

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SOLİTER BEYİN METASTAZI VE GLİOBLASTOMA  
MULTİFORME AYIRICI TANISINDA MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME PERİTÜMÖRAL ADC  
DEĞERLERİNİN YERİ**

**Dr. Murat TEPE**

**Radyoloji Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2017**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SOLİTER BEYİN METASTAZI VE GLİOBLASTOMA  
MULTİFORME AYIRICI TANISINDA MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME PERİTÜMÖRAL ADC  
DEĞERLERİNİN YERİ**

**Dr. Murat TEPE**

**Radyoloji Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Doç. Dr. Suzan ŞAYLISOY**

**ESKİŞEHİR**  
**2017**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Murat TEPE' ye ait ‘‘Soliter beyin metastazı ve Glioblastoma Multiforme ayırıcı tanısında manyetik rezonans görüntüleme peritümöral ADC değerlerinin yeri’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Suzan ŞAYLISOY Radyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Fahrettin KÜÇÜKAY Radyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Uğur TOPRAK Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun .....  
Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında destek olan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin hazırlanması sürecinde bana yol gösteren değerli hocalarım; Doç. Dr. Suzan ŞAYLISOY'a ve Prof. Dr. Baki ADAPINAR'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinde yardımını esirgemeyen Radyoloji Uzman Dr. İbrahim İNAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

**Tepe, M. Soliter beyin metastazı ve glioblastoma multiforme ayırıcı tanısında manyetik rezonans görüntüleme peritümöral ADC değerlerinin yeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017.** Soliter beyin metastazı ve glioblastoma multiforme arasında konvansiyonel MRG ile ayırıcı tanı yapmak çoğu zaman tanısız sorunlar ortaya çıkarır. Bu konuda difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte sonuçlar değişken ve tutarsızdır. Bu retrospektif çalışmanın amacı, peritümöral minimum ADC değerleri ve ADC gradientlerinin glioblastoma multiforme ve soliter beyin metastazını ayırt etmedeki rolünü değerlendirmektir. On iki glioblastoma multiforme ve 31 soliter beyin metastazı tanılı toplamda 43 hasta cerrahi rezeksiyon öncesinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile değerlendirildi. Peritümöral ödem içerisinde, tümöre en yakın, orta mesafede ve en uzak lokasyonlardan 3 adet ADC değeri ölçümü yapıldı ve bu değerler birbirinden çıkarılarak ADC gradientleri hesaplandı. Ayrıca peritümöral ve tümöral minimum ADC değerleri ile ADC oranları, ipsilateral ve kontralateral normal beyaz cevher ADC değerleri, BOS ADC değerleri her lezyon için kaydedildi. Peritümöral ödem dokusundan hesaplanan ADC gradienti değerlerinde glioblastoma multiforme ve soliter beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Minimum peritümöral ve tümöral ADC değerleri ile peritümöral ve tümöral ADC oranlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme peritümöral ADC gradienti ölçümü glioblastoma multiforme ve soliter beyin metastazlarını ayırmada güçlü ve kullanışlı bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, Glioblastoma Multiforme, Soliter Beyin Metastazı, ADC

## ABSTRACT

**Tepe, M. Potential role of peritumoral ADC values for the differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions of the brain. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Radiology. Eskişehir, 2017.** Differentiation between glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions, two of the most common malignant brain neoplasms, is often a diagnostic dilemma with conventional MRI. The use of diffusion weighted imaging to better characterize peritumoral edema has been investigated for this matter but the results has been variable and inconsistent. The aim of this retrospective study was the evaluate the potential role of peritumoral minimum ADC values and ADC gradient values for the differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions of the brain. Forty three patients, 12 with glioblastoma multiforme and 31 with solitary brain metastasis underwent diffusion weighted MR imaging before surgical resection. The ADC values were calculated in peritumoral edema in three locations: near, an intermediate distance from and far from the enhancing mass. ADC gradients were calculated as the subtractions of this three values. Minimum ADC values of tumoral lesions and peritumoral edema, ADC values of normal appearing contralateral and ipsilateral white matter and ADC values of CSF were also recorded for each lesion. The evaluation of the ADC gradient values revealed a statistically significant difference between glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. The minimum peritumoral and tumoral ADC values and peritumoral and tumoral ADC ratios were not statistically significant between these groups. In conclusion, peritumoral ADC gradient values can be powerful and useful tool in the diagnosis of solitary brain metastasis and glioblastoma multiforme.

Key Words: Diffusion Weighted Imaging, Glioblastoma Multiforme, Solitary Brain Metastasis, ADC

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	3
2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	4
2.3. Glioblastoma Multiforme	6
2.3.1. Genel Bilgiler - Epidemiyoloji/Etiyoloji	6
2.3.2. Histopatolojik Bulgular	7
2.3.3. Klinik Bulgular	8
2.3.4. Radyolojik Bulgular	9
2.3.5. Ayırıcı Tanı	10
2.4. Serebral Metastazlar	11
2.4.1. Genel Bilgiler - Epidemiyoloji/Etiyoloji	11
2.4.2. Histopatolojik Bulgular	12
2.4.3. Klinik Bulgular	13
2.4.4. Radyolojik Bulgular	13
2.4.5. Ayırıcı Tanı	15
2.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	15
2.5.1. Genel Bilgiler	15
2.5.2. Görünürde Difüzyon Katsayısı (ADC)	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi	19
3.2. MRG Protokolü	20



	Sayfa
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	20
3.4. İstatiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
4.1. Demografik Özellikler	23
4.2. MRG Bulguları	24
4.3. Olgu Örnekleri	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADC	Görünürde Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DSO	Dünya Sağlık Örgütü
DTI	Difüzyon Tensör Görüntüleme
ESOGU	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
FOV	Field Of View
GBM	Glioblastoma Multiforme
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR	Manyetik Rezonans
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
RCC	Renal Hücreli Karsinom
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVO	Serebrovasküler Olay
T1 AG	T1 Ağırlıklı Görüntü
T2 AG	T2 Ağırlıklı Görüntü

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Astrositik beyin tümörlerinde gelişim ve progresyon	3
2.2. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için tipik bir puls sekansı	4
2.3. Dokuda Difüzyon Çeşitleri	6
4.1. ROC Eğrileri	47

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Dünya Sağlık Örgütü beyin tümörleri sınıflaması	5
2.2. ABD’de yıllık beyin metastazı gelişen primer kanserler ve sayıları	12
4.1. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait tanımlayıcı veriler	23
4.2. Soliter beyin metastazlarının alt tiplerine göre sınıflandırılması	24
4.3. Parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması	25
4.4. ROC analizinde elde edilen veriler	26

## 1. GİRİŞ

Beyinde erişkin dönemde görülen en sık malign lezyonlar metastazlar ve glioblastoma multiformedir. Ancak klinik ve radyolojik olarak bu sık görülen iki lezyonun birbirinden ayrılması her zaman mümkün olmamakta ve birçok olguda tanı histopatolojik incelemeler sonrasında konulabilmektedir. Klinik olarak hastanın primer malignitesi olması ve beyinde görülen lezyonların birden fazla olması durumunda metastaz tanısı koymak kolaydır. Ancak beyinde tek ve kontrast zenginleşmesi gösteren lezyon varsa, hastanın malignite öyküsü olsa bile birçok olguda histopatolojik incelemeye gerek duyulabilmektedir [1].

Konvansiyonel Beyin MR görüntülemesinde; glioblastoma multiforme (GBM) ve metastazlar çoğunlukla benzer sinyal intensitesinde lezyonlar olup kontrastlı görüntülerde de benzer kontrast zenginleşmesi paternine sahiptirler. Bu nedenle bu iki lezyonun radyolojik olarak ayrılması konvansiyonel yöntemler kullanılarak olguların ancak %60'ından azında mümkün olabilmektedir [2]. Bu iki lezyonun tedavi süreçleri tamamen birbirinden farklı olduğundan bu iki lezyonun invaziv olmayan yöntemler ile ayrılabilmesi önemlidir.

MR görüntüleme tekniklerinin son yıllarda gösterdiği teknolojik gelişmeler sayesinde bu iki lezyonun birbirinden ayrılabilmesi için MR Perfüzyon, MR Spektroskopi (MRS), Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ile birlikte bu çalışmada araştırılacak olan Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) gibi teknikler üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Beyin metastazları ve GBM peritümöral geniş vazojenik ödem zonu oluşturabilir. Vazojenik ödem terimi geleneksel olarak; tümöral lezyonu çevreleyen beyaz cevherdeki T2 ağırlıklı görüntülemesinde (AG) patolojik yüksek sinyal intensitesindeki alanı ifade etmek için kullanılır. Bununla birlikte, merkezdeki kontrast zenginleşmesi gösteren alan çevresindeki patolojik beyaz cevher alanı ise 'peritümöral ödem' olarak tanımlanır. Geleneksel olarak peritümöral ödem oluşumunun patogenezinde, kan-beyin bariyerinin bozulması sonucu kapiller geçirgenlik artışı ve bu alanda sıvı birikiminin rol oynadığı bilinmektedir [3]. Metastatik tümörler ve infiltratif olmayan beyin tümörlerinin çevresindeki

peritümöral ödem alanı pür vazojenik ödemden oluşmakta olup infiltratif tümöral yapı bulunmaz. GBM benzeri yüksek dereceli infiltratif lezyonlarda ise merkezdeki kontrast tutan lezyon dışında kalan peritümöral ödem zonu içerisinde beyaz cevher yolakları boyunca invazyon gösteren tümöral odaklar bulunur [4]. Bu lezyonlarda merkezdeki kontrastlanan lezyondan birkaç santimetre uzaklıkta bile patolojik incelemede tümöral odaklar bulunabilmektedir [5]. Bu nedenle bu lezyonlarda peritümöral ödem alanını, vazojenik ödem ile birlikte invazyon gösteren tümöral alanlar oluşturur.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde doku içerisindeki serbest suyun hareketleri incelenir. Doku içerisindeki selülarite arttığında doku içerisindeki serbest suyun difüzyonu kısıtlanır. Bu nedenle yüksek selülarite içeren dokular, daha az selülarite gösteren dokulara göre daha fazla difüzyon kısıtlaması gösterir. ADC haritasında daha fazla difüzyon kısıtlayan dokuların ADC değerleri daha düşük olarak kaydedilir [6]. GBM’de kontrast zenginleşmesi gösteren tümöral merkeze en yakın peritümöral bölgede infiltrasyonun en fazla olması nedeniyle selülarite daha fazla iken, daha uzağa gittikçe peritümöral ödem alanı içerisindeki selülarite azalmaktadır. Ancak metastazlarda, kontrast tutan tümöral merkeze en yakın ve en uzak peritümöral ödem alanındaki selülarite aynıdır [7].

Bu çalışmada tümöral ve peritümöral minimum ADC değerinin, peritümöral ADC değerinin, tümöral merkeze en yakın ve en uzak kesimden alınan ADC gradientinin ve tümöral ve peritümöral ADC oranlarının, GBM ve soliter metastazları ayırt etmede faydalı olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, beyin parankimi ve spinal korddan köken alabilir (primer tümörler) ya da başka bir malignitenin beyine metastaz yapması sonucu (sekonder tümörler) ortaya çıkabilir. SSS tümörlerinin yıllık insidansı intrakranial tümörlerde 100.000 kişide yılda 10-17 yeni vaka olarak belirtilirken, intraspinal tümörlerde bu sayı 100.000 kişide yılda 1-2 yeni vaka olarak hesaplanmaktadır. SSS tümörlerinin dörtte üçü primer tümörler olarak ortaya çıkarken, vakaların yaklaşık dörtte birini metastatik tümörler oluşturur. Çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %20'si SSS kaynaklı tümörlerdir. SSS tümörleri, çocukluk çağında lösemiden sonra en sık görülen ikinci tümör grubudur. Çocuklarda görülen SSS tümörlerinin büyük çoğunluğu posterior fossa kaynaklı iken erişkin grupta bunun tam tersi doğrudur. Benign ya da malign SSS tümörleri yerleşim yerlerine göre nörolojik bulgulara yol açabilirler [8-10].

Primer SSS tümörlerinin %50-60'ını gliomlar, %25'ini menenjiomlar, %10'unu şivannomlar ve gerisini de diğer daha nadir görülen tümörler oluşturur. Metastazlar SSS yerleşimli tümörlerde önemli bir yer tutarken, en yüksek dereceli (grade) malign primer SSS tümörleri bile çok nadiren SSS dışına metastaz yaparlar. SSS içinde yayılım genellikle subaraknoid mesafeye geçen tümöral hücrelerin SSS boyunca ekilmesi (seeding) ile olur [9-10].

Primer SSS tümörlerinin etiyolojisi genellikle bilinemez. İlaçlara ya da AIDS'e bağlı immünsüpresyon ile birlikte lösemi hastalarında lenfoma sıklığı artmaktadır. Spesifik genetik mutasyonlar ile ilgili bilgiler gün geçtikçe artmakta olup, düşük dereceli astrositomlarda p53 mutasyonu ve PDGFR amplifikasyonu, glioblastomlarda EGFR gen amplifikasyonu, menenjiomlarda kromozom 22'de değişiklikler gibi genler ile ilgili bulgular gün geçtikçe ortaya çıkmaktadır [8].

## 2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Selüler patolojinin babası olarak kabul edilen Rudolf Virchow (1821-1902), gliomları, sinir sisteminin psammom, melanom ve sarkomlarından ayırarak bu alandaki ilk sınıflamayı yapmıştır. İlk sistematik sınıflandırma ve beyin tümörlerinin derecelendirmesi (grade) ise ilk olarak 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından yapılmıştır. Santral sinir sistemi tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan ilk sınıflandırma 1979'da yayınlanmış olup daha sonra 1993, 2000, 2007 ve en son olarak da 2016 yıllarında bu sınıflama üzerinde revizyonlar yapılmıştır [11]. Santral sinir sistemi tümörleri DSÖ sınıflaması 2016 yılında yapılan son revizyona göre kısaltılmış olarak aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2.1).

DSÖ sınıflamasında, tümörlerin tiplendirilmesinin yanında tümörlerin biyolojik davranışına göre histolojik derecelendirme de (grade) yapılmaktadır. Buna göre Grade I benign lezyonları temsil ederken, en yüksek grade olan Grade IV en malign lezyonları temsil eder. DSÖ derecelendirmesi (grade) diğer organ sistemlerinde kullanılan histolojik derecelendirme ile aynı değildir. DSÖ derecelendirme sisteminde tümörün derecesi, tümörün malign potansiyeli ve hastanın prognozu ile birebir ilişkilidir. Genel olarak DSÖ Grade I lezyonlar, minimal proliferatif potansiyelli lezyonlar olup sadece cerrahi rezeksiyon sonrasında kür şansı yüksektir. Bu gruptaki tipik örnekler pilositik astrositom, subependimom, kauda equina miksopapiller ependimom, şivannom ve çoğu menenjiyomlar olarak sayılabilir. DSÖ Grade II tümörler, düşük mitotik aktiviteye sahip olmakla birlikte cerrahi sonrası rekürrens riski olan tümörler olarak tanımlanır. Diffüz astrositom, oligodendrogliom, oligoastrositom ve ependimomlar bu gruptaki tümörlerin klasik örnekleridir. DSÖ Grade III tümörler, histolojik olarak anaplazi bulunduran, artmış mitotik aktivite ve artmış selülarite gösteren, nükleer pleomorfizm içeren lezyonları tanımlar. DSÖ Grade IV tümörler, yüksek mitotik aktivite ve nekroz içeren yüksek malign potansiyelli pre-postoperatif dönemde hızlı değişim gösteren lezyonları tanımlar. Glioblastoma ve birçok embriyonel tümör Grade IV olarak sınıflandırılır.

En son versiyon da [11] dahil olmak üzere DSÖ sınıflanamalarında, Bailey ve Cushing tarafından 1926 yılında önerilen histogenetik temellere göre sınıflama ve derecelendirme (grade) yapılır. Morfolojik ve immunohistokimyasal özelliklerine



bakılarak tümörler köken aldıkları hücre grubuna göre sınıflandırılmışlardır. DSÖ tarafından hazırlanan ve morfolojik özelliklere dayanan bu sınıflandırma ve derecelendirme sistemi, tümörleri biyolojik ve klinik olarak sınıflamada en kullanışlı ve en güncel sınıflama olarak kabul görmekte ve nöro-onkolojide altın standart olarak kabul edilmektedir [12,13].

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması [11].

<p><b>A. NÖROGLİAL TÜMÖRLER (GLİOMLAR)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Astrositom</li> <li>2. Oligodendrogliom</li> <li>3. Ependimom</li> <li>4. Koroid Pleksus Papillom</li> </ol> <p><b>B. NÖRONAL TÜMÖRLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nöroblastom</li> <li>2. Ganglionöroblastom</li> <li>3. Ganglionörom</li> </ol> <p><b>C. NÖRONAL ve NÖROGLİAL TÜMÖRLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gangliogliom</li> </ol> <p><b>D. KÖTÜ DİFERANSİYE ve EMBRİYONEL TÜMÖRLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medulloblastom</li> <li>2. Nöroblastom</li> <li>3. PNET</li> </ol> <p><b>E. MENİNGEAL TÜMÖRLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menenjiom</li> <li>2. Meningeal Sarkom</li> </ol> <p><b>F. SİNİR KILIFI TÜMÖRLERİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Şivannom</li> <li>2. Nörofibrom</li> <li>3. Malign Sinir Kılıfı Tümörü</li> </ol> <p><b>G. DİĞER PRİMER İNTRAPARANKİMAL TÜMÖRLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemanjiyoblastom</li> <li>2. Primer SSS Lenfoması</li> <li>3. Germ Hücreli Tümörler</li> </ol> <p><b>H. SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Malign Melanom</li> <li>2. Kraniofaringiom</li> <li>3. Pineal Hücreli Tümörler</li> <li>4. Hipofiz Tümörleri</li> </ol>
---

Tablo 2.1. “Devam” Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması.

<p><b>I. TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Epidermoid Kist</li> <li>2. Dermoid Kist</li> <li>3. Kolloid Kist</li> </ol> <p><b>J. METASTATİK TÜMÖRLER</b></p>
--

## 2.3. Glioblastoma Multiforme

### 2.3.1. Genel Bilgiler – Epidemiyoloji/Etiyoloji

Glioblastoma Multiforme (GBM) (DSÖ Grade IV), erişkinde primer malign serebral tümörler arasında en sık görülen lezyondur. Yüksek invazyon yeteneğine sahip olan bu tümörler, tüm intrakranial tümörlerin %12-15’ini ve tüm malign gliomların yaklaşık %80’ini oluşturur. GBM, 45-75 yaşlarında pik yapmakla birlikte her yaşta görülebilir. On dört yaşından küçük çocuklarda çok nadiren görülür. Bir çalışmada GBM için ortalama yaş 61,3 olarak hesaplanmış olup, hastaların %80’inden fazlasının tanı anında 50 yaşından büyük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada 715 GBM vakasından sadece 7’sinin (%1) 20 yaşından küçük olduğu görülmüştür [14]. GBM insidansı, yılda 3-4/100.000 olarak hesaplanmıştır [13]. Son dönemde yapılan çalışmalarda GBM insidansı son 10 yıllık periyotta yaklaşık ikiye katlanmıştır. Ancak bunun nedeninin giderek yaygınlaşan BT ve MR tetkiklerinin olabileceği söylenmektedir [12]. GBM için erkek/kadın oranı ABD’de yapılan bir çalışmada 1.26 olarak hesaplanmıştır [14].

GBM etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte lezyonlar primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılabilir. Primer lezyonlar aniden, kısa süre içerisinde bulgu verir ve altta yatan bilinen bir lezyon mevcut değildir. Sekonder lezyonlar ise daha düşük dereceli (DSÖ Grade II-III) tümörlerin malign dejenerasyon sonrasında GBM’ye dönüşmesi sonrasında ortaya çıkar. Bu lezyonlar daha yavaş seyir gösterir. GBM’lerde birçok mutasyon tanımlanmakla birlikte, en önemlileri p53 tümör süpresör gen mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve IDH1 mutasyonu olarak

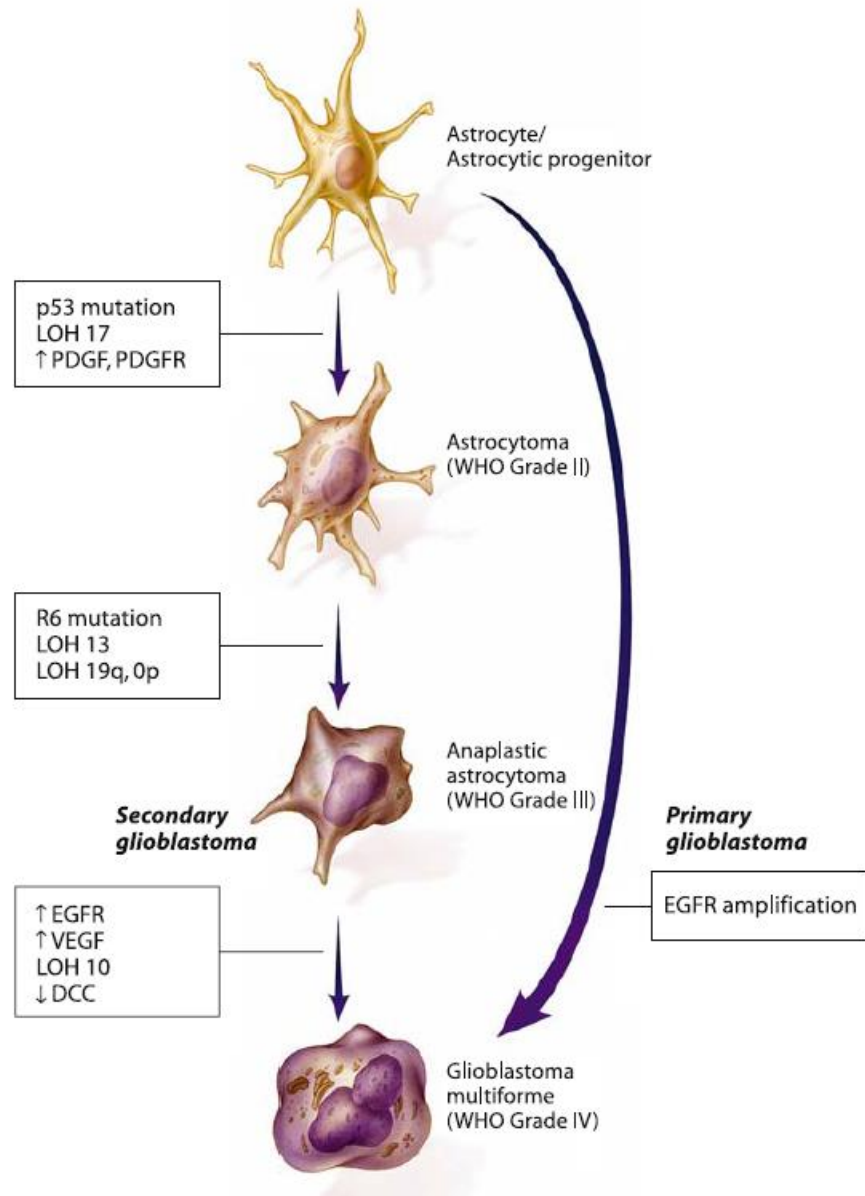
sayılabilir. Ayrıca Li-Fraumeni, Turcot sendromlarında ve Nörofibromatozis tip I'de GBM gelişimi için risk daha yüksektir [14].

### 2.3.2. Histopatolojik Bulgular

GBM'lerin büyük çoğunluğu serebral hemisferlerden köken alır. Beyin sapı ve posterior fossa nadir lokasyonlar olmakla birlikte çocuk yaş grubunda daha sık görülür. Makroskopik olarak tümörün büyük kısmı nekrotik olup, periferinde gri-kırmızı tümör dokusu izlenir. Hemorajik alanlar nadir değildir. Çevre beyin dokusunda önemli derecede ödem görülür [4]. Mikroskopik olarak tümör dokusunda yüksek selülarite ve anaplazi görülür. Mitotik aktivite ve nükleer atipi belirgindir. Mikrovasküler-endotelial proliferasyon ve/veya nekroz olması, tanı için olmazsa olmaz ölçütlerdir ve lezyonu anaplastik astrositomdan ayırmada kullanılır. İmmunohistokimyasal boyamada GFAP ve Olig2 pozitifliği görülür [8,9].

GBM çevresinde, izlenen ödemli doku sadece tümöre sekonder reaktif doku olmayıp, bu dokuyu infiltre etmiş tümöral adacıklar bulunur [15]. Önceki çalışmalarda radyolojik yöntemlerde izlenen tümör dokusunun 3 cm kadar uzağında bile patolojik incelemede tümör hücrelerine rastlanmıştır [16]. GBM'de, hücre adhezyon moleküllerindeki değişimler, ekstraselüler matriks yeniden modellemesi, hücre migrasyon moleküllerindeki mutasyonlar, kemokinler ve kemokin reseptörlerindeki immünmodülasyon gibi nedenler GBM'nin invaziv yolaklarını oluşturur [17].

GBM primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer lezyonlar *de novo* olarak hızlı bir şekilde gelişirken, sekonder lezyonlar ise DSÖ Grade II-III lezyonlar zemininde gelişir. Primer ve sekonder GBM gelişiminde farklı genetik mutasyonlar rol oynar (Şekil 2.1). Primer lezyonlar ileri yaşlarda ortaya çıkarken, sekonder lezyonlar ise 45 yaşından önce görülür. Morfolojik olarak primer ve sekonder lezyonlar birbirinden ayrılamaz. Primer ve sekonder lezyonların her ikisi de kötü prognozlu olup, prognozları arasında belirgin farklılık bulunmamıştır [18].



Şekil 2.1. Astrositik beyin tümörlerinde gelişim ve progresyon. Malign astrositik tümörler bu iki yoldan birini takip ederek gelişebilir.

### 2.3.3. Klinik Bulgular

GBM ile ilişkili klinik bulgular; intrakranial basınç artışına bağlı spesifik olmayan bulgular ve lezyonun yerleşim yerine göre spesifik bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Spesifik olmayan semptomlar; baş ağrısı, bulantı/kusma, bilinç değişikliği, görme bulanıklığı, ense sertliği, papil ödemi ve bazen 6. kranial sinir felci gibi bulgulardır. Lezyonun yerleşim yerine spesifik bulgular ise, farklı vücut

bölgelerinde motor, duyu, görme ve konuşma defisitleri olabilir. Duyma ve denge sorunları da görülebilir.

GBM ile ilişkili en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Genellikle intermitant olup, sabahları ve fiziksel aktivite ile en şiddetlidir. Yukarıda sayılan semptom ve bulgular dışında hastaların yaklaşık %29'unda nöbet görülür. Kırk yaşından büyük bir hastada yeni gelişen nöbet görülürse aksi ispat edilinceye kadar beyin tümörü düşünülmelidir [12]. GBM'lerin yaklaşık %2'sinde akut tümör içi kanamanın neden olduğu ani SVO benzeri başlangıç görülebilir.

### **2.3.4. Radyolojik Bulgular**

Olguların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90'ında) lezyon BT ve MRG'de santralde nekrotik alanı çevreleyen kontrast tutan periferik tümör 'kabuk' olarak izlenir [12,13]. Nadir olgularda ise kitle görünümü yerine beyaz cevher boyunca diffüz olarak uzanan patolojik sinyal alanı görülür.

Kontrastsız BT'de izo-hiperdens periferi olan santrali hipodens (nekrotik) kitle şeklinde görülür. İntratümöral hemoraji nadir değildir ve dansitesi hemorajinin dönemine göre değişir. BT'de kalsifikasyon nadirdir. Lezyon çevresinde belirgin peritümöral ödem izlenir. Kontrastlı BT'de irregüler tarzda periferik kontrastlanma görülür. Santral nekrotik alan kontrast tutmaz. Bazen periferik düzgün halkasal kontrastlanma oluşturabilir.

Konvansiyonel kontrastlı MRG, GBM değerlendirmede standart yöntemdir. Tipik olarak MRG'de serebral hemisferden kaynaklanan büyük, heterojen kitle lezyonu izlenir. Santralinde nekroz içerir. Nekroze alan T1 AG'de beyaz cevhere göre hipointens, T2 AG'de heterojen hiperintens olarak izlenir. Kontrastlı sekanslarda, nekroze alanda kontrast tutulumu izlenmez. Periferdeki peritümöral doku ise T1 AG'de beyaz cevhere göre hipo-izointens, T2 AG/FLAIR'da hiperintens olarak görülür. Kan-beyin bariyerinde oluşan değişiklikler dolayısı ile tümör dokuda belirgin, heterojen, düzensiz kontrast tutulumu olur. Gradient ya da susceptibility ağırlıklı sekanslarda hemorajik alanlarda kan ürünlerine bağlı olarak düşük sinyalli alanlar izlenir [12]. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde solid

komponentinde difüzyon haritasında difüzyon kısıtlaması görülebilir. Solid tümör içeren alanlar ADC haritasında düşük sinyalli olarak izlenir [19].

Lezyon çevresinde geniş bir ödem zonu vardır ve T2 AG'de hiperintens olarak izlenir. Konvansiyonel MRG'de genellikle tümör boyutları olduğundan çok daha küçük olarak tanımlanır. Çünkü GBM gelişiminde erken dönemden itibaren lezyon tümör komşuluğundaki beyaz cevher yolakları arasına mikroskopik odaklar halinde invaze olur. Peritümöral doku içerisindeki tümöral odaklar yeterince büyük olduklarında, T2/FLAIR sekanslarda vazojenik ödeme göre daha az parlak olan alanlar olarak ayrımlanabilir [17].

İleri MR teknikleri olan Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), Manyetik Rezonans Perfüzyon Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme, GBM tanısında, metastaz ayırıcı tanısının yapılmasında ve rekürrens değerlendirmede katkı sağlayabilir [20-22].

### **2.3.5. Ayırıcı Tanı**

GBM ayırıcı tanısında başlıca lezyonlar metastazlardır. Serebral metastazlar çoğunlukla birden fazla olmakla birlikte, azımsanmayacak oranda soliter metastazlar görülebilmektedir (olguların yaklaşık % 50'sinde soliter metastaz görülür). Metastazlar çoğu zaman düzgün sınırlı ve yuvarlak/oval şekilli olarak izlenir. GBM ve metastazlar her zaman konvansiyonel radyolojik yöntemler ile ayrılamaz. GBM'den farklı olarak metastazlar, histopatolojik olarak peritümöral ödem dokusu içerisine infiltre olmazlar ve bu bulgu da MRS ve DAG gibi manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile iki lezyonun ayrımında bilgi verebilir [21].

GBM ayırıcı tanısındaki diğer önemli lezyonlar anaplastik astrositomlar, mikst oligodendrogliomlar ve primer SSS lenfomaları olarak sıralanabilir [13]. Ayrıca serebral apseler de radyolojik olarak GBM ile karışsa da klinik bulgular çoğunlukla ayırıcıdır.

## 2.4. Serebral Metastazlar

### 2.4.1. Genel Bilgiler-Epidemiyoloji/Etiyoloji

Serebral metastazlar, en sık görülen intrakranial tümörler olup insidansı son yıllarda giderek artış göstermektedir. Tanım olarak serebral metastaz; SSS dışında bir dokudan köken alan tümöral lezyonun sekonder olarak beyine yayılması olarak tanımlanır. Serebral metastazların gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte malignite olgularının yaklaşık %20-40'ında beyin metastazı gelişmektedir [23]. Ülkemizde insidansı tam bilinmesede, ABD'de her yıl yaklaşık 98.000-170.000 yeni hastaya beyin metastazı tanısı konulduğu tahmin edilmektedir [24]. Son yıllarda beyin metastazı insidansındaki artış, malignite hastalarındaki uzamış hayatta kalım süresine ve son yıllarda yaygınlaşan tanı testlerine bağlanabilir [25]. Beyin metastazı insidansı yaş ile birlikte belirgin olarak artar. Yirmi beş yaş altı olgularda insidans 100.000'de 1'den az iken, altmış yaş üstü hastalarda insidans 100.000'de 30'dan yukarı çıkar [26]. Çocukluk çağı kanseri olgularının % 6-10'unda beyin metastazı gelişir.

Beyin metastazı insidansı, olguda gelişen primer kansere göre belirgin değişim gösterir. Primer tümörün histolojik tipi de beyin metastazı riski ve metastaz paterni ile yakından ilişkilidir (Tablo 2.2). Melanom, küçük hücreli akciğer karsinomu, koryokarsinom ve diğer germ hücreli tümörlerde beyin metastazı olasılığı en yüksektir. Meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, renal karsinom gibi tümörlerde beyin metastazı riski orta düzeydedir. Prostat karsinomu, gastrointestinal sistem kanserleri, over kanserleri, tiroid kanserleri ve sarkomlarda ise risk görece daha düşüktür. Beyin metastazı olan olgularda en sık görülen kanser tipi akciğer karsinomu olup vakaların %30-60'ında primer tümör olarak karşılaşılr. Beyin metastazlı olan olgularda ikinci en sık görülen kanser tipi ise meme karsinomu olup olguların % 10-30'unda primer tümör olarak karşılaşılr [27].

Olguların %50'ye yakınında ilk tanı anında soliter metastaz görülürken geri kalan olgularda birden fazla lezyon saptanır [28]. Beyin metastazı saptanan olguların yaklaşık %80'inde, lezyonlar serebral hemisferlerde özellikle arteriyel "borderzone" alanlarda ve gri-beyaz cevher ayrımı lokasyonunda yerleşimlidir. Lezyonların yaklaşık %15'i serebellumda saptanır [28]. Retroperitoneal tümörler, gastrointestinal

kanserler ile mesane, böbrek ve uterus kaynaklı tümörler göreceli olarak posterior fossa metastazı yapma riski diğer tümörlere göre daha yüksek olup, teorik olarak Batson pleksusu ile yayılmaları bu tümörlerin posterior fossaya yayılım yolu olarak kabul edilir.

Tablo 2.2. ABD’de yıllık beyin metastazı gelişen primer kanserler ve sayıları [12].

Primer Tümör	Mortalite Sayısı	Beyin metastaz sıklığı (%)	Beyin metastazlı hasta sayısı
Akciger	160,100	%32	51,232
Meme	43,900	%21	9,219
Cilt	7,300	%48	3,504
Kolon	47,700	%6	2,862
Bobrek	11,600	%11	1,276
Karaciğer, pankreas	41,900	%5	2,095
Prostat	39,200	%6	2,352
Lösemi	21,600	%8	1,728
Sarkom	5,700	%15	855
Kadın genital	27,100	%2	542
Lenfoma	26,300	%5	1,315
Tiroid	1,200	%17	204
Diğerleri	131,200	%19	24,928
Toplam	564,800	%19	107,312

#### 2.4.2. Histopatolojik Bulgular

Serebral metastatik lezyonlar makroskopik olarak keskin sınırlı, sıklıkla gri-beyaz cevher ayırımına yerleşen ve çevresinde beyaz cevherde ödem zonunun izlendiği kitleler şeklinde görülür. Tümör içi hemoraji, koryokarsinom, melanom ve renal hücreli karsinom metastazlarında görece daha sık görülür [29]. Melanom metastazları, ileri derecede melanin pigment birikimine ikincil makroskopik olarak kahverengi-siyah renklidir.

Mikroskopik olarak metastazlarda, metastatik kitle ve beyin parankimi arasındaki sınır keskindir. Santralinde nekroz içerebilir. Mikroskopik olarak beyin metastazları, primer tümöre benzer histolojik yapılanma gösterir [10]. Beyin parankimini tek hücreli düzeyde infiltre etmek yerine, Virchow-Robin boşluklarını



hücreler halinde infiltrate ederek, nöroglial doku destrüksiyonu ile birlikte gliosis, inflamasyon ve mikrovasküler proliferasyon gibi reaktif değişikliklere neden olurlar [29].

İmmunohistokimyasal incelemelerde, metastatik lezyonlar genellikle köken aldıkları primer tümörlere benzer özellikler gösterir. İmmunohistokimyasal analizler, SSS primer ve sekonder tümörlerini birbirinden ayırmada, primeri bilinmeyen beyin metastazlarının primerini ortaya çıkarmada faydalı olabilir [30,31].

### **2.4.3. Klinik Bulgular**

Serebral metastazların belirti ve bulguları genellikle intrakranial basınç artışına ve lezyonun yerleştiği yerdeki lokal bası etkisine ikincil olarak gelişir. Beyin metastazı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde nörolojik belirti ve bulgular mevcuttur. Bu belirti ve bulgular; baş ağrısı, bulantı/kusma, mental durum değişiklikleri, görme bozuklukları, ataksi, pareziler ve duyu defisitleri olarak sıralanabilir. Baş ağrısı en sık belirti olup, beyin metastazı olan hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Bazı hastalar nöbet geçirme, tümör içine kanama ve iskemi gibi akut tablolar ile kliniğe başvurabilir [32]. Özellikle de leptomeningeal metastazı olan olguların beyin-omurilik sıvısı (BOS) sitolojik incelemesinde yaklaşık %50 olguda malign hücreler saptanabilir [33].

Olguların %15-20'sinde beyin metastazı primer tümör ile aynı anda (senkron) olarak tespit edilir. Yaklaşık % 80 olguda ise beyin metastazı primer tümör tanısı konulduktan sonra (metakron) ortaya çıkar. Nadir vakalarda ise, ilk kliniğe başvuruda primer tümörden önce beyin metastazı tespit edilir.

Tanı sonrasında yaşam süresi yaklaşık 3-6 aydır. Bu süre yaygın metastazı olan olgularda ve tedavi almayan olgularda daha da kısadır [12].

### **2.4.4. Radyolojik Bulgular**

Konvansiyonel BT ve MRG, serebral metastaz tanısında en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Kontrastsız BT'de metastazlar gri cevhere göre izodens-hafif hiperdens olarak izlenirler. Çevre beyaz cevherde hipodens vazojenik ödem,

yeterince büyük boyutlara ulaşmış lezyonlarda görülür. İntratümöral hemoraji görülebilir. Ancak peritümöral beyaz cevher ödemi ve intratümöral hemoraji bulguları mevcut değil ise büyük lezyonlar bile kontrastsız BT görüntülemeye gözden kaçabilir ya da hiç görüntülenemeyebilir. Kontrastlı BT görüntülemeye ise, lezyonlar belirgin kontrast tutulumu gösterir. Punktat, halkasal ve lezyonun tamamında solid kontrastlanma paternleri mevcut olabilir.

Kontrastlı MRG, metastaz tanısında kontrastlı BT'ye göre daha üstündür [34]. T1 AG'de izointens-hafif hipointens olarak izlenir. Melanom metastazları ve subakut hemoraji içeren metastatik kitleler, T1 AG'de hiperintens komponentler içerebilir. T2 AG/FLAIR'da lezyonlar genellikle hiperintensdir. Lezyon içerisinde hemoraji mevcut ise kanama zamanın akut, subakut ya da kronik olmasına göre intensite değişikliği gösterebilir. Lezyon çevresindeki peritümöral ödem T2 AG-FLAIR sekanslarda en belirgindir ve hiperintens olarak görülür. Gradient ya da susceptibility ağırlıklı sekanslarda hemorajik alanlarda kan ürünlerine bağlı olarak düşük sinyalli alanlar izlenir. Kontrastlı T1 AG'de, lezyonlarda belirgin kontrast tutulumu izlenir. Nodüler, punktata, halkasal kontrastlanma paternleri izlenebilir. Birden fazla lezyon varlığında farklı kontrastlanma paternleri mevcut olabilir. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemeye (DAG), metastazlar difüzyon kısıtlaması gösterebilir. ADC değerleri tümör selülaritesi ile ters orantılı olup, selüler tümörlerde kantitatif ADC değerleri daha düşüktür [35]. MR Spektroskopi (MRS) incelemesinde, metastatik lezyonda kolin piki izlenir ancak peritümöral ödem dokusunda kolin normal seviyededir [36].

Bir çalışmada konvansiyonel MRG, metastaz tanısında yüksek sensitiviteye sahip olmasına rağmen sadece MRG ile metastaz tanısı konulan hastalarda özellikle soliter lezyon varlığında yanlış pozitiflik oranları yaklaşık % 11 olarak bulunmuştur. Bu yanlış pozitif olarak metastaz tanısı konan hastalarda histopatolojik inceleme sonrasında yarıya yakınının primer beyin tümörlerini, diğer yarının ise enfektif süreçleri temsil ettiği bulunmuştur [37].

Konvansiyonel radyolojik yöntemler metastaz tanısı için yeterli spesifiteye sahip olmayıp özellikle soliter metastaz varlığında histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulabilmektedir [1]. Bu nedenle DAG, MRS gibi ileri MR yöntemleri, soliter metastaz tanısında önemli hale gelmektedir [21].

### 2.4.5. Ayırıcı Tanı

Serebral metastaz ayırıcı tanısında en önemli lezyonlar, primer beyin tümörleri ve serebral apse olarak sayılabilir. Primer beyin tümörlerinden özellikle GBM'nin konvansiyonel radyolojik yöntemler ile soliter metastazdan ayrımı her zaman mümkün olmaz. Metastazların serebral apse-septik emboli gibi lezyonlardan ayrımında çoğu zaman klinik bulgular yardımcıdır.

Radyolojik görüntülemelerde beyin parankiminde birden fazla lezyon ve hastanın bilinen malignite öyküsü ile birlikte serebral metastaz tanısı koymak kolaydır. Ancak beyinde soliter lezyon varlığında ise radyolojik görüntülerin spesifitesi düşmektedir [37]. Metastaz tanısı alan olguların yaklaşık %50'sinde soliter lezyon olduğu düşünüldüğünde tanının invaziv olmayan yöntemlerle konulabilmesi önemli bir sorun haline gelmektedir. Soliter metastaz varlığında ayırıcı tanıda en önemli lezyonlar, GBM ve beyin apsesidir. Kontrastlı MRG'de, GBM daha düzensiz sınırlı iken, apse ve metastaz düzgün sınırlı ve yuvarlak şekillidir. Ancak yukarıda belirtildiği gibi konvansiyonel radyolojik yöntemler ile bu lezyonların ayrımı her zaman mümkün olmaz.

İleri MRG yöntemleri olan MRS, MR Perfüzyon, Difüzyon Tensör Görüntüleme ve DAG ayırıcı tanıda önemli bilgiler verebilir [21].

Serebral metastaz ayırıcı tanısında nadiren subakut enfarktlar, demiyelizan lezyonlar radyolojik olarak karışabilir.

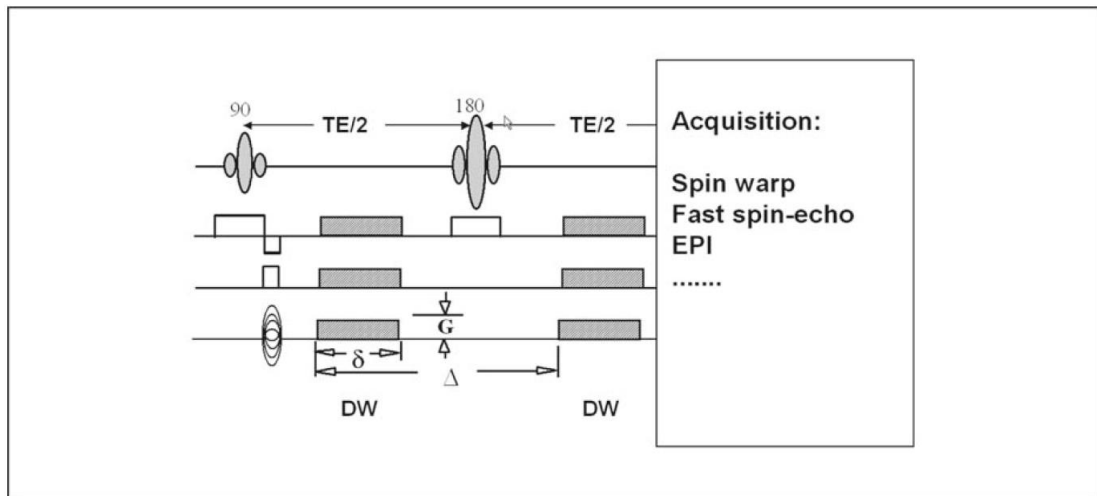
## 2.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

### 2.5.1. Genel Bilgiler

Difüzyon, su moleküllerinin sürekli olarak hareketli olmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Vücudumuzun %60-80'i sudan oluşmaktadır ve vücut ısımız su moleküllerine enerji kazandırarak, su moleküllerinin sürekli rastgele yönlerde hareketini sağlar. Su moleküllerinin bu rastgele hareketlerine "*Brownian hareketler*" adı verilir.

MRG ile difüzyon ölçümü yapılması ise oluşturulan manyetik alan gradientlerine dayanır. Hasta MRG için gantrinin içerisine girdiğinde, hastanın

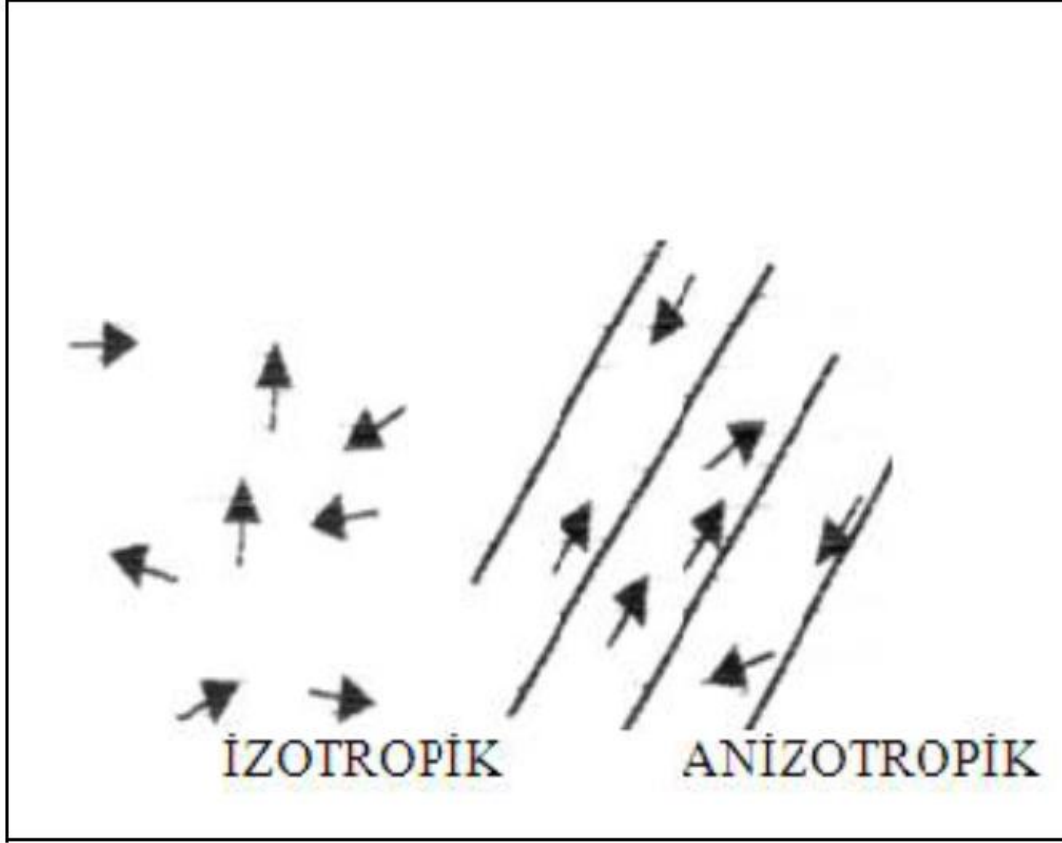
vücudundaki su molekülleri güçlü ve sabit bir manyetik alan etkisinde kalır ve su moleküllerindeki atomların çekirdeğindeki protonların *nükleer spin* hareketleri bu manyetik alanın yönü ile aynı yönde dönmeye başlar. Belli bir zaman diliminde oluşturulan manyetik alan gradienti, nükleer spin hareketi yapan protonlara her dokuda farklı oranda olmak üzere az miktarda manyetik alan ekler. Belirli bir süre geçtikten sonra ikinci bir manyetik alan gradient pulsu uygulayarak bu spinlerin ne kadarının etrafa difüze olduğu saptanabilir. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) için konvansiyonel MRG'de kullanılan radyofrekans ve gradient pulslar yanında, alan gradientlerinin de kullanılması gerekir. DAG için sık kullanılan puls gradient spin eko sekansı Sekil 2.2'de gösterilmiştir. DAG, tek puls gradient spin eko sekansının tek bir gradient yönünde uygulanması sonucu q-boşluğunda bir noktada elde edilen verileri kapsar. Eğer incelenen kesitteki vokselde, uygulanan gradientin yönünde difüzyon serbest ise bu bölge görüntüde siyah ile kodlanır. Eğer manyetik alan gradienti yönünde difüzyon kısıtlı ise bu bölge görüntüde görece olarak parlak kodlanır [38].



Sekil 2.2. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için tipik bir puls sekansı. Gölge alanlar puls gradient alanlarını temsil ediyor. DW diffusion weighted, TE time evolution

Beyin parankimi içerisinde birçok doku ve hücre tipi bulunduran kompleks bir yapı olup bu dokular içerisinde suyun hareketi görece serbest ya da kısıtlı olabilir. Gri cevher gibi yapısı suyun her yöne difüzyonuna görece serbest olarak izin veren dokularda difüzyon izotropiktir. Beyaz cevher gibi sıkı paketlenmiş aksonlardan

oluşan ve hücre membranı dolayısı ile belli bir yön boyunca difüzyona izin veren dokularda ise difüzyon anizotropiktir (Sekil 2.3).



Sekil 2.3. Dokuda difüzyon çeşitleri.

DAG sinyali aşağıdaki formüle göre hesaplanır;

$$S (\text{Sinyal}) = S_0 \exp(-b \text{ ADC})$$

Bu formülde  $b$ ; gradient faktörünü,  $S_0$ ; difüzyon gradienti uygulanmadan elde olunan sinyal intensitesini,  $\text{ADC}$ ; görünürde difüzyon katsayısını temsil eder.

### 2.5.2. Görünürde Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient-ADC)

Difüzyon katsayısı, moleküler düzeyde hareketin ölçüsüdür. Biyolojik dokularda ise difüzyon katsayısı yerine görünür difüzyon katsayısı (ADC) kullanılır. Çünkü vücuttaki difüzyon sinyali sadece serbest suyun difüzyonundan değil, kalp pulsasyonlarından, damar içi akım hareketinden ve BOS akım hareketinden de etkilenir.

Yukarıdaki denklemden de anlaşılacağı gibi, b değeri sabit tutulduğunda ADC değeri yüksek olan dokunun DAG intensitesi diğerine göre daha düşük olacaktır. Örneğin BOS serbest dolaşan su içerir ve ADC değeri doğal olarak gri ve beyaz cevhere göre çok daha yüksektir. Sonuç olarak difüzyon ağırlıklı görüntüde intensitesi siyah olarak görülür. Yine yukarıdaki denklemden anlaşılacağı gibi farklı b değerlerinde difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilirse tüm pikseller için ADC değerleri hesaplanıp, ADC haritası oluşturulabilir.

ADC haritalarındaki piksel intensiteleri, her pikseldeki difüzyonun gücünü gösterir. BOS olan alanlar difüzyon görüntülerin tersine parlak olarak izlenecektir. Sadece difüzyon ağırlıklı görüntüler elde etmek yerine ADC haritası oluşturmanın '*T2 parlama etkisi*' denilen artefaktı öngörmede yararı vardır [39].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

ESOGÜ Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 15,08,2016 tarih 239 sayılı kararı ile bu retrospektif tez çalışmasının yapılması uygun bulunmuştur. Etik kurul, çalışmanın retrospektif karakteri nedeni ile hastalardan aydınlatılmış onam alınmasını gerek görmemiştir.

#### 3.1. Hasta Seçimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, 1 Mayıs 2013 tarihinden 1 Mayıs 2016 tarihine kadar olan zaman aralığında Radyoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan 3 Tesla MRG cihazında (cihaz detayları aşağıda çekim protokolü kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir) yapılan tüm rutin kontrastlı Beyin MRG çalışmaları, görüntüleme arşivinde retrospektif olarak taranarak histopatolojik tanıları mevcut olan soliter beyin metastazı ve GBM tanılı hastalar bulunmuş ve tedavi öncesi tetkikleri elde olunan hastalar çalışmaya dahil edilmistir. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hastaların, Hastane İşletim Sistemi aracılığı ile yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, tanı, takip ve tedaviye yönelik bilgileri elde edilmistir.

Tarama sonucunda yukarıda tanımlanan kriterlere uygun 15 GBM tanılı hasta ve 38 soliter beyin metastazı olan toplamda 53 hasta bulundu. Ancak 3 adet GBM tanılı hastada ve 7 adet soliter metastaz tanılı hastada lezyonlar çevresinde kantitatif ölçüm yapılabilecek düzeyde yeterince peritümöral ödem bulunmaması nedeniyle bu hastalar çalışmadan dışlandı. Dışlamalar sonrası çalışmaya GBM tanılı hasta grubunda 12 ve soliter beyin metastazı tanılı hasta grubunda 31 adet olmak üzere toplamda 43 hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen GBM ve soliter beyin metastazı tanılı hastaların tamamında, tanı histopatolojik olarak konulmuştu. Metastatik beyin tümörlerinin primer tanıları şöyledi; akciğer karsinomu (n=23), kolon karsinomu (n=2), parotis karsinomu (n=1), malign melanom (n=1), larenks karsinomu (n=1), tiroid karsinomu (n=1), renal hücreli karsinom (n=1) ve primeri bilinmeyen kanser (n=1).

İki akciğer karsinomu tanılı hastada lezyonlar serebellumda yerleşimli iken diğer 29 soliter metastazı olan hastaların lezyonları supratentoryal serebral hemisfer yerleşimliydi. GBM tanılı 12 hastanın tamamında lezyonlar supratentoryal serebral hemisfer yerleşimliydi.

### 3.2. MRG Protokolü

Tüm çekimler 3T MRG cihazında (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) standart baş koili kullanılarak yapıldı. Kitle lezyonu ön tanılı hastalarda merkezimizin MRG protokolü şöyleydi; aksiyel T1 AG (TR/TE, 450/20; elde edilen sinyal sayısı, 1; kesit kalınlığı, 4.5 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 2 mm; matrix, 256x224; FOV, 21.9x21.9 cm), aksiyel T2 AG (TR/TE, 4,250/93; elde edilen sinyal sayısı, 1; kesit kalınlığı, 4.5 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 2 mm; matrix, 256x256; FOV, 21.9x21.9 cm), koronal FLAIR (TR/TE, 9,000/165; inversiyon zamanı, 2,200 milisaniye; elde edilen sinyal sayısı, 1; kesit kalınlığı, 4.5 mm; kesitler arası boşluk (intersection gap), 2 mm; matrix, 256x192; FOV, 22x22 cm), aksiyel DAG (b=0 ve b=1000), aksiyel ADC haritası, aksiyel ve sagittal kontrastlı T1 AG. Difüzyon ağırlıklı görüntüler transvers planda, gradient ekoplanar sekans kullanılarak; 8000/min, kesit kalınlığı 4.5 mm, kesitler arası boşluk (intersection gap) 1 mm, 232x192, FOV 26x26 cm, b=1000 s/mm<sup>2</sup> olacak şekilde elde edildi. b=0 s/mm<sup>2</sup> görüntüler otomatik olarak oluşturuldu. ADC haritaları izotropik difüzyon ağırlıklı görüntülerden hesaplandı.

### 3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Toplamda 12 adet GBM tanılı ve 31 adet soliter beyin metastazı tanılı hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Görüntülerin değerlendirilmesi 4dört yıllık radyoloji deneyimi olan ve lezyonların histopatolojik tanısını bilmeyen gözlemci tarafından yapıldı. Görüntüler değerlendirilirken T2 AG/FLAIR, ADC haritası, T1 AG ve kontrastlı T1 AG değerlendirildi. Kontrastlı görüntülerde kontrastlanan tümöral doku sınırından itibaren T2 AG'de hiperintens olan ve kontrast



tutmayan alan peritümöral ödem dokusu olarak kabul edildi. Kontrastlanan tümöre en yakından başlayarak en uzağa kadar peritümöral ödem dokusundan kantitatif olarak 3 kez ADC ölçümü yapıldı (tümöre en yakından, ortadan ve en uzaktan) ve sırasıyla  $ADC_1$ ,  $ADC_2$  ve  $ADC_3$  olarak kodlandı. Daha sonra ADC değerleri birbirinden çıkarıldı ve peritümöral ADC gradientleri hesaplandı ( $ADC_3-ADC_1$ ,  $ADC_3-ADC_2$ ,  $ADC_2-ADC_1$ ). Ayrıca her hastada ipsilateral hemisfer normal beyaz cevherden ( $ADC_I$ ), kontralateral hemisfer normal beyaz cevherden ( $ADC_K$ ), normal lateral ventrikülden ( $ADC_{BOS}$ ) kantitatif ADC değerleri hesaplandı. Tümöral dokudan görsel olarak ADC haritasında en düşük sinyalli alanlardan birkaç kez ADC ölçümü yapıldı ve en düşük olan tümörün minimum ADC değeri ( $ADC_{TMIN}$ ) olarak kaydedildi. Peritümöral ödem dokusundan ölçülen  $ADC_1$ ,  $ADC_2$  ve  $ADC_3$  değerlerinden en küçüğü peritümöral ödem dokusunun minimum ADC değeri ( $ADC_{PMIN}$ ) olarak kaydedildi.  $ADC_{PMIN}$ ,  $ADC_K$ 'ye bölünerek  $ADC_{PMIN}/ADC_K$  oranı,  $ADC_{TMIN}$ ,  $ADC_K$ 'ye bölünerek  $ADC_{TMIN}/ADC_K$  oranı hesaplandı. ADC ölçümleri yapılırken kistik, nekrotik ve hemorajik sinyalli alanlardan kaçınıldı. Ayrıca tüm lezyonların kontrastlı T1 AG'de en büyük lezyon çapları ölçüldü. Tüm ADC ölçümleri iş istasyonunda (Z800, Hewlett Packard) dedike yazılım (AW VolumeShare 5) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümler uniform büyüklükte, sferik şekilli, yaklaşık 10 mm<sup>2</sup> boyutlu ROI kullanılarak gerçekleştirildi. Komşu dokulardan kontaminasyonu engellemek için ROI'ler dikkatli bir şekilde konumlandırıldı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya histopatolojik tanısı olan 43 olgu dahil edilmiştir. Olguların 31'i (%72,1) soliter beyin metastazı, 12'si (%27,9) glioblastoma multiforme tanısı almıştır.

Sayısal verilerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. Normal dağılan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. Parametrik verilerin bağımsız gruplar arası karşılaştırılmasında Independent Samples T testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanan olgularda kestirim değerinin belirlenmesinde ROC analizinden faydalanılmıştır.

ROC eğrisi analizinde testin anlamlılığının ve kestirim değerinin yanı sıra eğri altında kalan alan (EAA), Youden indeksi, duyarlılık ve özgüllük hesaplanmıştır. Kategorik veriler ise sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson's Ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizde SPSS 21.0 (IBM Corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) istatistiksel yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p \leq 0.05$  değeri kriter kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen olguların 31'i (% 72,1) soliter beyin metastazı iken, 12'si (% 27,9) glioblastoma multiforme tanılıdır. Çalışmaya dahil edilen olgularda minimum yaş 41, maksimum yaş ise 83 olarak bulunmuştur. Soliter beyin metastazı tanılı olgularda yaş ortalaması 61,1 ( $\pm$  9,8) iken, glioblastoma multiforme tanılı olan olgularda ise 58,75 ( $\pm$  9,54) olarak hesaplanmıştır. Olguların tamamının yaş ortalaması ise 60,44 ( $\pm$  9,67) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,481$ ). Çalışmaya dahil edilen olguların 33'ü (% 76,7) erkek, 10'u (% 23,3) ise kadındır. Gruplar arasında cinsiyet kategorisindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,01$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Çalışmaya dâhil edilen olgulara ait tanımlayıcı veriler.

<i>Değişkenler</i>		<b>Metastaz n=31</b> (%72,1)	<b>Glioblastom n=12</b> (%27,9)	<b>Toplam n=43</b> (%100)
<i>Yaş (yıl)*</i>	ortalama ( $\pm$ SS)	61,1 ( $\pm$ 9,8)	58,75( $\pm$ 9,54)	60,44 ( $\pm$ 9,67)
<i>Cinsiyet**</i>				
<i>Erkek</i>	n (%)	27 (%62,8)	6 (%14)	33(%76,7)
<i>kadın</i>	n (%)	4 (%9,3)	6 (%14)	10 (%23,3)

\* $p=0,481$ ; *Independent Sample T Test*

\*\* $p=0,01$ ; *Pearson's Ki Kare Testi*

Çalışmaya dahil edilen soliter beyin metastazı bulunan olgularda en sık primer tanı akciğer kanseridir. İki kolon kanseri olgusu çalışmaya dahil edilmiş olup ikinci sırada yer almaktadır (% 6,5). Diğer metastazlara ait primerler birer adet bulunmakta olup bunlara ilişkin sayısal veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Soliter beyin metastazlarının alt tiplerine göre sınıflandırılması.

<i>Alt tipler</i>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Akciğer CA</i>	22	74,2
<i>Kolon CA</i>	3	6,5
<i>RCC</i>	1	3,2
<i>Tiroid CA</i>	1	3,2
<i>Melanom</i>	1	3,2
<i>Parotis CA</i>	1	3,2
<i>Larenks CA</i>	1	3,2
<i>PrimerBilinmeyen</i>	1	3,2
<i>Toplam</i>	31	100,0

#### 4.2. MRG Bulguları

Tüm sayısal veriler Shapiro Wilks testine göre normal dağılım göstermektedir. Bu nedenle tüm parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırmasında independent samples t testi kullanılmıştır. Glioblastoma olgularında ortalama çap 47,96 mm ( $\pm$  12,86) iken soliter beyin metastazı olgularında 34,16 mm ( $\pm$  14,38) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,006$ ).  $ADC_1$  ve  $ADC_2$  verilerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,162$  ve  $0,533$ ). Ortalama  $ADC_3$  ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,022$ ). Peritümöral ADC gradientinin değerlendirmesinde kullanmış olduğumuz  $ADC_3-ADC_1$ ,  $ADC_3-ADC_2$  ve  $ADC_2-ADC_1$  değerlerinin gruplar arasında ortalamalarının karşılaştırılmasında, sırasıyla üç parametrede de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). Diğer ADC parametrelerinde ve  $ADC_{PMIN}/ADC_K$  ile  $ADC_{TMIN}/ADC_K$  oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Gruplar arasında ortalamalar arasında anlamlı fark bulunan  $ADC_3$ ,  $ADC_3-ADC_1$ ,  $ADC_3-ADC_2$  ve  $ADC_2-ADC_1$  parametreleri, yapılan ROC analizinde de istatistiksel anlamlı olarak hesaplanmıştır (sırası ile;  $p=0,035$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,

p=0,003).  $ADC_3$  parametresinde eğri altında kalan alan 0,71 olarak hesaplanmıştır. Kestirim değeri  $1680 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında % 75 duyarlılık ve % 64,6 özgüllüğe sahiptir.  $ADC_3-ADC_1$  parametresi, diğer parametreler ile karşılaştırıldığında en güçlü tanısal test olma özelliği göstermekte olup, eğri altında kalan alan 0,884 olarak hesaplanmıştır. Kestirim değeri  $150 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında duyarlılık % 91,7 ve özgüllük % 83,9'dur. Eğri altında kalan alan  $ADC_3-ADC_2$  için 0,841,  $ADC_2-ADC_1$  için ise 0,793 olarak hesaplanmıştır.  $ADC_3-ADC_2$  için kestirim değeri  $55 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında duyarlılık ve özgüllük değeri sırası ile % 91,7 ve % 77,4;  $ADC_2-ADC_1$  için kestirim değeri  $75 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında % 91,7 ve % 61,3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.4, Şekil 4.1)

Tablo 4.3. Parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.

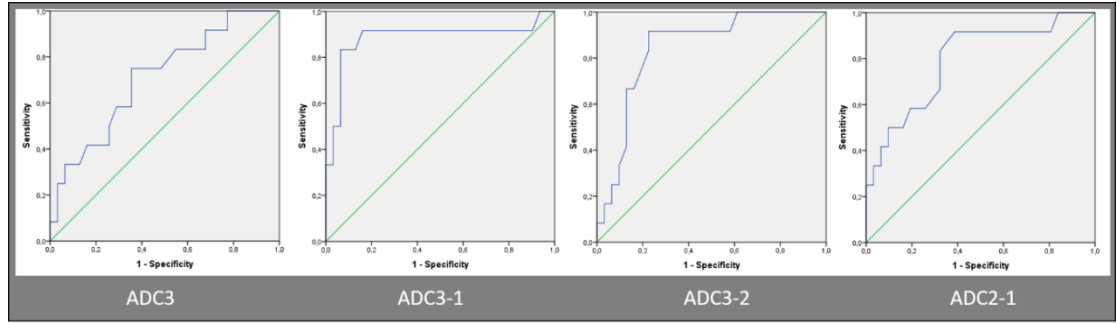
Veriler	GBM (ortalama $\pm$ SS)		Metastaz (ortalama $\pm$ SS)		p
	ortalama	SS	ortalama	SS	
Lezyon çapı(mm)	47,96	12,86	34,16	14,38	<b>0,006*</b>
$ADC_1(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	1501,67	230,57	1588,39	155,99	0,162
$ADC_2(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	1683,33	215,55	1639,68	199,62	0,533
$ADC_3(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	1802,50	189,74	1634,52	212,65	<b>0,022*</b>
$ADC_3-ADC_1(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	300,83	167,79	46,13	121,51	<b>&lt;0,001*</b>
$ADC_3-ADC_2(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	119,17	98,67	-5,16	102,30	<b>0,001*</b>
$ADC_2-ADC_1(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	181,67	132,86	51,29	87,40	<b>0,001*</b>
$ADC_{tmin}(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	817,25	224,86	785,90	177,61	0,633
$ADC_{pmin}(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	1495,00	219,86	1559,35	171,91	0,315
$ADC_i(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	776,50	38,01	787,68	64,63	0,489
$ADC_k(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	760,00	26,74	786,94	70,20	0,076
$ADC_{BOS}(x10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s})$	3335,83	188,32	3268,39	158,52	0,242
$ADC_{pmin}/ADC_k$	1,97	0,29	2,00	0,31	0,747
$ADC_{tmin}/ADC_k$	1,07	0,27	1,01	0,25	0,478

\* $p \leq 0.05$

Tablo 4.4. ROC analizinde elde edilen veriler.

	EAA*	p	Youden indeksi	Kestirim değeri	Duyarlılık	Özgüllük
<b>ADC3</b>	0,71	0,035	0,395	1680	%75	%64,6
<b>ADC<sub>3</sub> – ADC<sub>1</sub></b>	0,884	<0,001	0,755	150	%91,7	%83,9
<b>ADC<sub>3</sub> – ADC<sub>2</sub></b>	0,841	0,001	0,691	55	%91,7	%77,4
<b>ADC<sub>2</sub> – ADC<sub>1</sub></b>	0,793	0,003	0,53	75	%91,7	%61,3

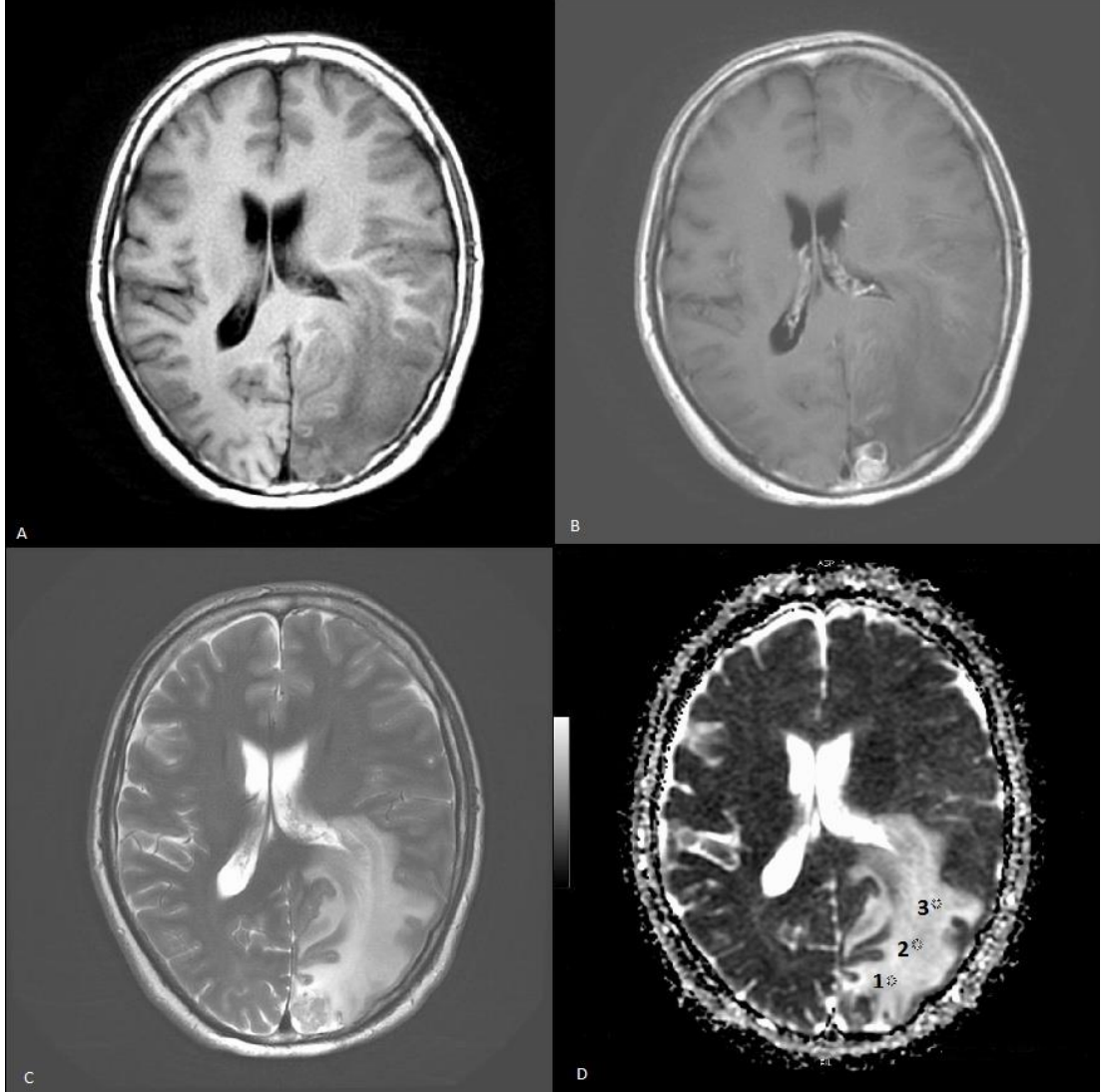
\*Eğri altında kalan alan.



Şekil 4.1. ROC eğrileri.

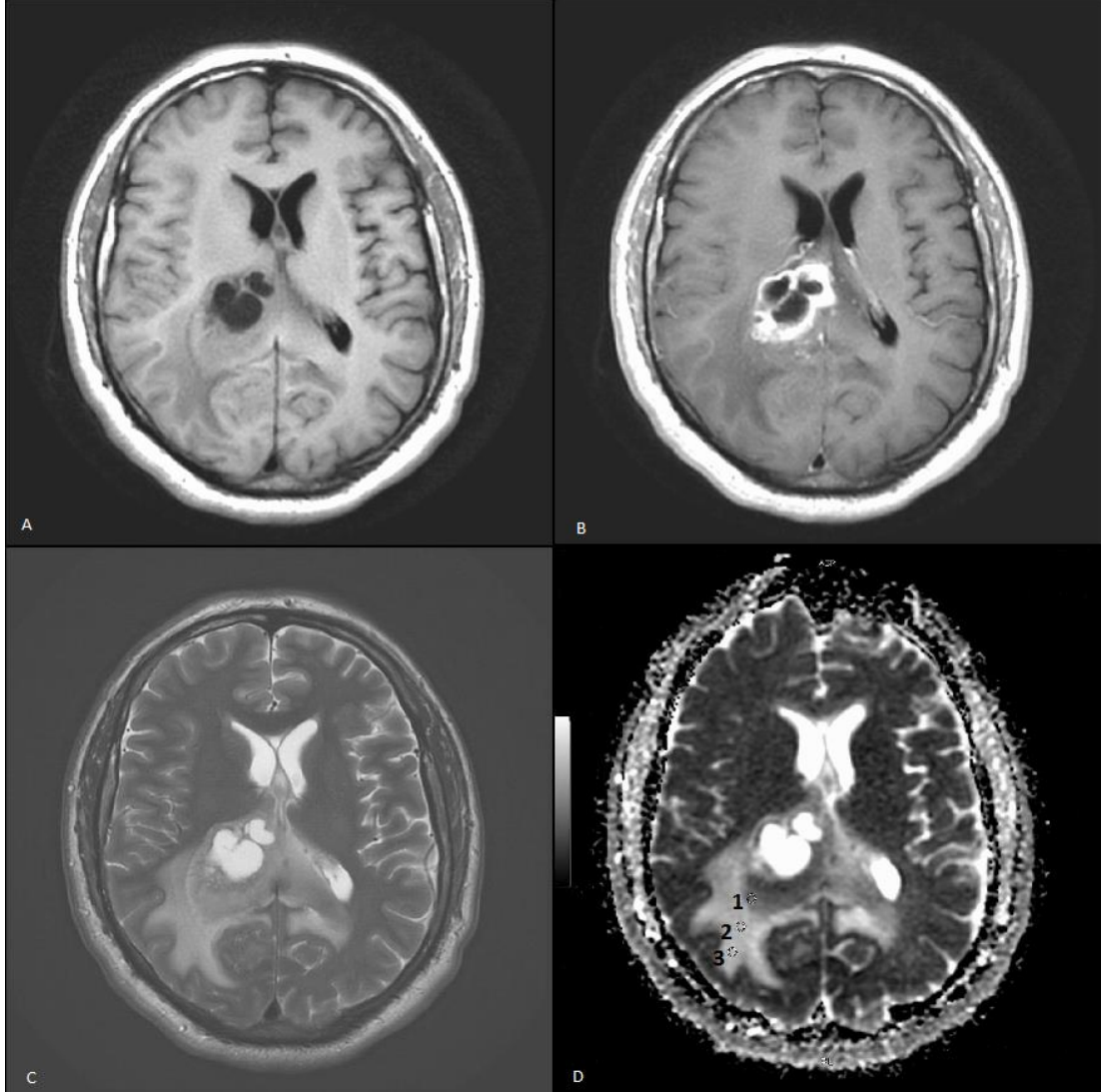
### 4.3. Olgu Örnekleri

Olgu 1: 52 yaşında erkek, kolon CA soliter beyin metastazı tanılı hasta;



**a.** T1 AG, **b.** Kontrastlı T1 AG, **c.** T2 AG, **d.** ADC görüntüsü olan hastada sol oksipital lobda yerleşimli en büyük çapı 21.7 mm olarak ölçülen metastatik kitle lezyonu ve çevresinde belirgin peritümöral ödem izleniyor. ADC haritasında 1, 2 ve 3 numaralı ROI'ler ile  $ADC_1$ ,  $ADC_2$  ve  $ADC_3$  sırasıyla  $1.59 \times 10^{-3}$ ,  $1.64 \times 10^{-3}$ ,  $1.65 \times 10^{-3}$  olarak hesaplandı.

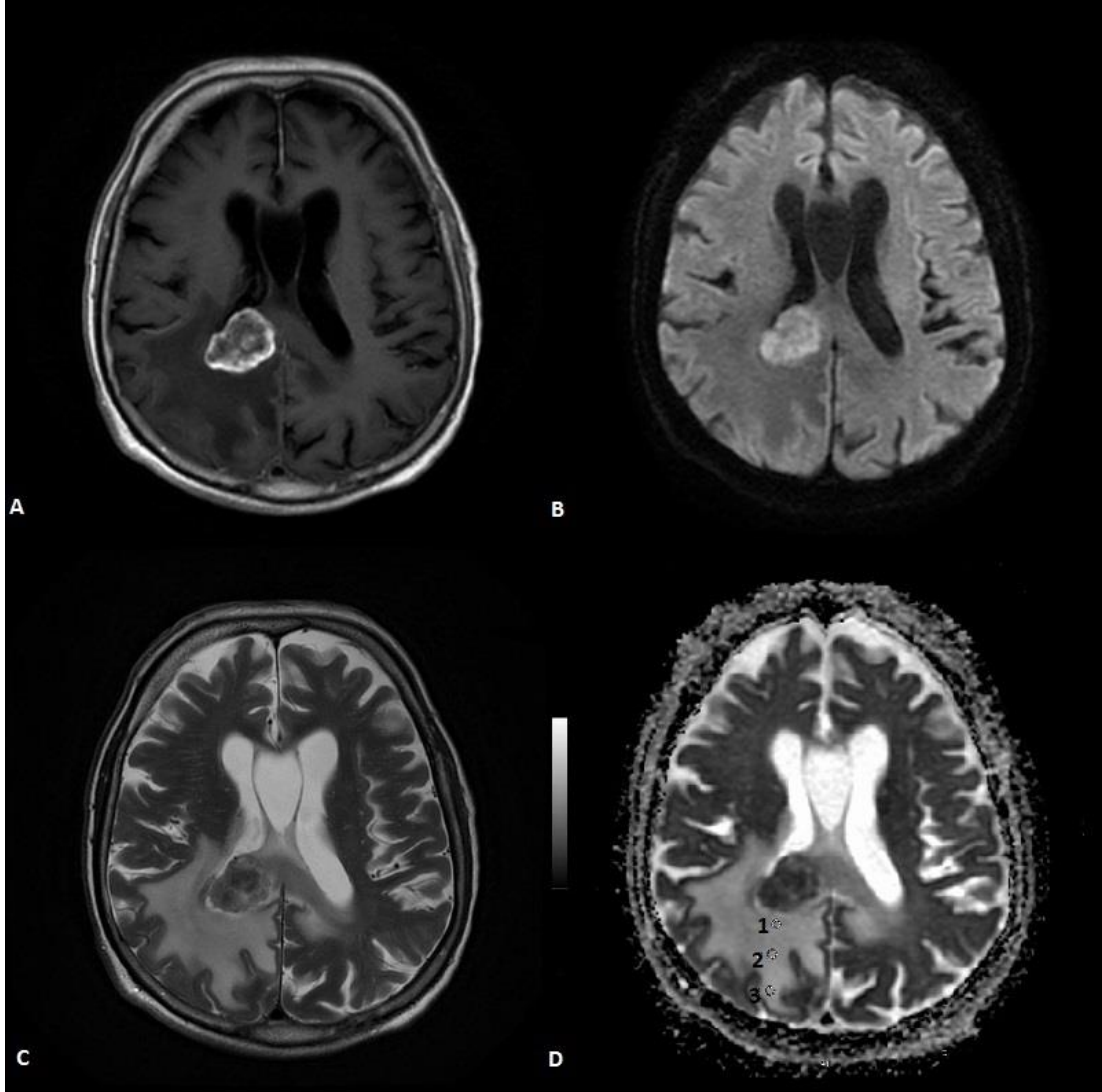
Olgu 2: 54 yaşında erkek, glioblastoma multiforme tanılı hasta;



**a.** T1 AG, **b.** Kontrastlı T1 AG, **c.** T2 AG, **d.** ADC görüntüsü olan hastada sağ serebral hemisferde en büyük çapı 40.8 mm olarak ölçülen ve belirgin peritümöral ödeme neden olan kitle izleniyor. T2 AG ve ADC haritasında peritümöral ödem zonunda belirgin heterojen sinyale dikkat ediniz. ADC haritasında 1, 2 ve 3 numaralı ROI'ler ile  $ADC_1$ ,  $ADC_2$  ve  $ADC_3$  sırasıyla  $1.18 \times 10^{-3}$ ,  $1.61 \times 10^{-3}$ ,  $1.71 \times 10^{-3}$  olarak hesaplandı.

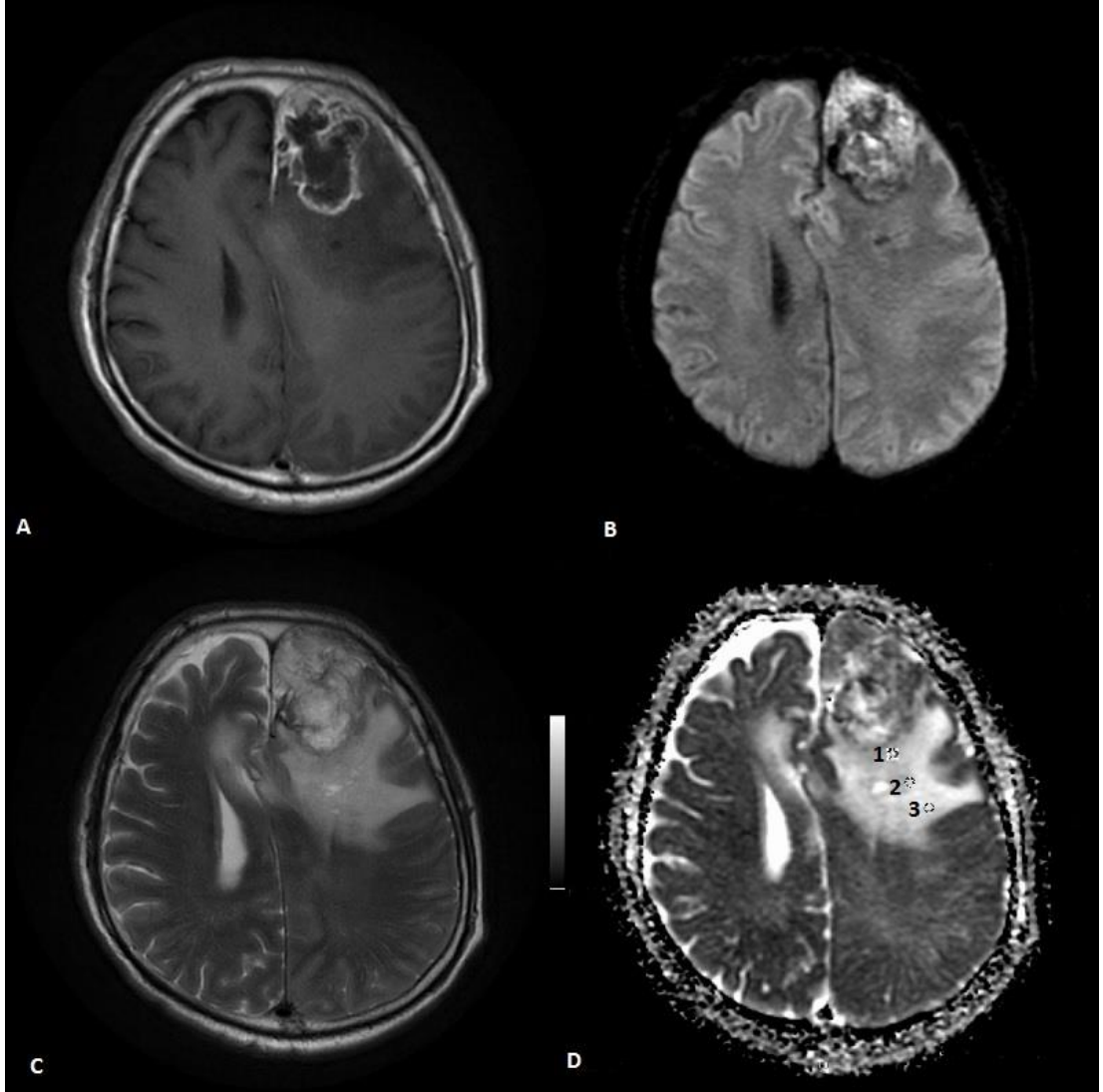


Olgu 3: 83 yaşında erkek, akciğer CA soliter beyin metastazı tanılı hasta;



**a.** Kontrastlı T1 AG, **b.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ( $b=1000$ ), **c.** T2 AG, **d.** ADC görüntüsü olan hastada korpus kallosum splenium sağ yarıda yerleşimli en büyük çapı 30 mm olarak ölçülen metastatik kitle lezyonu ve çevresinde belirgin peritümöral ödem izleniyor. ADC haritasında 1, 2 ve 3 numaralı ROI'ler ile  $ADC_1$ ,  $ADC_2$  ve  $ADC_3$  sırasıyla  $1.69 \times 10^{-3}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$ ,  $1.83 \times 10^{-3}$  olarak hesaplandı.

Olgu 4: 64 yaşında erkek, glioblastoma multiforme tanılı hasta;



a.Kontrastlı T1 AG, **b.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (b=1000), **c.** T2 AG, **d.** ADC görüntüsü olan hastada sol serebral hemisferde frontal lobda en büyük çapı 55.3 mm olarak ölçülen ve belirgin peritümöral ödeme neden olan kitle izleniyor. T2 AG ve ADC haritasında peritümöral ödem zonunda belirgin heterojen sinyale dikkat ediniz. ADC haritasında 1, 2 ve 3 numaralı ROI'ler ile ADC<sub>1</sub>, ADC<sub>2</sub> ve ADC<sub>3</sub> sırasıyla  $1.62 \times 10^{-3}$ ,  $1.83 \times 10^{-3}$ ,  $1.90 \times 10^{-3}$  olarak hesaplandı.

## 5. TARTIŞMA

GBM ve beyin metastazları beyinde en sık görülen malign tümörler olup bu lezyonların birbirinden invaziv olmayan yöntemler ile ayrılabilmesi, bu iki lezyonun cerrahi planı, medikal tedavi yöntemlerinin tamamen farklı olması dolayısıyla önem kazanmaktadır.

Konvansiyonel MRG, mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü ve anatomik yapıları doğru saptayabilmesi nedeniyle beyin tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde önemli bir yere sahiptir. Ancak konvansiyonel MRG tetkiki ile tümör selülaritesi, lezyonun gerçek boyutları, histopatolojik tipi ve derecesi (grade) hakkında bilgi sahibi olmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle özellikle sık görülen GBM ve beyin metastazı gibi lezyonların ayrımı konusunda DAG, MRS, MR Perfüzyon, DTI gibi ileri MRG yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin dokudaki selülariteyi ölçebileceği varsayımı, ekstraselüler dokudaki difüzivitenin intraselüler alan boyutu ve yapısı ile ters orantılı olduğu varsayımına dayanmaktadır [7, 40, 41]. Yani dokudaki selülarite ne kadar fazla ise ekstraselüler alan boyutu ve difüzivitesi o kadar az olacak, ekstraselüler alandaki suyun hareketi o oranda kısıtlanacak ve ADC değerleri de o oranda düşecektir [6].

Önceki çalışmalarda tümöral minimum ADC değeri ölçümünün GBM ve soliter metastaz ayrımında faydalı olmadığı bulunmuştur [7, 36, 42]. Ancak Krabbe ve ark. yaptığı çalışmada serebral metastazların ADC değerleri yüksek dereceli (grade) astrositomlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [43]. Bizim çalışmamızda da GBM ve soliter metastaz arasında tümöral minimum ADC değerleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, GBM ve soliter metastazlarda tümör içi heterojenitenin, hemoraji ve nekrozun çok sık görülmesine ve bu değişikliklere bağlı olarak gelişen T2\* etkisine ve susceptibility artefaktlarına bağlanabilir.

Lee ve ark. yaptığı çalışmada peritümöral ödem dokusundan yapılan ölçümlerde minimum ADC değerlerinin GBM ve soliter metastaz ayrımında faydalı olduğunu ve GBM'de infiltratif peritümöral ödem nedeniyle peritümöral ADC

değerlerinin soliter metastazlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmektedir [7]. Ancak bizim çalışmamızda peritümöral alandan yapılan minimum ADC değerleri GBM ve soliter metastaz arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bunun nedeni Lee ve ark. yaptığı çalışmaya göre bizim örneklem sayımızın daha az olması olabilir. Yine Lee ve ark. yaptığı çalışmada ise  $ADC_{PMIN}/ADC_K$  parametresinin GBM'de soliter metastaza göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuş olup bu parametrenin bu iki lezyonu ayırmada ve stereotaktik biyopsi öncesinde biyopsi alanını belirlemede kullanılabileceği belirtilmektedir [7]. Çalışmamızda  $ADC_{TMIN}/ADC_K$  ve  $ADC_{PMIN}/ADC_K$  parametreleri için GBM ve soliter metastaz arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızda GBM örneklem sayımızın bu çalışmaya göre az olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda  $ADC_1$  parametresi için GBM ve soliter metastaz arasında anlamlı fark olmaması ve  $ADC_3$  parametresinin GBM grubunda soliter metastaz grubuna göre anlamlı yüksek çıkması bizim için beklenmedik bulgulardı. Hipotezimize göre  $ADC_1$ 'in GBM'de anlamlı olarak düşük olmasını ve  $ADC_3$  için iki grup arasında anlamlı fark olmamasını bekledik. Bulgular örneklem grubumuzun küçüklüğü ile ilgili olabilir.

Lemercier ve ark. yaptığı çalışmayla [44] benzer şekilde çalışmamızda  $ADC_3-ADC_1$ ,  $ADC_3-ADC_2$  ve  $ADC_2-ADC_1$  gradientleri GBM'de soliter metastaz hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin GBM tanılı hastalarda özellikle kontrastlanan tümör dokusuna en yakın peritümöral ödem dokusunda histopatolojik olarak invazyon gösteren tümöral hücre gruplarının bulunması ve tümörden uzaklaştıkça peritümöral ödem içerisine infiltrasyon gösteren malign hücrelerin azalması olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda GBM hasta grubunda bulunan anlamlı yüksek ADC gradienti histopatolojik çalışmalarda ortaya konan bulguları [4] destekler niteliktedir.

$ADC_3-ADC_1$  için kestirim değeri  $150 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında duyarlılık % 91,7 ve özgüllük % 83,9'dur.  $ADC_3-2$  için kestirim değeri  $55 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında duyarlılık ve özgüllük değeri sırası ile % 91,7 ve % 77,4;  $ADC_2-1$  için kestirim değeri  $75 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak alındığında % 91,7 ve % 61,3 olarak hesaplanmıştır. Ancak çalışmamızda elde edilen kantitatif ADC değerlerinin

farklı MRG sistemleri ve farklı yazılımlar kullanıldığında değişebileceği unutulmamalı, evrensel bir genelleme yapılmak yerine her merkez için ayrı kestirim noktaları hesaplanması gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Çalışmamızda ortaya konan bulgulara göre, peritümöral ödem dokusunun analizi GBM ve soliter metastaz ayırımında önemli ipuçları içerebilir. Özellikle  $ADC_{3-1}$  gradient ölçümünün, GBM ve soliter metastaz ayırımında sensitivitesi %91,7, spesifitesi % 83,9 olarak hesaplanmış olup çalışmamızda değerlendirilen parametreler arasında en güçlü parametre olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre ADC gradient ölçümü morfometrik analizlere ve T2 AG sinyal intensitesi ölçümlerine göre [2, 45] GBM ve soliter metastazı ayırmada hafif daha güçlü iken, MRS, DTI ve MR perfüzyon ile yapılan analizlere göre hafif daha zayıf kalmıştır [21, 46, 47].

Çalışmamızın birkaç zayıf yönü bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif dizaynı, örneklem sayısının görece az olması, ROI ölçümlerinin operatör bağımlı olması ve manuel olarak yapılması çalışmanın zayıf yönleri olarak sayılabilir. Ayrıca ADC ölçümlerinin yapıldığı aksiyel kesitler peritümöral ödem dokusunun oryantasyonu ile tam olarak paralel olmayabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi konvansiyonel beyin MRG olsa da, bu teknik sıklıkla GBM ve soliter metastaz ayırımında başarısızdır. Bu nedenle morfolojik bulguların yanında metabolik, fonksiyonel ve histolojik düzeyde bilgiler sağlayan ileri MRG teknikleri üzerinde güncel çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, bu ileri MRG tekniklerinden olan difüzyon ağırlıklı görüntülemenin GBM ve soliter metastaz ayırımında peritümöral kantitatif ADC değerlerinin yeri tartışılmış ve bu teknik ile bu iki lezyonun ayırımında önemli ipuçları elde edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak minimum peritümöral ADC ölçümü ve minimum tümöral ADC ölçümü, GBM ve soliter metastaz ayırımında yararlı olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte peritümöral ADC gradientinin GBM olgularında soliter metastaz olgularına göre anlamlı yüksek olduğu ve bu iki lezyonu ayırmada faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Peritümöral ADC gradienti, MRS, MR perfüzyon, DTI gibi ileri MR teknikleri ile birlikte GBM ve soliter metastaz ayırımı yapmada kullanılacak ileri MRG tekniklerinden biridir. Ancak konu ile ilgili prospektif natürde, daha fazla sayıda olgu içeren seriler ile birden çok gözlemci içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Tang, Y.M., Ngai S., Stuckey S., The solitary enhancing cerebral lesion: can FLAIR aid the differentiation between glioma and metastasis? *Am J Neuroradiol*, 2006. **27**: p. 609-611.
2. Maurer M.H., et al., Glioblastoma multiforme versus solitary supratentorial brain metastasis: differentiation based on morphology and magnetic resonance signal characteristics. *Rofo*, 2013. **185**: p. 235-240.
3. Andersen, C. and Jensen F.T., Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998. **140**: p. 919-924.
4. Claes A., Idema A.F., Wesseling P., Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol*, 2007. **114**: p. 443-458.
5. Giese, A., et al., Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol*, 2003. **21**: p. 1624-1636.
6. Cha, S., Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *Am J Neuroradiol*, 2006. **27**: p. 475-487.
7. Lee, E.J., et al., Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR*, 2011. **196**: p. 71-76.
8. David L., R.R., Alistair D.B., David J.H. Stewart F., Muir's Textbook of Pathology, 14th Edition. London: Arnold, 2008.
9. Kumar, Vinay and Stanley L. 1915 Robbins. Robbins Basic Pathology. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2007.
10. Mohan H., Textbook of Pathology. 6th edition. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010.
11. Louis, D.N., et al., The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016. **131**: p. 803-820.

12. Tonn, J.C., et al., Neuro-Oncology of CNS tumors. New York, Springer, 2006.
13. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. (Eds): WHO classification of tumors of the central nervous system. IARC, Lyon, 2007.
14. Ohgaki, H., Kleihues P., Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathol, 2005. **109**: p. 93-108.
15. Pauleit, D., et al., Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas? J. Magn. Reson. Imaging, 2004. **20**: p. 758-764.
16. Burger, P.C., et al., Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. J Neurosurg, 1988. **68**: p. 698-704.
17. Belden, C., et al., Genetics of glioblastoma: a window into its imaging and histopathologic variability. RadioGraphics, 2011. **31**: p. 1717-1740.
18. Ohgaki, H., et al., Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Res, 2004. **64**: p. 6892-6899.
19. Hilario, A., et al., The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. Am J Neuroradiol, 2012. **33**: p. 701-707.
20. Wang, W., Steward C.E., Desmond P.M., Diffusion tensor imaging in glioblastoma multiforme and brain metastases: The role of p, q, L and fractional anisotropy. Am J Neuroradiol, 2009. **30**: p. 203-208.
21. Tsougos, I., et al., Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3T. Cancer Imaging, 2012. **12**: p. 423-436.
22. Chuang, M-T., et al., Differentiating radiation-induced necrosis from recurrent brain tumor using MR perfusion and spectroscopy: A meta analysis. PLoS ONE, 2016. **11**: p. 132-145.
23. Arnold, S.M., Patchell, R.A., Diagnosis and management of brain metastases. Hematol Oncol Clin North Am, 2001. **15**: p. 1085-1107.



24. Patchell, R.A., The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*, 2003. **29**: p. 533-540.
25. Gloeckler, R., et al., Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Oncologist*, 2003. **8**: p. 541-552.
26. Suh, Y.L., et al., Tümörs of the central nervous system in Korea: a multicenter study of 3221 cases. *J Neurooncol*, 2002. **56**: p. 251-259.
27. Markesbery, W.R., et al., Treatment of patients with cerebral metastases. *Arch neurol*, 1978. **35**: p. 754-756.
28. Gavrilovic, I.T., Posner, J.B., Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*, 2005. **75**: p. 5-14.
29. Ribalta, T., Fuller, G.N., Brain metastases; histopathologic evaluation and diagnostic pitfalls. In: Savaya R, ed. Blackwell Futura Publishing: Malden, MA, USA.
30. Becher, M.W., et al., Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006. **65**: p. 935-944.
31. Drlicek M., et al., Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. *Pathol Res Pract*, 2004. **200**: p. 727-734.
32. Khan, R.B., DeAngelis, L.M., Brain metastases. In: *Cancer neurology in clinical practice*. Humana Press: Totowa, NJ, USA.
33. Gleissner, B., Chamberlain, M.C., Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol*, 2006. **5**: p. 443-452.
34. Davis, P.C., et al., Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol*, 1991. **12**: p. 293-300.
35. Server, A., et al., Quantitative apparent diffusion coefficients in the characterization of brain tumors and associated peritumoral edema. *Acta Radiologica*, 2009. **6**: p. 682-689.

36. Bulakbasi, N., et al., Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *Am J Neuroradiol*, 2003. **24**: p. 225-233.
37. Patchell, R.A., et al., A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990. **322**: p. 494-500.
38. Hangmann, P., et al., Understanding diffusion MR imaging: From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*, 2006. **26**: p. 205-223.
39. Schaefer, P.W., et al., Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*, 2000. **217**: p. 331-345.
40. Lu, S., et al., Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *Am J Neuroradiol*, 2003. **24**: p. 937-941.
41. Oh, J., et al., Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging*, 2005. **21**: p. 701-708.
42. Yamasaki, F., et al., Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*, 2005. **235**: p. 985-991.
43. Krabbe, K., et al., MR diffusion imaging of human intracranial tumors. *Neuroradiology*, 1997. **39**: p. 483-489.
44. Lemercier, P., et al., Gradient of apparent diffusion coefficient value in peritumoral edema helps in differentiation of glioblastoma from solitary metastatic lesions. *AJR*, 2014. **203**: p. 163-169.
45. Chen, X.Z., et al., Differentiation between brain glioblastoma multiforme and solitary metastasis: qualitative and quantitative analysis based on routine MR imaging. *Am J. Neuroradiol*, 2012. **33**: p. 1907-1912.
46. Halshtok Neiman, O., et al., Perfusion-weighted imaging of peritumoral edema can aid in the differential diagnosis of glioblastoma multiforme versus brain metastasis. *Isr Med Assoc J*, 2013. **15**: p. 103-105.

47. Min, Z.G., et al., Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, **115**: p. 1366-1370.

