



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MALİGN BEYİN TÜMÖRLERİNDE
PET/BT BULGULARININ DİFÜZYON MR VE
PERFÜZYON MR BULGULARIYLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat SİPAHİ

Antalya, 2014



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MALİGN BEYİN TÜMÖRLERİNDE
PET/BT BULGULARININ DİFÜZYON MR VE
PERFÜZYON MR BULGULARIYLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat SİPAHİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Funda AYDIN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim sürecinde, tez çalışmamda ve genel olarak hayatın her alanında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her türlü yardım ve desteği sağlayan sevgili hocam Doç.Dr. Funda AYDIN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımız öğretim üyeleri Prof.Dr. Metin ERKILIÇ'a, Prof.Dr. Binnur KARAYALÇIN'a, Prof.Dr. Adil BOZ'a, Prof.Dr. Fırat GÜNGÖR'e ve Prof.Dr. Akın YILDIZ'a,

İhtisas süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü teknisyen ve yardımcı personeline,

Ayrıca tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Kamil KARAALİ'ye, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Ethem Taner GÖKSU'ya,

Her zaman desteklerini arkamda hissettiğim, bir ferdi olduğum için gurur duyduğum aileme; annelerim, babalarım ve kardeşime,

Tezimin tüm aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemediği ve hep yanımda olduğu için sevgili eşime ve varlığı, öğrendiğim ilk günden beri bana mutluluk ve güç veren biricik kızıma,

içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi	4
2.2. Sinir Sistemi Histolojisi	4
2.3. Sinir Sistemi Anatomisi	5
2.3.1. Beyin (Ensefalon)	5
2.4. Sinir Sistemi Tümörleri	9
2.4.1. Epidemiyoloji	9
2.4.2. Etyoloji	10
2.4.3. Klinik bulgular	11
2.5. Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması	12
2.5.1. Nöroepitelyal doku tümörleri	15
2.5.2. Kranyal ve paraspinal sinirlerin tümörleri	27
2.5.3. Meninkslerin tümörleri	27
2.5.4. Lenfoma ve hematopoetik tümörler	29
2.5.5. Germ hücreli tümörler	31
2.5.6. Sellar bölge tümörleri	31
2.5.7. Metastatik tümörler	32
2.6. Beyin Tümörlerinde İnceleme Yöntemleri	39
2.6.1. Radyografi	39
2.6.2. Anjiyografi	39
2.6.3. Ultrasonografi	40
2.6.4. Bilgisayarlı tomografi	41
2.6.5. FDG PET/BT görüntüleme	42
2.6.6. Manyetik rezonans görüntüleme	48
2.6.7. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme	53
2.6.8. Perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme	56
2.6.9. Manyetik rezonans spektroskopisi	59

	<u>Sayfa</u>
3. GEREÇ ve YÖNTEM	63
3.1. Hastalar	63
3.2. Hasta Hazırlığı	63
3.3. Çekim Tekniği	63
3.3.1. FDG – PET/BT	63
3.3.2. MR	64
3.4. Verilerin Analizi	66
3.4.1. FDG-PET/BT’nin değerlendirilmesi	66
3.4.2. MR verilerinin değerlendirilmesi	67
3.5. İstatistiksel Analiz	71
4. BULGULAR	72
4.1. Değerlendirme	72
4.2. Vaka Örnekleri	80
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇLAR	94
7. ÖZET	95
8. ABSTRACT	96
9. KAYNAKLAR	97

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	Apparent diffusion coefficient (Görünür difüzyon katsayısı)
ASL	Arterial spin labelling (Arteriyel spin işaretleme)
BOLD	Blood oxygen label-dependent
BOS	Boyun omurilik sıvısı
CBF	Cerebral blood flow (Beyin kan akımı)
CBV	Cerebral blood volume (Beyin kan volümü)
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DAMRG	Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme
DNET	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler
DSG	Dinamik suseptibilite kontrast
DWI	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EP	Echoplanar
FDG	Fluoro-D-glukoz
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	Glioblastoma multiforme
GRE	Gradyent eko
HER-2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MPSKT	Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl skleroz
MSS	Merkezi sinir sistemi
MTT	Mean transit time (ortalama geçiş zamanı)
NAA	N-asetilaspartat
PET	Pozitron emisyon tomografi
PNET	Primitif nöroektodermal tümör
RF	Radyofrekans
SE	Spin eko
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SSS	Santral sinir sistemi
SUV	Standardize tutulum değeri
USG	Ultrasonografi
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. SSS tümörleri WHO 2007 sınıflaması	13
2.2. Astrositik SSS tümörleri sınıflama sistemleri	17
2.3. SSS tümörleri WHO 2007 grade'lemesi	37
2.4. 1,5 T sabit manyetik alan ortamında bazı dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları	51
4.1. Hasta özellikleri	73
4.2. FDG PET/CT bulguları (1)	73
4.3. FDG PET/CT bulguları (2)	74
4.4. MR bulguları (Perfüzyon, Difüzyon ve Spektro)	75
4.5. Grade 4 glioblastom ile metastatik beyin kitlelerinin ayrımında Mann-Whitney testi ile verilerin değerlendirilmesi	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 1)Trigeminal sinirin duysal kesimi, 2)Pons, 3)Vestibülönüklear sinir, 4)Fasial sinir, 5)Abdusens sinir, 6)Medulla oblongata, 7)Trigeminal sinirin motor dalı, 8) Baziller sulkus	6
2.2. 1)Orta beyin, 2)Serebellum, 3)Pons, 4)Medulla oblongata, 5)İnferior colliculus, 6)Süperior medullar velum, 7) 4. ventrikül	7
2.3. 1)Putamen, 2)Kaudat nukleus, 3)Globus pallidulus, 4)Talamus	9
2.4. Yan kranyum grafisinde sellada belirgin genişleme ve suprasellar bölgenin üzerinde zayıf çevresel kalsifikasyon görülmektedir (kranyofarenjiyom)	39
2.5. Lateral pozisyonda elde edilen sağ vertebral arteriyogramda, serebellumda hipervasküler yapıda lezyon görülmektedir (hemanjiyoblastom)	40
2.6. USG incelemesinde sol lateral ventrikül içinde lobüle konturlu hiperekojen yapıda koroid pleksus papillomu (ok) görülmektedir	41
2.7. Kontrastsız aksiyel BT kesitinde, her iki frontal lobda lokalize olan, kist ve kalsifikasyon içeren, heterojen kitle görülmektedir (oklar) (oligodendrogliom)	42
2.8. Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon	50
2.9. Bazal gangliyonlar düzeyinden geçen normal sınırlarda a) T1A ve b) T2A beyin MR görüntüleri	53
2.10. a) Anizotropik ve b) izotropik difüzyon	54
2.11. Normal sınırlarda a) $b=500 \text{ mm}^2/\text{s}$ DAG, b) $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ DAG, c) ADC haritası	56
2.12. Normal rCBV haritası	59
2.13. a) TE 135 ms'de b) TE 30 ms'de elde edilen metabolit spektrumları görülmektedir. Kısa TE değerinde mI, Glx metabolitlerine ait piklerin de görüldüğü dikkati çekmektedir	62
3.1. PET/BT ile 45-60. dakika alınan görüntülerde Scenium programı ile ROI çizimi	66
3.2. PET/BT ile 60-75.dakika alınan görüntülerde ROI çizimi	67
3.3. PET/BT ile 240.dakika alınan görüntülerde ROI çizimi	67
3.4. A) Konvansiyonel MR, B) Difüzyon MR'da ROI çizimi, C) Perfüzyon MR'da ROI çizimi	69

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.5. MR Spektroskopide ilgili alandan çizilen ROI ve hesaplanan Cho, Cr ve NAA değerleri	70
4.1. ADC ile $^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$ arasındaki ilişki	75
4.2. % fark ile rCBV arasındaki ilişki	76
4.3. Tüm veriler için ROC	78
4.4. ^GSUV için ROC	78
4.5. 51 yaşında kadın hasta. A) MR T1A aksiyel görüntüde frontal lobda sol kesimde yerleşimli lezyon, B) BT görüntüsü, C) Difüzyon MR'da ADC haritasında kitelde difüzyon kısıtlılığı, D) PET'de frontoparietal alanda hipermetabolik kitle, E) Perfüzyon MR'da frontal bölgedeki kitelde perfüzyon artışı, F) PET/BT füzyon görüntüsü (Histopatolojik tanı; Grade 4 glioblastom)	80
4.6. 64 yaşında kadın hasta. A) MR T1A aksiyel görüntüde sağ santral sulkus yerleşimli lezyon, B) BT görüntüsü, C) Difüzyon MR'da kitelde difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ADC haritası, D) PET'de sağ parietal lob superiorda hipermetabolik kitle, E) Perfüzyon MR'da kitelde perfüzyon artışı, F) PET/BT füzyon görüntüsü (Histopatolojik tanı; Grade 4 glioblastom)	81
4.7. 53 yaşında erkek hasta. A) MR T1A aksiyel görüntüde sol frontal lob anteriorda yerleşimli lezyon, B) BT görüntüsü, C) Difüzyon MR'da kitelde difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ADC haritası, D) PET'de sol frontal lob anteriorda minimal hipermetabolik kitle, E) MR perfüzyonda kitelde minimal perfüzyon artışı, F) PET/BT füzyon görüntüsü (Histopatolojik tanı; Adenokarsinom metastazı)	82
4.8. 70 yaşında erkek hasta. A) MR T1A aksiyel görüntüde sol frontal lob yerleşimli lezyon, B) BT görüntüsü, C) ADC haritası, D) PET'de sol frontal lobda hipometabolik kitle, E) Kitelde perfüzyon artışı izlenmeyen MR perfüzyon görüntüsü, F) PET'de geç görüntülerde sol frontal lobda hipometabolik kitle (Histopatolojik tanı; Malign melanom metastazı)	83
4.9. 46 yaşında kadın hasta. A) MR T1A aksiyel görüntüde sol frontoparietal alanda lezyon, B) BT görüntüsü, C) Difüzyon MR'da kitelde difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ADC haritası, D) PET'de erken görüntülerde sol temporo-parietal alanda hipermetabolik kitle, E) Perfüzyon MR'da kitelde perfüzyon artışı izlenmemiştir, F) PET'de geç görüntülerde sol temporo-parietal alanda hipermetabolik kitle (Histopatolojik tanı; Diffüz büyük B-hücreli lenfoma)	84

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Intrakranial tümörler, mortalite ve morbidite oranları yüksek, önemli bir sağlık sorunudur. Primer ve sekonder merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000 kişide 10-17 arasında olmak üzere yetişkin popülasyonda tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadırlar. Bu tümörler pediatrik popülasyonda hematolojik malignitelerden sonra ikinci sırada gelmektedir (1,2). Beyin tümörlerinin insidansı yaşla birlikte, özellikle 30 yaş sonrasında artmaktadır. Beyin tümörü sebeplerini araştıranların ortak görüşü, genetik etkenler ve çevresel maruziyeti adres olarak göstermektedir (3).

Beyin tümörleri başlıca primer tümörler ve metastazlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Metastazlar, değişik serilerde MSS tümörlerinin %20-40'ını oluşturmaktadır. Primer beyin tümörleri, beyin parankiminden (intraaksiyal) kaynaklanabileceği gibi meninkslerden köken alan tümörler gibi beyin parankiminin dışından da (ekstra-aksiyal) kaynaklanabilir (2).

Beyin dokusu, başlıca sinir hücreleri (nöronlar) ve destekleyici hücrelerden (glia) oluşur. Glial hücreler, astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücrelerdir. Primer beyin tümörleri, kaynaklandığı dokuya göre nöronal tümörler ve glial tümörler (gliom) olarak ayrılır. Glial hücrelerin sayısının nöronlardan 10-50 kat daha fazla olması nedeniyle gliom oranı daha yüksektir (1). Primer beyin tümörleri arasında en sık rastlanılan tümörler, glial hücrelerden köken alan gliomlardır. Gliomların yaklaşık %60'ını astrositomlar oluşturmaktadır (2).

Görüntüleme yöntemleri, intrakraniyal tümör tanı ve tedavisinde önemli yere sahiptir. Ülkemizde ve dünyada intrakraniyal tümör tanısında en sık kullanılan yöntem, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir. MRG'nin intrakraniyal tümörlerdeki başlıca rolü, tümörün tanısı, klasifikasyonu, tedavi planlaması ve tedavi sonrası izlemdir (1).

Geniş stereotaktik biopsi serilerinde en sık intra-aksiyel beyin kitleleri; yüksek grade primer beyin tümörleri (%36), düşük grade primer tümörler (%33), metastazlar (%8), lenfoma (%5), demyelinizan ve inflamatuvar lezyonlar (%3), enfarktlar (%2) ve absedir (%1) (4).

Konvansiyonel MRG'ye ek olarak birçok ileri görüntüleme yöntemi klinik uygulamada kendisine yer bulmuştur. Bu ileri MR yöntemleri, konvansiyonel MRG'nin sağladığı anatomik bilgiden daha fazlasını sunmaktadır. Fizyolojik bilgi ve kimyasal içerik bilgisi vermektedirler.

Perfüzyon görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR Spektroskopi ve "blood oxygen label-dependent (BOLD)" görüntüleme sık kullanılan ileri tekniklerdir. İntra-aksiyel lezyonları ekstra-aksiyel olanlardan ayırmak konvansiyonel MRG ile çoğu zaman yapılabilmektedir. Önemli sorun intraaksiyel lezyonlarda biopsiye gerek kalmadan lezyonu karakterize etmektedir.

İleri MRG yöntemlerinin kullanımı konvansiyonel MRG'nin lezyon karakterizasyonundaki tanısal doğruluğunu arttırmaktadır (1).

Perfüzyon MRG, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde önemli bir yardımcı ileri görüntüleme tekniği olarak kabul görmüştür (5). Perfüzyon MRG yönteminde, herhangi bir izlenici ajanın serebrovasküler sistemden geçişi sırasında oluşturduğu sinyal değişikliklerinden yararlanılarak fizyolojik bilgi edinilir. Böylelikle beyin dokusunda herhangi bir nedenle bozulan kan akımındaki değişiklikler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilir. İzlenici ajan deuterium oksit ve gadopentetate dimeglumin gibi ekzojen ya da su protonları gibi endojen olabilir (6). Perfüzyon görüntülemede kullanılan başlıca iki yöntem dinamik suseptibilite kontrast (DSK) ve arteriyel spin işaretleme (ASİ) yöntemleridir.

Beyin tümörleri için, 2-deoksi-2-[18F] Fluoro-D-glukoz (FDG)- pozitron emisyon tomografi (PET), artmış glikoz kullanımına bağlı FDG tutulumuna dayanarak, tümörün malignitesinin, rekürrensının ve tedavi etkisinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (7-9). Belirtildiği üzere, FDG-PET, gliomalı hastalarda, histolojik sınıflama için prognostik bir araçtır ve sağkalımı öngörme açısından faydalı olabilir (9). PET'teki FDG tutulumu, standardize tutulum değeri (SUV) tarafından semikantifiye edilmiş olarak, tümörün metabolik aktivitesinin belirlenmesinde faydalı bir belirteçtir. Yüksek SUV, çeşitli tümörlerde hızlı hücresel proliferasyonla koreledir (10-13). Literatürde, yüksek FDG tutulumu ile malignitenin daha agresif seyri arasındaki ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14-18).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde önemli bir yöntem haline gelmiştir (19). DWI, membranlar ve myelin fiber dallar tarafından etkilenen su moleküllerinin dokulardaki Brownian hareketini ölçmek için kullanılır (20). Birkaç araştırmacı, DWI tarafından hesaplanan görünür difüzyon katsayısı (ADC) ile beyin tümörlerindeki tümör sellüleritesi arasında ters ilişki olduğunu bulmuşlardır (21-25), bu muhtemelen artan hücre yoğunluğunun, interstisyel boşluk içerisine su difüzyonu sınırlaması nedeniyle olmaktadır. Higano ve arkadaşları (26) malign astrositomadaki minimum ADC'nin hasta prognozu ile ilgili ek bilgiler sağladığını bildirmişlerdir; progresif grupta, minimum ADC stabil gruba göre belirgin derecede düşüktür. Sonuç olarak, minimum ADC beyin tümörlerde agresifliği değerlendirmek için bir ölçü olabilir.

FDG-PET ve ADC kullanılarak elde edilen sonuçlar, tümör patofizyolojisinin farklı yönlerini göstermektedir. Tümör hücreleri, tümörün olduğu yerde çok miktarda bulunmaktadır; bu hücreler su hareketine karşı bir bariyer oluşturur ve bu da daha düşük ADC ile sonuçlanır. Bunun aksine FDG tutulumu, genellikle tümörün proliferatif aktivitesini ve biyolojik sınıfını yansıtan hücre sayısı artışıyla birlikte artar (133)

Bu çalışmada malign beyin tümörlerinde 18F FDG PET görüntülemeye elde edilen metabolik aktivite (SUVmax) ile difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG) difüzyon katsayısı (ADC) arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmak, tümörde oluşan metabolik silinme değeri ile difüzyon katsayısı (ADC) arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının ve tümör perfüzyonu (rCBV) ile tümör metabolizması arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi

Sinir sistemi, intrauterin hayatın 3. haftasının başında, orta dorsal bölgede primitif çukurun önünde yerleşmiş, altındaki notokord tarafından büyüme ve farklılaşmaya yönelik olarak harekete geçirilen ektodermal bir plak (nöral plak) olarak belirir (27). Nöral plağın kenarları yukarıya doğru kabararak nöral katlantıları meydana getirir. Nöral katlantılar yükselerek orta çizgide birbirlerine yaklaşır ve nöral tüpü oluşturmak üzere birleşirler (29). Bu birleşme servikal bölgeden başlar, kaudal ve sefalik yönlerde doğru ilerler.

Sonuçta her iki ucu açık silindir şeklindeki nöral tüp oluşur. Nöral tüpün kranyal ucu 25. günde, kaudal ucu ise yaklaşık 27. günde kapanır.

Nöral tüpün kranyal ucu beyni oluşturur. Beynin primer üç temel bölümü prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin)'dur. Prozensefalondan serebral hemisferler ve diensefalon gelişir.

Embriyonik mezensefalondan erişkin mezensefalon ve rombensefalondan pons, serebellum ve medulla oblongata gelişir. Nöral tüpün geriye kalan bölümünden medulla spinalis oluşur. Nöral tüpün lümeni olan nöral kanal, beynin ventriküllerine ve omuriliğin santral kanalına dönüşür (29).

Nöral tüp kapandıktan sonra nöral tüp duvarını oluşturan nöroepitelyal hücrelerden primitif sinir hücreleri olan glioblastlar, nöroblastlar ve ependimal hücreler oluşur. Glioblastlardan, protoplazmik ve fibriler astrositler; nöroblastlardan ise nöronlar meydana gelir. Glioblastlardan oligodendrogliaların da oluştuğu düşünülmektedir (29).

2.2. Sinir Sistemi Histolojisi

Sinir dokusu yapısal olarak 2 hücre tipi içerir; nöronlar ve glia (nöroglia) hücreleri (27).

Nöronlar morfolojik ve fonksiyonel olarak serebellumun internal granüler tabakasını oluşturan küçük yuvarlak hücrelerden, primer motor korteksin geniş piramidal Betz hücrelerine kadar farklılık gösteren heterojen bir ailedir.

Morfolojik olarak, hücre gövdesi (perikaryon), dendritler ve aksondan oluşur. Uyarıları almak, iletmek ve iletirmek, belli hücresel etkileri başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgisel molekülleri salgılamaktan sorumludur (27).

Glia hücreleri, nöronları koruyan, destekleyen, nöron beslenmesi ve merkezi sinir sisteminin savunmasını sağlayan hücreler olup astrositler, oligodendrositler, Schwann hücreleri, ependimal hücreler ve mikroglialardan oluşur.

Oligodendrositler; sitoplazmik uzantıları ile nöronların aksonlarını kuşatarak santral sinir sistemindeki myelin kılıfı yapar.

Schwann hücreleri; oligodendrositlerle aynı işleve sahiptir, ancak çevresel sinir sistemindeki aksonların etrafında yer alır.

Ependimal hücreler; serebral ventrikülleri ve omurilik santral kanalını kaplar.

Mikroglialar; nöral tüpten değil, kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alır. Kısa uzantılara sahip, uzun, küçük hücrelerdir. Sinir dokusunun fagositik hücreleri olup, makrofajlar gibi fonksiyon görür (27,28).

Astrositler; glia hücreleri içinde sayısı en fazla olandır. Yapısal destek sağlar, onarım işlemlerinde ve metabolik değişimlerde görevlidir, kan-beyin bariyeri (KBB)'nin elemanıdır. Nöronları, kılcal kan damarları ve pia matere bağlar. Gri madde içinde yer alan protoplazmik astrositler ve beyaz madde içinde yer alan fibriler astrositler olmak üzere iki tipi vardır. Beynin parankimal incinme vakalarında astrositler; yoğun hücresel çıkıntılardan meydana gelmiş bir ağ oluşturur (27,28).

2.3. Sinir Sistemi Anatomisi

2.3.1. Beyin (Ensefalon)

Sinir sistemi santral ve periferik olarak iki bölüme ayrılır. Santral sinir sistemi beyin ve medulla spinalisten oluşur. Embriyolojik dönemde nöral tüpün kaudal parçasından medulla spinalis, rostral parçasından ise önden arkaya doğru *prozensefalon* (ön beyin), *mezensefalon* (orta beyin) ve *rombensefalon* (arka beyin) gelişir. Ön beyinden serebral hemisferler ve diensefalon yapıları oluşur. Arka beyinden pons, bulbus (medulla oblongata) ve serebellum meydana gelir. Santral sinir sisteminin mezensefalon, pons ve bulbustan oluşan parçasına beyinsapı adı verilir (30).

2.3.1.1. Rombensefalon

Bulbus, pons ve serebellumdan oluşur (30).

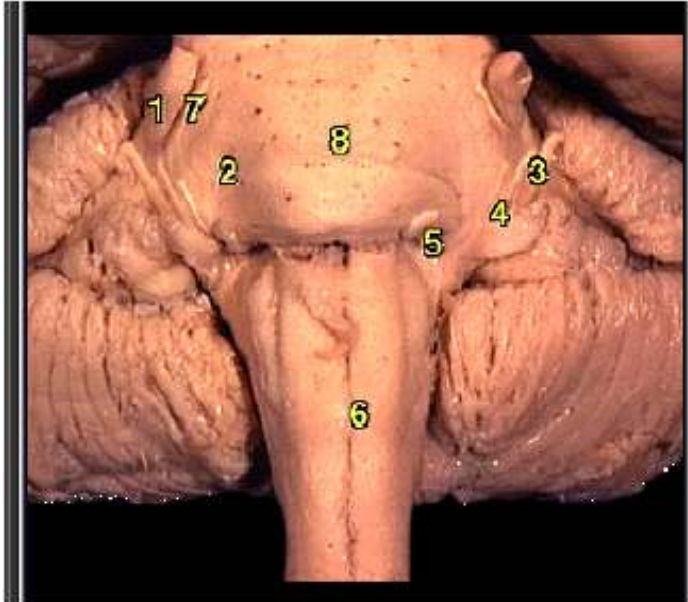
2.3.1.1.1. Medulla oblongata (Bulbus)

Atlas'ın üst kenarından klivus'un ortasına kadar uzanır. Pyramis, bulbus ile birleşir ve bu kısma decussatio pyramidalis denilir. Burada korteksten gelip doğrudan medulla spinalis'e giden somatomotor lifler çaprazlaşarak karşı tarafa gider. Pyramis'in lateralinde ve bulbus'un üst kısmında bulunan kabartıya oliva denir. Nuc. Olivaris inferior'un oluşturduğu bu kabartı ile pyramis arasındaki oluktan n.hypoglossus lifleri çıkar (30).

12 kranial sinirin son 6'sı medulla oblongata veya pons ile aralarında bulunan sulcus bulbopontinus'dan beyini terk eder (30).

2.3.1.1.2. Pons

Aşağıda medulla oblongata, yukarıda ise mezensefalon'la devam eder, serebellum'un önünde yer alır. Bulbus ile pons arasında bulunan sulcus bulbopontinus'ta, içten dışa doğru sırasıyla n. abducens, n. facialis, n. vestibulocochlearis çıkar (30).

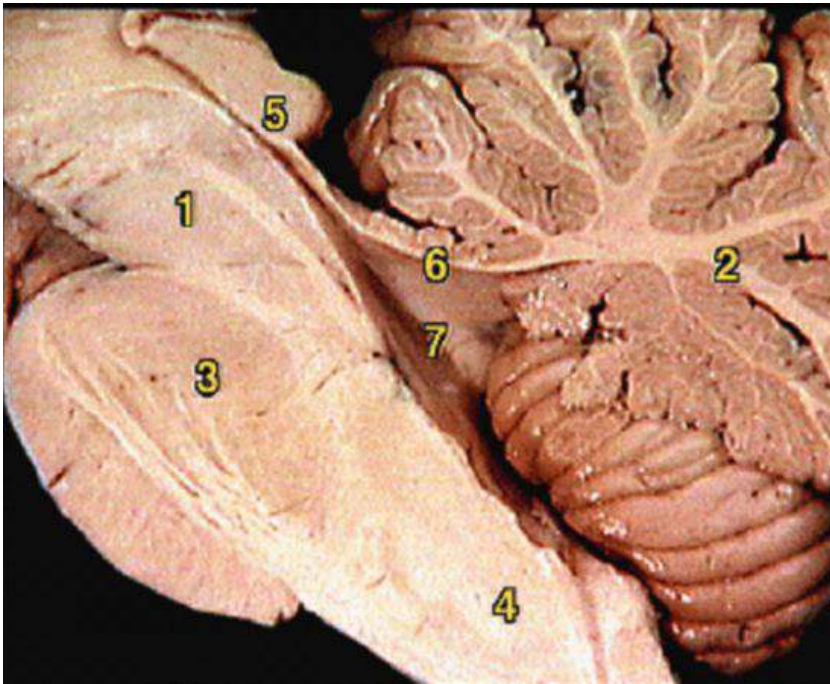


Şekil 2.1. 1)Trigeminal sinirin duysal kesimi, 2)Pons, 3)Vestibülönüklear sinir, 4)Fasial sinir, 5)Abdusens sinir, 6)Medulla oblongata, 7)Trigeminal sinirin motor dalı, 8) Baziller sulcus.

2.3.1.1.3. Serebellum

Fossa cranii posteriorda, bulbus ve pons'un üst- arka kısmında bulunur. Serebellum, pons ve bulbus 4. ventrikülü çevreler. Serebellum, hemisferium cerebelli denilen iki yan lob ile bunları ortada birbirine bağlayan vermis serebelli'den meydana gelir.

Serebellum, pedunculus serebellaris inferior ile bulbus'a, pedunculus serebellaris medianus ile pons'a, pedunculus serebellaris superior ile mezensefalon'a bağlanır (30).



Şekil 2.2. 1)Orta beyin, 2)Serebellum, 3)Pons, 4)Medulla oblongata, 5)İnferior colliculus, 6)Süperior medullar velum, 7) 4. ventrikül.

2.3.1.2. Mezensefalon

Pons ile diensefalon arasında yer alır. Aqueductus cerebri mezensefalonun ortasından geçer, 3. ve 4. ventrikülü bağlar. Mesensefalon'un arka yüzündeki iki çıkıntıdan üsttekilere kollikulus superior, alttakilere kollikulus inferior denir. Kolliculus süperiorlar görme, kolliculus inferiorlar işitme refleks merkezleridir. Bu çıkıntılar arasındaki vertikal oluğun üst ucundaki çukurda korpus pineale bulunur. Bu çıkıntıların hemen aşağısından n. trochlearis geçer. Pons'a yakın bölümünden n. oculomotorius geçer (30).

2.3.1.3. Prozenfalon (Serebrum)

Diensefalon ve telensefalon olmak üzere iki bölüme ayrılır (30).

2.3.1.3.1. Diensefalon

Sağ ve sol yanlardan 3. ventrikülün büyük bölümünü sınırlar. Arka- altta, 3. ventrikülün aqueductus mezensefali ile birleştiği yerden başlar, üst- önde ise for. interventrikulare'ye kadar uzanır. Alt yüzünde chiasma opticum, tractus opticus, infundibulum, tuber cinerium ve korpus mamillare'ler yer alır (30).

Diensefalon pars dorsalis diensefali ve pars ventralis diensefali olmak üzere iki ana bölümden oluşur: Pars dorsalis diensefali, epitalamus, metatalamus, talamus, pars ventralis, talamus ve hipotalamusdan oluşur (30).

2.3.1.1.2. Telensefalon

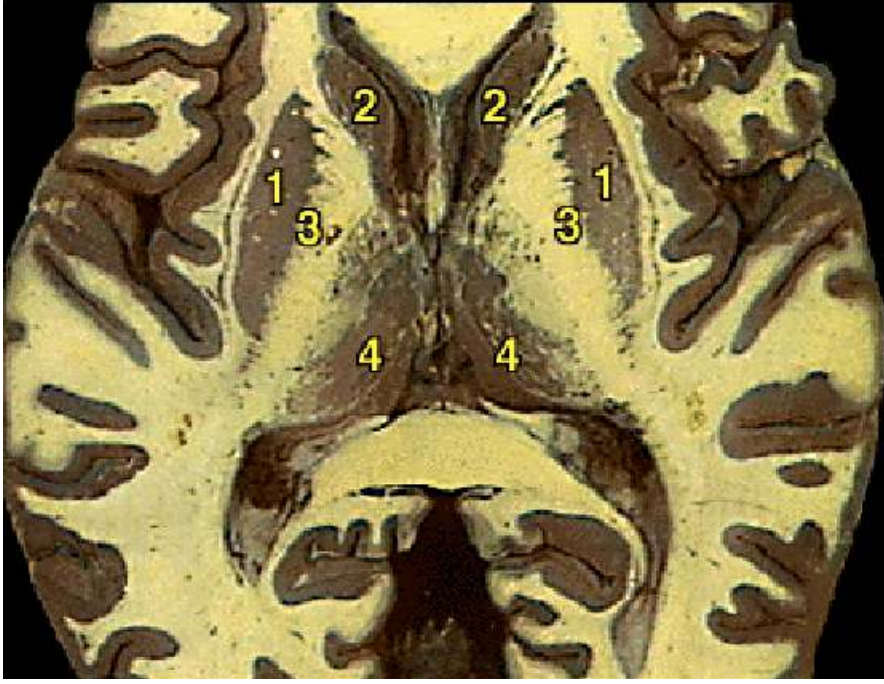
Her iki hemisfer fissura longitudinalis serebri denilen derin bir yarıkla birbirinden ayrılır. Bu yarığın içerisinde falx cerebri denilen dura mater bölümü ile a. cerebri anterior ve dalları bulunur. İki hemisfer korpus kallozum ile birbirine bağlanmıştır.

Arkada serebrum ile serebellum arasında dura mater'in bir bölümü olan tentorium serebelli bulunur. Beyin hemisferi lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis, lobus temporalis ve lobus insularis isimli bölümlere ayrılır (30).

2.3.1.4. Bazal ganglionlar

Telensefalon'un derininde beyaz cevher içerisine yerleşmiş gri cevher kitleleridir.

Talamus ile beyaz cevher arasında yer alır. Başlıcaları nuc. kaudatus, nuc. lentiformis, klastrum ve korpus amygdaloideum'dur (30)



Şekil 2.3. 1)Putamen, 2)Kaudat nukleus, 3)Globus pallidulus, 4)Talamus.

2.3.1.5. Rhinensefalon

Koku duyusunu alan çeşitli kompleks yapılardan oluşur. Bulbus olfactorius, tr. olfactorius, trigonum olfactorium, stria olfactoria medialis- intermedius- lateralis, substansia perforata anterior, lobus priformis, hipokampus formasyonu, gyrus paraterminalis ve forniks'den oluşur (30).

2.4. Sinir Sistemi Tümörleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Çeşitli alt gruplara göre görülme sıklığı değişkenlik göstermekle beraber, SSS ile meninksler, kan damarları ve sinirler gibi ilişkili anatomik yapılardan gelişen tümörler, insanlarda görülen bütün tümörlerin %10'unu oluşturur. Tüm SSS tümörlerinin ise %85'ini beyin tümörleri, %15'ini omurilik tümörleri oluşturmaktadır. Beyin tümörlerinin %80'i primer, %20'si sekonderdir (metastatik). Organ metastazları içinde SSS ikinci sıklıkta metastaz görülen bölgedir ve tüm metastazların %15-25'ini kapsar (31).

Beyin tümörleri her yaşta görülürse de, 55-65 yaşları arasında daha sıktır (31). Erişkinlere kıyasla çocuklarda primer beyin tümörleri görülme sıklığı yüksek olup,

löseminin ardından ikinci sırayı alır (32).

Primer beyin tümörleri içinde en sık görülen gliomlardır, bunu menenjiomlar izler (31). Çocuklarda görülen SSS tümörlerinin büyük çoğunluğu serebellum ve beyin sapı ile ilişkili olarak posterior fossadan kaynaklanmakta olup, medulloblastom ve pilositik astrositom daha sık görülen tümörlerdir. Menenjiom ve nörinomlar kadınlarda, gliomlar erkeklerde daha çok görülür (31).

2.4.2. Etyoloji

SSS tümörlerinin oluşumu ile ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.

Ailesel hastalıklar: En sık rastlanan ilişki fakomatozlar iledir. Nörofibromatozis tip 1'li hastalarda optik gliom ve menenjiom; tuberosklerozlu hastalarda ependimom, astrositom; Von-Hippel Lindau hastalığı olanlarda hemanjiyoblastom, feokromasitoma ve retinal tümör gelişmesinin daha sık olduğu bilinmektedir. Kanserli aile sendromu olarak bilinen Li-Fraumeni sendromunda da beyin tümörleri sık görülmektedir (33,36).

İyonize radyasyon: Daha önceki tümörü nedeniyle kranyal radyoterapi almış çocuklarda 2-24 yıl sonra ikincil SSS tümörü geliştiği bildirilmiştir. Prenatal dönemde radyasyona maruz kalmanın, çocukluk çağında görülen SSS tümörleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (33-35). Kranyal ışınlamanın ileride hem menenjiom, hem de glial tümörlerin gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (37).

İmmünolojik faktörler: Organ transplantasyonu olup immüniteyi baskılayıcı tedavi alan kişilerde SSS tümörleri için artmış risk vardır. Benzer şekilde endojen immunsupresyonun olduğu Wiskott-Aldrich sendromu ve Ataksi-telenjiektazi, lenfomalar ve sporadik olarak SSS tümörleri ile ilişkilidir (32).

Çevresel faktörler: Bazı organik bileşimler (çoğunlukla nitrozaminler, nitrozüreler, hidrazinler, polisiklik hidrokarbonlar) deney hayvanlarında SSS kanserojenleridir ve anne karnında veya doğumdan sonra bu tür maddelere maruz kalanlarda SSS tümörleri sık görülmektedir (33).

Travma: Menenjiomların oluşumunda etkili olduğu görüşü vardır (31).

Günümüzde tüm bu risk faktörlerinin, genetik yatkınlık durumunda etkili olduğu, yani onkogenezi tetiklediği görüşü kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar kanserleşmede üç gen sınıfının etkili olduğunu göstermiştir. Bu genler sırasıyla proto-onkojenlerin mutasyona uğramış şekli olan aktif kanser genleri, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir. Tümör baskılayıcı genlerden en önemlisi olan, 17. kromozomdaki p53 geninin nöroepitelyal tümörlerin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Normal işlev gösteren p53 geninin glioblastoma hücre serilerini baskıladığı, mutant p53 geninin ise transformasyon gösteren astrositlerin ölümsüzleşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (31,37).

2.4.3. Klinik bulgular

Beyin tümörlerinde klinik bulgular genel ve fokal olarak iki bölümde incelenir (31).

Genel belirtiler; tümörün yer kaplayıcı etkisi ve BOS dolanımını aksatması sonucu ortaya çıkan kafa içi basıncının artmasına bağlı bulgulardır. İntrakranyal basınç artışı beyin tümörlerinde erken klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu bulgular baş ağrısı, bulantı, kusma, papilla ödemi ve letarjidir (31,33).

Kafa içi basıncının artmaya devam etmesi görme kaybı yanında beyin dokusunun bazı anatomik boşluklara herniye olmasına neden olarak hastanın yaşamını tehlikeye sokar. En önemli herniasyonlar, foraminal, tentoryal ve subfalsin herniasyonlardır (31). Baş ağrısı, meninkslerde kan damarlarıyla ilişkili olan, ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, tümörün basıya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu, intrakranyal basıncın artışı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla bölgesel olma özelliği taşır ve genellikle tümörün yerleşimi hakkında bilgi verir.

Nöbetler diğer önemli bir belirtidir. Beyin tümörlü olguların %30'unda ilk belirti olarak görülür. Tümörün kortekse yakınlığı ile ilişkili olup, glioblastomların %37'sinde, düşük grade'li astrositomların %65-70'inde, oligodendrogliomların %75-95'inde ortaya çıkabilir (31,33).

Fokal belirtiler; tümörün yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkan bulgulardır.

Frontal lob tümörlerinde, psikişik bozukluklar (öfori, puerilizm vb.), personalite değişiklikleri, Broca afazisi, motor bozukluklar, epileptik nöbetler ve anozmi en sık görülen fokal belirtilerdir.

Temporal bölgede yerleşen tümörlerde, Wernicke afazisi, bellek bozuklukları, kompleks parsiyel nöbetler görülebilir.

Parietal lob tümörlerinde, kortikal duyu bozukları, Gerstman sendromu, non-dominant parietal hemisfer tutulumlarında vücut seması bozuklukları ortaya çıkabilir.

Oksipital bölge tümörlerinde, görme alanı defektleri sıktır.

Posteriyor fossada oturan tümörlerde, erken kafa içi basınç artışı bulguları ortaya çıkar. Kranyal sinir tutulumları, serebellar belirtiler ile beyin sapında uzun traktus bulguları görülür (31,38).

Serebellopontin köse tutulumunda fasiyal güçsüzlük ve işitme kaybı, sıklıkla tek taraflı serebellar kusurlarla birlikte (33).

Amenore, galaktore, akromegali gibi endokrin problemler ve hormonal değişiklikler sellar bölge tümörlerinin tanısında yol göstericidir (31,38).

2.5. Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması

Sinir sistemi tümörleri çoğunlukla orijin aldıkları hücre tipine, çoğunlukta olan neoplastik hücreye, farklılaşma derecesine ve tümörün anatomik lokalizasyonuna göre tanımlanır ve sınıflanır (39). İlk histopatolojik sınıflama 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından yapılmıştır (31). 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization) tarafından yayınlanan sınıflama oldukça geniş kabul görmüştür. Bu sınıflama 1993, 2000 ve en son 2007 yılında tekrar gözden geçirilmiştir. WHO sınıflaması her tümör tipi için paralel bir evreleme sistemi yanı sıra dünyadaki değişik merkezler arasında standart bir bilgi akışı olmasına olanak sağlamıştır (39,40).

Tablo 2.1’de SSS tümörlerinin WHO 2007 sınıflaması görülmektedir (40).

Tablo 2.1. SSS tümörleri WHO 2007 sınıflaması.

1. NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ	
Astrositik tümörler	Pilositik astrositom (Pilomiksoid astrositom)
	Subependimal dev hücreli astrositom
	Pleomorfik ksantoastrositom
	Diffüz astrositom (Fibriler, protopazmik, gemistositik astrositom)
	Anaplastik astrositom
	Glioblastom (Dev hücreli glioblastom, gliosarkom)
	Gliomatozis serebri
Oligodendrogliyal tümörler	Oligodendrogliom
	Anaplastik oligodendrogliom
Oligoastrositik tümörler	Oligoastrositom
	Anaplastik oligoastrositom
Ependimal tümörler	Subependimom
	Miksopapiller ependimom
	Ependimom (Sellüler, papiller, berrak hücreli, tanisitik)
	Anaplastik ependimom
Koroid pleksus tümörleri	Koroid pleksus papillomu
	Atipik koroid pleksus papillomu
	Koroid pleksus karsinomu
Diğer nöroepitelyal tümörler	Astroblastom
	3. ventrikülün kordoid gliomu
	Anjiyosentrik gliom
Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler	Serebellumun displastik gangliositolu (Lhermitte-Duclos)
	Desmoplastik infantil astrositom/gangliogliom
	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
	Gangliositom
	Gangliogliom
	Anaplastik gangliogliom
	Santral nörositom
	Ekstraventriküler nörositom
	Serebellar liponörositom
	Papiller glionöronal tümör
	4. ventrikülün rozet şekilli glionöronal tümörü
	Paraganglioma
Pineal bölge tümörleri	Pineositom
	Orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör
	Pineoblastom
	Pineal bölgenin parankimal tümörü
Embriyonal tümörler	Medulloblastom (Desmoplastik/nodüler, büyük nodüllü, anaplastik, büyük hücreli)
	SSS'nin primitif nöroektodermal tümörü (SSS nöroblastom, SSS ganglionöroblastom, medulloepitelyom, ependimoblastom)
	Atipik teratoid/rabdoid tümör

Tablo 2.1 (Devam). SSS tümörleri WHO 2007 sınıflaması.

2. KRANYAL VE PARASPİNAL SİNİRLERİN TÜMÖRLERİ	
Schwannom (Nörinom, nörolemmom) (Sellüler, pleksiform, melanotik)	
Nörofibrom (Pleksiform)	
Perinöriom (Perinöriom, NOS, malign perinöriom)	
Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (Epiteloid MPNST, mezenkimal farklılaşma gösteren MPNST, melanotik MPNST, glandüler farklılaşma gösteren MPNST)	
3. MENİNKSLERİN TÜMÖRLERİ	
Meningotelyal hücreli tümörler	Menenjiom (Meningotelyal, fibröz (fibroblastik), transizyonel (mikst), psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar, lenfoplazmositten zengin, metaplastik, berrak hücreli, kordoid, atipik, papiller, rabdoid, anaplastik (malign) m.)
Mezenkimal tümörler	Lipom
	Anjiolipom
	Hibernom
	Liposarkom
	Soliter fibröz tümör
	Fibrosarkom
	Malign fibröz histiyositom
	Leiomyom
	Leiomyosarkom
	Rabdomyom
	Rabdomyosarkom
	Kondrom
	Kondrosarkom
	Osteom
	Osteosarkom
	Osteokondrom
	Hemanjiom
	Epiteloid hemanjiendoendotelyom
	Hemanjioperisitom
	Anaplastik hemanjioperisitom
	Anjiosarkom
	Kaposi sarkomu
	Ewing sarkomu -PNET
Primer melanositik lezyonlar	Diffüz melanositosis
	Melanositom
	Malign melanom
	Meningeal melanomatozis
Meninksler ile ilgili diğer tümörler	Hemanjioblastom
4. LENFOMA VE HEMATOPOETİK TÜMÖRLER	
Malign lenfoma	
Plazmositom	
Granülositik sarkom	

Tablo 2.1 (Devam). SSS tümörleri WHO 2007 sınıflaması.

5. GERM HÜCRE TÜMÖRLERİ
Germinom
Embriyonal karsinom
Yolk sak tümörü
Koryokarsinom
Teratom (Matür, immatür, malign transformasyon gösteren teratom)
Mikst germ hücreli tümör
6. SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ
Kraniofarenjiom (Adamantinomatöz, papiller)
Granüler hücreli tümör
Pitüisitom
Adenohipofizin iç hücreli onkositomu
7. METASTATİK TÜMÖRLER

2.5.1. Nöroepitelyal doku tümörleri

Nöroepitelyal doku tümörleri, nöroektodermden kaynaklanan ve orijinini aldığı farz edilen nöroglial hücreye (astrozit, oligodendrosit ve ependimal hücre) veya hakim olan hücreye bağlı olarak sınıflandırılan tümörlerdir (41). Glial hücreler serebral dokuda en fazla bulunan hücreler olup, SSS hacminin yaklaşık olarak yarısını oluştururlar. Primer beyin tümörlerinin yaklaşık yarısını da glial hücrelerden gelişen tümörler oluşturmaktadır. Önceki sınıflamalarda glial tümörler olarak adlandırılan grup mikst hücre popülasyonu, nöronal elementler ve indifferansiye tümörlerden oluşan tümörleri de içerdiğinden WHO 2000 sınıflamasından itibaren nöroepitelyal tümörler başlığı altında toplanmıştır.

2.5.1.1. Astrositik tümörler: Astrositik tümörler, intrakranyal tümörlerin en sık görülenidir ve primer beyin tümörlerinin %60'dan fazlasını oluşturur.

Görülme sıklığı bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, yılda 100.000 kişide 5-7 yeni tanı alan vaka şeklindedir.

Astrositomlar öncelikle serebral hemisferler olmak üzere SSS'nin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir. Genellikle erişkinlerde ortaya çıkar.

Histolojik grade'i ne olursa olsun beyinde diffüz infiltrasyon gösterir. Malign progresyona eğilim mevcuttur.

Astrositik tümörler histolojik olarak heterojen tümörlerdir. Histolojik derecelendirme tedavi yaklaşımında son derece önemli olup, heterojen tümörler

olduğundan derecelendirme, anaplazinin en yüksek olduğu alanlar esas alınarak yapılır. Gliomlarda anaplazi için belirleyici özellikler, nükleer atipi (kaba kromatin, nükleer pleomorfizm, multinükleasyon), mitotik aktivite, selülarite, vasküler proliferasyon ve nekrozdur (39).

Gliyal tümörlerin ilk sistematik sınıflaması 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından yapılmış ve fibriler astrositik tümörler; astrositom, astroblastom ve spongioblastom (glioblastoma multiforme) olarak sınıflandırılmıştır (42).

1949 yılında Kernohan ve arkadaşları dördüncü grade sistemini geliştirmiş, Broders Mayo Klinik de bu sınıflandırmayı kullanmıştır (42). İyi diferansiye astrositomer grade I, daha selüler ve anaplastik olanlar grade II, çok anaplastik olanlar grade III ve IV olarak kabul edilmiştir. Grade IV, glioblastoma multiforme (GBM)'nin eş anlamlısıdır. Grade III ve IV arasındaki ayırıcı tanıda mitoz sayısı, malign astrositlerin yüzdesi, nekroz, vasküler proliferasyon ve pleomorfizm dereceleri gibi histopatolojik parametreler ölçüt alınmıştır.

1950'de Ringertz astrositik tümörleri; astrositom, intermediate lezyon ve glioblastoma multiforme olarak sınıflandırmıştır (42). Bu çalışmada anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme ayırıcı tanısında en önemli faktör nekroz olarak kabul edilmiştir.

1988'de Daumas-Duport tarafından oluşturulan Saint Ann-Mayo sistemi ile Kernohan'ın modeli modifiye edilmiştir. Histolojik parametreler; nükleer atipi, mitoz, endotelyal proliferasyon ve nekrozdur. Bu bilgiler ışığında bu özelliklerden hiçbirini içermeyen tümörler grade I, bir tanesini içerenler grade II, iki özelliği içerenler grade III, üç veya dört özelliği içerenler ise grade IV olarak kabul edilmiştir (43).

SSS tümörlerinin 2000 yılı WHO sınıflaması, Temmuz 1999'da Lyon'da toplanan uluslararası WHO çalışma grubunun fikir birliğine dayanmaktadır.

Sınıflama astrositik tümörler için, Saint Ann-Mayo sistemi ile, WHO grade I tümörlerin pilositik astrositomer için saklanması ve grade II tümörlerde geniş bir tümör dokusunda tek bir mitoz bulunmasının dereceyi değiştirmemesi dışında benzerdir (44).

2007 yılında WHO, SSS tümörlerinin sınıflamasına ait listeyi çeşitli yenilikler ekleyerek dördüncü kez yayınlamıştır. Bu listede daha önceki sınıflamada yer

almayan anjiosentrik gliom, papiller glionöronal tümör, dördüncü ventrikülün rozet şekilli glionöronal tümörü, ekstrasventriküler nörositom, pineal bölgenin papiller tümörü, pituisitom, adeno hipofizin ig hücreli onkositomu yer almaktadır. Yaş dağılımı, lokalizasyon, genetik tutum ve klinik davranış farklılıklarına göre histolojik olarak değişik varyantlar da eklenmiştir. Bunlar pilomiksoid astrositom, anaplastik medulloblastom ve büyük nodüllü medulloblastomu içerir (40). Tablo 2.2’de astrositik SSS tümörlerinin sınıflama sistemleri görülmektedir.

Tablo 2.2. Astrositik SSS tümörleri sınıflama sistemleri.

Cushing-Bailey (1926)	Kernohan ve arkadaşları (1949)	Ringertz (1950)	Saint Ann-Mayo (1988)	WHO (2000)
	Astrositoma Grade 1		Astrositoma Grade 1	
Astrositoma	Astrositoma Grade 2	Astrositoma	Astrositoma Grade 2	Diffüz Astrositoma
Astroblastoma	Astrositoma Grade 3	Intermediate Tip	Astrositoma Grade 3	Anaplastik Astrositoma
Spongioblastoma Multiforme	Astrositoma Grade 4	Glioblastoma Multiforme	Astrositoma Grade 4	Glioblastoma Multiforme

A- Diffüz astrositom: Diffüz astrositom terimi, erişkinlerin düşük dereceli, WHO sınıflamasına göre grade II astrositomlarını belirtir. Tüm astrositik beyin tümörlerinin %10-15’ini oluşturur.

Görülme yaşı, genç erişkinlerde, 30-40 yaş arasındadır. Olguların yaklaşık %10’u 20 yaşın altında, %60’ı 20-45 yaşlarında, %30 kadarı 45 yaşın üzerinde görülür. Erkek/kadın oranı; 1.18/1 şeklindedir (39).

Tipik lokalizasyonu frontal, temporal, frontotemporal ve temporoparyetal loblardır. Oksipital lob nisbeten az tutulur. Derin beyaz cevher tutulumu gösterenler her iki hemisferi tutabilir. Çocuklarda en sık görüldüğü yer posteriyor fossa ve ponsdur.

Klinik olarak, nöbetler tümörün en yaygın belirtisidir. Frontal lob tutulmuş ise davranış ya da kişilik değişiklikleri olabilir.

İnfiltratif yapı nedeniyle genellikle makroskopik sınırlar belirsizdir. Tutulan anatomik yapılarda genişleme ve şekil bozukluğu vardır. Destruksiyon yoktur.

Gri ve beyaz cevherde lokal kitlesel lezyonlar ortaya çıkabilir. Kistik değişiklikler olabilir, kalsifikasyon izlenebilir.

Diffüz astrositomun matriksi, gevşek olarak yapılanmış ve sıklıkla mikrokistiktir. Selülarite orta derecede artmıştır. Seyrek nükleer atipi mevcuttur.

Mitotik aktivite genel olarak yoktur. Nekroz ya da mikrovasküler proliferasyonun olması, diffüz astrositom tanısı ile uyumsuz. Anaplastik astrositom ve glioblastoma kadar ilerlemeye yatkınlıkları vardır (39).

MRG'de, yoğun su içeriği nedeniyle T2A incelemede hiperintens görülür. Belirgin peritümöral ödem saptanmaz. Yarısından çoğunda paramanyetik kontrast madde tutulumu görülmezken, yaklaşık %35-40 olguda hafif periferik kontrastlanmalar saptanabilir.

Diffüz astrositomların, kortikal tutulum gösterebilmesi ve belirgin kontrastlanma göstermemesi nedeniyle serebral infarkt ile ayırıcı tanısı önemlidir (45).

B- Anaplastik astrositom: Diffüz astrositom ile GBM arası biyolojik davranışta bulunan, patolojik olarak WHO grade III tümörlerdir (46). Tüm glial tümörlerin yaklaşık %25'ini oluşturur.

Her yaşta görülmekle beraber en sık 5. dekada rastlanır (46). Erkeklerde daha sık görülür.

Anaplastik astrositomlar serebral hemisferal lokalizasyon gösteren, sıklıkla da frontal ve temporal loblarda gelişen tümörlerdir (39). Çocuklarda daha çok pons ve diensefalonda yerleşir (46).

Klinikte nöbet, baş ağrısı, lokalizasyonuna göre nörolojik defisit mevcuttur.

Makroskopik olarak, diffüz astrositomdan ayrılamaz. Belirgin doku harabiyetine neden olmadan infiltratif olarak yayılır ve komşu yapılarda genişlemeye yol açar.

Ana histopatolojik yapı, diffüz astrositomda görülen yapılar ile artmış selülarite, belirgin atipi ve göze çarpan mitotik aktivitedir (39).

MRG'de, sınırları belirsiz, orta derecede kitle etkileri oluşturan, T2A serilerde hiperintens santral bir odağın izointens bir rim ile çevrelendiği ve bu alanın periferinde de ödeme ait hiperintens alanların bulunduğu görüntü, anaplastik astrositomlar için tipik kabul edilmektedir. Tümör içinde kanama odaklarına

rastlanabilir. Genellikle tümörde çevresel özellikte düzensiz kontrastlanmalar saptanır (47).

C- Glioblastom: Glioblastoma multiforme, genellikle diffüz astrositom veya anaplastik astrositomlardan gelişir. Primer glioblastom ise, sıklıkla malign öncü lezyon olmaksızın kısa bir klinik öyküyü takiben ortaya çıkmaktadır. WHO sınıflamasına göre grade IV tümörlerdir (39).

Glioblastom, en sık görülen beyin tümörüdür. Yaklaşık olarak tüm intrakranyal tümörlerin %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %50-60'ını oluşturur (48). Herhangi bir yaşta görülebilir. Fakat özellikle erişkinlerde görülür. İnsidans piki 45-70 yaş arasındadır. Erkekler daha sık olarak etkilenmektedir, erkek/kadın oranı, 1.5/1 şeklindedir (39).

Sıklıkla serebral hemisferler ve subkortikal beyaz cevher tutulmaktadır.

Frontal ve temporal loblar sık tutulur. Korpus kallozum infiltrasyonu ile birlikte her iki hemisferin tutulması (butterfly pattern: kelebek glioma) GBM için tipik olup, %7,5 multisentriktir. İntraventriküler glioblastomlar ve beyin sapı glioblastomu nadirdir. Beyin sapı glioblastomu (malign beyin sapı gliomu) sıklıkla çocuklarda görülür. Serebellum ve spinal kord bu tümör için nadir lokalizasyonlardır (48).

Diffüz grade II astrositom ya da anaplastik astrositomdan gelişmedikçe hastalığın klinik hikayesi genellikle kısa olup, olguların %50'sinde 3 aydan azdır.

Sıklıkla nonspesifik nörolojik semptomlarla birlikte epileptik nöbet sonrası baş ağrısı ve kişilik değişikliği bulunur. Ancak en korkulan semptom, intrakranyal basıncın hızla artmasıdır.

GBM, kötü diferansiye astrositlerden oluşan en malign astrositik tümördür. Histolojik yapı; selüler pleomorfizm, nükleer atipi, belirgin mitotik aktivite, vasküler trombozis, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içerir.

Makroskopik olarak ise; glioblastomlar kötü sınırlıdır. Eski ve yeni kanama alanları, santral nekroz, tüm tümör kitlesinin %80 kadarını oluşturabilir.

Makroskopik kistler bulunduğu zaman diffüz astrositomdakinden farklı olarak likefiye nekrotik tümör dokusunu yansıtan sıvı içerir. Yaygın hemoraji görülebilir.

Glioblastom olgularının çoğunda semptomlar kısa süreli olmasına rağmen, sıklıkla sürpriz olarak tümörler büyüktür. Lobun büyük bir bölümünü işgal edebilir (39).

Ependimal, meningeal ve BOS yolu ile süratle yayılım gösterebilir.

GBM'in görüntüleme bulguları makroskopik ve mikroskopik özelliklerini yansıtır. T1 ve T2A serilerde heterojen sinyal dağılımı gösteren, periferik sınırları belirsiz, ciddi kitle etkileri oluşturan bir lezyon olarak izlenir (47). Tümör içinde irregüler kalın duvarlı kistik ve nekrotik alanlar T1A serilerde hipointens, T2A serilerde hiperintens sinyal özellikleri ile kolayca ayırt edilebilir. Tümör içi kanamalar genellikle farklı zamanlarda oluşan kanamalar olduğundan karakteristik manyetik rezonans (MR) görünüm özellikleri ile izlenirler. Tümör kitlesi T2A serilerde digital çıkıntılar ile karakterize hiperintens alanlar şeklinde izlenen yaygın bir vazojenik ödemle çevrelenmektedir. Bu alan ödemle birlikte aynı zamanda tümörün kontrastlanmayan infiltran bölgelerini de içerir. Kontrast madde tatbiki sonrası son derece yoğun ancak heterojen kontrast tutulumu izlenir. Bu kontrastlanma paterninin tümör dokusunun KBB'de oluşturduğu bozulmayı ve neovaskülarizasyon gelişen tümör dokusunu temsil ettiği gösterilmiştir.

Dev hücreli glioblastom: Glioblastomun histopatolojik bir varyantıdır. WHO sınıflamasına göre grade IV'tür. Bu varyant glioblastomların %5 kadarını, tüm beyin tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Yaş dağılımı çocukları da içine alacak şekilde çok geniştir, erkeklerde daha sık görülür. Belirgin tümör stroması nedeniyle serttir ve iyi sınırlıdır. Sıklıkla subkortikal olarak temporal ve paryetal loblarda lokalizedir. Prognozu kötüdür. Ancak muhtemelen daha az infiltratif davranış nedeniyle klinik gidişin klasik glioblastomdan daha iyi olduğu yönünde birkaç yayın mevcuttur (39).

Gliosarkom: Tüm beyin tümörlerinin %2,3'ünü, glioblastomların %1,8-8'ini kapsar ve sıklıkla 50-60 yaşlarında rastlanır. En fazla supratentoryal alanda lokalize olur, nadiren posterior fossada görülebilir. Mikroskobik olarak gliosarkom, glial ve mezenkimal iki farklı komponentten oluşur.

D- Piloitik astrositom: Yavaş büyüyen, iyi sınırlı, sıklıkla 1. dekada görülen, WHO sınıflamasına göre grade I tümörlerdir. Serebral astrositomların %10'u, serebellar astrositomların %80'i pilositik astrositomdur (39).

Pilositik astrositomlar sıklıkla posterior fossa, optik kiyazma, hipotalamus bölgesi ve beyin sapında (pons ve medulla) lokalize olur.

Nörofibromatozis tip 1, özellikle bilateral optik sinir yerleşimli pilositik astrositom gelişme riskini artırır (39).

Klinik bulgular, prognoz ve MRG incelemelerindeki görünüm özellikleri lokalizasyona bağlı değişkenlik gösterir. Serebellar ve nadir görülse de serebral hemisfer yerleşimli pilositik astrositomer, genellikle büyük kistik bir yapı içinde yoğun kontrastlanma gösteren küçük bir mural nodül içeren kitle lezyonu seklindedir. Optik kiyazma, hipotalamus, beyin sapında lokalize olanlar ise daha solid yapıdadır.

Genel olarak tüm pilositik astrositomerin yaklaşık %15'inde amorf şekilli veya dağınık punktat özellikte kalsifikasyonlar da görülebilir.

E- Pleomorfik ksantoastrositom: Genç erişkin ve çocuklarda görülen, serebral hemisferde yüzeysel yerleşimli, uzamış epilepsiye neden olan, iyi prognozlu astrositik tümörlerdir. Tüm astrositik tümörlerin %1'den azını içerirler.

Histolojik olarak WHO sınıflamasına göre grade II lezyonlardır. Tipik olarak iyi sınırlı, geniş kistik komponentlere ve kontrastlı serilerde yoğun kontrast tutulumu gösteren multipl dağınık mural nodüllere sahip tümörlerdir. En sık görüldükleri yerleşim bölgesi temporal loblardır (39).

F- Subependimal dev hücreli astrositom: Benign, yavaş büyüyen, tipik olarak foramen Monroe civarına yerleşen, hemen her zaman tuberosklerozun bir parçası olarak görülen WHO grade I tümörlerdir. Tuberosklerozlu hastalarda görülen en sık SSS tümörüdür. Tipik olarak ilk iki dekada görülür.

Oluşturdukları bası nedeniyle obstrüktif hidrocefali ile birlikte dir. Multilobule, iyi sınırlı, kalsifikasyon içeren kitle lezyonu seklindedir (39).

G- Gliomatozis serebri: Gliomatozis serebri nadir görülen ve oldukça infiltratif bir tümördür (39). Tek veya her iki serebral hemisferde, astrosit veya oligodendrositlerden diffüz gelişen glial bir tümördür (49). Diğer glial tümörlerden farklı olarak küçük parankimal odaklar şeklinde görülebileceği gibi sadece leptomeningeal tutulum da gösterebilir. Beyin sapı ve spinal kord dağılımı da mümkündür (49). MRG incelemelerinde, beyaz cevherde hemisferal ekspansiyona

neden olan, sınırları belirsiz, T1 ve T2A kesitlerde heterojen sinyal değışiklikleri gösteren lezyon seklinde karakterize olur.

2.5.1.2. Oligodendrogliyal tümörler: Primer intrakranyal tümörlerin %2-5'ini, tüm gliomların %5-10'unu oluşturlar. 3-5. dekadlar arasında sık görülen tümörlerdir.

Hemisferin yüzeyinde korteksi tutması tipik bulgulardandır. En sık frontal lobda görülür. Nadiren ventrikül duvarında, serebellumda ve omurilikte de görülebilir. Hastaların çoğunda yıllara dayanan fokal veya jeneralize nöbet, baş ağrısı mevcuttur (49).

Düzgün sınırlı olmalarına rağmen diffüz infiltratif gelişim vardır. Beyaz cevherde lokalize olmakla beraber kortikal ve leptomeningeal uzanım gösteren tümörlerdir (50). Fokal kistik nekroz ve intratümöral hemoraji sık bulgulardır (49). Yaygın kalsifikasyonlar içermesi nedeniyle tümör son derece heterojen yapıdadır (50).

MRG'de, beyaz cevherde lokalize, nisbeten düzgün konturlu, T1 ve T2A serilerde heterojen sinyalli kitle lezyonu olarak görülür. Yaygın kalsifikasyon içeriğı T1 ve T2A serilerde hipointens alanlar seklinde karakterize olur. Tümör çevresinde ödem genellikle azdır veya hiç olmayabilir. Olguların 2/3 ünde tümörün solid kesimlerinde amorf ve dağınık kontrast tutulumu izlenirken, 1/3'ünde çok az tutulum görülür.

Oligodendrogliyal tümörler yavaş seyirli ve oldukça iyi prognoza sahip tümörlerdir (50).

2.5.1.3. Oligoastrositik tümörler: Oligoastrositomlar heterojen tümörlerdir, histolojik olarak farklı iki grup neoplastik hücrenin, astrositom ve oligodendrogliom hücrelerinin birleşiminden oluşurlar. Klinik seyrine bakıldığında oligoastrositomlar, oligodendrogliomlar ile yaygın astrositomlar arasındaki yelpazede yer alırlar. Yapılan analizlerde ileri yaşın, daha fazla astrositik bileşenin olması, evresinin yüksek olması ve çoğalma indeksinin artması kötü prognostik etkenler olarak bulunmuştur. Oligoastrositomların halen tanı, evre belirlemesi, biyolojik davranışını anlama ve tedavi yaklaşımlarında sorunları mevcuttur (51).

2.5.1.4. Ependimal tümörler: İyi farklılaşmış matür ependimal hücrelerden meydana gelen, yavaş büyüyen, benign tümörlerdir.

A- Ependimom: Tüm primer intrakranyal tümörlerin %2-8'ini oluşturur. Yaklaşık %60'ı posteriyor fossada (4. ventrikülde), %40 kadarı supratentoryal lokalizasyonda, bunların da 2/3'ü ektraventriküler alanda gelişmektedir.

Çocuklarda posteriyor fossada 3. sıklıkta görülen tümörlerdir (50). Ayrıca yine çocuklarda supratentoryal kitlelerin en sık nedeni parankimal ependimomdur (49). En sık görülen tip selüler ependimomdur.

Hastalar sıklıkla bulantı, kusma, halsizlik, dirençli baş ağrıları, nistagmus ve ataksi yakınmaları ile başvururlar.

Yavaş seyirli, benign, kistik komponentler içeren lobule konturlu kitlelerdir.

Tümör içi kalsifikasyonlar görülebilir (50).

MRG'de makroskopik patolojik bulgulara eslik eden kalsifik, kistik ve farklı evrelerde hemorajik alanlar ile heterojen sinyal özellikleri mevcuttur (49).

Kontrast madde enjeksiyonu sonrası homojen ya da heterojen tutulumlar görülebilir.

B- Anaplastik ependimom: Hücresel yoğunluk, pleomorfizm ve mitoz artmıştır; tümör damar proliferasyonları ve nekroz alanları gösterir.

C- Miksopapiller ependimom: Tipik olarak spinal kordda konus medullaris veya filum terminalede görülen ependimom varyantıdır. Erişkin yaş grubunda en sık görülen spinal intramedüller tümördür (50).

D- Subependimom: Genellikle dördüncü ve lateral ventriküllere yerleşen küçük ve asemptomatik nodüllerdir. Yerleştikleri yer ve büyüklüklerine göre BOS dolaşımını tıkayarak semptomatik olabilir. Tümör ependim hücrelerinden astrositlere kadar benzerlik gösteren uniform hücrelerden oluşur (50).

2.5.1.5. Koroid Pleksus Tümörleri: Koroid pleksus tümörleri, koroid pleksus papillomları, atipik koroid pleksus papillomları ve koroid pleksus karsinomları olarak üç gruba ayrılmıştır.

A- Koroid pleksus papillomları: Tüm intrakranyal tümörlerin %0,3-0,5'ini oluştururlar. Çocukluk çağında görülme sıklıkları fazladır (50).

Genellikle yaşamın ilk bir yılı içinde ortaya çıkarlar (52).

Çocuklarda lateral ventriküllerin trigonuna, erişkinlerde 4.ventriküle yerleşirler. Ekstraventriküler lokalizasyonda da görülebilirler.

Klinik olarak hidrosefali bulguları ile ortaya çıkarlar.

MRG incelemelerinde iyi sınırlı, lobule konturlu, yoğun kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonları olarak tesbit edilirler.

Koroid pleksus papillomları histolojik olarak benign tümörler olup prognoz genellikle iyidir (50). Atipik koroid pleksus papillomları da iyi prognozludur ancak bu grupta cerrahi tedavi sonrası nüks görülebilir. Histolojik olarak mitotik aktivitenin artmış olması koroid pleksus papillomları ile aralarındaki farkı oluşturur (40).

B- Koroid pleksus karsinomları: Tüm koroid pleksus tümörlerinin %10-20'sini oluştururlar. En sık görülme yaşı 2 yaş grubu infantlardır. Çoğunlukla lateral ventriküller içine yerleşerek şiddetli hidrosefaliye neden olurlar. MRG'de papillomlar ile aynı görünüm özelliklerine sahip olduklarından görüntüleme bulguları ile ayırt edilemezler (50).

2.5.1.6. Diğer nöroepitelyal tümörler: Bu grupta anjiosentrik gliom, astroblastom ve üçüncü ventrikülün kordoid gliomu yer almaktadır.

Anjiosentrik gliom: Yeni tanımlanan bu tümör çoğunlukla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Klinik olarak dirençli nöbetlere neden olur. Yüzeyel yerleşim göstererek en sık frontoparyetal korteks ve temporal lobun hipokampal bölgesinde tesbit edilir. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansında iyi sınırlı, hiperintens, kontrastlanmayan ve altındaki ventrikülde genişlemeye neden olan lezyon şeklinde ortaya çıkar. Histolojik orijini şüpheli olduğundan astroblastom ve üçüncü ventrikülün kordoid gliomu ile birlikte diğer nöroepitelyal tümörler başlığı altında sınıflanmıştır. Benign klinik davranışa sahiptir, cerrahi küratif tedavi mümkündür. WHO sınıflamasına göre grade I tümörlerdir (40).

2.5.1.7. Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler: Glial tümörlere göre daha az agresif, iyi prognoza sahip ve sık görülmeyen tümörler grubudur.

A- Gangliositom: Olgun ganglion hücrelerinden oluşan nadir, iyi huylu tümörlerdir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Genellikle supratentoryal, özellikle temporal lob yerleşimlidir. Solid kitle veya kistik değişim gösteren mural bir nodül şeklindedir. Displastik beyin dokusu ile birlikte olabilir. MRG’de T1 ve T2A görüntülerde izo ya da hipointens olarak görülebilir.

B- Lhermitte-Duclos hastalığı (serebellar displastik gangliositom): Genç erişkinlerde serebellumda görülen nadir bir patolojidir. Genellikle obstrüksiyona bağlı intrakranyal basınç artışına neden olur. Megaensefali, polidaktili ve Cowden sendromu ile birliktelik görülebilir. MRG’de folyoların hiperintens görünümü ve serebellar bölgede büyüme karakteristiktir.

C- Santral nörositom: Genellikle 2-3. dekatta görülür. Foramen Monro, septum pellusidum veya korpus kallozum civarındaki ventrikül duvarından kaynaklanır. Ventrikül içine doğru gelişen ekzofitik kitle oluşturarak hidrosefaliye neden olur.

D- Gangliogliom: Ganglion hücreleri ve astrositlerin karışımından oluşan yoğun bir kitle şeklindedir. %80 30 yaş altında görülür. Prognoz glial elementin davranışına bağlıdır fakat genel olarak uzun süreli bir sağkalım beklenir.

E- Desmoplastik infantil gangliogliom: Genellikle 1 yaşından küçük çocuklarda görülen nadir bir tümördür. Radyolojik olarak kontrast tutan büyük bir kist ve içinde yüzeyel bir nodül şeklindedir. Kontrastlanma leptomeningeal yüzeye uzanır, solid komponent dura ile bağlantı gösterir.

F- Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler (DNET): Genellikle hayatın ilk iki dekadında görülürler. Asıl şikayeti uzun süredir devam eden kısmi kompleks nöbetler oluşturur. Supratentoryal, çoğunlukla temporal lobda ve intrakortikal yerleşim gösteren ancak subkortikal beyaz cevhere de uzanan, iyi sınırlı, multilobule lezyonlardır.

Anaplastik gangliogliom, serebellar liponörositom, filum terminale paragangliomu daha az görülen nöroglial tümörlerdir (40). Papiller glionöronal tümör, dördüncü ventrikülün rozet şekilli glionöronal tümörü ve ektraventriküler nörositom ise sınıflamaya yeni girmiş tümörler grubudur (40).

2.5.1.8. Pineal bölge tümörleri: Başlıcaları pineositom, pineoblastom, orta derecede farklılaşma gösteren pineal parankimal tümör ve pineal bölgenin papiller tümörü olup, pineallositlerden gelişirler (1). Pineositomlar, yavaş büyüyen, genellikle orta ve ileri yaş erişkinlerde görülen histolojik olarak normal pineal parankimi taklit eden lezyonlardır. Pineoblastomlar malign karakterde, çocukluk yaş grubunda görülme sıklığı yüksek olan tümörlerdir (50).

2.5.1.9. Embriyonel tümörler: Bu grup tümörler içerisinde en sık görülen tümör medulloblastomdur.

Medulloblastom: Tüm intrakranyal tümörlerin yaklaşık %10-20'sini, pediatrik tümörlerin de %40'lık bölümünü oluşturan medulloblastom malign bir tümördür. Serebellar korteksin eksternal katına doğru normal migrasyon gösteren dördüncü ventrikülün nöroepitelyal çatısının primitif veya pluripotent hücrelerinden orijin alır ve bu migrasyon yolu boyunca herhangi bir yerde gelişebilirler. Genellikle vermiste grimsi renkli, granüler ve nekrozun derecesine göre kanamalı ve parçalanabilir kıvamda, düzgün sınırlı kitleler şeklinde ortaya çıkarlar. BOS ile yayılım medulloblastomun en korkulan komplikasyonlarından biridir ve BOS yoluyla intrakranyal, spinal, leptomeningeal alanlara yerleşebilir.

Tümör, komşuluk yoluyla yayılabildiği gibi ekstrakranyal metastaz da yapabilir (53). MRG'de T1A görüntülerde mikst ya da hipointens, T2A görüntülerde hipo/izo/hiperintens görülebilir. Genellikle homojen kontrastlanma gösterir.

Nöroblastom, ganglionöroblastom, medulloepitelyom, ependimoblastom PNET olarak adlandırılır.

Atipik teratoid-rabdoid tümör, diğer nadir görülen embriyonel tümörlerdendir.

2.5.2. Kranyal ve paraspinal sinirlerin tümörleri

Schwannom, sinir kılıfındaki schwann hücrelerinden kaynaklanan, iyi huylu, en sık sekizinci sinir vestibüler parçasını tutan, ekstraaksiyel primer beyin tümörüdür (54). Nörofibromatozis tip II'de bilateral akustik schwannom olarak karşımıza çıkar (54). Schwannomun selüler, pleksiform ve melanotik olmak üzere histopatolojik alt grupları vardır. Melanotik schwannomlar, seyrek görülen ve spinal kökleri tutan tümörlerdir (54).

Nörofibrom (pleksiform), perinöriom ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri (epiteloid, melanotik, mezenkimal diferansiyasyon gösteren MPSKT, glandüler diferansiyasyon gösteren MPSKT) diğer periferik sinir tümörlerindendir.

Malign periferik sinir tümörlerinin yaklaşık 2/3'ü nörofibromlardan (pleksiform) köken alır (54).

2.5.3. Meninkslerin tümörleri

2.5.3.1. Meningotelyal hücre tümörleri: Menenjiyomlar, araknoid granulasyondaki meningoendotelyal hücreler ile dural fibroblast, kranyal sinir ve koroid pleksustaki hücrelerden gelişirler. Non-glial primer intrakranyal tümörlerin ve ekstraaksiyel tümörlerin en sık görülenidirler (35). Erişkin yaş grubunda tüm SSS tümörlerinin %15'ini oluştururlar. Genellikle orta, ileri yaş grubunda ve kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülürler (35). Çocuklarda menenjiyom insidansı %2-4'dür. Bu dönemde genellikle nörofibromatozis tip 2 ile ilişkili olup, multipl menenjiyom ve malign tipler olasıdır (50,55).

İntrakranyal lokalizasyonları çoğunlukla supratentoryaldır ve %50 oranında falksta, parasagital, lateral konveksitede, %40 oranında bazal subfrontal bölgede olfaktor olukta, sfenoid kanatlar ve parasellar bölgelerde rastlanmaktadır. Yüzde (%) 10 oranında falks-tentoryal bileşke, intraventriküler, intraorbital, pineal bölgeler ve kranioservikal bileşkede yer alırlar (50,55).

Menenjiyomlar, keskin sınırlı, lobüle konturlu kitlelerdir. Fibröz doku ve kalsifikasyon içeriklerine göre farklı görünümde olabilir, nekroz ya da kanama odakları içerebilir, kistik değişiklikler gösterebilirler. Histolojik özellikleri değişiklikler gösterdiğinden MRG incelemelerinde hücresel içeriklerine bağlı olarak farklı görünüm özellikleri ile karakterize olurlar (50).

Lokalizasyonlarına bağlı olmak üzere dural venöz sinüslerde invazyon, komşu kemik yapılarda hiperostoz ya da erozyona neden olabilir, komşu durada kalınlaşma ve “dural kuyruk (dural tail)” işareti olarak tanımlanan reaktif kontrastlanmalar gösterirler (50,55).

2.5.3.2. Mezenkimal tümörler: Lipomlar insidental olarak saptanan asemptomatik konjenital tümörler olup genellikle subaraknoid mesafede özellikle perikallosal sistemde yerleşirler ve genellikle korpus kallozum anomalileri eşlik eder. Kuadrigeminal sistern yerleşimli lipomlar nadir olup, genellikle izole anomali olarak bulunurlar (51). Osteomlar, primer benign kemik tümörlerinden olup kranyumda sıklıkla anterior kranyal fossada frontal sinüs komşuluğunda görülür. Osteosarkomlar, kemik yapıda şiddetli destrüktif değişiklikler ile birlikte yumuşak doku kitlesinin eşlik ettiği kitle lezyonu şeklinde gelişirler. Kartilaj kökenli malign tümörlerden olan kondrosarkom, lobüle, sınırları iyi seçilemeyen yumuşak doku kitlesi şeklinde ve sıklıkla klivus, kavernöz sinüsler, kafa tabanında görülmektedir (50). Hemanjioperisitom, posterior fossada genellikle orta hat yerleşimli, paramedian meninkslere ve sıklıkla büyük dural sinüslere komşu lokalizasyonda görülür. Lokal rekürrens oranı yüksektir, lokal ve ekstrasörnal organlara metastaz yapabilir (50).

Anjiolipom, hibernom, liposarkom, soliter fibröz tümör, fibrosarkom, malign fibröz histiyositom, leiomyom, leiomyosarkom, rabdomyom, rabdomyosarkom, kondrom, osteokondrom, hemanjiom, epitelooid hemanjiyoendotelyom, anjiosarkom, kaposi sarkomu, ewing sarkomu – PNET bu grup tümörlerdendir.

2.5.3.3. Primer melanositik lezyonlar: Diffüz melanositozis, melanositom, malign melanom ve meningeal melanomatozis bu grubu oluşturan tümörlerdir. Melanositik tümörlerin ayırıcı tanısında melanin pigmenti önemlidir (58).

2.5.3.4. Meninksler ile ilgili diğer tümörler: Hemanjioblastom, tüm intrakranial tümörlerin %2'sini, posteriör fossa tümörlerinin %10'unu oluşturur ve bu lezyonların yaklaşık %25'i Von-Hippel Lindau sendromu ile birlikte görülür. Tümörler çoğunlukla serebellumda yerleşir. Yetişkinlerde en sık görülen intraaksiyel posteriör fossa tümörüdür, ikincil olarak omurilikte, nadiren konus medullaris, filum terminale, sinir kökleri ve periferik sinirlerde yerleşebilir. Histogenetik araştırmalar

sonucunda primitif vasküler hücrelerden ya da hematopoetik stem hücrelerinden köken aldığı düşünülen ancak orijini halen net olarak ortaya konamayan vasküler tümörlerdir (59). Kistik, düzgün konturlu, kitlenin pial yüzeye yakın kesiminde kontrast tutulumu gösteren solid mural nodülün görüldüğü lezyonlardır. Yine kontrastlı serilerde solid mural nodül içinde vasküler komponentlere ait fokal sinyalsiz alanlar izlenir (50).

2.5.4. Lenfoma ve hematopoetik tümörler

2.5.4.1. MSS lenfoma genel bilgiler

Primer MSS lenfomaları, nadir gözlenen ve kraniospinal eksen boyunca sınırlanmış lenfomalar olarak tanınırlar. Bütün beyin tümörlerinin %1'inden daha azında görülmelerine rağmen özellikle son 10 yıl içinde görülme sıklıkları artmıştır. Bunun nedeni özellikle immünoşüpresif hastalardaki prevalansın artışıdır (60).

MSS lenfoması sinir sistemi dışında herhangi bir vücut bölgesinde lenfomanın bulunmadığı durumlarda beyinde ortaya çıkan lenfomadır. İlk kez Bailey tarafından 1929 yılında peritelyal sarkoma olarak tarif edilmiştir (61). Bu hastalık çeşitli isimlerle tanımlanmakta olup, en sık olarak advensiyal sarkoma, retikülüm hücreli sarkom, granulomatozis ensafalitis, Hodgkin dışı (Non-Hodgkin) lenfoma, perivasküler sarkom, histiositik sarkom, immunoblastik sarkoma veya mikrogliom gibi isimlerle de anılmaktadır (62,63).

Bu tümörlerin büyük çoğunluğu B-hücreli lenfomalar olup, çok az sayıda T hücreli lenfomalar da bildirilmiştir (64-66). En sık görünüm yerleri ventrikül etrafını çevreleyen beyin parankimi olmakla birlikte, kraniospinal yapının herhangi bir yerinde de görülebilirler. Keza omurilik, meninksler ve gözde de rastlanabilirler.

Hala beyin tümörleri arasında lenfomalar az bir yer işgal etmelerine karşın son zamanlarda görülme oranları artmıştır. Bunda ilerlemiş olan görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, transplantasyon olgularının sayısının artması ve AIDS olgularındaki artış etkenler olarak görülmektedir. Ayrıca konjenital immün yetmezlik sendromları, maligniteler, immünoşüpresif ilaç kullanımı ve otoimmün hastalıklarda artış da rol almaktadır (62-69).

2.5.4.2. MSS lenfoma görülme sıklığı

Primer beyin lenfomalarının görülme sıklığı tüm dünyada dikkat çekici bir şekilde artmaktadır. Görülme sıklığı %0.8-1.5 arasında değişmektedir. AIDS epidemisinin yaşandığı bölgelerde bu oran %6.6'ya kadar yükselmektedir. AIDS'li olguların %2-12'sinde primer beyin lenfoması ortaya çıkmaktadır. Hastalık özellikle AIDS'li olguların geç safhalarında görülmektedir. Bazen de AIDS'in ilk belirtisi olarak beyinde lenfoma görülmektedir. Genellikle AIDS'li erkek olgularda kadınlara oranla daha sık görülürken immüsupresif kullanmayan olgularda gelişen primer beyin lenfomaları genellikle geç yaşlarda ortaya çıkmakta ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. ABD'de immün yetersizliği olmayan olgulardaki insidans yılda on milyonda elli düzeyine çıkmış olup, HIV ile enfekte kişilerde ise 56-20 oranında primer beyin lenfoması gelişimi bildirilmektedir. Son on yıl içerisinde bu tümör immüsupresyonu olmayan popülasyonda 3 kat artmış bulunmaktadır (63,64). 1991'den itibaren bu tümör AIDS'li olgularda en sık görülen neoplazi haline gelmiştir. AIDS tanısında ve/veya seyri esnasında %3 olguda bu tümör gelişmektedir. Ayrıca Wiskott-Aldrich sendromu, şiddetli kombine immünite eksikliği ve X-geçişli immünite eksikliği gibi olgularda bu tümöre tutulmaya aday kişilerdir (63). Primer beyin lenfomaları 5. veya 6. dekatlarda daha sık görülürken immüsupresif tedavi görenlerde yaşamın 3. veya 4. dekatlarında daha sık görülmektedir. Çocukluk çağında görülmeleri nadirdir. Transplantasyon sonrası gelişen lenfomaların %22'si beyinde gelişmektedir. Ayrıca transplant olgularında primer beyin lenfoması görülme sıklığı normal popülasyona oranla 100 kat kadar fazladır. Bu artışın son yirmi yılda yaklaşık 3.5 kat olduğu bildirilmektedir. Bunda görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesinin katkısı olmasına karşın tek etken olarak kabul edilmemelidir. Genellikle primer beyin lenfoması tanısı semptomların başlamasından 3 ay kadar sonra konulmuş olur. Primer beyin lenfoması nadiren de demiyelinizan hastalık gibi bulgular verir ve tanı 3-8 yıla kadar uzayabilir. İmmün yetersizliği olmayan olgularda Burkitt lenfoması çok nadirdir.

Primer beyin lenfoması tüm yaşlarda görülür ise de en sık 6. ve 7. dekatlarda rastlanılır. Primer MSS lenfomaları, nadir gözlenen ve kraniospinal eksen boyunca sınırlanmış lenfomalar olarak tanınırlar. Bütün beyin tümörlerinin %1'inden daha azında görülmelerine rağmen, özellikle son 10 yıl içinde görülme sıklıkları artmıştır. Bunun nedeni özellikle immünosüpresif hastalardaki prevalans artışının olmasıdır (69).

2.5.5. Germ hücreli tümörler

İntrakranial germ hücreli tümörler, çocuk ve erişkinlerde görülen heterojen bir grup lezyondur. Germ hücre tümörlerinin pik insidansı puberteye yakın zamanlardır. Hastaların %90'ı 20 yaşın, %98'i 30 yaşın altındadır. SSS, ekstraponadal germ hücreli tümörlerin mediastenden sonra 2. en sık yerleşim yeridir. İntrakranial germ hücre tümörleri daha sık olarak pineal ve suprasellar bölgelerde ortaya çıkar. Genelde pineal bölgede 2/1 oranıyla daha fazla görülür.

Pineal bölgede ortaya çıkan germ hücreli tümörlerin yaklaşık %60'ını germinomlar oluşturur. Germinomlar aynı zamanda en sık görülen germ hücreli tümörlerdir (50). Bunun yanı sıra beynin diğer bölgelerinde de (4. ventrikül, bazal ganglionik bölge ve talamus) meydana gelebilirler. Erkeklerde yaklaşık 2,5 kat daha fazla görülürler. Germinomlar son derece radyosensitif ve radyoterapi, intrakranial germinomlar için standart tedavidir. Teratomlar malign özellik gösterebilirler. İntrakranial germ hücreli tümörlerin prognozu, SSS'deki lokalizasyonlarından bağımsız olup, büyük ölçüde histolojik subtipine bağlıdır.

2.5.6. Sellar bölge tümörleri

Kranyofarenjiom, Rathke kesesi veya kraniofarengeal duktusun herhangi bir kısmından köken alabilir (71). Histopatolojik olarak adamantinomatöz ve papiller olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır.

Adamantinomatöz kraniofarenjiyom; lobüle görünümde, kistik komponenti belirgin, kalsifikasyonların sıkça görüldüğü bir tümördür. Daha çok intrasellar/suprasellar bölgede ve çocuklarda gelişir. Papiller kraniofarenjiyom; erişkinlerde, suprasellar lokalizasyonda görülen solid ya da solid/kistik yapıda lezyondur (70). Kraniofarenjiyomlar içerdikleri komponentlere bağlı olarak MRG'de farklı sinyal intensitelerinde görülebilirler.

Granüler hücreli tümör nadir görülen bir tümördür.

Pitüisitom ve adenohipofizin iç hücreli onkositomu, WHO 2007 sınıflamasında yer almaktadır. Pitüisitom, infundibulum ya da nörohipofizden köken alan, erişkinlerde görülen, nadir, solid karakterli, düşük grade'li glial tümördür. Adenohipofizin iç hücreli onkositomu ise yine erişkinlerde görülen endokrin karakterli olmayan anterior hipofiz kitlesidir (69).

2.5.7. Metastatik tümörler

2.5.7.1. Beyin metastazları genel bilgi

Metastatik beyin tümörleri erişkinde beynin klinik olarak en sık görülen tümörleridir ve yaklaşık olarak yarısından fazlasını oluştururlar (72-75).

Sistemik kanserli bir hastada beyin metastazı görülmesi prognozun kötülüğünü ve kısa sağ kalımı göstermekle beraber, bu durum her zaman doğru değildir (72,76). Özellikle bu durum son 10 yıl içinde metastatik beyin tümörü hastalarının sağkalım yaşam süresinde anlamlı artış sağlamıştır. Bu gelişme beyin dışı lezyonların tedavisinde sağlanan başarıların yanı sıra, metastatik beyin tümörlerinin görüntüleme, cerrahi ve diğer tedavi metodlarını içeren multidisipliner bir anlayışla yeniden ele alınmalarına bağlıdır (75). Son yıllarda yeni tanı ve tedavi yaklaşımları bu hastalardaki kötümserliğin yerini iyimserliğe bırakmasına neden olmuştur (75).

Sistemik kanserli hastalardaki beyin metastazlarının son yıllarda giderek arttığı izlenmektedir. Bunun çeşitli nedenleri olduğu düşünülmektedir. Yeni cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemleri ile bu hastalarda yaşam süresi anlamlı şekilde uzamış, bu durum metastaz olasılığını arttırmıştır. Bilgisayar teknolojilerindeki yeniliklere paralel olarak her geçen gün gelişen bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PET/BT yöntemleri ve diğer tanı yöntemleri ile metastazların erken tanısı mümkün olmuştur. Kemoterapi yapılan hastalarda kemoterapi ajanlarının kan-beyin bariyerini geçememeleri nedeniyle beyindeki metastatik lezyonların gelişmeye zemin bulmaları; öte yandan bazı kemoterapi ajanlarının ise kan-beyin engelini bozması sonucu beyine metastaz ihtimalinin artması söz konusu olmaktadır (76,77).

Her ne kadar FDG PET MSS dışı farklı tip maligniteler için değerli bir klinik araçsa da, intrakraniyal metastatik lezyonların yaklaşık 2/3'ü, yüksek geri plan (background) aktivitesi nedeniyle, FDG PET'de izlenemezler. Bu nedenle MR, metastatik lezyonların saptanmasındaki yerini korumaktadır.

2.5.7.2. Beyin metastazlarında tanım ve sınıflama

Metastaz [Yunanca, meta+histanai (stand) kökeninden, “mukavemetin kırılması” anlamında], bir hastalığın ortaya çıktığı organdan, doğrudan bağlantıda olmadığı bir başka organa yayılması anlamına gelir. Metastaz malign tümörlerinin iyi

bilinen özelliğidir. Metastatik beyin tümörleri, beyin dışındaki dokulardan kaynaklanan neoplazilerin sekonder olarak beyine yayılması sonucu gelişirler.

Malign beyin tümörlerinin sinir sistemi dışındaki organlara metastazının çok az görülmesine karşın; beyin dokusu sıklıkla sistemik kanserlerin hedefi durumundadır.

Kanserli hastaların %15-30'unda beyin metastazı görülmektedir.

Metastatik beyin tümörü denildiği zaman aslında üç farklı metastaz durumu söz konusudur (73).

1. Başka organ ya da sistem tümörlerinin beyine metastazı,
2. Beyin tümörlerinin merkezi sinir sisteminin diğer kesimlerine metastazı,
3. Beyin tümörlerinin merkezi sinir sisteminin dışındaki organlara (ekstranöral) metastazı.

Beyin dokusu genellikle sistemik kanserlerin uzak metastazların hedefi durumundadır. Ancak bazen yakın metastazlar daha doğrusu yayılımlar söz konusu olabilir. Örneğin nazofarenks karsinomu, bazal hücreli cilt karsinomları gibi neoplazmlar komşu beyin dokusuna yayılım gösterebilirler. Diğer iki metastaz şekline klinikte daha ender rastlanır. Şöyle ki beyin tümörlerinin bazıları merkezi sinir sisteminin farklı kesimlerine metastaz yapabilir.

Tohumlanma (seeding) metastazı da denilen bu türlü metastazı yapan tümörlerin en iyi bilinenleri PNET (primitif nöroektodermal tümör) ve medulloblastomdur.

Ayrıca yüksek gradlı glioma, ependimoma ve pineal tümörler de bu tür metastazlar yapabilirler (72,73).

Ekstranöral metastaz ise daha nadir görülen bir durumdur. PNET ve medulloblastomların akciğer, lenf bezleri, kemik iliği ve eğer ventriküloperitoneal şant konulmuşsa karın boşluğuna da yayıla bildikleri bilinmektedir. Bu şekilde yayılım yapabilen diğer merkezi sistem tümörleri meningioma (kalp ve akciğere yayılabilir), anaplastik astrositoma, ependimoma ve meningial sarkomadır (72,75).

Sistemik kanserli bir hastada beyinde metastaz saptanması, hastalığın klinik evrenmesi ve bu aşamadan sonraki tedavisinin planlanması açısından kritik önem taşır. Genel olarak böyle bir hastada beyin metastazının saptanması prognozun kötüleşmesi anlamına gelebilir. Bazı hastalarda herhangi bir hastalık öyküsü

olmaksızın metastatik beyin tümörü ilk başvuru nedeni olabilir. Bu durumda primer neoplazi alanının ve evresinin saptanması yanısıra başka yerlerde metastaz olup olmadığının da belirlenmesi gerekir (75).

Metastatik beyin tümörleri klinik olarak en sık görülen beyin tümörleridir. Her yıl yeni tanı alan lezyonların toplam sayısı diğer tüm beyin tümörleri sayısının çok üstündedir. ABD’de bir yılda primer beyin tümörü tanısı koyulan yaklaşık 17 bin hastaya karşın 100 binin üzerinde metastatik beyin tümörü hastası kayıtlanmaktadır.

Sistemik kanser tedavisindeki başarılar sonucunda bu sayı her geçen gün artmaktadır.

Kanserli hastaların yaklaşık %15-30’unda beyin metastazı görülmektedir. Kanser öyküsü olmayan hastaların %15’inde beyin metastazı başlangıç semptomlarından sorumludur (75).

2.5.7.3. Beyin metastazlarının ayırıcı tanısı

Beyinde metastaz kuşkusu olan tek bir lezyon varsa primer beyin tümörü ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Soliter metastazların radyolojisi primer tümörlere benzerlik gösterebilir. Primer tümörlerle kıyaslandığında; metastazların büyüme hızı daha fazladır, yerleşim yerleri, ödemlerinin fazlalığı ve birden fazla olmaları ipucu verir.

Beyin metastazlarının en sık yerleşim yeri kortikomedüler bileşke boyunca subkortikal lokalizasyon olup; bu tipik yerleşim MR görüntülemeye belirgin kontrastlanma gösterilebilir. Çok sayıda kitle olduğunda beyin metastazı daha olasıdır ancak bazı glial tümörler multisentrik başlayabilirler (75).

Bazen hem beyin metastazı, hem de primer tümör bir arada olabilir.

Menengiomlar hızlı kan akımları nedeniyle metastazlara zemin hazırlar ve meme kanseri metastazları ile beraber bulunabilirler. Bu durumda ayrıca tanı için anjiyografi yararlıdır. Sistemik kanserli hastalarda sekonder olarak malign gliom geliştiği de rapor edilmiştir (73).

Kritik metastazlar, radyolojik olarak abseler ile karıştırılabilirler. Bununla beraber sistemik kanserli hastalarda beyin apsesi görülme sıklığı da daha yüksektir. Sistemik kanserin tedavisi sırasında gelişen immün süpresyonun ve gelişmiş bir fırsatçı enfeksiyonun beyin absesi gelişmesinde rolü vardır. Mantar ve toksoplasma enfeksiyonları da izlenebilir. Bir diğer olasılık da akciğer tümörünün bir bronşu

kapatması sonucu gelişen akciğer absesinin sekonder septik embolileri ile beyin absesi gelişmesidir. Beyin absesinden şüphelenildiğinde radyolojik incelemelerin yanı sıra enfeksiyon parametrelerine bakılmalıdır. SPECT de ayrıca tanıda yardımcı olabilir (77). Enfarkt ve hemoraji gibi serebrovasküler lezyonlar kanserli hastalarda sık görülür. Bu hastaların seyrinde görülen hiperkoagülasyon zemininde oluşan iskemik komplikasyonlar metastatik beyin tümörlü hastalarının kaybedilme nedenlerinin başında gelir. İskemik problemler gelişen hastalar, genel tedavi uygulamaları ile yakından takip edilmelidir. Melanoma ve koriokarsinoma gibi tümörlerin metastazları kanama eğilimindedir. Kanama, intra ya da peritümöral olabildiği gibi subdural hematoma şeklinde de olabilir (77). Kanamanın nedeni trombositopeniye bağlı koagülopatidir. Özellikle subdural hematoma bazen çok agresif ve masif olabilir. Nörolojik olarak ani kötüleşen hastalarda intra ya da peritümöral kanama düşünülmelidir. Bu hastalarda agresif cerrahi önerilir (78).

Metastatik akciğer kanseri: İstatistik verilerine göre akciğer neoplazmları tüm beyin metastazlarının en sık kaynağıdır ve %65'inden sorumludur. Genellikle çoğul metastaz yaparlar. Skuamöz hücreli karsinomalar daha az metastaz yapmalarına karşın küçük hücreli karsinomalarda metastaz oranı yüksektir. Yaşam süresi iki yılı geçen küçük hücreli akciğer karsinomalı hastaların yaklaşık %80'inde serebral metastaz geliştiği bilinmektedir (72).

Meme kanseri metastazları: Beyin metastazları sıklığı açısından ikinci sırada yer alırlar. Genç ve hormon reseptörü negatif ve HER-2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü) olan hastalarda daha sık beyin metastazı görülmektedir. Meme metastazları farklı intrakraniyal kompartmanları aynı anda tutabilirler. İnfiltratif duktal karsinomlar daha çok parankimi, lobüler karsinomlar ise leptomeninksleri tercih ederler. Dura materi invaze ederek hemorajiye neden olabildikleri gibi hipofiz bölgesine en sık metastaz yapan kanser türüdür. Bu tümörün tedavisinde son yıllarda kemoterapi ve radyoterapi ile elde edilen tedavi sonuçlarının oldukça iyi olmasının, hastaların yaşam süresini uzatarak metastazların daha sık görülmesine neden olduğu düşünülmektedir (72).

Malign melanomun beyin metastazları: Melanoma da sık beyin metastazı yapan tümörlerden birisidir. Genellikle hemorajik ve multiple metastazlar yapar. Makroskopik olarak erimiş çikolata görünümünde olan bir tümördür. Pia ve araknoid zarlarda tutulum sık görülür. Ciltte lezyon araştırması her zaman primer odağın saptanmasına imkan vermez ve odak pek çok hastada saptanamaz. Bazı hastalarda primer odak barsak mukozasındadır. Melanomaların beyine metastaz oranı çeşitli serilerde %65 olarak bildirilmektedir (72). Ciddi kitle etkisine neden olan hemorajik metastazlar acil girişim gerektirirler.

Tablo 2.3’de SSS tümörlerinin WHO 2007 kriterlerine göre grade’leri görülmektedir (69).

Tablo 2.3. SSS tümörleri WHO 2007 grade'lemesi.

Astrositik tümörler	I	II	III	IV
Subependimal dev hücreli tümör	*			
Pilositik astrositom	*			
Pilomiksoid astrositom		*		
Diffüz astrositom		*		
Pleomorfik ksantoastrositom		*		
Anaplastik astrositom			*	
Glioblastom				*
Gliosarkom				*
Dev hücreli glioblastom				*
Oligodendrogliyal tümörler				
Oligodendrogliom		*		
Anaplastik oligodendrogliom			*	
Oligoastrositik tümörler				
Oligoastrositom		*		
Anaplastik oligoastrositom			*	
Ependimal tümörler				
Subependimom	*			
Miksopapiller ependimom	*			
Ependimom		*		
Anaplastik ependimom			*	
Koroid pleksus tümörleri				
Koroid pleksus papillomu	*			
Atipik koroid plek. papillomu		*		
Koroid pleksus karsinomu			*	
Diğer nöroepitelyal tümörler				
Anjiyosentrik gliom	*			
3. ventrikülün kordoid gliomu		*		
Nöronal ve mikst nöronal-glial tm.				
Gangliogliom	*			
Anaplastik gangliogliom			*	
Desmoplastik infantil astros/gang.	*			
DNET	*			

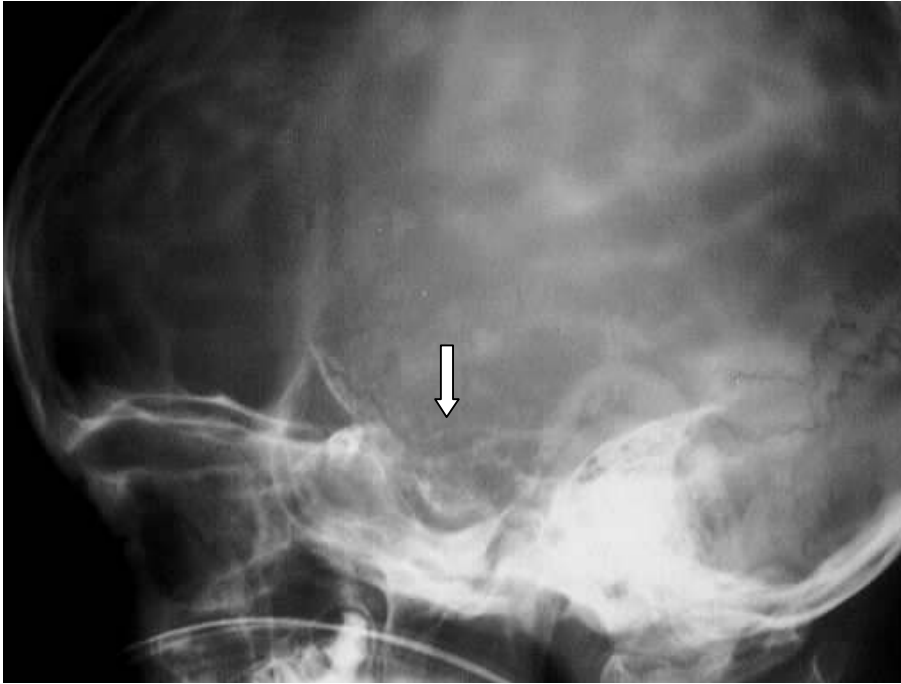
Tablo 2.3 (Devam). SSS tümörleri WHO 2007 grade'lemesi.

Santral nörositom		*		
Ekstraventriküler nörositom		*		
Serebellar liponörositom		*		
Spinal kord paragangliomu	*			
Papiller glionöron. tümör	*			
4. ventrikül rozet şekilli glionö. tm.	*			
Gangliositom	*			
Pineal tümörler				
Pineositom	*			
Orta derece diferansiye		*	*	
Pineoblastom				*
Pineal bölge papiller tm.		*	*	
Embriyonel tümörler				
Medulloblastom				*
PNET				*
Atipik teratoid/rabdoid tm.				*
Kraniyal ve paraspinal tümörler				
Schwannom	*			
Nörofibrom	*			
MPNST		*	*	*
Perinöriom	*	*	*	
Meningeal tümörler				
Menenjiom	*			
Atipik menenjiom		*		
Anaplastik/malign menenjiom			*	
Hemanjioperisitom		*		
Anaplastik hemanjioperisitom			*	
Hemanjioblastom	*			
Sellar bölge tümörleri				
Kraniyofarenjiom	*			
Nörohipofizin granüler hüç. tm.	*			
Pituisitom	*			
Adenohipofizin iç hüç. onkositomu	*			

2.6. Beyin Tümörlerinde İnceleme Yöntemleri

2.6.1. Radyografi

Kranyum incelemesinde kemiksel yapıları değerlendirmek için ilk yöntem olarak kullanılır. Sellada erozyon veya genişleme, genişlemiş vasküler işaretler, hiperostosis ve tümöral kalsifikasyonun saptanmasında yararlıdır. Beyin tümörlerinde röntgenogramlar tamamen normal olabilir. Röntgenogramlarda arka-ön ve yan kranyum grafileri rutindir. Gerekli durumlarda Towne ve kafa tabanı grafileri eklenebilir (79).

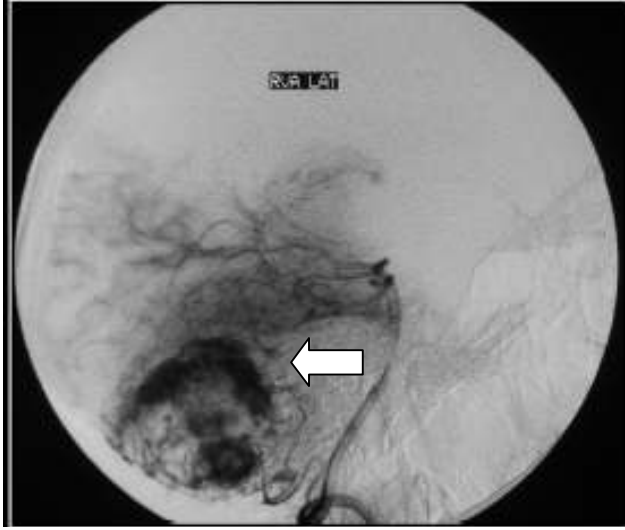


Şekil 2.4. Yan kranyum grafisinde sellada belirgin genişleme ve suprasellar bölgenin üzerinde zayıf çevresel kalsifikasyon görülmektedir (kranyofarenjiyom).

2.6.2. Anjiyografi

Anjiyografi, beyin tümörlerinin tanısındaki rolünü büyük ölçüde yitirmiştir. Hemanjiyoblastom ya da menenjiom gibi anormal vasküler yapıya sahip tümörlerde kullanılmaktadır. Tümörlerin cerrahi öncesi değerlendirilmesinde tamamlayıcı rol oynar. Tümörlerin neden olduğu vasküler yapılarındaki yer değişikliği ve gerilmeler ile bazı tümörlerde izlenebilen patolojik damarlanmalar görüntülenebilir. Menenjiomlarda kanlanmayı demonstre ederek operasyona yol gösterir (79).

Embolizasyon anjiyografinin önemli bir kullanım alanıdır. Menenjiomlarda ve kafa tabanı tümörlerinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. İntraarteriel kemoembolizasyon bazı nöroepitelyal tümörlerde önerilmektedir. Hipervasküler tümörlerde ameliyat öncesi yapılan embolizasyon ile tümörün rezeksiyonunda cerrahi konfor sağlanabilir.



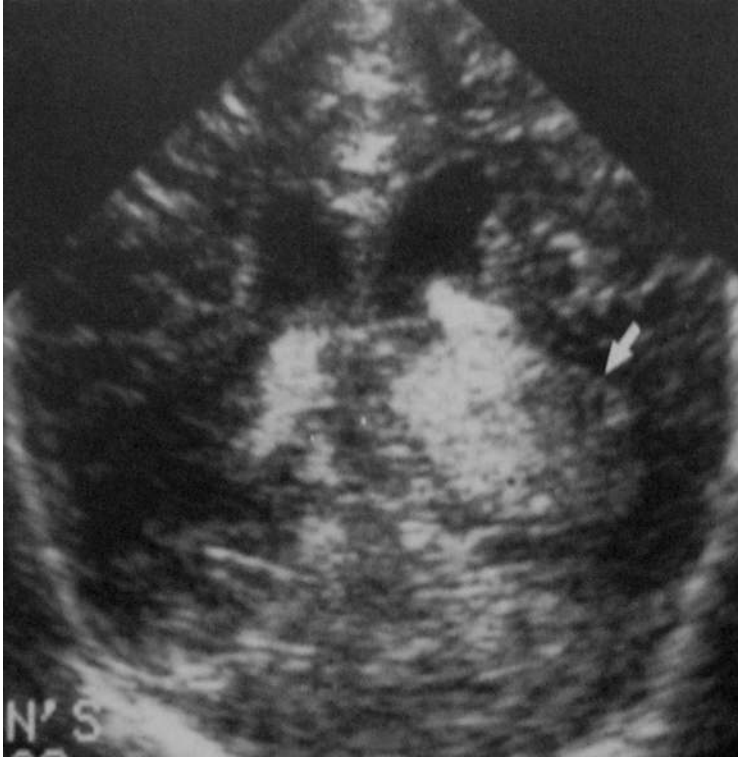
Şekil 2.5. Lateral pozisyonda elde edilen sağ vertebral arteriyogramda, serebellumda hipervasküler yapıda lezyon görülmektedir (hemanjiyoblastom).

2.6.3. Ultrasonografi

Yenidoğan döneminde fontaneller ultrasonografi (USG) için doğal pencerelerdir. Normal beyin parankimi düşük ve orta dereceli eko verir, koroid pleksus hiperekoik, kaudat nükleus hipoekoik görülür. Bu dönemde yapılan transfontanel USG intrakranyal kistik lezyonların saptanması ve izlenmesinde, Doppler USG ise galen veninin araknoid kistten ayrımında önemli olup sinüs trombozunu da gösterebilir (79).

Doppler USG ile karotis ve vertebral sistem değerlendirilebilir. Transkranyal Doppler USG, temporal pencere ya da foramen magnumdan yapılabilir. Willis poligonunun değerlendirilmesinde, anevrizmatik lezyonların görüntülenmesinde, kitlelerin vasküler yapılar ile ilişkisinin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (79).

İntraoperatif USG, intrakranial yerleşimli patolojilerin cerrahisinde gittikçe yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemidir. İntraoperatif kranial USG, korteks görünümünün normal olduğu intrakranial kitlelerde lokalizasyonun belirlenmesinde ve kitleye en uygun yaklaşım yolunun seçilmesinde, kitlenin ekojenik özelliklerine dayanarak solid veya kistik olduğunun belirlenmesinde veya aynı kitlenin solid ve kistik komponentlerinin saptanmasında, özellikle homojen solid yapı sergileyenlerde rezidü doku kontrolünde yardımcıdır. Ayrıca ameliyat sonrası tümör lojunda yapılan kanama kontrolü hakkında bilgi edinilebilir (79).



Şekil 2.6. USG incelemesinde sol lateral ventrikül içinde lobüle konturlu hiperekojen yapıda koroid pleksus papillomu (ok) görülmektedir.

2.6.4. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), kolime edilmiş X-ışını kullanılarak, incelenen objenin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik görüntüleme yöntemidir. Kolime edilmiş X-ışını demeti objeyi geçerken ortam ile etkileşime bağlı olarak azalım gösterir. Objeyi geçen X ışınları, X-ışını tüpünün karşısına yerleştirilmiş dedektörler tarafından saptanarak görüntüye dönüştürülür (84).

BT, beyin tümörlerinin lokalizasyonunu, morfolojisini, boyutlarını, tek ya da çok sayıda olduğunu, eşlik eden ödemin varlığını ve komşu anatomik yapılarla ilişkisini gösterir. Kalsifikasyonun varlığı ve şekli bazı tümörlerin ayrımında önemli bir ölçüt olup, BT ile daha iyi belirlenebilir. Metastatik tümörlerin, hipofiz adenomlarının, menenjiomların ve sinüsler ya da farinksten kaynaklanan kanserlerin komşu kemik yapıda meydana getirdikleri destrüksiyon ve skleroz BT ile saptanabilir (79).

Beyin tümörlerinde daha fazla veri sağlamak için BT kontrast maddeleri kullanılır. Tümörlerde meydana gelen neovaskülarizasyonda kan-beyin bariyerinin olmaması nedeniyle, tümörler kontrast madde ile boyanma gösterirler. Tümörün kontrastlanma şekli ayırıcı tanıda önemlidir.



Şekil 2.7. Kontrastsız aksiyel BT kesitinde, her iki frontal lobda lokalize olan, kist ve kalsifikasyon içeren, heterojen kitle görülmektedir (oklar) (oligodendrogliom).

2.6.5. PET/BT görüntüleme

Beyin tümörlerinin tanı ve takibinde morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri önemli role sahiptir. Pozitron emisyon tomografi (PET) tümörün malignite derecesi, komşu dokulara invazyonu, tedaviye bağlı değişiklikler ve rekürrens hakkında ek bilgiler sağlar. En sık kullanılan PET ajanı olan 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)'nin yanında beyin tümörlerinin görüntülenmesi için

radioaktif işaretli aminoasitler, nükleozid ajanları, nöroreseptör ligandları ve biyolojik aktif moleküllerin öncüleri de geliştirilmiştir. Ayrıca perfüzyon ajanları, radioaktif işaretli aminoasit ve nöropeptidler ile sintigrafik görüntüleme yöntemleri de kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması nedeniyle beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde önemini korumaktadır. Fonksiyonel görüntülemede en önemli kısıtlayıcı faktör anatomik detayların eksikliği ve fizyolojik aktivite varlığıdır. Entegre sistemler sayesinde aynı seansta fonksiyonel ve anatomik görüntüleme yapılarak patolojik aktivite lokalizasyonu ve bilinen lezyonun aktivitesi daha doğru olarak belirlenebilmektedir (103)

¹⁸F- fluorodeoxyglucose (FDG) bir glukoz analogu olup malign hastalıkların değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan PET ajanıdır. Tümör hücresinin artmış glukoz kullanımı proliferatif aktivitenin göstergesidir. Primer beyin tümörlerinde FDG tutulumu histolojik tümör derecesi ile pozitif korelasyon gösterir. Malign gliomalarda (grade III, IV) FDG yoğunluğu yüksek ve nekrotik odaklar nedeniyle nonhomojendir. Medulloblastoma, lenfoma, nöroektodermal tümörler ve metastatik tümörlerde de genel olarak artmış FDG tutulumu gözlenir. Yüksek dereceli tümörlerde metabolik aktivite prognoz ve sağkalım süresinde belirleyicidir. Düşük dereceli (grade I,II) tümörlerde ise glukoz metabolizması beyaz cevher ile benzer şekilde düşük düzeydedir (80,106,124,125,). Tümöral FDG tutulumu hücre yoğunluğu ile orantılı olduğundan tanısal biyopsi, stereotaksik radyocerrahi ve bölgesel radyoterapi planlamada yol gösterici olur (81,82). Ancak merkezi sinir sistemi hücrelerinin ana substratı glukoz olduğundan normal beyin dokusunda; özellikle gri cevherde yüksek metabolik aktivite mevcuttur. Bu nedenle düşük dereceli gliomalar, gri cevherdeki yüksek dereceli gliomalar, rekürren tümörler gibi hipo veya izometabolik tümörleri FDG PET ile değerlendirmek güçtür. Radyofarmasötüğün normal beyin dokusundan ekskresyonu tümör dokusundan daha hızlı olduğu için bazı araştırmacılar geç (180. dk) görüntülemeyi önermektedir (111). Ayrıca artmış FDG tutulumu gösteren pilositik astrositoma, ganglioglioma ve hipofiz adenomu gibi benign tümörler de bulunmaktadır (121,146). Bu nedenle metabolik görüntülemenin BT/MRI ile korelasyonu beyin patolojilerinin ayırıcı tanısında önemlidir. Bu amaçla geliştirilen entegre PET/BT ve PET/MR sistemleri sayesinde beyin tümörlerini değerlendirmede nükleer tıpın önemi artmaktadır (83-85,121).

Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde tedavi öncesinde anatomik görüntüleme yöntemlerine katkısının yanında FDG-PET'in kritik önemi rekürren/rezidüel tümörü, tedaviye bağlı değişikliklerden ayırt etmede ortaya çıkar. Literatürde canlı tümör dokusunu radyasyon hasarından ayırt etmede FDG-PET'in duyarlılığı ortalama %77, özgüllüğü ise %78 olarak bildirilmiştir. Tedavi sonrası iyileşme mekanizmasına bağlı olarak glukoz metabolizması artar. Bu nedenle radyoterapi sonrasında 6 hafta, cerrahi sonrasında ise 3 aya kadar uzayan sürede FDG-PET ile yanlış pozitif değerlendirme gözlenebilmektedir (85-88). Tümör dokusunda glukoz metabolizması yanında vaskülarizasyon, hormon üretme kapasitesi, hastalığa özel bazı transmembran reseptörlerinin yoğunluğu ile tümör antijenleri gibi belirleyicilerin ekspresyonunda da artış olur. Bu amaçla geliştirilen ancak henüz ülkemizde kullanılmayan farklı PET ajanları; işaretli aminoasitler, nükleozid ajanları, nöroreseptör ligandları ve bazı biyolojik aktif moleküllerin öncüleridir (88,89).

İşaretli aminoasitler ve onların analogları beyin dokusunda düşük düzeyde tutulduğu için beyin tümörlerini görüntülemeye FDG'ye oranla daha avantajlıdır. 11C- methionine (MET) FDG'den sonra en sık kullanılan PET ajanı olup bölgesel MET tutulumu protein sentezindeki artışı ve hücresel proliferasyonu gösterir ve prognoz ile doğrudan ilişkilidir. MET-PET özellikle kan beyin bariyeri (KBB) bozulmamış düşük dereceli gliomalarda ve rekürren tümörü ayırtetmede FDG'ye göre daha duyarlıdır. MET-PET'in beyin tümörlerini nontümöral beyin dokusundan ayırtetmede duyarlılığı %76, özgüllüğü ise %87, rekürren tümörü radyasyon hasarından ayırtetmede ise duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %93 olarak bildirilmiştir (90-92). Ancak C-11'in fiziksel yarıömrünün kısa (yaklaşık 20 dk) olması MET'in kullanımını kısıtlayan bir faktördür, bu amaçla fiziksel yarı ömrü 110 dk olan F-18 işaretli aminoasitler geliştirilmiştir. Beyin tümörlerinde O-(2-18F-fluoroethyl)-l-thyrosine (FET), 6-(18F)fluoro-L-DOPA (F-DOPA) ve 3-O-Methyl-6- (18F)fluoro-L-DOPA (OMFD) tutulumu MET ile benzer şekildedir. FET özellikle düşük dereceli gliomaları değerlendirmede FDG'den daha duyarlıdır ve beyin tümörlerini değerlendirmede duyarlılığı %82, özgüllüğü ise %76 olarak bildirilmiştir. İntratümöral FET tutulumunda artış kötü prognozu gösterir ve sağkalımı belirlemede etkilidir (93,94).

Nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi için geliştirilen F-DOPA ve OMFD beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. F-DOPA beyin tümörlerinde histolojik dereceden bağımsız olarak yüksek tutulum gösterir. Tümör hacmi ve proliferatif aktivite hakkında ayrıntılı bilgiler veren F-DOPA PET'in beyinde tümör dokusunu belirlemede duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %86 olarak bildirilmiştir. Özellikle düşük dereceli gliomaların ve rekürren tümörün görüntülenmesinde FDG'den daha üstündür (95,96).

Artmış DNA sentezini görüntülemeye en yaygın olarak kullanılan işaretli nükleozid; 3-deoxy-3- (18F)fluorothymidine (FLT)'dir. FDG ile benzer şekilde FLT tutulumu tümörün histolojik derecesi ile orantılı olarak artar ancak FDG'den farklı olarak normal beyin dokusunda tutulumu düşük düzeydedir. Yüksek dereceli gliomaların değerlendirilmesinde, prognozu belirlemede ve tedavi yanıtının takibinde duyarlı bir ajan olsa da düşük dereceli gliomalarda duyarlılığı MET'den daha düşüktür (96-98).

11 C-choline (CHO) ve 18F-choline tutulumu tümör dokusunda artan fosfolipid sentezinin göstergesi olup tümörün agresifliğini gösterir. Tümörün malignite potansiyelini belirlemede ve tedavi yanıtının takibinde duyarlıdır. Ancak CHO tutulumu tümörün histolojik derecesi ile ilişkili değildir ve KBB'nin bozulmasından etkilendiği için rekürren tümörü ayırt etmede yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir (99,100).

11C-acetate (ACE) miyokardiyal oksidatif metabolizma çalışmaları için geliştirilen bir PET ajanıdır. Acetate yağ asitlerine dönüşerek tümör büyümesi ve metastazında önemli role sahiptir. ACE düşük kortikal tutulumu sayesinde beyin tümörlerinde özellikle yüksek dereceli gliomaların takibinde önemli bir biyobelirteçtir (101).

18F-fluoromisonidazole (F-MISO) hipoksik hücrelerde tutulan bir PET ajanıdır. Tümörün hipoksi derecesi; tedavi direncini ve prognozu etkiler. Glioblastoma multiforme gibi ileri düzeyde proliferatif beyin tümörlerinde F-MISO tutulumu düşük dereceli lezyonlara oranla daha yüksektir. F-MISO PET tedavi öncesinde tümör hacmini belirlemede, radyoterapik doz planlamada ve tedavi yanıtını değerlendirmede yol gösterici olur (102).

Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde geliştirilen birçok yeni PET ajanının araştırmaları devam etmektedir.

2.6.5.1. FDG PET/BT görüntüleme

FDG'nin tutulum mekanizması glukoz metabolizmasıdır. FDG radyoaktif şeker olarak tanımlanabilir. Bir glukoz analogu olan dezoksiglukozun F18 ile işaretlenmiş şeklidir. FDG sentezinin göreceli olarak basitliği uzun yarı ömrü (2 saate yakın) ve iyi anlaşılan tutulum mekanizması nedeniyle nöro-onkolojide yaygın olarak kullanılan bir radyofarmasötiktir. Malign hücrelerin malign olmayan hücelere kıyasla genellikle artmış glukoz metabolizması vardır ve bu nedenle artmış glikolitik faaliyet gösterirler. Glukoz metabolizma dozundaki bu artış yalnızca hızlanmış tümör büyümesiyle ilişkili olmayıp; aynı zamanda malign transformasyon ve artmış membran glukoz taşıma kabiliyeti ile de ilişkilidir. Transformasyona uğrayan hücreler yüzeyinde fonksiyonel glukoz taşıyıcıları ("transporter"leri) sayısında anlamlı bir artış vardır ve bu neredeyse bütün mitojenler ve hücrel onkojenler glukoz transportunu aktive ederler. Beyin tümörlerinde memelilere özgü 6 glukoz taşıyıcısından GLUT-1 ve GLUT-3'ün aşırı ifade edildiği (over expression) bulunmuştur. Bu iki taşıyıcıdan GLUT-3'ün daha agresif neoplazilerde diğerinden daha yüksek oranda ifade edilmektedir (105).

FDG glukozla benzer şekilde metabolize edilir. FDG bir hücreye glukoz taşıyan proteinler vasıtasıyla girdiği zaman heksokinaz enzimi için glukoz ile rekabete girer ve tıpkı glukoz gibi fosforile olur. Ancak FDG-6-fosfat glukoz-6-fosfatın glukoz metabolizma hızı ile orantılı olarak tümör hücrelerinde tuzağa düşer.

Malign hücrelerde FDG tutulumu bir tümör hücresinin glukoz taşımasının artan bir şekilde ifade edilmesi (over expression) ve glikoliz aktivitesini artışının sonucunda meydana gelir.

2.6.5.2. Beyin tümörlerinde FDG PET'in kullanımı ve faydaları

1. Beyin tümörünün saptanması
2. Tümörlerin neoplastik olmayan lezyonlardan ayrımı (C-11 methionin)
3. Grading veya prognoz (FDG, C-11 methionine)
4. Optimum biyopsi yerini lokalize etmek (FDG)
5. Radyonekrozun tümör nüksünden ayrımı
6. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi
7. Düşük dereceli ("low- grade") gliomalarda malign dejenerasyonu öngörme

8. MR görüntülemesinde T1 ağırlıklı gadolinyum (kontrast) tutmayan gliomda düşük ile yüksek derece (grade) ayrımı
9. Terapiyi tasarlamak.

2.6.5.3. Standardize tutulum değeri (SUV) ve etkileyen faktörler

FDG PET/BT görüntüleme günümüzde; kranial kitlesi olan hastalarda prognoz belirleme, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ile nüks/radyo-nekroz ayrımında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (106-108). Bu amaçla PET/BT’de maksimum standardize tutulum (uptake) değeri (SUVmax) en çok ve en yaygın kullanılan parametredir. Standardize tutulum değeri (SUV) vücut ağırlığı/yüzey alanı ve enjekte edilen aktiviteye göre normalize edilmiş olan bir ölçüm değeridir. Resim 2.1’de formülü verildiği şekliyle hesaplanan SUVmax semikantitatif bir değer olup; biyolojik ve teknik çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Formül 1).

Formül 1.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Doku Aktivitesi (MBq/ml)}}{\text{Enjekte Edilen Doz (MBq) / Vücut Ağırlığı (g)}}$$

2.6.5.4. SUVmax değerini etkileyen faktörler

- a. Hasta ağırlığı
- b. Görüntüleme zamanı

FDG tutulumu pek çok lezyonda FDG uygulamasını takiben ilk iki saatte hızlı şekilde, daha sonra yavaş şekilde artar (109-110).

- Erken görüntüleme düşük SUV değeri verir.
- Bunun aksine gecikmiş taramalarda yüksek SUV değeri ölçülür.
- Erken görüntülemeler lezyonlardaki SUV plato değerlerine henüz ulaşmadığından önemli ölçüm hatalarına neden olabilir.
- Tedavi girişimlerinden sonra SUV plato değerine daha erken ulaşır.

Beyin tm’de enjeksiyon sonrası 3.-8. saatlerde elde edilen geç görüntülerde; tümör tutulumu (uptake) normal beyin parankimine oranla artış gösterir. Bu özellik en çok gri cevhere yakın yerleşim gösteren tümörlerde yararlı olur (109,111).

c. Plazma glukoz düzeyleri

İşaretlenmemiş glukoz, FDG tutulumu ile rekabet durumunda olduğundan, plazma glukozu ne kadar yüksek olursa SUV değeri de o kadar düşük olur. Bu nedenle yüksek glukoz düzeylerinde SUV olduğundan daha düşük hesaplanır. Bu durumda ideal olarak bu değeri yükselten bir düzeltme yapılmalıdır.

- a) Plazma glukoz düzeyine göre SUV değeri düzeltilmesi kullanılabilir (örneğin; SUV değeri X glukoz konsantrasyonu/100 mg/dl)
- b) Bu öncelikle aynı hastanın ardışık takiplerinde faydalıdır. Ancak çalışmalar arasında normal dokulardaki SUV değeri değişkenliği artacaktır.
- c) Lezyon boyutu ve kısmi hacim etkisi. Kısmi hacim (partial volüme) etkilerinden dolayı küçük lezyonlarda işlem hatası sonrası düşük SUV değerleri saptanabilir.
- d) Zemin aktivitesi
- e) Dozun damar dışına kaçması
- f) BT tabanlı atenüasyon düzeltilmesi
- g) Aygıtla bağlı özellikler
 - Sistem rezolüsyonu
 - Rekonstrüksiyon parametreleri
 - İlgi alanı (boyut, şekil, yerleşim, maksimum /ortalama değer)

2.6.6. Manyetik rezonans görüntüleme

2.6.6.1. Genel bilgiler: MR, ilk olarak 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanan; temel fizik prensipleri BT'den çok önce belirlenen ve geliştirilen bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, tıbbi uygulama ilk kez 1973 yılında Lauterbur ile gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında Hawkens, MR'nin çok düzlemde (multiplanar) görüntü alabilme özelliğini ortaya çıkarmış ve ilk lezyonu tanımlamıştır. 1984 yılında MR'da ilk defa kontrast madde (Gadolinium) kullanılmıştır. 1986 yılından itibaren ise hızlı görüntüleme yöntemleri kullanıma girmiştir.

MR, diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak fizyolojik olarak vücutta bulunan Hidrojen atomlarının uyarılması ve bu atomların uyarım öncesi stabil durumlarına dönmeleri esnasında çeşitli düzeylerde fiziksel özelliklerinin kontrol edilmesi ve belirlenen noktalarda sinyal kayıtları alınması yoluyla dokuların

anatomik ve fizyolojik özelliklerinin görüntülenebildiği ileri düzey bir görüntüleme yöntemidir. Fizik temellerinden kaynaklanan ayrıcalıklı özellikleri sayesinde vücudun tüm organlarının görüntülenmesinde kullanılabilmektedir.

MR'a özgü bazı teknik özelliklerin temel olarak bilinmesi ve kullanılan terminolojinin anlaşılması, bu tetkik yönteminden en üst düzeyde yararlanabilmek için gereklidir.

2.6.6.2. MRG'nin çalışma prensibi: MR, genel olarak ifade edilecek olursa güçlü bir manyetik alanda, bu alan ile etkileşime girebilen atomların çekirdeklerindeki protonlara aktarılan bir enerjinin tekrar geri salınımı sırasında elde edilen bilgilerin kullanılması yoluyla görüntü oluşturan bir tekniktir. Buradaki temel fizik ilke; manyetik alandan etkilenecek bazı fiziksel özellikleri değişen atom parçacıklarının sahip oldukları manyetik vektörlerin birbirleri ve manyetik alanın kendisi ile etkileşimlerine dayanmaktadır (113).

Bilindiği gibi hareketle yönü değişen (+) yüklü elektrik akımları kendi çevrelerinde bir manyetik alan oluşturmaktadır. Hidrojen atomu, çekirdeğinde sadece 1 proton içeren, dolayısı ile (+) elektrik yüklü bir yapıdır. Normalde bu protonlar da kendi çevrelerinde dönmektedirler ve dolayısı ile bu (+) elektrik akımının yönü sürekli değişmektedir. İşte protonlar bu nedenle çevrelerinde bir manyetik alana sahiptirler (dolayısı ile bunları küçük birer mıknatıs çubuğu olarak düşünebiliriz).

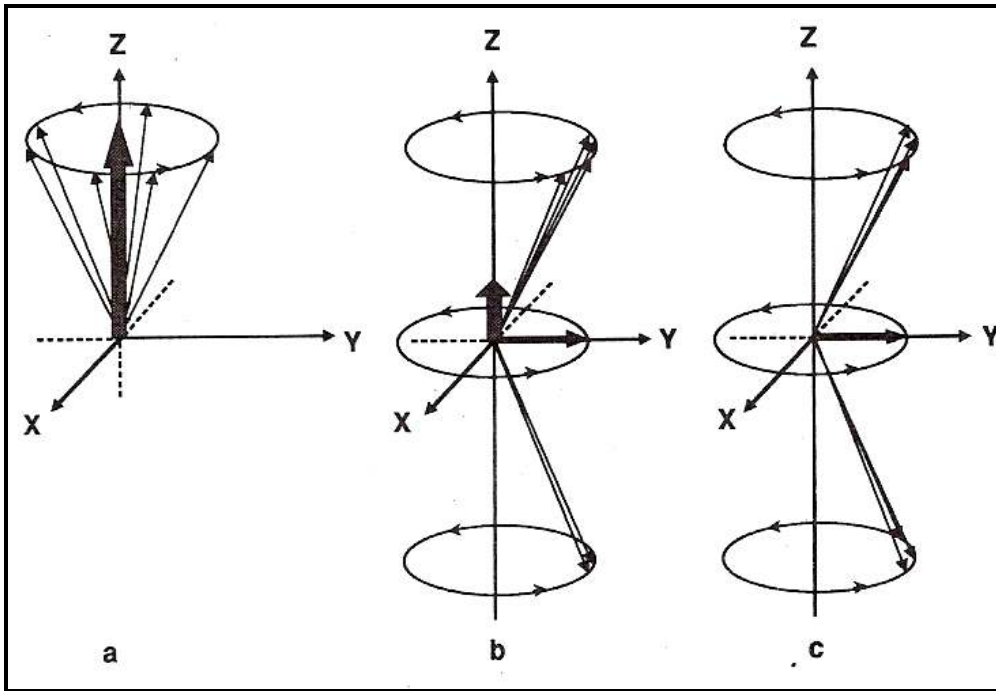
Hidrojen atomu tüm vücutta bol miktarda bulunur (su ve yağ dokularında) ve diğer çekirdeklere göre sahip olduğu net manyetizasyon alanı daha yüksek olduğundan MR incelemede iyi bir sinyal kaynağıdır. Bu nedenle, günümüzde rutin MR sistemleri görüntüleme verilerini hidrojen atomlarından elde etmektedirler. Diğer bir deyişle "proton görüntüleme"si yapmaktadırlar (112).

2.6.6.3. MR görüntüsünün elde edilmesi: Kesitsel görüntü oluşturan tüm tıbbi tetkik yöntemleri, kullandıkları bir enerji sisteminin dokulardaki soğurulma ya da yansımaları sonucunda elde edilen verilerden yararlanmaktadır. MR'da da temel prensip budur. Burada, kuvvetli bir manyetik alan içerisinde (MR cihazı) bu alanla etkileşime giren manyetik alan gücüne sahip yapıların (protonlar) bu alana entegre bir şekilde çalışan ve kontrollü olarak yaydığı sinyaller ile enerji seviyelerini değiştirecek bir uyarın (radyo dalgası) ile etkileşimleri ve aldıkları bu enerjiyi

(radyo dalgası ile transfer edilen) geri verişleri sırasında yine çeşitli düzeylerde kontrollü olarak toplanan verilerin görüntüye dönüştürülmesi söz konusudur.

Normalde dokular içerisinde rastlantısal olarak farklı yönlerde salınım gösteren protonlar, kuvvetli manyetik alana sahip bir manyetik alan içerisinde manyetik alanın yönüne göre paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Bu protonlardan manyetik alana paralel yönelim gösterenlerin sayısı, antiparalel yönelim gösterenlerin sayısından bir miktar daha fazladır. Sonuç olarak manyetik alan yönüne paralel yönde net manyetizasyon vektörü oluşur.

Bu vektör sabit manyetik alanımızla aynı yöndedir ve longitudinal düzlemdedir (uzay geometrisi bilgilerimizi hatırlayalım: birbirine dik iki düzlemde 3 doğrusal yn vardır: x, y ve z). Bundan dolayı buna “longitudinal manyetizasyon” adı verilir (şekil 2.6). Sinyal yani görüntü oluşturmak için kullanılan vektör işte budur. Bu longitudinal manyetizasyon, dış manyetik alanla aynı yönde olduğu için direkt olarak ölçülemez. Bu manyetik alanının ölçülebilmesi için, yönünün değiştirilmesi gerekmektedir ve bu işlem de radyofrekans (RF) dalgalarıyla gerçekleştirilir.



şekil 2.8. Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon.

Eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün tekrar oluşması için gereken süreye T1 relaksasyon zamanı, yine eksternal manyetizasyona dik yönde protonların faz uyumu ile oluşmuş olan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesi için gereken süre de T2 relaksasyon zamanı olarak bilinmektedir. T2* relaksasyon zamanı ise T2 relaksasyon zamanının gradiyent eko (GRE) serilerdeki karşılığıdır.

Longitudinal ve transvers relaksasyon birbirlerinden bağımsız fakat eş zamanlı olarak gerçekleşen olaylardır. Dokuların T1 zamanı, T2 zamanlarından daha uzundur. T1 ve T2 relaksasyon süreleri de her bir doku için farklılıklar gösterir. Örneğin suyun T1 ve T2 relaksasyon süreleri uzun, yağın ise T1 ve T2 relaksasyon süreleri kısadır. Tablo 2.4'de bazı dokuların 1,5 Tesla (T) sabit manyetik alan ortamında T1 ve T2 relaksasyon zamanları verilmiştir (112).

Dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları görüntü karakteristiklerini etkileyen önemli faktörlerdendir.

Tablo 2.4. 1,5 T sabit manyetik alan ortamında bazı dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları.

DOKU	T1 (ms)	T2 (ms)
Kan	1200	360
Kas	880	45
Miyokard	880	75
Akciğer	820	140
Yağ	260	110

2.6.6.4. MR görüntüsünün sinyal kaynağı; MR sinyali: Longitudinal manyetizasyon ve transvers manyetizasyon, büyüklükleri ve yönleri olan kuvvetler oldukları için birer vektör olarak tanımlanabilirler. Devamlı olarak hareket eden ve yönü değişen bileşke manyetik vektör, bir alternatif elektrik akımı oluşturur, işte bu elektrik akımı MR sinyalinin kaynağıdır (112).

2.6.6.5. TR (Tekrarlama zamanı) ve TE (Eko zamanı) zamanları: TR ve TE zamanları; bir MR incelemesinde tetkiki yapan tarafından seçilen ve elde edilecek görüntünün niteliğini önemli ölçüde belirleyen parametrelerdendir.

2.6.6.6. MRG’de kesit alınması ve imaj oluşturulması: Bu yöntem dahilinde sırası ile aşağıdaki işlemler gerçekleştirilir:

1. Vücut inceleme için magnet içerisine uygun şekilde yerleştirilir.
2. Kesit alınması istenen düzleme dik yönde bir gradient uygulanarak vücut üzerindeki manyetik alan her bölgede farklı olacak şekilde kontrollü olarak değiştirilir.
3. RF sarmalları kullanılarak kesit selektif eksitasyon ile sadece kesit planındaki protonların uyarılması sağlanır.
4. Uyarım kesildikten sonra bu protonlardan gelen sinyaller toplanır.
5. Toplanan ham sinyaller daha önceden belirlenmiş frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek Fourier Transformasyon ile görüntüye çevrilir.

2.6.6.7. MRG’de kullanılan inceleme serileri: Görüntü elde etmede dört temel seri kullanılmaktadır.

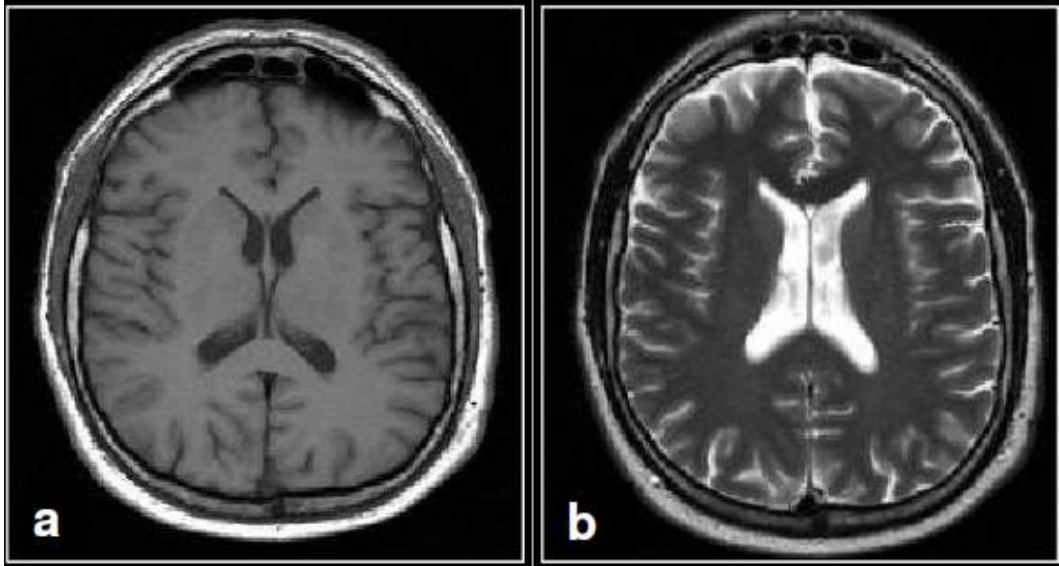
A- Saturation recovery/parsiyel saturasyon: Sadece 90° pulslar uygulanarak PDA ya da T1A görüntüler elde edilir.

B- Spin eko (SE) serisi: 90° ve 180° pulslar ardıl olarak kullanılarak görüntü oluşturulur. Daha sonra oluşan MR sinyali bir okuma gradyenti eşliğinde analizlenir. TR ve TE değerleri değiştirilerek serinin T1A ve T2A olması sağlanabilmektedir.

C- Inversion recovery görüntüleme: T1 ağırlığının arttırılmasını ve dolayısıyla dokunun anatomik detayının daha belirgin bir şekilde gösterilmesini sağlayan serilerdir.

D- Gradiyent eko serisi: GRE incelemede SE’da uygulanan 180 derece RF puls kullanılmayıp 90 dereceden küçük açıda olmak üzere tek RF puls kullanılmaktadır.

Şekil 2.9’da aksiyel planda T1 ve T2 ağırlıklı normal beyin MR görüntüleri verilmiştir.



Şekil 2.9. Bazal gangliyonlar düzeyinden geçen normal sınırlarda **a)** T1A ve **b)** T2A beyin MR görüntüleri.

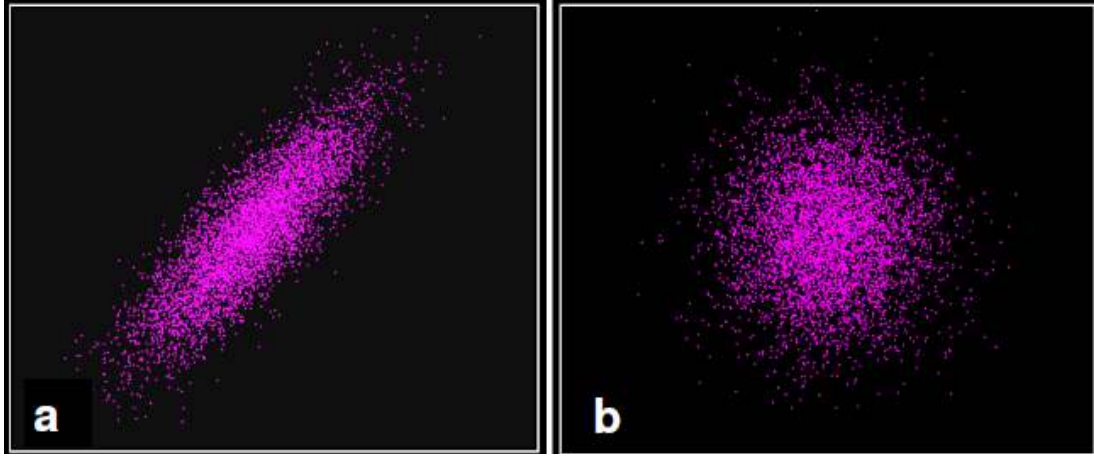
2.6.7. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme

MRG ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedir. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri anormal dokuları ayırmada yetersiz kalır. DAG, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir (114).

2.6.7.1. Genel bilgiler: Difüzyon, Brownian hareket de denen, su moleküllerinin randomize mikroskopik hareketlerine verilen isimdir (115).

Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir. Örneğin, gri cevherde difüzyon izotropiktir. Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlerle göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin, beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (39).

Şekil 2.10'da moleküler difüzyon hareketi şematize edilmiş olarak görülmektedir.



Şekil 2.10. a) Anizotropik ve b) izotropik difüzyon.

Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar T2A spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanmıştır (115).

Konvansiyonel MRG'de H_2O (su) moleküllerinin doku içindeki difüzyon olayının, elde edilen MR sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MRG'de ise çok güçlü manyetik gradiyentler eşliğinde ekoplanar (echoplanar: EP) sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır (115).

2.6.7.2. Difüzyon MR görüntülerinin elde edilmesi: DAG, 1.5 T ve daha fazla magnet gücünde, EP görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Güçlü gradiyentler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. EP SE T2 sekansa, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradiyent eklenir. Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluşturmalar. Bu faz kayması, SE sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. DAG'de faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur (114,115).

Difüzyon MRG’de kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Yüksek "D", düşük "D"ye göre daha fazla sinyal kaybına yol açar.

İnvivo olarak difüzyon katsayısının ölçümü biyolojik dokularda birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket, gerçek difüzyonu etkilemekte, o nedenle difüzyon katsayısı yerine, görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient= ADC) terimi kullanılmaktadır (114,115).

2.6.7.3. Difüzyon MRG’de çekim sonrası verilerin işlenmesi: Öncelikle sadece T2A bilgi sağlayan EP SE T2 ($b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$) görüntüler elde edilir. Bu sekans x, y ve z yönlerinde difüzyon gradiyentinin ($b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır. x, y ve z yönlerinde difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Dolayısıyla DAG’de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalıdır.

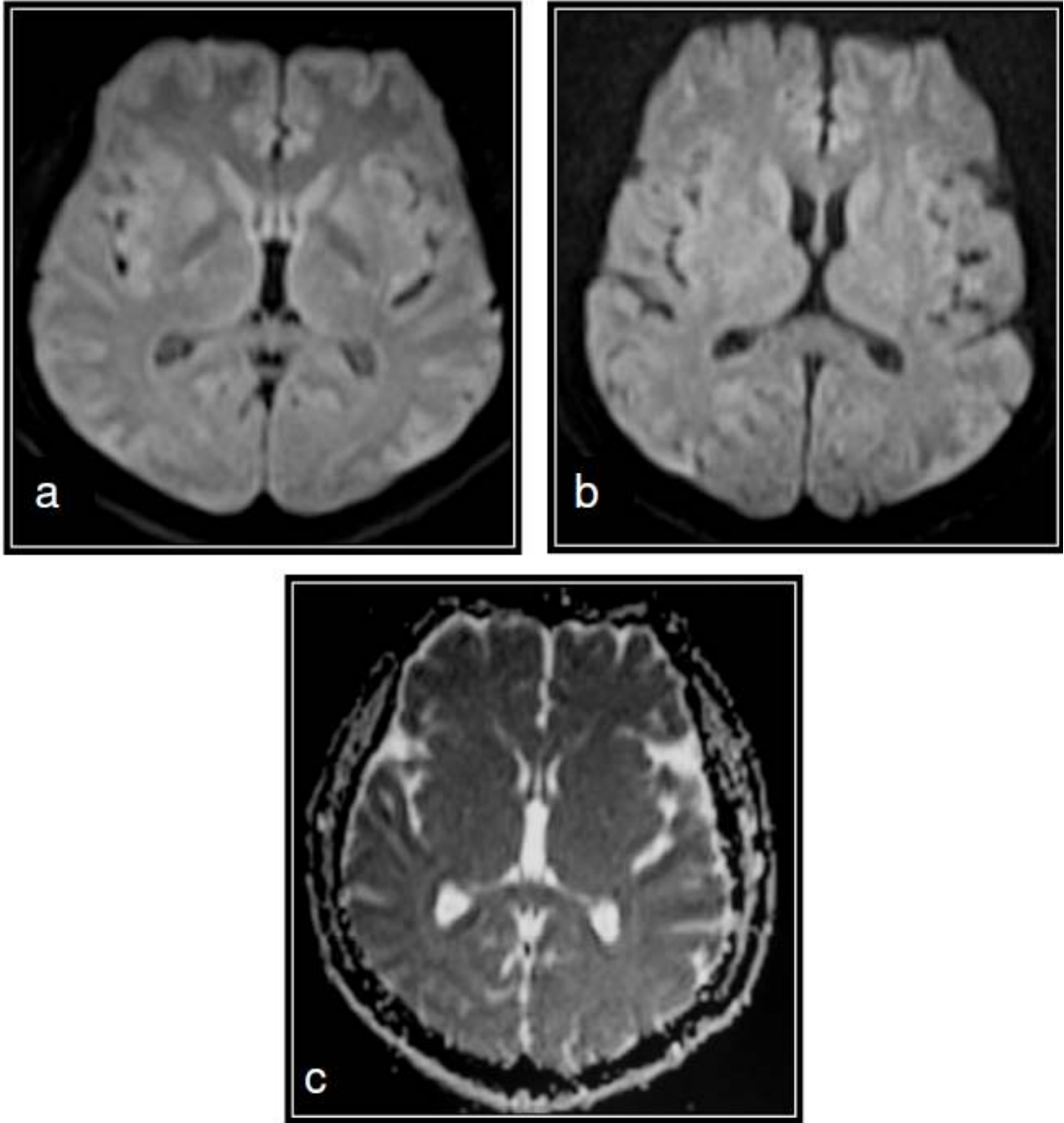
ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. ADC haritasında kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal, hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir.

2.6.7.4. Difüzyon MRG’de ADC değerlerinin ölçümü: Eko planar difüzyon MRG’de matematiksel ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir:

Birincisi Stejskal-Tanner formülüdür, diğeri ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. Her ikisinde de öncelikle istenilen bölge ve bölgelerde ROI (region of interest) ve/veya piksel lens ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir ve daire seklinde, rektangüler veya irregüler olarak uygulanabilir.

Piksel lens ise 1 den 16’ya kadar pikseli kapsayabilir. Bu ölçümler alındıktan sonra ADC değerini bulmak için Stejskal-Tanner formülünden veya ADC haritasında piksel değerinden hesaplama yapılır. ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama çok daha kolay ve güvenlidir, otomatik ADC haritaları bunu sağlamaktadır (116).

Şekil 2.11’de normal DAG ve ADC haritası görüntüleri verilmiştir.



Şekil 2.11. Normal sınırlarda **a)** $b=500 \text{ mm}^2/\text{s}$ DAG, **b)** $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ DAG, **c)** ADC haritası.

2.6.8. Perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme

Son yıllarda geliştirilen fizyolojik görüntüleme teknikleri sayesinde MRG ile organların fonksiyonları konusunda bilgi alınabilir hale gelinmiştir. Bu fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden birisi doku kan akım dinamiği hakkında bilgi veren perfüzyon görüntülemesidir (117). 1989 yılından beri perfüzyon MRG klinik çalışmalarda yer bulmaktadır.

2.6.8.1. Tümör anjiyogenezi: Tümör dokusunda hızlı hücre büyümesi nedeniyle metabolik ihtiyaçlar artar. Buna bağlı olarak oluşan hücresel hipoglisemi ve hipoksi, yeni kan damarlarının oluşumunu sağlayan, vazoaktif endotelial growth faktör gibi anjiyogenik sitokinlerin üretimini başlatır. Perfüzyon teknikleri tümör kan akımında meydana gelen tüm bu değişikliklerin kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesine imkan sağlar.

2.6.8.2. Perfüzyon görüntüleme teknikleri ve perfüzyon parametreleri: Perfüzyon, kapiller düzeyde, kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan kan akımını ifade eder.

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

1. Yayılabilir ajanlar,
2. İntravasküler kompartmanda kalanlar,
3. Mikrokürecikler.

Yayılabilir ajanlar vasküler ağ yoluyla dokuya girerek venler yardımıyla dokuyu terk ederler. SPECT, Xenon BT perfüzyon görüntülemede ve bazı PET cihazlarında kullanılmaktadır.

İntravasküler ajanlar dokuya girmeyip inceleme boyunca vasküler kompartmanda kalırlar. Bu yöntem MR ve BT perfüzyon incelemede kullanılmaktadır. Rutinde intravasküler kompartmanda kalan Gd kullanımı yaygındır.

Mikrokürecikler ise belirli bir zaman içerisinde mikrovasküler ağa hapsolür

Perfüzyon MR incelemelerine olanak sağlayan üç ana teknik vardır:

1. Dinamik suseptibilite (duyarlılık) kontrast perfüzyon görüntüleme,
2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme,
3. Arteriyel spin işaretleme (arterial spin labelling) (ASL)'dir (117,118).

A- Dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon görüntüleme: Doku perfüzyonunun değerlendirilmesi için dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon görüntüleme metodu ilk kez Villringer tarafından öne sürülmüştür (94). Tekniğin temelini Gd türevi kontrast madde kullanımı ve dokudan ilk geçişindeki etkileri oluşturur. Bu teknikte Gd'un T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok T2 ya da T2* suseptibilite etkilerinden faydalanılır.

Perfüzyon MRG, diğer MR tekniklerinin sağlayamadığı kan hacmi, kan akımı, maksimuma ulaşma zamanı, ortalama geçiş zamanı ve dolaylı yoldan dokunun oksijenasyonu hakkında bilgi verir. Elde edilen baz görüntülerden belli başlı bazı haritalar, karmaşık matematik hesaplamalar ile oluşturulabilir.

CBV (cerebral blood volume) (beyin kan volümü): İncelenen beyin bölgesindeki kanın toplam hacmi olarak tanımlanır. 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 gr). CBV haritaları konsantrasyon-zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir. CBV haritaları daha çok mikrovasküler yapıyı, kapiller yeni damar oluşumunu göstermede ve bunun rölatif olarak hesaplanmasında hassastır.

Şekil 2.12'de normal rCBV haritası görülmektedir.

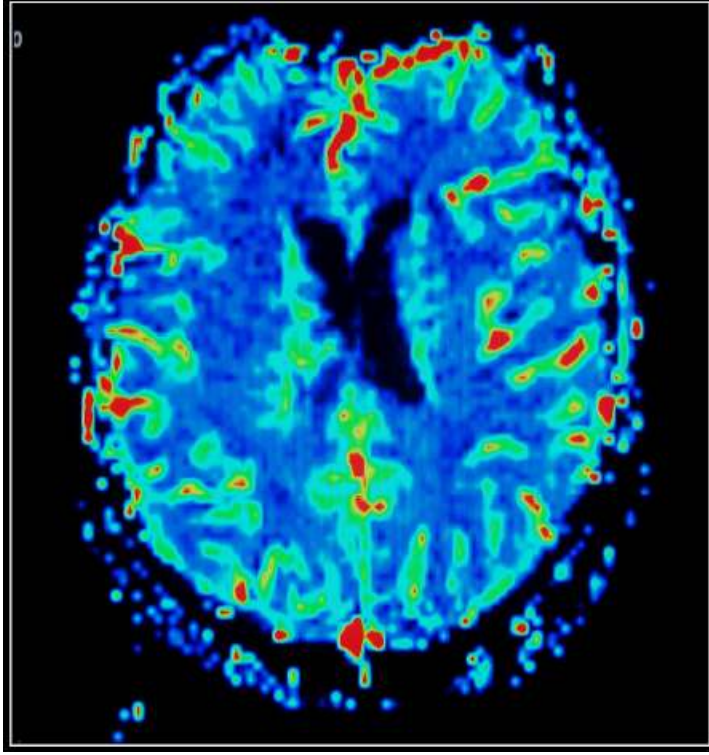
CBF (cerebral blood flow) (beyin kan akımı): Bir dakikada 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 gr/dk). Normal CBF bir dakikada yaklaşık 50-60 mililitreden daha büyüktür. CBF haritalaması hem serebrovasküler yeterlilik hakkında, hem de bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi sağlar.

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

Elde olunan CBV değeri rölatif bir değer olup gerçek kantitatif değeri yansıtmamaktadır. Çünkü Gd'un o anda kandaki gerçek konsantrasyonu bilinmemektedir. Benzer rölatif değerler CBF için de geçerlidir. Çünkü gerçek CBF

değerinin bilinmesi için arteriyal input fonksiyon adı verilen (AIF) kontrast maddenin zamanlaması ile ilgili bir parametrenin kesin olarak bilinmesi şarttır.

Bu nedenle dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon görüntülemeye CBV ve CBF değerleri rölatif CBV (rCBV) ve rölatif CBF (rCBF) olarak adlandırılır (93,94).



Şekil 2.12. Normal rCBV haritası.

B- Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme: Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. T1A görüntüler kullanılarak yapılır. Sonuç olarak, Gd'un lezyon içerisine geçiş miktarını gösteren Ktrans değeri ölçülebilmektedir. Bu geçiş miktarı beyin dokusunda KBB'nin ne kadar bozulduğuna işaret etmektedir (118).

2.6.9. Manyetik rezonans spektroskopisi

2.6.9.1. Genel bilgiler: Manyetik rezonans spektroskopisi'nin kimya ve fizik laboratuvarlarında çözümleyici bir teknik olarak kullanımı 1940'lı yıllara kadar uzanmaktadır. O yıllarda laboratuvarlarda atom ve moleküllerin noninvazif bir şekilde incelenebilmesini sağlayan MRS tekniğinin gelişmesi ile klinik kullanımda

MRG'ye ulaşılmıştır. MRS tıbbi uygulamalarına ise 1966 yılında Odebland ve arkadaşları öncülük etmiştir. İlk tıbbi uygulamalarını vücut sıvısı ve salgıları üzerinde yapmışlardır. Daha sonra 1971 yılında Damadian ve arkadaşları, tümörlü ve normal doku ile yaptıkları çalışmalarda tümörlü dokuya ait T1 zamanının, normal dokuya göre fazla olduğunu göstermişlerdir. Buna benzer bir çalışma da Weisman ve arkadaşları tarafından 1972 yılında yapılmıştır. Beyinle ilgili ilk spektroskopik sonuçları 1983'te Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir (120).

MRS son yıllarda hızla gelişen, değişik metabolitlerin doku düzeylerini noninvazif ve nondestrüktif olarak ölçebilen dolayısıyla dokunun kimyasal yapısının kantitatif analizini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde uygun donanım ve yazılımda 1,5 T MRG cihazının olduğu birçok merkezde uygulanabilmektedir (119). Rutin olarak insan vücudunun hemen her yerine uygulanabilmekle birlikte klinik MRS incelemeleri en fazla beyne yönelik yapılmaktadır. Bunun nedeni beynin daha homojen doku yapısının olması, shimming kolaylığı ve hareket artefaktlarının daha az olmasıdır (120). MRS, kranyal patolojiler hakkında noninvazif ve iyonize radyasyon kullanmadan metabolik ve fonksiyonel bilgiler verdiği için BT ve MRG bulgularının spesifik olmadığı birçok olguda tanıyı kolaylaştırabilmektedir (120).

2.6.9.2. MRS'de ana metabolitler

A- N-asetilaspartat (NAA): Normal spektrumda 2,02 ppm'de izlenen, en geniş ve en yüksek pike sahip metabolittir. Miktarı yaşa, cinsiyete ve beynin farklı anatomik lokalizasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir.

NAA azalması nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterir. Tümörler, multipl skleroz (MS), birçok lökoensefalopati, radyasyon nekrozu, hipoksi, epilepsi, infarktlarda NAA pikinde azalma ya da kayıp görülür. Artması Canavan hastalığı için tipiktir.

B- Kolin (Cho): Kolin piki 3,22 ppm'de meydana gelir. Gliserofosfokolin, fosfokolin ve fosfotidilkolinin katkılarıyla oluşur ve total beyin kolinini yansıtır.

Pikin %5'ten azını serbest kolin yapar. Hücre membran fosfolipidinin bir bileşenidir ve membran sentezi ve yıkımında yer alır. Hücre sayısında, membran sentezinde ve membran yıkımında artış olduğunda Cho artar.

Hücresel yoğunluğu artmış benign ve malign primer beyin tümörlerinde, metastatik beyin tümörlerinde, aktif multipl skleroz plaklarında artmış kolin piki izlenebilir.

C- Kreatin (Cr): Kreatin piki 3,02 ppm'de görülür ve kreatin, kreatin fosfat, İ-amino bütirik asit (GABA), lizin ve glutatyonun katkılarını içerir. Hipometabolik durumlarda artar, hipermetabolik durumlarda azalır.

D- Laktat: Laktat “doublet” adı verilen farklı piklere sahip olup spektrumda 1.30-1.33 ppm ve 4.1 ppm'de ortaya çıkmaktadır Bazı beyin tümörlerinde, iskemik hasar bölgelerinde, nekrotik dokuda, kistlerde, mitokondriyal hastalıklarda artar.

E- Miyoinozitol (mI): Aktif glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan önemli bir ozmolit ve hücre volüm regülatörü olarak bilinir. Bu nedenle gliyal belirleyicidir. Hormon duyarlı nöroreseptif rol oynayan bir metabolittir.

Xenobiotiklerin konjugasyon yoluyla detoksifikasyonunda rol oynayan glukronik asidin prekürsörüdür. mI piki 3.56 ppm'de görülür. Alzheimer hastalıklı olgularda artmış mI ve azalmış NAA seviyeleri birlikte görülebilir.

F- Glisin (Gly): 3,56 ppm'de mI ile aynı lokalizasyonda izlenir. Tümör biyopsi çalışmalarında astrositomlarda azalan grade ile birlikte hem mI hem de Gly'nin arttığı tespit edilmiştir.

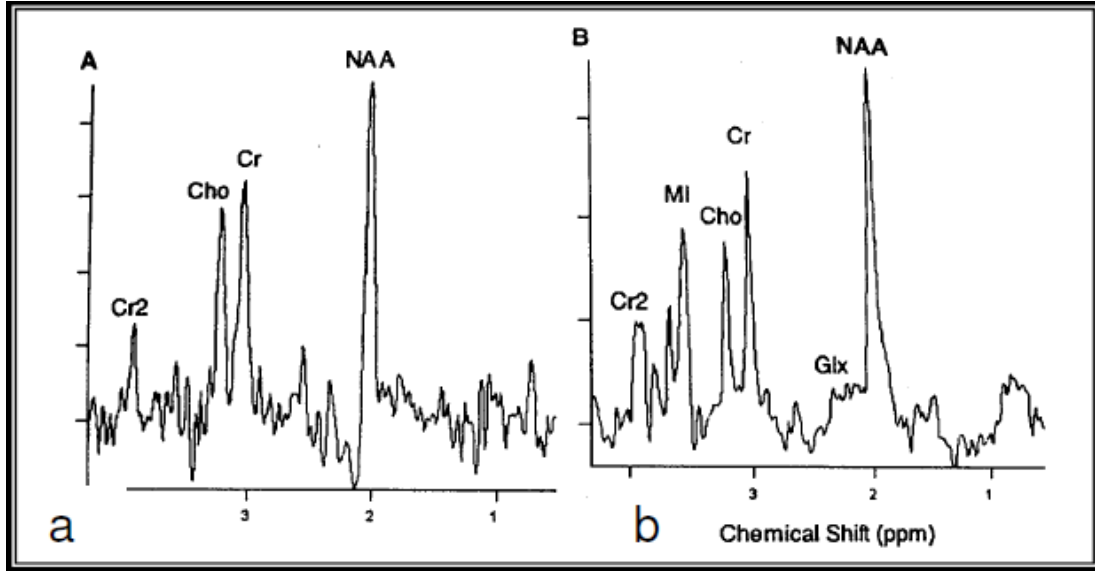
G- Glutamat ve Glutamin (Glx): Glutamat, mitokondriyal metabolizmada rol oynayan uyarıcı bir nörotransmitterdir. GABA, glutamat'ın önemli bir ürünüdür. Glutamatın Alzheimer hastalığında azaldığı, glutaminin Reye sendromu ve hepatik ensefalopatide arttığı bildirilmiştir.

H- Alanin (Ala): Alanin piruvatın redüksiyonunda kullanılan, fonksiyonu iyi bilinmeyen nonesansiyel bir aminoasittir. 1,47 ppm'de pik yapar. Menenjiom olgularında spektrumda alanin pikinin saptanması karakteristiktir.

I- Lipidler: Lipidlere ait protonlar 0.8, 1.2, 1.5, 6.0 ppm'de pik yaparlar ve daima patolojik bir süreci yansıtır.

İ-Taurin: Taurin 3,3 ppm'de pik yapar. PNET/medulloblastomlarda izlenir (120).

Şekil 2.13'de uzun ve kısa TE değerlerinde elde edilen metabolit spektrumları görülmektedir.



Şekil 2.13. a) TE 135 ms'de **b)** TE 30 ms'de elde edilen metabolit spektrumları görülmektedir. Kısa TE değerinde mI, Glx metabolitlerine ait piklerin de görüldüğü dikkati çekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin Cerrahisi kliniğine 01.07.2013-01.07.2014 tarihleri arasında intrakranyal kitle tanısı/ön tanısı ile başvuran, yaşları 35 ile 77 arasında değişen (yaş ortalaması: 55,75), 9 erkek, 11 kadın, toplam 20 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya konvansiyonel MR ve FDG PET/BT görüntülemeleri olan olgular dahil edilmiştir. Bu hastalardan; daha önce opere edilmiş ancak sonraki incelemelerinde nüks ya da rezidü kitle saptanmayan olgular, ekstraaksiyal yerleşimli kitlesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından 07.08.2014 tarihli toplantısında onaylanmıştır.

Araştırma grubu; yukarıdaki kriterler ışığında belirlenen 20 hastadan oluşmuş ve bu gruba ek inceleme olarak difüzyon MRG ve perfüzyon MRG tetkikleri uygulanmıştır.

3.2. Hasta Hazırlığı

Hastalar incelemeye alınmadan önce tetkik hakkında bilgilendirici açıklamalar yapıldı. Kooperasyon sağlanabildiğinden tetkik öncesi herhangi bir sedatize edici ajan kullanılmadı. Genellikle ön kol antekubital fossadaki geniş yüzeyel venlere radyoaktif madde ve kontrast madde enjeksiyonu için 18 veya 20 G intravenöz kateter yerleştirildi. Tetkik sırasında herhangi bir yan etki gözlenmedi.

3.3. Çekim Tekniği

3.3.1. FDG - PET/BT

Çekim öncesi 4-6 saat aç gelinmesi ve dekstroz içeren parenteral solüsyonların en az 6 saat önce kesilmesi söylendi. Enjeksiyondan 30 dakika önce bakılan kan şekerinin 200 mg/dl olmasına dikkat edildi. Hastalar çekim öncesi sessiz ve loş bir odaya yerleştirildi ve çevre ile etkileşimi minimuma indirildi.

Çalışma 370-555 MBq FDG i.v. enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra “Beyin protokolü: tek yatak pozisyonunda kranial (10 dk/yatak pozisyonu, 30 cm FOV)” ile PET/BT cihazında yapılmıştır. Standart olarak, beyin protokolü ve ek olarak verteksten uyluk orta kısmına kadar 7 yatak pozisyonunda standart tüm vücut protokolü (3 dk/yatak pozisyonu, 70 cm FOV) olarak üç boyutlu (3D) görüntüleme yapıldı.

OSEM iteratif rekonstrüksiyon (14 subset, 2 iterasyon) ile 5 mm kesit kalınlığında görüntüler elde edildi. Enjeksiyon sonrası 240. dk’da geç beyin görüntüsü alındı (3 dk/yatak pozisyonu).

Standart tüm vücut görüntüleme için enjeksiyondan 60-75 dakika sonra PET/BT (Biograph True Point, Siemens Medical Solutions, Germany) çekim alanına alınan hastalara kollar yanda birleştirilecek şekilde supin pozisyon verildi ve atenüasyon düzeltme amacıyla verteksten diz üstüne kadar olacak şekilde düşük doz BT (26 mAs, 130 kV, 0.5 saniye/rotasyon, 5 mm kesit kalınlığı) görüntüleri alındı. Sonrasında aynı pozisyonda tanısal BT (160 mAs, 130 kV, 0.5 saniye/rotasyon, 5 mm kesit kalınlığı) ve PET görüntüleme (3 dakika/yatak) yapıldı. PET görüntüleri attenuation-weighted ordered subset expectation maximization (AWOSEM) algoritması ile; saçılım ve atenüasyon düzeltme ise BT datası kullanılarak rekonstrükte edildi. Sonrasında veriler ileri işlem (proses) için Syngo TrueD iş istasyonuna (Siemens Medical Solutions) transfer edildi.

3.3.2. MR

Tüm incelemeler 1,5 T veya 3 T manyetik alan gücüne sahip cihazlarda (Magnetom, Avanto 1,5 Tesla veya Magnetom, Spectra 3 Tesla; Siemens, Erlangen, GERMANY) 8 kanallı kafa koili kullanılarak supin pozisyonda gerçekleştirildi. Hastalar çekim masasına baş tarafı magnet içinde ve önde olacak şekilde yatırıldı.

İncelemeye, planlama için 9 saniye süren T1A seriler ile üç düzlemde (aksiyel, koronal, sagittal) kesitler alınarak başlandı. Elde olunan T1A kesitler üzerinden tüm beyni içerecek büyüklükte alan (250 mm FOV: Field Of View) kullanılarak, T1A aksiyel ve sagittal, T2A aksiyel ve FLAIR aksiyel görüntüler elde edildi.

Difüzyon ağırlıklı MRG, aksiyel planda, single-shot EP sekansa, her üç yönde (x, y, z), 1,5 Tesla için üç farklı b değerinde ($b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$, $b=500 \text{ mm}^2/\text{s}$, $b=1000$

mm²/s), 3 Tesla için iki farklı b değeri (b=0 mm²/s, b=1000 mm²/s) T2 ağırlıklı SE sekansını difüzyona duyarlılaştırmak amacıyla gradientler uygulanarak elde olundu. x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran izotropik görüntüler ile, izotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu.

Perfüzyon MR görüntülerini elde etmek amacıyla, EP SE T2* ağırlıklı dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon tekniği (DSC) kullanıldı. Görüntüler aksiyel planda tüm beyni içerecek şekilde elde edildi. Kontrast madde verilmeden önce birkaç saniye bazal görüntü serisi alındı. Daha sonra 0,1 mmol/kg Gadolinyum içeren MR kontrast madde pompa enjektör kullanılarak antekubital venden 4 ml/s hızla bolus enjeksiyonu şeklinde uygulandı. Bunun hemen ardından ven içerisinde kalan da dahil olmak üzere tüm kontrast maddeyi dolaşıma verebilmek için aynı hızda 10 ml serum salin enjekte edildi. 2 dk 5 sn'de ardışık toplam 800-1200 kesit elde edildi.

Perfüzyon görüntülemenin hemen ardından kontrastlı T1A aksiyel ve koronal görüntüler tüm beyni kapsayacak şekilde, kontrastsız T1A görüntülerin parametreleri kullanılarak alındı.

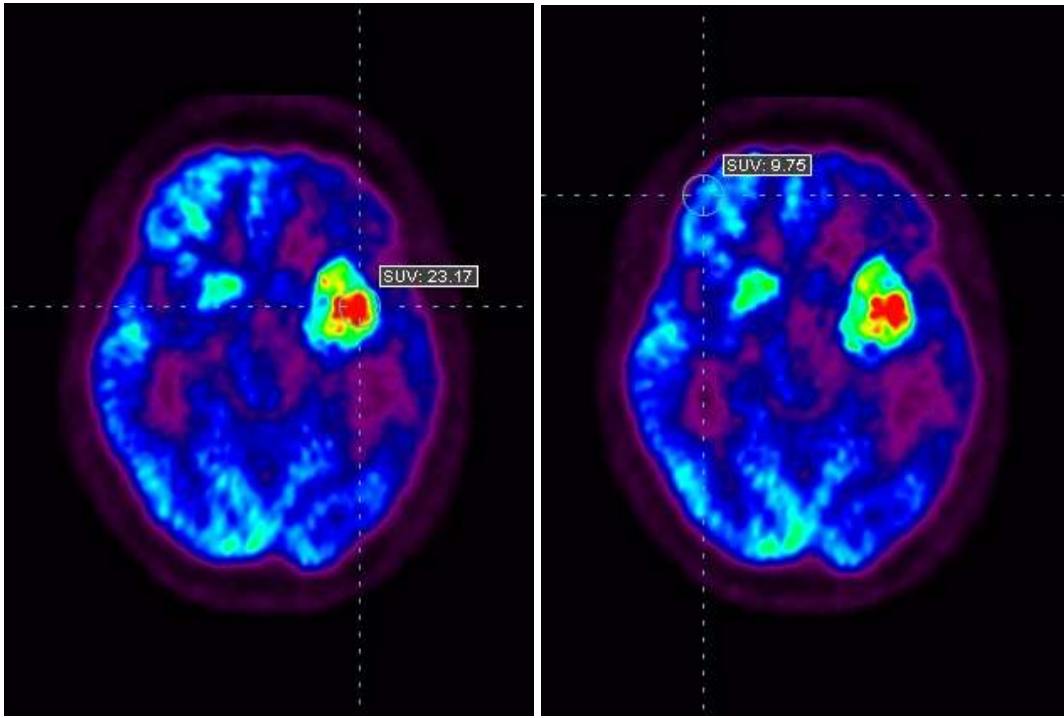
Kontrastsız ve kontrastlı görüntülerde tümörün lokalizasyonu, boyutu, üst ve alt sınırları tespit edildikten sonra MRS tetkikine geçildi. Eğer kitle kontrastsız görüntülerde yeterli bir şekilde lokalize edilebilmişse kaynak görüntü olarak T2A ve FLAIR aksiyel kesitler kullanıldı. Kitle kontrastsız görüntülerde iyi ayırt edilemiyorsa T2A aksiyel görüntüler yerine kontrastlı T1A görüntüler tercih edildi. Kaynak görüntüler üzerinde kitlenin tamamını, çevresel ödem içeren lezyonlarda ödem alanını ve lokalizasyonu nedeniyle mümkün olan olgularda komşu sağlam parankimin bir kısmını içerecek şekilde multivoksel yöntemi kullanılarak inceleme alanı belirlendi. Artefaktları engellemek ve kaliteli bir spektrum elde etmek amacıyla, ventriküler sistemin, kranyal kemik yapıların, sinüs kavitelerinin ve subkutan yağ dokusunun görüntüleme alanına girmemesi için çaba gösterildi. Voksel boyutu 10x10x10 mm olarak belirlendi. Cihaz tarafından otomatik olarak yapılan shimming ve su baskılama işlemlerinden sonra, CSI 2B SE, PRESS teknikleri kullanılarak, uzun TE süreli (135 ms), TR 1500 ms, voksel boyutu 1 cm³ olacak şekilde MR spektroskopisi incelemesi gerçekleştirildi.

3.4. Verilerin Analizi

3.4.1. FDG - PET/BT'nin değerlendirilmesi

Hastaya ait BT, PET ve füzyon (PET/BT) görüntüleri bir Nükleer Tıp doktoru tarafından tek bir ana ekranda değerlendirildi.

FDG PET/BT görüntülerinden analiz için enjeksiyon sonrası 45-60 dk'da alınan "beyin protokolü" görüntülerinde Scenium programı ile manuel olarak; Şekil 3.1'de gösterildiği şekilde frontal korteks ile aynı kesitlerde ($^S\text{SUV}_F$) ve kitleden (^SSUV) ilgi alanları ("ROI") çizildi. Kitle ROI çizimleri; gadolinyumlu MR'daki kontrast tutulum alanı kılavuz alınarak, nekrotik alanlar dahil edilmeden yapıldı. Tüm bu ROI çizimlerinden hem SUVmax ölçümü yapıldı hem de $^S\text{SUV}/^S\text{SUV}_F$ oranı hesaplandı.

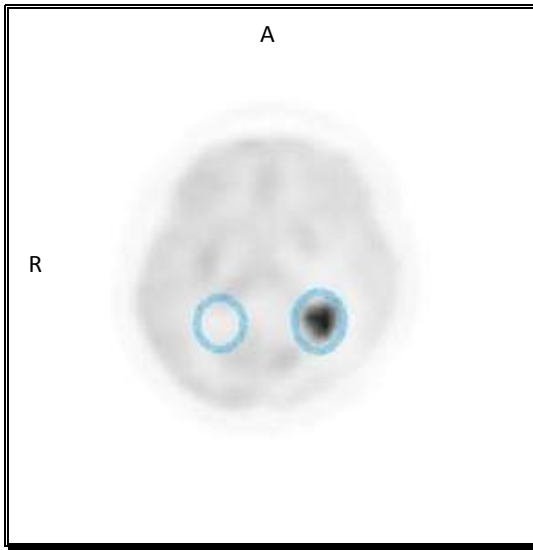


Şekil 3.1. PET/BT ile 45-60. dakika alınan görüntülerde Scenium programı ile ROI çizimi.

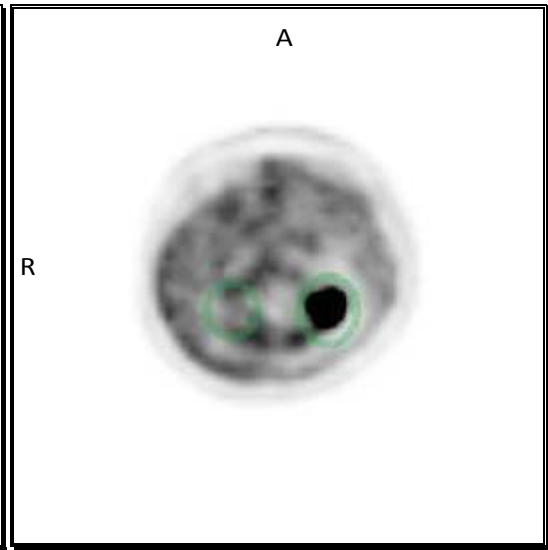
Enjeksiyon sonrası 60-75. dk'larda alınan "standart tüm vücut" görüntülerinde kitleden (^ESUV) ve aynı kesit düzleminde kontralateral korteksten ($^E\text{SUV}_K$) ilgi alanları (ROI) çizildi. Tüm bu ROI çizimlerinden hem SUVmax ölçümü yapıldı, hem de $^E\text{SUV}/^E\text{SUV}_K$ oranı hesaplandı (Şekil 3.2).

Enjeksiyon sonrası 240. dk'da alınan geç görüntülerde kitleden (G_{SUV}) ve aynı kesit düzleminde kontralateral korteksten (G_{SUV_K}) ilgi alanları (ROI) çizildi. Tüm bu ROI çizimlerinden hem SUVmax ölçümü yapıldı, hem de G_{SUV}/G_{SUV_K} oranı hesaplandı (Şekil 3.3).

Ayrıca 60-75. dakikalar arası alınan görüntülerle 240. dk'da alınan görüntülerden elde edilen E_{SUV} ve G_{SUV} değerleri arasında metabolik olarak % değişim hesaplandı.



Şekil 3.2. PET/CT ile 60-75.dakika alınan görüntülerde ROI çizimi.



Şekil 3.3. PET/CT ile 240.dakika alınan görüntülerde ROI çizimi.

3.4.2. MR verilerinin değerlendirilmesi

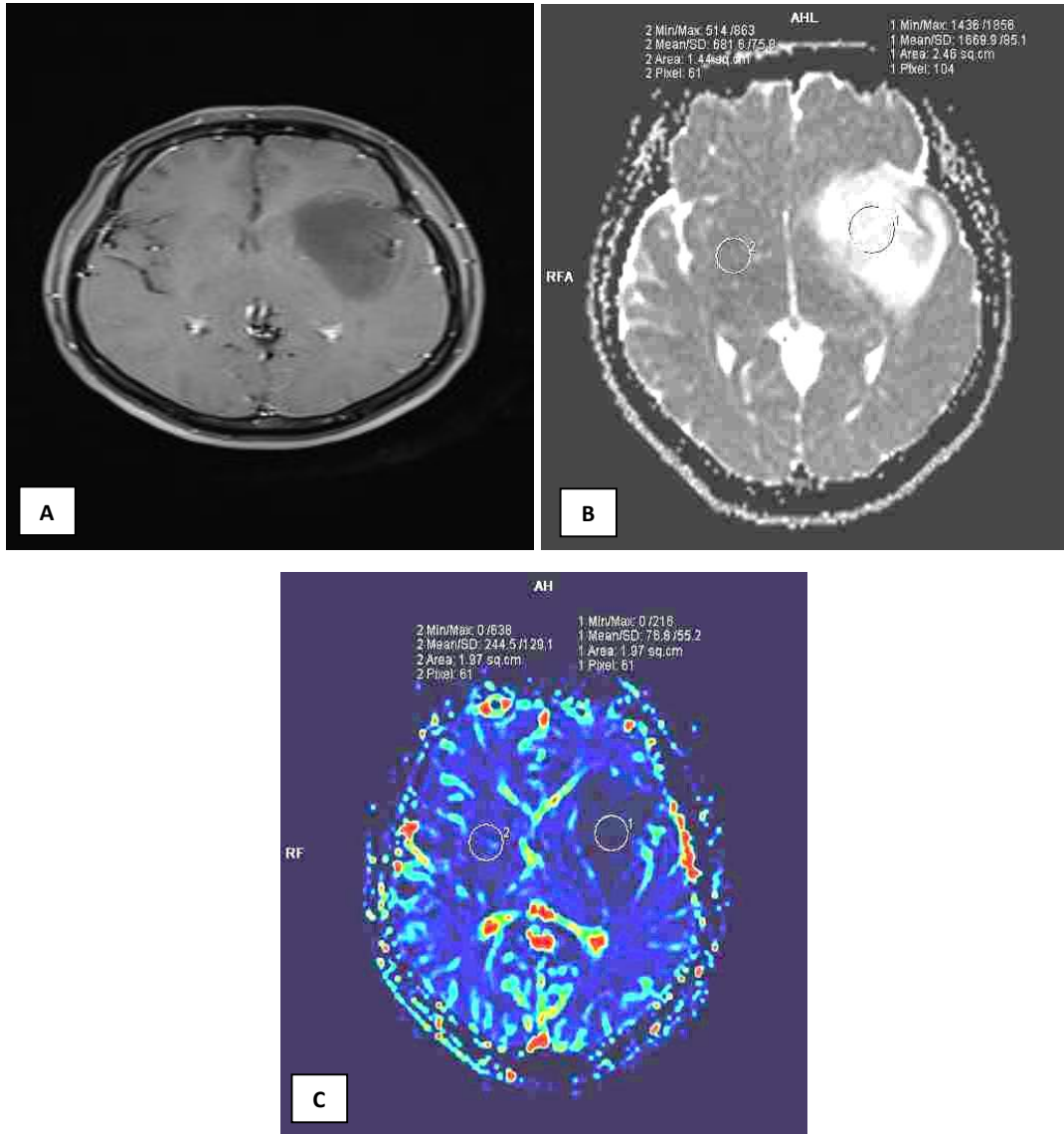
Tüm görüntüler işlem sonrası analiz için iş istasyonuna (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) aktarıldı. İnceleme sonrası değerlendirmeler ve tetkik sonrası işlemler (post processing) ile yapılan ölçümlerin tümü aynı nöroradyolog tarafından gerçekleştirildi.

Konvansiyonel MR görüntülerde, tümörün lokalizasyonu, kitle varlığı ve/veya seçilebilirliği, ödem olup olmadığı, nekroz ve/veya kist içerip içermediği, kontrastlanma oranı [yok (-), az (+), orta (++) , çok (+++)] ve kontrastlanma biçimi (nodüler, halkasal, nodüler+halkasal) elde edilen kontrastlı ve kontrastsız tüm görüntüler incelenerek kaydedildi.

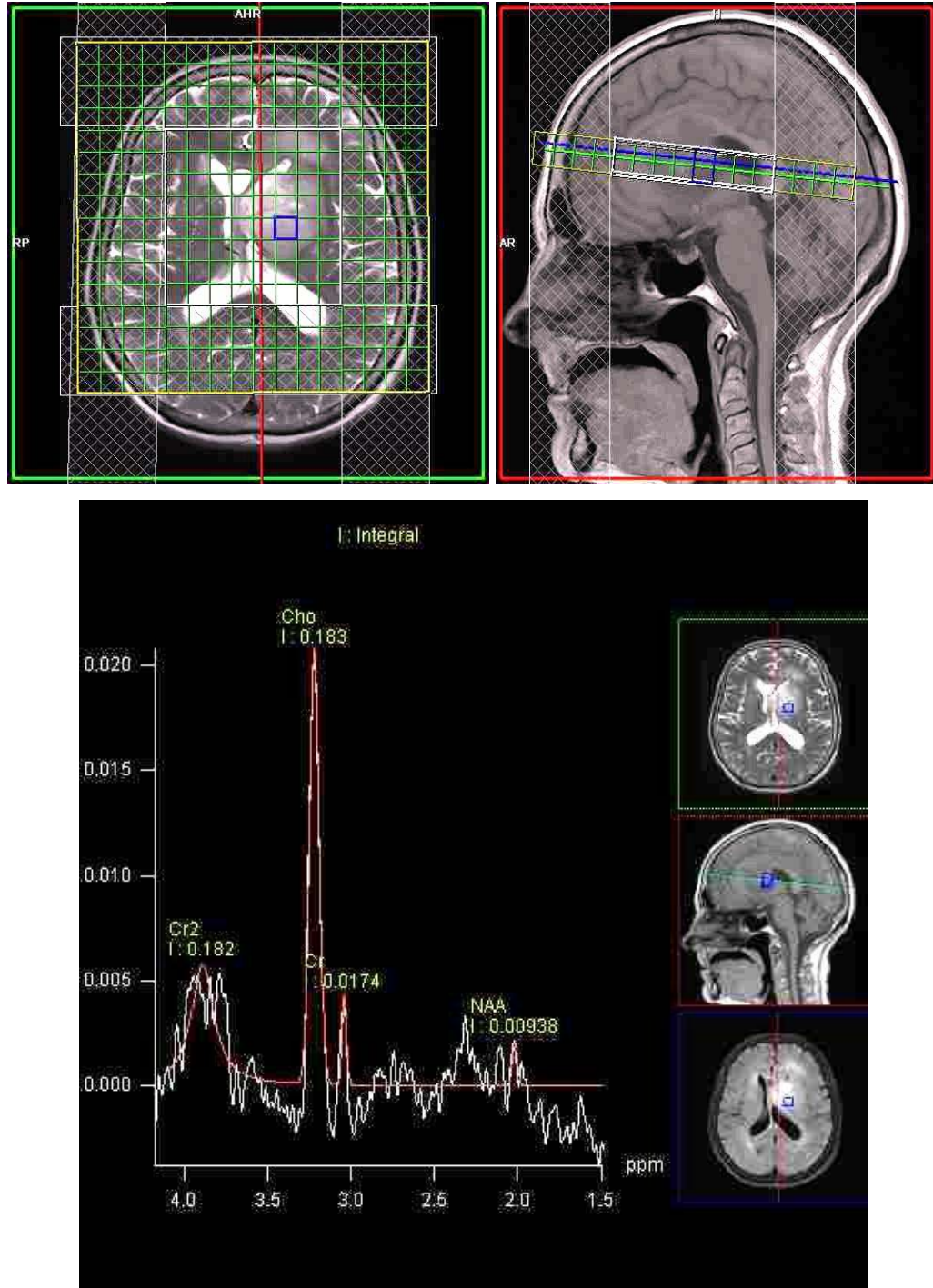
Difüzyon MRG serilerinde, $b=500 \text{ mm}^2/\text{s}$, $b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ değerleri ile elde edilen görüntülerde, beyin parankimindeki difüzyon değişiklikleri, lezyonların sinyal intensitelerini aynı kesitteki karşı taraf simetrik hemisferin normal parankimi ile görsel olarak karşılaştırılarak yapıldı. Cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulan ADC haritaları üzerinden tüm lezyonların minimum (min) ADC değerleri ölçüldü. Ölçümler tümörün solid kısımlarını en çok temsil eden bölgelerine dairesel, toplam üç adet ROI yerleştirilerek yapıldı. Elde edilen üç min ADC değerinin matematiksel ortalaması alındı.

Baz perfüzyon MR görüntülerinden, önce konsantrasyon-zaman eğrileri elde edildi. Daha sonra belirlenen bu eğrilerden cihaz tarafından otomatik olarak renk kodlamalı CBV, CBF, MTT, TTP haritaları oluşturuldu. Çalışmamızda olguların perfüzyon özelliklerini değerlendirmede rCBV haritaları kullanıldı. rCBV haritalarında lezyon bölgesine, dairesel, toplam üç adet ROI yerleştirilerek maksimum (maks) rCBV değerleri ölçüldü. Lezyonun bulunduğu kesitte simetrik beyin parankiminde normal görünümlü beyaz cevherden maksimum rCBV değeri ölçülerek, lezyondan elde edilen maks rCBV değerleri ile oranlandı. Oranlama sonucu bulunan üç maksimum rCBV değerinin matematiksel ortalaması alınarak, bu sonuç kitle maks rCBV değeri olarak kullanıldı (Şekil 3.4).

Uzun TE (135 ms) değeri kullanılarak elde edilen multivoksel MRS datasının istasyonunda otomatik işlenmesi sonrası, bu TE değerinde görülebilen metabolitlerin rezonans lokalizasyonları cihaz tarafından otomatik olarak saptandı. Buna göre Cho (kolin) 3.22 ppm, Cr (kreatinin) 3.02 ppm, NAA (N-asetil aspartat) 2.02 ppm, lipidler 0.5-1.5 ppm, laktat 1.33 ppm'de tanımlandı. Standardizasyonun sağlanması ve farklı olgularda karşılaştırma yapılabilmesi için genellikle sabit kaldığı düşünülen ve referans değer olarak kabul edilen kreatin kullanıldı. Maksimum Cho/Cr ve Cho/NAA oranları hesaplanarak en yüksek Cho/Cr ve Cho/NAA oranının görüldüğü üç voksel tespit edildi. Bu üç değerinin matematiksel ortalaması alınarak kitlenin maksimum Cho/Cr ve Cho/NAA değeri olarak kullanıldı. Metabolit pikleri spektral eğri şeklinde ve kaynak MR görüntüsü üzerinde renk kodlamalı metabolit dağılım haritası oluşturularak kaydedildi.



Şekil 3.4. A) Konvansiyonel MR, B) Difüzyon MR’da ROI çizimi, C) Perfüzyon MR’da ROI çizimi.



Şekil 3.5. MR Spektroskopide ilgili alandan çizilen ROI ve hesaplanan Cho, Cr ve NAA değerleri.

3.5. İstatistiksel Analiz

Malign beyin tümörlerinde tümörlerin SUVmax değerleri, ortalama min ADC, ortalama maks rCBV, ortalama maks Cho/Cr değerlerinin, Cho/NAA değerlerinin aritmetik ortalaması (mean), standart sapması (SD), minimum, maksimum ve median değerleri hesaplandı.

Grade 4 glioblastom ve metastatik beyin kitleleri arasında, her tümörün SUVmax, min ADC, maks rCBV, maks Cho/Cr, Cho/NAA değerlerinin ortalamaları arasında farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise, “Mann-Whitney U” testi ile araştırıldı. Bağımsız gruplar t-testi (Student t-testi) yapılarak p değeri belirlendi. Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi.

Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edildi.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen daha önce kraniuma yönelik bir operasyon geçirmemiş ve radyoterapi almamış 11'i kadın, 9'u erkek toplam 20 hastada tespit edilen intraaksiyel supratentoryal yerleşimli nöroepitelyal doku tümörlerinin, 2 tanesi hariç histopatolojik tanısı ve bu tanının WHO 2007 kriterlerine göre grade'i belirlendi. Histopatolojik olarak tanısı konulmayan fakat MRI ve FDG-PET/BT ile beyin tümörü tespit edilen 2 vaka yüksek riskli olmaları nedeniyle opere edilemedi. Buna göre olguların histopatolojik tanıları 1 hasta grade II oligoastrositom, 1 hasta grade III oligoastrositom, 1 hasta grade IV gliosarkom, 1 hasta PNET grade IV, 9 hasta grade IV glioblastom, 4 hasta metastaz ve 1 hastada diffüz büyük hücreli lenfoma olarak belirlendi.

Hastaların ortalama yaşı 55.75 ± 12.52 yıl (min: 35, maks:77); kitlenin ortalama boyutu 3.7 ± 1.69 cm (min: 2, maks: 7); beyin protokolü ile enjeksiyon sonrası 45-60. dk alınan ve Scenium programı ile değerlendirilen görüntülerde hesaplanan SUVmax (S SUV) değeri ortalaması 8.58 ± 8.98 (min:0.58, maks: 25.21); enjeksiyon sonrası 60-75. dk arası alınan standart tüm vücut görüntülerinde hesaplanan SUVmax (E SUV) değeri ortalaması 13.13 ± 10.78 (min: 1.5, maks: 47.6); enjeksiyon sonrası 240. dk'da alınan görüntülerde hesaplanan SUVmax (G SUV) değeri ortalaması 13.26 ± 10.42 (min:1.8, maks: 36.2); perfüzyon MR'da hesaplanan rCBV değeri ortalaması 4.62 ± 3.56 (min: 0.22, maks: 15.4); difüzyon MR'da hesaplanan ADC değeri ortalaması 1.56 ± 1.79 (min: 0.69, maks: 15.4); MR spektroskopisi ile hesaplanan Cho/NAA değeri ortalaması 6.02 ± 7.31 (min: 0.77, maks: 24.20); Cho/Cr değeri ortalaması 4.15 ± 3.45 (min: 1.53, maks: 11.40) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta özellikleri.

	Minimum	Maksimum	Mean	Std.Deviasyon
Yaş	35	77	55.75	12.52
Boyut	2	7	3.7	1.69
^S SUV	0.58	25.21	8.58	8.97
^E SUV	1.5	47.6	13.13	10.78
^G SUV	1.8	36.2	13.26	10.42
rCBV	0.22	15.4	4.62	3.56
ADC	0.69	8.89	1.56	1.79
Cho/NAA	0.77	24.20	6.02	7.31
Cho/Cr	1.53	11.40	4.15	3.45

SUVmax değeri

Tüm hastalar için beyin protokolü, standart tüm vücut görüntüleme protokolü ve geç beyin görüntüleri ile hesaplanan SUVmax değerleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. FDG PET/BT bulguları (1).

	YAŞ	BOYUT	^S SUV	^E SUV	^G SUV	^G SUV _k	^G SUV/ ^G SUV _k	% DEĞİŞİM	PATOLOJİ
1	55	2	24.46	24.4	30.2	8.45	3.57	23.77	PNET G4
2	46	2	25.21	25.2	36.2	5.00	7.24	43.65	DBBL
3	77	7	1.03	5.7	6.9	4.32	1.60	21.40	GLIOBLASTOM G4
4	42	3	17.62	17.0	19.8	8.04	2.47	16.65	GLIOBLASTOM G4
5	44	2	1.83	10.3	2.6	10.56	0.24	42.00	MET
6	70	3	0.58	1.5	3.2	4.22	0.75	109.21	MET
7	53	2	4.82	6.2	8.3	5.90	1.41	72	MET
8	71	3	1.53	4.4	1.8	2.97	0.59	17.6	MET
9	68	5	7.07	13.7	23.6	11.59	2.04	72.26	GLIOSARKOM G4
10	64	4	1.35	5.9	6.2	3.27	1.89	4.58	GLIOBLASTOM G4
11	65	7	0.88	7.6	8.4	4.38	1.91	9.87	GLIOBLASTOM G4
12	44	3	1.87	3.8	4.4	7.74	0.57	17.33	OA G3
13	41	3	1.35	7.0	7.9	5.66	1.40	13.00	GLIOBLASTOM G4
14	56	3	12.98	17.6	18.0	7.68	2.34	2.27	GLIOBLASTOM G4
15	35	5	-	4.3	6.1	9.51	0.64	41.34	OA G2
16	51	6	-	47.6	-	-	-	-	GLIOBLASTOM G4
17	64	4	-	16.0	-	-	-	-	GLIOBLASTOM G4
18	41	3	12.07	14.8	20.0	4.63	4.32	35.14	*
19	56	3	8.29	8.1	9.5	13.50	0.70	16.79	*
20	72	7	22.90	21.4	25.7	12.45	2.06	20.09	GLIOBLASTOM G4

*:Histopatolojik tanısı yok

Tablo 4.3. FDG PET/BT bulguları (2).

	$\text{S}^{\text{SUV}}_{\text{F}}$	$\text{S}^{\text{SUV}}_{\text{F}}/\text{S}^{\text{SUV}}_{\text{F}}$	$\text{E}^{\text{SUV}}_{\text{K}}$	$\text{E}^{\text{SUV}}_{\text{F}}/\text{E}^{\text{SUV}}_{\text{K}}$	$\text{G}^{\text{SUV}}_{\text{K}}$	$\text{G}^{\text{SUV}}_{\text{F}}/\text{G}^{\text{SUV}}_{\text{K}}$	PATOLOJİ
1	9.53	2.57	7.83	3.12	8.45	3.57	PNET G4
2	4.91	5.13	3.92	6.43	5.00	7.24	DBBL
3	3.57	0.29	4.91	1.16	4.32	1.60	GLIOBLASTOM G4
4	7.49	2.35	8.76	1.94	8.04	2.47	GLIOBLASTOM G4
5	5.60	0.33	9.68	1.06	10.56	0.24	MET
6	3.55	0.16	4.04	0.38	4.22	0.75	MET
7	4.97	0.97	5.21	1.19	5.90	1.41	MET
8	3.95	0.39	1.98	2.22	2.97	0.59	MET
9	6.90	1.02	8.50	1.61	11.59	2.04	GLIOSARKOM G4
10	5.23	0.26	4.59	1.29	3.27	1.89	GLIOBLASTOM G4
11	3.56	0.25	4.80	1.58	4.38	1.91	GLIOBLASTOM G4
12	11.10	0.17	7.24	0.52	7.74	0.57	OA G3
13	4.90	0.28	6.71	1.04	5.66	1.40	GLIOBLASTOM G4
14	7.16	1.81	9.02	1.95	7.68	2.34	GLIOBLASTOM G4
15	-	-	19.53	0.22	9.51	0.64	OA G2
16	-	-	-	-	-	-	GLIOBLASTOM G4
17	-	-	-	-	-	-	GLIOBLASTOM G4
18	5.34	2.26	5.86	2.53	4.63	4.32	*
19	9.19	0.90	9.36	0.87	13.50	0.70	*
20	9.75	2.35	12.43	1.72	12.45	2.06	GLIOBLASTOM G4

*:Histopatolojik tanısı yok

ADC değeri

Tüm hastalar için ADC değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Difüzyon MR’da hesaplanan ADC değeri ortalaması $1.56 \pm 1.79 \times 10^{-3}$ (min: 0.69, maks: 15.4) olarak saptanmıştır.

rCBV değeri

Tüm hastalar için rCBV değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Perfüzyon MR’da hesaplanan rCBV değeri ortalaması 4.62 ± 3.56 (min: 0.22, maks: 15.4) olarak bulunmuştur.

Cho/NAA

Tüm hastalar için Cho/NAA değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

MR Spektroskopi ile hesaplanan Cho/NAA değeri ortalaması 6.02 ± 7.31 (min: 0.77, maks: 24.20) olarak hesaplanmıştır.

Cho/Cr

Tüm hastalar için Cho/Cr değerleri 4.4’de gösterilmiştir.

MR spektroskopi ile hesaplanan Cho/Cr değeri ortalaması 4.15 ± 3.45 (min: 1.53, maks: 11.40) olarak bulunmuştur.

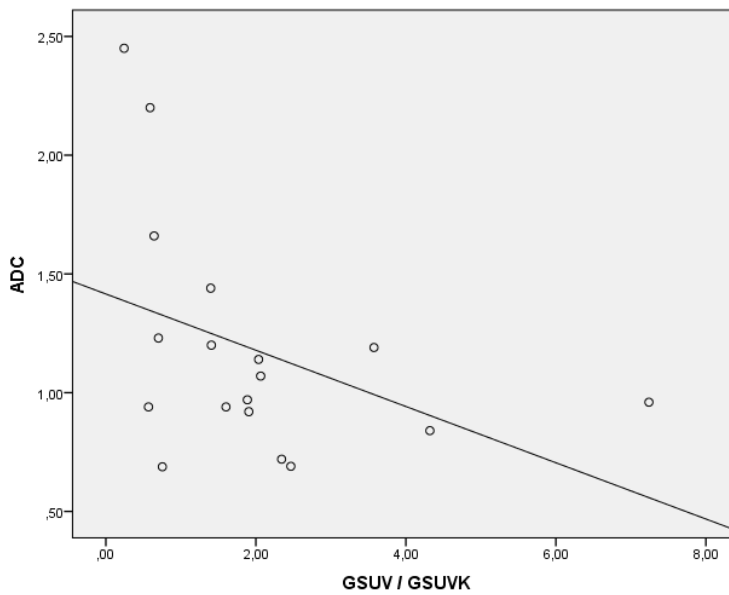
Tablo 4.4. MR bulguları (Perfüzyon, Difüzyon ve Spektro).

	YAŞ	BOYUT	rCBV	ADC	Cho/NAA	Cho/Cr	PATOLOJİ
1	55	2	1.85	1.19	3.74	3.32	PNET G4
2	46	2	0.50	0.96	-	-	DBBL
3	77	7	7.00	0.94	5.90	3.20	GLIOBLASTOM G4
4	42	3	5.34	0.69	2.20	2.45	GLIOBLASTOM G4
5	44	2	3.47	2.45	0.77	1.62	MET
6	70	3	0.22	0.69	-	-	MET
7	53	2	3.30	1.20	-	-	MET
8	71	3	3.80	2.20	-	-	MET
9	68	5	2.50	1.14	-	-	GLIOSARKOM G4
10	64	4	3.50	0.97	-	-	GLIOBLASTOM G4
11	65	7	-	0.92	-	-	GLIOBLASTOM G4
12	44	3	6.60	0.94	9.50	3.35	OA G3
13	41	3	7.00	1.44	-	-	GLIOBLASTOM G4
14	56	3	7.30	0.72	-	-	GLIOBLASTOM G4
15	35	5	0.31	1.66	3.88	1.53	OA G2
16	51	6	7.50	1.06	24.20	11.40	GLIOBLASTOM G4
17	64	4	4.30	8.89	-	-	GLIOBLASTOM G4
18	41	3	5.83	0.84	2.40	1.97	*
19	56	3	2.07	1.23	1.57	8.55	*
20	72	7	15.40	1.07	3.74	3.32	GLIOBLASTOM G4

*:Histopatolojik tanısı yok

SUVmax değeri ($^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$) ve minimum ADC arasındaki ilişki

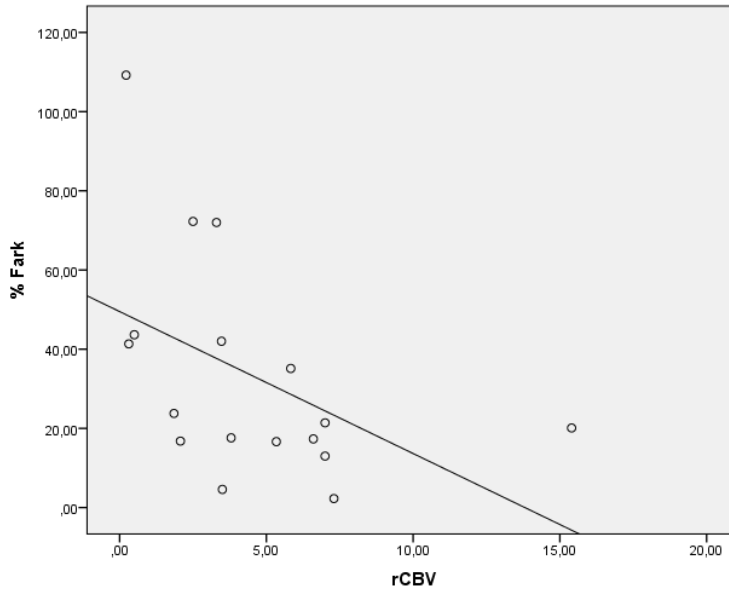
ADC ve enjeksiyon sonrası 240. dk'da alınan görüntülerden hesaplanan kitlenin SUVmax değeri ile kontralateral korteksin SUVmax değeri arasındaki oran arasında ($^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$) istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$, $r=-0.52$, $n=18$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. ADC ile $^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$ arasındaki ilişki.

SUVmax değeri ve rCBV arasındaki ilişki

rCBV ve 60-75. dakikada alınan görüntülerden kitlenin SUVmax değeri ile (^ESUV) 240. dk'da alınan görüntülerden kitlenin SUVmax değeri (^GSUV) arasındaki % değişim ile ($^G\text{SUV} - ^E\text{SUV} / 100 * ^E\text{SUV}$) istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.01$, $r = -0.63$, $n = 17$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. % fark ile rCBV arasındaki ilişki.

Ayrıca; hesaplanan diğer SUVmax parametreleri (^SSUV , $^S\text{SUV} / ^S\text{SUV}_F$, ^ESUV , $^E\text{SUV} / ^E\text{SUV}_K$) ile ADC, rCBV, Cho/Cr ve Cho/NAA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Grade 4 glioblastom – metastatik kitle karşılaştırmasında verilerin değerlendirilmesi

SUVmax değeri,

Grade 4 glioblastom da 8 olgunun ^SSUV değeri mevcut olup $^S\text{SUV} = 10.32 \pm 10.38$ arasında bulundu. Grade 4 glioblastomalı tüm olguların ^ESUV hesaplanabilmiş ve $^E\text{SUV} = 17.02 \pm 12.70$ olarak saptanmıştır. Geç görüntülerde 8 olguda ^GSUV hesaplanmış ve $^G\text{SUV} = 15.39 \pm 9.37$ olarak bulunmuştur.

Metastatik beyin lezyonu olan 4 olguda $^S\text{SUV}=2.19\pm1.83$; $^E\text{SUV}=5.61\pm3.68$ ve $^G\text{SUV}=3.95\pm2.96$ olarak hesaplanmıştır. Grade 4 glioblastom ile metastatik lezyonlar arasında ^SSUV ve ^ESUV değerleri açısından herhangi bir korelasyon saptanmaz iken; ^GSUV değeri metastatik lezyonlarda grade 4 glioblastoma göre istatistiksel olarak anlamlı belirgin derecede düşük saptanmıştır ($p=0.027$).

^GSUV değeri Grade 4 glioblastom ile metastatik beyin kitlesi ayırımında kullanılabilir. Ayrıca metastatik lezyonlar ile grade 4 glioblastomlarda ^GSUV değeri için yapılan ROC analizinde $p=0.038$ ve eğri altında kalan alan 0.893 olarak hesaplanmıştır.

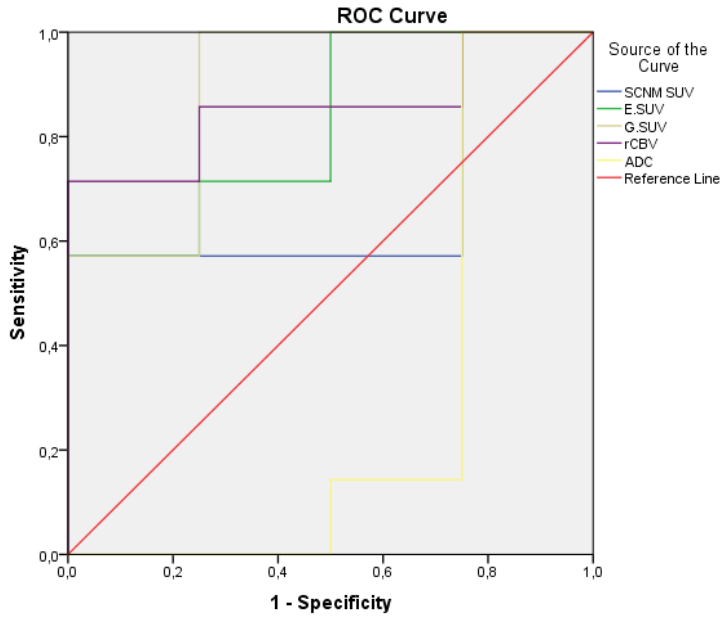
^GSUV değeri grade 4 glioblastom ve metastatik beyin kitlesi ayırımında tanısal belirteç olarak kullanılabilir. Özellikle ^GSUV oranı için 4.635 cut-off değeri kullanıldığında, metastatik kitlelerin grade IV glioblastomdan ayırımında duyarlılık %100 ve özgüllük %75 olarak bulunmuştur (Şekil 4.4). Ancak çalışmamızda metastatik olgu sayısı ($n:4$) kısıtlıdır. Bu nedenle mevcut sayı artırıldığında sonuçların daha net olacağını düşünmekteyiz.

ADC değeri

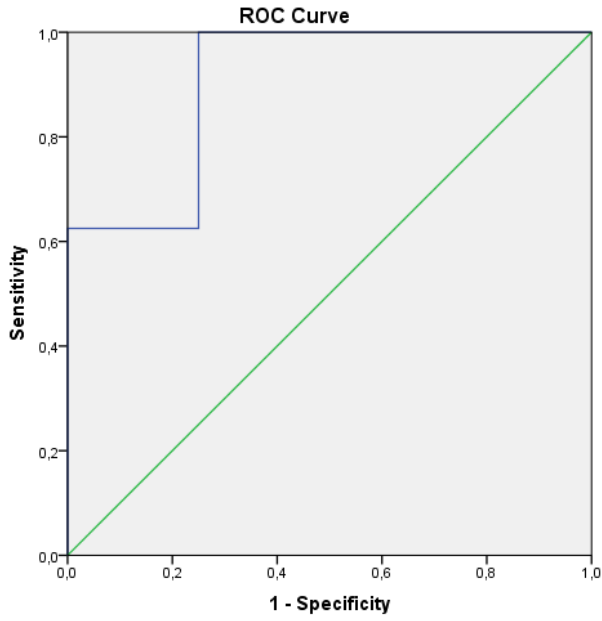
Grade 4 glioblastomlu 9 olguda ADC: $1.79\pm2.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve metastatik beyin kitleli 4 hastada ADC: $1.63\pm0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde $p=0.396$ olup, ADC değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

rCBV değeri

Grade 4 glioblastomlu 7 olguda rCBV $=6.58\pm3.84$ ve metastatik beyin kitlesi olan 4 olguda rCBV $=2.70\pm1.67$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde iki grup arasında rCBV için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.031$).



Şekil 4.3. Tüm veriler için ROC analizi.



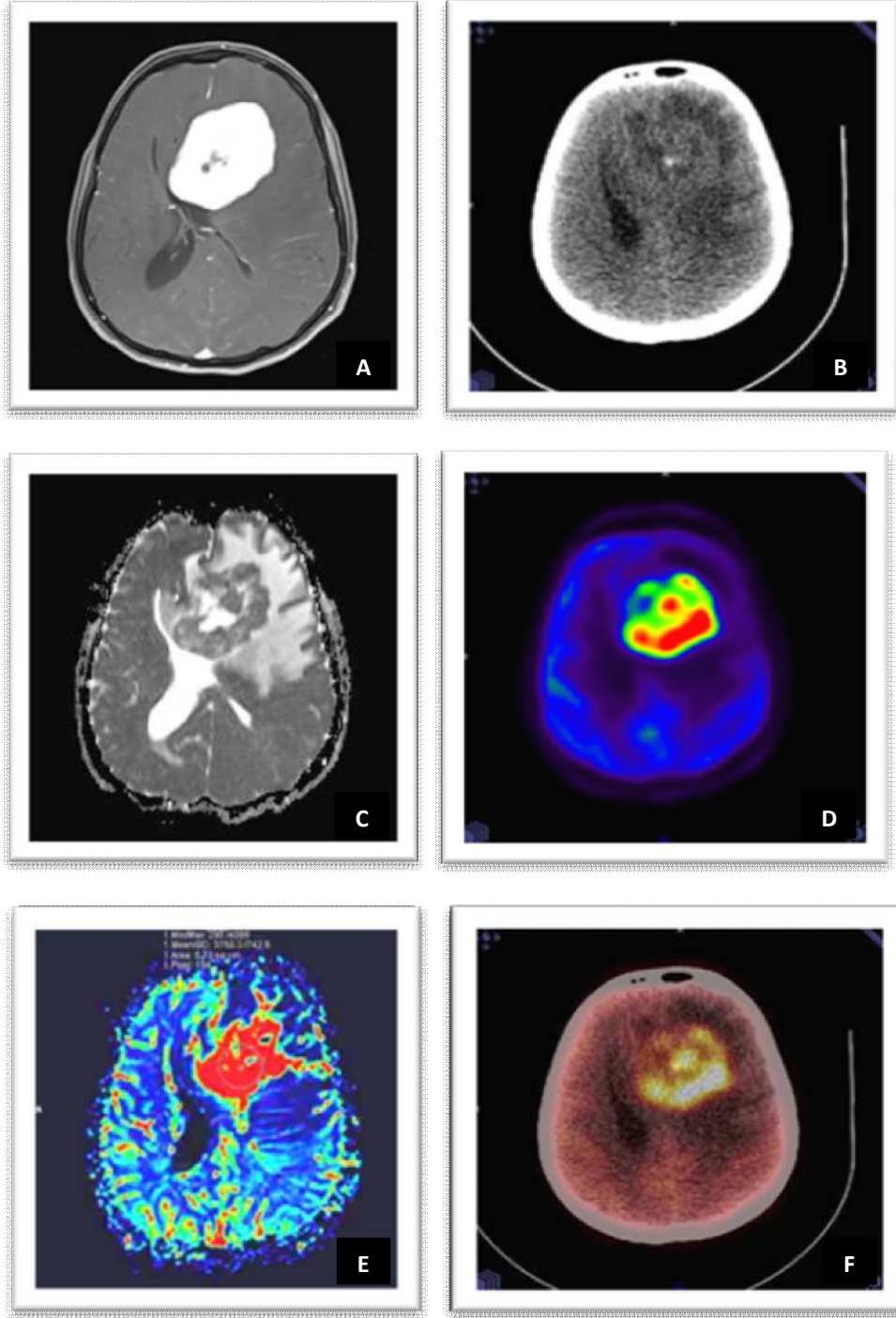
Şekil 4.4. G_{SUV} için ROC analizi.

Tablo 4.5. Grade 4 glioblastom ile metastatik beyin kitlelerinin ayrımında Mann-Whitney testi ile verilerin değerlendirilmesi.

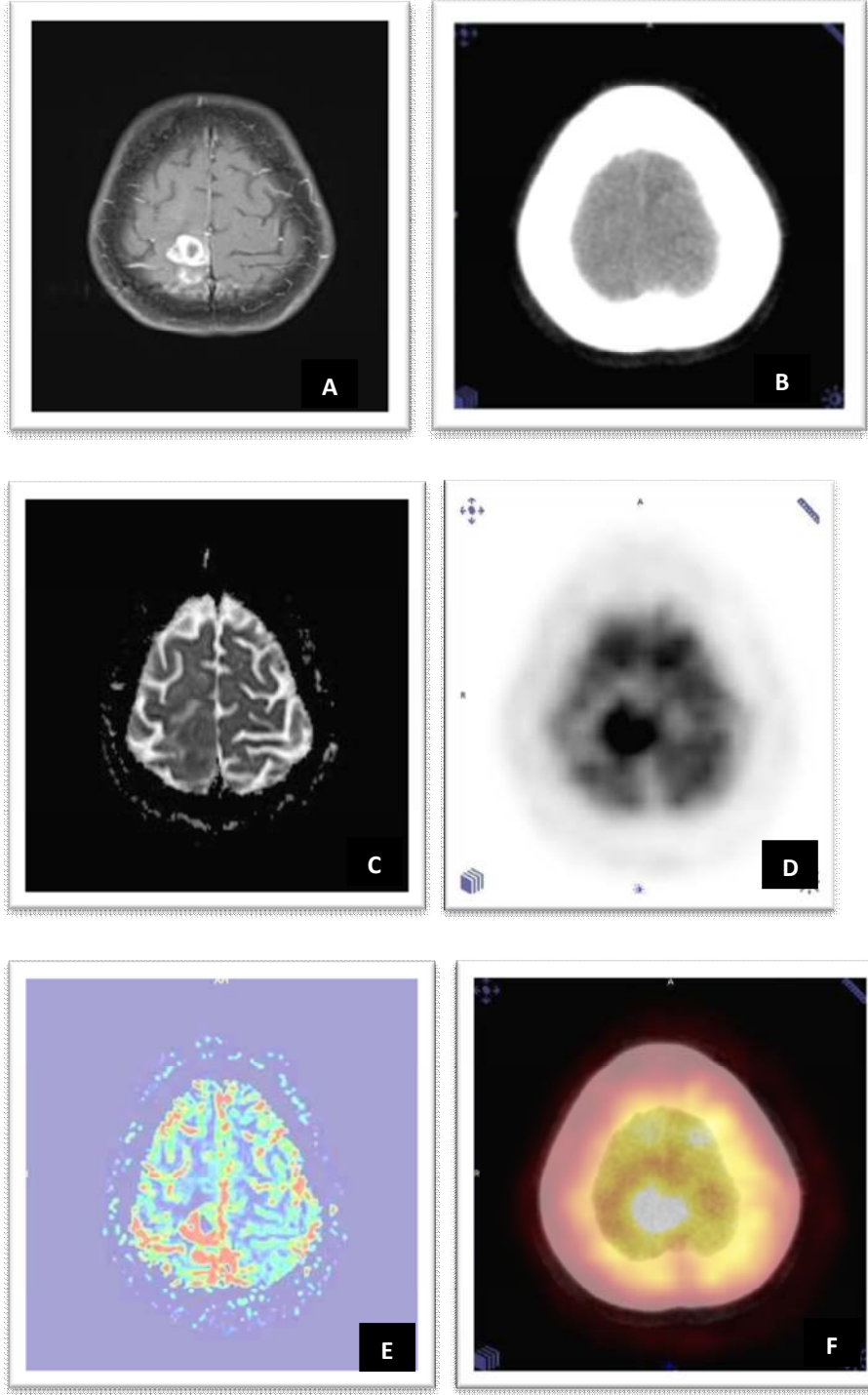
	ρ SUV	ϵ SUV	ϕ SUV	ϕ SUV/ ϕ SUV _K	ADC	rCBV
Grade 4 Glioblastom	10.32125± 10.38474	17.02± 12.69775	15.385± 9.36878	2.15512± 0.672707	1.789± 2.50445	6.5766666± 3.8422844
Metastaz	2.19± 1.83250	5.605± 3.67588	3.95± 2.95859	0.748232± 0.4878117	1.6345± 0.830558	2.6975± 1.66465
P değeri	0.496	0.048	0.027	0.011	0.396	0.031

Mann-Whitney testi ile Grade 4 glioblastom ve metastatik kitlerin ayrımında kullanılan parametrelere ROC eğrisi uygulandı. ϕ SUV değeri diagnostik bir belirteç olarak bulundu. Özellikle ϕ SUV oranı için 4,635 cut-off değeri kullanıldığında, metastatik kitleler Grade 4 glioblastomdan tamamen ayırt edilebilmektedir (duyarlılık %100, özgüllük %75) (Şekil 4.4).

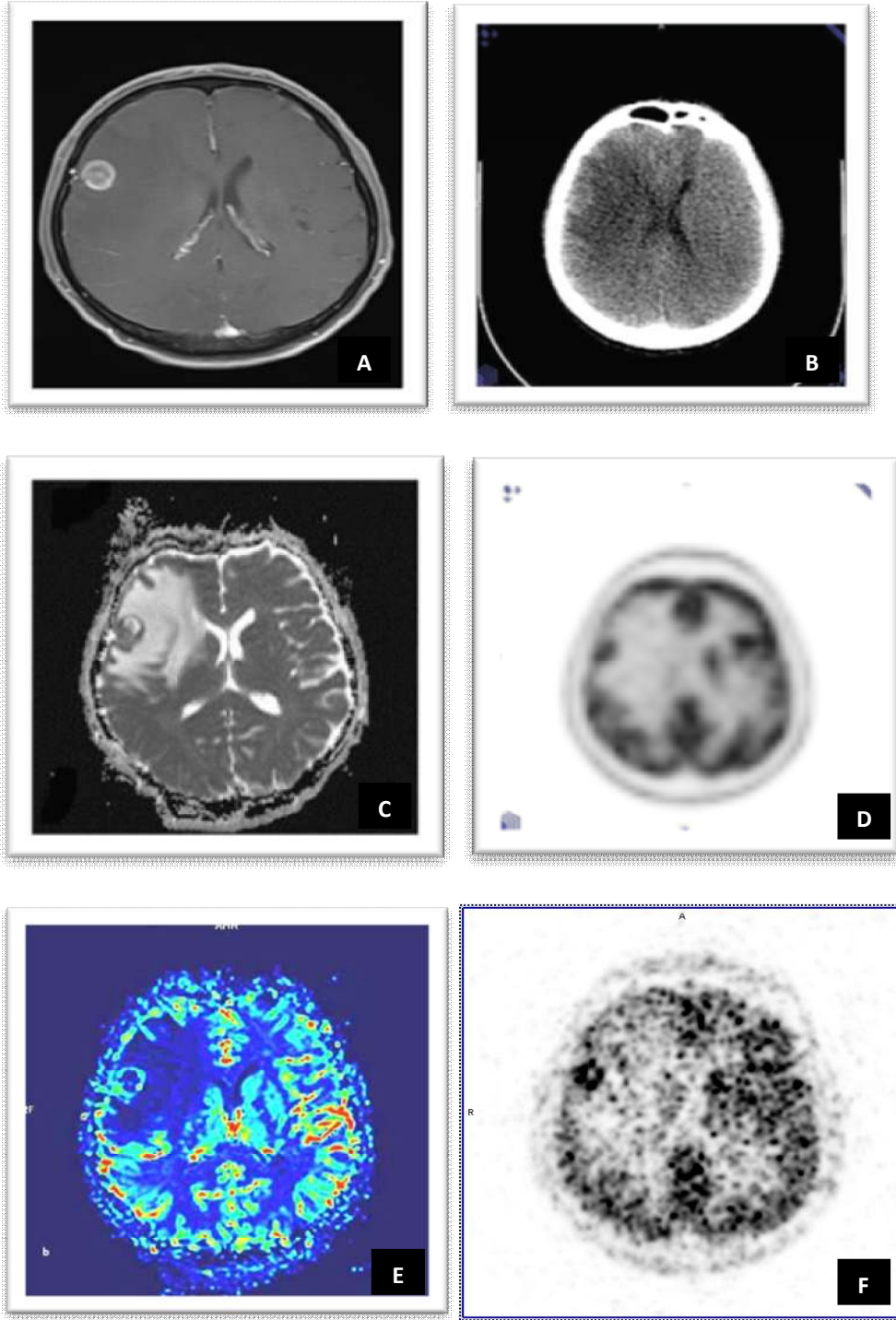
4.2. Vaka Örnekleri



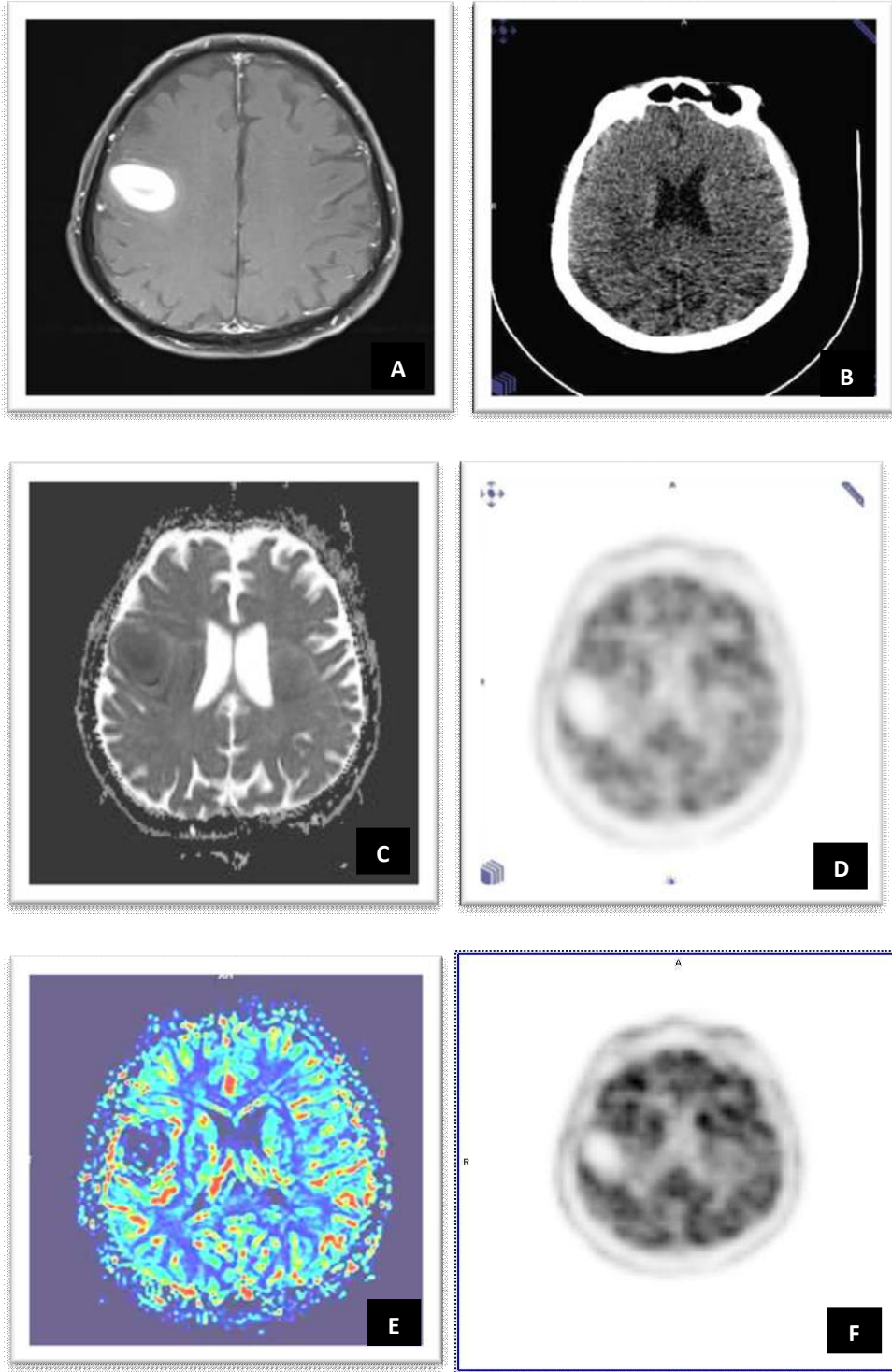
Şekil 4.5. 51 yaşında kadın hasta. **A)** MR T1A aksiyel görüntüde frontal lobda sol kesimde yerleşimli lezyon, **B)** BT görüntüsü, **C)** Difüzyon MR’da ADC haritasında kitlede difüzyon kısıtlılığı, **D)** PET’de frontoparietal alanda hipermetabolik kitle, **E)** Perfüzyon MR’da frontal bölgedeki kitlede perfüzyon artışı, **F)** PET/BT füzyon görüntüsü (Histopatolojik tanı; Grade 4 glioblastom).



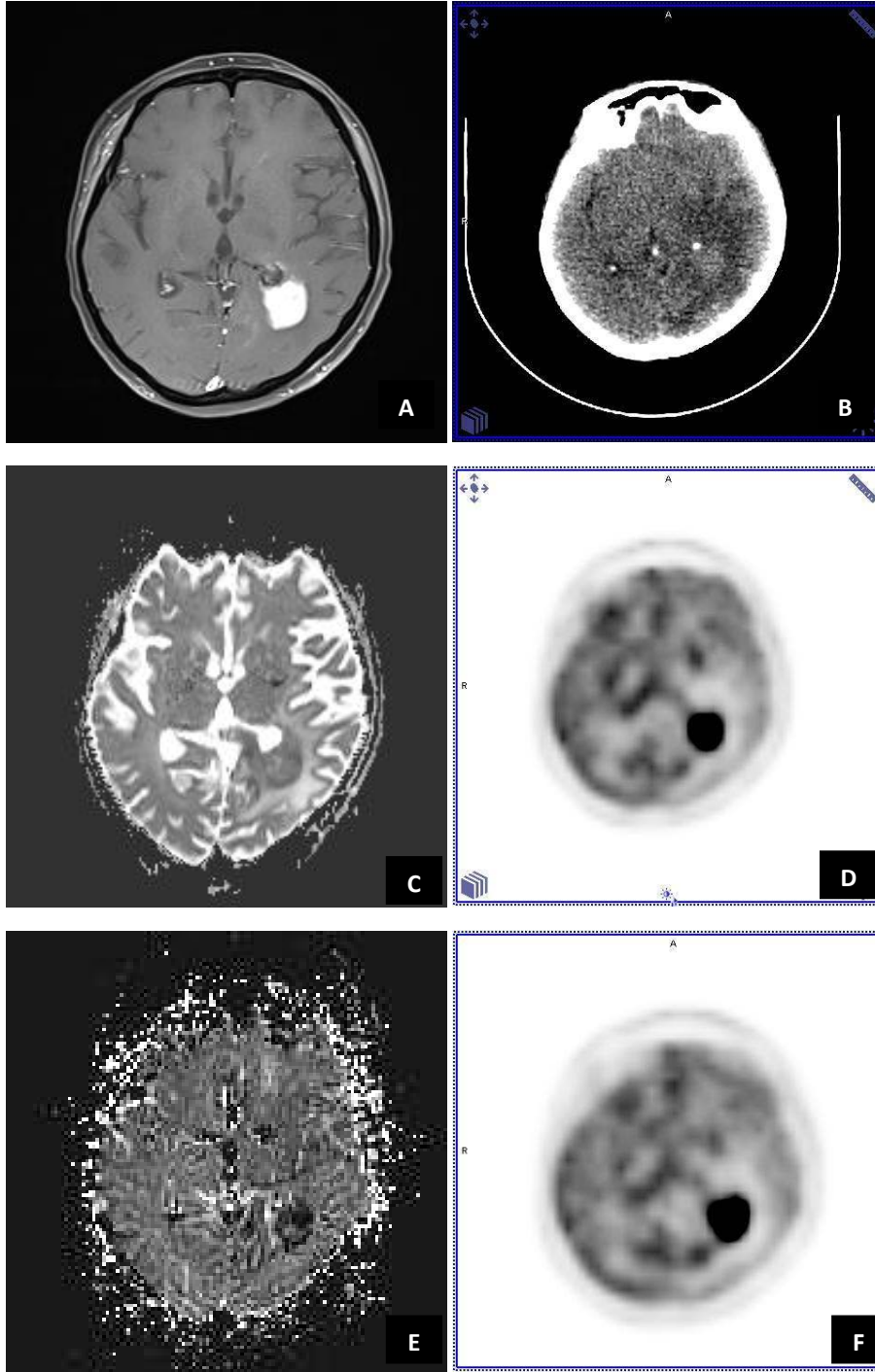
Şekil 4.6. 64 yaşında kadın hasta. **A)** MR T1A aksiyel görüntüde sağ santral sulkus yerleşimli lezyon, **B)** BT görüntüsü, **C)** Difüzyon MR’da kitlerde difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ADC haritası, **D)** PET’de sağ parietal lob superiorda hipermetabolik kitle, **E)** Perfüzyon MR’da kitlerde perfüzyon artışı, **F)** PET/BT füzyon görüntüsü (Histopatolojik tanı; Grade 4 glioblastom).



Şekil 4.7. 53 yaşında erkek hasta. **A)** MR T1A aksiyel görüntüde sol frontal lob anteriorda yerleşimli lezyon, **B)** BT görüntüsü, **C)** Difüzyon MR’da kitlerde difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ADC haritası, **D)** PET’de erken görüntülerde sol frontal lob anteriorda minimal hipermetabolik kitle, **E)** MR perfüzyonda kitlerde minimal perfüzyon artışı, **F)** PET’de geç görüntülerde sol frontal lob anteriorda hipermetabolik kitle (Histopatolojik tanı; Adenokarsinom metastazı).



Şekil 4.8. 70 yaşında erkek hasta. **A)** MR T1A aksiyel görüntüde sol frontal lob yerleşimli lezyon, **B)** BT görüntüsü, **C)** ADC haritası, **D)** PET’de erken görüntülerde sol frontal lobda hipometabolik kitle, **E)** Kitlede perfüzyon artışı izlenmeyen MR perfüzyon görüntüsü, **F)** PET’de geç görüntülerde sol frontal lobda hipometabolik kitle (Histopatolojik tanı; Malign melanom metastazı).



Şekil 4.9. 46 yaşında kadın hasta. **A)** MR T1A aksiyel görüntüde sol frontoparietal alanda lezyon, **B)** BT görüntüsü, **C)** Difüzyon MR’da kitlerde difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ADC haritası, **D)** PET’de erken görüntülerde sol temporo-parietal alanda hipermetabolik kitle, **E)** Perfüzyon MR’da kitlerde perfüzyon artışı izlenmemiştir, **F)** PET’de geç görüntülerde sol temporo-parietal alanda hipermetabolik kitle (Histopatolojik tanı; Diffüz büyük B-hücreli lenfoma).

5. TARTIŞMA

Konvansiyonel MR beyin tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan temel yöntemdir. Bununla birlikte, normal ve patolojik dokudaki fizyolojik ve metabolik değişiklikleri gösterebilmeleri nedeniyle; FDG-PET/BT ve farklı MR prosedürleri (difüzyon ağırlıklı MR, MR spektroskopisi) beyin tümörlerinin daha iyi evrenmesi (“staging”), takip ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ile nüksünün tespitinde kullanılan tamamlayıcı tetkiklerdir (121).

Beyin korteksinde FDG’nin yüksek fizyolojik tutulumu (“uptake”) nedeniyle F18 FDG PET subsantimetrik metastazların saptanmasında BT’nin eksikliğini kompanse edememektedir. Metastazların genellikle subkortikal yerleşmesi nedeniyle FDG PET görüntülerinde komşu gri cevherden ayırt edilmesi zor olmaktadır.

DiChiro ve ark. FDG PET’in gliomalarda kullanılmasının öncülüğünü yaptılar (98-100). Yüksek grade’li gliomalar yüksek FDG tutulum alanları içerirken; düşük grade’li gliomalarda bu alanlar yoktu. Literatürde grade III veya astrositik gliomalı hastalarda, FDG tutulum oranı ile sağkalım arasındaki korelasyonu gösteren çalışma bulunmaktadır (125). Bu çalışmada tümörün kontralateral normal beyin glukoz kullanımına oranı 1,4:1’den büyük olan olgularda medyan sağkalım 5 ay iken, bu oranı 1,4:1’den küçük olan hastaların medyan sağkalımı 19 ay olarak bildirilmiştir.

Delbeke ve ark. düşük ve yüksek dereceli beyin tümörlerinde normal gri cevher ve beyaz cevhere göre rölatif FDG tutulumunu nicel (kantitatif) olarak değerlendirdiler. Düşük dereceli (Low grade) tümörleri ayırt etmek için optimum cut-off düzeyini tümör/korteks oranı hesaplanarak 1,5 olarak bildirilmiştir (126). Bu çalışmada düşük dereceli tümörleri yüksek dereceli tümörlerden ayırt etmede FDG PET’in duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %77 olarak saptanmıştır. Literatürde gliomaları FDG PET ile inceleyen diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (126) Beyinde normalde bazal bir FDG uptake’i olduğu için SUV değeri tümörle korele olmayabileceği için yararlı olmayabilir. Bu nedenle değerlendirmede tümör /beyaz cevher veya tümör/korteks oranlarının kullanımı önerilmektedir (127).

Palumbo B ve arkadaşları da tümör alanından çizilen ilgi alanı ile kontraletal normal beyin dokusundan çizilen ilgi alanından hesaplanan değerleri birbirine oranlamışlardır (157).

Biz de çalışmamızda literatürdeki bu bilgilerin ışığında FDG PET/BT görüntüleme ile beyin protokolü, standart tüm vücut görüntülerinde ve 240.dk da geç beyin görüntülerinde tümör/ korteks oranlarını ($^S\text{SUV}/^S\text{SUV}_F$, $^E\text{SUV}/^E\text{SUV}_K$, $^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$) her bir görüntü için ayrı ayrı hesapladık. Primer ve metastatik beyin tümörlerini belirlemede bu değerler ile MR ile belirlenen rCBV, ADC, Cho/NAA ve Cho/Cr değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamızda $^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$ değeri ile ADC arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ($p<0.05$, $r = -0.52$) bulduk. Literatürdeki çalışmaların hepsi düşük dereceli beyin tümörleri ile yüksek dereceli beyin tümörlerinin ayırımında SUV değeri ile ADC arasındaki ilişkinin araştırılmasına yöneliktir. Bu açıdan bizim çalışmamız ilk çalışmadır.

Literatürde beyin tümörlerinin tanısına yönelik MR’da tümör perfüzyonu (rCBV) ile FDG PET’de tümör metabolizması (SUV) arasındaki korelasyonu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda 60-75. dakikalar arası alınan görüntülerle 240. dk’da alınan görüntülerden elde edilen ^ESUV ve ^GSUV değerleri arasında metabolik olarak % değişimi hesapladık. Bu % değişim oranı ile rCBV arasındaki ilişkiyi araştırdık. rCBV ile % değişim ($^G\text{SUV} - ^E\text{SUV}/100 * ^E\text{SUV}$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandık ($p<0.01$, $r = -0.63$, $n=17$). Bu açıdan da çalışmamız ilktir.

Tümör inhomojenitesinin görüntülenmesi, özellikle tümörün aktif komponentinin gösterilmesi, FDG PET’in spesifik ve önemli bir uygulamasıdır. Gliomalar sıklıkla heterojendir ve farklı histolojik grade’li gölgeler içerir. Yüksek grade’li malignite sahaları MR ve BT’de kontrast tutulumu göstermeyebilir ve prognostik önemine rağmen biyopsiyle hatalı örneklenebilir. Stereotaktik biyopsinin FDG-PET ve MR’ın birlikte değerlendirilmesiyle yapılması tümör grade’inin değerlendirilmesinde faydalıdır (128).

Hem yüksek dereceli gliomalar, hem de gri madde yapıları yüksek oranda ^{18}F -FDG uptake’ine sahiptir. Bu nedenle, eğer tümör gri madde yapıları çevresinde yer alırsa bu iki yapıyı ayırt etmek zor olabilir. Birkaç farklı çalışmada gecikmeli veya çift zaman noktalı ^{18}F -FDG PET’in; beyin metastazlarının (130) ve beyin dışında yer alan tümörlerin (131-135) tanısında, malign ve benign lezyonların ayırımında (136-138), malign ve inflamatuvar lezyonların ayırımında (139-140) veya tümörlerin

optimal görüntüleme zamanlarının belirlemesindeki faydası araştırılmıştır. Ayrıca, glikoz-6-fosfataz aktivitesinin deney hayvanlarındaki bazı tümörlerde düşük olduğu bildirilmiştir (141-144). Biz de çalışmamızda literatürdeki önerilen zaman aralıklarına uygun olarak erken (45-60.dk) ve geç (240.dk) görüntüleme yaptık. Olguların 9'da tümör metabolik aktivitesinin geç görüntülemeye artış gösterdiğini, 8'inde ise metabolik aktivitenin azaldığını gözlemledik. Metastatik lezyonların tümünde (n=4) geç görüntülerde metabolik aktivite artış gösterirken primer tümörlerde değişkeni. Literatürde, ^{18}F -FDG PET ile tanı konan gliomalarda, tümörlerde normal gri maddeye nazaran daha yavaş FDG-6-fosfat defosforilasyonu olması nedeniyle ^{18}F -FDG uygulaması ile PET verilerinin alınması arasındaki zaman aralığının genişletilmesi, tanı koyma gücünü de iyileştireceği söylenmesine rağmen (141-144), biz çalışmamızda böyle bir sonuca varamadık. Bunun nedeninin olgu sayımızın az ve tümör histopatolojik tipinin heterojen olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Konvensiyonel PET görüntülerinde, normal beyin korteksindeki fizyolojik ^{18}F -FDG uptake'i ile, yüksek dereceli tümörlerin uptake'i benzer olduğu için ayrımlarını yapmak zordur. Ayrıca, yüksek dereceli gliomalarındaki uptake normal gri maddeye nazaran daha düşük olabilir, bu nedenle de ^{18}F -FDG PET'in beyin tümörünü belirlemedeki duyarlılığı azalır (145-146). ^{18}F -FDG PET'in tanısal performansını arttırmak için alternatif bir yöntem Spence ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (147). Buna göre, ^{18}F -FDG görüntülemenin enjeksiyondan sonra 3. ila 8. saatler arasında yapılması tümör ve gri maddenin ayırım doğruluğunu arttırabilir görüşü öne atılmıştır (147). Bizde çalışmamızda 240.dk da geç görüntüleme yaptık.

Grade 4 glioblastom ile metastaz ayırımında erken ve geç görüntülerdeki metabolik aktivitenin yerini araştırdık. Erken görüntülerde grade 4 glioblastom metastaza göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek metabolik aktivite gösterdi ($p<0.04$). Ayrıca geç görüntülerde de grade 4 glioblastomda metastaza göre istatistiksel olarak anlamlı (0,027) daha yüksek metabolik aktivite saptadık. Grade 4 glioblastom ve metastatik kitlerin ayırımında kullanılan parametrelere ROC eğrisi uygulandı. $^{\text{G}}\text{SUV}$ değeri tanısal bir belirteç olarak bulundu. Özellikle $^{\text{G}}\text{SUV}$ oranı için 4,635 cut-off değeri kullanıldığında, metastatik kitleler Grade 4 glioblastomdan tamamen ayırt edilebilmektedir (duyarlılık %100, özgüllük %75) (Şekil 4.4).

Çalışmada elde ettiğimiz bu bulgularla G SUV değeri grade 4 glioblastom ve metastatik beyin kitlesi ayırımında tanısal belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Spence ve arkadaşları (147) yaptıkları çalışmada gliomalarda standart görüntüleme zamanının yaklaşık 60 dk sonrasında yapılması ile ^{18}F -FDG'nin tümör ile gri madde ayırımını daha iyi sağladığını göstermeği amaçlamışlardır. Tümörlerin büyük çoğunluğunda, bu ayırımın iyileşmesi tüm analizsel yaklaşımlarda yani hem görsel hem de kantitatif (SUV) olarak gösterilmiştir. ^{18}F -FDG PET ile geç görüntüleme, görsel ve SUV analizleri için basit ve teknik olarak uygulanabilir bir yöntemdir.

Geç görüntüler 30-90 dk'lık standart zamanlı görüntülere kıyasla, gri maddeye göre daha yüksek uptake'e sahip olan tümör kitlesinin daha iyi görünmesini sağladığı ve geç görüntüleme ile SUV karşılaştırmaları tümör kitlesinin gri madde, tüm beyin veya beyaz maddeye oranla daha yüksek uptake'e sahip olduğunu göstermiştir (147).

Kim ve arkadaşları (129) yaptıkları çalışmada geç görüntüleme ile ^{18}F -FDG PET görüntülerinin, konvensiyonel görüntülere oranla beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında ve derecelendirmesinde daha etkili olduklarını kanıtlamışlardır.

Mertens ve arkadaşlarının (129) sterotaktik biopsi ile glioma tanısı almış konvensiyonel ve geç PET/BT görüntülerinin alındığı 21 hastada yüksek grade'li gliom (HGG) ve düşük grade'li gliom (LGG) arasında konvensiyonel ve geç görüntüleme aralığındaki uptake'ler arasındaki farklılık ve HGG ile LGG arasında her iki zaman aralığındaki farklılıkları t test ile analiz etmişler. Bu çalışmada HGG ile LGG'nin uptake'leri arasındaki farklılık hem konvensiyonel, hem de geç görüntülemelerde belirgin olduğu gösterilmiştir ($P<0.001$).

Mertens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, konvensiyonel ve geç görüntülemelerde LGGs'deki glikoz metabolizmasının normal beyine göre daha düşük olduğunu, oysa HGGs'teki glikoz metabolizmasının normal beyine göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar LGGs genellikle hipometabolik, HGGs ise genellikle hipermetabolik olur bilgisiyle örtüşmektedir (146).

Biz de çalışmamızda; G SUV değerinin metastatik beyin kitlelerinde Grade 4 glioblastom kitlelere göre belirgin derecede düşük olduğunu bulduk ($p=0,027$). G SUV değeri Grade 4 glioblastom ile metastatik beyin kitlesi ayırımında

kullanılabileceğini gösterdik. Ayrıca yapılan ROC analizinde $p=0,038$ ve eğri altında kalan alan 0,893 olarak hesaplandı. ^{68}SUV değeri Grade 4 glioblastom ve metastatik beyin kitlesi ayırımında tanısal belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle ^{68}SUV oranı için cut-off değeri 4,635 olarak alındığında, metastatik kitlelerin Grade 4 glioblastomdan ayırımında geç görüntülemenin duyarlılığını %100 ve özgüllüğünü %75 olarak bulduk (Şekil 4.4).

Bununla birlikte, farklı sonuçlara literatürde rastlanılabilmektedir. 1992’de Rosenfeld ve ark.’nın sadece aktivite tutulum oranlarını (SUV yerine sayım kullanılmış) kullanarak 10 MSS lenfoma ve 13 yüksek grade’li glioma hastasını karşılaştırmış, sonuç olarak her iki grupta da benzer oranları bulduklarını bildirmişlerdir (148).

SUV, oransal ve görsel değerlendirmenin karşılaştırıldığı Hustinx ve ark.’nın gerçekleştirdiği bir çalışmada, beyin tümörlerindeki FDG tutulumunun açlık kan şekeri, enjeksiyon sonrası geçen süre, steroid kullanımı, tümör boyutu, tümör heterojenitesi ve hastanın daha önce aldığı radyasyon tedavisinden etkilendiğini bildirilmiş ve SUV ölçümünün beyin tümörlerinin karakterize etmede oran ve görsel değerlendirme ile kıyaslandığında sınırlı değeri olduğunu göstermişlerdir (149).

Bizim çalışmamız bu açıdan standarttı. Çünkü olguların tümünde kan şekeri 200mg/dl’nin altında idi. Erken ve geç dönemde yapılan görüntüleme protokolleri aynı olup, enjeksiyon sonrası görüntüleme süreleri benzerdi. Olguların hiçbirinde IV ve oral kontrast madde kullanılmadı. Ayrıca beyin FDG tutulumunu etkileyebileceği için olgulara sedatize edici medikasyon uygulanmadı. Bunun dışında hastalarımızın hiçbir RT görmemiş ve steroid kullanım öyküsü bulunmamakta idi.

Tümöral ve normal referans beyin dokusuna ait değerlendirmenin SUVmax ile yapılıyor olmasının ölçümünün basit olması ve ortalama değer gibi bölgesel metabolik heterojeniteden etkilenmemesi gibi avantajları vardır. SUVmax, SUVort ve aktivite tutulum oranlarının araştırıldığı Kosaka ve ark. çalışmasında da bu konuya dikkat çekilmiş ve sadece tümöral SUVmax değeri ile ayırıcı tanıya gidilebileceği ve komplike ROI çizimleri ve aktivite tutulum oranına gerek olmadığına dikkati çekmiştir. Bu bilgi ışığında, yakın tarihli bir çalışmada Makino ve arkadaşları, Kosaka’nın çalışmasına (151) atıfta bulunarak MSS lenfoma ve glioblastoma ayırımında sadece SUVmax değerini kullanmış ve SUVmax 12 eşik

değeri ile duyarlılığı %100 bulurken, özgüllüğü %71.4 olarak bulmuşlardır (150,151).

Fonksiyonel MR tekniklerinden biri olan ve mikroskopik düzeyde su hareketinin görüntülenmesi esasına dayanan DAG, en sık ve yaygın olarak akut serebral iskemide kullanılır (115). Akut inmelerde sitotoksik ödeme bağlı olarak hücreler arası mesafenin daralması sonucu difüzyonda kısıtlanma görülür (115).

DAG aynı zamanda intrakranial enfeksiyonlar, tümörler, travmatik beyin zedelenmesi, demiyelinizan hastalıklar dahil olmak üzere birçok serebral hastalık hakkında özgün bilgi verir (115).

İntraaksiyel beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde DAG'nin kullanımı ile ilgili araştırmalar MRG tekniklerindeki gelişmeler ile birlikte artmıştır. Brunberg ve arkadaşları, ADC değerleri ve anizotropik difüzyon indeksini (anizotropik difüzyon indeksi=maksimum ADC–minimum ADC/ortalama ADC) kullanarak, normal beyaz cevher alanlarının nekroz ve kist alanlarından, ödem ve kontrastlanan solid tümörden ayrılabilmesini bildirmiştir (152).

Tien ve ark. kontrastlanan tümör dokusunun DAG'lerde nisbeten daha hiperintens olduğunu ve böylece kontrastlanmayan tümör alanlarından ve tümör çevresindeki ödemden ayrılabilmesini tespit etmiştir (153).

Krabbe ve ark. ise, intrakranial metastatik kitleler içerisinde ölçülen ADC değerlerinin, yüksek grade'li gliom olgularında kontrastlanan alanlardan ölçülen ADC değerlerinden, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (154).

Şu ana kadar aktarılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar şöyle özetlenebilir: Difüzyon bulguları dolayısıyla ADC değerleri hücre dışı mesafe hacmi ile güçlü ilişki gösterir. Bu mesafenin daralmasına yol açan hücresel yoğunluğun arttığı durumlarda difüzyon azalmakta, ADC değerleri düşmektedir.

Tümöral lezyonlar sıvı ve hücre yoğunluklarına göre gerek difüzyon bulguları gerek ADC değerleri ile normal beyin parankiminden ayırt edilebilir. Aynı zamanda tümörün solid ya da kistik karakterde olduğu, nekroz içerip içermediği belirlenebilir. Tümör ile çevresel ödem sınırları kısmen ayırt edilir. Bununla beraber; tümörler evrelerine ve türlerine göre farklı hücresel yoğunluk göstermelerine rağmen, DAG

bulguları ve ADC ölçümleri ile farklı türdeki beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı net olarak yapılamamaktadır.

Biz de çalışmamızda ADC'nin farklı türlerdeki beyin tümörlerini ayırt etmediğini gözlemledik. Ancak ADC ile tümörün geç metabolik aktivitesi arasında ($^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$) ile negatif korelasyon saptadık ($p<0.05$).

Bulakbaşı ve ark. ADC değerlerini; yüksek grade'li malign tümörlerde $0.87\pm0.10\times10^{-3}$ mm²/s, düşük grade'li malign tümörlerde $1.15\pm0.11\times10^{-3}$ mm²/s olarak tespit etmiştir (155).

Biz de çalışmamızda tüm malign beyin tümörleri için ortalama ADC'yi 1.5599 ± 1.78627 mm²/sn, Grade 4 glioblastomda $1.7890\pm2.50445\times10^{-3}$ mm²/sn ve metastatik kitlelerde $1.63\pm0.8\times10^{-3}$ mm²/sn, olarak bulduk.

Palumbo B. ve arkadaşlarının (157) yaptığı çalışma 18F-FDG PET ve ADC arasında bir ilişkinin varlığını gösteren ilk yayınlanmış rapordur. Metastatik beyin tümörlerinde SUVmax ve ADC değerlerini karşılaştırmışlar ve ters bir korelasyon saptamışlardır ($p=0,0256$). Bizim çalışmamızda metastatik lezyonlarda ADC ile SUVmax arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık. Bunu olgu sayısının azlığına ($n:4$) bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Son zamanlarda, çeşitli araştırmacılar da metastatik beyin tümörü, meme kanseri, rektum kanseri, akciğer kanseri ve servikal kanseri gibi çeşitli tümörlerde, FDG-PET SUV ile ADC arasında belirgin derecede ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir (157-160).

Biz sonuçlarımızda, beyin tümörlerinde (primer ve metastatik) FDG PET/BT SUVmax ($^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$) ile ADC arasında negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuş olsak da, bu iki yöntem de farklı biyolojik bilgileri ortaya koymaktadır.

Tümörlerde FDG tutulumu, tümörün fonksiyonel glikoz transporter sayısını arttırmasına ve metabolik olarak aktif ve proliferen olan hücrelerde mevcut glikolitik enzimlere dayanmaktadır (161) FDG-PET SUV tümörlerde metabolik aktiviteyi yansıtmaktadır ve tümörün kötü huylu olma derecesi ile tutulumun arttığı bilinmektedir. ADC çoğunlukla tümörün mikro ortamı içerisinde suyun difüzyonunu yansıtır ve düşük ADC, artmış tümör sellüleritesi ve buna bağlı azalmış intersellüler matriks ile ilişkilidir. Daha güçlü bir şekilde artan hücre proliferasyonu ve yüksek glikoz talebi suyun difüzyon gücünü kısıtlar. Bunun aksine kısıtlı sellülerite ve aşırı

artmış intersellüler matriks, yüksek ADC değerleri ile sonuçlanan su hareketlerinin serbestçe hareketine izin verir. Bu durum azalmış proliferasyon aktivitesi ile düşük SUV miktarı olmasına uyar. Bizim çalışmamız ADC ve SUV'un da ortaya çıkarabildiği, hücre sayısı ve tümör sınıflandırması gibi biyolojik özelliklerle tutarlıdır. O yüzden, glioma ve malign lenfomayı içeren beyin tümörlerinde SUV FDG-PET ile ADC'nin ters ilişkide olması olası görünür. Beyin tümörleri, özellikle gliomalar, tipik olarak heterojenite gösterirler ve tek bir tümörde farklı histolojik seviyeleri barındırabilirler. Kistik, nekrotik veya hemorajik kısımlar gibi çeşitli komponentler tümörün ortalama ADC değerini etkileyebilir. En az ADC değerine sahip olan bölge, heterojen tümörler içinde en yüksek hücre yoğunluğunun nerede olduğunu ya da tümörün en yüksek çoğalma alanının neresi olduğunu gösterir (162). Murakami ve arkadaşlarına göre (163), gözlemciler arası önemli farklılıklar vardır. Çünkü, kontrol alanındaki ADC ölçümlerinde kesin ADC (minimum ADC) kullanılmaktadır, ama glioma sınıflandırması için ADC oranı kullanılmamaktadır. Bu nedenle, Mukarami ve arkadaşları da daha önceden tanımlandığı gibi (162,163) glioma sınıflandırması için, tümör ADC'si ve normal görünümlü beyaz madde oranı gibi ortalama ADC veya ADC oranı yerine minimum ADC değerini kullanmışlar. Bizde çalışmamızda minimum ADC değerini kullandık. Bunun aksine, FDG tutulumunun derecesini tahmin ederken, Hustinx ve arkadaşları (164) kesin SUV yerine SUV oranını kullanmışlardır. Bizde çalışmamızda SUV oranlarını kullandık.

Matsushima ve arkadaşları (165) beyin tümörleri arasında SUV oranı ve minimum ADC'de farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Çeşitli araştırmacılar, düşük dereceli glioma ile yüksek dereceli glioma ayırıcı tanısında FDG-PET'in faydasını bildirmişlerdir (126,166,167).

Makino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (150) konvansiyonel MRG'ye ADC değerlerinin eklenmesi PSSSL ile GBM ayırımını iyileştirmede başarısız olduğunu bildirmişlerdir. SUV_{max} değerinin eklenmesi tanısal doğruluğu arttırmış ve gözlemciler arası uyum ile sonuçlanmıştır (Ort. doğruluk %95, aralık %93-100). Bir gözlemcinin tümör ayırımındaki isabeti SUV_{max} değerinin eklenmesi ile anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur ($p=0.017$). Bu veriler ışığında, MRG'ye SUV_{max} verilerinin eklenmesi, PSSSL ve GBM arasındaki ayırımı yararlı bilgiler sağlayabileceğini göstermişlerdir. FDG-PET'in PSSSL ve yüksek dereceli glioma

arasındaki ayırmda yararlı bir araç olduğu bildirilmesine rağmen (151), konvansiyonel MRG'ye FDG-PET eklenmesinin PSSSL ve GBM arasındaki ayırma ne gibi bir katkı sağladığı tanımlanmamıştır. Kosaka ve arkadaşları (151), FDG-PET'teki SUV_{max} 'ın lenfomalar ve diğer beyin tümörleri arasındaki ayırımı yapmada en önemli parametre olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmacılar, SSS lenfoması tanısı için cut-off değer olarak 15 değerini kullandılar.

Bu bilgiler ışığında Makino ve arkadaşları, FDG-PET görüntülerinde SUV_{max} 'i kullanmış; optimal cut-off değerı de 12 olarak belirlemiştir. Yalnızca SUV_{max} değerinin PSSSL'yi GBM'den ayırmada isabeti %86, duyarlılığı %100 ve özgüllüğü de %71.4 olarak bulmuşlardır.

Beyin tümörlerinin artan vasküleritesi en yaygın olarak tümörün rCBV ölçümleri ile somut olarak ölçülebilir (165). Sugahara ve ark. 30 hastada maks rCBV ölçümlerini, glioblastomlar için 7,32, anaplastik astrositomlar için 5,84 ve düşük dereceli gliomlar için 1,26 olarak tespit etmiş ve bu sonuçların histolojik ve anjiyografik bulgular ile uyumlu olduğunu ortaya koymuştur (156).

Biz de çalışmamızda tüm malign beyin tümörleri için rCBV'nü $4,6205 \pm 3,55583$ olarak bulduk. Grade 4 glioblastom için rCBV değerini $6,5 \pm 3,84228$, metastatik kitleler için rCBV değerini $2,6975 \pm 1,66466$ olarak hesapladık. rCBV değerinin Grade 4 glioblastom ile metastatik lezyonların ayırımında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu gözlemledik ($p=0.031$) (Tablo 4.5). Ayrıca tümör perfüzyonu ile (rCBV) tümörün erken ve geç metabolik aktivitesindeki % değişim ($^G\text{SUV} - ^E\text{SUV}/100 * ^E\text{SUV}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptadık ($p<0.01$, $r = -0,628$, $n=17$) (Şekil 4.2). Bu durum bize beyin tümörlerinde (primer ve metastatik) perfüzyon azaldıkça metabolik aktivitenin arttığını göstermektedir. Literatürde tümör perfüzyonu ile metabolizması arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamakta olup, çalışmamız bu açıdan ilktir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, beyin tümörlerinin tanısında ve grade'inin belirlenmesinde, FDG-PET/BT ile ileri MRG teknikleri olan DAG, perfüzyon MRG ve MRS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tüm bu değerlendirmelerin ışığında şu sonuçlar çıkarılmıştır:

- İntrakranial kitlelerde geç görüntüleme ile elde edilen lezyon metabolik aktivitesinin kontralateral kortekse oranı ($^G\text{SUV}/^G\text{SUV}_K$) ile kitlenin minimum ADC arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.
- Primer ve metastatik beyin tümörlerinde kitlenin perfüzyonu (rCBV) ile erken ve geç görüntülerde metabolik aktivitenin (SUV) % değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulunmuştur.
- Grade 4 glioblastom ile metastatik beyin kitlelerinin ayırımında geç görüntülemenin tanısal değeri olduğu saptanmıştır.
- Elde ettiğimiz bulgulara göre malign beyin tümörlerinde FDG PET görüntüleme tanıya katkı sağlamaktadır. Özellikle erken ve geç görüntüleme ile elde edilen veriler önemlidir. Ayrıca geç görüntüleme metastatik beyin lezyonlarının primer kitlelerden ayırımında tanısal değeri sahiptir. Bu nedenle malign beyin tümörü ön tanısı olan olgularda FDG PET'in tanıya katkı sağladığını ve erken görüntülemenin yanında geç görüntülemenin de yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

MALİGN BEYİN TÜMÖRLERİNDE PET/BT BULGULARININ DİFÜZYON MR VE PERFÜZYON MR BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada malign beyin tümörlerinde 18F FDG PET görüntülemesinde elde edilen metabolik aktivite (SUVmax) ile difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesindeki (DAMRG) difüzyon katsayısı (ADC) ve perfüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde elde edilen rölatif beyin kan volümü (rCBV) arasında bir ilişki olup olmadığı; grade 4 glioblastomdan metastatik beyin kitlelerinin ayırımında FDG PET görüntülemenin katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin Cerrahisi kliniğine intrakranial kitle tanısı/ön tanısı ile başvuran, 9 erkek, 11 kadın, toplam 20 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya konvansiyonel MR ve FDG PET/BT görüntülemeleri olan olgular dahil edilmiştir. Bu hastalardan daha önce opere edilmiş ancak sonraki incelemelerinde nüks ya da rezidü kitle saptanmayan olgular, ekstraaksiyal yerleşimli kitlesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm vakalarda primer lezyonun ADC değeri ile geç görüntülerdeki metabolik aktivitenin kontralateral korteksin metabolik aktivitesine oranı ile elde edilen değer arasında (${}^G\text{SUV}/{}^G\text{SUV}_K$) istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$, $r = -0.52$). Ayrıca primer tümörün perfüzyonu (rCBV) ile erken ve geç görüntülemelerde kitlenin SUVmax değerlerindeki % değişim (${}^G\text{SUV} - {}^E\text{SUV}/100 * {}^E\text{SUV}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$, $r = -0.63$). Bunların dışında grade 4 glioblastomdan metastatik beyin kitlelerinin ayırımında geç görüntülemenin tanısallık değeri (duyarlılık %100, özgüllük %75) olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre FDG PET intrakranial kitlelerin tanısında ek katkı sağlamakta olup, özellikle geç görüntülemenin beyin lezyonlarında mutlaka yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: FDG-PET/BT, manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon manyetik rezonans görüntüleme, perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopisi, beyin tümörleri.

8. ABSTRACT

COMPARISON OF PET/CT AND DIFFUSION/PERFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS IN MALIGNANT BRAIN TUMORS

In this study, our aim was to determine if there was a relationship between the metabolic activity obtained from 18F FDG PET imaging (SUVmax) and diffusion coefficient (ADC) in diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) and relative cerebral blood volume (rCBV) obtained from perfusion magnetic resonance imaging in malignant brain tumors; to investigate the contribution of FDG PET imaging in differentiating grade 4 glioblastoma from metastatic cerebral mass lesions.

A retrospective analysis was performed in 20 cases, 9 male and 11 female, who presented to Akdeniz University Medical Faculty Hospital Neurosurgery clinic with intracranial mass lesion diagnosis/pre-diagnosis. Patients who had conventional MR and FDG PET/CT images were included in the study. Patients who were operated previously, however, had no recurrence or residual mass in subsequent examinations and patients with extra axially located mass lesions were excluded from the study.

A statistically significant negative correlation between the ADC value of the primary lesion and the ratio of metabolic activity in the late images to the metabolic activity of contralateral cortex (${}^G\text{SUV}/{}^G\text{SUV}_K$) was determined ($p<0.05$, $r=-0.52$). Also, a statistically significant negative correlation was found between the perfusion of primary tumor (rCBV) and the percentage changes in SUVmax values of the mass in the late images (${}^G\text{SUV}-{}^E\text{SUV}/100*{}^E\text{SUV}$) ($p<0.01$, $r=-0.63$). Besides these, it was observed that late imaging has a diagnostic value in differentiating grade 4 glioblastoma from metastatic cerebral mass lesions (100% sensitivity, 75% specificity).

According to the results obtained from our study, FDG PET provides an additional contribution to intracranial mass lesion diagnosis, and we believe that specially late imaging should be performed in brain lesions.

Key words: FDG-PET/BT, magnetic resonance imaging, diffusion magnetic resonance imaging, perfusion magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, brain tumors.

9. KAYNAKLAR

1. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26: 173-89.
2. Brunetti A, Alfano B, Soricelli A. Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 699-715.
3. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 12-7.
4. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis-influence of clinical factors. *Neurosurgery* 2005; 56: 257-65.
5. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 3: hyperperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1428-35.
6. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibilityweighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 11-29.
7. Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, Sostman HD, Schold SC. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 1991; 32: 616-22.
8. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL, et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from highgrade brain tumors with PET. *Radiology* 1995; 195: 47-52.
9. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol* 2003; 64: 227-37.
10. Jacob R, Welkoborsky HJ, Mann WJ, Jauch M, Amedee R. [Fluorine-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography, DNA ploidy and growth fraction in squamous-cell carcinomas of the head and neck. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63: 307-13.
11. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3837-44.
12. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, et al. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 1992; 33: 325-9.

13. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Hasegawa T. Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumour grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 683–91.
14. Lee ST, Ghanem M, Herbertson RA, Berlangieri SU, Byrne AJ, Tabone K, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with malignant pleural mesothelioma. *Mol Imaging Biol* 2009; 11: 473–9.
15. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 89–95.
16. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A, et al. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl Med* 2007; 48: 771–5.
17. Chong S, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Yi CA, Chung MJ, et al. Integrated PET/CT of pulmonary neuroendocrine tumors: diagnostic and prognostic implications. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1223–31.
18. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J Nucl Med* 1998; 39: 1002–7.
19. Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 2006; 239: 632–49.
20. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401–7.
21. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 475–87.
22. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44: 656–66.
23. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1081–8.
24. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005; 235: 985–91.

25. 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. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 53–60.
26. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology* 2006; 241: 839–46.
27. Junqueira, LC, Carneiro J. Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri: Y. Aytekin, S. Solakoglu), Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2006; 512.
28. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Sinir sistemi. Temel Patoloji, 6.basım, Nobel Kitabevi İstanbul 2000; 713-45.
29. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, (Çeviri Editörleri: M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık), Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2002; 560.
30. Arıncı PDK. Anatomi. Ankara 1995.
31. Ogul E. Klinik Nöroloji, Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri Bursa 1996; 466.
32. Ironside CV, Moss TH, Louis DN. An introduction to tumours of the nervous system. *Diagnostic Pathology of Nervous System Tumours*, 1th ed, Churchill-Livingstone, London 2002; 1-16.
33. Demirkaya M, Sevinir BB. Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri. *Güncel Pediatri* 2005; 4: 118-21.
34. Liwnicz B, Berger T, Liwnicz R. Radiation associated gliomas: a report of four cases and analysis of postradiation tumors of the central nervous system. *Neurosurgery* 1985; 17: 436.
35. McKinney PA. Central Nervous System Tumours in Children: Epidemiology and Risk Factors. *Bioelectromagnetics Suppl* 2005; 7: 60-8.
36. Stevenson KL. Pediatric brain tumors. *J Neuroscience* 2004; 1: 10-20.
37. Öge AE. Nöroloji, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2004; 730.
38. Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology 7th Edit. McGraw Hill 2001; 684.
39. Kleihues P, Cavenee WK. WHO classification of tumors. *Pathology&Genetics Tumors of the Nervous System*, IARC Press 2000.
40. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97–109.
41. Yılmaz F, Uzunlar AK, Kemalolu S. Daumas-Duport ve DSO'ya göre 57 astrositom olgusunun derecelendirilmesi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1999; 9: 1-6.

42. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma Classification, A Molecular Reappraisal. *Am J Pathol* 2001; 159(3): 779-86.
43. Daumos-Dupport C. Grading of Astrocytomas. *Cancer* 1988; 10: 2152-65.
44. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J Neuro Pathol Exp Neurol* 2002; 61(3): 215-25.
45. Meligonis G, Sur M, Ouma J. Gliomatosis of the brain and spinal cord masquerading as infective lesions. *Surg Neurol* 2002; 57: 399-404.
46. Haney SM, Thompson PM, Cloughesy TF. Tracking Tumor Growth Rates in Patients with Malignant Gliomas: A Test of Two Algorithms. *AJNR Am J Neuroradio* 2001; 22(1): 73-82.
47. Okamoto K, Ito J, Takahashi N. MRI of high-grade astrocytic tumors: early appearance and evolution. *Neuroradiology* 2002; 44: 395-402.
48. Puschel JK. Integrative Tumor Board: Glioblastoma Multiforme: Neurooncology Integr Cancer Ther 2004; 3(2): 151-2.
49. Yünter N, Alper H. İntrakranyal tümörlerde radyolojik tanı. İzmir: Gözlem Tıp Yayınları 1996.
50. Diren HB. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Kranyum IV, İntrakranyal kitleler, İntrakranyal enfeksiyonlar. Samsun 2005.
51. Mut M. Mikst Gliomlar-oligoastrositomlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(34): 50-6.
52. Bruce DA, Schut L, Sutton LN. Supratentorial brain tumors in children. Youmans JR (editor). *Neurological Surgery*, 3'd ed, WB Saunders Philadelphia 1990; 5: 3000-16.
53. Turan Süslü H, Güleç İ, Bilgiç B. Medulloblastomanın Multifokal Kranyal Metastazı. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2006; 16(1): 63-6.
54. Fitoz S. Beyin gelişimi. "Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara". Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden, İ.); 1-9.
55. Elster AD, Challa VR, Gilbert TH. Meningiomas: MR and histopathologic features. *Radiology*. 1989; 170: 857-62.
56. Kara SA, Altınok D, Karadeniz Y. Tip 1 interhemisferik kist ve intrakraniyal lipomun eşlik ettiği korpus kallozum agenezisi. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8(3): 456-8.
57. Alén JF, Lobato RD, Gómez PA. Intracranial hemangiopericytoma: study of 12 cases. *Acta Neurochir* 2001; 143(6): 575-86.

58. Mekni A, Braham E, Noura K. Primary central nervous system malignant melanoma: report of 5 cases. *Pathologica* 2007; 99(3): 71-5.
59. Wierzba-Bobrowicz T, Schmidt-Sidor B, Szpak GM, et al. Haemangioblastoma of the posterior cranial fossa: clinico-neuropathological study. *Folia Neuropathol* 2003; 41(4): 245-9.
60. Arasil E, Dinçer D, Erdem A, Atar A, Bağdatoğlu C, Silav G, Bademci G. Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları. *Van Tıp Dergisi* 1998; 5(1): 100-2.
61. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929; 18: 1359-402.
62. Deckert M, Paulus W. Malignant lymphomas. Tumors of the haematopoietic system. WHO Classification of tumours of the central nervous system. 2007; 188-92.
63. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1989; 68(6): 835-53.
64. Arslantaş A, Vural M. Primer Beyin Lenfoması. *Temel Nöroşirürji. Kısım 4 Kranial Tümörler*. 2005; 724-31.
65. Bednar NM, Salerni A, Flanagan ME. Primary T-cell lymphoma. Case report. *J Neurosurg* 1991; 74(4): 668-72.
66. Camillo EF, Pamela E. Management of primary nervous system lymphomas. *Brain Tumors* 2006; 652-64.
67. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W. German Cancer Society Neuro-Oncology Working group NOA-03 multicenter trial single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002; 51: 247-52.
68. Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *J Neurooncol* 1999; 43: 219-26.
69. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990; 73(5): 720-4.
70. Sohn CH, Baik SK, Kim SP. Craniopharyngioma in the Temporal Lobe: A Case Report. *Korean J Radiol* 2004; 5(1): 72-4.
71. Tuncel E, Yazıcı Z. Çocuk Hastalıklarında Radyolojik Bulgular. *Güneş&Nobel Tıp Kitabevi* 2002.
72. Brem S, Panatier JG. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005; 57(5 Suppl): S5-9; discussion S1-4.
73. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. 6th edition Thieme 2005; 484-92.

74. Görgülü A, Çobanoğlu S, Özsüer H, Yanık B, Hamamcıoğlu MK, Kılınçer C. Beyin ırları: Retrospektif bir alışma. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2000; 13(1): 56-64.
75. Raizer JJ, Abbey LE (ed's) Brain Metastases 1st ed. Springer 2007.
76. Marcou Y, Lindquist C, Adams C, Retsas S, Plowman PN. What is the optimaltherapy of brain metastases? Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001; 13(2): 105-11.
77. Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of metastatic brain disease. Neurosurgery 2005; 57(5 Suppl): 10-23; discussssion 1-4.
78. Ranasinghe MG, Sheehan JM. Surgical management of brain metastases. Neurosurg Focus 2007; 22(3): E2.
79. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. baskı. Güneş&Nobel Tıp Kitabevi 2002.
80. Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W, et al. Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. Cancer 1988; 62(6): 1074-8.
81. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schröder R, Halber M, Treuer H, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. Neurosurg 1993; 79(6): 853-8.
82. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, et al. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. Cancer 1996; 78(5): 1098-106.
83. Herholz K, Langen KJ, Schiepers C, Mountz JM. Brain tumors. Semin Nucl Med 2012; 42(6): 356-70.
84. Schillaci O, Simonetti G. Fusion imaging in nuclear medicine-applications of dual-modality systems in oncology. Cancer Biother Radiopharm 2004; 19(1): 1-10.
85. Neuner I, Kaffanke JB, Langen KJ, Kops ER, Tellmann L, Stoffels G, et al. Multimodal imaging utilising integrated MR-PET for human brain tumour assessment. Eur Radiol 2012; 22(12): 2568-80.
86. Hustinx R, Pourdehnad M, Kaschten B, Alavi A. PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. Radiol Clin North Am 2005; 43(1): 35-47.
87. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. J Nucl Med 2000; 41(11): 1861-7.
88. Chen W, Silverman DH. Advances in evaluation of primary brain tumors. Semin Nucl Med 2008; 38(4): 240-50.
89. Gulyás B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. Q J Nucl Med Mol Imaging 2012; 56(2): 173-90.

90. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50(5): 1316-22.
91. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, et al. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F]fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(6): 1176-82.
92. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *Nucl Med* 2008; 49(5): 694-9.
93. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 519-27.
94. Dunet V, Rossier C, Buck A, Stupp R, Prior JO. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2012; 53(2): 207-14.
95. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med* 2006; 47(6): 904-11.
96. Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Panwar P, Varshney R, et al. Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas. *Clin Nucl Med* 2009; 34(12): 878-83.
97. Francis DL, Visvikis D, Costa DC, Arulampalam TH, Townsend C, Luthra SK, et al. Potential impact of [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine versus [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(7): 988-94.
98. Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, Mankoff DA, Wells JM, Grierson JR, et al. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine in patients with gliomas. *J Nucl Med* 2006; 47(10): 1612-21.
99. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using (11)C-choline positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(3): 172-9.
100. Huang Z, Zuo C, Guan Y, Zhang Z, Liu P, Xue F, et al. Misdiagnoses of 11C-choline combined with 18F-FDG PET imaging in brain tumours. *Nucl Med Commun* 2008; 29(4): 354-8.
101. Armbrrecht JJ, Buxton DB, Brunken RC, Phelps ME, Schelbert HR. Regional myocardial oxygen consumption determined noninvasively in humans with [1-11C]acetate and dynamic positron tomography. *Circulation* 1989; 80(4): 863-72.

102. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, Ramdave S, Papenfuss A, Hannah A, et al. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using 18F-fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and immunohistochemical studies. J Nucl Med 2006; 47(3): 410-8.
103. Poyraz NY. Primer Beyin Tümörlerinin Değerlendirilmesinde Nükleer Tıp'ın Yeri, Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013; 6(1): 14-8.
104. Özek MM, Pamir MN, Özer AF, ve ark. İntraoperatif Kraniyal Ultrasonografi Uygulaması Ve Sonuçları. Türk Nöroşirürji Dergisi 1991; 2: 21-6.
105. Nishioka T, Oda Y, Seino Y. Distribution of the glucose transporters in human brain tumors. Cancer Res 1992; 52(14): 3972-79.
106. Barker FG 2nd, Chang SM. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. Cancer 1997; 79: 115-26.
107. Kim YH, Oh SW. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. ClinNeurolNeurosurg 2010; 112: 758-65.
108. Dhermain FG, Hau P. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. Lancet Neurol 2010; 9: 906-20.
109. Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? J Nucl Med 1995; 36(10): 1836-9.
110. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification. J Nucl Med 1994; 35(8): 1308-12.
111. Spence AM, Muzi M, Mankoff DA. 18 F-FDG-PET of gliomas at delayed intervals: improved distinction between tumor and normal gray matter. T Nucl Med 2004; 10: 1653-9.
112. Diren HB. Manyetik Rezonans Görüntüleme Temel Fizik (2.Baskı). Mine Ofset Basımevi, Ankara 1994.
113. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1998.
114. Gelal F. Difüzyon MR Görüntüleme “Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Mayıs 2005, İzmir”. Sempozyum Bildiri Kitabı. İnan basım, İzmir 2005; 246-53.
115. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8: 323-9.
116. Sener RN. Difüzyon MRG'de “apparent diffusion coefficient” (ADC) değerleri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 460-3.

117. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic Magnetic Resonance Perfusion Imaging of Brain Tumors. *The Oncologist* 2004; 9(5): 528-37.
118. Çallı C. Perfüzyon MR ve permeabilite görüntüleme. “Türk Radyoloji Derneği, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, Ekim 2007, Antalya”. Kurs Kitabı. 214-21.
119. Çakır B, Agildere M. Proton MR spektroskopisi. “Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara”. Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden, İ) 245-56.
120. Yaman A, Erden İ, Keyik B. Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6: 275-82.
121. Heiss WD, Raab P, Lanfermann H. Multimodality assessment of brain tumors and tumor recurrence. *J Nucl Med*. 2011; 52(10): 1585-600.
122. Di Chiro G, Oldfield E, Bairamian D, Brooks RA, Patronas NT, Mansi L, et al. In vivo glucose utilization of tumors of the brain stem and spinal cord. In: Greitz T, Ingvar DH, Widen L, editors. *The metabolism of the human brain studied with positron emission tomography*. New York: Raven Press 1985; 351-61
123. Di Chiro G. Positron emission tomography using (18 F) fluorodeoxyglucose in brain tumors: a powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol* 1987; 22: 360-71.
124. Di Chiro G, De La Paz RL, Brooks RA, Sokolof Ş, Kornblith PL, Smith BH, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (18F) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32: 1323-9.
125. Patronas NT, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R, et al. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *Neurosurg* 1985; 62: 816-22.
126. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL, Kessler RM. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995; 195(1): 47-52.
127. Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Link JM, Lewellen TK, et al. FDG and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation without come. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 971-9.
128. Levivier M, Goldman S, Pirotte B. Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with 18F fluorodeoxyglucose. *J Neurosurg* 1995; 82: 445-52.
129. Mertens K, Acou M, Van Hauwe J, De Ruyck I, Van den Broecke C, Kalala JP, et al. Validation of 18F-FDG PET at conventional and delayed intervals for the discrimination of high-grade from low-grade gliomas: a stereotactic PET and MRI study. *Clin Nucl Med* 2013; 38(7): 495-500.

130. Zhao J, Lin TX, Guan HY, Zuo TC, Dai ZJ, Pan L. Delayed 18F-FDG PET brain imaging improves detection rate of brain metastases [abstract]. *J Nucl Med* 2003; 44(suppl): 243.
131. Boerner AR, Weckesser M, Herzog H. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 226–30.
132. Kubota K, Itoh M, Ozaki K. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 696–703.
133. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Satoh K, Ohkawa M. Usefulness of delayed additional FDG-PET imaging in the evaluation of abdominal tumor patients [abstract]. *J Nucl Med* 2003; 44(suppl): 383.
134. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002; 43: 871–5.
135. Yen TC, Ng KK, Ma SY. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3651–8.
136. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003; 44: 540–8.
137. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 22–30.
138. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000; 89: 2547–54.
139. Hustinx R, Smith RJ, Benard F. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1345–8.
140. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001; 42: 1412–7.
141. Bissonnette P, Gagne H, Blais A, Berteloot A. 2-Deoxyglucose transport and metabolism in Caco-2 cells. *Am J Physiol* 1996; 270: 153–62.
142. Nelson CA, Wang JQ, Leav I, Crane PD. The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to 3H-2-deoxyglucose retention in murine tumor models. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 533–41.
143. Suolinna EM, Haaparanta M, Paul R, Harkonen P, Solin O, Sipila H. Metabolism of 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose in tumor-bearing rats: chromatographic and enzymatic studies. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986; 13: 577–81.

144. Weber G. Enzymology of cancer cells. *N Engl J Med* 1977; 296: 541–51.
145. McKnight TR, Lamborn KR, Love TD. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within grades II and III gliomas. *J Neurosurg* 2007; 106: 660-6.
146. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48: 1468-81.
147. Spence AM, Muzi M, Mankoff DA. 18F-FDG PET of gliomas at delayed intervals: improved distinction between tumor and normal gray matter. *J Nucl Med* 2004; 45: 1653-9.
148. Rosenfeld SS, Hoffman JM, Coleman RE, Glantz MJ, Hanson MW, Schold SC. Studies of primary central nervous system lymphoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33: 532-6.
149. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET? *Eur J Nucl Med* 1999; 26(11): 1501-9.
150. Makino K, Hirai T, Nakamura H, Murakami R, Kitajima M, Shigematsu Y, et al. Does adding FDG-PET to MRI improve the differentiation between primary cerebral lymphoma and glioblastoma? Observer performance study. *Ann Nucl Med* 2011; 25(6): 432-8.
151. Kosaka N, Tsuchida T. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190: W365-9.
152. Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 361–71.
153. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 671–7.
154. Krabbe K, Gideon P, Wagn P. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 1997; 39: 483–9.
155. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Örs F. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(2): 225-33.
156. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M. Correlation of MR imagingdetermined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(6): 1479-86.
157. Palumbo B, Angotti F, Marano GD. Relationship between PETFDG and MRI apparent diffusion coefficients in brain tumors. *Q J Nucl Med Imaging* 2009; 53:17–22.

158. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2011–20.
159. Gu J, Khong PL, Wang S, Chan Q, Law W, Zhang J. Quantitative assessment of diffusion-weighted MR imaging in patients with primary rectal cancer: correlation with FDG-PET/CT. *Mol Imaging Biol* 2011; 13: 1020–8.
160. Ho KC, Lin G, Wang JJ, Lai CH, Chang CJ, Yen TC. Correlation of apparent diffusion coefficients measured by 3T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 200–8.
161. Bernard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 148–62.
162. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology* 2006; 241: 839–46.
163. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, Fukuoka H, Toya R, Nishimura S, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one-versus twoparameter pilot method. *Radiology* 2009; 251: 838–45.
164. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET? *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1501–9.
165. Matsushima N, Maeda M, Umino M, Suzawa N, Takeda K. Relation between FDG uptake and apparent diffusion coefficients in glioma and malignant lymphoma, *Ann Nucl Med* 2012; 26: 262–71.
166. Meyer PT, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Sabri O, Setani KS, et al. Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using 18F-FDG PET: ROC analyses. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 165–74.
167. Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H, et al. Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors. *Nucl Med Biol* 2009; 36: 779–87.