

**Klinik Araştırma**

## Serebral Gliomaların Derecelendirilmesinde; MR Spektroskopi ve Perfüzyon MR Görüntüleme Bulguları ile Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması

Yeliz GÜL<sup>1,a</sup>, Hanefi YILDIRIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Serebral glial tümörlerin preoperatif derecelendirilmesinde noninvaziv bir yaklaşım olan MR spektroskopi ve perfüzyon MR görüntüleme tekniklerinin yararını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Operasyon ya da stereotaktik biyopsi ile glial tümör tanısı alan 20 hasta (4 düşük derece, 16 yüksek derece) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar girişimsel işlem öncesinde konvansiyonel MR, MR spektroskopi ve perfüzyon MR görüntüleme ile değerlendirildi. Konvansiyonel MRG'de kitle etkisi, ödem, kanama, nekroz, kistik alan ve kontrast tutulumu değerlendirildi. MR spektroskopide Cho, NAA, Cr, Cho/Cr, Cho/NAA ve LL metabolitleri değerlendirildi ve DSC MR perfüzyon tekniği ile de rCBV, rCBF ve MTT değerleri hesaplandı. Glial tümörler radyolojik olarak derecelendirildi ve histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Düşük ve yüksek evre glial tümörler arasında yapılan değerlendirmede; MR spektroskopide TmLL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Perfüzyon MR incelemesinde ise rCBV ve rCBF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, ancak MTT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** MR spektroskopi ve Perfüzyon MRG; glial tümörlerin derecelendirilmesinde faydalı fonksiyonel MRG yöntemleri olup, konvansiyonel MRG'ye göre daha fazla bilgi sağlamaktadır. rCBV ölçümleri derecelenmeyi değerlendirmede en iyi parametredir. LL ve rCBV'nin konvansiyonel MRG ile kombinasyonu glial tümörleri derecelendirmede en doğru sonucu verecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Serebral Glial Tümörler, MR Spektroskopi, Perfüzyon MRG

### ABSTRACT

#### Grading of Cerebral Gliomas: Comparison of MR Spectroscopy and Perfusion MR Findings with Histopathological Findings

**Objective:** To investigate the utility of MR spectroscopy and perfusion MR imaging techniques, which is a noninvasive approach in the preoperative grading of cerebral glial tumors.

**Material and Method:** Twenty patients who were diagnosed with glial tumor by means of operation or stereotactic biopsy (4 low grade, 16 high grade) were included in this study. All the patients were evaluated by means of conventional MR, MR spectroscopy and perfusion MR imaging before the interventional procedure.

The effect of the mass, edema, bleeding, necrosis, cystic area and contrast enhancement were evaluated by conventional MR. Metabolites of Cho, NAA, Cr, Cho / Cr, Cho / NAA and LL were evaluated in MR spectroscopy and rCBV, rCBF and MTT values were calculated with DSC MR perfusion technique. Glial tumors were graded radiologically and compared with the histopathological results.

**Results:** At the end of the evaluation between low and high grade glial tumors, TmLL values showed statistically significant difference in MR spectroscopy. In perfusion MRI, a statistically meaningful difference was observed between rCBV and rCBF values, but no meaningful difference was observed between MTT values.

**Conclusion:** MR spectroscopy and perfusion MRI are useful functional MRI methods in the grading of glial tumors, and they provide more information in comparison to conventional MRI. rCBV measurement is the best parameter for the evaluation of grading. The combination of LL and rCBV with conventional MRI will give the most accurate result in glial tumors grading.

**Keywords:** Cerebral Glial Tumors, MR Spectroscopy, Perfusion MRI.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Gül Y, Yıldırım H. Serebral Gliomaların Derecelendirilmesinde; MR Spektroskopi ve Perfüzyon MR Görüntüleme Bulguları ile Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(1): 28-36.

**How to cite this article:** Gul Y, Yildirim H. Grading of Cerebral Gliomas: Comparison of MR Spectroscopy and Perfusion MR Findings with Histopathological Findings. Firat Med J 2021; 26(1): 28-36.

**S**antral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin yıllık insidansı %0,0010-17 kadardır (1). Bu tümörler primer veya diğer organ tümörlerine sekonder metastatik tümörlerden oluşmaktadır. Primer beyin tümörlerinin en sık görüleni glial hücrelerden kaynaklanan gliomlardır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre SSS tümörleri mikroskopik görüntüleme temelli grup-

landırılmıştır (3). Tümörün derecesi malignite derecesini göstermekte olup tedavinin planlanması, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Gliomların derecelendirilmesi histopatolojik olarak mitotik aktivite, nekroz ve infiltrasyonun varlığı, tümörün vaskülaritesi göz önüne alınarak yapılır. Derece 1'den 4'e kadar derecelendirilir. Düşük derece (1 ve

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Yeliz GÜL, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 606 6000

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2020

e-mail: yeliz\_gul78@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 31.08.2020

2), yüksek derece (3 ve 4) olarak iki gruba ayrılmıştır (4).

Gliomlarda görüntüleme yöntemleri ile pre-operatif tanı, tümör derecesi ve prognozu belirleme, radyoterapi ve cerrahi planlama, tedaviyi yönlendirme amaçlanmaktadır. En yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir. Konvansiyonel MRG tümörün lokalizasyonu, heterojenitesi, vaskülarizasyonu, kontrast tutulumu, peritümöral ödemi, önemli anatomik- fonksiyonel merkezlere yakınlığının değerlendirilmesinde primer rol oynar. Kistik oluşumlar, kalsifikasyon (oligodendrogliom), nekroz (glioblastoma), hemoraji (yüksek dereceli gliom) gibi sekonder tümör bulguları ayırıcı tanıda yol göstericidir (5, 6). DSÖ sınıflandırması tümörün anatomik lokalizasyonu, boyutu, cerrahi erişilebilirlik veya rezektabilitenin derecesi, biyolojik davranış, tedaviye yanıtın ön görülmesi gibi önemli konularda yeterli kalmaktadır. Benzer şekilde konvansiyonel MRG'de bu kriterleri öngörmede sınırlıdır. Bu nedenle çeşitli fonksiyonel MRG yöntemlerinin kullanımı tümör derecesini belirlemede kullanılmaktadır (7)

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), doku hakkında biyokimyasal ve metabolik yönden bilgi veren non-invaziv fonksiyonel MRG yöntemidir. Bu nörogörüntüleme yapılması gereken en önemli ayırıcı tanı, neoplastik-nonneoplastik veya düşük-yüksek derece tümör ayırımıdır (8).

Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (PMRG) mikroskopik düzeyde doku kanlanması, in-vivo tümör anjiogenezi ve tümör mikrodolaşımı hakkında bilgi veren non-invaziv fonksiyonel MRG yöntemidir. Artmış tümör vaskülaritesi, tümör evresinde ve maksimum serebral kan volüm (CBV) artışına karşılık gelir (8).

Bu çalışmanın amacı; MRS ve PMRG kullanılarak derecelendirilen gliomları, histopatolojik derecesi ile karşılaştırmak ve serebral gliomların derecelendirilmesinde fonksiyonel MRG tekniklerinin etkinliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kurumumuzda girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan onayı alınarak prospektif olarak planlanmış ve yapılmıştır.

### Çalışma grubu

Çalışmaya nöroloji ve beyin cerrahisi kliniklerinden intrakranial kitle ve rezidü-nüks glial tümör şüphesi ile radyoloji kliniğine gönderilen konvansiyonel MRG, MRS ve PMRG ile gliom ön tanısı alan toplam 20 hasta dahil edildi. Daha önce kafa travması geçirenler, başka bir nedenden dolayı intrakranial operasyon geçirenler, biyopsi ve operasyon sonrası patolojik incelemesi gliom olmayan olgular, ekstraaksiyel tümörü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### Konvansiyonel MR görüntüleme

Görüntüleme 1.5T GE Signa Hispeed Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI) ile head-coil kullanı-

larak yapıldı.

Aksiyel, sagittal ve koronal planda T1 ağırlıklı spin eko (T1A SE) (525/16 ms [TR/TE]), aksiyel ve sagittal planda T2 ağırlıklı fast SE (T2A FSE) (3740/99 ms [TR/TE]), aksiyel planda fast fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (8802/94/2200 msn [TR/TE/TI]) ve Gradient eko (GE) sekanslar (700/25 msn TR/TE), 5 mm kesit kalınlığı, 24x24 mm field of view (FOV) ve 192x160 matris boyutu kullanılarak elde edildi. 0.2 mg/kg Gadodiamide (Omniscan; Amersham Health, Carrigtohill, Ireland) intravenöz (İV) uygulandıktan sonra aksiyel, koronal ve sagittal planda T1A SE sekansları elde edildi.

Olguların tümünde T2A'da anormal sinyal intensitesinde, T1A'da kontrast tutan ve iyi tanımlanmış solid komponent içeren alanlar tümöral alan; T2A'da daha yüksek sinyal intensitesinde ve kontrast tutulumunun izlenmediği alanlar peritümöral alan olarak değerlendirildi.

Ayrıca tümöral alan; kitle etkisi, peritümöral ödem, kanama, nekroz, kistik komponent ve nekroz yönünden değerlendirildi.

### MR spektroskopik değerlendirme

Konvansiyonel prekontrast ve postkontrast MRG ile saptanan lezyonlar, iki boyutlu (2D) multivoksel MRS ile değerlendirildi. Spektroskopik incelemeler IV kontrast madde sonrası yapıldı. İncelenen bölgenin seçiminde özellikle FSE T2A aksiyel ve kontrastlı T1A imajlardan yararlanıldı. Spektrumlar yüksek sinyal-gürültü oranına (SNR) sahip PRESS sekansı ve (1000/144 ms [TR/TE]) değerleri ile elde edildi. Aksiyel veya koronal plandaki uygun kesitlerden lezyonun boyutuna göre ortalama 1-8 cm<sup>3</sup> voksel boyutu seçildi. Voksel; genellikle tümöral bölgenin solid ya da nekrotik bölümüne, tamamıyla patolojiyi içerecek şekilde yerleştirildi. Lezyon alanı ve kontrol amaçlı kontrateral hemisferde normal parankimal alanlar da incelendi. İncelenen bölge belirlenirken kalvaryal kemik dokulardan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve sinüs kavitelerinden uzak kalınmaya çalışıldı. Spektroskopik incelemelerde kısa T2 zamanlı metabolitlerin SNR'yi olumsuz etkilememesi için genellikle yüksek TE değeri (144 ms) tercih edildi.

Elde edilen metabolit rezonans lokalizasyonları şöyle belirlendi: Cholin (Cho) 3.22 ppm; Creatinin (Cr) 3.02 ppm; N- Asetil Aspartat (NAA) 2.02 ppm; lipid 0.5-1.5 ppm. Laktat 1.33 ppm'de, TE 144 değerinde oluşturduğu tipik ikili ters pik ile tanımlandı. Patolojik bölgelerden alınan Cho, Cr, NAA ve Lipid-Laktat (LL) spektral pik şiddetleri ve Cho/Cr, Cho/NAA oranları, kontrateral normal beyin parankiminden alınan pik değerlerinin ortalamasıyla karşılaştırıldı.

### Perfüzyon MR görüntüleme

Perfüzyon görüntüleme aksiyel dinamik gradient eko planar (GRE-EPI) sekansı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, kullanılan parametreler 1500/60 ms [TR/TE], Flip angle (FA) 90°, 6 mm kesit kalınlığı, 128x64 matris boyutu, 30 mm FOV, NEX 1 olarak alındı.

Bolus kontrastın uygulanmasından önce, uygulama esnasında ve sonrasında single shot ekoplanar (SS-EPI)

görüntüler alındı. Elde edilen ham görüntüler bilgisayar ortamında özel görüntü analiz programı kullanılarak serebral kan volümü (cerebral blood volüm- CBV), ortalama geçiş süresi (mean transite time- MTT) haritaları elde edildi. Daha sonra perfüzyon haritalarında lezyonun solid kesimine, perfüzyonun en yüksek olduğu bölgeye ve diğer serebral hemisferde bu bölgenin simetriğindeki beyaz cevhere region of interest- ROI yerleştirilerek rCBV ve MTT ölçümleri yapıldı. Ayrıca rCBV/MTT oranından elde edilen relative serebral kan akımı (cerebral blood flow- rCBF)' de değerlendirilmeye dahil edildi.

### Histopatolojik derecelendirme:

Stereotaktik biyopsi ve ameliyat ile elde edilen örnekler formaldehit ile sabitlenmiştir. Her olguda histopatolojik tanı için hematoksilin-eozin ile boyanmış kesitlerin standart ışık mikroskopik değerlendirilmesi yapıldı. Her olgu DSÖ'nün beyin tümörü sınıflandırması için geçerli olan kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi (3). Bu sisteme göre, 1 ve 2 düşük derece; 3 ve 4 yüksek derece glial tümörler olarak iki grup altında sınıflandırıldı.

### İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  Standart sapma olarak sunuldu. Derecelere göre verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

#### Konvansiyonel MRG ve Histopatolojik bulgular

Çalışma kapsamında toplam 20 hasta vardı. Hastaların 12'si (%60) erkek, 8'i (%40) kadındı. Yaş aralığı 4-68 arasında değişmekte olup yaş ortalaması ( $40,35 \pm 16,7$ ) idi. Derecelere göre olgular arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

Hastalar girişimsel işlem öncesi konvansiyonel MRG, MRS ve PMRG ile değerlendirilerek derecelendirildi. Konvansiyonel MRG ile kitle etkisi, ödem, kanama, nekroz, kistik komponent ve kitlenin kontrast tutulum özellikleri yönünden değerlendirildi. Bu veriler tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo1.** Tümörlere ait konvansiyonel MRG bulgularının hastalara göre dağılımı.

Hasta No	Kitle etkisi	Ödem	Kanama	nekroz	Kistik alan	Kontrast tutulumu	Radyolojik Derece
1	var	var	yok	var	yok	var	4
2	var	var	var	var	yok	var	4
3	var	var	yok	var	yok	var	4
4	var	var	yok	var	yok	var	3
5	var	var	var	var	yok	var	4
6	var	var	var	var	yok	var	3
7	var	var	var	var	yok	var	4
8*	var	yok	yok	yok	var	yok	2*
9*	var	minimal	yok	yok	var	var	3*
10	yok	yok	yok	yok	var	var	2
11	var	var	minimal	var	yok	var	4
12*	var	var	var	yok	var	var	3*
13	var	yok	minimal	yok	yok	minimal	2
14	var	var	minimal	var	yok	var	4
15	var	var	yok	yok	var	var	3
16	var	yok	yok	yok	var	var	3
17	var	var	minimal	var	yok	var	4
18	var	var	var	var	yok	var	4
19	var	var	yok	var	var	var	4
20	var	var	yok	var	yok	var	4

\* ile işaretli olgularda histopatolojik derece ile radyolojik olarak yapılan derecelendirme uyumsuz olarak bulundu.

Yapılan histopatolojik incelemede 20 olgunun 4 (%20)'si düşük derece glial tümör (1 tane derece 1, 3 tane derece 2), 16 (%80)'i yüksek derece glial tümör (5 (%31,25)'i derece 3, 11 (%68,75)'i derece 4 idi. Dört düşük derece glial tümörün 1'i pilositik astrositom, 1'i

diffüz astrositom, 2'si oligodendrogliom; 16 yüksek derece glial tümörün 2'si anaplastik astrositom, 2'si anaplastik ependimom, 1'i anaplastik oligoastrositom ve 11'i glioblastom idi. Glioblastom vakalarının 2'si postoperatif olup 1'i nüks, 1'i rezidü tümör olarak tanımlandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tüm olguların histopatolojik tanısı ve derecesi.

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Histopatolojik tanı	Histopatolojik Derece
1	K	67	Sağ frontal	Glioblastom	4
2	K	25	Sol frontal	Glioblastom	4
3	K	43	Sağ oksipital	Glioblastom	4
4	E	34	Sol oksipital	Anaplastik astrositom	3
5	E	68	Sol frontal	Glioblastom	4
6	K	38	Sağ parietookspital	Anaplastik astrositom	3
7	K	46	Sağ frontotemporal	Opere Glioblastom-nüks	4
8	E	41	Sol temporoparietal	Anaplastik Oligoastrositom*	3*
9	E	27	Sol temporoparietal	Pilositik astrositom*	2*
10	K	33	Sağ temporal	Oligodendrogliom	2
11	E	55	Sol temporoparietal	Glioblastom	4
12	E	43	Sol frontotemporal	Oligodendrogliom*	2*
13	E	50	Bilateral LV-subependimal	diffüz astrositom	2
14	E	33	Sağ frontal-korpus kallozum	Glioblastom	4
15	E	7	Parietookspital	Anaplastik ependimom	3
16	K	4	4.ventrikül	Anaplastik ependimom	3
17	E	58	Sağ temporal	Glioblastom	4
18	K	40	Sol frontal	Glioblastom	4
19	E	42	Sağ frontoparietal	Glioblastom	4
20	E	53	Sağ frontoparietal	Opere Glioblastom-rezidü	4

\* ile işaretli olgularda histopatolojik evre ile radyolojik olarak yapılan evreleme uyumsuz olarak bulundu.

### MR Spektroskopik bulgular

Tüm gliomlar normal parankim ile karşılaştırıldığında Cho, Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında ve LL pikinde artış, NNA ve Cr'de azalma göstermekte idi. Düşük ve yüksek derece gliom ile normal parankimin ortalama±SD metabolit değerleri tablo 3'de verilmiştir.

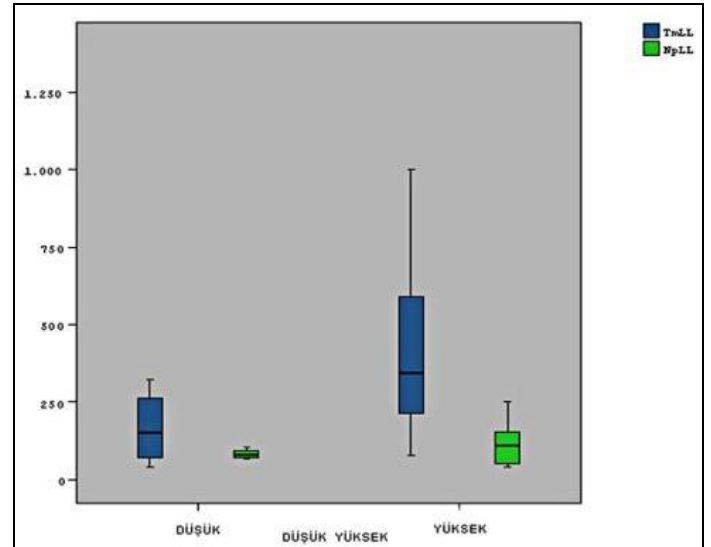
**Tablo 3.** Yüksek ve düşük dereceli tümörlerin MRS'de metabolit ortalama değerleri.

Derece	TmCho	TmCr	TmNAA	TmCho.Cr	TmCho.NAA	TmLL
Düşük (n=4)	1885±828	433±100	433±117	4.85±3.19	4.73±2.96	165±124
Yüksek (n=16)	1852±919	496±226	452±234	3.96±1.90	4.47±2.18	449±333
Derece	NpCho	NpCr	NpNAA	NpCho.Cr	NpCho.NAA	NpLL
Düşük (n=4)	742±362	491±173	734±272	1.58±0.49	1.13±0.55	81±16

Tm: tümör, Np: normal parankim, Cho: Kolin, Cr: kreatinin, NAA: N-asetil sistein, LL: Lipid-Laktat.

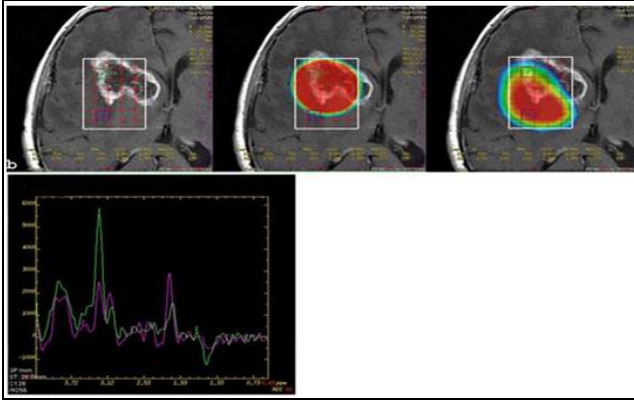
Normal parankim ile karşılaştırıldığında düşük derece gliomların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmez iken, yüksek derece gliomlarda ise tüm metabolitlerde anlamlı farklılık izlendi (p <0.05).

Düşük ve yüksek derece gliomların metabolit ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmada sadece LL değerleri yüksek dereceli gliomlarda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekteydi. Bu verilerin gruplara göre dağılımını gösteren histogram grafiği şekil 1'de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** MRS'de düşük ve yüksek derece tümörlerin LL değerlerini gösteren histogram grafiği.

Np: normal parankim, Tm: Tümör LL: Lipid-Laktat, (p <0,05).

Şekil 2'de 67 yaşında bayan hastanın C+T1A imajda multivoksel MRS ile Cho artışı, NAA'de azalma ve ters laktat pikine ait görünüm izlenmektedir.

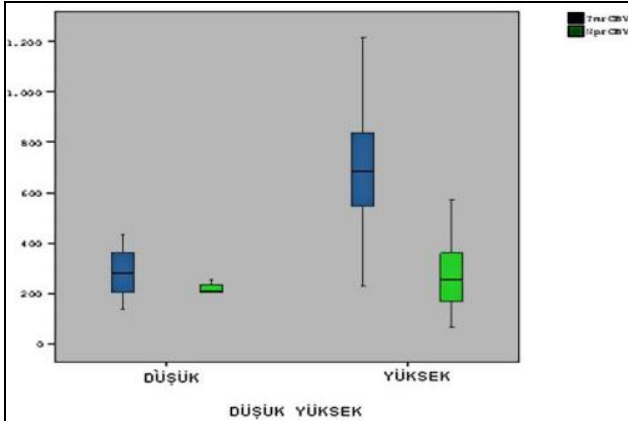


Şekil 2. Glioblastom olgusu.

### Perfüzyon MRG bulguları

Tüm olgularda normal parankim ve tümör dokusundan ölçülen rCBV, rCBF ve MTT değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ).

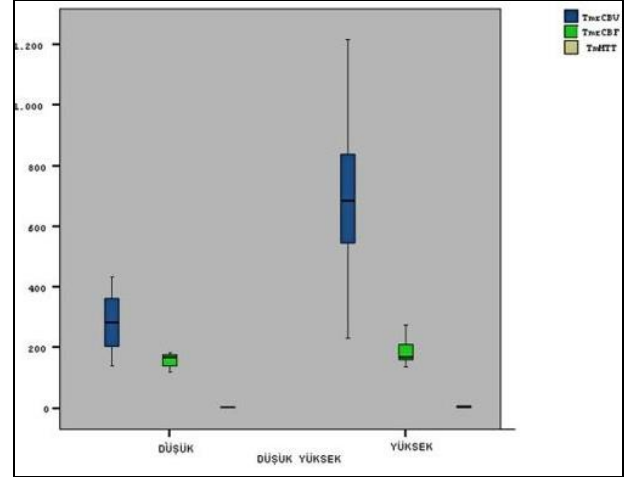
Normal parankim ve tümör rCBV, rCBF MTT değerleri arasında; düşük derece tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken, yüksek dereceli tümörlerde anlamlı farklılık izlendi, verilerin gruplara göre dağılımı şekil 3’de histogram grafiği üzerinde izlenmektedir.



Şekil 3. Düşük ve yüksek derece tümörlerin TmrCBV ve NprCBV değerlerinin histogram grafiği.

rCBV: relative cerebral blood volüm, Np: normal parankim, Tm: Tümör.

Düşük ve yüksek derece glial tümörler arasında yapılan değerlendirmede; rCBV ve rCBF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, ancak MTT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu verilerin dağılımı şekil 4’de histogram grafiğinde izlenmektedir.

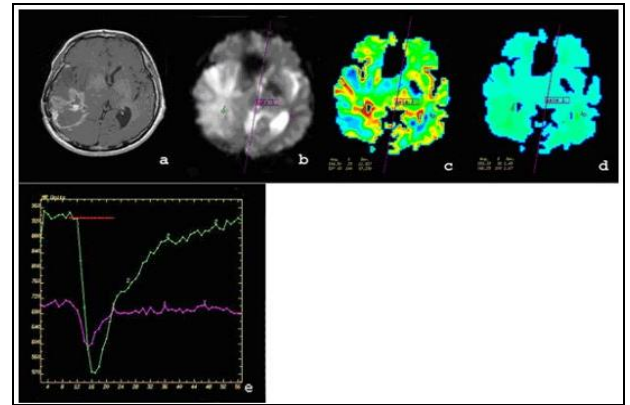


Şekil 4. Düşük ve yüksek derece tümörlerin rCBV, rCBF ve MTT değerlerinin karşılaştırılması.

rCBV: relative cerebral blood volüm, rCBF: relative cerebral blood flow, MTT: mean transit time.

Radyolojik ve histopatolojik derecelenmede 3 olgu (%15) arasında uyumsuzluk mevcuttu. Bunlardan biri radyolojik sınıflandırmada düşük derece (derece 2) olarak değerlendirildiği halde histopatolojisi yüksek derece (derece 3-anaplastik oligoastrostom) ve 2 olgumuz da radyolojik sınıflandırmada yüksek derece (derece 3) olarak değerlendirildiği halde histopatolojisi düşük derece (derece 1 ve 2 -pilositik astrostom ve oligodendrogliom) olarak çıkmıştır. Diğer 17 olgumuzda (%85) radyolojik ve histolojik derecelendirme uyumlu idi.

Şekil 5’te 38 yaşında kadın hastaya ait PMRG’ de C+T1A imajda sağ parietookspital bölgede kapsüler kontrast tutan kitle lezyonu (a) izlenmektedir ve (b,c,d)’de ise kitlenin MR Perfüzyon görüntüsü, rCBV ve MTT haritalarına ait görünüm yer almakta olup (e) de zaman-intensite eğrisi görülmektedir.



Şekil 5. Anaplastik astrostom olgusu.

### TARTIŞMA

Tümörlerin preoperatif olarak karakterizasyonu ve derecelendirilmesi, tedavi şeklini belirlemede, operasyon planında, biyopsi yapılacak tümör segmentinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (9).

Glial tümörlerin derecelendirilmesinde konvansiyonel

MRG'nin doğruluk oranları %55-83,3 arasında değişmektedir (10). İntravenöz kontrast madde kullanılması MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır, ancak enfeksiyon, inflamasyon veya enfarktler da tümör ile benzer görünümde olabilir (11). Tümör derecelendirilmesinin her zaman heterojenite, kontrast tutulumu, nekroz, çevresel ödem ve kistik içerik gibi parametrelere bağlı olmadığı gösterilmiştir (12). Konvansiyonel MR'de kontrast tutulumu ya normal parankimal vasküler yapıların harabiyetini ya da tümör vasküler yapısının oluşmasının sonucu ortaya çıkan bozulmuş kan beyin bariyerini gösterir (13). Kontrast madde tutulumu daha çok yüksek derece gliomlarda izlenmektedir. Ancak %40'a ulaşan anlamlı sayıda yüksek derece tümör vakasının kontrast tutmadığı gösterilmiştir (14). Benzer şekilde düşük dereceli gliomlar da bazen kontrast tutulumu gösterip, peritümöral ödeme ve kitle etkisine neden olmakta ve yüksek derece gliom olarak yanlış değerlendirilmektedir (15). Tümör derecesi her zaman uniform değildir, heterojen yapıdaki tümörlerde daha düşük dereceli alanlar bulunabilir. Bu nedenle yapılan biyopsilerde tümörler gerçekte olduğundan düşük derece tanısı alabilir (16-18). Ayrıca lezyonun konumu nedeniyle cerrahi ya da biyopsinin riskli olduğu hastalarda radyolojik görüntüleme, dereceleme için tek seçenek olabilir (19). Bu nedenle yalnızca konvansiyonel MRG ile tümörü doğru biçimde derecelendirmek her zaman mümkün olmayabilir, ayrıca nöks beyin tümörü ile radyoterapiye bağlı nekroz ayırımı da kesin olarak yapılamaz (9, 11). Çalışmamızda radyolojik olarak kontrast tutulumu gösteren, kistik komponenti bulunan, kitle etkisi ve peritümöral ödemin izlendiği yüksek derece glial tümör olarak değerlendirdiğimiz iki hastamızın histopatolojik tanısı düşük derece glial tümör idi. Yine 1 hastamızda glial tümör kontrast tutulumu göstermediği halde histopatolojik tanısı derece 3 idi.

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri arasında doku kan akım dinamiği hakkında bilgi veren PMRG ve dokulardaki biyokimyasal süreçleri doğrudan görüntüleyen MRS derecelendirmede önemli yere sahiptir (11). MRS'de malign beyin tümörlerinde önceden rapor edilen spektroskopik bulgular; hücre membran turnover'da artışı gösteren Cho artışı, nöronal bir marker olan NAA'de azalma, osmotik denge ve hücreye enerji sağlayan Adenozin tri fosfat (ATP) üretimi için inorganik fosfat sağlayan Cr'de azalmadır (1, 7-9). Sırasıyla anaerobik metabolizma ve sellüler nekrozda artışı yanıtan laktat ve lipid piklerinin varlığı genellikle tümör agresifliği ile tutarlılık gösterir (1, 20-25).

Ne yazık ki malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt edici kesin metabolit oranları yoktur. Yayınlanmış olan MRS sonuçları 1'den daha büyük Cho/NAA oranının %79 duyarlılık ve %77 spesifite ile malign bir sürecin olduğunu göstermiştir (22). Okaili ve ark. (1) tarafından yüksek derece gliomları düşük derece gliom ve malign olmayan lezyonlardan ayırt etmede Cho/NAA oranı için 2.2 eşik değeri güvenilir bulunmuştur. Çalışmamızda tüm olguların Cho/NAA oranı 1'in üzerinde idi. Ancak düşük ve yüksek derece gli-

omlar arasında Cho/NAA oranında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Önceki çalışmalarda Cho/Cr oranı MRS'de malign tümörlerin derecesini belirlemede en iyi parametre olarak bulunmuştur (8). Yang ve ark.'nın (12) çalışmasında yüksek dereceli gliomlarda düşük olanlara göre Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarının belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tüm olgularda Cho/Cr düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, düşük ve yüksek derece glial tümörler arasında Cho/Cr düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu düşük ve yüksek derece glial tümörlerin sayısındaki orantısızlık ile ilgili olabilir.

Birçok araştırmacı laktat düzeyi ve malignensinin derecesi arasında önemli derecede korelasyon olduğunu bulmuşlar. Laktatın varlığı aerobik solunumun olmadığı ve artan anaerobik glikolizisi gösterir, bu normal beyin parankiminin kaybı ve MRG' de nekroz olarak kendini gösterir (8). Laktat orijini ne olursa olsun kistik alanlarda da artış gösterir (kistik tümöral lezyon, araknoid kist, BOS). Bu nedenle kistik alanlar içeren bazı düşük dereceli neoplazmlarda da laktat piki görülebilir. Radyoterapi ve cerrahi yaklaşımlar sonrasında da laktat piki olasıdır (26). Postoperatif dönemde ortaya çıkan laktattan zengin BOS ile dolu porensefali ve ensefalomalazi kavimleri laktat ölçümünü güçleştirir (28). Lipidler, laktat ile yakın frekanslarda rezonans gösterirler ve laktat piki ile süperpoze olabilirler. Ancak lipid-laktat piki ayırımı TE 144 ms değerinde elde edilen ters laktat piki ile yapılabilir. Lipidler yüksek dereceli tümörlerde tümör hücrelerinden, lezyonun periferindeki makrofaj hücrelerinden veya nekrozdan kaynaklanabilirler. MR incelemede solid görümlü tümöral lezyonlarda MRS ile lipid pikinin saptanması maligniteyi desteklemektedir (28, 29). Lipid düzeylerinde artma nekrozun belirteci olarak rapor edilmiş ve genellikle nonastrotik tümörlerde ve metastazlarda belirgin olarak izlenmiştir (20-25). Bizim çalışmamızda düşük ve yüksek derece tümörler arasında TmLL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi.

Çalışmamızda MRS'de olgu sayıları orantılı olmamasına rağmen Cho/Cr ve LL değerlerinin, her ne kadar benign olgularla karşılaştırmasak da malign lezyonları saptamada önemli parametreler olduğunu, düşük ve yüksek derece glial tümör ayırımında ise en önemli parametrenin LL piklerinin varlığı olduğunu saptadık.

PMRG, mikroskobik düzeyde doku kanlanmasını, in-vivo tümör anjiogenezi ve tümör mikrodolaşımı hakkında bilgi veren non-invaziv tanı yöntemidir. Bu yöntem ile konvansiyonel MRG'de edinilemeyen kan hacmi, kan akımı ve dokunun oksijen düzeyi hakkında bilgi edinilebilir. Yüksek derece gliomlar artmış anjiogenez ile karakterizedir (7, 11, 30-32). Gliom derecelenmesinde tüm ileri MRG tekniklerinde en değerli parametre CBV haritalarından elde edilen orandır.

Literatürde üzerinde konsensus sağlanmış rCBV eşik değeri olmamakla birlikte, düşük ve yüksek derece glial tümör ayırımı için bildirilen değerler genellikle 1,75-2 aralığındadır (1, 8, 34, 35). Law ve ark. çalışmasında (8) rCBV oranları düşük derece tümörlerde 2,14

iken yüksek derece tümörlerde 5,18 bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise bu oran düşük derece astrositik gliomlarda 1,44, yüksek derecelerde ise 5,07 bulunmuştur (31). Hakyemez ve ark. (19) düşük ve yüksek derece glial tümör ayrımında rCBV eşik değerini 2,0 olarak belirlemiş, ortalama değerleri ise yüksek derece tümörlerde 3,32, düşük derece lezyonlarda ise 1,16 bulunmuştur. Shin ve ark. (33) ise düşük ve yüksek derece gliomlarda rCBV değerlerini sırasıyla 2,00 ve 4,91 olarak bulunmuştur, eşik değer olarak 2,9 kullanarak %91 duyarlılık ve %83 özgüllük bildirmiştir. Aronen ve ark. (32) yüksek derece gliomlarda sıklıkla kan hacminin arttığı ve azaldığı alanların izlendiğini ancak düşük derece gliomların bu açıdan daha homojen olduğunu ortaya koymuştur. Yang ve ark. (12) yüksek selülarite nin vaskülariteyi sınırlayabileceğini ve rCBV değerlerinin tümör sınırında daha yüksek olabileceğini bildirmiştir. Shoaib ve ark. çalışmasında (27) rCBV eşik değeri 1.7 ile PPV 90.48%, ve NPV %60, özgüllük %75, duyarlılık %82,6 idi. Law ve ark. (36) rCBV ve farklı glioma dereceleri arasında güçlü korelasyon gösterdi, burada anaplastik gliomlar ve glioblastomlarda sırasıyla 3.79 ve 6.05 ortalama rCBV'ye kıyasla düşük derece gliomlarda ortalama 1.75 rCBV değerleri göstermiştir. Bu kuralın istisnaları, tümör derecesine bakılmaksızın yüksek rCBV odakları içerebilen pilositik astrositoma ve oligodendrogliomayı içerir (4). Renal hücreli karsinom ve melanom gibi hipervasküler metastazlar da normal gri ve beyaz cevhere göre daha yüksek rCBV'ye sahiptir (9). Tersine, lenfoma ve medulloblastom gibi hipersellüler tümörler nispeten daha düşük rCBV'ye sahip olma eğilimindedir. Çalışmamızda radyolojik derecelemede derece 3 olarak değerlendirdiğimiz iki olgu (histopatolojik tanısı pilositik astrositom ve oligodendrogliom) kontrast tutulumu göstermesi, yüksek Cho/NAA ve Cho/Cr, yüksek rCBV değerleri ile bizi yanıltmıştı. PMRG, gliomlu hastalarda sağkalımı tahmin etmek için de kullanılmıştır. rCBV <1.75 tümörü olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın anlamlı derecede yük-

sek olduğu gösterilmiştir (4). Bisdas ve ark. (37) maksimum rCBV  $\leq 3.8$ 'in kısa süreli (1 yıllık) sağkalım ile anlamlı korele olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, maksimum rCBV  $\geq 4.2$ 'nin rekürrens tahmini için anlamlı bir eşik değeri olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda PMRG bulgularımız önceki çalışmalar ile uyumlu idi. 20 olguda düşük ve yüksek derece tümörler arasında rCBV ve rCBF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, ancak MTT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Elde ettiğimiz ortalama rCBV oranları düşük derece için  $2.83 \pm 1.19$  ve yüksek derece için ise  $6.91 \pm 2.33$  idi. Buda bize anjiogenezisin malignensinin derecesi ile korele olduğunu göstermektedir.

Postoperatif hastalarda Cho/Cr veya Cho/NAA oranlarında artış nüks glial tümörü düşündürmekte iken Cho ve Cr düzeylerinde azalma radyasyon nekrozunu düşündürmektedir (4). Henry ve ark. (38) tedavi edilen gliomalı hastalarda rCBV ve proton MRS'nin tümör nüksünü tedaviye bağlı değişikliklerden ayırmada birbirini tamamlayıcı olduğunu göstermişlerdir. Radyasyon nekrozu düşük rCBV gösterirken, tümör rekürrensi yüksek rCBV ile sonuçlanır (4). Bununla birlikte rCBV eşik değerleri, çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Sugahara ve ark. (39) tedavi sonrası kontrast tutulumu gösteren neoplastik olmayan doku ile tümör nüksünün ayırtedilmesinde sırasıyla rCBV <0.6 veya >2.6 eşik değerini göstermiştir. Hu ve ark. (40) tümör nüksünün tedaviye bağlı değişiklikten farklılaşması için eşik değer olarak rCBV  $\geq 0.71$  olduğunu göstermiştir. Nüks ve rezidü olarak değerlendirdiğimiz iki olgumuzda Cho/NAA, Cho/Cr oranlarında ve rCBV'de artış literatür ile uyumlu idi.

Hasta sayımızın az olması, dereceler arasındaki hasta sayılarının orantısız olması, çalışmamızın limitasyonları idi.

Sonuç olarak tümör derecesinin değerlendirilmesi ve tedavi sonrası takipde mevcut istisnalar da gözönünde bulundurularak konvansiyonel MR, MR spektroskopisi ve perfüzyon MR görüntüleme birlikte kullanılmalıdır.



**KAYNAKLAR**

1. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26: 173-89.
2. Brunetti A, Alfano B, Soricelli A et al. Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 699-715.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-20.
4. Bangiyev L, Rossi Espagnet MC, Young R et al. Adult brain tumor imaging: state of the art. *Semin Roentgenol* 2014; 49: 39-52.
5. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 361-9.
6. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 6: 1413-38.
7. Yazol M, Öner AY. Türk Radyoloji Seminerleri: Beyin Gliomalarında Magnetik Rezonans Görüntüleme. *Trd Sem* 2016; 4: 20-36.
8. Law M, Yang S, Wang H et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-98.
9. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH et al. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *The Oncologist* 2004; 9: 528-37.
10. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49: 795-803.
11. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 309-14.
12. Yang D, Korogi Y, Sugahara et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44: 656-66.
13. Spampinato MW, Smith JK, Kwock L et al. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 204-12.
14. Batra A, Tripathi RP, Singh AK. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2004; 48: 324-32.
15. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006; 58: 394-403.
16. Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol* 2010; 75: e81-5.
17. Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I et al. High-resolution contrast-enhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain tumors: correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1280-6.
18. Senturk S, Oguz K, Cila A. Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted perfusion imaging of intracranial tumors: a study using a 3T MR scanner. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15: 3-12.
19. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 2005; 60: 493-502.
20. Poptani H, Grupta RK, Roy R et al. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1593-603.
21. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44: 371-81.
22. Butzen J, Prost R, Chetty V et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1213-9.
23. Castillo M, Kwock L. Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10: 104-13.
24. Kimura T, Sako K, Gotoh T et al. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesions with ring-like enhancement. *NMR Biomed* 2001; 14: 339-49.
25. Castillo M, Kwock L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1998; 8: 733-52.
26. Warren KE, Frank JA, Black JL et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children recurrent primary brain tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1020-6.
27. Shoaib Y, Nayil K, Makhdoomi R et al. Role of diffusion and perfusion MRI in predicting the histopathological grade of gliomas. *Asian J Neurosurg* 2019; 14: 47-51.
28. Luyten PR, Marien AJ, Heindel W et al. WD. Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* 1990; 176: 791-9.



29. Usenius JP, Kauppinen RA, Vainio PA et al. Quantitative metabolite patterns of human brain tumors: detection by 1H NMR spectroscopy in vivo and in vitro. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 705-13.
30. Lee SJ, Kim JH, Kim YM et al. Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumour grade. *Korean J Radiol* 2001; 2: 1-7.
31. Knopp E, Cha S, Johnson G et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 791-8.
32. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN et al. Cerebral blood volume maps of gliomas. Comparison with tumour grade and histological findings. *Radiology* 1994;191: 41-51.
33. Shin JH, Lee HK, Kwun BD et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 783-9.
34. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH et al. Intraaxial brain masses: MR imaging based diagnostic strategy--initial experience. *Radiology* 2007; 243: 539-50.
35. Emblem KE, Nedregaard B, Nome T et al. Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps. *Radiology* 2008; 247: 808-17.
36. Law M, Yang S, Babb JS et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 746-55.
37. Bisdas S, Kirkpatrick M, Giglio P et al. Cerebral blood volume measurements by perfusion weighted MR imaging in gliomas: ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease? *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 681-8.
38. Henry RG, Vigneron DB, Fischbein NJ et al. Comparison of Relative Cerebral Blood Volume and Proton Spectroscopy in Patients with Treated Gliomas. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 357-66.
39. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: The value of perfusion-sensitive contrast enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 901-9.
40. Hu LS, Baxter LC, Smith KA et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate high grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: Direct correlation between image guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 552-8.

Yeliz GÜL 0000-0001-9280-3254  
Hanefi YILDIRIM 0000-0002-6204-6392