



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RADYASYON NEKROZU TÜMÖR REKÜRRENSİ  
AYIRIMINDA PERFÜZYON  
MR GÖRÜNTÜLEME**

Dr. Özlem KİTİKİ KAÇIRA

İSTANBUL -2011



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RADYASYON NEKROZU TÜMÖR REKÜRRENSİ  
AYIRIMINDA PERFÜZYON  
MR GÖRÜNTÜLEME**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.ÖZLEM KİTİKİ KAÇIRA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Gazanfer EKİNCİ**

**İSTANBUL,2011**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfalar

Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce özet(Abstract).....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	3
2.1.Radyasyonun Normal Beyine Etkileri.....	3
2.2.Perfüzyon MRG.....	7
2.2.1.Perfüzyon Görüntüleme Parametreleri.....	7
2.2.2.Perfüzyon Görüntülemenin Teknik Prensipleri.....	8
2.2.3.MR Perfüzyon Teknikleri.....	10
2.2.4.MR Perfüzyon Çekim Teknikleri ve Klinik Uygulamalar.....	15
2.3.Radyasyon Nekrozunda Perfüzyon MR Görüntüleme.....	17
3.Gereç ve Yöntem.....	19
3.1.Hasta Seçimi.....	19
3.2.İstatistik.....	21
3.3.MR Görüntüleme.....	27
3.4.Lezyon Değerlendirme.....	27
4.Bulgular.....	30
5.Tartışma.....	35
6.Sonuç.....	42
7.Kaynaklar.....	43

## **ÖNSÖZ**

Uzmanlık öğrenimim süresince ve tezimin hazırlanışında bana yol gösteren, desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gazanfer EKİNCİ'ye teşekkür ediyorum.

Prof.Dr.Davut TÜNEY'e, Prof. Dr. Erkin ARIBAL' a, Prof.Dr.Tuğrul BİREN'e, Prof. Dr. Nihat KODALLI' ya, Prof. Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU' na, Doç. Dr. İhsan Nuri AKPINAR'a, Doç. Dr. Çagatay ÇİMŞİT'e bilgi birikimlerini benimle paylaştıkları ve eğitimim boyunca her zaman yanımda oldukları için teşekkür ediyorum.

Radyolojiye birlikte başladığım ve sayelerinde daha zevkli bir eğitim süreci yaşadığım, kendimi daha mutlu ve güvende hissettiğim, Dr.Burcu GÜRDEMİR ve Dr.Cennet ŞAHİN'e ve eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim

Yoğun çalışma temposuna rağmen tüm asistanlık dönemi boyunca ve tezim sırasında bana destek olan, MR teknikeri Ali KAYA'ya teşekkür ediyor ve birlikte çalışma fırsatını bulduğum için kendimi şanslı hissediyorum. Ayrıca başteknisyen Okay AKKÜÇ ve teknisyen Cemile TURAL başta olmak üzere eğitimim boyunca çalıştığım tüm tekniker arkadaşlarıma gösterdikleri özveriden dolayı teşekkür ederiyorum.

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Tibet KAÇIRA'ya daima yanımda olduğu için teşekkür ederim.

**Özlem KİTİKİ KAÇIRA**

**Ocak 2011**

## ÖZET

Primer ve metastatik beyin tümörlerinin tedavisinde sıklıkla operasyon, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu gerekir ve bu tedavilerden sonra da hastaların tümör rekürrensi ve tedavi sonrası radyasyon etkisi açısından yakından izlenmeleri şarttır. Tedavi bölgesindeki erken değişiklikleri göstermede konvansiyonel MR halen en iyisi olmakla birlikte tümör rekürrensi, tedavi sonrası radyasyon etkisi ve tümör ve radyasyon nekrozunun birlikte bulunduğu karışık lezyonların hepsi, aynı görüntüleme bulgularını vermektedir ve bu nedenle de teşhis pek kolay olmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, relatif serebral kan volumü (rCBV) ve *percentage of signal recovery* (PSR) değerlerinin perfüzyon MR ile ölçülerek radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımını sağlamaktır. Bu amaçla tanıları primer sistemik kanser veya beyin MR'ında metastatik tümörü olan, herbiri radyoterapi tedavisi almış, radyoterapi sonrası ardışık MR görüntülemeye progresif, genişleyen ve kontrast tutan lezyonları olan 39 hasta araştırma grubuna dahil edilmiştir. Olguların perfüzyon özelliklerini değerlendirmede serebral kan volumü haritaları ve bununla ilgili sinyal-intensite-zaman eğrileri elde edilmiştir. Bu eğrilerden elde edilen relatif serebral kan volumü(rCBV) ve *percentage of signal recovery* (PSR) değerleri welch t test ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup relatif serebral kan volumü (rCBV) ve *percentage of signal recovery* (PSR) için sırasıyla duyarlılık ve özgüllük oranları, %100-%94,4 ve %100-%100 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgularla perfüzyon MR tekniğinin, radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında konvansiyonel MR bulgularına önemli ek veriler sağladığı; özellikle *percentage of signal recovery* (PSR) ölçümlerinin ayırıcı tanıda en iyi parametre olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla yapılacak yeni çalışmalarda perfüzyon MR tekniği ile radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımının mümkün olabileceği ve bu sayede tedavi planlamasının daha doğru olarak yapılabileceği öngörülmüştür.

## **ABSTRACT**

Surgery, chemotherapy and radiotherapy are the major treatment techniques in primary and metastatic brain tumors. Mostly these techniques are used as combined. After these treatments, the patients must be followed up especially for the consisting of recurrence and the side effects of the radiation. Although Conventional Magnetic Resonance Images is still be known as the golden technique in diagnosis of the early changes in the affected area, it is still so difficult to diagnose the differentials between tumor recurrence, the effects of radiation (radiation necrosis) and other mixed lesions. The aim of this study is to provide the differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis by evaluating the relative cerebral blood volume(rCBV) and percentage of signal recovery(PSR) values on perfusion MRI 39 patients with primary systemic cancers or intraaxial metastatic tumors underwent surgery and then after radiotherapy are included. All these patients had progressively expanding lesions and contrast enhancement on their follow up MR images. To evaluate the perfusion features, CBV maps and related signal-intensity-time curves are obtained. Univariate analyses comparing mean, minimum, and maximum relative cerebral blood volume(rCBV) and percentage of signal recovery(PSR) imaging values between recurrent metastatic tumor and radiation necrosis groups were conducted by using a Welch t test. The sensitivity and specificity values of percentage of signal recovery(PSR) and relative cerebral blood volume(rCBV) are found as %100-%94,4 for sensitivity and %100-%100 for specificity. In this study using perfusion MR imaging, we found that percentage of signal recovery (PSR), an imaging indicator of microvascular leakiness, was the most significant variable able to distinguish retrospectively whether a progressively enhancing lesion was due to recurrent metastatic tumor or radiation necrosis. According to this; new studies using perfusion MRI techniques will be able to distinguish the differential diagnosis of recurrent metastatic tumor and radiation necrosis and these findings can help for the planification of the treatment.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>ASL</b>	Arterial spin labeling
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>BTP</b>	Bilgisayarlı tomografi perfüzyon
<b>CBV</b>	Beyin kan hacmi
<b>CBF</b>	Beyin kan volümü
<b>DSC</b>	Dynamic susceptibility weighted contrast
<b>EPI</b>	Echo planar imaging
<b>FOV</b>	Field of view
<b>FDG-PET</b>	Floro-2-deoksi-D-glikoz Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>GBM</b>	Glioblastoma multiforme
<b>HMPAO</b>	Heksametilpropilenaminoksim
<b>MTT</b>	Ortalama geçiş zamanı
<b>MR</b>	Magnetik rezonans
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PH</b>	Peak height
<b>PSR</b>	Percentage of signal intensity recovery
<b>RF</b>	Radyofrekans
<b>ROI</b>	Region of interest
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>SE</b>	Spin-eko
<b>SPECT</b>	Single foton emisyon tomografi
<b>T</b>	Tesla
<b>TE</b>	Eko zamanı

<b>TR</b>	Tekrarlama zamanı
<b>TDC</b>	Zaman–dansite eğrisi
<b>TTP</b>	Time to peak



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer ve metastatik beyin tümörlerinin tedavisi sıklıkla operasyon, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonlarını gerektirir ve bu tedavilerden sonra da hastaların tümör rekürrensi ve tedavi sonrası radyasyon etkisi açısından yakından izlenmeleri şarttır. Tedavi bölgesindeki erken değişiklikleri göstermede konvansiyonel MR halen en iyisi olmakla birlikte tümör rekürrensi, tedavi sonrası radyasyon etkisi ve tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunun birlikte bulunduğu karışık lezyonların hepsi, aynı görüntüleme bulgularını vermektedir ve bu nedenle de teşhis pek kolay olmamaktadır. Konvansiyonel MR ile radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırt etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Çünkü her iki lezyon da konvansiyonel görüntülemelerde heterojen kontrastlanan, çevresinde değişik oranlarda ödemin izlendiği, kavitasyon veya nekrozun eşlik ettiği kitle lezyonları olarak gözlenmektedir. Üstelik her iki lezyonun da rezeksiyon bölgesinde ortaya çıkması ayırıcı tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Bu iki lezyonun ayırıcı tanıların doğru yapılması hastanın tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Radyoterapi tipik olarak endotelial hücre hasarı ve küçük damar hasarını indükler, kapiller perfüzyon ve mikrovasküler dansiteyi azaltır. Tümör rekürrensi ise anjiogenez ve mikrovasküler proliferasyonu teşvik eder. Dolayısıyla perfüzyon MR histopatoloji ile potansiyel olarak korelasyona giren biyogösterge sunar ve değerli tanısal bilgiler temin eder (1). Bu amaçla bugüne kadar FDG-PET, SPECT gibi nükleer tıp metodları kullanılmıştır. Ancak yakın zamanda konvansiyonel MR görüntüleme metodlarının anatomik yeteneklerinin genişlemesiyle fonksiyonel MR görüntüleme tekniklerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Değişik fonksiyonel görüntüleme teknikleri arasında perfüzyon MR görüntüleme ile rCBV haritaları sayesinde dokunun mikrovasküler yoğunluğu ve tümör neovaskülarizasyonu ortaya konulabilir. Tümör rekürrensi radyasyon nekrozu ayırımında bu çok önemlidir çünkü artmış mikrovasküler yoğunluk

ve kapiller permeabilite artışı metastatik tümörleri RT görmüş beyin dokusundan ayıran patolojik özelliklerdir (2).

Bu sayede beyin lezyonlarının içinde vaskülarite ölçülmesine olanak sağlayan ve konvansiyonel MR ile aynı seansta elde edilebilen perfüzyon MR görüntüleme ile tümör dokusu radyasyon nekrozundan ayırt edilebilmektedir. Bu amaçla bugüne kadar daha çok rCBV, son çalışmalarda ise *relatif peak height*(rPH) ve *percentage of signal recovery*(PSR) değerleri kullanılmıştır. rCBV değerleri rekürren tümörlerde radyasyon nekrozuna göre yüksek bulunmuştur. PSR değerleri ise rekürren tümörlerde radyasyon nekrozuna göre düşüktür ve son çalışmalarda radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırmada iyi bir indikatör olduğu vurgulanmaktadır. Amacımız rCBV, PSR değerlerini elde ederek rekürren tümör ve radyasyon nekrozu ayırıcı tanısında perfüzyon MR incelemesinin değerini ortaya koymaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Radyasyonun Normal Beyine Etkileri

Yineleyen tümörü radyasyon hasarından ayırt etmede öncelikle radyasyon hasarının normal beyine olan etkilerini ve hasar ile ilgili mekanizmaları ve ayrıca radyasyon almış normal bir beyinde neler olduğunu anlamak önemlidir. Genelde orijinal tümör alanında oluşan bir odaksal yapısal lezyon olan radyasyon nekrozu, radyoterapi veya radyoşirürjinin potansiyel uzun dönemli merkezi sinir sistemi komplikasyonudur. Merkezi sinir sistemine radyasyon terapisi indüklemeli hasarın mekanizması henüz tamamen anlaşılammıştır. Asgari üç farklı tipte santral sinir sistemi dokusunun radyasyondan etkilendiğine inanılmaktadır: nöronlar, glial hücreler ve damarlar (3). Konvansiyonel tedaviden sonra radyasyon nekrozu gelişme ihtimali %5-24 arasında değişir (3). Radyasyon nekrozu gelişimini birkaç faktör etkiler. Bunlar;

- Total radyasyon dozu,
- Dozun uygulandığı toplam süre,
- Her ışınlama seansında verilen doz,
- Toplam ışınlamanın kaç seansta yapıldığı,
- Hastanın yaşı,
- Hastanın sağ kalım süresidir.

Hastalar daha etkili bir tedavi ile daha uzun süre sağ kaldıkça, radyasyon nekrozu insidansı da o oranda artacaktır çünkü radyasyon nekrozu tedavinin geç etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Gecikmiş nörolojik semptomlara fonksiyonel ve kognitif bozukluklar, öğrenme bozukluğu, görme, motor fonksiyon bozukluğu ve er ya da geç demans da dahildir (5). Radyasyon nekrozunun bulgu ve semptomları nonspesifiktir;

bunlara bakarak rekürren tümör- radyasyon nekrozu ayırımını yapmak her zaman mümkün değildir.

Radyoterapinin etkileri erken dönem ( haftalar içinde) ve geç dönem ( aylar- yıllar sonra ) olarak ayrılmıştır. Erken dönemde ortaya çıkan etkiler geçicidir; radyoterapi devam ederken görülebilir ve genellikle beyaz cevherde artmış ödemin neden olduğu yüksek sinyal ile karakterizedir. Geç dönemde ortaya çıkan etkiler;

- Erken gecikmiş hasar ( tedavi sonrası aylar içinde )
- Geç hasar ( tedaviden aylar – yıllar sonra) olarak ayrılmıştır.

Erken gecikmiş komplikasyonlar radyoterapiden 1-4 ay sonra oluşur. Demyelinizasyon ve vasojenik ödem ile karakterize edilen beyaz madde hasarı ile oluşur. Geçici bir etkidir ve tedavi sonrası tümör ile karıştırılabilmesi riski dışında pek önem taşımaz. Hastaların MR' ında artan ödem ve kontrast tutulumu (hem semptomatik hem asemptomatik) olabilir ancak birkaç ay sonra spontan olarak gerileyebilir. Erken gecikmeli reaksiyonlar genellikle gelip geçici özelliğe sahiptir ve vakaların çoğunda spesifik tedaviye gerek duyulmaz. Hem akut, hem de erken gecikmiş komplikasyonlar steroidle yanıt verir.

Geç etkiler genellikle geri dönüşümsüzdür, beyaz cevheri gri cevhere göre daha fazla tutar ve histolojik olarak koagülasyon nekrozu ve hyalinizasyon içeren vasküler değişiklikler gösterir. Beyinde geç hasar fokal ya da diffüz olabilir ve radyoterapi uygulanmış hastaların yaklaşık %5-15'inde görülür. Fokal geç radyasyon hasarlarının %70'i tedaviyi takip eden iki yıl içinde izlenir. Patolojik olarak geç hasarın mekanizması küçük arter ve arteriollerde fibrinoid nekroz ve buna bağlı gelişen kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Myelin yıkımı sonucu gelişen demyelinizasyon da eşlik eden bir bulgudur ve beyaz madde hasarına yol açar. Geç gecikmeli reaksiyonlar veya fokal radyasyon nekrozu radyasyon hasarının en şiddetli şeklini temsil eder, progresif olup bazen öldürücü olabilir ve cerrahi müdahaleye gereksinim duyulabilir (6).

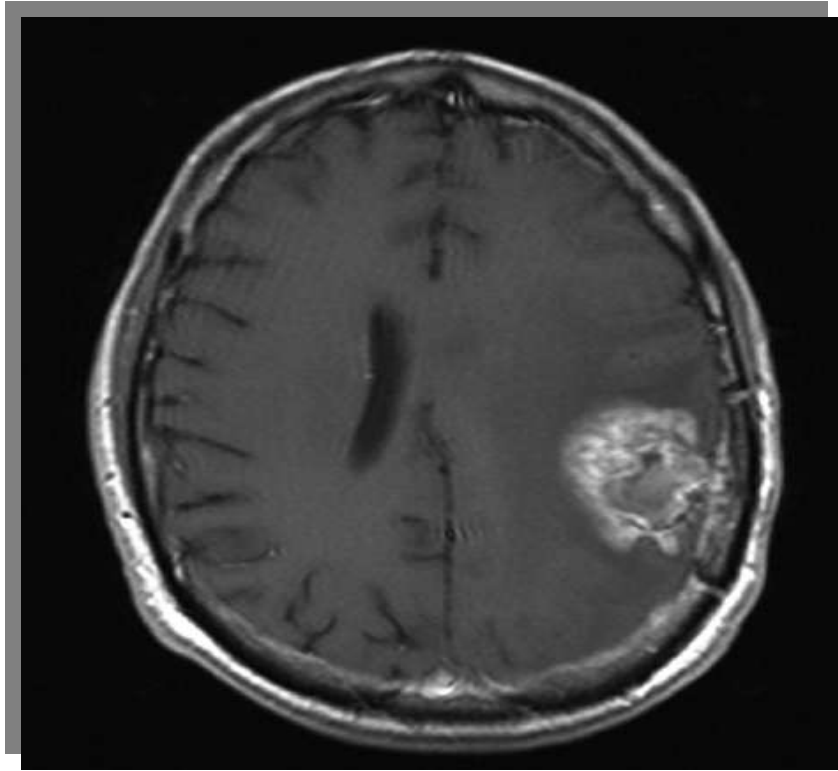
Konvansiyonel MR görüntüleme tek başına güvenilir şekilde tümör rekürrensini veya progresyonunu radyasyondan sonra oluşan inflamatuvar veya nekrotik

değişikliklerden ayırt edemez. Hem rekürren tümörler, hem de hem de radyasyon hasarı tipik olarak kontrast tutulumu gösterir. BT ve MR' da çevresinde değişken ödemi olan, BT' de düşük dansiteli, MR' da T2 ağırlıklı incelemelerde yüksek sinyalli, genellikle kontrast tutan kitle lezyonu izlenebilir. Bu bulgular sıklıkla spesifik değildir ve radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırt etmeye olanak tanımaz. Histolojik olarak kanıtlanmış radyasyon nekrozu tanısı olan ve 11 hastadan oluşan yakın zamanlı bir çalışmada, radyasyon nekrozunun en genel konvansiyonel MR görüntüleme bulgusu tüylü marjinleri ve merkezi nekrozu olan İsviçre peyniri benzeri kontrastlanma görünümüdür (Resim 1). Kontrastlanan lezyona ilaveten radyoterapi alan hastaların genel özelliği periventriküler bölgede hiperintensitedir (7).

Lezyonunun ortaya çıkışı ile radyoterapi arasında uzun süre geçmişse, fokal radyasyon hasarı olasılığı düşünülmelidir. Lezyon primer tümörden uzak bir yerde ise bu tanı daha kolaylıkla akla gelir. Ne yazık ki radyasyon nekrozu, muhtemelen kolaylaştırıcı vasküler nedenlere bağlı olarak primer tümör alanında daha sıklıkla görülür.

Diffüz geç radyasyon hasarı daha çok periventriküler bölge ve posterior sentrum semiovalede şiddetli demyelinizasyon şeklinde izlenir. BT'de beyaz cevher dansitesinde azalma görülür; demyelinizasyona daha duyarlı olan T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise beyaz cevherde yüksek sinyal izlenir. Myelin kaybı ve ekstrasellüler beyin sıvısının artışı ile birlikte normal beyaz madde içeriğindeki değişim, radyasyon hasarında T2 ağırlıklı incelemelerdeki sinyal artışının sebebidir (8). Tüm beyin ışınlanması yapıldığında hastaların %38-50' sinde diffüz beyaz cevher değişikliklerinin görülebileceği tahmin edilmiştir. Hasta yaşı arttıkça insidans da artar. Klinik bulgular beyaz cevher hasarının derecesi ile iyi korelasyon göstermez. Radyasyon, mineralizan mikroanjyopatiye neden olabilir. Bu hastalıkta bazal ganglionlar ya da dandat nukleusta kalsifikasyon, intrakranial yapılarda atrofi izlenirken, serebral kortikal tutulum nadirdir. Genellikle radyasyondan altı ay sonra görülür; çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. Sebebinin küçük damarlarda intimal hasar; buna bağlı doku hipoksisi ve distrofik

kalsifikasyonlara bađlı olduđu dűşűnűlmektedir. Bűyűk damarların radyasyon vaskűliti de, fokal daralmıř segmentler olarak izlenebilir. Radyoterapinin gecikmiř koplasyonu olarak telenjektaziler ya da diđer serebrovaskűler malformasyonlar gűrűlebilir. Bu durum beyinde en iyi T2\* kesitlerde gűrűlen hemosiderin yűklű birikimler řeklinde izlenir. Çocuklarda, radyoterapi almıř beyinlerde eřliđinde kemoterapi uygulaması olsa da, olmasa da, intrakranial kanamaya yol açan bir vaskűlopati gűrűlebilir. Radyasyon nekrozu ve diffűz serebral atrofi radyoterapinin uzun dűnemli komplikasyonlarıdır ve radyasyon tedavisinden aylar veya uzun yıllar sonra ortaya çıkabilir.



**Resim 1:** Kontrastlı T1-ađırlıklı MR incelemesinde hemorajik lezyon etrafında İsviçre peyniri benzeri kontrast tutulumu radyasyon hasarını dűřűndűrmektedir (7).

## **2.2. Perfüzyon MR Görüntüleme:**

Perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, morfolojinin yüksek uzaysal çözünürlüğü ile serebral dokunun fonksiyonel durumu üzerine bilgi sağlayan, 1989'dan beri çeşitli beyin hastalıklarının araştırıldığı, yakın zamanda geliştirilmiş bir tekniktir (9,10).

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan, belirli bir zamanda (dakika) belli bir miktardaki (100 gr) beyin dokusundan geçen kanın miktarını ml cinsinden ifade eder (CBF= cerebral blood flow = beyin kan akımı). Perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme diğer MR tekniklerinin sağlamadığı serebral kan hacmi, serebral kan akımı, serebral kan akımının maksimuma ulaşma zamanı, ortalama geçiş zamanı ve dolaylı yoldan dokunun oksijenizasyon durumu hakkında bilgi verir. Parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumunu ölçer. Bu nedenle perfüzyon yalnızca kan akımının hızı ya da hacmine bağlı değildir; dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler (11). Bilgisayarlı tomografi perfüzyon (BTP) ve perfüzyon MR teknikleri, büyük damar akımlarını saptayan MR ve BT anjiyografinin aksine mikroskopik doku düzeyindeki kan akımına duyarlıdır (12).

Perfüzyon incelemede özel paramanyetik kontrast maddeler kullanılarak dokudaki kan akımı ve dokunun vaskülarizasyonu belirlenir. Böylece; serebral dokuda oluşan hasarlar ve yer kaplayan lezyonların neden olduğu hemodinamik değişiklikler izlenebilir.

### **2.2.1. Perfüzyon görüntüleme parametreleri**

**TTP(*Time to peak, pik zamanı*)** : Kontrast maddenin verilmesinden maksimum konsantrasyon pikine ulaşmaya kadar geçen zamandır. Bu sayede aynı miktarda kan

geçişi CBV haritasından gözlenmesine karşın kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla ulaştığı, gecikmeli gelip gelmediği izlenir.

**CBV (*cerebral blood volume*, beyin kan hacmi)** : 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 g). CBV haritaları konsantrasyon – zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir. CBV haritaları daha çok mikrovasküler yapıyı, kapiller yeni damar oluşumunu göstermede ve bunun relatif olarak saptanmasında hassastır (13).

**CBF (*cerebral blood flow*, beyin kan akımı)** : Dokudaki kapiller akımı gösteren serebral kan akımı, birim zamanda incelenen beyin bölgesinde akan kanın hacmidir. CBF, bir dakikada 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 g/dk). Normal CBF bir dakikada yaklaşık 50 – 60 mililitreden daha büyüktür. CBF'nin 10-12 ml'nin altına inmesinin hücre membranında yetmezliğe ve hücre ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır (11). CBF haritalaması ise, hem serebrovasküler yeterlilik hem de bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir. MR yüksek uzaysal çözünürlüğünden dolayı diğer nükleer tıp uygulamalarına göre daha iyi görüntü kalitesi sağlamaktadır.

**MTT (*mean transit time*, ortalama geçiş zamanı)**: Beyin parankimi boyunca akan kanın arterden girişi ile venden çıkışı arasında katettiği mesafe ile ilgilidir. MTT incelenen beyin bölgesinde kanın ortalama geçiş zamanı olarak tanımlanabilir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir. Bu ilişki aşağıdaki şekilde formüle edilir (14,15).

$$MTT = CBV / CBF$$

MTT haritalaması su molekülünün veya kontrast maddenin hacimsel damar bölgesinden geçişinin aldığı ortalama zamanı gösterir ve genelde saniye ile ifade edilir (16). MTT dolaşımın arteryel tarafından venöz tarafına geçiş için gerekli süre olarak da düşünülebilir.



**PSR (percentage of signal recovery):** Kan beyin bariyerinin bütünlüğünün indikatörüdür. Kontrast maddenin tümör vasküler yatağındaki kaçığının derecesini ve kapiller permeabilitedeki değişimleri gösterir.

### **2.2.2. Perfüzyon görüntülemenin teknik prensipleri**

Perfüzyon MR görüntüleme, kontrast ajanın damar içi uygulanımından sonra beyin dokusu kapiller yatağı boyunca seyri sırasında ardışık görüntüler alınması esasına dayanır. Perfüzyon haritaları elde etmek için iki matematiksel yöntem kullanılır. Bunlardan bir tanesi nondekonvolüsyon metodu, diğeri ise dekonvolüsyon metodudur. Nondekonvolüsyon metodunda kontrast ajanın bolus olarak uygulanmasından sonra beyin parankimine *region of interest* (ROI) yerleştirilir. Fick prensibine göre birim zamanda, ROI içerisindeki kontrast miktarındaki değişiklik kan akımı ile orantılıdır ve bu bölgeyi besleyen arter ile direne eden ven arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak arttırılabilir. Bu ilişki şu şekilde ifade edilir;

$$dCt(t)/dt = CBF \cdot [Ca(t) - Cv(t)] \cdot Ct(t).$$

Bu formül zaman eğrisine karşı doku kontrast konsantrasyonudur ve "time-density curve (TDC)" (zaman–dansite eğrisi) olarak da bilinir.  $Ca(t)$ , besleyici arterin TDC'si ve  $Cv(t)$ , drene edici venin TDC'sidir.

Dekonvolüsyon metodu hem kalitatif hem de kantitatif CBF bilgileri sağlar ve bu yöntem daha yavaş kontrast enjeksiyonuna izin verir. Bu metodun matematiksel ifadesi;  $Ct(t) = CBF \cdot [Ca(t) \otimes R(t)]$  şeklindedir

Bu formülde  $Ct(t)$ , doku;  $Ca(t)$  arteriyel zaman dansite eğrisini gösterir. " $\otimes$ " sembolü matematik konvolüsyon operatörüdür.  $R(t)$  (impulse rezidü fonksiyon) teorik olarak

beyin bölgesini besleyen arterdeki kan akımı ölçümü için kontrast maddenin bolus olarak verilmesinden sonra beklenen idealize doku TDC'sidir. Rezidü fonksiyonun plato süresi verilen kontrast maddenin kapiller yatakta kalış süresini yansıtır.

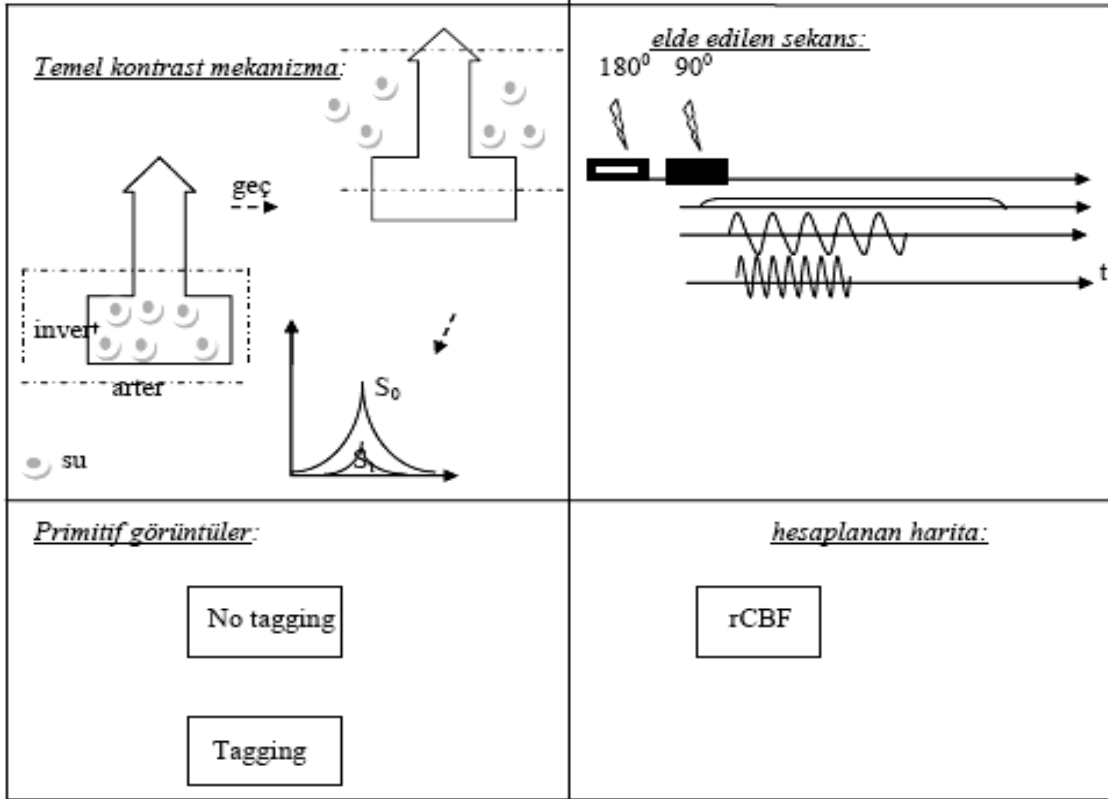
Hem  $R(t)$  hem de serebral kan akımı (CBF) dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir. Hesaplanması için özel matematiksel algoritmalar gerektiren dekonvolüsyon yöntemi görüntü gürültüsüne (noise) son derece duyarlıdır (17). Bu yöntemle hem perfüzyon MR hem de BT perfüzyon görüntüleme ile CBF başarı ile hesaplanabilir (19, 20, 21, 22).

### **2.2.3. Perfüzyon MR teknikleri**

Perfüzyon MR görüntülemesinde kontrast ajan bolus izleme (*contrast agent bolus tracking*) veya *dynamic susceptibility contrast* (DSC) ya da arteryel spin etiketleme (arterial spin labeling) teknikleri kullanılabilir.

**Arterial spin labeling (ASL) tekniği:** Arteryel kanın manyetik alan olarak kullanılması esasına dayanan ve endojen kontrast kullanılan bir tekniktir. Kan içerisindeki su molekülleri inceleme alanına girmeden önce manyetik olarak işaretlenir. Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonlar kesite girdikten sonra alınan görüntüler birbirinden çıkarılarak beyin perfüzyonu konusunda bilgi elde edilebilir. Burada işaretlenen kandaki su molekülleri sadece intravasküler alanda kalmamakta, beyin parankimine de difüzyon göstermektedir (Şekil 1). ASL perfüzyon tekniği, diğer perfüzyon teknikleri ile karşılaştırıldığında pulsların uygulanması arasında geçen süre uzundur. Böylece görüntüleme süresi uzamaktadır. Bu teknikle elde olunan perfüzyon haritaları, yetersiz sinyal-gürültü oranı, dolayısıyla düşük uzaysal çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca analiz programları her MR

cihazında yoktur. Fakat bu teknik gelecekte perfüzyon görüntüleme önemli rol oynayacaktır (11, 18).



Şekil 1: ASL tekniği ile perfüzyon MR görüntüleme.

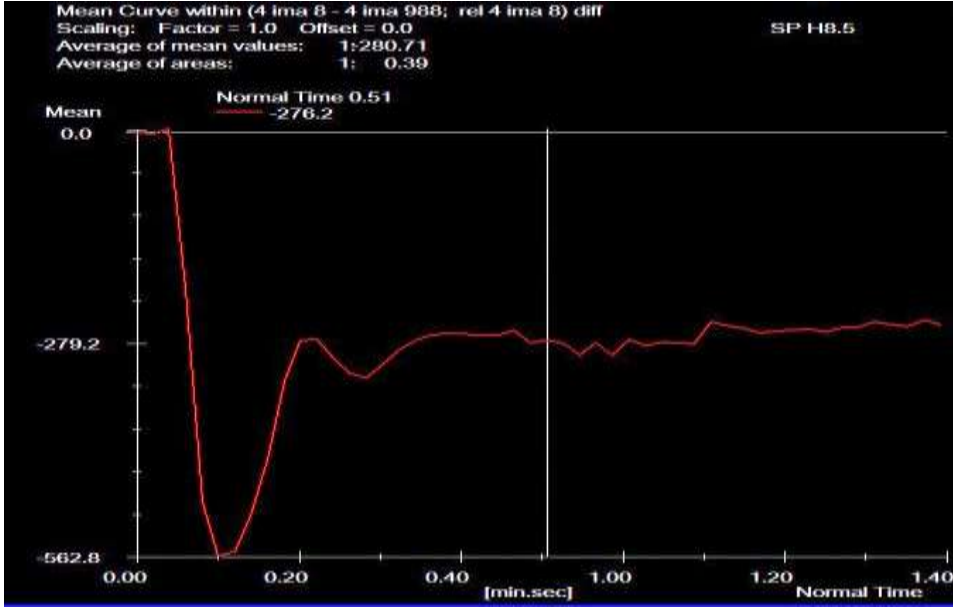
**2. Dynamic susceptibility contrast (DSC) tekniği:** Kontrast ajan bolus izleme tekniği daha yaygın olarak kullanılan tekniktir. Bu teknikte gadolinyumun T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok T2 ya da T2\* *susceptibilite* etkilerinden faydalanılır. T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek için 2-4 misli kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2\* etkilerinden faydalanılır. Gadolinyum damar içerisinde geçişi esnasında T2\* etkisinde azalmaya ve 0,1 mmol/kg'lık standart dozda beyaz cevherde yaklaşık %25 sinyal kaybına neden olur (23). Bunun sebebi paramanyetik maddelerin manyetik alan

distorsiyon etkilerinin olmasıdır. Paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusu yatağı içerisindeki ilk geçişi sırasında sinyalin düşmesi her voksel için zaman / yoğunluk eğrisini yaratmak için kullanılır. Kontrast madde damar içi aralıkta sınırlı olmakla birlikte onun *susceptibilite* etkisi damar duvarının ötesine de ulaşır (24). Böylelikle beyin dokusundaki her voksel için sinyal düşme derecesi hem dokudaki kapiller damarların lokal konsantrasyonlarına hem de kapiller damarlar içerisindeki gadolinyumun konsantrasyonuna bağlıdır.

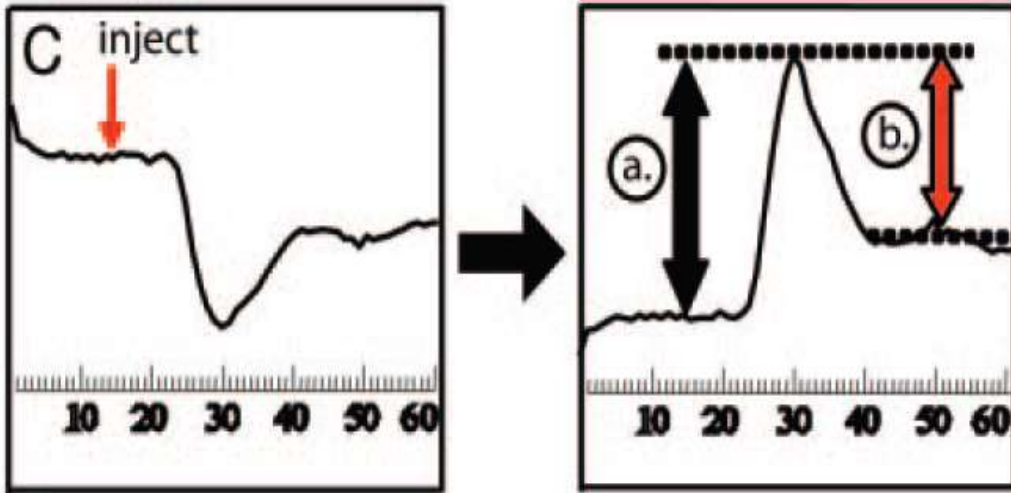
Manyetik alan gradyentlerini hızlıca değiştirilebilen eko-planar görüntüleme yöntemleri çok kesitli perfüzyon MR bilgilerinin toplanmasını kolaylaştırır. Bu amaçla spin-eko ya da gradyent-eko sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen ekoplanar spin-eko sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. Gradyent-eko sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır (26). Bu sekanslar ile hem kapiller yatak damarları hem de daha büyük kapasiteli damarlara ait sinyaller alındığından özellikle venöz yapıların kontaminasyonu CBV'nin gerçek değerinin üstünde hesaplanmasına neden olabilir. Ayrıca gradyent eko sekansları manyetik duyarlılık artefaktlarına daha yatkındır. Bu artefaktlar kesit kalınlığının inceltilmesiyle azaltılabilir. Bu işlem sinyal-gürültü oranını azaltmakla beraber yine de yeterli tanısal görüntü sağlayabilir (11, 25). MR kontrast madde güçlü bir enjektörle genelde saniyede 5 ml hızla gönderilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç mililitre azaltılabilir. Dozun iki katına çıkarılması (0,2 mmol/kg) sinyal/gürültü oranını artırır. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınmalıdır. Kanın kapiller yataktaki seyri esnasında ardışık görüntüler arasındaki zaman aralığı en az 1-2 saniye olmalıdır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir. Kaynak görüntüler zaman-sinyal intensite eğrisini yaratmak için kullanılır (Resim 2). Daha sonra bu eğriler  $\Delta R2 = -\ln[S(t)/S0] / \text{ekotime}$  şeklinde formülize edilen zaman-konsantrasyon eğrisine ( $\Delta R2$ ) dönüştürülür (Şekil 2). S(t) ve S0, belli bir t anındaki ve baseline anındaki sinyal intensiteleridir. DR2 eğrileri analiz edilir ve her piksel için

CBF, CBV, MTT ve *time to peak* (TTP) perfüzyon haritaları elde edilir (Şekil 3). Kesitler arasındaki intervaller arttırılıp temporal rezolüsyon düşürülebilir. Ancak bu durumda zaman-sinyal eğrisi daha az kesinlikle elde edilir. Perfüzyon haritaları yaratabilmek için gerekli olan bilgilerin işlenmesi için uygulayıcı, kontrast maddenin ilk ulaştığı görüntü numarası ile kontrast maddenin beyin dokusu içerisindeki ilk geçişinin bittiği görüntü numarasını programa girmelidir. CBF haritalarının yorumlanmasında ayrıca arteriyel girdi fonksiyonu gibi uygun voksellerin uygulayıcı tarafından seçilmesini gerektirir. rCBV ve rCBF'yi hesaplarırken kullanılan ROI hacmi değişkendir. Düşük ROI ile yapılan ölçümün gürültü, büyük ROI ile yapılan ölçümün ise parsiyel volüm etkisi nedeniyle doğruluk değeri azalır. Bu nedenle ROI değerini lezyon hacmine göre ayarlamak gerekir. En doğru ölçümü yapmak için lezyon alanından yapılan multipl ölçümlerle en yüksek rCBV değeri saptanmalı ve değerlendirmelerde bu dikkate alınmalıdır (26).

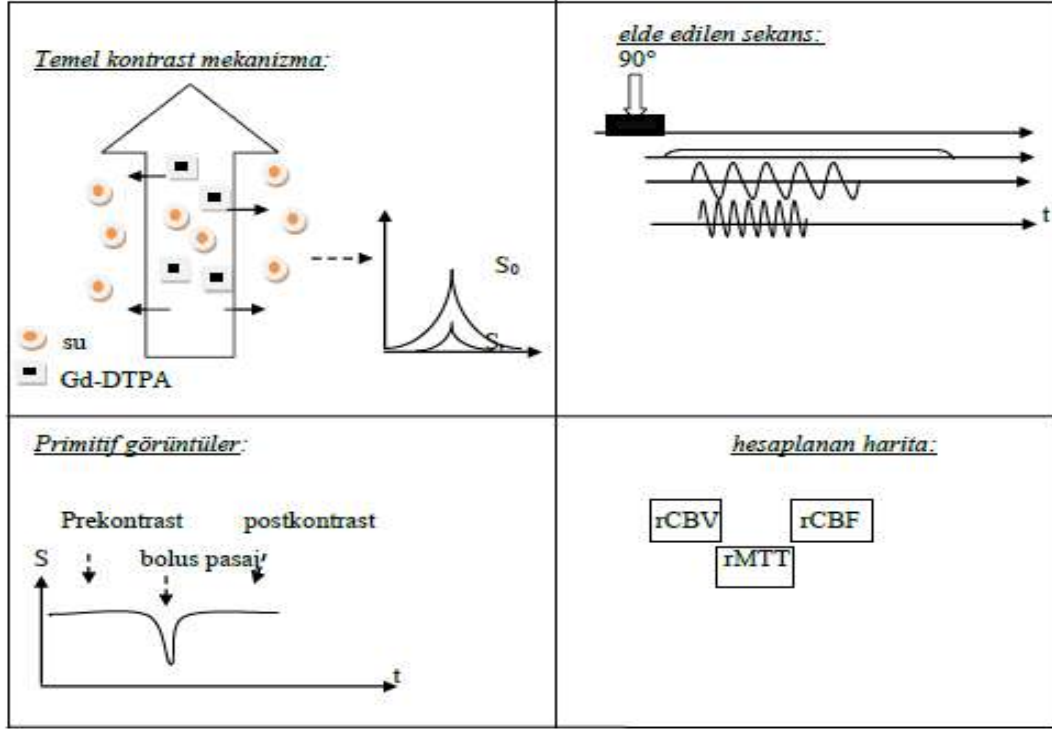
Perfüzyon MR haritaları serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler sağlar. "r" bu haritaların niteliksel (kalitatif) olduğunu ifade etmek için kullanılır (rCBV ve rCBF). CBF'nin kesin niceliksel değerleri klinikte rutin olarak kullanılmayan dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir (11, 27). Günümüzde 1,5 Tesla ve daha güçlü MR sistemlerinde bu analizleri yapacak hazır yazılım programları bulunmaktadır.



**Resim 2:** Zaman-sinyal intensite egrisi. Kontrast maddenin beyne ulaşmasından önce izlenen plato değer kontrastın beyne ulaşması ile derin ve keskin bir iniş gösteriyor (T2 duyarlılık etkisi ). Kontrastın beyni terk etmesi ile birlikte sinyal intensitesi plato değere dönüyor.



**Şekil 2:** Kaynak görüntülerden elde edilen zaman-sinyal intensite eğrileri konsantrasyon zaman eğrilerine ( $\Delta R2$ )  $\Delta R2 = -\ln(S_t/S_0)/TE$  formülünü kullanılarak dönüştürülür.  $S_t$  and  $S_0$ , t ve 0 anındaki sinyal intensiteleridir. Percentage of signal intensity recovery (PSR) değeri  $b/a$  formülü ile elde edilir



Şekil 3:DSC tekniği ile perfüzyon MR görüntüleme.

#### **2.2.4. Perfüzyon MR çekim teknikleri ve klinik uygulamalar**

MR görüntüleme başarılı perfüzyon haritaları yaratmak için yeterli kontrast madde verilmesi gerekir. Uygulama için 18-20 gauge IV (intravenöz) kateter yeterli olmaktadır. Kontrast maddenin aynı formda gönderilmesini sağlayacak güçlü bir enjektör, veri analizini yapan yazılım programı başarılı perfüzyon incelemesi için gereken diğer temel şartlardır (22). Tarayıcı yetmezliği ya da hasta hareketinin sebep olduğu artefaktların olmaması gerekir.

Paramanyetik kontrast ajan (0,1-0,3 mmol/kg) (gadolinium (Gd)), geniş bir katater (18-20 gauge) aracılığıyla, otomatik enjektörle ve saniyede en az 5 ml hızla iv verilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç ml azaltılabilir. Kontrast madde

sonrasında serum fizyolojik enjekte edilir. İncelenecek alanı içine alan 15-20 kesit seçilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınmalıdır. Kanın kapiller yataktaki seyri esnasında ardışık görüntüler arasındaki zaman aralığı en az 1-2 saniye olmalıdır. Çekim süresi 1-2dk olarak ayarlanıp kontrast uygulaması esnasında ve sonrasında en az 60 dinamik görüntü alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir (11).

Perfüzyon MR klinik uygulama alanları içerisinde inme, tümörler, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer), migren, epilepsi, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, ve psikiyatrik bozukluklar yer alır. Perfüzyon MR, özellikle difüzyon MR ile birlikte uygulandığında iskemik dokunun ve varsa iskemi açısından risk altındaki dokunun ortaya konmasında oldukça etkili bir yöntemdir (11). Perfüzyon MR, tümör dokusunun evre ile doğru orantılı vaskülaritesini ortaya koyabilir. Tümör evrelemesinin yanı sıra konvansiyonel incelemede normal dokudan sınırları net ayıramayan tümörlerin cerrahisinde veya biyopsi planlandığında stereotaktik uygulamaya klavuzluk edebilir. Post operatif dönemde rekürren tümör ve radyasyon nekrozunun ayırte dilmesinde yardımcıdır. Perfüzyon MR ile yüksek evreli tümör cerrahisi sonrası hiperperfüze tümör dokusu ile hipoperfüze nekroz alanı ayırımı yapılabilmektedir. Yine post operatif dönemde tümör rekürrensi veya tedaviye cevabın değerlendirilmesi de konvansiyonel görüntülere perfüzyon MR eklendiğinde oldukça güvenilir olmaktadır. Ancak unutulmaması gereken, tüm bunların ayırımının yapılabilmesi için tümör dokusunun hiperperfüze olması şartıdır. İzo veya hipoperfüze tümörlerde ayırım zordur. Bu nedenle postoperatif rekürrens, rezidü ve radyasyon nekrozu açısından tetkik edilecek tümörün preoperatif davranış özelliklerinin perfüzyon ile değerlendirilmiş olması esastır (29, 30).



### 2.2.3. Radyasyon Nekrozunda Perfüzyon MR Görüntüleme

Perfüzyon, birim zamanda belirli bir miktar dokudan geçen kan hacmi olarak tanımlanır. Serebral perfüzyon ise kanda kararlı durumdaki oksijenin kapiller yoluyla serebral dokuya iletimidir. Serebral doku bu metabolik ihtiyaçları perfüzyon yoluyla karşılayabileceği için, dokunun perfüzyon durumunun belirlenmesi, bu dokudaki metabolik faaliyet hakkında dolaylı yoldan bir ölçüm verebilir. Fizyolojik olarak bu değer bir yetişkin beyninde 40-60 ml/100g/dakika aralığında olmalıdır. Düşük perfüzyon hücresel iskemiye neden olabilirken, yüksek perfüzyon bazı tümörler gibi hipervasküler lezyonlarla bağlantılı olabilmektedir (28). MR üzerine ilk perfüzyon MR uygulamasından bu yana ilgi, beyin parankimi perfüzyonunda değişikliğe neden olan çeşitli hastalıklar üzerine yoğunlaşmıştır ki risk altındaki dokunun belirlendiği akut inme de buna dahildir (31). Bu süre boyunca perfüzyon hesaplamalarının altın standardı pozitron emisyon tomografi (PET) olarak kalmıştır (32). Ancak, PET sınırlı sayıdaki enstitüde kullanımda olup, uzun bir tarama süresi ve tekrarlı arteriyel kan örnekleme gerektirmektedir (33). Cihazların kolay ulaşılabilirliği, kısa sonuç alım süresi ve iyileştirilmiş morfolojik veri sağlayan yüksek çözünürlüğü dolayısıyla MR, birçok hastalıkta PET ve Single foton emisyon tomografisi (SPECT) ile karşılaştırıldığında, doku perfüzyonu incelemelerinde üstünlüklere sahiptir (34).

Beyin tümörü nedeniyle cerrahi operasyon geçirmiş olan hastalarda radyoterapi sonrası rekürren tümörün radyoterapiye sekonder doku hasarından ayırt edilmesi etkili tedavi planlaması açısından oldukça önemlidir. Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile bu ayırımın yapılması bazı olgularda çok zor olmaktadır. Bu amaçla floro-2-deoksi-D-glikoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) kullanılmıştır. FDG-PET hipometabolik radyasyon nekrozunun hipermetabolik

rekürren tümöre bağlı kemonekrozdan ayırt edilmesini sağlamaktadır (35, 36). Ancak bu metodun sensitivitesi glukoz ve dolayısıyla FDG kullanımını oldukça düşük olan düşük ya da orta dereceli glial tümörlerde oldukça sınırlı kalmaktadır. FDG-PET'in özellikle geç ortaya çıkan radyasyon hasarının rekürren yüksek dereceli glial tümörlerden ayırımında yararlı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda %80-90 duyarlılık, %50-90 özgüllüğü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca malignite izlenmeyen inflamatuvar olaylarda, subklinik nöbet ve cerrahi sonrası 3 aya kadar olan dokuların iyileşme sürecinde yalancı pozitif FDG tutulumu izlenebilir. Menenjiom tedavisi sırasında radyoterapi alan bir olguda radyasyon nekrozu alanında FDG birikimi bildirilmiştir (37). Ancak, sonraki yıllarda *Schlemmer* ve arkadaşları (38) düşük dereceli astrositom nedeniyle opere olan ve post operatif radyoterapi alan bir olgunun takip MRG incelemesinde saptanan kontrast tutulumu gösteren nodüler kitle lezyonunun FDG-PET incelemesinde yüksek dereceli tümör progresyonu olarak ortaya çıktığını, ancak patolojisinin radyasyon nekrozu ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Perfüzyon MR incelemesi ile beyin tümörlerinde farklı perfüzyonlar izlenmiştir. *Cho* ve arkadaşları (39) en yüksek relatif serebral kan hacmini hemanjioblastomlarda bulmuşlardır. Daha sonra sırasıyla yüksek dereceli gliomlar, metastazlar, düşük dereceli gliomlar ve lenfomalar olarak bildirmişlerdir(39). *Sugahara* ve arkadaşları ise (40) perfüzyon MR incelemesinde relatif serebral kan hacim oranı ( $rCBV_{\text{tümör}}/rCBV_{\text{normal doku}}$ ) rekürren tümörlerde 2.6'nın üzerinde, neoplastik olmayan kontrast tutulumu gösteren dokuda ise 0.6'nın altında bulmuşlardır. Relatif serebral kan hacim oranı 2.6'nın üzerinde ya da 0.6'nın altında olduğu değerlerde 201TI-SPECT ile ileri incelemeye gerek olmadan radyoterapiye bağlı değişikliklerin rekürren tümörden ayırt edilebileceğini bildirmişlerdir. Relatif serebral kan hacim oranı 0.6-2.6 arasında olduğu zaman 201TI-SPECT incelemesine gerek olabileceğini rapor etmişlerdir (40).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilimdalı'nda Şubat 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında yapılmıştır. Üniversitemiz etik kurul komitesi tarafından çalışmamıza onay alınmış olup, hastaların tümü bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmamıza dahil edilmişlerdir.

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Tanıları primer sistemik kanser veya beyin MR'ında metastatik intraaksiyel tümörü olan, herbiri radyoterapi tedavisi almış, RT sonrası ardışık MR görüntüleme progresif, genişleyen ve kontrast tutan lezyonları olan 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hasta çekim sırasında hareketsiz kalamadığı için, bir hasta da operasyonda kullanılan sütür materyaline bağlı artefaktlar nedeniyle, iki hastada da doğru değerlendirme yapılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 39 hasta ve 39 lezyon değerlendirildi. Lezyon boyutları 7mm ile 9 cm arasında değişmekteydi. Bu lezyonların tümör rekürrensi mi, radyasyon nekrozu mu olduğu bilinmiyordu. Hastaların 25'i erkek, 14'ü kadındı ve yaşları 30 ile 75 arasında değişmekteydi (Tablo 1). Çalışmamızda yer alan 5 hasta astrositom, 13 hasta GBM, 3 hasta oligodendrogliom, 1 hasta menenjiom, 10 hasta akciğer ca, 5 hasta meme ca, 1 hasta mide ca, 1 hasta larenx ca metastazı tanısıyla tedavi görmekteydi (Tablo 2). Hastaların tamamı radyasyon tedavisi aldı ancak hastalar arasında dozajlar standardize değildi. Radyasyon tedavisi ile perfüzyon MR uygulaması arasında geçen süre yaklaşık 3 ay ile 1 yıl arasında değişmekteydi. Konvansiyonel MR'da kontrast tutan lezyonun tümör rekürrensi mi, radyasyon nekrozu mu olduğunu ortaya koyabilmek amacıyla hastaların herbirine, perfüzyon MR uygulandı. Tüm

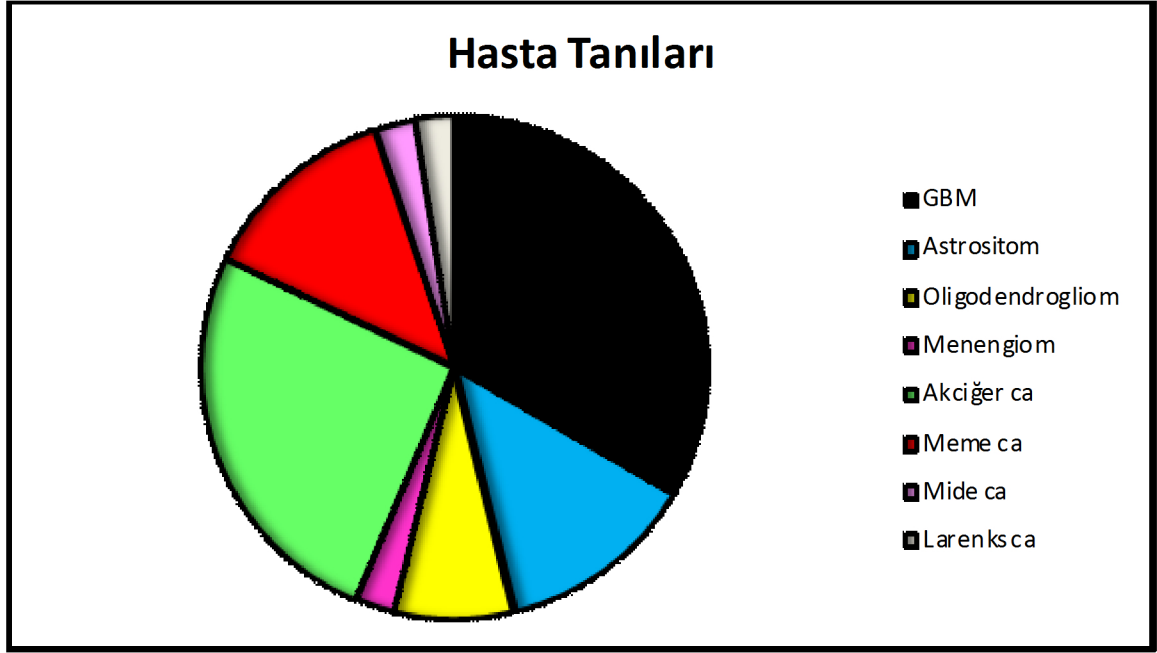
hastalar, takip süresince primer tümöre yönelik tedavilerine devam ettiler ve tüm final ayırıcı tanıları histopatolojik veya klinikoradyolojik olarak yapıldı. Hasta semptomları ve hastaların kemoterapi alıp almaması çalışmada dikkate alınmadı. Üç hasta histopatolojik tanı aldı. Histopatolojik olarak konfirme edilemeyen lezyonlar için perfüzyon MR değerlendirmesinden sonra ardışık üç ay aralıklarla yapılan MR incelemesinde lezyonun boyutlarında değişiklik olmaması veya azalma olmasından dolayı radyasyon nekrozu tanısı konuldu. Perfüzyon MR değerlendirmesinden sonra ardışık yapılan MR tetkiklerinde kontrastlanan lezyonun progresif artmasına bağlı olarak rekürren tümör tanısı konuldu ve bu hastalar da üç aylık takipler sonucunda bu tanıyı aldılar. Radyasyon nekrozu tanısı alan hastalarda ortalama takip süresi 9 ile 18 ay ve tümör rekürrensi tanısı alan hastalarda ortalama takip süresi 8 ile 20 ay oldu.

Sonuç olarak 23 lezyon rekürren tümör ve 9 lezyon radyasyon nekrozu (3 tanesi histopatolojik tanı) tanısı aldı. 7 lezyonda ise radyasyon nekrozu ve tümör rekürrensi birlikte yer almaktaydı.

**Tablo 1:** Hastaların cinsiyet ve ortalama yaş dağılımları.

	Hasta sayısı	Ortalama yaş
<b>Kadın</b>	14(%36)	53,4
<b>Erkek</b>	25(%64)	55,1
<b>Toplam</b>	39(%100)	54,5

**Tablo 2:** Hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı



### 3.2. İstatistik

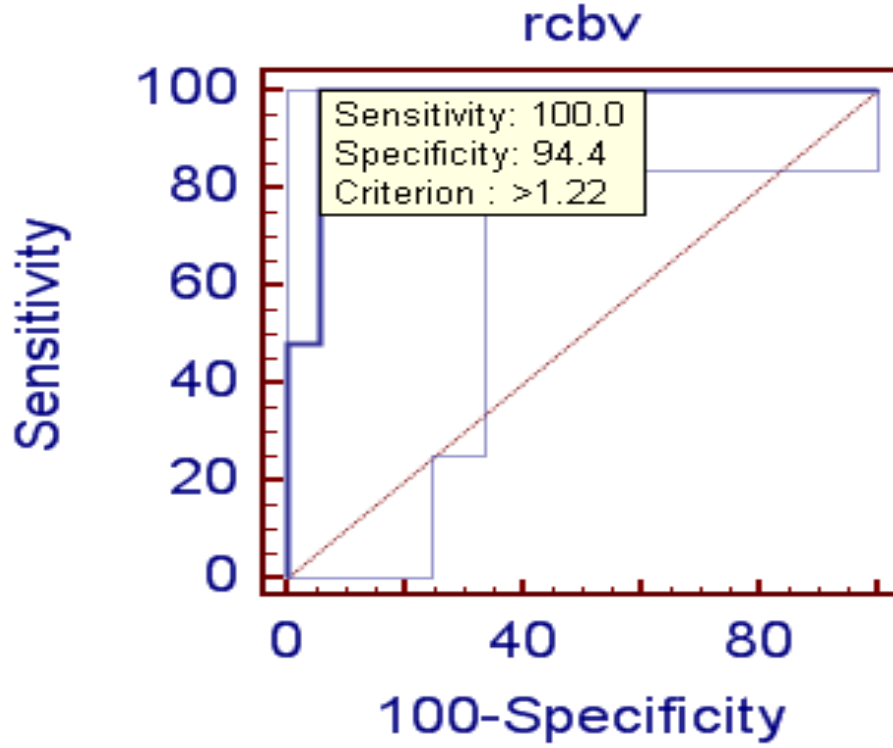
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) ve normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

rCBV ve PSR değerlerinin karşılaştırılmasında, veriler iki grup için homojen olmadığı için bağımsız örnekler (*Independent samples*) Welch t testi kullanıldı.

Eşik değerinin belirlenmesi için *ROC(Receiver - operating characteristics)* analizi yapıldı (Tablo 3 ve 4).

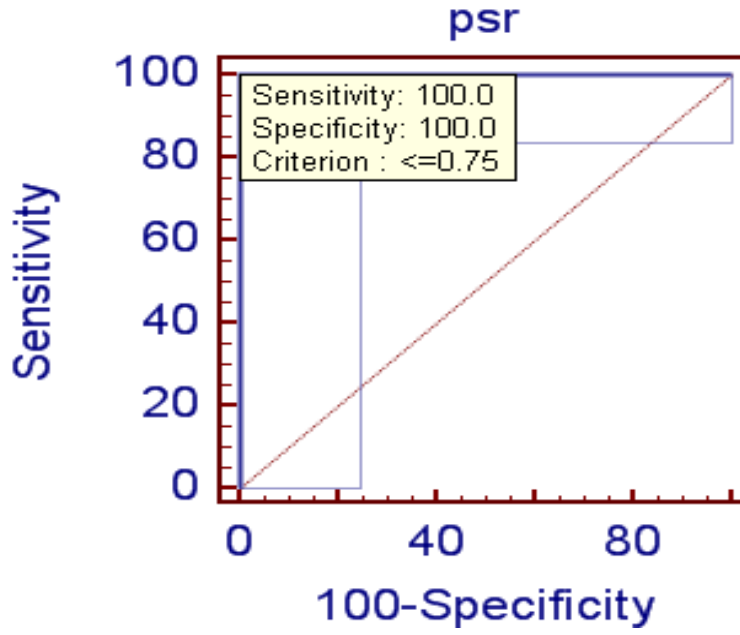
Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık saptandı(Tablo 5).

**Tablo 3:** Radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında rCBV için sınır değer ölçümü, ROC analizi.



Kriter	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>=0.26	100.00	88.1 - 100.0	0.00	0.0 - 18.5	1.00		61.7	
>0.26	100.00	88.1 - 100.0	5.56	0.1 - 27.3	1.06	0.00	63.0	100.0
>0.29	100.00	88.1 - 100.0	11.11	1.4 - 34.7	1.12	0.00	64.4	100.0
>0.32	100.00	88.1 - 100.0	16.67	3.6 - 41.4	1.20	0.00	65.9	100.0
>0.42	100.00	88.1 - 100.0	22.22	6.4 - 47.6	1.29	0.00	67.4	100.0
>0.48	100.00	88.1 - 100.0	27.78	9.7 - 53.5	1.38	0.00	69.0	100.0
>0.53	100.00	88.1 - 100.0	33.33	13.3 - 59.0	1.50	0.00	70.7	100.0
>0.58	100.00	88.1 - 100.0	38.89	17.3 - 64.3	1.64	0.00	72.5	100.0
>0.7	100.00	88.1 - 100.0	50.00	26.0 - 74.0	2.00	0.00	76.3	100.0
>0.74	100.00	88.1 - 100.0	55.56	30.8 - 78.5	2.25	0.00	78.4	100.0
>0.76	100.00	88.1 - 100.0	61.11	35.7 - 82.7	2.57	0.00	80.6	100.0
>0.82	100.00	88.1 - 100.0	66.67	41.0 - 86.7	3.00	0.00	82.9	100.0
>1.03	100.00	88.1 - 100.0	72.22	46.5 - 90.3	3.60	0.00	85.3	100.0
>1.07	100.00	88.1 - 100.0	77.78	52.4 - 93.6	4.50	0.00	87.9	100.0
>1.14	100.00	88.1 - 100.0	83.33	58.6 - 96.4	6.00	0.00	90.6	100.0
>1.22 *	100.00	88.1 - 100.0	94.44	72.7 - 99.9	18.00	0.00	96.7	100.0
>1.87	96.55	82.2 - 99.9	94.44	72.7 - 99.9	17.38	0.037	96.6	94.4
>1.97	93.10	77.2 - 99.2	94.44	72.7 - 99.9	16.76	0.073	96.4	89.5
>2.06	89.66	72.6 - 97.8	94.44	72.7 - 99.9	16.14	0.11	96.3	85.0
>2.2	86.21	68.3 - 96.1	94.44	72.7 - 99.9	15.52	0.15	96.2	81.0
>2.28	82.76	64.2 - 94.2	94.44	72.7 - 99.9	14.90	0.18	96.0	77.3
>2.34	79.31	60.3 - 92.0	94.44	72.7 - 99.9	14.28	0.22	95.8	73.9
>2.43	75.86	56.5 - 89.7	94.44	72.7 - 99.9	13.66	0.26	95.7	70.8
>2.5	72.41	52.8 - 87.3	94.44	72.7 - 99.9	13.03	0.29	95.5	68.0
>2.52	68.97	49.2 - 84.7	94.44	72.7 - 99.9	12.41	0.33	95.2	65.4
>2.64	65.52	45.7 - 82.1	94.44	72.7 - 99.9	11.79	0.37	95.0	63.0
>2.75	62.07	42.3 - 79.3	94.44	72.7 - 99.9	11.17	0.40	94.7	60.7
>2.76	58.62	38.9 - 76.5	94.44	72.7 - 99.9	10.55	0.44	94.4	58.6
>2.84	55.17	35.7 - 73.6	94.44	72.7 - 99.9	9.93	0.47	94.1	56.7
>2.89	51.72	32.5 - 70.6	94.44	72.7 - 99.9	9.31	0.51	93.7	54.8
>2.9	48.28	29.4 - 67.5	94.44	72.7 - 99.9	8.69	0.55	93.3	53.1
>2.92	48.28	29.4 - 67.5	100.00	81.5 - 100.0		0.52	100.0	54.5
>3.08	44.83	26.4 - 64.3	100.00	81.5 - 100.0		0.55	100.0	52.9
>3.12	41.38	23.5 - 61.1	100.00	81.5 - 100.0		0.59	100.0	51.4
>3.14	37.93	20.7 - 57.7	100.00	81.5 - 100.0		0.62	100.0	50.0
>3.35	34.48	17.9 - 54.3	100.00	81.5 - 100.0		0.66	100.0	48.6
>3.54	31.03	15.3 - 50.8	100.00	81.5 - 100.0		0.69	100.0	47.4
>3.83	27.59	12.7 - 47.2	100.00	81.5 - 100.0		0.72	100.0	46.2
>3.84	24.14	10.3 - 43.5	100.00	81.5 - 100.0		0.76	100.0	45.0
>3.85	20.69	8.0 - 39.7	100.00	81.5 - 100.0		0.79	100.0	43.9
>3.95	17.24	5.8 - 35.8	100.00	81.5 - 100.0		0.83	100.0	42.9
>3.99	13.79	3.9 - 31.7	100.00	81.5 - 100.0		0.86	100.0	41.9
>4.19	10.34	2.2 - 27.4	100.00	81.5 - 100.0		0.90	100.0	40.9
>4.22	6.90	0.8 - 22.8	100.00	81.5 - 100.0		0.93	100.0	40.0
>4.33	3.45	0.09 - 17.8	100.00	81.5 - 100.0		0.97	100.0	39.1
>4.36	0.00	0.0 - 11.9	100.00	81.5 - 100.0		1.00		38.3

**Tablo 4:** Radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında PSR için sınır değer ölçümü, ROC analizi.



Kriter	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
< 0.15	0.00	0.0 - 11.9	100.00	81.5 - 100.0		1.00		38.3
<=0.15	3.45	0.09 - 17.8	100.00	81.5 - 100.0		0.97	100.0	39.1
<=0.23	6.90	0.8 - 22.8	100.00	81.5 - 100.0		0.93	100.0	40.0
<=0.3	10.34	2.2 - 27.4	100.00	81.5 - 100.0		0.90	100.0	40.9
<=0.33	13.79	3.9 - 31.7	100.00	81.5 - 100.0		0.86	100.0	41.9
<=0.41	17.24	5.8 - 35.8	100.00	81.5 - 100.0		0.83	100.0	42.9
<=0.48	20.69	8.0 - 39.7	100.00	81.5 - 100.0		0.79	100.0	43.9
<=0.51	31.03	15.3 - 50.8	100.00	81.5 - 100.0		0.69	100.0	47.4
<=0.55	34.48	17.9 - 54.3	100.00	81.5 - 100.0		0.66	100.0	48.6



<=0.57	37.93	20.7 - 57.7	100.00	81.5 - 100.0		0.62	100.0	50.0
<=0.58	41.38	23.5 - 61.1	100.00	81.5 - 100.0		0.59	100.0	51.4
<=0.59	44.83	26.4 - 64.3	100.00	81.5 - 100.0		0.55	100.0	52.9
<=0.6	48.28	29.4 - 67.5	100.00	81.5 - 100.0		0.52	100.0	54.5
<=0.61	51.72	32.5 - 70.6	100.00	81.5 - 100.0		0.48	100.0	56.2
<=0.62	65.52	45.7 - 82.1	100.00	81.5 - 100.0		0.34	100.0	64.3
<=0.63	68.97	49.2 - 84.7	100.00	81.5 - 100.0		0.31	100.0	66.7
<=0.65	75.86	56.5 - 89.7	100.00	81.5 - 100.0		0.24	100.0	72.0
<=0.66	79.31	60.3 - 92.0	100.00	81.5 - 100.0		0.21	100.0	75.0
<=0.68	82.76	64.2 - 94.2	100.00	81.5 - 100.0		0.17	100.0	78.3
<=0.69	86.21	68.3 - 96.1	100.00	81.5 - 100.0		0.14	100.0	81.8
<=0.7	93.10	77.2 - 99.2	100.00	81.5 - 100.0		0.069	100.0	90.0
<=0.72	96.55	82.2 - 99.9	100.00	81.5 - 100.0		0.034	100.0	94.7
<=0.75*	100.00	88.1 - 100.0	100.00	81.5 - 100.0		0.00	100.0	100.0
<=0.76	100.00	88.1 - 100.0	94.44	72.7 - 99.9	18.00	0.00	96.7	100.0
<=0.79	100.00	88.1 - 100.0	83.33	58.6 - 96.4	6.00	0.00	90.6	100.0
<=0.81	100.00	88.1 - 100.0	77.78	52.4 - 93.6	4.50	0.00	87.9	100.0
<=0.86	100.00	88.1 - 100.0	72.22	46.5 - 90.3	3.60	0.00	85.3	100.0
<=0.87	100.00	88.1 - 100.0	66.67	41.0 - 86.7	3.00	0.00	82.9	100.0
<=0.89	100.00	88.1 - 100.0	61.11	35.7 - 82.7	2.57	0.00	80.6	100.0
<=0.96	100.00	88.1 - 100.0	55.56	30.8 - 78.5	2.25	0.00	78.4	100.0
<=0.97	100.00	88.1 - 100.0	50.00	26.0 - 74.0	2.00	0.00	76.3	100.0
<=1.07	100.00	88.1 - 100.0	44.44	21.5 - 69.2	1.80	0.00	74.4	100.0

<=1.13	100.00	88.1 - 100.0	38.89	17.3 - 64.3	1.64	0.00	72.5	100.0
<=1.15	100.00	88.1 - 100.0	33.33	13.3 - 59.0	1.50	0.00	70.7	100.0
<=1.16	100.00	88.1 - 100.0	22.22	6.4 - 47.6	1.29	0.00	67.4	100.0
<=1.17	100.00	88.1 - 100.0	16.67	3.6 - 41.4	1.20	0.00	65.9	100.0
<=1.18	100.00	88.1 - 100.0	11.11	1.4 - 34.7	1.12	0.00	64.4	100.0
<=1.31	100.00	88.1 - 100.0	5.56	0.1 - 27.3	1.06	0.00	63.0	100.0
<=1.38	100.00	88.1 - 100.0	0.00	0.0 - 18.5	1.00		61.7	

**Tablo 4 (Devam):** Radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında PSR için sınır değeri ölçümü, ROC analizi.

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
rcbv	Equal variances assumed	4.438	.041	-10.520	45	.000	-2.25004	.21389	-2.68084	-1.81924
	Equal variances not assumed			-11.133	42.378	.000	-2.25004	.20210	-2.65778	-1.84229
psr	Equal variances assumed	4.129	.048	9.298	45	.000	.46278	.04977	.36253	.56303
	Equal variances not assumed			8.762	29.599	.000	.46278	.05281	.35485	.57070

**Tablo 5:** İstatistiksel olarak anlamlılık.

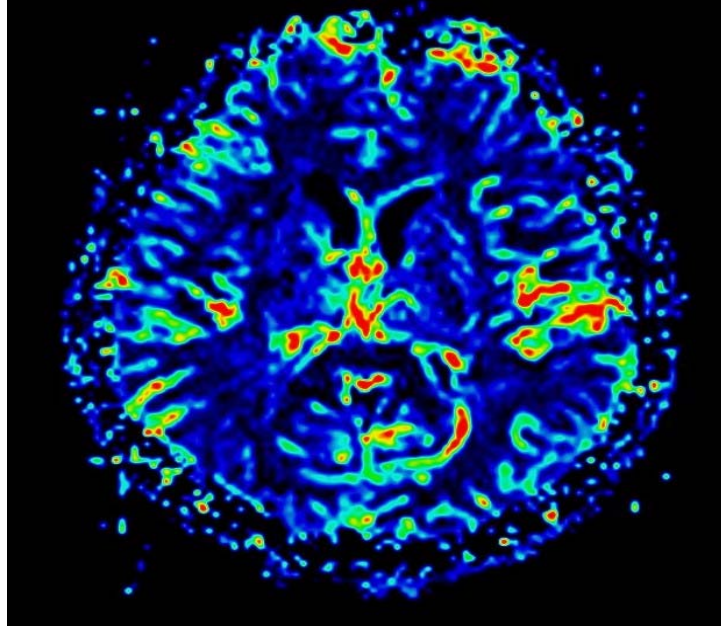
### 3.3. MR Görüntüleme

Tüm olgular 1.5 Tesla MR cihazı (Magnetom Vision: Siemens Erlangen, Almanya) ile kafa koili kullanılarak incelendi. Konvansiyonel MR, perfüzyon MR görüntüleri ve post-kontrast görüntüler arka arkaya tek seansta alındı. İşlem öncesi antekübital vene 18-20 *gauge* katater yerlestirildi. Üç plan *lokalizer* (TR/TE 9,5/5 ms), aksiyel planda T1 ağırlıklı spin eko (TR/TE 409/11 ms , 320x240*matrix*, 1NEX) aksiyel planda T2 ağırlıklı FSE (*fast spin echo*) (TR/TE 3760/114 ms, 512x424*matrix*, 2NEX) alındı.

Perfüzyon MR görüntülerini elde etmek amacıyla, ekoplanar spin eko T2\* ağırlıklı dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon tekniği kullanıldı( epfid2d1-128 DSC, TR/TE 2030/51ms 1000 msn/20, 90° *flip angle*, 128x128 *matrix* ve 1NEX). Görüntüler aksiyel planda tüm beyni içerecek şekilde elde edildi. Kontrast madde verilmeden önce birkaç saniye bazal görüntü serisi alındı. Daha sonra 0,1 mmol/kg kontrast madde pompa enjektör kullanılarak antekübital venden 5 ml/s hızla bolus enjeksiyonu şeklinde uygulandı. Hemen ardından ven içerisinde kalan da dahil olmak üzere tüm kontrast maddeyi dolaşıma verebilmek için aynı hızda 100 ml NaCl 5ml/sn hızla verildi. Çalışmamızda 72s içerisinde her biri 20 görüntüden oluşan ardışık görüntüler 50 kez tekrarlanarak toplam 1000 kesit elde edildi. Perfüzyon görüntülemenin hemen ardından üç plan kontrastlı T1 ağırlıklı gradyent eko görüntüler tüm beyni kapsayacak şekilde, kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerin parametreleri kullanılarak alındı.

### 3.4. Lezyon Değerlendirme

Elde edilen postkontrast imajlar ve işlenmemiş ekoplanar gradient eko imajların işlenebilmesi için iş istasyonuna(*Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany*) aktarıldı. rCBV haritaları MR sistemindeki hazır yazılım programları ile elde edildi. DSC imajlarından *voksel by voksel* tabanlı CBV haritaları (Resim 3) ve bununla ilgili T2\* *susceptibility* sinyal-intensite-zaman eğrileri elde edildi



**Resim 3.** Normal CBV Haritası

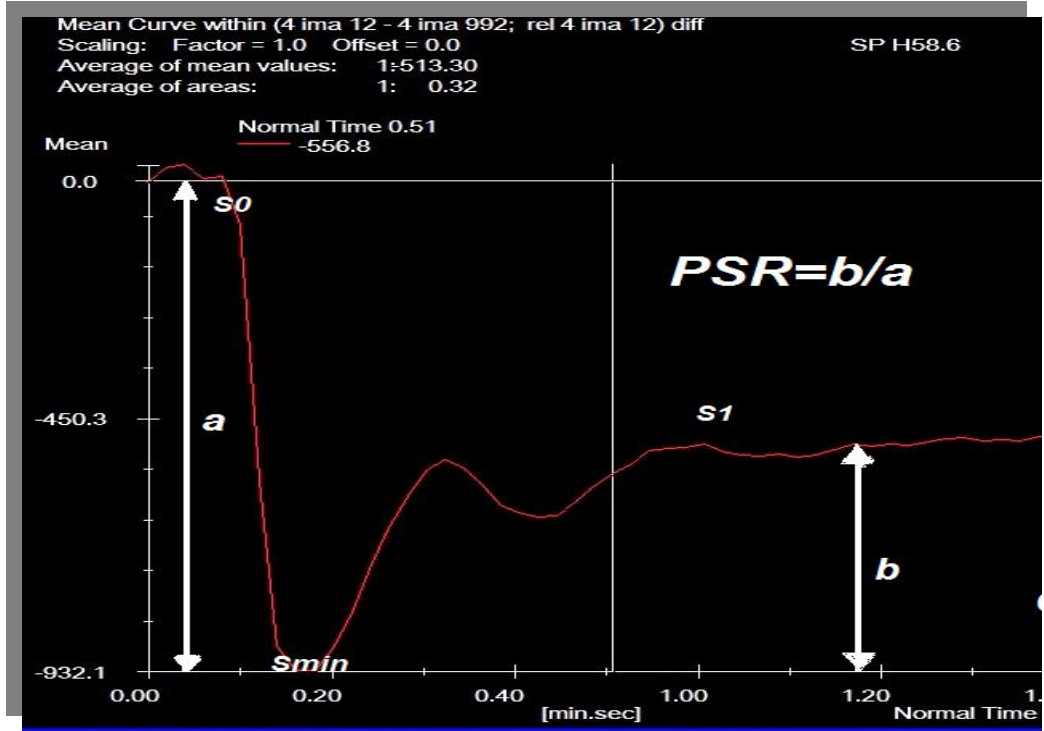
rCBV ve rCBF'yi hesaplamak için kullanılan ROI'ler vasküler yapıların üzerine konmadı. ROI'ler kistik olmayan kitlelere, tümörün sınırlarına, kontrast tutan tümörün çevresindeki anormal MR sinyallerine ve kontrast tutan ya da tutmayan tümörlerin çevresindeki normal dokulara konuldu. ROI değeri lezyon hacmine göre ayarlamakla birlikte ROI hacmi yaklaşık 3-6 mm<sup>3</sup> arasında tutuldu. En doğru ölçümü yapmak için lezyon alanından yapılan multipl ölçümlerle lezyonlara 3 ile 5 arasında ROI konuldu ve en yüksek rCBV değerleri seçildi (25). Alınan en yüksek ROI karşı hemisferdeki ak madde ile karşılaştırıldı. Relatif serebral kan hacim oranları ( $\text{max rCBV tümör/rCBV}$

normal) elde edildi. Bunun amacı normal ve patolojik beyin parankimi arasındaki hemodinamik değişkenleri ölçümlerle stabilize edebilmektir.

Perfüzyon MR görüntülerinden elde edilen T2 sinyal yoğunluk zaman eğrilerinin analizinde, bu eğrilerden elde edilen tüm örnekler, rCBV, PSR değerlerinin elde edilmesinde kullanıldı. Radyasyon nekrozu ve rekürren tümörlerdeki eğriler elde edildi. PSR şekil 4' deki gibi ölçüldü. PSR sinyal intensite yüzdesi S1 (en sondaki postkontrast sinyal yoğunluğu), Smin (bolus kontrast anındaki en düşük sinyal yoğunluğu) ve So(kontrast öncesi bazal sinyal yoğunluğu) değerleri hesaplanarak belirlendi (41).

$$PSR = B / A (S1 - Smin / So - Smin)$$

Ortalama, maksimum ve minimum rCBV, PSR, değerleri her transaksial kesitte kontrastlanan lokalizasyonda ölçüldü. Her hasta için bu değerlerin ortalaması alın



Şekil 4: PSR ölçümü.  $PSR = B / A (S1 - Smin / So - Smin)$ .

#### 4. BULGULAR

Kontrast tutan lokalizasyonda radyasyon nekrozu ile karşılaştırıldığında rekürren tümörde bulunan maksimum, minimum ve ortalama rCBV ve PSR değerleri tablo 6'da verilmiştir. Rekürren tümör olan olguların rCBV ortalamaları anlamlı olarak yüksek bulunurken, nekroz olan olguların PSR ortalamaları yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Sonuç	N	Ortalama	Std. Sapma	Std.Ort.Hata
rCBV	18	.8444	.60531	.14267
	29	3.0945	.77081	.14314
PSR	18	1.0228	.19112	.04505
	29	.5600	.14847	.02757

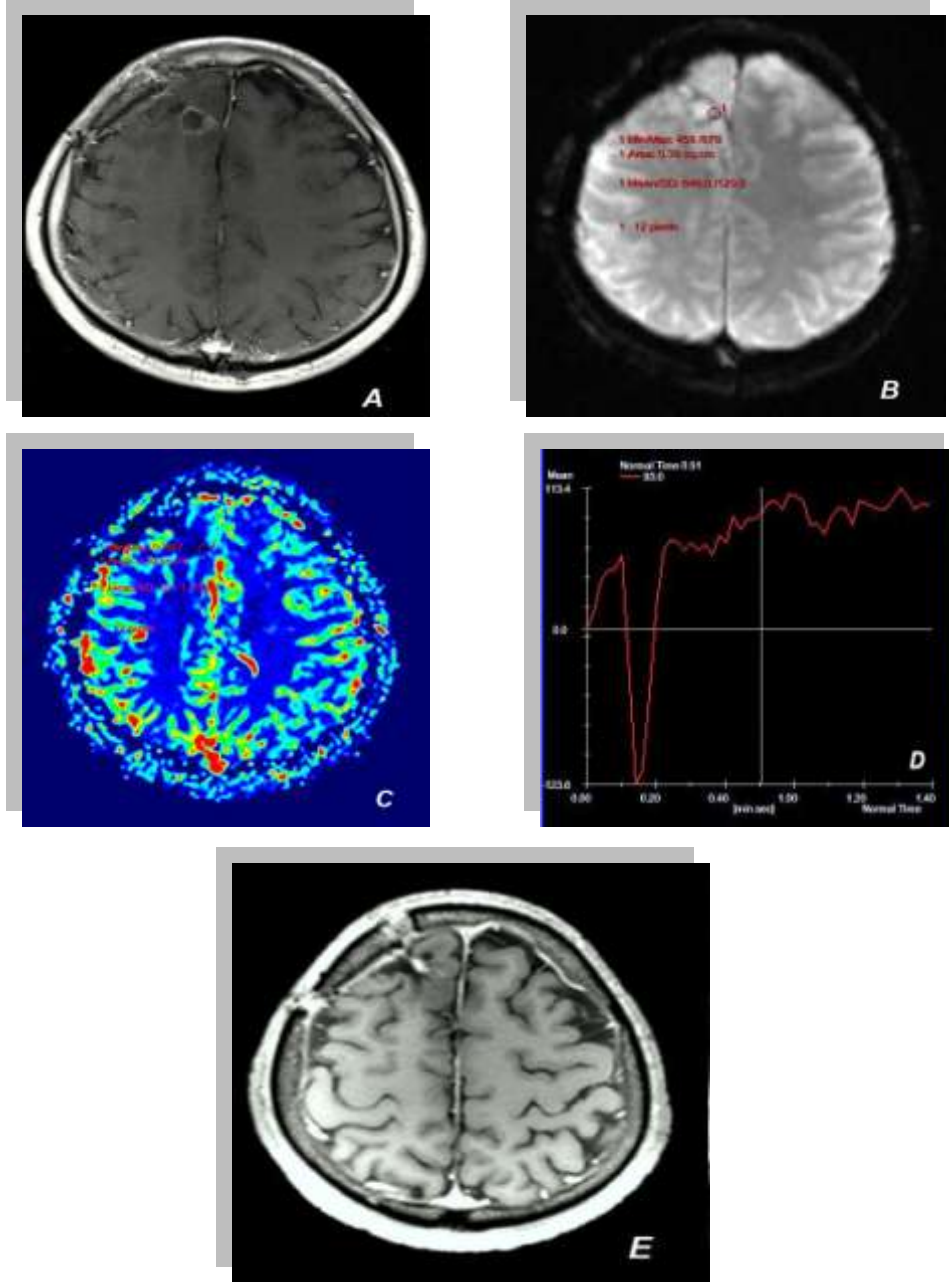
**Tablo 6:** Radyasyon nekrozu ve tümör rekürrensinde ortalama, maksimum ve minimum rCBV ve PSR değerleri.

Radyasyon nekrozu grubu ile karşılaştırıldığında rekürren tümör grubunda rCBV değerleri daha yüksek bulundu (Resim 2 ve 3). rCBV için 1,22 değeri eşik değer kabul edildiğinde %100 duyarlılık ve %94,4 özgüllük oranları elde edildi ( Tablo 7).

Radyasyon nekrozu grubu ile karşılaştırıldığında rekürren tümör grubunda istatistik olarak anlamlı düşük PSR değerleri bulundu ( $P<0,01$ ). PSR için  $>75.5$  değerleri radyasyon nekrozunu gösterir (Resim 1 ve 3). Eşik değer %75.5 olarak kabul edildiğinde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük oranları elde edildi (Tablo 7).

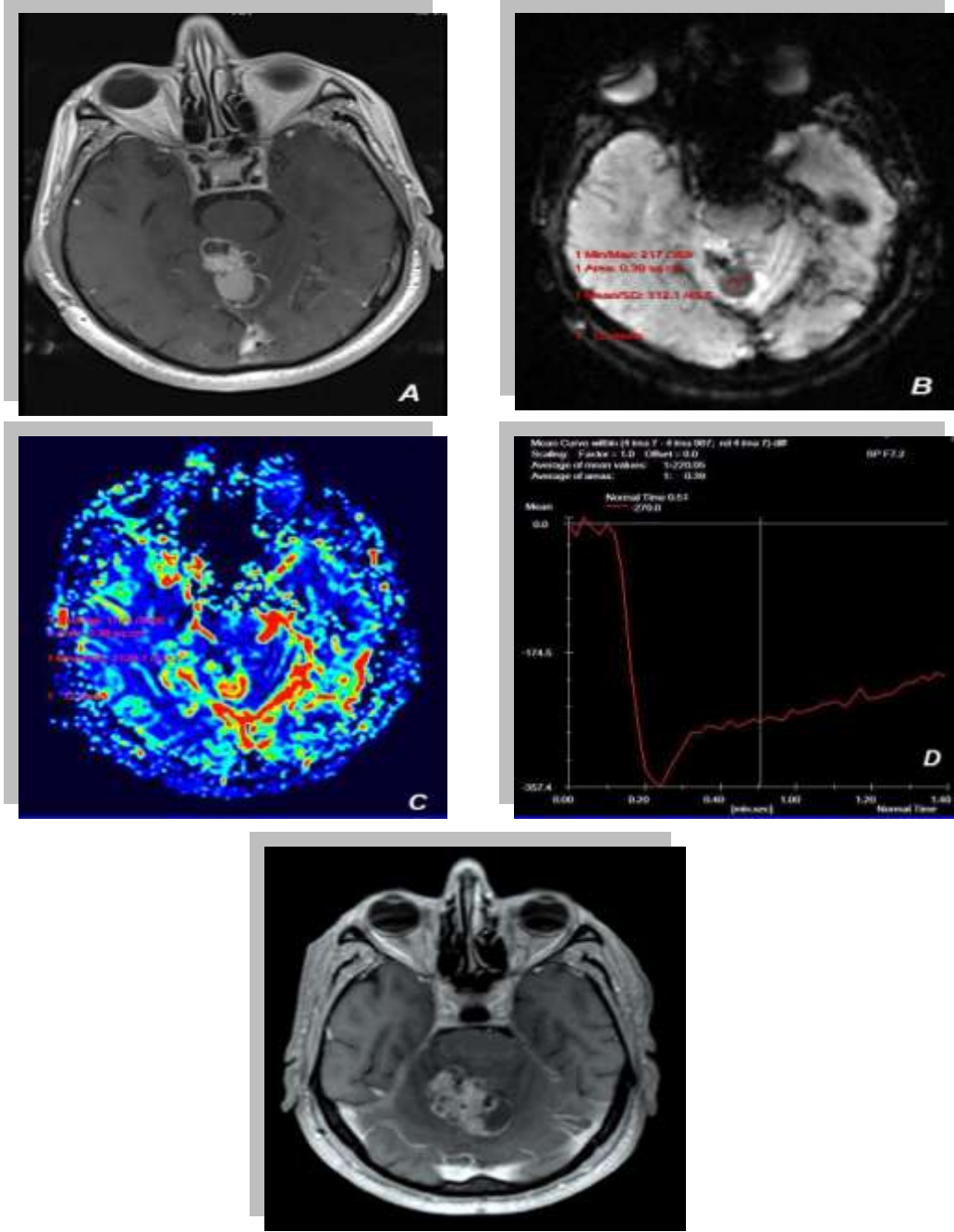
**Tablo 7:** rCBV ve PSR için eşik değerler, sensitivite ve spesivite değerleri.

İstatistik	PSR=0,75	rCBV=1,22
Duyarlılık	%100	%94,4
Özgüllük	%100	%100

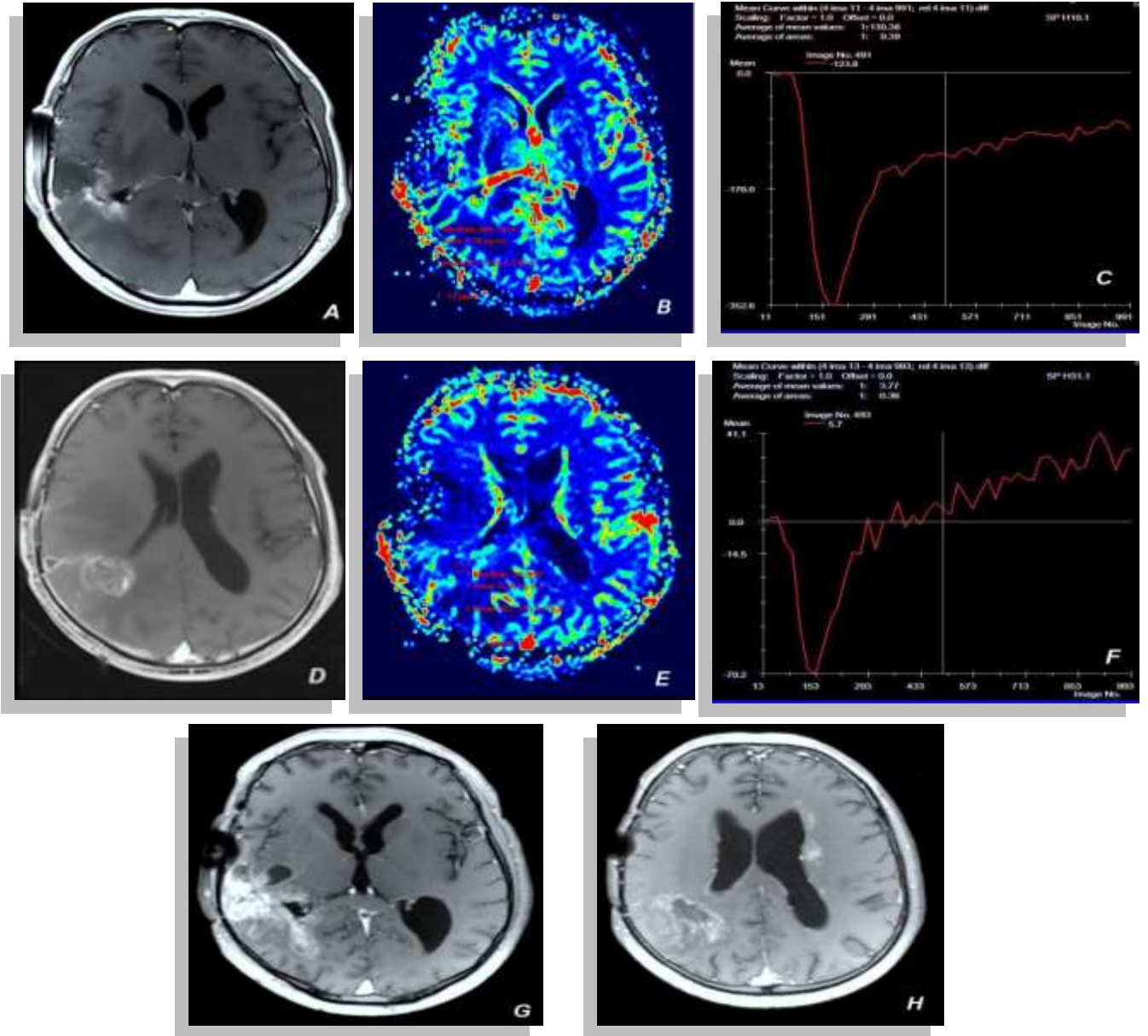


**Resim 1:** Astrozitom tanılı, 45 yaşında erkek hasta. A) C+T1A imajda sağ frontal lobda kontrast tutan lezyon izlenmiştir. B) Perfüzyon görüntüsü. C) CBV haritasında perfüzyonda azalma izlenmiş olup rCBV değeri 0,7 olarak hesaplanmıştır. D) Zaman-intensite eğrisi nekrozu desteklemektedir(PSR:%118 hesaplanmış olup eşik değer olan %75,5'in oldukça üzerindedir.). E) Kontrol C+T1A imajda lezyonun tamamen kaybolduğu görülmüştür.





**Resim 2:** Metastatik akciğer ca tanılı 65 yaşında erkek hasta. A) C+T1A imajda vermiş lokalizasyonunda kontrast tutan kitle lezyonu. B) Perfüzyon görüntüsü. C) CBV haritasında perfüzyonda artış izlenmiş olup rCBV değeri 2,76 olarak hesaplanmıştır. D) Zaman-intensite eğrisi tümörü desteklemektedir (PSR:%51 hesaplanmış olup eşik değer olan %75,5'in altındadır ). E) Kontrol C+T1A imajlarda lezyon boyutlarında artış izlenmiştir.



**Resim 3:** GBM tanılı 54 yaşında erkek hasta. A) C+T1A imajda sağ parietal lobda kontrast tutan kitle lezyonu. B) Perfüzyon görüntüsü ve rCBVölçüm değerleri. CBV haritasında perfüzyonda azalma izlenmiş ve rCBV değeri bu lokalizasyonda 0,7 olarak hesaplanmıştır. C) Zaman intensite eğrisi nekrozu desteklemektedir (PSR:%116). D) C+T1A kesitlerde kitlenin devamı. E) CBV haritasında bu lokalizasyonda perfüzyonda artış izlenmiş olup rCBV değeri 4,19 olarak hesaplanmıştır. F) Zaman-intensite eğrisi tümörü desteklemektedir (PSR:%65). G) ve H) Kontrol C+T1A imajlarda tümör okalizasyonunda kitlede belirgin progresyon ve nekroz lokalizasyonunda nekrotik komponentte artış izlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

İntrakranial tümörü olan hastalarda radyoterapi sonrası rekürren tümörün radyoterapiye sekonder doku hasarından ayırt edilmesi etkili tedavi planlaması açısından oldukça önemli bir konudur. Konvansiyonel MR görüntüleme ile bu ayrımın yapılması bazı olgularda çok zor olmaktadır. Kontrastlı MR incelemelerinde tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozu görüntüleri birbirine benzerdir. Sonuç olarak bu progresif kontrast tutan lezyonların neye bağlı olduklarını söylemek çok zordur.

Bugüne kadar radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında çeşitli görüntüleme metodları kullanılmıştır. Uzun süre perfüzyon hesaplamalarının altın standardı olan PET konusunda olumlu ve olumsuz sonuçları olan pekçok çalışma bulunmaktadır (48). Daha önce yapılan PET çalışmaları radyasyon hasarı olan alanların normal beyin dokusundan daha düşük glukoz metabolizmasına sahip olduğunu göstermişlerdir (35). *Langleben* ve arkadaşları (49) geç gecikmeli radyasyon hasarını rekürren yüksek dereceli gliomdan ayırt ederken PET duyarlılığının %80-90 ve özgüllüğünün de %50-90 olduğunu rapor etmişlerdir.

FDG-PET kullanımı konusunda yapılan çalışmalar bu iki durumu ayırt etmede karışık sonuçlar ortaya koymaktadır. 18 florodeoksiglukoz bu amaçla en geniş şekilde kullanılan ajandır ve ilk raporlar radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırt edebileceğini öngörürken, sonraki çalışmalar sonuçlardaki kesinliğin ilk çalışmalara kıyasla önemli oranda daha az olduğunu belirtmektedirler (36, 50). FDG-PET hipometabolik radyasyon nekrozunun hipermetabolik rekürren tümöre bağlı kemonekrozdan ayırt edilmesini sağlamaktadır (35, 36). Ancak bu metodun sensitivitesi glukoz ve dolayısıyla FDG kullanımı oldukça düşük olan düşük ya da orta dereceli glial tümörlerde oldukça sınırlı kalmaktadır. Histopatolojik olarak doğrulanmış 15 hastadan oluşan bir başka çalışmada rekürren tümörü radyasyon nekrozundan ayırt etmek için FDG-PET'in sadece %43 duyarlılığının olduğunu ve 6 ml'den küçük lezyonlarda

doğruluk payının en az olduğu rapor edilmiştir (51). FDG-PET'in özellikle geç ortaya çıkan radyasyon hasarının rekürren yüksek dereceli glial tümörlerden ayrımında yararlı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda %80-90 duyarlılık, %50-90 özgüllük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca malignite izlenmeyen inflamatuvar olaylarda, subklinik nöbet ve cerrahi sonrası 3 aya kadar olan dokuların iyileşme sürecinde yalancı pozitif FDG tutulumu izlenebilir. Menenjiom tedavisi sırasında radyoterapi alan bir olguda radyasyon nekrozu alanında FDG birikimi bildirilmiştir (37). Ancak, sonraki yıllarda *Schlemmer* ve arkadaşları (38) düşük dereceli astrositom nedeniyle opere olan ve post operatif radyoterapi alan bir olgunun takip MRG incelemesinde saptanan kontrast tutulumu gösteren nodüler kitle lezyonunun FDG-PET incelemesinde yüksek dereceli tümör progresyonu olarak ortaya çıktığını, ancak patolojisinin radyasyon nekrozu ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

PET ve SPECT incelemeleri intrakranial lezyonlardaki metabolik parametreleri ölçerek radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırmada bize yardımcı olmaktadır (52).

*Yoshii* ve arkadaşları (53) radyasyon nekrozunun tümör rekürrensinden ayırıcı tanısında 201Tl SPECT'in konvansiyonel MR'a üstünlüğünü göstermişlerdir.

*Vos* ve arkadaşları (54) 201Tl SPECT'in radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırıcı tanısında duyarlılığını %43-100, özgüllüğünü de %25-100 olarak bildirmiştir. Bir diğer çalışma Teknesyum 99m'nin 201Tl SPECT'e göre 140 keV enerji ve yüksek foton akışı avantajları olduğunu bildirmiş ve bu sayede yüksek uzaysal çözünürlük ve özellikle de hastaya düşük radyasyon verilmesinin sağlandığı bildirilmiştir (55). Tc 99m-sestamibi de sık araştırılmış, *Yamamoto* ve arkadaşları (56) Tc 99m-sestamibi ile 201Tl'i kıyaslamış ve tanıya ulaşmadaki faydası açısından her ikisinin de hemen hemen aynı olduğunu ancak Tc 99m-sestamibi'nin gliomadaki birikimi daha fazla olduğunu bildirmiştir. *Soler* ve arkadaşları (55) 99m-sestamibi'nin rekürren tm tanısındaki doğruluk değerini %100 olarak bildirmiştir. *Palumbo* ve arkadaşları (57) daha önce opere olmuş ve RT almış 30 gliomalı hastada Tc 99m-sestamibi ile MR spektroskopisi

incelemelerini karşılaştırmıştır. Bu hastalarda konvansiyonel MR çalışmaları radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırıcı tanısında bir sonuç vermemiş ancak bu çalışma radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırıcı tanısında Tc 99m-sestamibi ile MR spektroskopisi incelemelerinin sonuçlarını eşit bulmuştur. Özellikle glioma rekürrensini tanısında her iki çalışmanın değerleri %90 duyarlılık, %93 doğruluk, %100 özgüllük, %83 tahmini negatiflik ve %100 tahmini pozitiflik olarak bildirilmiştir.

Talyum 201 veya 99m Tc heksametilpropilenaminoksim tek foton emisyon sintigrafisi (HMPAO SPECT) teknikleri radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayıran teknikler olarak rapor edilmiştir. Düşük talyum veya düşük HMPAO alımı kombinasyonunun radyasyon değişikliği ile uyumlu olduğu, buna karşılık her iki ajanın veya bunlardan birisinin artmış alımının da rekürren tümör ve kötü prognozla ilişkili olduğu biyopsiyle doğrulanmıştır. Ancak radyasyon nekrozunda yalancı pozitif FDG PET ve SPECT bulguları da biyopsi ile doğrulanarak rapor edilmiştir (58).

Proton MR spektroskopisi radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Radyoterapi verilen tümörlerdeki metabolik değişikliklerin incelenmesinde anlamlı sonuçlar verebilmekte ve ayırımında da faydalı olabilmektedir. Bununla birlikte bu çalışmalar daha çok radyasyon nekrozuna karşı glioma rekürrensini ayırımı konusundadır, daha az sayıdaki birkaç çalışmada da radyasyon nekrozu ile metastatik tümör rekürrensi ayırımı incelenmiştir (38, 51, 59). Son yapılan bir çalışmada ise MR spektroskopinin radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında kullanılan noninvazif yöntemlerden biri olmasına ve hala bu alanda yapılmış çok yönlü birçok çalışmaya rağmen, oran hesaplamaları, MR spektroskopinin radyasyon nekrozunu tanımlamadaki hassasiyeti ve radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırt etmedeki hassasiyeti veya kliniksel karar vermede metodun gerçek değeri konusunda toplamda varılmış bir fikir birliği olmadığı söylenmiştir (60).

Diffüzyon ağırlıklı MR ile yapılan son çalışmalar, kontrast tutan lezyonda difüzyon katsayısı (ADC) oranlarının radyasyon nekrozuna göre tümör rekürrensinde daha düşük olduğunu göstermiştir (62). Bununla birlikte difüzyon tensör görüntüleme kullanan

başka araştırmacılar, kontrast tutan lezyonda difüzyon katsayısı (ADC) oranlarının radyasyon nekrozuna göre tümör rekürrensinde önemli oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir (63).

Son yıllarda yeni MR görüntüleme teknikleri özellikle anatomik görüntüleme metodlarını kullanarak çok gelişmiştir. Perfüzyon MR gibi fizyolojik MR metodları sayesinde hemodinamik ölçümler yapılabilir. Kontrast madde intravasküler kompartmanı etkileyerek hemodinami ile ilgili bilgiler veren rCBV ve PSR değerlerinin ölçülmesini sağlar. rCBV en çok kullanılan hemodinamik parametredir ve primer gliomların evrenmesi ve tümör mikrovasküler yoğunluğu arasındaki korelasyonunda kullanılır (40, 42). PSR kan beyin bariyerinin bütünlüğünün indikatörüdür. Kontrast maddenin tümör vasküler yatağındaki kaçığının derecesini ve kapiller permeabilededeki değişimleri gösterir (42-44).

Son yıllarda perfüzyon imajları ile elde edilen mikrovasküler kaçık ölçümleri tümör biyolojisi ile ilgili çok önemli öngörüler sağladı. Radyasyon nekrozu ve intraaksiyel tümörler arasındaki kapiller permeabilite değişikliklerinin derecesi ile ilgili histoloji bazlı bazı çalışmalar yapıldı. *Long*, (45) yaptığı bir çalışmada eletron mikroskopu ile tümör kapiller yapısı ile ilgili önemli sonuçlar elde etti ve intraaksiyel metastatik tümör kapillerlerin normal beyin dokusundaki kapillerlerden farklı olduğunu gösterdi. *Kamiryo* ve arkadaşları, (46) daha önce radyoterapi almış beyin dokusu kapillerlerindeki kan beyin bariyeri yapısının relatif olarak intakt olduğunu ancak metastatik tümör kapillerlerinde sızıntı olduğunu gösterdiler. Metastatik tümör kapillerleri makromoleküler kontrast ajanlarına karşı aşırı geçirgendir çünkü metastatik tümör kapillerlerinde kan beyin bariyeri yapısı deforme ancak doğal beyin kapillerlerinde yapı eşsizdir (43, 47).

MR perfüzyon incelemesi ile beyin tümörlerinde farklı perfüzyonlar izlenmiştir. *Cho* ve arkadaşları (39) en yüksek relatif serebral kan hacmini hemanjioblastomlarda bulmuşlardır. Daha sonra sırasıyla yüksek dereceli gliomlar, metastazlar, düşük dereceli gliomlar ve lenfomalar olarak bildirmişlerdir(39). *Sugahara* ve arkadaşları (40) ise MR

perfüzyon incelemesinde relatif serebral kan hacim oranı (rCBV<sub>tümör</sub> / rCBV<sub>normal doku</sub>) rekürren tümörlerde 2.6'nın üzerinde, neoplastik olmayan kontrast tutulumu gösteren dokuda ise 0.6'nın altında bulmuşlardır. Relatif serebral kan hacim oranı 2.6'nın üzerinde ya da 0.6'nın altında olduğu değerlerde 201TI-SPECT ile ileri incelemeye gerek olmadan radyoterapiye bağlı değişikliklerin rekürren tümörden ayırt edilebileceğini bildirmişlerdir. Relatif serebral kan hacim oranı 0.6-2.6 arasında olduğu zaman 201TI-SPECT incelemesine gerek olabileceğini rapor etmişlerdir (40).

Histopatolojik kanıta dayalı bir diğer çalışmada ise 13 hastadan toplam 43 doku numunesi alınarak DSC perfüzyon MR ile histopatoloji arasında doğrudan korelasyon gösterilmiş ve bu çalışmada elde edilen rCBV değerleri ile yüksek dereceli glioma rekürrensini radyasyon nekrozundan ayırımının yapılabileceği 91.7% duyarlılık ve 100% özgüllükle bildirilmiştir (64).

*R.F. Barajas* ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada DSC perfüzyon MR ile elde edilen sinyal-intensite-zaman eğrilerinin tümör biyolojisi hakkında ek bilgiler sağladığı ve radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırmada DSC perfüzyon MR incelemenin çok anlamlı bulguları olduğu söylenmiştir. Bu çalışmada rCBV için duyarlılık % 91 ve özgüllük % 72, PSR için duyarlılık % 95 ve özgüllük % 100 olarak bulunmuştur (41).

Çalışmamızda radyasyon nekrozuna göre rekürren tümörlerde rCBV değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuştu (41, 43). Bu sonuçlar, perfüzyon MR 'ın malign glial tümörlerde, tek beyin metastazlarında ve yüksek dereceli gliomlarda oluşan artmış mikrovasküler yoğunluğa işaret etmesi nedeniyle iyi bir tanı yöntemi olduğunu göstermektedir.

Literatürde radyasyon nekrozunu tümör rekürrensinden ayırt etmek için değişik eşik değerleri kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda rCBV için eşik değer 1,22 olarak bulundu. Bizim bulduğumuz eşik değer (1,22) ile *R.F. Barajas* ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada bulunan eşik değer yaklaşık değerlerdi. PSR için ise bizim bulduğumuz eşik değer (0,755) ile *R.F. Barajas* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunan eşik değer ise

(0,763) birbirine yakın değerlerdi (41). Ve aynı doğrultuda duyarlılık ve özgülük değerlerimiz de bu çalışma ile yakın değerler bulundu (41).

Çalışmamızda rekürren tümörlerde bulduğumuz anlamlı düşük PSR değerleri daha önceki çalışmalarda da söylenmişti (41). Perfüzyon MR ile elde ettiğimiz kapiller permeabilite ölçümleri radyasyon nekrozuna göre rekürren tümörlerde çok daha yüksek kontrastlanma sağlar, çünkü tümör kapillerlerinde kan beyin bariyerinin bozuk olması kontrast kaçağını sınırlar. PSR ölçümleri bu iki grup arasında en anlamlı olandır, çünkü PSR değerlerinde bu iki grup arasında çok küçük örtüşmeler olabilir ve bu da PSR' nin rCBV'ye göre daha spesifik bir indikatör olmasını sağlar. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz lezyon boyutlarının büyük olması, duyarlılığı etkileyecek hastaların çalışma dışı bırakılması ve kan ürünleri içeren lezyonların çalışmaya alınmaması nedeniyle PSR değerleri arasında örtüşme olmamış ve bu nedenle duyarlılık ve özgülük değerlerimiz oldukça yüksek bulunmuştur.

Bizim örnek sayımızın az olmasının yanı sıra, saf radyasyon nekrozu olgumuzun az olması (ki bunların da sadece 3 tanesi histopatolojik olarak doğrulanmıştır) da çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır. Ancak objektif karar verebilmek için hastaların tanılarını önceden bilmememiz yani hasta seimimizin rastgele olması bu sonucu kendiliğinden doğurmuştur. Perfüzyon MR incelemenin ayırıcı tanıdaki etkinliğini daha iyi ortaya koymak için daha fazla vakada araştırma yapılması gerekir.

Ayrıca bizim çalışmamızda final ayırıcı tanıları histopatolojik tanısı olan üç hasta dışında klinikoradyolojik olarak yapılmıştır. *Hu* ve arkadaşlarının (64) yaptığı ve histopatolojik korelasyona dayalı çalışmada radyasyon nekrozunun tümör rekürrensini klinik ve radyolojik olarak taklit edebileceği, boyutta artış gösterebileceği veya ardışık incelemelerde tamamen stabil kalabileceği bu nedenle final ayırıcı tanılarının histopatolojik olarak yapılmasının daha doğru sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Bu açıdan bakılınca histopatolojik tanılı hasta sayımızın az olması da çalışmamızın bir başka kısıtlayıcılığı olabilir.



Çalışmamızda radyasyon dozları standardize edilmemişti. Dolayısıyla hasta dozajı ve zamanlama ile korelasyon yapmak faydalı olabilecekti ancak bu çalışmanın yapılma süresi ve bazı hastaların başka merkezlerden de tedavi almaları nedeniyle bu verilerin korelasyonunu uygun şekilde yapmak mümkün olmadı. Bu nedenle bu tip korelasyon için de ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Perfüzyon görüntülemenin bilinen en önemli kısıtlılığı artefaktlara duyarlılığıdır. Bizim çalışmamızda da bir hasta hareket artefaktları nedeniyle çalışmaya alınamamış, bir hastada ise operasyonda kullanılan sütür materyaline bağlı artefaktlar nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Benzer diğer çalışmalarda görülen kan ürünleri veya melanin depozitlerine bağlı artefaktlara bu hastaları çalışma dışı bıraktığımız için bizim çalışmamızda rastlanmamıştır.

## **6. SONUÇ**

Sonuç olarak perfüzyon MR kullanılarak oluşturulan sinyal intensite zaman eğrileri sayesinde elde edilen ve mikrovasküler kaçak indikatörü olan PSR'nin radyasyon nekrozu ve tümör rekürrensi arasındaki en önemli belirteç olduğu bulunmuştur. Perfüzyon MR tümör biyolojisi hakkında önemli ek bilgiler sağlamakta ve radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayırımında oldukça anlamlı bulgular vermektedir.

## **7. KAYNAKLAR**

- 1. L.S. Hu, L.C. Baxter, K.A. Smith, B.G. Feuerstein, J.P. Karis, J.M. Eschbacher, S.W. Coons, P. Nakaji, R.F. Yeh, J. Debbins, and J.E. Heiserman Relative Cerebral Blood Volume Values to Differentiate High-Grade Glioma Recurrence from Posttreatment Radiation Effect: Direct Correlation between Image-Guided Tissue Histopathology and Localized Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging Measurements AJNR Am. J. Neuroradiol., Mar 2009; 30: 552 – 558**
- 2. Oh BC, Liu CY, Wang MY, et al. Stereotactic radiosurgery: adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation. Part 1. histology, imaging, and molecular events. Neurosurgery 2007;60:31–45**
- 3. Belka C, Budach W, Kortmann RD, et al. Radiation- induced CNS toxicity- molecular and cellular mechanisms. Br J Cancer 2001; 85 :1233-9.**
- 4. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, et al. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:243–52**
- 5. Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. Am J Clin Oncol 2003;26:273–79**
- 6. Heinz–Peter Schlemmer, Peter Bachert, Klaus K. Herfarth, Ivan Zuna, Jürgen Debus and Gerhard van Kaick Proton MR Spectroscopic Evaluation of Suspicious Brain Lesions After Stereotactic Radiotherapy AJNR Am J Neuroradiol 22:1316–1324, August 2001**

7. **Sundgren PC, Rogers L, Tsien CT, et al. Correlation of Magnetic Resonance Imaging Morphologic Abnormalities, Magnetic Resonance Spectroscopy and Radiation Treatment Dose-Volumes in Histological Proven Cerebral Radiation Necrosis. Proceedings of the European Society of Neuroradiology, Krakow, Poland, September 18–21, 2008**
8. **JT Curnes, DW Laster, MR Ball, DM Moody, and RL Witcofski MRI of radiation injury to the brain American Journal of Roentgenology, Vol 147, Issue 1, 119-124**
9. **Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:701-735.**
10. **Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM. Qualitative mapping of cerebral blood-flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio-frequency. Radiology 1994; 192:513-520**
11. **Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler,tuzak ve sorunlar. Tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi. 2003 9:309-314.**
12. **Yeung I, Lee T, Del Maestro R, Kozak R, Bennet J, Brown T. An absorptiometry method for the determination of arterial blood concentration of injected iodinated contrast agent. Phys Med Biol 1992;37:1741-1758.**
13. **Siegal T, Rubinstein R, TzukShina T, Gomori JM (1997) Utility of relative cerebral blood volume mapping.**
14. **Nabavi DG, Cenic A, Dool J, et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. J**

**Comput Assist Tomogr 1999; 23(4):506-515.**

15. **Cenic A, Nabavi D, Craen R, Gelb A, Lee T. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: A validation study. Am J Neuroradiol 1999; 20:63-73.**
16. **Barbier EL, Lamelle L, Decorps M, Methodology of brain perfusion imaging.**
17. **Ostergaard L, Weiskopf RM, Chester DA, et al. High resolution of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis. Magn Reson Imaging 1996; 36:715-725.)**
18. **Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion of brain tumors. The Oncologist. 2004;9(5):528-537.**
19. **Leenders KL, Perani D, Lammertsma, et al. Cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization: normal values and effect of age. Brain 1990; 113:27-47.**
20. **Roberts G, Larson K. The interpretation of mean transit time measurements for multiphase tissue systems. J Theor Biol 1973;39:447-475.**
21. **Sorensen A, Copen W, Ostergaard L, et al. Hyperacute stroke: Simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow and mean tissue transit time. Radiology 1999; 210:519-527.**
22. **Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, Weisskoff RM. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. Magn Reson Med 1995; 34:555-566.**
23. **Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med 1999;14:249-265.)**
24. **Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, et al. MR contrast due to**

- microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn Reson Med* 1991;17:336-347.
25. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag David. Intracranial mass lesions: Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002; 223:11-29.
  26. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Piertce SD, Xue X. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: Interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002; 224:797-803.
  27. Lev MH, Schaefer PW, Barest GD, et al. Radiation necrosis or glioma recurrence?: Magnetic resonance relative cerebral blood volume imaging in proton beam treated patients. In: *Proceedings of the 83rd Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, IL, 1997*; 108.
  28. Bell BA. A history of the study of the cerebral circulation and the measurements of cerebral blood flow. *Neurosurgery* 1984; 114:238-246.
  29. Calamante F, Gadian DG, Connely A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitation and potential implications for clinical use. *Stroke* 2002;33: 1146–51.
  30. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion sensitive contrast enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21: 901–9.
  31. Le Bihan D., Breton E. MR imaging of intravoxel incoherent motions:

application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161:401-407..

32. Baron JC, Frackowiak RSJ. Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:723-742.
33. Frackowiak R. *PET Cerebral Blood Flow Investigation of Stroke*. San Diego: Academic Press, 1997; 636-640.
34. Siegal T, Rubinstein R, Tzuk-Shina T, Gomori JM. Utility of relative cerebral blood volume mapping derived from perfusion magnetic resonance imaging in the routine follow-up of brain tumors. *J Neurosurg* 1997; 86:22-27.
35. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, et al. Cerebral necrosis after irradiation and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 8:1083- 1089.
36. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, et al. Work in progress (18F) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* 1982;144:885-889
37. Fischman AJ, Thornton AF, Frosch MP, Swearingen B, Gonzales RG, Alpert NM. FDG hypermetabolism with inflammatory necrotic changes following radiation of meningioma. *J Nucl Med* 1997; 38:1027-1029.
38. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 2002; 44:216-222.
39. Cho SK, Na DG, Ryoo JW, et al. Perfusion MR imaging. Clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors. *Korean J Radiol* 2002; 3:171-179.

40. Sugahara T, Korogi Y, Tamiguchi S, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:901-909.
41. R.F. Barajas, J.S. Chang, P.K. Sneed, M.R. Segal, M.W. McDermott, S. Cha. Distinguishing Recurrent Intra-Axial Metastatic Tumor from Radiation Necrosis Following Gamma Knife Radiosurgery Using Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, Feb 2009; 30:367-372.
42. Law M, Cha S, Knopp EA, et al. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002; 222:715-21
43. Cha S, Lupo JM, Chen MH, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1078-84
44. Lupo JM, Cha S, Chang SM, et al. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity.
45. Long DM. Capillary ultrastructure in human metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1979; 51:53-58
46. Kamiryo T, Lopes MB, Kassell NF, et al. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil. *Neurosurgery* 2001; 49:409-15
47. Spiegelmann R; Friedmann WA, Bova FJ, et al. LINAC radiosurgery: an



- animal model. *J Neurosurg* 1993;78:638–44
48. Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, et al. Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. *Radiology* 1993;186:37–44.
  49. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000;41:1861– 67.
  50. Chao S, Suh J, Raja S, et al. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96:191–97.
  51. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73:9–14.
  52. Chen W (2007) Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 48:1468–1481. Vee Be´nard F, Romsa J, Hustinx R (2002) Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 33:148–162.
  53. Yoshii Y, Satou M, Yamamoto T et al (1993) The role of thallium-201 single photon emission tomography in the investigation and characterisation of brain tumours in man and their response to treatment. *Eur J Nucl Med* 20:39–45.
  54. Vos MJ, Tony BN, Hoekstra OS et al (2007) Systematic review of the diagnostic accuracy of 201Tl single photon emission computed tomography in the detection of recurrent glioma. *Nucl Med Commun* 28:431–439.
  55. Soler C, Beauchesne P, Maatougui K et al (1998) Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *Eur J Nucl Med* 25:1649–1657.

56. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Toyama Y et al (2002)  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and  $^{201}\text{Tl}$  SPET in the detection of recurrent brain tumours after radiation therapy. *Nucl Med Commun* 23:1183–1190.
57. Palumbo B, Lupattelli M, Pelliccioli GP et al (2006) Association of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) to assess glioma recurrence after radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 50:88–93
58. Schwartz RB, Holman BL, Polak JF, et al. Dual-isotope single-photon emission computerized tomography scanning in patients with glioblastoma multiforme: association with patient survival and histopathological characteristics of tumor after high-dose radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;89:60–68.
59. Graves E, Nelson S, Vigneron D, et al. Serial proton MRspectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:613–24.
60. Hollingworth W, Medina L, Lenkinski R, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1404–11.
61. P.C.Sundgren, MR Spectroscopy in Radiation Injury *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1469-76.
62. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, et al. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:201–09.
63. Sundgren PC, Fan X, Weybright P, et al. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients

with new contrast enhancing lesions. *Magn Reson Imaging* 2006;24:1131–42. Epub 2006 Sep 18.

64. L.S. Hu, L.C. Baxter, K.A. Smith, B.G. Feuerstein et al (2009) Relative Cerebral Blood Volume Values to Differentiate High-Grade Glioma Recurrence from Posttreatment Radiation Effect: Direct Correlation between Image-Guided Tissue Histopathology and Localized Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging Measurements. *American Journal of Neuroradiology* 30:552-558



