



T.C DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

İNTRAKRANİYAL MENENJİOMLARDA DİFÜZYON

AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ

HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

DR.FATİH DURUMLU

DİYARBAKIR 2019



T.C DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

İNTRAKRANİYAL MENENJİOMLARDA DİFÜZYON

AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ

HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH DURUMLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AŞUR UYAR

DİYARBAKIR 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitime yaptıkları büyük katkılarından, esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. AŞUR UYAR'a ve değerli öğretim üyelerimize,

Bu tez çalışmasının her aşamasında ve eğitim süresince yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.AŞUR UYAR'a,

Bu tez çalışmasına katkıları olan ve desteğini esirgemeyen Nöroradyoloji hocamız Doç. Dr. FAYSAL EKİCİ'ye,

Bu tez çalışmasında histopatoloji verilerine ulaşmama yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalından Dr. MUSTAFA NACİR'e,

Bu tez çalışmasında, istatistiki verilere katkılarından dolayı ZAKİR ELÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Dr. Fatih Durumlu

ÖZET

AMAÇ: Menenjiomlar, santral sinir sisteminin en sık görülen primer intrakraniyel beyin tümörleridir. Menenjiomlar en sık rastlanan ekstraaksiyal tümörler olmakla birlikte tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %13-26' sını oluşturmaktadır. Bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre grade I, grade II ve grade III olarak sınıflandırılmaktadır. Menenjiomların çoğu grade I(%90), geri kalanları ise grade II(%4.7-7) ve grade III(%1-2.8) tümörlerdir. Grade II ve grade III meningiomların tedavisi, rekürrens oranları ve uzun dönem prognozu grade I olanlardan belirgin farklılık göstermektedir. Bu nedenle preoperatif olarak menenjiomların histolojik derecesinin ve bazı patolojik özelliklerinin bilinmesi tedavi yaklaşımını belirlemede, rekürrens oranlarını ve uzun dönem prognozu öngörmeye önemlidir. Literatürde farklı görüntüleme yöntemlerinin tümör derecesi ve tümörün bazı patolojik özellikleri ile ilişkisini araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmada amaç Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin preoperatif olarak meningiomların histolojik derecesini tahmin etmede etkinliğini ve ADC değeri ile tümör grade arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2010-2018 yılları arasında Dicle Üniversitesi Beyin Cerrahi Anabilim dalında opere edilen, histopatolojik sonucu menenjiom olan, preoperatif konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yapılmış 86 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tümör çapının en geniş olduğu tek aksiyel kesitte tümörün tamamını kapsayacak şekilde ROI yerleştirilerek ADC değeri ölçüldü.

BULGULAR: Düşük dereceli tümörler için ortalama ADC değerleri $883,8 \pm 146,78 \text{ mm}^2/\text{s}$; yüksek dereceli tümörler için ortalama ADC değerleri $820,62 \pm 126,32 \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplandı. Grade I tümörü olan hastaların ADC değerleri ile grade II ve III olan hastaların ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamıza göre yüksek ve düşük dereceli menenjiomların ADC değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. DAG ve ADC ölçümleri bu çalışmaya göre menenjiom gradelemesinde güvenilir değildir. Bu teknikler cerrahi ve tedavi planlamasında yönlendirici olmamalıdır.

ABSTRACT

AIM: Meningiomas are the most common intracranial tumors of the central nervous system. Besides being the most common extraaxial tumor of the intracranium, they comprise about 13-26% of all intracranial tumors. These tumors are classified as grade 1, grade 2 and grade 3 by World Health Organisation. Most of the meningiomas are grade 1 (90%) and the rest are grade 2 (4.7-7%) and grade 3 (1-2.8%) tumors. The treatment, recurrence and long-term prognosis of grade 2 and 3 tumors show a significant difference from grade 1 tumors. Therefore, determining the histologic grade of the tumor and some pathologic features preoperatively are very important to decide treatment modality, predict the recurrence rates and long-term prognosis. There is numerous research about the use of different techniques in evaluating tumor grade and some pathological features. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of using Diffusion-Based Magnetic Resonance Imaging to estimate histological grade of the meningiomas and to explore the relation of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) value and tumor grade.

Materials and methods: 86 patients with histopathologically-diagnosed meningioma who pre-operatively scanned with conventional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion-Based Magnetic Resonance Imaging and went into surgery between 2010-2018 in Dicle University Neurosurgery Department have been evaluated in retrospective approach. ROI has placed in the largest diameter of the tumor to encompass tumor that axial section and ADC value has measured.

Results: Mean ADC values for the low-grade tumors calculated as $883,8 \pm 146,78 \text{ mm}^2/\text{s}$ and for high-grade tumors calculated as $820,62 \pm 126,32 \text{ mm}^2/\text{s}$. There weren't a statistical difference between the ADC values of patients with grade 1 tumor and grade 2 and 3 tumors.

Conclusion: We haven't detected a significant difference in the ADC values between low and high-grade meningiomas. We didn't find DAG and ADC measurements reliable for detecting the grade in meningiomas. These techniques shouldn't be used to determine surgery and treatment strategies.

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfalar</u>
ÖZET	I
ABSTRACT	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Meninkslerin Anatomisi	5
2.1.1. Dura Mater Anatomisi	5
2.1.2. Araknoid Mater Ve Araknoid Granülasyonlar Anatomisi	6
2.1.3. Pia Mater Anatomisi	6
2.2 Menenjiomların Epidemiyolojisi	7
2.3. Menenjiomların Histopatolojisi	7
2.3.1 Menenjiomların WHO Sınıflaması	8
2.3.1.1 WHO 2016 Sınıflaması	8
2.3.1.1.1 Grade I Menenjiomlar	8
2.3.1.1.2 Grade II Menenjiomlar	11
2.3.1.1.3 Grade III Menenjiomlar	12
2.4 Menenjiomlarda Uzun Dönem Prognozla ilişkili Belirteçler	12
2. 5 Menenjiomlarda Görüntüleme Bulguları	13
2.5.1 Menenjiomların BT Bulguları	13
2.5.2 Menenjiomların MRG Bulguları	13
2.5.2.1 T1A Görüntüleme	13
2.5.2.2 T2A Görüntüleme	14
2.5.2.3 FLAIR	15
2.5.2.4 T2*(GRE, SWI)	15
2.5.2.5 Kontrastlı T1A Görüntüleme	15
2.5.2.6 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	18

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. Çalışma Kapsamı	24
3.2. Olgu seçimi ve hastalar	24
3.3. MR Çekim Protokolü	24
3.4. Görüntü Analizi	25
3.5. Menengiom Patolojisi	26
3.6. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	29
6. KAYNAKLAR	33

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1. Meningiomların WHO 2016 sınıflaması	10
Tablo 2. Grade I, grade II ve grade III meningiomların dağılımını gösteren grafik	27
Tablo 3. Erkek ve kadın hastalar arasında grade I, grade II ve grade III meningiom dağılımını gösteren grafik	27
Tablo 4. Yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında ADC değerlerinin karşılaştırmasını gösteren tablo. Grup ortalamaları arasında fark yoktur($P>0.05$).	28
Tablo 5. Erkek ve kadın olgular arasında yüksek ve düşük dereceli tümör dağılımını gösteren tablo.	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Şekil 1. Kranial meninkslerin anatomisi.	6
Şekil 2. Grade II meningiom tanısında kullanılan kriterler.	11
Şekil 3. T1A incelemelerde menenjiom görüntüsü	14
Şekil 4. T2A incelemelerde menenjiom görüntüsü	15
Şekil 5. Kontrastlı görüntülerde “dural kuyruk” bulgu görüntüsü	16
Şekil 6. Sol parietotamporalde ADC ölçümü görüntüsü	25

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Görünürdeki Difüzyon Katsayısı
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EMA	: Epitelyal Membran Antijeni
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NF-2	: Nörofibromatozis 2
PAS	: Periodik Asit Şif
PCNA	: Prolifere Hücre Nukleer Antijeni
ROI	: Region of Interest
SSS	: Santral Sinir Sistemi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjiomlar, en sık rastlanan intrakranial tümörler olmakla birlikte büyük çoğunluğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre grade I ('tipik') tümörlerdir(1). Bu tümörlerin %10' dan az bir kısmı DSÖ sınıflamasına göre grade II ve III (atipik/anaplastik) tümörlerdir (2).

Menenjiom hastalarında prognozu etkileyen en önemli iki faktör;

1. Rezeksiyonun derecesi
2. Histolojik derece olarak tanımlanmaktadır.

Yüksek dereceli menenjiom hastalarına genellikle total rezeksiyon yapılamamaktadır. Total rezeksiyon yapılabildiği durumlarda dahi rekürrens oranı yüksektir. Cerrahi rezeksiyon sonrası grade I tümörlerin rekürrens oranı %7-20, yüksek grade'li tümörlerin rekürrens oranı %21-49 olarak bildirilmiştir(2). Menenjiom tedavisi sonrası rekürrens en önemli komplikasyon olup, hasta morbidite ve mortalitesini yükseltmektedir. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon öncesinde menenjiomların preoperatif değerlendirilmesi ve karakterizasyonu uygun tedavi planının uygulanması açısından kritik öneme sahiptir. Rekürrensin sadece tümörün histolojik derecesiyle değil komşu beyin dokusu infiltrasyonu, proliferatif aktivite indeksi ve rezeksiyonun derecesi gibi diğer faktörlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi hücre proliferasyonunu göstermede en önemli belirteç olup, tümörlerin rutin histolojik örneklenmesinde yaygın olarak kullanılır. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olan tümörler yüksek rekürrens oranına sahiptir ve bu da hasta prognozunu belirlemede önemlidir(3-5). Literatürde meningiomların preoperatif karakterizasyonu ve histolojik özelliklerinin belirlenmesi için konvansiyonel MRG ve ileri MRG tekniklerinin etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur(6-9).

Benign (grade I) menenjiomlar, konvansiyonel MRG' de homojen, keskin sınırlı, belirgin ve homojen kontrast tutulumu gösteren tümörlerdir(10). Heterojen kontrast tutulumu, belirgin peritümöral ödem, düzensiz kontur, komşu dokuların invazyonu ve destrüksiyonu tümörün grade II ve III olduğunu düşündüren ancak spesifik olmayan bulgulardır(3). T1-ağırlıklı (T1A) görüntülerde menenjiomlar

serebral kortekse göre tipik olarak izo-hafif hipointenstir. T2-ağırlıklı (T2A) görüntülerde ise hafif hiperintenstir. FLAIR görüntülerde menenjiomun sinyal intensitesi izo ile hiperintens arasında değişir. Menenjiomlar kontrast madde enjeksiyonu sonrasında ise güçlü ve homojen kontrast tutulumu gösterir. Menenjiom gibi ekstra-aksiyel intradural lezyonların ayırımı için tanımlanan “kleft işareti”, lezyon ile beyin dokusu arasında BOS, damar ya da hipointens dura varlığında söylenebilir(11). “Dural kuyruk” kontrastlı MRG’de görülen, lezyonun kenarlarından periferik doğru uzanan dural kalınlaşmaya verilen isimdir ve menenjiomların %72’sinde görülür. Tümöre komşu nispeten fokal alanda görülebileceği gibi yaygın dural kalınlaşma ve tümörün tutunduğu yerin çok ötesine uzanan kontrastlanma da görülebilir. Ancak bütün bunlara rağmen konvansiyonel MRG incelemesinde yüksek dereceli tümörler ile düşük dereceli tümörleri ayıran spesifik ve güvenli diagnostik özellik bulunmamaktadır (12).

MR Spektroskopi’nin (MRS) hem menenjiomların ayırıcı tanısında hem de yüksek ve düşük dereceli menenjiomların ayırımında etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. MRS, menenjiomların özellikle serebellopontin açı sisteminde yer alan şivannom ve dural metastazlardan ayırımında önemlidir (12). Birçok invivo ve cerrahi rezeksiyon materyalinde gerçekleştirilmiş spektroskopik çalışmada meningiomlarda alanin varlığı, göreceli yüksek kolin ve glutamine/glutamate kompleksi (Glx) ile düşük N-asetil aspartat (NAA), kreatin ve lipid değerleri tipik özellikler olarak bildirilmiştir. Özellikle alanin varlığının menenjiom belirteci olduğu birçok çalışmada vurgulanmış olmakla birlikte grade I ve grade II/III menenjiom ayırımında Proton MR spektroskopi’nin genel olarak ayırt edici olmadığı bilinmektedir (13-16). Ancak literatürde tümöre komşu parankimde normalin alt sınırında ya da hafifçe düşük NAA/kolin oranları ve yüksek lipid varlığının tümörün invaziv-agresif natürü hakkında bilgi verebileceği yönünde çalışmalar vardır(17).

Perfüzyon MR görüntüleme tekniği beyin kanlanmasının yarı-kantitatif değerlendirilmesinde kullanılabilir. Nöroradyolojide ağırlıklı olarak kullanılan perfüzyon MR tekniği intravenöz yolla bolus tarzında uygulanan kontrast maddenin beyin parankiminden geçişi sırasında yol açtığı sinyal kaybını göstermek ilkesine dayalı dinamik duyarlılık kontrast (DDK) perfüzyon MR görüntülemesidir (18). Kontrast maddenin intra ve ekstrasvasküler kompartmanlar arasındaki geçişini

yansıtan perfüzyon eğrileri serebral kan hacmini (CBV) ve tümör ile normal doku eğrilerinin birbirine oranı ise göreceli serebral kan hacmini (rCBV) gösterir. Renk kodlu haritalar oluşturularak ilgi alanındaki dokunun kanlanma özellikleri değerlendirilir (18, 19). Bu teknik tedavi yaklaşımı ve davranışı birbirinden oldukça farklı olan grade I ve grade II/III menenjiomların cerrahi öncesi tanısında oldukça faydalıdır (20). Tipik olarak benign menenjiomlar eksternal karotid arterin dural dallarından beslenir. Menenjiom büyüdükçe komşu pial dallardan da kanlanmaya başlar ki bu durum tümörün daha agresif olduğu ve daha sık rekürrens gösterme ihtimalinin yüksek olabileceği yönünde şüphe uyandırmalıdır (18). Literatürde rCBV değerlerinin grade I ve grade II/III menenjiomlar için anlamlı olarak farklı olduğunu (19, 21) ve aksini iddia eden birçok çalışma mevcuttur (21-22). Bunlardan birinde grade II menenjiom çevresindeki beyin parankiminde rCBV değerlerinin grade I menenjiomların çevresindeki vazojenik ödem alanına oranla anlamlı şekilde artmış olduğunu bildirmiştir (19). Bu durum komşu parankimde artmış anjiogenez ya da mikrovasküler proliferasyon ile ilişkili olabilir (23, 24). Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) primer beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde tanısal bir yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tümör derecesinin görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ile korele olduğu bilinmektedir (25-27). Yüksek dereceli beyin tümörlerinin ADC değerleri, düşük dereceli tümörlere ve normal beyin parankimine göre daha düşüktür (22, 25, 27, 28). Literatürde tümörlerin difüzyon özellikleri ile histopatolojik derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğu intraaksiyal tümörlere yöneliktir (28). Yüksek dereceli tümörlerdeki düşük ADC değerlerini açıklamaya yönelik farklı teoriler bulunmaktadır. Tümördeki artmış hücre yükünün, nükleus/sitoplazma oranındaki artışın, tümör hücrelerinin küçük olmasının, tümör içindeki fibröz ya da gliotik bileşenlerin, tümörün kanlanma özelliklerinin (kapiller yataktaki moleküllerin mikrohareketleri vs.) yüksek dereceli tümörlerde görülen difüzyon kısıtlanmasından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (28, 29). Yüksek gradeli menenjiomlarda histolojik olarak artmış mitotik aktivite, küçük hücre boyutu, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, devamlı büyüme paterni gibi özelliklerinden dolayı difüzyon kısıtlaması ve ADC değerlerinin düşmesi beklenir (29). Literatürde grade II/III menenjiomların ortalama ADC değerleri grade I menenjiomlardan daha düşük bulunmuştur (27, 28). Nagar ve arkadaşları,

menenjiomların ADC değerleri ile normal görünen beyaz cevherin ADC değerlerinin oranını değerlendirmiş ve bu oranın grade I menenjiomlarda, grade II/III menenjiomlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (27). Aynı çalışmada % 96 hassasiyet ve % 100 özgüllük ile ADC oranı için 0.99 değeri eşik değer olarak belirtilmiştir. Tüm bu çalışmalara karşın literatürde grade I ve grade II/III menenjiom ayrımında ADC değerlerinin anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (25, 30). Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar, magnet gücü, manyetik alan homojenitesi, görüntüleme protokolü (b değeri, DAG'nin kontrastlı serilerden önce ya da sonra yapılmış olması), ilgi alanı boyutu ve yerleştirildiği lezyon alanı, tümör içerisindeki mikroskopik nekroz odakları gibi birçok faktöre bağlı olabileceği bildirilmiştir (27, 29).

Histopatolojik incelemede rutin olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksi prognoz için en önemli faktörlerden biridir (31-34). Literatürde menenjiomların ADC değerleri ile Ki-67 proliferasyon indeksinin korelasyonunu araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre ADC değerleri Ki-67 proliferasyon indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir ve ADC değerlerinin prognostik faktör olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (6-9).

Çalışmamızda menenjiom sınıflaması WHO 2016 sınıflamasına dayanmaktadır. Sık olarak kullanılan benign, atipik, anaplastik menenjiom yerine uygun olarak grade I, grade II ve Grade III menenjiom terimleri kullanılmıştır.

Preoperatif tümör özelliklerinin bilinmesi, tedavinin planlanmasında, rekürrens riskinin tahmininde ve hastanın uzun dönem prognozunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme nispeten ucuz, kolay ulaşılabilir, çekim süresi kısa olan ve kontrast madde kullanımını gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir.

Bu çalışmada amaç Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin preoperatif olarak menenjiomların histolojik derecesini tahmin etmede etkinliğini ve ADC değeri ile tümör grade arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Menenjiomlar, santral sinir sisteminin en sık rastlanan non-gliyal tümörleridir ve tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık %13-26' sını oluştururlar (1). MRG yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemi olarak hem menenjiom tanısında, hem de intraaksial ve ekstraaksial lezyonların ayırt edilmesinde önemli role sahiptir. BT, bazı spesifik vakalarda, intratümöral kalsifikasyonu ve eşlik eden kalvarial değişiklikleri göstermede MRG'den daha faydalıdır (12). Tipik menenjiomlar (grade I) karakteristik MRG özelliklerine sahiptir. Ancak konvansiyonel MRG, atipik (grade II) ve anaplastik (grade III) varyantların tanısında zaman zaman yetersiz kalmaktadır (35). Radyologlar için menenjiomların tipik ve atipik özelliklerini tanımlamak önemlidir ve bu doğru tanı için kritik önem taşır (31).

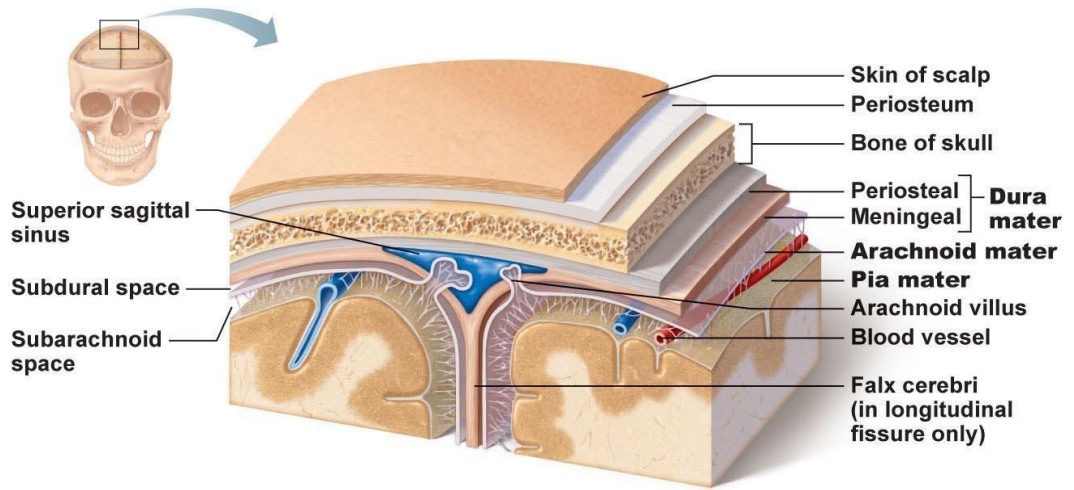
2.1. Meninkslerin Anatomisi

Merkezi sinir sistemini çevreleyen üç zar vardır: Dura mater, Araknoid, Pia mater (Şekil 1)(36).

2.1.1. Dura Mater Anatomisi

Dura mater-pakimeninks; kalvaryum ve omurgayı kesintisiz olarak saran fibröz zardır. Dura mater yaralanmaya ve enfeksiyonlara karşı güçlü bir koruma sağlar ve BOS dolaşımına katkıda bulunur. Dura mater iç (meningeal) ve dış (periosteal) olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka sütürlerde kraniuma sıkıca tutunur. İç tabaka ise falks serebri, tentorium serebelli ve diafragma sella gibi katlantılar oluşturur. Ayrıca bu iki tabaka arasında dural venöz sinüsler yer almaktadır (36).

Işık mikroskopunda dura üç katman olarak izlenir. Dış dural sınır katman, fibröz dura ve dural sınır hücre katmanı. Elektron mikroskopunda ise duranın beş katmanı görülür. En dışta kemik yüzey katman izlenir. Daha sonra sırasıyla, eksternal median katman, vasküler katman ve internal median katman bulunur. Araknoid median katman ise en iç katmandır (36).



Şekil 7: Kranial meninkslerin anatomisi. En dışta dura mater; ortada araknoid; en içte pia mater izlenmektedir.

2.1.2. Araknoid Mater Ve Araknoid Granülasyonlar Anatomisi

Araknoid mater, duranın en iç tabakasına gevşek tutunan ince şeffaf membrandır ve kafatasının içerisinde duranın konturlarını takip eder. Araknoid materin en dış katmanındaki hücreler ile dura materin en iç katmanındaki hücreler birbirine karışmıştır, fakat subdural mesafeyi oluşturmak için rahatlıkla ayrılabilirler. Araknoid mater dışa doğru cepleşmeler ile dural sinüslerin içine protrüde olur ve araknoid granülasyonları oluşturur. BOS' un drenajını sağlayan bu araknoid granülasyonlar, özelleşmiş araknoid 'kep' hücreleri ile kaplıdır(36).

2.1.3. Pia Mater Anatomisi

Meninkslerin en iç tabakasıdır. Giral kıvrımları takip ederek kortekse nispeten sıkı bir biçimde yapışır. Pia penetran damarlar boyunca invajine olarak perivasküler mesafeleri oluşturur. Perivasküler mesafe'ler serebral metabolitlerin drenajında ve normal intrakraniyal basıncın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (36).

2.2 Menenjiomların Epidemiyolojisi

Eskiden menenjiomlar, en sık görülen 2. İntrakraniyel primer beyin tümörü olarak kabul edilirdi(astrositomdan sonra). Son epidemiyolojik kaynaklar ise menenjiomların en sık tanı konulan primer beyin tümörü olduğunu öne sürmüştür. Bildirilen tüm SSS tümörlerinin üçte birini oluşturmaktadırlar(1). Menenjiomların yıllık insidansı yaklaşık yüz bin nüfus sayısına göre kadınlarda 8.36, erkeklerde 3.61' dır. Menenjiomlar kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür. Menenjiom insidansı yaş ile birlikte artar ve beşinci dekattan sonra pik yapar. Çoğu tümör küçüktür ve görüntüleme veya otopsi esnasında tesadüfen farkedilir. Semptomatik hale geldiğinde ise bulgular genellikle çevre dokularda bası, komşu yapılara direk invazyon ve bu yapılarda reaktif değişiklikler, BOS akımında obstrüksiyon veya vasküler yapılarda bası nedeniyle ortaya çıkar. Çoğu hastada menenjiomlar sporadik gelişir ve etiyolojisi belli değildir. Menenjiomlar için tanımlanan bazı risk faktörleri bulunur. Bunlar radyasyon maruziyeti ve NF- 2 (multiple menenjiomlar) gibi genetik bozukluklardır (37). Sporadik menenjiomlarda, özellikle yüksek gradeli lezyonlarda 1p ve 3p allel kaybı görülebilir. Çoğu menenjiom östrojen ve projesteron reseptörü içerir. Bu durum hormonal faktörlerin menenjiom gelişimindeki rolünü yansıtmaktadır(38).

2.3. Menenjiomların Histopatolojisi

Menenjiomlar, araknoid meningotelial ("kep") hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir. Çoğu menenjiom keskin sınırlıdır, yavaş büyür ve lokalizasyonuna bağlı olarak kütatif cerrahiye uygundur (5). Menenjiom hastalarında prognozu en çok etkileyen iki faktör rezeksiyonun derecesi ile histolojik derecedir. Yüksek dereceli menenjiom hastalarına genellikle gross-total rezeksiyon yapılamamaktadır. Bu olgularda total rezeksiyon yapılsa bile rekürrens oranı yüksektir. Cerrahi rezeksiyon sonrası grade I tümörlerin rekürrens oranı %7-20, yüksek grade'li tümörlerin rekürrens oranı %21-49 olarak bildirilmiştir(12).

2.3.1 Menenjiomların WHO Sınıflaması

2.3.1.1 WHO 2016 Sınıflaması

Histopatolojik görünümleri geniş bir yelpaze oluşturan menenjiomların, 2016 WHO sınıflamasında; yavaş büyüyen ve düşük rekürrens riskine sahip 9 adet grade I, daha yüksek riskli 4 adet grade II ve 3 adet Grade III alt tipi tanımlanmıştır. Histopatolojik derecelendirme, menenjiomlarda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle son WHO sınıflamasında, derecelendirme kriterleri çalışmacılar tarafından özel bir dikkatle ele alınmış ve temel olarak morfolojik kriterler esas alınmıştır(2).

2016 menenjiom sınıflaması kriterleri 2007 sınıflamasına benzer nitelikte olup menenjiomların sınıflandırılması ve derecelendirilmesinde, Dünya Sağlık Örgütü sadece beyin invazyonunu, grade 2 menenjiom grubuna dahil ederek menenjiom sınıflamasını güncellemiştir. Her ne kadar grade 1 menenjiomlardaki beyin invazyonunun, nüks etme ve sağ kalım açısından grade 2 menenjiomla benzer oranlar gösterdiği uzun zamandır bilinse de, önceki DSÖ tasniflerinde beyin invazyonu, derecelendirmede değil sınıflandırmada kullanmış ve beyin invazyonunu ayrı bir başlık altında incelemiştir. 2016 sınıflamasında, beyin invazyonu, mitotik sayım 4 veya fazlasındaki gibi histolojik kriterlere dahil edilmiş ve tek başına görülmesi grade 2 menenjiom tanısı için yeterli görülmüştür. Geçmişte olduğu gibi, atipik menenjiomlara 5 histolojik özellikten 3'ünün bulunması ile tanı konulabilir. Bu kriterler artmış selülarite, lobuler patern kaybı, belirgin nükleolus bulunması, spontan veya coğrafik nekroz olması ve büyük nükleus/sitoplazma oranına sahip küçük hücrelerin görülmesidir(2).

2.3.1.1.1 Grade I Menenjiomlar

Tablo 1'de sıralanan 9 benign varyant klasik menenjiomları oluşturmaktadır(2). Bunlardan meningotelyal, fibröz ve transizyonel varyantlar en yaygın olanlardır. Meningotelyal alt tip; lobüler gelişim paterni, narin kromatinli oval nükleuslara sahip poligonal meningotelyal hücreler ve intranükleer invajinasyonlar ile karakterizedir. Fibröz varyantta ise ince-uzun nükleuslu, iğsi

hücreler paralel demetler veya storiform bir pattern oluştururlar. Bu varyantta Kollajenden zengin bir stroma dikkati çeker. Transizyonel menenjiom ise meningotelyal ve fibröz menenjiom özelliklerinin bir arada bulunduğu girdap yapıları ve psammom cisimcikleri içerebilen bir alt tiptir. Psammomatöz varyant sıklıkla torakal spinal bölgede yerleşim gösteren ve psammom cisimciklerinden zengin bir meningiom tipidir. Angiomatöz menenjiomlar tümörün %50'sinden fazlasını değişik çap ve kalınlıkta damarların oluşturduğu bir neoplazmdır. Mikrokistik menenjiomlar müsinöz bir matriks içinde yer yer belirgin pleomorfizm gösteren çekirdeklere sahip işsi hücrelerden oluşur. Sekretuar menenjiomlar ise sıklıkla sfenoid kanat bölgesinde yerleşen, peritümöral ödeme neden olabilen periodik asit şif (PAS) pozitif intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar ile karakterize bir menenjiom alt tipidir. Psödopsammom cisimcikler olarak isimlendirilen bu inklüzyonlar karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immünreaksiyon gösterirler. Psammomatöz varyant sıklıkla torakal spinal bölgede yerleşim gösteren ve psammom cisimciklerinden zengin bir menenjiom tipidir. Angiomatöz menenjiomlar tümörün %50'sinden fazlasını değişik çap ve kalınlıkta damarların oluşturduğu bir neoplazmdır. Mikrokistik menenjiomlar müsinöz bir matriks içinde yer yer belirgin pleomorfizm gösteren çekirdeklere sahip işsi hücrelerden oluşur. Sekretuar menenjiomlar ise sıklıkla sfenoid kanat bölgesinde yerleşen, peritümöral ödeme neden olabilen periodik asit şif (PAS) pozitif intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar ile karakterize bir menenjiom alt tipidir. Psödopsammom cisimcikler olarak isimlendirilen bu inklüzyonlar karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immünreaksiyon gösterirler. Lenfoplazmositten zengin menenjiomlar zemindeki meningotelyal bileşenin bazen tamamen ortadan kalktığı inflamatuvar infiltrattan zengin bir neoplazm olarak karşımıza çıkar. Metaplastik menenjiomlar ise fokal veya yaygın olarak kemik, kıkırdak, yağ veya ksantomatöz doku elemanları içeren meningiomlardır. Grade I olarak derecelendirilen bu tümörlerde seyrek mitoz (<4 mitoz/10 büyük büyütme alanı) ve nükleer pleomorfizm genel kabul gören özelliklerdir. Mitotik indeks menenjiomların derecelendirilmesinde kullanılan tek kantitatif kriterdir. Ancak, bu yöntemin güvenilirliği, doku tespit ve kesit kalınlığı sorunları, gözlemci deneyim farklılıkları, mitoz sayısının alandan alana değişkenlik

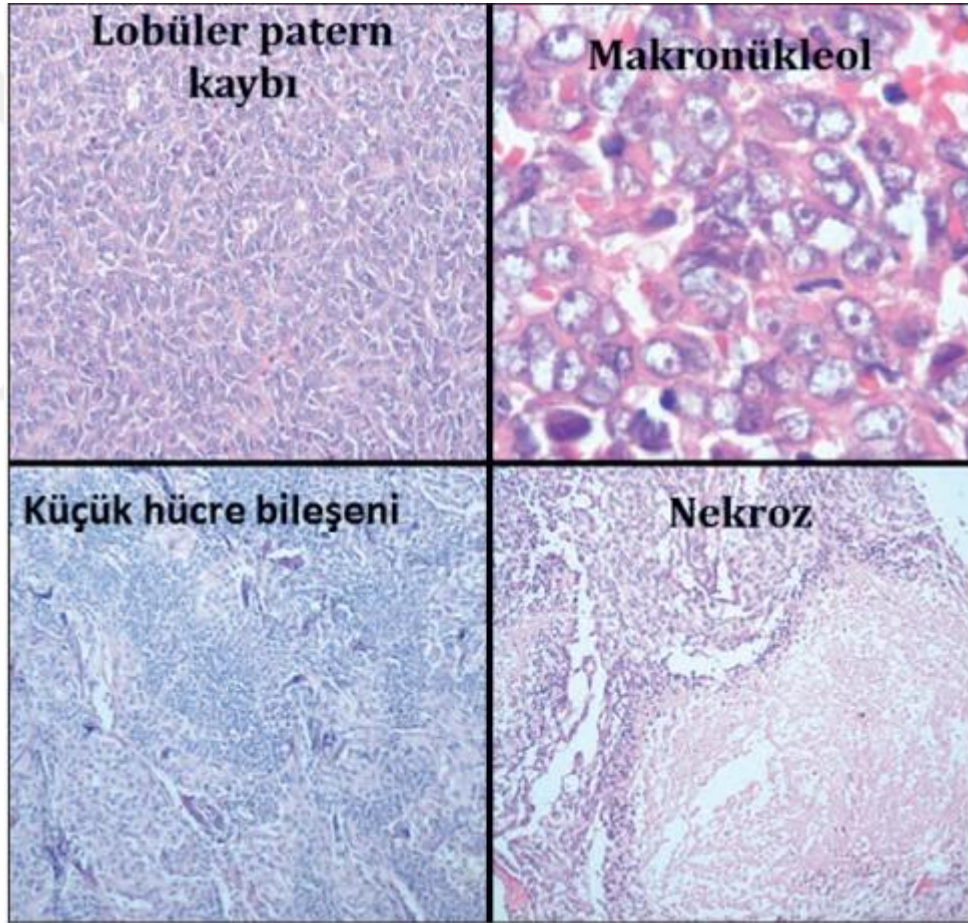
göstermesi ve bir büyük büyütme alanının (x40 objektif, BBA) mikroskoplar arası belirgin farklılık göstermesi nedenleriyle tartışmalıdır(2,39,40).

WHO Grade	Histolojik Alt Tip	Histolojik Kriterler
I	Meningotelyal Fibröz(fibroblastik) Transizyonel(mikst) Psammomatöz Anjiomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplazmositten zengin Metaplastik	Grade II ve III kriterlerini taşımayan menenjiomlar
II	Atipik	Artmış mitoz (4-19 mitoz/10 BBA) Beyin invazyonu Aşağıdakilerden özelliklerden en az 3'ünün varlığı Hipersellülarite Büyük nükleus/sitoplazma oranına sahip küçük hücreler Belirgin nükleolus Lobuler patern kaybı Nekroz
	Kordoid Şeffaf hücreli	>%50 kordoid morfoloji >%50 şeffaf hücreli morfoloji
III	Anaplastik	Artmış mitoz (≥ 20 mitoz/10 BBA) ve/veya karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign sitomorfoloji
	Papiller Rabdoid	>%50 papiller morfoloji >%50 rabdoid morfoloji

Tablo 1: Menenjiomların WHO 2016 sınıflaması

2.3.1.1.2 Grade II Menenjiomlar

Grade II menenjiomlar için tanısal kriterler; 10 BBA (0,16mm²)’ da 4 veya 4’den fazla mitoz sayılması, beyin invazyonu ya da şu 5 kriterden 3’ünün bulunmasıdır: Artmış selülarite, lobuler patern kaybı, belirgin nükleolus bulunması, spontan veya coğrafik nekroz olması ve Büyük nükleus/sitoplazma oranına sahip küçük hücreler (Şekil 2) (39,40). Bu kriterleri gösteren menenjiomlara ek olarak, kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tipler de Grade II olarak derecelendirilmiştir(39,40).



Şekil 2: Grade II menenjiom tanısında kullanılan kriterler.

Kordoid menenjiom kordoma benzeri bir morfolojiye sahip olup, müsinöz bir zemin içinde kordonlar ve trabeküller oluşturan eozinofilik hücreler ile karakterizedir. Tipik

olarak lenfoplazmositer bir infiltrasyon neoplazma eşlik eder. Çocuk ve gençlerde görülen kordoid menenjiom, EMA pozitifliğine karşın CK negatifliği ve fizaliferöz hücrelerin yokluğu ile kordomadan ayırt edilebilir. Şeffaf hücreli menenjiomun ise sıklıkla gençlerde ve çocuklarda sıklıkla spinal bölge ile pontoserebellar açıda yerleşim gösterdiği bilinmektedir. Bu alt tip hiyalinize kollajenize bir stroma ve glikojenden zengin şeffaf hücreler ile karakterizedir. Arada helezonik yapılar dikkati çeker (39,40).

2.3.1.1.3 Grade III Menenjiomlar

Anaplastik (malign) menenjiomlar için tanısal kriterler ise; 10 BBA'da 20 veya daha fazla mitoz sayılması ya da belirgin malign sitoloji (sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri görünüm) bulunmasıdır. Bu kriterleri tamamlayan anaplastik menenjiomlara ek olarak nadir histolojik alt tipler olan, rabdoid ve papiller menenjiomlar da grade III olarak derecelendirilmiştir. Rabdoid menenjiomlar belirgin nükleolü bulunan eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, paranükleer globüler inklüzyon içeren eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerden oluşan bir neoplazmdır. Mitoz ve nekroz sıklıkla izlenir. Papiller menenjiomlar ise perivasküler papiller veya psödopapiller büyüme paterni gösteren bir neoplazm olup, genellikle gençlerde görülürler. Beyin invazyonu ve artmış mitoz sıklıkla mevcuttur. Papiller ve rabdoid morfoloji bazen aynı tümörde birlikte izlenebilir(39).

2.4 Menenjiomlarda Uzun Dönem Prognozla ilişkili Belirteçler

İmmünohistokimyasal yöntemlerle belirlenen proliferasyon indeksleri, menenjiomların prognozu açısından çok sayıda çalışma ile vurgulanmış olmasına rağmen son DSÖ sınıflamasında menenjiomların derecelendirme kriterleri arasına girememiştir. Bu durumun gerekçesi olarak, bu indekslerin gözlemciler ve enstitüler arası yüksek değişkenlik göstermesi ve farklı histolojik dereceler için güvenilir sınır değerlerin belirlenememiş olması gösterilmiştir (33, 34, 41). En sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçler Ki-67/MIB-1, PCNA, DNA Topoizomera II'dir (39).

2.5 Menenjiomlarda Görüntüleme Bulguları

2.5.1 Menenjiomların BT Bulguları

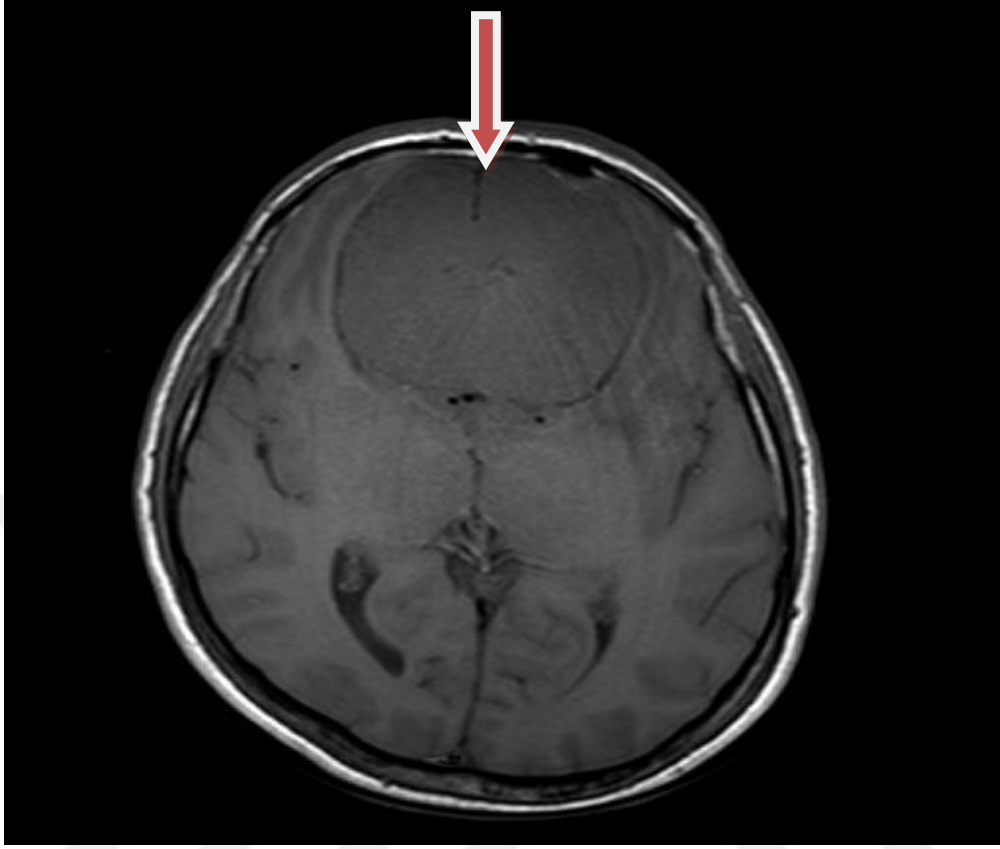
Menenjiomlar tipik olarak ekstraaksiyel yerleşimli, lobüler konturlu düzgün sınırlı kitlelerdir. Menenjiomların yaklaşık dörtte üçü kortekse göre hafif-orta derecede hiperdenstir. Yaklaşık dörtte biri izodenstir. Hipodens menenjiomlar nadirdir. Belirgin nekroz ve hemoraji nadirdir. Peritümöral vazojenik ödem olguların %60'ında görülür(38). Menenjiomların %25'inde intratümöral kalsifikasyon bulunur ve en iyi BT ile görülür. Tümöre komşu kemikte oluşabilen hiperostoz BT ile değerlendirilebilir. Hiperostoz en sık kafa tabanı kaynaklı menenjiomlarda görülür ve genellikle tümör boyutu ile orantılı değildir. Hiperostoz patolojik olarak hem direk kemik invazyonuna, hem de periostta reaktif hipervaskülarizasyona bağlı benign kemik oluşumuna sekonder izlenebilir. Hiperostozun primer intraosseöz menenjiomdan ve en plak menenjiomdan ayrımı radyolojik olarak bazen çok zor olabilir (42). Bazı menenjiomlarda komşu kemikte belirgin destrüksiyon oluşabilir. Kontrastlı incelemede menenjiomlar sık olarak yoğun ve homojen kontrast tutulumu gösterir ancak kistik ve nekrotik alanlarda kontrastlanma izlenmez (38).

2.5.2 Menenjiomların MRG Bulguları

Menenjiomlar tipik ve atipik MRG özellikleri gösterebilir. Genellikle lobüler, ekstraaksial, keskin sınırlı kitlelerdir. Bu tümörler geniş tabanı ile duraya oturan ve büyük olduğunda beyin parankimine bası yapan lezyonlardır. Bazen dura mater boyunca infiltratif büyüme paterni gösterip en plak menenjiom olarak adlandırılırlar (40).

2.5.2.1 T1A Görüntüleme

Menenjiomlar kortekse göre tipik olarak izo-hafif hipointensdir (Şelkil 4). T1A görüntülerde hipointensitenin ve T2A incelemede hiperintensitenin baskın olması menenjiomun mikrokistik varyantını düşündürür. Fibröz ve psammomatöz menenjiomlar kortekse göre hafif hipointens olabilirler (şekil 3)(38, 43).

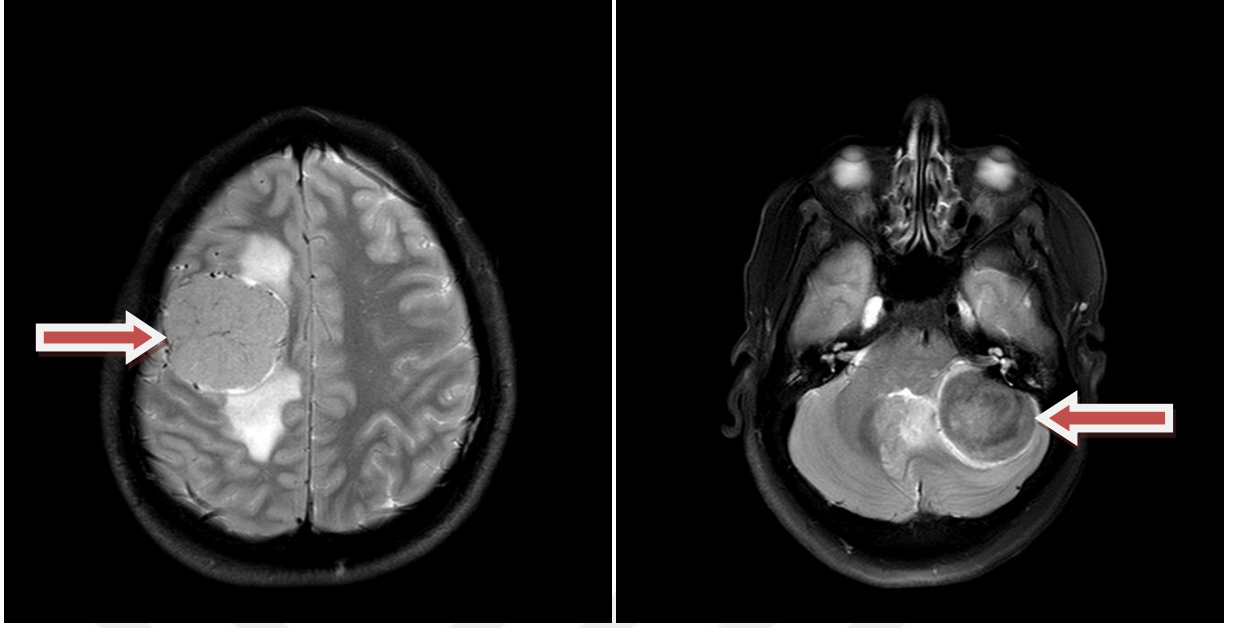


Şekil 3: T1A incelemelerde menenjiomlar tipik olarak izo-minimal hipointenstir.

2.5.2.2 T2A Görüntüleme

Çoğu menenjiom T2A'da kortekse göre izo-orta derecede hiperintenstir (Şekil 5). Bunlar cerrahide 'yumuşak' kıvamlıdırlar oysa T2/FLAIR'de hipointens tümörler ise 'sert' olmaya eğilimlidir. Yoğun fibrotik ve kalsifiye menenjiomlar T2A'da çok hipointens olabilirler (şekil 4)(38).

BOS-vasküler ''kleft ''özellikle T2A incelemede seçilir ve tümör ile beyin arasına girmiş hiperintensite olarak izlenir. Bazen tümörü besleyen vasküler yapılar merkezden perifere doğru dağılarak ışınal patern oluşturabilir. Menenjiomlardaki kistik komponentler T2A incelemede belirgin hiperintens olabilirler. (38).



Şekil 4: T2A incelemelerde menenjiomlar sol taraftaki olgu gibi genellikle izo-orta derecede hiperintensir. Patolojik sonucu grade I meningotelyomatöz menenjiom ile uyumludur. Sağ taraftaki olgu T2A görüntüde hipointens görülmektedir. Histopatolojik olarak grade I fibroz menenjiom olarak raporlanmıştır.

2.5.2.3 FLAIR

FLAIR sekansında menenjiomların sinyal intensitesi izointens ile hiperintens arasında değişir. Tüm lezyonların yaklaşık yarısında peritümöral ödem görülür ve FLAIR ödemi göstermede başarılıdır. Tümör ve beyin arasında ''kleft'' içerisinde tuzaklanmış BOS gölcükleri (peritümöral kistler) genellikle proteinden zengindir ve FLAIR sekansında tamamen baskılanmayabilir (38).

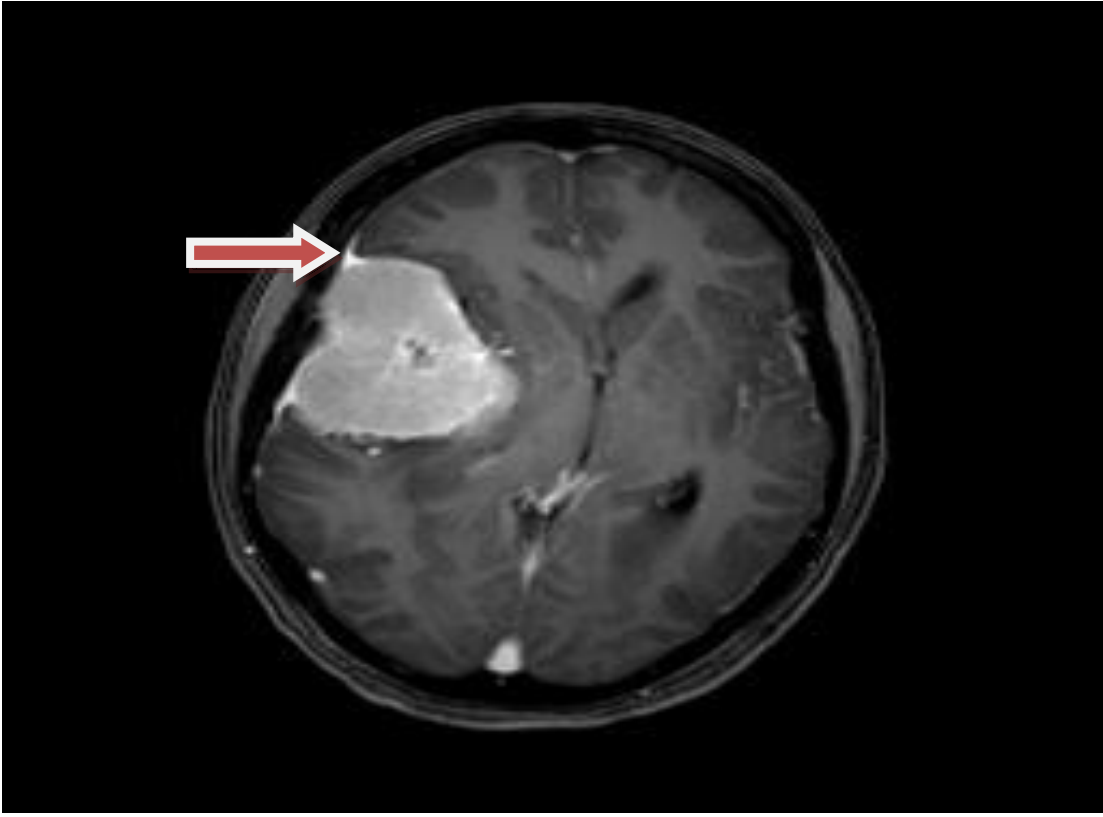
2.5.2.4 T2*(GRE, SWI)

Kalsifikasyon en iyi T2* sekanslarda görülür(32). İntratümöral hemorajiye sekonder ''blooming'' nadirdir (38).

2.5.2.5 Kontrastlı T1A Görüntüleme

Menenjiomların %95'ten fazlasında kontrast madde verilmesini takiben yoğun ve homojen kontrast tutulumu izlenir (40). Tümörün nekroz ve kalsifikasyon içeren alanlarında kontrast tutulumu izlenmez (44). Menenjiomların büyük çoğunluğunda dural ''kuyruk''görlür. Dural ''kuyruk'' tümörün kendisinden daha yoğun ve üniform kontrastlanır (Şekil 5). Bu işaret patognomonik değildir. Çoğu

“dural kuyruk” benign ve reaktif dural kalınlaşmayı gösterir. Tümör uzanımı tümör tabanının bir santimetre ötesinde nadirdir. Bir çalışmada dural “kuyruk” meningiomların %72’sinde görülmüştür(37). “Dural kuyruk” işareti serebellopontin yerleşimli menenjiomların vestibüler şivannomdan ayırımı için değerli bir bulgudur. Ancak bu işaretin meningiomlar için patognomonik olmayıp nadiren de olsa bazı metastazlar, glial tümörler ve lenfomada da görüldüğü bildirilmiştir (37).



Şekil 5: Görüntülerde sağ fronto-temporalde yerleşimli menenjiom ve tümörden daha yoğun kontrast tutulumu gösteren “dural kuyruk” bulgusu izlenmektedir.

Kafa tabanında lokalize menenjiomlar vasküler yapılara yakın komşuluk gösterirler ve bazen internal karotid arter gibi önemi vasküler yapıları çepeçevre sarabilirler. Böylece lüminal daralmaya ve nadir de olsa serebrovasküler yetmezliğe yol açabilirler. Dural venöz sinüslerin invazyonu ve parsiyel veya komplet oklüzyonu nispeten sık görülen tablolardır (45).

Kontrast tutulumu göstermeyen intratümöral kistler olguların %5’inde görülür. Neoplastik olmayan peritümöral kistlerde kontrast tutulumu izlenmez. Kist periferinde rim tarzında kontrast tutulumu neoplazi varlığına işaret eder (38).

Kontrast madde enjeksiyonu sonrası menenjiomlarda nadiren heterojen kontrast tutulumu görülebilir. Heterojen kontrast tutulumu kistik dejenerasyon, nekroz ve hemorajiye sekonder izlenebilir. Nadir de olsa lipomatöz veya lipoblastik menenjiomlarda T1 relaksasyon zamanı belirgin olarak kısalır ve bu tümörler T1A incelemelerde hiperintens görülür (37, 40).

Menenjiomlarda hemoraji nadirdir ve literatürde az sayıda bildiri vardır. 30 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalarda, konveksite ve intraventriküler yerleşimli menenjiomlarda ve fibröz alt tipte artmış hemoraji riski olduğu bildirilmiştir. Anjioblastik ve malign tipler ile hemoraji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Subdural, subaraknoid, intraserebral ve intratümöral hemoraji paternleri görülebilir. Besleyici damarların yetersiz olması, meningeal vasküler yapıların invazyonu, kafa travması ve antikoagulan ilaç kullanımı kanamaya eğilim yaratan çeşitli faktörlerdir (46, 47).

Kistik menenjiomlar nadirdir ve intrakranial menenjiomların yaklaşık %2-4 ’ünü oluştururlar. Kistik komponentin patogenezinin, kistik dejenerasyona, intratümöral nekroza ve hemoraji gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. İntra ve ekstratümöral kistleri birbirinden ayırmak önemlidir. Eğer kistik komponentin cidarında kontrast tutulumu varsa histopatolojik örnekleme yapılmalıdır (46).

Ekstraaksial yerleşimlerine rağmen menenjiomlar sık olarak peritümöral ödem yapmaktadır. Ödemin patofizyolojisi için farklı teoriler üretilmiştir. Bunlar; tümörün vazojenik ödemi tetikleyen ‘‘vasküler endotelial growth faktör’’ (VEGF) gibi maddeler salgılaması, hidrodinamik teori ve tümörün çevre dokuya bası yapması sonucu kronik iskemidir (48, 49). Ancak ödemin derecesi ile tümör boyutu arasındaki korelasyon zayıftır. Bazı MRG bulguları peritümöral ödem varlığı ile korelasyon göstermektedir. BOS ‘‘kleft’’ bulgusunun olmaması ve düzensiz tümör sınırı, peritümöral ödem varlığını öngören en önemli bulgulardır. Nakano ve ark. menenjiomların T2A incelemelerde hiperintens olması ile peritümöral ödem varlığı

arasındaki pozitif korelasyonu ortaya koymuştur. Mikrokistik varyant'da peritümöral ödem sıklığı (%87,5), diğer subtiplere göre daha fazladır (48).

2.5.2.6 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon; moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele mikroskobik hareketleri olarak tanımlanır. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması ve böylece doku bileşenleri hakkında bilgi sağlamasıdır. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler kısa çekim sürelerinde ve kontrast madde kullanımına gerek duyulmadan elde edilir (50). Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur ve buna izotropik difüzyon denir. Mikroyapıları belirli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir ve buna anizotropik difüzyon denir (50). Biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanmasının derecesi hücre membranlarının sağlamlığı ve doku sellülaritesi ile ilgilidir. Su moleküllerinin hareketi, çok sayıda intakt hücre membran bulunan hücre dansitesi yüksek dokularda daha fazla kısıtlanmaktadır (örneğin hipersellüler tümör dokusu). Lipofilik hücre membranları hem intrasellüler hem ekstrasellüler su moleküllerinin hareketinde bariyer olarak rol oynamaktadır. Düşük sellülariteye veya hasarlı hücre membranına sahip alanlarda su moleküllerinin difüzyonu daha az kısıtlanmaktadır. Düşük sellülariteli çevre, su moleküllerinin difüzyonu için daha geniş ekstrasellüler mesafe oluşturmaktadır ve bu moleküller ekstrasellüler alandan intrasellüler alana defektif hücre membranlarını kullanarak serbestçe geçmektedir (51). Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur (52). Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

$$S(G) = S_0 \exp(-bD)$$

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

S: sinyal intensitesi, **exp:** eksponansiyel, γ^2 : giromanyetik oran, **G:** uygulanan gradientin amplitüdü, δ : uygulanan gradientin süresi, Δ : gradientler arasındaki süre, **b:** gradientin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, **D:** difüzyon katsayısı.

Difüzyon ağırlığının derecesini simgeleyen b faktörüdür. Bu değer, uygulanan difüzyon gradientlerinin süresine, şiddetine ve iki gradient arasındaki süreye bağlı bir değerdir. b faktörü gradientin şiddeti (G) ve iki gradient arasındaki süre (Δ) ile doğru orantılı, uygulanan gradient süresi (δ) ile ters orantılıdır. b değeri 0 ile 1000'i aşan geniş bir aralıkta kullanılabilir. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi o kadar belirginleşir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (53). Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücre tipleri, liflerin şekli, liflerin sıklığı ve myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesi ile hesaplanabilir. Katsayı bu eğrinin eğimidir. Difüzyon katsayısı su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerde düşüktür (53, 54).

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı (D) yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC-Apparent Diffusion Coefficient) terimi kullanılır. Çünkü *in vivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı, *in vitro* ortamdan farklı olarak yalnızca su

moleküllerinin difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere de bağlıdır (55). Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyonunun, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. DAG'de ise çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde ekoplanar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. DAG'de günümüzde en yaygın olarak "Single Shot Ekoplanar Görüntüleme (Single Shot EPI)" metodu kullanılmaktadır. Difüzyon duyarlı gradientler üç yönde (kesit belirleme, faz kodlama, frekans kodlama) çalıştırılarak ve her yöndeki difüzyon büyüklüğü belirlenerek difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilmektedir. Konvansiyonel SE sekansına 180° RF pulsu öncesi ve sonrası güçlü bir gradient puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur. Bu sekansın en önemli dezavantajları sinyal gürültü oranının düşük olması ve hareket artefaktlarıdır. EP-SE T2 sekansında ise eşit büyüklükte, ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar (kısıtlanmış difüzyon) için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir ve bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Hareketsiz moleküller gradientlerden etkilenmemekte ve bunların sinyal intensiteleri korunmaktadır. Buna karşın hareketli su moleküllerinde kısmi faz odaklanması olmakta ve hareketli su molekülleri sinyal kaybetmektedir (51). DAG'de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyallidir. Yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. DAG'de kontrastı difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyali oluşturur. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve T2'ye bağımlılık azalır. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyalinin yanı sıra T2 sinyali de kontrast oluşturduğu için uzun T2 relaksasyonuna sahip lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit ederler. 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 (Difüzyon Katsayısı Haritası), piksel tabanında elde edilen verilerin işlenmesiyle oluşturulan sentetik imajlardır. Bu görüntüler difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası sinyali oluşturduğu yalnızca difüzyonun büyüklüğüdür. ADC haritası ölçülen difüzyonun mutlak değerine karşılık gelir. Böylece T2 parlama etkisi ortadan kaldırılmış olur. DAG’de kantitatif ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir. Birincisi Stejskal-Tanner formülüdür. Diğeri ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama çok daha kolay ve güvenilirdir ve otomatik ADC haritaları bunu sağlamaktadır (56).

Yapılan araştırmalarda grade I ve grade II/III meningiomlarda ADC değerlerinin farklı olduğunu gösteren sonuçlar bulunmuştur ancak literatürde grade I ve grade II/III meningiom ayrımında ADC değerlerinin anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(30). Yüksek dereceli tümörlerde ADC değerlerinin düşük olması; yüksek sellülarite, yüksek nukleus/sitoplazma oranı, küçük hücre boyutu, tümör içinde fibrotik ve gliotik odakların varlığı, tümörün perfüzyon özellikleri gibi faktörlere bağlı olabilir(10). Histolojik olarak yüksek dereceli meningiomlarda; yüksek mitotik aktivite, küçük hücre boyutu, yüksek nukleus/sitoplazma oranı görülür ve bu tümörler nispeten hızlı büyüme paternine sahiptir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Kapsamı

Bu çalışma 21.05.2010 ile 08.05.2018 tarihleri arasında patolojik olarak menenjiom tanısı alan, konvansiyonel MRG ve DAG görüntülemesi olan olgular üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır.

3.2. Olgu seçimi ve hastalar

2010-2018 yılları arasında Dicle Üniversitesi Beyin Cerrahi Anabilim Dalında opere edilen, histopatolojik sonucu menenjiom olan, preoperatif konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yapılmış 86 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1.Cerrahi rezeksiyon sonrası patolojik sonucu menenjiom olan olgular.
2. Preoperatif konvansiyonel MRG ve DAG olan olgular.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 1.Daha önce geçirilmiş cerrahi ve tedavi öyküsü olan olgular.

3.3. MRG Çekim Protokolü

Tüm incelemeler 1,5 T ve 3 T (Achieva, Philips, Netherlands) MRG cihazlarıyla yapılmıştır. MRG protokolü aşağıdaki sekansları içermektedir:

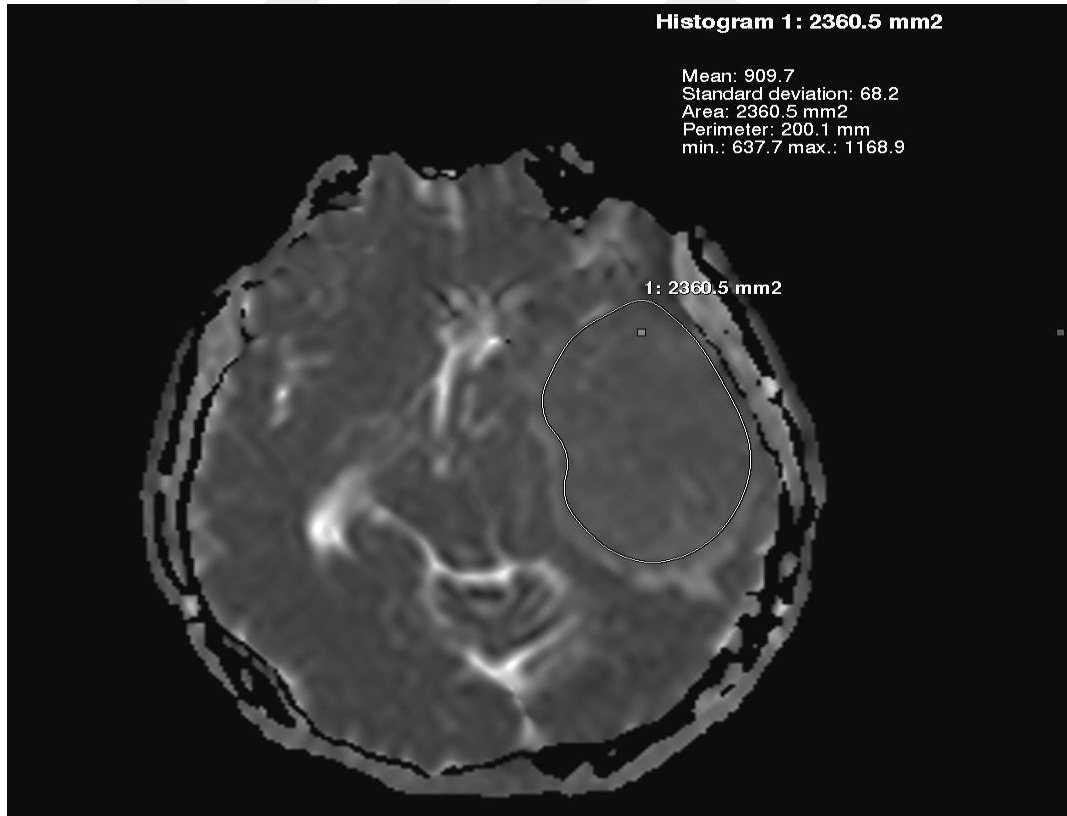
1. Aksial T1 A spin-eko (SE) sekansı (TR / TE=623/15; kesit kalınlığı 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)
2. Aksial T2A fast spin-eko (FSE) sekansı (TR /TE=3000/80; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)
3. Aksial FLAIR sekansı (TR/TE =9000/90; kesit kalınlığı, 5 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm)

4. 0.1 mmol/kg intravenöz kontrast madde(Gadobutrol,Gadoterik asit, Gadodiamid) enjeksiyonu sonrası sagittal T1A GRE (TR/TE: 8/4 ms; kesit kalınlığı 1 mm; interslice gap, 1 mm; FOV 24 cm)

5. DAG'ler single shot SE echo planar görüntüleme sekansı (EPI) ile aksial planda üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir (TR /TE=3200/74; kesit kalınlığı 5 mm interslice gap, 1 mm; FOV 23 cm; b değerleri 1.5 T MR'da, 0 ve 1000, 3 T MR'da 0-200-400-600-800-1000 s/mm²). ADC haritası otomatik olarak oluşturulmuştur.

3.4. Görüntü Analizi

Histopatolojik sonucu bilmeyen bir radyolog tarafından konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri değerlendirildi. ROI (Regions of interest) tümör çapının en geniş olduğu tek aksiyel kesitte, tümörün tamamını kapsayacak şekilde manuel olarak yerleştirilerek ADC değeri ölçüldü(Şekil 6).



Şekil 6: Sol parietotamporalde yerleşimli grade I menenjiomdan ADC ölçümü.

3.5. Menenjiom Patolojisi

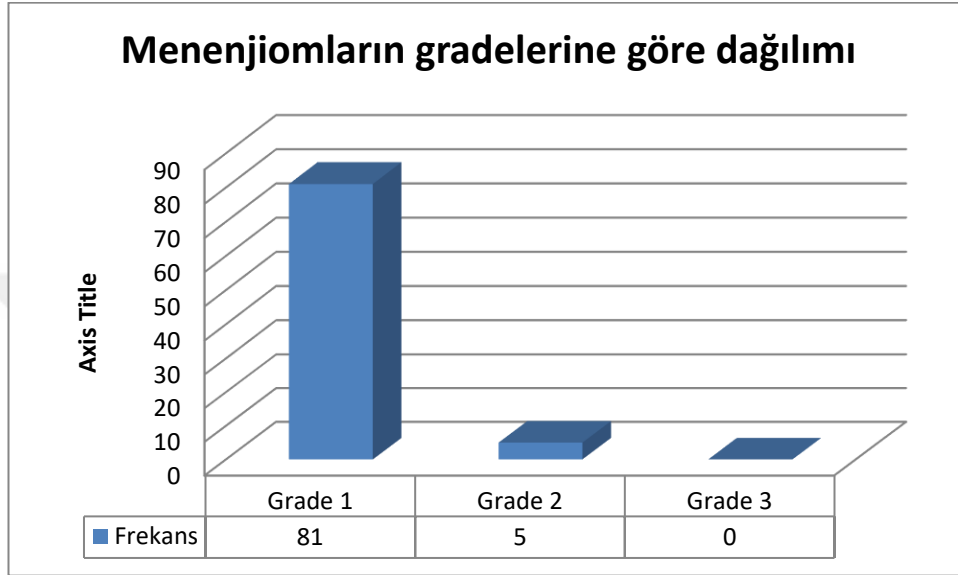
Menenjiomların patolojik tanısı WHO 2016 sınıflamasına dayanmaktadır. Bu çalışmada menenjiomlar düşük dereceli (grade I) ve yüksek dereceli (grade II/III) olarak iki gruba ayrıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırma amaçlı grade I tümörler düşük dereceli, grade II ve III yüksek dereceli olarak kabul edildi ve hastalar aynı grupta değerlendirildi. Normal dağılıma uygun bağımsız grupların sayısal verilerini karşılaştırmak için bağımsız grupların T-testi uygulandı (bağımsız T-test). Bağımsız kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.

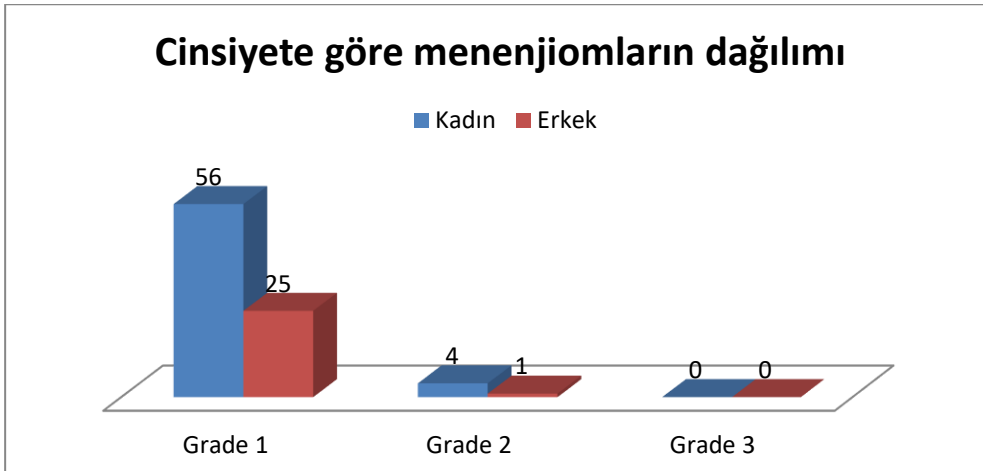
4. BULGULAR

Histopatolojik tanısı menenjiom olan toplamda 86 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 81'i düşük dereceli ve 5'i ise yüksek dereceli menenjiom (5 hastada grade II, vaka serimizde grade III menenjiom olgusu yoktu) tanısı almıştı(Tablo 2).



Tablo 2: Grade I, grade II ve grade III menenjiomların dağılımını gösteren grafik

Hastaların 26'sı (%30) erkek, 60'ı (%70) kadın(grade I menenjiomu olan hastalardan 25'i (%30) erkek hasta, 56'sı (%70) kadın hasta; grade II menenjiomu olan hastalardan 1'i (%20) erkek, 4'ü (%80) kadın hasta) hastaydı(şekil 10). Hastaların yaş ortalaması 51,8(8-88)'idi.



Tablo 3: Erkek ve kadın hastalar arasında grade I, grade II ve grade III menenjiom dağılımını gösteren grafik.

İstatistiksel karşılaştırma amaçlı grade II hastalar yüksek dereceli olarak kabul edildi. Normal dağılıma uygun bağımsız grupların sayısal verilerini karşılaştırmak amaçlı bağımsız grupların T-testi uygulandı (bağımsız T-test). Grade 1 menenjiom olan hastaların ADC değerleri, grade II olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi($P>0.05$).

	N	ADC-Ort	Ss	t	p
Grade I	81	883,83	146,78	0,94	,35
Grade II	5	820,62	126,32		

Tablo 4: Yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında ADC değerlerinin karşılaştırmasını gösteren tablo. Grup ortalamaları arasında fark yoktur($P>0.05$).

Bağımsız kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Erkeklerde yüksek dereceli menenjiom saptanma oranı ile kadınlarda yüksek dereceli menenjiom saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi($p:0.608$)

Cinsiyet	Grade		Toplam
	Düşük dereceli	Yüksek Dereceli	
Kadın	56	4	60
Erkek	25	1	26
Toplam	81	5	86

Tablo 5: Erkek ve kadın olgular arasında yüksek ve düşük dereceli tümör dağılımını gösteren tablo.

5. TARTIŞMA

Menenjiomlar en sık rastlanan intrakranial tümörlerdir. Sık olarak düşük dereceli patolojik tipleri görülür ve yavaş büyüme gösterirler. Ancak rekürrens hala en önemli komplikasyondur ve hastanın prognozunu belirlemede majör faktördür. Diğer prognostik faktörler tümörün patolojik derecesi ve Ki-67 proliferasyon indeksidir. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin de yüksek rekürrens oranı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (23, 47). Bu nedenle preoperatif olarak menenjiomun histolojik derecesinin ve bazı patolojik özelliklerinin bilinmesi, tedavi yaklaşımını belirlemede, rekürrens oranlarını ve uzun dönem prognozu tahmin etmede önemlidir. Literatürde bu amaçla farklı görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini araştıran çok sayıda araştırma mevcuttur (6, 7, 23, 37, 57).

Daha önce yapılan çalışmalarda bazı MRG özelliklerinin tümörün agresif davranışı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Heterojen kontrast tutulumu ve belirgin peritümöral ödem bulgularının yüksek dereceli tümör ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (48).

Ayrıca bazı olgularda birkaç radyolojik bulgu birlikte bulunabilir ve bunların kombinasyonu ile tümörün derecesi tahmin edilebilir. Bazı MRG özellikleri yüksek dereceli tümörlerde daha sık görülmesine rağmen bazen grade I menenjiomlarda da bu özelliklere rastlanır (27, 58).

Bazı çalışmalarda birkaç radyolojik bulgunun tümör derecesini tahmin etmede önemini araştırmak için matematiksel formüller geliştirilmiştir. Örneğin, Lin ve arkadaşları hasta yaşı, tümör-beyin arayüzü, tümöral kontrast tutulum paterni, kapsüler kontrast tutulumu gibi faktörleri tümör derecesini tahmin etmede kullanmak üzere bir skora sistemini önermişlerdir (58). Önerilen formül şu şekildedir; $Skor = 2x(\text{ hasta yaşı}) + 5x(\text{ tümör-beyin arayüzü}) + 2x(\text{ tümöral kontrast tutulumu}) + 3x(\text{ kapsüler kontrast tutulumu})$. Total skor ≥ 2 olduğunda yüksek dereceli menenjiom için duyarlılık %80 ve özgüllük %45,6; total skor ≥ 4 olduğunda ise yüksek dereceli menenjiom için duyarlılık %40 ve özgüllük %85,6 bulunmuştur (58).

Literatürde yüksek ve düşük dereceli intrakranial glial tümörlerde difüzyon MRG'nin rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Yüksek sellülarite, yüksek nukleus/sitoplazma oranı, küçük hücre boyutu, tümör içinde fibrotik ve gliotik odakların varlığı, tümörün perfüzyon özellikleri gibi faktörler, yüksek dereceli tümörlerde ADC değerlerinin düşük olmasının nedeni olarak gösterilebilir (24). Histolojik olarak yüksek dereceli menenjiomlarda yüksek mitotik aktivite, küçük hücre boyutu, yüksek nukleus/sitoplazma oranı görülür ve bu tümörler nispeten hızlı büyüme potansiyeline sahiptir. Tüm bu faktörler difüzyon kısıtlanmasına yol açabilir (28, 57).

Hakyemez ve arkadaşlarının 39 olgu ile yaptıkları çalışmada menenjiomların histolojik subtipleri arasında ADC değerlerinin farklı olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada ADC ölçümlerini kistik alanlardan kaçınarak lezyonun solid kısımlarından yapılmıştır. Bu çalışmada yüksek dereceli menenjiomlar için ADC değerleri $0,75 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; düşük dereceli menenjiomlar için ADC değerleri $1,17 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.001$) (57). Nagar ve arkadaşlarının 48 olgu ile yaptıkları çalışmada da düşük ve yüksek dereceli menenjiomlarda ADC değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada ADC ölçümlerini kistik ve kalsifik alanlardan kaçınarak, lezyonun solid kısımlarından yapılmıştır. Aynı çalışmada düşük dereceli menenjiomlarda ADC değerleri $0,88 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; yüksek dereceli menenjiomlarda ADC değerleri $0,66 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.001$) (27).

Sanverdi ve arkadaşlarının 177 olgu ile yaptıkları çalışmada, yüksek ve düşük dereceli menenjiomların ADC değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır. Sanverdi ve arkadaşları, maksimum çapı 1 cm'den küçük menenjiomları, bol kalsifikasyon, hemoraji ve nekroz içeren hastaları ve görüntülemelerde kistik alanlar içeren menenjiomları çalışmadan çıkarmışlardır. Sanverdi ve arkadaşlarının çalışmasında ROI solid alana yerleştirilmiştir. Her ölçüm için ROI anatomik görüntülerin rehberliğinde kitlenin hücresel olarak en yoğun olduğu alanlardan ölçüm yapabilmek için lezyonun en hipointens olduğu alana yerleştirilmiştir. Aynı çalışmada, düşük dereceli menenjiomlarda ADC değerleri $0,99 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;

yüksek dereceli tümörler için $0,84 \pm 0,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P > 0.05$)(7)

Çalışmamızda ADC değerleri, düşük dereceli tümörlerde yüksek dereceli olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi(yüksek dereceli menenjiomlarda $820,62 \pm 126,32 \text{ mm}^2/\text{s}$ düşük dereceli menenjiomlarda $883,8 \pm 146,78 \text{ mm}^2/\text{s}$ $p=0,35$). Çalışmamızda, kitlenin tamamını kapsayacak şekilde manuel olarak ROI yerleştirilerek ADC ölçümleri yapılmıştır. Kitlenin kistik, kalsifik, hemorajik ve nekrotik alanları da ROI alanı içerisinde yer almıştır. ADC ölçüm değerlerindeki farklı sonuçların kaynağının primer olarak bu durumdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca hastalarımızın 40'ı 1.5 Tesla, 44'ü 3 Tesla MR'da çekilmiş olup magnet inhomojenitesinin de ADC değerlerini etkilemesi de söz konusudur.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Birinci limitasyon araştırmanın retrospektif olmasıdır. Diğer bir limitasyon çalışmada grade 3 menenjiom olgusunun olmaması ve yüksek dereceli menenjiom olan olgu sayısının az olmasıdır. Yüksek dereceli tümörler özellikle grade III menenjiomlar nadirdir ve bu grupta yüksek sayılara ulaşmak zordur. Başka bir limitasyon ADC ölçümlerinin tek gözlemci tarafından yapılmış olması ve ADC ölçümü yapılırken tümör çapının en geniş olduğu tek aksiyel kesitte tümörün tamamını kapsayacak şekilde yapılarak kistik, nekrotik, kalsifiye alanlardan kaçınılmasıdır. Ayrıca diğer çalışmalarda ROI alanı 1 cm'yi geçmeyecek şekilde solid alanlardan yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise ROI lezyonun tamamını içine alacak şekilde ölçüm yapılmış olup kistik, nekrotik, kalsifiye alanlar ölçülen ADC değerini etkilemiştir. Ayrıca hastalarımızın 40'ı 1.5 Tesla 44'ü 3 Tesla MR'da çekilmiş olup magnet inhomojenitesi de ADC değerlerine etki edebilir.

Sonuç olarak menenjiomların histopatolojik derecesine göre tedavileri, rekürrens oranları ve uzun dönem prognozları belirgin farklılık göstermektedir. Bu çalışmada yüksek ve düşük dereceli menenjiomların ADC değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. DAG ve ADC ölçümleri bu çalışmaya göre menenjiom gradelemesinde güvenilir değildir. Bu teknikler cerrahi ve tedavi planlamasında yönlendirici olmamalıdır. Sonuç olarak bu konuda birbiriyle çelişkili yayınlar

bulunmakla birlikte daha geniş vaka serileri ve daha standart ölçümlerle daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği kanısındayız.



KAYNAKLAR

1. Leland Rogers, Igor Barani, Marc Chamberlain, Thomas Kaley, , Michael McDermott, Jeffrey Raizer, David Schiff, Damien C. Weber, Patrick Y. Wen, , and Michael A. Vogelbaum. MENINGIOMAS Knowledge Base, Treatment Outcomes, and Uncertainties. HHS Public Access J Neurosurg. Author manuscript; PMC 2016 October 13.
2. David N. Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, David W. Ellison. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary
3. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review.
4. Liu Y, Chotai S, Chen M, Jin S, Qi S-t, Pan J (2015) Preoperative Radiologic Classification of Convexity Meningioma to Predict the Survival and Aggressive Meningioma Behavior. PLoS ONE 10(3): e0118908. doi:10.1371/journal.pone.0118908
5. Abry E, Thomassen IØ, Salvesen ØO, Torp SH. The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: a literature study. Pathology-Research and Practice. 2010;206(12):810-5.
6. Baskan O, Silav G, Bolukbasi FH, Canoz O, Geyik S, Elmaci I. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in meningiomas. The British journal of radiology. 2015;89(1057):20140842.
7. Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, et al. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? European journal of radiology. 2012;81(9):2389-95.
8. Surov A, Ginat DT, Sanverdi E, Lim CT, Hakyemez B, Yogi A, et al. Use of Diffusion Weighted Imaging in Differentiating Between Malignant and Benign Meningiomas. A Multicenter Analysis. World neurosurgery. 2016;88:598-602.
9. Surov A, Gottschling S, Mawrin C, Prell J, Spielmann RP, Wienke A, et al. Diffusion-weighted imaging in meningioma: prediction of tumor grade and association with histopathological parameters. Translational oncology. 2015;8(6):517-23.
10. Toh C-H, Castillo M, Wong A-C, Wei K-C, Wong H-F, Ng S-H, et al. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging. American Journal of Neuroradiology. 2008;29(9):1630-5.
11. Yousem DM, Grossman RI. Neuroradiology: the requisites: Elsevier Health Sciences; 2010.

12. Watts J, Box G, Galvin A, Brothie P, Trost N, Sutherland T. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights into imaging*. 2014;5(1):113-22.
13. Cho Y-D, Choi G-H, Lee S-P, Kim J-K. ¹H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magnetic resonance imaging*. 2003;21(6):663-72.
14. Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Pérez-Martín J, Acebes JJ, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *European radiology*. 2003;13(3):582-91.
15. Pfisterer WK, Nieman RA, Scheck AC, Coons SW, Spetzler RF, Preul MC. Using ex vivo proton magnetic resonance spectroscopy to reveal associations between biochemical and biological features of meningiomas. *Neurosurgical focus*. 2010;28(1):E12.
16. Demir MK, Iplikcioglu AC, Dincer A, Arslan M, Sav A. Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas. *European journal of radiology*. 2006;60(1):48-55.
17. Chernov MF, Nakaya K, Kasuya H, Kato K, Ono Y, Yoshida S, et al. Metabolic alterations in the peritumoral brain in cases of meningiomas: ¹H-MRS study. *Journal of the neurological sciences*. 2009;284(1):168-74.
18. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99(3):333-40.
19. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology*. 2008;50(6):525-30.
20. Berger MS. Perfusion MR and the evaluation of meningiomas: Is it important surgically? *American journal of neuroradiology*. 2003;24(8):1499-500.
21. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. *Neuroradiology*. 2008;50(10):835-40.
22. Zhu F, Zhou Y, Wang C, editors. Perfusion MRI evaluation of correlating perfusion constants with histologic findings in meningiomas. *Proceedings of the Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* Berkeley, CA; 2002.
23. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *Journal of neurosurgery*. 1999;91(1):44-50.

24. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497-505.
25. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors at MR Imaging 1. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
26. Combs SE, Schulz-Ertner D, Debus J, von Deimling A, Hartmann C. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;81(5):1415-21.
27. Nagar V, Ye J, Ng W, Chan Y, Hui F, Lee C, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(6):1147-52.
28. Pavlisa G, Rados M, Pazanin L, Padovan RS, Ozretic D, Pavlisa G. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clinical imaging*. 2008;32(1):22-7.
29. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999;9(1):53-60.
30. Santelli L, Ramondo G, Della Puppa A, Ermani M, Scienza R, d'Avella D, et al. Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(8):1315-9.
31. Konstantinidou A, Korkolopoulou P, Mahera H, Kotsiakos X, Hranioti S, Eftychiadis C, et al. Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival. *Histopathology*. 2003;43(3):280-90.
32. Korshunov A, Shishkina L, Golanov A. DNA topoisomerase II- α and cyclin A immunoexpression in meningiomas and its prognostic significance: an analysis of 263 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(9):1079-86.
33. Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(4):472-8.
34. Terzi A, Saglam EA, Barak A, Soylemezoglu F. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. *Pathology-Research and Practice*. 2008;204(5):305-14.
35. Tamrazi B, Shiroishi MS, Liu C-SJ. Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2016;27(2):137-43.

36. Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, Bell DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults: analysis of seven cases with review of the literature. *Archives of neurology*. 1995;52(11):1101-8.
37. O'leary S, Adams W, Parrish R, Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearances of intracranial meningiomas. *Clinical radiology*. 2007;62(1):10-7.
38. Osborn AG. *Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy*: Amirsys Salt Lake City; 2013.
39. SöylemEzoğlu F. meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik özellikleri.
40. Commings DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. 2007.
41. Louis D, Scheithauer B, Budka H, Von Deimling A, Kepes J. Meningiomas. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. 2000;2:176-89.
42. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *American journal of neuroradiology*. 2005;26(8):2053-6.
43. Paek S, Kim S, Chang K, Park C-K, Kim J, Kim D, et al. Microcystic meningiomas: radiological characteristics of 16 cases. *Acta neurochirurgica*. 2005;147(9):965-72.
44. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *The Lancet*. 2004;363(9420):1535-43.
45. Heye S, Maleux G, Van Loon J, Wilms G. Symptomatic stenosis of the cavernous portion of the internal carotid artery due to an irresectable medial sphenoid wing meningioma: treatment by endovascular stent placement. *American journal of neuroradiology*. 2006;27(7):1532-4.
46. Bosnjak R, Derham C, Popovic M, Ravnik J. Spontaneous intracranial meningioma bleeding: clinicopathological features and outcome. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(3):473-84.
47. Filippi CG, Edgar MA, Uluğ AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *American Journal of Neuroradiology*. 2001;22(1):65-72.
48. Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clinical imaging*. 2002;26(4):243-9.
49. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):e383-e91.
50. Gelal F, Karaali K. Beyin Difüzyon MR İncelemesi.
51. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.

52. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. The journal of chemical physics. 1965;42(1):288-92.
53. Le Bihan D, Basser PJ. Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. 1995;5-17.
54. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain 1. Radiology. 2000;217(2):331-45.
55. Razek AAKA. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of head and neck. Journal of computer assisted tomography. 2010;34(6):808-15.
56. Şener RN. Difüzyon MRG’de “apparent diffusion coefficient”(ADC) değerleri. Turk J Diagn Intervent Radiol. 2001;7:460-3.
67. Hakyemez B, Yıldırım N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. Neuroradiology. 2006;48(8):513-20.
58. Lin B-J, Chou K-N, Kao H-W, Lin C, Tsai W-C, Feng S-W, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma: Clinical article. Journal of neurosurgery. 2014;121(5):1201-8.