TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GLİAL TÜMÖRLERDE AMİDE PROTON TRANSFER GÖRÜNTÜLEME İLE KONVANSİYONEL MR SEKANSLARI, DİFUZYON MR, PERFUZYON MR VE MR SPEKTROSKOPİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. SAİD ATIŞ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GLİAL TÜMÖRLERDE AMİDE PROTON TRANSFER GÖRÜNTÜLEME İLE KONVANSİYONEL MR SEKANSLARI, DİFUZYON MR, PERFUZYON MR VE MR SPEKTROSKOPİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. SAİD ATIŞ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YONCA ANIK

ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 08/03/2024 KÜ GOKAEK-2023.04.04/ 2024/96

KOCAELİ
2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..V
KISALTMALAR DİZELGESİ……VI
ÇİZELGELER DİZELGESİ……..……..…VII
ÇİZİMLER DİZELGESİ…… …… ……VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ…….....1
2. GENEL BİLGİLER…….....3
2.1 Sinir SistemiEmbriyolojisi…….....3
2.2 Sinir Sistemi Histolojisi…..…….....4
2.3 Sinir Sistemi Anatomisi…..…..……...4
2.4 Sinir Sistemi Tümörleri……..……..6
2.4.1 Epidemiyoloji…….....6
2.4.2.Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Oluşumunda Risk Faktörleri……...6
2.4.3. Klinik Bulguları ……..7
2.4.4 Beyin Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 5. Baskısına Göre Sınıflandırılması……7
2.5 Glial kitle tanısı……...……..……11
2.6Beyin Tümörlerinin Görüntülenmesi ve İleri MR Teknikleri……....12
2.6.1 APT Görüntüleme …….....15
2.6.1.1APT Görüntüleme Temel Prensipler……...……....17
2.6.1.2 Güncel uygulamalar ……..….18
2.6.1.2.1 Beyin tümörlerinin saptanması …..……18
2.6.1.2.2 Tümor Gradelemesi……..19
2.6.1.2.3 Aktif Gliom ve tedavi sonrası değişikliklerin ayırt edilmesi ……...……19
2.6.1.2.4. Gliomalarda genetik marker tespiti……...……..20
2.6.2 Perfüzyon Görüntüleme…….……..…20
2.6.3 MR Spektroskopi …….……..21

2.6.4 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ……..…….....22

3. GEREÇ VE YÖNTEM ….……..……25

3.1. Görüntüleme Protokolü……..……..26

3.2.Lezyonların Değerlendirilmesi….……...…….27

3.3. İstatiksel Değerlendirme…..……...…….27

4. BULGULAR……28

4.1 İstatiksel Analiz …..……...28

4.2 Vaka örnekleri ……...……..40

5.TARTIŞMA…….…….....43

6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….48

7. ÖZET……49

8. ABSTRACT…….50

9. KAYNAKÇA……...……...51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin planlama, hazırlama ve yazma sürecinde, yardım ve katkılarını asla esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini paylaşarak akademik eğitimimde büyük payı olan, akademik yönü dışında hayatta karşılaştığımız zorluklarda tecrübelerini ve desteklerini her daim hissettiğim danışman hocam sayın Prof. Dr. Yonca ANIK'a ve Tıp Fakültesi sürecimden beri içinde olduğum üniversitemde bana öğrencilik yıllarımda radyolojiyi sevdiren ve tercih etmemde büyük katkıları olan, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında verimli bir eğitim ortamı sağlayan ve daha iyi bir çalışma ve gelişmiş teknolojik ortamı hedefleyen, çağdaş başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ercüment ÇİFTÇİ' ye ve anabilim dalımızın diğer kıymetli hocaları Prof. Dr. Gür AKANSEL, Prof. Dr. Arzu Serpil ARSLAN, Prof. Dr. Sevtap DOĞAN, Doç. Dr. İsa ÇAM, Doç. Dr. Özgür ÇAKIR, Doç. Dr. Mesude TOSUN, Doç. Dr Hande USLU, Dr. Öğretim Üyesi Burcu ALPARSLAN, Dr. Öğretim Üyesi Ahmet YALNIZ, Dr. Öğretim Üyesi Törehan ÖZER'e ve beni bugünlere getiren, hayatım boyunca desteğini ve sonsuz sevgilerini esirgemeyen anneme, babama ve ikiz kardeşim Dr. Mustafa ATIŞ' a ve ablalarıma , Asistanlık sürecim boyunca hepsinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, hastalar için beraber çalışıp didindiğimiz mesai arkadaşlarımız sekreterlerimize, teknisyenlerimize, hemşirelerimize sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr.Said ATIŞ

KISALTMALAR DİZELGESİ

MRG…….Manyetik rezonans görüntüleme

WHO ……World Health Organization

DWI ….. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

PWI …….. Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

rCBV……...Relatif serebral kan volümü

DWI……Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

ADC…….. Görünür Difüzyon Katsayısı

APTw …….. Amid proton transfer ağırlıklı görüntüleme

CEST ……..... Kimyasal değişim doygunluk transferi

RF…… Radyofrekans

HGG **…….**Yüksek grade glioma

LGG ….**…** Düşük grade Glioma

MSS …….. Merkezi sinir sistemi

MRS…… Manyetik Rezonans Spektroskopi

İDH……..İsositrat dehidrojenaz

NAA…….N-asetil aspartat

Cho……Kolin

Cre…….Kreatinin

TR…….Time to repeat

TE ……Time to echo

FOV…… Field of view

ST…….Slice thickness

NSA …….Number of signal averaged

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge. WHO 2021 yılı sınıflamasına göre beyin tümörleri

2. Çizelge. WHO 2021 yılı sınıflamasına göre gliomalar

3. Çizelge. WHO 2021 yılı sınıflamasına göre SSS tümör isimlendirmesindeki revizyonlar

4. Çizelge. Glioma hastalarının demografik dağılımı

5. Çizelge. Hastaların subgrup dağılımları ve demografik özellikleri

6. Çizelge. Yüksek grade ve düşük gradeli tümörlerde parameterlerin ortalama ve standart sapma değer tablosu

7. Çizelge. Yüksek grade ve düşük gradeli tümörlerde parametrelerin ortalama değer grafiği

8. Çizelge. 2 grup arasında (Yüksek grade ve düşük grade glial tümörler) bağımsız t testi sonuçları

9. Çizelge. Grup 1(LGG) için yapılan Mann -Whitney U Testi

10. Çizelge. Grup 1(LGG) ve 2 (HGG) nin APT değerlerinin dağılımı

11. Çizelge. İki grup arasında ADC dışındaki parametrelerin dağılım grafiği

12. Çizelge. Grup 2(HGG) içerinde parametrelerin arasındaki değerlerin korelasyonu

13. Çizelge. Grup 2(HGG) için LSD ve Tukey İstatistikleri

14.Çizelge:APT değeri için ROC eğrisi özgüllük ve duyarlılık değerleri

15.Çizelge :APT değeri için ROC eğrisi

ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. Çizim. Bilinç kaybı, nöbet şikayeti ile başvuran 57 yaşında erkek hastanın ilk çekilen kontrastsız BT'sinde (A) sol frontal lobda kısmen kalsifiye kitle saptanmış. Aksiyel T2 FLAIR (B), aksiyel T1post kontrast (C), aksiyel SWI (D), koronal T2 FLAIR (E), aksiyel DWI (F), aksiyel ADC map (G), sol kortikospinal traktı gösteren aksiyel T2 üzerinde DTI (H). T2 FLAIR'da hiperintens (B, E, H), kontrastlanmayan (C), SWI'da kalsifikasyonu seçilen bu lezyon grade II oligoastrositom (TP53 mutasyon negatif, IDH1 mutasyon pozitif, 1p19q mutasyon pozitif) tanısı almış.(19)

2. Çizim. CEST/APT prensibi. Küçük havuz (s) hareketli proteinlerin seyreltik değiştirilebilir amid protonlarını (su rezonansının ~3,5 ppm aşağısında), büyük havuz (w) ise yığın su protonlarını yansıtır. RF ışınlaması, s havuzundaki değişebilir protonları seçici olarak doyurur/etiketler ve bunlar daha sonra w havuzundaki doymamış protonlarla değişir (kswhızı) (24)

3. Çizim. Su molekülleri yüksek selülerite ve sağlam hücre membranları nedeniyle kısıtlanmış difüzyon göstermektedir (48)

4. Çizim. Su molekülleri düşük selülerite ve defektif hücre membranları nedeniyle görece artmış ekstraselüler alanda serbest difüzyon göstermektedir (48)

5. Çizim. Stejskal ve Tanner difüzyon görüntüleme sekansı (49)

6. Çizim. Gliosarkom tanılı (WHO grade 4) 68 yaşında kadın hasta. Sol serebral hemisferde presantral girusta kortikal, subkortikal, beyaz cevherde yerleşimli periferik kontrastlanan kitle lezyonu izlenmektedir(D).Hastanın Perfüzyon haritasından (A),APT(B),ADC(D) ve 3 adet ROI kullanılarak rCBV değerleri elde edilmiştir. rCBV ve APT değerleri artmıştır.

7. Çizim. Oligodendroglioma (WHO grade 2) tanılı 65 yaş kadın hasta. gadolinium kontrastlı madde sonrası kitle lokalizasyonunda belirgin kontrastlanma izlenmezken (C) APT haritalamasında karşı taraf simetrik lokalizasyonu ile karşılaştırılıdığında APT sinyal artışı(B) ,perfüyon haritasında rCBV artışı(D) izlenmektedir.ROI ler FLAİR haritalaması (E)yardımıyla koyulmuş olup karşılık gelen alanlara diğer haritalarda(A-D) da ROI ler yerleştirildi.Kitleden alınan single voksel MRS değerlerini görmekteyiz(F)

8. Çizim. Yüksek dereceli glial tumor (WHO Grade 4) tanılı 48 yaş erkek hasta. A-)APT haritasında yüksek değerler elde edildi. B-)APT haritası. C-)T1A kontrastlı incelemesinde homojen kontrastlanan solid kitle izlenmekte olup, D-)Perfüzyon incelemesinde hipoperfüzyon özelliği göstermektedir.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gliomalar, merkezi sinir sisteminin en yaygın ve en agresif primer beyin tümörleridir. Beyindeki malign tümörlerin %80'ini oluşturmaları, bu tümörlerin ciddiyetini ve yaygınlığını ortaya koymaktadır. 2007-2011 yılları arasında Amerika'da yapılan çalışmalara göre, gliomaların yıllık ortalama insidansı her 100.000 kişide 6.61 olarak saptanmıştır.(1) Bu oran, gliomaların toplum sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil ettiğini göstermektedir.

Beyin tümörlerinin tanı ve tedavisinin ivedilikle yapılması, prognozlarının genellikle kötü olması nedeniyle oldukça önem arz etmektedir. Histopatolojik tanının her zaman mümkün olmaması ve tanı ve tedavi sürecini uzatabilmesi ve kitlelerin içerdiği kanama ve nekroz alanları nedeniyle alınan histopatolojik materyalin her zaman WHO grade'ini doğru verememesi nedeniyle görüntüleme yöntemleri oldukça önemli bir role sahiptir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin tümörlerinin histopatolojik özellikleri hakkında bilgi verebilir. .Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme(PWI) incelemeler ,Gadolinium Kontrastlı incelemeler ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) kullanılarak yüksek dereceli gliomalar (HGG) ile düşük dereceli gliomalar (LGG) birbirinden ayırt edilebilir. .Ancak bazı durumlarda HGG içerisinde perfüzyon değerlerinin düşük ölçülebildiği gibi(2) genellikle düşük grade'li glial tümörlerde gözlemlenebilen kontrastlanma göstermeyen tümörler ile karşılaşabilmekteyiz. Bu da tanıyı güçlendirmek adına konvansiyonel yöntemlere ek olarak daha yeni ve güncel yöntemlere ihtiyacı ortaya koymakta ve gündeme getirmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonu bozuk olanlar, kontrast maddeye alerjisi olanlar ve çocuk hastalar için kontrast madde kullanımı kısıtlıdır ve bu nedenle perfüzyon incelemeleri ve kontrastlı görüntülemeler yapılamamaktadır.

Amid proton transfer ağırlıklı (APTw) görüntüleme, kimyasal değişim doygunluk transferi (CEST) ilkelerine dayanan bir MRG tekniğidir. CEST görüntülemede, değiştirilebilir

protonlara sahip milimolar aralıktaki moleküller, bir radyofrekans (RF) darbe dizisinin uygulanmasından önce ve sonra su protonlarının yoğunluk değişiklikleri ölçülerek dolaylı olarak tespit edilir(3). Tümörler normal beyin dokusuna kıyasla daha fazla protein içeriğine sahiptir ve APT görüntülemede subselüler protein seviyesine bağlı olarak kontrast oluşur. Bu kontrast mekanizması, "moleküler" teknik terimini doğrulayacak şekilde subselüler protein seviyesinde bilgi sağlar ve eksojen bir kontrast madde gerektirmez, bu nedenle tamamen non- invaziftir. Bu görüntülemede birçok popülasyonda kolaylık sağlar ve tümör evrelemesinde içerdiği peptit içeriğine göre evrelemede ileri bilgi verebilmektedir. Bu konuda yapılan bir çok çalışmada tümör grade'i ile APT nin pozitif korelasyonu ortaya koyulmuştur.

Biz bu çalışmamızda APT sekansının glial tümörlerin WHO grade' ile korelasyonunu ve bunu PW ,ADC ve spektroskopik incelemeler ile karşılaştırılması ve korelasyonunu araştırmak ve APTw görüntülemenin tanıdaki değerini ortaya koymayı hedeflemekteyiz

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi Embriyolojisi

Santral sinir sistemi (SSS) beyin ve omurilikten oluşur. SSS de deri gibi embriyonik ektodermden gelişir. Nöral tüpün gelişimi ile nörülasyon süreci embriyonik yaşamın üçüncü ve dördüncü haftalarında başlar. Nöral tüp rostral ve kaudal olarak kapanır. Beşinci ile altıncı haftada beynin ilk görünümü olan prosensefalik gelişim gerçekleşir. İlkel beyin prosensefalon, mezensefalon ve rombensefalondan oluşur. Prosensefalon bir dizi gelişimsel aşamadan geçerek telensefalon ve diensefalona ayrılır. Gelişimsel süreçlerde meydana gelebilecek olan herhangi bir değişiklik, gelişmekte olan beyinde malformasyonlara yol açabilmektedir. Beyin ve omuriliğin gelişimsel malformasyonları mikrosefali ve spinal bifida gibi hastalıklara yol açmaktadır. Serebral korteksin gelişim aşamaları nöronal çoğalma, nöronal göç ve göç sonrası kortikal organizasyon olmak üzere üç ana başlığa ayrılır. Bu aşamalardan birinde veya birkaçında meydana gelen kusurlar, kortikal gelişim anormalliklerine yol açar. Nöral hücrelerin anormal derecede çoğalması megalensefaliye yol açabilir. Kısmi nöronal göçün sonucu heterotopi ve lissensefali meydana gelir. Migrasyon sonrası kortikal organizasyondaki düzensizlikler, fokal kortikal displazilere ve polimikrogiriye neden olur. Nöral tüpün kapanmaması ile meydana gelen patolojiler ensefalosel, meningosel, miyelomeningosel ve spina bifida okkülta'dan oluşur. Rostral nöral tüpün kapanmasındaki değişiklikler anensefali veya ensefalosel gibi durumlarla sonuçlanır. Miyelomeningosel, nöral tüpün tam olmayan füzyonundan meydana gelir. Anensefali tipik olarak yaşamın 24. gününden önce ortaya çıkarken, ensefalosel ve miyelomeningosel yaşamın yaklaşık 26. gününde ortaya çıkar.(4)

2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi

Beyin yapısal olarak nöronlar ve nöroglial hücrelerden oluşur. Nöronlar akson ve dendritlerden meydana gelir. Nöronların görevi uyarıları almak, iletmek ve nörotransmiterler salgılamaktır. Nöroglial hücreler homeostaziyi koruyup nöronlar için destek, koruma ve SSS'nin immünolojik savunmasını sağlarlar. Merkezi sinir sisteminde glial hücreler oligodendrositler, astrositler, ependimal hücreler ve mikrogliadır. Oligodendrositlerin SSS'inde yapmış olduğu miyelin kılıf oluşumunu periferik sinir sisteminde ise schwann hücreleri yaparlar. Epandimal hücreler medulla spinalisin santral kanalı ve ventriküllerin yüzeyini kaplar. Mikroglialar embriyolojik 4 olarak nöral tüpten değil hematopoetik hücrelerden meydana gelen sinir sisteminde makrofajlar benzeri işler yapan nöroglial hücrelerdir. Astrositler ise sinir sistemine yapısal destek sağlama, metabolik değişimler ve kan-beyin bariyeri oluşumu gibi işlevler üstlenirler(5)

2.3. Sinir Sistemi Anatomisi

SSS ve periferik sinir sistemi olarak alt bölümlere ayrılır. SSS beyin ve omurilikten meydana gelir. SSS'nin görevleri duyusal bilgilerin alınması, işlenmesi ve bunlara yanıt verilmesidir. Kalvaryum, meninksler ve beyin omurilik sıvıları beynin korunmasını sağlar.

Serebral korteks beyni çevreleyen en dış katmandır. Gri maddeden oluşur. Yürütme işlevlerini yerine getirmek için kullanılan milyarlarca nöron burada bulunmaktadır. Korteks farklı sulkuslar aracılığıyla frontal, parietal, oksipital ve temporal olmak üzere dört loba ayrılır(6)Santral sulkusun ön tarafında yer alan frontal lob istemli motor fonksiyondan sorumludur. Frontal lobda motor korteks ve Broca alanı bulunur. Motor korteks iskelet kaslarımızın hassas istemli hareketlerini sağlarken, Broca alanı dil üretiminden sorumlu motor işlevleri kontrol eder. Parietal lob oksipital lobdan parietooksipital sulkus ile ayrılır ve santral sulkusun arkasındadır. Duyusal bilginin işlenmesinden sorumludur ve somatosensoriyel korteksi içerir. Oksipital lob görsel korteksi içerir. Temporal lob işitsel uyaranları işitsel korteks yardımıyla işler. Temporal lobda bulunan Wernicke alanı konuşmayı anlamada işlev görür.

Bazal çekirdekler: Bazal gangliyonlar olarak da bilinen bazal çekirdekler, serebral beyaz maddenin derinliklerinde yer alır ve kaudat çekirdek, putamen ve globus pallidustan oluşur. Bu yapılar pallidum ve striatumu oluşturur. Bazal gangliyonlar kas hareketleri ve koordinasyonundan sorumludur [12]. Talamus, vücudun her yerinde bulunan duyusal reseptörlerden afferent uyarıları alır ve uygun kortikal alana dağıtılmak üzere bilgiyi işler. Aynı zamanda bilinç ve uykunun düzenlenmesinden de sorumludur. Hipotalamus, homeostazın korunması için hayati önem taşır. Hipotalamus, merkezi sinir sistemini endokrin sisteme bağlar. Kalp atış hızı, kan basıncı, iştah, susuzluk, sıcaklık ve çeşitli hormonların salınımından sorumludur. Hipotalamus ayrıca antidiüretik hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon, gonadotropin salgılatıcı hormon, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, prolaktin inhibe edici hormon, tiroid 5 salgılatıcı hormon ve oksitosini salgılamak veya inhibe etmek için hipofiz bezi ile iletişim kurar (7)

Beyin sapında bulunan pons, medulla oblongata ve talamusu birbirine bağlar. Pons motor korteksten gelen uyarıların beyincik, medulla ve talamusa iletilmesinden sorumlu yollardan oluşur. Medulla oblongata, beyin sapının inferiorundadır. Hayatta kalmak için çok önemli olan otonom fonksiyonlardan sorumludur. Medulla oblongata kemoreseptörleri kullanarak vücudun solunum sistemini kontrol eder. Örneğin, kan çok asidikse, medulla oblongata solunum hızını artırarak kana daha fazla oksijen ulaşmasını sağlayacaktır(8) Aynı zamanda bir kardiyovasküler ve vazomotor merkezdir. Medulla oblongata vücudun kan basıncını, nabzını ve kalp kasılmalarını vücudun ihtiyaçlarına göre düzenleyebilir. Ayrıca kusma, yutma, öksürme gibi refleksleri kontrol eder.

Medulla spinalis, vertebral kolon içerisinde bulunan merkezi sinir sisteminin önemli bir parçasıdır. Medulla spinalisin amacı beyinden gelen motor komutları vücudun periferine göndermek ve duyu organlarından duyusal bilgileri beyne iletmektir. Medulla spinalis kemik, meninksler ve beyin omurilik sıvısı aracılığıyla korunur (5)

2.4. Sinir Sistemi Tümörleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Çeşitli alt gruplara göre görülme sıklığı değişmekle birlikte SSS ve ilişkili yapıların tümörleri insanlarda görülen tümörlerin %10'unu teşkil etmektedir. Bu tümörler büyük oranda (%85) beyinden, %15'i ise medulla spinalisten kaynaklanır. 6 Değişik serilerde tümörlerin %60-80'i primer olup, metastazlar ise merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin %20-40'ını oluşturmaktadır. Beyin, metastazların oldukça sık gerçekleştiği bir organ olup tüm metastazların %15-25'ini içerdiği düşünülmektedir (9). Beyin tümörleri her yaşta görülebilir, ancak erişkinlerde 55-65 yaş arasında daha sık rastlanırlar. Çocuklarda beyin tümörleri erişkinlere göre daha sık olup, pediatrik grupta en sık görülen solid tümörler beyin tümörleridir(10). Tüm pediatrik tümörlerde ise löseminin ardından ikinci sıklıkta görülmektedirler.

Kırk yaş üzerinde beyin ve diğer SSS tümörleri 8. en sık görülen kanserdir. Yirmi yaş üzerinde tanı alan SSS tümörlerinin çoğunluğu benign iken (100.000'de 22.38), malign tümör oranı daha azdır (100.000'de 8.5) . Amerika'da 40 yaş üzerindeki kansere bağlı ölümlerde malign SSS tümörleri 6. sıradadır (11)

2.4.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Oluşumunda Risk Faktörleri

Çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde beyin ve diğer SSS tümörleri için iyi bir şekilde doğrulanmış iki temel risk faktörü vardır. Tek gen kalıtsal bozukluklar (çocukluk çağı vakalarının yaklaşık %4'ü) iyonlaştırıcı radyasyondur. Genetik risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar, yetişkinlerde bu tümörler için artan riskle ilişkili 32 germ hattı varyantı tanımlamıştır. Histolojik subtipler için çalışmalar devam etmektedir(12) . Tümörlerin nadirliğinden dolayı risk faktörlerini tespit etmek zor olsa da birçok kurum geniş klinik veri tabanları geliştirmeye ve paylaşmaya devam etmektedir.

2.4.3. Klinik Bulguları

Beyin glial tümörlerinde tümörün lokalizasyonuna bağlı fokal belirtiler ve tümörün kitle etkisi, beyin omirilik sıvısı (BOS) dolaşımını bozması sonucu ortaya çıkan kafa içi basınç artışına bağlı belirtiler olarak ikiye ayrılır. En sık karşılaşılan bulgular baş ağrısı, motor kayıp, yeni başlayan nöbet, konfüzyon, hafıza kaybı, görme problemleri, bulantı-kusma ve papil ödemdir. Kafa içi basınç artışının en önemli komplikasyonu ölüme neden olabilecek intrakranial herniasyonlardır.

2.4.4. Beyin Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 5. Baskısına Göre Sınıflandırılması

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin sınıflaması neredeyse tamamen patolojiye dayanmaktadır. Bu amaçla, tümörün köken aldığı hücre tipi, çoğunlukta olan neoplastik hücre tipi, farklılaşma derecesi ve tümörün lokalizasyonu kullanılır (13). İlk histopatolojik sınıflamayı 1926 yılında Bailey ve Cushing yapmıştır .Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk defa 1979 yılında yayınladığı sınıflama yaygın kabul görmüş ve rutin olarak kullanılan sınıflama haline gelmiştir.

WHO SSS tümörleri sınıflandırmasının beşinci baskısı (WHO CNS5) 2021 yılında yapılmıştır. 1979, 1993, 2000, 2007 ve 2016'daki önceki yayınların ardından, beyin ve omurilik tümörlerinin sınıflandırılmasına yönelik uluslararası sınıflandırmanın altıncı versiyonudur. WHO CNS5; 2016'da ortaya çıkan güncellenmiş dördüncü baskıyı, 2016 sınıflandırmasını takip eden alandaki birçok gelişmeyi ve SSS tümör taksonomisine moleküler ve pratik yaklaşımları bilgilendirme konsorsiyumunun (cIMPACT-NOW) tavsiyelerini içermektedir. WHO CNS5, SSS tümör sınıflandırmasında moleküler tanının rolünü ilerletmek için histoloji ve immünohistokimya dahil olmak üzere tümör karakterizasyonuna yönelik diğer yaklaşımlara bağlı kalarak önemli değişiklikler sunmaktadır. İki bin yirmi bir yılı WHO sınıflamasına göre beyin tümörleri gliomalar,

glionöronalar tümörler, nöronal tümörler, koroid pleksus tümörleri, embriyonel tümörler, pineal tümörler, mezenkimal/non-mezenkimal tümörler ve sellar bölge tümörleri ana başlıklarına ayrılmaktadır (Çizelge 1).

Çizelge 1: *WHO 2021 yılı sınıflamasına göre beyin tümörleri*

WHO 2021 SINIFLAMASINA GÖRE BEYİN TÜMÖRLERİ (WHO CNS5)					
Gliomalar, Glionöronal Tümörler ve Nöronal Tümörler	Koroid Pleksus Tümörleri	Emriyonel Tümörler	Pineal Tümörler	Mezenkimal/Non mezenkimal Tümörler	Sellar bölge Tümörleri

Gliomalar yetişkin tip diffüz gliomalar, pediatrik tip diffüz düşük dereceli-yüksek dereceli gliomalar, iyi sınırlı astrositik gliomalar alt başlıklarına ayrılmaktadır (Çizelge 2) [(14)].

Çizelge 2: *WHO 2021 yılı sınıflamasına göre gliomalar*

WHO 2021 SINIFLAMASINA GÖRE GLİOMALAR			
Yetişkin tip diffüz gliomalar	**Pediatrik tip yüksek dereceli diffüz gliomalar**	**Pediatrik tip düşük dereceli diffüz gliomalar**	**İyi sınırlı astrositik gliomalar**
Astrositoma IDH mutant	Diffuz orta hat gliomu, H3K27 değiştirilmiş	Diffüz astrositoma, MYB/MYBL1 değiştirilmiş	Piloid özellikli yüksek dereceli astrositoma
Oligodendroglioma, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyon	Diffüz hemisferik glioma, H3G34 mutant	Polimorf düşük dereceli gençlerin nöroepitelyal tümörü(PLNTY)	Piliositik astrositoma
Glioblastoma IDH wild tip	Diffüz pediatrik tip yüksek derece glioma, H3/IDH wild tip,	Diffüz düşük dereceli glioma, MAPK değiştirilmiş	Pleomorfik ksantoastrositoma
	İnfant tip hemisferik glioma	Anjiyosentrik glioma	Subepandimal dev hücreli astrositoma
			Kordoid glioma
			Astroblastoma, MN1 değiştirilmiş

IDH: İzositrat dehidrogenaz, H3K27M: Histon 3 genindeki Lys-27-Met mutasyonu, MYBL1: MYB protoonkogen benzeri 1, MAPK: Mitojenle etkinleşen protein kinaz MN1: Menengioma 1 geni

Tümör tiplemesi ile ilgili olarak izositrat dehidrogenaz (IDH)-mutant glioblastom, IDH-mutant astrositom olarak değiştirilmiştir (Çizelge 3). Tümör derecelendirmesinde, IDH-mutant astrositomlar artık homozigot CDKN2A/B delesyonunun varlığına veya yokluğuna göre derecelendirilmektedir.

Çizelge 3: *WHO 2021 yılı sınıflamasına göre SSS tümör isimlendirmesindeki revizyonlar*

2016 WHO sınıflamasına göre tümör ismi	**2021 WHO sınıflamasına göre tümör ismi**
Diffüz astrositom, IDH mutant	Astrositom,IDH mutant; SSS Who grade 2
Anaplastik astrositom, IDH mutant	Astrositom,IDH mutant; SSS Who grade 3
Glioblastoma, IDH mutant	Astrositom,IDH mutant; SSS Who grade 4
Diffüz orta hat gliomu, H3K27M mutant	Diffüz orta hat gliomu, H3K27M değiştirilmiş
Astroblastoma	Astroblastoma, MN1 değiştirilmiş
	Supratentoriyal epandimoma, ZFTA füzyon +
Üçüncü ventrikülün kordoid glioması	Kordoid glioması
Çok tabakalı rozetli embriyonal tümör C19MC değiştirilmiş	Çok tabakalı rozetli embriyonal tümör
Melanotik schwannoma	Malign melanotik sinir kılıf tümörü
Soliter fibröz tümör ve hemanjiyoperisitoma	Soliter fibröz tümör
Pituiter adenom	Pituiter adenom ve PitNET(pituiter nöroendokrin tümör)

IDH: İzositrat dehidrogenaz, H3K27M: Histon 3 genindeki Lys-27-Met mutasyonu
MN1: Menengioma 1 geni, RELA: RELA Proto-onkogen, ZFTA: Çinko parmak translokasyonla ilişkili, C19MC: 19. kromozomda bulunan miRNA kümesi

IDH-mutant astrositomlar, negatif bir prognostik faktör olan CDKN2A/B'nin homozigot delesyonlarının varlığına veya yokluğuna bağlı olarak WHO CNS5'te CNS WHO derece 2, 3 veya 4 olarak sınıflandırılır (15).

WHO CNS5'te bazı tümör gruplarında aksi belirtilmemiş (not otherwise specified/NOS) ve başka yerde sınıflandırılmamış (not elsewhere classified/NEC) olmak üzere iki yeni terminoloji kullanmaya başlamıştır.

2.5 Glial kitle tanısı

Dikkatli anamnez, fizik muayene, kontrastlı manyetik rezonans (MR) inceleme gerektirir. Kesin tanı sterotaktik veya açık biyopsi ile alınan doku örneğinin histopatolojik-moleküler incelemesiyle konulur. Gradeleme tümörün en anaplastik bölgesine göre yapılır (16). Moleküler testlerin önemi tanı ve sınıflamada giderek artmıştır .Rutin IDH mutasyon ve seçili vakalarda 1p19q kodelesyon analizi gliomalarda patolojik incelemeye dahil edilir.

Glial tümörler SSS içinde yayılıp uzak metastaz oldukça nadirdir ancak bazen uzun dönemde diffüz beyin ve BOS yayılımı görülebilir. Evreleme beyin görüntülemelerine dayanıp ependimom hariç medulla spinalis ve beyin omurilik sıvısı yayılım açısından rutin olarak incelenmez. Spinal ekilme supratentoryal tümörlerde %1,6, infratentoryalde %9,7, yüksek grade'lilerde %8,4-20, düşük grade'lilerde %2-4,5 olup en sık yüksek grade'li infratentoryal ependimomlarda görülür(17), (18). İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ilk tanıda olduğu gibi infitlratif tümör marjinin belirlenip rekürrensin, grade tespitinin, tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli rol oynar. BT ve PET nöro-onkolojik görüntülemelerde kullanılsa da MR klinikte en sık kullanılan görüntüleme modalitesidir .

Kontrastlı MR bu hastalarda en iyi görüntüleme yöntemidir ancak MR bulguları spesifik olmayıp tip ve grade tayini için çoğu vakada histopatolojik örnekleme gerekir (131). Biyopsi veya cerrahi uygun tedavi seçiminde temel unsur olsa da stereotaktik biyopside elde edilen birkaç mm3 'lük tümör materyali büyük tümörlerin genelini yansıtmayabilir. Biyopsi nekrotik merkezden çok özellikle kontrastlanan alandan alınmalıdır.

2.6 Beyin Tümörlerinin Görüntülenmesi ve İleri MR Teknikleri

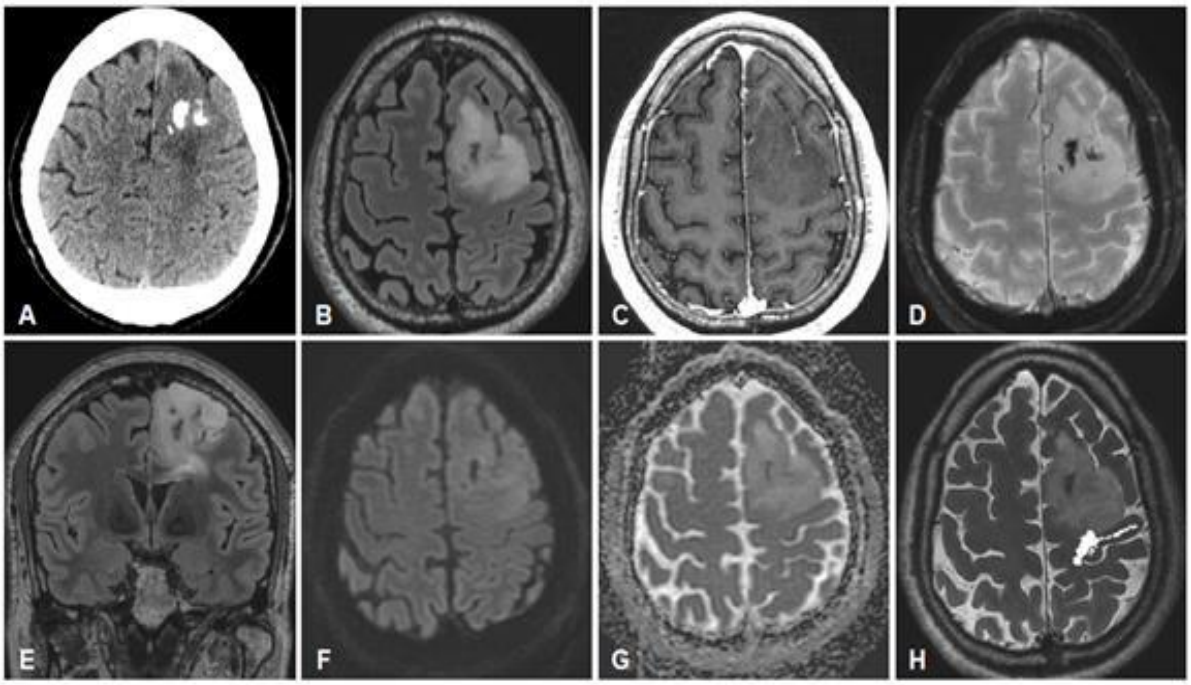
Beyin tümörü hastalarının klinik yönetimi ve görüntülemesi zaman içerisinde gelişmiş olup günümüzde fizyolojik görüntüleme ile birlikte yüksek çözünürlükte yapısal görüntülemeler yapılabilmektedir. Beyin tümörü hastalarında hasta yönetimi açısından görüntüleme, güçlü non invaziv bir araçtır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) beyin tümörü hastalarında kolay erişilebilmesi, tümör içi kanama, hidrosefali, herniasyon vb. acil patolojileri hızlı bir şekilde gösterebilmesi açısından ilk olarak kullanılan görüntüleme yöntemi olmakla birlikte çoğu zaman MRG yöntemi hasta yönetiminde temel görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. MRG beyin tümörü hastalarında tedavi planlanmasında, tümör karakterizasyonunda, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tümörün takibinde önemli bir role sahiptir. Görüntüleme yöntemleri aracılığıyla doğru tanı ve tümör derecelendirmesi yapmak hastanın uygun tedaviyi alması açısından çok önemlidir. Bu açıdan görüntüleme yöntemleri hasta sağ kalımını dolaylı olarak etkilemektedir. Günümüzde beyin tümörlerinin görüntülemesinde konvansiyonel sekanslara ek olarak, DWI teknikleri, MR spektroskopi, perfüzyon görüntüleme ve fonksiyonel görüntüleme gibi ileri MRG yöntemleri kullanılmaktadır (19).

Kontrastlı MR tanı ve takipte standart yöntem olarak kabul edilip kontrastsız axial T1, kontrastlı 3 aksta T1, aksial veya koronal T2 fluid-attenuated inversiyon recovery (FLAIR), dinamik T2*/susceptibility (SWI), perfüzyon (PWI) ve difüzyon ağırlıklı imajlar (DWI), difüzyon tensor imajları (DTI) ile manyetik rezonans spektroskopi (MRS) genelde alınan sekanslardır.

T1 sekansı anatomi, doku su içeriği ve kan ürünleri hakkında bilgi verirken T2 sekansı T1'in verdiği bilgileri daha iyi verip ek olarak nekroz ve selüler dansiteyi de gösterir. FLAIR serbest su moleküllerinin sinyali baskılanmış T2 görüntüsüdür. Tümördeki makromoleküllere bağlı suyu gösterip tümörün gerçek sınırını göstermede en iyi sekanstır.

GBM ve anaplastik tümörler T1 hipointens, düzensiz sınırlı, heterojen kontrast tutan (Glioblastomlarda tümör marjininde kalın rimli kontrastlanma) sıklıkla nekrotik içerikli tümörlerdir. Sık görülen vazojenik ödem T2/FLAIR imajlarda beyaz cevherde hiperintens olarak seçilir. Gradient eko (GE), SWI imajlarında tümör santralindeki kan ürünlerine sekonder susceptibility artefaktı görülür. Perfüzyon imajlarında kan akımı volumu artmış olarak izlenir. Ayırıcı tanısında metastatik tümörler ve abse vardır.

Düşük grade tümörler kontrastlanmaz, kitle etkisi yoktur veya minimaldir. T2/FLAIR'da kortex ve beyaz cevhere uzanan, ekspansil hiperintensite olarak seçilir. Vazojenik ödem genelde görülmez (ÇİZİM 1). LGG tanılı hastaların takibinde MR'da kontrastlanan yeni bir alan gelişip gelişmediğine ve daha yüksek grade'e transformasyonun bir göstergesi olabilen boyut değişimine dikkat edilir. Kontrastlanmanın olmaması anaplastik tümörü dışlamaz. Anaplastik astrositomlar ya kontrastlanmaz ya da yamalı kontrastlanma gösterir. Kalsifikasyon ve kontrastlanmanın derecesi tümör histolojisinin indirek göstergesi olsa da bunlar oldukça nonspesifiktir. Juvenil pleomorfik astrositom ve pleomorfik ksantoastrositom LGG olmalarına rağmen kontrastlanır. 1p/19q mutant oligodendriogliomların sınırları daha belirsiz olup T1 ve T2 imajlarda mikst sinyal intensitesinde, parametrik susceptibility efektli ve tümör içi kalsifikasyon taşıyan tümörlerdir. 1p/19q mutasyonu olmayan tümörlerin sınırları daha keskin olup T1 ve T2'de uniform sinyal gösterirler. Ependimomlar keskin sınırlı, değişen derecelerde kontrast tutabilen lezyonlardır. Ödem ve beyin infiltrasyonu nadirken kalsifikasyon, kistik komponent, tümör içi hemoraji görülebilir.



ÇİZİM 1: *Bilinç kaybı, nöbet şikayeti ile başvuran 57 yaşında erkek hastanını ilk çekilen kontrastsız BT'sinde (A) sol frontal lobda kısmen kalsifiye kitle saptanmış. Aksiyel T2 FLAIR (B), aksiyel T1postkontrast (C), aksiyel SWI (D), koronal T2 FLAIR (E), aksiyel DWI (F), aksiyel ADC map (G), sol kortikospinal traktı gösteren aksiyel T2 üzerinde DTI (H). T2 FLAIR'da hiperintens (B, E, H), kontrastlanmayan (C), SWI'da kalsifikasyonu seçilen bu lezyon grade II oligoastrositom (TP53 mutasyon negatif, IDH1 mutasyon pozitif, 1p19q mutasyon pozitif) tanısı almış.(19)*

MR lezyon hakkında anatomik, yapısal ve fonksiyonel bilgiler verip; çevre parenkim ve lezyonun mikrovasküler yapısını ortaya koyabildiğinden tanı ve grade'lemede kullanılabilir ((20)). Ancak tümör sınırını belirleme, gidişat tahmini, tedaviye cevabın erken dönemde monitorizasyonu, gerçek ve yalancı progresyon ayırımı, genetik mutasyon tayini halen sorundur ((21)). Yüksek uzaysal rezolüsyon, kısa çekim zamanı avantajları olsa da sadece tümör morfolojisine göre tümör malignitesini, tedaviye yanıtını öngörmek güvenilmezdir ((22,23)). Diffüz tümör anatomik MR'da görülmeyebileceği gibi tedavi sonrası moleküler değişiklikler morfolojiden daha erken olabilir.

Komple veya parsiyel tümör rezeksiyonu yapılan vakalarda postoperatif tercihen ilk 24 saat en fazla 48 saat içerisinde çektirilen MR rezidüel tümör tayininin yapılmasını sağlar. Daha uzun süre sonra yapılan MR'da ise postoperatif kontrastlanmanın rezidü tümöral dokudan ayırımı zordur

1990'lardan bu yana, perfüzyon görüntüleme, difüzyon görüntüleme ve MR spektroskopik görüntüleme (MRSI) gibi birkaç gelişmiş, daha doku işlevi odaklı sekans, bazı klinik araştırma protokollerine dahil edilmiştir. MRG moleküler düzeyde daha fazla uygulandıkça, hastalık teşhisi ve tedavi değerlendirmesi için daha fazla olasılık ortaya çıkmaktadır. ncak şu anda, çoğu moleküler MRG çalışması, biyolojik olarak parçalanamayan ve klinikte kullanıma sunulmadan önce uzun bir test ve protokol onayından geçmesi gereken paramanyetik veya süperparamanyetik metal bazlı substratların uygulanmasına dayanmaktadır.(24) Bizim çalışmamızın odağında bulunan APT ağırlıklı görüntülemeler de bunlardan biri olup nedeni ile alt başlıklar altında APT ağırlıklı görüntülemeler çalışma prensibi ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

2.6.1 APT Görüntüleme

Amid proton transfer ağırlıklı (APTw) görüntüleme, kimyasal değişim satürasyon transferi (CEST) adlı MRI tekniği ile ilgilidir. CEST görüntüleme, su protonlarının yoğunluk değişikliklerinin dolaylı olarak ölçülmesiyle çalışan bir yöntemdir. Bu yöntemde, değiştirilebilir moleküllerin protonları, su protonlarının yoğunluk değişikliklerine sebep olacak bir radyofrekans (RF) puls dizisi uygulanmadan önce ve sonra ölçülür. RF pulsu, ilgilenilen proton grubunun tükenmesine yol açar ve bu duruma doygunluk denir. Doygunluk, kimyasal değişim yoluyla uyarılmamış su protonlarına transfer edilir. APTw görüntüleme ise hareketli peptit ve proteinlerin amid protonlarının yoğunluğunu tespit etmek için kullanılır. Bu nedenle, protein konsantrasyonu arttıkça su sinyal yoğunluğundaki etki daha büyük olur. Bu teknik, düşük konsantrasyonlu moleküllerin tespit edilebilirliğini artırır.(25)

1990'lardan bu yana, birkaç gelişmiş, daha fazla doku odaklı ,perfüzyon görüntüleme, difüzyon görüntüleme ve proton MR gibi sekanslar spektroskopik görüntüleme (MRSI), bazı klinik araştırma protokollerine dahil edilmiştir. MRG moleküler düzeyde daha fazla uygulandığında, hastalık teşhisi için daha fazla olasılık ve tedavi değerlendirmesi daha kolay ve etkili hale gelebilmektedir.(26)

Aslında MR'ın kimyasal değişim ve sinyal doygunluğu kavramlarının birleştirilmesi

Forsen ve Hoffman tarafından önerilmiştir,(27)Balaban ve arkadaşları ilk olarak, değiştirilebilir protonlardan suya satürasyon transferi sürecinin, kimyasal değişim satürasyon transferi (CEST) görüntüleme olarak adlandırılan bir moleküler görüntüleme yaklaşımı olan moleküllerin algılama hassasiyetini arttırmak için kullanılabileceğini göstermiştir

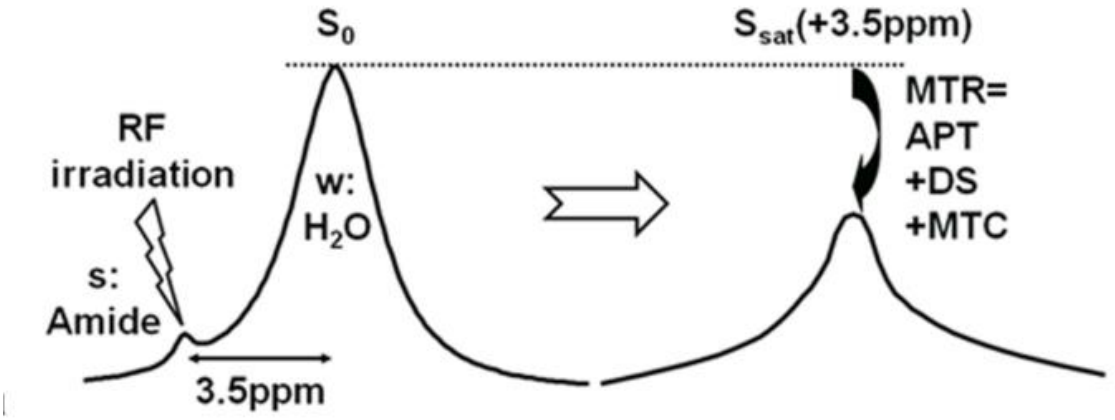
Bu yaklaşıma dayanarak, çok sayıda düşük konsantrasyonlu endojen biyomoleküller veya eksojen görüntüleme ajanları ile su ile değiştirilebilir kimyasal grupları ve değişim oranını etkileyen doku fiziko-kimyasal özellikleri (örn. pH) MRG'de kullanılan toplu su sinyali aracılığıyla dolaylı olarak tespit edilebilir.(28–33). Şimdiye kadar üzerinde en çok çalışılan CEST MRG türü olan amid proton transferi (APT) görüntüleme, daha önce in vivo proton MR spektrumunda görüntülenen hareketli proteinlerin yapısındaki değiştirilebilir amid protonlarını tespit etmeye yöneliktir(34) Bu teknikle, bu proteinler su sinyali kullanılarak in vivo olarak görüntülenebilir ve böylece klinik MR tarayıcılarına aktarılabilir. Asimetri analizinin standart CEST işleme yaklaşımı kullanıldığında, ek sinyaller elde edilebilir.Bu durumda "APT ağırlıklı" (APTw) MRG daha doğru bir tanımdır. APTw görüntülemenin önemi, endojen hücresel protein bilgisinin MRG'de kullanılan toplu su sinyali aracılığıyla dolaylı olarak elde edilmesi ve böylece moleküler MRG tekniklerinin yelpazesini protein seviyesine genişletmesidir.

Dünya çapında çok sayıda kurumdan elde edilen veriler, APTw görüntülemenin beyin kanseri teşhisinde standart klinik MRG sekanslarına tümörlerin tespiti ve derecelendirilmesi,

tümör nüksüne karşı tedavi etkisi, tümör progresyonu ve sağkalım ile ilgili prognoz ve genetik belirteçlerin tanımlanması gibi konularda önemli bir değer kattığını göstermiştir(24)

2.6.1.1APT Görüntüleme Temel Prensipler

CEST/APT kullanarak hassasiyeti artırma prensibi Çizim 2 ‘de açıklanmıştır. Düşük konsantrasyonlu çözünen moleküller, belirli değiştirilebilir protonların (örneğin amid, amin, imino veya hidroksil protonları) radyofrekans (RF) ışınlamasıyla doyurulmasıyla seçici olarak etiketlenir. Bu tür doygunluk etiketli protonlar su protonları ile yer değiştirdiğinde, su sinyali hafifçe doygun hale gelir. Düşük çözünen madde konsantrasyonu (μM ila mM aralığı) göz önüne alındığında, tek bir doygunluk transferi su protonları (100 M aralığı) üzerinde herhangi bir etki göstermek için yetersiz olacaktır. Bununla birlikte, su havuzu doymuş çözünen proton havuzundan çok daha büyük olduğundan, her bir doymuş çözünen proton değişimi doymuş olmayan bir su protonu ile değiştirilir ve bu proton daha sonra tekrar doymuş hale gelir.



ÇİZİM 2 :CEST/APT prensibi. Küçük havuz (s) hareketli proteinlerin seyreltik değiştirilebilir amid protonlarını (su rezonansının ~3,5 ppm aşağısında), büyük havuz (w) ise yığın su protonlarını yansıtır. RF ışınlaması, s havuzundaki değişebilir protonları seçici olarak doyurur/etiketler ve bunlar daha sonra w havuzundaki doymamış protonlarla değişir (kswhızı) (24)

2.6.1.2Güncel uygulamalar

2.6.1.2.1 Beyin tümörlerinin saptanması

Standart MRG sekansları (T2w, FLAIR ve Gd-T1w gibi)yeterince dokuya özgü değildir ve çeşitli sınırlamalardan etkilenmektedir. Örneğin, malign gliomların teşhisinde T2w hiperintensitesi hem infiltre tümörü hem de peritümöral vazojenik ödemi temsil edebilir. Gadolinyum artışı, kan-beyin bariyerinin bozulduğu malign gliomların fokal alanlarını ortaya çıkarır, ancak yüksek hücreselliğe ve proliferasyona sahip tüm infiltre tümör alanlarını göstermez veya bazı düşük dereceli tümörleri artırarak hatalı tanıya yol açabilir.(35) Bu nedenle, standart MRG, başarılı cerrahi veya diğer lokal tedaviler için gereken gerçek tümör konumları açısından genellikle yetersizdir. Beyin tümörü yükünü değerlendirmek için fonksiyonel ve moleküler MRG yaklaşımlarının yeterliliği hakkında devam eden çok sayıda araştırma vardır.(36)

Beyin tümörlerinin görüntülenmesi için APTw MRI teknolojisi 2003 yılında tanıtılmıştır.(37) 9L gliosarkom, U87MG glioma, SF188/V+ ve rezeke edilmiş tümörlerden elde edilen insan glioblastoma ksenogreftleri gibi çeşitli kemirgen tümör modellerine ilişkin veriler,(37)(38) tümörlerde yüksek APTw sinyalinin tespit edildiğini açıkça göstermiştir. APTw görüntüleme 3 yıl sonra beyin tümörü hastalarına uygulanmış,(39) peritümöral ödem ve kontralateral beyne göre yüksek dereceli tümörlerde artmış APTw sinyalini doğrulamıştır. Aslında, APTw görüntülerindeki hiperintens bölgeler bazen Gd-T1w görüntülerindeki kontrast artışı alanlarından daha büyük, ancak T2w, T1w ve FLAIR'de tümör olarak belirlenen anormal alanlardan daha küçüktür. Farklı kurumlarda yapılan çok sayıda çalışma APTw görüntülemenin beyin kanseri tanısına önemli bir değer katabileceğini göstermektedir.

2.6.1.2.2 Tümor Gradelemesi

Yapılan erken klinik çalışmalar yüksek APT w hiperintesite ,yüksek grade (Grade 3 ve 4)tümörlerde tipik olarak izlenmekte olduğunu göstermektedir. Yüksek gradeli tümörlerde İ.v Gadolinyumlu incelemelerde yaklaşık olarak glioblastomlarda yaklaşık %10 ve anaplastik astrositomalarda %30 oranda kontrastlanma izlenmemektedir(40). Ayrıca gadolinium kontrastlanması spesifik olmayıp low grade tümörlerde de izlebilmektedir. Dolayısıyla yüksek grade tümörlerde i.v kontrastlanmayan ancak APTw görüntülerde belirgin yüksek sinyal gösteren durumlar önemli bir durum kazanmaktadır(41).

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre APTw görüntüler eşliğinde heterojen tümörlerin en yüksek gradeli bölgelerinden biyopsi almak için daha etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (42).

2.6.1.2.3 Aktif Gliom ve tedavi sonrası değişikliklerin ayırt edilmesi

Günümüzde malign glioma yönetimindeki en büyük engellerden birisi elimizdeki mevcut görüntüleme tekniklerinin tedavi yanıtını doğru bir şekilde değerlendirememesidir.(43)Yapılan Preklinik araştırmalarda sıçanlarda radyasyon nekroz alanlarının APT w görüntülerde izointens veya hipointens izlendiği görülmüştür.(44). Bu durum muhtemelen , bu tür nekrotik lezyonların sitoplazma ve organellerin kaybı nedeniyle hareketli sitozolik proteinlerin yokluğu ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla düşük bir APTw sinyali göstermesi olarak düşünülebilir. Bu ve daha sonraki çalışmalar, APTw görüntülemenin radyoterapi, kemoterapi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason tedavisine tümör yanıtının değerlendirilmesi için benzersiz bir görüntüleme yöntemi sağladığını göstermiştir.

2.6.1.2.4 Gliomalarda genetik marker tespiti

2016 WHO sınıflamasına göre SSS tümörlerinin sınıflamasında histolojiye ek olarak isositrat dehidrojenaz (IDH1/2) mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu gibi moleküler markerler yer almaktadır(45).

Şu ana kadar MRS in-vivo olarak IDH mutasyonun 2-hidroksiglutarat (2-HG) ölçümü yaparak değerlendirmeye yarayan tek radyolojik metot olarak bilinmektedir. Ancak büyük tümör volümü gereksinimi ve çok zaman alması nedeniyle bazı limitasyonlar sahiptir. Bu da klinik kullanımını sınırlandırmaktadır.

Yakın zamanda yapılan iki retrospektif çalışmada, Jiang ve arkadaşları APTw sinyalinin düşük dereceli gliomalarda IDH mutasyon durumunu ve yüksek dereceli gliomalarda MGMT metilasyon durumunu tanımlamak için bir görüntüleme biyobelirteci olarak potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.(46,47)

2.6.2 Perfüzyon Görüntüleme

IV gadolinyum enjeksiyonundan sonra kontrast madde kan beyin bariyerinin (KBB) olduğu sinir sistemi hariç tüm organlarda pasif difüzyon ile ekstraselüler mesafeye geçer. Beyinde ise KBB bozulduğu durumlarda ekstraselüler mesafede gadolinyum birikir. DCE perfüzyon görüntülemenin amacı kontrast tutulumunun zamana karşı değişimini dinamik olarak incelemektedir. DCE perfüzyondan üretilen ana ölçüm K-trans'tır. Damar içindeki gadolinyumun konsantrasyon farkına bağlı olarak endoteli aşarak hücre-damar dışı boşluğuna geçiş oranına K-trans denir. K-trans değeri yüksek dereceli gliomalarda daha yüksek çıkmaktadır. Mikrovasküler geçirgenliğin bir ölçüsü olarak kabul edilir. DCE perfüzyon görüntüleme, DSC'den daha az sıklıkla kullanılır ancak daha iyi uzaysal çözünürlük ve daha az duyarlılık artefaktı dahil olmak üzere bazı teorik avantajları vardır.

Kontrastlı konvansiyonel kranial MR görüntüleme, çoğu intrakraniyal kitlenin saptanmasında ve karakterizasyonunda yeterli olmakla birlikte, kontrast madde ile boyanmanın spesifik olmaması nedeniyle birtakım limitasyonları bulunmaktadır. Kontrast madde tutulumu, gerçek tümör vaskularitesinin değil kan beyin bariyerindeki bozulmanın göstergesidir. Konvansiyonel MRG, glioma morfolojisinin belirlenmesine ve gadolinyumlu kontrast madde kullanımı ile kan beyin bariyerinin bozulduğu alanların saptanmasına

olanak sağlamaktadır. Genel olarak kan beyin bariyerindeki bozulma malignite olasılığını arttırmakla birlikte, yüksek dereceli bir tümör kontrast madde ile boyanmayabileceği gibi (Çizim 1), düşük dereceli bir tümör de kontrast tutabilmektedir. Kontrast tutulumu kan beyin bariyerindeki bozulma ve vasküler geçirgenlik artışı hakkında bilgi sağlasa da dinamik olmayan incelemelerde tümör anjiyogenezi hakkında kesin bilgi elde etmek ve kantitatif veri almak mümkün değildir (2)

2.6.3 MR Spektroskopi

MR Spektroskopi (MRS) ilgilenilen alanın metabolik profili ile ilgili bilgi sağlar. Çeşitli metabolitleri spektrum üzerinde gösterir. Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan metabolitler N-asetilaspartat (NAA), kreatinin (Cr) ve 12 kolin (Cho)'dir. NAA nöronal belirteç, Cr hücresel metabolizma belirteci, Cho hücre zarı dönüşümü için belirteç olarak kullanılır. Lipit, laktat 1.3 ppm'de, miyoinositol 3.5 ppm'de bulunur. Lipit ve laktat nekroz ile hipoksi belirteci olarak kullanılır. Gliomaların MRS profilinin genellikle yüksek Cho, düşük NAA'dir. MRS'de metabolitlerin pik değerleri genellikle kullanılmaz. Bunun yerine Cho-NAA ve ChoCr'yi içeren oranlar kullanılarak lezyonlar analiz edilir. Yüksek dereceli gliomalarda Cho-NAA ve Cho-Cr oranlarını yüksek olduğundan düşük dereceli gliomalardan ayrımda MRS kullanılabilir. Ayrıca lezyon etrafındaki yüksek Cho-NAA ve Cho-Cr oranları peritümöral infiltrasyonu metastaz vb. durumlardaki peritümöral ödemden ayrımda kullanılabilir. Tedavi takibinde, psödoprogresyon ve radyasyon nekrozu ayrımında da MRS kullanılmaktadır.

2.6.4 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)

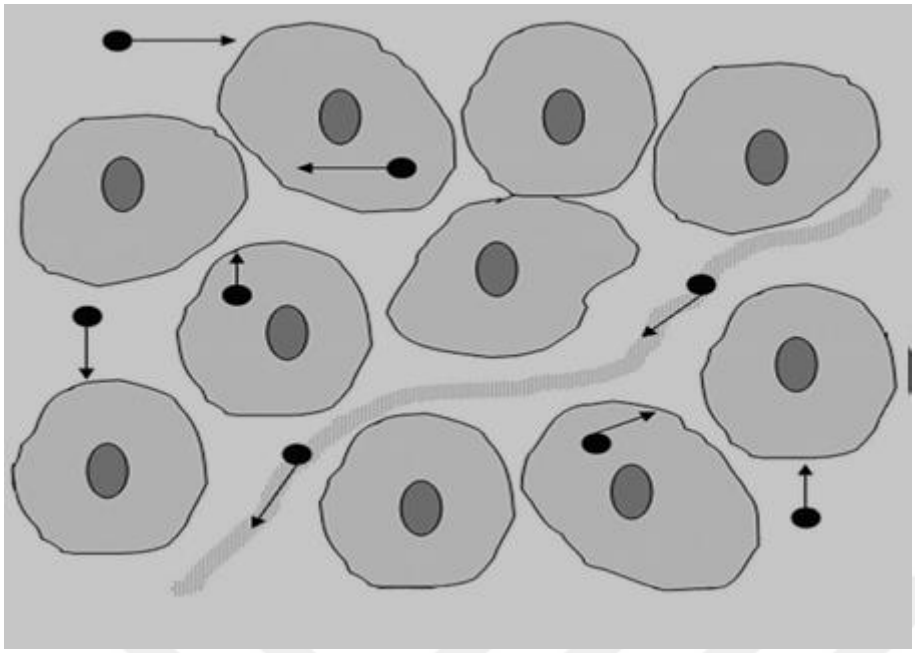
Su moleküllerinin doku içerisindeki mikroskobik hareketlerini ölçerek dokunun mikroyapısal özelliklerini gösteren bir yöntemdir. Su ve diğer küçük moleküllerin termal enerjilerinden kaynaklanan rastgele mikroskobik hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon, yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğrudur. Vücut sıcaklığında saf suyun difüzyon katsayısı $3x10^{-3}$ mm^2/sn'dir. Konvansiyonel MR sekansları ile ölçülemez.

Sıvıların çoğunda ve bazı homojen solid dokularda moleküllerin hareketine engel olacak yapılar olmadığından dolayı difüzyon her yöne doğrudur. Buna izotropik difüzyon denir.

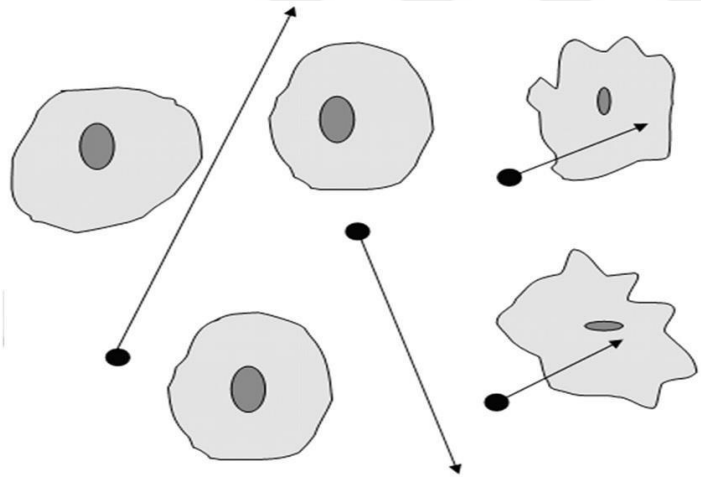
Mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş olan yapılarda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazladır. Buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin beyaz cevherde lifler boyunca difüzyon hızlıdır, ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon belirgin anizotropik iken gri cevherde daha az anizotropiktir.

Ekstraselüler mesafede su hareketinde bir engel olmadığından difüzyon görece serbesttir. İntraselüler mesafede ise su hücre membranı, organeller gibi engellerle karşılaştığından difüzyon kısıtlıdır.

Hastalıklar suyun intraselüler ve ekstraselüler mesafedeki dağılımını değiştirdiğinden dolayı dokunun difüzyon sinyal özelliğini değiştirirler. Örneğin akut enfarktta intraselüler su hacmi artıp ekstraselüler su hacmi azaldığından suyun difüzyonu kısıtlıdır. (Çizim 3,4).



ÇİZİM 3: Su molekülleri yüksek selülerite ve sağlam hücre membranları nedeniyle kısıtlanmış difüzyon göstermektedir (48)



ÇİZİM 4: Su molekülleri düşük selülerite ve defektif hücre membranları nedeniyle görece artmış ekstraselüler alanda serbest difüzyon göstermektedir (48)

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine ADC ifadesi kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonu değil damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır.

Difüzyon sinyali; S= So

exp (-b.D) **b** = γ^2 G^2 δ^2

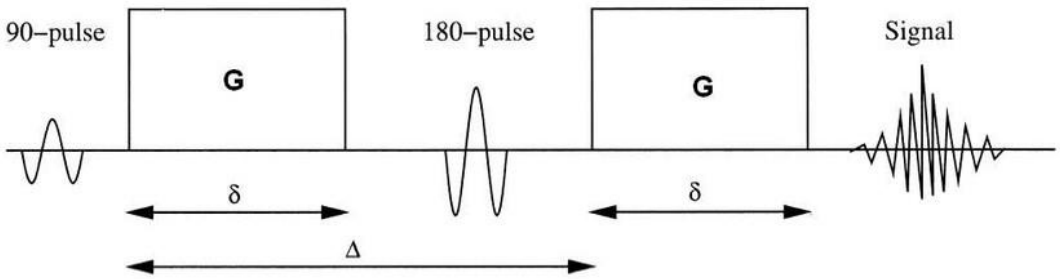
($\Delta - \delta/3$)

S: difüzyon sinyal intensitesi, **So:** T2 sinyal intensitesi, **exp:** eksponensiyel **γ :** jiromanyetik oran, **G**: kullanılan gradyanın gücü, **δ:** gradyanın süresi

Δ: iki gradyan arasındaki süre, **b:** difüzyon gradyanına ilişkin parametre, **D:** difüzyon katsayısı

Bu denklemde elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını; b değeri, uygulama süresi gibi parametreler belirler. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde etmek için uygulanan gradyanlar yüksek amplitüdlü, uygulama süresi kısa olmalıdır. Güçlü gradyanların geliştirilmesinden sonra in vivo difüzyon ölçümü mümkün olmuştur.

Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon). Dokularda ise su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca kısıtlanır. Difüzyon katsayısı difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanır. Stejskal ve Tanner ilk defa difüzyon ağırlıklı sekansı tanımlamışlardır (Çizim 5) [23].



ÇİZİM 5: Stejskal ve Tanner difüzyon görüntüleme sekansı (49)

Stejskal ve Tanner su difüzyonunu ölçmek için T2 ağırlıklı spin-eko sekansı kullanmışlardır. 180° radyofrekans (RF) pulsu öncesi ve sonrasında eşit büyüklükte fakat ters yönde difüzyon duyarlılaştırıcı gradyanlar uygulamışlardır (Çizim 4). Birinci gradyanda protonlar defaze olur. Ters yöndeki ikinci gradyan hareketsiz protonları refaze hale getirir. Buna bağlı olarak hareketsiz protonların T2 sinyali değişmezken hareketli protonların bazıları ortamın dışına çıktığı için ikinci gradyandan etkilenmemiştir. Hareketli protonların T2 sinyali,

difüzyon katsayısı ile bağlantılı olarak azalır. DWI hareketli protonlar T2 sinyalindeki azalmadan dolayı düşük sinyal, hareketsiz protonlar T2 sinyali benzer olduğundan dolayı yüksek sinyal göstermektedir. b değeri yükseldikçe hareket eden protonlardaki faz dağılımı ve sinyal kaybı artar. (49)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza retrospektif olarak 30/01/2023 ve 8/11/2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında 3T Tesla Philips MR (Achieva İnterna :Philips Medical Sytems ,Eindhoven ,The Netherlands) cihazında 16 kanallı koil kullanılarak İV kontrastlı sonrası görüntülemeler ,APT ,beyin perfüzyon MR, T1A, T2A, FLAIR, SWI, MR spektroskopi ve 4 farklı b değerinde (0,50,400,800 sn/mm2) beyin difüzyon MR çekimi yapılmış, yüksek-düşük dereceli glial tümörü bulunan 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. Beyin operasyonu geçirmiş, beyine radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapi almış hastalar, 18 yaş altı kişiler, pür kistik glial tümorü olanlar, pilositik astrositom histopatolojik tanılı hastalar, vücudunda MR çekimine girmeye uygun olmayan protez vb. materyal bulunanlar ve kontrast alerjisi bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların perfüzyon parametrelerinden rCBV; APT değerleri,MRS verileri,ADC değerleri, histopatolojik sonuçları, yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir. Histopatolojik tanı almış ya da histopatolojik tanısı olmayan fakat klinik ve radyolojik bulgulara göre yüksek gradeli kabul edilip çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada APT değerleri ile maligniteyi destekleyen ADC ve rCBV ve spektroskopik değerlerinin yüksek dereceli (WHO grade 3-4) ve düşük dereceli (WHO grade 1-2) glial tümörleri tespit etmedeki başarısı değerlendirilmiştir

Çalışmamız için üniversitemiz etik kurulu tarafından gerekli izinler alınmıştır. (**08/03/202KÜ GOKAEK-2023.04.04/ 2024/96**

3.1. Görüntüleme Protokolü

T1 Ağırlıklı (T1A) (TR [time to repeat]: 400 ms, TE [time to echo]: 10 ms, FOV [field of view]: 230x185 mm, ST [slice thickness]: 5 mm, Matrix: 232x148, NSA (Number of signal averaged):1)

T2 Ağırlıklı Aksiyel (T2A) (TR: 3000 ms, TE: 80 ms, FOV: 230x180–230x230 mm, ST: 5 mm, Matrix: 432x359-420x269, NSA: 1-2)

DWI Aksiyel (TR: 3479 ms, TE: 82 ms; FOV: 230x230 mm, ST: 6mm, Matrix: 220x220, NSA: 1)

3D FLAIR Aksiyel (TR: 4800 ms, TE: 313 ms, TI [time of invertion]: 1650 ms, FOV: 250x229 mm, ST: 3 mm, Matrix: 332x307, NSA: 2)

APT (TR: 5925 ms, TE: 7,8 ms, FOV: 224x224 mm, ST: 10 mm, Matrix: 230x180, NSA: 1)

Eko Planar Görüntüleme (EPI) Perfüzyon (TR: 1994 ms, TE: 40 ms, FOV: 224X224 mm, ST: 1 mm; Matrix: 96x94, NSA: 1)

C+ T1A (Kontrast madde sonrası T1 ağırıklı)) (TR: 8,2 ms, TE: 3,8 ms, FOV: 250x250 mm, ST: 2 mm, NSA: 1)

PRESS single voksel Spektroskopi (TR: 2000 ms, TE: 35 ms, FOV: 15x15mm, ST: 10 mm, Matrix: 18x16, NSA:128,Analysis limit:4,35 to -1 ppm; Display limits:4.35 to 0 ppm)

Parametreleri ile 3 Tesla Ingenia Philips MR cihazında gadolinyumlu kontrast madde verilerek MR görüntüleri elde olundu.

3.2. Lezyonların Değerlendirilmesi

Philips IntelliSpace Portal uygulaması kullanılarak görüntüleri değerlendirildi. Uygulamada APT ve nöroperfüzyon haritaları çıkarıldı. Çıkarılan bu haritalar üzerinde lezyonlardan ölçümler yapılırken hemorajik, nekrotik ve kistik alanlardan konvansiyonel MR görüntüleri referans alınarak kaçınıldı. Glial tümörlerin en fazla kontrastlanma gösteren solid komponentlerine yaklaşık 10-30 mm^2 üç adet region of interest (ROI) yerleştirildi(Çizim 6-8). Belirgin kontrastlanma göstermeyen lezyonlarda FLAİR sekansından faydalanarak ROI'ler yerleştirildi (Çizim 7). Bu ROI'lere karşılık gelen alanlarında APT ,ADC ve rCBV üzerinde aynı alanda ROI'ler yerleştirildi. APT haritalamada renk skalasına göre +/- 5 aralığında değerler elde edildi. Daha sonra bu veriler ve daha önce yapılmış olan kitle üzerinden alınan spektroskopik değerler kaydedildi.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

İstatistik analizler SPSS v26.0 paket programı kullanarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde basit tanımlamalar, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma değerleri; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde (%) değerleri hesaplanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. İki grup karşılaştırmalarında veriler normal dağılıma uymuyorsa Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyuyorsa bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma için one way ANOVA (LSD, Tukey) testleri kullanıldı. Gruplar arası korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. APT değeri için düşük gradeli tümörleri yüksek gradeli tümörlerden ayrımına yönelik eşik değer belirlemesi ve ROC analizi yapıldı

4.BULGULAR

4.1 İstatiksel analiz

Çalışmamıza toplam 39 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı 23 erkek (%59) , 16 kadın (%41) şeklindeydi. Yaş dağılımı minimum 18yaş, maksimum 81 yaş ortalama 57.92±16.45 yaştı. (Çizelge 4)

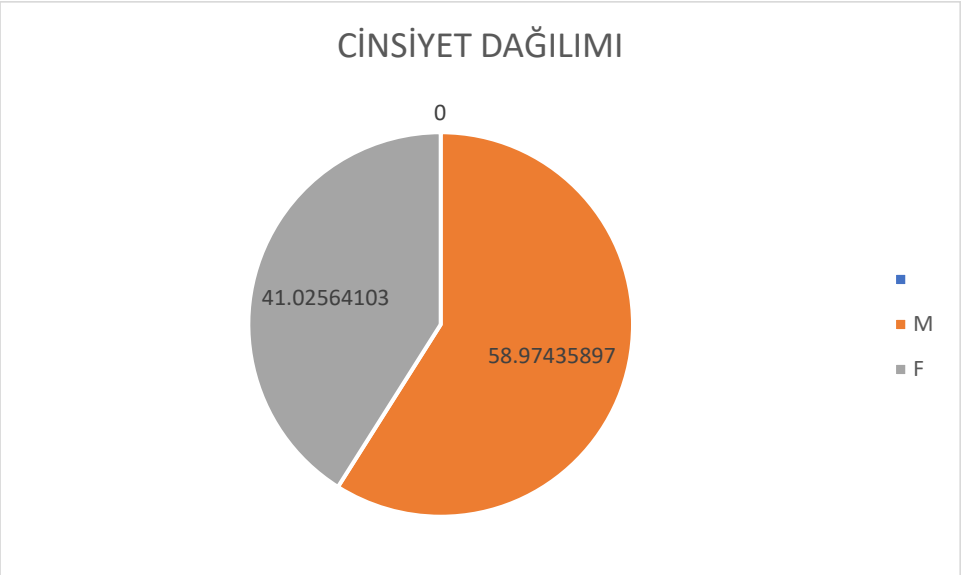
Glial tümörler iki ayrı alt grupta değerlendirildi. İlk alt grup WHO sınıflamasına göre grade1 (n=1), grade2 (n=4) , grade 3 (n=4) ve grade 4 (n=30) olarak yapıldı. Daha sonra sayının az olması nedeniyle düşük grade (grup 1) (WHO grade 1 ve grade2) (n=5, %12.8) ile yüksek grade (grup 2) (WHO grade 3 ve grade4) n=34 , %87.2 olarak subgrup yapıldı. Yüksek gradeli 4 olgunun tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Subgruplara göre yaş dağılımı grup 1 için yaş dağılımı minimum 18yaş, maksimum 65 yaş ortalama 35,40±18,515 ; grup 2 için yaş dağılımı minimum 23yaş, maksimum 81 yaş ortalama 64,38±13,186 yaştı.(Çizelge 5)

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
age	39	18	81	57,92	16,450
Valid N (listwise)	39				

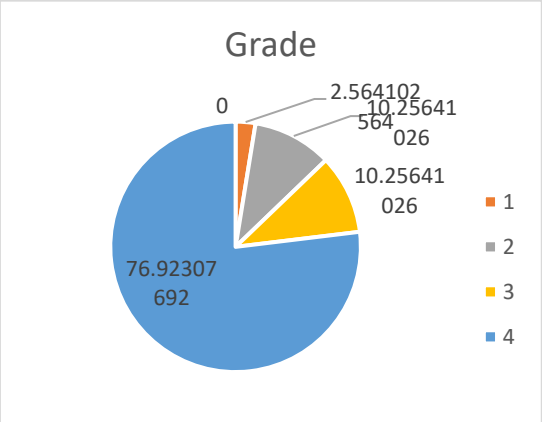
gender

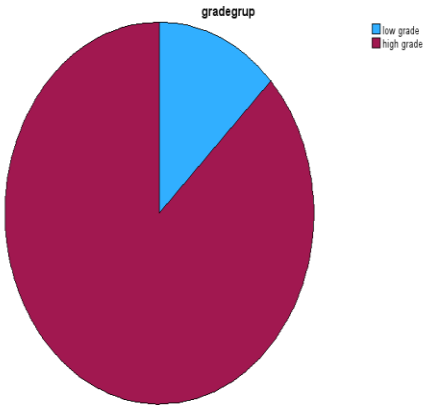
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	M	23	59,0	59,0	59,0
	F	16	41,0	41,0	100,0
	Total	39	100,0	100,0	



Çizelge 4 : *Glioma hastalarının demografik dağılımı*

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	1	2,6	2,6	2,6
	2	4	10,3	10,3	12,8
	3	4	10,3	10,3	23,1
	4	30	76,9	76,9	100,0
	Total	39	100,0	100,0	





Descriptive Statistics[a]

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
age	5	18	65	34,40	18,515

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	low grade	5	12,8	12,8	12,8
	high grade	34	87,2	87,2	100,0
	Total	39	100,0	100,0	

Descriptive Statistics[a]

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
age	34	23	81	61,38	13,186

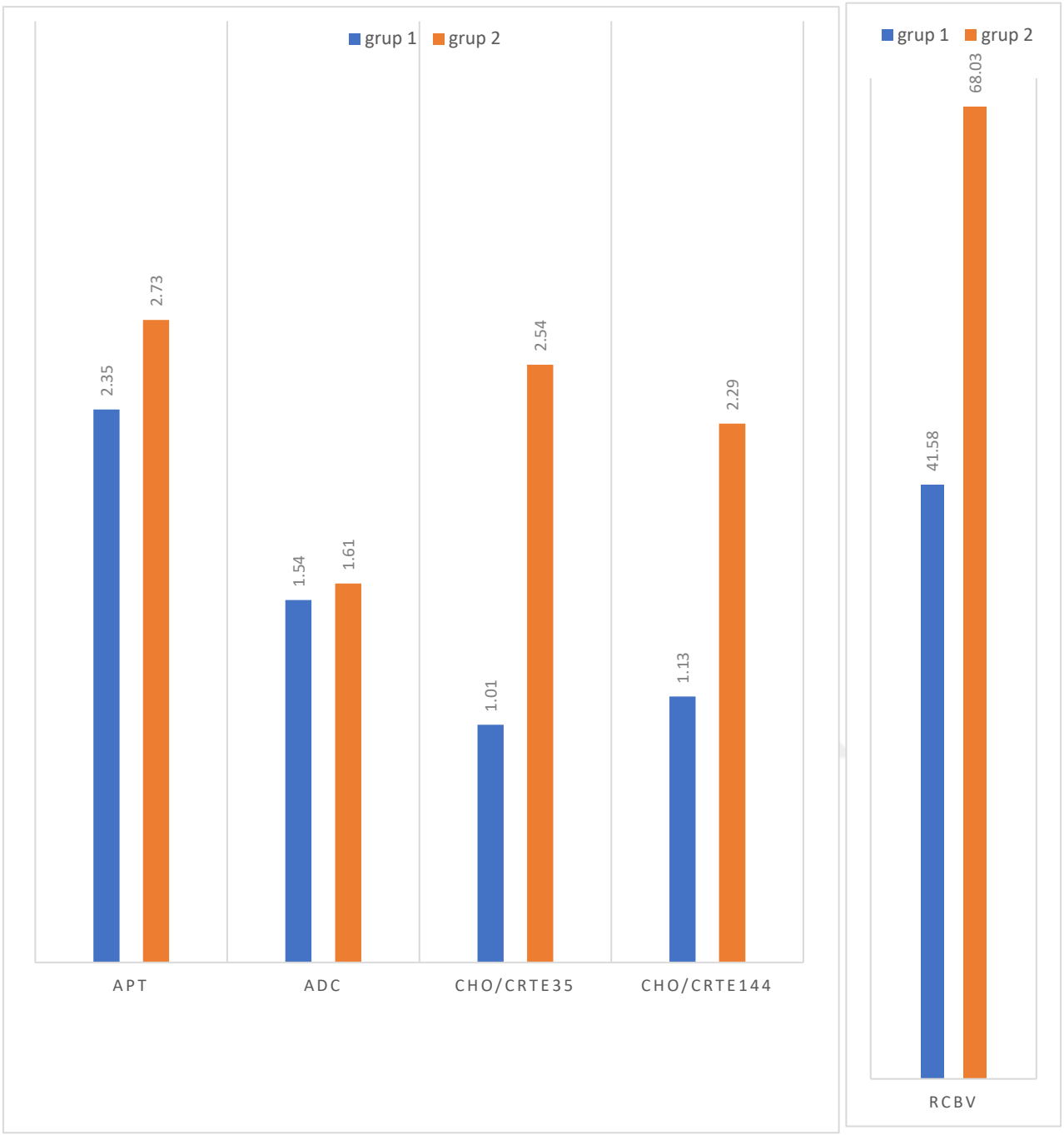
Çizelge 5: *Hastaların subgrup dağılımları ve demografik özellikleri*

Grup 1 ve grup 2 değerlendirildiğinde APT değerinin ortalaması grup 1 için 2.345 ± 0,60 grup 2 için 2,731± 0,93,rCBV değerinin ortalaması grup 1 için 41,585± 41,55 grup 2 için 68,03± 111,14 ADC değerinin ortalaması grup 1 için 1,54 ± 0,232 grup 2 için 1,61± 0,366 ,Cho/Cre TE 35 değerinin ortalaması grup 1 için 1,01 ± 0,34 grup 2 için 2,54± 3,20, Cho/Cre TE 144 değerinin ortalaması grup 1 için 1,13 ± 0,442 grup 2 için 2,29± 1,21 olarak elde edilmiştir.(Çizelge 6 ve 7)

Group Statistics

	gradegrup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
APT	1	5	2,3454	,60152	,26901
	2	34	2,7319	,93670	,16064
rCBV	1	5	41,5852	41,55684	18,58478
	2	34	68,0306	111,14500	19,06121
ADC	1	5	1,5412	,23268	,10406
	2	34	1,6114	,36684	,06291
ChoCrTE35	1	4	1,0125	,34587	,17293
	2	27	2,5467	3,20921	,61761
ChoCrTE144	1	3	1,1333	,44230	,25536
	2	25	2,2980	1,21638	,24328

Çizelge 6: *Yüksek grade ve düşük gradeli tümörlerde parametrelerin ortalama ve standart sapma değer tablosu*



***Çizelge** 7: Yüksek grade ve düşük gradeli tümörlerde parametrelerin ortalama değer grafiği grup 1: Düşük gradeli grup 2 yüksek gradeli*

Her iki grup arasında bağımsız t testinde anlamlılık yakalanmadı . p değerleri sırasıyla APT için 0,347, rCBV için 0,464,ADC için 0,568, Kolin /Kre TE35 için 0,981 ve Kolin /Kre TE3144 için 3,702 olarak ölçüldü.(Çizelge 8)

Grup 1 için sayı 30 un altında kaldığından non-parametrik testler uygun görüldü ve Mann Whitney U ile yapılan değerlendirmede Kolin /Kre TE35 için anlamlı bulundu(p =0.033)

Diğer parametreler için anlamlılığa yaklaşılmakla birlikte yakalanamadı. (Çizelge9)Bu da grup 1 in örneklem sayısının çok az olmasına bağlandı. Ayrıntılar grafik olarak verilmiştir. (Çizelge 10,11)

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
						Significance		Mean	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	One-Sided p	Two-Sided p	Difference	Difference	Lower	Upper
APT	Equal variances assumed	,908	,347	-,890	37	,190	,379	-,38654	,43416	-1,26624	,49316
	Equal variances not assumed			-1,234	7,250	,128	,256	-,38654	,31332	-1,12229	,34921
rCBV	Equal variances assumed	,548	,464	-,522	37	,303	,605	-26,44545	50,69938	-129,17216	76,28126
	Equal variances not assumed			-,993	14,850	,168	,336	-26,44545	26,62187	-83,23863	30,34774
ADC	Equal variances assumed	,568	,456	-,413	37	,341	,682	-,07015	,16994	-,41447	,27417
	Equal variances not assumed			-,577	7,340	,291	,581	-,07015	,12160	-,35501	,21471
ChoCrTE35	Equal variances assumed	,981	,330	-,942	29	,177	,354	-1,53417	1,62909	-4,86604	1,79770
	Equal variances not assumed			-2,392	28,707	,012	,024	-1,53417	,64137	-2,84649	-,22184
ChoCrTE144	Equal variances assumed	3,702	,065	-1,622	26	,058	,117	-1,16467	,71799	-2,64051	,31118
	Equal variances not assumed			-3,302	6,810	,007	,014	-1,16467	,35270	-2,00340	-,32594

Çizelge 8 :*2 grup arasında (Yüksek grade ve düşük grade glial tümörler) bağımsız t testi sonuçları*

Hypothesis Test Summary

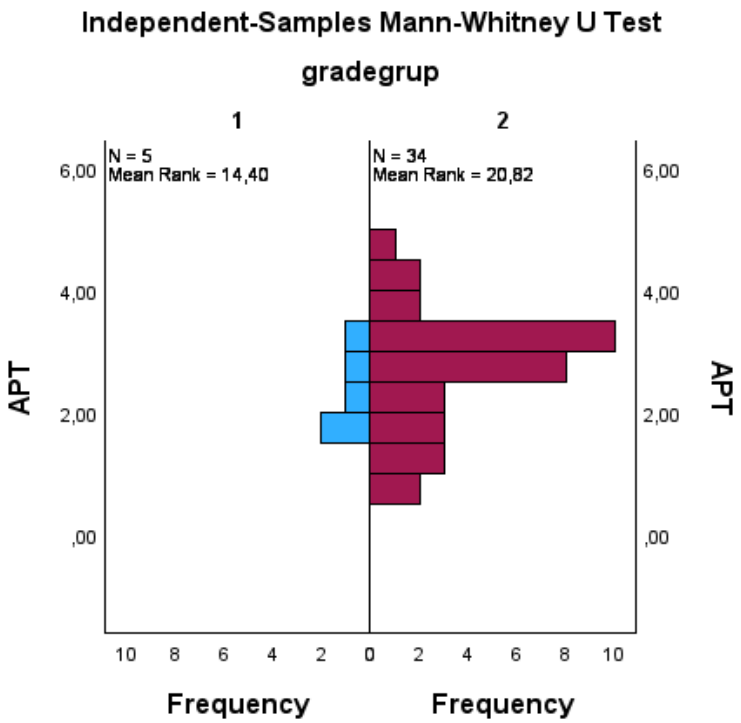
	Null Hypothesis	Test	Sig.[a,b]
1	The distribution of APT is the same across categories of gradegrup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,257[c]
2	The distribution of rCBV is the same across categories of gradegrup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,855[c]
3	The distribution of ADC is the same across categories of gradegrup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,526[c]
4	The distribution of ChoCrTE35 is the same across categories of gradegrup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,033[c]
5	The distribution of ChoCrTE144 is the same across categories of gradegrup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,106[c]

a. The significance level is ,050.

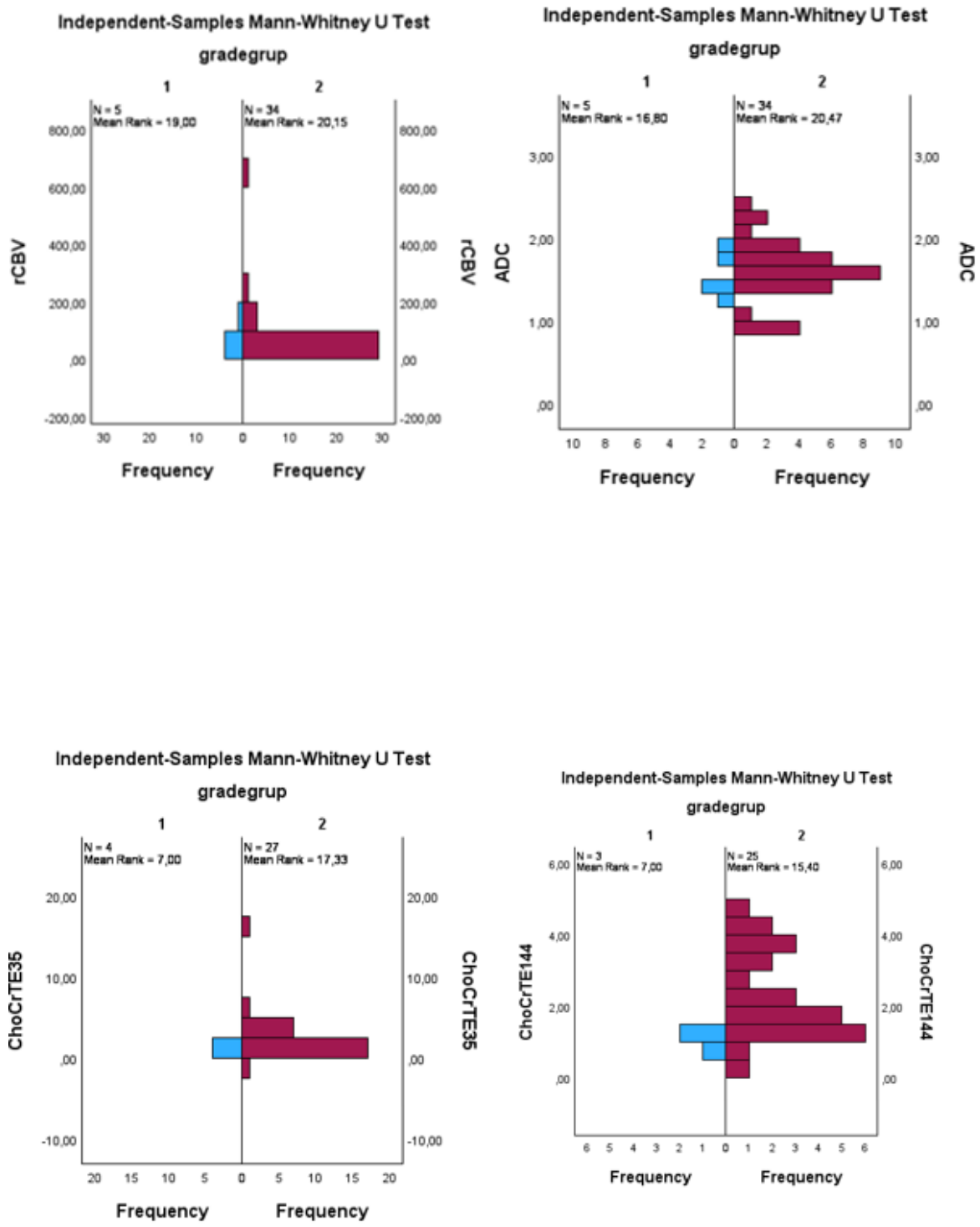
b. Asymptotic significance is displayed.

c. Exact significance is displayed for this test.

Çizelge 9 : *Grup 1 için yapılan Mann -Whitney U Testi*



Çizelge 10: *Grıp 1 ve 2 nin APT değerlerinin dağılımı*



Çizelge 11 : *İki grup arasında ADC dışındaki parametrelerin dağılım grafiği*

Grup 2 nin parametreleri kendi arasında değerlendirildiğinde APT, ADC Rcbv, ChoCreTE 35 , ChoCreTE 144 $p<0.01$ düzeyinde anlamlılık bulundu.(Çizelge 12)

ANOVA

VAR00003

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	170217,178	4	42554,294	8,142	<,001
Within Groups	815380,771	156	5226,800		
Total	985597,948	160			

Çizelge 12 **:** *Grup 2 içerinde parametrelerin arasındaki değerlerin korelasyonu*

ANOVA değerlendirmesinde Tukey ve LSD hesaplamalarında ;Tukey değerlendirmesinde APT -rCBV p=0,003 düzeyinde ,APT-Cho/Cre TE35 p=0,003 düzeyinde;Rcbv -ADC p=0,002, rCBV- Cho/Cre TE144 p=0,006, Cho/Cre TE35-ADC p=0,002, Cho/Cre TE35 - Cho/Cre TE144 0.006 düzeyinde anlamlılık saptandı.

LSD hesaplamalarında APT-rCBV arasında yapılan korelasyonda p<.001 ve APT- Cho/Cre TE35 p<.001, rCBV -ADC p<.001 , rCBV - Cho/Cre TE144 p<.001,ADC- Cho/Cre TE35 p<.001, Cho/Cre TE35- Cho/Cre TE144 p<.001 düzeyinde anlamlılık saptandı.

Pearson korelasyonunda yüksek gradeli subgrupta APT ile rCBV arasında p=0,048 r=0,829, APT ile Cho/Cre TE35 arasında p=0,046 r=0,765 ve APT ile Cho/Cre TE144 arasında p=0,048 r=0,759 değerlerinde korelasyon saptadık.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: VAR00003

	(I) VAR00002	(J) VAR00002	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
Tukey HSD	APT	rCBV	-65,29871*	17,53450	,003	-113,6930	-16,9044
		ADC	1,12059	17,53450	1,000	-47,2737	49,5149
		mrs35	-65,29871*	17,53450	,003	-113,6930	-16,9044
		mrs144	,43394	19,04735	1,000	-52,1357	53,0036
	rCBV	APT	65,29871*	17,53450	,003	16,9044	113,6930
		ADC	66,41929*	17,53450	,002	18,0250	114,8136
		mrs35	,00000	17,53450	1,000	-48,3943	48,3943
		mrs144	65,73265*	19,04735	,006	13,1630	118,3023
	ADC	APT	-1,12059	17,53450	1,000	-49,5149	47,2737
		rCBV	-66,41929*	17,53450	,002	-114,8136	-18,0250
		mrs35	-66,41929*	17,53450	,002	-114,8136	-18,0250
		mrs144	-,68665	19,04735	1,000	-53,2563	51,8830
	mrs35	APT	65,29871*	17,53450	,003	16,9044	113,6930
		rCBV	,00000	17,53450	1,000	-48,3943	48,3943
		ADC	66,41929*	17,53450	,002	18,0250	114,8136
		mrs144	65,73265*	19,04735	,006	13,1630	118,3023
	mrs144	APT	-,43394	19,04735	1,000	-53,0036	52,1357
		rCBV	-65,73265*	19,04735	,006	-118,3023	-13,1630
		ADC	,68665	19,04735	1,000	-51,8830	53,2563
		mrs35	-65,73265*	19,04735	,006	-118,3023	-13,1630
LSD	APT	rCBV	-65,29871*	17,53450	<,001	-99,9344	-30,6630
		ADC	1,12059	17,53450	,949	-33,5151	35,7563
		mrs35	-65,29871*	17,53450	<,001	-99,9344	-30,6630
		mrs144	,43394	19,04735	,982	-37,1900	38,0579
	rCBV	APT	65,29871*	17,53450	<,001	30,6630	99,9344
		ADC	66,41929*	17,53450	<,001	31,7836	101,0550
		mrs35	,00000	17,53450	1,000	-34,6357	34,6357
		mrs144	65,73265*	19,04735	<,001	28,1087	103,3566
	ADC	APT	-1,12059	17,53450	,949	-35,7563	33,5151
		rCBV	-66,41929*	17,53450	<,001	-101,0550	-31,7836
		mrs35	-66,41929*	17,53450	<,001	-101,0550	-31,7836
		mrs144	-,68665	19,04735	,971	-38,3106	36,9373
	mrs35	APT	65,29871*	17,53450	<,001	30,6630	99,9344
		rCBV	,00000	17,53450	1,000	-34,6357	34,6357
		ADC	66,41929*	17,53450	<,001	31,7836	101,0550
		mrs144	65,73265*	19,04735	<,001	28,1087	103,3566
	mrs144	APT	-,43394	19,04735	,982	-38,0579	37,1900
		rCBV	-65,73265*	19,04735	<,001	-103,3566	-28,1087
		ADC	,68665	19,04735	,971	-36,9373	38,3106
		mrs35	-65,73265*	19,04735	<,001	-103,3566	-28,1087

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Çizelge 13:*Grup 2 için LSD ve Tukey İstatistikleri*

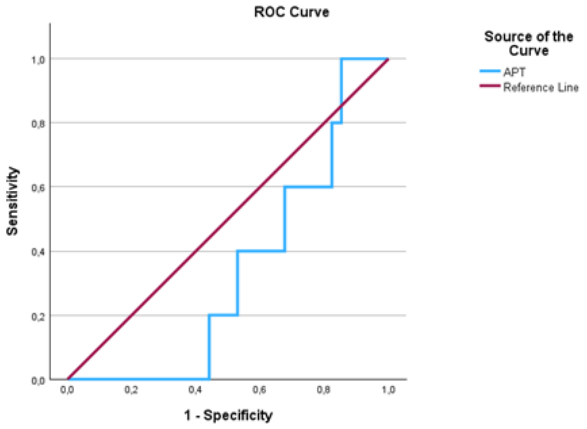
Coordinates of the ROC Curve

Test Result Variable(s): APT

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
-,2530	1,000	1,000
,8100	1,000	,971
,9950	1,000	,941
1,2685	1,000	,912
1,4350	1,000	,882
1,5200	1,000	,853
1,7185	,800	,853
1,8700	,800	,824
1,9150	,600	,824
1,9435	,600	,794
2,0065	,600	,765
2,1400	,600	,735
2,2270	,600	,706
2,3270	,600	,676
2,5200	,400	,676
2,6250	,400	,647
2,6600	,400	,618
2,7300	,400	,588
2,7870	,400	,559
2,8085	,400	,529
2,8700	,200	,529
2,9535	,200	,500
2,9870	,200	,471
3,0070	,200	,441
3,0420	,000	,441
3,0685	,000	,412
3,0750	,000	,382
3,1265	,000	,353
3,1800	,000	,324
3,2085	,000	,294
3,2450	,000	,265
3,2900	,000	,235
3,3465	,000	,206
3,4115	,000	,176
3,5150	,000	,147
3,6285	,000	,118
3,9100	,000	,088
4,2900	,000	,059
4,4985	,000	,029
5,5600	,000	,000

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Çizelge 14:*APT değeri için ROC eğrisi özgüllük ve duyarlılık değerleri*



Area Under the ROC Curve

Test Result Variable(s): APT

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,335	,097	,090	,145	,526

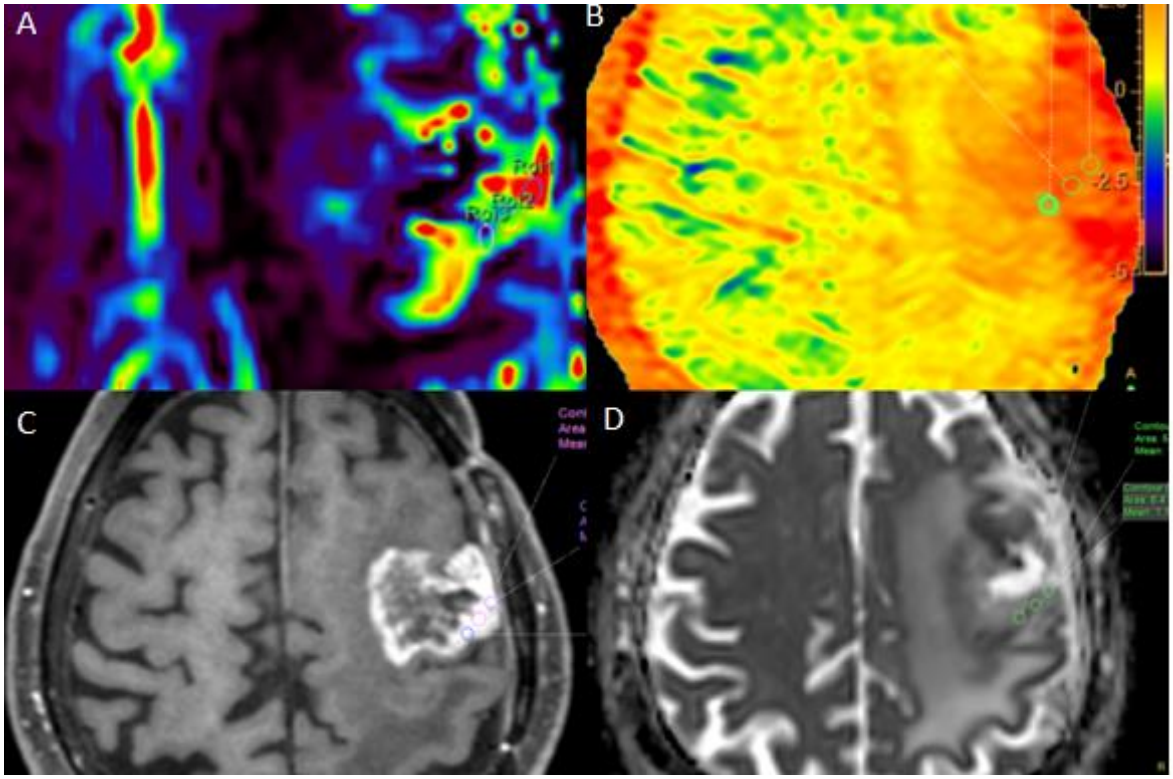
a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

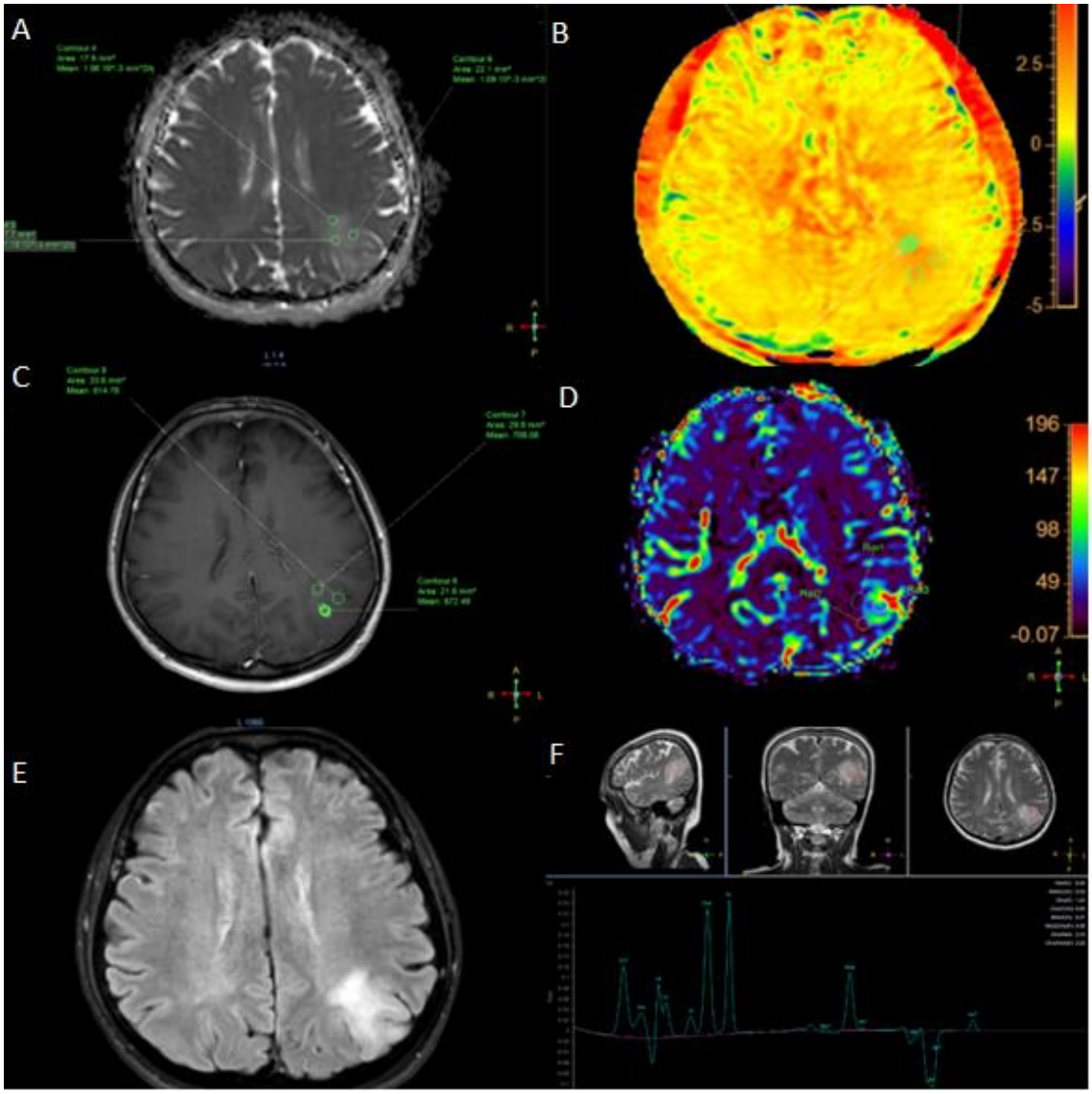
Çizelge 15:*APT değeri için ROC eğrisi*

APT için eşik değeri 2,3270 olarak alındığında sensitivite %60 spesifisite %68 olarak bulundu. (Çizelge 14 ve15)

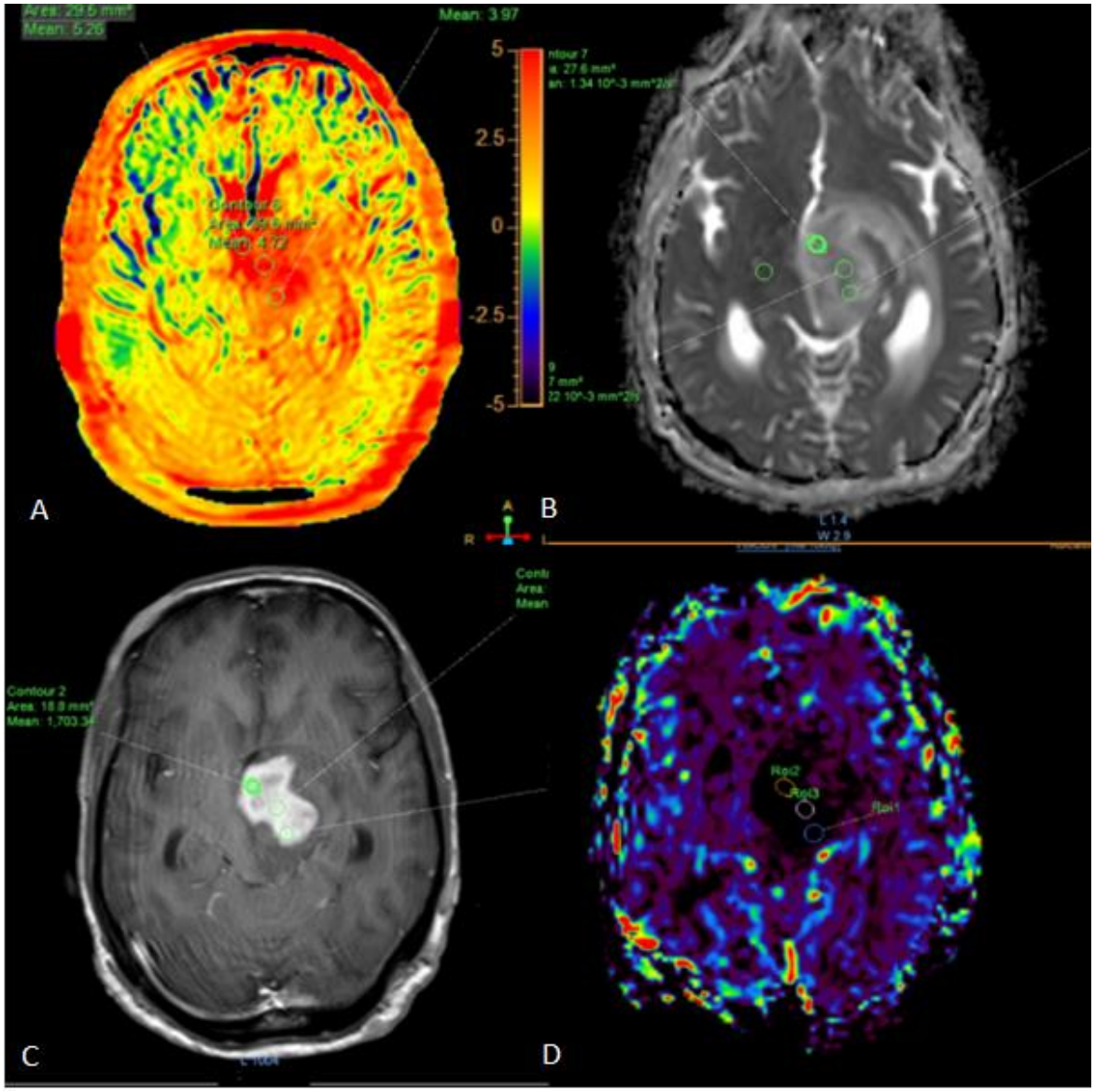
4.2 Vaka örnekleri



Çizim 6: *Gliosarkom tanılı (WHO grade 4) 68 yaşında kadın hasta. Sol serebral hemisferde presantral girusta kortikal, subkortikal, beyaz cevherde yerleşimli periferik kontrastlanan kitle lezyonu izlenmektedir(D).Hastanın Perfüzyon haritasından (A),APT(B),ADC(D) ve 3 adet ROI kullanılarak rCBV değerleri elde edilmiştir. rCBV ve APT değerleri artmıştır.*



Çizim 7 *:Oligodendroglioma (WHO grade 2) tanılı 65 yaş kadın hasta. gadolinium kontrastlı madde sonrası kitle lokalizasyonunda belirgin kontrastlanma izlenmezken (C) APT haritalamasında karşı taraf simetrik lokalizasyonu ile karşılaştırılıdığında APT sinyal artışı(B) ,perfüyon haritasında rCBV artışı(D) izlenmektedir.ROI ler FLAİR haritalaması (E)yardımıyla koyulmuş olup karşılık gelen alanlara diğer haritalarda(A-D) da ROI ler yerleştirildi.Kitleden alınan single voksel MRS değerlerini görmekteyiz(F)*



Çizim 8:*Yüksek dereceli glial tumor (WHO Grade 4) tanılı 48 yaş erkek hasta. A-)APT haritasında yüksek değerler elde edildi.B-)APT haritası.C-)T1A kontrastlı incelemesinde homojen kontrastlanan solid kitle izlenmekte olup D-)Perfüzyon incelemesinde hipoperfüzyon özelliği göstermektedir.*

5.TARTIŞMA

Glial tümörler, histopatolojik olarak düşük dereceden yüksek dereceye kadar değişen, en sık görülen primer beyin neoplazmlarıdır. Düşük dereceli glioma (LGG, derece I,II) ve yüksek dereceli glioma (HGG, derece III, IV) arasındaki ayrım klinik olarak önemlidir. Çünkü prognoz ve tedavi stratejisi dereceye bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterebilir. Kötü prognozları nedeniyle, HGG'ler genellikle cerrahi rezeksiyon ve ardından adjuvan radyasyon tedavisi ve kemoterapi ile tedavi edilir. LGG olarak yanlış teşhis edilen HGG'ler gerekenden daha az agresif bir şekilde tedavi edilecektir ve bunun tam tersi de mümkündür.(50)

Gliomlarda intratümöral histolojik heterojenite ile ilişkili doğal örnekleme hataları olabileceğinden, difüz gliomların derecesinin tahmin edilmesiyle birlikte preoperatif görüntülenmesi de önemlidir. Bir tümörde daha düşük histolojik dereceye sahip bölgelerden yetersiz örnekleme yapılması, gerçek derecelerin düşük tahmin edilmesine yol açabilir. Bu tür örnekleme sınırlılıkları özellikle biyopsi yapılan hastalarda ortaya çıkabilir.(51)

Ayrıca, 2014 yılında yapılan bir çalışma(52), dinamik duyarlılık kontrastı (DSC) perfüzyon ağırlıklı (PW) görüntüleme ile ölçülen göreceli serebral kan hacmi (rCBV) gibi bir MR görüntüleme biyobelirtecinin, yaygın gliomlu hastaların prognozunu histolojiden daha iyi tahmin ettiğini ortaya koymuştur bu da gliom sonuçlarını tahmin etmede görüntülemenin histopatolojiden daha üstün performans gösterme olasılığına işaret etmektedir.

Geleneksel yöntemlerle gliomların varlığı ve derecesini değerlendirmek için MR görüntülemede gadolinyum bazlı bir kontrast maddenin uygulanmasından sonra kontrast artışı kullanılmıştır. Bununla birlikte, gliomların kontrastlanma derecesi LGG'ler ve HGG'ler arasındaki ayrım için her zaman güvenilir değildir, çünkü muhtemelen gliomların CE'si neovaskülarizasyondan ziyade kan-beyin bariyerinin bozulmasından kaynaklanabilir

Konvansiyonel MR görüntüleme yöntemleri ile kontrastlanmayan gliomların derecelendirilmesi zor olmuştur. Gadolinyum bazlı bir kontrast maddenin uygulanmasından

sonra LGG'lerin yaklaşık %20'sinin kontrastlandığı, buna karşın kontrastlanma göstermeyen gliomaların %14 ila %45'inin histolojik olarak HGG olduğu kanıtlandığı bildirilmiştir(53)

Kanama, örneklemenin doğru yerden yapılamaması ve tümör heterojenitesi sebebiyle örneklenen dokunun gerçek tümör derecelendirmesini göstermemesi gibi sebeplerden ötürü, biyopsi çok sık tercih edilen bir yöntem değildir. Bu durumlar göz önüne alındığında konvansiyonel yöntemlere ek olarak yeni tanı yöntemlerine başvurmak gerekmektedir.

Tümörler normal beyin dokusuna kıyasla daha fazla protein içeriğine sahiptir ve APT görüntülemede subselüler protein seviyesine bağlı olarak kontrast oluşur. Bu kontrast mekanizması, "moleküler" teknik terimini doğrulayacak şekilde subselüler protein seviyesinde bilgi sağlar ve eksojen bir kontrast madde gerektirmez, bu nedenle tamamen non- invaziftir.(3)

Birçok çalışmada APT görüntülemenin gliomaların evresi açısından yardımcı olabileceği raporlanmıştır((24,26,37,39,42,44,51,54).Jiang ve arkadaşlarının(42) yaptığı çalışmada 24 hastada biyopsi ve operasyon öncesi APT sinyalleri değerlendirilmiş olup APT sinyal intensitesinin histopatolojik grade ile pozitif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır.Ki67 endeksi ve hücre sayımı ile APT sinyali arasında belirgin pozitif korelasyon izlenmektedir. Biz de çalışmamızda yüksek gradeli grupta APT değerlerinin perfüzyon değerleri gibi anlamlı farklı olduğunu bulduk

Zhou ve arkadaşlarının (41), 14 hasta ile yaptığı çalışmada yüksek ve düşük gradeli glioma içerisinden alınana ortalama APT sinyallerinin kontralateral beyaz cevherden elde edilen sinyalden belirgin düzeyde yüksek olduğu ve yüksek gradeli tümörlerde (WHO grade 3 ve 4) düşük gradeli tümörlere göre belirgin olarak APT sinyalinin yüksek olduğu raporlanmıştır. Ayrıca APT hiperintensitesinin gadolinyum sonrası görüntülemelerden daha doku spesifik özellik gösterdiği bildirilmiştir (41).Bizim çalışmamızda APT

değerlendirilmesi düşük gradeli grup için sayımız az olduğundan anlamlılık değerlendirilmedi.

Togao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (55) daha önce operasyon geçirmemiş ve nüks gliomlar çalışmaya dahil edilmiş ve APT sinyal intensitesi (APT SI) grade II tümörlerde %2.1+0.4 (%1.4–2.5), grade III tümorlerde %3.2+0.9 (%2.3–5.1) ve grade IV %4.1+1.0 (%2.8–5.8) olarak bulunmuş olup tümör grade'i ile uyumlu olarak artış göstermiştir. Eşik değeri % 2.54 olarak alındığında Duyarlılık ve özgüllük %93 ve %100 sağlanmıştır. Çalışmamızda ortalama APT değeri düşük gradeli grup için 2.34 ; yüksek gradeli grup için 2.73 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda APT için eşik değeri 2,3270 olarak alındığında duyarlılık %60 özgüllük %68 olarak bulundu.(Çizelge 14 ve15).Özgüllük ve spesifitenin düşüklüğünü LGG'lerin sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. LGG ve HGG'lerin örneklem sayısının benzer ve daha geniş vaka örnekleri ile yapıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün artacağını düşünmekteyiz.

C Su ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(54) iki adet değerlendirici ile yapılan değerlendirmede: her iki araştırmacı da APT MTRasym (3,5 ppm) değerlerinin düşük dereceli gliomlarda yüksek dereceli gliomalara göre daha düşük olduğunu tespit etmiştir (1. değerlendirici, 2.65 %0.20'ye karşı %3.74 %0.17, Student t testi ile P .001; 2.değerlendirici , 2.63 %0.18'e karşı %3.47 %0.16, Student t testi ile P .004). MTRasym(3.5ppm) için cutoff değerleri değerlendirici 1 için %3.11 ve değerlendirici 2 için %2.85 olduğunda, düşük dereceli gliomaları yüksek dereceli gliomalardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %92.9 ve %71.4 olmuştur. Aynı çalışmada Ki-67 indeksi de MTRasym değeri ile pozitif korele olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde bizde de düşük gradeli grupta APT ortalama değeri yüksek gradelilerden düşük olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda APT değerinin ortalaması düşük gradeli tümör grubu için 2.345 ± 0,60, yüksek gradeli tümör grubu için 2,731± 0,93 olarak bulundu.

MTRasym ve metabolitler arasında yapılan Pearson korelasyonunda MTRasym ve kolin (r 0.429, P .009) ve kolin/NAA oranında (r 0.423, P .01) ılımlı pozitif korelasyon ve NAA ile ılımlı negatif korelasyon (r -0.455, P .005) izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yüksek gradeli grupta yapılan istatistiksel analizde kısa TE MRS de APT ile anlamlı korelasyon saptadık. Çalışmamızda yüksek gradeli subgrupta APT ile rCBV arasında p=0,048 r=0,829, APT ile Cho/Cre TE35 arasında p=0,046 r=0,765 ve APT ile Cho/Cre TE144 arasında p=0,048 r=0,759 değerlerinde anlamlı korelasyon saptadık

Choi ve arkadaşlarının (56), 42 hasta ile yaptığı çalışmada preoperatif glial tümör hastalarında APT değerleri ile ADC ve rCBV değerleri karşılaştırılmış olup APT sinyalleri yüksek grade li gliomalarda daha yüksek değerler elde edilmiştir. (grade II'de %0.84 ± 0.60, grade III'te %1.55 ± 0.87 ve grade IV gliomalarda %2.53 ± 0.70; p < 0,001). Derece III ve IV için APT sinyalleri, derece II ve IV için olduğu gibi (p< 0,001) önemli ölçüde farklıyken (P = 0,002), derece II ve III için APT sinyalleri sınırda anlamlılık göstermiştir (P = 0,059).Yüksek grade tümörlerde düşük gradeli tümörlere göre APT ve rCBV değerleri belirgin yüksek ;ADC değerleri belirgin düşük elde edilmiştir. Biz çalışmamızda yüksek gradeli grupta ADC değerlerini yüksek bulduk. Bunun nedeni dahil edilen kitlelerin büyük oranda nekrotik olmasına bağladık. Kanımızca nekrotik kitlelerde APT değerinin oldukça yüksek olması sebebiyle ve nekroz durumunda ADC değerlerinin de yükselmesine bağlı olarak hücresellik açısından ADC -APT korelasyonunu olmaması beklenen bir durum olabilir.

Nakajo ve arkadaşlarının 42 hasta ile yaptığı çalışmada (57) APT değerleri ile rCBV i de içeren perfüzyon parametreleri ve ADC değerlerinin korelasyonları değerlendirilmek istenmiş olup her iki gözlemci için de APTSI ve ADC arasında orta düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir (gözlemci 1 ve 2 için sırasıyla ρ = 0.625 ve ρ = 0.490; her ikisi için de p < 0.001).Bazı perfüzyon parametreleriyle marjinal korelasyonlar izlenmekle birlikte rCBV ile anlamlı korelasyon bulunamamıştır. ADC değerleri hücreselliğe, nekroza ve protein içeriğine bağlı farklılık göstermektedir. Anlamlılık yakalayıp yakalayamamak tümörün iç yapısı ile bağlantılıdır. Daha büyük sayılarda ve daha ayrıntılı ölçümlerin yapıldığı korelasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlılıkları düşük gradeli grubun az sayıda hasta içermesi ve buna bağlı olarak gruplar arasında dağılım dengesizliği istatiksel anlamlılığı yakalamayı zorlaştırmıştır. Çalışmamızda glial tümörlerinin moleküler alt tipi (IDH mutasyonları ATRX,TERT mutasyonu ve 1p19q kodelasyonu gibi) ,hastanemizde yapılamadığından değerlendirmeye alınamadı. Bu da tümörler arasında homojeniteyi etkilemekte ve istatiksel anlamlılığı yakalamayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda single voksel MRS kullanılmıştır. Tümörler oldukça inhomojen olduğundan nekroz ve solid kısmı farklılık gösterebildiğinden Multivoksel kullanılması ileriki çalışmalar için daha uygun olabilir. Ancak multivoksel MRS süre olarak single vokselin 4-5 katı kadar zaman almaktadır. Bu da hasta uyumunu ve hareketsiz durmayı sınırlamaktadır. MRS de sadece kolin /kreatinin oranı inceledik. Ancak kısa TE de diğer küçük metabolitlerin değerlendirilmesi de bundan sonraki çalışmalarda yapılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Düşük grade ve yüksek grade tümörler arasında APT değerinde ortalama değerlerde anlamlı farklılık elde ettik.

Yüksek gradeli tümörlerde APT ile perfüzyon(rCBV) ve spektroskopik değeleri (Cho/Cre 35) anlamlı korelasyon olduğunu ortaya koyduk.

Bizim çalışmamızda APT için eşik değeri 2,3270 olarak alındığında duyarlılık %60 özgüllük %68 olarak bulundu. Özgüllük ve spesifitenin düşüklüğünü LGG lerin sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. LGG ve HGG lerin örneklem sayısının benzer ve daha geniş vaka örnekleri ile yapıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün artacağını düşünmekteyiz.

APT yeni kullanıma giren bir MR yöntemi olup özellikle yüksek gradeli glial kitlelerde perfüzyon ve spektroskopi gibi tanısal değeri yüksek bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Glial tümörlerde düşük grade ve yüksek grade ayrımı açısından umut vaat etmektedir. Daha geniş serilerle çalışmalara ve aydınlatılmaya ihtiyaç vardır.

APT inceleme endojen kontrast olarak hücre içi peptitleri kullandığından non invaziv olması ve İV kontrast madde gereksinimini ortadan kaldırması ve çekim süresisin kısa olması nedeniyle gelecekte rutin sekanslar arasında yerini alacağını düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Glial tümörlerde amide proton transfer görüntüleme ile konvansiyonel MR sekansları, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme, difüzyon MR ,perfüzyon MR ve MR spektroskopi bulgularının karşılaştırılması

Giriş ve amaç: APT sekansının glial tümörlerin WHO grade'i ile korelasyonunu ve bunu PW ,ADC ve spektroskopik incelemeler ile karşılaştırılması ve korelasyonunu araştırmak ve APT görüntülemenin tanıdaki değerini ortaya koymayı hedeflemekteyiz. Bu sayede APT görüntülemenin klinik çalışmalarda etkinliği ve fizibilitesi değerlendirilecektir

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Kocaeli Üniversitesi'nde çekilen 39 adet glial tümöre sahip hastanın preoperatif MR görüntüsü değerlendirildi. Glial kitlelerin en çok kontrastlanan komponentlerine 3 adet ROI yerleştirilip aynı yerlere karşılık gelen yerlere diğer sekanslarda da ROI 'ler yerleştirilip ortalama değerler elde edildi. Bu hastalarda APT ,rCBV ,ADC ve Cho/Cre35 ve 144 değerleri elde edilmiş olup bu değerler birbirleri ve gruplar arasında (Düşük grade ve yüksek grade tümörler arasında) karşılaştırıldı ve korelasyonları incelendi.

Bulgular: Bu çalışmada, 39 hastanın MRG'leri değerlendirildi. Düşük grade ve yüksek grade li tümörler arasında APT değeri düşük grade için 2.345 ± 0,60 yüksek grade için 2,731± 0,93 olarak bulundu. Ayrıca yüksek gradeli tümörler için APT ile rCBV arasında p=0,048 r=0,829, APT ile Cho/Cre TE35 arasında p=0,046 r=0,765 ve APT ile Cho/Cre TE144 arasında p=0,048 r=0,759 değerlerinde korelasyon bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, APT sekansının glial kitlelerde perfüzyon ve spektroskopi gibi tanısal değeri yüksek bir yöntem olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Glial tümörlerde düşük grade ve yüksek grade ayrımı açısından umut vaat etmektedir. Ancak daha geniş serilerle çalışmalara ve aydınlatılmaya ihtiyaç vardır. APT inceleme endojen kontrast olarak hücre içi peptitleri kullandığından non invaziv olması ve İV kontrast madde gereksinimini ortadan kaldırması ve çekim süresisin kısa olması nedeniyle gelecekte rutin sekanslar arasında yerini alacağını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Glial tümörler**,**MRG, APT, kimyasal değişim satürasyon transferi,perfüzyon MR ,MR spektroskopi

8. ABSTRACT

Comparison of amide proton transfer (APT) imaging with conventional MR sequences, diffusion MR, perfusion MR and MR spectroscopy findings in glial tumors

Introduction and purpose: In this study, we aim to investigate the correlation of APT sequence with the WHO grade of glial tumors and its comparison and correlation with PW, ADC and spectroscopic examinations and to reveal the diagnostic value of APTw imaging and to demonstrate the effectiveness and feasibility of APT imaging in clinical studies.

Materials and Methods: In this retrospective study, preoperative MR images of 39 patients with glial tumors obtained from Kocaeli University were evaluated. Three regions of interest (ROIs) were placed on the most contrasting components of glial masses, and corresponding ROIs were placed on other sequences to obtain average values. APT, rCBV, ADC, and Cho/Cre values were obtained and compared between groups (low-grade and high-grade tumors) as well as among themselves.

Results: The MR images of 39 patients were evaluated. Significant distribution differences were observed between low-grade and high-grade tumors; however, statistical significance was not achieved due to the small number of low-grade tumors. A marked difference in average values was observed (2.345 ± 0.60 for low-grade and 2.731 ± 0.93 for high-grade). Additionally, significant correlations were found between APT and rCBV at p=0,048 r=0,829, APT and Cho/Cre TE35 at p=0,046 r=0,765 and APT and Cho/Cre TE144 at p=0,048 r=0,759.

Conclusion: This study indicates that the APT sequence can be used as a diagnostic method with high value in glial masses, showing promise in differentiating between low-grade and high-grade tumors. However, further studies with larger series are needed for clarification. Given that APT imaging uses intracellular peptides as endogenous contrast, is non-invasive, eliminates the need for IV contrast agents, and has shorter acquisition times, it is anticipated that it will become part of routine sequences in the future.

Keywords: Glial tumors, MRI, APT, Chemical exchange saturation transfer, perfusion MR, MR spectroscopy

9.KAYNAKÇA

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Dec 27];17 Suppl 4(Suppl 4):iv1–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511214/

2. Barajas RF, Hodgson JG, Chang JS, Vandenberg SR, Yeh RF, Parsa AT, et al. Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: Influence on anatomic and physiologic MR imaging. Radiology. 2010 Feb;254(2):564–76.

3. Nichelli L, Zaiss M, Casagranda S. APT weighted imaging in diffuse gliomas. BJR Open [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 Dec 23];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37942492/

4. Rewane A, Munakomi S. Embryology, Central Nervous System, Malformations. StatPearls [Internet]. 2023 Mar 6 [cited 2024 Jun 24]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553171/

5. Doğan T., Atasever A, Durgun B. Fonksiyonel nöroanatomi. 2002 [cited 2024 Jun 24];255–8. Available from: https://odtuyayincilik.com.tr/fonksiyonel-noroanatomi-250

6. Shipp S. Structure and function of the cerebral cortex. Curr Biol [Internet]. 2007 Jun 19 [cited 2024 Jun 24];17(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17580069/

7. Flament-Durand J. The hypothalamus: anatomy and functions. Acta Psychiatr Belg [Internet]. 1980 Jul 1 [cited 2024 Jun 24];80(4):364–75. Available from: https://europepmc.org/article/med/7025580

8. Nattie E, Li A. Central Chemoreceptors: Locations and Functions. Compr Physiol [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Jun 24];2(1):221. Available from: /pmc/articles/PMC4802370/

9. Burt Nabors L, Ammirati M, Bierman PJ, Brem H, Butowski N, Chamberlain MC, et al. Central Nervous System Cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2013 Sep 9 [cited 2024 Jun 24];11(9):1114. Available from: /pmc/articles/PMC4124889/

10. Demirkaya M, Sevinir B. Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri. Güncel Pediatri [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2024 Jun 24];3(3):118–21. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri/issue/51414/668058

11. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 24];21(Suppl 5):V1–100. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31675094/

12. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. Neuro Oncol [Internet]. 2019 Nov 4 [cited 2024 Jun 24];21(11):1357–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301133/

13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol [Internet]. 2007 Aug [cited 2024 Jun 24];114(2):97–109. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618441/

14. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jun 24];23(8):1231. Available from: /pmc/articles/PMC8328013/

15. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major Changes in 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. Radiographics [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jun 26];42(5):1474–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35802502/

16. Wang Y, Zhang T, Li S, Fan X, Ma J, Wang L, et al. Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas. Eur J Neurol [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Jun 26];22(2):348–54. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.12578

17. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2000 May 23 [cited 2024 Jun 26];54(10):1886–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822423/

18. Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, et al. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1998 Dec 1 [cited 2024 Jun 26];42(5):953–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869215/

19. Mabray MC, Ramon F. Barajas J, Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. Brain Tumor Res Treat [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 26];3(1):8. Available from: /pmc/articles/PMC4426283/

20. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. Br J Radiol [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2024 Jun 29];84 Spec No 2(Spec Iss 2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433821/

21. Ion-Margineanu A, Van Cauter S, Sima DM, Maes F, Sunaert S, Himmelreich U, et al. Classifying Glioblastoma Multiforme Follow-Up Progressive vs. Responsive Forms Using Multi-Parametric MRI Features. Front Neurosci [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 29];10(JAN). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123355/

22. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. Radiographics [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Jun 29];32(5):1343–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977022/

23. McKnight TR. Proton magnetic resonance spectroscopic evaluation of brain tumor metabolism. Semin Oncol [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 29];31(5):605–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15497114/

24. Zhou J, Heo HY, Knutsson L, van Zijl PCM, Jiang S. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jun 29];50(2):347–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663162/

25. Nichelli L, Zaiss M, Casagranda S. APT weighted imaging in diffuse gliomas. BJR Open [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 Jun 29];5(1). Available from: /pmc/articles/PMC10630980/

26. Zhou J, Heo HY, Knutsson L, van Zijl PCM, Jiang S. APT-Weighted MRI: Techniques, Current Neuro Applications, and Challenging Issues. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jun 30];50(2):347. Available from: /pmc/articles/PMC6625919/

27. Forsén S, Hoffman RA, Forsen S. Study of Moderately Rapid Chemical Exchange Reactions by Means of Nuclear Magnetic Double Resonance. Citation: The Journal of Chemical Physics [Internet]. 1963 [cited 2024 Jun 30];39:2892. Available from: http://dx.doi.org/10.1063/1.1734121http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/39/11?ver=pdfcov

28. Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jun 30];47(1):11–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792646/

29. van Zijl PCM, Lam WW, Xu J, Knutsson L, Stanisz GJ. Magnetization Transfer Contrast and Chemical Exchange Saturation Transfer MRI. Features and analysis of the field-dependent saturation spectrum. Neuroimage [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jun 30];168:222–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28435103/

30. Vinogradov E, Sherry AD, Lenkinski RE. CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities. J Magn Reson [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Jun 30];229:155. Available from: /pmc/articles/PMC3602140/

31. Kogan F, Hariharan H, Reddy R. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Imaging: Description of Technique and Potential Clinical Applications. Curr Radiol Rep [Internet]. 2013 Jun 14 [cited 2024 Jun 30];1(2):102–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23730540/

32. Sherry AD, Woods M. Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging. Annu Rev Biomed Eng [Internet]. 2008 [cited 2024 Jun 30];10:391–411. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18647117/

33. Sherry AD, Woods M. Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging. Annu Rev Biomed Eng 2008;10:391–411. [PubMed: 18647117] - Google Search [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: https://www.google.com/search?q=Sherry+AD%2C+Woods+M.+Chemical+exchange+saturation+transfer+contrast+agents+for+magnetic+resonance+imaging.+Annu+Rev+Biomed+Eng+2008%3B10%3A391%E2%80%93411.+%5BPubMed%3A+18647117%5D&sourceid=chrome&ie=UTF-8

34. Mori S, Eleff SM, Pilatus U, Mori N, Van Zijl PCM. Proton NMR spectroscopy of solvent-saturable resonances: a new approach to study pH effects in situ. Magn Reson Med [Internet]. 1998 [cited 2024 Jun 30];40(1):36–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9660550/

35. Eidel O, Burth S, Neumann JO, Kieslich PJ, Sahm F, Jungk C, et al. Tumor Infiltration in Enhancing and Non-Enhancing Parts of Glioblastoma: A Correlation with Histopathology. PLoS One [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jun 30];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103256/

36. Brindle KM, Izquierdo-García JL, Lewis DY, Mair RJ, Wright AJ. Brain Tumor Imaging. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Jul 20 [cited 2024 Jun 30];35(21):2432–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28640699/

37. Zhou J, Lal B, Wilson DA, Laterra J, Van Zijl PCM. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors. Magn Reson Med [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 30];50(6):1120–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648559/

38. Salhotra A, Lal B, Laterra J, Zhe Sun P, van Zijl PCM, Zhou J. Amide proton transfer imaging of 9L gliosarcoma and human glioblastoma xenografts. NMR Biomed [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Jun 30];21(5):489. Available from: /pmc/articles/PMC2943209/

39. Jones CK, Schlosser MJ, Van Zijl PCM, Pomper MG, Golay X, Zhou J. Amide proton transfer imaging of human brain tumors at 3T. Magn Reson Med [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 30];56(3):585–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16892186/

40. Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. Neurology [Internet]. 2002 Sep 24 [cited 2024 Jun 30];59(6):947–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12297589/

41. Zhou J, Zhu H, Lim M, Blair L, Quinones-Hinojosa A, Messina SA, et al. Three-dimensional amide proton transfer MR imaging of gliomas: Initial experience and comparison with gadolinium enhancement. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Jun 30];38(5):1119–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440878/

42. Jiang S, Eberhart CG, Zhang Y, Heo HY, Wen Z, Blair L, et al. Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas. Eur J Cancer [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jun 30];83:9–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28704644/

43. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Apr 10

[cited 2024 Jun 30];28(11):1963–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231676/

44. Zhou J, Tryggestad E, Wen Z, Lal B, Zhou T, Grossman R, et al. Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides. Nat Med [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Jun 30];17(1):130–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170048/

45. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jun 30];131(6):803–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157931/

46. Jiang S, Zou T, Eberhart CG, Villalobos MAV, Heo HY, Zhang Y, et al. Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APTw) MRI. Magn Reson Med [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jun 30];78(3):1100–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714279/

47. Jiang S, Rui Q, Wang Y, Heo HY, Zou T, Yu H, et al. Discriminating MGMT promoter methylation status in patients with glioblastoma employing amide proton transfer-weighted MRI metrics. Eur Radiol [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jun 30];28(5):2115–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234914/

48. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Jun 29];188(6):1622–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515386/

49. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. J Chem Phys [Internet]. 1965 Jan 1 [cited 2024 Jun 29];42(1):288–92. Available from: /aip/jcp/article/42/1/288/81544/Spin-Diffusion-Measurements-Spin-Echoes-in-the

50. Ding B, Ling HW, Chen KM, Jiang H, Zhu YB. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging. Neuroradiology. 2006 Oct;48(10):773–81.

51. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Keupp J, Yoshimoto K, et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging. Eur Radiol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Dec 23];27(2):578–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27003139/

52. Hilario A, Sepulveda JM, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Hernandez-Lain A, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 23];35(6):1096–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457819/

53. Fan G, Zang P, Jing F, Wu Z, Guo Q. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in rat gliomas: correlation with histopathology. Acad Radiol [Internet]. 2005 [cited 2024 Dec 23];12(5):640–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15866139/

54. Amide Proton Transfer Imaging Allows Detection of Glioma Grades and Tumor Proliferation: Comparison with Ki-67 Expression and Proton MR Spectroscopy Imaging - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 23]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729292/

55. Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, et al. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. Neuro Oncol [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Dec 23];16(3):441–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305718/

56. Choi YS, Ahn SS, Lee SK, Chang JH, Kang SG, Kim SH, et al. Amide proton transfer imaging to discriminate between low- and high-grade gliomas: added value to apparent diffusion coefficient and relative cerebral blood volume. Eur Radiol

[Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Dec 23];27(8):3181–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116517/

57. Nakajo M, Bohara M, Kamimura K, Higa N, Yoshiura T. Correlation between amide proton transfer-related signal intensity and diffusion and perfusion magnetic resonance imaging parameters in high-grade glioma. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Dec 23];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045633/