



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE

ARAşTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİğİ

**GLİOBLASTOMDA MORFOLOJİK BULGULARIN VE
DİFÜZYON MR PARAMETRELERİNİN KI-67 PROLİFERASYON
İNDEKSİ İLE KORELASYONU**

Dr. Suleyman NC

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2020



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİğİ

**GLİOBLASTOMDA MORFOLOJİK BULGULARIN VE
DİFÜZYON MR PARAMETRELERİNİN KI-67 PROLİFERASYON
İNDEKSİ İLE KORELASYONU**

Dr. Süleyman NC

TEZ DANIŐMANI:

DOÇ. DR. İSMAİL ŞERİFOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, beraber çalışmaktan ve onlardan eğitim almaktan onur duyduğum hastanemiz Başhekimi Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU'na, Radyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu (Program Yöneticisi) Prof. Dr. Ahmet Tan CİMİLLİ'ye, Klinik İdari Sorumlusu Uzm. Dr. Mehmet ÖNCÜ'ye, tez danışmanım Doç. Dr. İsmail ŞERİFOĞLU'na;

Bilgilerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Öznur Funda GELENGEÇ'e, Uzm. Dr. Esra BİLGİ'ye, Uzm. Dr. Deniz EKİNCİ'ye, Uzm. Dr. Emine BALKAN'a, Uzm. Dr. Tuna DEMİRBAŞ'a;

Destekleri, güzel arkadaşlıklarıyla her zaman yanımda olan, zorlu çalışma şartlarında bile fedakarlıkta bulunan, daima gelişime ve paylaşıma açık olan asistan arkadaşlarıma;

Klinikte bulunduğum süre boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve her daim yardımseverliklerini esirgemeyen diğer klinik çalışma arkadaşlarıma;

İstatistik bilgisi ile tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Rana KONYALIOĞLU'na;

Bugünlere gelmemde en çok emeği geçen, beni bu kutsal mesleği yapmama teşvik eden, maddi ve manevi bütün zorlukların üstesinden gelmeme yardımcı olan sevgili anneme, babama ve kardeşimlere;

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen tüm dostlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Süleyman ÖNCÜ/ 2020

ÖZET

Amaç: Glioblastom santral sinir sisteminin en sık görülen primer neoplazmıdır. Son yıllarda tanı ve tedavi protokollerindeki gelişmelere rağmen prognozu oldukça kötüdür. Tümörün hızlı ilerlemesi, tam rezeksiyonun genellikle mümkün olmaması ve tedavi sonrası sık rekürrens, morbidite ve mortalitenin en sık sebepleridir. Kesin tanı histopatolojik değerlendirmeye konmasına rağmen; doku örnekleme yetersizliği ve belirgin heterojenite nedeniyle patoloji yetersiz kalabilmektedir. Ki-67 proliferatif indeksi ise patolojik inceleme sonrasında bulunan tümörün mitotik indeksini yansıtan bir değerdir. Yüksek ki-67 değerleri genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. Biz bu çalışmamızda noninvazif olarak histopatolojik incelemeye katkıda bulunmak, prognozu tahmin edebilmek için tedavi protokollerine yön verebilmek amacıyla preoperatif MRG'deki tümörün morfolojik özelliklerinin (peritümöral ödem, nekroz, kontrastlanma paterni, heterojenite, hemoraji, kitle etkisi, tümör kontur düzensizliği) ve kitlelerin difüzyon MRG parametrelerinin (ADC) ki-67 değerleri ile ilişkisini saptamaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Histopatolojik olarak glioblastom tanısı almış ve bilinen başka malignitesi olmayan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların cerrahi ve kemoradyoterapi öncesi çekilmiş, postkontrast T1 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı sekanslar içeren MRG görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tümörlerin morfolojik özellikleri şiddeti ya da miktarına göre skorlandırıldı ve bir toplam puan elde edildi. Ayrıca her tümörün ADC değerleri iş istasyonunda ölçüldü. Her tümörün ADC değeri ve morfolojik bulgularından elde edilen toplam puan, histopatoloji sonucu saptanan ki-67 değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca her bir morfolojik özellik, şiddetine göre gruplara ayrıldı ve bu grupların ortalama ki-67 ve ADC değerleri kendi aralarında kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 52 glioblastomun ki-67 değerleri ile ADC değerleri arasında negatif yönde ($r=-0,895$ $p=0,0001$), toplam puanları arasında ise pozitif yönde ($r=0,772$ $p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Toplam puan ve ADC değerleri arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,780$ $p=0,0001$). Düzensiz sınırlı tümörlerin ki-67 değeri ortalamaları düzenli sınırlı olanlardan ($p=0,005$), orta hatta şift oluşturan tümörlerin ki-67 değeri ortalamaları ventrikül basısı ve subaraknoid alan silinmesi oluşturanlardan ($p=0,005$, $p=0,004$), hem T1AG hem de T2AG'de heterojen olan tümörlerin ki-67 değeri ortalamaları diğer gruplardan ($p=0,002$, $p=0,003$), belirgin-heterojen kontrastlanan tümörlerin ki-67 değeri ortalamaları az-noduler kontrastlanan

tümörlerden ($p=0,011$), hemoraji içeren tümörlerin ki-67 değeri ortalamaları hemoraji içermeyen tümörlerden ($p=0,002$), nekrotik komponentin tümör hacminin yarısından fazla olan olguların ki-67 değeri ortalamaları tümör hacminin yarısından az olan olgulardan ($p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Peritümöral ödem miktarına göre ayrılan 3 grubun ise ki-67 değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,058$).

Sonuç: Preoperatif MRG ile tespit edilen morfolojik bulguların ve difüzyon parametrelerinin ki-67 değeri ile ilişkili olduğu ve bu sayede erken dönemde prognozu öngörüp tedaviye yön vermek amacıyla kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastom; Manyetik Rezonans Görüntüleme; Prognoz;



ABSTRACT

Aim: Glioblastoma is the most common primary neoplasm of the central nervous system. Despite improvements in diagnosis and treatment protocols in recent years, its prognosis is quite poor. Rapid progression of the tumor, complete resection generally not possible, and frequent recurrence after treatment are the most common causes of morbidity and mortality. Although the exact diagnosis is made after histopathological examination, it is sometimes inadequate due to insufficient tissue sampling and apparent heterogeneity. The proliferative index of ki-67 is a value that reflects the mitotic index of the tumor found after pathological examination. High ki-67 values are often associated with poor prognosis. In this study, we evaluated the morphological characteristics (peritumoral edema, necrosis, enhancement pattern, heterogeneity, hemorrhage, mass effect, contour irregularity) of the tumor in preoperative MRI in order to contribute histopathological examination noninvasively, predict prognosis and guide treatment protocols. We tried to determine the relationship between the mean values, the total score we obtained from the sum of the scores, and the diffusion MRI parameters (ADC) of tumors with ki-67 values.

Material and methods: 52 patients who were histopathologically diagnosed with glioblastoma and no other known malignancies were included in the study. MRI images of patients taken before surgery and chemoradiotherapy, including postcontrast T1-weighted and diffusion-weighted sequences were retrospectively evaluated. For each tumor, each morphological feature was scored based on its severity or quantity and a total score was obtained. In addition, ADC values of each tumor were measured at the workstation. The ADC value of each tumor and the total score obtained from the morphological findings were compared with the ki-67 values determined as a result of histopathology. In addition, they were divided into groups according to the severity of each morphological feature and the mean ki-67 and ADC values of these groups were compared among themselves.

Results: There was a statistically significant correlation between ki-67 values and ADC values in the negative direction ($r=-0.895$ $p=0.0001$) and in the positive direction ($r=0.772$ $p=0.0001$) between the total scores. There was a statistically significant negative correlation between the total score and ADC values ($r=-0.780$ $p=0.0001$). Mean ki-67 values of irregular contoured ($p=0.005$), midline shifting ($p=0.005$, $p=0.004$), heterogeneous ($p=0.002$, $p=0.003$), significantly enhanced ($p=0.011$), hemorrhagic ($p=0.002$) and necrotic tumors ($p=0.0001$) were found to be significantly higher than other groups. There was no statistically significant

difference between the mean of ki-67 of the 3 groups divided according to the amount of peritumoral edema ($p=0.058$).

Conclusion: It should be kept in mind that the morphological findings and diffusion parameters detected by preoperative MRI are related to ki-67, which can be used to predict early prognosis and guide treatment.

Key Words: Glioblastoma; Magnetic Resonance Imaging; Prognosis



SİMGE VE KISALTMALAR

A	Ağırlıklı
ADC	Apparent diffusion coefficient (görünen difüzyon katsayısı)
ASL	Arterial spin labelling (arteryel spin işaretleme)
AT\RT	Atipik Teratoid Rabdoid Tümör
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CBF	Cerebral blood flow (beyin kan akımı)
CBV	Cerebral blood volume (beyin kan volümü)
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DSC	Dynamic susceptibility contrast (dinamik suseptibilite kontrast)
EPI	Ekoplanar görüntüleme
FA	Flip angle (sapma açısı)
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FOV	Field of view (görüntüleme alanı)
GRE	Gradient eko
GS	Gliosarkom
İV	İntravenöz
IDH	İzositrat dehidrogenaz
KBB	Kan beyin bariyeri
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NEX	Number of excitations (eksitasyon sayısı)
r	Rölatif
PXA	Pleomorfik ksantoastroitom
RF	Radyofrekans
RT	Radyoterapi
ROI	Region of interest
SE	Spin eko
SSS	Santral sinir sistemi
TE	Time to echo (eko zamanı)
TI	Inversion time (inversiyon zamanı)
TMZ	Temozolomid
TR	Time to repeat (tekrarlama zamanı)

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekiller

- Şekil-1:** Yetişkinlerde SSS tümörlerinin dağılımı
- Şekil-2:** Glioblastom Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mutasyon Yolları
- Şekil-3.1:** Ana Manyetik Alana Göre 90° RF Pulsu Öncesi Ve Sonrası Net Manyetizasyon Vektörü
- Şekil-3.2:** Farklı Dokuların Longitudinal Relaksasyon-Zaman Eğrisi
- Şekil-3.3:** Farklı Dokuların Transvers Relaksasyon-Zaman Eğrisi
- Şekil-3.4:** Dokularda difüzyon türleri. Difüzyon her yönde olabilir (izotropik difüzyon) veya hücre zarları, makromoleküller ve lifler (anizotropik difüzyon) tarafından önemli ölçüde kısıtlanabilir.
- Şekil-4:** Dinamik kontrastlı perfüzyon MRG'deki temel permeabilite parametresi olan K trans şematizasyonu.
- Şekil-5:** ki-67 ve ADC değerleri arasındaki negatif korelasyon grafiği

Tablolar

- Tablo-1:** DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması
- Tablo-1:** Çalışmaya dahil edilen olguların demografik dağılımı ve lezyon boyutlarının, ki-67 değerlerinin, ADC değerlerinin ve toplam puanın minimum-maximum değerleri ve ortalamaları
- Tablo-3:** Morfolojik özelliklerin derecelendirilmesi ve her derece için verilen skor
- Tablo-4:** Çalışmaya dahil edilen 52 glioblastomun morfolojik özelliklerinin dağılımı
- Tablo-5:** Cinsiyet grubunun boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-6:** Ödem miktarının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-7:** Ödem miktarıyla toplam puan arasındaki ilişki
- Tablo-8:** Nekroz miktarının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-9:** Hemoraji varlığının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-10:** Kontrastlanma paterninin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-11:** Tümör heterojenitesinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-12:** Tümör heterojenitesi alt gruplarının boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamalarına göre birbiri ile ilişkisi
- Tablo-13:** Tümör kitle etkisinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-14:** Tümör kitle etkisinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo-15:** Tümör kitle konturlarının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-16:** Tümör yerleşim yerinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi
- Tablo-17:** Tümör yerleşim yerinin boyut ortalamalarının birbirleri ile ilişkisi
- Tablo-18:** Tümör ki-67, ADC ve toplam puan değerlerinin birbirleri ve hasta yaşı ile ilişkisi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SANTRAL SINIR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ	3
2.1.1. DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Derecelendirilmesi	4
2.1.2. Glioblastom Epidemiyolojisi	6
2.1.3. Glioblastom Histopatolojisi ve Ki-67	7
2.1.4. Glioblastom Derecelendirmesi	9
2.1.5. Glioblastom Varyantları	10
2.1.6. Glioblastom Risk Faktörleri	13
2.1.7. Glioblastom Klinik Bulgular	14
2.1.8. Glioblastom Tanı ve Takibinde Kullanılan Radyolojik Yöntemler	14
2.1.8.1. BT	14
2.1.8.2. MRG	15
2.1.8.2.1. MRG’de görüntüleme kullanılan temel görüntüleme sekansları	18
2.1.8.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	19
2.1.8.2.3. Perfüzyon MRG Görüntüleme.....	21
2.1.9. Glioblastom MRG bulguları.....	27
2.1.10. Glioblastom tedavi yöntemleri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HASTA SEÇİMİ	31
3.2. MRG PROTOKOLÜ.....	31
3.3. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	32
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	34
5. OLGU ÖRNEKLERİ	49

6. TARTIŞMA	52
7. SONUÇ.....	58
8. KAYNAKÇA	59



1. GİRİŞ

Glioblastom (GB), Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılı sınıflamasına göre grade 4 olarak sınıflandırılan, en yaygın primer beyin tümörüdür. Tüm kafa içi tümörlerin yaklaşık % 12-15'ini oluşturur. Astrositomların en malign formudur. Modern tedavilere rağmen, halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1).

Teknolojik ilerlemelere, noninvazif doğru tanımlara ve güvenli cerrahi prosedürlere rağmen prognoz hala kötüdür. Tanı sonrası ortalama yaşam süresi yaklaşık 1 yıldır. Prognoz iyi bilindiği üzere hasta yaşına, preoperatif performans durumuna, operasyondaki cerrahi sınırlara, lokasyonuna, nörolojik semptomların varlığına ve süresine, operasyon sonrası nüks ya da rezidü varlığına, kemoterapi veya radyoterapi alıp almadığına bağlıdır (2) (3).

Diffüz astrositik tümörlerle uğraşırken, histolojik dereceyi bilmek çok önemlidir, çünkü hem prognozu hem de terapötik yaklaşımı etkiler (4). En yaygın kullanılan histolojik sınıflandırma, nükleer atipi, mitoz, endotel proliferasyonu ve nekrozun varlığına dayanır (5). Ki-67 proteini, ribozomal RNA transkripsiyonu ve dolayısıyla hücre çoğalması ile ilişkili bir hücresel işaretçidir. Ki-67 proteini, interfaz sırasında hücre nükleoplazmı içinde tespit edilir ve mitoz sırasında kromozomal yüzeye taşınır. G0 hariç, hücre bölünmesinin tüm aşamalarında özellikle mevcut olan bir antijendir. Bu protein, glioblastom dahil birçok kanser tipinden alınan örneklerin histopatolojik analizi sırasında düzenli olarak tanımlanır. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör hücrelerinin çoğalmasını ve malignitesini objektif olarak yansıtabilir. Artmış ki-67 ekspresyonunun, artmış malignite derecesi ve glioblastom hastalarında kötü prognoz ile pozitif korelasyon gösterdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (6). Bununla birlikte, tümör örneklemeindeki kusurlar, özellikle çok küçük örnekler sağlayan stereotaktik biyopsiler ve astrositomların heterojenliği, malignite derecesinin küçümsenmesine neden olabilir (7). Ayrıca, histolojik inceleme; bu tümörlerin bazı makroskopik özelliklerini her zaman doğru bir şekilde değerlendiremez ve çevre beyin dokusu üzerindeki tümör etkilerini gösteremez. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının diffüz astrositik tümörlerin histolojik derecesi ve agresivitesi ile iyi korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır (8). Ayrıca, bu teknikler, tümörün klinik sonuçla ilişkili gibi görünen bazı makroskopik yönlerini doğru bir şekilde değerlendirebilir (9). Peritümöral ödem, nekroz, kontrastlanma paterni, heterojenite, hemoraji, kitle etkisi, tümör kontur düzensizliği gibi MRG morfolojik bulguları ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) elde edilen ADC değerleri tümörün biyolojik davranışını temsil eder. Bu nedenle, histolojik verilerin tümörün MRG özellikleri ile

entegrasyonu, astrositumlu hastaların biyolojik malignite ve klinik sonuçlarının daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilir.

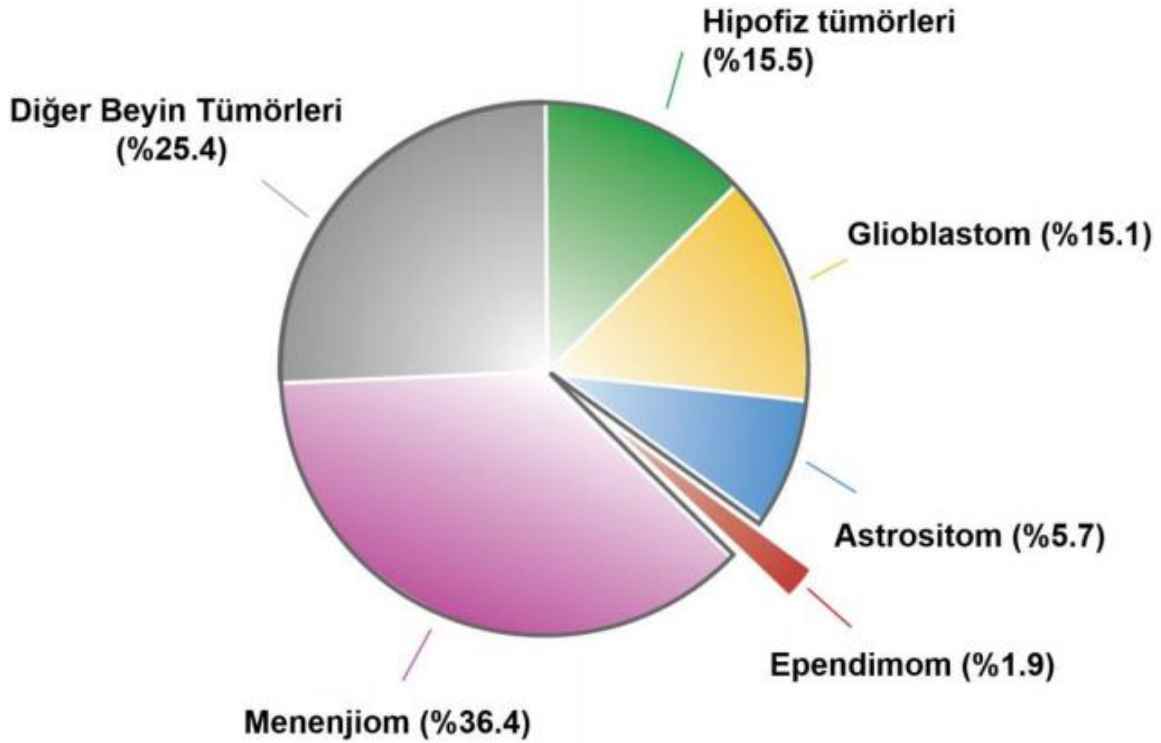
Biz bu çalışmada morfolojik bulguları şiddetine göre skorlandırarak elde ettiğimiz kantitatif değerleri ve ADC değerlerini ki-67 proliferatif indeksi ile kıyaslayarak, morfolojik bulguların ve ADC değerlerinin prognostik önemini ortaya koymak istedik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Beyin tümörleri başlıca primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer beyin tümörleri, tüm malign hastalıkların yaklaşık %2'sini oluşturur (10). Primer beyin tümörleri intraaksiyal ve ekstraaksiyal tümörler olarak kabaca iki grupta incelenmektedir. Glial doku, nöronlar, meninksler, damarlar veya endokrin hücreler gibi değişik hücre tiplerinden kaynaklanabilirler. Primer beyin tümörlerinin büyük bir bölümünü oluşturan gliomlar ise santral sinir sistemi (SSS) içerisindeki destekleyici glial dokudan kaynaklanan nöroepitelyal tümörlerdir (11). En sık görülen SSS tümörleri yaklaşık %35-40 ile metastazlardır yani sekonder tümörlerdir (12). SSS tümörlerinin alttipleri oldukça fazla sayıdadır (Şekil-1). Günümüzde SSS tümörlerinin sınıflandırması moleküler belirteçlere ve patolojiye göre yapılmaktadır (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1979 yılında SSS tümörlerinin sınıflandırılması yayınlanmış, 1993, 2007 ve en son 2016 yılında tekrar gözden geçirilmiştir (14).



Şekil-4: Yetişkinlerde SSS tümörlerinin dağılımı (15)

2.1.1. DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Derecelendirilmesi

Uzun yıllardır, beyin tümörlerinin sınıflandırılması, patolojik numunenin histogenetik özelliklerine ve kaynaklandığı farklı hücre gruplarının tanımlanmasına ve hücre farklılaşmasının özelliklerine dayanmaktaydı (16). Histolojik bulguların sınıflandırılması büyük ölçüde hematoksilen ve eozin boyamasından sonra ışık mikroskobu bulguları, immünohistokimyasal özellikler ve hücresel özelliklere dayanmaktadır. Bununla birlikte, son 20 yılda yapılan çalışmalar, bazı beyin tümörlerinin patogenezinde genetik benzerlikler ortaya koymuştur (17) (18). Bu nedenle, bu genetik ve moleküler özelliklerin SSS tümörlerinin sınıflandırılmasında kullanılabileceği ortaya çıkmıştır. DSÖ tarafından 2016 yılında yayınlanan tümörlerin SSS Sınıflandırması, bu nedenle yılların alışkanlıklarında bir değişikliğe yol açmıştır (14). Tablo-1, DSÖ tarafından 2016 yılında yayınlanan SSS tümörlerinin yeni sınıflandırmasını özetler. Bu yeni sınıflandırma ile tümör alt gruplarının daha objektif bir şekilde belirlenmesi ve hastaların daha spesifik tedavisinin kurulması, daha iyi klinik ve deneysel araştırmaların planlanması amaçlanmaktadır (19).

Tablo-1: DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması (19)

Diffüz Astrositik ve Oligodendroglial Tümörler Diffüz astrositom, IDH*-mutant Gemistositik astrositom, IDH mutant Diffüz astrositom, IDH-wild (doğal) tipi Diffüz astrositom, sınıflandırılmamış Anaplastik astrositom, IDH-mutant Anaplastik astrositom IDH-wild (doğal) tipi Anaplastik astrositom, sınıflandırılmamış Glioblastom, IDH-wild (doğal) tipi • Dev hücreli glioblastom • Gliosarkom • Epiteloid glioblastom Glioblastom, IDH-mutant Glioblastom, sınıflandırılmamış Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-ko-delesyonlu Oligodendrogliom, sınıflandırılmamış Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-ko-delesyonlu Anaplastik oligodendrogliom, sınıflandırılmamış Oligoastrositom, sınıflandırılmamış Anaplastik oligoastrositom, sınıflandırılmamış Diğer Astrositik Tümörler Pilositik astrositom Pilmiksoid astrositom Subependimal dev hücreli astrositom Pleomorfik ksantoastrositom Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom Ependimal Tümörler Subependimom Miksoepandimom Ependimom • Papiller ependimom • Berrak hücreli ependimom • Tanisitik ependimom Ependimom, RELA füzyon – pozitif Anaplastik ependimom Diğer Gliomlar 3. Ventrikülün kordoid gliomu Anjiyosentrik gliom Astroblastom Kranial ve Paraspinal Sinir Tümörleri Schwannom • Hücreli schwannom • Pleksiform schwannom Melanositik schwannom Nörofibrom • Atipik nörofibrom • Pleksiform nörofibrom Perinörinom Hibrid sinir kılıfı tümörü Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) • Epiteloid MPSKT • Perinöral diferansiyasyonlu MPSKT	Koroid Pleksus Tümörleri Koroid pleksus papillomu Atipik koroid pleksus papillomu Koroid pleksus karsinomu Nöronal ve Mikst Nöronal Glial Tümörler Disembryoplastik nöroepitelyal tümör Gangliositom Gangliogliom Anaplastik gangliogliom Displastik serebellar gangliositom (Lhermitte Duclos hastalığı) Desmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom Papiller glionöronal tümör Rozet formu glionöronal tümör Diffüz leptomeningeal glionöronal tümör Santral nörositom Ekstraventricüler nörositom Serebellar liponörositom Paragangliom Pineal Bölge Tümörleri Pineositom Pineal parenkimal tümör (orta diferansiye) Pineoblastom Pineal bölgenin papiller tümörü Embriyonel Tümörler Medullablastom, genetik olarak tanımlanmış • Medullablastom, WNT-aktive • Medullablastom, SHH-aktive ve TP53-mutant • Medullablastom, SHH-aktive ve TP53-wild tipi • Medullablastom, non-WNT/non-SHH • Medullablastom, grup 3 • Medullablastom, grup 4 Medullablastom, histolojik olarak tanımlanmış • Medullablastom, klasik • Medullablastom, desmoplastik/nodüler • Medullablastom, yaygın nodüleriteli • Medullablastom, büyük hücreli, anaplastik Medullablastom, NOS Embriyonel tümör (çok katlı rozet, C19MC-değişmiş) Embriyonel tümör (çok katlı rozet, sınıflandırılmamış) Medulloepitelyom SSS Nöroblastomu SSS Ganglionöroblastomu SSS embriyonel tümörü, sınıflandırılmamış Atipik teratoid/rabdoid tümör SSS'nin rabdoid özellikli embriyonel tümörü Melanositik Tümörler Meningeal melanositoz Meningeal melanositom Meningeal melanom Meningealmelanomatoz Lenfomalar SSS'nin diffüz büyük B hücreli lenfoması İmmun yetersizliğe bağlı SSS lenfomaları • AIDS'e bağlı diffüz büyük B hücreli lenfoma • EBV-pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma • Lenfomatoid granüloatozis İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Düşük gradlı SSS'nin büyük B hücreli lenfoması SSS'nin T hücreli ve NK/T hücreli lenfoması Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif Dura'nın MALT lenfoması
--	--

Tablo-1 (devamı): DSÖ 2016 Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması (19)

Meningiömler Meningiömler Meningotelyal meningiömler Fibröz meningiömler Transizyonel meningiömler Psammatomatöz meningiömler Anjiomatöz meningiömler Mikrokistik meningiömler Sekretuar meningiömler Lenfoplazmasitten zengin meningiömler Melaplastik meningiömler Kordoid meningiömler Berrak hücreli meningiömler Atipik meningiömler Papiller meningiömler Rabdoid meningiömler Anaplastik (malign) meningiömler	Histiositik Tümörler Langerhans hücreli histiositoz Erdheim – Chester hastalığı Rosai- Dorfman hastalığı Juvenil ksantrogranülomler Histiositik sarkom
Mezenkimal, non-meningotelyal tümörler Soliter fibröz tümör/hemanjioperisitoma • Grade 1 • Grade 2 • Grade 3 Hemanjioblastom Hemanjiömler Epiteloid hemanjiömler Anjiösarkom Kaposi sarkomu Ewing sarkomu/PNET Lipom Anjiölipom Hipernom Liposarkom Desmiod tip fibromatoz Miyofibroblastom İnflamatuar miyofiblastik tümör Benign fibröz histiositom Fibrosarkom İndiferansiyel pleomorfik sarkom/malign fibröz histiositom Leiomyom Leiomyosarkom Rabdomiyom Rabdomiyosarkom Kondrom Kondrosarkom Osteom Osteokondrom Osteosarkom	Germ Hücreli Tümörler Germinom Embriyonel karsinom York sac tümörü Koryokarsinom Teratom • Matür teratom • İmmatür teratom Malign transformasyonlu teratom Mikst germ hücreli tümör
	Sella Bölgesi Tümörleri Kraniofaringioma • Adamantinomatöz kraniofaringioma • Papiller kraniofaringioma Sella bölgesinin granüler hücreli tümörü Pituisitom İğsi hücreli onkositom
	Metastatik tümörler

*(IDH: İzositrat dehidrogenaz)

2.1.2. Glioblastom Epidemiyolojisi

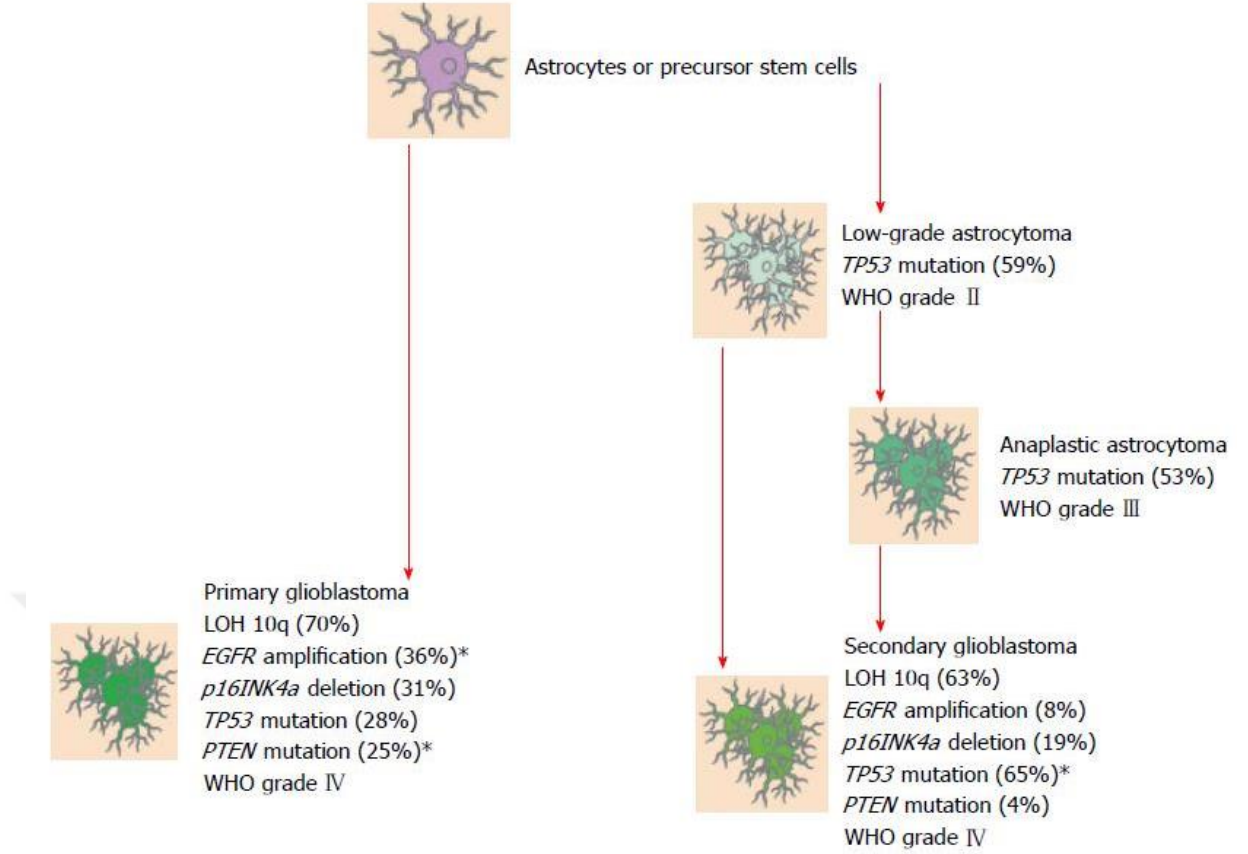
Glioblastom her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar. 65 ile 75 yaş arasında pik insidansı vardır. Erkeklerde kadınlara göre hafif daha fazla görülür (E:F=3:2) (20). Beyaz ırk diğer etnik gruplardan daha sık etkilenir. Avrupa ve Kuzey Amerika’da insidansı 100.000 başına 3-4 iken , Asyada 100.000 başına 0.59 oranında görülür (16).

Glioblastomların büyük çoğunluğu sporadiktir. Nadiren önceden radyasyona maruz kalma ile ilgilidir. Ayrıca, nörofibromatozis tip 1 (NF-1) ve Li-Fraumeni sendromu gibi p53 mutasyonu ile ilgili nadir kalıtsal tümör sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilirler. Glioblastomun karşılaştığı diğer sendromlar arasında Turcot sendromu, Ollier hastalığı ve Maffucci sendromu bulunur (21).

2.1.3. Glioblastom Histopatolojisi ve Ki-67

Glioblastom, olgun astrositlerin veya astroglial progenitör hücrelerin neoplastik bir dönüşümüdür. Hücre açısından zengin stromada belirgin hücresel pleomorfizm ve mitotik aktiviteye sahip, histolojik yapılarında nükleer atipik, multisentrik tümöral nekroz alanları, vasküler tromboz ve mikrovasküler proliferasyon içeren infiltratif astrositik tümörlerdir (22).

Glioblastom'un primer ve sekonder olarak iki çeşidi vardır. Bunlar IDH mutasyon durumu ile yakından ilişkilidir. Primer glioblastomlar neredeyse her zaman IDH vahşi tiptedir ve de novo olarak görülür. Genellikle daha yaşlı bireylerde 3 aydan daha kısa sürede gelişir ve önceden varolan klinik ya da histopatolojik bulgusu yoktur. Genellikle 10. kromozomda heterozigot kaybı vardır. Kromozom 7'de epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) sentezinde ve MDM 2 ekspresyonunda artış izlenir. Kromozom 10q'da tümör süpresör geni olan PTEN / MMAC 1 geninde mutasyon olur. p53 geninde mutasyon veya delesyon insidansı düşüktür. Sekonder glioblastomlar karakteristik ve primer tümörlerden farklı olarak IDH mutant (pozitif) olma eğilimindedir. Daha genç hastalarda, düşük grade astrositom veya anaplastik astrositomun malign transformasyonundan gelişir. Diffüz düşük grade astrositomdan glioblastoma ilerleme süresi ortalama 4-5 yıldır. p53 geninde yüksek insidanda mutasyonlar ve delesyonlar vardır. PDGFR ekspresyonunda artış izlenirken tümör geni belirleyicilerinden EGFR ve MDM 2 primer tipin aksine negatiftir (Şekil-2). Sekonder glioblastomlu olgularda tümör genellikle daha az agresiftir (23) (24).



Şekil-5: Glioblastom Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mutasyon Yolları

Glioblastomlar tipik olarak kötü sınırlı, serebral hemisferlere diffüz infiltrasyon gösteren nekrotik kitlelerdir. En sık supratentoryel beyaz cevherde görülmektedir. Bu tümörler sert veya jelatinimsi olabilir. Tümör içinde bazı bölgeler sağlam ve beyaz iken bazıları yumuşak ve sarıdır (nekroza sekonder). Lokal kanama ile uyumlu kistik alanlar izlenebilir. Glioblastomlar birkaç santimetreden, tüm hemisferi kaplayacak kadar boyuta ulaşabilir. Görülebilen tümör sınırının ötesine hemen her zaman infiltrasyon mevcuttur. Bu tümörler hastaların %20'sinde multifokaldir (25) (26).

Glioblastomlarda belirgin atipi ve çok sayıda mitoz içeren pleomorfik astrositler görülür. Nekroz ve mikrovasküler proliferasyon glioblastomların özelliklerindedir. Mikrovasküler proliferasyon çok sayıda zayıf kan-beyin bariyeri içeren yeni damar oluşumuna sebep olur. Bu sayede iyotlu bilgisayarlı tomografi kontrast maddesi ve gadolinyum bitişik hücre dışı interstisyuma sızır ve sırasıyla BT ve manyetik rezonans görüntüleme'de artmış kontrastlanma görülür (27).

Ki-67 proliferasyon indeksi ise ilk kez 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından, hücre siklusuna bağımlı nükleer proliferasyon belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Gastrointestinal mukozadaki boyun hücrelerinde, epidermin bazal hücrelerinde, kortikal folliküllerin germinal merkez hücreleri gibi proliferatif hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (28). Ki-67, 345 ve 395 kilo dalton ağırlığında iki molekülden oluşan, 10. kromozom üzerinde yerleşmiş, nonhiston nükleer proteindir. Hücre siklusunun G0 fazı dışında kalan G1, G2, M ve S fazlarında eksprese edilir. Hücre proliferasyonunu gösteren ki-67 nükleer immunoreaktivitesi ile tümör dokusundaki mitoz sayısı arasında önemli bir korelasyon vardır. Bu antikor yardımıyla belirli bir hücre popülasyonunda büyüme fraksiyonunu saptamak olasıdır. Proliferasyon indeksi kabaca tümör evresi ile korelasyon gösterir. Bazı tümörlerin ayırıcı tanısında önemlidir. Proliferasyon oranı ile p53 geni anomalileri arasında aynı yönde güçlü bir ilişki bulunduğu ve bunun yanında meme, prostat, kolon, akciğer, karaciğer ve gastrik karsinomlarda, bazı lenfoma ve sarkomalarda olduğu gibi artmış proliferasyon olduğu belirtilmektedir. Tümörlerde ki-67 ile büyüme fraksiyonlarını göstermenin sadece tanısal bir önemi yoktur, aynı zamanda birçok kanserde bağımsız bir prognostik değere sahiptir (28) (29) (30).

2.1.4. Glioblastom Derecelendirmesi

1988 yılında tanıtılan Daumas-Duport derecelendirme sistemi olarak da bilinen St. Anne-Mayo derecelendirme sistemi, bir süredir diffüz astrositomları derecelendirmek için kullanılan popüler bir sistemdi, ancak şimdi büyük ölçüde DSÖ derecelendirme sistemi ile değiştirildi (31). St. Anne-Mayo derecelendirme sistemi 4 katmanlı bir sistemdir ve bir grade belirlemek için 4 morfolojik kriterin varlığını kullanır:

1. Nükleer Atipi
2. Mitoz
3. Endotelyal proliferasyon
4. Nekroz

Grade daha sonra aşağıdaki gibi bu kriterlerin sayısına bağlıdır:

1. 0 kriter
2. 1 kriter (Genellikle nükleer atipi)
3. 2 kriter (Genellikle nükleer atipi ve mitoz)
4. 3 veya 4 kriter

DSÖ sınıflandırma sistemi ise, diffüz astrositomların derecelendirilmesi için en yaygın kullanılan sistemdir ve değiştirilen St. Anne-Mayo derecelendirme sisteminin bir uyarlamasıdır .

Lokalize astrositomlar Grade I olarak konumlandırılmıştır. Diffüz astrositomlar ise grade II'den IV'e kadar değişmektedir (16).

Grade II: Düşük dereceli infiltratif astrositom

- Sadece hücresel atipi

Grade III: Anaplastik astrositom

- Artmış mitotik aktivite
- Hücresel anaplazi

Grade IV: Glioblastom

- Vasküler proliferasyon
- Nekroz; tipik olarak perinekrotik palisading tipte

2.1.5. Glioblastom Varyantları

a. Gliosarkom

Gliosarkom (GS), glial (gliomatöz) ve mezenkimal (sarkomatöz) diferansiyasyon alanlarına sahip bifazik doku paterni ile karakterize bir glioblastom varyantıdır.

GS'nin bir zamanlar astrositik ve sarkomatöz kısımları ayrı ve bağımsız olarak fakat yakın coğrafi yakınlıkta ortaya çıkan bir "çarşıma tümörü" olduğu düşünülüyordu. Daha yakın tarihli kanıtlar, her iki bileşende de benzer sitogenetik değişikliklerin bulunduğunu ve dolayısıyla monoklonal kaynaklı olduğunu göstermektedir. Sarkomatöz alanlar büyük olasılıkla genetik olarak farklı iki ayrı neoplazmin rastlantısal gelişiminden ziyade glioblastom hücrelerinde fenotipik değişikliğin bir sonucudur.

GS primer veya sekonder olabilir. GS'lerin çoğu primer tümörlerdir ve de novo ortaya çıkar. Sekonder GS'ler, daha önce rezeke edilmiş ve ışınlanmış glioblastomları olan hastalarda veya daha önce glioblastom öyküsü olmayan hastalarda radyasyona bağlı tümörler olarak ortaya çıkar. GS'nin genetik profili genellikle PTEN mutasyonları / delesyonu, TP53 mutasyonları ve CDK4 ve MDM2 amplifikasyonu ile primer GBM'ye benzer. EGFR amplifikasyonu nadirdir. MGMT metilasyonu ve IDH1 mutasyonu nadirdir.

GS, bifazik bir doku paterni ile karakterizedir. Aynı tümör içinde hem neoplastik glial hem de metaplastik mezenkimal elemanlar sergileyen alanlar mevcuttur. Gliomatöz eleman, mezenkimal bileşenden coğrafi olarak ayrılabilir veya bunlarla karıştırılabilir.

Temporal lob en sık rastlanan bölgedir (tüm vakaların neredeyse yarısı) ve bunu frontal (% 20) ve paryetal loblar (% 15) takip eder. Son zamanlarda iki gros fenotipik alt tip tarif edilmiştir. Bunlardan biri yüzeysel yerleşimli ve nispeten iyi sınırlı solid (baskın olarak sarkomatöz) tümör kitlesine sahip menenjiyoma benzer. Diğer alt tip, nekrotik merkezi ve hipervasküler tümör sınırları olan bir glioblastoma benzeyen derin yerleşimli bir neoplazmdır.

Histolojik olarak, glial bileşen glioblastom için genel kriterleri karşılar. Mezenkimal bileşen fibroblastik, kıkırdaklı, kemikli, kas veya yağ hücresiyle çok çeşitli morfolojik özellikler gösterebilir. GS'ler DSÖ grade IV neoplazmlardır.

GS'ler nadirdir ve tüm glioblastomların yaklaşık % 2-4'ünü oluşturur. Pik yaş beşinci ila yedinci dekattır (ortalama yaş = 60 yıl). 2.5: 1 E : K üstünlüğü vardır. Prognoz, 13 aylık genel sağkalım ile ürkütücüdür. Menenjiyom benzeri fenotip için ortalama sağkalım biraz daha uzundur. Cerrahi rezeksiyonu takiben lokal nüks tipik olarak yaklaşık % 90 oranında görülür. Glioblastomun aksine, vakaların % 10-15'inde görülen ekstrakraniyal metastazlar nispeten yaygındır.

En sık görülen görünüm orta ve belirgin çevresel ödemi olan periferik yerleşimli heterojen solid bir kitledir. GS'ler genellikle meninklere dayanır, ancak dural bağlanma veya bariz invazyon göstermeyebilir. Dura-araknoidden uzak serebral hemisferlerin derinliklerinde birçok vaka ortaya çıkar. Bu tümörler, kalın, düzensiz bir gelişme kabuğuyla çevrili merkezi bir nekrotik çekirdek sergiler ve glioblastomdan ayırt edilemez olabilir.

GS'nin başlıca ayırıcı tanısı anaplastik menenjiyom ve dural invazyonlu glioblastomdur. Diğer sarkomlar, dural metastazlar, lenfoma, plazmositoma ve nörosarkoid değişik tarzda beyin invazyonlu dura tabanlı lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. Beyin parankiminin derinliklerinde ortaya çıkan ve meninklere dayanmayan GS'ler genellikle glioblastomdan ayırt edilemez (32).

b. Dev Hücreli Glioblastom

Dev hücreli glioblastom, SSS tümörlerinin mevcut (2016) DSÖ sınıflandırmasında tanınan bir glioblastom varyantıdır (epitelioid glioblastom ve dev hücreli glioblastom ile birlikte). Bu tümöre, hücrelerinin makro büyüklüğü nedeniyle daha önce monstrocellular tümör deniyordu (19).

Bu neoplazm, glioblastom vakalarının yaklaşık % 5'ini temsil eder, daha geniş yaş aralığı ile geleneksel glioblastomdan daha genç bireyleri etkileme eğilimindedir ve primer beyin tümörlerinin yaklaşık % 1'ini oluşturur (33).

Klinik özellikler genel olarak glioblastom ile benzerdir ve hastalar focal nörolojik defisit, artmış kafa içi basınç semptomları ve nöbetler gösterebilir. Dev hücreli glioblastomlara genellikle serebral hemisferlerde rastlanır, ancak merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Ekstradural ve spinal leptomeningeal metastaz raporları vardır.

Bazı gliosarkomlarda olduğu gibi, dev hücreli glioblastomlar sıklıkla bol bağ dokusuna sahiptir, bu da serebral metastazları ve hatta menenjiyomları anımsatan sert ve sınırlı tümörler ile sonuçlanır. Diğer durumlarda, bağ dokusu minimaldir ve görünümün glioblastomlardan ayırt edilemez. Dev hücreli glioblastom, çapı 0,5 mm'ye kadar olabilen tuhaf çok çekirdekli dev hücrelerin belirgin bir baskınlığına sahip bir glioblastom olarak tanımlanır. Bu tümör yüksek sıklıkta TP53 mutasyonları (% 70-90) ve daha az sıklıkla PTEN mutasyonları (% 33) ve TERT mutasyonları (% 25) içerir. EGFR amplifikasyonu ve IDH mutasyonları nadirdir (yani IDH vahşi tipidir) (34). Dev hücreli glioblastomların glioblastom ile karşılaştırıldığında ayırt edici bir özelliği yoktur. Dev hücreli glioblastom genel sağkalımı, konvansiyonel IDH vahşi tip glioblastomlu hastalara kıyasla daha üstündür, ancak sadece yaklaşık %10 5 yıllık sağkalım ve 11 ila 13 aylık ortalama sağkalım ile zayıf kalmaktadır (33) (14).

Görüntüleme ayırıcı tanıda geleneksel glioblastomdan ayrımı yapılamaz. Ayrıca metastazlar ve dura tabanlıysa menenjiyomlarla da ayrımı yapılmalıdır.

Histolojik olarak, pleomorfik ksantoastrocitoma (PXA), her ikisi de ortak olarak dev tümör hücrelerinin varlığı, lenfositlerin infiltrasyonu, retikülin birikmesi ile önemli bir ayırıcı tanıdır. PXA'larda pozitif olan nöronal işaretçiler, dev hücreli glioblastomlarda negatiftir (35).

c. Epitelioid Glioblastom

Epitelioid glioblastom, 2016 güncellemesinin bir parçası olarak SSS tümörlerinin DSÖ sınıflandırmasına sadece yakın zamanda eklenen bir glioblastom varyantıdır (gliosarkom ve dev hücreli glioblastom ile birlikte) (19).

Glioblastomların (tipik olarak skuamöz) gerçek epitelyal farklılaşmasının yetişkinlerde çok nadir görüldüğünü, ancak epitelioid glioblastomdan farklı olduğunu belirtmek önemlidir. Genellikle yaşlı erişkinlerde görülen sıradan glioblastomların aksine, epitelioid

glioblastomların genç yetişkinler ve çocuklar için bir tutulum eğilimi vardır (16) (36). Epitelioid glioblastomlar, bol miktarda eozinofilik sitoplazma, veziküler kromatin ve belirgin nükleollere (sıklıkla melanoma hücrelerine benzeyen) sahip büyük epitelioid hücrelere ve değişken olarak mevcut rabdoid hücrelere sahiptir. Sıklıkla bir BRAF V600E mutasyonu (immünohistokimyasal olarak tespit edilebilir) barındırırlar (36) (37) (38). Bir seride rabdoid glioblastomlar, INI1 ekspresyonu kaybı temelinde benzer şekilde görünen epitelioid muadillerinden ayırt edildi. IDH vahşi tip epitelioid glioblastomlar genellikle, EGFR amplifikasyonu ve kromozom 10 kayıpları gibi geleneksel yetişkin IDH vahşi tip glioblastomların diğer moleküler özelliklerinden yoksundur; bunun yerine, ODZ3'ün sık sık hemizigot silinmeleri vardır. Epitelioid glioblastomlar en sık diensefalik veya daha az sıklıkla yüzeysel serebral hemisferik kitleler olarak bulunur. Kanama ve leptomeningeal seeding tanı sırasında muhtemelen oldukça yaygındır (39).

Bu tümörler görüntüleme glioblastomdan ayırt edilemez, tümörlerin büyük çoğunluğunda kontrastlanma, nekroz ve difüzyon kısıtlaması vardır. Epitelioid glioblastomlar kötü prognozlu agresif tümörlerdir, sıradan glioblastomlardan bile daha kötüdür. Bir seride medyan sağkalım sadece 169 gündü (36).

Bu tümörler bazen diğer primer beyin tümörlerde çok nadiren görülen sistemik metastaz yaparlar. Çocuklarda ana ayırıcı tanı, atipik teratoid / rabdoid tümördür (AT / RT), AT / RT'de evrensel INI1 ekspresyonu eksikliği ile ayırt edilir (36).

2.1.6. Glioblastom Risk Faktörleri

Bu hastalığın çevresel ve mesleki maruz kalma ile spesifik ilişkilerini belirleme çabaları büyük ölçüde sonuçsuz ve yetersiz kalmıştır. İyonize radyasyon, gliom gelişme riskinin kesinlikle arttığını gösteren bilinen birkaç risk faktöründen biridir (40). Radyasyona bağlı glioblastom tipik olarak başka bir tümör veya durum için uygulanan terapötik radyasyondan yıllar sonra görülür (41). Vinil klorür, pestisitler, sigara, petrol rafinasyonu ve sentetik kauçuk imalatına yönelik diğer çevresel etkiler, gliomların gelişimi ile zayıf bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Elektromanyetik alanlar, formaldehit ve cep telefonlarından yayılan iyonize olmayan radyasyonun glioblastom'a yol açtığı kanıtlanmamıştır (42). Nörofibromatoz tip 1 ve 2, tuberöz skleroz, Li-Fraumeni sendromu, retinoblastoma ve Turcot sendromu gibi bazı

spesifik genetik hastalıklarda gliom gelişme riski artmaktadır; bununla birlikte, gliomlu hastaların %1'inden azı bilinen bir kalıtsal hastalığa sahiptir (40).

2.1.7. Glioblastom Klinik Bulgular

Glioblastomlu hastaların yarısından fazlası genellikle 3-6 ay arasında değişen kısa bir klinik geçmişe sahiptir, ancak tümör düşük dereceli bir astrositomdan gelişirse, klinik öykü birkaç yıla yayılmıştır (43) (44). Bazen semptomlar hızla gelişebilir, bu da inme olarak yanlış yorumlanabilir (45). Glioblastomlu hastalar, üç mekanizma tarafından üretilen farklı belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir.

- Doğrudan etki ile; nekroz sonucu beyin dokusunun tahribatıyla, fokal nöral defisit (%40-60) ve bilişsel bozukluklar gibi semptomlara ortaya çıkar. Malignite ile üretilen belirti ve bulgular, tümörden etkilenen beynin bölgelerine bağlıdır. Örnek olarak, işitme ve görme problemleri gösteren hastalarda, tümörün temporal lob bölgesinde bulunduğu, kişilik değişikliği ile bilişsel işlevleri bozulan hastalarda ise tümörle frontal lobda karşılaştığı söylenebilir (43) (44). Tümör kitlesi büyükse, yürüyüş bozukluğu ve inkontinansa yol açabilir (45).
- Tümör boyutu ve çevreleyen ödemin direkt bir sonucu olarak gelişen artmış intrakraniyal basınca sekonder olarak; glioblastom hastalarının %30-50'sinde orta hat yapılarının şifti gözükür. Buna bağlı olarak ise baş ağrısı izlenir. Baş ağrısı genellikle tek taraflıdır ve şiddeti giderek artar. Spesifik bir ağrı paternine sahip değildir. Bu baş ağrısı kusma ve baş ağrısıyla birlikte olabilir ama şu anda hastalığın genelde daha erken aşamada saptanması nedeniyle nadiren olur (45).
- Tümör lokalizasyonuna bağlı olarak olguların %20-40'ında basit parsiyal, kompleks parsiyal ve generalize tipte genellikle fokal başlangıçlı nöbetler görülebilir (43) (44) (45).

2.1.8. Glioblastom Tanı ve Takibinde Kullanılan Radyolojik Yöntemler

2.1.8.1. BT

Bilgisayarlı tomografi, kolime edilmiş X-ışını kullanılarak, incelenen objenin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik görüntüleme yöntemidir. Kolime edilmiş X-ışını

demeti objeyi gezerken obje ile değişik düzeylerde etkileşime bağlı olarak azalım gösterir. Objeyi gezen X ışınları, X-ışını tûpünün karşısına yerleştirilmiş detektörler tarafından saptanarak görüntüye dönüştürülür (46). BT, beyin tümörlerinin lokalizasyonunu, morfolojisini, boyutlarını, tek ya da çok sayıda olduğunu, eşlik eden ödemin varlığını ve komşu anatomik yapılarla ilişkisini gösterir. Kalsifikasyonun varlığı ve şekli bazı tümörlerin ayırımında önemli bir ölçüt olup BT ile daha iyi belirlenebilir. Tümörlerin komşu kemik yapıda meydana getirdikleri yıkım ve skleroz BT ile saptanabilir . Beyin tümörlerinde daha fazla bilgi sağlamak için iyotlu BT kontrast maddeleri kullanılır. Tümörlerde meydana gelen neovaskülarizasyonda kan-beyin bariyerinin bozulması sebebiyle, tümörler kontrast madde ile boyanma gösterirler. Tümörün kontrastlanma şekli ayırıcı tanıya yardımcı olur (47).

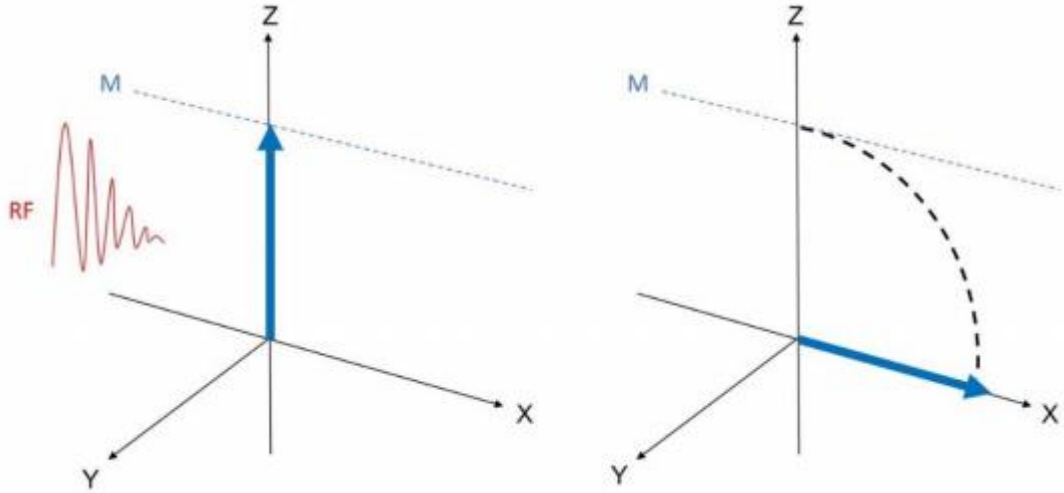
2.1.8.2. MRG

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanda radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir.

Madde çekirdeğinin yapısındaki protonlar güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirildiklerinde, spin hareketinden kaynaklanan manyetik alanın etkisiyle bir düzen içerisine girerler. Protonların biraz daha fazla sayıdaki bir bölümü ana manyetik alana paralel, kalanlar ise zıt yönde antiparalel yerleşirler. Protonlar spin hareketlerinin yanı sıra eksternal manyetik alanın hayali çizgileri etrafında presesyon adı verilen bir salınım hareketi yaparlar. Presesyon hareketinin frekansı Larmor frekansı adı verilen ve eksternal manyetik alanın gücüyle doğru orantılı olarak artan bir frekansta gerçekleşir. Paralel ve antiparalel diziliimli protonlar birbirlerinin manyetik alanlarını nötralize ederler ve eksternal manyetik alan doğrultusunda longitudinal bir net manyetizasyon vektörü oluşur.

Net longitudinal manyetizasyon eksternal manyetik alanla aynı doğrultuda olduğundan direk ölçülemez. Bu manyetik kuvvetin ölçülebilmesi için vücuda bir RF (radyofrekans) darbesi gönderilir. Bu RF darbesinin protonlarla enerji etkileşimine girebilmesi için aynı frekansta olması şarttır. RF darbesine maruz kalan bu protonlarda iki durum oluşur. Protonlardan bazıları enerji emerek düşük enerji seviyesinden (paralel konumdan) yüksek enerji seviyesine (antiparalel konuma) çıkarlar ve bu etki sonucunda longitudinal manyetizasyon azalır. RF dalgasının ikinci bir etkisi ise protonların senkronize bir biçimde hareket etmeye başlamaları

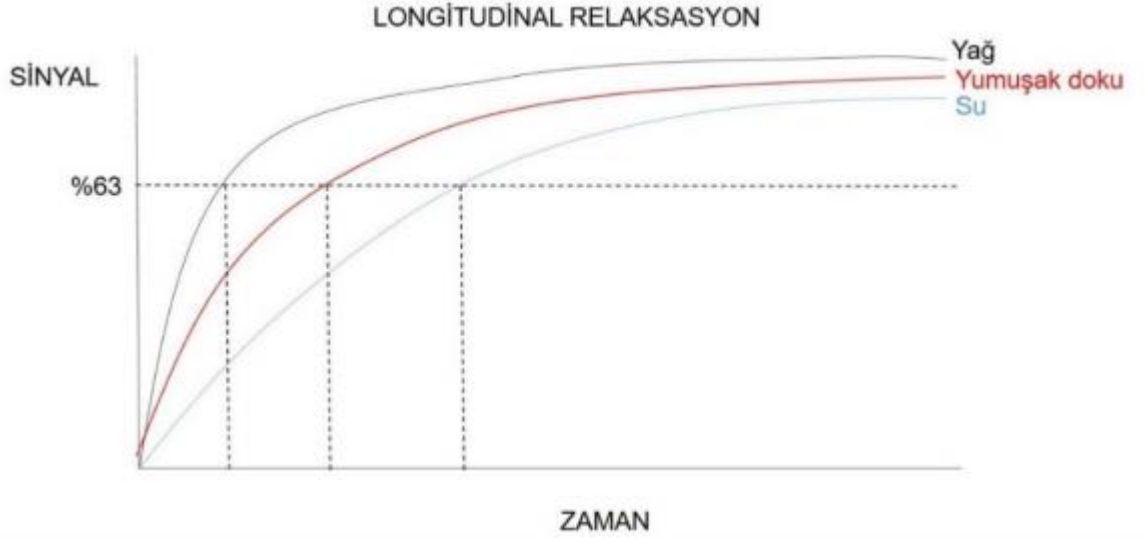
yani “in phase” olmalarıdır. Sonuç olarak belirli bir anda ortak yön doğrultusunda yani transvers yönde bir net manyetik vektör oluşur. Buna transversal manyetizasyon denir. Net longitudinal manyetizasyonu transversal manyetizasyona çeviren yani 90° yana yatıran bir RF darbesi 90° darbesi adını alır (Şekil-3.1).



Şekil-6.1: Ana Manyetik Alana Göre 90° RF Pulsu Öncesi Ve Sonrası Net Manyetizasyon Vektörü

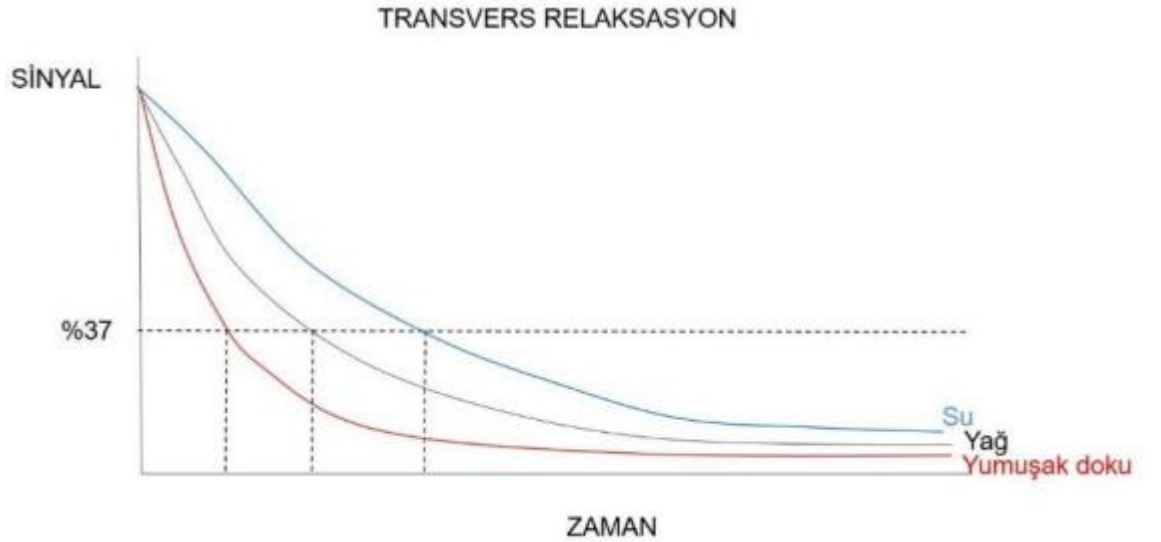
RF darbesi kapatıldıktan sonra birbirini ardına bir süreç içerisinde protonlar tekrar paralel hale geçerler. Sonuç olarak longitudinal manyetizasyon yeniden artmaya başlar. Bu süreç T1 zaman sabiti ile yani longitudinal relaksasyon zamanı ile tarif edilir. RF darbesinin kapatılmasının ikinci etkisi lokal manyetik alan inhomojeniteleri nedeniyle protonlar arasındaki senkronizasyon bozulmasıdır. Bunun sonucunda transversal manyetizasyon azalır ve kaybolur. Bu süreç de T2 zaman sabiti ile yani transversal relaksasyon zamanı ile tarif edilir. Longitudinal ve transversal relaksasyon birbirinden bağımsız fakat eş zamanlı olarak gerçekleşen süreçlerdir (48).

Toplam manyetik vektör başlangıçtaki konumunu almadan bir süre sonra içeriye başka bir 90° RF darbesi gönderilirse ilk 90° RF daha küçük bir longitudinal manyetizasyon mevcut olduğundan dolayı daha küçük bir transversal manyetizasyon elde edilir. İlk 90° RF darbesi ile ikinci gönderilen 90° RF darbesi arasındaki süreye TR (time to repeat) adı verilir. Kısa TR değerleri ile elde olunan serilerde, T1 relaksasyon süresi daha kısa olan dokulardan daha büyük longitudinal manyetizasyon ve dolayısıyla daha kuvvetli sinyal alınır ve TR süreleri farklı iki dokuyu ayırmak mümkün olur. T1 süreleri farklı olan dokuların bu özellikleri kullanılarak elde olunan görüntülere T1 ağırlıklı görüntüler denir.



Şekil-3.2: Farklı Dokuların Longitudinal Relaksasyon-Zaman Eğrisi

RF darbesi sonucu in phase hale gelmiş protonlar arasındaki senkronizasyon zamanla bozulurken 180° RF darbesi gönderilirse defaze olan protonlar tekrar refaze olurlar ve güçlü bir sinyal elde edilir. 180° RF darbesi gönderilmesiyle sinyal elde edilmesi arasındaki sürenin iki katına TE (time to echo) ismi verilir. Uzun TE değerleri seçildiğinde T2 relaksasyon süresi uzun olan dokudan daha kuvvetli sinyal alınacağından iki dokuyu ayırmak mümkün olacaktır. Elde edilen görüntü de T2 ağırlıklı olacaktır (Şekil-3.3).



Şekil-3.3: Farklı Dokuların Transvers Relaksasyon-Zaman Eğrisi

İncelemek istenilen kesit dış manyetik alanın üzerine süperpoze edilen bir gradient alan yardımı ile seçilir. Bu alana maruz kalan protonlar birbirlerinden farklı manyetik alan kuvvetlerine maruz kaldıkları için farklı presesyon frekanslarına sahip olurlar. Böylece

incelenmek istenilen kesit içinde bulunan protonların frekansında RF darbesi kullanarak, kesit belirlenmesi mümkün olur. Sinyalin seçtiğimiz kesit içerisinde tam olarak nereden kaynaklandığını belirlemek için iki ayrı gradientten faydalanılır. Bu gradientler frekans kodlama (frequency encoding) ve faz kodlama (phase encoding) gradientleridir. Fourier transformasyonu sayesinde bir bilgisayar aynı kesitten kaydedilen sinyal karışımının analizini yapıp, farklı frekans veya fazdaki sinyalleri birbirinden ayırabilir (49).

2.1.8.2.1. MRG'de görüntüleme kullanılan temel görüntüleme sekansları

1. Satürasyon recovery/parsiyel satürasyon: Ard arda 90 derecelik pulsların verilmesi şeklinde uygulanan sekans şeklindedir. TR süresi uzun seçilirse protonların longitudinal relaksasyonları için yeterli süre geçer, dokuların T1 farklılıkları kaybolur ve bu nedenle elde edilen görüntü proton dansitesi farklılıklarına bağlı olacaktır (Saturation Recovery). Eğer TR kısa seçilirse protonların 90 derece puls sonrası eski konumuna dönmeleri için yeterli süre oluşmadığından görüntüler de T1A ağırlıklı olacaktır (parsiyel satürasyon).

2. Spin eko (SE) serisi: 90° ve 180° pulslar ard arda gönderilerek görüntü oluşturulur. İlk önce spinler, kesit seçici özellikli 90° RF pulsu ile aktive edilir. Daha sonra TE/2 zamanında yine kesit seçici özellikli 180° RF pulsu ile faz uyumlarını kaybetmiş protonların tekrar faz uyumu içerisinde salınım yapması sağlanmaktadır. Daha sonra oluşan MR sinyali bir okuma gradienti eşliğinde analizlenir. TR ve TE değerleri değiştirilerek serinin T1A ve T2A olması sağlanabilmektedir. SE görüntülemenin önemli bir özelliği hızlı akım özelliği olan kanın bu serilerde siyah görülmesidir. Bu etki 90° ve 180° pulslarının kesit seçici özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Erken dönemde 90° pulsu ile belli bir kesitteki protonlar uyarılır ve 180° RF pulsu da kesit seçici özellikte olduğundan dolayı sadece o uyarılmış protonların aynı kesit içerisinde kalanlarından sinyal alınması sağlanır. Damar içerisinde bulunan uyarılmış protonlar kesiti terk ettiğinden dolayı damar içerisinden sinyal alınmaz ve bu nedenle damar içi siyah olarak görüntülenir.

3. Inversion recovery görüntüleme: T1 ağırlığının artırılmasını ve dolayısıyla dokunun anatomik detayının daha belirgin bir şekilde gösterilmesini sağlayan serilerdir. Yapı olarak SE serilere benzemekle birlikte ilk 90° puls öncesi 180° pulsunun uygulanması nedeniyle farklılık göstermektedir. 180° pulsu longitudinal manyetizasyonu tersine çevirir. 180° RF

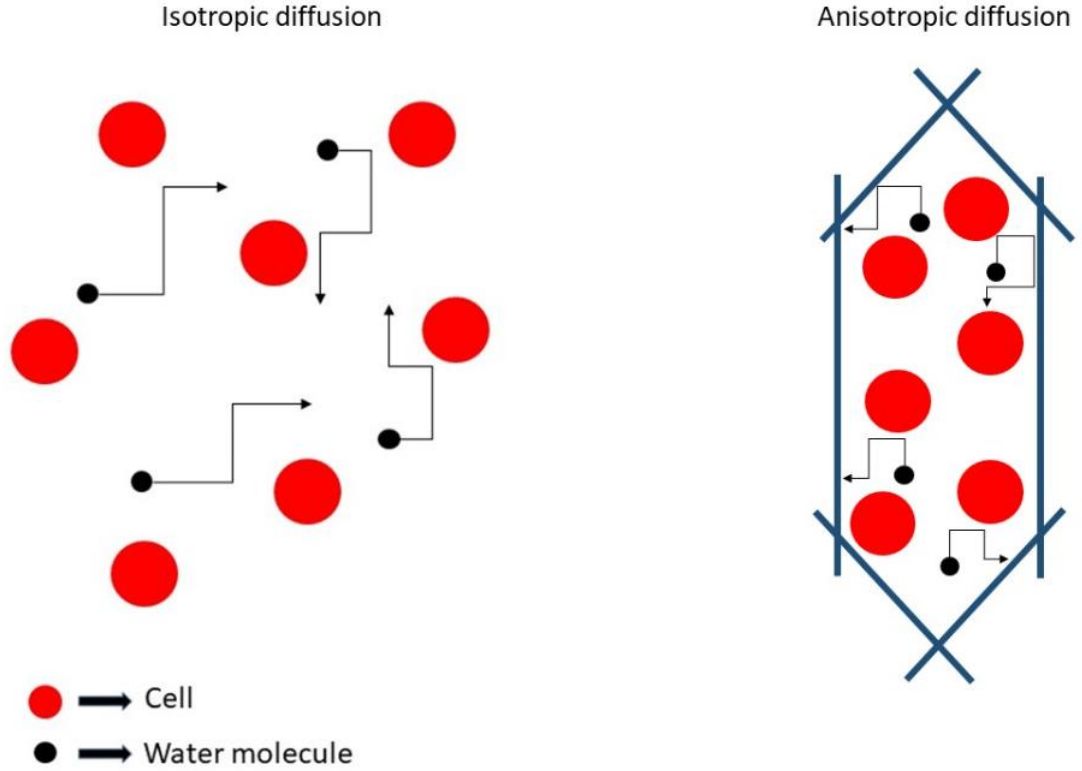
darbesi ile 90° RF darbesi arasındaki süreye TI (inversion time) adı verilir. Bu uygulamada sinyal intensitesi longitudinal manyetizasyonun eski durumuna geri dönüş süresi ile ilişkilidir ve ortamda transvers manyetizasyon bulunmaz ve bu nedenle seri temel olarak T1A olur.

4. Gradient eko serisi: GRE incelemede SE'da uygulanan 180 ° RF darbeleri kullanılmayıp 90° küçük, sapma açısı (flip angle) denilen açılarda RF darbeleri kullanılmaktadır. Bu açılar kullanıldığında longitudinal manyetizasyon tam olarak ortadan kalkmaz. Daha sonraki darbe çok kısa bir TR sonrasında gelse bile sinyal oluşmasını sağlar. Dolayısıyla küçük sapma açısı sayesinde ortamda devamlı olarak yeterli miktarda longitudinal manyetizasyon bulunacağı için uzun TR seçmemize gerek kalmaz.

Bir sekansa en çok zaman alan parametre TR'dir. Çok kısa TR sürelerinin seçilememesinin nedeni 180° RF darbesinin uygulanabilmesi için süre kalmamasıdır. Gradient eko sekanslarda bu durum 180 ° RF darbesi yerine manyetik alan gradientleri kullanılarak ortadan kaldırılır. Yani var olan manyetik alanın üzerine değişken başka bir manyetik alan eklenir. 180° RF darbesi kullanmadığımız zaman protonlar, eksternal manyetik alanın inhomojeniteleri nötrlenmediği için daha büyük manyetik alan düzensizliklerine maruz kalırlar ve sonuçta daha çabuk refaze olurlar. Özetle gradient eko sekansları olarak adlandırılan hızlı görüntüleme sekanslarında T2* etkilerinin yanı sıra sapma açısı gibi diğer faktörler de sinyal intensitesi üzerinde belirleyici rol oynarlar (48).

2.1.8.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon MRG'nin temel fizik prensibi moleküllerin rastgele hareketlerine (brownian motion) dayanmaktadır. Mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir. Örneğin, gri cevherde difüzyon izotropiktir. Mikro yapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin, beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (Şekil-3.4).



Şekil-3.4: Dokularda difüzyon türleri. Difüzyon her yönde olabilir (izotropik difüzyon) veya hücre zarları, makromoleküller ve lifler (anizotropik difüzyon) tarafından önemli ölçüde kısıtlanabilir.

Konvansiyonel MRG’de su moleküllerinin doku içindeki difüzyonunun elde edilen MR sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MRG’de ise çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde ekoplanar (EPI) sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketleri ile ilgili güçlü sinyaller almak mümkün olmaktadır.

Öncelikle sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlayan EPI SE T2 ($b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$) görüntüler elde edilir. Bu sekans x, y ve z yönlerinde difüzyon gradiyentinin ($b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır ve e difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Dolayısıyla DAG’de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2’ye bağımlılık azalır. Pratikte 800-1000 mm^2/s ’lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. b’nin gerçek ifadesi sudur.

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

Burada " γ^2 " protonun giromanyetik oranını, "G" difüzyon gradiyentinin şiddetini, " δ " süresini, " Δ " aralarındaki süreyi ifade eder. b faktörü denem bu değer, difüzyon ağırlığının derecesini simgelemektedir .

DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinyali olduğundan T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir. T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir.

ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. ADC haritasında kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değeri ve buna bağlı düşük sinyal, hızlı difüzyonda ise yüksek ADC değeri ve yüksek sinyal izlenir (50) (51).

2.1.8.2.3. Perfüzyon MRG Görüntüleme

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde, kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan kan miktarını ifade eder. Başka bir deyişle 100 gr beyin dokusundan bir dakika içerisinde kan-doku arası madde alışverişinin sağlandığı kan hacmidir. Bu yüzden akım hacminden farklıdır.

Perfüzyon MR tekniği, büyük damar akımlarını saptayan MR anjiyografinin aksine mikroskobik doku düzeyindeki kan akımına duyarlıdır. Perfüzyon, kanın dokudaki transportuyla ilişkili olduğundan beyin dokusuna ait perfüzyonun ölçülebilmesi için beyine giden kanın takip edilmesi esasına dayanan vasküler takipçi yani "vascular tracer" metotları kullanılmaktadır. Perfüzyon miktarını ölçmek için kan ile birlikte damar içinde transportu mümkün bir takipçiye ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan üç çeşit takipçi ajan mevcuttur.

1. Yayılabilir ajanlar
2. İntravasküler kompartımanda kalanlar
3. Mikro kürecikler

Yayılabilir ajanlar vasküler ağ yoluyla dokuya girerek venler yardımıyla dokuyu terk ederler. SPECT, Xenon BT perfüzyon görüntüleme ve bazı PET cihazlarında kullanılmaktadır. İntravasküler ajanlar dokuya girmeyip inceleme boyunca vasküler kompartımanda kalırlar. Bu yöntem MR ve BT perfüzyon incelemede kullanılmaktadır.

Rutinde intravasküler kompartımda kalan Gadolinyum kullanım yaygındır. Gadolinyumun özelliği metabolize ve absorbe olmamasıdır. Mikro kürecikler ise belirli bir zaman içerisinde mikrovasküler ağa hapsolür (52) (53) (54).

Perfüzyon MR incelemelerine olanak sağlayan üç ana teknik vardır:

1. Dinamik suseptibilite (duyarlılık) kontrast perfüzyon görüntüleme
2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme
3. Arteryel spin işaretleme (arterial spin labelling) (ASL)'dir.

A- Dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon görüntüleme:

Tekniğin temelini İV olarak verilen paramanyetik kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi oluşturur. Genel olarak MR tetkikinde kullanılan paramanyetik kontrast maddeler dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olurlar. Bu etki sonucunda Gd T1 ağırlıklı görüntülerde parlaklığa neden olurken T2 veya T2* ağırlıklı görüntülerde sinyal azalması ile sonuçlanır. Konvansiyonel MR tetkiklerinde rutin post kontrast incelemede T1 tetkikler kullanılır ve patolojik dokuların kontrast madde ile parlaklaşması değerlendirilir. DSC MR tetkikinde ise Gd'un T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok beyin dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2 ya da T2* sinyal değişikliklerinden faydalanılır. Başka bir deyişle DSC MR tetkiki konvansiyonel MR incelemelerin aksine relaksivite etkilerine değil manyetik suseptibilite etkilerine bağlıdır. T2A SE görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek için 2-4 kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır. Bu görüntüleme yönteminde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında olabildiğince çok sayıda görüntüyü hızlı bir şekilde alabilmek önemlidir.

İntravenöz enjeksiyondan sonra paramanyetik kontrast maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin sonucu olarak spinlerde dephasing etkisi oluşturarak başka bir deyişle spinlerin senkronizasyonunda bozulmaya yol ağarak T2 ve T2* sekanslarda sinyal kaybı meydana gelir. İstenilen manyetik suseptibilite etkisi intravenöz Gd'un yüksek konsantrasyonlarında ortaya çıktığından ve damar yatağından ilk geçiş sonrası zamanla seyrelmesi sonucu ortadan kalktığından görüntüleme hızlı sekansların kullanılması gerekir.

Böylece, zamana bağımlı T2/T2* sinyal değişiklikleri ölçülebilir ve sinyal intensitesi-zaman eğrisi elde edilebilir. Buradaki sinyal intensitesinin kan içerisindeki GD konsantrasyonu

ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Yüksek temporal rezolüsyon sağlaması, konsantrasyon-zaman eğrisinin daha doğru bir şekilde elde edilmesi, çok kesitli görüntüleme kapasitesi ve kısa çekim süreleri gibi avantajları nedeniyle EPI sekansı tercih edilmektedir ve bu sayede çok kesitli perfüzyon MRG bilgilerinin toplanmasını kolaylaştırır. Bu amaçla SE ya da GRE EPI sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen EPI SE sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. GRE sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır. GRE sekansları ile hem kapiller yatak damarları hem de daha büyük kapasiteli damarlara ait sinyaller alındığından özellikle venöz yapıların kontaminasyonu beyin kan volümünün (cerebral blood volume (CBV)) gerçek değerinin üstünde hesaplanmasına neden olabilir. Ayrıca GRE sekansları manyetik suseptibilite artefaktlarına daha yatkındır.

Bu teknikte İV paramanyetik kontrast ajan kilogram başına 0,1-0,3 mmol olacak şekilde verilir. Tüm çekim 1-2 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilir. Kontrast madde genellikle genelde 3-5 ml/sn hızla verilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için İV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir. İlk olarak kontrast madde verilmeden önce bazal görüntüler elde olunur. 10-15 sn sonra kontrast maddenin ilk geçiş görüntüleri ve daha sonra resirkülasyon imajları elde edilir. Alınan kaynak görüntülerden her bir voksel için sinyal-zaman eğrileri çıkarmak mümkündür. Bu daha sonra konsantrasyon zaman eğrisine dönüştürülür.

Normal koşullar yerine getirilerek hazırlanmış bir perfüzyon görüntü veri elde edilen bazal görüntülerden belli başlı bazı haritalar, karmaşık matematik hesaplamalar ile oluşturulabilir. Bunlar sıklıkla:

CBV (cerebral blood volume) (beyin kan hacmi): İncelenen belirli bir beyin bölgesindeki kanın toplam hacmi olarak tanımlanır. 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 gr).

CBF (cerebral blood flow) (beyin kan akımı): 100 gram beyin dokusundan bir dakikada geçen kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 gr/dk).

MTT (mean transit time) (ortalama geçiş zamanı): Kontrast maddenin belirli bir beyin bölgesinden ortalama geçiş zamanı olup birimi saniyedir. Beyin parankimi boyunca akan kanın arterden girişi ile venden çıkışı arasında katettiği mesafe ile ilgilidir.

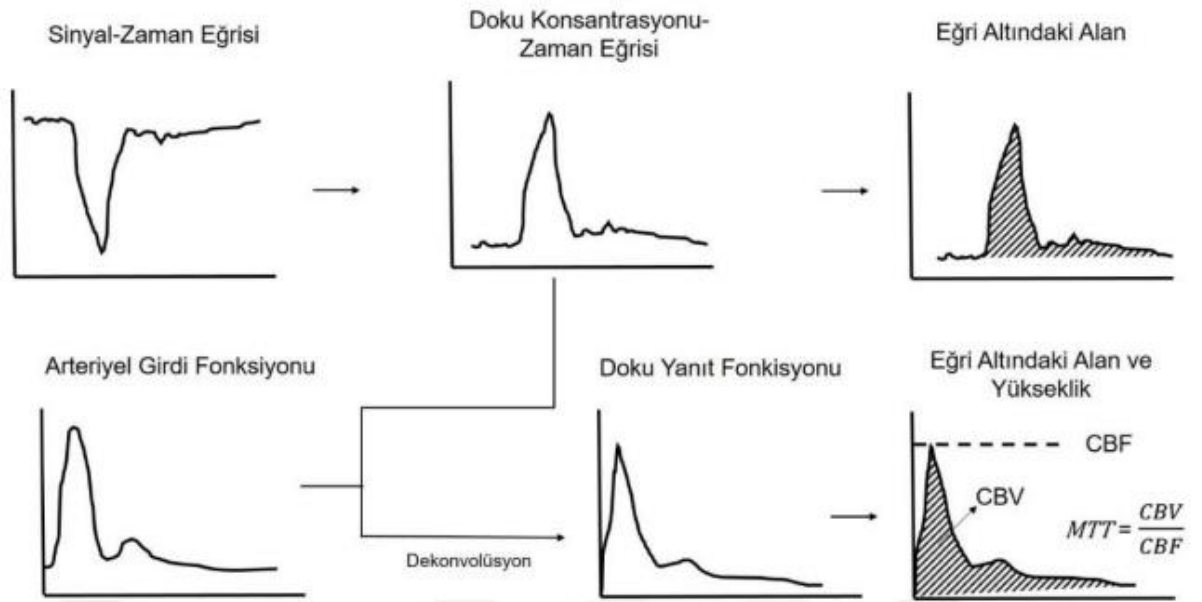
Matematiksel olarak MTT hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir. Bu ilişki aşağıdaki şekilde formülize edilir:

$$MTT = CBV/CBF$$

TTP (time to peak) (tepeleme zamanı): Maksimum konsantrasyon piki için geçen zamandır. TTP sayesinde, aynı miktar kan geçişi CBV haritasından gözlenmesine karşın, kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla gecikmeli olarak gelip gelmediği gözlenebilir.

K trans (endothelial permeability surface area product/transfer coefficient): Dokuda endotelial permeabilite miktarını belirtir. Birimi ml/100 cm³/dakikadır.

Bu parametreler kantitatif analize imkân veriyor gibi gözükse de kontrast miktarı, verilmiş hızı, hastanın total kan volümü ve kardiyak output gibi pek çok değişkenden etkilendiklerinden aslında göreceli rakamlardır ve bu nedenle “relative” kelimesinin baş harfi ile ifade edilirler (rCBV, rCBF, rMTT) (Şekil-3.5).



Şekil-3.5: DSC MR perfüzyonda elde edilen sinyal zaman eğrisi ve bu eğriden parametrik haritaların oluşumu. Gadolinyumlu kontrast maddenin ilk geçişi sırasındaki hızlı sinyal kaybına bağlı olarak 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.

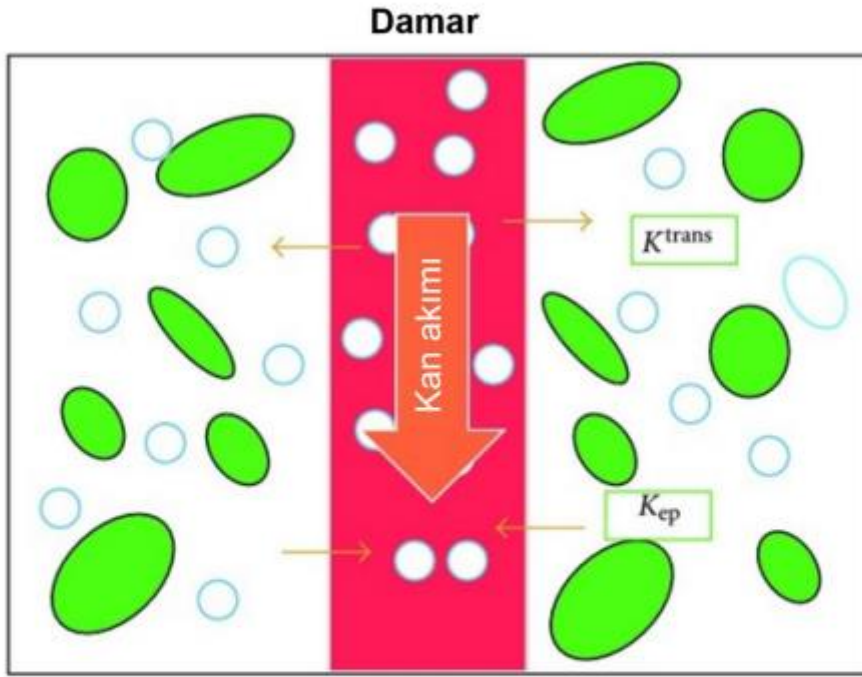
Dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon görüntülemeye kullanılan Gd, inceleme boyunca intravasküler kompartımanda kalmakta ve metabolize ya da absorbe olmamaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde görüldüğü gibi, kan beyin bariyerinin bozulduğu ve vasküler

geçirgenliğin arttığı durumlarda intravasküler Gd interstisyuma geçer. Bu hem intravasküler alandaki Gd miktarının azalmasına hem de Gd'un T1 kısaltma etkisinin ön plana çıkarak T2* sekanslarda sinyal kaybının yeterli düzeyde olmamasına neden olur. Bu olumsuz etkiden kurtulabilmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bunlar; Gd olmayan kontrast maddelerin kullanımı (dyspropium, demir oksit vb.), TR zamanını artırmak, inceleme öncesi interstisyumu satüre etmek için küçük bir doz Gd'un (0,05 mmol/kg) enjekte edilmesi ve çekim sonrası görüntülerin islenmesi sırasında kan beyin bariyerinin bozulmasını kompanse etmek amacıyla kullanılan Weisskoff tekniğidir (55).

B- Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme:

Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. T1A görüntüler kullanılarak yapılır. Kan beyin bariyerinin sağlam olduğu normal şartlarda İV olarak verilen Gd kapillerlerden geçerken bile intravasküler alanda kalmaktadır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde Gd ekstrasöz olarak doku ve interstisyum içine geçiş göstermekte, güçlü dipol-dipol etkileşimi oluşturarak T1 relaksasyon süresinin kısalmasına ve T1A görüntülerde sinyal yükselmesine neden olmaktadır. Lezyonun ilk boyanma anı fBV (fractional blood volume) değerini vermektedir. Ancak ilk anda halen intravasküler kompartımanda Gd varlığı söz konusudur ve lezyon içerisine ekstrasözasyon devam etmektedir.

Böylece arka arkaya alınan görüntülerde lezyon içerisinde progresif bir kontrastlanma artışı olduğu görülecektir. Gd defalarca geçtikten sonra denge konumuna ulaşır. Bu teknikte 0,1 mmol/kg hatta 0,02 mmol/kg gibi daha düşük doz Gd, daha düşük oranda (2ml/sn) kullanılır. Gd dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 sn. de bir tekrarlayan görüntüler alınır. Bu nedenle inceleme süresi daha uzundur. Sonuç olarak, Gd'un lezyon içerisine geçiş miktarını gösteren K trans değeri ölçülebilmektedir. Bu geçiş miktarı beyin dokusunda KBB'nin ne kadar bozulduğuna işaret etmektedir (52) (53).



Şekil 4: Dinamik kontrastlı perfüzyon MRG'deki temel permeabilite parametresi olan K_{trans} şematizasyonu.

C-Arteriyel spin işaretleme (ASL):

Arteriyel kan içerisinde bulunan su içindeki hidrojen atomlarının spinlerinin oluşturduğu manyetik alanın kullanılması ve dolayısıyla endojen kontrast kullanımı bu tekniğin temelini oluşturur. Dışarıdan kontrast madde verilmesine gerek kalmaması nedeniyle noninvaziv bir tekniktir.

Kan içerisindeki su molekülleri inceleme alanına girmeden önce gönderilen RF pulsarı ile manyetik olarak işaretlenir. Bu işaretleme iki şekilde yapılabilir. Birinci işaretleme yöntemi kısa bir RF uygulandıktan sonra belli bir bekleme süresi sonrası distalde incelenecek kesitin görüntülenmesine dayanır (pulsed ASL). İkinci yöntem ise RF pulsunun proksimaldeki arterler içerisindeki suya devamlı olarak uygulanması esasına dayanır (continuous ASL). Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonlar kesite girdikten sonra alınan görüntüler birbirinden çıkarılarak beyin perfüzyonu konusunda

bilgi elde edilebilir. Burada işaretlenen kandaki su molekülleri sadece intravasküler alanda kalmamakta, beyin parankimine de difüzyon göstermektedir. ASL perfüzyon tekniği, Gd temeline dayanan diğer perfüzyon teknikleri ile karşılaştırıldığında uzun görüntüleme zamanı ve azalan uzaysal rezolüsyona sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamaların dışındadır. Fakat bu teknik gelecekte perfüzyon görüntüleme önemli rol oynayabilir (56).

2.1.9. Glioblastom MRG bulguları

Glioblastomlar çoğunlukla supratentoryal yerleşimli olup frontal (%23), paryetal (%24) ve temporal lob (%31)'da daha sık görülmektedir (57). 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 (58).

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 (59).

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 (60).

Glioblastomlar heterojen içyapıya sahip tümörler olup çoğu zaman tümör içi hemoraji odakları bulunur ve bu alanlar gradiyent eko (GRE) sekanslarda sinyal kaybı alanları olarak karşımıza çıkar. Ayrıca lezyondaki mikrovasküler proliferasyon da manyetik duyarlılık görüntülemesi (susceptibility weighted imaging, SWI)'nde görülebilir (61).

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 Ktrans, Vp ve Ve değerleri olarak karşımıza çıkar (62).

2.1.10. Glioblastom tedavi yöntemleri

Çeşitli uluslararası çabalara rağmen, glioblastom tedavisi hala klinik onkolojide en zorlu görevlerden biridir (63). Son on yılda, çok sınırlı bir başarı ile bir dizi farklı tedavi araştırıldı.

Glioblastom tedavisinde ana zorluklar hastalığın yeri ve karmaşık ve heterojen biyolojisi ile ilgilidir (64). Cerrahi yaklaşımlardaki ilerlemeler, radyoterapi ve adjuvan kemoterapi, glioblastom hastalarının hayatta kalmasında ve yaşam kalitesinde kademeli iyileşmeler göstermiştir, ancak prognoz hala iç karartıcıdır. Bununla birlikte, şu anda başarılı bir şekilde tedavi edilebilen bazı diğer kanserlerde görülenlere benzer şekilde olumlu sonuçlar görmek için çok daha önemli bir ilerleme yapılmalıdır (63) (65).

Yüksek dereceli gliom hastaları için mevcut bakım standardı sadece terapötik yönetimi (yani anti-tümör tedavisi) değil, aynı zamanda hastaya etkili destekleyici bakım sağlamayı da içerir. Etkili bir destekleyici bakım, serebral ödem, nöbetler, gastrointestinal sistem bozuklukları, osteoporoz, venöz tromboembolizm, kognitif bozukluk ve duygudurum bozukluklarının yönetilmesini içeren çeşitli belirti ve semptomların yönetilmesini gerektirir (66). Nörolojik semptomların rahatlaması, kortikosteroidlerin uygulanmasıyla ortaya çıkar, ancak önemli yan etkileri nedeniyle; genellikle tedavi rejiminde erken dönem kesilir . Dekametazon, düşük mineralokortikoid aktivitesi nedeniyle bu hastalarda genellikle tercih edilen kortikosteroiddir (45). Nöbet geçiren hastalarda, Levetirasetam genellikle düşük toksisite profili ve kemoterapötik ajanlarla ilaç etkileşimleri olmadığı için reçete edilir (45). Spesifik terapötik yönetim, radyasyon ve eşlik eden adjuvan temozolomid (TMZ) tedavisi ile birlikte tümörün cerrahi rezeksiyonunu içerir (63).

A. Cerrahi

Cerrahi standart tedavinin temel bileşenidir (65). Tümör tipine bağlı olarak cerrahi, tümör yükünün azaltılması, nöbetlerin kontrolü, nörolojik defisitine tersine çevrilmesi, lokal terapötik ajanın uygulanması ve yaşam kalitesini artırma gibi birçok şeyi başarabilir (67). Cerrahi rezeksiyonun kapsamı, ilgili beyin alanının bulunduğu yere bağlıdır. Glioblastom, cerrahi ile tamamen tedavi edilemeyen lokal olarak çok invaziv bir tümördür (68) ve olguların yaklaşık %80'inde relaps, genellikle orijinal lezyonun marjından 2-3 cm ötede ortaya çıkar. Bununla birlikte, yeni tanı alan hastalarda cerrahi rezeksiyonun kapsamı prognostik değere sahiptir (69), ancak yine de korteks, beyin sapı veya bazal gangliyon gibi bölgelerde bulunan tümörler cerrahi müdahaleye uygun değildir ve bu hastalar genellikle daha kötü prognoza sahiptir (63).

B. Radyoterapi

Radyoterapi, cerrahi rezeksiyonu takiben kalan tümör hücrelerini öldürmek için kullanılabilir. Yüksek dereceli gliomlara sahip hastaların yaşam beklentisini arttırdığı gösterilmiştir (69), brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahi, nükseden glioblastoma karşı etkili tedaviler olarak bulunmuştur, ancak yeni teşhis edilen glioblastom tedavisinde belirsiz rolleri vardır. Total rezeksiyon geçiren hastaların bazılarında, stereotaktik radyoterapi aldıktan sonra hayatta kalma avantajı elde edilebilir. Aksine, hiperfraksiyone radyoterapi, glioblastom'da sağkalım sonuçlarının bazı hasta alt gruplarında gerçekten olumsuz olabileceğini göstermiştir (70). Radyasyon tedavisi ile ilişkili çeşitli limitasyon ve risk faktörleri vardır. Bunlar; radyasyon nekrozu, radyasyona bağlı kalıcı nöronal hasar ve bazı tümörlerin radyasyon direncidir (68).

Yoğunluk modüle radyasyon tedavisi ve bor nöron yakalama tedavisi, son zamanlarda malign gliomlu hastalarda yeni radyasyona dayalı tedavi modalitelerinden bazılarıdır. Bunlarla yapılan tedavi, daha az toksisite ve normal dokulara daha az maruz kalma göstermiştir (66).

C. Kemoterapi

Hastaların sağkalımını iyileştirmek için, glioblastom tedavisinde etkinliği açısından çeşitli kemoterapötik ajanlar test edilmiştir (71) (68). Bunun dışında, temozolomid veya TMZ (metilasyon ajanı), carmustine veya BCNU (bis-chloroethylnitrosourea) ve lomustine (CCNU)

gibi alkile edici ajanlar bazı avantajlar göstermiştir ve glioblastom'ların çoğunda klinik olarak kullanılmıştır (71) (68). BCNU ve CCNU çok sitotoksiktir ve bu ilaçlarla tedavi, yararlarını daha da sınırlayan direncin erken gelişmesine neden olur ve ayrıca birçok yan etki ile ilişkilidir (72). Temozolomid, glioblastomlu hastalar için tek standart kemoterapidir (73). TMZ'nin adjuvan veya radyoterapi ile birlikte oral uygulaması en azından tmz tedavisinin yüksek fiyatını karşılayabilecek ülkelerde (71), glioblastom hastaları için standart tedavi haline gelmektedir (73) (68). TMZ'nin sitotoksitesinden sorumlu ana mekanizma, DNA'da N7 ve O6 pozisyonunda DNA'yı metilleştirmektir; bu da DNA miss match onarım sisteminin metillenmiş guanin için tamamlayıcı bir baz bulmasına yol açar ve böylece DNA'da uzun canlı çentikler ile sonuçlanır ve dolayısıyla G2-m sınırındaki hücre döngüsünü bloke eder ve apoptozu tetikler (69). Bununla birlikte, tümör hücrelerinde yüksek metil Guanin metil transferaz (MGMT) aktivitesinin zayıf temozolomid yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. MGMT, tümör hücrelerini alkile edici kemoterapötik ajanlara karşı koruyan kritik bir DNA onarım proteini (70). TMZ hastaların sağkalımını biraz artırmış olsa da, birçok yan etkinin ortaya çıkmasından da sorumludur (72) (74).

Klinik çalışmalar, BCNU tabletlerinin bazı önemli sağkalım yararları gösterdiğini, ancak yine de korkunç yan etkilerle ilişkili olduğunu göstermiştir (68). Karboplatin, oksaliplatin, etoposid ve irinotekan, yukarıda belirtilen ilaçlara cevap vermeyen hastalar için ikinci sıra ilaçlardır. Prokarbazin ve vinkristin CCNU ile birlikte kullanılabilir. Glioblastom için diğer kemoterapötik yaklaşımlar, anti-VEGF monoklonal antikoları (Bevacizumab), anti-FGF antikoları, EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikolar (Erlotinib ve Gefitinib) ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi anti-anjiyojenik ajanları içerir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışma için Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni (Karar No: 2019.12.2.08.098, Tarih: 27.12.2019) alınmıştır. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinden 01/12/2016 ile 01/12/2019 tarihleri arasında patolojik olarak glioblastom tanısı alan hastalar retrospektif taranmıştır. Çalışmaya difüzyon ağırlıklı görüntülemeleri ve postkontrast görüntüleri olan preoperatif MRG çekilmiş 52 hasta dahil edilmiştir. Kalitesiz MR çekimi olan, difüzyon ağırlıklı görüntüleri alınmayan, bilinen malignite öyküsü alan hastalar dahil edilmemiştir. Ayrıca solid tümörün 1 cm'den küçük olduğu hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar daha önce tümöre yönelik operasyon geçirmemiş olup, kemoterapi ve radyoterapi almamıştır.

3.2. MRG Protokolü

Tüm incelemeler 8 kanallı kafa koiline sahip 1,5 T (Achieva, Philips, Netherlands) MRG cihazıyla yapılmıştır. MRG çekim protokolü aşağıdaki sekanslardan oluşmaktadır:

1. Aksial T1 A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE=450/15; FA:69; kesit kalınlığı: 5,5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; NEX: 1)
2. Aksial T2A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE=4800/100; FA:90; kesit kalınlığı: 5,5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; NEX: 1)
3. Aksial FLAIR sekansı (TR/TE =7000/97; FA:90; kesit kalınlığı: 5,5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; NEX: 1)
4. Koronal T2A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE=5240/100; FA:90; kesit kalınlığı: 5,5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 20 cm; NEX: 1)
5. Sagittal T2A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE=4600/100; FA:90; kesit kalınlığı: 5,5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 24 cm; NEX: 1)

6. 0.1 mmol/kg intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası sagittal T1A GRE (TR/TE: 25/4 ms; FA: 30; kesit kalınlığı 1 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 22 cm; NEX: 1)

7. DAG'ler single shot SE echo planar görüntüleme sekansı (EPI) ile aksial planda üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir (TR/TE=2800/72; FA: 90; kesit kalınlığı 5 mm interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; NEX: 2; b değerleri; 0 ve 1000 s/mm²). ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Patolojik olarak glioblastom tanısı almış 52 hastanın MRG görüntüleri 4 yıllık tecrübeye sahip bir radyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirme yapılırken patolojik olarak belirlenen ki-67 proliferasyon indeksi değerleri bilinmiyordu. Konvansiyonel MRG sekansları (T1AG, T2AG, FLAIR) ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası alınan T1AG sekansları kullanarak patolojik olarak glioblastom tanılı tümörlerin morfolojik özellikleri saptandı. Pierallini ve ark. çalışması baz alınarak (75) ödem, nekroz, hemoraji, kontrastlanma, heterojenite, kitle etkisi, düzensiz kontur morfolojik özellik olarak seçildi ve lezyonlara bulguların şiddetine göre skor verildi.

Ayrıca yine konvansiyonel serilerden tümörlerin yerleşim yerleri belirlendi (frontal, parietal, temporal ve oksipital lob) ve en uzun aksından boyutları ölçüldü. Sonrasında MRG cihazı firmasına ait iş istasyonunda (IntelliSpace Portal, versiyon 7.0.1, Philips Healthcare, Best, Hollanda) difüzyon ağırlıklı görüntüler değerlendirildi. MRG cihazı tarafından otomatik olarak oluşturulan ADC haritalamasında, tümörlerin kistik-nekrotik ve hemorajik olmayan kontrastlanan solid komponentlerine manuel olarak 3 adet ROİ (region of interest) çizildi. ADC değeri olarak bu 3 ROİ'den çıkan değerlerin ortalaması alındı. Tüm ROİ'ler, 17 yıllık tecrübeye sahip bir nöroradyolog tarafından incelendi ve doğrulandı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Çıkarılan tüm örnekler formalin içinde fikse edildi ve parafine gömüldü. Cerrahi sonrası tümörün histolojik tipini belirlemek için ki-67 dahil hemotoksilen-eozin boyalı immunhistokimyasal örneklerin analizi yapıldı. Ki-67 retrospektif olarak analiz edildi. Nihai değerler, en yüksek sayıda işaretli hücre bölgesinde 200 büyütmede 1000'den fazla tümör çekirdeği sayılarak belirlenen pozitif ki-67 işaretli hücrelerin yüzdesi idi. Prosedür deneyimli bir patolog tarafından gerçekleştirildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakıldı, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Histopatolojik olarak glioblastom tanısı alan 52 hasta çalışmaya dahil edildi.. Çalışmaya dahil edilen hastaların 34 tanesi (%65,38) erkek, 18 tanesi (%34,62) kadındı. Çalışmaya dahil edilen erkeklerin yaş ortalamaları 51,44 ($\pm 16,96$) iken kadınların yaş ortalamaları 54,17 ($\pm 13,07$) idi. Tüm hastaların yaş ortalamaları ise 52,38 ($\pm 15,65$) idi.

Çalışmada incelenen hepsi glioblastom tanılı tümörler arasında minimum en geniş boyut 13 mm iken maksimal en geniş boyut 69 mm idi. Tümörlerin ortalama en geniş boyutları ise 46,58 ($\pm 14,17$) mm idi. Tümörler arasında en düşük ki-67 değeri 8 iken en yüksek değer 90 idi. Ortalama ki-67 değeri ise 38,13 ($\pm 17,648$) olarak bulundu. ADC değeri ise en düşük 0,36 en yüksek 1,2 olarak saptandı. Ortalama ADC değeri 0,8 ($\pm 0,21$) idi. Tümörlerin morfolojik özellikleri skorlanarak elde edilen toplam puan ise en düşük 10, en yüksek ise 19 olarak bulundu. Ortalama toplam puan değeri 15,56 ($\pm 2,25$) olarak bulundu (Tablo-2).

Tablo-2: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik dağılımı ve lezyon boyutlarının, ki-67 değerlerinin, ADC değerlerinin ve toplam puanın minimum-maximum değerleri ve ortalamaları

		N	Ort \pm SS	Minimum	Maximum
Yaş	Erkek	34	51,44 \pm 16,96	5	81
	Kadın	18	54,17 \pm 13,07	32	79
	Tüm Grup	52	52,38 \pm 15,65	5	81
Boyut		52	46,58 \pm 14,17	13	69
Ki-67		52	38,13 \pm 17,64	8	90
ADC		52	0,8 \pm 0,21	0,36	1,2
Toplam Puan		52	15,56 \pm 2,25	10	19

MRG morfolojik bulguları her tümör için aşağıdaki özellikleri baz alınarak skorlandırıldı. Her morfolojik bulgu için bir ortalama değer hesaplandı. Ayrıca morfolojik bulgulardan elde edilen skorlar toplandı. Her tümör için ayrı bir toplam puan elde edildi (Tablo-3).

Tablo-3: Morfolojik özelliklerin derecelendirilmesi ve her derece için verilen skor

Ödem	1: ödem yok yada az 2: ödem var, tümör hacminden küçük 3: ödem var, tümör hacminden fazla
Nekroz	1: nekroz yok 2: tümörün yarısından azında var 3: tümörün yarısından fazla var
Hemoraji	1: yok 2: var
Kontrastlanma	1: yok 2: az yada noduler 3: belirgin ve heterojen
Heterojenite	1: tümör homojen 2: tümör T2AG'de heterojen 3:tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen
Kitle etkisi	1: subaraknoid alan silinmesi 2: ventriküler sistem basısı 3: orta hatta çift
Düzensiz kontur	1: düzenli sınırlı 2: düzensiz sınırlı
Boyut	Tümörün en geniş yerinde mm cinsinden
Lokasyon	F: tümör frontal lob'da T: temporal lob'da O: oksipital lob'da P: parietal lob'da
Toplam Puan	

Tablo-4: Çalışmaya dahil edilen 52 glioblastomun morfolojik özelliklerinin dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	34	65,38
	Kadın	18	34,62
Ödem	Ödem Yok Yada Az	3	5,77
	Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	20	38,46
	Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	29	55,77
Nekroz	Nekroz Yok	1	1,92
	Tümörün Yarısından Azında Var	26	50,00
	Tümörün Yarısından Fazla Var	25	48,08
Hemoraji	Yok	30	57,69
	Var	22	42,31
Kontrastlanma	Yok	1	1,92
	Az Yada Noduler	11	21,15
	Belirgin Ve Heterojen	40	76,92
Heterojenite	Tümör Homojen	4	7,69
	Tümör T2AG'de heterojen	30	57,69
	Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	18	34,62
Kitle etkisi	Subaraknoid Alan Silinmesi	8	15,38
	Ventriküler Sistem Basısı	14	26,92
	Orta Hatta Şift	30	57,69
Düzensiz kontur	Düzenli Sınırlı	14	26,92
	Düzensiz Sınırlı	38	73,08
Lokasyon	Temporal Lob	15	28,85
	Parietal Lob	16	30,77
	Frontal Lob	15	28,85
	Oksipital Lob	6	11,54

Çalışmada 34 erkek (%65,38), 18 kadın (%34,62) hasta vardı. Olgular peritümöral ödem miktarına göre 3 ayrı grupta incelendi. 3 olguda ödem yok ya da az idi (%5,77). 20 olguda ödem vardı ama tümör hacminden az miktardaydı (%38,46). 29 olguda ise peritümöral ödem miktarı tümör hacminden fazlaydı (%55,77). Olgular özellikle T2AG, FLAIR ve kontrast madde sonrası alınan T1AG değerlendirilerek nekrotik komponentlerine göre üç ayrı grupta incelendi. 1 olguda hiç nekroz izlenmedi (%1,92). 26 olguda nekroz var ama tümör hacminin yarısından azdı (%50,00). 25 olguda ise nekroz tümör hacminin yarısından fazlasında vardı (%48,08). Özellikle kontrast öncesi T1AG ve T2AG değerlendirilerek tümörde hemoraji var olup olmadığına göre ikiye ayrıldı. 30 olguda hemoraji yokken (%57,69), 22 olguda hemoraji vardı (%42,31). Tümör kontrastlanma paternine göre üçe ayrıldı. Kontrastlanma göstermeyen 1 adet tümör vardı (%1,92). Az ya da noduler kontrastlanan 11 tümör vardı (%21,15). 40 hastada ise

tümör belirgin ve heterojen kontastlanıyordu (%76,92). Tümör homojenitesine göre 3 gruba ayrıldı. 4 tümör homojen (%7,69), 30 tümör sadece T2AG'de heterojen (%57,69) ve 18 tümör ise hem T1AG hem de T2AG'de heterojendi (%34,62). Tümörün oluşturduğu kitle etkisi üç grupta incelendi. Subaraknoid alan silinmesi görülen 8 hasta vardı (%15,38). Ventriküler sistemde bası oluşturan 14 hasta vardı (%26,92). 30 hastada ise orta hat yapılarında çift izlendi (%57,69). Tümör konturlarına göre düzenli ve düzensiz sınırlı olarak iki gruba ayrıldı. 14 tümör düzenli sınırlı (%26,92), 38 tümör ise düzensiz sınırlıydı (%73,08). 15 adet frontal lob (%28,85), 16 adet parietal lob (%30,77), 15 adet temporal lob (%28,85) ve 6 adet oksipital lob (%11,54) yerleşimli tümör vardı (Tablo-4).

Tablo-5: Cinsiyet grubunun boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Cinsiyet	N	Ort±SS	p
Boyut	Erkek	34	45,97±14,08	0,676
	Kadın	18	47,72±14,65	
Kİ-67	Erkek	34	37,65±17,2	0,787
	Kadın	18	39,06±18,92	
ADC	Erkek	34	0,79±0,21	0,989
	Kadın	18	0,80±0,21	
Toplam Puan	Erkek	34	15,53±2,45	0,902
	Kadın	18	15,61±1,88	

***Bağımsız t testi**

Çalışmadaki erkek ve kadın gruplarının hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için bağımsız t testi kullanıldı.

Erkek ve kadın gruplarının boyut, ki 67, ADC, toplam Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,676), (p=0,787), (p=0,989), (p=0,902) (Tablo-5).

Tablo-6: Ödem miktarının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Ödem	N	Ort±SS	p‡
Yaş	Ödem Yok Yada Az	3	59,00±8,66	0,622
	Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	20	53,70±15,97	
	Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	29	50,79±16,09	
Boyut	Ödem Yok Yada Az	3	35,33±15,57	0,332
	Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	20	48,45±14,02	
	Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	29	46,45±14,09	
Ki-67	Ödem Yok Yada Az	3	33,33±20,21	0,058
	Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	20	31,40±15,47	
	Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	29	43,28±17,69	
ADC	Ödem Yok Yada Az	3	0,84±0,27	0,161
	Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	20	0,86±0,24	
	Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	29	0,75±0,17	
Toplam Puan	Ödem Yok Yada Az	3	12,67±3,06	0,001
	Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	20	14,70±1,98	
	Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	29	16,45±1,92	

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

Tablo-7: Ödem miktarıyla toplam puan arasındaki ilişki

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Ödem Yok Yada Az /Ödem Var, Tümör Hacminden Küçük	0,238
Ödem Yok Yada Az /Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	0,008
Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla /Ödem Var, Tümör Hacminden Fazla	0,011

Olgular peritümöral ödem miktarına göre 3 ayrı grupta incelendi. 3 olguda ödem yok ya da az idi. 20 olguda ödem vardı ama tümör hacminden az miktardaydı. 29 olguda ise peritümöral ödem miktarı tümör hacminden fazlaydı. Bu 3 grubun hasta yaşı, tümör boyutu, ki 67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için tek yönlü varyans analizi ve alt grupların karşılaştırılması için Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı.

Peritümöral ödem miktarına göre ayrılan bu 3 grubun yaş, boyut, ki 67 ve ADC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,622), (p=0,332), (p=0,058), (p=0,161). Bu grupların toplam puan ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi (p=0,001). Ödem miktarının tümör hacminden fazla olduğu olguların toplam puan ortalamaları diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu

(p=0,008, p=0,011). Ödem yok ya da az olan olgular ile tümör hacminden küçük ödemi olan olguların toplam puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,238) (Tablo-6, Tablo-7).

Tablo-8: Nekroz miktarının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Nekroz	N		p*
Yaş	Nekroz Yok	1	65	0,651
	Tümörün Yarısından Azında Var	26	53,15±10,57	
	Tümörün Yarısından Fazla Var	25	51,08±19,86	
Boyut	Nekroz Yok	1	39	0,079
	Tümörün Yarısından Azında Var	26	42,50±14,25	
	Tümörün Yarısından Fazla Var	25	51,12±13,15	
Kİ-67	Nekroz Yok	1	25	0,0001
	Tümörün Yarısından Azında Var	26	28,19±11,70	
	Tümörün Yarısından Fazla Var	25	49,00±16,77	
ADC	Nekroz Yok	1	1,02	0,001
	Tümörün Yarısından Azında Var	26	0,89±0,20	
	Tümörün Yarısından Fazla Var	25	0,69±0,17	
Toplam Puan	Nekroz Yok	1	14	0,0001
	Tümörün Yarısından Azında Var	26	14,38±1,96	
	Tümörün Yarısından Fazla Var	25	16,84±1,86	

*Bağımsız t testi

Olgular özellikle T2AG, FLAIR ve kontrast madde sonrası alınan T1AG değerlendirilerek nekrotik komponentlerine göre üç ayrı grupta incelendi. 1 olguda hiç nekroz izlenmedi. 26 olguda nekroz var ama tümör hacminin yarısından azdı. 25 olguda ise nekroz tümör hacminin yarısından fazlasında vardı. Hiç nekroz izlenmeyen 1 olgu olduğu için karşılaştırılmaya dahil edilmedi. Nekrotik komponentin tümör hacminin yarısından az ve fazla olan olguların hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için bağımsız t testi kullanıldı.

Nekrotik komponentin tümör hacminin yarısından az ve fazla olan olguların yaş ve boyut ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,651), (p=0,079). Nekrotik komponentin tümör hacminin yarısından fazla olan olguların ki-67 ve toplam puan ortalamaları tümör hacminin yarısından az olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001), (p=0,0001). ADC ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001) (Tablo-8).

Tablo-9: Hemoraji varlığının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Hemoraji	N	Ort±SS	p*
Yaş	Yok	30	52,77±12,13	0,903
	Var	22	51,86±19,77	
Boyut	Yok	30	42,73±13,05	0,021
	Var	22	51,82±14,21	
Ki-67	Yok	30	31,93±14,59	0,002
	Var	22	46,59±18,22	
ADC	Yok	30	0,88±0,18	0,0001
	Var	22	0,68±0,19	
Toplam Puan	Yok	30	14,63±1,87	0,0001
	Var	22	16,82±2,15	

*Bağımsız t testi

Özellikle kontrast öncesi T1AG ve T2AG değerlendirilerek tümörde hemoraji var olup olmadığına göre ikiye ayrıldı. 30 olguda hemoraji yokken, 22 olguda hemoraji vardı. Hemoraji içeren ve içermeyen olguların hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için bağımsız t testi kullanıldı.

Hemoraji içeren ve içermeyen tümörlerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,903$). Hemoraji içeren tümörlerin boyutu, ki-67 ve toplam puan ortalamaları hemoraji içermeyen tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,021$), ($p=0,002$), ($p=0,0001$), ADC ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$) (Tablo-9).

Tablo-10: Kontrastlanma paterninin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Kontrastlanma	N	Ort±SS	p*
Yaş	Yok	1	35	0,511
	Az Yada Noduler	11	54,18±15,17	
	Belirgin Ve Heterojen	40	52,33±15,89	
Boyut	Yok	1	35	0,395
	Az Yada Noduler	11	42,64±12,39	
	Belirgin Ve Heterojen	40	47,95±14,60	
Ki-67	Yok	1	10	0,011
	Az Yada Noduler	11	27,09±13,19	
	Belirgin Ve Heterojen	40	41,88±17,12	
ADC	Yok	1	1,06	0,026
	Az Yada Noduler	11	0,92±0,17	
	Belirgin Ve Heterojen	40	0,75±0,20	
Toplam Puan	Yok	1	13	0,0001
	Az Yada Noduler	11	13,45±1,81	
	Belirgin Ve Heterojen	40	16,20±1,99	

*Bağımsız t testi

Tümör kontrastlanma paternine göre üçe ayrıldı. Kontrastlanma göstermeyen 1 adet tümör vardı. Az ya da noduler kontrastlanan 11 tümör vardı. 40 hastada ise tümör belirgin ve heterojen kontrastlanıyordu. Kontrastlanmayan sadece 1 adet tümör olduğu için karşılaştırılmaya dahil edilmedi. Az ya da noduler kontrastlanan ve heterojen-belirgin kontrastlanan tümörlerin hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için bağımsız t testi kullanıldı. Az-noduler ve belirgin-heterojen kontrastlanan tümörlerin yaş ve boyut ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,511$), ($p=0,395$). Belirgin-heterojen kontrastlanan tümörlerin ki-67 ve toplam puan ortalamaları az-noduler kontrastlanan tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,011$), ($p=0,0001$), ADC ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,026$) (Tablo-10).

Tablo-11: Tümör heterojenitesinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Heterojenite	N		p‡
Yaş	Tümör Homojen	4	56,25±7,14	0,239
	Tümör T2AG'de heterojen	30	54,9±12,58	
	Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	18	47,33±20,34	
Boyut	Tümör Homojen	4	33,50±8,39	0,003
	Tümör T2AG'de heterojen	30	43,50±13,39	
	Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	18	54,61±12,59	
Ki-67	Tümör Homojen	4	19,50±11,45	0,0001
	Tümör T2AG'de heterojen	30	33,67±16,55	
	Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	18	49,72±13,56	
ADC	Tümör Homojen	4	0,98±0,21	0,0001
	Tümör T2AG'de heterojen	30	0,87±0,19	
	Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	18	0,63±0,13	
Toplam Puan	Tümör Homojen	4	12,50±1,92	0,0001
	Tümör T2AG'de heterojen	30	14,73±1,82	
	Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	18	17,61±1,04	

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

Tablo-12: Tümör heterojenitesi alt gruplarının boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamalarına göre birbiri ile ilişkisi

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Boyut	Ki-67	ADC	Toplam Puan
Tümör Homojen / Tümör T2AG'de heterojen	0,318	0,201	0,465	0,03
Tümör Homojen / Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	0,013	0,002	0,002	0,0001
Tümör T2AG'de heterojen / Tümör hem T1AG hem de T2AG'de heterojen	0,015	0,003	0,0001	0,0001

Tümör homojenitesine göre 3 gruba ayrıldı. 4 tümör homojen, 30 tümör sadece T2AG'de heterojen ve 18 tümör ise hem T1AG hem de T2AG'de heterojendi. Bu 3 grubun hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için tek yönlü varyans analizi ve alt grupların karşılaştırılması için Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı.

Bu grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,239). Boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,003), (p=0,0001), (p=0,0001) (p=0,0001). Hem T1AG hem de

T2AG’de heterojen olan tümörlerin boyut, ki-67 ve toplam puan ortalamaları diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ADC ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,013$, $p=0,015$), ($p=0,002$, $p=0,003$), ($p=0,002$, $p=0,0001$), ($p=0,0001$). Homojen ve sadece T2AG’de heterojen tümörlerin boyut, ki-67 ve ADC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,318$), ($p=0,201$), ($p=0,465$). Ayrıca sadece T2AG’de heterojen olan tümörlerin toplam puan ortalamaları homojen tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,03$) (Tablo-11 ve Tablo-12).

Tablo-13: Tümör kitle etkisinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Kitle Etkisi	N	Ort±SS	p‡
Yaş	Subaraknoid Alan Silinmesi	8	56,38±14,09	0,728
	Ventriküler Sistem Basısı	14	52,36±8,43	
	Orta Hatta Şift	30	51,33±18,58	
Boyut	Subaraknoid Alan Silinmesi	8	40,13±11,37	0,003
	Ventriküler Sistem Basısı	14	38,43±13,17	
	Orta Hatta Şift	30	52,10±12,99	
Ki-67	Subaraknoid Alan Silinmesi	8	23,75±8,35	0,002
	Ventriküler Sistem Basısı	14	32,00±16,00	
	Orta Hatta Şift	30	44,83±17,15	
ADC	Subaraknoid Alan Silinmesi	8	0,99±0,10	0,0001
	Ventriküler Sistem Basısı	14	0,88±0,19	
	Orta Hatta Şift	30	0,70±0,19	
Toplam Puan	Subaraknoid Alan Silinmesi	8	12,75±1,49	0,0001
	Ventriküler Sistem Basısı	14	14,64±1,78	
	Orta Hatta Şift	30	16,73±1,72	

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

Tablo-14: Tümör kitle etkisinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Boyut	Ki-67	ADC	Toplam Puan
Subaraknoid Alan Silinmesi / Ventriküler Sistem Basısı	0,952	0,475	0,350	0,041
Subaraknoid Alan Silinmesi / Orta Hatta Şift	0,049	0,005	0,001	0,0001
Ventriküler Sistem Basısı / Orta Hatta Şift	0,005	0,004	0,009	0,001

Tümörün oluşturduğu kitle etkisi üç grupta incelendi. Subaraknoid alan silinmesi görülen 8 hasta vardı. Ventriküler sistemde bası oluşturan 14 hasta vardı. 30 hastada ise orta hat yapılarında şift izlendi. Bu 3 grubun hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için tek yönlü varyans analizi ve alt grupların karşılaştırılması için Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı.

Bu grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,728$). Boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p=0,003$), ($p=0,0001$), ($p=0,0001$), ($p=0,0001$). Orta hatta şift oluşturan tümörlerin boyut, ki-67 ve toplam puan ortalamaları diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,049$, $p=0,005$), ($p=0,005$, $p=0,004$), ($p=0,001$, $p=0,0001$), ADC ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$, $p=0,009$). Subaraknoid alanı silen ve ventriküler sistemde bası oluşturan tümörlerin boyut, ki-67 ve ADC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,952$), ($p=0,475$), ($p=0,350$). Ayrıca ventriküler sistemde bası oluşturan tümörlerin toplam puan ortalamaları subaraknoid alanı silen tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,041$) (Tablo-13 ve Tablo-14).

Tablo-15: Tümör kitle konturlarının yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Düzensiz kontur	N	Ort±SS	p*
Yaş	Düzenli Sınırlı	14	55,64±13,11	0,367
	Düzensiz Sınırlı	38	51,18±16,48	
Boyut	Düzenli Sınırlı	14	38,71±16,53	0,014
	Düzensiz Sınırlı	38	49,47±12,18	
Ki-67	Düzenli Sınırlı	14	27,14±6,99	0,005
	Düzensiz Sınırlı	38	42,18±18,69	
ADC	Düzenli Sınırlı	14	0,93±0,14	0,003
	Düzensiz Sınırlı	38	0,74±0,21	
Toplam Puan	Düzenli Sınırlı	14	13,57±1,60	0,0001
	Düzensiz Sınırlı	38	16,29±2,01	

*Bağımsız t testi

Tümör konturlarına göre düzenli ve düzensiz sınırlı olarak iki gruba ayrıldı. 14 tümör düzenli sınırlı, 38 tümör ise düzensiz sınırlıydı. Bu iki grubun hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için bağımsız t testi kullanıldı. Düzenli sınırlı ve düzensiz sınırlı tümörlerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,367$). Düzensiz sınırlı tümörlerin sırasıyla boyut, ki-67, toplam puan ortalamaları düzenli sınırlı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,014$), ($p=0,005$), ($p=0,0001$). Düzensiz sınırlı tümörlerin ADC ortalamaları ise düzenli sınırlılardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,003$) (Tablo-15).

Tablo-16: Tümör yerleşim yerinin yaş, boyut, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları ile ilişkisi

	Lokasyon	N	Ort±SS	p‡
Yaş	Temporal Lob	15	52,80±13,29	0,472
	Parietal Lob	16	47,50±18,11	
	Frontal Lob	15	55,67±16,26	
	Oksipital Lob	6	56,17±12,30	
Boyut	Temporal Lob	15	45,67±12,25	0,037
	Parietal Lob	16	40,00±16,04	
	Frontal Lob	15	54,47±9,28	
	Oksipital Lob	6	46,67±16,91	
Ki-67	Temporal Lob	15	38,53±21,62	0,523
	Parietal Lob	16	33,13±15,04	
	Frontal Lob	15	40,67±12,52	
	Oksipital Lob	6	44,17±24,58	
ADC	Temporal Lob	15	0,81±0,26	0,276
	Parietal Lob	16	0,87±0,20	
	Frontal Lob	15	0,73±0,16	
	Oksipital Lob	6	0,72±0,19	
Toplam Puan	Temporal Lob	15	16,00±2,36	0,368
	Parietal Lob	16	14,75±2,30	
	Frontal Lob	15	16,00±2,07	
	Oksipital Lob	6	15,50±2,26	

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

Tablo-17: Tümör yerleşim yerinin boyut ortalamalarının birbirleri ile ilişkisi

Tukey Çoklu Karşılaştırmaları	Boyut
Temporal Lob / Parietal Lob	0,643
Temporal Lob / Frontal Lob	0,285
Temporal Lob / Oksipital Lob	0,999
Parietal Lob / Frontal Lob	0,021
Parietal Lob / Oksipital Lob	0,727
Frontal Lob / Oksipital Lob	0,626

15 adet frontal lob, 16 adet parietal lob, 15 adet temporal lob ve 6 adet oksipital lob yerleşimli tümör vardı. . Bu 4 grubun hasta yaşı, tümör boyutu, ki-67 proliferasyon indeksi, ADC değeri ve toplam puan ortalamalarına göre birbirleri ile ilişkisini göstermek için tek yönlü varyans analizi ve alt grupların karşılaştırılması için Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı.

Temporal, parietal, frontal ve oksipital lob yerleşimli tümörlerin yaş, ki-67, ADC ve toplam puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,472$), ($p=0,523$), ($p=0,276$), ($p=0,368$). Bu grupların boyut ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p=0,037$). Frontal lob yerleşimli tümörlerin boyut ortalamaları parietal lob yerleşimlilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,021$). Diğer grupların boyut ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo-16 ve Tablo-17).

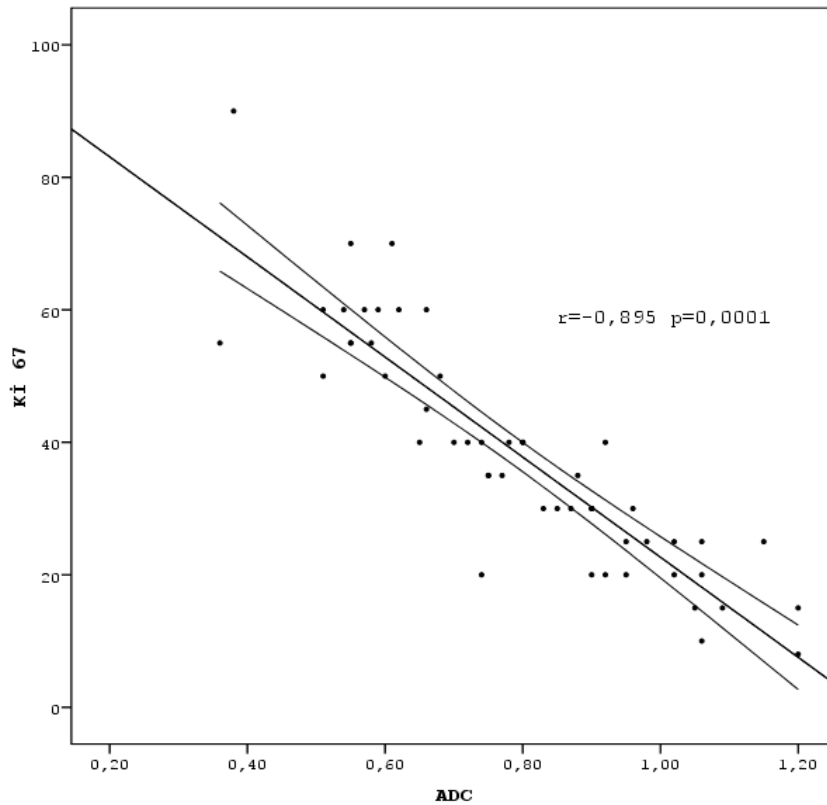


Tablo-18: Tümör ki-67, ADC ve toplam puan değerlerinin birbirleri ve hasta yaşı ile ilişkisi

		Yaş	Kİ 67	ADC	Toplam Puan
Kİ-67	r	-0,200		-0,895	0,772
	p	0,155		0,0001	0,0001
ADC	r	0,213	-0,895		-0,780
	p	0,130	0,0001		0,0001
Toplam Puan	r	-0,180	0,772	-0,780	
	p	0,202	0,0001	0,0001	

Pearson Korelasyon Testi

Hasta yaşı, ki-67, ADC, Toplam Puan değerleri gibi değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Yaş değerleri ile sırasıyla ki-67, ADC , Toplam Puan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($r=-0,200$ $p=0,155$), ($r=0,213$ $p=0,130$), ($r=-0,180$ $p=0,202$). Ki-67 değerleri ile ADC değerleri arasında negatif yönde ve Toplam Puan değerleri arasında ise pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=-0,895$ $p=0,0001$) , ($r=0,772$ $p=0,0001$). ADC değerleri ile Toplam Puan değerleri arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=-0,780$ $p=0,0001$) (Tablo-18).

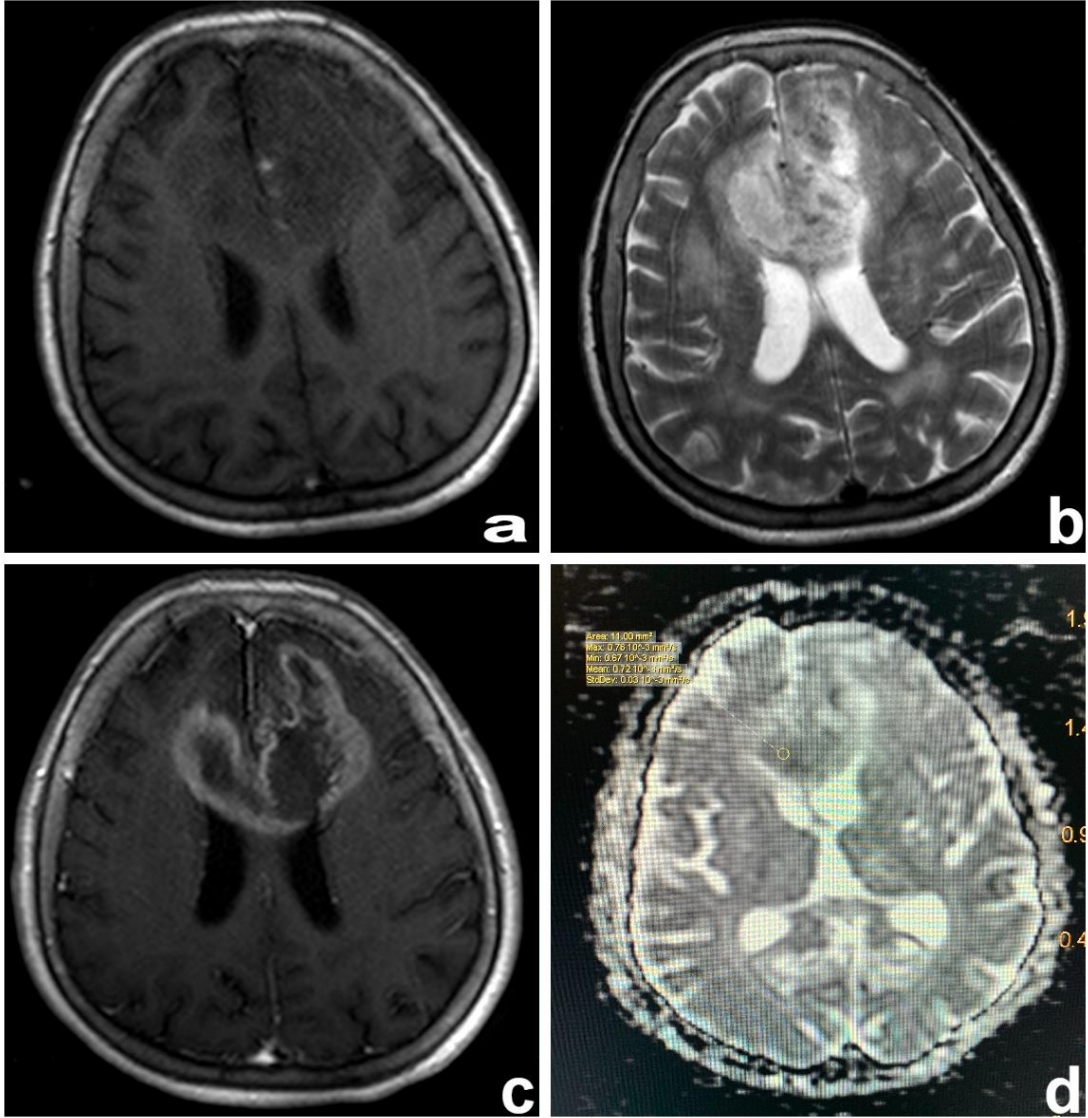


Şekil 5: ki-67 ve ADC değerleri arasındaki negatif korelasyon grafiği

5. OLGU ÖRNEKLERİ

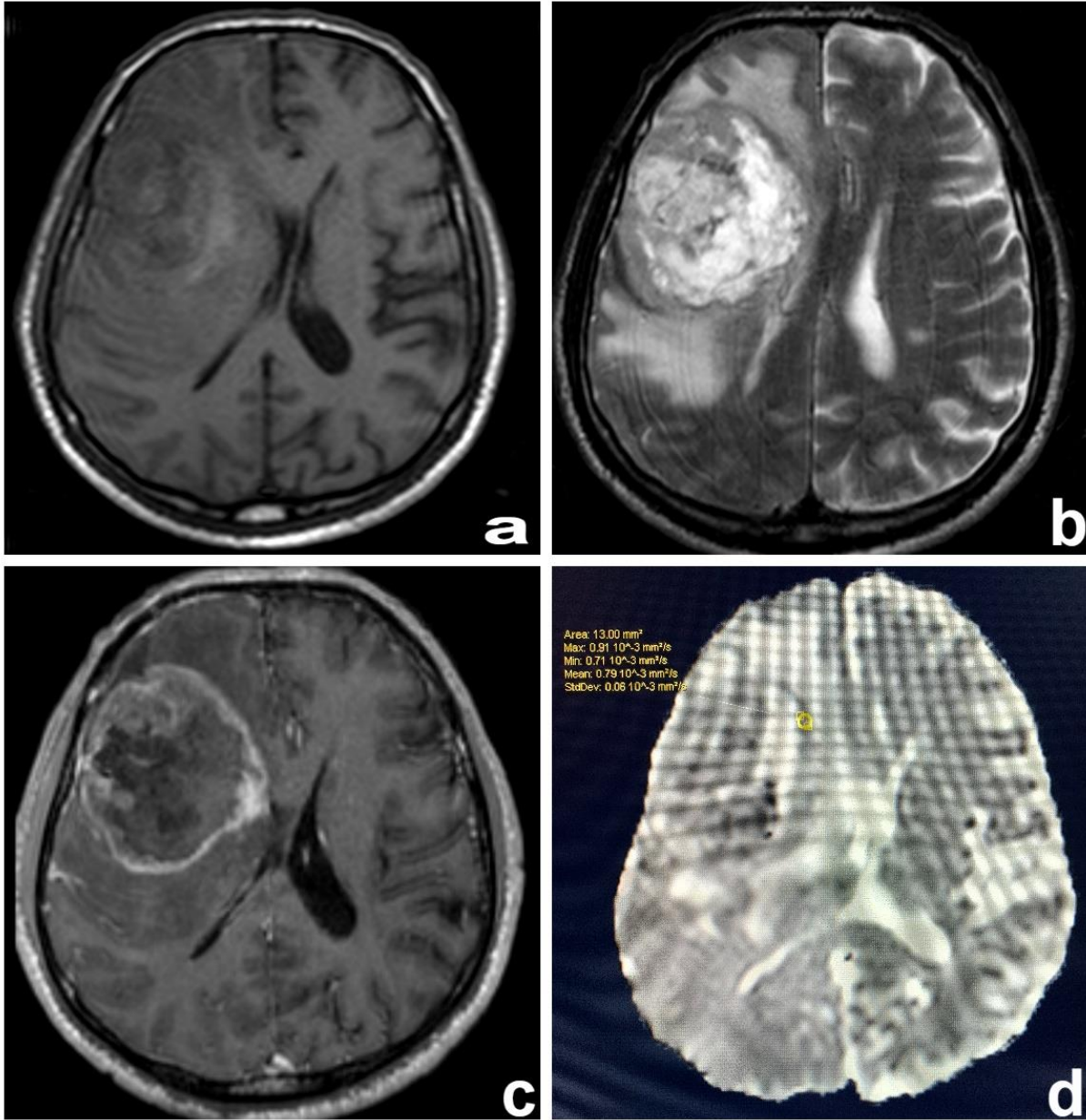
Olgu 1:

73 yaşında kadın hastada frontal bölgede en geniş çapı yaklaşık 62 mm olarak ölçülen bir lezyon görülüyor. T1AG'de hemorajik olarak değerlendirilen hiperintens odaklar görülüyor (a). T2AG ve kontrastlı T1AG'de lezyonun şift oluşturduğu, orta hattı karşı hemisfere uzandığı, geniş nekroz sahaları barındırdığı, düzensiz kontura sahip olduğu, yoğun kontrastlanma gösterdiği, az miktarda peritümöral ödemi olduğu ve sadece T2AG'de heterojen olduğu izlenmektedir (b, c). Morfolojik özelliklerinden elde edilen toplam 17'tir. Tümörün kontrastlanan kısmından yapılan ADC ölçümünde ise $0,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ değeri elde edilmiştir (d).



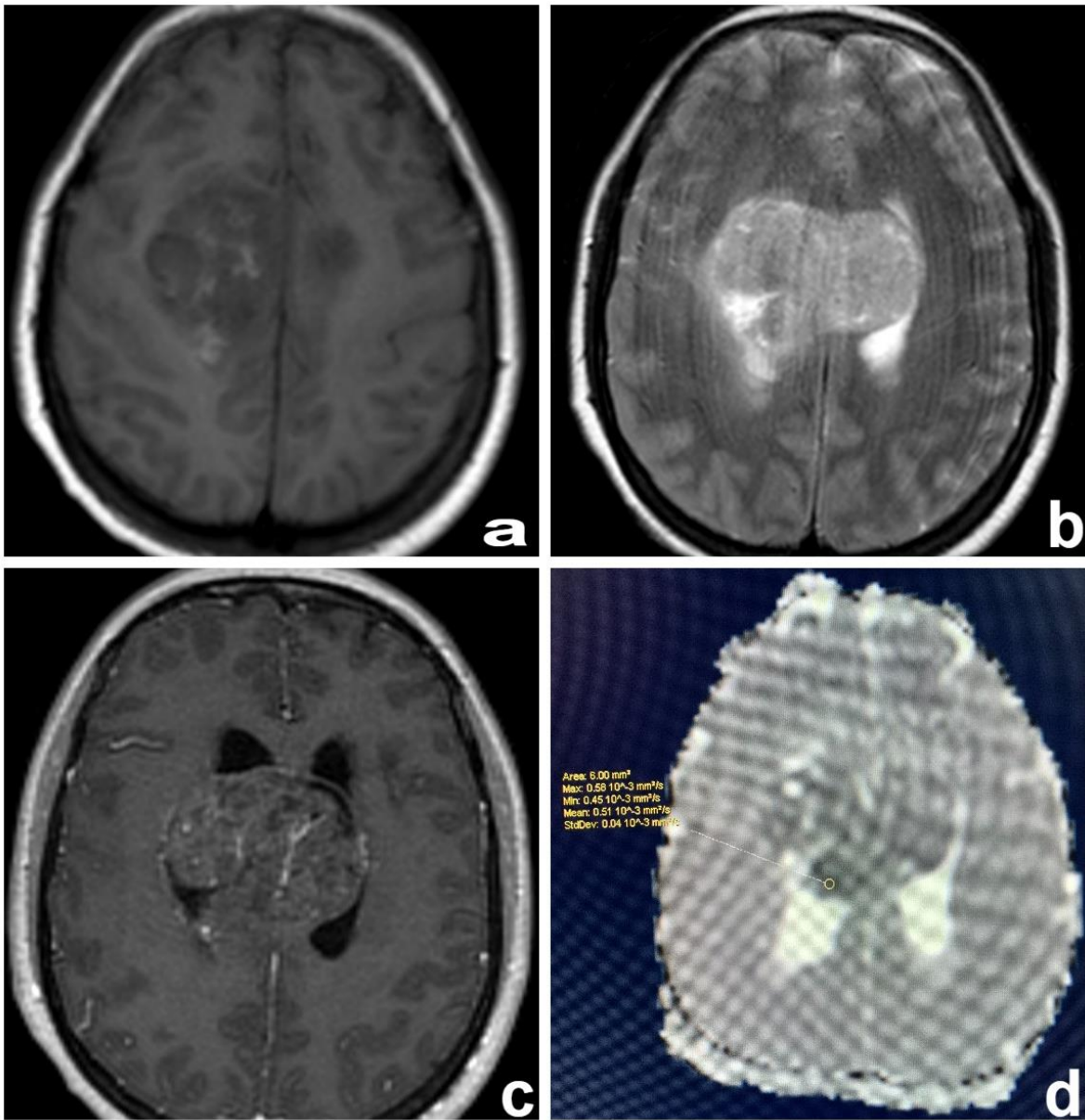
Olgu 2:

62 yaşında erkek hastada frontal bölgede en geniş çapı yaklaşık 70 mm olarak ölçülen bir lezyon görülüyor. T1AG'de hemoraji olarak değerlendirilen hiperintens odaklar görülüyor (a). T2AG ve kontrastlı T1AG'de lezyonun şift oluşturduğu, tümör hacminin yarısından fazla nekroz içerdiği, düzenli kontura sahip olduğu, yoğun kontrastlanma gösterdiği, belirgin miktarda peritümöral ödem olduğu ve hem T1AG hem de T2AG'de heterojen olduğu izlenmektedir (a, b, c). Morfolojik özelliklerinden elde edilen toplam 18'tir. Tümörün kontrastlanan kısmından yapılan ADC ölçümünde ise $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ değeri elde edilmiştir (d).



Olgu 3:

37 yaşında kadın hastada parietal bölgede en geniş çapı yaklaşık 57 mm olarak ölçülen bir lezyon görülüyor. T1AG'de hemoraji olarak değerlendirilen hiperintens odaklar görülüyor (a). T2AG ve kontrastlı T1AG'de lezyonun şift oluşturduğu ve karşı hemisfere uzandığı, tümör hacminin yarısından az nekroz içerdiği, düzenli kontura sahip olduğu, az kontrastlanma gösterdiği, az miktarda peritümöral ödem olduğu ve hem T1AG hem de T2AG'de heterojen olduğu izlenmektedir (a, b, c). Morfolojik özelliklerinden elde edilen toplam 15'tir. Tümörün kontrastlanan kısmından yapılan ADC ölçümünde ise $0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ değeri elde edilmiştir (d).



6. TARTIŞMA

Glioblastom, DSÖ sınıflamasına göre grade 4 olan, en yaygın primer beyin tümörüdür. Tüm kafa içi tümörlerin yaklaşık % 12-15'i ve astrositik tümörlerin yarısından fazlasını oluşturur (76). Ne yazık ki, glioblastomların tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, malign tümörlerin hızlı ilerlemesi, tümörün tam rezeksiyonun genellikle mümkün olmaması nedeniyle primer beyin tümörlerinin en agresif olanlarından birisidir ve tanı konduktan sonra yaklaşık 12 aylık ortalama yaşam süresi ile en kötü prognoza sahip olmaktadır. Tedavi sırasındaki sık rekürrens artmış mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Bilinen birçok faktör prognozun belirlenmesinde rol oynar. Bunlar, hastanın gelişindeki performans durumu, yaş, cerrahi rezeksiyon derecesi ve standart kemo-radyoterapi protokolünün tamamlanmasını içerir. Ayrıca glioblastomda genel sağkalımı etkileyen IDH gibi başka klinik ve moleküler faktörler olabilir. Sonuç olarak, klinisyenler hastalarına sıklıkla prognoz hakkında doğru tahminler veremezler ve bunun hastalar ile tartışılan tedavi seçenekleri ve hastalar tarafından ulaşılan tedavi kararları üzerinde önemli etkileri olabilir. Prognozla ilgili bilgiler, hastaların psikolojik durumları ile kişisel, finansal ve yasal planlamaları hakkında da etkilere sahiptir (77).

Malign tümörlerin tedavisinde klinik karar verme kanıta dayalı tıp ve kişisel deneyime dayanır. Tümör derecelendirme, klinik sonuç için en önemli faktörlerden biridir. Ki-67 proteini, ribozomal RNA transkripsiyonu ve dolayısıyla hücre çoğalması ile ilişkili bir hücresel işaretçidir. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümör hücrelerinin çoğalmasını ve malignitesini objektif olarak yansıtabilir (78). Artmış ki-67 ekspresyonunun, artmış malignite derecesi ve glioblastom hastalarında kötü prognoz ile pozitif korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Wakimoto ve ark. 1996 yılında yaptığı çalışmada yüksek ki-67 değerlerine sahip glioblastomların düşük olanlara kıyasla daha kötü bir sürviye sahip olduğu gösterilmiştir (79). 1994 yılında Montine ve ark. ise yaptığı çalışmada ki-67 değerini önemli prognostik belirteç olarak bulmuş ve bunun histolojik dereceden ziyade sürvi ile olan ilişkisinin daha güçlü olduğunu göstermiştir (80). Sallinen ve ark. 1994 yılında yaptığı çalışmada ki-67 değeri % 15,3'ten büyük olan hastaların 2 yıllık sürvisinin daha düşük değerlere sahip olanlardan belirgin derecede az olduğunu gösterdi (81). Reavey-Cantwell ve ark. 2001 yılında 32 hasta ile yaptığı çalışmada %20'den küçük ki-67 değerleri olan hastaların ortalama sürvisi 61 hafta, %20'den büyük olanların ise 42 hafta olarak buldu. Ölüm riskini ise 2.2 kat daha fazla bulmuştur ($p=0,09$) (82). Ho ve ark. 275 hastayla yaptığı çalışmada 2 yıl altında ortalama ömrü olan hastaların daha yüksek ki-67 değerlerine sahip olduğunu gösterdi (83). Scottt ve ark. (84) ve Hu ve ark. (85)

buna benzer sonuçlar buldular. Ayrıca Rodriguez ve ark. ise yaptıkları retrospektif çalışmada ki-67'de %1'lik artışın ölüm riskini göreceli olarak 1,03 kat artırdığını gösterdi (86). Literatürde genel sonuçlar bu yönde olmasına rağmen Bouvier ve ark. 63 hastayla ve Alkhaibary ve ark. ise 44 hastayla yaptıkları çalışmalarda ki-67 değerleri ile prognoz açısından anlamlı farklılık bulmadı (87). Ayrıca Bredel ve ark. 2002 yılında 114 hastayla yaptığı çalışmada yüksek ki-67 değerlerine sahip hastaların süresinin daha uzun olduğunu gösterdi ($p=0,044$) (88). Wong ve ark. 2017 yılında 71 hastayla yaptığı çalışmada yüksek ki-67 değerleri olan hastaların düşük olanlara göre daha uzun ortalama yaşam süresi olduğu buldu (89). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, mevcut veriler ki-67 ekspresyonundaki önemli bir artışın daha yüksek bir tümör derecesi ile ilişkili olduğunu gösterdi ki ki-67 ekspresyonunun glioma malignitesi ve prognoz için iyi bir belirteç olduğunu düşündürdü. Ki-67 aşırı eksprese edildiğinde, proliferasyon ve invazivlik artar, bu da tümör nüksüne ve malign değişikliklere neden olur.

Tümörlerin derecelendirilmesi prognozu tahmin etmede ve buna yönelik tedavi algoritmaları seçmede son derece önemlidir. Bu da doku örnekleme ve histopatolojik inceleme gerektirir. Histopatolojik inceleme ise tümörleri sınıflandırırken bazı limitasyonlara sahiptir. Özellikle stereotaktik iğne biopsisi sırasında ve tümör rezeksiyonu sonrasında yetersiz doku örnekleme, tümörün her kesitinin incelenememesi, uygulayıcı bağımlı olması sebebiyle bazı doğru olmayan sınıflandırmalar yapılabilmektedir. Bu yüzden sınıflamaya katkı sağlamak için tümörlerin MRG morfolojik bulgularından yararlanılabilir. Sadece MRG ile değerlendirilemeyen hücre yoğunluğu, mitoz, nükleer atipi, vasküler proliferasyon gibi histolojik özellikler vardır. Diğer taraftan MRG, histolojik incelemenin değerlendiremediği bir tümörün makroskopik özellikleri (periferik ödem, kitle etkisi, kan-beyin bariyeri yıkımına bağlı kontrastlanma derecesi, intratümöral nekroz derecesi, heterojenite, hemoraji) ve difüzyon derecesi hakkında bilgi sağlar. Bu nedenle biz bu çalışmada MRG'de bulduğumuz morfolojik özellikleri skorlandırarak elde ettiğimiz toplam puanı, tümörlerin boyutunu, ADC değerlerini önemli bir prognostik belirteç olan ki-67 ile kıyaslayarak histopatolojik derecelendirmeye katkı sağlamak, prognozu erken dönemde tahmin edip buna yönelik tedaviler düzenlenmesine yardımcı olmayı amaçladık.

Glioblastomlarda demografik özellikler önemli prognostik değerler olarak değerlendirilir. Bizim çalışmamızdaki demografik özellikler glioblastom ile ilgili daha önceki çalışmalarla benzerlik gösteriyordu. Biz çalışmamızda ortalama hasta yaşını 52,3 olarak bulduk. Bu değer Baxedine-Jones ve ark. (53), Reavey-Cantwell ve ark. (52,5) ve Bouvier-Labit ve ark. (56) yaptıkları çalışmalardaki ortalama yaş değerlerine çok yakındı (90) (82) (87).

Pigott ve ark. 1991 yılında yaptıkları çalışmada glioblastom hastalarında genç hastalarda daha iyi prognoz olduğunu gösterdi (91). Reavey-Cantwell ve ark. 2001 yılında 32 hastayla yaptığı çalışmada 60 yaş üstü hastaların daha az ortalama yaşam süresi olduğunu gösterdi (82). McKeever ve ark. 2001 yılında, Bouvier-Labit ve ark. 1998 yılında ve Ganju ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışmalarda glioblastom hastalarında yaş arttıkça prognozun kötüleştiğini gösterdi (92) (87) (93). Her ne kadar ki-67 değerleri ile prognoz arasında bağlantı olsa da literatürde hasta yaşı ile ki-67 ve MRG özelliklerini karşılaştıran bir çalışma bulamadık. Biz çalışmamızda ortalama hasta yaşı ile ki-67 proliferatif indeksi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Ek olarak tümörlerin ortalama ADC değerleri ve toplam puanları arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca çalışmamızdaki 52 hastanın % 65,38'i erkek, % 34,62'si kadındı. Bu oranlar Reavey-Cantwell ve ark. (% 69 - % 31) ve Baxedine-Jones ve ark. (%65 - % 35) buldukları oranlara yakındı (82). Literatürde kadın cinsiyetin kötü prognoz ve kısa sürviye ait olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (82) prognozun cinsiyetle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (90). Biz çalışmamızda cinsiyet ile ki-67 arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Beyin tümörlerinin derecesini ve agresivitesini preoperatif tahmin etmek etkili cerrahi planlama, adjuvan kemoradyoterapi seçimi ve prognozu ön görmede önemlidir. Bu amaçla difüzyon ağırlıklı MRG klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar DAG sonucu elde edilen ADC değerlerinin tümör derecesi, proliferatif indeksi ve prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Chen ve ark. 2010 yılında (94), Shahmohammadi ve ark. ise 2017 yılında yaptıkları çalışmada, gliom hastalarında ADC değerleri ile ki-67 değerleri arasında negatif korelasyon buldu (95). Calvar ve ark. ise 2005 yılında yaptıkları çalışmada, glioblastom hastalarında ki-67 ile ADC değerleri arasında ters bir ilişki olduğunu gösterdi (96). Higano ve ark. ise 2006 yılında malign astrositik (anaplastik astrositom ve glioblastom) hastaları arasında ki-67 ve ADC değerleri arasında negatif korelasyon bulurken ($r=-0,562$, $p=0,001$) glioblastom grubunda anlamlı bir ilişki bulmadı. Ayrıca malign astrositik tümörler arasında düşük ADC yüksek ki-67 değerlerine sahip hastaların daha kısa ortalama yaşam ömrü olduğunu gösterdi (97). Oh ve ark. ise glioblastom hastalarında cerrahi ve kemoradyoterapi öncesi görüntüleri inceleyerek ADC değerleri ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi araştırdı. Düşük ADC değerleri olan hastaların daha kısa ortalama yaşam süresine sahip olduğunu gösterdiler (98). Biz de çalışmamızda glioblastom hastaları arasında ADC değerleri ile ki-67 değerleri arasında genel literatür ile uyumlu olarak negatif korelasyon bulduk ($r=-0,895$ $p=0,0001$). Bazı çalışmalar bu iki değer arasındaki korelasyonu malign yada tüm glial tümörler arasında bulurken biz

glioblastom hastaları arasında da böyle bir ilişki bulunduğunu gösterdik. Bütün bu çalışmalar beraber değerlendirildiğinde ADC değerleri ile ki-67 arasında ve dolayısıyla yaşam beklentisi arasında ilişki olduğu anlaşılabilir.

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda MRG morfolojik bulgularının glial tümörlerin histopatolojik derecesi ile iyi bir korelasyon içinde olduğu gösterildi. Dahası MRG ile tümörlerin preoperatif makroskopik görünümleri değerlendirilerek histopatolojik incelemeye destek olup prognozu öngörerek buna yönelik tedavi uygulayacak klinisyenlere yön gösterilebilir. Bu çalışmadaki amacımız glioblastomun sık görülen morfolojik özelliklerini skorlandırarak tümör agresivitesini noninvazif olarak ortaya koymaktı. Tümör nekrozu ise malign neoplazmların ortak bir özelliğidir. Gliomlar açısından nekroz derecesi, bu tümörlerin histolojik derecelendirilmesinde kötü prognozla ilişkisi nedeniyle giderek daha önemli hale gelmiştir (99). Tümör nekrozunun tanısal görüntülerde veya patolojik çalışmalarda ortaya çıkması, beyin tümörlerinin daha malign bir fenotipini gösterir. Düşük dereceli gliomlar genellikle preoperatif taramalarda herhangi bir nekroz göstermez. Bununla birlikte, yüksek derecede malign serebral tümörler genellikle önemli miktarda nekroz ile ilişkilidir (100). MRG taramasında nekrozun saptanması, ayırıcı tanıda glioblastom dahil etmek için gerekli bir kriterdir. Hasse ve ark. 2019 yılında 223 glioblastom hastasıyla yaptıkları çalışmada yüksek ki-67 değerleri olan hastaların MRG incelemelerde daha yüksek oranda nekroz içerdiğini gösterdi ($p=0,0429$) (76). Hammoud ve ark. ise 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada glioblastomlarda nekroz miktarı arttıkça ortalama yaşam süresinin azaldığını buldu (101). Dean ve ark. 1990 yılında nöroradyolojik olarak değerlendirilen nekroz miktarının tümör derecelendirilmesinde iyi bir gösterge olduğunu ortaya koydu (102). Asari ve ark. (103) ile Pierallini ve ark. da bunlara benzer sonuçlar buldular (104). Biz ise çalışmamıza dahil ettiğimiz 52 hasta arasında nekroz volümü tümör hacminin yarısından olan hastaların ki-67 ortalamalarını diğer hastalardan yüksek, ADC ortalamalarını ise düşük olarak bulduk ($p=0,0001$ ve $p=0,001$). Bu sonuçlar literatürü destekler nitelikte olup, nekroz miktarını komputere bir şekilde hesaplamasak bile pratik bir şekilde subjektif olarak tümör hacmine oranlayarak prognozu saptamaya yardımcı olabiliriz.

Peritümöral ödem normal kan beyin bariyerinin (KBB) etkilenmesine sekonder olabilir, bu da ak maddede daha büyük extrasellüler alanda su ve plazma proteinlerinin anormal sızıntısına neden olur. Anormal dokudaki bu artan su içeriği sadece minimum KBB yıkımı gerektirir (105) ve T2 relaksasyon süresinin artmasına neden olur (106). Gliom çevresindeki büyük miktarda ödem daha malign bir fenotipi düşündürür. Levin ve ark. (107), 61 hastayı

kapsayan bir çalışmada, büyük peritümöral düşük dansiteli bir alanın (ödem) BT taramasında varlığının uygun bir prognostik işaret olduğunu bulmuşlardır. Bu beklenmedik bulgunun muhtemelen vazojenik ödem ve KBB'nin parçalanması ile ilişkili olabileceğini ve immunoreaktif hücrelerin veya proteinlerin geçişine izin verebileceğini ileri sürmüşlerdir. Tervonen ve ark. 1991 yılında 54 hastayla yaptığı çalışmada ödem miktarının tümör derecesi ve sellülaritesi ile doğru orantılı olduğunu gösterdi (108). Yine aynı şekilde Taillandier ve ark. 1994 yılında yaptığı çalışmada peritümöral ödem miktarını prognostik bir belirteç olarak buldu (109). Pierallini ve ark. ise 1997 yılında yaptıkları çalışmada ödem miktarını prognostik bir gösterge olarak bulmadı (104). Biz de yaptığımız çalışmada ödem miktarına göre ayırdığımız 3 grubun ki-67 ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulamadık. Buna rağmen ödem miktarının fazlalığı hızlı tümör büyümesini yansıtabilir.

KBB'de bozulma gadolinyum gibi büyük moleküllerin tümör içinde birikimini sağlayarak paramanyetik kontrast maddelerle boyanmayı sağlar. Ayrıca histopatolojik olarak neovaskularizasyon ve anjiogenez de anormal kan damarı oluşturarak kontrastlanmaya katkı sağlarlar (110) (111). Paramanyetik kontrast maddelerin temel etkisi T1 relaksasyon süresini kısaltmaktır. MRG'de glioblastomlar genelde santrali nekrotik periferi rim şeklinde kontrastlanmış olarak görülürler (112). Kontrastlanma minimal-noduler ya da belirgin tarzda olabilir. Bizim çalışmamızda belirgin kontrastlanan grubun ki-67 ortalamaları minimal kontrastlanan gruba oranla anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,011$). Literatürde bizim elde ettiğimiz sonuç ile uyumlu çalışmalar mevcuttur. Hammoud ve ark. 1996 yılında yaptıkları çalışmada minimal kontrastlanan glioblastom hastalarının daha uzun ortalama yaşam süresine sahip olduğunu gösterdi ($p=0,003$) (101). Tervonen ve ark. ise 1991 yılında yaptıkları çalışmada glial tümörlerin belirgin kontrast tutulumunun ileri tümör derecesi ve yüksek sellülarite ile ilişkili olduğunu buldu (108). Bu çalışmalar ve bizim çalışmalarımız şunu gösteriyor ki, glioblastomlarda kontrastlanma paterni ve miktarı prognozu ön görmede bize büyük bir ipucu sağlayabilir.

Tümör yüzey özellikleri de diğer özelliklere göre ihmal edilmesine rağmen altta yatan tümör progresyonuyla ilgili önemli bilgiler verebilir. Pérez-Beteta ve ark. 2018 yılında 165 glioblastom hastasıyla yaptıkları çalışmada yüzey düzensizliğini önemli bir prognostik belirteç olarak buldu. Düzgün yüzeyli tümörlerin cerrahi operasyona daha iyi yanıt verdiğini ve ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğunu gösterdi (113). Cui ve ark. (114) ile Ingrisich ve ark. (115) da glioblastom hastalarında yüzey düzensizliğinin önemli prognoz göstergesi olduğunu buldu. Hasse ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada ise glioblastomlarda yüzey

düzensizliği ile ki-67 değerleri arasında ters bir ilişki buldu (76). Biz ise yaptığımız çalışmada düzensiz sınırlı tümörlerin ki-67 değerlerinin anlamlı şekilde yüksek bulduk ($p=0,005$). Yüzey düzensizliğini kantitatif olarak ölçmediğimiz ve raporlayan kişiye bağlı olduğu için bazı çalışmalar ile farklı sonuçlar bulmuş olabiliriz. Ama yine de literatürde farklı görüşler olmasına rağmen yüzey düzensizliği diğer bulgular ile kombine edilerek prognozu ön görmede kullanılabilir.

Tümörlerin oluşturduğu artmış kitle etkisinin prognozu kötü yönde etkilediği bilinmektedir. Steed ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada lateral ventrikül basısının prognozu kötü etkilediğini kantitatif bir şekilde göstermiştir (116). Lacroix ve ark. 2001 yılında (117), Gamburg ve ark. 2000 yılında (118), Li ve ark. 2006 (119) yılında orta hat şifti ve ventrikül basısı oluşturan tümörlerin daha kısa ortalama yaşam süresi olduğunu gösterdi. Bizim çalışmamızda ise orta hatta şift oluşturan grubun ki-67 değerleri, ventrikül basısı oluşturan ve subaraknoid alan silinmesine yol açan tümörlerin ki-67 değerlerinden yüksekti. Kitle etkisi oluşturanın tümör boyutu ile de bağlantısı olmasına rağmen, glioblastomlarda prognoz tahmin edilmeye çalışılırken kitle etkisinin de mutlaka hesaba katılması gerekir.

Her bir MRG morfolojik görünümünü (peritümöral ödem miktarı, makroskopik nekroz hacmi, tümör heterojenitesi, kontrastlanma paterni, kitle etkisi ve hemoraji varlığı yada yokluğu, kontur düzensizliği) derecesine göre skorlandırarak her tümör için elde ettiğimiz toplam puanı ise ki-67 değerleri ile kıyasladığımızda pozitif bir korelasyon olduğunu gördük (104) (108) (102) (103). Toplam puanı yüksek olan tümörlerin ki-67 değerleri de yüksekti ($r=0,772$ $p=0,0001$). Her ne kadar morfolojik bulguları skorlandırırken komputere sistemler kullanmamış olsak ve kantitatif olarak ölçmemiş olsak da bu yöntemle klinik pratikte rapor yazarken lezyonların subjektif bir şekilde skorlandırarak prognoz ve tümör agresivitesi hakkında fikir sahibi olabiliriz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Skorladığımız morfolojik bulguları hızlı ve pratik olması amacıyla komputere sistemlerle ölçmedik. Bu da doğal olarak subjektif sonuçlar doğurabilir. Ayrıca morfolojik bulgulardan elde ettiğimiz puanların prognostik değerini saptayabilmek için histopatolojik olarak sadece ki-67 değerlerini kullandık. Daha doğru sonuçlar için bundan sonraki çalışmalarda MRG morfolojik bulgularının prognoz üzerinde etkisi gösterilmiş başka histopatolojik belirteçlerle mukayese edilmesi gerekmektedir.

7. SONUÇ

Glioblastomlarda son yıllardaki tanı ve tedavi metotlarının ilerlemesine rağmen gecikmiş tanı ve tedavi, yetersiz histopatolojik inceleme gibi durumlar yaşanabilmektedir. Bunun önüne geçmek, histopatolojik incelemeye katkıda bulunmak ve prognozu öngörüp tedavi sürecini şekillendirebilmek amacıyla preoperatif MRG bulguları kullanılabilir. MRG skorlaması, sadece nöroradyologlar tarafından kolayca yapılabilen tümör patolojik derecesinin olası bir tespiti için değil, aynı zamanda tümörlerin MRG özelliklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirmesi için yararlıdır. Çeşitli merkezlerden toplanan verilere dayanan çalışmalarda da kullanılabilen basit ve tekrarlanabilir bir kantitatif radyolojik araç sağlar. Son olarak, bu yöntem, tümör difüzyonu ve biyolojik malignitenin değerlendirilmesi için kriterler sağlayarak histopatolojik verileri entegre etmek için kullanılabilir. Bu yöntem noninvazif olmakla birlikte hemen her hastaya uygulanabilir. Takip verileri ve sağkalım uzunluğu ile ilgili korelasyonlar bu varsayımları doğrulayabilir.

8. KAYNAKÇA

1. Walker, M. D., Green, S. B., Byar, D. P., Alexander Jr, E., Batzdorf, U., Brooks, W. H., ... & Owens, G. (1980). *Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. New England Journal of Medicine, .*

2. Shapiro, W. R., Green, S. B., Burger, P. C., Mahaley, M. S., Selker, R. G., VanGilder, J. C., ... & Pistenmaa, D. A. (1989). *Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: Brai.*

3. Hammoud, M. A., Sawaya, R., Shi, W., Thall, P. F., & Leeds, N. E. (1996). *Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. Journal of neuro-oncology, 27(1), 65-73.*

4. Fine, H. A. (1994). *The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas. Journal of neuro-oncology, 20(2), 111-120.*

5. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (1993) *Tumors of neuroepithelial tissue. In: Histological typing of tumors of the central nervous system. WHO international histological classification of tumor, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg, New York, pp 11–1.*

6. Torp, S. H. (2002). *Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. Clinical neuropathology, 21(6), 252-257.*

7. Glantz, M. J., Burger, P. C., Herndon, J. E., Friedman, A. H., Cairncross, J. G., Vick, N. A., & Schold, S. C. (1991). *Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. Neurology, 41(11), 1741-1741.*

8. Graif, M., Bydder, G. M., Steiner, R. E., Niendorf, P., Thomas, D. G., & Young, I. R. (1985). *Contrast-enhanced MR imaging of malignant brain tumors. American journal of neuroradiology, 6(6), 855-862.*

9. Pierallini, A., Bonamini, M., Osti, M. F., Pantano, P., Palmeggiani, F., Santoro, A., ... & Bozzao, L. (1996). *Supratentorial glioblastoma: neuroradiological findings and survival after surgery and radiotherapy. Neuroradiology, 38(1), S26-S30.*

10. Darlix, A., Zouaoui, S., Rigau, V., Bessaoud, F., Figarella-Branger, D., Mathieu-Daudé, H., ... & Bauchet, L. (2017). *Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study*. *Journal of neuro-oncology*, 131(3), 525-546.
11. McNeill K. A. (2016). *Epidemiology of Brain Tumors*. *Neurologic clinics*, 34(4), 981–998. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>.
12. *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016 Atlanta, GA 2016 [updated February 2016]*.
13. Banan, R., & Hartmann, C. (2017). *The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know*. *Acta neurochirurgica*, 159(3), 403–418. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3062-3>.
14. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ... & Ellison, D. W. (2016). *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary*. *Acta neuropathologica*, 1.
15. Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012*. N.
16. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., ... & Kleihues, P. (2007). *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. *Acta neuropathologica*, 114(2), 97-109.
17. Louis, D. N. (2012). *The next step in brain tumor classification: “Let us now praise famous men” ... or molecules?*.
18. Schmidt, M. C., Antweiler, S., Urban, N., Mueller, W., Kuklik, A., Meyer-Puttlitz, B., ... & von Deimling, A. (2002). *Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 61(4), 321-328.
19. 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.

20. Dähnert W. *Radiology review manual*. Lippincott Williams & Wilkins. (2003) ISBN:0781738954.
21. Kyritsis, A. P., Bondy, M. L., Rao, J. S., & Sioka, C. (2010). *Inherited predisposition to glioma*. *Neuro-oncology*, 12(1), 104-113.
22. Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC: *Cancer of the central nervous system*. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2004; 1347-1431.
23. Kleihues, P., & Cavenee, W. K. (Eds.). (2000). *Pathology and genetics of tumours of the nervous system (Vol. 2)*. International Agency for Research on Cancer.
24. Schmidt, M. C., Antweiler, S., Urban, N., Mueller, W., Kuklik, A., Meyer-Puttlitz, B., ... & von Deimling, A. (2002). *Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 61(4), 321-328.
25. Smith C, Ironside J, *Diagnosis and pathogenesis of gliomas, Mini-Symposium: Neuropathology/ Volume 13, Issue 3, P180-192, June 01, 2007*.
26. Agnihotri, S., Burrell, K. E., Wolf, A., Jalali, S., Hawkins, C., Rutka, J. T., & Zadeh, G. (2013). *Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies*. *Archivum immunologiae et therapiae experimenta*.
27. Zagzag, D., Goldenberg, M., & Brem, S. (1989). *Angiogenesis and blood-brain barrier breakdown modulate CT contrast enhancement: an experimental study in a rabbit brain-tumor model*. *American Journal of Roentgenology*, 153(1), 141-146.
28. Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H., & Stein, H. (1983). *Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation*. *International journal of cancer*, 31(1), 13-20.
29. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry philadelphia*. Churchill Livingstone 2002.
30. Rosai, J. (2004). *Gastrointesitinal tract-stomach. Rosai and Ackerman's surgical pathology*, 648-711.

31. Daumas-Duport, C., Scheithauer, B., O'Fallon, J., & Kelly, P. (1988). Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. *Cancer*, 62(10), 2152-2165.
32. Osborn, A. G., Hedlund, G. L., & Salzman, K. L. (2017). *Osborn's brain*. Elsevier,.
33. Kozak, K. R., & Moody, J. S. (2009). Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis. *Neuro-oncology*, 11(6), 833-841.
34. Chang, C. C., Kuwana, N., Ito, S., Koike, Y., & Kitamura, H. (2001). Spinal leptomeningeal metastases of giant cell glioblastoma associated with subarachnoid haemorrhage: case report. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgica*.
35. Valle-Folgueral, J. M., Mascarenhas, L., Costa, J. A., Alegria, C., Vieira, F., Soares-Fernandes, J., & Belez, P. (2008). Giant cell glioblastoma: review of the literature and illustrated case. *Neurocirugía*, 19(4), 343-349.
36. Broniscer, A., Tatevossian, R. G., Sabin, N. D., Klimo, P., Jr, Dalton, J., Lee, R., Gajjar, A., & Ellison, D. W. (2014). Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathology and applied*.
37. Kleinschmidt-DeMasters, B. K., Aisner, D. L., & Foreman, N. K. (2015). BRAF V600E immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *The American journal of surgical pathology*, 39(4), 528.
38. Kleinschmidt-DeMasters, B. K., Alassiri, A. H., Birks, D. K., Newell, K. L., Moore, W., & Lillehei, K. O. (2010). Epithelioid versus rhabdoid glioblastomas are distinguished by monosomy 22 and immunohistochemical expression of INI-1 but not claudin 6. *The*.
39. Alexandrescu, S., Korshunov, A., Lai, S. H., Dabiri, S., Patil, S., Li, R., Shih, C. S., Bonnin, J. M., Baker, J. A., Du, E., Scharnhorst, D. W., Samuel, D., Ellison, D. W., & Perry, A. (2016). Epithelioid Glioblastomas and Anaplastic Epithelioid Pleomorp.
40. Ellor, S. V., Pagano-Young, T. A., & Avgeropoulos, N. G. (2014). Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations.
41. Johnson, D. R., Fogh, S. E., Giannini, C., Kaufmann, T. J., Raghunathan, A., Theodosopoulos, P. V., & Clarke, J. L. (2015). Case-based review: Newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology Practice*, 2(3), 106-121.

42. Alifieris, C., & Trafalis, D. T. (2015). *Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. Pharmacology & therapeutics*, 152, 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.005>.
43. Clarke, C. R. A. (2005). *Neurological diseases in Kumar & Clark Clinical Medicine. Kumar P and Clark M.*
44. Salah Uddin, A. B. M., & Jarmi, T. (2015). *Neurologic manifestations of glioblastoma multiforme clinical presentation.*
45. Omuro, A., & DeAngelis, L. M. (2013). *Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. Jama*, 310(17), 1842-1850.
46. Oyar O. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği Ankara 2003.*
47. Tuncel E. *Klinik Radyoloji. 2. baskı. Güneş&Nobel Tıp Kitabevi, 2002.*
48. Westbrook C, *MRI at a glance. Blackwell Science 2002.*
49. Ertürk Ş. *MR Cockpit. İstanbul 2004.*
50. Mori, S., & Barker, P. B. (1999). *Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 257(3), 102-109.
51. Rowley, H. A., Grant, P. E., & Roberts, T. P. (1999). *Diffusion MR imaging. Theory and applications. Neuroimaging clinics of North America*, 9(2), 343-361.
52. Aksoy, F. G., & Lev, M. H. (2000). *Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 21(6), 462–477. [https://doi.org/10.1016/s0887-2171\(00\)90038-6](https://doi.org/10.1016/s0887-2171(00)90038-6).
53. Petrella, J. R., & Provenzale, J. M. (2000). *MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. American Journal of roentgenology*, 175(1), 207-219.
54. Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002;215–238.*

55. Barbier, E. L., Lamalle, L., & Décorps, M. (2001). *Methodology of brain perfusion imaging. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 13(4), 496–520. <https://doi.org/10.1002/jmri.1073>.
56. Çallı C. *Perfüzyon MR görüntüleme. Nöroradyoloji Manyetik rezonans uygulamaları. Türk Manyetik Rezaonans Derneği. Ankara 2008: 255-261.*
57. Yousem, D. M., & Grossman, R. I. (2010). *Neuroradiology: the requisites. Requisites in radiology series.*
58. Osborn AG. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy: Amirsys, 2012.*
59. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. *Diagnostic Imaging: Brain: Amirsys, 2010.*
60. Lu, S., Ahn, D., Johnson, G., & Cha, S. (2003). *Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. American Journal of Neuroradiology*, 24(5), 937-941.
61. Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., & Haacke, E. M. (2009). *Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. AJNR. American journal of neuroradiology*, 30(2), 232–252. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1461>.
62. Kalpathy-Cramer, J., Gerstner, E. R., Emblem, K. E., Andronesi, O. C., & Rosen, B. (2014). *Advanced magnetic resonance imaging of the physical processes in human glioblastoma. Cancer research*, 74(17), 4622-4637.
63. Mrugala, M. M. (2013). *Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. Discovery medicine*, 15(83), 221-230.
64. Kesari, S. (2011, December). *Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments. In Seminars in oncology (Vol. 38, pp. S2-S10). WB Saunders.*
65. Ohka, F., Natsume, A., & Wakabayashi, T. (2012). *Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme. Neurology research international*, 2012.
66. Norden, A. D., & Wen, P. Y. (2006). *Glioma therapy in adults. The neurologist*, 12(6), 279-292.

67. Newton, H. B. (2016). *Overview of pathology and treatment of primary brain tumors. In Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging (pp. 9-22). Academic Press.*
68. Iacob, G., & Dinca, E. B. (2009). *Current data and strategy in glioblastoma multiforme. Journal of medicine and life, 2(4), 386.*
69. Scott, J., Tsai, Y. Y., Chinnaiyan, P., & Yu, H. H. M. (2011). *Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 81(1), 206-210.*
70. Chang, J. E., Khuntia, D., Robins, H. I., & Mehta, M. P. (2007). *Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme. Clin Adv Hematol Oncol, 5(11), 894-902.*
71. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. *IARC Scientific Publications. Vol. 160. Lyon France: 2007. Cancer Incidence in Five Countries Volume IX.*
72. Friedman, H. S., Kerby, T., & Calvert, H. (2000). *Temozolomide and treatment of malignant glioma. Clinical cancer research, 6(7), 2585-2597.*
73. Reardon, D. A., & Wen, P. Y. (2006). *Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. The oncologist, 11(2), 152-164.*
74. Dario, A., & Tomei, G. (2006). *The safety of the temozolomide in patients with malignant glioma. Current drug safety, 1(2), 205–222. <https://doi.org/10.2174/157488606776930535>.*
75. Pierallini, A., Bonamini, M., Bozzao, A., Pantano, P., Di Stefano, D., Ferone, E., ... & Bozzao, L. (1997). *Supratentorial diffuse astrocytic tumours: proposal of an MRI classification. European radiology, 7(3), 395-399.*
76. Hasse, A., Dapash, M., Jeong, Y., Ansari, S. A., Carroll, T. J., Lesniak, M., & Ginat, D. T. (2019). *Correlation of post-contrast T1-weighted MRI surface regularity, tumor bulk, and necrotic volume with Ki67 and p53 in glioblastomas. Neuroradiology, 61(8).*
77. Rees, J. H., Smirniotopoulos, J. G., Jones, R. V., & Wong, K. (1996). *Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. Radiographics, 16(6), 1413-1438.*

78. Torp, S. H. (2002). *Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. Clinical neuropathology, 21(6), 252-257.*

79. Wakimoto, H., Aoyagi, M., Nakayama, T., Nagashima, G., Yamamoto, S., Tamaki, M., & Hirakawa, K. (1996). *Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. Cancer: Interd.*

80. Montine, T. J., Vandersteenhoven, J. J., Aguzzi, A., Boyko, O. B., Dodge, R. K., Kerns, B. J., & Burger, P. C. (1994). *Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. Neurosurgery, 34(4), 674-679.*

81. Sallinen, P. K., Haapasalo, H. K., Visakorpi, T., Helén, P. T., Rantala, I. S., Isola, J. J., & Helin, H. J. (1994). *Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA, and S-phase fraction using archival paraffin-embedded samples. The.*

82. Reavey-Cantwell, J. F., Haroun, R. I., Zahurak, M., Clatterbuck, R. E., Parker, R. J., Mehta, R., ... & Brem, H. (2001). *The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature. .*

83. Ho, D. M. T., Hsu, C. Y., Ting, L. T., & Chiang, H. (2003). *MIB-1 and DNA Topoisomerase IIa could be helpful for predicting long-term survival of patients with glioblastoma. American journal of clinical pathology, 119(5), 715-722.*

84. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, et al. *Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. Ann Neurol 1999;46:183–8.*

85. Hu, X., Miao, W., Zou, Y., Zhang, W., Zhang, Y., & Liu, H. (2013). *Expression of p53, epidermal growth factor receptor, Ki-67 and O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human gliomas. Oncology letters, 6(1), 130-134.*

86. Rodriguez-Pereira, C., Suarez-Penaranda, J. M., Vazquez-Salvado, M., & Sobrido, M. J. (2000). *Value of MIB-1 labelling index (LI) in gliomas and its correlation with other prognostic factors: A clinicopathologic study. Journal of Neurosurgical Sciences, 4.*

87. Bouvier-Labit, C., Chinot, O., Ochi, C., Gambarelli, D., Dufour, H., & Figarella-Branger, D. (1998). *Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. Neuropathology and applied neurobiology, .*

88. Bredel, M., Piribauer, M., Marosi, C., Birner, P., Gatterbauer, B., Fischer, I., Ströbel, T., Rössler, K., Budka, H., & Hainfellner, J. A. (2002). *High expression of DNA topoisomerase IIalpha and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioma.*

89. Wong, E., Nahar, N., Hau, E., Varikatt, W., GebSKI, V., Ng, T., ... & Sundaresan, P. (2019). *Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 15(1), 5-9.*

90. Baxendine-Jones, J., Campbell, I., & Ellison, D. (1997). *p53 status has no prognostic significance in glioblastomas treated with radiotherapy. Clinical neuropathology, 16(6), 332–336.*

91. Pigott, T. J., Lowe, J. S., & Palmer, J. (1991). *Statistical modelling in analysis of prognosis in glioblastoma multiforme: a study of clinical variables and Ki-67 index. British journal of neurosurgery, 5(1), 61-66.*

92. McKeever, P. E., Junck, L., Strawderman, M. S., Blaiivas, M., Tkaczyk, A., Cates, M. A., ... & Li, L. (2001). *Proliferation index is related to patient age in glioblastoma. Neurology, 56(9), 1216-1218.*

93. Ganju, V., Jenkins, R. B., O'Fallon, J. R., Scheithauer, B. W., Ransom, D. T., Katzmann, J. A., & Kimmel, D. W. (1994). *Prognostic factors in gliomas. A multivariate analysis of clinical, pathologic, flow cytometric, cytogenetic, and molecular markers. Ca.*

94. Chen, W. J., He, D. S., Tang, R. X., Ren, F. H., & Chen, G. (2015). *Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev, 16(2), 411-420.*

95. Shahmohammadi, M., Fazeli, M. A., Janamiri, Z., & Gorji, R. A. (2017). *Correlation of ADC Map with the Ki-67 Index in Glial Tumor Prognosis in Patients of Stereotaxic Ward. International Clinical Neuroscience Journal, 4(1), 18-24.*

96. Calvar, J. A., Meli, F. J., Romero, C., Calcagno, M. L., Yáñez, P., Martínez, A. R., Lambre, H., Taratuto, A. L., & Sevlever, G. (2005). *Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index. Journal of neuro-oncology*, 72(3), 273–280. [http](#).
97. Higano, S., Yun, X., Kumabe, T., Watanabe, M., Mugikura, S., Umetsu, A., ... & Takahashi, S. (2006). *Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. Radiology*, 241(3), 839-846.
98. Oh, J., Henry, R. G., Pirzkall, A., Lu, Y., Li, X., Catalaa, I., ... & Nelson, S. J. (2004). *Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme: predictive value of choline-to-N-acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative c*.
99. Nelson, J. S., Tsukada, Y., Schoenfeld, D., Fulling, K., Lamarche, J., & Peress, N. (1983). *Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. Cancer*, 52(3), 550-554.
100. Segall, H. D., Destian, S., Nelson, M. D., Zee, C. S., & Ahmadi, J. (1990). *CT and MR imaging in malignant gliomas. Malignant cerebral glioma*, 63-77.
101. Hammoud, M. A., Sawaya, R., Shi, W., Thall, P. F., & Leeds, N. E. (1996). *Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. Journal of neuro-oncology*, 27(1), 65-73.
102. Dean, B. L., Drayer, B. P., Bird, C. R., Flom, R. A., Hodak, J. A., Coons, S. W., & Carey, R. G. (1990). *Gliomas: classification with MR imaging. Radiology*, 174(2), 411-415.
103. Asari, S., Makabe, T., Katayama, S., Itoh, T., Tsuchida, S., & Ohmoto, T. (1994). *Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. Neuroradiology*, 36(4), 308-310.
104. Pierallini, A., Bonamini, M., Bozzao, A., Pantano, P., Di Stefano, D., Ferone, E., ... & Bozzao, L. (1997). *Supratentorial diffuse astrocytic tumours: proposal of an MRI classification. European radiology*, 7(3), 395-399.
105. Modic, M. T., & Beale, S. M. (1990). *Magnetic resonance imaging of supratentorial neoplasms. Neurosurgery, Update I. New York, McGraw-Hill Book Co, 12-29.*

106. Bydder, G. M., Steiner, R. E., Thomas, D. J., Marshall, J., Gilderdale, D. J., & Young, I. R. (1983). Nuclear magnetic resonance imaging of the posterior fossa: 50 cases. *Clinical radiology*, 34(2), 173–188. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(83\)80302-x](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(83)80302-x).
107. Levin, V. A., Hoffman, W. F., Heilbron, D. C., & Norman, D. (1980). Prognostic significance of the pretreatment CT scan on time to progression for patients with malignant gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 52(5), 642-647.
108. Tervonen, O., Forbes, G., Scheithauer, B. W., & Dietz, M. J. (1992). Diffuse “fibrillary” astrocytomas: correlation of MRI features with histopathologic parameters and tumor grade. *Neuroradiology*, 34(3), 173-178.
109. Taillandier, L., Bracard, S., Anxionnat, R., Debouverie, M., Baylac, F., Duprez, A., & Weber, M. (1994). Neuroradiological prognostic factors of adult supratentorial astrocytoma. *Neuroradiology*, 36(Suppl 1), 50.
110. Front, D., Israel, O., Kohn, S., & Nir, I. (1984). The blood-tissue barrier of human brain tumors: correlation of scintigraphic and ultrastructural findings: concise communication. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medi.*
111. Sage, M. R. (1982). Blood-brain barrier: phenomenon of increasing importance to the imaging clinician. *American Journal of Roentgenology*, 138(5), 887-898.
112. Earnest 4th, F., Kelly, P., Scheithauer, B. W., Kall, B. A., Cascino, T. L., Ehman, R. L., ... & Axley, P. L. (1988). Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology*, 166(3), 823-827.
113. Pérez-Beteta, J., Molina-García, D., Ortiz-Alhambra, J. A., Fernández-Romero, A., Luque, B., Arregui, E., ... & Moreno de la Presa, R. (2018). Tumor surface regularity at MR imaging predicts survival and response to surgery in patients with glioblastoma. .
114. Cui, Y., Tha, K. K., Terasaka, S., Yamaguchi, S., Wang, J., Kudo, K., ... & Li, R. (2016). Prognostic imaging biomarkers in glioblastoma: development and independent validation on the basis of multiregion and quantitative analysis of MR images. *Radiology*,.
115. Ingrisch, M., Schneider, M. J., Nörenberg, D., de Figueiredo, G. N., Maier-Hein, K., Suchorska, B., ... & Tonn, J. C. (2017). Radiomic analysis reveals prognostic information in T1-weighted baseline magnetic resonance imaging in patients with glioblastoma.

116. Steed, T. C., Treiber, J. M., Brandel, M. G., Patel, K. S., Dale, A. M., Carter, B. S., & Chen, C. C. (2018). *Quantification of glioblastoma mass effect by lateral ventricle displacement. Scientific reports, 8(1), 1-8.*

117. Lacroix, M. (2001). *bi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J. Neur.*

118. Gamburg, E. S., Regine, W. F., Patchell, R. A., Strottmann, J. M., Mohiuddin, M., & Young, A. B. (2000). *The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme. International Journal of Radiation .*

119. Li, G. Z., Yang, J., Ye, C. Z., & Geng, D. Y. (2006). *Degree prediction of malignancy in brain glioma using support vector machines. Computers in Biology and Medicine, 36(3), 313-325.*