzyon kısıtlanması düşük sinyalli görülürken, 'T2 parlama etkisi' yüksek intensitede görülür (116). T2 parlama etkisini azaltmanın diğer bir yolu ise yüksek b değeri ve kısa TE kullanılarak T2 sinyalini düşürmektir (79).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme elde edilebilmesi için kısa sürede inceleme yapılmasına olanak sağlayan teknikler kullanılmaktadır. Rutin uygulamada bu amaçla en sık eko planar görüntüleme (echo planar imaging, EPI) eklenmiş SE sekansı kullanılır. EPI görüntüleme SE ve GRE türevi sekanslarının her ikisinde de kullanılabilir. Uygulanacak sekans pulsu bir kez (single shot EPI, ssEPI) veya birkaç kez uygulandıktan sonra faz ve frekans kodlama gradientlerinin çok hızlı açılıp kapatılması ile eko treni oluşturulur. Elde edilen bu eko treni k alanının bir veya birkaç TR süresince hızlıca doldurulması ve böylece çekim süresinin kısaltılmasına olanak sağlar (94, 118). Bununla birlikte EPI türevi sekanslar manyetik alan heterojenitelerine çok duyarlıdır (119). Bu durum özellikle hava ve kemik geçişlerinin yoğun olduğu temporal kemik, frontal sinüs ve orbita komşuluğunda, abdomen uygulamasında ise barsaklardaki hava nedeniyle artefaktlara neden olmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme son yıllarda rutin beyin MRG sekansları içerisinde yer bulmuştur (117). DAG, patofizyolojik değişikliklerin başlaması ile dakikalar içerisinde hücresel düzeydeki değişiklikleri yansıtabilmesi nedeniyle inme değerlendirilmesi için vazgeçilmez bir görüntüleme tekniği haline gelmiştir (120-122).

Yüksek dereceli gliyal tümörler artmış selülerite nedeniyle, düşük dereceli gliyal tümörlere göre ADC değerlerinde azalma beklenebilir. Kono ve ark. 2001 yılında yaptığı bir çalışmada derece II astrositomlarda ortalama ADC değeri 1.14 ± 0.18 iken glioblastomlarda 0.82 ± 0.13 olarak bulunmuştur (123). Bulakbaşı ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 0.73 ADC değeri ile 0.74 ADC oranlarının tümörlerin derecesini ayırt etmede efektif olduğu bildirilmiştir (124). Ancak her iki çalışmada da düşük ve yüksek dereceli tümörlerde kesişen ADC değerleri olduğu bildirilmiş ve tek başına ADC ile

tümör derecesi kestiriminin her zaman doğru olamayacağı belirtilmiştir. DAG tümöral dokudaki artmış selülerite nedeniyle görece kısıtlanmış, buna karşılık nekrotik alanlarda kolaylaşmış difüzyon özelliklerinin olması nedeniyle postoperatif hasarın belirlenmesinde ve tedavi ile ilişkili değişikliklerin değerlendirilmesinde de kullanılabilir (79). Hein ve ark. tarafından yapılan çalışmada tümör rekürrensinde ortalama ADC'yi $1.18 \pm 0.14 \times 10^{-3}$ olarak bulunmuşken, radyasyon nekrozunda ise $1.40 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ olarak bulunmuştur ($p < 0.006$). Karşı taraf normal dokuya göre ADC oranı ise gliom rekürrensinde 1.43 ± 0.11 , radyasyon nekrozunda 1.82 ± 0.07 ($p < 0.001$) olduğu gösterilmiş olup ortalama ADC ile ADC oranının radyasyon nekrozu ile tümör rekürrensini ayırt edilmesinde kullanılabileceğini savunmuşlardır (10).

DAG'da yüksek selüleriteye sahip tümörler belirgin difüzyon kısıtlanmasına neden olurlar. Bu özellikleri nedeniyle SSS lenfoması ayrıca medulloblastom ve diğer yuvarlak küçük hücreli grup tümörlerin tanısında belirgin difüzyon kısıtlanması önemli bir özelliktir (125, 126). İntraaksiyal santral sinir sistemi tümörlerinde düşük ADC değeri olması glial tümörden ziyade lenfomayı ayırıcı tanıda öne çıkarır. Guo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortalama ADC oranı lenfomada 1.15 iken yüksek dereceli astrositomlarda 1.68 olarak bulunmuştur ($p < 0,01$).

Al Okaili tarafından intraaksiyal beyin tümörlerinin ayırıcı tanısında ileri MR görüntüleme yöntemlerinin kullanımıyla ilgili 2006'da yayınlanmış derleme makalesinde, lezyonun kontrast tutulumu göstermesi halinde ayırıcı tanıda öncelikle değerlendirilmesi gereken parametrenin ADC değeri olduğu belirtilmiştir. ADC'nin $> 1.1 \times 10^{-3}$ olması durumunda perfüzyon görüntüleme ile primer santral sinir sistemi tümörü ile tümörü taklit edebilen diğer lezyonların (tümeaktif demiyelinizan lezyon gibi) ayrılması önerilirken, $< 1.1 \times 10^{-3}$ ADC değerinde lezyonun kontrast tutulum paterni halkasal tarzda değilse lenfoma öncelikli tanı haline gelmektedir (43).

2.2.2. Perfüzyon Görüntülemesi

Perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasındaki oksijen ve metabolit alışverişini ifade eder. Aynı zamanda perfüzyon herhangi bir dokuya ulaştırılan

kan akımı olarak da kullanılır. Perfüzyon oluşan MR sinyalini de etkileyen kan hacmi, kan akım hızı ve kanın oksijenizasyonu gibi fizyolojik parametreleri göstermek için kullanılır (127).

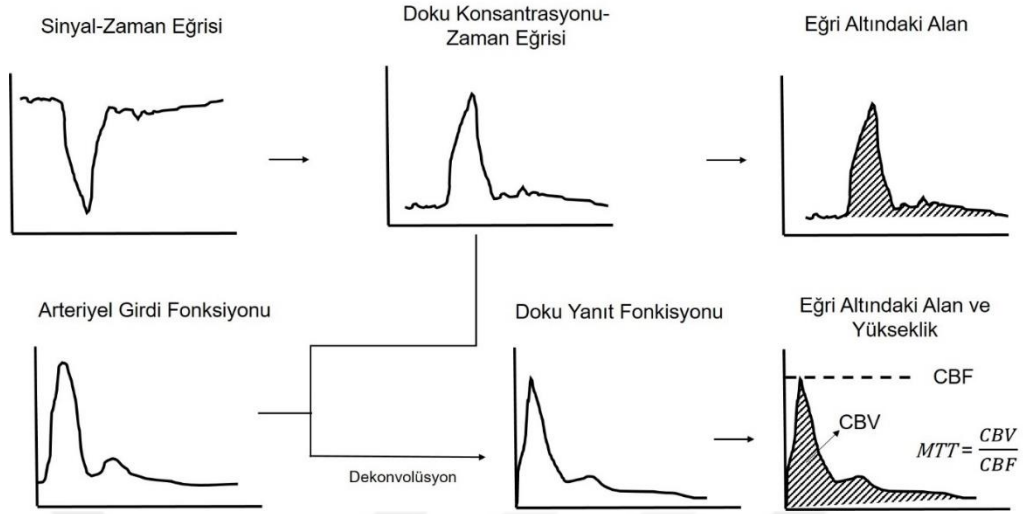
MRG ile perfüzyonu göstermek için iki temel yöntem vardır. Bunların ilki intravasküler, difüzyon göstermeyen ekzojen bir kontrast maddenin işaretleyici olarak kullanılmasıdır (ekzojen işaretleyici). Kontrast madde olarak çoğunlukla gadolinyum bazlı ajanlar (Gd) kullanılır. Gadolinyumun T2* relaksasyonunu kısaltması nedeniyle çevresinde oluşturduğu manyetik alan duyarlaşması prensibine dayanan dinamik duyarlılığa dayalı kontrastlı perfüzyon görüntüleme ve gadolinyumun T1 relaksasyonunu kısaltması prensibiyle oluşturulan dinamik kontrastlı perfüzyon ekzojen işaretleyici yöntemiyle elde edilir. MR perfüzyon elde etmek için ikinci temel yöntem ise manyetik olarak işaretlenmiş arteriyel kan içerisindeki su moleküllerinin endojen işaretleyici olarak kullanılması prensibine dayanan arteriyel spin işaretlemesi (arterial spin labeling, ASL) ile MR perfüzyondur (128).

DSC MR perfüzyonu aynı zamanda perfüzyon ağırlıklı görüntüleme olarak da bilinmektedir. Bu teknikte gadolinyum içerikli kontrast maddenin beyin dokusundan ilk geçişi T2 veya T2* ağırlıklı bir seriyle takip edilir. Paramanyetik Gd'un oluşturduğu manyetik alan duyarlaştırıcı etkisi, bu görüntülerden elde edilen sinyal intensitesi-zaman eğrisinde, kontrast maddenin ilk geçişi sırasında hızlı bir sinyal kaybına neden olur. SE veya GRE temelli bir sekans bu amaçla kullanılabilir. SE kullanıldığında T2, GRE kullanıldığında ise T2* ağırlığından faydalanılır. Yapılan çalışmalarda SE sekansların daha çok kapiller düzeyindeki mikrovasküler damar boyutunda, GRE sekansların ise tüm boydaki damarlarda relaksivite farklılığına duyarlı olduğu bildirilmiştir (129). Ayrıca SE sekansa göre daha kısa sürede elde edilmesi nedeniyle GRE sekanslar tüm beyni kapsayacak görüntülerin elde edilmesine olanak sağlar (130). Dinamik görüntülemedeki en önemli elementlerden birisi Gd bazlı kontrast maddenin dokudaki bu hızlı hareketinin görüntülenebilmesidir. Bunun için EPI ya da spiral MRG gibi çok hızlı tekniklere de ihtiyaç duyulmaktadır (118). Dokudan kan geçiş zamanının optimal olarak saptanabilmesi için <2 saniyenin altında temporal rezolüsyon sağlanması

önerilmektedir. EPI sekansında TR 1500msn veya altında olacak şekilde ayarlanabilir ise tüm beyni kapsayacak bir çalışmaya olanak sağlayan temporal rezolüsyona ulaşılır (130). İndikatör dilüsyon teorisine göre (131), dokuda oluşan T2* relaksasyonundaki değişiklik kontrast madde konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir ve DSC sekansında elde edilen sinyal intensitesi-zaman eğrisi, dokudaki kontrast madde konsantrasyonu-zaman eğrisine dönüştürülebilir (130). Bu verilerden serebral kan hacmi ve serebral kan akımı gibi parametrik haritalar oluşturulabilir. Şekil 2.6'da DSC MR perfüzyonda elde edilen sinyal-zaman eğrisi ve bu veriden parametrik haritaların elde edilmesi gösterilmiştir.

Dokuya kan getiren bütün arterlerden gelen verinin uniform olduğu var sayıldığında doku konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanın hesaplanmasıyla basit olarak CBV elde edilebilir. Ancak sınırlı uzaysal çözünürlük nedeniyle arterlerdeki kan akımını, dolayısıyla CBV'yi tam olarak hesaplamak mümkün değildir. Arterlerden gelen verinin uniform konsantrasyon gösterdiği varsayılarak rölatif CBV (rCBV) elde etmek mümkündür (130). rCBV, ölçülen bir alanda 100 mg beyin dokusunda düşen kanın mililitre cinsinden değerini verir (ml/100 gr beyin dokusu).

CBF değerini elde etmek ise CBV hesaplanmasına göre görüntünün daha fazla işlenmesini gerektirirken, aynı zamanda DSC görüntülerin elde edilmesindeki MR sinyali instabilitesi veya yetersiz görüntü kalitesi gibi olumsuz durumlardan daha fazla etkilenmektedir (127). CBF oluşturulması için, öncelikle dokudaki gerçek kontrast klirensinin, yani dokunun kontrast maddeye yanıtını yansıtan doku-yanıt fonksiyonunun oluşturulmasına ihtiyaç vardır. Bu amaçla doku konsantrasyonu zaman eğrisinden, arteriyel girdi fonksiyonu (arterial input function, AIF) dekonvolüsyonu yapılır. Elde edilen doku fonksiyonu eğrisinin altında kalan alan da yine CBV'yi verir. Doku fonksiyonu eğrisinden CBV hesaplanmasının, doku konsantrasyonu-zaman eğrisinden CBV hesaplanmasına göre, dokudaki kontrast maddenin yeniden dolaşımının elimine edilmesi nedeniyle daha doğru olduğu bildirilmiştir (132). Ancak daha önce bahsedildiği gibi dekonvole eğrinin oluşturulma süreci MR sinyalinin oldukça kaliteli olmasına daha bağımlıdır.



Şekil 2.6 DSC MR perfüzyonda elde edilen sinyal zaman eğrisi ve bu eğriden parametrik haritaların oluşumu. Gadolinyumlu kontrast maddenin ilk geçişi sırasında hızlı sinyal kaybına bağlı elde edilen sinyal-zaman eğrisi, doku konsantrasyonu-zaman eğrisine dönüştürülür. Bu grafikte eğri altında kalan alan CBV'yi verir. Doku konsantrasyonu-zaman eğrisinden, arteriyel girdi fonksiyonu eğrisi dekonvolüsyonu yapılarak, doku yanıt fonksiyonu eğrisi oluşturulur. Yine bu eğrinin altında kalan alan hesaplanarak CBV haritası oluşturulabilir. Eğrinin tepe noktasıyla CBF, CBV/CBF bölümü ile de MTT haritaları oluşturulur. Tepe noktasına kadar geçen süre ise TTP'yi yansıtır. CBV= serebral kan hacmi, CBF=serebral kan akımı, MTT=ortalama geçiş süresi, TTP= tepe noktasına kadar geçen süre.

Doku fonksiyonu eğrisi, kontrast maddenin beyin kapiller yatağından gerçek klirensi için geçen süresi, yani ortalama geçiş süresini (mean transit time, MTT) verir. Bu eğriden elde edilen CBV'nin MTT'ye bölünmesi ile CBF elde edilir (133). CBF ölçümü ayrıca elde edilen dekonvole doku fonksiyonu eğrisinin ilk tepe noktasındaki değerin bulunmasıyla da elde edilebilir. Bu şekilde de CBV'nin CBF'ye bölümü MTT'yi verir (127). MTT'nin birimi saniye

(sn) olup, CBF ise 100 gr beyin dokusundan dakikada geçen kanın mililitre cinsinden değerini verir (ml/100 gr beyin dokusu/dk).

Anlaşılabileceği gibi CBF'nin doğru olarak hesaplanması için AIF'nin doğru olarak belirlenmesi son derece önem taşımaktadır. Teorik olarak CBF'nin tüm voksellerdeki ölçümü içini her vokselde AIF belirlenmesi gerekir. Pratik olarak bu mümkün olmadığı için, tek bir arterden elde edilen AIF'nin tüm beyinde uniform olduğu varsayılarak değerlendirme yapılır. AIF görüntünün ham verisinden, ölçümün yapılması istenilen arter üzerinde hesaplanacak voksellerin manuel olarak seçilmesiyle elde edilir. Kontrastın dokuya erken ulaştığı, doku yanıt eğrisinde daha büyük genlikli bir pik oluşturan ve kısa geçiş süresine sahip vokseller uygun AIF oluşturulmasında istenilen özelliklerdir. Bu süreçte, seçilecek voksellerin niteliğini önceden belirleyecek bazı otomatik algoritmalar kullanılarak ölçümler arasında standardizasyon da sağlanabilir (127). Bölgesel olarak rCBV ve rCBF değerleri istenilen bölgelere ROI yerleştirilerek ölçülebilir.

Gadolinyumun T2 ve T2* relaksasyonu üzerine olan etkisini ön plana çıkarabilmek için yüksek konsantrasyonda olması gereklidir. Bu nedenle DSC perfüzyon sekansı için, beyin dokusuna güçlü ve yoğun kontrast madde ulaşımının sağlanması için >3ml/sn (genellikle 4-6 ml/sn) hızda kontrast madde bolus enjeksiyonu gerekir. Bolus enjeksiyonunun yeterli, standardize ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için kontrast pompa enjektör sistemi gereklidir. DSC perfüzyon sekansı başlatıldıktan yaklaşık 20 sn sonra bolus enjeksiyonu yapılır, bunun hemen arkasından aynı hızda 20-30 ml serum fizyolojik bolusu yapılarak kontrast maddenin daha hızlı bir şekilde kalbe ulaşması sağlanır. MR perfüzyon sekansının ilk kullanıldığı dönemde 0.3 mmol/kg gibi yüksek dozda kontrast madde miktarı kullanılırken günümüzde sekans teknolojilerinin gelişmesi nedeniyle rutin 0.1 mmol/kg yeterli olmaktadır (128).

DSC perfüzyon, özellikle yeni kullanılmaya başladığı dönemlerde özellikle serebral iskeminin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. DAG'daki kısıtlanmış difüzyon alanının yalnızca infarkt korunu temsil ettiği düşünülürken, DSC perfüzyondaki azalmış rCBV, rCBF ve artmış MTT zamanı

gösteren bölgelerin riskli dokuyu temsil ettiği düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak akut inmede perfüzyon görüntülemeyle DAG'ın birlikte kullanılması ile difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve iskemik penumbranın kestirilmesiyle risk grubu hastaların daha iyi belirlenmesi hedeflenmiştir (121, 134).

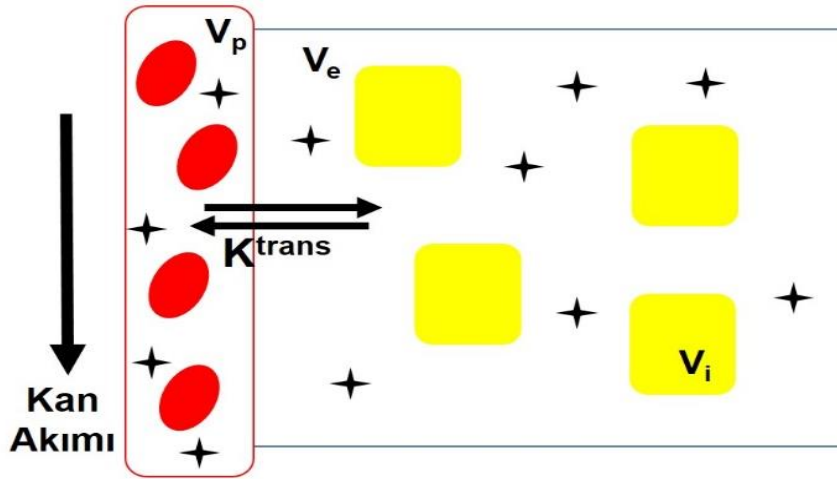
Ayrıca özellikle artmış rCBV değerlerinin tümörlerdeki neovasküleriteyi yansıttığı ve bunun da tümörlerin derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (127, 135, 136). Çoban ve ark.tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada rCBV için 5.79 oranı kullanıldığında %89 sensitivite ve %90 spesifisite ile glioblastomlu hastalar içerisinde düşük ve yüksek sağ kalım görülen hastaların ayrılabilirdiği belirlenmiştir (137). rCBV haritaları, tümörün derecesinin daha yüksek olduğu alanın kestirimiyle stereotaktik biyopsi yapılacak bölgenin seçiminde kullanılabilir (104, 136). Ayrıca tedavi sonrası ortaya çıkan değişikliklerde, özellikle YP ve GP ayırımında, tümöral dokuda radyasyon nekrozuna göre daha yüksek rCBV değerlerinin olduğu bilgisi kullanılarak arada kalan olgularda ayırım yapılabilir (8)

DCE MR perfüzyonu, çoğunlukla “permeabilite MRG” olarak da adlandırılmakta olup gadolinyumlu kontrast maddenin uygulanmasından önce, uygulanması sırası ve sonrasında dinamik T1A görüntülerin elde edilmesi bu teknikte temel prensiptir. Sonuç olarak elde edilen sinyal intensitesi-zaman eğrisi doku perfüzyonu, damar permeabilitesi ve ekstraselüler ekstraselüler boşluk (EEB) hakkında bilgi verir (138). Bu verileri elde etmek için çeşitli farmakokinetik modellemeler kullanılmaktadır (139, 140).

Bütün dokular genel olarak üç kompartmana ayrılarak incelenebilir, vasküler plazma boşluğu, ekstraselüler ekstraselüler boşluk ve intraselüler boşluk. Klinik olarak kullanılan MR kontrast maddeleri intraselüler boşluğa geçmediğinden, DCE MRG incelemesi modellemelerinde vasküler boşluk ve EEB olmak üzere iki kompartmanlı modelleme kullanılmaktadır (Şekil 2.7) (141).

İntravenöz kontrast madde uygulanmasının ardından, kontrast madde hedef dokuya ulaştıktan sonra konsantrasyon farklılığı nedeniyle vasküler plazma boşluğu içerisinde, EEB içerisine pasif difüzyon ile sızmaya başlar. Kontrast maddenin böbreklerden atılımı nedeniyle plazma konsantrasyonu

düştükçe, kontrast maddenin EEB'den plazma içerisine geri akımı kontrast maddenin tamamı atılincaya kadar devam edecektir (Şekil 2.7) (139). DCE MRG'de dinamik görüntü elde edilmesinde T1A seriler kullanılarak kontrast maddenin T1 relaksasyonunu kısaltması sinyal kaynağı olarak kullanılır (142). Gadolinyumlu kontrast maddelerin neden olduğu T1 relaksasyonundaki hızlanma, kontrast maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu nedenle, T1A serilerdeki sinyal parlaklaşması miktarı, dokudaki kontrast madde konsantrasyonu ile eşleştirilebilir (140) ve doku konsantrasyonu-zaman eğrisi oluşturulur. Modelleme yapılmadan önce, bu eğri altında kalan alan (initial area under the curve, iAUC) hesaplaması basitçe yapılabilir (143). Ancak iAUC, DCE-MRG'de sinyal oluşumuna etki eden farklı fizyolojik süreçleri göz önüne almadığından her zaman doğru sonuç vermeyebilir (140).



Şekil 2.7 DCE MR Perfüzyonda Kontrast madde dağılımının iki kompartmanlı modeli. Gadolinyum bazlı kontrast madde (✦) plazma boşluğu ve ekstraselüler ekstraselüler boşluk (EEB) arasındaki endotelden her iki bölgeye dağılmakta ancak sağlıklı ve hücre duvarı hücreler içerisine (kırmızı oval kırmızı kan hücrelerini, sarı dikdörtgen ise doku hücrelerini temsil etmektedir) geçmemektedir. K^{trans} : plazma boşluğu ile EEB arasındaki volumetrik transfer katsayısı, V_p : plazma hacmi, V_e : ekstraselüler ekstraselüler boşluk hacmi, V_i : intraselüler hacim.

Farmakokinetik modellemeler yapılırken, kontrast maddenin plazma içerisindeki konsantrasyonunun hesaplanmasına olanak sağlayan vasküler girdi fonksiyonu (vascular input function, VIF) hesaplaması için görüntü alanındaki büyük boyutlu bir damar kullanılır. VIF için arter (örneğin orta serebral arter gibi tümörün bulunduğu bölgedeki büyük boyutlu bir arter) veya ven (örneğin süperiyor sagittal sinüs) üzerine ROI yerleştirilerek girdi fonksiyonu elde edilebileceği gibi, yeni yazılım sistemlerinde olduğu gibi görüntü içerisindeki farklı pikseller üzerinde elde edilen eğrinin ortalaması ile de otomatik VIF ölçümü de kullanılabilir (144). VIF, dokular içerisindeki damarlardaki kontrast maddenin zamanla konsantrasyonunda meydana gelen değişiklikleri gösterir, bundan yola çıkarak zaman içerisinde vasküler boşluk ile EEB arasındaki kontrast madde değişim gradiyenti ve EEB miktarı hesaplaması yapılabilir. Yani, doku konsantrasyonu-zaman eğrisi ile VIF'dan gelen bilgiler bir arada kullanılarak kontrast madde dağılımının matematik modellemesi yapılabilir (139).

DCE MRG'de en sık kullanılan ve üzerinde en çok çalışma yapılmış parametre K^{trans} 'tır (139). Plazma boşluğu ile EEB arasındaki volumetrik transfer katsayısı olarak tanımlanır, birimi dakika⁻¹'dir. Kontrast maddenin iki kompartman arasındaki dağılım oranı, plazma ve EEB'deki kontrast madde konsantrasyonu, kapiller geçirgenlik, kapiller yüzey alanı ve doku yoğunluğu ile orantılıdır. Kompartmanlar arasında yüksek geçirgenlik olduğunda kontrast madde geçişi tamamen kan akımına bağlı olduğunda bu durumda K^{trans} kan akımını yansıtacaktır. Geçirgenliğin düşük olduğu durumda ise, kontrast madde EEB'ye kolay olarak geçemeyeceğinden bu durumda K^{trans} daha ziyade permeabiliteyi yansıtacaktır (128). EEB boşluğunun hacmi V_e , plazma hacmi V_p ve transfer hız kat sayısı K_{ep} DCE MRG'de, başlangıçta tariflenen iAUC ve K^{trans} dışında hesaplanan diğer parametrelerdir. K_{ep} , K^{trans} 'ın V_e 'ye bölünmesi ile hesaplanır (140).

DCE MRG elde edilirken ilk önce dokulardaki bazal T1 sinyal durumunu görebilmek amacıyla iki farklı flip açısı kullanılarak, literatürde en iyi açıların 5° ve 15° olduğu gösterilmiş (145), bazal T1 relaksasyonu ölçümü yapılır. Sonrasında dinamik DCE MR perfüzyon incelemesi elde edilerek sinyal

intensitesi-zaman ve bundan da doku konsantrasyonu-zaman eğrisi oluşturulur. Oluşturulan bu eğri ile VIF birleştirildikten sonra farmakokinetik modellerle daha önce bahsedilen parametrik haritalar oluşturulur (139).

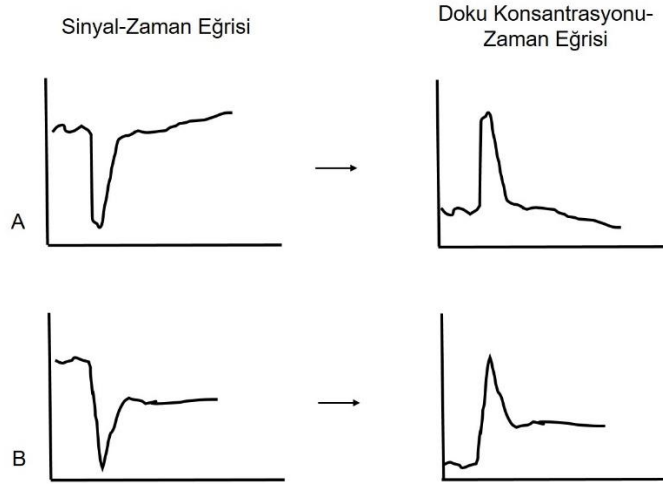
DCE MRG için standart SE sekanslardan ziyade dinamik inceleme yapılmasına olanak sağlayan GRE sekansların kullanılması gerekir (146). Ancak rutin olarak elde edilen GRE sekanslarda $T2^*$ etkisi ön plana çıkmaktadır. Bu da doku konsantrasyonu zaman eğrisinde arzu edilen $T1$ ağırlıklı sinyal artışını engelleyebilir. GRE sekansının $T2^*$ ağırlığını azaltıp $T1$ ağırlığını ön plana çıkarmak için bozulmuş (spoiled) GRE sekansları kullanılır (94). Bu amaçla iki veya üç boyutlu (3B) sekans modelleri kullanılabilecek olsa da artmış sinyal-gürültü oranı, VIF hesaplamasında akım artefaktlarından daha az etkilenmesi nedeniyle 3B sekanslar tercih edilmektedir. Bununla birlikte 3B sekansların ideal temporal rezolüsyonla elde edilmesi için cihaz içerisinde daha güçlü gradiyent sistemlerinin bulunması gerekliliği de göz önünde bulundurulmalıdır (139). Yalnızca K^{trans} değerlendirmesi için 3-4 dakikalık sekans süresi yeterli olurken parametrik haritaların tümünün ideal olarak elde edilebilmesi arzulanıyorsa yaklaşık 6-7 dakikalık veri toplama süresi ayrılmalıdır. Temporal rezolüsyonun 3,5-6 saniye arasında olması önerilmektedir. DCE MRG sekansının başlamasından 20 saniye sonra kontrast madde enjeksiyonu başlar. Kontrast enjeksiyon hızının DSC perfüzyon kadar yüksek olması gerekmez de Tofts modellemesinin optimum yapılması için 2-4 ml/sn'lik enjeksiyon hızı önerilmektedir. Kontrast madde sonrası 10-20 ml serum fizyolojik aynı hızda verilmelidir. Her ne kadar bu hızdaki kontrast madde enjeksiyonu manuel yapılabilecek olsa da sürekli ve standart bir enjeksiyon için pompa kullanımı önerilmektedir (128).

DCE incelemesi özellikle son 10 yıl içerisinde sıklıkla araştırılan ve farklı tümörlerin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlayan bir teknik olmuştur (136). DSC perfüzyon incelemesine benzer şekilde tümörlerde artmış damarlanma ve neoplastik hücreler tarafından KBB'deki bozulma nedeniyle artmış permeabilite bu incelemede artmış parametrik değerler olarak karşımıza çıkar. Yine benzer şekilde Jung ve ark. ile Santraro ve ark. DCE permeabilite incelemesindeki K^{trans} , V_e ve V_p değerlerinin artmasıyla gliomların

derecelerinin de arttığını göstermişlerdir (135, 147). Thomas ve ark ile Yun ve ark. tarafından yapılmış iki farklı çalışmada DCE permeabilite incelemesindeki artmış K^{trans} , V_e ve V_p değerlerinin YP ve GP ayırımında rolü olduğu bildirilmiştir (3, 12). Ayrıca santral sinir sistemi lenfomalarının tanısında yeri olduğu gösterilmiştir. Bilindiği üzere lenfomalar, glioblastom gibi yüksek dereceli glial tümörlere kıyasla DSC perfüzyon incelemesinde daha düşük rCBV değerine sahiptir, bununla birlikte lenfomada belirgin artmış permeabilite olduğu gösterilmiştir. Glioblastom ile primer SSS lenfoması ayırımında DSC ile birlikte DCE incelemesi kafa karıştıran olgularda kullanılabilir (148, 149). Ayrıca DCE permeabilite görüntülemesi, özellikle VEGF gibi büyüme faktörlerini hedef alan yeni antikarsinojenik ilaçların etkinliğinin araştırılması amacıyla klinik çalışmalarda denenmektedir (150, 151). İlk çalışmalarda her ne kadar DCE protokolleri arasındaki farklılıklar nedeniyle beklenen sonuç alınmamış olsa da DCE permeabilite gibi tedavilerin etkinliğinin erken safhalarındaki değişiklikleri gösterebilme potansiyeli olan görüntüleme teknikleri, bu ilaçların araştırılmasına önemli bir yer edinebilir (142).

DSC ve DCE perfüzyon teknikleri aynı hastada birlikte kullanılabilir (128, 142). Burada ortaya çıkan sorun her iki inceleme için ayrı kontrast madde verme gerekliliği ve sekansların sıralamasıdır. Özellikle DSC perfüzyonda parametrik haritalar oluşturulurken AIF kullanılmadan CBV hesaplanmasında, ekstraselüler ekstraselüler alana gadolinyum geçişi hataya neden olabilir. Şekil 2.8'de DSC perfüzyon incelemesinde doku konsantrasyonu-zaman eğrisinin, sekans öncesinde gadolinyum verilmeden ve verilerek elde edilen eğriler görülmektedir. Bu şekilden de anlaşılacağı üzere, dokuların gadolinyuma doyurulmadan önce elde olunan doku konsantrasyonu-zaman eğrisinde, gadolinyumun ilk geçişi sonrasında EEB'ye sızıntısı nedeniyle eğrinin geç kısımlarında T1 kısalma etkisine bağlı sinyal artışı olmaktadır. Önceden gadolinyum verilerek (pre-bolus kontrast madde) ekstraselüler ekstraselüler dokular kontrast madde ile satüre edildiğinde bu hata önlenir. Buradaki satüre edici etkisi nedeniyle, eğer DSC ve DCE perfüzyon incelemeleri birlikte yapılacaksa önce DCE incelemesinin yapılması, iki enjeksiyon arası 5-8 dakikalık bir zaman geçmesi (DCE elde etmesi için

yaklaşık olarak gereken süre de aslında bu kadardır) ve sonrasında DSC incelemesi yapılması önerilmektedir (142). Buradaki diğer bir öneri ise verilecek toplam kontrast maddenin her iki incelemeye bölünerek uygun enjeksiyon hızlarında verilmesidir (128).



Şekil 2.8 DSC MR perfüzyonda pre-bolus kontrast maddenin etkisi. A öncesinde kontrast madde verilmemiş, B ise pre-bolus kontrast madde yapılan ve yeterli süre sonrasında elde olunmuş DSC sekanslarındaki sinyal-zaman eğrisi ve doku konsantrasyonu-zaman eğrisi verilmiştir. İki grafik arasında belirgin eğri altındaki alan farklılığı yani CBV farkı görülmektedir.

ASL, endojen takipçi olarak manyetik olarak işaretlenmiş kanın kullanıldığı bir perfüzyon yöntemidir. Sürekli veya aralıklı pulslar ile görüntüleme bölgesine gelmeden önce kan içerisindeki su molekülleri RF pulsları ile işaretlenmesi ile kanın beyin içerisindeki akımı değerlendirilebilir (136, 146). ASL yöntemi ile esas olarak CBF hesaplanırken henüz rutin kullanıma girmeyen, bazı çalışmalarda gösterilen yöntemler ile CBV ve MTT ölçümü yapmak da mümkün olmaktadır (152). ASL'nin kontrast maddeye gerek duymaksızın elde edilmesi nedeniyle bu yöntem tam olarak non-invazif bir yöntemdir. Kontrast madde verilmesinin kontrendike olduğu hastalar veya damar yolu sıkıntısı yaşanan pediyatrik yaş grubu gibi hastalar için tercih edilen yöntem olabilir. Ancak ekzogen işaretleyici ile elde edilen perfüzyon

görüntülemelere göre daha düşük sinyal gürültü oranı, özellikle DSC MR perfüzyona göre daha uzun süren çekim süresi ve pratik kullanımda yalnızca CBF hakkında bilgi vermesi dezavantajlarıdır (128). Serebral kan akımını gerçeğe yakın oranda ölçebilmesi nedeniyle ASL özellikle inmenin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. DSC perfüzyonda net rCBF değeri elde edilemezken bu amaçla SPECT gibi bazı nükleer tıp yöntemleri kullanılmaktadır. ASL tekniği bu amaçla non-invazif ve radyasyon içermeyen bir yöntem olarak, alternatif bir inceleme olabilir (127). Choi ve ark. DSC perfüzyon incelemesine ASL perfüzyonun eklenmesinin, YP ve GP ayrımında DSC incelemesinin tanısal doğruluğunu %12,9 artırdığını göstermişlerdir (84). Ayrıca bu incelemeden CBV ve MTT ölçülmesine yönelik çalışmalar devam etmekte olup ilerleyen zamanlarda tümör değerlendirmesinde ASL daha sık kullanılan bir yöntem haline gelebilir (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Kapsamı ve Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni (Karar No: 16/780-08) alınmış olup Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri bilgi sisteminden 1 Ocak 2013 - 30 Kasım 2016 tarihleri arasında glioblastom nedeniyle takip edilen ve MR incelemesi yapılan hastaların bilgileri taranmıştır. Çalışmamız için glioblastom nedeniyle cerrahi sonrasında standart kemoradyoterapi alan ve takiplerinde yeni ortaya çıkan veya büyüme gösteren kontrast tutulumu gösteren lezyonların ayrımı nedeniyle DAG, DSC perfüzyon ve DCE permeabilite çalışmalarının üçü birden yapılan ve bu incelemeden en az 3 ay sonra elde olunmuş en az bir tane daha takip görüntülemesi olan toplam 27 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Takibi sırasında elde olunmuş tetkikinde bu üç modalitenin hepsi bulunmayan, bu üç tetkikin de yapılmış olmasına rağmen en az 3 ay aralığa sahip en az bir adet daha takip incelemesi bulunmayan ve tanılabilirliği düşük tetkike sahip hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara bu lezyonlara yönelik ikinci bir cerrahi uygulanmamıştır, bu nedenle hastaların progresyon ve yalancı progresyon gruplarının hangisinde yer aldığı RANO kriterlerine göre belirlenmiştir (76).

3.2. MRG Protokolü

Yeni ortaya çıkan veya büyüme gösteren kontrast tutan lezyonun ayırıcı tanısı için elde olunmuş MRG incelemelerinin tamamı 3 T manyetik alan gücündeki cihazda (Ingenia; Philips Healthcare, Best, Hollanda), 8 kanallı kafa sargısı ile yapılmıştır.

Tümör protokolünde önce sırasıyla sagittal düzlemde T1A, aksiyel düzlemde T2A TSE, FLAIR ve T1A SE ile koronal T2A TSE sekanslar elde edilmiştir. Bu sekansların görüntüleme parametreleri tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Konvansiyonel MRG sekansları parametreleri

	TR/TE (ms)	FA	Kesit Kalınlığı/ Aralığı (mm)	FOV (mm)	Matriks	NEX
Sagital T1A	450/10	70°	4 / 1	220	512x512	1
Aksiyel T2A	3000/80	90°	4 / 1	220	704x704	3
Aksiyel FLAIR	11000/125 TI:2800ms	90°	4 / 1	220	400x400	2
Aksiyel T1A	400/12	70°	4 / 1	220	576x576	1
Koronal T2A	3000/80	90°	4 / 1	220	704x704	2
Aksiyel 3B T1A-K	7.9/3.5	8°	1 / 0	220	256x256	1
Koronal T1A-K	505/10	70°	4 / 1	220	560x560	1

Rutin konvansiyonel sekanslar sonrasında ssEPI DAG elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üç ortogonal yönde alındıktan sonra bunların birleştirilmesi ile “trace” görüntüler elde edilmiştir. Bu veri kullanılarak, firma tarafından sağlanmış, MRG cihazı konsolunda yer alan yazılımla, 0 ve 1500 sn/mm² b değerleri kullanılarak voksel başına ADC değerlerinin hesaplandığı ADC haritaları otomatik olarak oluşturulmuştur. DAG sekans parametreleri şu şekildeydi: TR/TE= 3750/90 ms, FA= 90°, difüzyon kodlama gradientleri b=0 ve 1500 sn/mm², kesit kalınlığı/aralığı= 4/1 mm, FOV= 230 mm, matriks= 224x224, NEX= 2, kesit sayısı= 24, voksel boyutu= 1,5 x 2,2 x 4 mm ve toplam görüntüleme süresi= 1 dakika 19 saniye.

Genel bilgilerin perfüzyon görüntüleme kısmında bahsedildiği gibi DSC incelemesinde Gd'un ekstrasvasküler ekstraselüler boşluğa sızıntısı sonucu oluşabilecek T1 ve T2* kısalmasına bağlı yanlış değerlendirmenin önüne geçilmesi amacıyla DCE permeabilite çalışması DAG'dan sonra yapılmıştır. DCE permeabilite MRG için, 3 boyutlu GRE T1A görüntüler, MRG uyumlu enjeksiyon pompasıyla (Optistar; Mallinckrodt, Auckland, Yeni Zelanda) standart 0.1 mmol/kg gadoterat megluminin (Dotarem; Guerbet, Paris, Fransa) 2 ml/sn hızla, verilmesinden önce, verilmesi sırasında ve sonrasında elde

edilmiştir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında aynı hızda 20 ml serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. Dinamik incelemenin temporal rezolüsyonu 4,2 saniye olup dinamik inceleme başladıktan sonra 6.dinamik görüntünün başlamasıyla kontrast madde enjeksiyonu başlatılmıştır. Toplam 50 dinamik görüntü alınmıştır. DCE sekans parametreleri şu şekildedir: TR/TE= 3,6/1,7 ms, FA= 8°, kesit kalınlığı/aralığı= 3/0 mm, FOV= 220 mm, matriks= 192x192, NEX=1, kesit sayısı= 36, voksel büyüklüğü= 1,6 x 1,6 x 3 mm ve toplam görüntüleme süresi= 3 dakika 33 saniye. Dinamik incelemenin öncesinde, piksel başına başlangıç T1 relaksasyon süresinin ölçülmesi için aynı sekans parametreleriyle, yalnızca FA= 5° ve 15° olacak şekilde referans görüntüler elde edilmiştir.

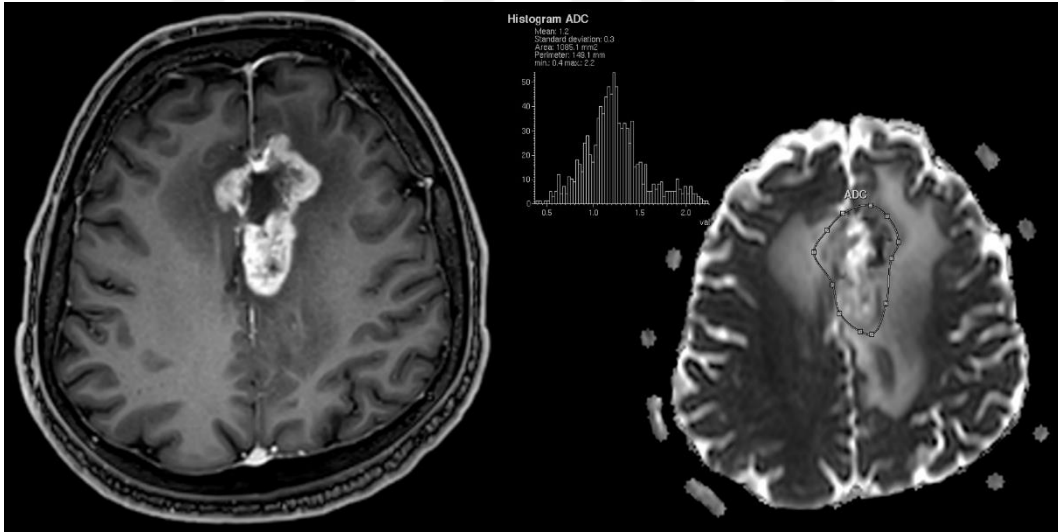
DCE sırasında verilen kontrast maddeden yararlanılarak, aksiyel düzlemde 3B volümetrik T1 spoiled GRE ve koronal düzlemde T1A konvansiyonel kontrast sonrası görüntüler tablo 3.1’de belirtilen parametreler ile elde edilmiştir.

En son olarak DSC perfüzyon görüntülemesi EPI GRE yöntemi ile, 0.1 mmol/kg gadoterat megluminin 4 ml/sn hızla enjeksiyonu sonrasında elde edilmiştir. Bu sekansta da kontrast maddeden sonra aynı hızda 20 ml serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. Her kesit için toplam 40 dinamik görüntü TR intervalinde elde edilmiş olup sekans başlatıldıktan sonra ikinci dinamik görüntünün başlamasıyla kontrast madde enjeksiyonu başlatılmıştır. Temporal rezolüsyon 2300 ms idi. DSC sekans parametreleri şu şekildedir: TR/TE= 2340/40 ms, FA= 75°, kesit kalınlığı/aralığı= 4/0 mm, FOV= 224 mm, matriks=128x128, NEX=1, kesit sayısı=36, voksel büyüklüğü=2,3 x 2,3 x 4 mm ve toplam görüntüleme süresi=1 dakika 40 saniye. DCE permeabilite, DSC perfüzyon ve DAG görüntüleri, konvansiyonel MRG sekansları ile aynı kesit oryantasyonu kullanılarak tüm beyni kapsayacak şekilde elde edilmiştir.

3.3. Görüntülerin İşlenmesi ve Değerlendirilmesi

Görüntülerin işlenmesi ve değerlendirilmesinde MRG cihazının firması tarafından sağlanmış iş istasyonu kullanılmıştır (IntelliSpace Portal, versiyon 7.0.1, Philips Healthcare, Best, Hollanda). İlk olarak rutin konvansiyonel

sekanslar kullanılarak yeni çıkan kontrast tutulumu gösteren lezyon belirlenmiştir. Sonrasında DAG'dan elde edilen ADC değerlerinde histogram analizlerine göre lezyon içerisinde farklı ADC değerine sahip alanlar belirlenmiştir (Şekil 3.1). Histogram analizinden 10.persentil altında kalan bölgeler, lezyon içerisinde minimum ADC değerine sahip grup olarak ADC-1 olarak adlandırılmıştır. 90.persentil üzeri ise maksimum ADC değerlerine sahip olan ADC-2 grubunu oluşturmuştur. Bunun arasında kalan bölgeden ise orta/ara ADC değerine sahip ADC-3 grubu oluşturularak aynı hastadaki lezyonun üç farklı bölgesinden değerlendirmeler yapılmıştır. Lezyonların kontrast tutup tutmadıkları kontrast öncesi ve sonrası T1A görüntüler kullanılarak değerlendirilmiştir. Kontrast öncesi T1A görüntüler ayrıca mevcut ADC düşüklüğünün hemorajiyle ilişkili olmadığını teyidi için de kullanılmıştır. Ayrı olarak bu üç grup ADC değerinden bağımsız olarak, tüm lezyonlar bir arada değerlendirilerek toplam çalışma grubu oluşturulmuştur.



Şekil 3.1 Kontrast tutan lezyonun ADC histogram analizi

Bu üç grubun ADC değerleri ilgilenilen alana (region of interest, ROI) işaretleyici yerleştirilmesiyle hesaplanmıştır. ADC'nin referans bir dokuyla karşılaştırılması amacıyla karşı hemisferde radyolojik olarak normal görünümlü beyaz cevherden ve ponstan ayrı ayrı ADC değerleri hesaplanmış, lezyondan elde edilen ADC değerinin bu değerlere oranı sırasıyla 'rölatif ADC

(rADC)' ve 'ponsa göre rölative ADC (rpADC)' değerleri şeklinde adlandırılarak hesaplanmıştır. Normal görünümlü beyaz cevher seçilirken öncelikle lezyon ile aynı lobda ve tercihen aynı düzeydeki karşı taraf hemisfer tercih edilmiştir. Ancak tümör infiltrasyonu veya tedaviye bağlı değişiklikler nedeniyle lezyonun bulunduğu lobun karşı hemisferin normal olmadığı durumlarda ise yine karşı hemisferde ancak lezyona en yakın yerleşimli bir başka serebral lobdaki normal görünümlü beyaz cevher tercih edilmiştir.

DCE permeabilite incelemesi, iş istasyonunda mevcut MR permeabilite analizi yazılım programına aktararak parametrik haritalar ve ölçümler yapılmıştır. DCE permeabilite analizinde VIF seçiminde arter veya ven seçiminin ya da iş istasyonunda bulunan parametrelerle otomatik seçilmesiyle ilişkin farklı çalışmalar olmakla birlikte (143, 144), paket program içerisinde yer alan ve farklı pikseller üzerine de eğrinin yerleştirilmesi sonrası otomatik VIF'ın da kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (153). Bu çalışmada otomatik VIF yöntemi kullanılmış olup VIF belirlenmesi sonrasında Tofts modellemesi ile K^{trans} ve iAUC parametrik haritaları elde edilmiştir. Anatomik seri olarak ADC haritasının parametrik haritalar ile eşleştirilmesiyle daha önceden belirlenmiş üç ADC grubu lezyonun K^{trans} ve iAUC değerleri ölçülmüştür.

DSC perfüzyon incelemesi de yine aynı iş istasyonundaki T2* nöroperfüzyonu yazılım paketi ile çalışılmıştır. Lezyonun karşı hemisferinde yer alan distal MCA dalları AIF belirlenmesi için kullanılmış, uygun AIF seçimi sonrasında parametrik CBV ve CBF haritaları elde edilmiştir. DCE permeabilite analizine benzer şekilde anatomik seri olarak ADC haritasının parametrik haritalar ile eşleştirilmesiyle daha önceden belirlenmiş üç ADC grubu lezyonun CBV ve CBF değerleri ölçülmüş, rADC ve rpADC hesaplamasında bahsedilmiş bölgeler bu incelemede de referans olarak kullanılarak rCBV, rpCBV, rCBF ve rpCBF değerleri hesaplanmıştır.

3.4. İstatistik Analizi

Çalışmanın istatistik çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Duygu Aydın Haklı'nın danışmanlığında yapılmıştır.

Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle non-parametrik testler kullanılmıştır. Sayısal değerler ortanca (minimum – maksimum, çeyreklikler arası mesafe [interquartile range, IQR]) şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Her üç lezyon grubunun kendi içerisinde ve tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde, DAG, DSC perfüzyon ve DCE permeabilite incelemelerinden elde edilen parametreler ile lezyon sonucu açısından fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile incelenmiştir.

ADC değerlerine göre gruplanan lezyonların kendi içerisinde ve tüm çalışma grubunda, ADC değerleri ile rCBV, rCBF ve K^{trans} ile AUC değerleri arasında uyum olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir.

Progresyon ile yalancı progresyon ayrımı için optimum parametrenin belirlenebilmesi amacıyla DAG, DSC perfüzyon ve DCE permeabilite çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Lezyonların rekürren tümör ya da tedaviye bağlı değişikliklerin hangisine ait olduğunu kategorize etmek amacıyla farklı sınır değerleri kullanılarak alıcı işlem karakteristikleri (receiver operating characteristic, ROC) eğrisi altında kalan alanın (A_z) maksimize edilmesi test edilmiştir. Ayrıca bu tetkiklerin bir arada kullanıldıklarıdaki etkinliklerinin test edilmesi amacıyla lojistik regresyon testi yapılmıştır. ROC analizi yapılırken spesifisite ve sensitivitenin en yüksek olabilmesi için Youden indeksi kullanılarak sınır değerler hesaplanmıştır (154).

İstatistiksel analiz paket programı kullanılarak değerlendirme yapılmıştır (SPSS, versiyon 18.0; SPSS, Chicago, ABD). Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil olma kriterlerini toplam 27 hasta karşılamıştır. Bu hastaların 13'ü kadın (ortanca yaş 46, minimum-maksimum 24-74, IQR:27) 14'ü ise erkekti (ortanca yaş 45.5, min-maks 22-62, IQR 16). Tüm hastalar cerrahi rezeksiyon sonrası standart KRT almış olup hastaların hiçbirisi bu incelemeler öncesinde TMZ dışında bir kemoterapötik veya anti-anjiyojenik ajan kullanmamıştır. Lezyon gruplarının, lezyonların prognozuna göre yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları arasında statiksel anlamlı farklılık yoktur ($p= 0,318$).

Tablo 4.1 Lezyon gruplarının lezyon sonuçlarına göre demografik dağılımı.

		Cinsiyet		Yaş		
		Erk ek	Kadın	Ortanca	Min- Maks	IQR
ADC 1	Yalancı progresyon (:17)	9	8	44	24-69	18
	Gerçek Progresyon (:10)	5	5	47.5	22-74	24
ADC 2	Yalancı progresyon (:9)	5	4	43	33-69	12
	Gerçek Progresyon (:18)	9	9	50	22-74	23
ADC 3	Yalancı progresyon (:11)	5	6	43	24-69	15
	Gerçek Progresyon (:16)	9	7	50	22-74	21
Toplam		14	13	46	22-74	19

4.2. Lezyon Gruplarına Göre Difüzyon, Perfüzyon ve Permeabilite Görüntülemesi Bulguları

Tablo 4.2 ve Şekil 4.1'de ADC grupları içerisindeki DAG, DSC ve DCE parametreleri gösterilmektedir. Tüm gruplar arasında ADC, rADC ve rpADC değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p=0,001$). ADC-1 ve ADC-2 grupları arasındaki hem DSC, hem de DCE parametrelerinin tümündeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Buna karşın ADC-1 ile ADC-3 grubu arasında ise ne DSC perfüzyon ne de DCE perfüzyon parametreleri farklıydı

($p>0,05$). ADC-2 ile ADC-3 grubu arasında ise CBV ve CBF dışındaki ($p>0,05$) diğer DSC perfüzyon parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0,05$), DCE parametrelerindeki farklılık ise istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2 Lezyon gruplarına göre DAG, DSC ve DCE parametreleri. Ortanca, (minimum-maksimum, IQR).

	ADC-1	ADC-2	ADC-3
ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0.69 (0.32-0.90, 0.21)	1.02 (0.74-1.41, 0.32) <u><0.001*</u>	0.92 (0.54-1.20, 0.22) <u>0.016**</u> <u><0.001***</u>
rADC	0.90 (0.42-1.30, 0.29)	1.36 (0.89-1.93, 0.35) <u><0.001*</u>	1.19 (0.65-1.64, 0.18) <u>0.010**</u> <u><0.001***</u>
rpADC	0.94 (0.43-1.26, 0.27)	1.38 (0.88-2.01, 0.34) <u><0.001*</u>	1.23 (0.67-1.71, 0.25) <u>0.014**</u> <u><0.001***</u>
CBV (ml/100gr)	13.52 (0.66-126.91, 21)	18.52 (0.24-120.39, 27) <u>0.039*</u>	12.61 (0.21-92.13, 23) <u>0.073**</u> <u>0.723***</u>
rCBV	1.82 (0.04-5.41, 2.65)	2.93 (0.01-8.76, 3.67) <u>0.037*</u>	1.67 (0.01-6.51, 2.17) <u>0.037**</u> <u>0.952***</u>

* ADC-1 ve ADC-2 grubunun karşılaştırmasının p değeri.

** ADC-2 ve ADC-3 grubunun karşılaştırmasının p değeri.

*** ADC-1 ve ADC-3 grubunun karşılaştırmasının p değeri.

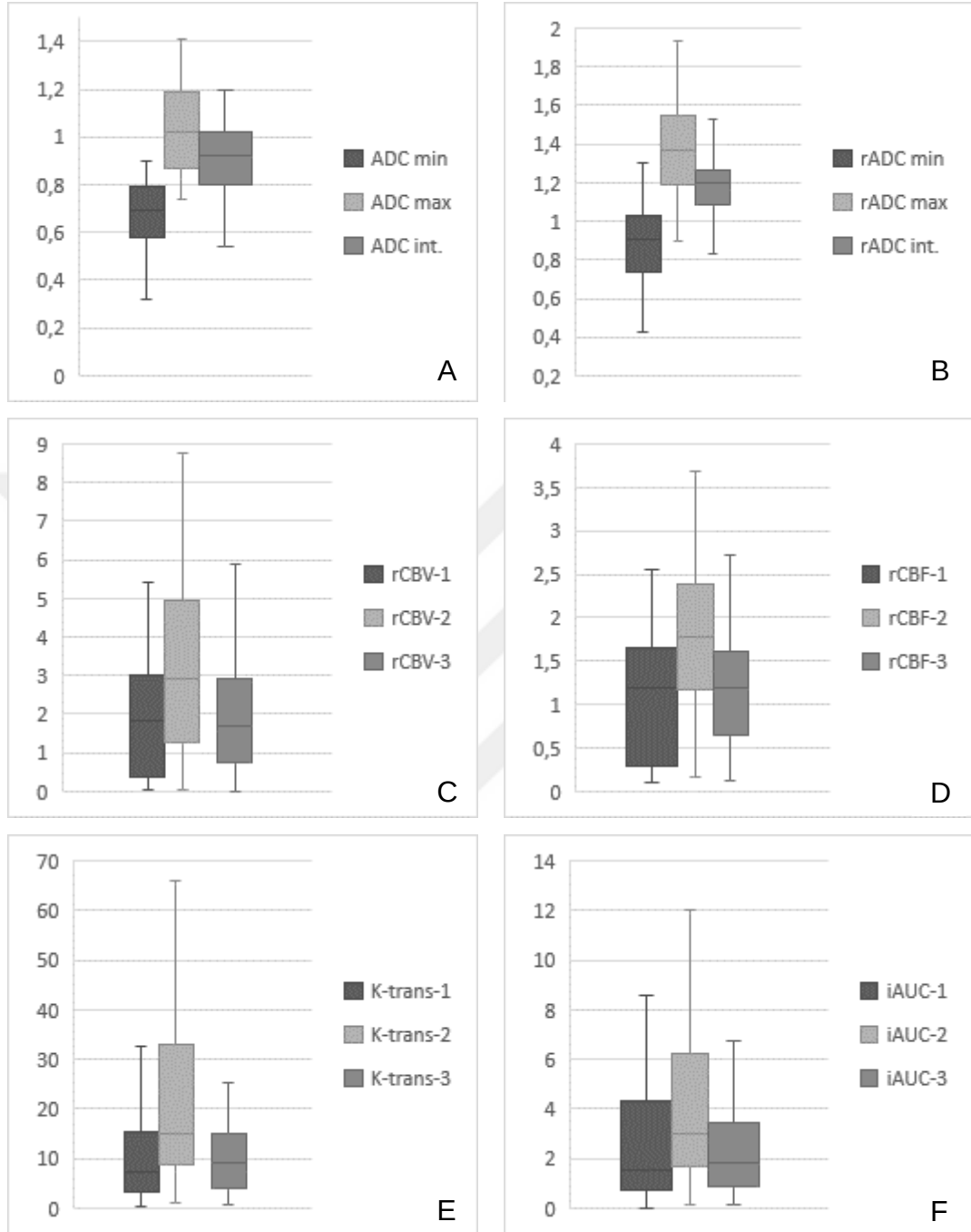
Tablo 4.2 (devamı) Lezyon gruplarına göre DAG, DSC ve DCE parametreleri.

	ADC-1	ADC-2	ADC-3
rpCBV	1.16 (0.03-6.80, 1.61)	2.08 (0.01- 6.45, 2.49) <u>0.023*</u>	1.27 (0.01-6.32, 1.85) <u>0.049**</u> 0.802***
CBF (ml/100gr/dk)	109.83 (5.4-536.27, 132)	218.94 (4.3-576.95, 194) <u>0.020*</u>	117.27 (4.7-445.46, 146) 0.058** 0.659***
rCBF	1.20 (0.10-2.55, 1.36)	1.78 (0.16-5.84, 1.21) <u>0.017*</u>	1.18 (0.11-2.72, 0.96) <u>0.017**</u> 0.856***
rpCBF	0.79 (0.06- 2.06, 0.89)	1.09 (0.11- 3.25, 0.69) <u>0.014*</u>	0.73 (0.06-1.80, 0.79) <u>0.017**</u> 0.736***
K^{trans}	7.16 (0.14-254.32, 12)	14.95 (1-140.02, 23.92) <u>0.017*</u>	9.26 (0.56-96.84, 11) 0.058** 0.604***
iAUC	1.53 (0.02-42.25, 3.57)	3.03 (0.14-25.62, 4.56) <u>0.043*</u>	1.82 (0.13-18.27, 2.60) 0.076** 0.775***

* ADC-1 ve ADC-2 grubunun karşılaştırmasının p değeri.

** ADC-2 ve ADC-3 grubunun karşılaştırmasının p değeri.

*** ADC-1 ve ADC-3 grubunun karşılaştırmasının p değeri.



Şekil 4.1 Lezyon gruplarına göre A: ADC, B: rADC, C: rCBV D: rCBF, E: K^{trans} ve F: iAUC değerlerini gösteren grafik.

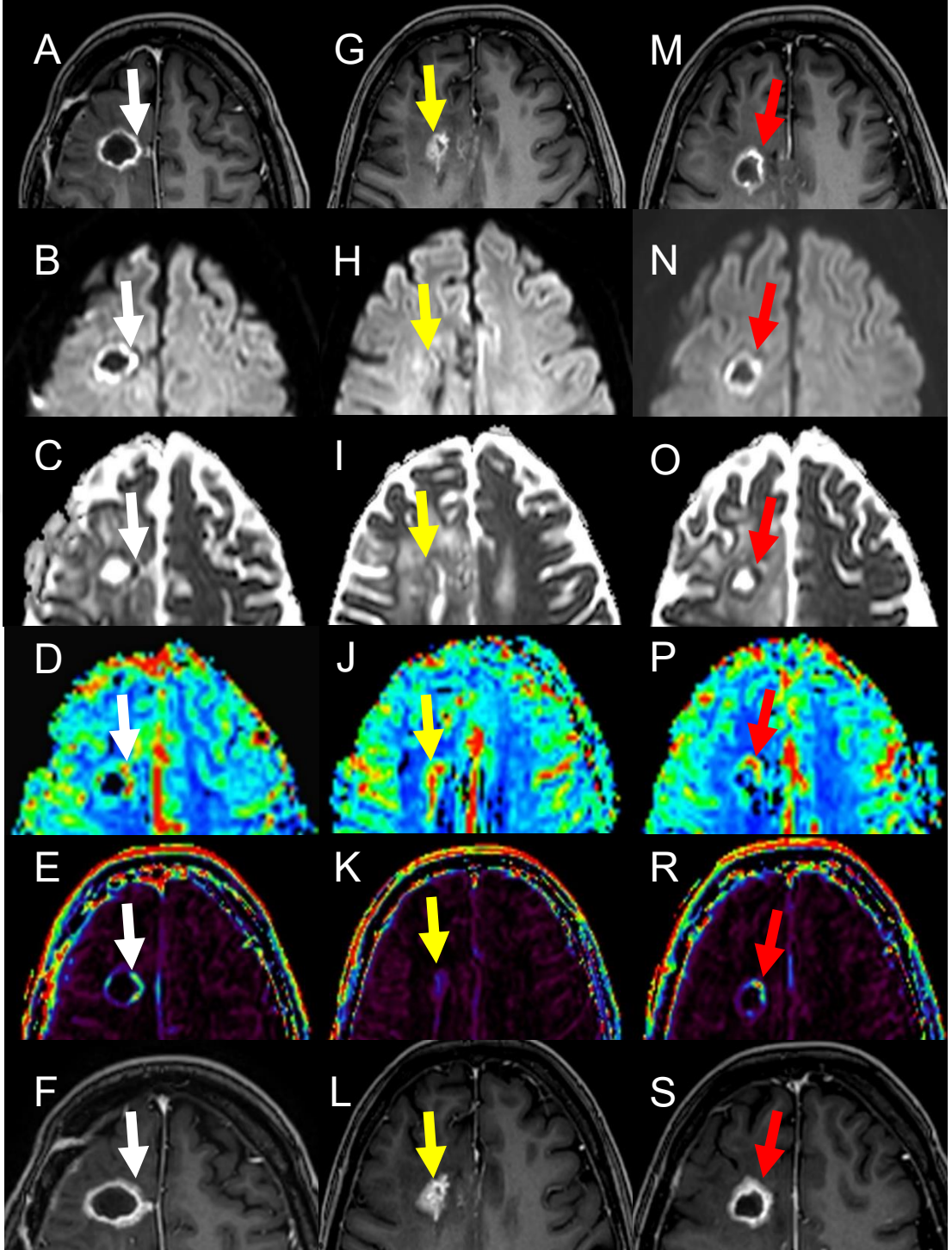
4.3. Lezyonların Sonuçlarına Göre Görüntüleme Bulguları

Tanımlanan kriterlere göre 27 hasta içerisinde toplamda 9 hasta yalancı progresyon, 18 hasta ise gerçek progresyon göstermişti. Bu 27 hastadaki lezyonları ADC-1, ADC-2 ve ADC-3 olarak grupladığımızda lezyonların GP ve YP grubundaki (Şekil 4.2 ve 4.3) sayıları sırasıyla ADC-1 10:17 (GP oranı %37), ADC-2 18:9 (%67), ADC-3 ise 16:11 (%59) olarak bulunmuştur. ADC-2 grubundaki lezyonların seyri, hastanın kitlesinin seyri ile aynı orandadır. Lezyonların seyrinin dağılımı açısından ADC-1 (%37) ve ADC-2 (%67) grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,03$) bulunmuşken, diğer grupların karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Lezyon grupları içerisinde, lezyonların seyri ile difüzyon, perfüzyon ve permeabilite incelemelerindeki sonuçları ADC-1, ADC-2 ve ADC-3 grubu lezyonları için sırasıyla Tablo 4.3, 4.4 ve 4.5'te gösterilmiştir.

ADC-1 grubunda, yalancı progresyon grubundaki lezyonların %11.8'i kontrastlanma gösterirken, gerçek progresyon grubundaki lezyonlarda %70 oranında istatistiksel olarak daha sıklıkla kontrastlanma görülmektedir ($p=0.004$). Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde elde edilen ADC, rADC ve rpADC değerleri, lezyonun prognozunu belirleme açısından istatistiksel anlama sahip değildir. DSC perfüzyon ile DCE permeabilite görüntülemesindeki tüm parametrik değerler ise istatistiksel anlamlı bir şekilde lezyonun GP veya YP grubuna mı ait olduğu ayrımını yaptırabilmiştir ($p<0,05$).

ADC-2 grubunda ise lezyonların kontrastlanma sıklığı açısından YP ve GP gösteren lezyonlar açısından farklılık yoktur. Ayrıca ADC-1 grubuna benzer şekilde DAG'da elde edilen ADC değeri, lezyonun prognozunu belirleme açısından istatistiksel anlama sahip değildir. DSC perfüzyon ve DCE permeabilite çalışmalarındaki rCBF dışındaki diğer parametrik veriler ise istatistiksel anlamlı bir şekilde lezyonun seyrini gösterebilmiştir ($p<0,05$). rCBF'deki p değeri 0,059 olup bu parametreler için YP grubundaki ortalama değer 1.00 iken, GP grubunda ise 1.80'dir. Bu fark klinik olarak anlamlı kabul edilebilir.

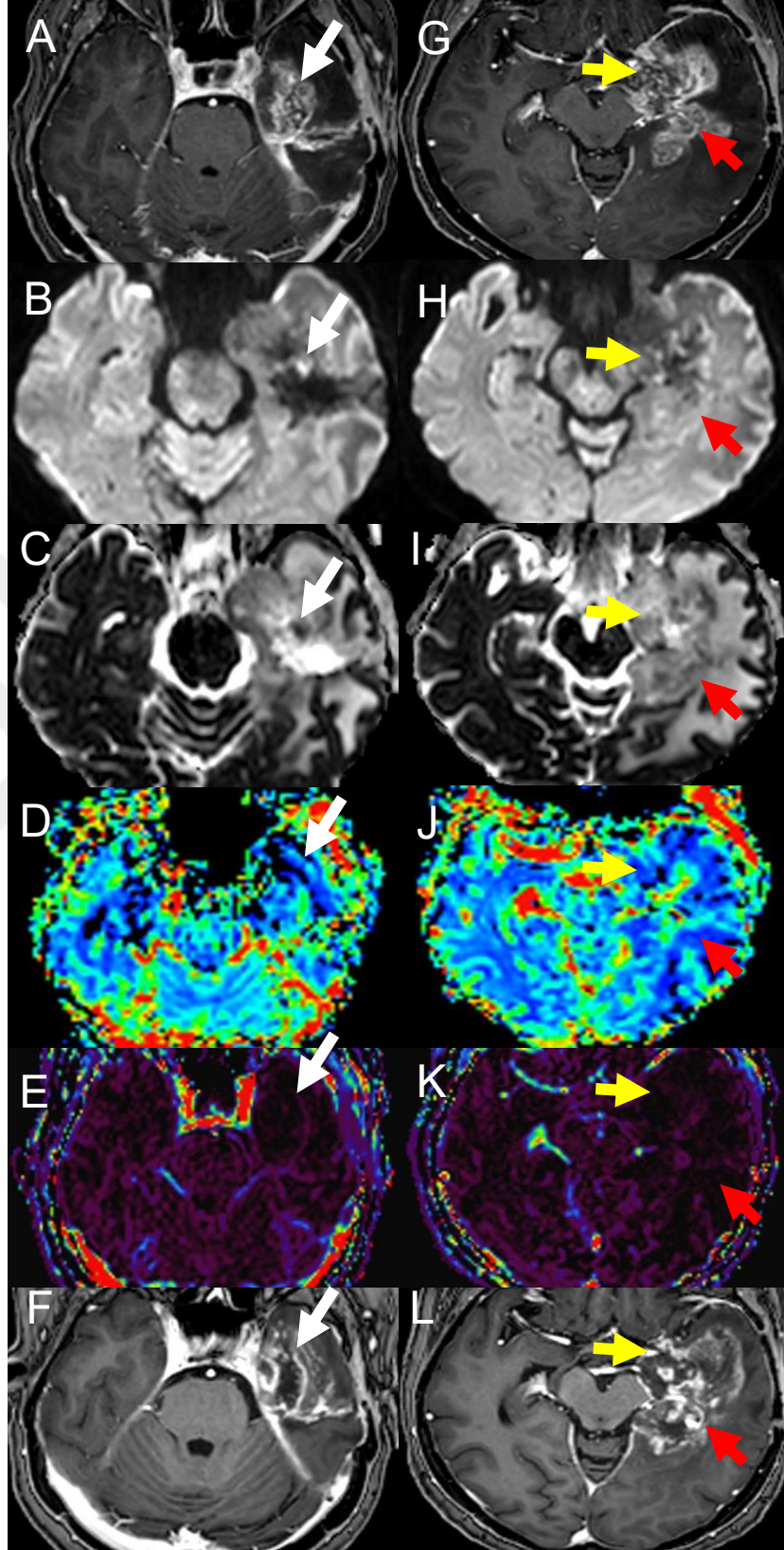


Şekil 4.2 **Tedavi sonrası progresyon gösteren olgu.** Birinci sütun ADC-1 grubu lezyonun ($ADC=0,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) (beyaz oklar) T1A-K ($TR/TE=7,9/3,5 \text{ ms}$) (A), DAG ($TR/TE=3750/90 \text{ ms}$, $b=1500 \text{ sn/mm}^2$) trace (B) ve ADC (C), (açıklama devam ediyor)

rCBV (TR/TE= 2340/40 ms, 40 dinamik seri) **(D)**, K^{trans} (TR/TE=3,6/1,7 ms, 50 dinamik seri) **(F)** ve kontrol T1A-K (TR/TE=7,9/3,5 ms) görüntüleri **(F)**. İkinci sütun ADC-2 grubu lezyonun (ADC=0,90x10⁻³ mm²/sn) (sarı oklar) T1A-K **(G)**, DAG trace **(H)** ve ADC **(I)**, rCBV **(J)**, K^{trans} **(K)** ve kontrol T1A-K **(L)**. Üçüncü sütun ADC-3 grubu lezyonun (ADC=0,78x10⁻³ mm²/sn) (kırmızı oklar) T1A-K **(M)**, DAG trace **(N)** ve ADC **(O)**, rCBV **(P)**, K^{trans} **(R)** ve kontrol T1A-K **(S)**. Her üç lezyon da artmış rCBV ve K^{trans} bulguları göstermekte olup kontrol görüntülerde lezyonların kalınlaşmış olduğu görülüyor.

ADC-3 grubunda da YP ve GP grupları arasında kontrastlanma sıklığı açısından fark olmayıp, DAG'da elde edilen ADC değeri, diğer iki lezyon grubunda olduğu gibi, lezyonun prognozunu belirleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Perfüzyon ve permeabilite görüntülemeadaki CBF, rCBF ve rpCBF ($p>0,05$) dışındaki tüm parametrik bulgular ise bu grup lezyonlarda istatistiksel anlamlı bir şekilde lezyonun seyrini ayırt ettirebilmiştir ($p<0,05$). DSC perfüzyon incelemesinde, bilhassa tümör hastalarında CBF yerine CBV daha sıklıkla kullanılan bir parametredir. Bu nedenle DSC incelemesinin bu grup lezyonda da GP/YP ayrımını anlamlı şekilde yaptırabildiği eldeki verilerle gösterilmiştir.

Hastalardaki tüm lezyonlarda, ADC grubundan bağımsız olarak toplam lezyon sayısında, lezyonların prognozları ile DAG, DSC ve DCE parametreleri tablo 4.6'da gösterilmiştir. ADC gruplarından bağımsız bakıldığında, çalışılan bütün parametreler lezyonların progresyon veya yalancı progresyon ayırımına katkı sağlamaktadır ($p<0,05$).



Şekil 4.3 Tedavi sonrası yalancı progresyon olan olgu. Birinci sütun ADC-1 grubu lezyonun (beyaz oklar) (açıklama devam ediyor)

T1A-K (A), DAG trace (B) ve ADC (C), rCBV (D), K^{trans} (F) ve kontrol T1A-K görüntüleri (F). İkinci sütun ADC-2 (sarı oklar) ve ADC-3 grubu lezyonların T1A-K (G), DAG trace (H) ve ADC (I), rCBV (J), K^{trans} (K), kontrol T1A-K (L). Her üç lezyon da düşük rCBV ve K^{trans} bulguları göstermekte olup kontrol görüntülerde lezyonların merkezlerinin daha nekrotik olduğu ve daha az kontrastlandığı görülüyor.

Tablo 4.3 ADC-1 grubundaki lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri. Ortanca (min-maks, IQR)

	Yalancı Progresyon (s:17)	Gerçek Progresyon (s:10)	p
T1A-K (s,%)	2 (%11,8)	7 (%70)	<u>0.004</u>
ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sn)	0.67 (0.32-0.90, 0.19)	0.72 (0.38-0.86, 0.19)	0.32
rADC	0.82 (0.42-1.20, 0.26)	1 (0.57-1.30, 0.25)	0.19
rpADC	0.88 (0.43-1.23, 0.26)	0.97 (0.58-1.26, 0.27)	0.38
CBV (ml/100gr)	4.19 (0.66-33.34, 11.16)	24.35 (13.52-126.91, 21.81)	<u><0.001</u>
rCBV	0.69 (0.04-4.13, 1.71)	3.28 (1.78-5.41, 2.30)	<u><0.001</u>
rpCBV	0.55 (0.03-1.72, 1.06)	2.03 (1.16-6.80, 1.86)	<u><0.001</u>
CBF	48.71 (5.43-262.5, 107.03)	193.43 (96.13 536, 194.65)	<u><0.001</u>
rCBF (ml/100gr/dk)	0.60 (0.10-2.55, 1.21)	1.64 (1.05-2.53, 1.21)	<u>0.008</u>
rpCBF	0.38 (0.06-1.71, 0.64)	1.12 (0.51-2.06, 0.64)	<u>0.001</u>
K^{trans}	6.21 (0.14-10.11, 6.69)	24.71 (3.38-254.32, 42.81)	<u><0.001</u>
iAUC	1.17 (0.02-5.69, 1.21)	5.12 (0.66-42.25, 7.52)	<u>0.004</u>

Tablo 4.4 ADC-2 grubundaki lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri. Ortanca (min-maks, IQR).

	Yalancı Progresyon (s:9)	Gerçek Progresyon (s:18)	p
T1A-K (s,%)	7 (%78)	16 (%89)	0.58
ADC (x10⁻³ mm²/sn)	1.01 (0.75-1.41, 0.45)	1.03 (0.74-1.25, 0.27)	0.98
rADC	1.40 (1.01-1.93, 0.64)	1.35 (0.89-1.61, 0.18)	0.56
rpADC	1.46 (0.98-2.01, 0.65)	1.34 (0.88-1.73, 0.85)	0.78
CBV (ml/100gr)	9.97 (0.24-70.27, 13.06)	33.11 (6.18-120.39, 24.12)	<u>0.011</u>
rCBV	1.28 (0.01-6.25, 1.89)	4.10 (0.52-8.76, 2.73)	<u>0.012</u>
rpCBV	0.95 (0.01-3.45, 1.28)	2.75 (0.38-6.45, 2.24)	<u>0.002</u>
CBF (ml/100gr/dk)	106.4 (4.33-380.12, 100.21)	256.14 (56.6-576.59, 150.54)	<u>0.007</u>
rCBF	1.00 (0.16-3.69, 1.53)	1.80 (0.27-5.84, 1.30)	0.059
rpCBF	0.74 (0.11-2.48, 0.87)	1.36 (0.20-3.25, 0.73)	<u>0.020</u>
K^{trans}	9.4 (1.00-55.81, 8.70)	26.51 (4.38-140.02, 22.87)	<u>0.007</u>
iAUC	1.68 (0.14-12.05, 1.62)	5.31 (0.96-25.62, 4.20)	<u>0.005</u>

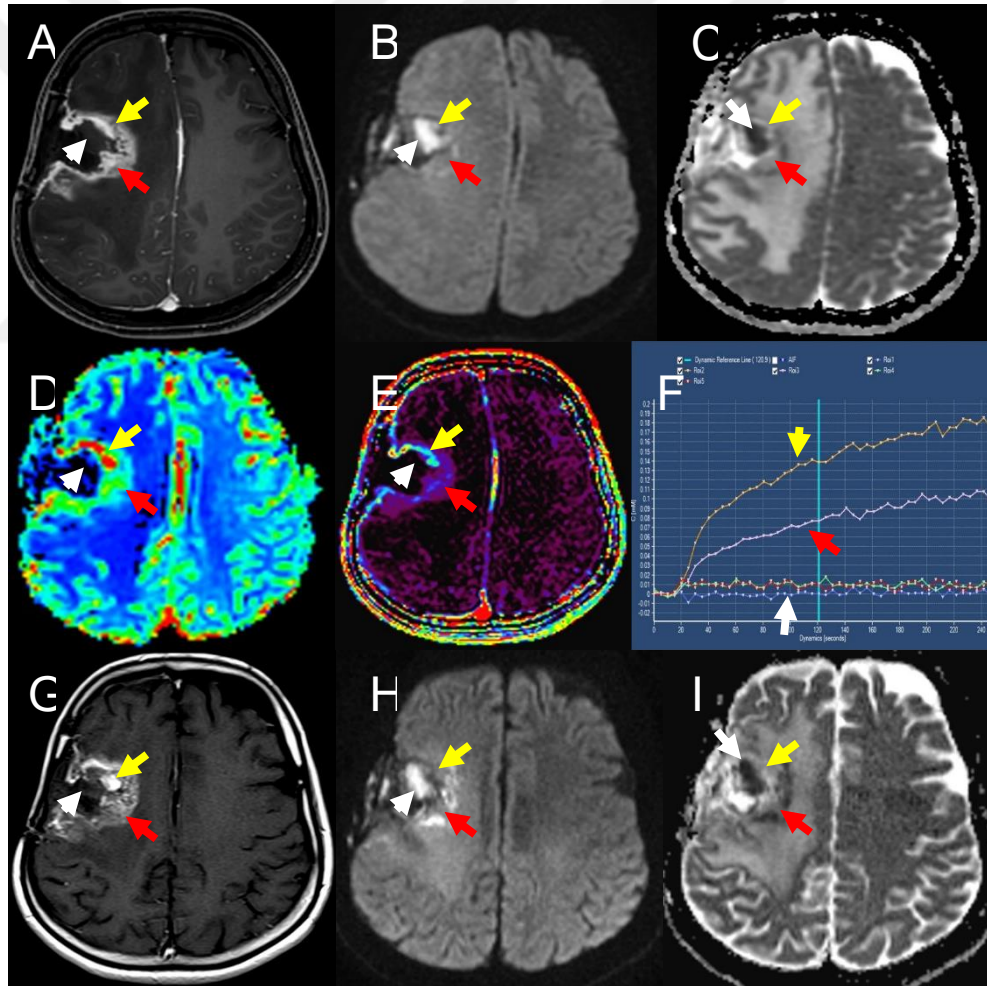
Tablo 4.5 ADC-3 grubundaki lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri. Ortanca (min-maks, IQR).

	Yalancı Progresyon (s:11)	Gerçek Progresyon (s:16)	<i>p</i>
T1A-K (s,%)	10 (%91)	12 (%75)	0.61
ADC (x10⁻³ mm²/sn)	0.80 (0.54-1.20, 0.41)	0.95 (0.55-1.10, 0.12)	0.16
rADC	1.14 (0.65-1.64, 0.51)	1.20 (0.83-1.52, 0.14)	0.48
rpADC	1.17 (0.67-1.71, 0.51)	1.23 (0.84-1.57, 0.18)	0.57
CBV (ml/100gr)	8.71 (0.21-28.48, 13.62)	17.86 (0.69-92.13, 27.98)	<u>0.039</u>
rCBV	1.03 (0.01-2.54, 1.39)	2.34 (0.11-6.51, 2.70)	<u>0.034</u>
rpCBV	0.77 (0.01-1.42, 0.97)	1.82 (0.09-6.33, 2.10)	<u>0.011</u>
CBF (ml/100gr/dk)	106.82 (4.76-225.05, 85.15)	179.03 (24.49-445.5, 199.6)	0.089
rCBF	0.99 (0.11-2.31, 0.92)	1.34 (0.33-2.72, 1.25)	0.093
rpCBF	0.70 (0.06-1.21, 0.65)	0.90 (0.21- 1.86, 0.59)	0.099
K^{trans}	3.84 (1.21-9.26, 4.58)	13.85 (0.56-96.84, 19.78)	<u><0.001</u>
iAUC	0.87 (0.16-1.96, 0.73)	2.71 (0.13-18.27, 4.47)	<u><0.001</u>

Tablo 4.6 ADC grubundan bağımsız olarak tek incelemede toplam lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde lezyonların seyrine göre kontrastlanma sıklığı, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri. Ortanca (min-maks, IQR).

	Yalancı Progresyon (s:37)	Gerçek Progresyon (s:44)	p
T1A-K (s,%)	19 (%51.4)	35 (%79.5)	<u>0.01</u>
ADC (x10⁻³ mm²/sn)	0.75 (0.32-1.41, 0.26)	0.94 (0.38-1.25, 0.23)	<u>0.005</u>
rADC	1.01 (0.42-1.93, 0.46)	1.22 (0.57-1.61, 0.31)	<u>0.01</u>
rpADC	1.03 (0.43-2.01, 0.46)	1.24 (0.58-1.73, 0.32)	<u>0.01</u>
CBV (ml/100gr)	7,35 (0.21-70.27, 12.75)	26.21 (0.69-126.91, 22.21)	<u><0,001</u>
rCBV	1.15 (0.01-6.25, 1.53)	3.03 (0.11-8.76, 2.48)	<u><0,001</u>
rpCBV	0.78 (0.01-3.45, 0.97)	2.16 (0.09-6.80, 1.87)	<u><0,001</u>
CBF (ml/100gr/dk)	99.66 (4.33-380.12, 94.93)	219.59 (24.49-576.59, 1.83)	<u><0,001</u>
rCBF	0.92 (0.10-3.69, 1.21)	1.70 (0.27-5.84, 1.15)	<u><0,001</u>
rpCBF	0.56 (0.06-2.48, 0.67)	1.10 (0.20-3.25, 0.67)	<u><0,001</u>
K^{trans}	5.81 (0.14-55.81, 6.59)	22.51 (0.56-254.32, 22.09)	<u><0,001</u>
iAUC	1.17 (0.02-12.05, 1.14)	4.28 (0.13-42.25, 4.61)	<u><0,001</u>

ADC-1 grubu ile ADC-2 grubuna baktığımızda, ADC-1 grubu lezyonların 10'u progresyon göstermişken (%37), ADC-2 grubunda bu sayının 18 olduğunu (%67), yani toplam 8 hastada lezyon içerisinde üç farklı ADC değerlerine sahip lezyon ilgi alanının takip görüntülemelerde farklı seyir göstermiştir (Şekil 4.4). Bu lezyonların minimum ve maksimum ADC değerlerine göre DSC perfüzyon ve DCE parametrelerine göre dağılımları Tablo 4.7'de özetlenmiştir. Bu tablodan da görülebileceği üzere aynı hastada, takipte farklı sonuçlanmış lezyonlar arasında, kontrastlanması, DAG, DSC perfüzyon ve DCE permeabilite parametrelerinin hepsi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).



Şekil 4.5 Aynı hastada farklı ADC değerine sahip bölgelerin takip görüntülemesinde farklı sonuç gösteren lezyonlar.

(Şekil 4.5 açıklamasının devamı) Üç ADC grubu lezyonun aynı kesitte görüldüğü hastada ADC-1 (beyaz oklar), ADC-2 (sarı oklar) ve ADC-3 (kırmızı oklar) grubu lezyonların T1A-K **(A)**, DAG trace **(B)** ve ADC **(C)**, rCBV **(D)**, K^{trans} **(F)**, DCE konsantrasyon-zaman eğrisi **(F)**, kontrol T1A-K **(G)**, DAG trace **(H)** ve ADC **(I)** görüntüleri. ADC-1 grubu lezyon kontrast tutulumu göstermezken trace görüntülerde belirgin parlak, ADC'de ise belirgin hipointens görünümündedir. rCBV ve K^{trans} haritalarda bu bölgeye karşılık gelen alanda perfüzyon ve permeabilitenin oldukça düşük olduğu görülüyor. ADC-2 ve ADC-3 grubu lezyonlar ise kontrast tutulumu göstermekte olup bu alana karşılık gelen bölgelerde ADC-2 lezyonda belirgin, ADC-3 grubu lezyonda ise hafif düzeyde rCBV ve K^{trans} artışı görülmektedir. DCE konsantrasyon-zaman eğrisinde ADC-1 grubu lezyonda permeabilite artışı yokken, ADC-2 grubu lezyonda belirgin, ADC-3 grubu lezyonda ise hafif artmış eğri altında kalan alan görülmektedir. Kontrol görüntülerde ADC-1 grubu lezyonun aynı sinyal özelliklerinde kaldığı görülüyor, ADC-2 grubu lezyonun difüzyon özellikleri benzerken kontrastlanması daha solid hal almış, ADC-3 grubu lezyonun ise kontrastlanmasının gerilediğini görüyoruz.

Tablo 4.7 Aynı hastada takip görüntülemelerde farklı davranış gösteren farklı ADC grubundaki lezyonların kontrastlanması, DAG, DSC ve DCE incelemelerindeki görüntüleme parametreleri. Ortanca (min-maks, IQR).

	ADC-1 (s:8)	ADC-2 (s:8)	p
T1A-K (s,%)	0 (%0)	8 (%100)	<u><0,001</u>
ADC (x10⁻³ mm²/sn)	0.69 (0.58-0.82, 0.15)	1.12 (0.74-1.20, 0.17)	<u>0.001</u>
rADC	0.86 (0.73-1.08, 0.18)	1.38 (0.98-1.57, 0.28)	<u><0,001</u>
rpADC	0.93 (0.78-1.07, 0.20)	1.42 (1.15-1.73, 0.27)	<u><0,001</u>
CBV (ml/100gr)	3.91 (0.95-26.4, 4.60)	35.62 (12.87-55.91, 23.44)	<u>0,001</u>
rCBV	0.32 (0.11-4.13, 1.00)	4.23 (2.32-8.76, 2.80)	<u>0,002</u>
rpCBV	0.29 (0.06-1.75, 0.71)	2.89 (1.87-4.60, 1.91)	<u><0,001</u>
CBF (ml/100gr/dk)	32.85 (14.37-158.74, 32.26)	262.64 (168.1-366.07, 117)	<u><0,001</u>
rCBF	0.26 (0.10-1.43, 0.43)	1.95 (1.57-3.32, 1.29)	<u><0,001</u>
rpCBF	0.19 (0.06-0.62, 0.29)	1.38 (0.98-2.37, 0.43)	<u><0,001</u>
K^{trans}	6.38 (0.14-9.01, 3.03)	29.23 (20.87-38.13, 9.49)	<u><0,001</u>
iAUC	1.11 (0.02-2.00, 0.90)	6.03 (3.52-7.14, 1.90)	<u><0,001</u>

4.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, DSC Perfüzyon ve DCE Permeabilite İncelemelerinin Lezyon Ayırımında Rolü

Çalışmada test edilen DAG, DSC perfüzyon ve DCE permeabilite incelemelerindeki parametrik değerlerden, ADC, rADC veya rpADC değerleri ile perfüzyon ve permeabilite incelemelerindeki değerler arasında korelasyon olup olmadığı non-parametrik korelasyon testi ile çalışılmıştır. Lezyon gruplarında kendi içlerinde hem bütün olarak hem de lezyonun seyrine göre ayırarak inceleme yapılmıştır. ADC-1 grubunda yalnızca rADC ile K^{trans} arasında orta düzeyde ilişki bulunmuştur (r_s : 0,619, p :0,001). ADC-2 ve ADC-3 gruplarında ve ADC gruplarından bağımsız olarak tüm lezyon grubunda ise, DAG ile perfüzyon ve permeabilite değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

DAG, DSC perfüzyon ve DCE permeabilite incelemelerinin YP ve GP ayırımındaki etkinliğini belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. ROC analizinde DAG incelemesindeki rADC değeri, DSC perfüzyon incelmesindeki rCBV değeri, DCE permeabilite incelemesinden ise K^{trans} değeri kullanılmıştır. ROC analizi yapılırken spesifisite ve sensitivitenin en yüksek olabilmesi için Youden indeksi kullanılarak sınır değerler hesaplanmıştır. Şekil 4.4'te ADC gruplarına göre rADC, rCBV ve K^{trans} değerlerinin ROC eğrileri görülmekte, Tablo 4.8'de ROC analizinin sayısal verileri özetlenmiştir.

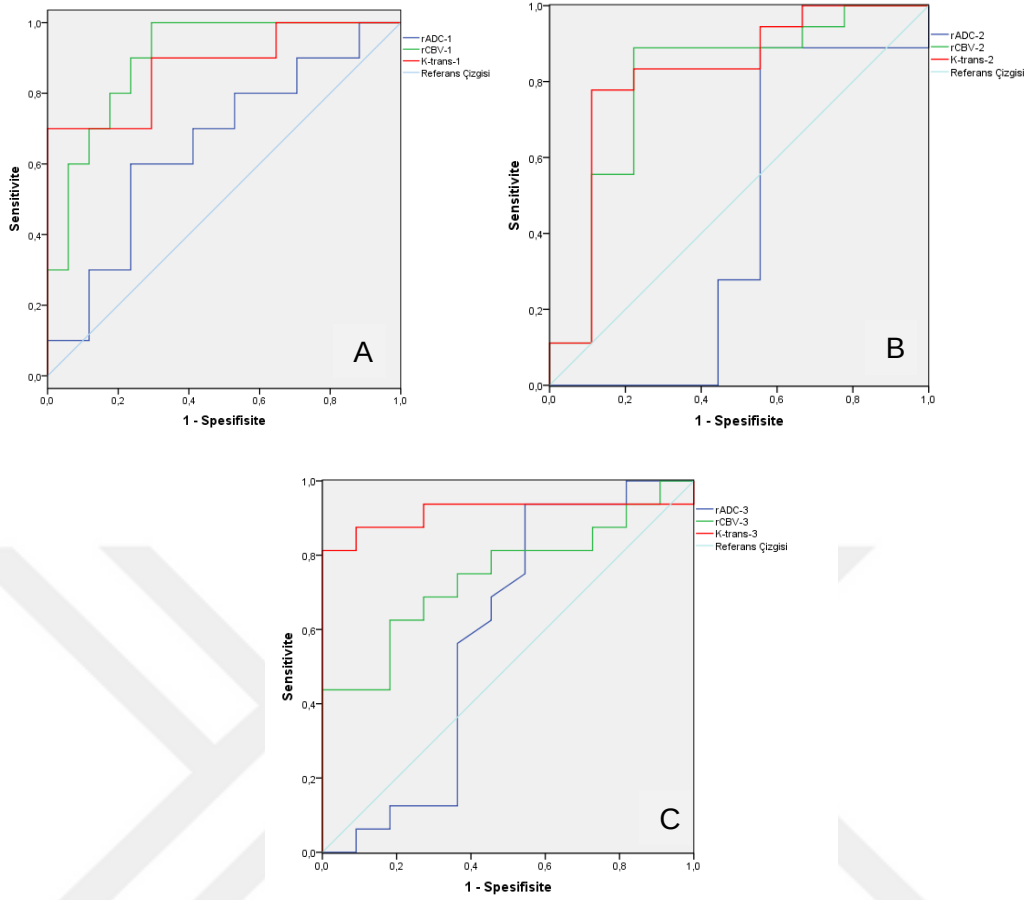
Buna göre ADC-1 grubunda rADC testinin eğri altında kalan alan değeri (A_z) 0,64 olup $p=0,192$ 'dir. rCBV ve K^{trans} değerlerinin ise 0,90 ($p=0,001$) ve 0,87 ($p=0,001$) A_z değerleri ile ADC-1 grubundaki hastalarda YP ve GP ayırımında yüksek doğrulukta testler olabilir. ROC eğrilerinin karşılaştırmasında hem rCBV hem de K^{trans} testlerinin A_z değerleri rADC testinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı (sırasıyla $p=0,044$ ve 0,029) olmakla birlikte rCBV ve K^{trans} testleri arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,209$). Bu grupta rADC için sınır değeri 0,83 seçildiğinde %70 sensitivite ve %47 spesifisite olduğu görülmektedir. rCBV değerinde sınır değeri 1,63 seçildiğinde %100 sensitivite %71 spesifisite görülürken K^{trans} için 6,89 sınır değerinde %90 sensitivite ve %71 spesifisite olduğu görülmektedir.

ADC-2 grubunda da rADC testinin $A_z=0,57$ olup $p=0,537$ 'dir. Bu grup hastada rCBV hem de K^{trans} testlerinin A_z değerleri sırasıyla 0,79 ve 0,81 olup bu grup hastalarda da YP ve GP ayırımında yüksek doğrulukta testler olduğu görülmektedir. Bu grup hastada rADC için sınır değeri 1,13 seçildiğinde %88 sensitivite görülürken %45 spesifisite olduğu bulunmuştur. rCBV değerinde sınır değeri 2,00 seçildiğinde %88 sensitivite %78 spesifisite bulunmuştur. K^{trans} için 10,54 sınır değerinde %83 sensitivite ve %78 spesifisite olduğu görülmektedir.

ADC-3 grubunda da rADC için $A_z= 0,58$ olup $p=0,459$ 'dur. Bu grupta rCBV hem de K^{trans} testlerinin A_z değerleri sırasıyla 0,74 ve 0,91 olarak görülmektedir. Yalnızca bu grupta rCBV ve K^{trans} testlerinin A_z değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklıdır ($p=0,024$). Bu grup hastada rADC için sınır değeri 1,14 seçildiğinde %68 sensitivite ve %55 spesifisite olduğu görülmektedir. rCBV değerinde sınır değeri 1,32 seçildiğinde %75 sensitivite %65 spesifisite görülürken K^{trans} için 7,74 sınır değerinde %87 sensitivite ve %90 spesifisite olduğu görülmektedir.

ADC gruplarına göre lezyonlar sınıflandığında rADC değeri hiçbir grupta YP ve GP kestirimi için anlamlı doğrulukta bir test olarak sonuç vermemiştir. Bu üç testin kombinasyonlarının kullanılabilirliği için yapılan lojistik regresyon çalışmalarında üç ADC grubunda da testlerin birlikte kullanılmasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle ADC grupları içerisinde lezyonların birlikte kullanıldıkları durumdaki etkinlikleri değerlendirilememiştir.

Şekil 4.5'te tüm lezyonlar ADC gruplarından bağımsız olarak bir arada değerlendirildiğinde yine rADC, rCBV ve K^{trans} incelemeleriyle yapılan ROC analizinin eğrisi görülmektedir. Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde ise lojistik regresyon çalışmasında oluşturulan modellemeler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan bu şekilde farklı testlerin bir arada ve farklı kombinasyonlarda kullanılmasının karşılaştırılması yapılabilmektedir. Tablo 4.9'da tüm lezyonların ROC analizi sonuçları özetlenmiştir.

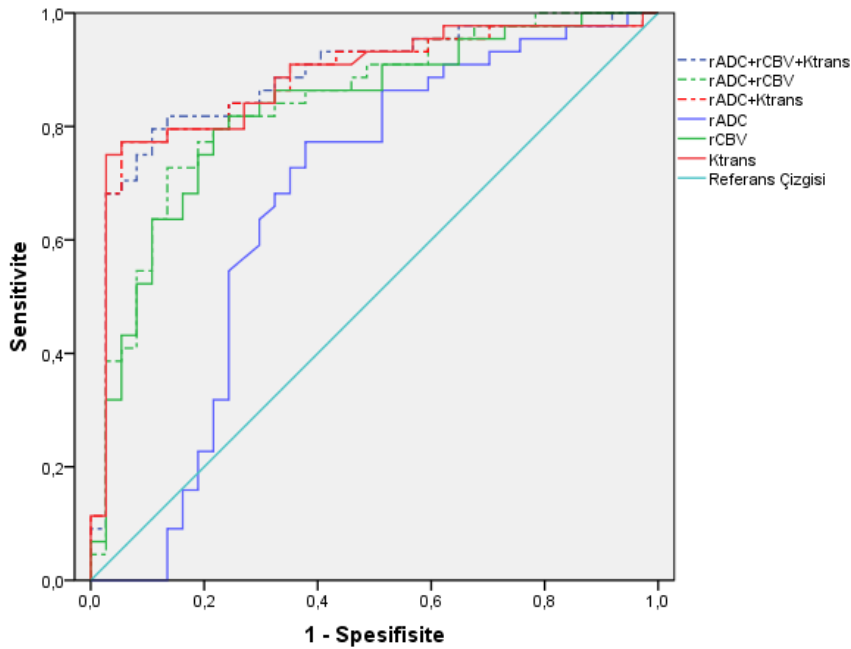


Şekil 4.5 Lezyon seyrinin kestiriminde farklı lezyon gruplarında rADC, rCBV ve K^{trans} incelemelerinin ROC eğrileri. A: ADC-1 grubu, B: ADC-2 grubu, C: ADC-3 grubu.

Tablo 4.8 ADC gruplarına göre ROC analizi sonuçları.

	ADC-1			ADC-2			ADC-3		
	A_z	%95 CI	p	A_z	%95 CI	p	A_z	%95 CI	p
rADC	0,65	0,44-0,82	0,192	0,57	0,37-0,76	0,537	0,58	0,38-0,77	0,459
rCBV	0,90	0,72-0,98	0,001	0,79	0,60-0,92	0,014	0,74	0,54-0,89	0,034
K^{trans}	0,87	0,69-0,97	0,001	0,81	0,61-0,93	0,009	0,91	0,74-0,98	0,001
Karşılaştırma									
rADC-rCBV		<u>0,044</u>			0,064				0,217
rADC- K^{trans}		<u>0,029</u>			<u>0,043</u>				<u>0,003</u>
rCBV- K^{trans}		0,209			0,817				<u>0,024</u>

ADC gruplarından bağımsız olarak lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde rADC değerinin bu sefer YP ve GP kestiriminde istatistiksel olarak kullanılabilir olduğu ortaya çıkmaktadır ($p=0,01$); ancak rADC'nin A_z değeri 0,67 olup orta doğruluk seviyesine sahip bir test olduğu görülmektedir. Tüm lezyonlarda rCBV ve K^{trans} değerlerinin A_z 'si sırasıyla 0,83 ve 0,88 olup tüm lezyon grubunda bu iki testin YP ve GP ayırımında yüksek doğrulukta testler olduğu görülmektedir. Bu grupta rCBV ve K^{trans} incelemelerinin doğruluk oranı istatistiksel olarak rADC'den anlamlı yüksektir (sırasıyla p değerleri 0,024 ve $<0,001$). Her iki incelemenin ise kendi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,16$). Beklenildiği üzere rADC incelemesine rCBV veya K^{trans} 'ın eklenmesi tanı doğruluğunu artırmaktadır (sırasıyla A_z 0,67'den, 0,83 ve 0,88'e). Ancak iki incelemenin herhangi birisinin eklenmesinin kendi arasında farkı olmayıp ($p=0,243$), üç incelemenin bir arada yapılması ile perfüzyon veya permeabilitenin birisinin rADC'ye eklenmesi arasında da tanı doğruluğu açısından istatistiksel anlamlı farkı yoktur.



Şekil 4.6 Lezyon seyrinin kestiriminde ADC gruplarından bağımsız olarak rADC, rCBV ve K^{trans} incelemelerinin ROC eğrileri.

Tablo 4.9 ADC gruplarından bağımsız olarak ROC analizi sonuçları

	A_z	95% CI	p
rADC	0,67	0,55-0,76	0,01
rCBV	0,83	0,72-0,90	<0,001
K^{trans}	0,88	0,79-0,94	<0,001
rADC+ rCBV	0,84	0,74-0,91	<0,001
rADC+ K^{trans}	0,88	0,79-0,94	<0,001
rADC+ rCBV+ K^{trans}	0,88	0,79-0,94	<0,001
Karşılaştırma			
rADC - rCBV			0,024
rADC - K^{trans}			<0,001
rCBV - K^{trans}			0,160
rADC - rADC+rCBV			0,007
rADC - rADC+ K^{trans}			<0,001
rADC+rCBV - rADC+K^{trans}			0,243
rADC - rADC+rCBV+ K^{trans}			<0,001

ADC gruplarından bağımsız yapılan değerlendirmede rADC'nin sınır değeri 1,04 seçildiğinde rADC'nin YP ve GP ayırımında %75 sensitivite ve %62 spesifisitesinin olduğu bulunmuştur. rCBV'de sınır değer 1,88 seçildiğinde bu incelemenin %80 sensitivite ve %79 spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür. K^{trans} için sınır değer 9,33 olduğunda rCBV'ye benzer şekilde %80 sensitivite ve %79 spesifisite olmaktadır.

5. TARTIŞMA

Glioblastom, son dönemlerde tedavi stratejilerindeki gelişmelere rağmen halen gerçek anlamda yüz güldürücü sonuçlara ulaşılamamış, en sık primer intraaksiyal beyin tümörüdür. Tedavi sırasındaki sık rekürrens artmış mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Standart kemoradyoterapinin hemen sonrasında genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkan ve radyolojik olarak gerçek tümör progresyonunu taklit eden, ara dönemde ortaya çıkmış ya da artmış kontrast tutulumu şeklinde kendini gösteren yalancı progresyon ise hastaların yönetiminde problem olabilmektedir (2).

YP'de lezyonların kontrast tutmasının ana nedeni radyoterapiye bağlı endotel hasarı, tedaviye yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, damar çapında genişleme ve fibrinoid nekroz ile birlikte kan beyin bariyerindeki bozulmadır (155, 156). GP'de ise aktif olarak büyüyen tümör hücreleri, buna eşlik eden neoanjiyogenez, damar proliferasyonu ve neoplastik hücrelerin neden olduğu KBB hasarı kontrast tutulumu gösteren lezyonların patofizyolojisini oluşturmaktadır (157). YP kendiliğinden gerilediği veya stabil olarak kaldığından ve aslında genel kanı bu durumda tümör hücrelerinin ölümünün hızlanmış olduğu şeklinde olduğundan, YP geliştiğinde hastaların almakta oldukları temozolomid tedavisi devam ettirilir. GP durumunda ise hastalara yeniden cerrahi girişim yapılması ve/veya yeni kemoterapötik ilaçlar verilmesi gerekir (2).

Mullins ve Young tarafından yapılan iki farklı çalışmada konvansiyonel MRG bulgularının GP ve YP ayrımındaki rolü araştırılmış olup her iki çalışmada da iki durumu birbirinden ayırt edebilecek tek bir görüntüleme bulgusu bulunamamıştır (5, 6). Her ne kadar Mullins ve ark. bazı konvansiyonel görüntüleme bulgularının beraber kullanılmasının – korpus kallozum tutulumu ile yeni ortaya çıkan kontrastlanan odakların bir arada kullanıldığı ikili kombinasyon ile buna orta hattın karşısına yayılım ya da subependimal yayılımın eklenerek oluşturulan üçlü kombinasyonu – tümör rekürrensini desteklediklerini bulmuş olsalar da yazarlar bu bulguların DAG ve diğer ileri görüntüleme bulgularının YP ve GP ayrımı için kullanılmasının önüne geçmemesi gerektiğini önermektedir (5).

Rekürren glioblastomlardaki vasküler proliferasyon ve neoplastik hücrelerce, makromoleküler kontrast maddenin geçişine izin verecek derecede hasara uğramış KBB nedeniyle hem DSC perfüzyonda rCBV değerinde artış, hem de DCE permeabilitede K^{trans} ve iAUC'de artışa neden olurken, YP'de bu parametrelerde artış gösterilmemiştir (12).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, hücreler arası serbest su moleküllerinin rastgele hareketlerini görüntülemekte olup daha yüksek oranda hücre bulunduran tümörlerdeki kısıtlanmış difüzyon özelliği, hem lenfoma gibi (bildirmiş ADC değerleri 0.51 ile $0,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arasında) yuvarlak küçük hücre grubu tümörlerin tanı şeması içerisinde, hem de glial tümörlerin cerrahi öncesi derecelerinin ön görülmesinde (bildirilmiş ADC değerleri yüksek dereceli glial tümörler için $0.75\text{-}1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, düşük dereceli glial tümörde $1.17\text{-}1,58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, rADC değerleri yüksek dereceli glial tümörler için $1.38\text{-}1.60$ düşük dereceli glial tümörler için $1.61\text{-}1.87$ aralığındadır) kullanılmaktadır (43, 50, 51, 123, 149). Radyoterapi sonrası tümöral hücreler ölürken, ortaya çıkan doku nekrozuna bağlı olarak DAG'ın ADC haritalarında artmış ADC değerleri görülmektedir (10).

Standart rutin tedavi protokolleri içerisine girmemiş olsa da bevasizumab başta olmak üzere bazı anti-anjiyojenik ajanlar rekürren glioblastomlu hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Bevasizumab tek başına kullanıldığında %42, irinotekan ile kombine kullanıldığında ise %50 oranında hastalıksız sağ kalım ön görülmüştür (17). Bevasizumab kullanan hastalarda Rieger ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 18 hastanın 13'ünde inme benzeri difüzyon kısıtlanması görülmüştür. Bevasizumab kullanıldıktan sonra difüzyon kısıtlanması gösteren bu hastaların, tedavi öncesinde bazal ortalama rADC değeri 1.6 iken, bevasizumab tedavisi sonrası 0.63 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda rCBF ve rCBV değerlerinin düşük olduğu, patolojik incelemede ise atipik nekroz ve kronik hipoksik değişikliklerin olduğu, rekürren tümör dokusunun bulunmadığı gösterilmiştir (19). Mong ve ark. 2012'de yaptığı çalışmada bevasizumab tedavisi sonrası ortaya çıkan stabil difüzyon kısıtlanmasının (ortalama ADC $0.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) hastalarda artmış sağ kalım ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir (21). Bununla birlikte Gupta ve ark. yaptığı 2011 yılında yaptığı farklı bir çalışmada ise bevasizumab tedavisinden bağımsız olarak, hastaların takipleri sırasında ortaya çıkan yeni kısıtlanmış difüzyon alanlarının (ADC değeri $0.44-0.97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ aralığında) bazılarının gelişecek olan tümöral dokuyu yansıttığı ve sağ kalımı azaltabileceği gösterilmiştir (23). Zhang ve ark. 2016 yılında yaptıkları farklı bir çalışmada da bevasizumab tedavisi sonrası ortaya çıkan ve takip görüntülemelerinde büyüyen kısıtlanmış difüzyon alanlarının kötü sağ kalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Bu bilgiler ışığında glioblastom tedavisi gören hastalarda, tedavi sonrası ortaya çıkan kısıtlanmış difüzyon alanlarının nativ tümörlerden farklı olarak hem progresyonu hem de atipik nekroz alanlarını gösterebileceğini, bu nedenle tek başına ADC değerlerinin hasta takibinde yanıltıcı sonuçları olabileceğini ön görebiliriz.

Glioblastom tanısıyla standart kemoradyoterapisini bitirmiş hastaların takipleri sırasında beyin parenkiminde geniş bir aralığa sahip ADC değerleri taşıyan farklı doku alanları gözlemlediğimiz ve bu dokuların geleceği konusunda konuda literatürde birbirine tezat sonuçlar elde etmiş çalışmalar olduğunu görerek söz konusu çalışmamızı planladık. Amacımız beyin parenkiminde aynı anda bulunan kısıtlanmış difüzyondan kolaylaşmış difüzyona sınıfladığımız 3 farklı difüzyon paterni gösteren dokunun perfüzyon incelemelerindeki özelliklerini belirlemektir. İkinci olarak kendi hasta popülasyonumuzda DAG'ın tek başına ya da perfüzyon incelemelerinden bir veya her ikisinin doku geleceğini (YP ya da GP) kestirmedeki başarısını ölçtük. Histogram analizi yoluyla lezyonları hasta bazında ADC gruplarına ayırarak incelediğimizde en düşük ADC değerlerine sahip grupta (ortanca ADC: 0.69, minimum 0.32 maksimum $0.90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) progresyon oranı %37 olup maksimum ADC grubunda (ortanca ADC: 1.02, minimum 0.74 maksimum $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ise %67 olarak bulunmuştur. Gruplar arası ADC değerleri birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (Tablo 4.2). Ancak yine de gruplar arasında kesişim var idi. Yani en düşük ADC değerlerine sahip grupta da progresyon gösteren lezyon, en yüksek ADC grubunda ise stabil kalan veya gerileme gösteren lezyon vardı. Bunun bir nedeni olarak ADC

değerlerinin minimum ve maksimum değerleri arasındaki genişlik ve ADC grupları arasında minimum-maksimum değerler arasında da kesişimlerin olması gösterilebilir.

ADC gruplarından bağımsız olarak tüm lezyonlara baktığımızda, progresyon gösteren lezyonların ortalama ADC değeri $0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, rADC değeri 1.22 iken yalancı progresyon grubunda bu değerler sırasıyla $0.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve 1.01'dir ($p=0.005$ ve $p=0.01$). Bu bulgu daha önce literatürde gösterilmiş çalışmalardan farklılık göstermektedir. Hein ve ark. 2004 yılında cerrahi sonrası radyoterapi tedavisi almış 18 hastada yaptıkları çalışmada, tümör rekürrensinde ortalama ADC'yi $1.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ADC oranını 1.43 bulmuşken, radyasyon nekrozunda bu değerler sırasıyla $1.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve 1.82'dir. (10). 2007 yılında Zeng ve ark.'nın yaptığı farklı ve 55 hastanın incelendiği diğer bir çalışmada ise rekürren tümörlerde ortalama ADC değeri ve rADC değerleri sırasıyla $1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve 1.42 iken, radyasyon nekrozu grubunda ise $1.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve 1.69'dur (80). Hein ve ark. çalışmasında hastaların bir kısmında radyoterapiye ek olarak kemoterapi kullanılmış olup diğer çalışmada ise hastalar yalnızca radyoterapi almıştır. Ancak Asao ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada, bizim hastalarımıza benzer şekilde konkomitant KRT alan hastalarda da rekürrens grubunda ortalama ADC $1.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ iken radyasyon nekrozunda $1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulunmuştur (81). Biz bu ADC değerlerini aynı hastadaki farklı lezyonlar üzerindeki değerlendirdik. Fakat tek başına tümörlerin ADC değeri olarak karşılaştırdığımızda literatürde primer yüksek dereceli glial tümörlerin ADC değerleriyle çok farklı olmadığını görüyoruz. Bununla birlikte yalancı progresyon grubunda ise literatürdeki radyasyon nekrozu için belirtilen değere göre belirgin fark olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda bevasizumab kullanmayan hasta grubunda da çok düşük ADC değerlerinin olabileceği gösterilmiştir.

Beyin içerisinde aktif olarak proliferasyon gösteren nadir hücre gruplarından olduğu için endotel hücreleri radyasyon hasarına karşı oldukça duyarlıdır. Endotel hasarına bağlı ortaya çıkan KBB zedelenmesi radyoterapi sonrası erken değişiklikler içerisinde görülen ödematöz değişikliklere neden

olurken, endotel hasarına bağılı daha ilerleyen dönemlerde tromboz, kanama, fibrin eksudaları, telenjektaziler, damarda fibrinozis/hyalinizasyon ve bunun sonucunda damar lümeninde daralma ve fibrinoid vasküler nekroz gibi kronik radyasyon hasarının klasik bulgularına neden olur. Bunun sonucunda da hipoksik hasar, beyaz cevher değişiklikleri ve SSS parenkiminde nekroz görölür (158). Glioblastomda, GP ve YP ayrımı için cerrahi yapılan olgularda genel olarak eğer patolojik örnekte büyük oranda üzerinde solid yüksek dereceli tümör varsa bu GP, eğer doku örneğinde nekroz, fibrozis, gliyozis, ödem, demyelinasyon ve vasküler hyalinizasyon gibi değişiklikler büyük oranda yer alırken tümör hücresi bu örneğin çok az bir kısmında yer alıyorsa YP olarak kabul edilir (159). Yani tedavi gören bu hastalarda, tedavi sonrasında ortaya çıkan lezyon çok değişik komponentler barındırır ve ilk tanı anındaki tümörden oldukça farklı özellikler sergiler. Bu nedenle bu lezyonlardan ADC değerlerini ölçmek o kadar basit ve her zaman uniform olamayabilir. Bizim sonuçlarımızın bu patolojik doku heterojenitesini yansıttığına ve bu durumun tedavi görmemiş dokuyla farklı oluşunu en azından kısmen açıkladığına inanıyoruz.

Bazı hastalarda, bevasizumab tedavisi sonrasında fokal difüzyon kısıtlanma alanları ortaya çıkmaktadır. Nguyen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bevasizumab sonrası progresif olarak artış gösteren kısıtlanmış difüzyon alanı bulunan hastalara postmortem otopsi yapmışlar ve otopside bu alanlarda koagülatif nekroz geliştiği görmüşlerdir. Bu nekroz alanı çevresinde ise proliferasyon gösteren tümör hücrelerini göstermişlerdir. Nekroz alanında ve proliferasyon alanlarından ölçtükleri ADC değerleri sırasıyla 0.66 ve 0.92 $\times 10^{-3}$ mm²/sn olarak bulunmuştur. Bu nekroz alanındaki kısıtlanmış difüzyonun koagülasyon nekrozu nedeniyle hücre organellerinin yok olduğu ancak hücrenin genel yapısının korunduğu “hayalet hücreler”in varlığıyla açıklamışlardır (24). Bizim hastalarımızda bevasizumab kullanımı söz konusu olmadığı halde çok düşük (en düşük ADC değeri 0.32 $\times 10^{-3}$ mm²/sn) değerlerin izlendiği alanlarda benzer histopatolojik özellikler bulunabilir.

Sonuç olarak ADC farkını, bizim hastalarımızda radyasyon nekrozu sınıflamasına girecek kadar çok sayıda radyasyon nekrozu olmaması, bunun

yerine bizim hastalarımızda yalnızca radyasyon hasarından farklı olarak anormal bir nekrozun gelişmesi açıklayabilir. Ancak histopatolojik konfirmasyonun olmaması çalışmamızda bir eksikliktir. Bunun nedeni büyük ölçüde kısıtlı sağ kalım süresi sunulmuş bir tümörün tedavi sürecinde genel olarak hastaların mükerrer cerrahilere gönüllü olmayışıdır.

Çalışmamızda 8 hastada farklı ADC değerlerine sahip lezyonlarda takip görüntülemelerde farklı davranış olduğunu gördük. Bu lezyonlardan düşük ADC değerlerine sahip lezyonların hepsi stabil kalmıştır. Bu lezyonlardaki $rCBV=0.32$, $rCBF=0.26$, $K^{trans}=6.38$ ve $iAUC=1.11$ olup maksimum ADC grubundaki bu değerler sırasıyla 1.95, 29.23, 6.03'tür ($p<0,001$). Bu bulgu Mong ve ark. tarafından bevasizumab kullanan hastalarda stabil kalan kısıtlanmış difüzyon gösteren lezyonlardaki azalmış $rCBV$ değerleri ile benzerlik göstermektedir (21). Bu lezyonlardaki farklı davranışın lezyon içerisinde bevasizumab tedavisindekine benzer bir şekilde atipik nekroza bağlı gelişmiş olabileceği öngörülebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda ADC-1 grubu lezyonlarda progresyon gösterenlerde kontrast tutma oranı %70 iken, ADC-2 grubunda %89 olarak bulunmuştur. Bu durum da düşük ADC'nin bir kısım hastada gerçek nekrozu temsil etmesi durumunda açıklanabilir olup bu bulgu bizim hasta popülasyonumuzdaki YP grubundaki daha düşük ADC değerlerini açıklayabilir.

Gerek ADC gruplarına göre incelediğimizde gerekse tüm lezyonları bir arada incelediğimizde ise hem $rCBV$ ve $rCBF$ değerleri, hem de K^{trans} ile $iAUC$ değerleri lezyonların seyrinin kestirilmesinde faydalı olmaktadır. Bu bulgumuz literatürde mevcut olan pek çok çalışma ile benzerlik göstermektedir (3, 12, 13, 160, 161). Glioblastomlardaki anjiyogenez veya artmış mikrovasküler yapılanmayı gösteren tekniklerin rekürren tümörleri etkin bir şekilde göstermesi beklenir. DSC perfüzyon ve DCE permeabilite incelemelerinin her ikisi de yüksek doğrulukta sonuçlar verse de literatürde bu görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar vardır. Shin ve ark. YP ve GP ayrımında DSC perfüzyon ve DCE permeabilitenin her ikisinin de etkili olduğunu, ancak $iAUC$ ve K^{trans} 'ın birlikte kullanılmasının (A_z 0.78) $rCBV$ 'ye göre (A_z 0,64, $p=0.03$) daha etkili olduğu göstermişlerdir (13). Bununla birlikte Kim ve ark.

2014 yılında DAG'a, DSC veya DCE incelemelerinin eklenmesinin GP ve YP ayrımındaki etkinliğini inceledikleri çalışmaya göre ise tek başına DAG'a göre (A_z 0.84) incelemeye DSC ve DCE eklenmesiyle her iki durumda da GP ve YP ayrımının doğruluk oranı artmaktadır (A_z sırasıyla 0.95 ve 0.96). Bununla birlikte DSC veya DCE eklenmesinin istatistiksel olarak farklı olmadığı belirtilmiştir (14). Biz de çalışmamızda, özellikle ADC-1, ADC-2 gruplarında ve tüm lezyonlar içerisinde, rCBV ve K^{trans} 'ın ROC analizlerinde 0.80 üzerinde bulunan A_z değerleri ile bu tetkiklerin tek başlarına yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu gösterdik. Ayrıca bizim çalışmamızda da tüm lezyon gruplarında rADC'ye (A_z 0.67), rCBV ve K^{trans} eklendiği her iki durumda da tanı doğruluğu artmaktadır (A_z sırasıyla 0.84 ve 0.88, $p < 0.001$). Yine tek başına rCBV ve K^{trans} değerleri de (A_z sırasıyla 0.83 ve 0.88) bu kombine değerlere benzerdir, her üç tetkikin bir arada uygulanması da doğruluğu daha fazla artırmamıştır (A_z 0.88). Bunda bizim çalışmamızda rADC'nin tek başına düşük doğruluğa sahip olması etkili olmuş olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızdaki doğruluk oranları Kim ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre biraz daha da düşüktür. Bunun bir nedeni iki çalışma arasındaki hasta sayıları arasındaki fark olabileceğinden (Kim ve ark.'nın çalışmasında toplam hasta sayısı 169), örneklemin büyütülmesi sonuçları kuvvetlendirebilir.

DSC perfüzyon ya da DCE permeabilite incelemelerinin herhangi birisinin kullanılmasının GP ve YP kullanımında etkili olduğu görülmüştür. Her iki inceleme aynı hastada uygulanabilir, ancak bu durumda çift doz kontrast uygulaması gerekmektedir (128). Aynı hastada iki tetkikin de birden kullanımının tekli kullanıma göre avantajını gösteremediğimiz için, kanımızca çift doz kullanımı ve uzamış tetkik süresi gözetilerek, tetkikin gerçekleştirildiği merkezdeki cihaz, yazılım donanımı ve radyoloji hekiminin kişisel tecrübesine göre DSC perfüzyon ve DCE permeabilite tekniklerinden biri tercih edilmelidir.

Bununla birlikte es geçilmemesi gereken bir durum söz konusudur. Öncesinde gadolinyuma maruz kalmamış beyin parenkiminde, gadolinyumun ilk geçişi sırasında ekstraselüler ekstrasvasküler kaçağı nedeniyle oluşan T1 relaksasyon kısalması, DSC incelemesinde arzu edilen T2* düşüşünü maskeleyebilir. Bu durum özellikle yüksek dereceli glial tümörler gibi KBB

hasarına neden olan ve bu nedenle intravasküler mesafeden ekstravasküler alana kontrast madde geçişinin yüksek olduğu durumlarda gözlemlenir (Şekil 2.8) (162). Bu da CBV'nin normalde olması gerekenin altında hesaplanmasına yol açabilir. Bizim çalışmamızda hem DCE hem de DSC incelemeleri bir arada yapıldığı için böyle bir durum büyük oranda önlenmiştir ve DSC incelemesinin DCE incelemesine benzer sonuçlar vermesinde bu hata düzeltilmesinin de etkisi olabilir. Eğer yalnızca DSC incelemesi yapılacaksa bu hatadan kaçınmak için prebolus kontrast madde uygulaması, prebolus kontrast madde verilmeksizin düzeltilmiş haritaların oluşturulabileceği yazılımların kullanılması gibi kullanılabilecek bazı yöntemler vardır (162-164). Yine de inceleme öncesinde 0,05 mmol/kg prebolus kontrast madde verilmesiyle ölçümlerin tekrarlanabilir şekilde daha doğru yapılacağı gösterilmiştir (165). Bu şekilde çift tetkik yapma süresinden kaçınılmakla birlikte yine de kullanılan kontrast madde miktarının arttığı unutulmamalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, öncelikle çalışmanın retrospektif tasarlanmış olması ve her üç görüntüleme modalitesinin de yapıldığı hastaların seçilmesi nedeniyle düşük hasta sayısı yer alır. Az sayıda hastadan elde ettiğimiz DSC perfüzyon ve DCE permeabilite incelemelerinde elde ettiğimiz bulgular daha önce yayınlanmış çalışmalar ile benzerlik göstermekte olup YP ve GP ayırımında bu tetkiklerin anlamlı sonuçlar verdiği yönündedir. Ancak DAG'da ADC değerlerinin bizim hasta grubumuzda YP grubunda daha düşük olmasında, az sayıda hastamız olması, hastaları seçerken her üç modalitenin yapılmış, dolayısıyla nispeten tanı için daha karmaşık hastaların seçilmiş olmasının getirmiş olabileceği hatalar etkili olmuş olabilir. Bu bulgunun doğrulanması için daha geniş çaplı ve daha homojen bir hasta grubunda çalışmaya gereksinim vardır. Ayrıca çalışmadaki hastalarımızın hiçbirisi ortaya çıkan bu lezyonlar için yeniden cerrahi rezeksiyon geçirmemiştir. Bu nedenle YP-GP ayırımı RANO kriterlerine göre klinik ve radyolojik bulgulara göre yapılmıştır. Bu MRG sonrası klinisyen bekleyerek kontrol MRG'ye göre hareket etmek yerine hastaya yeni tedavi başlamayı tercih ettiyse bu hastalar GP olarak kabul edilmiştir. Eğer gerçekte bu vakalar oldukça ağır veya semptomatik olan YP olguları ise yanlış olarak sınıflanmış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Glioblastom ile takip edilen olgularda standart tedavi protokolü sonrası yalancı progresyon azımsanmayacak sıklıkta görülmekte olup konvansiyonel MRG yalancı progresyon ile gerçek progresyon ayırımında yetersiz kalmaktadır. Bu iki lezyonun tanılarının doğru yapılması özellikle hastanın tedavi stratejisini belirlemede oldukça önemlidir. Bu amaçla DSC perfüzyon ve DCE permeabilite incelemelerinin yüksek doğrulukla kullanılabileceğini düşünüyoruz. ADC grubundan bağımsız olarak tüm lezyon grubunda ADC değerlerinin de GP ve YP ayırımında kullanılabileceği yönünde bulgularımız olsa da, hem bu testin ROC analizindeki düşük doğruluk değeri, hem de ADC grupları içerisinde ADC'nin GP ve YP ayırımında anlamlı farklılık göstermemesi nedeniyle, ADC değerlerinin tek başına kullanılmasından ziyade DSC perfüzyon veya DCE permeabilite incelemelerinden birisiyle beraber kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

ADC gruplarından bağımsız yaptığımız değerlendirme göz önünde bulundurulduğunda, her üç inceleme bir arada kullanıldığında rADC için sınır değeri 1,04, rCBV için 1,88 ve K^{trans} için sınır değer 9,33 olduğunda bu tetkikler için en yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerinin olduğunu bulduk.

Daha önce yayınlanmış çalışmalardan farklı olarak YP grubunda ADC değerlerini daha düşük bulduk. Tedavi sonrasında ortaya çıkan heterojen lezyonun ilk tanı anındaki tümöre göre farklı özellikler göstermesi dolayısıyla bu lezyonların ADC değerleriyle kestirimde bulunmak doğru yaklaşım olmayabilir. Sonuç olarak bulgularımızın ve olası etmenlerin daha büyük hasta popülasyonunda ve ardışık katılımcılar ile yapılan prospektif çalışmalar ile araştırılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
2. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):453-61.
3. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015;125(1):183-90.
4. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2007;82(1):81-3.
5. Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, Hochberg FH, Gonzalez RG, Lev MH. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(8):1967-72.
6. Young RJ, Gupta A, Shah AD, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology*. 2011;76(22):1918-24.
7. Fatterpekar GM, Galheigo D, Narayana A, Johnson G, Knopp E. Treatment-related change versus tumor recurrence in high-grade gliomas: a diagnostic conundrum--use of dynamic susceptibility contrast-enhanced (DSC) perfusion MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):19-26.
8. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. Posttherapeutic Intraaxial Brain Tumor: The Value of Perfusion-sensitive Contrast-enhanced MR Imaging for Differentiating Tumor Recurrence from Nonneoplastic Contrast-enhancing Tissue. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(5):901-9.
9. Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, et al. A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in

differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation. *Neuro-Oncology*. 2016;18(6):873-80.

10. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(2):201-9.

11. Chu HH, Choi SH, Ryoo I, et al. Differentiation of True Progression from Pseudoprogression in Glioblastoma Treated with Radiation Therapy and Concomitant Temozolomide: Comparison Study of Standard and High-b-Value Diffusion-weighted Imaging. *Radiology*. 2013;269(3):831-40.

12. Yun TJ, Park C-K, Kim TM, et al. Glioblastoma Treated with Concurrent Radiation Therapy and Temozolomide Chemotherapy: Differentiation of True Progression from Pseudoprogression with Quantitative Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;274(3):830-40.

13. Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma. *Clin Radiol*. 2014;69(6):e264-72.

14. Kim HS, Goh MJ, Kim N, Choi CG, Kim SJ, Kim JH. Which combination of MR imaging modalities is best for predicting recurrent glioblastoma? Study of diagnostic accuracy and reproducibility. *Radiology*. 2014;273(3):831-43.

15. Koh MJ, Kim HS, Choi CG, Kim SJ. Which is the best advanced MR imaging protocol for predicting recurrent metastatic brain tumor following gamma-knife radiosurgery: focused on perfusion method. *Neuroradiology*. 2015;57(4):367-76.

16. Heo YJ, Kim HS, Park JE, Choi CG, Kim SJ. Uninterpretable Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Images in Patients with Post-Treatment Glioblastomas: Cross-Validation of Alternative Imaging Options. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136380.

17. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-40.
18. Gerstner ER, Frosch MP, Batchelor TT. Diffusion Magnetic Resonance Imaging Detects Pathologically Confirmed, Nonenhancing Tumor Progression in a Patient With Recurrent Glioblastoma Receiving Bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(6):e91-e3.
19. Rieger J, Bähr O, Müller K, Franz K, Steinbach J, Hattingen E. Bevacizumab-induced diffusion-restricted lesions in malignant glioma patients. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010;99(1):49-56.
20. Farid N, Almeida-Freitas DB, White NS, et al. Combining diffusion and perfusion differentiates tumor from bevacizumab-related imaging abnormality (bria). *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;120(3):539-46.
21. Mong S, Ellingson BM, Nghiemphu PL, et al. Persistent Diffusion-Restricted Lesions in Bevacizumab-Treated Malignant Gliomas Are Associated with Improved Survival Compared with Matched Controls. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(9):1763-70.
22. Zhang M, Gulotta B, Thomas A, et al. Large-volume low apparent diffusion coefficient lesions predict poor survival in bevacizumab-treated glioblastoma patients. *Neuro-Oncology*. 2016;18(5):735-43.
23. Gupta A, Young RJ, Karimi S, et al. Isolated Diffusion Restriction Precedes the Development of Enhancing Tumor in a Subset of Patients with Glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(7):1301-6.
24. Nguyen HS, Milbach N, Hurrell SL, et al. Progressing Bevacizumab-Induced Diffusion Restriction Is Associated with Coagulative Necrosis Surrounded by Viable Tumor and Decreased Overall Survival in Patients with Recurrent Glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(12):2201-8.
25. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016 Atlanta, GA 2016 [updated February 2016].

26. Louis D.N. OH, Wiestler O.D., Cavenee W.K. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System.: World Health Organization, 2016.
27. Yousem DM, Grossman RI. Neuroradiology: The Requisites: Mosby/Elsevier, 2010.
28. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology: Elsevier Health Sciences, 2013.
29. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
30. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men"... or molecules? *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):761-2.
31. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(4):321-8.
32. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
33. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62(10):2152-65.
34. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):479-89.
35. Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. *J Neurooncol.* 2008;89(3):287-311.
36. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):764-72.

37. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(3):327-36.
38. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(5):685-98.
39. Alexandrescu S, Korshunov A, Lai SH, et al. Epithelioid Glioblastomas and Anaplastic Epithelioid Pleomorphic Xanthoastrocytomas--Same Entity or First Cousins? *Brain Pathol.* 2016;26(2):215-23.
40. Perry A, Miller CR, Gujrati M, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol.* 2009;19(1):81-90.
41. Maity A PA, Judy KD, Phillips PC. Cancer of the Central Nervous System In: *Abeloff's Clinical Oncology.* Philadelphia, Pa: Elsever Churchill Livingstone, 2004: 2224.
42. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician.* 2008;77(10):1423-30.
43. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S173-89.
44. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiol Clin North Am.* 2011;49(4):589-616, v.
45. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, et al. Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy--initial experience. *Radiology.* 2007;243(2):539-50.
46. Hanson MW, Glantz MJ, Hoffman JM, et al. FDG-PET in the selection of brain lesions for biopsy. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15(5):796-801.

47. Herholz K. Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. *Semin Nucl Med.* 2017;47(1):5-17.
48. Osborn AG. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy*: Amirsys, 2012.
49. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. *Diagnostic Imaging: Brain*: Amirsys, 2010.
50. Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A, et al. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology.* 2016;58(4):339-50.
51. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *European Journal of Radiology*;58(3):394-403.
52. Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent Diffusion Coefficients for Differentiation of Cerebellar Tumors in Children. *American Journal of Neuroradiology.* 2006;27(6):1362-9.
53. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral Diffusion Tensor Imaging of High-Grade Gliomas and Metastatic Brain Tumors. *American Journal of Neuroradiology.* 2003;24(5):937-41.
54. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2. *American Journal of Neuroradiology.* 2009;30(2):232-52.
55. Kalpathy-Cramer J, Gerstner ER, Emblem KE, Andronesi OC, Rosen B. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma. *Cancer Research.* 2014;74(17):4622-37.
56. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, et al. A Systematic Literature Review of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Characterization of Brain Tumors. *American Journal of Neuroradiology.* 2006;27(7):1404-11.

57. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoréductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(6):1211-8.
58. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-8.
59. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-55; discussion 55-6.
60. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47(4):649-52.
61. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5(10):1733-40.
62. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978;49(3):333-43.
63. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing paradigms--an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist*. 2006;11(2):165-80.
64. Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ, Uhm JH. Central nervous system tumors. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(10):1271-86.
65. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-66.

66. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-8.
67. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*. 1993;71(8):2585-97.
68. Lanzetta G, Campanella C, Rozzi A, et al. Temozolomide in radio-chemotherapy combined treatment for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5159-64.
69. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1375-82.
70. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer*. 1992;65(2):287-91.
71. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-4.
72. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009;14(11):1131-8.
73. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699-708.
74. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *The British Journal of Radiology*. 2001;74(887):983-6.
75. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1277-80.

76. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
77. Bent MJvd, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End Point Assessment in Gliomas: Novel Treatments Limit Usefulness of Classical Macdonald's Criteria. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2905-8.
78. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000;217(2):377-84.
79. Malayeri AA, Khouli RHE, Zaheer A, et al. Principles and Applications of Diffusion-weighted Imaging in Cancer Detection, Staging, and Treatment Follow-up. *RadioGraphics*. 2011;31(6):1773-91.
80. Zeng Q-S, Li C-F, Liu H, Zhen J-H, Feng D-C. Distinction Between Recurrent Glioma and Radiation Injury Using Magnetic Resonance Spectroscopy in Combination With Diffusion-Weighted Imaging. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*;68(1):151-8.
81. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Radiation-Induced Brain Injury for Differentiation from Tumor Recurrence. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(6):1455-60.
82. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, et al. Associations among Magnetic Resonance Spectroscopy, Apparent Diffusion Coefficients, and Image-Guided Histopathology with Special Attention to Radiation Necrosis. *Neurosurgery*. 2004;54(5):1111-9.
83. Di Costanzo A, Pollice S, Trojsi F, et al. Role of perfusion-weighted imaging at 3 Tesla in the assessment of malignancy of cerebral gliomas. *La radiologia medica*. 2008;113(1):134-43.
84. Choi YJ, Kim HS, Jahng G-H, Kim SJ, Suh DC. Pseudoprogession in patients with glioblastoma: added value of arterial spin labeling to dynamic

susceptibility contrast perfusion MR imaging. *Acta Radiologica*. 2013;54(4):448-54.

85. Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *J Nucl Med*. 2015;56(10):1554-61.

86. Smith EA, Carlos RC, Junck LR, Tsien CI, Elias A, Sundgren PC. Developing a Clinical Decision Model: MR Spectroscopy to Differentiate Between Recurrent Tumor and Radiation Change in Patients with New Contrast-Enhancing Lesions. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(2):W45-W52.

87. Elias AE, Carlos RC, Smith EA, et al. MR Spectroscopy Using Normalized and Non-normalized Metabolite Ratios for Differentiating Recurrent Brain Tumor from Radiation Injury. *Academic Radiology*;18(9):1101-8.

88. Matsusue E, Fink JR, Rockhill JK, Ogawa T, Maravilla KR. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology*. 2010;52(4):297-306.

89. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA, Wen PY. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy - detecting illusive disease, defining response. *Front Neurol*. 2015;6:33.

90. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(11):1978-85.

91. de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*. 2004;63(3):535-7.

92. Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics*. 2007;27(4):1213-29.
93. Horowitz AL. *MRI Physics for Physicians*: Springer New York, 2012.
94. Bitar R, Leung G, Perng R, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513-37.
95. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. 2009;29(5):1433-49.
96. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics*. 2006;26(6):1621-36.
97. Nelson SJ. Analysis of volume MRI and MR spectroscopic imaging data for the evaluation of patients with brain tumors. *Magn Reson Med*. 2001;46(2):228-39.
98. Nelson SJ, Huhn S, Vigneron DB, et al. Volume MRI and MRSI techniques for the quantitation of treatment response in brain tumors: presentation of a detailed case study. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(6):1146-52.
99. Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q*. 1994;10(4):191-247.
100. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(3):475-87.
101. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;49(2):223-32.
102. Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, et al. Quantitative Short Echo Time ¹H-MR Spectroscopy of Untreated Pediatric Brain Tumors:

Preoperative Diagnosis and Characterization. American Journal of Neuroradiology. 2006;27(3):560-72.

103. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-Grade Gliomas and Solitary Metastases: Differentiation by Using Perfusion and Proton Spectroscopic MR Imaging. Radiology. 2002;222(3):715-21.

104. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. American Journal of Neuroradiology. 2003;24(10):1989-98.

105. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. Radiology. 1997;204(1):272-7.

106. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng Y-CN. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1. American Journal of Neuroradiology. 2009;30(1):19-30.

107. Haacke EM, Xu Y, Cheng Y-CN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). Magnetic Resonance in Medicine. 2004;52(3):612-8.

108. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, et al. Hemorrhagic Shearing Lesions in Children and Adolescents with Posttraumatic Diffuse Axonal Injury: Improved Detection and Initial Results. Radiology. 2003;227(2):332-9.

109. Thomas B, Somasundaram S, Thamburaj K, et al. Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain – a pictorial review. Neuroradiology. 2008;50(2):105-16.

110. Bagley LJ, Grossman RI, Judy KD, et al. Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. Radiology. 1997;202(2):511-6.

111. Sehgal V, Delproposto Z, Haddad D, et al. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2006;24(1):41-51.

112. Al Sayyari A, Buckley R, McHenery C, Pannek K, Coulthard A, Rose S. Distinguishing Recurrent Primary Brain Tumor from Radiation Injury: A Preliminary Study Using a Susceptibility-Weighted MR Imaging–Guided Apparent Diffusion Coefficient Analysis Strategy. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(6):1049-54.
113. Einstein A. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*: Dover Publications, 1956.
114. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
115. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;42(1):288-92.
116. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *RadioGraphics*. 2006;26(suppl_1):S205-S23.
117. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.
118. Edelman RR, Wielopolski P, Schmitt F. Echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1994;192(3):600-12.
119. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006;24(3):478-88.
120. Schaefer PW, Copen WA, Lev MH, Gonzalez RG. Diffusion-weighted imaging in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15(3):503-30, ix-x.
121. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of Stroke: Part 2, Pathophysiology at the Molecular and Cellular Levels and Corresponding Imaging Changes. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(1):63-74.

122. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on Stroke Subtype Diagnosis of Early Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Angiography. *Stroke*. 2000;31(5):1081-9.
123. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(6):1081-8.
124. 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(6):735-46.
125. Young RJ, Knopp EA. Brain MRI: Tumor evaluation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006;24(4):709-24.
126. Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(1):32-47.
127. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(1):207-19.
128. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(1):24-34.
129. Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL, Rosen BR. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med*. 1994;31(6):601-10.
130. Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(6):710-7.
131. Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q*. 1989;5(4):263-81.
132. Perkiö J, Aronen HJ, Kangasmäki A, et al. Evaluation of four postprocessing methods for determination of cerebral blood volume and

mean transit time by dynamic susceptibility contrast imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(5):973-81.

133. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):715-25.

134. Sorensen AG, Copen WA, Østergaard L, et al. Hyperacute Stroke: Simultaneous Measurement of Relative Cerebral Blood Volume, Relative Cerebral Blood Flow, and Mean Tissue Transit Time. *Radiology*. 1999;210(2):519-27.

135. Santarosa C, Castellano A, Conte GM, et al. Dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging for glioma grading: Preliminary comparison of vessel compartment and permeability parameters using hotspot and histogram analysis. *European Journal of Radiology*;85(6):1147-56.

136. Thompson G, Mills SJ, Stivaros SM, Jackson A. Imaging of Brain Tumors: Perfusion/Permeability. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2010;20(3):337-53.

137. Çoban G, Mohan S, Kural F, Wang S, O'Rourke DM, Poptani H. Prognostic Value of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Glioblastomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(7):1247-52.

138. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991;17(2):357-67.

139. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009;17(2):277-89.

140. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer:

Standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999;10(3):223-32.

141. O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *British Journal of Cancer*. 2007;96(2):189-95.

142. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, et al. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology*. 2015;57(5):441-67.

143. Hamilton JD, Lin J, Ison C, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion Processing for Neuroradiologists: Model-Dependent Analysis May Not Be Necessary for Determining Recurrent High-Grade Glioma versus Treatment Effect. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(4):686-93.

144. Filice S, Crisi G. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MRI of High Grade Brain Gliomas Obtained with Arterial or Venous Waveform Input Function. *Journal of Neuroimaging*. 2016;26(1):124-9.

145. Wang HZ, Riederer SJ, Lee JN. Optimizing the precision in T1 relaxation estimation using limited flip angles. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1987;5(5):399-416.

146. Jahng G-H, Li K-L, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean J Radiol*. 2014;15(5):554-77.

147. Jung SC, Yeom JA, Kim J-H, et al. Glioma: Application of Histogram Analysis of Pharmacokinetic Parameters from T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging to Tumor Grading. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(6):1103-10.

148. Toh CH, Wei K-C, Chang C-N, Ng S-H, Wong H-F. Differentiation of Primary Central Nervous System Lymphomas and Glioblastomas: Comparisons of Diagnostic Performance of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging without and with Contrast-Leakage Correction. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(6):1145-9.

149. Choi YS, Lee H-J, Ahn SS, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: differentiation using the initial area under the curve derived from dynamic contrast-enhanced MR and the apparent diffusion coefficient. *European Radiology*. 2016;1-8.
150. O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM, Roberts C, Jayson GC. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical trials of antivascular therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(3):167-77.
151. Kickingeder P, Wiestler B, Graf M, et al. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;121(2):373-80.
152. Thomas DL, Lythgoe MF, Calamante F, Gadian DG, Ordidge RJ. Simultaneous noninvasive measurement of CBF and CBV using double-echo FAIR (DEFAIR). *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(5):853-63.
153. Mouridsen K, Christensen S, Gyldensted L, Østergaard L. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(3):524-31.
154. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
155. Hopewell JW, Calvo W, Jaenke R, Reinhold HS, Robbins ME, Whitehouse EM. Microvasculature and radiation damage. *Recent Results Cancer Res*. 1993;130:1-16.
156. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv*. 2004;4(5):273-84.
157. Wesseling P, Ruiter DJ, Burger PC. Angiogenesis in brain tumors; pathobiological and clinical aspects. *J Neurooncol*. 1997;32(3):253-65.
158. Perry A, Schmidt RE. Cancer therapy-associated CNS neuropathology: an update and review of the literature. *Acta Neuropathologica*. 2006;111(3):197-212.

159. Melguizo-Gavilanes I, Bruner JM, Guha-Thakurta N, Hess KR, Puduvalli VK. Characterization of pseudoprogression in patients with glioblastoma: is histology the gold standard? *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;123(1):141-50.
160. Narang J, Jain R, Arbab AS, et al. Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semiquantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR perfusion. *Neuro-Oncology*. 2011;13(9):1037-46.
161. Ramon F, Barajas J, Chang JS, Segal MR, et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2009;253(2):486-96.
162. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative Cerebral Blood Volume Maps Corrected for Contrast Agent Extravasation Significantly Correlate with Glioma Tumor Grade, Whereas Uncorrected Maps Do Not. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(4):859-67.
163. Knutsson L, Lindgren E, Ahlgren A, et al. Reduction of arterial partial volume effects for improved absolute quantification of DSC-MRI perfusion estimates: Comparison between tail scaling and prebolus administration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;41(4):903-8.
164. Knutsson L, Lindgren E, Ahlgren A, et al. Dynamic susceptibility contrast MRI with a prebolus contrast agent administration design for improved absolute quantification of perfusion. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;72(4):996-1006.
165. Hu LS, Baxter LC, Pinnaduwage DS, et al. Optimized Preload Leakage-Correction Methods to Improve the Diagnostic Accuracy of Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging in Posttreatment Gliomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(1):40-8.

EKLER

Ek 1. Araştırma Projesi Değerlendirme Formu



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -13

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 03 OCAK 2017 SALI
Toplantı No : 2017/01
Proje No : GO 16/780 (Değerlendirme Tarihi : 20.12.2016)
Karar No : GO 16/780- 08

Üniversitemiz Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kader Karlı OĞUZ' un sorumlu araştırmacı olduğu ve Dr. Burak OMAÏ' ın uzmanlık tezi olan, GO 16/780 kayıt numaralı ve *"Glioblastom Tanısıyla Takip Edilen Hastalarda Hastalığın Gerçek Progresyonu ile Yalancı Progresyonun Ayrılmasında Manyetik Rezonans ile Difüzyon, Perfüzyon ve Permeabilite Görüntülemesi"* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurtan AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | İZİNLİ |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

