

T.C. ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZİN KONUSU:

**İNFİLTRATİF GLİAL TÜMÖR EVRELEMESİNDE
SWI (SUSCEPTIBILITY WEIGHTED IMAGING)**

ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ

Dr. Şükrüye Fırze OCAK

İstanbul 2014

Tez Danışmanları:

Doç. Dr. Alp DİNÇER

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Erdem YILDIZ

Anabilim Dalı Başkanı:

Prof. Dr. Simay KARA

Tezin Uygulama Yeri:

Kozyatağı Acıbadem Hastanesi-İstanbul

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC: Apparent diffusion coefficient

AD: Aksial diffusivity

ASL: Arterial spin labeling

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CADASİL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CBV: Cerebral Blood Volume

Cho: Kolin

Cr: Kreatin

CSI: Chemical Shift Imaging

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DSC: Dynamic susceptibility contrast

D slow: Slow diffusion coefficient

D fast: Fast diffusion coefficient

DTI: Difüzyon tensör görüntüleme

f: fractional perfusion-related volume

FA: Fraksiyonel Anizotropi

GBM: Glioblastome multiforme

GR: Grade

GRAPPA: Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition

GRE: Gradient Echo

HGG: High grade glioma

ICD-O: The International classification of diseases for oncology

ISIS: Image-Selected In Vivo Spectroscopy

ITSS: intratumoral susceptibility imaging
IVIM: Intravoxel incoherent motion
QSM: Quantitative susceptibility mapping
K trans: Kontrast transfer coefficient
LGG: Low grade glioma
MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MIP: Maksimum intensite projeksiyonu
Max: Maksimum
minIP: Minimum intensite projeksiyonu
MPR: Multi-planar reformat
MR: Manyetik Rezonans
MS: Multiple skleroz
MVS: Multivoksel Spektroskopisi
NAA: N-Asetilaspartat
NPV: Negatif prediktif değer
PPV: Pozitif prediktif değer
PC: Phase contrast
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PRESS: Point-Resolved Spectroscopy
rCBV: Relatif cerebral blood volume
RF: Radyofrekans
RD: Radial diffusivity
SA: Sferik anizotropi
SNR: Signal noise ratio

SSS: Santral Sinir Sistemi

STEAM: Stimulated Echo Acquisition Mode

SVS: Single Voksel Spektroskopi

SWI: Susceptibilite ağırlıklı görüntüleme

TE: Echo Time

TOF: Time of flight

T: Tesla

VEGF: Vasküler endotelyal growth factor

WHO: World Healthy Organization- Dünya Sağlık Örgütü

3D: 3 boyutlu

2D: 2 boyutlu

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Amaç	7
Giriş	8
Glial tümörler	8
Santral sinir sistemi tümörlerinde WHO sınıflaması	10
Diffüz glial tümör evrelemesinde MRG yöntemleri	12
<i>Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme</i>	13
<i>Diffüzyon tensör görüntüleme</i>	14
<i>Beyin tümörlerinde metabolik görüntüleme: MR spektroskopi</i>	16
<i>Mikrovasküler görüntüleme; dinamik kontrastlı T1 ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme</i>	19
SWI	20
Beyin tümörlerinde anjiogenez ve SWI	26
SWI ve glial tümörler	27
SWI'nin diğer klinik kullanım alanları	30
Materyal ve metot	31
Sonuç	34
Tartışma	43
Özet	44
Kaynaklar	45

TEZİN AMACI:

Tümörlerin histolojik evresi tümörün biyolojik davranışının belirleyicisidir (1). Tedavi seçimi ve prognoz belirleyicisi olması nedeniyle tümör evrelemesi çok önemlidir. Glial tümörlerin tanı ve evrelemesinde altın standart histopatoloji olmasına rağmen son yıllarda teknolojiadaki gelişmeler ile MRG teknikleri ile preoperatif tanı ve evreyi öngörmek mümkün hale gelmiştir. Glial tümörlerin evrelemesinde konvansiyonel MRG’de kitle heterojenitesi, boyutu, kontrast sonrası sinyal davranış paterni, ödem ve kitle etkisi, kistik ve nekrotik dejenerasyon içeriği gibi morfolojik kriterlerin yanısıra ileri görüntüleme teknikleri olan MR perfüzyon, MR spektroskopi ve DTI’da kullanılmaktadır. Literatürde bu MRG teknikleri ile ilgili farklı duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmiştir.

SWI da son yıllarda kullanılmakta olan yeni bir MRG doku kontrastıdır. SWI’nin literatürde tümördeki artmış mikrovaskülariteyi, anjiogenezi, hemorajik odakları ve kalsifikasyonları göstererek beyin tümörlerinin evrelemesine ek katkı sağladığına dair birkaç çalışma bulunmaktadır (2). Bu çalışmalarda evreleme için tümör içindeki hipointens noktaların varlığı, miktarı-yoğunluğu değerlendirilmiştir.

SWI ilk olarak 1997 yılında deoksihemoglobine duyarlılığı nedeniyle “yüksek çözünürlüklü kan oksijen seviyesine dayalı -BOLD- venografi olarak tanımlanmıştır ve yaygın kullanım alanı bulmuştur (3).

Bu çalışmanın amacı, infiltratif glial tümör evrelemesinde SWI’nin tanı değerini araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: SWI, ITSS, glial tümör.

GİRİŞ

GLİAL TÜMÖRLER

Serebral gliomalar en sık görülen primer beyin tümörleridir. Tüm primer beyin tümörlerinin %40-67'sini oluştururlar ve insidansı 5-10/100.000'dir. Gliomaların %80'i astrositomdur (4). Glial tümörler 4 derece üzerinden evrenirler. Evre 1-2 düşük, evre 3-4 ise yüksek evre olarak tanımlanır (4). Astrosit ve oligodendroglia olarak adlandırılan non-nöronal (glial) beyin hücrelerinden köken alırlar. Patolojik tanısı normal matür glial hücreye benzerliğine göre tanımlanır (4). Glial tümör evrelemede immünohistokimyaya ek olarak selülerite, nükleer atipi, mitotik aktivite, vaskülerite ve nekroz göz önünde bulundurulmaktadır (4, 5). Santral sinir sistemi tümörleri ile ilgili sınıflama ilk olarak WHO tarafından 1979 yılında yayınlanmış olup 1993, 2000 ve 2007 yıllarında revize edilmiştir. WHO 2007 sınıflamasına göre major nöroepitelyal tümörler astrositler, oligodendroglial tümörler ve oligoastrositlerdir (5).

Astrositomalar; evre 1 (pilositik astrositom, pleomorfik ksantoastrositom, subependimal dev hücreli astrositom), evre 2 diffüz astrositom (fibriler, protoplazmik veya gemistositik astrositler), evre 3 anaplastik astrositom, evre 4 glioblastome multiforme şeklinde sınıflanır (4, 6). Evre 2 astrositomların en sık rastlanılan subtipi fibriler astrositomdur. Gemistositik ve protoplazmik subtipler daha az sıklıkla izlenir (4). Oligodendroglial tümörler; evre 2 oligodendroglioma, evre 3 anaplastik oligodendrogliomalardır (4). Mikst tip gliomalar; evre 2 oligoastrositoma ve evre 3 anaplastik oligoastrositomalardır (4).

Glial tümörler iyi sınırlı ya da diffüz olabilirler. İyi sınırlı tümörler genellikle genç erişkin ya da çocuklarda görülen pilositik astrositom gibi evre 1 tümörler iken; diffüz gliomlar daha çok erişkinde görülen WHO evre 2, 3,4 tümörlerdir **(5)**.

WHO evre 2 gliomalar diffüz infiltratif ve iyi diferansiyedirler **(5)**. Artmış selülerite ve nükleer atipi mevcut olup mitoz, endotelyal proliferasyon ve nekroz izlenmez **(5)**.

WHO evre 3 gliomalar yüksek selülerite ve nükleer atipinin yanı sıra evre 2 den farklı olarak mitoz içerirler. Ancak endotelyal proliferasyon ve nekroz içermezler **(5)**.

WHO evre 4 gliomalar glioblastome olup en sık izlenen glial tümördür.

Glioblastomlarda artmış selülerite ve nükleer atipi, mitoz, endotelyal proliferasyon ve nekroz izlenir **(5)**.

Evre 2 gliomalar nöbet kontrolü yapılarak uzun yıllar asemptomatik kalabilir. Diffüz yayılım gösterir ve gliomatozis serebri olarak tanımlanabilecek şekilde ikiden fazla lobu tutabilirler. Evre 2 gliomaların %70'i 10 yıl içinde karakter değiştirip evresi artabilir. Gross total rezeksiyonun sağ kalımı arttırdığı düşünülmektedir **(4)**.

Düşük evreli glial tümörlerde 10 yıllık yaşam süresi %5-50 arasında değişir **(4)**. Evre 2 astrositomalarda ortalama sağ kalım 5-8 yıldır. Oligodendrogliomalarda ise sağ kalım astrositomlardan daha yüksek olup yaklaşık 12-16 yıldır **(4)**. Oligodendrogliomalar glial tümörlerin %5-20 'sini oluşturmaktadır **(7)**. Oligodendrogliomaların %34-80' inde kalsifikasyon izlenmektedir **(7)**. Kalsifikasyon içeren oligodendrogliomaların 5 yıllık sağ kalımları, kalsifikasyon içermeyenlere göre iki kata kadar daha fazladır **(8)**.

Malign (Evre 3-4) astrositomlar erişkinde en sık karşılaşılan primer SSS kanserleridir **(4)**. GBM' ler tüm intrakranial tümörlerin %12-15' ini oluşturur **(9)**. GBM anaplastik astrositomlardan 4 kat daha fazla görülmektedir **(4)**. Ekspansiyon ve nadiren meningeal yayılım (%10) asıl ölüm nedeni olup %5 multifokaldir. Kontrast sonrası sinyal değişikliği izlenir ve çevre ödemi mevcuttur. Ring tarzı kontrast sonrası sinyal

artışı, irregüler marjin ve nekroz ağırlıklı olması GBM lehinedir. Vasküler endotelyal proliferasyon ve nekroz varlığı bir glial tümörü yüksek evreli yapar (4). Ortalama sağ kalım GBM hastalarında yaklaşık 12 aydır. Anaplastik Astrositomalarda ise bu süre 5 yıla kadar çıkabilir (4). Gross total rezeksiyonun sağ kalımı arttırdığı düşünülmektedir. Bunun için de preoperatif planlama ve intraoperatif monitörizasyon çok önemlidir (4, 10).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNDE WHO SINIFLAMASI

Santral sinir sistemi tümörleri ile ilgili sınıflama ilk olarak WHO tarafından 1979 yılında yayınlanmıştır. Birinci baskı 1979 yılında Zülch tarafından, ikinci baskı 1993 yılında Kleihus ve arkadaşları tarafından, üçüncü baskı ise 2000 yılında Kleihus ve Cavenee tarafından yayınlanmıştır. İlk sınıflama histolojiden, ikinci sınıflama immünohistokimiyadan ve üçüncü sınıflama ise genetik profilden faydalanılarak oluşturulmuştur. ‘WHO Blue Books’ olarak adlandırılan üçüncü baskıda; epidemiyoloji, klinik bulgular, semptomlar, görüntüleme, prognoz ve prediktif faktörler de kullanılmıştır. Son ve en güncel sınıflama olan dördüncü baskı ise 25 patolojik ve onkolojik oluşum uluslararası bir çalışma grubu tarafından 2007 yılında yayınlanmıştır. Dördüncü baskıda 8 tane yeni tümör tipi tanımlanmıştır. Bunlar anjiosentrik gliom, atipik koroid pleksus papillomu, ekstrasentriküler nörositoma, papiller glionöronal tümör, dördüncü ventrikülün rozet şekilli glionöronal tümörü, pineal glandın papiller tümörü, pitüisitoma, adenohipofizin spindle hücreli onkositomudur (11).

WHO 2007 santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılmasındaki ana başlıklar şu şekildedir (11).

A-Nöroepitelyal kaynaklı tümörler:

Astroitik tümörler;

Oligodendrogial tümörler;

Oligoastroitik tümörler;

Ependimal tümörler;

Koroid pleksus tümörleri;

Diğer nöroepitelyal tümörler;

Nöronal ve miks nöronal-gial tümörler;

Pineal bölge tümörleri;

Embriyonal tümörler.

B-Kraniyal ve paraspinal sinir kaynaklı tümörler:

C-Menings kaynaklı tümörler:

Meningotelyal hücre kaynaklı tümörler;

Primer melanositik lezyonlar;

Meninksler ile ilişkili diğer tümörler.

D-Lenfomalar ve hemopoetik tümörler

E-Germ hücreli tümörler

F-Sellar bölge tümörleri

G-Metastatik tümörler

DIFFÜZ GLİAL TÜMÖR EVRELEMESİNDE MRG YÖNTEMLERİ

Tümör görüntülemesinin ana hedefleri; tam bir ayırıcı tanı, evreleme, glial tümörlerin non-neoplastik lezyonlardan ve metastazlardan ayrımının yapılmasıdır **(12)**. Standart X-ray'ler ve bilgisayarlı tomografi tanısal süreçte kullanılabilir. Ancak MRG genellikle tümör tipi, evresi, pozisyonu ve boyutlarıyla ilgili daha detaylı bilgi verdiğinden daha kullanışlıdır **(4)**.

Histolojik evreleme tümörün biyolojik davranışının habercisidir. Tümörlerin evrelemesi yapılacak tedaviyi ve prognozu belirlemesi açısından önemlidir **(1)**. Kesin tümör tipinin belirlenmesi ve evresi patologlar tarafından yapılsa da; preoperatif dönemde tümör tipinin önceden bilinmesi tedavinin yönlendirilmesinde faydalıdır **(13)**. Glial tümörlerin evrelemesinde konvansiyonel MRG'de kitlenin heterojenitesi, boyutu, kontrast sonrası sinyal davranışı, ödem ve kitle etkisi, kistik ve nekrotik dejenerasyon içeriği gibi morfolojik kriterler kullanılmaktadır. Bunun yanısıra ileri görüntüleme teknikleri olan MR perfüzyon, MR spektroskopi, dinamik kontrastlı T1, DTI ve SWI da evrelemede kullanılabilir **(1, 12)**.

Konvansiyonel MRG tekniğinde T1,T2,T2* doku kontrastları kullanılır. T1 ağırlıklı görüntülemeler anatomiye değerlendirmede ve kontrastlı görüntülemede; T2 ağırlıklı görüntülemeler ise patolojiye değerlendirmede daha kullanışlıdır **(4)**.

İleri MRG teknikleri ise ek olarak tümör büyümesinin metabolik ve fizyolojik özelliklerini, ultrastrüktürünü, vasküler desteklerini, angiogenezini ve evresini daha iyi gösterebilir. Glioma gibi primer beyin tümörleri konvansiyonel imajlarda genellikle T1 hipointens, T2 hiperintens görülürler **(4)**. İleri MRG yöntemleri ile tümöral evreleme yapılması tümörün en aktif ve yüksek evreli bölgesinin belirlenmesini ve biyopsiye o bölgeye yönelik çalışılmasını; böylelikle daha doğru tanı alınmasını sağlayabilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme;

Difüzyon MRG incelemesi, suyun mikroskobik hareketlerinin ölçülmesi ilkesine dayalı olarak hastalıkların değerlendirilmesini amaçlayan bir görüntüleme tekniğidir (14). DAG'da difüzyona uğrayan su molekülleri intravoksel faz değişikliği yaptırılarak o alanda sinyal kaybına yol açar (14). T2 parlama etkisi nedeniyle DAG'da görülen parlamanın gerçek difüzyon kısıtlamasına bağlı olduğu her zaman anlaşılamaz. T2 parlama etkisini ortadan kaldırmak ve saf difüzyon bilgisi elde etmek için ADC kullanılır (14).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme beyin tümörlerinin selüleritesini göstermektedir (14). Tümör evresi yükseldikçe selüleritesi artmakta ve ADC değerleri azalmaktadır (12, 6). Ancak farklı evrelerde olan glial tümörlerin preoperatif ADC değerlerinde overlap görülebilmesi ve gliomaların heterojen selülerite alanları içermesi nedeniyle tümör evrelemedeki güvenilirliği sınırlıdır (13).

Literatürde DAG'ın glial tümör evrelemesi ile ilgili olarak;

Kono ve arkadaşları glial tümör evrelemede; düşük evreli tümörlerin ADC değerlerinin daha yüksek, glioblastomların ise ADC değerlerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (15).

Bisdas S ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IVIM modelini kullanmışlardır. Bu modelde kullanılan parametreler ADC, D slow, D fast ve f'dir. D fast ve f değerlerinin yüksek ve düşük evreli tümörlerde farklı olduğunu; D slow değerinin düşük evreli tümörlerde yüksek evrelilere göre hafifçe düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (16).

Bai X ve arkadaşları yüksek b değerlerinde (0- 3,000 s/mm²) ve düşük b değerlerinde (0 -50 s/mm²) glial tümörlerin ADC değerlerini hesaplamışlardır. Sonuçta yüksek evreli tümörlerde max ADC değerinin max CBV değeriyle korele olduğunu, ancak düşük evreli tümörlerde böyle bir korelasyon izlenmediğini belirtmişlerdir. (17).

Lee EJ ve arkadaşları yüksek evreli tümörlerde median minimum ADC değerlerinin düşük evreli tümörlere göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Çalışmanın yüksek ve düşük evreli tümörlerin ayırabilmesinde duyarlılığı 87,5% , özgüllüğü 79%' dur **(18)**.

Alvarez-Linera J ve arkadaşları yüksek evreli ve düşük evreli gliomların b 1000 değerinde izotropik imajlarda sinyal artışı oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. b 3000 değerinde ise yüksek evreli gliomaların %97,1'inde sinyal artışı izlenirken, düşük evreli gliomaların %94,7'sinde sinyal artışı izlenmemiştir. **(19)**.

Lam WW ve arkadaşları ise yüksek ve düşük evreli gliomaların ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir. **(20)**.

Mevcut literatürlerden görüldüğü üzere DAG'ın glial tümör evrelemesinde kullanımı hala tartışmalıdır.

Difüzyon Tensör Görüntüleme;

Difüzyon tensör; bir yöndeki difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlamak için kullanılan bir kaç değişik yöndeki difüzyon ölçümünden elde edilen sayısal matriks'dir. DTI için minimum 6 yönde su difüzyonu ölçülmesi gereklidir **(14)**.

Beyaz cevherdeki miyelin kılıflar ekstraselüler su difüzyonundaki ana bariyerlerden biri olduğundan dolayı DTI beyaz cevher traktlarının bütünlüğünü ve yerini tarif etmek için çok duyarlıdır **(12)**. DTI'dan türeyen fraksiyonel anizotropi ve diğer anizotropi ölçümleri, glioma infiltrasyonu sonucu bozulan beyaz cevher trakt organizasyonunu gösterebilmektedir. DTI, fonksiyonel MRG ile birleştirildiğinde elaquant beyaz cevher traktlarının tümör tarafından itilmiş mi yoksa invaze mi olduğunu gösterebilir. DTI traktografi kontrast sonrası sinyal değişikliği görülen glioma korundan uzağa doğru gittikçe beyaz cevher organizasyonunun arttığını göstermektedir **(12)**.

Literatürde DTI'nın glial tümör evrelemesi ile ilgili olarak;

Ferda J. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük ve yüksek evreli glial tümörlerin ayrımında fraksiyonel anizotropi haritalamasının duyarlılık ve özgüllüğünün 81% ve 87% olduğunu; hatta kontrast madde ile FA haritasının kombinasyonunda oranların %100'e kadar çıktığını göstermişlerdir. Bunun yanında fraksiyonel anizotropi haritalamasında evre 2 tümörler keskin sınırlı, homojen strüktürlü olarak izlenirken, evre 4 tümörlerin sınırlarının değişken olduğunu belirtmişlerdir.(21).

Server A ve arkadaşları AD, RD ve ADC değerlerinin tümör evresi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. DTI'daki ADC değerlerinin 98,9% oranında evre 2 ile evre 4 ayrımını, 97,0% oranında ise evre 2 ile evre 3 ayrımını yapabildiğini göstermişlerdir (22).

Liu X ve arkadaşları yüksek evreli ve düşük evreli glial tümörlerin ortalama ADC, minimal ADC, ortalama FA, max FA ve max rCBV oranlarını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak yüksek evreli ve düşük evreli glial tümörler arasında ortalama ADC, minimal ADC ve max rCBV değerlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Ancak düşük evreli tümörlerde ortalama ve max FA değerlerinin yüksek evreli tümörlere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Düşük ve yüksek evreli tümörlerin ayrımında ortalama FA'nın duyarlılığını 93,3% , özgüllüğünü 69,2% ; maximal FA 'nın duyarlılığını 100 % ,özgüllüğünü 76,9 % olarak bildirmişlerdir (23).

Jolopara M ve arkadaşları ise preoperatif glial tümör evrelemesinde fraksiyonel anizotropi ve sferik anizotropiyi kullanmışlardır. Max FA 'nın yüksek evreli tümörlerde düşük evreli tümörlere göre daha yüksek değerlere sahip olduğunu, SA nin ise yüksek evreli tümörlerde daha düşük değerlere sahip olduğunu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu belirtmişlerdir (24).

Mevcut literatürlerden görüldüğü üzere DTI'nın glial tümör evrelemesinde kullanımı ile ilgili farklı yöntemler ve sonuçlar bildirilmiş olup konsensus yoktur.

Beyin tümörlerinde metabolik görüntüleme: MR Spektroskopi

MR spektrumu dokunun belli bir volümündeki metabolitlerin sayısı ve çeşidinin grafik olarak gösterilmesidir. Dokunun kimyasal bileşimini gösteren non-invaziv bir metottur.

Bu anatomik ve metabolik bilginin kombinasyonu pek çok hastalığın sebep ve süreci hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar (14). MRS ilk defa 1946 yılında Bloch ve

Purcellin temel ilkelerini tanımlamasından sonra, in vivo biyokimyanın

değerlendirilmesinde kullanılmıştır (25) .

MRS single voksel spektroskopi ve multivoksel spektroskopi olarak yapılabilir (14).

Çok sayıda spektroskopik lokalizasyon tekniği vardır. Bunlardan dört tanesi popülerite kazanmıştır. Bunlar; STEAM, PRESS, ISIS ve CSI'dır. Tek voksel uygulamalarda STEAM ve PRESS teknikleri yaygın olarak kullanılır. PRESS ile uzun TE zamanlarında çalışılır iken, STEAM'de TE zamanı kısadır (26, 25). Beyindeki metabolitler farklı T2 relaksasyon zamanlarına sahiptirler. Kısa TE'de elde olunan beyin spektrumunda, uzun TE'de elde olunan daha çok pik ortaya çıkar. Başka bir deyiş ile uzun TE kullanıldığında, beyinde pek çok metabolitten gelebilecek sinyaller kaybolur. Sadece kolin, kreatin, N-acetylaspartate, lipid ve laktat pikleri yazdırılabilir. Buna karşın, kısa TE teknik ile myoinositol, glutamate, glutamin ve glycine gibi pek çok metabolitin tanımlanması sağlanır. Bununla birlikte STEAM tekniği hareket artefaktına duyarlı iken, PRESS tekniği harekete daha az duyarlıdır. CSI gittikçe yaygınlaşan, multivoksel bir tekniktir. Gittikçe popülerite kazanmasının nedeni, metabolitlerin kimyasal kaymalarına ait bilgileri, "metabolik görüntü" şeklinde sunuyor olmasıdır (25).

Yapılan çalışmalarda glioma spektrumunda membran turn-over'ını gösteren yüksek kolin ve düşük NAA piki tanımlanmıştır (27, 12). GBM'de ise lipid ve laktat pikleride sıklıkla görülmektedir (12). MRS'in tümör ayırıcı tanısında ve evrelemede güvenilir bir yardımcı olduğu henüz kanıtlanmamış değildir. Ancak bazı kalitatif ve kantitatif

alışmalar kolin/NAA oranının ykseklililinin yüksek evre tümörlerle ilişkili olduğunu; lipid ve laktat varlığının hipoksik tümörlerde ki membran yıkımı, hücre ölümü ve anaerobik glikoliz ile karakterize nekrotik evre 4 gliomalarla ilişkili olduğunu ve myoinozitol pikinin düşük evreli glial tümörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. MRS'deki yüksek kolin/NAA oranı olan bölgeye yönelik yapılan biyopsiler de metabolik olarak aktif tümörü dğrulamaktadır. Son yapılan çalışmalarda glioma hastalarında tüm beyin NAA'ının %30 azaldığı görülmüştür. Bu da tüm beyin NAA'ının görülen tümör yükünden ziyade infiltratif tümörün global yükünü yansıttığını düşündürmektedir (12).

MRS ile ilgili ilk tümör çalışmaları uzun TE değerleri (135 ms<) ile yapılmıştır ve dolayısı ile 5 moleküle bakılabilmemiştir. Bunlar NAA, Cho, Cr, laktat ve lipittir. Kısa TE (45 ms>) değerlerinde ise myo-inositol, glutamat ve glutamin gibi çeşitli makromoleküller de tespit edilmiştir. Kısa TE ve uzun TE spektroskopiyi karşılaştırmak overlap nedeniyle oldukça zordur. Ancak kısa TE spektroskopinin daha çok bilgi ve metabolit bilgisi verdiği için tümör sınıflamasında daha iyi olduğu düşünülmektedir (28). Weis J ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada gliom evrelemesinde kısa TE spektranın standart uzun TE spektraya göre daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (28).

Literatürde MRS'in glial tümör evrelemesi ile ilgili olarak;

Gülin z ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; kolin/NAA oranının 2'den büyük olmasının, Laktat /NAA oranının 0.25' den büyük olmasının ve uzun TE (144 msec) değerlerinde lipid varlığının yüksek evreli glial tümörler için karakteristik olduğunu göstermişlerdir (26).

Meng Law ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük ve yüksek evreli glial tümörlerin evrelemesinde Cho/Cr oranının duyarlılığını % 97,5 ve özgüllüğünü %12,5 olarak bulmuşlardır (29). Perfüzyon ve spektroskopi görüntüleme yöntemleri bir arada

kullanıldığında ise 93% duyarlılık ve 60% özgüllüğe sahip olduklarını belirtmişlerdir.

(29).

Liu ZL ve arkadaşları glial tümör evrelemesi için minimum ADC klavuzluğunda yaptıkları single voksel spektroskopik çalışmada; yüksek evreli tümörlerde Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada SVS'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerini 86.36%, 90.00%, 95.00% ve 75.00% olarak belirtmişlerdir. **(30).**

Jaskólski DJ ve arkadaşları glial tümörlerin spektroskopik analizlerini kontralateral sağlam hemisferle karşılaştırmışlar ve -fibriler astrositomun Cho/Cr oranı hariç- bütün tümörlerin metabolitlerini sağlam hemisferdeki kontrollerden farklı bulmuşlardır.

Glioma evresi ile Cho/Cr oranının arttığını göstermişlerdir. Ancak Naa/Cr oranıyla ilişki bulamamışlardır. Oligodendrogliomalar için glutamat/glutamin pikinin varlığını göstermişlerdir. Sonuç olarak MRS'in glioma evrelemesinde invivo olarak kullanılamayacağını, bu metotun oligodendrogliomların diğer gliomlardan ayrımında ve evre 1 ile evre 2 gliomların birbirinden ayrımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir **(31).**

Zeng Q ve arkadaşları multivoxel 3D proton MR spektroskopisi kullanarak yaptıkları glial tümör evrelemesi çalışmasında Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarının yüksek evreli tümörlerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Multivoxel 3D proton MR spektroskopisi için Cho/Cr oranının duyarlılık, özgüllük, PPV and NPV değerlerini 84.00%, 83.33%, 91.30% ve 71.43% olarak; Cho/NAA oranının duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerlerini ise 88.00%, 66.67%, 84.62% ve 72.73% olarak belirtmişlerdir**(32).**

Zhou GF ve arkadaşları 2D CSI spektroskopisi ile yüksek ve düşük evreli glial tümörler arasında NAA/Cr, Cho/Cr ve NAA/Cho oranlarında belirgin farklılık saptamışlardır.

Bunun yanı sıra tümör ile karşı hemisferdeki normal doku arasında ve tümör ile peritümöral ödem alanı arasında da NAA/Cr, Cho/Cr ve NAA/Cho oranlarında belirgin farklılık olduğunu da göstermişlerdir. (33).

Bendini M ve arkadaşları 2D CSI yöntemiyle yaptıkları spektroskopi çalışmasında; 2D CSI ve DSC MR perfüzyon yöntemlerinin birlikte kullanımında GBM ve metastaz ayrımının yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ancak özellikle mikst tip gliomalar olmak üzere primer beyin tümörlerini birbirinden ayırmanın zor olduğunu belirtmişlerdir. (34).

MRS'in glioma evrelemesi için kullanımındaki katkısı; data analizi için standart kriterlerin olmaması ve yapana bağlı olması nedeniyle net değildir. MRS farklı analizler ile incelenmektedir. Ancak henüz bir konsensus sağlanamamıştır (35).

Mikrovasküler görüntüleme; Dinamik kontrastlı T1 ve Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme;

Düşük evre astrositomların anaplastik astrositoma ya da GBM'e progrese olmalarındaki kritik basamaklardan biri VEGF ve diğer stokinlerin sekresyonu ile giden neoanjiogenezdır. GBM'de tortüyöz ve tırbuşon şekilli anormal neokapillerler çok yüksek volümde kan üretirler. Bu neokapillerler gadolinyum şelatı gibi büyük moleküllerinde geçebileceği daha yüksek permeabilitesi olan geniş endotelial gaplere sahiptirler. Bu anormal permeabilite kontrastlı T1 sekansındaki sinyal artışının temelidir, ancak tümör evresi ile bağlantısı kanıtlanamamıştır (12).

Perfüzyon bir dokunun belli bir miktarının kapiller yatağından geçen kan akımı olarak tanımlanır (14). Beyinde perfüzyon ağırlıklı görüntüleme yapmak için vasküler takipçi kullanmak gerekmektedir. Ekzojen olarak gadolinyum kullanılarak DSC görüntüleri ya da endojen olarak RF pulsları ile işaretlenmiş kan kullanılarak ASL görüntüleri elde

edilebilir **(14)**. CBV haritasında malign tümörler gibi yüksek perfüzyona sahip alanlar parlar iken; düşük evreli hipoperfüze alanlar karanlık olarak izlenir **(36)**. Oligodendrogliyal tümörlerde diğer düşük evreli tümörlere göre rCBV daha yüksektir **(37)**. Biyopsi, rezeksiyon ve ablasyon öncesinde preoperatif planlamada veya heterojen tümörlerin en yüksek evreli kısmını belirlemede max rCBV yardımcı olur. Dezavantajları ise düşük uzaysal rezolüsyon ve susceptibilite artefaktlarıdır **(12)**.

Konu ile ilgili çeşitli çalışmalar DSC’de elde olunan rCBV’nin glial tümör evrelemede kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda yüksek evre gliomların max. 3.54-7.32 arasında rCBV değerlerine sahip iken düşük evreli gliomların 1.11-2.14 gibi düşük değerlere sahip olduğu bildirilmektedir **(25, 13)**

Canale’s ve arkadaşları yaptıkları çalışmada puls ASL’nin yüksek ve düşük evreli glial tümörleri ayırımında belirgin farklılık saptamamışlardır. Ancak continue ASL’nin yüksek evreli glial tümörlerde düşük evrelilere göre daha yüksek değerlere sahip olduğunu göstermişlerdir **(38)**.

Histopatolojik olarak glioma evresi ve sağkalım ile rCBV ve vasküler permeabilite ölçüsü olan Ktrans’ın da korele olduğu gösterilmiştir **(39, 5)**.

Meng law ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek ve düşük evre tümörlerin ayırımında rCBV duyarlılığını %95,0, özgüllüğünü ise %57,5 olarak tespit etmişlerdir **(29)**. Hakyemez B. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada astrositom tanısı olan hastaların max rCBV değerleri ve histopatolojik evrelerini karşılaştırmış ve sonuçta GBM’lerin korteksten fazla ya da kortekse yakın rCBV’ye sahip olduğunu göstermişlerdir **(40)**.

SWI

SWI Haacke ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir doku kontrastıdır (3). İlk olarak 1997 yılında deoksihemoglobine duyarlılığı nedeniyle “BOLD venografi (yüksek çözünürlüklü kan oksijen seviyesine dayalı)” ve arkasından “AVID BOLD (applications of venous imaging in detecting disease)” olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları venöz yapıların değerlendirilmesi dışında da geniş klinik kullanımı olabileceği için basit ve genel bir isim olan SWI olarak adlandırılmıştır (41, 42, 43). Sekansın adı firmadan firmaya farklılık göstermekte olup General Electric’de T2* ağırlıklı anjiyografi yani ‘SWAN’ , Siemens’de susceptibility ağırlıklı görüntüleme yani ‘SWI’ , Philips’de ise kan oksijen seviyesine dayalı venografi yani ‘VenoBOLD’ olarak adlandırılmaktadırlar (44).

Manyetik susceptibilite; uygulanan manyetik alana cevap olarak materyalde oluşan manyetizasyon derecesini belirten birimsiz oran sabitidir. Dokuların çoğu diamagnetik olup susceptibilite değeri yaklaşık -11 ve -7 ppm arasındadır. Örneğin suyun susceptibilite değeri -9.05 ppm’dir. Yumuşak dokuların susceptibilitesi birbirine çok yakın olduğu için yumuşak dokular arasındaki gradient alana bağlı susceptibilite etkisi çok azdır. Kan (-7,9 ppm) ve havanın (0.36 ppm) susceptibilite değerleri ise yumuşak dokulardan farklıdır dolayısı ile iki yüz arasında geniş susceptibilite etkisine sebep olurlar. En geniş susceptibilite farklılığı doku-hava arasında bulunmaktadır (45).

Manyetik susceptibilite çeşitliliği farklı iki alan arasında daha yüksek olup sinyal intensitesindeki değişiklikler hematokrit, deoksihemoglobin konsantrasyonu, eritrosit integrasyonu, pıhtı strüktürü, moleküler difüzyonu, pH, ısı, voxel boyutu, kontrast madde, kan akımı ve damar oryantasyonu gibi diğer faktörlerden de etkilenir (46).

SWI hem faz imajları hem de magnitüd imajları kullanan 3D yüksek çözünürlüklü bir

gradient eko sekansıdır. Aynı zamanda minIP ve MPR tekniklerinin 3-10 mm'lik imajlarla yapılan rekonstrüksiyonudur. Dokudaki kan, demir ve kalsifikasyon gibi susceptibilite yaratan yapılara duyarlı nispeten yeni bir MRG tekniğidir. GRE T2* sekansına göre kana 6 kata kadar daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (1, 41). SWI sekansı 3D iken GRE T2* sekansı 2D ve SWI'nın kesit kalınlıkları GRE T2*'ye göre daha incedir (47).

Teknik olarak SWI'a uygun parametrelerle radyofrekans uygulanması dokuya ait iki çeşit bilgi edinilmesini sağlar: magnitüd ve faz görüntüleme. İleri görüntü işleme için, klasik olarak T1, T2, FLAIR gibi kesitlerde yalnız magnitüd bilgisi kullanılırken, faz bilgisi artefaklı yapısı nedeniyle daha yazılıma ulaşmadan elenir. Ancak SWI teknolojisinde ileri işleme yöntemleriyle özel faz maskesi kullanılarak görüntü temizlenir ve kritik bilgi görünür hale gelir. Bu faz bilgisi tek başına kritik bilgi içerse de; klinik açıdan daha anlamlı hale gelmesi için faz ve magnitüd görüntüler birleştirilerek yeni bir SWI magnitüd görüntü elde edilmiştir. Sonuçta üç çeşit görüntü üretilmiş olur: filtrelenmiş faz SWI görüntüsü, birleştirilmiş magnitüd SWI görüntüsü ve 8-10 SWI görüntüsünün minimum intensite projeksiyonundan oluşan mIP SWI görüntüsü (41).

Asıl görüntü birleştirilmiş faz ve magnitüd görüntüsü olsa da, tek başına faz görüntüsü de paramanyetik (demir içeren maddeler) ve diamanyetik (kalsiyum) madde ayırımında önem taşır. Çünkü bu maddeler faz görüntüsünde hipointens ya da hiperintens görülürken, SWI görüntüsünde hepsi hipointens görülür (41).

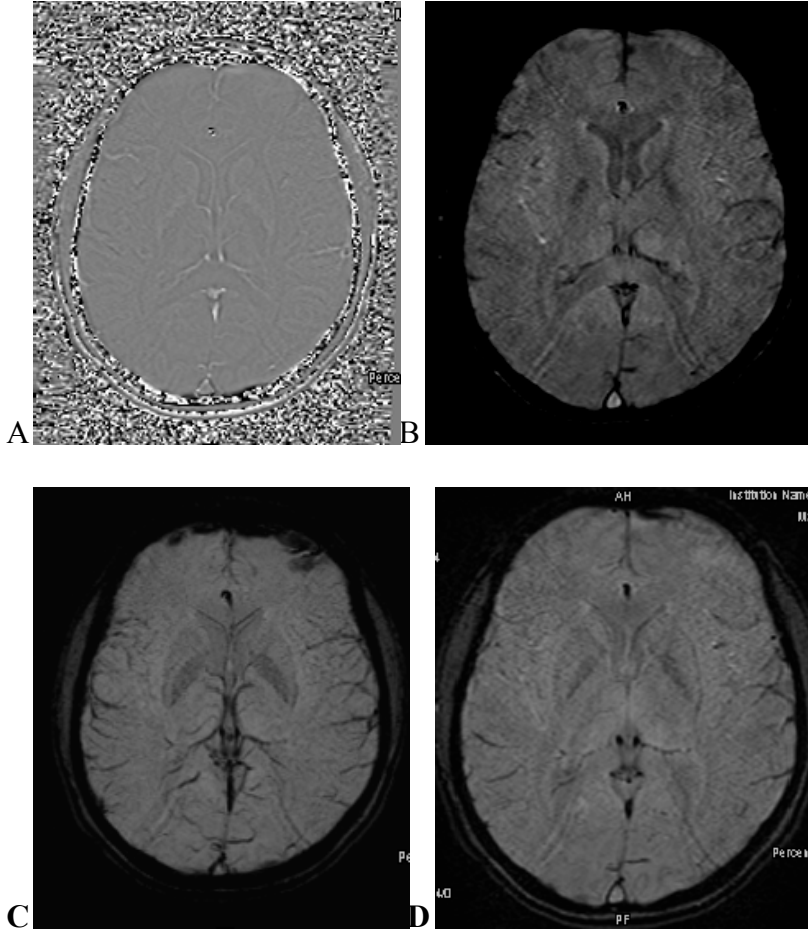


Fig 1: Aksiyel faz (A), magnitüd (B) , MIP (C) ve SWI (D) görüntüsü.

SWI sekansı kalsifikasyonu ve kanı ayırt edemez her ikisini de düşük sinyalli olarak gösterir bu ayrımı yapabilmek için faz imajlar kullanılır (1).

Faz imajlar kanın paramanyetik etkisi ile kalsiyumun diamagnetik etkisini ayırabilir. Faz görüntülemeye sağ el ve sol el sistemi olmak üzere iki teknik tanımlanmıştır (48). Sağ el sisteminde kan deoksihemoglobinin paramanyetik etkisine bağlı negatif faz şiftine sebep olduğu için siyah, kalsiyum diamagnetik etkiye bağlı pozitif faz şiftine neden olduğu için beyaz görülür (1,49). Siemens'in Avonto sistemi gibi sol el sistemlerinde ise paramanyetik etki pozitif faz şiftine sebep olduğu için kan beyaz, kalsifikasyon siyah görülür (50).

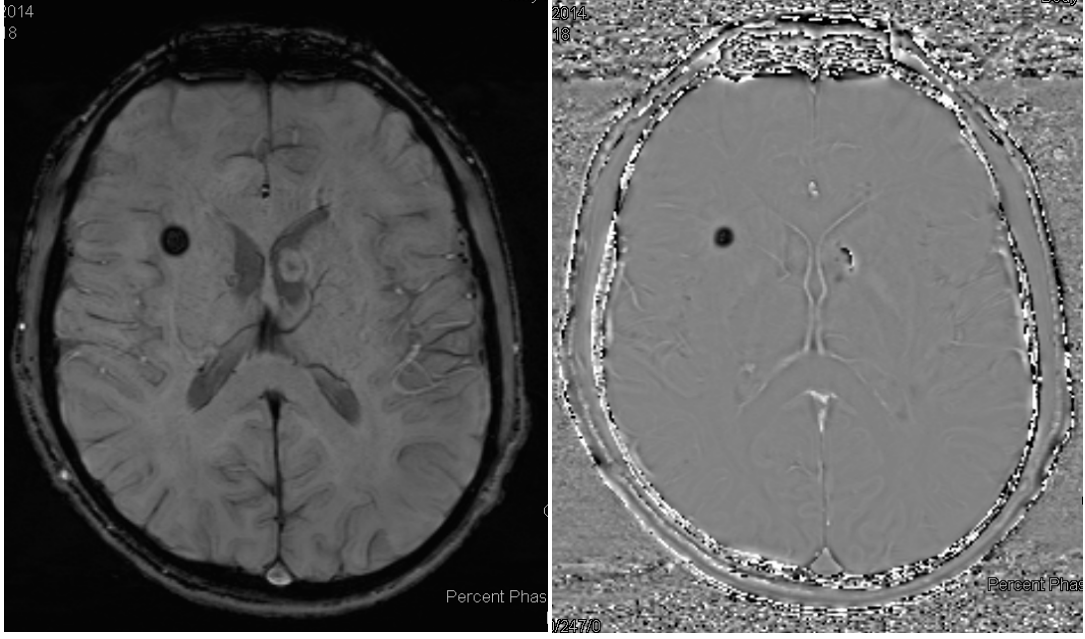


Fig 2: Multiple kalsifiye tüberler olan hastada faz görüntülerde kalsifikasyona ait hipointensite izlenmektedir. (Sol el sistemi).

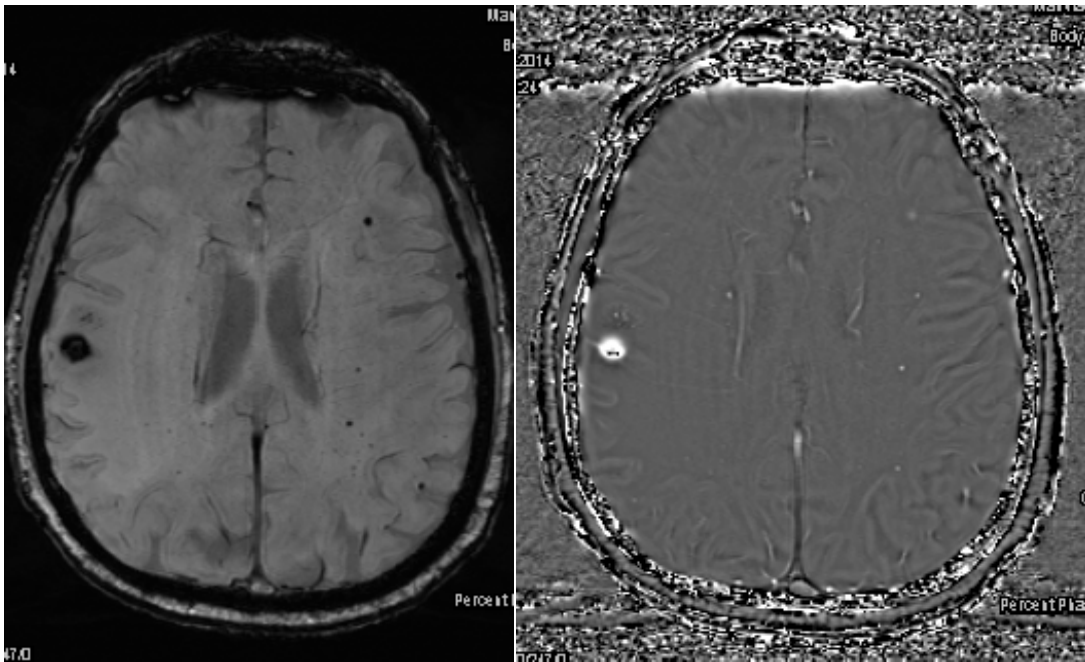


Fig 3: Radyoterapiye bağlı mikrokkanamaları olan hastada Faz görüntülemeye kana ait hiperintensite. (Sol el sistemi.)

Kalsifikasyonlarda BT tanısal açıdan MRG'ye göre daha spesifik olmakla birlikte, SWI sekansı erken değişikliklerde daha duyarlı olabilir **(46)**.

Son yıllarda QSM adı ile anılan bir post processing tekniği de SWI'daki hipointensitenin kalsifikasyona mı, kana mı ait olduğunu ayırt etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu konuyla ilgili Andreas Deistung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 46 GBM hastasının 43'ünde QSM tekniği ile SWI da izlenen hipointensitelerin kan olduğunu doğrulamışlardır **(9)**.

Faz imajlarda ana amaç faz artefaktlarını ekarte edip sadece ilgili fokal faz alanını göstermektir. SWI'ı T2* GRE'dan ayıran özellikler ise uzun TE, yüksek çözünürlük, akım kompensasyonu ve 3D GRE imajlardaki her bir voxeldeki filtre edilmiş faz bilgisidir **(1)**. Magnitüd ve faz imajların kombinasyonu ile özellikle hemoraji, demir, kalsiyum, yavaş venöz kan duyarlılığı artmıştır **(1)**.

Magnitüd imajlarda yüksek çözünürlük nedeniyle geniş blooming etkisi bulunmaz **(48)**.

Deoksihemoglobinin paramanyetik özelliği ve venöz kanın T2 uzaması damar içindeki deoksijenize kanla çevre beyin dokusu arasındaki faz farklılığını intrinsik kontrast olarak kullanmaktadır. Deoksihemoglobin uzun TE değeriyle TOF, PC ve konvansiyonel MR anjiografinin bile göstermekte zorlandığı 100-200 nm'den bile küçük damarları ayırt edebilmektedir. Bu sayede yavaş akımlı telenjektazi, venöz anjiomların kaput medusası gibi okült vasküler malformasyonlarda vizüalize edilebilmektedir **(1,51)**.

SWI'nın dezavantajları ise hava ve doku interfazında görülen manyetik susceptibilite artefaktı ve buna bağlı paranazal sinüs ve temporal kemik komşuluğundaki alanlarda değerlendirme güçlüğüdür **(1)**. SWI uygulaması 1,5 T'da zaman limitasyonu nedeniyle kısıtlı iken 3T ve paralel görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile hız ve SNR artmış; böylece daha pratik aynı zamanda uygulanabilir hal almıştır **(52)**.

GRAPPA tekniği ile SWI sekansında damar ve beyin arasındaki kontrast farkını değiştirmeden, SNR'ı azaltarak süreyi daha da düşürmek mümkündür (53).

Y. Ge ve arkadaşları optimize gönüllü hastalarda hem 3T hem de 7T'da yaptıkları çalışmalar sonucunda; daha yüksek SNR'a bağlı olarak, 7T'da 3T'ya göre küçük kortikal venlerin ve venüllerin daha fazla sayıda gösterilebildiğini tespit etmişlerdir. 7T'da daha fazla sinyal kaybı olmadan daha ince kesitler ve yüksek rezolüsyon elde edilebildiğini, hem faz hem mIP imajlarda gri-beyaz cevher ayrımının daha net seçilebildiğini de belirtmişlerdir (54).

BEYİN TÜMÖRLERİNDE ANJİOGENEZ ve SWI

Hızlı proliferen olan tümör hücrelerinin artmış metabolizmasına, mevcut vasküler yapılar yeterli olmamaktadır. Buna bağlı olarak gelişen rejyonel hipoksi VEGF'nin upregülasyonuna sebep olur ve anjiogenez artar (55). Anjiogenez; bir dokuda yeni damarlanmanın oluşmasıdır ve glial tümörlerde tümörün agresifliğini ve tümörün viabilitesini göstermektedir (2, 39, 56). Yeni oluşan damarların endotelial permeabilitesi ve vasküler strüktürü anormaldir. VEGF ve diğer anjiogenetik sitokinlerin seviyesi tümör evresi ile artar (55). Yüksek evre gliomalar anjiogeneze ve artmış tümör kanlanmasına bağlı olarak relatif deoksihemoglobin artışı içermektedir. Bu da susceptibilite etkisi ile sinyal kaybına neden olmaktadır (52). Bu sebeple GBM gibi yüksek evreli tümörlerin hemorajik komponentleri de evrelemede kullanılabilir. Bunun içinde intratümöral mikrovaskülariteyi, kanama ve kalsifikasyon odaklarını iyi gösterebilen SWI sekansı kullanılır (2).

SWI VE GLİAL TÜMÖRLER

Yüksek evre gliomlar anjiogeneze ve artmış tümör kanlanmasına bağlı olarak rölatif deoksihemoglobin artışı içermektedir. Bu da susceptibilite etkisi ile sinyal kaybına neden olmaktadır. Göreceli yeni bir görüntüleme olan 3D SWI kan oksijen bağlama kapasitesine ve lokal manyetik susceptibiliteye çok duyarlı olduğu için mikrovöz yapıları, ayrıca ekstrasvasküler kan ürünlerini de göstermektedir.

3D SWI kan oksijen bağlama kapasitesine ve lokal manyetik susceptibiliteye çok duyarlı olduğu için konvansiyonel MRG’de görülemeyen vasküler patolojik strüktürü, mikrovöz strüktürleri ve ekstrasvasküler kan ürünlerini non-invaziv olarak gösterebilir. SWI’nın gelişmesi ile tümördeki venöz vaskülarite ve hemorajinin saptanması da gelişmiştir. Son zamanlarda immünohistokimyasal analizlerde insan glioma hücrelerindeki transferrin ve ferritin reseptör seviyesi tespitinin tümör evrelemesi ile korele olduğu gösterilmiştir. SWI glioma evrelemesinde, demir içeriğinden yararlanarak hemorajiye bağlı susceptibilite artefaktlarını kullanır. SWI’nın T1 kontrastlı sekansı ile evreleme duyarlılığının eşit olduğu hatta bazı lezyonlarda daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

Beyin tümörlerinin tanı ve ayırıcı tanısında kalsifikasyon önemlidir; ancak bazen konvansiyonel MRG ile tanınamayabilir. GRE ile hemorajiden ayıramayabilir bunun için SWI sekansının faz komponenti kullanılabilir (2).

Oligodendrogliomaların %34-80’ inde kalsifikasyon izlenmektedir (7). Kalsifikasyon içeren oligodendrogliomaların 5 yıllık sağ kalım oranları kalsifikasyon içermeyenlere göre 2 kata kadar daha fazladır (8). M.Zulfiqar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intratümöral kalsifikasyon saptamada SWI sekansının duyarlılığını (%98,2) T1 ağırlıklı sekans (%55,3) ve T2 ağırlıklı sekansdan (%73,2) yüksek bulmuşlardır (7).

Mikrohemoraji ve venöz yapılar, venlerin tübüler striktürü ve multiple kesitlerde devam etmesi ile ya da postkontrast SWI ile ayırt edilebilir. Hemorajinin postkontrast intensitesi aynı kalırken vasküler yapıların intensitesi artar **(2, 57)**. SWI sekansında kontrast kullanımı şart değildir. Kontrast toleransı zayıf hastalarda özellikle çocuklarda kontrastsız SWI non invaziv olması, herhangi bir ön hazırlık gerektirmemesi ve istendiği zaman konvansiyonel MRG'ye eklenebilmesi nedeniyle avantajlıdır **(58)**.

Glial tümör evrelemesinde SWI'daki tümör kan ürünlerinin gösterilmesi, MR perfüzyondaki CBV yüksekliği ve MR spektroskopideki kolin/kreatin piki ile koreledir **(2)**.

Literatürde susceptibilite ağırlıklı görüntülerin analizi ile ilgili farklı metotlar tanımlanmıştır. Örneğin Pinker ve arkadaşları **(59)** SWI'daki intratümöral susceptibilite etkisinin oluşumunu ve sıklığını değerlendirmiş iken, Park ve arkadaşları **(39)** SWI'daki intratümöral susceptibilite sinyal intensitesinin morfolojisini ve derecesini değerlendirmişlerdir.

Park ve arkadaşları **(39)** SWI sekansındaki ITSS'lerin sadece tümör vasküleritesini değil aynı zamanda yüksek evreli glial tümörlerde makro ve mikronekrozları da gösterdiğini düşünmektedirler. Yaptıkları çalışmada evre 4 glial tümörlerin %100'ünde ve evre 3 glial tümörlerin %43'ünde ITSS olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak GBM lerin hepsinde ITSS bulurken, düşük evreli tümörlerde hiç ITSS bulmamışlardır. Evre 3 tümörlerde ise durumun farklılık gösterebildiğini saptamışlardır. Evre 4 ve evre 2 tümörlerin ayırtedilmesinde; ITSS ve rCBV max karşılaştırmasında her ikisinin de duyarlılığı %100 iken; ITSS'in özgüllüğü %100, rCBVmax'ın özgüllüğü %85,7 bulunmuştur **(39)**.

Pinker ve arkadaşları **(59)** SWI sekansında ITSS varlığının tümör evrelemesinde PET ve histopatoloji ile korele olduğunu göstermişlerdir.

Masaaki Hori ve arkadaşları **(60)** ITSS'lerin tümöre olan oranına bakmışlardır. Hiç ITSS bulunmayanlara evre 0, ITSS oranı %50' den daha az olanlara evre 1, ITSS oranı %50 ile %100 arasında olana evre 2, ITSS tümörün tamamını kaplamışsa evre 3 olarak sınıflamışlardır. 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada WHO'ya göre yüksek evre olan gliomalarda düşük evre olanlara göre hipointensite oranının daha yüksek olduğunu; ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda WHO evre 3 ve 4 lezyonlarda post kontrast SWI sekansında tümörün çevresinde kontrast sonrası sinyal değişikliği olduğunu ve bunun kan beyin bariyerinin bozulmasının göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

R.Balaji ve arkadaşları **(61)** 48 glial tümörlü hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ITSS bulunmayan tümörleri evre 0, 1-5 ITSS içeren tümörleri evre 1, 5-10 ITSS içeren tümörleri evre 2, 11< ITSS içeren tümörlere ise evre 3 olarak sınıflamışlardır. Ve sonuçta GBM'lerin %100'ünde evre 3 ITSS tespit edip, düşük evre astrositomların ise %100'ünde evre 0 ITSS olduğunu göstermişlerdir.

Wasif Mohammed ve arkadaşları **(57)** yaptıkları çalışmada SWI sekansında yüksek evreli astrositomlarda ortalama 17,7 $\pm$ 12.71, düşük evreli astrositomlarda ise yaklaşık 7,94-7,6 adet küçük damar olduğunu göstermişlerdir.

Chuanting Li ve arkadaşları **(62)** yaptıkları çalışmada konvansiyonel imajlarda ve SWI sekansında tümör içi küçük damar sayısı ve tümör içi hemorajik alanı hesaplamış ve karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak SWI sekansının özgüllük ve duyarlılığını konvansiyonel imajlara göre daha yüksek olduğu belirtmişlerdir.

Konvansiyonel MRG sekansları kimi zaman yaygın infiltrasyon gösteren GBM ile lenfomayı ayırt etmekte yetersiz kalabilir. Böyle durumlarda kontrastlı SWI görüntüleme ile lezyon içi manyetik duyarlılık artefaktının saptanmasının GBM ile B-hücreli lenfoma ayırıcı tanısında oldukça duyarlı olduğu bildirilmiştir **(41)**. GBM'ler

genellikle ITSS içerirken lenfomalar ise genellikle ITSS içermemektedirler. İçerse de çok küçük boyut ve miktarda içermektedirler. GBM içerisindeki ITSS tümördeki neoanjiogenez ile koreledir. Diğer yandan lenfomalar neoanjiogenez içermezler. GBM'deki ITSS'lerin sebebi mikrohemorajiler ve nekroz olup lenfomada bunların görülmesi pek beklenmez **(63)**. S.Peters ve arkadaşları **(63)** yaptıkları çalışmada lenfoma ve GBM hastalarından oluşan bir grupta ITSS bulunmayan tümörlere evre 1, 1-10 ITSS içeren tümörlere evre 2, 11< ITSS içeren tümörlere evre 3 olarak sınıflamışlardır. GBM'lerin ortalama ITSS evresini 2,6, lenfomaların ortalama ITSS evresini 1,2 olarak bulmuşlardır.

Kim HS ve arkadaşları **(52)** yaptıkları çalışmada GBM'de diğer düşük evreli glial tümörlere göre daha çok konglomere ITSS görüldüğünü belirtmişlerdir. Aynı zamanda lenfoma, granülom ve demiyelinizan plak gibi non-tümöral lezyonlarda hiç ITSS görülmemesinin özellikle GBM ve lenfoma ayrımında %100 spesifik olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak SWI ile ilgili bu konudaki genel kanı; lenfoma ve non tümöral lezyonlarda intratümöral susceptibility sinyal bulunmayışı ya da çok az miktarda bulunuşu iken, GBM gibi yüksek evreli tümörlerde çok yoğun intratümöral susceptibility sinyal varlığının saptanmış olması yönündedir.

SWI'nın; GBM ile beyin apsesi ayrımında **(64)**, radyasyon nekrozu ile tümör rekürrensi ayrımında **(65)** ve GBM tedavisinde kullanılan bevacizumab'ın neoanjiogenezini regrese ettiğini göstermekte de **(66)** kullanıldığına dair çalışmalar vardır.

SWI'IN DİĞER KLİNİK KULLANIM ALANLARI

SWI görüntüleme, kan ürünleri (hemosiderin, ferritin), deoksihemoglobin, kalsiyum ve demir gibi diamanyetik ve paramanyetik maddeleri tespit etmekte son derece yüksek hassasiyete sahip bir tekniktir. Bu özelliği nedeniyle görece yeni bir teknik olmasına rağmen kısa sürede çeşitli klinik kullanım alanları doğmuştur **(41)**. SWI sekansının kullanıldığı diğer alanlar arasında serebral amiloid anjiopati, CADASIL, hipertansif ensefalopati, nörodejeneratif hastalıklar, MS, inme, beyin ölümü, venöz sinüs trombozu, vasküler malformasyonlar, travmatik lezyonlar ve diffüz aksonal hasar sayılabilir **(1,67)**. Radbruch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada meme kanseri maling melanoma ve bronşial kanserlerin intrakranial metastazlarının ayırımında SWI'nin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu belirtmişlerdir **(68)**.

MATERYAL ve METOT

Hasta Seçimi:

Kozyatağı Acıbadem Hastanesinde 1 ocak 2012 ve mayıs 2014 tarihleri arasında konvansiyonel MRG ve SWI sekansı ile değerlendirilen hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. MRG esnasında mevcut tümöre yönelik medikal ya da cerrahi hiçbir işlem görmemiş hastalar seçildi.

Preoperatif, biyopsi öncesi ya da radyoterapi öncesi incelemesi hastanemizde bulunmayan ve mevcut incelemede SWI sekansı bulunmayan hastalar, daha önceden opere olmuş ya da tedavi görmüş hastalar, patoloji tanısı hastanemizde bulunmayan hastalar, WHO 2007 sınıflamasına girmemiş glial tümörü olan hastalar ve konvansiyonel imajlarda izlenen major kanaması olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya bu kriterleri karşılayan, 4-79 yaş aralığında yaş ortalaması 36,7 olan 67 hasta alınmıştır. Hastaların 29 'u kadın, 38'i erkek'tir.

Cihaz ve Teknik Parametreler:

Kullanılan cihazlar Siemens Espree 1,5 T ve Siemens Trio 3T'dır. 3T MRG'de 32 kanal 1,5T MRG'de ise 8 kanallı kafa koili kullanılmaktadır. SWI için kullanılan parametreler:

1,5 T için; TR:49 ms, TE:40 ms, Voxel size: 1.1x0.9x2 mm, SNR:1, kesit kalınlığı: 2mm, Base resolution:256, flip angle:15°, FOV phase:230 mm, image matrix: 177x256, süre: 3.59' dk.

3 T için; TR:28 ms, TE:20 ms, Voxel size: 0.8x0.7x1.6 mm, SNR:1, kesit kalınlığı:1,6 mm, Base resolution:320, flip angle:15°, FOV phase: 186,9 mm, image matrix: 247x320, süre: 3.01' dk.

Histopatolojik değerlendirme:

Tümörlerin histopatolojik tanı ve evrelemesi nöropatolog (A.S.) tarafından immünohistokimyasal analizler kullanılarak yapılmıştır.

Radyolojik değerlendirme:

Tüm tümörlerin SWI sekansında izlenen punktat ITSS sayıları 2 radyolog tarafından konsensusla patolojik tanıları bilinmeden kör olarak hesaplanmıştır. ITSS sayısına göre bir sınıflama yapılmıştır. Bu hesaplama sırasında lineer, devamlılığı izlenen damarlara ait hipointensiteler hesaplanmamıştır. Hiç ITSS içermeyen lezyonlar ITSS evre 0, 1-5 ITSS içeren lezyonlar ITSS evre 1, 6-15 ITSS içeren lezyonlar ITSS evre 2, 15< ITSS içeren lezyonlar ITSS evre 3 olarak sınıflandırılmıştır. ITSS olarak izlenmeyen, “punktat olmayan sınırları belirsiz” ve yoğun olarak izlenen susceptibilitylerin sayısı ‘15<’ olarak kabul edilmiştir. ITSS evreleri ile histopatolojik evreler karşılaştırılmıştır.

Aynı zamanda SWI sekansında tümörün çevre dokuya göre genel intensitesine ve bu intensitenin homojenitesine bakılmıştır. Bu intensite izointens/ hipointens/ hiperintens olarak ve homojen/heterojen olarak sınıflandırılmış ve histopatolojik evre ile karşılaştırılmıştır. 67 hastadan 2 hastanın tümörleri SWI sekansında tamamen ITSS ile kaplı olduğundan SWI sekansındaki intensiteleri hesaplanamamıştır.

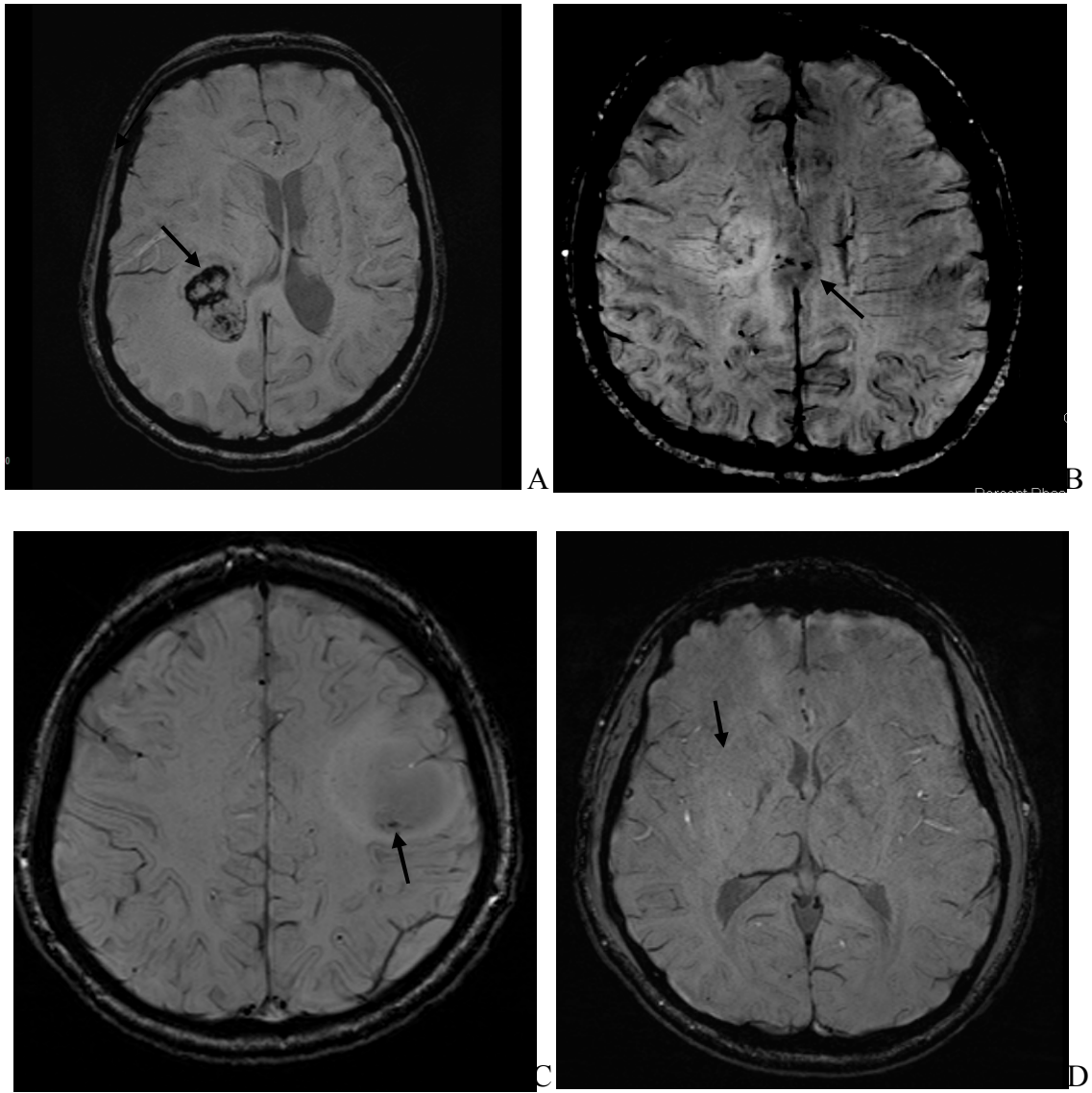


Fig 4: A: ITSS evre 3/ B: ITSS evre 2/ C: ITSS evre 1/ D:ITSS evre 0

SONUÇ

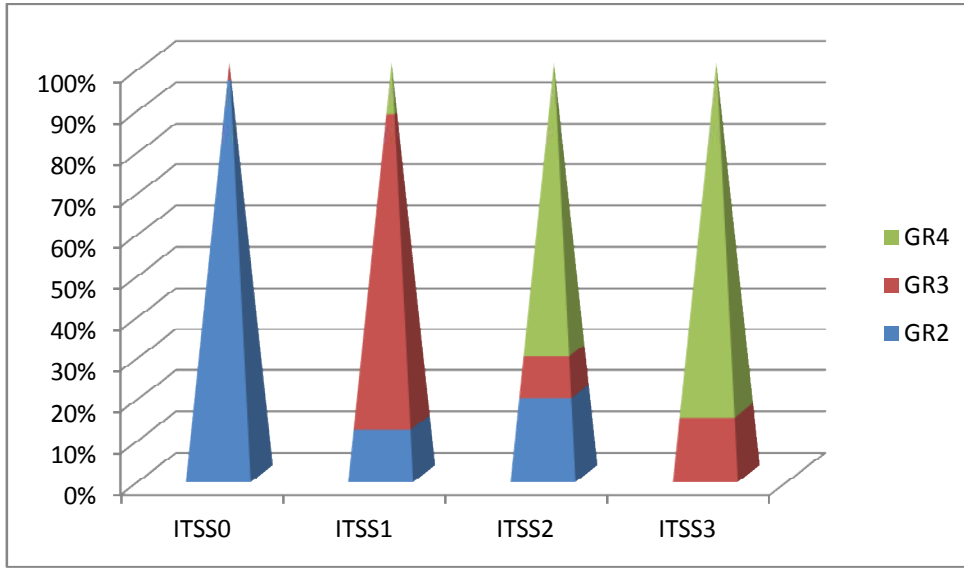
Çalışmaya katılan 67 hastanın histopatolojik olarak 30 tanesi evre 4, 12 tanesi evre 3, 25 tanesi evre 2'dir. Evre 2 kitlelerin 3 tanesi pilomiksoid astrositom, 6 tanesi fibriler astrositom, 3 tanesi oligoastrositom, 11 tanesi oligodendrogliom, 1 tanesi protoplazmik astrositom ve 1 tanesi ise pleomorfik ksantoastrositomdur. Evre 3 kitlelerin 4 tanesi anaplastik astrositom, 2 tanesi anaplastik oligodendrogliom, 5 tanesi anaplastik oligoastrositom ve 1 tanesi gliomatozis serebridir.

Histopatolojik evre 4 tümörlerin %100'ünde ITSS bulunmuştur. Histopatolojik olarak evre 4 olan tümörlerin %73,3 'ü ITSS evre 3, %23,3' ü ITSS evre 2 ve %3,3'ü ITSS evre 1'dir. Histopatolojik olarak evre 2 tümörlerin %88'inde hiç ITSS bulunmamış olup ITSS evre 0'dır; kalanların % 4'ü ITSS evre 1 ve %8'i ITSS evre 2 olup bu grupta hiç ITSS evre 3 lezyon saptanmamıştır. Histopatolojik olarak evre 3 olup da ITSS evre 0 olan tek bir hasta bulunmaktadır. O da gliomatozis serebri tanılıdır. ITSS bulunmayan (ITSS evre 0) 23 kitlenin % 95,6'sı histopatolojik olarak evre 2 gliomalardır. Kalan 1 hasta ise histopatolojik olarak evre 3 gliomatozis serebridir. ITSS evre 3 olan 26 tane kitlenin %84,6'sı histopatolojik evre 4, kalan %15,4'ü ise histopatolojik olarak evre 3'tür.

25 tane düşük evreli tümörün ortalamama ITSS sayısı 1,2'dir. Yüksek evreli tümörlerde hesaplanamayacak kadar çok ITSS sayısına sahip hastalar olduğundan dolayı, yüksek evreli tümörlerin ortalama ITSS sayısı tespit edilememiştir.

	ITSS0	ITSS1	ITSS2	ITSS3
GR2	22	1	2	0
GR3	1	6	1	4
GR4	0	1	7	22

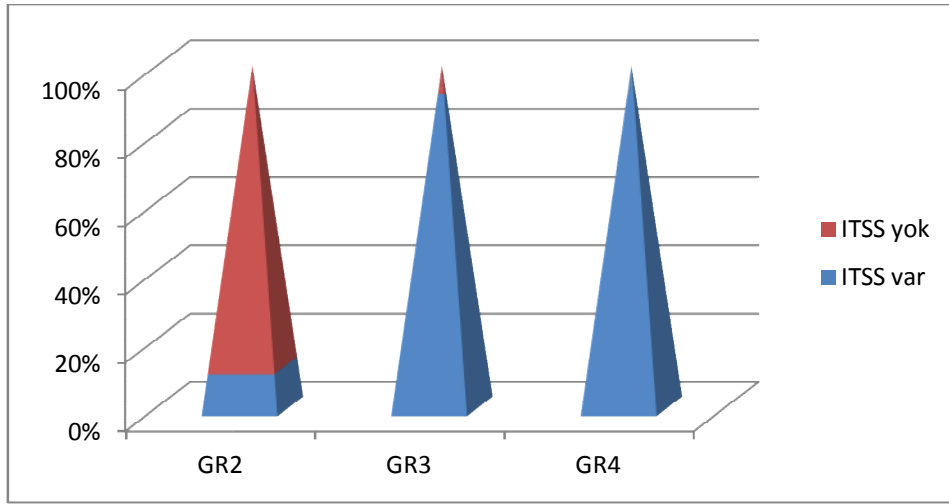
Tablo 1: Histopatolojik evre ile ITSS evrelerinin dağılımını gösteren tablo



Tablo 2: Histopatolojik evre ile ITSS evrelerinin dağılımını gösteren grafik.

	ITSS var	ITSS yok
GR2	3(%12)	22(%88)
GR3	11(%91.6)	1(%8.4)
GR4	30 (%100)	0(%0)

Tablo 3: ITSS varlığı ile tümör evresi arasındaki ilişkiyi gösteren tablo.



Tablo 4: ITSS varlığı ile tümör evresi arasındaki dağılımı gösteren grafik.

	ITSS var	ITSS yok
HGG	41	1
LGG	3	22

Tablo 5: ITSS varlığına göre yüksek evre - düşük evre dağılımı.

ITSS varlığının yüksek ve düşük glial tümörleri ayırt etmesinin duyarlılığı %97,6, özgülüğü %88, negatif prediktif değeri %95,65, pozitif prediktif değeri ise %93.18 olarak saptanmıştır.

Tümörlerin SWI'daki intensitelerine bakıldığında 25 hiperintens lezyonun 8 tanesi heterojen hiperintens 17 tanesi homojen hiperintensdir. 8 heterojen hiperintens lezyonun 4 tanesi evre 2, 1 tanesi evre3, 3 tanesi de evre 4'tür. 17 homojen hiperintens lezyonun 10 tanesi evre 2, 2 tanesi evre 3, 5 tanesi evre 4'tür.

31 hipointens lezyonun 17 tanesi homojen 14 tanesi heterojendir. 17 homjen hipointens

lezyonun 6 tanesi evre 2, 6 tanesi evre 3, 5 tanesi evre 4 'tür. 14 heterojen hipointens lezyonun 2 tanesi evre 2, 2 tanesi evre 3, 10 tanesi evre 4 'tür.

9 izointens lezyonun 3 tanesi homojen, 6 tanesi heterojendir. 3 homojen izointens lezyonun 2 tanesi evre 2, 1 tanesi evre 3'tür. 6 heterojen izointens lezyonun 5 tanesi evre 4, 1 tanesi evre 2'dir. Bu veriler doğrultusunda tümör intensitesi ve evresi arasındaki ilişki ile ilgili anlamlı sonuç bulunamamıştır.

	GR 2	GR 3	GR 4	TOPLAM
HOMOJEN HİPERİNTENS	10	2	5	17
HETEROJEN HİPERİNTENS	4	1	3	8
HOMOJEN HİPOİNTENS	6	6	5	17
HETEROJEN HİPOİNTENS	2	2	10	14
HOMOJEN İZOİNTENS	2	1	0	3
HETEROJEN İZOİNTENS	1	0	5	6

Tablo 6: Tümör intensitesi ile evreleri karşılaştıran tablo.

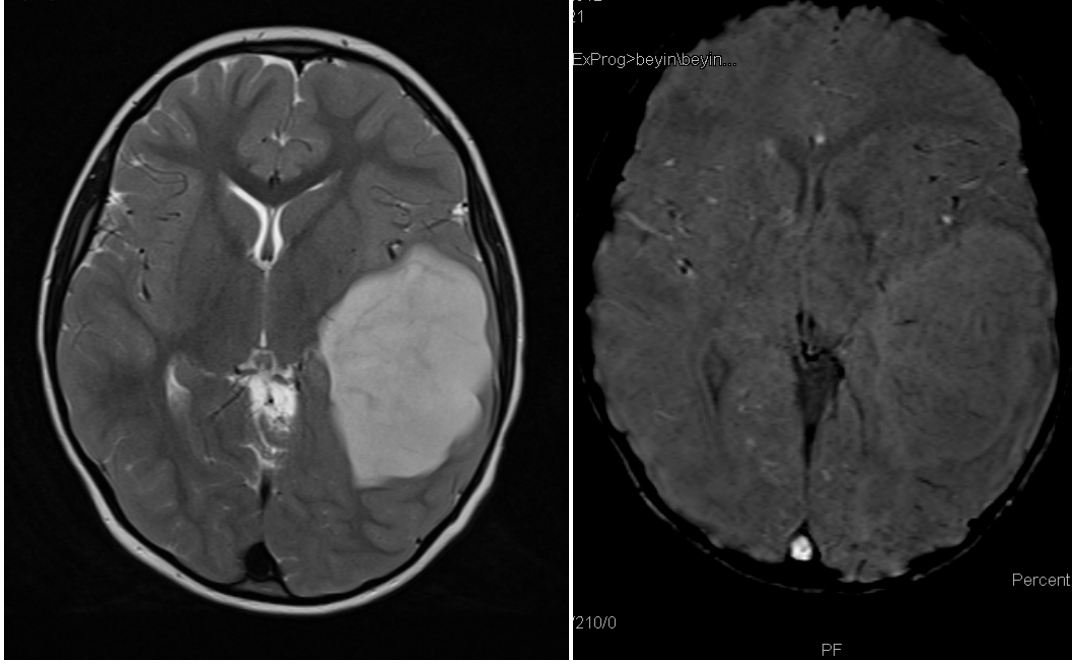


Fig 5: Pilomiksoïd astrositom (grade 2), ITSS evre 0, SWI da homojen hiperintens kitle.

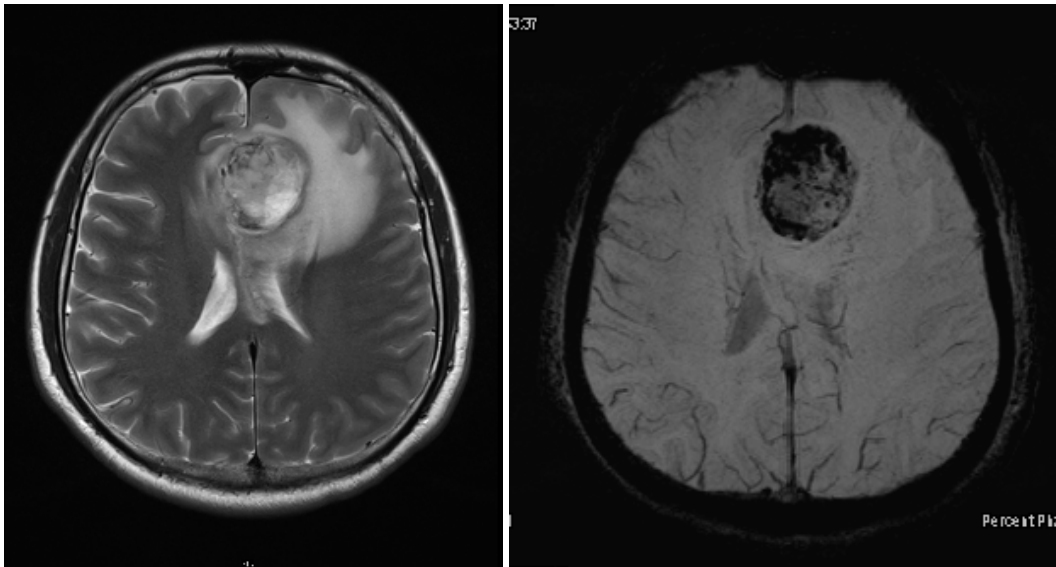


Fig 6: GBM (grade 4), ITSS evre 3, SWI da heterojen hipointens kitle.

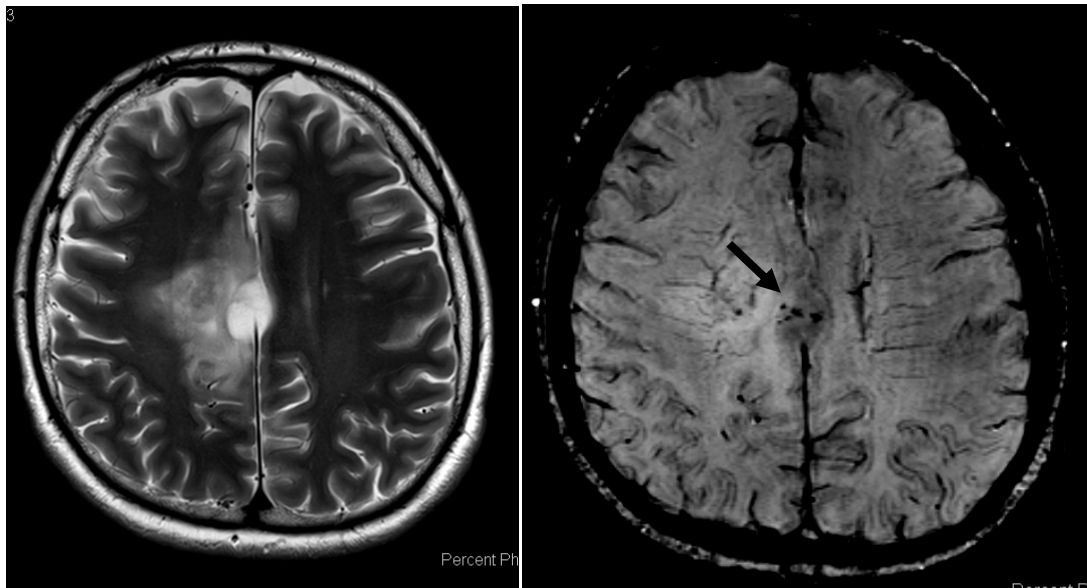


Fig 7: Oligodendroglioma grade 2, ITSS evre 2, SWI da homojen hiperintens kitle.

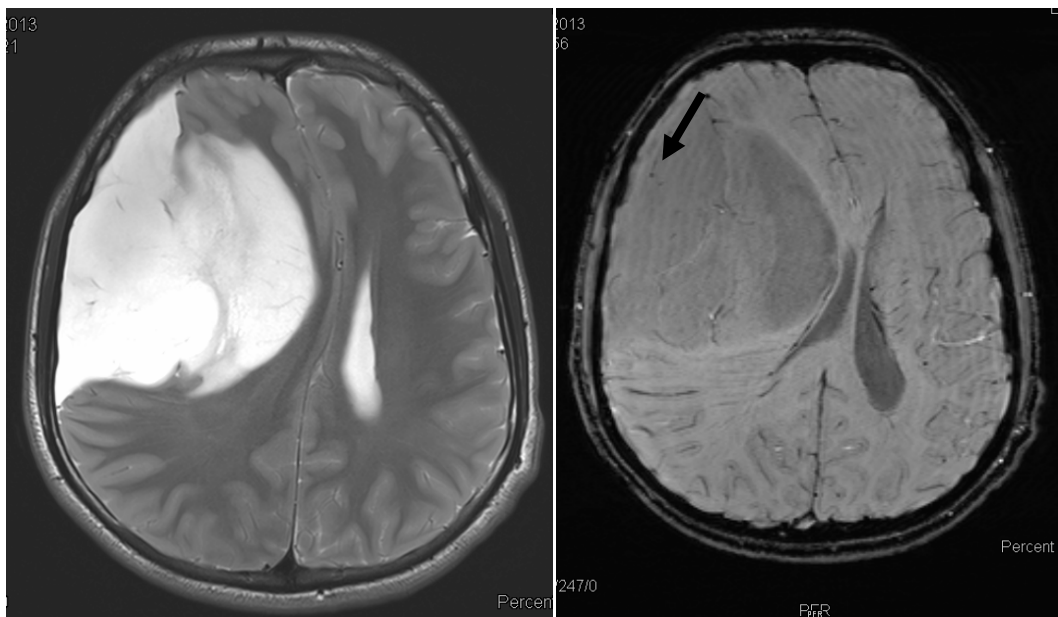


Fig 8: Anoplastik oligodendroglioma grade 3, ITSS evre 1, SWI da homojen hipointens kitle.

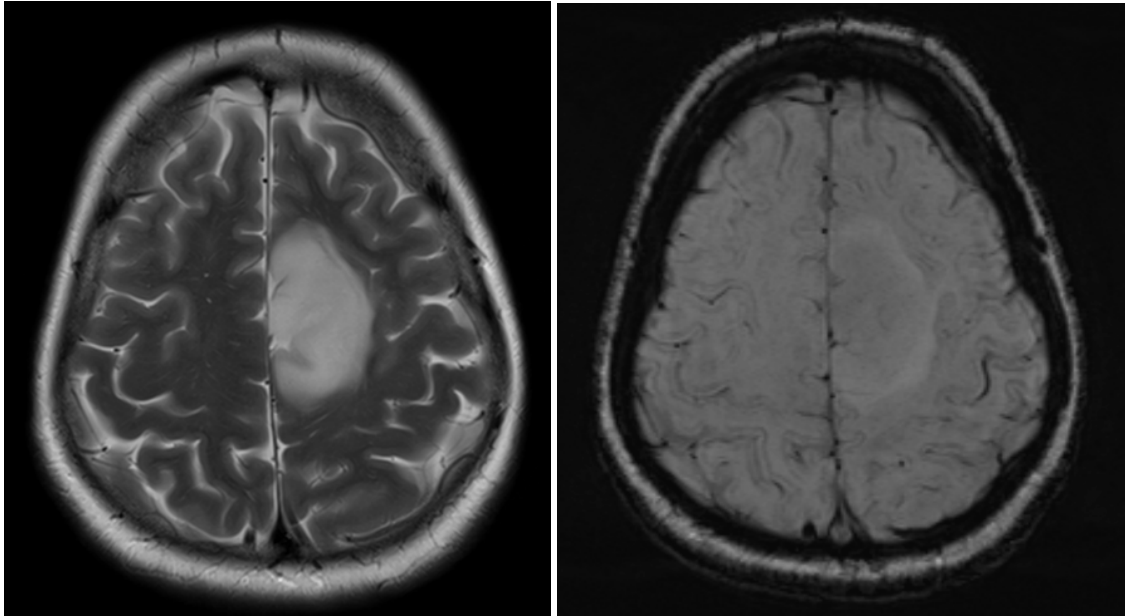


Fig 9: Oligoastroситom, grade 2, ITSS evre 0, SWI da homojen hiperintens.

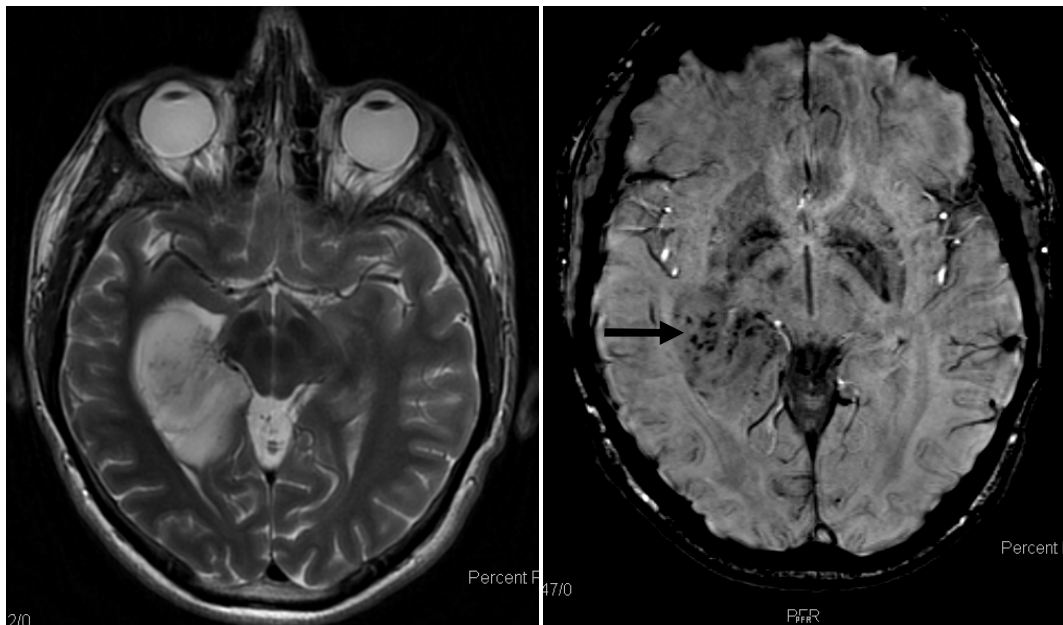


Fig 10: Anaplastik oligoastroситom grade 3, ITSS evre 3, SWI da homojen hipointens kitle.

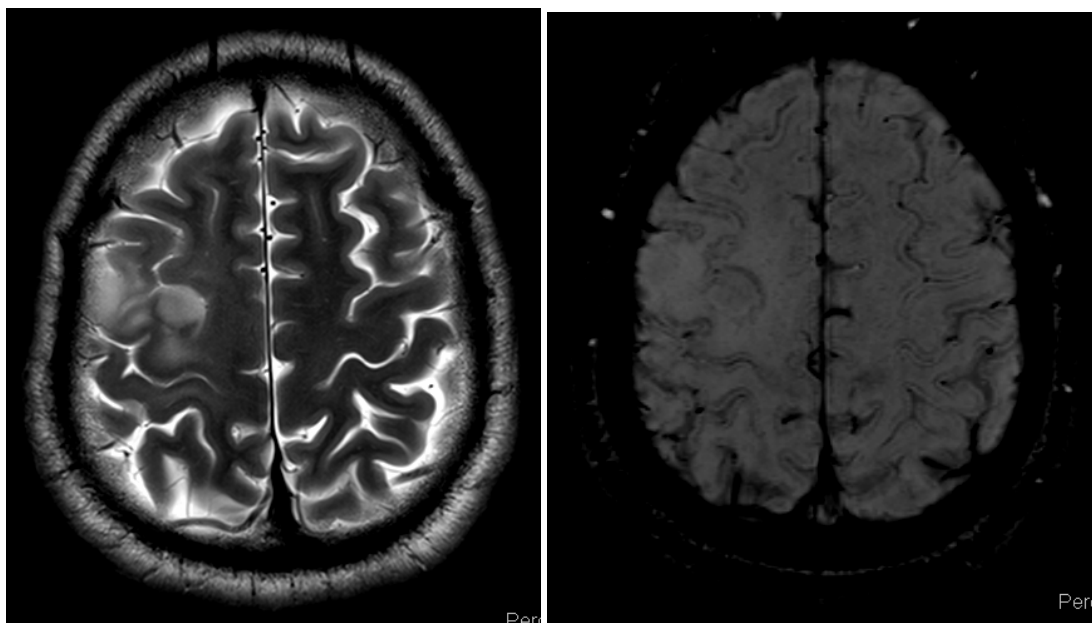


Fig 11: Pleomorfik ksantoastrositom, grade 2, ITSS evre 0, SWI da homojen hiperintens kitle.

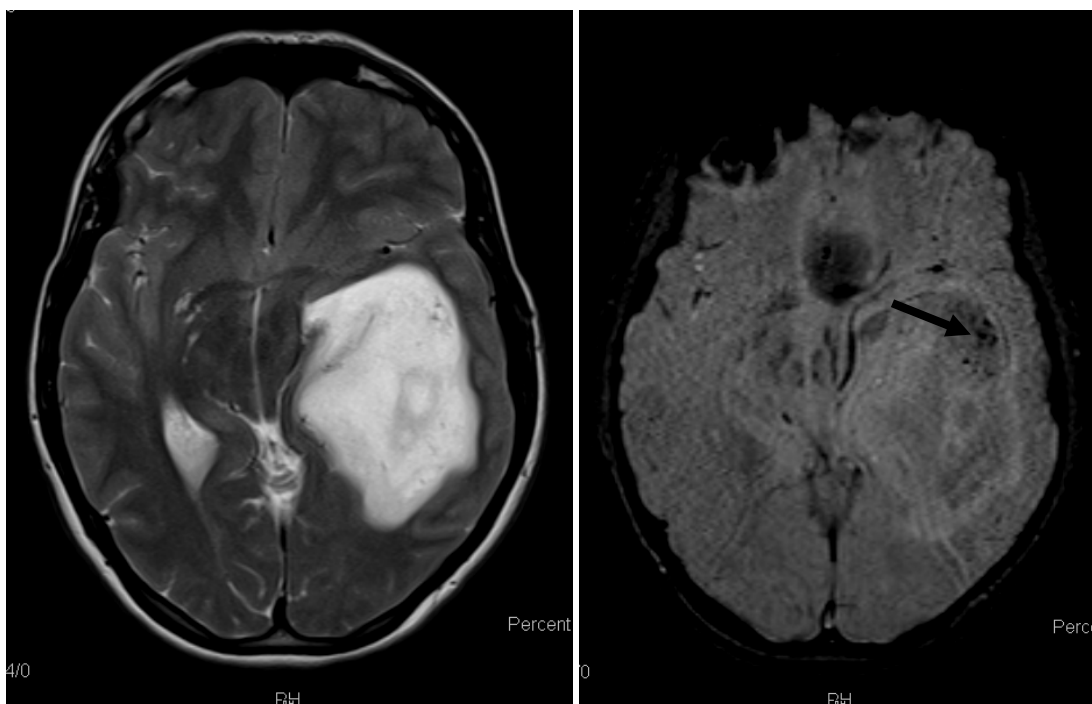


Fig 12: Fibriler astrositom, grade 2, ITSS evre 2, SWI da heterojen hipointens kitle.

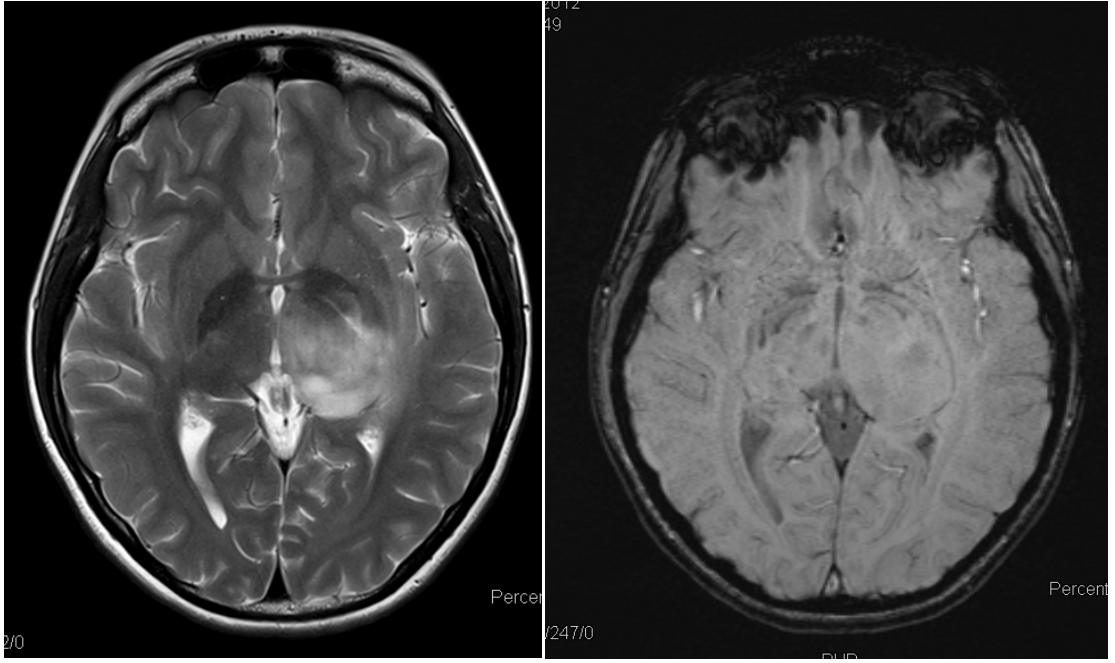


Fig 13: GBM, grade 4, ITSS evre 2, SWI da heterojen hipointens kitle.

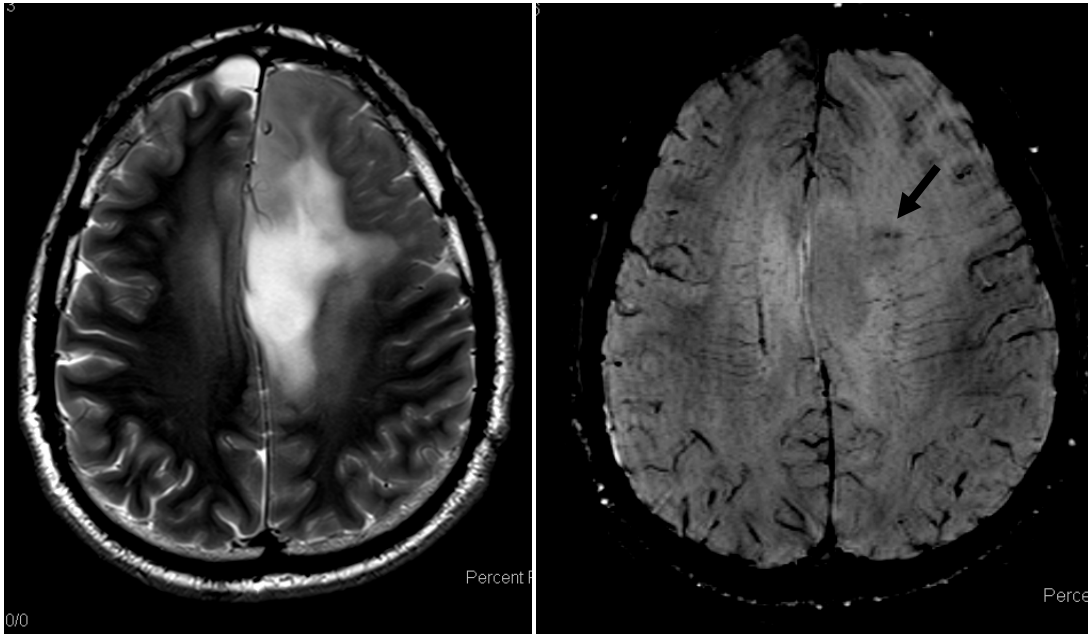


Fig 14: Fibriler astrositom, grade 2, ITSS evre 0, SWI da homojen hiperintens kitle. Siyah ok: devamlılığı izlenen vasküler yapıya ait görünüm.

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda glial tümörlerde ITSS varlığının yüksek evreli tümörlere, ITSS yokluğunun ise düşük evreli tümörlere işaret ettiğini tespit etmiş bulunmaktayız. Bu konudaki duyarlılığımız %97,6, özgüllüğümüz %88, negatif prediktif değerimiz %95,65, pozitif prediktif değerimiz ise %93.18'dir. Bu değerler Masaaki Hori ve arkadaşlarının tespitinin aksine istatistiksel olarak anlamlıdır.

Histopatolojik evre 4 tümörlerin %100'ünde ITSS bulunmuştur. Bu oran GBM'ler açısından çok yüksek bir oran olup; Park ve arkadaşları, R.Balaji ve arkadaşları gibi literatürde ki pek çok çalışmayla uyumludur.

Histopatolojik olarak evre 2 tümörlerin %88'inde hiç ITSS bulunmamış olup bu grupta ITSS içerenlerin de hiçbirinde ITSS evre 3 lezyon saptanmamıştır. Bu da ITSS evre 3 lezyonun yüksek evreli tümörlere spesifik olduğunu göstermektedir.

Park ve arkadaşları yaptıkları çalışmada histopatolojik olarak evre 3 olan tümörlerde ITSS varlığının değişken olduğunu (%43) belirtmişlerdir. Ancak bizim yaptığımız çalışmada evre 3 tümörlerde ITSS varlığı sadece 1 hastada saptanamamıştır. Yani evre 3 tümörlerde ITSS % 91,6 gibi yüksek oranda tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda düşük evreli tümörlerde ortalama ITSS sayısı 1,2 olup Wasif Mohammed ve arkadaşlarının hesapladıkları 7,94-7,6 değer aralığından oldukça azdır. Park ve arkadaşları ya da R.Balaji ve arkadaşlarının aksine az sayıda da olsa ITSS içeren düşük evreli tümörler mevcuttur. Bu da hasta sayımızın diğer çalışmalardan daha fazla olmasıyla alakalı olabilir.

Bizim çalışmamızda -R.Balaji ve arkadaşlarının aksine -GBM hastalarının ITSS evre 3 ağırlıklı olsa da farklı derecelerde de ITSS içerdiği tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak evre 3 olan tümörlerde de farklı derecelerde ITSS bulunmaktadır ve 1 hastada ise ITSS bulunmamaktadır. Dolayısı ile mevcut veriler doğrultusunda ITSS derecesinden ziyade ITSS mevcudiyetinin daha önemli olduğu görülmektedir.

Tezimize ters düşen 4 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan 1 tanesi yüksek evreli olmasına rağmen ITSS içermemektedir, 3 tanesi ise düşük evreli olmasına rağmen ITSS içermektedir. Histopatolojik olarak evre 3 olup da ITSS içermeyen tek tümör de gliomatozis serebri tanısına sahiptir.

Çalışmaya katılan 67 hastanın histopatolojik olarak %44,7'si evre 4, %17,9'u evre 3, %37,3'ü evre 2'dir. Yani literatüre uygun olarak bizim çalışma grubumuzda da gliomaların çoğunu GBM'ler oluşturmaktadır. Evre 2 kitlelerin %44'ü oligodendrogliom, %44'ü astrositom, %12'si ise oligoastrositomdur. Tüm hastalar arasında oligodendrogliom oranı %16,7 olup bu da literatürde ki %5-20 oranına uygundur

Tümörlerin SWI'daki intensitelerine bakıldığında bu veriler doğrultusunda tümör intensitesi ve evresi arasındaki ilişki ile ilgili anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif olması ve post-kontrast SWI sekansının bulunmayışıdır. Bu çalışma prospektif olarak post-kontrast SWI sekansı da değerlendirilerek, QSM metoduyla karşılaştırılarak ve hatta SWI klavuzluğu eşliğinde yapılan biyopsiler ile tümörün farklı bölgesindeki farklı evreler tespit edilerek daha ileriye götürülmelidir.

ÖZET

Amaç: Tümörlerin evrelemesi yapılacak tedaviyi ve prognozu belirlemesi açısından önemlidir. Kesin tümör tipinin belirlenmesi ve evrelemesinde histopatoloji altın standart olsa da radyolojik yöntemlerde pre-operatif evrelemede kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada bu amaçla SWI'ı kullandık.

Materyal ve Metot: Patolojik olarak glial tümör tanısı almış 67 hastanın (4 - 79 yaş aralığında, yaş ortalaması 36,7 olan 29 'u kadın, 38'i erkek) retrospektif olarak preoperatif MRG görüntülemelerindeki SWI sekansları değerlendirilmiştir. Tüm tümörlerin SWI sekansında izlenen punktat ITSS sayıları 2 radyolog tarafından konsensusla patolojik tanıları bilinmeden kör olarak hesaplanmıştır. Hiç ITSS içermeyen lezyonlar ITSS evre 0, 1-5 ITSS içeren lezyonlar ITSS evre 1, 6-15 ITSS içeren lezyonlar ITSS evre2, 15< ITSS içeren lezyonlar ITSS evre 3 olarak sınıflandırılmıştır. ITSS olarak izlenmeyen, "punktat olmayan sınırları belirsiz" ve yoğun olarak izlenen susceptibilitelerin sayısı '15<' olarak kabul edilmiştir. ITSS evreleri ile histopatolojik evreler ve tanıları karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda SWI sekansında tümörün çevre dokuya göre genel intensitesine izo, hipo, hiperintens olarak ve bu intensitenin homojen / heterojen oluşuna bakılmıştır.

Bulgular: ITSS varlığının yüksek ve düşük glial tümörleri ayırt etmesinin duyarlılığı %97,6, özgüllüğü %88, negatif prediktif değeri %95,65, pozitif prediktif değeri ise %93,18 olarak hesaplanmıştır. Tümörlerin SWI'daki intensitelerine bakıldığında ise bu veriler doğrultusunda tümör intensitesi ve evresi arasındaki ilişki ile ilgili anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Sonuç: Glial tümörlerde ITSS varlığı yüksek evreli tümörlere, ITSS yokluğu ise düşük evreli tümörlere işaret etmektedir. Mevcut veriler doğrultusunda ITSS derecesinden ziyade ITSS mevcudiyetinin daha etkili olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Roberto Gasparotti, Lorenzo Pinelli, Roberto Liserre; **New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay**; Insights Imaging (2011) 2:335–347
- 2) S. Mittala, -Z. Wue,-J. Neelavallib, and E.M. Haackeb ; **Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2**; AJNR February 2009 30: 232-252
- 3) Stefanie Eriksson; **A study of susceptibility-weighted MRI including a comparison of two different implementations**; Master of Science Dissertation: Department of Medical Radiation Physics, Clinical Sciences, Lund Lund University, Lund Sweden, spring 2011
- 4) Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre JY.; **Primary brain tumours in adults**; AJNR Am J Neuroradiol. 2009; 30(8):1574-9
- 5) Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. ; **Advanced MR imaging of gliomas: an update**; Biomed Res int. 2013;2013: 970586.
- 6) Cha S. **Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology**. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Mar;27(3):475-87.
- 7) Zulfiqar M, Dumrongpisutikul N, Intrapiromkul J, Yousem DM. **Detection of intratumoral calcification in oligodendrogliomas by susceptibility-weighted MR**

imaging; AJNR Am J Neuroradiol. 2012 May;33(5):858-64.

8) Shimizu KT, Tran LM, Mark RJ, Selch MT ; Management of oligodendrogliomas; Radiology. 1993 Feb;186(2):569-72.

9) Deistung A, Schweser F, Wiestler B, Abello M, Roethke M, Sahm F, Wick W, Nagel AM, Heiland S, Schlemmer HP, Bendszus M, Reichenbach JR, Radbruch A; Quantitative susceptibility mapping differentiates between blood depositions and calcifications in patients with glioblastoma. PLoS One. 2013; 8(3): e57924.

10) Özdoğan K, Yıldız E, Dinçer A, Sav A, Pamir MN: Using intraoperative dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI to identify residual tumor in glioblastoma surgery; J Neurosurg.2014 Jan;120(1):60-6.

11) David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, Anne Jouvett, Bernd W. Scheithauer, Paul Kleihues; The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system ; Acta Neuropathol. 2007 August; 114(2): 97–109.

12) Young GS; Advanced MRI of adult brain tumors. Neurol Clin. 2007 Nov;25(4):947-73

13) Nöroradyoloji manyetik rezonans uygulamaları; Türk Manyetik Rezonans derneği Mayıs 2006; Editör Prof. Dr. İlhan Erden

14) Ercan Tuncel; **Klinik Radyoloji**; 2012, 2. Baskı /Manyetik rezonans görüntüleme (Sf:106-151)

15) Kinuko Kono, Yuichi Inoue, Keiko Nakayama, Miyuki Shakudo, Michiharu Morino, Kenji Ohata, Kenichi Wakasa, **The Role of Diffusion-weighted Imaging in Patients with Brain Tumors**; AJNR Am J Neuroradiol 22: 1081–1088, June/July 2001

16) Bisdas S, Koh TS, Roder C, Braun C, Schittenhelm J, Ernemann U, Klose U
Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: feasibility of the method and initial results. Neuroradiology. 2013 Oct;55(10):1189-96

17) Bai X, Zhang Y, Liu Y, Han T, Liu L: **Grading of supratentorial astrocytic tumors by using the difference of ADC value.** Neuroradiology. 2011 Jul;53(7):533-9

18) Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, Terbrugge K
Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Nov;29(10):1872-7.

19) Alvarez-Linera J, Benito-León J, Escribano J, Rey G: **Predicting the histopathological grade of cerebral gliomas using high b value MR DW imaging at 3-tesla.** : J Neuroimaging. 2008 Jul;18(3):276-81.

20) Lam WW, Poon WS, Metreweli C: Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? : Clin Radiol. 2002 Mar;57(3):219-25.

21) Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, Choc M, Horemuzová J, Ferdová E, Kreuzberg B; Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors; Eur J Radiol. 2010 Jun;74(3):428-36

22) Server A, Graff BA, Josefsen R, Orheim TE, Schellhorn T, Nordhøy W, Nakstad PH: Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3 T. Eur J Radiol. 2014 Mar;83(3):e156-65.

23) Liu X, Tian W, Kolar B, Yeane GA, Qiu X, Johnson MD, Ekholm S: MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas: Neuro Oncol. 2011 Apr;13(4):447-55.

24) Jolapara M, Patro SN, Kesavadas C, Saini J, Thomas B, Gupta AK, Bodhey N, Radhakrishnan VV: Can diffusion tensor metrics help in preoperative grading of diffusely infiltrating astrocytomas? A retrospective study of 36 cases. Neuroradiology. 2011 Jan;53(1):63-8.

25) Barış Sel: MR spektroskopinin beyin tümörlerindeki önemi /Uzmanlık Tezi/ 2005/ T.C. Sağlık Bakanlığı Bezm-i Âlem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ Nöroşirürji kliniği

- 26) Gülin Öz, Jeffrey R. Alger, Peter B. Barker, Robert Bartha, Alberto Bizzi, Chris Boesch, Patrick J. Bolan, Kevin M. Brindle, Cristina Cudalbu, Alp Dinçer, Ulrike Dydak, Uzey E. Emir, Jens Frahm, Ramón Gilberto González, Stephan Gruber, Rolf Gruetter, Rakesh K. Gupta, Arend Heerschap, Anke Henning, Hoby P. Hetherington, Franklyn A. Howe, Petra S. Hüppi, Ralph E. Hurd; **Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders 1**; RSNA, Radiology; March 2014, volume 270, issue 3
- 27) Neuroimaging Clin N Am. Aug 2010; 20(3): 293–310. **Imaging of Brain Tumors: MR Spectroscopy and Metabolic Imaging**; Alena Horská, Ph. D. and Peter B. Barker, D. Phil.
- 28) Weis J, Ring P, Olofsson T, Ortiz-Nieto F, Wikström J: **Short echo time MR spectroscopy of brain tumors: grading of cerebral gliomas by correlation analysis of normalized spectral amplitudes**: J Magn Reson Imaging. 2010 Jan;31(1):39-45.
- 29) Law M, Yang S, Wang H, et al. **Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging**. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24(10):1989–1998.
- 30) Liu ZL, Zhou Q, Zeng QS, Li CF, Zhang K: **Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using diffusion-weighted imaging-guided single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy**: J Int Med Res. 2012;40(1):76-84.

- 31) Jaskólski DJ, Fortuniak J, Majos A, Gajewicz W, Papierz W, Liberski PP, Sikorska B, Stefańczyk L : **Magnetic resonance spectroscopy in intracranial tumours of glial origin**: Neurol Neurochir Pol. 2013 Sep-Oct;47(5):438-49.
- 32) Zeng Q, Liu H, Zhang K, Li C, Zhou G : **Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy**: Magn Reson Imaging. 2011 Jan;29(1):25-31.
- 33) Zhou GF, Wang XY, Gong CG, Liu F, Wang RW : **Value of proton magnetic resonance spectroscopy with two-dimensional chemical-shift imaging in evaluating brain gliomas**. : Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2008 Aug;28(8):1342-4.
- 34) Bendini M, Marton E, Feletti A, Rossi S, Curtolo S, Inches I, Ronzon M, Longatti P, Di Paola F: **Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients**: Acta Neurochir (Wien). 2011 Feb;153(2):403-12.
- 35) Chernov MF, Ono Y, Muragaki Y, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K : **Differentiation of High-Grade and Low-Grade Gliomas Using Pattern Analysis of Long-Echo Single-Voxel Proton Magnetic Resonance Spectroscopy ((1)H-MRS)**: Neuroradiol J. 2008 Jun 3;21(3):338-49.

- 36) Evangelia I. Zacharaki, Sumei Wang, Sanjeev Chawla, Dong Soo Yoo, Ronald Wolf,^a Elias R. Melhem,^a and Christos Davatzikos ; **Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme**; Magn Reson Med. 2009 December; 62(6): 1609–1618.
- 37) Alan Jackson, James O'Connor, Gerard Thompson and Samantha Mills: **Magnetic resonance perfusion imaging in neuro-oncology**: Cancer Imaging(2008)8(1): 186-199
- 38) J Neuroradiol. 2011 Oct;38(4):207-13. doi: 10.1016/j.neurad.2010.12.003. Epub 2011 Feb 25. **Grading of adults primitive glial neoplasms using arterial spin-labeled perfusion MR imaging**. Canale S¹, Rodrigo S, Tourdias T, Mellerio C, Perrin M, Souillard R, Oppenheim C, Meder JF.
- 39) Park MJ, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Park SM, Kim SY; **Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging**; AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Aug;30(7):1402-8.
- 40) Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, et al. **High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging**. Clin Radiol 2005;60(4):493–502.
- 41) Atay VURAL; **Akut iskemik inmede manyetik duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (susceptibility weighted imaging, swi) bulgularının, diğer klinik ve görüntüleme**

bulgularıyla ilişkisinin incelenmesi; UZMANLIK TEZİ /2013/ Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi/ Nöroloji Anabilim Dalı

42) Alexander Rauscher, Jan Sedlacik, Markus Barth, E. Mark Haacke, and Jürgen R. Reichenbach1; **Noninvasive Assessment of Vascular Architecture and Function during Modulated Blood Oxygenation Using Susceptibility Weighted Magnetic Resonance Imaging**; Magn Reson Med. 2005 Jul;54(1):87-95

43) E. Mark Haacke, PhD; Susceptibility Weighted Imaging brochure; **Opening new doors to clinical applications of magnetic resonance imaging, 5th edition (2006)**

44) Hodel J, Rodallec M, Gerber S, Blanc R, Maraval A, Caron S, Tyvaert L, Zuber M, Zins M.; **Susceptibility weighted magnetic resonance sequences "SWAN, SWI and VenobOLD": technical aspects and clinical applications**; J Neuroradiol. 2012 May;39(2):71-86.

45) Åsa Carlsson; **Susceptibility effects in MRI and 1H MRS The spurious echo artifact and susceptibility measurements**; Master of Science Dissertation /2007/ Department of Radiation Physics, Göteborg University

46) Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM; **Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children**; AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Jan;29(1):9-17.

- 47) Löbel U, Sedlacik J, Sabin ND, Kocak M, Broniscer A, Hillenbrand CM, Patay Z; **Three-dimensional susceptibility-weighted imaging and two-dimensional T2*-weighted gradient-echo imaging of intratumoral hemorrhages in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma**; Neuroradiology. 2010 Dec;52(12):1167-77.
- 48) E.M. Haackea, S. Mittalc, Z. Wue, J.Neelavallib Y. , C.N. Chenga; **Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1**; AJNR January 2009 30: 19-30
- 49) Robinson RJ, Bhuta S. ; **Susceptibility- Weighted Imaging of the brain: Current utility and potential applications** ; J Neuroimaging. 2011 Oct;21(4):e189-204.
- 50) Thomas B, Somasundaram S, Thamburaj K, Kesavadas C, Gupta AK, Bodhey NK, ; **Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain – a pictorial review.** ; Neuroradiology. 2008 Feb;50(2):105-16.
- 51) Vivek Sehgal, Zachary Delproposto, Djamel Haddar, E. Mark Haacke, Andrew E. Sloan, Lucia J. Zamorano, Geoffery Barger, Jiani Hu, Yingbiao Xu, MS, Karthik Praveen Prabhakaran, Ilaya R. Elangovan, Jaladhar Neelavalli, and Juergen R. Reichenbach: **Susceptibility-Weighted Imaging to Visualize Blood Products and Improve Tumor Contrast in the Study of Brain Masses**; J Magn Reson Imaging. 2006 Jul;24(1):41-51.

- 52) Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY; Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study; AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Sep;30(8):1574-9.**
- 53) Lupo JM, Banerjee S, Hammond KE, Kelley DA, Xu D, Chang SM, Vigneron DB, Majumdar S, Nelson SJ; GRAPPA-based susceptibility weight imaging of normal volunteers and patients with brain tumor at 7 T; Magn Reson Imaging . 2009 May; 27(4):480-8.**
- 54) Y. Ge, S. Barnes, S. Heller, Y. Xu, Q. Chen, E. M. Haacke, and R. I. Grossman: Three-dimensional high resolution venography using susceptibility weighted imaging at 7T; Chin J Magn Reson Imaging, 2010, Vol 1, No 2**
- 55) Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ; Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity.; AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Jun-Jul;26(6):1446-54.**
- 56) Robert Brasch, Karl Turetschek; MRI characterization of tumors and grading angiogenesis using macromolecular contrast media: status report; Eur J Radiol. 2000 Jun;34(3):148-55**
- 57) Mohammed W, Xunning H, Haibin S, Jingzhi M; Clinical applications of susceptibility-weighted imaging in detecting and evresing intracranial gliomas: a review; Cancer Imaging. 2013 Apr 24;13:186-95.**

58) Park SM, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY.; Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T.; Br J Radiol. 2010 Jun;83(990):466-75.

59) Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I, Hoeffberger R, Szomolanyi P, Karanikas G, et al; High-resolution contrast-enhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain tumors:correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings; AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:1280–6.

60) Hori M, Mori H, Aoki S, Abe O, Masumoto T, Kunimatsu S, Ohtomo K, Kabasawa H, Shiraga N, Araki T; Three-dimensional susceptibility-weighted imaging at 3 T using various image analysis methods in the estimation of evresing intracranial gliomas.; Magn Reson Imaging. 2010 May;28(4):594-8.

61) R. Balaji; Chennai, TAMILNADU; Susceptibility weighted imaging in evresing of cerebral gliomas- a new perspective; ECR 2012 Poster Type: Scientific Exhibit /Poster: C-794

62) Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L; Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. ; Eur J Radiol. 2010 Jul;75(1):e81-5.

- 63) Peters S, Knöb N, Wodarg F, Cnyrim C, Jansen O. Rofo.; **Glioblastomas vs. lymphomas: more diagnostic certainty by using susceptibility-weighted imaging (SWI)**; Rofo, 2012 Aug;184(8):713-8.
- 64) Toh CH, Wei KC, Chang CN, Hsu PW, Wong HF, Ng SH, Castillo M, Lin CP.; **Differentiation of pyogenic brain abscesses from necrotic glioblastomas with use of susceptibility-weighted imaging**; AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Sep;33(8):1534-8.
- 65) Al Sayyari A, Buckley R, McHenery C, Pannek K, Coulthard A, Rose S; **Distinguishing recurrent primary brain tumor from radiation injury:a preliminary study using a susceptibility-weighted MR imaging-guided apparent diffusion coefficient analysis strategy**; AJNR Am J Neuroradiol.2010Jun;31(6):1049-54.
- 66) Grabner G, Nöbauer I, Elandt K, Kronnerwetter C, Woehrer A, Marosi C, Prayer D, Trattnig S, Preusser M; **Longitudinal brain imaging of five malignant glioma patients treated with bevacizumab using susceptibility-weighted magnetic resonance imaging at 7 T**; Magn Reson Imaging. 2012 Jan;30(1):139-47.
- 67) Lesnik OAJ, Van Den Boom R, Van buchem A et al; **Cerebral microbleeds in CADASIL**; Neurology (2001). 57:1066–1070
- 68) Radbruch A, Graf M, Kramp L, Wiestler B, Floca R, Bäumer P, Roethke M, Stieltjes B, Schlemmer HP, Heiland S, Bendszus M; **Differentiation of brain metastases by percentage-wise quantification of intratumoral-susceptibility-signals at 3 Tesla**; Eur J Radiol. 2012 Dec;81(12):4064-8.