

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YUMUŞAK DOKU VE KEMİK TÜMÖRLERİNİN
BENİGN MALİGN KARAKTERİNİN AYRIMINDA
MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

DR. SERAP SARI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YUMUŞAK DOKU VE KEMİK TÜMÖRLERİNİN
BENİGN MALİGN KARAKTERİNİN AYRIMINDA
MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

DR. SERAP SARI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ALİ BALCI

UZMANLIK TEZİ

İçindekiler Tablosu

ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Kemik Ve Yumuşak Doku Tümörleri Hakkında Genel Bilgiler	6
2.1.1. PRİMER KEMİK TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI (WHO-Dünya Sağlık Örgütü 2013)	7
2.1.2. KEMİK TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR	8
2.1.2.1. Kemik Dokudan Kaynaklanan Tümörler	9
2.1.2.2. Kıkırdak Dokudan Kaynaklanan Tümörler	11
2.1.2.3. Dev Hücreli Tümör	13
2.1.2.4. Ewing Sarkomu	13
2.1.2.5. Multipl Myeloma	13
2.1.2.6. Kordoma	14
2.1.2.7. Kemik Lenfoması	14
2.1.2.8. Hiperparatiroidinin Kahverengi Tümörü (Brown Tümör)	15
2.1.2.9. Fibröz Displazi	15
2.1.3. METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİ	16
2.1.4. YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI (2013)	16
2.1.5. YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR	19
2.1.5.1. Benign Yumuşak Doku Lezyonları	19
2.1.5.2. Malign Yumuşak Doku Tümörleri	23
2.2. Görüntüleme Yöntemleri	26
2.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	26
2.2.1.1. Manyetik Rezonans Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	26
2.2.1.1.1. DAG'nin Klinik Kullanımı	30
2.2.2. DK-MRG	31
2.2.2.2.1 DK-MRG Protokolü ve Veri Eldesi	32
2.2.2.2.2. Veri Analizi	33
2.2.2.2.3. DK-MRG'nin Klinik Kullanımı	35
3. MATERYAL VE ARAŞTIRMA METODU	36
3.1. Hasta Seçimi	37
Toplam :26.....	37

3.2. Görüntüleme Protokolü	39
3.2.1. Konvansiyonel Sekanslar	39
3.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	39
3.2.3. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme	39
3.4. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. OLGU ÖRNEKLERİ	49
6.TARTIŞMA	53
8-KAYNAKLAR	61



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Yumuşak doku tümörleri histolojik subtipleri

Tablo 2: Kemik tümörleri histolojik subtipleri

Tablo 3: Çalışmaya dahil olma ve çalışma dışı tutulma kriterleri

Tablo 4: Hastaların genel demografik özellikleri

Tablo 5: Hastalık Özelliklerinin Dağılımları

Tablo 6: Tümör dokusuna ve normal dokuya ait DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Tablo 7: Geniş ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 8: Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 9: Malign ve benign tümör dokusuna ait DK-MRG verilerinin karşılaştırması

Tablo 10: Gözlemciler-arası DK-MRG verilerinin uyumunun değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1: Heterojen hücresellik gösteren tümör veya dokunun temsili

Şekil 2: DAG sekansını anlatan şema

Şekil 3: DK-MRG için kantitatif veri analizini gösteren şema



GRAFİKLER LİSTESİ:

Grafik 1: Benign ve malign tümör dokusunun DK-MRG verilerinin karşılaştırması



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: DK-MRG ve ADC ölçümleri

Resim 2: Osteosarkom tanılı hastanın T2A, postkontrast T1A, DK-MRG kantitatif parametrelerinin ölçüm örnekleri

Resim 3: Osteosarkom tanılı hastanın T2A, postkontrast T1A, DK-MRG kantitatif parametrelerinin ölçüm örnekleri ve diffüzyon ağırlıklı görüntüler

Resim 4: Mezenkimal tümör tanılı hastanın T2A, postkontrast T1A, DK-MRG kantitatif parametrelerinin ölçüm örnekleri ve diffüzyon ağırlıklı görüntüler



KISALTMALAR:

BT- Bilgisayarlı Tomografi

MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme

DK-MRG- Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

DAG- Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Mp-MRG- Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET/BT- Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

ADC- Apparent Diffusion Coefficient- Görünen Difüzyon Katsayısı

EEB- Ekstraselüler Ekstravasküler Boşluk

AİF- Arteriyel İnput Fonksiyonu

ROI- Region of Interest

EAA- Eğri Altında Kalan Alan

ROC- Receiver Operating Characteristic

iAUC- The Initial Area Under The Curve

A- Ağırlıklı

T- Tesla

EAA- Eğri Altında Kalan Alan

SNR- Sinyal Gürültü Oranı

GE- Gradient Eko

RF- Radyofrekans

EPI- Ekoplanar Görüntüleme

VEGF- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

HBS- Hastane Bilgi Sistemi

TE- Echo Time

TR- Repetition Time

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

MFT-Malign fibröz histiyositom



TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimdeki yardım ve katkıları için tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Ali BALCI 'ya, klinik olarak bilgi ve desteğini esirgemeyen Ortopedi bölümündeki değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Radyoloji asistanlığı eğitimim süresi boyunca birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde büyük emeği bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bölümümüzün yoğun temposunda yeni bilgiler öğrenme ve öğrendiklerimi paylaşma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman uyum içinde çalıştığımız teknisyenlerimize ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlıklarına her zaman minnet duyduğum aileme yürekten şükranlarımı sunarım.

Dr.Serap SARI

ÖZET

YUMUŞAK DOKU VE KEMİK TÜMÖRLERİNİN BENİGN MALİGN KARAKTERİNİN AYRIMINDA MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Serap SARI, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı-İzmir

Amaç

Çalışmamızın amacı kas iskelet sistemi tümörlerinde multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG) kantitatif verilerinin benign malign tümör ayırımındaki performansını değerlendirmektir.

Materyal ve Araştırma Yöntemi

Temmuz 2018-Aralık 2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak kemik veya yumuşak doku tümörü tanısı almış ve Mp-MRG ile tetkik edilmiş 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (18 benign,18 malign). Belirlenen iki yöntemle iki gözlemci tarafından iş istasyonunda DK-MRG verileri üzerinden yapılan ölçümlerle Ktrans, Kep, Ve, Vp ve iAUC verileri ve DAG görüntüleri üzerinden yapılan ölçümlerle ADCmean ve ADCmin parametreleri elde edilip bulgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gözlemciler arasındaki uyumun değerlendirilmesinde sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Ölçülen parametreler malign ve benign gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bu ölçümlerin tümörün karakterini belirlemedeki rolü istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Bütün DK-MRG kantitatif verileri (Ktrans, Kep, Ve, Vp ve iAUC) malign tümör dokusunda normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Benign tümörlerde sadece iAUC değeri normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Standart ROİ ile yapılan ölçümlerde Ktrans ve Kep değerleri malign tümörlerde benign tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,011$, $p=0,013$, $p=0,035$). DK-MRG verilerinin ölçümünde gözlemciler arası uyum mükemmel-iyi ve orta olarak bulunmuştur. ADC değerlerinde benign ve malign lezyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç:

DK-MRG kantitatif verilerinden; standart ROİ ile yapılan Ktrans ve Kep değerleri malign tümörlerde benign tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur ($P<0.05$).

Tümördeki artmış permeabilitenin göstergesi olan Ktrans ve Kep değerinin, tümörün malign karakterini belirlemede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Yapılacak yeni çalışmalarda ölçüm yöntemleri ve tekniğinin standardizasyonu ile birlikte yöntemin katkısının daha net ortaya çıkacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: DK-MRG, Ktrans, Kep, iAUC, ADC, Ve, Vp, iAUC, ROİ

ABSTRACT

THE ROLE OF MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIFFERENTIATION BETWEEN MALIGNANT AND BENIGN SOFT TISSUE AND BONE TUMORS

Serap SARI, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Radiology, 35340, Inciralti-İzmir

Purpose

The aim of our study is to evaluate the performance of multiparametric magnetic resonance imaging (Mp-MRI) quantitative data in distinguishing benign from malignant musculoskeletal tumors.

Material and Method

Thirtysix patients (18 benign, 18 malignant) who were histopathologically diagnosed as bone or soft tissue tumors and examined with Mp-MRI between July 2018 and December 2020 were included in the study. With the two methods determined, ADCmean and ADCmin parameters were obtained with measurements made on DK-MRI data by two observers at the workstation, Ktrans, Kep, Ve, Vp and iAUC data and DWI images, and the findings were evaluated retrospectively. In-class correlation coefficient was used to evaluate the agreement between the observers.

The measured parameters were compared statistically between malignant and benign groups. The role of these measurements in determining the character of the tumor was evaluated statistically.

Results

All DK-MRI quantitative data (Ktrans, Kep, Ve, Vp and iAUC) were found to be significantly higher in malignant tumor tissue compared to normal tissue ($p < 0.05$). Only iAUC value was found to be significantly higher in benign tumors compared to normal tissue ($p < 0.05$).

Ktrans and Kep values were found to be statistically significantly higher in malignant tumors than in benign tumors in the measurements made with standard ROI ($p=0,011, p=0,013$).

Interobserver agreement was found to be excellent-good or moderate in the measurement of DC-MRI data. There was no statistically significant difference in ADC values between benign and malignant lesion groups ($p > 0.05$).

Conclusion

From the DCE-MRI quantitative data; Ktrans and Kep values performed with standard ROI were higher in malignant tumors than in benign tumors ($P < 0.05$).

It shows that Ktrans and Kep value, which is an indicator of increased permeability in the tumor, is an important parameter in determining the malignant character of the tumor. It is thought that the contribution of the method will become clearer with the standardization of measurement methods and technique in new studies.

Key Words: DCE MRI, Ktrans, Kep, iAUC, ADC, Ve, Vp, iAUC, ROI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik ve yumuşak doku tümörleri nadir görülen ve heterojen çeşitli grupları içeren tümör grubudur. Kemik ve kıkırdak sarkomları insanlarda görülen tüm malignitelerin sadece %0.5 ini oluşturmaktadır(1). Tanıda Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi pek çok görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Kesin tanının biyopsi materyalinin veya cerrahi materyalin patolojik incelemesi sonucu konulmasıyla birlikte, invaziv olmayan bilgilerin elde edilebilmesi amacıyla sıklıkla görüntüleme yöntemlerine başvurulur. BT ve PET'nin aksine radyasyon içermemesi ve yüksek kontrast çözünürlüğü ,MRG'yi önemli bir tanı aracı haline getirmektedir (9).

MRG kemik ve yumuşak doku tümörlerinde benign-malign ayrımının yapılabilmesinde, uzun kemiklerdeki medüller yayılım ve kemiğin medüllasının aralıklı tutulumunu (skip metastazları), kemiğin epifiz tutulumunu ve eklem içine uzanımını, komşu nörovasküler demetin ve eklemlerin tutulumunu çok detaylı ortaya koyarak tümörün evrelemesi, tedavinin planlanması ve prognoz tahmini açısından büyük öneme sahiptir (11). Multiparametrik MR (Dinamik kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DK-MRG), Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG); dokuların perfüzyonu, vaskülarizasyonu, vasküler permeabilite, intersitisyel alan volümü, lezyonun selülaritesi hakkında bilgi verir (2). DK-MRG parametrelerinin farklı tümör tiplerinde benign-malign lezyon ayrımında, tümörlerin tedavi sonrası değerlendirilmesinde (neoadjuvan ve cerrahi sonrası) rolü olduğu gösterilmiştir (3-4). DK-MRG parametrelerinin tümörün benign-malign ayrımında yararlı olduğu düşünülmekle birlikte literatürde bu konuyla ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (2).

Kas iskelet sistemi tümörlerinde gadolinyum içeren kontrast madde kullanılarak yapılan DK-MRG görüntüleme tümör karakterizasyonu, yerel evreleme ve tedavi sonrası takipte önemli bilgiler verir (5,6).

DK-MRG sinyal intensitesinin zamanla değişim grafiğini verir. Kantitatif ölçümlerle dokunun kapiller permeabilitesi, kan akımı, kan volümü, ekstraselüler-ekstravasküler volüm fraksiyonu gibi değerlerin ölçümüne olanak verir (7). Bu kantitatif parametrelerden biri olan Ktrans değeri damar içindeki kontrast maddenin permeabiliteye bağlı olarak hücre-damar dışı boşluğa geçiş oranıdır. Ktrans değeri

tümörün kapiller permeabilitesini yansıttığı için tümörün malign-benign karakterinin belirlenmesinde literatürde üzerinde en fazla durulan parametredir (8).

DAG'de belirlenen difüzyon katsayısı "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC-görünen difüzyon katsayısı) , tümörün hücreliliği ve malign potansiyeli hakkında öngöründe bulunmamızı sağlar (10).

Çalışmanın amacı yumuşak doku ve kemik tümörlerinde benign-malign ayrımında multiparametrik MRG 'den elde edilecek ADC, Ktrans, Kep, Ve, İAUC gibi parametreler ile histopatolojik tanının korelasyonunu değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kemik Ve Yumuşak Doku Tümörleri Hakkında Genel Bilgiler

Primer kemik tümörleri oldukça nadir görülen tümör grubu olup malign kemik tümörleri benign tümörlerden daha da nadirdir. Benign kemik tümörlerinin gerçek sıklığını belirlemek güçtür çünkü büyük bir kısmı asemptomatiktir.

Kemik sarkomlarının sıklığı %0,08 olarak tahmin edilmektedir; kemik sarkomlarının görülme sıklığı yumuşak doku sarkomlarına göre 10 kat daha azdır(11).

Potansiyel bir kemik tümörünün analizinde en önemli belirleyiciler; hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi, sınır özellikleri, kortikal tutulum ve periost reaksiyonu, yumuşak doku komponentinin olup olmaması, kemik matriks mineralizasyonu gibi faktörlerdir (12).

Görüntüleme çalışmaları, lezyonun doğası, boyut, anatomik konum, çevreleyen kemik veya yumuşak doku üzerindeki etki ve tutulum, bitişik eklemlerin ve nörovasküler yapıların tutulumu, lezyon karakterizasyonu ve biyopsi planlamasına yardımcı olabilir.

Tanı, evreleme ve biyopsi bazen güç olabilir ve büyük bir oranda görüntüleme ile bağımlıdır. Radyografi kemik tümörünün değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaya devam etse de kesitsel görüntülemeye dikkate değer ilerlemeler olmuştur. Kemik lezyonu değerlendirmesi için çok uygun olan yüksek doku kontrastı ve uzaysal çözünürlüğü nedeniyle MRG bu değerlendirmede liderlik yapmıştır.

2.1.1. PRİMER KEMİK TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI (WHO-Dünya Sağlık Örgütü 2013)

➤ Kemik Dokudan Kaynaklanan Tümörler

- Osteoma
- Osteoid osteoma
- Osteblastoma
- Konvansiyonel osteosarkom
- Düşük dereceli santral osteosarkom
- Telenjektatik osteosarkom
- Küçük hücreli osteosarkom
- Parosteal osteosarkom
- Periosteal osteosarkom
- Yüksek dereceli yüzeysel osteosarkom

➤ Kıkırdak Dokudan Kaynaklanan Tümörler

- .Kondroma
 - a) Enkondroma
 - b) Periosteal (Jukstakortikal) kondroma
- Osteokondroma
- Kondroblastoma
- Osteokondromiksoma
- Sinovyal kondromatozis
- Kondromiksoid fibroma
- Bizarre parosteal osteokondromatozis proliferasyonu(BPOP)
- Konvansiyonel kondrosarkoma
- Dediferansiye kondrosarkoma
- Periostal (Jukstakortikal) kondrosarkoma
- Mezenkimal kondrosarkoma
- Seffaf hücreli (clear cell) kondrosarkoma

➤ Dev Hücreli Tümör

➤ Ewing Sarkomu

➤ Kemik İliği Kaynaklı Tümörler

- Plazma hücreli myeloma

- Soliter plazmasitoma
- Kemiğin primer non Hodgkin lenfoması

➤ **Fibrojenik TÜMÖRLER**

- Desmoplastik fibroma
- Fibrosarkoma

➤ **Fibrohistiyositik Tümörler**

- Non-ossifiye fibrom ve bening fibröz histiyositom

➤ **Notokordal Tümörler**

- Benign notochordal cell tumor
- Kordoma

➤ **Vasküler Tümörler**

- Hemanjioma
- Epitelioid hemanjioma
- Epitelioid hemangioendothelioma
- Anjiyosarkoma

➤ **Myojenik, Lipojenik Ve Epiteliyal Tümörler**

- Leiomyosarkoma
- Lipoma
- Liposarkoma
- Adamantinoma

➤ **Tanımlanmamış Neoplastik Yapıdaki Tümörler**

- Anevrizmal kemik kisti
- Basit kemik kisti
- Fibröz displazi
- Osteofibröz displazi
- Langerhans hücreli histiyositoz
- Erdheim - Chester hastalığı
- Kondromezenkimal hamartoma
- Rosai - Dorfman disease

➤ **Undiferansiye Pleomorfik Sarkom**

2.1.2. KEMİK TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

2.1.2.1. Kemik Dokudan Kaynaklanan Tümörler

- Osteoma

Osteoma kompakt kemiklerin yüzeyinde gelişen benign bir kemik tümörüdür (11). Özellikle kafa ve yüz kemikleri gibi intramembranöz kemikleşme ile gelişen kemiklerde oluşur (12). Paranasal sinüslerde en sık frontal ve etmoid sinüslerde saptanır. Kranyumda daha çok dış tabulada görülür. Radyolojik olarak osteomlar kenarları düzgün ve bazen lobüle, çoğunlukla 2 cm'den küçük, uniform homojenitede çok dens kemik alanları şeklinde görülür. MRG'de intramedüller uzanımı ve yumuşak doku komponenti olmayan tüm sekanslarda hipointens iyi sınırlı kemik lezyonu olarak izlenir (13).

Otozomal dominant geçişli Gardner sendromunda multiple osteomların diğer benign tümörlerle birlikteliği tipiktir. Tüberosklerozda metakarpal ve metatarsal multipl osteomalar görülebilir (14).

-Osteoid Osteoma

Tüm benign kemik tümörlerinin yaklaşık %12'sini oluşturur (15). Büyüklüğü ile orantısız yaygın reaksiyon ve ağrı ile bulgu verir. Sıklıkla 10-25 yaş arasında ve erkeklerde daha sık oranda izlenir.

Genellikle uzun kemiklerin korteksinde diyafiz ve metadiyafizer yerleşimlidir. Tümör santralinde osteoid matriksle çevrelenmiş vasküler fibröz doku içeren nidus bulundurur.

Omurgada sıklıkla posterior elemanları tutar. Radyografi ve BT'de dens kortikal kemik içerisinde yerleşmiş oval litik lezyon olarak izlenir. MRG incelemede nidus arteriyel fazda yoğun kontrastlanır. Reaktif periost, yumuşak doku ve kemik iliği ödemi alanları daha agresif lezyonları taklit edebilir (16).

- Osteoblastoma

Osteoid osteoma ile histolojik benzerliğinden dolayı "dev osteoid osteoma " olarak adlandırılır. Omurganın posterior elemanlarını veya uzun kemiklerin diyafizini tutan, genellikle agresif olmayan ekspansil lezyonlardır. Radyolojik görünümü spesifik olmayıp yalnız litik, yalnız sklerotik ya da mikst görünümde olabilir.

Bu lezyonlar genellikle düzgün sınırlı, yuvarlak, ekspansil osteolitik görünümde olup kalsifikasyon içerebilir ve periosteal yumuşak dokusu belirgin olabilir. MRG

incelemede tümör dokusundan salgılanan prostoglandin nedeniyle kemik iliğinde ve yumuşak doku planlarında ödem izlenir (17).

-Osteosarkoma

Çocuklarda ve adölesanlarda lösemi ve lenfoma hariç tutulursa en sık görülen primer malign kemik tümörüdür (18). İmmatür osteoid matriks biriktiren mezenkimal kökenli iğsi hücreler ile karakterize yüksek dereceli birincil iskelet malignitesidir (19). İnsidansı yaşa göre bimodal dağılım gösterir. İlk pikini 10-14 yaş arası pubertal dönemde ikinci pikini 6.dekatta gösterir (20).

Adölesanlarda en sık alt ekstremitte uzun kemiklerinin metafizinde gelişir (vakaların ~ %75'i) ve bu fizyolojik kemik büyümesinin hormonal değişiklikleri ile osteosarkoma patogenezi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (21).

Kraniyofasiyal ve aksiyal görülme sıklığı yaşla birlikte artar, 60 yaşından sonra tüm osteosarkoma vakalarının %40'ı bu lokalizasyonlarda görülür. Paget hastalığı ve iyonizan radyasyon osteosarkoma insidansını arttıran faktörlerdir (25).

Kemiklerin yüzeyi boyunca meydana gelen jukstakortikal osteosarkomlar, bazı istisnalar olmasına rağmen, genellikle daha düşük derecelidir (22).

Tümör osteolitik veya osteoblastik olabilir ancak osteolizis ve sklerozisin karışımı en sık rastlanan şeklidir. Osteolitik patern nadirdir ancak telenjiektatik, fibroblastik ve kondroblastik alt tiplerde beklenen paternidir. Kodman üçgeni, güneş ışığı veya soğan zarı şeklinde periost reaksiyonları görülebilir. Kortikal destrüksiyon ve yumuşak doku kitlesi birlikteliği mevcuttur (23).

Telenjiektatik osteosarkom belirgin periost reaksiyonu ve sklerozis olmaksızın geniş ekspansil osteolitik lezyonlarla karakterizedir. Parosteal osteosarkom kemik yüzeyinden kaynaklanan düşük gradeli bir alt tip olup %4 oranında görülür. Olguların %75-80'inde distal posterior femuru tutan kitle belirlenir. Radyolojik olarak kitlenin santral bölümü periferine göre daha radyodens görülür. Sklerotik tümöral kitleyi korteksten ayıran radyolüsen bir çizgi belirlenebilir. Olguların %25-30'u oranında lezyonun yüzeyinde osteokondroma benzer şekilde hücreden zengin kıkırdak bir başlık seçilebilir. Periosteal osteosarkom kemik yüzeyinden kaynaklanan intermediate gradeli kondroblastik bir osteosarkom olup %2 oranında görülür.

MRG ile yumuşak doku ve eklem penetrasyonları, medüller kemiğin etkilenip etkilenmediği ve skip lezyonların varlığı araştırılabilir (24).

2.1.2.2. Kıkırdak Dokudan Kaynaklanan Tümörler

- Enkondrom

Kemiğin en sık görülen 2. benign tümörüdür. Genelde 3 - 4. dekatta görülürler. Genelde kısa tübüler kemiklerde ve uzun kemiklerin metafizinde medullar yerleşim gösterirler (26). Ellerde bulunan lezyonlar sıklıkla asemptomatiktirler. Ağrı malign dönüşümü düşündürmelidir (27). Enkondroma iyi sınırlı medüller lezyon şeklinde olup lobüle kontur ve endosteal skalloping görülebilir. Punktat ya da kıvrımlı çizgisel tarzda kondroid matriks kalsifikasyonu içerebilir. MRG görüntülemesinde T2A görüntülemesinde lobulleri vurgulayacak şekilde periferik ve septal parlaklaşma görülür. Lezyon içerisindeki kalsifik kesimler tüm sekanslarda hipointens izlenir.

Benign enkondromları ve düşük dereceli kondrosarkomları hem radyolojik hem de histolojik olarak ayırt etmek zor olabilir (28). Malign dönüşüm düşündüren radyolojik bulgular; belirgin endosteal çanaklaşma, kırık olmaksızın gelişen periost reaksiyonu, yumuşak doku komponentinin varlığı, lezyonun boyutunun 5-6 cm'denden büyük olması ve MRG'de kontrastın sıvanmasıdır (29).

Soliter enkondromlar %1 oranında maligniteye dönüşme riski taşırlar. Multipl enkondromatozis (Ollier Hastalığı) çoğunlukla tek taraflı veya tek ekstremitedeki metafiz ve diyafizde multipl enkondromlar ile karakterize, konjenital bir hastalık olup yaklaşık %30 oranında maligniteye dönüşme riski taşır. Yumuşak doku hemanjiomları ve enkondromatozisin görüldüğü kalıtsal olmayan konjenital Mafucci sendromlu hastalarda kondrosarkom gelişme riski, Ollier hastalarından daha fazladır. Soliter enkondromlara göre %100'e varan yüksek oranlarda malign dejenerasyon riski taşırlar (30).

-Osteokondroma (Ekzositoz)

En sık görülen kemik tümörüdür. Köken aldığı kemikten korteks ve kemik iliği ile devamlılık gösteren, kıkırdak kepi bulunan kemik çıkıntı şeklindedir. İkinci ve üçüncü dekatta görülür ve erkeklerde daha sıktır. Uzun tübüler kemiklerin metafizinde yerleşim gösterip diyafize doğru büyür.

Soliter lezyonlarda malign dejenerasyon oranı %1'den düşükken, multipl herediter ekzositozis da bu oran artar. Direk grafi ve BT de genellikle metafizlerde karnabahar şeklinde ekzositoz olarak görülür. MRG incelemede T2A görüntülerde ince, hiperintens kıkırdak kepi bulunan, kepi içerisinde düşük sinyalli mineralize alanlar

bulunan lezyon şeklinde izlenir (31). Çocuk ve adolesanlarda hyalin kartilaj 3 cm kadar olabilir. Yetişkinde eğer kartilaj kep kalınlığı MRG'de 1.5 cm 'den büyükse malign kondrosarkoma dönüşüm olasılığı artar. Radyografide kırıkta kepte düzensiz veya dağınık kalsifikasyon odaklarının ortaya çıkması malignite açısından kuşku uyandırır. Artan ağrı veya kitlenin büyümesi iskelet olgunlaşmasını tamamladıktan sonra kondrosarkoma dejenerasyonu düşündürür. Kontrastlı MRG'de kırıkta kepte periferik boyanma olabilir. Septal boyanma gösteriyorsa düşük greyde kondrosarkomu telkin eder (32).

- Kondroblastoma

İskelet sistemini tamamlamamış bireylerin epifizlerinden köken alan benign kırıkta tümördür. En sık 10-25 yaş arası izlenir. Çevre dokularda inflamatuvar değişikliklerin tetiklenmesi ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olur (33).

Görüntüleme bulguları: 'Epifizde ekzantrik yerleşimli, düzgün sklerotik kenarlı, kortikal harabiyet veya yumuşak doku kitlesi olmayan jeografik litik lezyon olarak izlenir.' Büyük ve uzun süreli lezyonlar düzgün, kalın periost reaksiyonu oluşturabilir. MRG incelemede T1'de inhomojen düşük sinyal T2'de inhomojen yüksek sinyal intensitesi ve komşu kemik iliği, yumuşak doku planlarında ödem izlenir (34).

- Kondrosarkoma

Malign hyalin kırıkta tümördür. En sık 5. ve 7. dekatlar arasında izlenmekte olup erkeklerde daha sıktır. Pelvik iliak kanat, proksimal femur, proksimal humerus en sık tutulan yerlerdir. Aksiyel iskelet kraniofasial kemikler, distal apendiküler iskelet de nadir olmakla birlikte tutulabilir. Kemiğin metafizini tutup epifize veya diyafize doğru uzanım gösterir.

Radyografide, metafizde, kondroid matrikse ait noktasal veya halkasal kalsifikasyon alanları içerebilen litik lezyon olarak izlenir. Kortikal incelmeye endosteal çanaklaşma ve ekspansiyon oluşturur. Daha yüksek dereceli lezyon nadir olup daha agresif görünüm sergiler. MRG postkontrast görüntüleme lezyonun derecesi ile değişkenlik gösterir. Düşük dereceli lezyonlarda lobule kırıkdağın etrafında periferik ve septal parlaklaşma izlenirken, yüksek dereceli lezyonlarda nekroz alanlarını çevreleyen daha yaygın parlaklaşma izlenir (35).

2.1.2.3. Dev Hücreli Tümör

Uniform büyük osteoklast benzeri dev hücreler ile karışık oval şekill mononükleer hücre tabakalarından oluşan kemik tümörüdür. Lokal olarak agresif özellikler gösterebilmelerine rağmen genel olarak benigndirler. Tüm DHT %5'i malign davranış gösterir. Genelde 3-4. dekatta ve kadınlarda daha sık izlenir.

Kemiğin ekleme komşu ucunda metafizden başlayıp epifize doğru uzanım gösterir. Eksantrik, geniş osteolitik lezyonlardır ve sabun köpüğü görünümü karakteristiktir. Sklerozis ve periost reaksiyonu tipik olarak yoktur. Agresif büyüyen olgularda lezyonlar büyüyerek epifizde ekspansiyon oluşturabilirler, komşu korteksi inceltebilirler. MRG' de T1AG' da hipointens, T2AG' da heterojen hiperintens görülür. Lezyon içerisindeki hemosiderin depozitlerine bağlı tüm sekanslarda hipointensite görülebilir.

2.1.2.4. Ewing Sarkomu

Değişken dereceli nöroektodermal diferansiyasyon gösteren yuvarlak hücreli sarkomdur. Ewing sarkomu çocukluk çağı ve genç erişkin döneminde osteosarkomdan sonra en sık görülen ikinci malign kemik tümörüdür. Primer malign kemik tümörlerinin %10-15' ini oluşturmaktadır. Ewing sarkomlu hastaların %90' ı 5-25 yaşları arasındadır (36). Uzun kemiklerin diyafizi veya metadiyafizinde yerleşim gösterir. En sık yerleşim yeri alt ekstremitedir (%45); takiben pelvis (%20), üst ekstremité (%13), vertebra ve kostalar (%13), yüz kemikleri (%2) gelir. Genellikle uzun veya yassı kemiklerin diyafizine yerleşmiş, permeatif tip kemik yıkımı oluşturan, soğan zarı şeklinde periost reaksiyonuna neden olan ve yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği agresif görünüm oluşturur. MRG' de T1AG' de kemik iliğine göre hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda komşu kaslara göre hiperintens, STIR görüntülerde ise yüksek sinyal özelliğine sahiptir. Tümör hemoraji, nekroz ya da kalsifikasyona sekonder heterojen görünümde olup MRG görünümü non spesifiktir (37).

2.1.2.5. Multipl Myeloma

Kemiğin en sık malign tümörü olan multiple myelom, kemik iliğini infiltre eden ve anormal immunoglobulin sentezi yapan plazma hücrelerinden kaynaklanır. Tipik olarak 5 - 7. dekatta görülür ve 40 yaştan önce görülmesi nadirdir. Erkeklerde kadınlara oranla

iki kat fazla sıklıktadır. Kemik ağrısı, kilo kaybı, anemi ve açıklanamayan osteoporoz sık görülen bulgulardır (38). Omurga en sık tutulum yeridir, ardından kemik iliğince zengin yassı kemikler; pelvis, kafatası, kostalar, klavikula ve skapula gelir.

Görüntüleme bulguları intramedüller litik zimba deliği lezyonlar, diffüz osteopeni, vertebralarda çökme fraktürleridir. Multipl myeloma da MRG' de normal kemik iliği görünümünden fokal ya da diffüz kemik iliği tutulumuna kadar değişen farklı sinyal paternleri görülür. T1A görüntülerde myelomatöz lezyonlar tipik olarak hipointens, T2A ve short tau inversion recovery (STIR) görüntülerde hiperintens ve kontrastlı serilerde belirgin kontrast tutulumu görülmektedir.

2.1.2.6. Kordoma

Embriyogenik notokord hücre artıklarından köken alan, yavaş büyüyen ve tekrarlayan düşük-orta dereceli malign kemik tümörüdür. %60 sakrokoksigeal, %40 sfenooksipital, %30 vertebral lezyon olarak görülür. Sakrokoksigeal lezyonlar daha çok bayanlarda 40-60 yaşlarında görülür. Sfenooksipital lezyonlar da ise cinsiyet farkı olmaksızın 20-40 yaşlarında görülür.

DG'de ekspansil özellikte destrukatif lezyon şeklinde görülür. BT'de kemik harabiyeti ile birlikte yumuşak doku kitlesi mevcuttur. Sakrumda daha fazla olmak üzere çevresel skleroz görülür. MRG'de multiloküle belirgin yumuşak dokusu olan kitle heterojen T1A kesitlerde orta-düşük sinyalde ve T2A kesitlerde homojen değil fakat genel olarak çok yüksek sinyal izlenir. Kitle içerisindeki hemoraji ya da miksoid materyale bağlı T1A' da yüksek sinyalli alanlar ve hemosiderin, kalsifikasyon ya da kemik fragmanlarına bağlı T2A kesitlerde düşük sinyalli alanlar görülür. Gd sonrası kitlede heterojen orta derecede kontrastlanma mevcuttur (39).

2.1.2.7. Kemik Lenfoması

Non-Hodgkin lenfomanın %5-15'i başlangıçta ektranodaldir, bunların %5'i kemik iliğinde ortaya çıkar. Tüm malign kemik tümörlerinin %3-7'sini oluşturur. Hayat boyunca yaşın artmasıyla görülme oranı artmakla birlikte en yoğun görüldüğü yaş aralığı 6. ve 7.dekattır.

DG' de kemik tutulum gösteren NHL görünümünün perimeatiz güve yeniğinden, geniş litik jeografik alanlara ve nadiren de sklerotik lezyonlara değişen geniş bir spektrumu vardır. Lezyona eşlik eden periost reaksiyonu, kortikal yıkım ve yumuşak

doku kitlesi görülebilir. MRG'de T1A'da fokal ya da diffüz hipointens alanlar, T2A'da fokal tümör infiltrasyon alanları heterojen hiperintensdir (40).

2.1.2.8. Hiperparatiroidinin Kahverengi Tümörü (Brown Tümör)

Brown tümörler, primer veya sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda karşılaşılan fokal reaktif osteolitik lezyonlardır (39). Gerçek bir tümör olmayıp osteoklastların neden olduğu kemik yıkımı, fibröz doku ve kanamalı-kistik alanlardan oluşur. Genel olarak uzun kemiklerin metafizlerinde, pelviste, maksillada, kostalarda ve el kemiklerinde görülür. DG'de hiperparatiroidiye bağlı tüm kemiklerde yaygın osteopeni vardır. Brown tümörü tek ya da çok sayıda belirgin nonsklerotik sınırlı yuvarlak ekspansil radyolusent lezyonlar şeklinde görülür.

MR görüntüleme bulguları, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensite, gadolinyum bazlı intravenöz kontrast uygulamasının ardından güçlü kontrastlanma ve T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen sinyal yoğunluğu olarak spesifik değildir (40). Tümör içeriğindeki mineralizasyon, kanama, kist oluşumu ve fibrozise göre değişik sinyal yoğunlukları vardır.

2.1.2.9. Fibröz Displazi

Fibröz displazi, normal kemik yapısının anormal fibro-osseöz bağ dokusu ile yer değiştirilmesi ile karakterize yaygın olmayan bir kemik hastalığıdır (41). Monostotik (%80) ve polyostotik (%20) formda olabilir. Monostotik fibröz displazi (MFD) daha çok kosta, femur, tibia ve kraniyofasiyal kemiklerde görülür. Polyostotik fibröz displazi (PFD) ise, kafatası ve fasiyal kemikler, pelvis, omurga, üst ekstremité, klavikula ve femurda görülür.

Çok nadir malign dönüşüm (%0.5) olmasıyla birlikte poliostotik formda malign değişim sıklığı artar. Özellikle McCune-Albright ve Mazabraud sendromlu hastalarda bu dönüşüm riski daha da fazladır. Bu nedenle takip gerekir. Radyolojik olarak; tutulan kemiğin ekspansiyonu, heterojen dansite veya homojen buzlu cam dansitesi görüntüsü ve kemiğin korteksinde incelme görülür. Kortikal yıkım ve yumuşak doku kitlesi eşlik etmez. MRG sinyali fibröz doku ve osseöz matriks miktarına göre değişkenlik gösterir.

2.1.3. METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİ

Metastatik kemik tümörleri, iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonlarıdır. İskelet sistemi, akciğer ve karaciğerden sonra metastatik tümörün en çok görüldüğü bölgedir. Çoğunlukla 40-60 yaş arası erişkinlerde görülmekte olup çocukluk çağında nadir rastlanmaktadır. Erişkinlerde iskelet sistemi metastazlarının %80'den fazlasındaki primer malignite; prostat, meme, akciğer, böbrek ve tiroid yerleşimlidir.

İskelet sistemi metastazlarının yarıdan fazlasında erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda meme kanseri sorumludur. Prostat kanserinin kemik metastazında öncelikli anatomik yerler vardır. Batson pleksusu yoluyla venöz drenaj nedeniyle lomber vertebralar, pelvis ve proksimal femur tümör hücrelerinin ilk ulaştığı kapiller yataklardır. Her ne kadar sık rastlanan kanserler herhangi bir kemiğe metastaz yapabilirse de bazı bölgelerin tutulumu belli primer lezyonları düşündürmektedir. Örneğin distal ekstremitelerde özellikle el ve ayaklarda metastatik lezyonlar saptandığında akla ilk gelen primer malignite bronş kanseridir. Kafatasını en sık tutan tümörler multipl myeloma, akciğer ve meme kanserleridir. Aksiyel-iskelette saptanan metastatik lezyonlardan en sık sorumlu olan meme kanseridir.

Metastazlar çeşitli görünümde olabilmektedir. Örneğin prostat kanseri sıklıkla sklerotik olmasına rağmen litik-sklerotik miks paternde gösterebilir. T2A görüntülerde heterojen hiperintens sinyalde olabilmektedir. Lezyonda skleroz olması hem T1A, hem de T2A görüntülerde hipointens sinyalde görülmesine neden olur. Böbrek ve tiroid kanserinin metastazları oldukça hipervaskülerdir.

2.1.4. YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI (2013)

➤Adipositik Tümörler

Benign: Lipom, lipomatozis, periferik sinir lipomatozisi, lipoblastom, lipoblastomatozis, hibernom, anjiyolipom, miyolipom, kondroid lipom, extrarenal anjiyomiyolipom/myelipom, içsi hücreli/pleomorfik lipom

Intermediate: Atipik lipomatöz tümör (adipositik, sklerozan, inflamatuvar), iyi

diferansiye liposarkom

Malign: Liposarkom (dediferansiye, miksoid, pleomorfik, NOS)

➤ **Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler**

Benign: Nodüler fasiit, proliferatif fasiit, proliferatif miyozit, miyozitis ossifikans, parmakların fibroosseöz psödotümörü, iskemik fasiit, elastofibroma, infantın fibröz hamartomu, fibromatozis kolli, juvenil hyalin fibromatozis, inklüzyon cisimli fibromatozis, tendon kılıf fibromu, desmoplastik fibroblastom, mammaryan tip miyofibroblastoma, kalsifik aponörotik fibrom, Gardner fibromu

Intermediate

I. Lokal Agresif: Palmar/plantar fibromatozis, desmoid tip fibromatozis, lipofibromatozis, dev hücreli fibroblastom

II. Nadiren Metastatik: Dermofibrosarkoma protuberans (fibrosarkomatöz, pigmente), soliter fibröz tümör, inflamatuvar miyofibroblastik tümör, düşük gradeli miyofibroblastik sarkom, miksoinflamatuvar fibroblastik sarkom/atipik miksoinflamatuvar fibroblastik tümör, infantil fibrosarkom

Malign: Erişkin fibrosarkom, miksofibrosarkom, düşük gradeli fibromiksoid sarkom, sklerozan epiteloid fibrosarkom

➤ **Fibrohistiyositik Tümörler**

Benign: Tenosinovyal dev hücreli tümör (Lokale, Diffüz, Malign), Benign fibröz histiyositom

Intermediate: Pleksiform fibrohistiyositik tümör, yumuşak dokuların dev hücreli tümörü

➤ **Düz Kas Tümörleri**

Benign: Leomiyom (derin yumuşak dokular kaynaklı)

Malign: Leomiyosarkom

➤ **Perisitik (perivasküler) Tümörler:** Glomus tümörü (glomangioma, malign

glomus tümör), miyoperisitom (miyofibrom, miyofibromatozis), anjiyoleiomyoma

➤ **İskelet Kas Tümörleri**

Benign: Rabdomiyom

Malign: Embriyonel rabdomiyosarkom, alveolar rabdomiyosarkom, pleomorfik rabdomiyosarkom, içsi hücreli/ sklerozan rabdomiyosarkom

➤ **Vasküler Tümörler**

Benign: Hemanjiom (sinovyal, venöz, kapiller, intramusküler, kavernöz, arteriyovenöz hemanjiom/malformasyon), epiteloid hemanjiom, anjiyomatozis, lenfanjiom

Intermediate:

I. Lokal Agresif: Kaposiform hemanjiendoendotelyoma

I.Nadiren Metastatik: Ağsı hemanjiendoendotelyoma, papiller intralenfatik anjiendoendotelyoma, kompozit hemanjiendoendotelyoma, kaposi sarkom

Malign: Epiteloid hemanjiendoendotelyoma, yumuşak doku anjiosarkomu

➤ **Gastrointestinal Stromal Tümörler**

Benign gastrointestinal stromal tümörler, malignite potansiyeli belirsiz gastrointestinal stromal tümörler, malign gastrointestinal stromal tümörler

➤ **Sinir Kılıfı Tümörleri**

Benign: Schwannom (ve varyantları), melanotik schwannom, nörofibrom (ve varyantları), perinörom, granüler hücreli tümör, dermal sinir kılıf miksomu, soliter sınırlanmış nörom, ektopik meningiom, nazal glial heterotopi, benign triton tümör, hibrit sinir kılıfı tümörü

Malign: Malign periferik sinir kılıfı tümörü, malign epitelyal sinir kılıfı tümörü, malign triton tümör, malign granüler hücreli tümör, ektomezenkimom

➤ **Kondroosseöz Tümörler**

Yumuşak doku kondromu, mezenkimal kondrosarkom, ekstraskeletal osteosarkom

➤ **Belirsiz Diferansiyasyonlu Tümörler**

Benign: Akral fibromiksom, intramuskuler miksom (ve selüler varyantlar), jukstaartiküler miksom, agresif anjiyomiksom, pleomorfik hiyalinize anjiyektatik tümör, ektopik hamartomatoz timoma

Intermediate:

I. Lokal Agresif: Hemosiderotik fibrolipomatöz tümör

II. Nadiren Metastatik: Atipik fibroksantom, anjiyomatoid fibröz histiositom, ossifiye fibromiksoid tümör (malign varyantlar), mikst tümör NOS (not otherwise specified), malign mikst tümör NOS, miyoepitelyoma, miyoepitelyal karsinom, benign fosfatürik mezenkimal tümör, malign fosfatürik mezenkimal tümör

Malign: Sinovyal sarkom NOS (iğsi hücreli, bifazik), epiteloid sarkom, alveolar yumuşak kısımlı sarkom, yumuşak dokuların berrak hücreli sarkomu, ekstraskeletal miksoid kondrosarkom, ekstraskeletal ewing sarkom, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör, ekstrarenal rabdoid tümör perivasküler epiteloid hücre diferansiyasyonlu neoplaziler (pecoma – benign, malign, intimal sarkom)

➤ **Undiferansiye/Kategorize Edilemeyen Sarkomlar**

Undiferansiye iğsi hücreli sarkom, undiferansiye pleomorfik sarkom, undiferansiye yuvarlak hücreli sarkom, undiferansiye epiteloid sarkom undiferansiye sarkom NOS

2.1.5.YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

2.1.5.1. Benign Yumuşak Doku Lezyonları

Lipom

Tüm yumuşak doku tümörlerinin neredeyse %50'sini oluşturur. Matür yağ dokusu içerirler. Normal yağ dokusuyla mikroskopik benzerliklere rağmen, son çalışmalar tipik kutanöz lipomların yaklaşık % 50-60'ında sitogenetik anormallikler tanımlamıştır (42).

Lipomların çoğu, anatomik yerleşime göre yüzeysel (subkutan) veya derin olarak kategorize edilir. Yüzeysel lipom çok daha yaygındır, derin lipom vakaların sadece % 1'ini oluşturur (43). Çoğu yağlı retroperitoneal tümör iyi diferansiye veya dediferansiye liposarkom olmasına rağmen, lipomlar retroperitonda da oluşabilir (44). Tipik lipomlar nodüler yumuşak doku ve kalın septa içermeyen yumuşak yapıda, mobil ve yavaş büyüme paterni olan palpabl kitlesel lezyonlardır.

Hemanjiyom

Hemanjiyomlar yumuşak dokunun en sık görülen vasküler anomalileridir. Bebeklik ve çocukluk döneminin en yaygın tümörüdür. Hemanjiyomlar içerdikleri baskın damar türüne göre ; kapiller, kavernöz, arteriyovenöz ve venöz olarak sınıflandırılırlar. Kapiller hemanjiomlar çocukluk döneminde en sık görülen subtip olup onu kavernöz hemanjiom izler. Büyük çoğunluğu adolesan dönemine kadar involüsyona uğrar.

Hemanjiomlar, serpentin damarlar, yağ dokusu, düz kas, hemosiderin ve flebolit gibi farklı doku komponentleri içerebilirler. Flebolitler distrofik kalsifikasyonlar olup radyografilerde ve BT görüntülemeye kolayca saptanabilir ve ayırıcı tanıda hemanjiyom lehine katkı sağlar (45).

Fibromatozisler

Kas-iskelet sistemi fibromatozları, histopatolojik olarak fibröz doku proliferasyonu nedeniyle oluşan,benzer patolojik görünümlere ve değişken klinik davranışlara sahip çok çeşitli yumuşak doku lezyonlarını ifade eder (46). İnfiltratif büyüme paternine sahip, ağrısız ancak metastaz yapmayan formundan,ağrılı ve metastaz yapma eğilimi gösteren tümörlere kadar farklı spektruma sahip olabilirler. Lokasyona göre fibromatozislerler süperfisial (fasial) ve derin (muskuloaponevrotik) yerleşimli olarak ikiye ayrılır.

Yüzeyel fibromatozisler:

I. Palmar fibromatozis (Dupuytren Hastalığı): Lezyonlar tipik olarak distal palmar kıvrım seviyesinde, fleksör tendonlara paralel ve yüzeysel uzanan subkutan yerleşimli nodüllerden ve kordlardan oluşur. Yüzeysel fibromatozislerin en yaygını olarak bilinir ve popülasyonun %1-2 sini etkilediği düşünülmektedir. MRG incelemede, tendonlar ile kıyaslandığında T1AG ve T2AG'de düşük sinyal intensitesi hiposelülerite ve dens kollojen içeriğinin fazla olduğunu gösterir. Bu tip lezyonların cerrahi sonrası daha az rekürrens gösterdiği bildirilmiş olup bu nedenle cerrahi öncesinde tedavi planlamasında MRG'nin önemi ortaya çıkmaktadır. Selüler lezyonlar MRG' de komşu tendona göre orta-yüksek sinyal intensitesine sahiptir ve diffüz kontrastlanma gösterir.

II. Plantar fibromatozis (Ledderhose Hastalığı): Hastalar tipik olarak ayak tabanının medial tarafında sert, deri altı nodüller veya daha fazlasından oluşan kitle yakınması ile başvurur. Tipik MR görüntüleme bulgusu derin plantar fasya aponevrozu boyunca uzanan yumuşak doku kitlesidir. Bu lezyonların sinyal intensiteleri hücresel içeriklerine göre değişebilir, düşük sinyalli lezyonlar daha yoğun kollajen içerirler.

Derin fibromatozisler:

I. Desmoid Tümörler: Benign histolojik lezyonlar olmasında rağmen özellikle derin fibromatozisler yüzeysel lokalizasyonlulara göre daha büyük boyutlara ulaşabilen, lokal agresif davranış gösteren ve daha hızlı büyüyen lezyonlardır (47). Desmoid tip fibromatozun sinyal yoğunluğu da lezyonun kollajen ve hücresellik derecesine göre değişir.

Dev Hücreli Tendon Kılıf Tümörü (DHTKT) ve Pigmente Villonodüler Sinovit (PVNS)

Lokalizasyonlarına göre intraartiküler ve ekstraartiküler, büyüme paternlerine göre ise nodüler-lokalize ve diffüz olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Lokalize tip tenosinoviyal dev hücreli tümör, nodüler tenosinovit olarak da bilinir. En sık parmakları tutan, tendon kılıfını içinde benign sinoviyal proliferasyondur. PVNS ile aynı patolojik oluşumu temsil eder. Dev hücreli tendon kılıf tümörleri pigmente vilonodüler sinovitin nodüler - ekstraartiküler formudur. PVNS sıklıkla diz eklemi gibi büyük eklemler

komşuluğunda yer alır. Sıklıkla yavaş büyüyen ağrısız lezyonlardır. MRG'de komşu kas dokusuna göre izo-hipointens görünümündedirler ve sıklıkla kontrastlı incelemelerde kontrastlanırlar. T2A gradient eko incelemelerde hemosiderin içeriği nedeniyle blooming artefaktı oluşturmurlar (48).

Benign Periferal Sinir Kılıfı Tümörleri

Soliter benign periferik sinir kılıfı tümörleri schwannoma (nöroleioma) ve nörofibroma olarak iki ana gruba ayrılır. Periferik sinir kılıfı tümörlerinde çoğu zaman görüntüleme bulgularıyla histolojik alt tipleri arasında ayırım yapmak mümkün olmaz. Ayırıcı tanı yaparken hastanın demografik özellikleri, önceden var olan durumlar (nörofibromatozis tip 1 gibi), tümörün büyüme hızı gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (49).

Schwannomalar nörofibromlardan biraz daha az yaygın olup iyi huylu yumuşak doku tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur (50). Schwannomalar eksantrik yerleşimli, kapsüllü ve periferik sinir ile ayrımı yapılabilen benign periferik sinir kılıfı tümörüdür. Bu nedenle nörofibromun aksine sinir fonksiyonu genellikle cerrahi ile korunabilir. Nörofibromalar ise sinir fasikülünden ortaya çıkar, merkezi konumdadır, nadiren kapsüllenir ve ilgili sinirden ayrılamaz (51). Lezyonların %90'ı sporadik olup %3'ü nörofibromatozis tip 2 ve %2'si schwannomatis ile ilişkilidir.

Nörofibromların yaklaşık %10'u nörofibromatozis tip 1 (NF 1) ile ilişkilidir. NF 1'li hastalarda pleksiform nörofibromların malign periferik sinir kılıfı tümörüne transformasyon insidansı %8-12 ile artmıştır. Periferik sinir tümörleri genellikle T1 ağırlıklı incelemelerde hipo- izointens, T2 ağırlıklı incelemelerde ise komşu yağ dokusuna göre hiperintens görünümündedir. Nörofibromlarda kollejenöz sanral içerik nedeniyle izlenen santral hipointensite olarak bilinen hedef işareti daha sık görülür. Schwannomalarda nörofibroma kıyasla kistik, hemorajik değişiklik ve fibrozis olasılığı daha fazladır.

Gut

Hiperürisemi sonucunda oluşan özellikle el, ayak dirsek diz ve omurga eklemlerini tutan, gerçek bir neoplazi olmayıp yumuşak doku tümörünü taklit edebilen kristal depo hastalığıdır. Yumuşak dokuda tofus denilen monosodyum ürat depolanmaları

meydana gelir. MRG incelemede kontrastlı serilerde heterojen parlaklaşma tümörü taklit edebilir (52).

Benign Fibröz Histiyositom

Cilt altı doku, derin yumuşak doku veya organlarda yerleşen, nadir benign fibrohistiyositik tümördür. Yerleşim yerine göre kutanöz ve derin olmak üzere alt tiplere ayrılır. Derin lezyonlar en sık ekstremitelere ya da paraspinal kaslarda olur. Ağrısız yavaş büyüyen kitle şeklinde bulgu verirler. MRG'de T1AG hipo-izointens, T2AG'de değişken sinyal intensitesi izlenir. Lokal nüks riski %22-60 ile yüksektir (53).

2.1.5.2. Malign Yumuşak Doku Tümörleri

Malign Fibröz Histiyositom/Fibrosarkom

Malign fibröz histiositom (MFH), WHO tarafından düzenlenen yeni kılavuzlarda farklılaşmamış yüksek dereceli pleomorfik sarkom ile aynı anlamda kullanılır. MFH tüm yetişkin yumuşak doku sarkomlarının %25-40 ile en sık görüleni olup agresif bir tümördür. Storiform ve/veya pleomorfik(%50-60), miksoid(%25), dev hücreli(%5-10) inflamatuvar (<%5) alt tipleri bulunmaktadır.

Radyoterapi görmek ve altta yatan Paget hastalığı etyolojisinde rol oynamaktadır. MFH gibi kötü huylu sarkomlara ikincil dönüşüm, fibröz displazi, dev hücreli tümör, enkondrom, kronik osteomyelit ve osteonekrozda da bildirilmiştir. Tepe insidansı beşinci dekat olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Klinik olarak hastalar, ortalama 5-10 cm boyutlu, ağrısız, yumuşak doku şişliği şeklinde prezante olurlar. Alt ekstremiteler (%50), üst ekstremiteler (%25) ve retroperiton (%15) en sık görüldüğü alanlardır (55).

Fibrosarkom, ekstremitelerin derin yumuşak dokularını tercih eden malign fibroblastik/miyofibroblastik tümördür. Önceden tedavi edici radyasyona maruz kalan hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir. Travma, termal yaralanma, yabancı madde implantları katkıda bulunan faktörler olarak öne sürülmüştür. En sık yaşamın 3. ve 5. dekatında ağrısız büyüyen yumuşak doku kitlesi olarak izlenir. Başka bir yumuşak doku tümörünün içinde ortaya çıkabilirler.

Yumuşak doku sarkomlarının farklı tiplerinde görünüm önemli oranda örtüşür. T1A serilerde kas dokusu ile izointens, T2A serilerde heterojen hiperintens görülürler. Değişen miktarlarda kollojen, miksoid doku, hemoraji ve nekroz içermeleri sebebiyle MRG incelemede oldukça heterojen görünüm sergileyebilirler. Kanamadan kaynaklanan sıvı-sıvı seviyeleri izlenebilir. %5-20 olguda periferde kalsifikasyon mevcuttur. Kontrastla heterojen yoğun parlaklaşma gösterirler (54).

Liposarkomlar

Liposarkom ikinci en yaygın yumuşak doku sarkomudur.

İyi Diferansiye Liposarkom

Atipik lipomatöz tümör olarak da adlandırılır. Ağırlıklı olarak yağdan oluşan orta dereceli lokal agresif tümördür. Yumuşak doku kitlesinin tipik olarak %75'inden fazlası yağdan oluşmaktadır, septa ve değişken nodülerite içerir. %75'i ekstremitelerin derin yerleşimindedir. En sık hayatın 5.ve 7.dekatında izlenir. Liposarkomun %40-50 ile en yaygın formunu oluşturur. Genellikle lokal agresif özellikler gösterip metastaz yapmazlar. Lezyon dediferansiye hale gelirse prognoz önemli ölçüde kötüleşir (57).

T1A serilerde lezyonun büyük bir bölümü ciltaltı yağ ile benzer sinyal intensitesinde olup değişen derecelerde nodülerite ve septa içerirler. Yağ baskılı T2A serilerde baskılanırlar. Kontrastlı serilerde nodüllerde ve septada hafifden belirgine değişen miktarda kontrastlanma izlenebilir. Ayırıcı tanıda lipom veya yağ nekrozu düşünülmelidir (56).

Miksoid Liposarkom

2. en sık liposarkom alt tipidir (%20-50). İçerdiği yuvarlak hücre komponentine göre orta-yüksek gradeli malign lezyonlardır. Lezyonun %25 den azı yağ komponenti olup görüntüleme ile gözle görünür lipomatöz doku olmayabilir. T1AG'de düşük sinyal T2AG'de yüksek sinyal nedeni ile kist ile karışır. Kistten ayırım için kontrastlı seriler gereklidir. Heterojen veya homojen kontrastlanma paterni gösterebilmekle birlikte daha yoğun parlaklaşma kötü prognozla ilişkilidir. Yuvarlak hücre bileşenli lezyonlar diffüz kontrastlanma paterni gösterirler (58).

Sinovyal Sarkom

Tüm yumuşak doku sarkomlarının %2.5-10'unu oluştururlar. Sinoviyal sarkomlar, nispeten yaygın, orta ile yüksek dereceli kötü huylu yumuşak doku tümörleridir. Genellikle başlangıçta sessiz seyreder, genç hastaları etkiler ve en yaygın olarak dizleri çevreleyen yumuşak doku etrafında yerleşim gösterir. Sinovyal sarkomlar büyük oranda ekstremitelerde lokalize olup %80-95'i eklemlerin yakınında yerleşim göstermektedir.

Tümör sinovyumdan kaynaklanmaz ve vakaların %10'undan daha azı intraartikülerdir. Lezyonlar periferik kalsifikasyon içerebilir ve kalsifikasyon içeren yumuşak doku osteosarkomu/kondrosarkomu, miyozitis ossifikans ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri ile ayırıcı tanıya girer. Sinovyal sarkomlar T1AG'de komşu kas dokusu ile benzer veya hafif hiperintens sinyal özelliği göstermektedir. Ancak distrofik kalsifikasyon ve fibrotik bantlara bağlı düşük, nekrotik-kistik alanlara bağlı çok yüksek ve yumuşak doku komponenti nedeniyle yüksek sinyal alanları içermesi nedeniyle T2A görüntüsüne "üçlü işaret" denir (59).

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPSKT)

Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Bu vakaların yaklaşık %25-70'i NF 1, %10-20 si radyasyon ile ilişkilidir. Ağrı, güçsüzlük, duyu kusuru gibi semptomlar oluşturt. Boyutu genellikle 5 cm' den büyük ve kötü sınır özellikleri gösterirler. MPSKT, genellikle siyatik sinir, brakial ve sakral pleksus sinirleri gibi orta-büyük ölçekli sinirleri etkiler (60).

Benign ve malign lezyonların ayırımında; lezyon sınırlarının düzensizliği, nekroz varlığı gibi parametreler göz önünde bulundurulabilir. Santral nekroz malign lezyonlarda daha sık iken eski schwannomlarda da zaman zaman hemoraji ve kalsifikasyon görülebilir (61).

Leiomyosarkom

Düz kastan kaynaklanan yüksek gradeli tümörlerdir. Kan damarı, yumuşak doku, cilt altından kaynaklanabilir. Kadınlarda retroperitoneal yerleşim daha sık

görülmekteyken erkeklerde ağırlıklı periferik yerleşimli lezyonlar görülür. Prognoz retroperitoneal yerleşim, yüksek mitoz oranı ve 5 cm'den büyük boyut ile kötüleşir. Metastazlar genelde başvuru sırasında mevcuttur. Lezyonlar tipik olarak komşu kas dokusuna göre T1AG'de hipo-hafif hiperintens, T2AG'de heterojen hiperintens görünümündedir. MRG 'de aldatıcı olarak kapsüllü görünümde nonspesifik yumuşak doku kitlesi izlenimi verebilir. Kanamaya bağlı sıvı-sıvı seviyeleri, ve kalsifikasyon izlenebilir. Kontrastla yoğun heterojen parlaklaşırlar (62).

2.2. Görüntüleme Yöntemleri

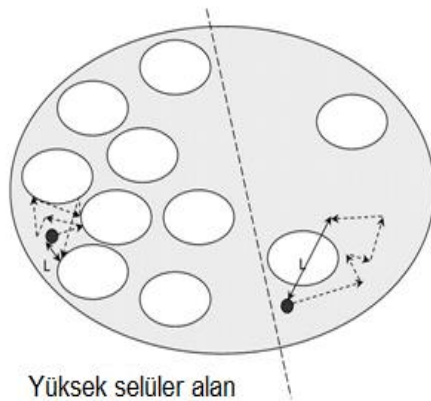
2.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme güçlü manyetik alan içerisinde radyofrekans (RF) pulsları ile incelenecek dokuların T1 ve T2 zamanlarının farkından yararlanılarak dokular arasında kontrast farklılığı oluşturulmasına dayanan inceleme yöntemidir (63). Rutin MRG incelemesine, DAG ve DK-MRG sekansları eklenerek incelenen tümörün karakterizasyonun ve ayırıcı tanısında önemli aşamalar kaydedilmiştir.

2.2.1.1. Manyetik Rezonans Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Su ve diğer küçük moleküllerin termal enerjilerinden kaynaklanan rastgele hareketlerine difüzyon denir. Molekülleri çevreleyen sistemin sıcaklığı, moleküllerin büyüklüğü gibi faktörlerden etkilenmektedir. Moleküllerin kendi kinetik enerjilerine ve ortam koşullarına bağlı bu hareketine Brownian hareket adı verilmektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), su moleküllerinin doku içindeki mikroskobik hareketlerini ölçerek dokunun mikroyapısal özelliklerini gösteren bir yöntemdir (64). Biyolojik dokularda, DAG sinyali hücre dışı, hücre içi ve damar içi alanda su moleküllerinin hareketinden türetilir. Moleküllerin mobilite farkı elde edilen görüntülerdeki kontrast farkını oluşturur (65). Su moleküllerinin doku içerisindeki intraselüler ve ekstraselüler mesafedeki dağılımı yaklaşık 3:1 oranındadır. Ekstraselüler mesafede suyun önünde önemli bir engel olmadığından difüzyon görece daha hızlıdır (66). İntraselüler mesafede ise su molekülleri hücre membranı, organeller ve diğer makromoleküller gibi engellerle karşılaşacağından difüzyon görece kısıtlıdır. Hastalıklar suyun intra ve ekstraselüler mesafedeki dağılımını etkileyerek dokunun difüzyon sinyalini değiştirirler. Örneğin akut enfarktta veya yüksek gradeli malignitelerde intraselüler su hacmi artıp

ekstraselüler su hacmi azalacağından suyun difüzyonu daha kısıtlıdır. Doku hasarıyla giden kronik hastalıklarda ise ekstraselüler alandaki su hacmi artacağından difüzyon daha serbesttir. Mikroyapıları belirli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. (Örneğin; beyaz cevher). Mikroyapıları randomize düzenlenmiş dokularda su moleküllerinin difüzyonuna belli bir yönde engel bulunmadığında bu hareket izotropik difüzyon şeklinde adlandırılır (Örneğin; gri cevher) (69). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ilk olarak 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır (67). Bu görüntüleme, standart T2A spin eko sekansları temelinde moleküllerin difüzyona hassaslaştırıcı gradientler ile uyarılması ve hareketli moleküllerin oluşturmuş olduğu sinyal kaybının ölçülmesi prensibine dayanır. Spin eko T2A sekansı difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180° RF pulsundan önce ve sonra güçlü bir gradient puls eklenir. Uygulanan difüzyon gradyanları eşit büyüklükte ancak ters yöndedir. Birinci gradyan protonları defaze ederken, ters yöndeki ikinci gradyan hareketsiz protonları refaze eder. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlar ise refaze eden gradyana maruz kalmadıklarından başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı olarak azalma gösterir. Difüzyon ölçümünde kullanılan gradyanın gücü (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (66).



Şekil 1: Heterojen hücresellik gösteren tümör veya dokunun temsili. Belirli bir gözlem süresi içinde hücre dışı sıvıda protonların kat ettiği ortalama yol uzunluğu "L", hücresel membranlar tarafından rastgele hareketin engellenmediği düşük hücresellik bölgelerinde çok daha büyüktür (73 numaralı kaynaktan alınmıştır).

DAG tarafından ölçülen hareket derecesi, moleküllerin rastgele hareketinin bir sonucu olarak belirli bir gözlem süresi ('difüzyon süresi') içinde vücutta protonlar tarafından kat edilen ortalama yol uzunluğu 'L' ile ilgilidir (73). Sinyal kaybının miktarı doğrudan su hareketinin derecesi ile orantılıdır ve bu da protonların ortalama yayılma yolu uzunluğu "L" ye bağlıdır.

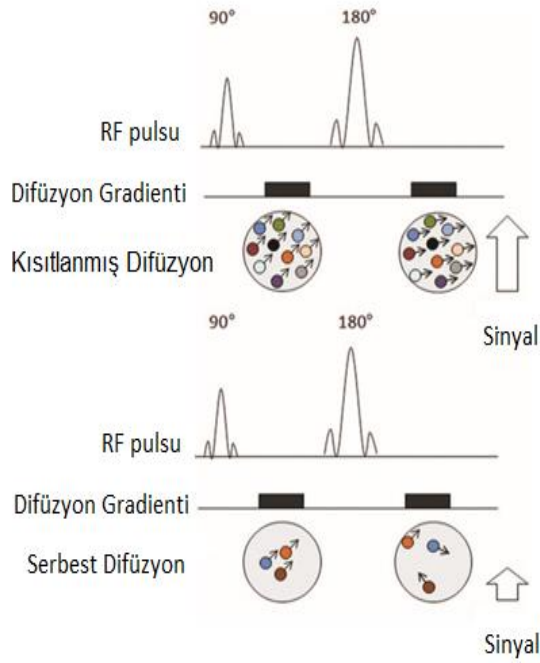
Kantitatif olarak birim vokal başına düşen sinyal intensitesi şu şekilde hesaplanır:
 $SI = SI_0 \times \exp(-b \cdot D)$

- SI_0 : T2 ağırlıklı imajdan elde edilen sinyaldir.
- D: (Difüzyon katsayısı) Moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesi ile hesaplanır; katsayı bu değer eğimidir (69). Yavaş hareket eden protein gibi büyük moleküller daha düşük "D" değerine sahipken, hızlı hareket eden su molekülleri ve benzeri moleküller ise daha yüksek "D" değerine sahiptir.
- b değeri: Elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, yani uygulanan gradyanın gücü, uygulanma süresi gibi parametreler belirler. 'b değeri' arttıkça sinyal-gürültü oranı azalmakta ve böylece görüntünün kalitesi azalmaktadır. Ancak görüntünün difüzyon ağırlığı artmakta ve T2A azalmaktadır.
- Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient –ADC): Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünür difüzyon katsayısı terimi kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil; damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere de bağlıdır.

Single shot ekoplanar görüntüleme (SS-EPI) tekniği, DAG'de en yaygın kullanılan sekans olup yalnızca hızlı görüntü elde etmekle kalmaz, aynı zamanda hareket artefaktlarını da azaltır (68). Öncelikle difüzyon gradyanları kapalıyken ($b=0$) EPI SE T2 görüntüleri elde edilir. Daha sonra birbirine dik 'x, y, z' yönlerinde farklı b değerleri kullanılarak gradyanlar tekrarlanır ve anizotropik dokularda, uygulanan eksene göre farklı sinyal intensiteleri elde edilir. Bunlara anizotropik difüzyon ağırlıklı görüntüler denir. Burada görüntü kontrastını belirleyen parametreler difüzyon vektörünün yönü,

büyüklüğü ve T2 sinylidir. Kaynak görüntülerin geometrik ortalaması alınarak trace DAG elde edilir. Trace DAG'da yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Böylece görüntünün kontrastını difüzyonun büyüklüğü ve dokunun T2 ağırlığı ile belirler (71).

Trace DAG'da önemli miktarda T2 etkisi olduğundan çok uzun ya da çok kısa T2 değeri olan lezyonlar görüntüde yapay bir parlaklaşma ya da kararmaya neden olur (71). Bunu ortadan kaldırmak için her vokselde trace DAG sinyali, T2 sinyaline bölünerek çeşitli matematiksel yöntemlerle ADC haritası elde edilir. Difüzyonun yönünden ve T2 etkisinden bağımsız yalnızca difüzyonun büyüklüğünü değerlendirme olanağı sağlar (72).



Şekil 2: DAG sekansını anlatan şema. Spin eko sekansına 180°den önce ve sonra zıt yönde difüzyon gradyanı uygulanır. Kısıtlanmış difüzyonda (üstte) sinyal kaybı olmazken serbest difüzyonda sinyal kaybı izlenir (71 numaralı kaynaktan alınmıştır). RF = radyofrekans

2.2.1.1.1. DAG'nin Klinik Kullanımı

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, onkolojik görüntüleme alanında muazzam bir potansiyele sahip olup uygulaması kolaydır ve standart bir MR incelemesine çok az zaman ekler.

Malign lezyonların hücresel yoğunluğu köken aldıkları dokulardan daha yüksek olduğu için çevredeki normal doku, ödem ve benign tümörlere kıyasla daha düşük ADC değerlerine sahiptir (73). Bu yönüyle tümörün saptanmasında kullanılabilir.

Tümör dokularında DAG üzerindeki sinyal zayıflamasının en önemli bileşeni, hücre dışı boşluklarda su moleküllerinin difüzyonudur. Genel olarak, kötü huylu tümörler nükleer kontur deformasyonu, genişlemiş çekirdekler ve hiperkromatizma gösterirken aynı zamanda yüksek bir hücresellik gösterir. Sonuç olarak, su moleküllerinin hücre dışı difüzyon alanı azalır ve kötü huylu tümörlerin ADC değeri azalır.

DAG'yi fonksiyonel bir MR dizisi olarak kullanan araştırmalar, kas-iskelet sistemi tümörleri için kalitatif ve kantitatif kriterler geliştirmeye odaklanmıştır. Yapılan çalışmalarda ADC değerleri genellikle benign tümörlere kıyasla malign tümörlerde daha düşüktür (75). DAG'de maligniteyi düşündüren özellikler, yüksek b değerlerinde görülen hiperintensite ve ADC haritasında buna karşılık gelen hipointensite alanlarıdır (76).

Klinik uygulamada, kötü huylu primer kemik tümörleri, kemik metastazlarına kıyasla nadirdir ve geleneksel olarak en iyi karakterizasyon ve biyopsi ihtiyacının belirlenmesi amacıyla geleneksel radyografi ve MR görüntüleme ile değerlendirilir. DAG'nin tedavi edilmemiş primer kemik tümörlerini karakterize etmedeki rolü hakkında çok az yapılmış çalışma vardır ancak metastatik kemik lezyonlarını saptamak için tüm vücut DAG kullanılmıştır (68). Metastatik kemik lezyonlarının lokalizasyonunda ve tümörlerin evrelendirilmesinde yağ baskılı tüm vücut DAG'nin kullanımıyla ilgili araştırmalar iyi sonuçlar göstermekle birlikte klinik uygulamaları halen araştırılmaktadır.

Literatürde DAG'nin, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve sintigrafiye kıyasla metastatik kemik tümörlerini tespit etmede daha etkili olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (68).

Tümörlerin evrelemesinde ve kemoradyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bilgiler verir. Takipte ADC değerinde artış, tümör boyutu küçülmeden tespit edilebilir (74).

Yumuşak doku kitlelerinin teşhisi ve takibi için MRG tercih edilen yöntem olsa da geleneksel MRG teknikleriyle tedavi yanıtını değerlendirmek sonrasında gelişen sitotoksik ödem nedeniyle zor olabilir (78).

Klinik pratikte tedaviye yanıtta en önemli kriter tümör boyutundaki küçülmedir. Bununla birlikte, tümör boyutunda küçülme olmaması, tedaviye yanıt olmadığını yansıtmaz; bu özellikle osteosarkomlar veya büyük oranda matriks içeren diğer tümörler için geçerlidir (79).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ADC değerlerinin değerlendirilmesi, sonuçlar açısından prognostik değer taşıyabilir ve ayrıca tedavi yanıtını yansıtabilir. Tedavi sonrası artan ADC değerlerine sahip alanlar, nekroza uğramış tümör alanlarını gösterebilir ve bu da tedaviye pozitif bir yanıt olduğunu düşündürür.

DAG osteoporoza bağlı ve malign vertebral kompresyon kırıklarının ayırt edilmesinde ve kemik iliğinin değerlendirilmesinde hassas bir araçtır. Ayrıca kronik olarak genişleyen hematomları ve kötü huylu yumuşak doku tümörlerini ayırt etmede yardımcı olabilir (80).

2.2.2. DK-MRG

Kapiller damarların oluşturduğu mikrovasküler ağ dokuları besler; kan ve dokular arasında madde alışverişine olanak sağlar. Perfüzyon görüntülemenin amacı mikrosirkülasyondaki değişiklikleri noninvaziv olarak incelemektir. Perfüzyon birim zamanda birim dokunun kapiller yatağından geçen kan akım miktarıdır (ml/dak/100gr doku). Perfüzyon görüntülemenin amacı mikrosirkülasyondaki değişiklikleri noninvaziv olarak incelemektir.

DK-MRG doku perfüzyonu ve mikrovasküler durumla ilgili çok sayıda ölçülebilir parametrelere olanak sağlar (82). İlk sunumundan bu yana esas olarak kardiyovasküler, beyin ve onkolojik araştırmalarda uygulanmıştır (83).

Onkolojik araştırmalarda kullanımı; tümör dokusundaki hızlı çoğalması nedeniyle çevre dokudan difüzyonla elde ettiği metabolitlerin bir süre sonra yetersiz kalmaya başlaması ve tümör dokusundaki hipoksiye sekonder gelişen anjiogenezin görüntülenmesidir (81). Tümörün anjiyogenez derecesiyle davranış paterninin yakın

ilişkili olduğu bilinmektedir. Malign yüksek dereceli tümörlerde disorganize ve sızdırıcı tipte damarlanma görülürken benign tümörlerde normal dokuya yakın mikrovasküler yapı izlenir.

İntravenöz enjeksiyondan sonra gadolinyum içeren kontrast madde kan akımı ile organlara taşınır. Kontrast madde düşük moleküler ağırlığı nedeniyle pasif difüzyonla ekstraselüler mesafeye geçer. Gadolinyum iyonları paramanyetik özellikte olup dokudaki hidrojen çekirdekleriyle T1 relaksasyon süresini kısaltmak için etkileşime girer. Bunun sonucunda her bir vokselde T1A görüntülerde değişken bir sinyal artışına neden olur(84).

Genel bir prensip olarak, kontrast artışının derecesi bölgesel kan akışına, arteriyel input fonksiyonu (AIF), doku kütlesi başına yüzey alanıyla ölçülen kan damarlarının boyutuna ve sayısına ve bunların sızıntı veya geçirgenliğine bağlıdır (84).

AIF, dokuyu besleyen ana arterdeki kontrast dağılımının zaman içerisindeki değişimini gösterir. Dokuda ölçülen kontrast konsantrasyonunun zaman süreci, AIF'nin şekline bağlıdır. AIF, doku perfüzyon parametrelerinin daha doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar. Sinyal artışı ayrıca verilen kontrastın dozu, dokunun T1 relaksasyon zamanı ve seçilen sekans gibi parametrelerden de etkilenir.

DK-MRG ile kontrast tutulumunun zamana karşı değişimi dinamik olarak incelenir ve doku konsantrasyon zaman eğrisi oluşturulur. İnceleme her organda yapılabilir; en çok beyin, kalp, meme, karaciğer, prostat ve böbrekte uygulanır.

2.2.2.2.1 DK-MRG Protokolü ve Veri Eldesi

Genellikle 2D veya 3D dinamik edinimli T1 ağırlıklı bir görüntüleme sekansları kullanılır. Gradient eko sekansları tüm damar boyutlarına duyarlı iken SE tabanlı ölçümler küçük kalibreli damarlar için daha hassastır. İnceleme parametreleri (sekans, kesit kalınlığı ve matriks, temporal rezolüsyon, kontrast izleme süresi) organa göre değişir.

T1 ağırlıklı görüntüler oluşturmak için kısa TR ve TE değerleri ile tarama yapılır. Flip angle da kısa TR nedeniyle düşük seçilmektedir (85). Sekans öncesi T1 haritalama yapılır. Enjeksiyon sekans başladıktan 20 saniye sonra başlar; standart doz 0,1 mmol/kg olup bu miktar yaklaşık 5-10 sn içinde enjekte edilmelidir, sonrasında 10 ml serum fizyolojik gönderilir.

İntravenöz yoldan verilen kontrast madde tümör dokusuna ulaştığında pasif difüzyon yoluyla vasküler yataktan ekstravasküler ekstraselüler boşluğa (EEB) geçmeye başlar. Böbreklerin klerensi ile plazmadaki kontrast madde azalmaya başlarken EEB'den plazmaya geri geçiş olur ve bu süreç kontrast atılımı tamamlanana kadar sürer. Bu nedenledir ki DK-MRG sekansları enjeksiyon öncesinde, esnasında ve sonrasında hızlı ve seri biçimde alınmalıdır (86). Mevcut MR teknikleri ile hacim tarama süresi genellikle 5-10 saniye sürmektedir. Büyük FOV'lu alanlar için bu süre 20 saniyeye kadar çıkabilir.

Farmakokinetik analiz verileri için yeterli veri sağlamak amacıyla, inceleme tipik olarak 5 dakikadan fazla devam edecektir (yalnız Kt için 3-4 dk, Ve ve Vp için 6 dk). Yüksek kaliteli görüntü elde edebilmek ve dokudaki hemodinamik süreci netlikle gösterebilmek için yüksek temporal rezolüsyon gerekliliği şarttır (3-6 saniye). Paralel görüntüleme yöntemi kullanılarak temporal rezolüsyon yükseltilebilir. Yüksek temporal rezolüsyon sinyal gürültü oranından (SNR) fedakârlık gerektirebilir. DK-MRG dinamik parametrelerinin haritalandırılması temporal, uzaysal çözünürlük ve görüntülenecek hacimsel alan ve SNR arasında optimal denge sağlanmasını gerektirir.

2.2.2.2.2. Veri Analizi

T1 ağırlıklı dinamik serilerde elde olunan perfüzyon verisi başlıca üç şekilde değerlendirilebilir:

- 1) Kontrast tutulumu zaman eğrisi, lezyon ve normal parankim baz alınarak patern açısından karşılaştırılarak yorumlanabilir.
- 2) İntensite zaman eğrisinden semi kantitatif parametreler çıkarılabilir.
- 3) Uygun matematiksel model seçilerek kontrast maddenin konsantrasyonundaki değişiklikler kantitatif olarak ölçülebilir.

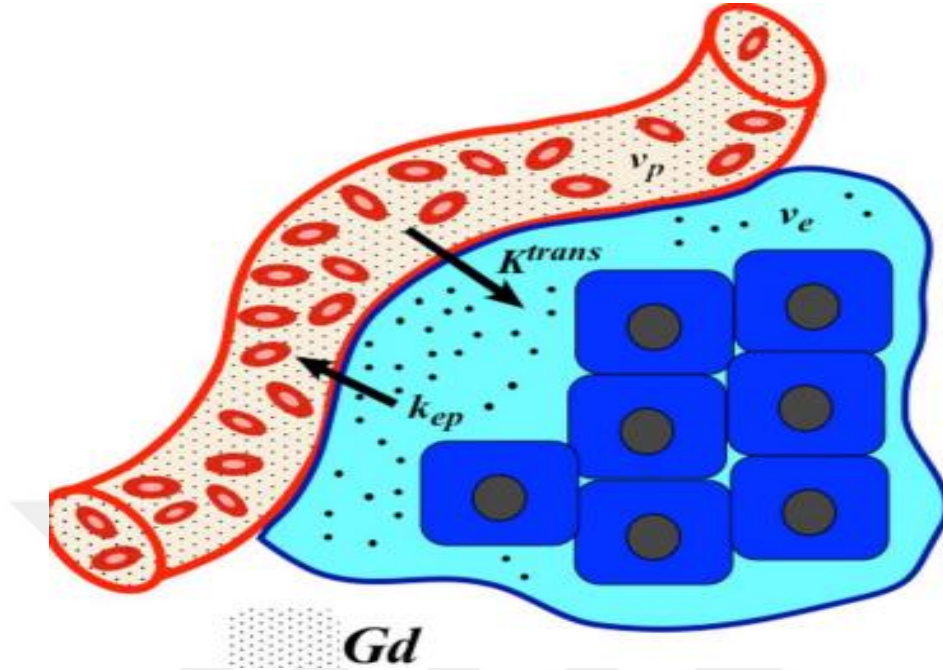
Semikantitatif parametreler bir takım tanımlayıcılar kullanarak dokudaki sinyal artışını açıklamaya çalışırlar (85). Eğri altında kalan alan (area under curve- AUC), başlangıç zamanı (initial time- T0), time-to-peak (TTP), maksimum sinyal farkı, uptake hızı (maksimum eğim) ve sinyal enhansman oranı gibi parametreleri içerir.

Tümörün biyolojik karakteristik özelliklerine ve verilen gadolinyumlu kontrast maddenin vücuttaki dağılımına bağlı olarak farmokokinetik analiz yapılabilir (87). En sık kullanılan model Tofts modelidir. Tofts modeline göre voksel içinde hücreler, damarlar, ekstraselüler-ekstravasküler boşluk olmak üzere üç alan vardır. Damar

içindeki kontrast madde konsantrasyon farkı ve geçirgenliğe bağlı olarak EEB'ye geçer.

Hacim transfer sabiti (K_{trans}) gadolinyum kontrastının kan plazmasından ekstraselüler-ekstravasküler boşluğa (EEB) akış oranını yansıtır. Kan akımı, vasküler yüzey alanı ve damarların geçirgenliği K_{trans} 'ı etkileyen faktörlerdir. İlgili dokudaki vasküler geçirgenlik ve kan akışı arasındaki dengeye bağlı olarak yorumlanır. Yüksek vasküler geçirgenlik durumlarında transfer sabiti birim doku hacmi başına düşen kan plazma akışına eşittir. Geçirgenliğin sınırlı olduğu durumlarda ise K_{trans} , permeabilitenin göstergesi olmaktadır (88). Kanseri anjiogenezinde kan akımı, vasküler geçirgenliğin normal dokuya kıyasla artabileceği ve bu nedenle primer tümör lokalizasyonunda K_{trans} 'ın daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (89). K_{ep} ise plazma ve EEB arasındaki akım hızı sabitidir (90). K_{ep} bağımsız bir parametre olmayıp $K_{ep} = K_{trans}/V_e$ formülüyle hesaplanır. V_e , EEB boşluğunun hacmini, V_p ise plazma hacmini ifade etmektedir. V_e interstisyumda Gd'un sızabileceği ne kadar alan olduğunu gösterir. K_{trans} ile benzer şekilde V_e artışı da normal dokuya kıyasla tümörde artmış kontrast permeabilitesini gösterir. V_p ; birim doku hacminin ne kadarının plazma hacmi olduğunu gösterir. Bu parametreler, zaman-yoğunluk eğrisinin dinamik modelinde belirli rollere sahiptir. Örneğin, K_{trans} , eğrinin başlangıç eğiminin şeklinde kritik bir role sahiptir. K_{trans} ne kadar yüksekse eğrinin ilk kısmı o kadar diktir (Wash in oranı yüksektir). K_{ep} ise eğrinin tüm şekli üzerinde daha fazla etkiye sahiptir. Sinyal yoğunluğu zaman eğrisinin (IAUC) altındaki alan; AIF gerektirmez ve farmakokinetik modelleme hesaplamalarından bağımsız bir parametredir. Hem tümör perfüzyonunu hem de geçirgenliği yansıtır (91).

Şekil 3: DK-MRG için kantitatif veri analizini gösteren şema. Doku gadolinyum



konsantrasyonu ve AİF'nin bilinmesiyle de iki kompartman modeli kullanılarak çeşitli parametreler elde edilir. *Gelişmiş Toft Modeli*: K_{trans} : 'Vaskülerden ekstrasvasküler hücre dışı boşluğa (EEB) transfer sabiti'; k_{ep} : 'EEB ve kan plazması arasındaki hız sabiti'; V_e : 'Fraksiyonel doku EEB (açık yeşil)'; V_p : 'Fraksiyonel plazma hacmi (beyaz) (133 numaralı kaynaktan alınmıştır).

2.2.2.2.3. DK-MRG'nin Klinik Kullanımı

Kantitatif DK-MRI parametreleri, sinyal yoğunluğunun kontrast madde konsantrasyonuna dönüştürülmesini içerir ve kontrast madde davranışının daha derin bir değerlendirmesini sağlar. Damar sisteminden akan kontrast ajanlarının dinamiklerini gözlemleyerek tümör damarlarının işlevsel ve yapısal durumunu belirleyebilir ve in vivo hemodinamik hakkında bilgilendirici bir değerlendirme verebilir (92).

DK-MRG tümör tespiti, karakterizasyonu, evreleme ve tedavi izlemesi için kullanılmıştır. Tümör dokusu normal dokuya kıyasla genellikle erken ve hızlı kontrastlanma ve ardından nispeten hızlı yıkanma gösterir. Bu patern, malign karekterde kitleleri benign lezyonlardan veya normal dokudan ayırt etmek için

kullanılabilir. Bu nedenle malign lezyonlar, yüksek Ktrans ve Kep değerine sahip olma eğilimindedir.

Kantitatif DK-MRG parametreleri, myelom ve metastaz gibi konvansiyonel MRG'de benzer morfolojik bulgular izlenen tümörleri ayırt etmek için kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, myelomun metastazdan önemli ölçüde daha yüksek Ktrans ve Kep'e sahip olduğunu bulunmuştur. Myelomda daha yüksek 'wash-in' sinyal yüzdesi nedeniyle daha yüksek Ktrans ve daha yüksek 'wash-out' sinyal yüzdesi ile ilişkili olarak da daha yüksek Kep olduğunu açıklamışlardır (93).

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen mutasyonunun varlığının, kötü prognoz ve bol miktarda tümör anjiyojeneziyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, EGFR mutasyonu pozitif gruptaki metastatik kemik lezyonlarının, mutasyon negatif gruba göre daha yüksek Ktrans ve Kep'e sahip olduğunu göstermiştir (94).

DK-MRG incelemenin önemli kullanım alanlarından biri de tümörlerin tedavi yanıtının değerlendirilmesidir. Çeşitli tümör türleri ile yapılan önceki çalışmalar, başarılı tedaviden sonra farmakokinetik parametrelerde önemli düşüşler göstermiştir (95,96).

Kemik metastazları ile ilgili yapılan bir çalışmada, radyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir grupta Vp'nin azaldığını ancak başarısız olarak tedavi edilen grupta arttığını bulunmuştur (97). Başarılı tedavi grubundaki Vp'nin azalması, muhtemelen tümördeki vasküleritenin etkili bir şekilde azalmasından kaynaklanmıştır.

Literatürdeki çalışmalar DK-MRG parametrelerinin, tümör boyutunda herhangi bir değişiklik olmadan bile terapötik değerlendirmeyi tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde progresyon/psödoprogresyon ve rekürrens/radyasyon nekrozu ayırımında yararlıdır.

Yapılan bir çalışmada osteoid osteomada, başarılı ablasyon tedavisinden sonra koagülatif nekroza bağlı olarak nidusun Vp ve Ktrans değerlerinde öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (89).

3.MATERYAL VE ARAŞTIRMA METODU

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve DEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Temmuz 2018-Aralık 2020 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde biyopsi ya da eksizyon sonucunda kemik ve yumuşak doku tümörü tanısı almış ve Mp-MRG ile görüntüleme yapılmış hastalar retrospektif olarak taranmış ve 36 hasta tespit edilmiştir. Manyetik rezonans tetkikinde elde olunan perfüzyon ve difüzyon MRG dataları iş istasyonunda işlenerek kaydedilmiş ve kantitatif veriler elde edilmiştir (Tablo 1). Hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik bilgileri ve patolojik, laboratuvar sonuçları hastane bilgi sisteminden (HBS) elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı tutulma kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Yumuşak doku tümörleri histolojik subtipleri

<i>Yumuşak doku</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yumuşak doku</i>	<i>Sayı</i>
<i>Benign</i>		<i>Malign</i>	
Schwannom	4	Sarkom	1
Vasküler tümörler	4	Sinovyal sarkom	2
Psödotümör*	1	Mezenkimal tümör	4
Desmoid tümör	1	Yuvarlak hücreli tümör	1
Diğerleri**	6	Skuamoz hücreli tümör	1
Dev hücreli tendon kılıfı tümörü	1	Toplam :26	

* Psödotümör: Gut

**Solid fibröz tümör, nörofibrom, lipomatöz tümör

Tablo 2: Kemik tümörleri histolojik subtipleri

<i>Kemik Tümörleri</i>	<i>Sayı</i>	<i>Kemik Tümörleri</i>	<i>Sayı</i>
<i>Benign</i>		<i>Malign</i>	
Fibröz histiyositom	1	Osteosarkom	1

Brown tümör	1	Yuvarlak hücreli tümör	1
		Multipl Myelom	1
		Kordoma	1
		Kondrosarkom	2
<u>Toplam :10</u>		Metastaz***	2

***mesane transisyonel hücreli kanser, akciğer adenokanseri

•Tablo 3: Çalışmaya dahil olma ve çalışma dışı tutulma kriterleri

<i>Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri</i>	<i>Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri</i>
On sekiz yaşın üzerinde olanlar	MRG görüntüleri solunum ya da metalik (protez vb.) artefaktlar nedeniyle değerlendirme için uygun olmayan hastalar
Kitle tanısı ya da ön tanısı nedeniyle Mp-MRG yapılmış olan hastalar	Mevcut tanısı için tümöre yönelik MRG öncesinde tedavi almış olan hastalar
Histopatolojik olarak primer ya da lokal nüks kemik veya yumuşak doku tümörü tanısı alan hastalar	

3.2. Görüntüleme Protokolü

3.2.1. Konvansiyonel Sekanslar

Tüm hastaların çekimi 1,5 Tesla MRG cihazında (Philips Healthcare / Philips Medical Systems B.V, The Netherlands) elde olunmuş olup rutin sekanslara ek olarak DAG ve DK-MRG sekansları alınmıştır.

Konvansiyonel incelemede; T1A spin eko, T2A turbo spin eko, T2A yağ baskılı görüntüleme (Short Tau Inversion Recovery- STIR) ve post-kontrast T1A (Spectral Presaturation with Inversion Recovery- SPIR) görüntüleri elde edilmiştir.

3.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntülemede $b=500$ s/mm² ve $b=1000$ s/mm² değerleri kullanılmıştır. Teknik parametreler; TR/TE: 4000/77,4 matriks: 224x224 mm, kesit kalınlığı 2,85 mm; kesit aralığı 3,14 mm.

İzotropik görüntüler ile otomatik olarak cihaz tarafından ADC haritaları oluşturulmuştur.

3.2.3. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

DK-MRG çekiminde öncelikle 5° (TR: 4,01 ms ve TE: 1,94 ms, 3,5 mm kesit kalınlığı ile aksiyel planda) ve 15° lik (TR: 8,02 ms ve TE: 1,94 ms, 3,5 mm kesit kalınlığı ile aksiyel planda) iki flip açısı ile T1 haritalama yapılmıştır. Daha sonra intravenöz gadolinyumlu kontrast madde verilmesi öncesi, sırası ve sonrasında toplam 50 dinamik çekimden oluşan görüntüleme yapılmıştır.

Dinamik çekimde TR: 4,01 ms, TE:1,94 ms, matriks: 192x192, GE (T1A Single Shot Turbo Field Eko) sekansı ile çekim yapılmış olup çekim süresi yaklaşık 6 dk'dır. Tetkik sırasında paralel görüntüleme algoritması (SENSE) kullanılmıştır.

Kullanılan kontrast madde Gadoterat Meglumin (Dotarem, Guerbet İlaç Tıbbi Malzeme ve Cihazlar San. ve Tic. A.Ş) 0.2 mmol/kg dozdan, 2ml/sn hızla otomatik enjektör ile ön koldan intravenöz yolla uygulanmıştır. Kontrast madde enjeksiyonu ardından 20 ml salin enjeksiyonu yapılmıştır.

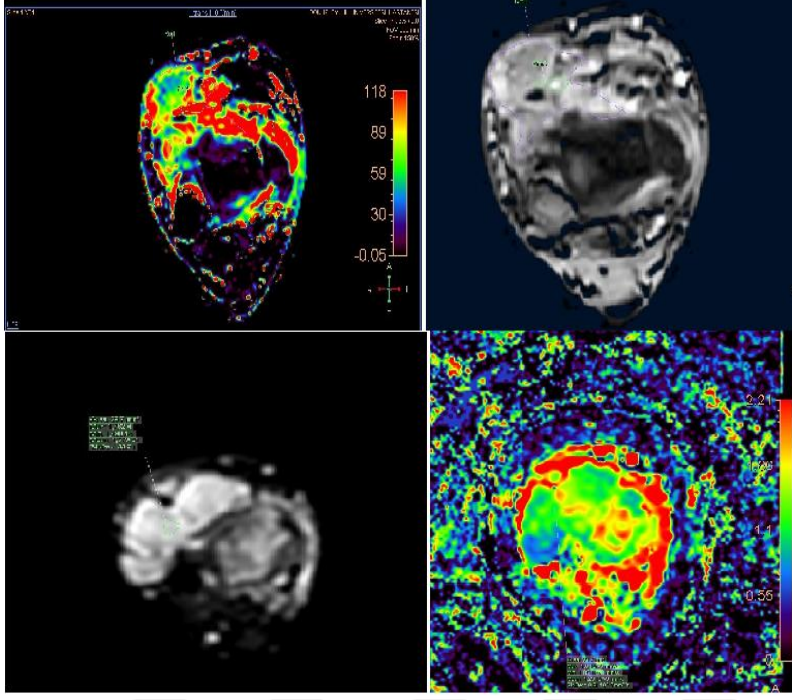
3.3. Görüntülerin Analizi

Tüm hastaların görüntüleri DEÜ Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan iş istasyonuna (IntelliSpace Portal V8.2.20820, Philips Medical Systems, Netherlands) aktarılmış ve tüm ölçümler iş istasyonunda yapılmıştır. Dinamik seriler ve T1 haritalar vasıtasıyla DK-MRG görüntüsü elde edilmiştir. AİF; yazılım tarafından sağlanan bir ara mod kullanılarak modellenmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin değerlendirilmesi için her bir b değerine ait difüzyon görüntüleri ve ADC haritaları kullanılmıştır. Mevcut T2A, kontrastsız ve kontrastlı T1A görüntüler yardımıyla tümörün nekroz içeren ve solid alanları belirlenmiştir.

Görüntülerin kantitatif analizi için iki farklı ölçüm yapılmıştır (Resim 1). İlk olarak DK-MRG değerlendirilmesi için T1A ve T2A görüntülerin yardımıyla nekroz alanlarından kaçınılarak tümörün en geniş olduğu kesit belirlenmiştir. Bu kesite yerleştirilen serbest ROİ ile Ktrans, Kep, Ve ve iAUC ölçümleri yapılmıştır.

Difüzyon değerlendirilmesi için de aynı kesite benzer şekilde yerleştirilen ROİ ile ölçüm yapılmış ve ADCmean, min, max verileri kaydedilmiştir. İkinci yöntemde ise en büyük çapı 1 cm'den büyük lezyonlarda, tümörün en solid alanlarından, birbiri ile mümkün olduğunca kesişmeyen yaklaşık 0,35 santimetrekarelik boyutlu standart üç ROİ kullanarak, boyutu 1 cm'den küçük lezyonlarda ise yine en solid alana yerleştirilmiş yaklaşık 0,35 santimetrekarelik tek ROİ kullanarak DK-MRG kesitlerinden Ktrans, Kep, Ve, Vp, iAUC ve ADC haritasından ADC verileri ölçülerek kaydedilmiştir.

Üç ölçüm yapılabilen lezyonlarda tümörün en solid kısmını yansıtmaması amacıyla Ktrans, Kep, Ve ve iAUC değerlerinin en yüksek olanı ve ADC değerlerinin ise en düşük olanı seçilmiştir. Üç ölçüm yapılamayan hastalarda yapılan tek ölçüm kullanılmıştır. Ayrıca normal dokulara yerleştirilen ROİ ile normal dokunun DK-MRG verileri elde edilmiştir. Ölçümler iki gözlemci tarafından farklı zamanlarda yapılmıştır.



Resim 1: DK-MRG ve ADC ölçümleri. DK-MRG değerlendirmesine örnek olarak Ktrans haritasında en geniş kesite yerleştirilen ROİ 1 ve en solid üç alana yerleştirilen üç adet 0,35 cm²'lik ROİ 3,4,5 ile ölçümler yapılmıştır. DAG ve ADC haritasında da benzer şekilde yerleştirilen ROİ'ler ile ADCmean ölçümleri yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Normal dağılmayan verileri korelasyonunu değerlendirmek için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

Tümörün bening-malign ayrımında DK-MRG, DAG verilerinin ilişkisini değerlendirmek için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca tümör dokusundan yapılan DK-MRG verileri ile normal dokudan yapılan DK-MRG verileri arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için Wilcoxon Signed Ranks testi yapılmıştır.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanılmıştır.

İki gözlemci arasında DK-MRG ve difüzyon parametrelerinin korelasyonunu değerlendirmek amacıyla Sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) kullanılmıştır. Gözlemciler veya yöntemler arası uyum SKK 0.50'den küçük ise zayıf, 0.50 - 0.75

arasında ise orta, 0.75 - 0.90 arasında ise iyi, 0.90'dan büyük ise mükemmel uyum olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS 24 programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmış olup tüm analizlerde $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen kemik veya yumuşak doku tümörü patolojik olarak onaylanmış 36 hastanın perfüzyon MRG ve difüzyon MRG incelemeleri değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen 36 hastanın 19 tanesi kadın ,17 tanesi erkektir. Hastaların yaşları 19 ila 90 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48,19 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4: Hastaların genel demografik özellikleri

A.

YAŞ	
Minimum-Maksimum	19-90
Ortanca	48
Ortalama±Standart Sapma	48,19±18,16

B.

Cinsiyet	Benign	Malign	Toplam
Erkek hasta sayısı	6	11	17
Kadın hasta sayısı	12	7	19
Toplam	18	18	36

Değerlendirilmesi yapılan 36 hastanın 26 tanesi yumuşak doku, 10 tanesi kemik tümörü tanısı almıştır. Patoloji sonucunda benign lezyon oranı %50 (n=18), malign lezyon oranı %50 (n=18) saptanmıştır (Tablo:5).

Tablo 5: Hastalık Özelliklerinin Dağılımları

Patoloji sonucu n (%)	Benign lezyon	18 (%50)
	Malign lezyon	18 (%50)
Tümör tipi n (%)	Kemik tümörü	10 (29,42)
	Yumuşak doku tümörü	26 (70,58)

Malign tümör grubundaki hastaların, tümör dokusunda en geniş kesitten elde edilen DK-MRG verileri ile normal dokudan elde edilen DK-MRG verilerinin ilişkisi değerlendirildiğinde malign tümör dokusunun Ktrans, Kep, Vp, Ve ve iAUC verilerinin normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 6). Benign tümör grubunda ise iAUC değeri benign tümörlerde normal dokuya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiş olup diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6: Tümör dokusuna ve normal dokuya ait DK-MRG verilerinin karşılaştırması

	Malign Tümör	Normal	P değeri
--	-------------------------	---------------	-----------------

	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Ktrans (dk-1)	45,3	0,009-366,06	5,77	0,001-50,4	0,000
Kep (dk-1)	284,1	0,005-1485,74	244,49	0,001-589,92	0,001
Ve	308,96	0,011-1,850	85,72	0,001-404,74	0,001
iAUC	48,94	0,023-452,63	9,6	0,00-109,77	0,001
Vp	6,23	0,00-27,92	1,49	0,00-18,04	0,003

En geniş kesitten yapılan DK-MRG ölçümünde Ktrans ve Kep arasında pozitif yönde ($r=0,75$, $p=0,000$), Ktrans ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,872$, $p=0,000$), Kep ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,472$, $p=0,048$), Vp ve Ktrans arasında pozitif yönde ($r=0,485$, $p=0,041$), Ve ve iAUC arasında pozitif yönde ($r=0,580$, $p=0,012$) korelasyon izlenmiştir. Bunlara ait istatistikler Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7: Geniş ROI ile yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

	Ktrans	Kep	Ve	iAUC	Vp
Ktrans	1	$r=0,75$ $p=0,000$	$r=0,540$ $p=0,001$	$r=0,872$ $p=0,000$	
Kep		1		$r=0,472$ $p=0,048$	
Ve			1	$r=0,580$ $p=0,012$	
iAUC				1	
Vp	$r=0,485$ $p=0,041$				1

Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde Ktrans ve Kep arası pozitif yönde ($r=0,662$, $p=0,003$), Ktrans ile Ve arası ($r=0,677$, $p=0,002$) ve Ktrans ile iAUC arasında ($r=0,742$, $p=0,000$) ve iAUC ile Ve arasında ($r=0,757$, $p=0,000$) pozitif yönde korelasyon izlenmiştir. Bunlara ait istatistikler Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8: Standart ROİ ile yapılan DK-MRG ölçümünde parametrelerin korelasyon analizi

	Ktrans	Kep	Ve	iAUC	Vp
Ktrans	1	$r=0,662$ $p=0,003$	$r=0,677$ $p=0,002$	$r=0,742$ $p=0,000$	
Kep		1		$r=0,472$ $p=0,048$	
Ve			1	$r=0,580$ $p=0,012$	
iAUC				1	
Vp				$r=0,757$ $p=0,000$	1

DK-MRG kantitatif verileri ile ADC verileri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Standart ve geniş ROİ’ler ile yapılan ölçümlerde; geniş ROİ ile yapılan Ktrans ve Ve değerlerinde; standart ROİ ile yapılan Ktrans ve Kep değerlerinde malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9: Malign ve benign tümör dokusuna ait DK-MRG verilerinin karşılaştırması

	Malign Tümör		Benign Tümör		P değeri
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Geniş ROİ Ktrans (dk-1)	45,3	0,009-366,06	34,42	0,001-50,4	0,018
Standart ROİ Kep (dk-1)	578,32	0,005-1485,74	222,96	0,001-589,92	0,013
Standart ROİ Ktrans	254,86	0,011-1,850	39,86	0,001-404,74	0,011
Geniş ROİ Ve	308,96	0,023-452,63	20,45	0,00-109,77	0,035

Benign ve malign tümörler arasında Difüzyon MRG parametreleri olan ADCmean, ADCmin ve ADCmax değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. ROC analizinde cut-off değerlerin sensitivitesi ve spesifitesi %50'nin altında kalmıştır.

Karşılaştırılan ölçümler	SKK	95% CI
$G1_{Ktrans} - G2_{Ktrans}$	0.918	0.840 to 0.958
$G1_{Kep} - G2_{Kep}$	0.955	0.913 to 0.977
$G1_{Ve} - G2_{Ve}$	0.936	0.875 to 0.967
$G1_{Vp} - G2_{Vp}$	0.731	0.476 to 0.862
$G1_{iAUC} - G2_{iAUC}$	0.665	0.348 to 829

Tablo 10: Gözlemciler-arası DK-MRG verilerinin uyumunun değerlendirilmesi

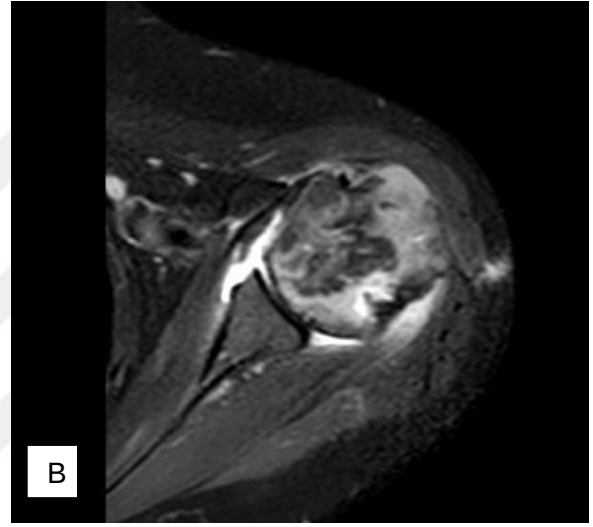
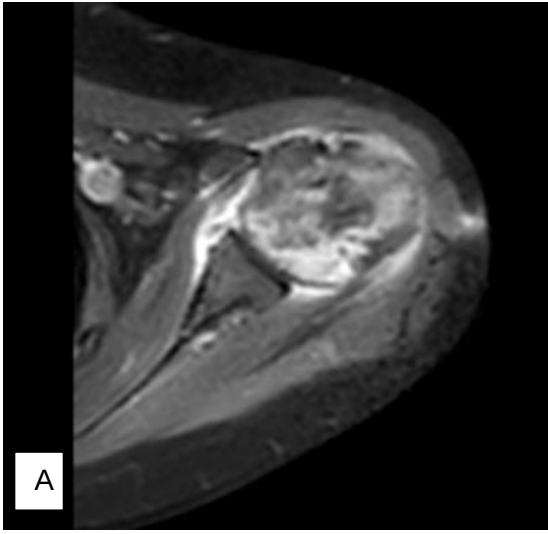
Gözlemciler arası uyumda SKK değeri:

- <0.50: zayıf
- 0.50 - 0.75: ise orta
- 0.75 - 0.90: iyi
- >0.90:mükemmel

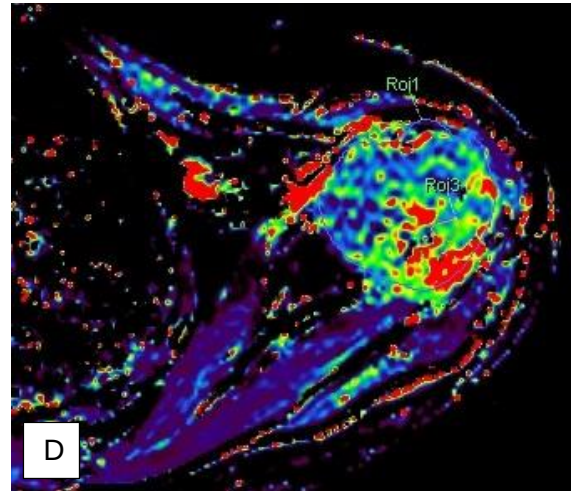
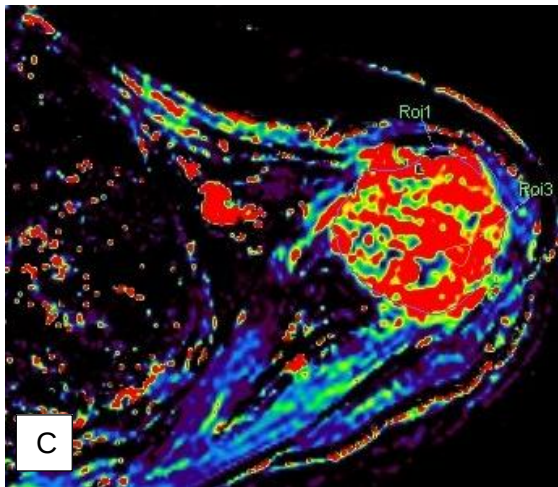
- DK-MRG verilerinin ölçümünde; Ktrans,Kep,Ve,Vp ölçümünde gözlemciler arasındaki uyum, mükemmel-iyi, iAUC ise orta olarak bulunmuştur.

5. OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1: Humerus metafizoepifizer kesiminde osteosarkom tanısı olan 28 yaşındaki kadın hasta



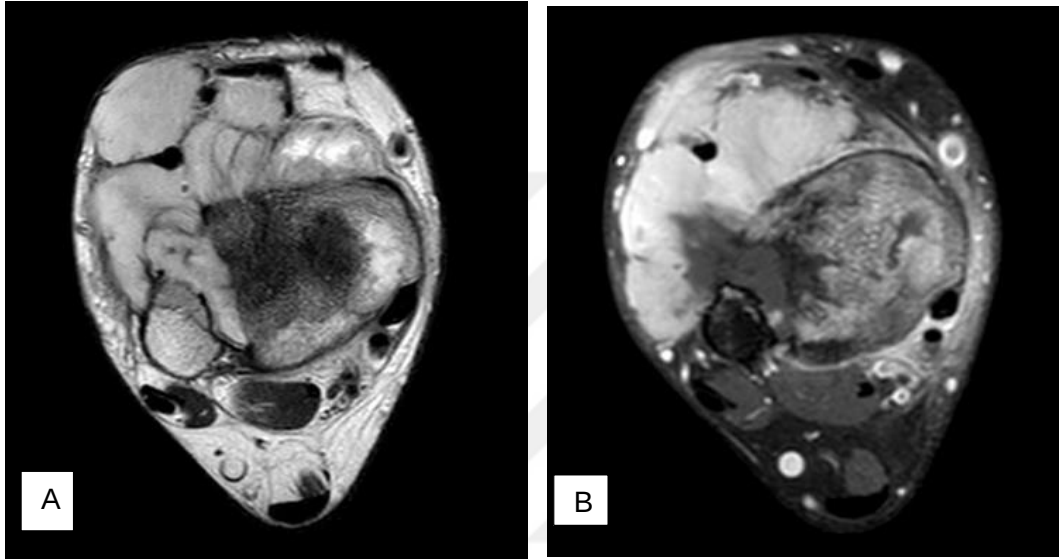
A: Postkontrast T1A görüntüler ve **B:** T2A görüntülerde humerus epifizometafizer yerleşimli, kortikal yıkıma neden olmuş kitlesel lezyon



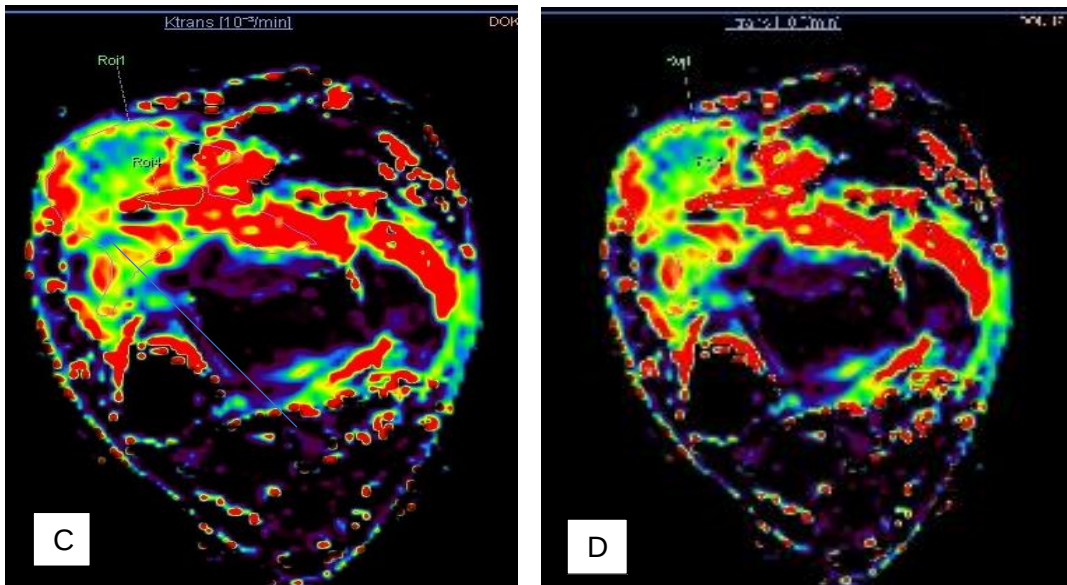
C: Ktrans, **D:** Kep haritalarında en geniş kesite yerleştirilen ROI ve dar ROI ile ölçümler yapılmıştır.

Resim 2: Osteosarkom tanılı hastanın T2A, postkontrast T1A, DK-MRG kantitatif parametrelerinin ölçüm örnekleri

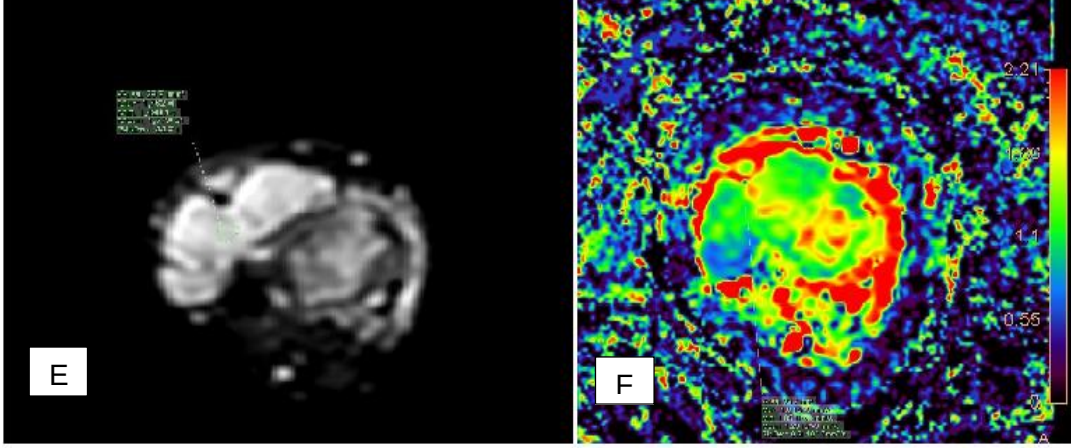
Olgu 2: Sağ ayak bileğinde şişlik şikayetiyle gelen sinoviyal sarkom tanılı 24 yaşındaki erkek hasta



A: T2A ve **B:** Postkontrast T1A görüntülerde ayak bileğinde kemik destrüksiyonu yapan ve yumuşak dokulara doğru uzanım gösteren kitlesel lezyon



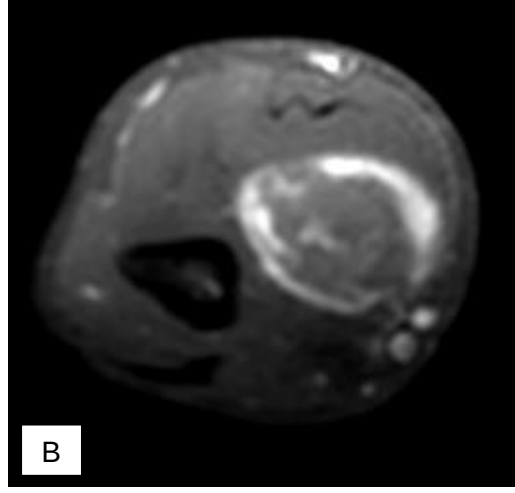
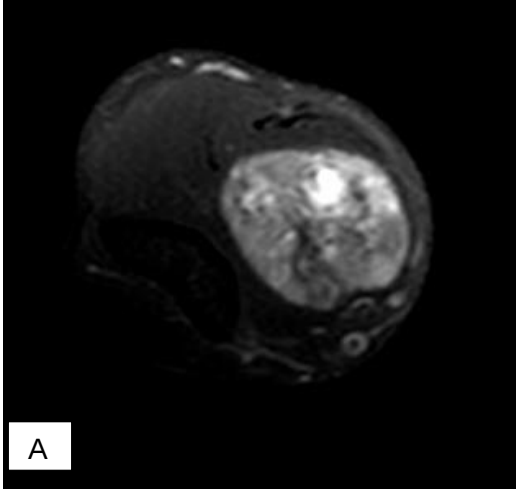
C ve D: Dinamik kontrastlı MRG kantitatif parametrelerinin geniş ve standart ROI ile ölçümünün gösterimi



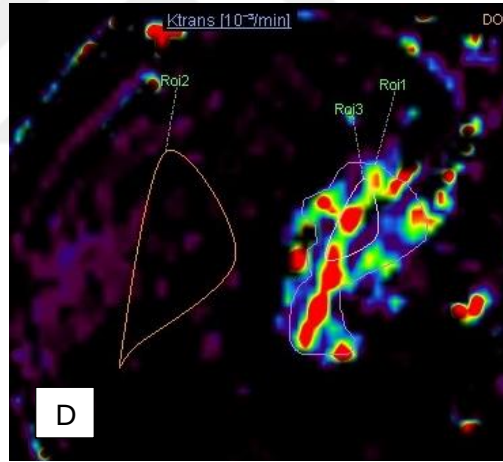
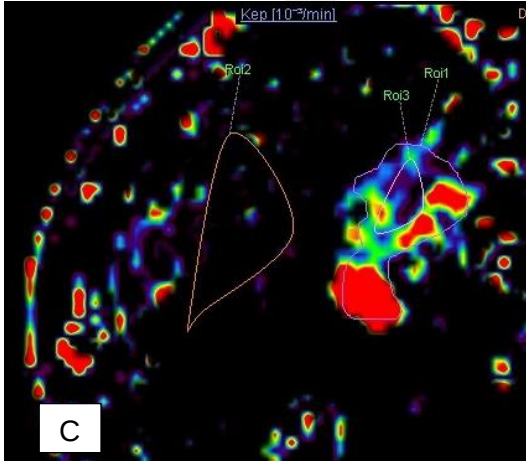
E: DAG F: ADC; Lezyonda difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir.
(ADCmean: $1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ ve ADC: $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$)

Resim 3: Osteosarkom tanılı hastanın T2A, postkontrast T1A, DK-MRG kantitatif parametrelerinin ölçüm örnekleri ve diffüzyon ağırlıklı görüntüler

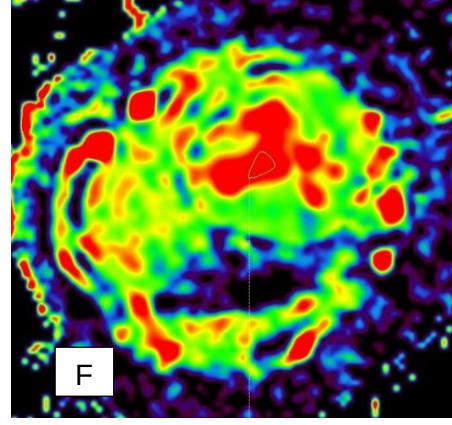
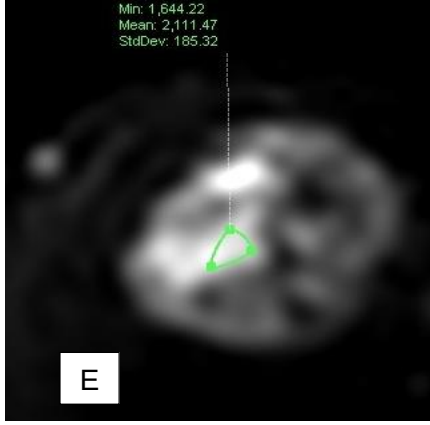
Olgu 3: Sağ antekubital fossada kitlesi olan ve malign mezenkimal tümör tanısı alan 58 yaşında erkek hasta



A: T2A ve **B:** Postkontrast T1A görüntülerde kas planları arasında derin yerleşimli heterojen kitlesel lezyon



C ve D: Dinamik kontrastlı MRG kantitatif parametrelerinin geniş ve standart ROI ile ölçümünün gösterimi



E: DAG F: ADC; Lezyonda difüzyon kısıtlılığı izlenen alandan ölçüm yapılmıştır.

Resim 4: Mezenkimal tümör tanılı hastanın T2A, postkontrast T1A, DK-MRG kantitatif parametrelerinin ölçüm örnekleri ve diffüzyon ağırlıklı görüntüler

6.TARTIŞMA

Yumuşak doku ve kemik tümörleri nadir görülen ve oldukça heterojen bir tümör grubunu oluşturur. Prognoz erken tanı ve ardından yeterli tedaviye bağlıdır. Benign ve malign tümörlerin tedavisinde farklı yaklaşımlar izlenmekte olup malign tümörler esas olarak cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilirken, benign asemptomatik hastalar sadece klinik gözlem gerektirir (99). Gereksiz cerrahiden kaçınmak için özellikle yumuşak doku tümörlerinin doğru ayırıcı tanısı önemlidir; ancak birbiriyle örtüşen radyolojik görünüşleri ve nadir görülmeleri nedeniyle ayırıcı tanı oldukça zordur (100).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tümörün lokal yayılımını, boyutunu, morfolojisi ve lezyonları çevreleyen yapısı hakkında önemli bilgiler vermekle birlikte tümörün vaskülaritesini ve hücreliliğini değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır. DCE-MRI tekniği doku perfüzyonu, vaskülarite, kılcal geçirgenlik ve interstisyel boşluk hacmi hakkında bilgi vererek değerlendirmede üstün sonuçlar sağlayabilir (101).

Tümörün büyümesinde, invazyonu ve yayılımında anjiogenez önemli bir adım olup antianjiogenik ilaçların kullanımı için tümörün perfüzyonunu belirlemek önemlidir. Normal dokuyu oluşturan vasküler yapılar sağlam ve matür olma eğilimindeyken tümör dokusunun hızla çoğalması ve bunun sonucunda oluşan hipoksik ve zayıf asidik ortam VEGF artmasını indükler (102). Tümör dokusunun vasküler yapısı morfolojik olarak eksik olup sağlam kas ve bazal membrandan yoksundur (103). Yüksek geçirgenlik nedeniyle vasküler yapıların tümörü besleme kapasitesi düşüktür ve mikrosirkülasyon düzensizdir.

Kontrast maddenin kinetiği doku perfüzyonuna, permeabiliteye ve EEA'nın hacmine bağlıdır (104). Biyolojik davranışlar ve mikrodolaşım özellikleri benign ve malign tümörlerde değişiklik gösterir bu da kontrast maddenin farmakokinetik dağılımında farklılıklara neden olur. DK-MRG bu farmakokinetik dağılımların objektif parametrelere dönüşmesini sağlayabilir (105). Bu parametrelerden Ktrans ve Kep bir dokunun kan akış hacmi ve kapiller permeabilitesiyle ilgili olup en çok üzerinde durulan verilerdir (106).

DK-MRG'nin tümörün vaskülarizasyonu ve perfüzyonunu ön görmesi nedeniyle DK-MRG parametreleri ile tümör benign malign karakterinin belirlenmesi literatürde çeşitli tümör gruplarında analiz edilmiştir.

Lowry ve arkadaşları prostat kanseri olan hastalarda Ktrans, Kep ve Ve parametrelerini normal dokuya kıyasla tümör dokusunda daha yüksek bulmuşlardır (125). Chen ve arkadaşlarının baş boyun kanseri tanılı 25 hastanın primer tümörden ve normal dokudan elde edilen Ktrans, Kep ve Ve parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmada bu üç parametrenin tümör dokusunda normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (126).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Ktrans, Kep, Ve ve iAUC değerleri malign tümör dokusunda normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gity ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adrenal kitlesi olan 43 hastada malign/borderline –benign lezyon ayrımında DK-MRG kantitatif parametrelerinin etkinliği araştırılmış olup, Ktrans değeri 0,034 cut off değeri baz alındığında %89 sensitivite ve %74 spesifite ile en önemli parametre olarak bulunmuştur. Bunun dışında

iAUC, Vp ve Kep değerleri malign/borderline lezyonlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0,05$) (127).

Hai-ming Li ve arkadaşlarının 15 benign, 28 borderline, ve 66 adet malign over tümörü tanılı hastada yaptıkları çalışmada en büyük Ktrans ve Kep değerleri malign tümörlerde gözlenmiş olup, ardından borderline ve benign tümörlerde izlenmiştir (tümü $P <0.001$). Kep değeri, %89,3 ve % 95,5 duyarlılık ve % 86,7 ve % 100 özgüllük ile benign tümörleri borderline ve malign tümörlerden ayırmak için daha iyi bir parametre olarak bulunmuştur (128).

Yu Zhang ve arkadaşlarının yumuşak doku tümörlerinde 45 hastayla (15 benign and 30 malign tümör) yaptığı çalışmada Ktrans, Kep ve Ve benign ve malign lezyon gruplarında normal kas dokusu olan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ktrans ($P<0.001$), Kep ($P<0.001$) ve Ve ($P<0.001$). Bening ve malign grupta karşılaştırıldığında ise Ktrans ve Kep değerleri malign grupta önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Ktrans ($P = 0.018$) and Kep ($P =0.035$) Ek olarak Ve değeri malign grupta daha yüksek çıkmasına rağmen arada anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada Ktrans ve Kep değerinin malign grupta anlamlı olarak daha yüksek çıkması bu grupta tümör hücrelerinin çoğalma hızı ve neoanjiogenez kapasitesinin daha yüksek olması ve tümör damarının yüksek düzeyde geçirgenliğe ve perfüzyona sahip olmasına bağlanmıştır (107).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en çok üzerinde durulan parametreler olan ve tümörün neoanjiogenez ve malign karakteriyle direk bağlantılı olan Ktrans ve Kep parametreleri malign tümör grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanseri olan hastalarda Ktrans, Kep parametrelerinin malign lezyonlarda benign lezyonlara ve normal dokuya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (109).

Ji Young ve arkadaşlarının DK- MRG sonuçlarında, Ktrans, Kep ve Ve'nin histogram parametrelerinin çoğu, oligodendrogial tümörlerde astrositik tümörlere kıyasla daha yüksek değerlerde bulunmuştur (110).

Huhmann ve arkadaşlarının yaptığı 53 adet yumuşak doku tümürlü hastada biyopsi MRI protokolü kullanarak DK-MRG verileri eşliğinde biopsi yapılmış ve

yumuşak doku tümörlerinin biyopsisinin DK-MRG kantitatif verileri kullanılarak doğru ve güvenli bir şekilde yapılabileceğini göstermiştir (111).

Alonzi ve arkadaşlarının prostat kanseri tanısı alan hastalarla yaptıkları çalışmada Ktrans değerinin normal doku tümör ayrımında kullanılabileceği ve radyoterapi tedavisi görmüş hastalarda tedavi sonrası ölçülen Ktrans değerlerindeki düşüş ile PSA değerlerindeki düşüşün körele olduğu saptanmıştır (112).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı yumuşak doku tanısı almış 67 adet hastada DK-MRG analizi yapılmış ve ADC parametreleri hesaplanmıştır. Miksoid ve nonmiksoid yapıdaki yumuşak doku tümörleri alt grup analizi için ayrılarak hesaplanmıştır. Parametreler benign ve malign tümörler arasında karşılaştırılmıştır. ADCmean değeri malign tümörlerde benign tümörlere göre önemli ölçüde düşük saptanmıştır ($p<0,05$) Ktrans, Kep ve iAUC değerleri malign tümörlerde anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Alt grup analizi, miksoid tümörlerde yalnızca Ktrans ve iAUC'nin önemli ölçüde farklı olduğunu; ADCmean, Ktrans, Kep ve iAUC'nin iyi huylu ve kötü huylu tümörleri ayırt etmek için miksoid olmayan tümörlerde önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir (129).

Choi ve arkadaşlarının 136 adet yumuşak doku tümörü tanılı hasta (benign=63; malign:73) ile birçok farklı ROI kullanarak lezyonların en solid kısmından yaptıkları ölçümlerde Ktrans, Kep, ve iAUC, değerleri malign tümörlerde anlamlı ölçüde yüksek; ADC değerleri ise önemli ölçüde düşük çıkmıştır ($P< 0.0001$) (2).

Leptat ve arkadaşlarının 37 adet kemik tümörü, 58 adet yumuşak doku tümörü tanılı hastada (%59 benign, 41% malign tümör) yaptıkları çalışmada benign –malign tümör ayrımında kantitatif perfüzyon parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p:0.105-0.609$). Mutlak perfüzyon parametreleri ROC analizi ile değerlendirildiğinde benign-malign ayrımında duyarlılık orta, özgüllük zayıf hesaplanmıştır. (Ktrans ve Kep için orta sensitivite: %79, spesifite: %29) İki grubu ayırmada en iyi performans 0.37 cut off değeri olarak alındığında % 79 sensitivite ve %38 spesifite ile Ve değerinde elde edilmiştir. İki tümör grubu normal dokuyla kıyaslandığında perfüzyon parametrelerinde farklılık saptanmamıştır ($p:0.21-0.646$). Kemik ve yumuşak doku tümörleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm parametreler arasında sadece Ktrans değeri iyi huylu ve kötü

huylu yumuşak doku tümörleri arasında önemli farklılık göstermiş olup ($p=0.028$), değerlerin büyük oranda örtüşmesi nedeniyle kemik tümörlerinde hiçbir parametre önemli farklılık göstermemiştir (113). Yazarlar çalışmanın kısıtlılıkları ve sonuçların yeterince tatmin edici olmamasının nedenini ,hasta sayısının yetersiz olması,hasta popülasyonunun hem kemik hem yumuşak doku tümörlerini içeren oldukça heterojen bir grup olması ,DK-MRG'in her merkezde aynı şekilde uygulanan standardize edilmiş bir protokolünün olmaması,seçilen farmokokinetik model gibi perfüzyon görüntü kalitesini etkileyen ve kantitatif perfüzyon parametrelerinde tekniğe bağlı hastalar arası varyasyona yol açan faktörlere bağlamışlardır (114). MRG cihazının özellikleri, T1 analiz yöntemi, AIF ölçüm metodu, ROI ve parametre seçimi, farmakokinetik model değişkenlikleri gibi veri eldesi ve analiz sırasındaki pek çok faktör DK-MRG ile yapılan çalışmaların sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilmekte, bu da farklı kurumlarda farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır.

Permeabilite analizi, tümör mikrosirkülasyonunun ve neoanjiyogenezin değerlendirilmesini kolaylaştırabilir, adjuvan tedavi gören hastaların takip değerlendirmesinde her ikisi de ayrıcalıklı hedeflerdir (115).

Guo ve arkadaşlarının kemoterapi ile tedavi gören osteosarkom tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmaya göre tedaviye iyi ve kötü yanıt veren tümörleri belirlemede kantitatif DK-MRG verilerinin performansı iyi bulunmuştur (Ktrans, Vp ve Kep'teki değişiklikler [$p < 0.05$]) (116). Benzer şekilde Alice ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ktrans'ın tedaviye yanıtı değerlendirmede (duyarlılık, %91; özgüllük, %71) tatmin edici bir faktör olduğunu bulmuşlardır (117). Bu nedenle Leptat ve arkadaşları kantitatif perfüzyon parametrelerinin özellikle kemik tümörleri için kullanımının, tümör karakterizasyonundan çok tümör takibi için daha ümit verici olduğunu açıklamışlardır.

DK-MRG parametreleri metastatik kemik tümörlerinde kullanılmıştır. Saha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik metastazlarını renal hücreli karsinomdan ve prostat karsinomundan ayırt etme performansı analiz edilmiştir (118). Vp ve Ktrans değeri, bu iki metastaz türü arasında önemli bir fark göstermiş olup Vp, 0.82'lik bir EAA ile daha yüksek farklılaşma performansı göstermiştir. ($P \leq 0.001$) Böbrek metastazlarında bu iki değer anlamlı olarak daha yüksek çıkması renal hücreli karsinomun yüksek vaskülaritesini yansıtmaktadır.

Konvansiyonel MRG görünümüleri birbirine benzeyen lezyonlar olan kordoma ve dev hücreli tümörü birbirinden ayırt etmek amacıyla yapılan çalışmada, Ktrans ve Kep değerleri DHT lerde kordomaya göre önemli ölçüde daha yüksek ölçülmüş olup, Kep için cut-off değeri 0,43 / dak kullanılırsa iki lezyonu birbirinden ayırt etmede, duyarlılık %100, özgüllük ise %92 olarak hesaplanmıştır (119).

DAG; kas iskelet sistemi tümörlerinde tanıya katkının yanısıra tümörün yapısı ve davranışı konusunda da fikir vermektedir. Difüzyon MRG, erken teşhis, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde büyük katkılar sağlar (120). ADC değerleri tümör selüleritesi ile ilişkili olup, düşük ADC değerleri genellikle tümörün agresifliğini ve tedaviye kötü yanıtın öngörülmesini sağlayabilir (121). Bazı çalışmalar ADC değerleri ile tümör derecesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (122). Bununla birlikte, hücre yoğunluğu tümör derecesini belirleyen tek histolojik gösterge bu değildir. Diğer histolojik özellikler; örneğin nükleer atipi, mutlak korelasyon olmamasını açıklayabilir.

Nekrotik veya kistik komponentleri dominant olan tümörlerdeki yüksek ADC değerleri, ADC ile hücre yoğunluğu arasındaki ilişkiyi azaltabilir. Kondroid matriksi yüksek kemik tümörlerinde ve miksoid matriksi yüksek olan yumuşak doku tümörlerinde malign karakterde olsalar dahi yüksek ADC değerleri saptanabilmektedir (130). Bu nedenle ADC ölçümünde ROI analizi yapmak için standart bir yöntem oluşturulmamış olmakla birlikte ADC ölçümünün değişkenliğini en aza indirmek için nekroz veya kistik bileşen gibi solid olmayan bölgeler dahil edilmeden ölçüm yapılması önerilmektedir (92). Çoğu çalışmada tümörün en geniş olduğu kesite yerleştirilen ROI ile ölçülen ADC_{mean} değeri kullanmasına rağmen, bazıları başlangıçtaki tümör karakterizasyonu ve terapötik cevabın değerlendirilmesi için ADC_{min}'in kullanılmasını önermiştir (80). Bunun nedeni, ADC_{min}'in teorik olarak en yüksek tümör hücreliliğini yansıtır.

Çalışmamızda kantitatif ADC ölçümü vasıtasıyla yumuşak doku ve kemik tümörlerini benign ve malign olarak ayırt edilebilirliğini araştırmayı amaçladık.

Kemik tümörleriyle yapılan birçok çalışma, bazı spesifik kemik tümörlerinin ADC değerleriyle karakterize edilebileceğini göstermiştir. Örneğin; basit kemik kistleri ve

anevrizmal kemik kistleri gibi büyük oranda su içeren lezyonların yüksek ADCmin veya ADCmean değerlerine (yaklaşık $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) sahip oldukları bildirilmiştir (123).

Wang ve arkadaşlarının 198 adet kemik tümörü tanısı bulunan (84 benign, 114 malign) hastayla yaptığı çalışmada ADCmean değerleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($P < 0.05$). Bening kemik tümörleri için cut-off değeri $\geq 1.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ alındığında % 89,7 duyarlılık, % 84,5 özgüllük, POD % 82,6 ve NÖD % 95,3 olarak hesaplanmıştır. Ancak NOF, intraossöz epidermoid kist gibi birkaç tümörün benign karakterde olsa bile $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ 'den daha düşük ADC değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Hücre dışı su hareketi, NOF gibi fibrotik tümörlerde yoğun kollajen lif ağı nedeniyle kısıtlanabilir. Bu nedenle tümör değerlendirilirken ADC ile birlikte T2A ve DAG'lerin bir arada değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (124).

Maeda ve arkadaşları benign ve malign yumuşak doku tümörleri arasında anlamlı ADC farklılığı saptamamıştır (131).

Einarsdóttir ve arkadaşları 16 benign yumuşak doku lezyonu ve 13 yumuşak doku sarkomundan oluşan olgu serisini incelemiştir (75). Lezyonların ADC değerlerinde kesişme olduğu ve dolayısıyla benign – malign yumuşak doku lezyonu ayrımının ADC ölçümü ile yapılamayacağı sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmalarında benign grupta yer alan miksoma, fibroblastik proliferasyonlar ve malign grupta yer alan miksoid liposarkomun kantitatif ADC değerleri benzer aralıkta çıkmıştır. Desmoid tümörler ise yumuşak doku sarkomları ile benzer ADC değer aralığında izlenmişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda miksoid stromanın kantitatif ADC değerinin artışına neden olduğu düşünülmüş ve tümörleri değerlendirirken öncelikli olarak miksoid ve non miksoid matriksli neoplaziler şeklinde ayırım yapmanın gerekliliği ortaya koyulmuştur.

Razek ve arkadaşları yumuşak doku kitlesi bulunan toplam 37 hastayı retrospektif olarak taramış, b faktör değeri 0, 500 ve 1000 olarak ayarlanmış difüzyon eko planar görüntüleme ile kantitatif ADC ölçümleri elde etmişlerdir. Benign ve malign yumuşak doku tümörleri arasında anlamlı ölçüm farklılığı saptanmış olup ($p < 0.001$) benign grupta kantitatif ADC değeri, $1,54 \pm 0,03 \times 10^{-3}$; malign grupta $1,02 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçülmüştür. Cut off ADC değeri $1,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak seçildiğinde %94 sensitivite, %88 spesifisite ile benign–malign ayrımı yapılabilmiştir. Ayrıca bu

çalışmada yüksek gradeli malign yumuşak doku tümörleri ile düşük gradeli malign yumuşak doku tümörleri arasında anlamlı ($p<0.02$) kantitatif ADC ölçüm farklılığı saptanmıştır (132).

Bizim çalışmamızda 36 adet hastadan büyük çoğunluğunu ($n=26$) yumuşak doku tümörlerini oluşturduğu grupta ADCmean ve ADCmin değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).DK-MRG kantitatif verileri ile ADC değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

7.SONUÇ

Oldukça heterojen spektruma sahip olan yumuşak doku ve kemik tümörlerinin benign malign ayrımı her zaman kolay olmayabilmektedir. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve diğer görüntüleme modelleritelerine ek olarak yeni gelişen teknikler ile bu lezyonlar hakkında daha fazla veri elde etme imkanına ulaşılmıştır.

Çalışmamız; DK-MRG kantitatif verilerinin kullanımının literatürdeki pek çok çalışmayla benzer şekilde tümör ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda en çok üzerinde durulan ve tümör dokusunun vaskülarizasyonu ve kapiller permeabilitesinin göstergesi olan Ktrans ve Kep değerleri malign tümör grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ADC verileri ile DK-MRG ölçümleri ve histopatolojik veriler arasında korelasyon izlenmemiştir.

DK-MRG kantitatif parametreleri, tümörün malign karakterini belirlemede invaziv olmayan bir biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir. Yapılacak yeni çalışmalarda, ölçüm yöntemleri ve tekniğinin standardizasyonu ile birlikte yöntemin katkısının daha net ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

8-KAYNAKLAR

- 1- Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH , Kimberly D. Miller MPH, Ahmedin Jemal DVM, PhD., Cancer statistics, 2019. doi: 10.3322/caac.21551. Available online at cacancerjournal.com
- 2- Young Jin Choi, MD, PhD, In Sook Lee, MD, PhD, You Seon Song, MD, PhD , Jeung Il Kim, MD, PhD, 2,4 Kyung-Un Choi, MD, PhD, 2,5 and Jong Woon Song, MD, Diagnostic performance of diffusion-weighted (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI for the differentiation of benign from malignant soft-tissue tumors.
- 3- Laura M. Fayad, MD Michael A. Jacobs, PhD Xin Wang, PhD John A. Carrino, MD David A. Bluemke, MD, PhD. Musculoskeletal Tumors: How to Use Anatomic, Functional, and Metabolic MR Techniques1. doi:10.1148/radiol. 12111740/-/DC1
- 4- Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP Jr, et al. Soft-tissue masses: diagnosis using MR imaging. AJR Am J Roentgenol.1989;153(3):541–547.
- 5- P.A. Gondim Teixeiraa,* , A. Renaud b, S. Aubert c ,M. Ben Haj Amor b, Y.-M. Robind, A. Cottene, L. Ceugnart. Perfusion MR imaging at 3-Tesla: Can it predict tumor grade and histologic necrosis rate of musculoskeletal sarcoma
- 6- Pedro A. Gondim Teixeira, Anne Chanson, Marine Beaumont, Sophie Lecocq, Matthias Louis, Béatrice Marie, François Sirveaux, Alain Blum. Dynamic MR imaging of osteoid osteomas: correlation of semiquantitative and quantitative perfusion parameters with patient symptoms and treatment outcome. European Radiology volume 23, pages2602–2611(2013)

- 7- Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, Monson JR, Horsman A. Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI. J Magn Reson Imaging 1997;7:461—4.
- 8- Blake MA, Kalra MK. Imaging in Oncology. Springer Science & Business Media. (2008) ISBN:038775587X.
- 9- Gandhi D, Chepeha DB, Miller T, et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ-preservation therapy. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:101–06
- 10- Surov A, Meyer HJ, Winter K, Richter C, Hoehn AK. Histogram analysis parameters of apparent diffusion coefficient reflect tumor cellularity and proliferation activity in head and neck squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2018;9(34):23599-23607.
- 11- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds): World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press: Lyon 2002.
- 12- Osteoma of long bone: an expanding spectrum of imaging findings Barry Glenn Hansford & Peter Pytel & Drew D. Moore & Gregory Scott Stacy
- 13- Yun S, Jin W, Park YK, et al. Simultaneously detected parosteal osteoma and osteochondroma in the distal femur of a single patient. Clin Imaging. 2013;37:950–53.
- 14- Burgener AF, Korman M, Pudas T. Bone and Joint Disorders; Stuttgart- New York, Thieme. 2006; 94-96.
- 15- Kransdorf MJ, Stull MA, Gilkey FW, Moser RP (1991) From the archives of the AFIP. Osteoid osteoma. Radiographics 11:671–696

- 16- Von Kalle T, Winkler P, Walz P, Wolf R, Wurster K (2001) Is MRI helpful in hidden cases of osteoid osteoma? The significance of dynamic scanning. *Pediatr Radiol* 31:S15
- 17- Ehara S, Rosenthal DI, Aoki J, et al. Peritumoral edema in osteoid osteoma on magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1999;28:265–270.
- 18- Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;459:40–7.
- 19- Campanacci M. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment. Berlin: Springer; 2013.
- 20- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531–43.
- 21- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):203–10.
- 22- Temple HT, Scully SP, O'Keefe RJ, Katapurum S, Mankin HJ. Clinical outcome of 38 patients with juxtacortical osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;373:208–17.
- 23- Enneking WF: The issue of the biopsy. (Editorial). *J. Bone Joint Surg* . 1982; 64A: 1119-1120.
- 24- Kager L, Zoubek A, Kastner U, et al. Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1535–41
- 25- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125(1):229–34.
- 26- Brien EW, Mirra JM, Kerr R. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology

and clinical biology. I. The intramedullary cartilage tumors. *Skelet Radiol.* 1997; 26: 325–353.

27- Muller PE, Durr HR, Wegener B, Pellengahr C, Maier M, Jansson V. Solitary enchondromas: is radiographic follow-up sufficient in patients with asymptomatic lesions, *Acta Orthop Belg.* 2003; 69:112-118.

28- Skeletal Lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 2113–2123.

29- Weiner SD. Enchondroma and chondrosarcoma of bone: clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Instr Course Lect.* 2004; 53: 645–649.

30- Flemming DJ, Murphey MD. Enchondroma and chondrosarcoma. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2000; 4: 59–71.

31- Imaging the Complications of Osteochondromas

Author links open overlay panelK.C.Y.Leeaf1A.M.DaviesV.N.Cassar-Pullicinobf2

32- Staals EL, Bacchini P, Mercuri M, Bertoni F. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89:987-993.

33- Resnick D. Bone and joint disorders. Fourth ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2002.

34- Robbin MR, Murphey MD. Benign chondroid neoplasms of bone. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000;4(1):45–58.

35- Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database,Angela Ylenia Giuffrida 1, Jorge E Burgueno, Leonidas G Koniaris, Juan C Gutierrez, Robert Duncan, Sean P Scully

- 36- Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Lor Randall R, Schuck A, Teot LA, Juergensg H. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist*. 2006; 11:503-519.
- 37- Patrick J. Leavey MD Leo Mascarenhas MD Neyssa Marina MD Zhengjia Chen MS Mark Krailo PhD James Miser MD Ken Brown MD Nancy Tarbell MD Mark L. Bernstein MD Linda Granowetter MD Mark Gebhardt MD Holcombe E. Grier MD Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group,
- 38- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21–33
- 39- Takeshita T, Takeshita K, Abe S, Takami H, Imamura T, Furui S. Brown tumor with fluid-fluid levels in a patient with primary hyperparathyroidism: radiological findings. *Radiat Med*. 2006;24(9):631–4
- 40- Fasanelli S, Graziani M, Boldrini R, Bosman C. “Brown tumor” of the maxilla. *Pediatr Radiol*. 1992;22(2):142–4.
- 41- Riddle ND, Bui MM. Fibrous dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:134–138.
- 42- Weiss SW. Lipomatous tumors. In: Weiss SW, Brooks JSJ (eds) *Soft tissue tumors*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996:207–51.
- 43- Rydholm A, Berg NO. Size, site and clinical incidence of lipoma. *Acta Orthop Scand* 1983; 54:929–34.
- 44- Kransdorf MJ, Murphey MD. Lipomatous tumors. In: *Imaging of soft tissue tumors*. Saunders, Philadelphia, 1997:57–101.

45- Vascular and lymphatic tumors. In: Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 150 – 1887

46- Musculoskeletal Fibromatoses: Radiologic-Pathologic Correlation

Mark D. Murphey, Chad M. Ruble, Sean M. Tyszkowski, Andrew M. Zbojniewicz, Benjamin K. Potter, Markku Miettinen

47- Robbin MR, Murphey MD, Temple HT, Kransdorf MJ, Choi JJ. Imaging of musculoskeletal fibromatosis. Radiographics. 2001 May-Jun; 21(3): 585-600.

48- Narvaez JA ,Aguilera C ,De Lama E , Portabella F . MR imaging of synovial tumors and tumor-like lesions. Eur Radiol 2001; 11: 2549 – 2560

49- Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population:distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 395 – 402.

50- Kransdorf MJ, Murphey MD. Neurogenic tumors. In: Imaging of soft tissue tumors. Philadelphia, Pa:Saunders, 1997; 235–273

51- Schwannoma: Radiologic-Pathologic Correlation

Francesca D. Beaman, Mark J. Kransdorf, David M. Menke

52- Non-neoplastic soft-tissue masses

G McKENZIE 1 ,FRCR, N RABY 2 ,FRCR, and D RITCHIE 2 , FRCR

53- Deep “Benign” Fibrous Histiocytoma: Clinicopathologic Analysis of 69 Cases of a Rare Tumor Indicating Occasional Metastatic Potential Gleason, Briana C. MD; Fletcher, Christopher D.M. MD, FRCPat

54- MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st Century Igor Matushansky, Elizabeth Charytonowicz,Joslyn Mills,Sara Siddiqi,Todd Hricik &Carlos Cordon-Cardo

- 55- Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. (ed. 4). St. Louis, MO, Mosby, 2001
- 56- Eric A. Walker, MD, Albert J. Song, MD, and Mark D. Murphey, MD; Magnetic Resonance Imaging of Soft -Tissue Masses. 2010 October ,Volume 45, Issue 4, Pages 277-297, Elsevier.
- 57- Dedifferentiated Liposarcoma A Clinicopathological Analysis of 155 Cases with a Proposal for an Expanded Definition of Dedifferentiation
Henricks, Walter H. M.D., Chu, Young C. M.D.; Goldblum, John R. M.D.; Weiss, Sharon W. M.D.
- 58- Tateishi U Hasegawa T Beppu Y, et al: Prognostic significance of MRI findings in patients with myxoid-round cell liposarcoma. AJR Am J Roentgenol. 182: 725-731, 2004
- 59- Radiological features of synovial cell sarcom; P J O'Sullivan 1, A C Harris, P L Munk
- 60- Eric A. Walker, MD, Albert J. Song, MD, and Mark D. Murphey, MD; Magnetic Resonance Imaging of Soft -Tissue Masses. 2010 October ,Volume 45, Issue 4, Pages 277-297, Elsevier
- 61- Kransdorf MJ, Murphey MD : Imaging of Soft Tissue Tumors,(ed 2)Philadelphia , PA Lippincott Williams& Wilkins , 2006
- 62- Hartman DS,Hayes WS , Choyke PL, et al: From the archives of the AFIP.Leiomysarcoma of the retperitoneum and inferior vena cava: radiologic-pathologic correlation.Radiographics 12: 1203-1220 , 1992
- 63- MRI: Basic Principles and Applications, 5th Edition, Brian M. Dale, Mark A. Brown, Richard C. Semelka

- 64- Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians
Vijay P.B. Grover , Joshua M. Tognarelli ,Mary M.E. Crossey , I. Jane Cox y,Simon D.
Taylor-Robinson , Mark J.W. McPhail
- 65- Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and
challenges in oncology. Am J Roentgenol. 2007;188(6):1622–35
- 66- Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review Michael
M. Y. Khoo & Philippa A. Tyler & Asif Saifuddin & Anwar R. Padhani
- 67- Le Bihan D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. EMBO Mol Med
2014; 6: 569-573
- 68- Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Insights into quantitative diffusion-
weighted MRI for musculoskeletal tumor imaging. AJR Am J Roentgenol
2014;203:560-72.
- 69- Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. MRI Clin North Am 1998 ; 6(1):
125-138.
- 70- Pui MH, Mitha A, Rae WI, Corr P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging
of spinal infection and malignancy. J Neuroimaging 2005;15:164-70.
- 71- Malayeri AA, Khouli RH and et al. Principles and Applications of Diffusionweighted
Imaging in Cancer Detection, Staging, and Treatment Follow-up.Radiographics, 2011,
Vol.31: 17731791
- 72- Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls
Dow-Mu Koh 1, Matthew Blackledge, Anwar R Padhani, Taro Takahara, Thomas C
Kwee, Martin O Leach, David J Collins
- 73- Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance
imaging and its application to cancer. Cancer Imaging 2006; 6: 135-143

- 74- Varoquaux A, Rager O, Dulguerov P, Burkhardt K, Ailianou A, Becker M. Diffusion-weighted and PET/MR Imaging after Radiation Therapy for Malignant Head and Neck Tumors. *Radiographics* 2015; 35: 1502-1527
- 75- Einarsdóttir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HC. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *Eur Radiol* 2004;14:959-63
- 76- Alibek S, Cavallaro A, Aplas A, Uder M, Staatz G. Diffusion weighted imaging of pediatric and adolescent malignancies with regard to detection and delineation: initial experience. *Acad Radiol* 2009;16:866-71.
- 77- Goudarzi B, Kishimoto R, Komatsu S, Ishikawa H, Yoshikawa K, Kandatsu S, Obata T. Detection of bone metastases using diffusion weighted magnetic resonance imaging: comparison with (11)C-methionine PET and bone scintigraphy. *Magn Reson Imaging* 2010;28:372-9.
- 78- Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:619-24.
- 79- Bley TA, Wieben O, Uhl M. Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal radiology: applications in trauma, tumors, and inflammation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:263-75.
- 80- Oka K, Yakushiji T, Sato H, Yorimitsu S, Hayashida Y, Yamashita Y, Mizuta H. Ability of diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis between chronic expanding hematomas and malignant soft tissue tumors. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1195-200
- 81- Hanahan D, Weinberg R (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 144(5):646–674.
- 82- Brix G, Semmler W, Port R, et al. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:621-8.

83- Mayr NA, Yuh WT, Arnholt JC, et al. Pixel analysis of MR perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer. J Magn Reson Imaging 2000;12:1027-33.

84- DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents JPB O'Connor, A Jackson¹, GJM Parker and GC Jayson

85- Perfusion Magnetic Resonance Imaging :A Comprehensive Update on Principles and Techniques ,Geon-Ho Jahng, PhD¹, Ka-Loh Li, PhD², Leif Ostergaard, MD, PhD³, Fernando Calamante, PhD⁴

86- Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2009;17(2):277–89.

87- T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis Paul S. Tofts, PhD

88- Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusable Tracer: Standardized Quantities and Symbols Paul S. Tofts, DPhil,¹ Gunnar Brix, PhD,² David L. Buckley, PhD,³ Jeffrey L. Evelhoch, PhD,⁴ Elizabeth Henderson,⁵ Michael V. Knopp, MD,⁶ Henrik B.W. Larsson, MD,⁷ Ting-Yim Lee, PhD,⁵ Nina A. Mayr, MD,⁸ Geoffrey J.M. Parker, PhD,¹ Ruediger E. Port, MD,⁶ June Taylor, PhD,⁹ and Robert M. Weisskoff, PhD¹⁰

89- King AD, Chow SK, Yu KH, Mo FK, Yeung DK, Yuan J, Law BK, Bhatia KS, Vlantis AC, Ahuja AT. DCE-MRI for Pre-Treatment Prediction and PostTreatment Assessment of Treatment Response in Sites of Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck. PLoS One. 2015;10(12):e0144770.

90- Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. J Magn Reson Imaging 1997;7:91–101

91- Chung WJ, Kim HS, Kim N, et al. Recurrent glioblastoma: optimum area under the curve method derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging. Radiology 2013; 269: 561–68 CrossRef Medline

- 92- MRI Biomarkers in Osseous Tumor Takeshi Fukuda, MD, Kenneth Wengler, MS, Ruben de Carvalho, MD,1 Pattira Boonsri, MD, and Mark E. Schweitzer, MD1
- 93- Lang N, Su MY, Yu HJ, Lin M, Hamamura MJ, Yuan H. Differentiation of myeloma and metastatic cancer in the spine using dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 2013;31:1285–1291.
- 94- Kim HS, Yoon YC, Kwon S, Lee JH, Ahn S, Ahn HS. Dynamic Contrastenhanced MR imaging parameters in bone metastases from non-small cell lung cancer: Comparison between lesions with and lesions without epidermal growth factor receptor mutation in primary lung cancer. *Radiology* 2017;284:815–823
- 95- Shih TT, Hou HA, Liu CY, et al. Bone marrow angiogenesis magnetic resonance imaging in patients with acute myeloid leukemia: Peak enhancement ratio is an independent predictor for overall survival. *Blood* 2009;113:3161–3167.
- 96- Toms AP, White LM, Kandel R, et al. Limitations of single slice dynamic contrast enhanced MR in pharmacokinetic modeling of bone sarcomas. *Acta Radiol* 2009;50:512–520.
- 97- Chu S, Karimi S, Peck KK, et al. Measurement of blood perfusion in spinal metastases with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Evaluation of tumor response to radiation therapy. *Spine* 2013;38:E1418–1424
- 98- Teixeira PA, Chanson A, Beaumont M, et al. Dynamic MR imaging of osteoid osteomas: Correlation of semiquantitative and quantitative perfusion parameters with patient symptoms and treatment outcome. *Eur Radiol* 2013;23:2602–2611.
- 99- Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis. *J Surg Oncol.* 2011;104(7):771-775.

- 100- Marzi S, Stefanetti L, Sperati F, Anelli V. Relationship between diffusion parameters derived from intravoxel incoherent motion MRI and perfusion measured by dynamic contrast-enhanced MRI of soft tissue tumors. 2016;29(1):6-14
- 101- Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. Eur J Radiol. 2000;34:229-246
- 102- Hylton N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. J Clin Oncol. 2006;24(20):3293
- 103- Miller JC, Pien HH, Sahani D, Sorensen AG, Thrall JH. Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development. J Natl Cancer Inst. 2005;97(3):172-187.
- 104- Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. Med Phys. 2014;41(12): 1-32
- 105- Turkbey B, Thomasson D, Pang Y, Bernardo M, Choyke PL. The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment. Diagn Interv Radiol. 2010;16(3):186-192.
- 106- Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. Lancet Oncol. 2010;11(1):92-102
- 107- Benign or Malignant Characterization of Soft-Tissue Tumors by Using Semiquantitative and Quantitative Parameters of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Yu Zhang, MD1 , Bin Yue, MD2 , Xiaodan Zhao, MD1 , Haisong Chen, MD1 , Lingling Sun, MD3 , Xuexi Zhang, MD4 , and Dapeng Hao, MD1
- 108- Yang Q, Li LH, Zhang J, Shao GL, Zheng B. A new quantitative image analysis method for improving breast cancer diagnosis using DCE-MRI examinations. Med Phys. 2015;42(1):103-109

109- Parameters of Dynamic Contrast-Enhanced MRI as Imaging Markers for Angiogenesis and Proliferation in Human Breast Cancer

Lin Li,^{1,A,E} Kai Wang,^{2,B} Xilin Sun,^{2,C} Kezheng Wang,^{2,D} Yingying Sun,^{2,C,F} Guangfeng Zhang,^{1,D} and Baozhong Shen^{1,2,A,F}

110- Differentiation of grade II and III oligodendrogliomas from grade II and III astrocytomas: a histogram analysis of perfusion parameters derived from dynamic contrast-enhanced (DCE) and dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI Ji Young Lee^{1,2}, Kook Jin Ahn², Youn Soo Lee³, Jin Hee Jang², So Lyung Jung² and Bum Soo Kim

111- Use of diagnostic dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI for targeting of soft tissue tumour biopsies at 3T: preliminary results Iris-Melanie Noebauer-Huhmann & Gabriele Amann & Martin Krssak & Joannis Panotopoulos & Pavol Szomolanyi & Michael Weber & Christian Czerny & Martin Breitenseher & Guenther Grabner & Wolfgang Bogner & Stefan Nemec & Martin Dominkus & Philipp Funovics & Reinhard Windhager & Siegfried Trattnig

112- Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer Roberto Alonzi ^{a,1}, Anwar R. Padhani ^{b,c,*}, Clare Allen ^{d,2}

113- Contrast-Enhanced 3-T Perfusion MRI With Quantitative Analysis for the Characterization of Musculoskeletal Tumors: Is It Worth the Trouble? Christophe Leplat, Gabriela Hossu Bailiang, Chen Jacques De Verbizier, Marine Beaumont Alain Blum, Pedro Augusto, Gondim Teixeira

114- Vilanova JC, Baleato-Gonzalez S, Romero MJ, et al. Assessment of musculoskeletal malignancies with functional MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2016; 24:239–259

115- Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. Diagn Interv Imaging 2013; 94:1187–1204

- 116- Guo J, Reddick WE, Glass JO, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma. *Cancer* 2012; 118:3776–3785
- 117- Alice L, van Vliet M, van Dijke CF, et al. Heterogeneity in DCE-MRI parametric maps: a biomarker for treatment response? *Phys Med Biol* 2011; 56:1601–1616
- 118- Saha A, Peck KK, Lis E, Holodny AI, Yamada Y, Karimi S. Magnetic resonance perfusion characteristics of hypervascular renal and hypovascular prostate spinal metastases: Clinical utilities and implications. *Spine* 2014;39:E1433–1440.
- 119- Morphological and Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging Features for the Differentiation of Chordoma and Giant Cell Tumors in the Axial Skeleton Ning Lang, MD,¹ Min-Ying Su, PhD,² Xiaoying Xing, MD, Hon J. Yu, PhD,² and Huishu Yuan, MD¹
- 120- Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI—a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(4):220–233.
- 121- Koh DM, Scurr E, Collins D, et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(4):1001–1008
- 122- Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology* 2006;241(3):702–709.
- 123- Douis H, Davies MA, Sian P. The role of diffusion-weighted MRI (DWI) in the differentiation of benign from malignant skeletal lesions of the pelvis. *Eur J Radiol* 2016;85:2262–2268.
- 124- Wang T, Wu X, Cui Y, Chu C, Ren G, Li W. Role of apparent diffusion coefficients with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating between benign and malignant bone tumors. *World J Surg Oncol* 2014;12:365.

125- Analysis of prostate DCE-MRI: comparison of fast exchange limit and fast exchange regimen pharmacokinetic models in the discrimination of malignant from normal tissue ; Martin Lowry 1, Bashar Zelhof, Gary P Liney, Peter Gibbs, Martin D Pickles, Lindsay W Turnbull

126- Chen L, Ye Y, Chen H, Chen S ve ark. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Differentiating between Primary Tumor, Metastatic Node and Normal Tissue in Head and Neck Cancer. Curr Med Imaging Rev. 2017;14:416–21.

127- Differentiation of Benign from Malignant Adnexal Masses by Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI): Quantitative and Semi-quantitative analysis at 3-Tesla MRI Masoumeh Gity, Sara Parviz, Hamidreza Saligheh Rad,3,4 Anahita Fathi Kazerooni, Elham Shirali, Madjid Shakiba, and Masoud Baikpour

128- Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiating benign, borderline, and malignant ovarian tumors Hai-ming Li, Feng Feng, Jin-wei Qiang, Guo-fu Zhang, Shu-hui Zhao, Feng-hua Ma, Yong-ai Li & Wei-yong G

129- Multiparametric quantitative analysis of tumor perfusion and diffusion with 3T MRI: differentiation between benign and malignant soft tissue tumors 2020 The Authors. Published by the British Institute of Radiology ,Seul Ki Lee, MD1, Won-Hee Jee, MD2,3, Chan Kwon Jung4 and Yang-Guk Chung

130- Evaluation of diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of poorly contrast-enhanced and T2-prolonged bone masses: Initial experience Yoshiko Hayashida , Toshinori Hirai, Toshitake Yakushiji, Kazuhiro Katahira, Osamu Shimomura, Masanori Imuta, Takeshi Nakaura, Daisuke Utsunomiya, Kazuo Awai, Yasuyuki Yamashita

131- Maeda M, Matsumine A, Kato H, et al.Soft tissue tumors evaluated by line-scan diffusionweighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. J Magn Resn Imaging 2007 ; 25 (6) : 1199 -1204

132- Razeq, A., Nada, N., Ghaniem, M. et al. Radiol med (2012)

133- Contrast agents in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging
Yuling Yan, Xilin Sun, and Baozhong Shen

