



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

GLİAL BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİNDE T1 AĞIRLIKLI
KONTRAST AJANI BOLUS İZLEME TEKNİĞİ İLE ELDE OLUNAN
PERFÜZYON MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ: GLİAL
TÜMÖRÜN MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİ İLE RETROSPEKTİF
KORELASYONU

Dr. Kerem ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

GLİAL BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİNDE T1 AĞIRLIKLI
KONTRAST AJANI BOLUS İZLEME TEKNİĞİ İLE ELDE OLUNAN
PERFÜZYON MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ: GLİAL
TÜMÖRÜN MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİ İLE RETROSPEKTİF
KORELASYONU

Dr. Kerem ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Bahattin HAKYEMEZ

BURSA - 2018

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
I. Beyin Tümörleri.....	3
II. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	6
III. MSS Tümörlerin DSÖ Derecelendirme Sistemi.....	7
IV. Glioblastom.....	9
V. Perfüzyon MRG.....	24
Gereç ve Yöntem.....	36
Bulgular.....	43
Tartışma ve Sonuç.....	52
Kaynaklar.....	57
Ekler.....	64
Teşekkür.....	67
Özgeçmiş.....	68

ÖZET

Glioblastom (GB) yetişkinlerdeki en yaygın ve son derece ölümcül olan primer malign beyin tümörüdür. Görüntüleme kullanılarak önemli genomik ve moleküler belirteçlerin tedavi öncesi invaziv olmayan yöntemlerle karakterizasyonu, hastalık alt tiplerinin anlaşılmasında ve GB'nin risk analizinin yapılmasında, aynı zamanda tedavi planlanmasında yardımcı olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, GB'li olgulardaki belirli genomik veya moleküler değişiklikleri tahmin etmede potansiyel invaziv olmayan bir yöntem olan dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı perfüzyon MR görüntülemenin (DK-pMRG) rolünü değerlendirmektir.

Bu çalışmada, moleküler belirteçleri histopatolojik olarak incelenen, GB tanısı alan ve tedavi öncesi DK-pMRG'leri bulunan otuz altı hastayı (Erkek/Kadın = 25/11; ortalama yaş = 53, yaş aralığı = 29-85 yıl) retrospektif olarak inceledik. Kontrastlanan tümör dokusu (TD) ve kontrastlanmayan peritümöral T2-hiperintens tümör dokusundan (PD) elde olunan ROI'ler, Ktrans (maddenin damar kompartmanından tümör intersitisiyumuna transendotelial taşınması), Kep (kontrast maddenin damar boşluğuna geri geçişi) ve Ve (tümör volümünün ekstraselüler ekstraselüler boşluk tarafından doldurulan fraksiyonu) gibi kantitatif parametrelerin yanı sıra sinyal yoğunluğu zaman serisi eğrisinden elde olunan eğri altında kalan alan (EAA) ve maksimum eğim (MaksEğim) gibi semikantitatif parametrelerin hesaplanması için kullanıldı. Çalışmada incelenen moleküler belirteçler; Ki-67 proliferasyon indeksi, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2 (Olig2), izositrat dehidrojenaz 1 (IDH1) ve p53 mutasyonuydu. Farklı genetik profillere sahip GB'lerin görüntüleme bulguları, Kruskal-Wallis testi ve ROC analizi ile karşılaştırmalı değerlendirildi. Spearman korelasyon analizi, görüntüleme bulguları ile moleküler belirteçlerin arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanıldı.

IDH1 mutasyon durumu incelenen toplam 30 hastanın 23'ü (%76.6) IDH1 mutasyonuna sahipti. 28/36 (%77.7) hastada EGFR ekspresyonu

mevcuttu. Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %29 olarak hesaplandı (Aralık: %1.5-80). P53 mutasyonu hastaların 20/36 (%55)'sında pozitif, Olig2 mutasyonu ise tüm olguların 7/36'sında negatif ve 29/36'sında pozitif. Kruskal-Wallis testi, TD ve PD'den elde olunan çeşitli kantitatif ve semikantitatif DK-pMRG parametreleri ile GB'nin moleküler belirteçleri olan EGFR ekspresyonu, IDH1 ve Olig2 mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğunu gösterdi ($p < 0.05$). Peritümöral ve, IDH1 mutasyonunu; MaksEğim, EGFR ekspresyonunu; Kep ise Olig2 mutasyonunu değerlendirmede en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. Ki-67 proliferasyon indeksi, tüm DK-pMRG parametreleriyle anlamlı pozitif korelasyon sergiledi ($p < 0.05$). Bununla birlikte, p53 mutasyon sıklığı, DK-pMRG değerlerinden herhangi biriyle anlamlı bir korelasyon sergilemedi ($p > 0.05$).

DK-pMRG, bireysel tedavi protokollerinin gelişmesinde rol oynayabilecek GB'nin önemli moleküler belirteçlerinin tespitinde rol oynayabilir. Ayrıca, GB'nin PD görüntüleme özellikleri, moleküler alt tipe özgü tedavilerin belirlenmesinde önemli olabilir, çünkü görüntüleme özellikleriyle moleküler belirteçler arasındaki ilişki TD ve PD'de farklılık göstermektedir. Ancak daha büyük hasta sayısına sahip çalışmalarla moleküler belirteçler ve MR perfüzyon inceleme bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Glioblastom (GB), isositrat dehidrojenaz 1 (IDH1), epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2 (Olig2), dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı perfüzyon MR görüntüleme (DK-pMRG).

SUMMARY

Quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging identifies glioblastoma molecular phenotypes via tumoral and peritumoral approach: Preliminary results with major genomic biomarkers

Glioblastoma (GB) is the most common and highly lethal primary malignant brain tumor in adults. Pretherapeutic non-invasive characterization of major genomic and molecular profiles using imaging could assist in understanding disease subtypes, as well as in risk stratification and treatment planning of GB. Our purpose was to evaluate the utility of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging (DCE-pMRI) as a potential noninvasive method to predict certain genomic or molecular alterations in GB.

We retrospectively reviewed thirty-six patients (M/F: 25/11; mean age: 53, age range: 29-85 years) who had pretreatment DCE-pMRI with molecular studies of their excised GBs in this review board-approved study. ROIs of the enhancing tumor (ER) and non-enhancing peritumoral T2-hyperintense region (NER) were used to calculate DCE-pMRI derived quantitative parameters of K_{trans} (volume transfer constant), K_{ep} (backflux constant), and V_e (volume of the extravascular extracellular space) as well as semiquantitative parameters including the area under the curve (iAUC) and maximum slope (MaxSlope) of the signal intensity time series curve. Molecular characteristics determined included Ki-67 labeling index, epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification, oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2) expression, isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation, and p53 status. The imaging metrics of GB with different genetic profiles were compared using Kruskal-Wallis test with receiver operating characteristic curve (ROC) analysis, and the Spearman correlation analysis was used for identifying imaging-molecular associations.

Among 30 patients with available IDH1 mutation status, 23 (76.6%) patients presented with IDH1-mutation. EGFR amplification was present in 28/36 (77.7%) patients. Mean Ki-67 labeling index was 29% (range:1.5-80%). P53 expression was present in 20/36 (55%), while Olig2 expression was negative (7/36) and positive (29/36) in all tumors. The Kruskal-Wallis test indicates that various quantitative and semi-quantitative DCE-pMRI parameters of the ER and NER were statistically different in GBs with major genomic profiles of IDH1 mutation, EGFR amplification, and Olig2 expression ($p < 0.05$). The V_{NER} exhibited the highest sensitivity and specificity for evaluating the IDH1 mutation, MaxSlope for EGFR amplification, Kep for Olig2 expression status. Ki-67 labeling index indicated significant positive correlation with all DCE-pMRI parameters ($p < 0.05$). However, P53 expression status (all $p > 0.05$) did not present a significant correlation with any of DCE-pMRI values.

DCE-pMRI may have a role in identifying major genomic alterations in GB as potential targets for individualized treatment protocols. Moreover, the imaging characteristics suggested that subtype-specific treatment of NER might be substantial because the imaging-molecular associations were different in the ER and NER of GB. Further investigation with a larger cohort is necessary.

Keywords: Glioblastoma (GB), isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1), epidermal growth factor receptor (EGFR), oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2), dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging (DCE-pMRI).

GİRİŞ

Glioblastoma (GB), genellikle moleküler genomik instabilite, tümör içerisindeki histopatolojik değişkenlik ve öngörülemez klinik davranışa sahip kötü prognozlu, yetişkinlerin en yaygın primer malign beyin tümörüdür (1, 2). Kanser Genom Atlası Araştırma Konsorsiyumu (3) tarafından yapılan yeni araştırmalara göre, GB tek bir hastalık olarak düşünülmemelidir, daha ziyade, her biri tedaviye karşı farklı hassasiyete sahip olan moleküler alt tiplere göre kategorize edilmelidir. Ki-67 proliferasyon indeksi, epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ekspresyonu, p53, oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2 (Olig2) ve izositrat dehidrojenaz 1 (IDH1) mutasyonu gibi genetik değişiklikler, hasta prognozunu belirleyici değişkenler olarak tanımlanmıştır (4, 5). Sonuç olarak, bireysel tedavi stratejilerinin hedefi olarak hizmet edebilecek GB moleküler alt tiplerinin tanımlanması son zamanlarda önem arz etmiştir.

Glial tümörlerin teşhisi için son yayınlanan 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (World Health Organization, WHO) verileri, GB'yi esas olarak, farklı klinik bulgularla bağlantılı olabilecek IDH mutasyon durumuna göre biyolojik alt gruplara ayırdı (6). IDH mutasyonu, 2. ve 3. derece gliomlarda ve sekonder GB'de (%70-80) daha sık iken, primer GB'de %5'ten az oranda izlenmektedir (7). IDH mutasyonu, GB'de artmış anjiyogenez ve daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (8). Bu nedenle, IDH mutasyonları yüksek ve düşük dereceli gliomlarda önemli prognostik biyomarkerler olarak kabul edilmektedir (9). Buna ek olarak, tümöral proliferatif aktivite ile ilişkili hücrel bir protein olan artmış Ki-67 proliferasyon indeksi olumsuz bir prognoza sahiptir (10). Olig2 ise glioma gelişiminde önemli rol oynayan bir nükleer işarettir (11). Olig2 mutasyonu pozitif olan glioma hücrelerinin mevcut vasküler konfigürasyonu etkilemeden beyin dokusunu invaze ettiği gösterilmiştir. Olig2 ekspresyonu negatif hücreler ise vasküler yapıların çevresinde kümeler halinde büyüme gösterir ve anjiyojenik faktör olan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'yi yüksek seviyelerde eksprese ederler (5). Bu nedenle VEGF inhibitörü olan Bevacizumab ile uygulanan tedavilerin etkinliğinin (12), Olig2 mutasyonu ile

ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13). GB'nin önemli diğer bir molekül belirteci olan EGFR, çoğu hücrenin hücre yüzeyinde bulunan transmembran tirozin kinazı kodlamaktadır (14). Reseptörün dimerizasyonu ve aktivasyonunun, hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezisi uyaran birkaç sinyal kaskadını aktive ettiği ve primer GB'nin ortak bir özelliği olan ve daha kötü prognoz ile ilişkili olan hücrel apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Genomik karakterizasyon ve altta yatan genomik değişiklikler, GB'nin (16) klinik açıdan daha iyi değerlendirilmesini sağlarken, altta yatan moleküler aktiviteleri doğru bir şekilde tanımlayabilen kolay erişilebilir, invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle, yeni 2016 DSÖ verilerine dayalı GB moleküler alt tiplerinin doğru ve invaziv olmayan yöntemlerle karakterizasyonu, bu kötü prognozlu kanseri daha iyi anlamak için, aynı zamanda kişiye özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesi için olanak sağlayacaktır.

GB'nin moleküler karakterizasyonundaki gelişmelere paralel olarak, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de beyin tümörlerinin kapsamlı invaziv olmayan karakterizasyonu, son zamanlarda umut verici bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır (17). MRG kullanımı son zamanlarda GB'nin moleküler özelliklerinin görüntüleme özellikleriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir (18). Konvansiyonel MR görüntülemelerin aksine, dinamik kontrastlı T1-ağırlıklı perfüzyon MR görüntüleme (DK-pMRG), tümör vaskülaritesini değerlendirerek tümörlerin fizyolojik ve hemodinamik özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır (19, 20). DK-pMRG, tümörlerde vasküler mikroyapının değerlendirilmesini (21), Ktrans (maddenin damar kompartmanından tümör intersitisiyumu transendotelial taşınması), Kep (kontrast maddenin damar boşluğuna geri geçişi) ve Ve (tümör volümünün ekstraselüler ekstraselüler boşluk tarafından doldurulan fraksiyonu) gibi bir dizi kantitatif parametrenin yanı sıra sinyal yoğunluğu zaman serisi eğrisinden elde olunan zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) ve maksimum eğim (MaksEğim) gibi semikantitatif parametreler ile belirleyebilmektedir (22, 23). Bu tür perfüzyon indeksleri, tümör derecelendirmesi, neovaskülarizasyon durumunun tespiti, tedavi sonrası erken yanıtın incelenmesi, radyonekroz ile nüks ayrımı ve prognoz tahmini gibi

geniş bir uygulama yelpazesi bulmuştur (24, 25). GB'lerin genetik belirteçlerini belirli morfolojik görüntüleme bulgularıyla ilişkilendirmeye çalışan birkaç çalışma olsa da (26, 27), bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar hiçbir çalışma, GB'deki önemli genetik değişikliklerin tahmin edilmesinde DK-pMRG'nin rolünü incelememiştir.

Amacımız, kontrastlanan tümör dokusu (TD) ve kontrastlanmayan peritümoral T2-hiperintens tümör dokusundan (PD) elde edilen DK-pMRG parametrelerinin, GB'deki önemli genetik ve molekül değişiklikleri tanımlamadaki etkinliğini, biyopsi ve ameliyata tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirmektir.

I. Beyin Tümörleri

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri tüm kanserlerin yaklaşık %2'sinden ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %2,5'inden sorumludur (28) (Şekil-1). Beyin tümörleri, yirmi yaş civarından 75 yaş düzeyine kadar artan bir sıklıkta izlenir. Bunun yanında bu tümörlerin, tüm yaş aralıklarında, erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır (29).

Beyin tümörleri başlıca primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer beyin tümörleri glial dokudan, nöronlardan, meninkslerden, endokrin hücrelerinden veya vasküler yapılardan köken almaktadır. Primer beyin tümörlerinin büyük bir bölümünü oluşturan gliomlar ise MSS içerisindeki destekleyici glial dokudan kaynaklanan nöroepitelyal tümörlerdir. Gliomlar; astrositom, oligodendrogliom, glioblastom ve ependimom olmak üzere başlıca 4 ana büyük gruba ayrılmaktadır (30).

MSS tümörlerinin alttipleri oldukça fazla sayıdadır. Günümüzde MSS tümörlerinin sınıflandırması moleküler belirteçlere ve patolojiye göre yapılmaktadır (31). DSÖ tarafından yapılan sınıflama son olarak 2016 yılında revize edilmiştir (6). 2016 DSÖ sınıflandırmasına göre merkezi sinir sisteminin başlıca tümörleri;

- nöroepitelyal tümörler,
- metastatik tümörler,

- pineal bölge tümörleri
- kraniyal ve paraspinal sinir tümörleri,
- meninks tümörleri,
- histiyositik tümörler,
- mezenkimal orjinli tümörler,
- melanositik tümörler
- sellar bölge tümörleri,
- lenfomalar ve hematopoietik neoplazmlardan oluşur.

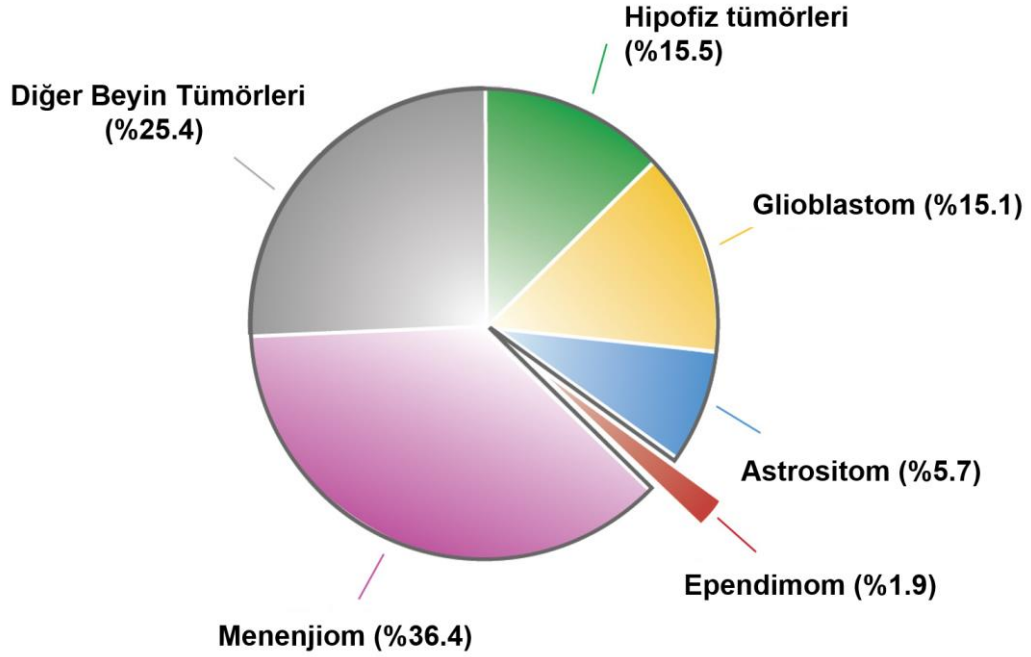
Astrositomlar bu sisteme göre nöroepitelyal doku tümörleri içerisinde yer alır. Astrositomlar histopatolojik görünümüne göre 4 derecede incelenir. Prognoz derece artışı ile giderek kötüleşir. Derece I'de yer alanlar, iyi farklılaşmış gliomlardır. Bu terim subependimal dev hücreli astrositom ve pilositik astrositom için kullanılır. Diffüz astrositomlar Derece II'dir. Anaplastik astrositomlar (AA) derece III düzeyindeki tümörlerdir. Malign astrositom veya yüksek dereceli astrositom olarak da bilinirler. Glioblastom derece IV'tür ve en malign glial tümördür (Tablo-1).

Tablo-1: 2016 DSÖ sınıflamasına göre MSS tümörlerinin derecelendirilmesi.

Beyin tümörlerinin DSÖ 2016 derecelendirilmesi			
Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler		Pineal bölge tümörleri	
Diffüz astrositom, IDH-mut	II	Pineositom	I
Anaplastik astrositom, IDH-mut	III	Orta differensiasyonlu pineal parenkimal tümör	II
Glioblastom, IDH-wt	IV	Pineoblastom	IV
Glioblastom, IDH-mut	IV	Pineal bölgenin papiller tümörü	III
Diffüz orta hat gliomu, H3-K27M	IV	Embriyonel tümörler	
Oligodendrogliom	II	Medulloblastom	IV
Anaplastik oligodendrogliom	III	Çok tabaka rozetli embriyonel tümör	IV
Diğer astrositik tümörler		Medulloepitelyoma	IV
Pilositik astrositom	I	MSS embriyonel tümör, NOS	IV
Subependimal dev hücreli tümör	I	Atipik teratoid/rhabdoid tümör	IV
Pleomorfik ksantoastrositom	II	MSS embriyonel tümör, rhabdoid özellikli	IV
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III	Kranial ve paraspinal sinir tümörleri	
Ependimal tümörler		Şivannom	I
Subependimom	I	Nörofibrom	I
Miksopapiller subependimom	I	Perinörom	I
Ependimom	II	Malign periferik sinir kılıf tümörü	III
Ependimom, RELA füzyon pozitif	III	Menenjiomlar	
Anaplastik ependimom	III	Menenjiom	I
Diğer gliomlar		Atipik menenjiom	II
Anjiosentrik gliom	I	Anaplastik menenjiom	III
Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu	II	Mezenkimal tümörler	
Koroid pleksus tümörleri		Solid fibröz tümör	II
Koroid pleksus papillomu	I	Hemanjioblastom	I
Atipik koroid pleksus papillomu	II	Sellar bölge tümörleri	
Koroid pleksus karsinomu	III	Kraniofarenjiom	I
Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler		Granüler hücreli tümör	I
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	I	Pituisitom	I
Gangliositom	I	İğsi hücreli onkositom	I
Gangliogliom	I		
Anaplastik gangliogliom	III		
Serebellumun displastik gangliositomu	I		
Desmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom	I		
Papiller glionöronal tümör	I		
Rozet oluşturan glionöronal tümör	I		
Santral nörositom	II		
Ekstraventriküler nörositom	II		
Serebellar liponörositom	II		

IDH-wt: IDH mutasyonu olmayan, **IDH-mut:** IDH mutasyonu olan.

H3-K27M: H3 histonunu kodlayan H3F3A geninde mutasyonu.



Şekil-1: Yetişkinlerdeki beyin tümörlerinin dağılımı gösterilmiştir (32).

II. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması

MSS tümörlerindeki günümüz sınıflamasının temelleri Virchow (33) tarafından, beyin hücrelerarası matriksi olan nöroglanın tariflenmesiyle atılmıştır. Bunun yanı sıra tümörlerin makroskopik ve mikroskopik özellikleri arasındaki ilişki de Virchow tarafından kurulmuş olup “gliom” tanımı de ilk kez kendisi tarafından kullanılmıştır.

Bailey ve Cushing’in 1926 yılında glioma yönelik yaptığı sınıflama 14 tümör tipini içermiş olup karmaşıklığı dolayısı ile geniş kabul alanı görmemiştir (34). 1949 yılında ise Kernohan ve ark. (35) daha basit bir gliom sınıflaması ortaya koymuştur. Tariflenen bu sınıflamada, astrositom, nöroastrositom, oligodendrogliom, ependimom ve medulloblastom olmak üzere 5 ana glial tümör altgrubu oluşturulmuştur. Daha da önemlisi, anaplazi ve diferansiyasyona dayanan bu gliom sınıflamasında glial tümörlerin kendi içerisinde 4 farklı histolojik derece içerisinde gruplandırılması amaçlanmıştır.

Ancak Kernohan ve ark. (35) tarafından yapılan sınıflamada 1. ve 2. derece tümörlerle 3. ve 4. derece tümörler arasında anlamlı bir biyolojik davranış farkı bulunmaması nedeniyle 1988 yılında St. Anne-Mayo adıyla hücre morfolojik özelliklerine dayanan 4 basamaklı bir derecelendirme sistemi ileri sürülmüştür (36).

1993 yılında DSÖ'nin merkezi sinir sistemi tümörlerine yönelik sınıflandırması yayınlanmış ve beyin tümörleri iyi huyludan kötü huyluya doğru 1 ile 4 derece arasında kategorize edilmiştir (37).

III. MSS Tümörlerinde DSÖ Derecelendirme Sistemi

Tümörlerin histolojik derecelendirilmesi biyolojik davranışın öngörebilmesini sağlar. Klinik açıdan tümör derecesinin belirlenebilmesi tedavi seçimi, adjuvan radyoterapi kararı ve spesifik kemoterapi seçiminde önemli rol oynar (38).

Düşük çoğalma potansiyeline sahip derece I tümörlerin yalnızca cerrahi tedaviyle olan kür şansları yüksektir. İnfiltratif karakterde olan derece II tümörler ise genellikle derece I tümörlerdeki gibi düşük proliferatif aktiviteye sahiptir, ancak rekürrens oranları derece 1 tümörlere göre daha fazladır. Ayrıca derece II tümörlerin bir kısmı daha yüksek dereceli tümörlere progrese olabilmektedir. Örneğin düşük dereceli diffüz astrositomun zamanla derece 3 anaplastik astrositoma veya derece 4 olan glioblastoma progrese olma riski mevcuttur. Anaplastik astrositomun da dahil olduğu derece III tümörler histolojik olarak nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite gibi malign özelliklere sahiptir. Derece III tümörlerin tedavisinde genellikle adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Histolojik ve sitolojik açıdan malign özellikler barındıran derece IV tümörlerin temel özellikleri artmış mitotik aktivite, nekroza yatkınlık, operasyon öncesi ve sonrası hızlı nüks gelişimidir. Bazı derece IV tümörler kraniospinal yayılım ve nadiren de uzak metastaz potansiyeline sahiptirler (39).

DSÖ sınıflamasına göre glial tümörlerin derecelendirilmesinde, yalnızca sitolojik atipi içeren tümörler derece II (diffüz astrositom), buna ek

olarak anaplazi ve yüksek mitotik aktivite gösteren tümörler derece III (anaplastik astrositom), bunlarla birlikte mikrovasküler proliferasyon ve nekroz izlenen tümörler ise derece IV (glioblastom) olarak tanımlanmıştır (Tablo-2). Çekirdeğin şeklinde ve boyutundaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan hiperkromazi, atipiyi tanımlamaktadır. Yüksek derece tümörlerde önemli bir parametre olan yüksek mitotik indeks ise gliomların derece III ve üstü davranış sergileyebileceğini göstermekle birlikte, derece II ve III tümörlerin ayırımında kesin bir parametre değildir, bu ayırmda aynı zamanda Ki-67 proliferatif indeks yardımcı olabilmektedir. Endotelyumun çok tabakalı görünümde olması ise endotelyal proliferasyon olarak tanımlanmıştır. Nekroz ise her tipte olabilir, ancak derece IV glial tümörlerde gözlenen nekroz çevresi palizatlaşma sık görülen bir özellik değildir (40).

2016 DSÖ sınıflandırmasıyla birlikte, glioblastomların sadece histopatolojik özelliklerine göre değil, aynı zamanda moleküler belirteçlerine göre sınıflandırılması sağlanmıştır (41). Klinik açıdan en önemli gözlemlerden biri, düşük dereceli gliomların yüksek bir yüzdesinin ve yüksek dereceli gliomların düşük bir yüzdesinde IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının var olmasıdır. Yapılan son çalışmalar, bu mutasyonların anjiogeneziste önemli bir rol oynadığını, tümör biyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve ayrıca klinik ve prognostik öneme sahip olduğunu göstermekteydi (42). DSÖ verilerine göre MSS'nin diffüz glial tümörlerinin tanı ve sınıflandırılmasında histolojik görünüm, IDH mutasyon varlığı ve 1. Kromozom kısa kolu (1p) ile 19. Kromozom uzun kolunun (19q) kodelesyonu (birlikte delesyonunun), temel parametreler olmuştur.

Tablo-2: Gliomların histolojik özelliklerine göre sınıflandırılması.

<i>DSÖ Derecesi</i>	DSÖ histolojik tip	Histolojik kriterler
II	Diffüz astrositom	Nükleer atipi
III	Anaplastik astrositom	Nükleer atipi ve mitoz
IV	Glioblastom	Nükleer atipi, mitoz ve nekroz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü.

IV. Glioblastom

Glioblastom, erişkinlerin en sık görülen malign beyin tümörüdür. Glioblastom, intrakranial tümörlerin %15'ini ve glial kaynaklı tümörlerin ise yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Her yaş aralığında görülebilmekle birlikte en sık görüldüğü yaş aralığı 50-75'dir. Çocukluk çağında ise bu tümörler nadir görülmektedir. Glioblastomlardaki erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2 civarındadır. Başlıca serebral hemisferlerde yerleşim gösteren glioblastomların en sık izlendiği lokalizasyon frontal, en az ise oksipital lob'dur. Beyin sapında yerleşim gösteren glioblastomlar ise sıklıkla çocuklarda izlenmektedir. Serebellum ise her yaş grubu için nadir yerleşim yerlerinden birisidir. Glioblastomlar, çok nadir olarak optik siniri de tutabilmektedir (43).

Glioblastomların % 90'ı primer, % 10'u ise sekonder glioblastom olarak gruplandırılmaktadır. Primer glioblastomlar, glial öncü hücrelerden doğrudan gelişen, daha ileri yaşlarda ortaya çıkan ve yapılan ilk histopatolojik incelemede derece IV glioblastom tanısı alan tümörlerdir. Primer glioblastomlar hızlı geliştikleri için genellikle ilk 3-6 ay içerisinde klinik bulgu verirler. Sekonder glioblastomlar ise düşük dereceli gliomlardan (derece II ve III) progresyon göstererek gelişirler. Düşük dereceli gliomların, glioblastoma progrese olabilmesi için ortalama 4-5 yıl geçmesi gerekmektedir. Fakat, primer ve sekonder glioblastomların morfolojik açıdan ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Sekonder glioblastomlar daha yavaş progresyon göstermekle birlikte,

hasta yaşı dikkate alınmayarak yapılan incelemelerde iki glioblastom tipinin de kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (44).

Beyin tümörlerinin oluşumuna neden olan etkenler hakkında çeşitli teoriler ortaya atılmışsa da kesin bir sonuca varılamamıştır. Etyolojik faktörler arasında travma, hormonal ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Kanserojen madde içeren, özellikle petro-kimya sanayi artıkları ile temas edenler ile manyetik alan altında uzun dönem çalışanlarda bu tümörün görülme sıklığı artmıştır. Radyasyon ise beyin tümörü gelişiminde en önemli etyolojik faktör olarak gösterilmiştir. Diğer risk faktörleri arasında sigara, alerji, cep telefonu kullanımı ve viral enfeksiyon üzerinde durulmuştur. Ayrıca, herediter geçişli bazı hastalıkların (Tuberoz skleroz, Ollier's hastalığı, ailesel kolon adenokarsinomu, Turkot sendromu, Li-Fraumeni sendromu) glioblastom gelişimi açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir (45).

Glioblastom, tedavisi oldukça zor olan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip kanser tipidir. Standart tedavi 1970'lerin sonunda cerrahiye takiben radyoterapi olmuştur. Uzun yıllar kemoterapinin yeri tartışmalı kalmıştır. Günümüzde ise, mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvant radyoterapi ve uygun olan hastalarda kemoterapi uygulaması tercih edilmektedir. Hastaların ortalama yaşam süresi, en gelişmiş tedavi uygulamalarına rağmen 15 aydır. Hastaların % 10'luk bir kısmının 2 yıllık yaşam süresine ulaşabildiği bilinmektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda, genç yaşın, preoperatif yüksek Karnofski performans skorunun, kadın cinsiyetin ve total eksizyon oranının daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu faktörlerin içerisinde tümör dokusunun rezeksiyon derecesi, uzun yaşam süresiyle en fazla ilişkiye sahip faktör olarak tanımlanmıştır. Primer ile sekonder glioblastomlar arasında prognostik açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (46).

Glioblastomlarda izlenen en sık klinik bulgular baş ağrısı, bulantı-kusma, epileptik nöbetler, nöromotor fonksiyon kaybı, 3. ve 6. sinir tutulumları ve mental değişikliklerdir. Nörolojik bozukluklar, tümörün beyindeki lokalizasyonuna göre ortaya çıkmaktadır. Paryetal lob tümörlerinde afazi, agnozi, kortikal apreksi, hemipleji veya parezi; temporal yerleşimlerinde yakın

hafıza kaybı, auralı nöbetler ve hallusinyasyonlar izlenebilir. Frontal lob tümörlerinde anosmi, kişilik değişiklikleri, olfaktor hallusinyasyonlar; oksipital lob tümörlerinde ise görme alanı bozuklukları ve aleksi izlenebilmektedir. İrritatif etkiye bağlı olarak epileptik bulguların ortaya çıkması frontal ve temporal yerleşimli tümörlerde siktir. Baş ağrısı, meninkslerde kan damarlarıyla ilişkili olan, ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, intrakranyal basıncın artışı ile de ortaya çıkabilmektedir. Bulantı-kusma, orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir. Glioblastomda çok nadiren, komşu vasküler yapılarıdaki distorsiyona bağlı intrakranial kanama ortaya çıkabilmektedir (47).

Glioblastom tanısını koyarken bir çok neoplastik ve enflamatuar patoloji ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Enfarkt gelişimi hem klinik hem de radyolojik olarak glioblastomu taklit edebilmektedir. Makrofajların iskemik dokuya ilerlemesi neticesinde, vasküler lezyonlar sellöler görünüm sergileyebilmektedir. Enfarkt varlığında, mikrovasküler hipertrofi ve hatta tümöral dokuyla patolojik açıdan karışıklığa yol açabilecek hiperplazi ortaya çıkabilmektedir. Demiyelinize hastalıkların kontrastlanan alanlarındaki sellölerite de tanısal açıdan aldatıcı olabilmektedir (48).

Glioblastomların küçük bir kesiminde malign endimomu andıran özellikler izlenebilmektedir. Tümörün histopatolojik yapısı ve nörogörüntüleme bulguları tanısal anlamda yardımcı olabilmektedir. Nörogörüntüleme, yüksek dereceli endimomlar, glioblastomların aksine solid homojen yapıda olup iyi sınırlanmıştır ve parankime invazyon göstermezler (49). Glioblastomların ayırıcı tanısında metastatik karsinomlar da yer almaktadır. Glioblastom infiltratif özelliktedir ve nekroz paterni kendine özgüdür. Glioblastomlarda mikrovasküler proliferasyon yaygın görülürken, metastazlarda bu özellikler mevcut değildir. Primer ve sekonder malign lenfomalar da glioblastomu andıran infiltratif kitleler olarak görölebilmektedir. Primer merkezi sinir sistemi lenfomaları glioblastomlara göre daha nadir görülür, daha yüksek difüzyonel kısıtlanma bulguları ve düşük perfüzyon değerleri sergilemektedir (50). Histopatolojik açıdan lenfomada retikölin boyası ile neoplastik hücrelerin perivasküler ve intramural birikim eğiliminde olması

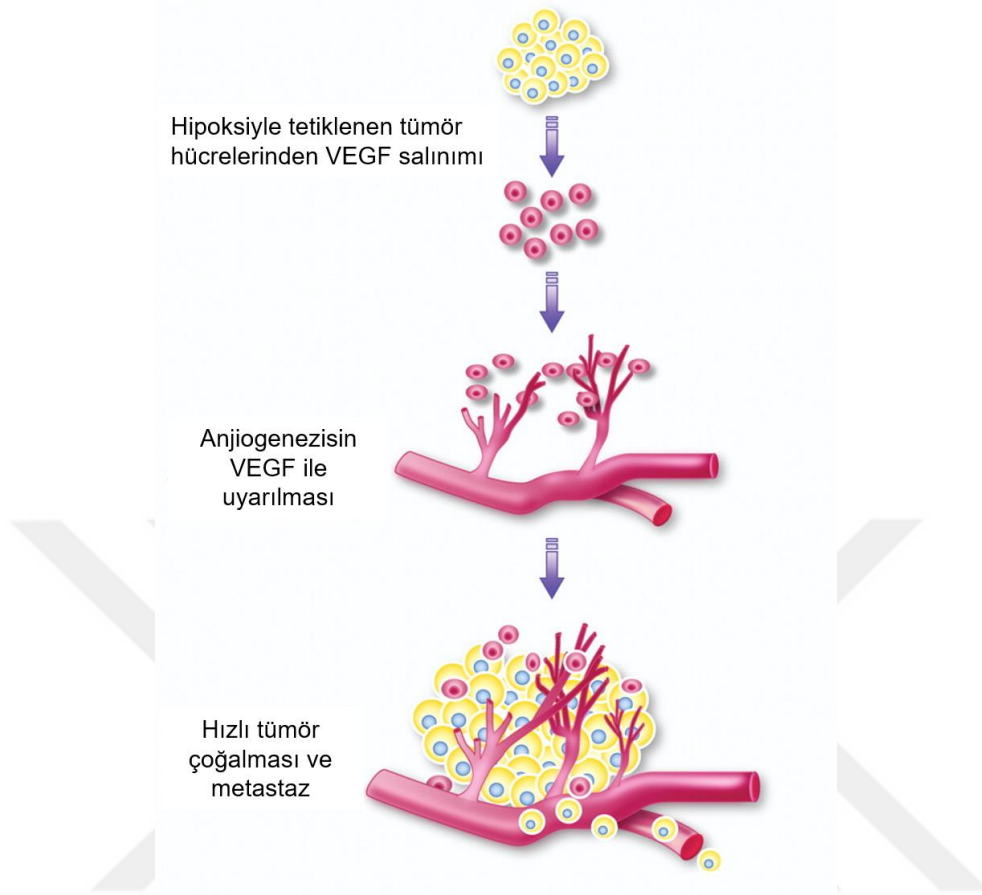
tanıya yardımcı olabilmektedir. Radyonekroz, ayırıcı tanıda yer alması gereken diğer önemli bir durumdur. Klinik izlem ve kontrastlanan solid alanların perfüzyonel özellikleri radyonekroz ile glioblastom ayırımında yardımcı olabilmektedir (51).

IV.A. Glioblastom Histopatolojisi

GB kötü diferansiye, pleomorfik yapılı astrositik hücrelerden köken alan anaplastik, sellüler beyin tümörüdür. GB'de histopatolojik tanı temel olarak paterne bağlıdır ve bu tümörlerde belirgin atipi, vasküler proliferasyon ve yüksek mitotik aktivite dikkat çekicidir. Makroskopik incelemede glioblastomun çevre normal beyin parankiminden iyi sınırla ayrıldığı izlenmektedir. Mikroskopik incelemede ise, primer tümör dokusundan uzaktaki normal beyin parankiminde de infiltrasyon gözlenebilmektedir. Glioblastomlar, yüksek derecede invaziv özelliklere sahip oldukları için peritümöral normal beyin parankiminde infiltratif ödem ve ekspansiyona neden olabilmektedir (52).

GB tanısındaki en önemli özelliklerden biri de tümör nekrozudur. Glial tümörlerdeki nekroz varlığı, agresif klinik davranışın en önemli göstergelerinden birisidir. Nekrotik alanın etrafında ışınal dizilmiş canlı tümör hücrelerinin varlığı karakteristiktir ve bu görünüme "pseudopalisading patern" denilmektedir. Bu tip nekroz, primer ve sekonder GB'de sıklıkla bulunmaktadır. Nekrozun çevresindeki palizatlaşan hücreler komşu tümör hücrelerine oranla daha fazla apoptoz ve daha az proliferasyon özelliğine sahiptir. Bu hücreler daha hipoksiktir ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) için hedef molekül olan HIF-1 α üretirler (53) (Şekil-2).

Tümörle ilişkili anjiogenezis



Şekil-2: Tümöral anjiogenezis. **VEGF:** vasküler endotel büyüme faktörü. (54)

İnsanlardaki en vasküler tümörlerden olan GB'de anjiogenezisi tetikleyen temel faktör hipoksidir. GB anjiogenezisi sonucu vasküler endotelde proliferasyon meydana gelir ve endotel hücreleri çok katlı tabakalar yaparak mikroagregatlar oluşturur. Bu agregatlar arasında çok sayıda renal glomerüllere benzeyen damar yapıları ortaya çıkmaktadır. Bu proliferasyon genellikle tümörün tamamında görülmekle birlikte, infiltrasyon zonunun çevresinde ve nekrotik alanlarda yoğunlaşır. Mikrovasküler proliferasyon GB için tipik bir özelliktir (55).

Eskiden kullanılan ve son DSÖ sınıflamasına göre kaldırılan glioblastoma "multiforme" tanımlamasının nedeni tümörde izlenen histopatolojik değişikliklerin çok çeşitli olmasıdır. Glioblastomlarda izlenen hücresel pleomorfizm küçük, andiferansiye, lipidize, granüler veya dev

hücreler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Demetler ve fasiküller halinde iğsi bipolar hücreler de görülebilmektedir (56).

IV.B. Glioblastomun Moleküler Sınıflaması

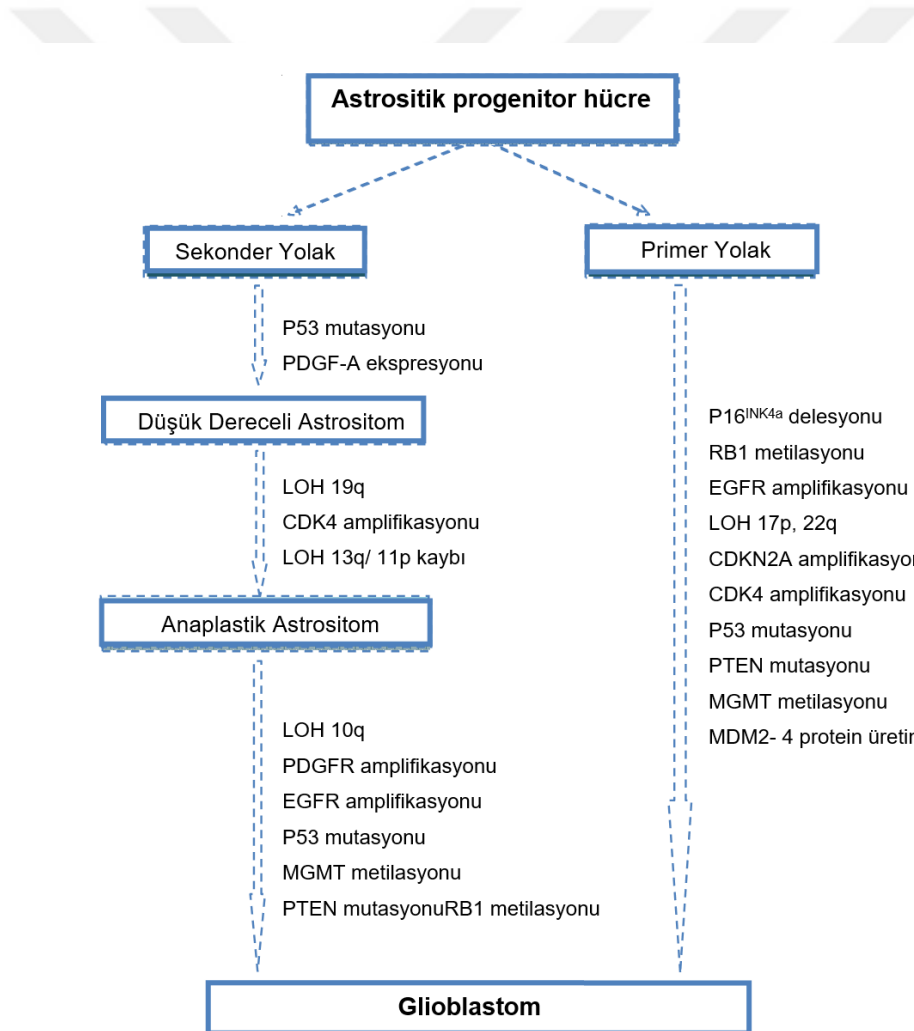
Yapılan geniş ölçekli çalışmalarda GB' lerde mutasyona uğramış çok sayıda gen tesbit edilmiştir. Gliomlarda şu ana kadar tanımlanan en temel mutasyonlar arasında p53 gen mutasyonunun çeşitli kombinasyonları, kromozom 10 ve 17p'de heterozigosite kaybı, EGFR amplifikasyonu, IDH1 ve IDH2 mutasyonu, 1p19q kodelesyonu, fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) delesyonu, BRAF mutasyonu sayılabilir. Glioblastomların yönetiminde kullanılabilecek biomarkerlar için araştırmalar devam etmektedir. İlk çalışmalar, başlıca immünohistokimya ile tanımlanan protein seviyelerine ve tümör dokusundaki moleküler genetik anormalliklere dayanmaktadır. Günümüzde ise tümör markerlarına, plazma, serum ve BOS'ta bakılabilmektedir (57).

Kanser genom atlas konsorsiyumu tarafından yakın zamanda, GB'lerdeki önemli genomik değişiklikler tanımlanmıştır (58). Bu veriler ışığında glioblastomlardaki gen ekspresyonuna bağlı güçlü bir moleküler sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre glioblastomlar, DNA kopya numaraları ve somatik mutasyon paternleri gözönüne alınarak pronöral, nöral, mezenkimal ve klasik olarak 4 ana alt tipe ayrılmıştır. Alt tiplendirmede temel alınan moleküller EGFR, NF1 ve IDH1'dir. Bu tiplendirmede normal beyin dokusu hücrelerinin genetik değişiklikleri ile alt tipler ve çeşitli nöral kökenler arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.

IDH mutasyonu ile pronöral glioblastom alttipi ve sekonder glioblastomlar arasında sıkı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Pronöral glioblastomların tamamında IDH mutasyonu gözlenmektedir. Buna ek olarak, IDH mutasyonunun, artan DNA metilasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, IDH mutasyonu olan ve yüksek DNA metilasyonuna sahip GB'lerin tamamına yakınının sekonder glioblastom olduğu bulunmuştur. IDH mutasyonu ile tümörlerin biyolojik ve metabolik davranışı arasında önemli bir bağlantı olabileceği bulunmuş ve genomik analize dayanan yeni bir sınıflandırmanın gerekliliği ortaya çıkmıştır (59) (Şekil-3).

2016 DSÖ sınıflandırması, yetişkinlerdeki diffüz gliomları histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre gruplandırmıştır (6). Diffüz gliomlar, IDH mutasyonu izlenen (IDH-mut) ve izlenmeyen (IDH-wt) olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Her iki tümör grubunda farklı agresiflik derecesine sahip gliomlar bulunmaktadır. En sık izlenen yüksek dereceli gliomlar şunlardır:

- Glioblastom, IDH-wt
- Glioblastom, IDH-mut
- Anaplastik astrositom, IDH-wt
- Anaplastik astrositom, IDH-mut
- Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mut ve 1p/19q-delesyonlu



Şekil-3: Primer ve sekonder glioblastom gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler. **PDGF:** platelet kökenli büyüme faktörü, **PTEN:** fosfataz ve tensin homoloğu, **MGMT:** Metilguanin metiltransferaz, **CDK:** siklin bağımlı kinaz. **LOH:** kromozom 10q23'te heterozigosite kaybı. (60).

IV.C. Glioblastomlardaki İmmunohistokimyasal Değişiklikler

Primer glioblastom, birçok anormalliğin sık görüldüğü bir alt tiptir. EGFR amplifikasyonu ve aşırı salınımı, PTEN'de delesyonlar, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2 (CDKN2A)'da homozigot delesyonlar, kromozom 10q23'te heterozigosite kaybı (LOH) en sık saptanan genetik değişikliklerdir. LOH, GB olgularının %60-80'inde meydana gelmektedir. Sekonder glioblastom için p53 gen mutasyonu, primer glioblastom için EGFR amplifikasyonu karakteristik genetik değişikliklerdir. Sekonder glioblastomlarda platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü A (PDGFRA), PDGFRA ligandı ve p53 geninde çeşitli değişiklikler izlenmektedir. p16INK4A, retinoblastom lokusundaki protein 1 (pRB1) genlerinde mutasyon, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 mutasyonu ve insan double minute 2 (HDM2)'de amplifikasyon, kromozom 10 delesyonları da glioblastom gelişimde rol almaktadır. Kromozom 10 kaybı, PTEN gen delesyonu, primer ve sekonder glioblastomda saptanan ortak genetik değişikliklerdir. Aynı zamanda her iki tipte de p53 gen mutasyonu ve CDK4 amplifikasyonu gibi genetik değişikliklere rastlanmaktadır. Son yıllarda, oksidatif strese karşı hücreleri korumada yer alan IDH1 genindeki mutasyonların primer ve sekonder glioblastom gelişiminde önemli rol aldığı bulunmuştur.

Glioblastomların gelişiminde tirozin kinaz aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Tirozin kinazların aktivasyonu, Ras onkogeni aracılığı ile mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağını tetikler. Bu aktivasyon, glial hücrelerde büyümeyi kontrol eden genlerin ekspresyonuna neden olmaktadır. Glioblastomda tirozin kinaz reseptörlerinde mutasyon oluşması sinyal yollarının kontrolsüz aktivasyonuna neden olmaktadır (61).

Sitogenetik yapı açısından incelendiğinde glioblastomların bazı sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler içerdiği bulunmuştur. t(15;19) ve t(10;19) translokasyonları ve 9p, 10p, 10q, 13q, 17p ve 19q bölgelerindeki kayıplar diğer sık saptanan anomalilerdir (62).

IV.C.a. p53

P53 geni hücre siklüsünde DNA onarımında önemli görev yapan, hücre döngüsünü düzenleyen bir tümör süpresör genidir. P53 geni normalde inaktiftir. Hücre stres altındayken veya DNA hasarı olduğu durumlarda aktive olur. DNA hasarı söz konusu olduğunda p53 tümör baskılayıcı geni aktive edilmekte ve bu da hücre siklus inhibisyonu, apoptozis, DNA tamiri ve yaşlanmayı içeren antiproliferatif bir etkiye neden olmaktadır. Astrositom onkogenezinde, p53 geninde mutasyon olması kodlanan proteinin fonksiyon kaybına neden olmaktadır. p53 gen mutasyonu sonrasında hücre çoğalması kontrol edilemez ve hücrede apoptoz olayı gerçekleşemez. Tüm astrositik tümörlerde gözlenen bu mutasyon anaplastik astrositomda (%64), glioblastomdan (%26) daha fazla bulunmuştur. p53 proteininin aşırı ekspresyonu sekonder glioblastomlarda %90 civarında iken, primer tipte yaklaşık %35 oranında saptanmıştır (63).

Gliomu da içine alan kanserler içinde, p53 gen mutasyonu en sık izlenen moleküler genetik değişiklikler arasındadır. Kromozom 17p13 lokusunda oturan bu genin mutasyonu glial tümörler içinde en sık diffüz astrositomlarda saptanmıştır. Bu durum, astrositom onkogenezinde p53 gen mutasyonunun ilk adımlarda gerçekleştiğini göstermektedir. p53 gen mutasyonu sekonder GB'ler için genetik ayırıcı bir özelliktir (%65) ve sekonder GB'lerin primer düşük dereceli prekürsörlerinde ortaya çıkmaktadır. p53 gen mutasyonu primer GB'lerde yaklaşık %25 oranında izlenmektedir. p53 gen mutasyonundaki bu orantısız dağılım, primer ve sekonder GB'ler arasındaki farklılığı göstermektedir (64).

Glioblastomda p53 mutasyonunun prognostik değeri net olarak saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda GB ile p53 mutasyonu arasında prognostik korelasyon saptanmazken; yapılan geniş tabanlı bazı çalışmalarda p53 mutasyonunun uzun sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. P53 mutasyonunun radyoterapi (RT) veya alkilleyici ajan kemoterapi (KT)'sine alınan cevabın tahminindeki önemi henüz belirsizdir (65).

IV.C.b. EGFR

Kromozom 7q11.2'de oturan EGFR amplifikasyonun primer glioblastomun gelişmesindeki ilk moleküler değişiklik olduğu düşünülmektedir. Genin amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu primer glioblastomların %40-50'sinde, sekonder GB'lerin %0-9.5'inde ortaya çıkmaktadır. EGFR amplifikasyonu olan tümörlerde artmış proliferasyon, invajinasyon ve dirençli apopitoz ortaya çıkmaktadır. Primer glioblastomların %20-%50'sinde yapısal olarak aktif bir EGFR mutanı olan EGFRvIII bulunmaktadır (66).

EGFR'ler tirozin kinaz reseptör ailesine bağlı olup MAPK gibi hücrenin çoğalması ve yaşamından sorumlu sinyal yollarının aktivasyonuna neden olmaktadır. MAPK'ın aşırı ekspresyonu, RT'ye karşı olan dirençle ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Anaplastik astrositomun glioblastoma progresyonunda MAPK aktivasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gliomlara özgü olan EGFR'nin vIII varyantı (EGFRvIII) ekson 2-7'nin delesyonuyla karakterizedir ve EGFR amplifikasyonu olan glioblastomların yaklaşık %20-40'ında izlenmektedir (67).

Hem EGFR hem de EGFRvIII amplifikasyonunun glioblastomlardaki prognostik rolü günümüzde tam olarak belirlenememiştir. Yapılan bazı çalışmalarda EGFR amplifikasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak EGFRvIII amplifikasyonunun GB'den çok anaplastik astrositomlarda prognostik açıdan anlamlı olabileceği gösterilmiştir. GB'de 35 yaşın altındaki hasta popülasyonunda, EGFR amplifikasyonunun bulunmadığı, özellikle p53 mutasyonunun bulunduğu belirtilmektedir. EGFR amplifikasyonunun, anaplastik astrositomlardan glioblastoma geçişte etkili olduğu ifade edilmektedir. Buna ilaveten tedavi açısından, EGFRvIII reseptörüne karşı aşı geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (68).

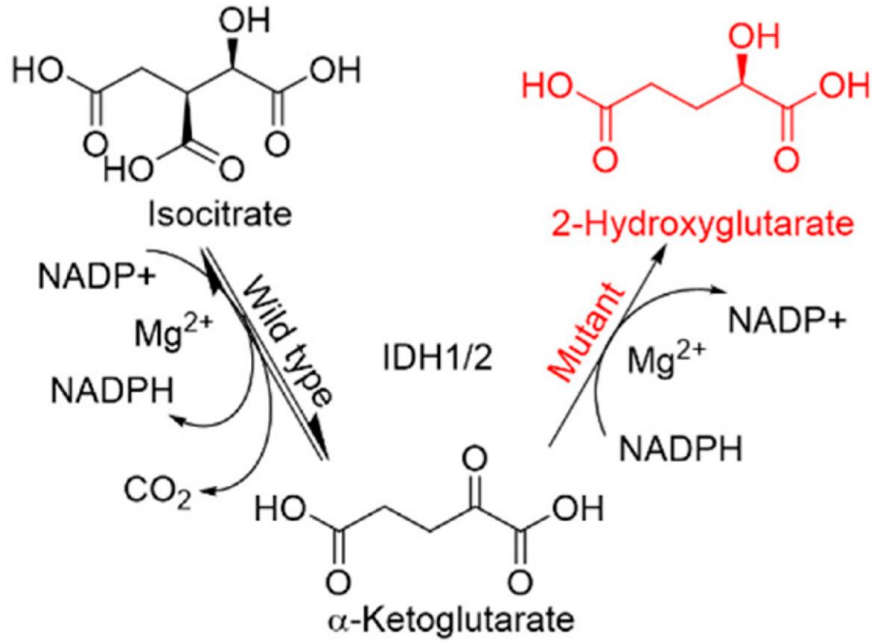
IV.C.c. IDH 1/2

İzositrat dehidrogenaz (IDH), sitrik asit siklüsünde izositratın alfa ketoglutarata dönüşümünü sağlayan oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonunu katalizleyen enzimdir (Şekil-4). Bu reaksiyon, oksidatif hasarın hücresel kontrolünde önemli rolü olan, trikarboksilik asit siklüsünde yer alan Nikotinamid

Adenin dinükleotid (NAD⁺)'in indirgenmiş NADP (NADPH)'e dönüşümüyle sonuçlanmaktadır. NAD⁺'in redükte glutatyonun rejenerasyonunda önemli rol oynaması nedeniyle IDH mutasyonu dolaylı yoldan antioksidan olarak görev almaktadır (69).

Diffüz gliomlarda sitozolik NADP +/- bağımlı IDH1 enzimini kodlayan gende meydana gelen çok sayıdaki spontan mutasyonun varlığı yapılan bir çok araştırmayla ortaya konulmuştur. Sekonder glioblastomda %50-88 oranında görülen bu mutasyon primer grupta %3-7 oranında saptanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar düşük dereceli astrositomların, oligoastrositomların, oligodendrogliomların ve sekonder glioblastomların büyük çoğunluğunun (%70'den fazla) IDH1 mutasyonu taşıdığını göstermiştir. Bu da IDH1'in gliomagenezde erken dönemde etkili bir mutasyon olduğu görüşünün ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. IDH1 mutasyonu diğer MSS tümörlerinde nadir olarak saptanmıştır. Mitokondriyal NADP +/- bağımlı IDH2 enzimini kodlayan genin mutasyonu ise IDH1 mutasyonuna göre daha az oranda görülmektedir (70).

IDH1 ve IDH2 mutasyonları glioblastomlarda prognostik açıdan önem taşımaktadır. Tüm gliomlarda, IDH mutasyonu olan tümörlerin, IDH mutasyonu içermeyenlere oranla daha az agresif seyrettiği gözlenmiştir. Ayrıca bu mutasyona sahip anaplastik astrositomlarda ve glioblastomda genel sağkalımın belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. IDH1 mutasyonu özellikle genç hastalarda uzun süreli sağkalımı gösteren bağımsız bir prognostik faktördür. Aynı histolojik özelliğe sahip IDH1 mutant gliomlar diğerlerine oranla daha iyi prognoz göstermekte, hatta bu mutasyonu taşıyan GB'lerin mutasyon olmayan anaplastik astrositoma kıyasla daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. IDH durumunu belirlemek, RT ya da KT'ye verilen yanıtları tahmin etmede yardımcı olabilmektedir. Günümüzde moleküler hedefli tedavilerin dizaynı için IDH1 R132 mutantları üzerine araştırmalar yapılmaktadır (71).



Şekil-4: IDH1/2 enziminde mutasyon sonrasında krebs siklusunda 2-Hidroksiglutarat açığa çıkmaktadır. **Wild type:** IDH mutasyonu olmayan, **Mutant:** IDH mutasyonu olan. (72).

IV.C.d. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Ki-67, kromozom 10'da lokalize, hücre çoğalmasında önemli bir role sahip non-histon proteindir. Ki-67 proliferatif indeks, tüm çoğalan hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) artış sergileyen bir çekirdek proteindir. Hücre siklusunda G0 fazının geç dönemlerinde ortaya çıkıp sonraki tüm fazlarda pozitif kalır. Yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Bu proteinle etkileşen antikor ise MIB-1'dir. Bu antikor başta sadece taze frozen kestilerinde çalışılmıştır, daha sonra formaline dirençli epitoplari tespit edilen monoklonal antikor olan MIB-3 geliştirilmiştir (73).

GB'de proliferatif aktivite ve mitoz hemen her vakada belirgindir. Mitotik aktivite vakadan vakaya, hatta aynı tümörün farklı alanlarına göre bile değişkenlik göstermektedir. Glioblastomlardaki ortalama Ki-67 proliferasyon indeks değeri %15-20 olarak bildirilmiştir. Ki-67 proliferatif indeksi, en çok nükleer boyanmanın izlendiği alanda 1000 hücre sayılarak, yüzde oranıyla tarif edilmektedir (74). Ki-67 proliferasyonunu gösteren temel parametre Ki-67/MIB1 indeksidir. Tüm neoplazilerde hastalık prognozunu değerlendirmek

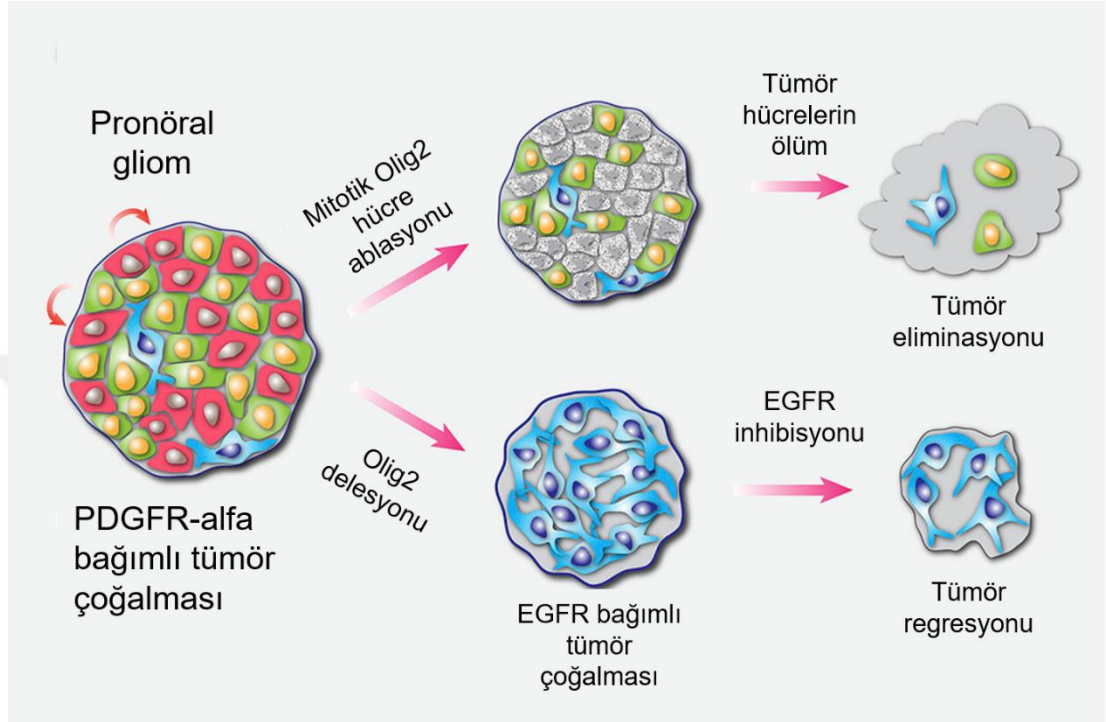
için Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla kullanılır. Meme ve mesane gibi daha birçok tümörde Ki-67 proliferasyonu artışının prognoz ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. Proliferasyon indeksinin glioblastomlardaki sağkalımı öngörmeye olan etkisi henüz net olarak ortaya konamamıştır. Bu konuda literatürde farklı sonuçlara ulaşan çok sayıda çalışma mevcuttur (75).

IV.C.e. Olig 2

Oligodendrosit transkripsiyon faktörü 1 ve 2 (Olig1 ve Olig2) ilk olarak oligodendrosit basic helix-loop-helix (bHLH) transkripsiyon faktörü olarak bulunmuştur. Olig3, Olig mutasyonu ailesinin en son izole edilen üyesidir. Son zamanlarda yapılan pekçok çalışmada, motor nöronların ve oligodendrosit öncül hücrelerinin Olig2 eksprese eden genetik diziliminden köken aldığı gösterilmiştir. İlginç olarak, bir nörojenik bHLH faktörü olan Neurogenin2, Olig2 ile birlikte eksprese edilmekte ve motor nöronların gelişimi, ve ayrıca oligodendrosit prekürsörlerinin maturasyonunun inhibe edilmesi sürecinde rol almaktadır. Bu maturasyon sürecinde, Olig2 ve Nkx2.2 ekspresyonu zıt faaliyet göstermekten ziyade, birlikte çalışmaya başlamaktadır. Bu gözlemden yola çıkıldığında, Olig2/Neurogenin2 ve Olig2/Nkx2.2'nin kombine ekspresyonu sırasıyla motor nöron ve oligodendrosit gelişimi için yeterli tetikleme sağlayabilmektedir (Şekil-5). Bunun yanında spinal kord içerisinde, Olig1 ve Olig2 ekspresyonu çoğunlukla birlikte izlenmekte ve bu nedenle yapılan deneysel çalışmalar Olig1 ve Olig2 arasındaki fonksiyonel farklılığı saptayamamaktadır (76).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar Olig2'nin oligodendroglial bir marker olmasından ziyade, neredeyse tüm diffüz gliomlarda eksprese edildiğini göstermektedir. Bunun sonucunda tahmin edilen aksine Olig2, astrositolar ile oligodendroglialların ayırımında kullanılmamakta, daha çok yüksek dereceli MSS tümörlerinin, sarkom, primitif nöroektodermal tümörler gibi merkezi sinir sisteminden köken almayan yüksek dereceli tümörlerden ayırt edilmesinde kullanım alanı bulmuştur. İlave olarak, Olig2 özellikle gliomlar gibi infiltratif tümörler için tanısal bir belirteç görevi görmektedir, çünkü Olig2 nükleer bir proteindir ve incelenmesi, glial fibrillary acidic protein (GFAP) gibi peritümöral beyin dokusunda da boyanabilen sitoplazmik

belirteçlerden daha fazla yarar sağlamaktadır. IDH1’de olduğu gibi, Olig2 ekspresyonu da, daha nadir glioblastom türlerinde halen araştırılmaktadır (77).



Şekil-5: Gliomlarda Olig2 delesyonunun tümör hücrelerindeki etkisi PDGFR ve EGFR ile ilişkili olarak gösterilmektedir. **PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü, **EGFR:** Epidermal büyüme faktör reseptörü, **Olig:** Oligodendrosit transkripsiyon faktörü. (78).

IV.D. Glioblastomda Radyolojik Özellikler

Manyetik Rezonans (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT), intrakraniyal ve spinal lezyonların tanısında son 20 yıldır rutin kullanıma girmiş görüntüleme modaliteleridir.

Glioblastomun görüntüleme metodlarındaki bulguları tümörün makroskopik ve mikroskopik özelliklerini yansıtmaktadır. Tümör genellikle büyük ve heterojen görünümündedir. Glioblastom morfolojik olarak genelde BT’de hipodens olarak izlenmekle birlikte izodens görünümde de izlenebilmektedir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası BT’de kontrast tutan bölgeler, solid tümör dokusunu temsil etmektedir. Solid tümör dokusundaki kontrastlanan alanların anjiyogenezis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunun

tersine kitle içerisinde yer alan düşük dansiteli alanların ise kanlanmanın zayıf olduğu nekroz bölgelerini temsil ettiği düşünülmektedir. Ayrıca BT’de tümör çevresindeki hipodens alanlar ise ödemi göstermektedir. Buna ilaveten BT, tanıda ve cerrahi rezeksiyon sonrası rezidüel tümör boyutunun belirlenmesinde kullanılabilir (79).

MR inceleme ise normal nöroanatomiyi ve beyin parankimindeki değişiklikleri daha detaylı gösterebilmektedir. Glioblastom, MR incelemede heterojen solid kitle olarak izlenmektedir. Tümördeki heterojen görünüm nekroz ve/veya intratümöral kist oluşumuna bağlıdır. T1 ağırlıklı MR görüntülerde tümöral doku genelde hipointens lezyon olarak izlenir. Bu hipointens lezyonun çevresinde kalın, düzensiz görünümde ve parankime göre izointens veya hafif hipointens solid nodüller izlenebilmektedir. T2 ağırlıklı MR incelemede tümör dokusu düzeyinde heterojen yapıda hiperintens görünüm alanlar izlenmektedir. Çevresel ödem alanı ise T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintens olarak izlenmektedir. İntravenöz gadolinyum sonrası yapılan incelemelerde kontrastlanma her zaman saptanmaktadır. Bu boyanma paterni genellikle solid tümör dokusunun kalın düzensiz duvarında halkasal tarzda izlenmektedir (80). Nekroz, GB’nin karakteristik bir özelliğidir, tümördeki hızlı büyüme ve malign davranışı yansıtır. Bu tümörler ayrıca eşlik eden yoğun ödemle birlikte belirgin kitle etkisi ve deformite oluşturur. T2 ağırlıklı incelemelerde izlenen hiperintens alan yalnızca çevre ödemi göstermez, aynı zamanda ödemle birlikte tümörün opaklaşmayan infiltran bölgelerini de içerir. Belirgin ve gizli kanama alanları GB’de sık izlenir. Ayrıca glioblastom, hızlı büyümeye bağlı çevre parankimde destrüksiyon ve deplasman oluşturup paradoksik olarak iyi sınırlı izlenebilmektedir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS); son zamanlarda glioblastomun metabolizmasını yansıtan yeni ve umut vaadedici bir görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. MRS ile su ve yağ metabolitleri de dahil olmak üzere hücre içi metabolitlerin ölçümleri yapılarak, enerji metabolizmasının haritası çıkarılabilmekte, hücre zarının lipid metabolizması ve diğer hücre unsurları tanımlanabilmektedir (81). Bu radyolojik bulguların kombinasyonu glioblastom için oldukça karakteristiktir.

Ayrıca bu görüntüleme bulguları, gliomların derecesini ayırt etmede de kullanılabilir.

Pozitron emisyon tomografi (PET); malign tümöral dokudaki hipermetabolik alanları saptamaya yardımcı olan bir tanı yöntemidir. ‘Single photon emisyon tomography’ (SPECT) ve PET, günümüzde tümör metabolizmasını anlamada ve radyasyon nekrozu ile nüks-rekürren tümör dokusunu ayırt etmede kullanılmaktadır. Malign dokuların daha fazla glukoz kullandığının bulunmasıyla birlikte, 18F-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak elde olunan PET incelemenin araştırma sahası genişlemiştir. FDG-PET’in tanı ve tümör yönetiminde kullanılması, malignensinin derecesi, biyopsi yapılacak alanın lokalizasyonu, tedavi sonrası metabolizma ölçümleriyle tümör nüksünün tespiti ve tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmek gibi alanlarda pekçok fayda sağlamıştır (82).

V. Perfüzyon MRG

Kullanılmaya başlanmasından bu yana MRG, tümörler, metastazlar, enfeksiyonlar, vasküler ve dejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli MSS anormalliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Başlangıçta dikkatin çoğu, morfolojik özelliklerin çözümlenmesinin iyileştirilmesine odaklandı. Bununla birlikte son yıllarda, perfüzyon veya metabolizma gibi fonksiyonel doku özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan MR protokollerinin geliştirilmesinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin kullanımı, MSS hastalıklarının ayırıcı tanısını ve hastaların tedavi yönetimini iyileştirmeye, ve ayrıca tedavi sonrası değişikliklerin daha iyi değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır.

Anjiogenezis, tümör büyümesinde ve malign transformasyonda anahtar role sahip kompleks bir süreçtir. Tümör anjiogenezisi, çok sayıda kontrollü sinyal kaskadlarını ve yapısal değişiklikleri içerir. Tümöral hücre büyümesi ve sinyal artışı genellikle hipoksiye, bu da VEGF ve “stromal derived factor-1” (SDF-1) gibi anjiogenetik mediatörlerin artışına yol açar. VEGF ve SDF-1, anjiogenik matriks proteinlerinin birikimine, plazma proteinlerinin

ekstravazasyonuna yol açmaktadır. Neticede, lezyon bölgesinde matür olmayan kan damarları ortaya çıkmaktadır. Tümörlerde izlenen vasküler yapıların endoteli defektiftir. Anjiogenetik bir faktör olan VEGF aynı zamanda güçlü bir permeabilite faktörüdür. VEGF, geniş endotelyal hücre boşlukları olan, eksik bazal membran ve düz kas hücrelerine sahip immatür, tortüöz, neoanjiogenetik damarların gelişmesine yol açmaktadır. Tümörlerde yer alan anormal vasküler yapılar, tümörün derecesini değerlendirmede potansiyel belirteçler olarak kullanılabilir.

Tümöral doku, yalnızca difüzyon ile enerji sağlayarak, tümörü besleyen yeni damar oluşumu olmadan, en fazla 1-2 mm boyutuna ulaşabilmektedir. Bu nedenle kanser tedavisindeki yeni çalışmalar anti-anjiogenik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelmiştir. Böyle tedavilerin etkinliğinin takip edilebilmesi için vaskülarizasyonun in vivo olarak kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlayan tanısal yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kontrastlı konvansiyonel kraniyal 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 vaskülaritesinin değil kan beyin bariyerindeki bozulmanın göstergesidir. Konvansiyonel MRG, gliom 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, 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 anjiogenezi hakkında kesin bilgi elde etmek ve kantitatif veri almak mümkün değildir (83).

Konvansiyonel MRG'nin özellikle ayırım sağlayamadığı düşük ve yüksek dereceli glial tümörlerin kesin olarak belirlenmesi, radyoterapi sonrası rekürren lezyonun radyonekrozdan ayırt edilmesi ve postoperatif kontrastlanma ile cerrahi sınırı infiltre eden tümörün ayırımı gibi durumlarda

FDG-PET gibi nükleer tıp yöntemleri ve perfüzyon MR, difüzyon MR ya da MR spektroskopisi gibi ileri fonksiyonel MR yöntemleri kullanılabilir.

Serebral perfüzyon görüntüleme, farklı beyin hastalıklarının tanısı ve değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. Beyinde perfüzyonun dağılımı lokal metabolik ihtiyaçları yansıtmakta ve metabolik substratların beyine ulaşımı hakkında bilgi sağlamaktadır.

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan, belirli bir zamanda belirli bir miktardaki beyin dokusundan geçen kanın miktarıdır. MR Perfüzyon görüntüleme, non-invaziv olarak serebral perfüzyonun değerlendirilmesini sağlayan ileri görüntüleme tekniklerini içermektedir. Büyük damarlardaki akımın gösterildiği BT anjio ve MR anjio gibi yöntemlerin aksine, perfüzyon görüntüleme mikroskopik düzeyde kan akımının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknik, serebrovasküler hastalıklar ve diğer beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir araç olma yolunda önemli potansiyele sahiptir. Beyinde başlıca perfüzyon MR uygulamaları, akut inmede risk altındaki dokunun değerlendirilmesi, beyin tümörlerinin non-invaziv histolojik değerlendirmesi, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin araştırılması gibi alanlarda kullanılmaktadır. Perfüzyon MRG'nin beyin tümörlerinde kullanımı ise tümör derecelendirilmesi, stereotaktik biyopsiye rehberlik, radyoterapi sonrası nekrozun rekürren tümörden ayırımı, prognoz ve tedaviye cevabın belirlenmesidir (84).

Perfüzyon, fizyolojik olarak, bir dokuya kanın sürekli olarak denge fazında verilmesi olarak tanımlanır. "Perfüzyon" terimi, doku ile kanın temasını veya başka bir deyişle kılcal damarlardaki kan akışını vurgulamak için de kullanılmaktadır. Perfüzyon, MR sinyalini etkileyen farklı fizyolojik parametrelerin, örneğin kan hacmi, kan hızı ve kan oksijenasyonu kombinasyonunu ifade etmektedir. Son yıllarda, MR ile invaziv olmadan perfüzyonu ölçen çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bu bağlamda en çok MR perfüzyon görüntüleme tekniği üzerinde yoğunlaşmıştır.

MR ile serebral perfüzyonu ölçmek için iki büyük yaklaşım mevcuttur. Birincisi, gadolinyum bazlı kontrast ajanların MR sinyali üzerindeki duyarlılık etkilerini, yani ilk geçiş özelliklerini inceleyen dinamik suseptibilite (duyarlılık) kontrast (DSK) yöntemi, veya gadolinyum verilmesini takiben MR sinyalindeki relaksivite değişikliklerini saptayan T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı MR perfüzyon görüntüleme (DK-pMRG) yöntemidir. İkincisi, endojen bir kontrast ajanı olan manyetik etiketli arteriyel kanın kullanılmasıyla elde olunan arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling) (ASL) MR perfüzyon yöntemidir.

Perfüzyon MR incelemelerinde kullanılan yöntemler:

- A. Dinamik suseptibilite (duyarlılık) kontrast (DSK) yöntemi
- B. T1 ağırlıklı Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme
- C. Arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling) (ASL)

V.A. Dinamik Suseptibilite Kontrast MR perfüzyon

Doku perfüzyonunun değerlendirilmesi için dinamik suseptibilite kontrast (DSK) MR görüntüleme metodu ilk kez Villringer (85) tarafından öne sürülmüştür. Aynı zamanda bolus-izleme MRG veya perfüzyon ağırlıklı görüntüleme olarak da bilinen DSK MR perfüzyon inceleme, gadolinyum bazlı kontrast maddenin beyin dokusundan ilk geçiş etkisini T2-veya T2*-ağırlıklı MR görüntüleri ile değerlendiren bir tekniktir. İntravenöz (İV) enjeksiyondan sonra beyinden geçen Gd duyarlılık etkisi ile T2 veya T2* sekanslarda sinyal kaybı oluşturmaktadır. Beyin kapillerlerinden geçen kontrast madde, spinlerde dephasing etkisi ile sinyal kaybı oluşturur. Verilen kontrast ajanın zamanla seyrelme teorisi ilkelerini kullanarak, sinyal bilgileri daha sonra bir piksel bazında kontrastasyon-zaman eğrisine dönüştürülebilmektedir. Bu verilerden serebral kan hacminin (CBV) ve serebral kan akımının (CBF) parametrik haritaları türetilmektedir.

Bu teknikte, paramanyetik kontrast madde İV yolla 0.1-0.3 mmol/kg dozunda verilir. İlk olarak kontrast madde öncesi çekimler alınır, kontrast madde verilmesinden 10-15 saniye (sn) sonra "first pass" daha sonra da resirkülasyon imajları elde edilir. Alınan bu data (baz) görüntülerden sonra permeabilite haritaları, karmaşık bazı matematik hesaplamalar ile elde olunur. Tüm çekim 1-2 dakika gibi çok kısa bir zaman diliminde gerçekleşir

Manyetik duyarlılık yapan kontrast madde otomatik enjektör ile İV yoldan bolus şeklinde verilmesiyle saniyeler süresince hızlı çekimler elde edildiğinde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında geçici sinyal intensite değişikliklerini belirlemek ve değişik patolojilerde kan akım volümünü incelemek mümkündür. Kontrast maddenin bolus pasajının karakterizasyonu imaj tekniği, incelenen beyin bölgesi, bölgenin kapsamı, zaman rezolüsyonu ve teknik donanım gibi birçok özelliklere bağlıdır. Normal koşullarda, yani kan akımının normal olduğu bir ortamda İV verilen paramanyetik kontrast madde sağlam kapiller yatakta damar içinde kalmaktadır. Bu durumda çevresel parankimal dokulardan alınan sinyal yoğunluğu düşük olacaktır. Beyin dokusunun herhangi bir bölgesinde arteriyel akım azalırsa, bu sinyal intensitesindeki değişiklikte anormallik ortaya çıkacaktır.

DSK MR perfüzyon görüntüleme yönteminde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında mümkün olduğunca hızlı ve çok sayıda görüntü alabilmek önemlidir. Bu nedenle hızlı ve iyi zamanlanmış görüntüleme çok önemlidir. Ancak bu şekilde bir "sinyal intensitesi-zaman eğrisi" elde edilebilir. DSK tekniğinde kullanılan MRG sekansları sıklıkla ekoplanar (EP) görüntülemedir. Spin Eko (SE) veya Gradient Eko Ekoplanar (GRE EPI) sekanslar kullanılabilir.

Bu yöntem hızlı bir eko-planar görüntülemeye dayandığından, tarayıcının eko-planar görüntüleyebilme özelliği ile donatılması gerekmektedir. Eksojen bir izleyicinin (gadolinium bazlı kontrast madde) enjeksiyonuyla ortaya çıkan duyarlılık değişiklikleri temelde alanın manyetik özellikleriyle belirgin korelasyon sergilememektedir. Bu nedenle, perfüzyon ölçümleri hem 1.5 T hem de 3 T'de kolaylıkla yapılabilmektedir, buna ilave olarak eko-planar görüntüleme ile donatılmış bir 1-T MR cihazı dahi DSK MR perfüzyon inceleme için yeterli olabilmektedir (86).

V.B. Arteriyel spin işaretleme MR perfüzyon

Arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling) (ASL) MR perfüzyon tekniği, akan arteriyel kanda bulunan su içindeki hidrojen atom spinlerinin bir elektromanyetik alan oluşturması esasına dayanmaktadır. Yani arteriyel kanın manyetik alan olarak kullanılması esasına dayanan ve endojen kontrast

kullanılan bir tekniktir. Bu teknik invaziv değildir ve bu teknikte dışarıdan kontrast verilmesine gerek yoktur. ASL perfüzyon tekniğinde kullanılan kontrast, kan içindeki su moleküllerinin, inceleme alanına girmeden önce manyetik olarak (gönderilen RF pulsları ile) işaretlenmesi esasına dayanır. İnceleme alanına girmeden önce daha proksimal bölgede işaretlenen protonlar, distalde vasküler dağılım bölgelerinde tekrar görüntülenerek perfüzyon, diğer bir değişle CBF hakkında bilgi alınabilir. Bu teknikte su işaretlenmektedir ve işaretlenen su DSK tekniğinden farklı olarak beyin parankimine de difüzyon göstermektedir. Yani sadece intravasküler alanda kalmamaktadır. Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonların kesite girdikten sonra alınan görüntülerin birbirinden çıkarılması sonrasında beyin perfüzyonu konusunda bilgi almak olası hale gelmektedir. ASL tekniğinde kan içerisindeki suyun işaretlenmesi için iki teknik kullanılmaktadır. Birinci teknik, kısa bir RF uygulandıktan sonra belli bir bekleme süresi sonrası distal bölgede incelenecek yapıların görüntülenmesine dayanmaktadır (aralıklı ASL). İkinci teknikte ise pulsun proksimalindeki arterlerin içindeki suya devamlı olarak RF uygulanmaktadır (devamlı ASL). Her iki tekniğin birbirine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Sonuç olarak ASL perfüzyon tekniği, software problemi, her MRG cihazında mevcut olmaması, uzun çekim süreleri gerektirmesi nedeniyle fazla kullanım alanı bulamamıştır.

Hedef organda giderek artan takipçi konsantrasyonunun aralıklı ölçümü ile beyindeki total kan volümü (CBV: cerebral blood volume), birim zamandaki kan akımı (CBF: cerebral blood flow) veya takipçi ajanın ortalama geçiş süresi (MTT: mean transit time) hesaplanabilmektedir. Zamana bağlı birim olan MTT'nin pike ulaşma zamanı veya ortalama kontrastlanma zamanı gibi eşdeğerleri de hesaplanabilmektedir. Bütün bunlar beynin kanlanmasının kantifiye edilebilmesini sağlamaktadır (87).

V.C. T1 Ağırlıklı Dinamik Kontrastlı MR Perfüzyon

Serebral hemodinamiyi ölçmek için diğer bir yöntem de T1 ağırlıklı dinamik perfüzyon tekniğidir. T1 ağırlıklı elde olunan teknikte, intravenöz uygulanan paramanyetik kontrast maddenin suseptibilite etkisi yerine

relaksivitesi ölçülmektedir. Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. Daha az kontrast madde verilmesi ve daha yüksek temporal rezolüsyona sahip olması bu yöntemin avantajlarıdır. DSK perfüzyon incelemede T2* ağırlıklı görüntüler kullanılırken, bu perfüzyon tekniğinde T1 ağırlıklı görüntüler elde olunmaktadır.

Sadece belirli bir zamanda kontrastlanmayı inceleyen konvansiyonel kontrast sonrası elde olunan MR incelemenin aksine, T1 Ağırlıklı Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Görüntüleme, incelenen dokunun mikrovasküler yapısını daha iyi yansıtan, kontrast maddenin dokudaki yıkanma ve denge fazlarını belirleyebilmektedir.

Kan beyin bariyerinin sağlam olduğu normal şartlarda, intravenöz olarak verilen gadolinyumlu kontrast madde kapillerlerden geçerken bile intravasküler alanda kalmaktadır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde, gadolinyum ekstravaze olarak doku ve interstisyum içine geçiş göstermekte, güçlü dipol-dipol etkileşimi oluşturarak T1 relaksasyon süresinin kısalmasına ve T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yükselmesine neden olmaktadır. Lezyonun ilk boyanma anı fBV (fractional blood volume) değerini vermektedir. Ancak, ilk anda halen intravasküler kompartmanda gadolinyum varlığı söz konusu olduğu için lezyon içerisine ekstravazasyon devam etmektedir. Böylece, arka arkaya alınan görüntülerde lezyon içerisinde progresif bir boyanma artışı olduğu görülecektir. Kontrast madde defalarca geçtikten sonra denge konumuna ulaşır. Bu teknikte 0,1 mmol/kg hatta 0,02 mmol/kg gibi daha düşük doz kontrast madde, daha düşük hızda (2ml/sn) intravenöz olarak kullanılır. Gadolinyum dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 saniyede bir ardışık görüntüler alınır. Bu nedenle inceleme süresi daha uzundur. Sonuç olarak, gadolinyumun lezyon içerisine geçiş miktarını gösteren Ktrans değeri ölçülebilmektedir. Bu geçiş miktarı, kan beyin bariyerinin ne kadar bozulduğuna işaret etmektedir (88).

DK-MRG perfüzyon incelemede, hızlı T1-ağırlıklı spoiled gradyent eko tekniği 2D, 3D FLASH (Siemens Healthcare) veya turbo FLASH olarak kullanılmaktadır. Spoiled gradient eko sekansları, standart gradyent eko sekanslarına tercih edilmektedir, çünkü ikinci yöntem yüksek T2 duyarlılığına

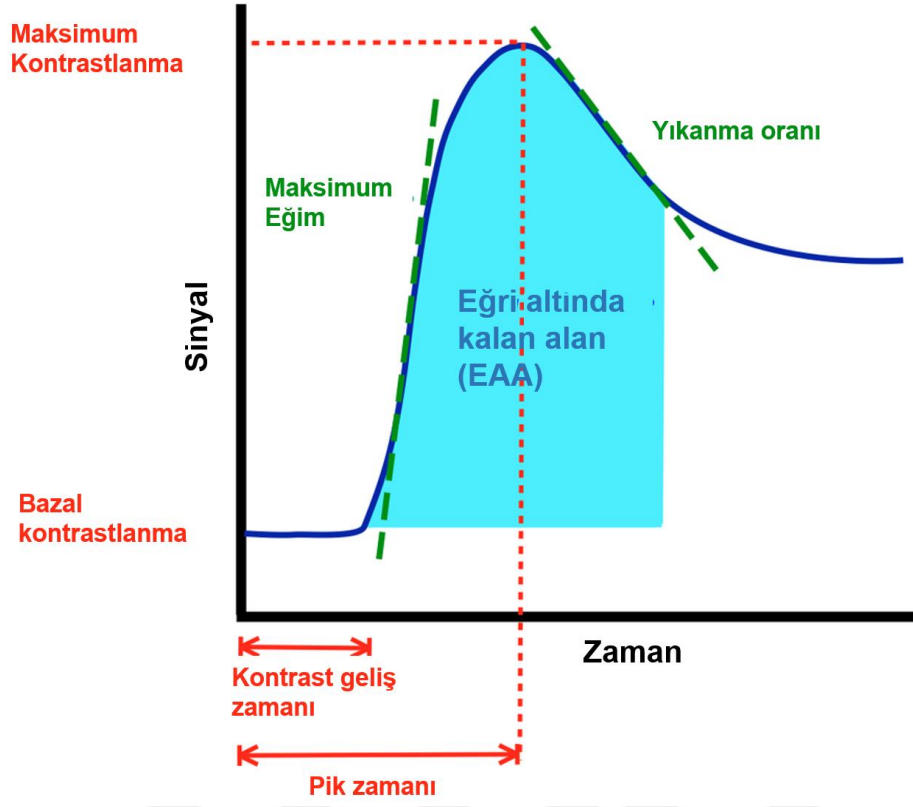
sahiptir ve gadolinyum bazlı kontrast maddenin T2 ağırlıklı imajlarda ortaya çıkaracağı etki nedeniyle istenen T1 ağırlık görüntülerde sinyal azalması ortaya çıkabilmektedir. 2D ile elde olunan sekanslar spesifik donanımsal özellikler gerektirmemekle birlikte, 3D hızlı spoiled gradyent eko sekansları teknik zorluğunun yanında daha az akım artefaktı içermesi nedeniyle daha yüksek sinyal-gürültü oranını yakalayabilmektedir. Bununla birlikte, 3D elde olunan sekanslarda, zamansal çözünürlük daha düşük olabilmekte ve bu sekanslar kullanılan MR sisteminde daha iyi gradyent sargıların kullanılmasını gerekli kılmaktadır.

Tek bir T1 ağırlıklı görüntü elde etmenin zamansal çözünürlüğü, tarayıcı özelliklerine ve kullanılan alan gücüne bağlı olarak 3,5 ila 6 saniye aralığında değişmektedir. DK-pMRG çekimin başlamasından 20 saniye sonra yaklaşık 2-4 mL/s'lik bir enjeksiyon hızı ile kontrast madde enjeksiyon yapılarak elde olunmaktadır. Kontrast madde enjeksiyonunu, aynı enjeksiyon hızında en az 10 ml'lik bir izotonik salin verilmesi takip etmektedir.

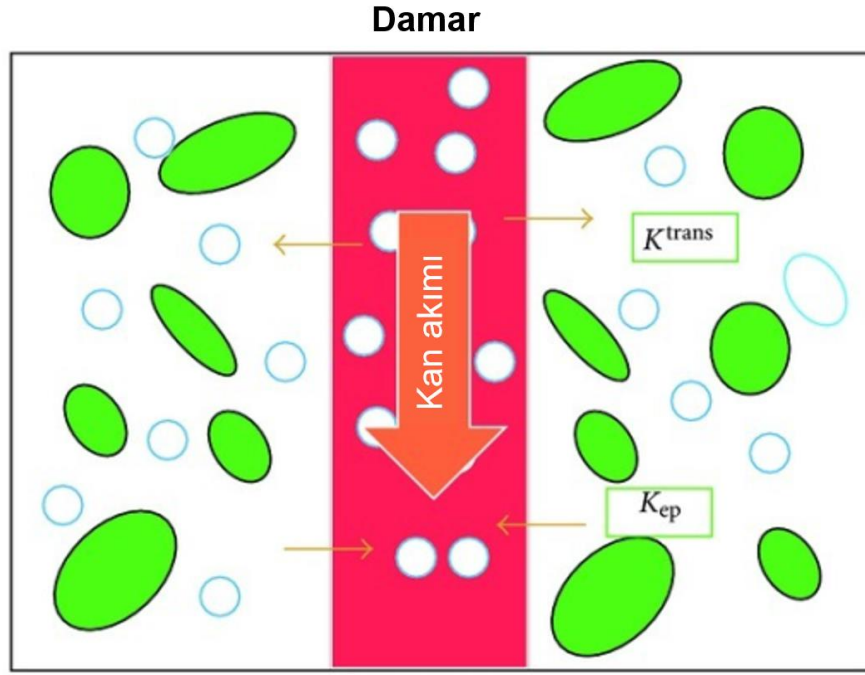
Kesit kalınlığı uzaysal çözünürlüğe bağlı olmakla beraber 2 ila 10 mm arasında değişim göstermektedir. Uzaysal ve temporal rezolusyon arasındaki optimal denge 128x128 matris değerleriyle elde olunmaktadır. Elde olunan sinyal intensitesi ile gadolinyum bazlı kontrast madde konsantrasyonu her zaman lineer bir ilişki sergilemez ve hemen daima dokunun T1 özelliklerinden etkilenmektedir. Bunun sonucu olarak, kontrast madde verilmeden önce dokunun bazal T1 özelliklerini belirlemek için görüntü elde edilmesi önerilmektedir. Elde olunan verileri kantifiye etmek isteyen kullanıcılar için, dokunun bazal T1 özelliklerinin flip angle kullanılarak elde edilmesi daha iyi sonuçlar elde etmemize imkan sağlamaktadır. Buna ek olarak, kontrast madde verilmeden ve verildikten sonra dinamik T1 ağırlıklı görüntülerin alınması, sinyal intensite-zaman ve kontrast madde-zaman eğrilerinin daha uygun oluşturulmasını sağlayabilmektedir.

Çoğunlukla DK-pMRG, plazma volümü ve ekstravasküler-ekstraselüler kompartman teorisini kullanan farmakokinetik modellemeyle yorumlanmaktadır. Görüntü elde etmedeki temel adımlar şu şekilde özetlenebilmektedir: kontrast öncesi T1 ağırlıklı görüntülerin alınması, kontrast

sonrası perfüzyon imajların elde edilmesi, gadolinyum konsantrasyon bilgisinin sinyal intensite bilgisine dönüştürülmesi, vasküler input fonksiyonunun yapılması ve farmakokinetik modellemenin elde olunması. T1 ağırlıklı DK-MRG'de sinyal intensitesinin değerlendirilmesi kalitatif, semikantitatif veya kantitatif olarak yapılabilmektedir. Farmakokinetik eğriler, gadolinyum konsantrasyon değerlerine dönüştürülerek semikantitatif olan eğri altında kalan (EAA) ve EAA grafiğinin ilk maksimum eğimi (MaksEğim) parametreleri elde olunabilmektedir (Şekil-6). Gadolinyum-zaman eğrileri, kontrast maddenin, damar kompartmanından tümör interstisyumuna transendotelyal geçişi (Ktrans), kontrast maddenin ekstraselüler boşluktan geri plazmaya ters transportu (Kep), ve tümörün ekstraselüler, ekstraselüler fraksiyonu (Ve) gibi çeşitli kantitatif geçirgenlik parametrelerini elde etmek için, Toft'un iki-kompartmanlı matematiksel modeli kullanılmaktadır (89) (Şekil-7). Belirlenen parametreler içerisinde en sık kullanılanı Ktrans'dır. Eğer incelenen dokuda yüksek permeabilite mevcutsa kontrast maddenin damarlardan dokuya geçişi yalnızca kan akım hızına bağlı değişim göstermektedir. Kapiller düzeyde çok düşük permeabilitenin olduğu dokularda ise kontrast madde ekstraselüler-ekstraselüler aralığa kolayca geçiş gösteremez ve bunun sonucunda Ktrans temel olarak permeabiliteyi yansıtmaktadır. Bu kompleks farmakokinetik özelliklere rağmen, Ktrans, gliomların permeabilitelerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan doğruluğu yüksek bir parametre olarak izlenmektedir.



Şekil-6: DK-pMRG'de sinyal intensite-zaman eğrisi ve semikantitatif parametreler olan eğri altında kalan alan (EAA) ile Maksimum Eğim (MaksEğim) şematik olarak gösterilmiştir.



- Hücre
- Kontrast ajanı

Şekil-7: DK-pMRG'deki temel permeabilite parametreleri olan K^{trans} ve K_{ep} şematize edilmiştir.

V.D. Perfüzyon MRG klinik uygulama alanları

Perfüzyon MR görüntülemenin klinik uygulamaları arasında inme, tümör, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer), migren, epilepsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar yer almaktadır..

Perfüzyon MR, özellikle difüzyon MR ile birlikte uygulandığında iskemik dokunun ve varsa iskemi açısından risk altındaki dokunun ortaya konmasında oldukça etkili bir yöntemdir. Perfüzyon MR, tümör dokusunun evresi ile doğru orantılı olarak vaskülaritesini ortaya koyduğundan oldukça değerlidir. Ayrıca, konvansiyonel incelemede normal dokudan sınırları net ayrılamayan tümörlerin cerrahisinde veya biyopsi planlandığında stereotaktik uygulamaya kılavuzluk edebilmesi nedeniyle kullanılmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde rekürren tümör ve radyasyon nekrozunun ayırt edilmesinde yardımcı olabilmektedir. MR perfüzyon ile yüksek evreli tümör cerrahisi sonrası

hiperperfüze tümör dokusu ile hipoperfüze nekroz alanı ayrımı yapılabilmektedir. Yine postoperatif dönemde tümör nüksü veya tedaviye cevabın değerlendirilmesi de konvansiyonel görüntülere perfüzyon MR eklendiğinde oldukça güvenilir sonuçlar verebilmektedir. Ancak unutulmaması gereken, tüm bunların ayrımının yapılabilmesi için tümör dokusunun hiperperfüze olması şartıdır. İzo veya hipoperfüze tümörlerde ayrım oldukça zordur. Bu nedenle postoperatif nüks, rezidü ve radyasyon nekrozu açısından tetkik edilecek tümörün preoperatif davranış özelliklerinin perfüzyon ile değerlendirilmesi önemlidir (90).



GEREÇ VE YÖNTEM

I. Hasta Grubu

Çalışmamız, 04 Temmuz 2018 tarih ve 2018-12/8 nolu karar ile fakültemiz Araştırma Etik Kurulunun onayını almıştır. Hastanemizin Ocak 2016'dan Haziran 2018'e kadar olan tıbbi kayıtları ve patoloji dosyaları bilgisayar ortamında taranarak, ameliyat öncesi DK-pMRG'si ve GB patolojik tanısı olan 44 hasta tespit edilmiştir. Tüm olgularda DK-pMRG sonrasında cerrahi rezeksiyon ile histopatolojik tanı ve moleküler belirteçler elde olunmuştur. Genomik analiz için yeterli tümör dokusu, FLAIR-T2 ağırlıklı görüntüleri ve kontrastlı aksiyal T1 ağırlıklı görüntüleri bulunan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hiçbiri daha önceden veya eşzamanlı olarak radyoterapi-kemoterapi almamıştı. Steroid tedavisi (n = 1) alan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Ek olarak immünohistokimyasal (IHK) sonuçları olmayan üç hasta, yalnızca stereotaktik biyopsi (n = 2) ile patolojik tanısı elde olunan iki hasta, ciddi paramanyetik artefaktı (n = 1) ve MR görüntülemeye hareket artefaktı (n = 1) olan toplam iki hasta da çalışmadan çıkarılmıştır. Hasta seçim şeması Şekil-8'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri (n = 44)

- Patolojik tanısı glioblastoma olan olgular
- Tedavi öncesi DK-pMRG ile kontrastlı T1 ağırlıklı ve FLAIR-T2 ağırlıklı görüntüleri olan
- Cerrahi rezeksiyon ile genomik analiz için yeterli tümör dokusu olan olgular

Çalışmadan çıkarılma kriterleri (n = 8)

- Steroid tedavisi alan olgular (n = 1)
- Yeterli moleküler analizi yapılamayan olgular (n = 3)
- Patolojik tanının yalnızca stereotaktik biyopsi ile alınması (n = 2)
- MRG'de ciddi paramagnetik artefakt olması (n = 1)
- MRG'deki hareket artefaktı nedeniyle değerlendirme yapılamaması (n = 1)

Son olarak 36 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur (E/K = 25/11; ortalama yaş: 53, yaş aralığı: 29-85)

Şekil-8: Çalışmaya hasta dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterlerini içeren şema diyaframda gösterilmiştir.

Son olarak, toplam 36 hasta (Erkek/Kadın: 25/11; ortalama yaş: 53, yaş aralığı: 29-85 yıl) yukarıda belirtilen dahil edilme ve çıkarılma kriterleri sonucunda elde olundu ve mevcut retrospektif çalışmanın son kohort hasta popülasyonunu oluşturmuştur. Ayrıca 2016-2017 yılları arasında toplam 6 hastanın IDH1 mutasyon analiz sonuçları, immunohistokimyasal boyamadaki problemler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve IDH1 mutasyon durumu toplam 30 hastada değerlendirildi. Tüm DK-pMRG'leri ameliyattan önceki 15 gün içerisinde elde olundu (Ortalama: 6.5 gün, Aralık: 1-15 gün). 36 hastanın 12'sinde total rezeksiyon, 16'sında subtotal rezeksiyon ve 8'sinde kısmi rezeksiyon yapıldı.

II. Protokol

Çalışma grubunda değerlendirilen hastalara aşağıda belirtilen kranial MR ve Perfüzyon MR protokolleri uygulanmıştır. Tüm MR incelemeleri, 8

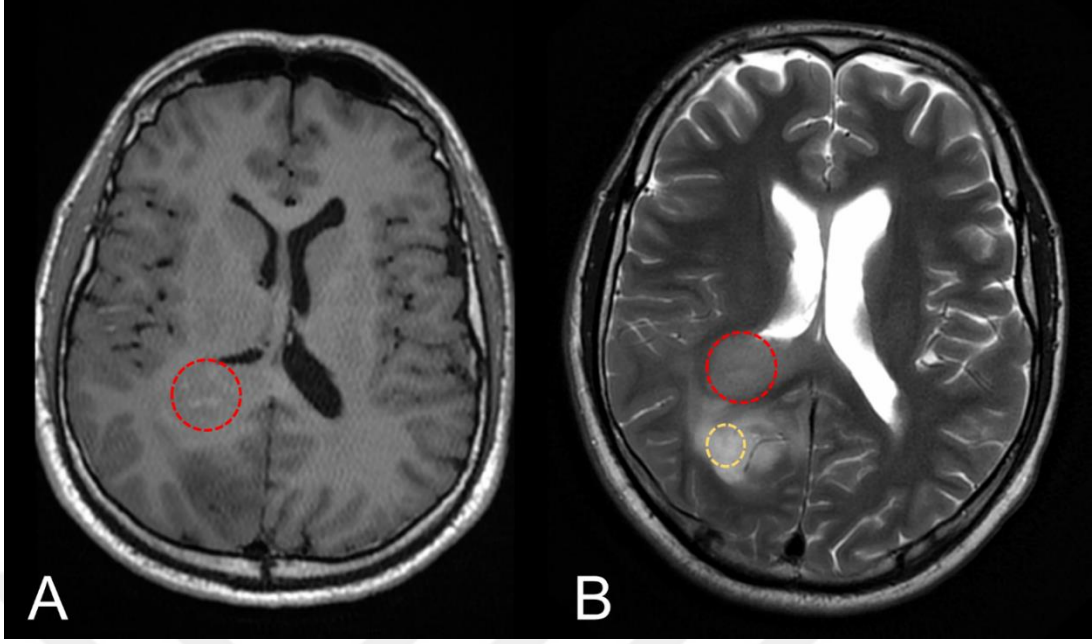
kanallı kafa koiline sahip 1.5-Tesla MR görüntüleme ünitesinde (Signa Explorer, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) hasta supin pozisyonda iken gerçekleştirildi. Konvansiyonel ve DK-pMR incelemeleri, sonuçların tam olarak karşılaştırılmasına izin vermek için aynı çekim sırasında elde edildi. Hastalardan ayrıca T1 ağırlıklı spin-eko (SE) serisi (FOV, 230 x 250 mm; kesit kalınlığı, 4 mm; TR/TE, 500-580/10-16 ms; flip açısı, 90°), T2 ağırlıklı hızlı spin-eko (FSE) serisi (FOV, 230 x 250 mm; kesit kalınlığı, 5mm; TR/TE, 5800-6700/95-115 ms; flip açısı, 90°) ve FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) dizisi (FOV, 27-32 cm; kesit kalınlığı, 4mm; TR/TE, 6000-7000/90-105 ms; T1, 2100) elde edildi.

DK-pMRG için aşağıdaki parametreler kullanıldı: TR/TE, 7.1/4.2 ms; flip açısı, 15°C; matriks, 96 x 96; FOV, 24 x 24 cm; kesit kalınlığı, 3.6 mm; voksel boyutu, 0.9 x 0.9 mm. DK-pMRG'de, hastalara antekubital venden 18 gauge kanülle damaryolu açtıktan sonra otomatik bir enjektör (Medrad, Pittsburgh, Pa) vasıtasıyla 0,2 mmol/kg dozunda ve 3 ml/sn hızında gadolinyumlu kontrast madde olan gadoterate meglumine (DOTAREM, Guerbet, Aulnaysous-Bois, Fransa) uygulandı. Ardından 4 ml/sn hızda 20 ml serum fizyolojik verildi. Dinamik perfüzyon görüntüleme serileri, 3.52 saniyelik bir zamansal çözünürlük ile elde edildi ve kontrast madde, ilk 10 dinamik imaj sonrası uygulandı (toplam 120 imajlı dinamik seri). Perfüzyon MRG'den sonra aksiyal, sagittal ve koronal düzlemlerde kontrast sonrası T1 ağırlıklı SE dizileri elde edildi.

III. Görüntü Değerlendirme İşlemi

Konvansiyonel MR imajları ve DK-pMRG, dijital postprocessing (GenIQ beyin, GE tıbbi sistemler, Milwaukee, WI) için özel bir iş istasyonuna (AW VolumeShare™ 7, GE tıbbi sistemler, Milwaukee, WI) transfer edildi. Postprosesing aşamada "Arterial Input Function (AIF)" belirlenerek seçtiğimiz serebral arterin intensite eğimi ile perfüzyon parametreleri ve haritaları oluşturuldu. Postprocessing, dinamik görüntülerdeki piksellerin hareket düzeltilmesini, farklı flip açıları (5° ve 15°) kullanılarak T1 haritalandırmayı, T1

haritasındaki piksellerin kaydedilmesini, AIF tahminini ve farmakokinetik modellemeyi içermektedir. Bu süreçlerin tümü, AIF için ROI (region of interest) çizimi dışında otomatik olarak gerçekleştirildi. DK-pMRG'den türetilen parametrik perfüzyon haritaları, tümör kenarlarını doğru bir şekilde tanımlamak için T2 ağırlıklı serilerle ve kontrast sonrası elde olunan aksiyal T1 ağırlıklı görüntülerle otomatik eşleştirildi. Klinik verilerden ve tümörlerin moleküler alt tiplerinden bağımsız iki araştırmacı (sırasıyla 4 ve 6 yıllık nöroradyoloji deneyimi olan K.O. ve E.S.), konsensüs yoluyla tümöral kontrastlanan dokunun (TD) solid kısımlarından üç adet ROI elde etti ve bu değerlerin ortalama değerlerini kaydetti (Şekil-9A). ROI'nin yerleştirilmesi, kontrast sonrası elde olunan T1 ağırlıklı görüntü ve T2 FLAİR görüntülerde izlenen kistik veya nekrotik parçaların dışlanması, ve ayrıca büyük damarların ROI içerisine dahil edilmesini önlemek için dikkatlice yapıldı. Üçüncü olarak, hiperintens peritümoral alanın sınırları T2-FLAİR görüntüleri üzerinde belirlendi ve peritümoral kontrastlanmayan doku (PD) tanımlandı. Kontrastlanan tümör dokusu etrafındaki bu FLAIR-T2 hiperintens alanların, potansiyel tümör hücresi invazyonunu temsil edebileceği bilinmekteydi. Sonrasında, ROI'ler PD'ye yukarıda tanımlanan tekniklerle yerleştirildi (Şekil-9B). Tüm ROI'ler, uzman radyoloji sertifikasına sahip 20 yıllık nöroradyoloji deneyimine sahip B.H. tarafından incelendi ve doğrulandı.



Şekil-9: Aksiyal kontrastlı T1-ağırlıklı MRG (A), ve aksiyal T2-ağırlıklı MRG (B), kırmızı renkli ROI'ler kontrastlanan solid tümör dokusundan elde olundu, ve sarı renkli ROI, kontrastlanmayan peritümöral T2 hiperintens alanlardan elde olundu.

DK-pMR görüntüleriyle anatomik imajlar aksiyal planlarda füzyone edildi. Ktrans, Ve ve Kep de dahil olmak üzere tüm farmakokinetik parametrelerin haritaları, genişletilmiş iki bölmeli farmakokinetik Tofts ve Kermode modeli ile belirlendi. Doğrusal varsayım ile, sinyal yoğunluğu ve gadolinyum konsantrasyonundaki değişiklik, sinyal yoğunluğu-zaman eğrisine dönüştürüldü. Sinyal yoğunluğu-zaman eğrisinden elde olunan EAA ve MaksEğim gibi semikantitatif parametreler, tümörün farklı moleküler alt tiplerinin belirlenmesi için kullanıldı.

IV. Genetik Analiz

Histopatolojik değerlendirme, 2016 merkezi sinir sistemi tümörlerinin DSÖ sınıflandırmasına göre glial ve nöronal belirteçler için immünohistokimyasallar kullanılarak deneyimli nöropatologlar tarafından yapıldı. Seçilmiş olan olguların parafine gömülü, fomaline fikse dokularından elde edilmiş olan Hematoksilen&Eozin boyalı lamlar ve olgulara önceden

uygulanmış olan tüm immünohistokimya lamları incelendi. İnceleme sonucunda olgulara ait tümör morfolojisini en iyi yansıtan blok seçildi ve bu bloğa IDH1, EGFR, ve Olig2 için immünohistokimyasal inceleme yapıldı. P53 mutasyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi, immünohistokimya lamlarının patoloji arşivinden çıkarılmasıyla semikantitatif olarak değerlendirildi.

Değerlendirme esnasında nekroz/palizatlaşan nekroz, mitoz/atipik mitoz, mikrovasküler proliferasyon gibi DSÖ derece IV glioblastom tanısı için gerekli histomorfolojik bulguların varlığı değerlendirildi. Ayrıca olgularda dev hücre varlığı, iğsi hücreli sarkomatöz alanların varlığı, oligodendrogial alanların varlığı ve küçük hücre morfolojisinin varlığı yeniden gözden geçirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda gerekli görüldüğü durumlarda orijinal patoloji raporundaki tanılarda değişiklik yapıldı.

Ki-67 proliferasyon indeksi, Ki-67 pozitif tümör hücresi çekirdeklerinin sayısı ile toplam tümör hücresi çekirdeğinin sayısı arasındaki oran olarak belirlendi. Ki-67 proliferasyon indeksi, 1/250 dilüsyonlu monoklonal antikolar ile (rabbit monoklonal, clone SP6, Cell Marque, Rockling, CA, USA), tümör selüleritesinin en çok olduğu alanlar belirlenerek, Olympus mikroskobunda 400x (yüksek güçlü) büyütmede en az 10 alan incelenerek elde olundu. Proliferasyon indeksi, 10 yüksek güç alanında (örneğin, %5-10) yüzde aralığı (en düşük ile en yüksek) olarak ifade edildi. P53 mutasyon durumu pozitif tümör hücrelerinin yüzdesini hesaplamak için Aperio görüntü analizörü (Aperio Technologies, Vista, CA) kullanıldı. Tümördeki p53 nükleer boyanma, 1/800 dilüsyonlu antikolar ile (clone DO-7, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) semikantitatif olarak yüzde (%) cinsinden hesaplandı. IDH1 mutasyonları, immünohistokimyal yöntemle incelenmiş olup, tümördeki sitoplazmik granüler boyanma şiddeti 1/20 dilüsyonlu antikolar ile (monoklonal, clone H09, Dianova, Hamburg, Germany) değerlendirildi. Boyanma izlenen tüm olgular yaygınlığına bakılmaksızın "IDH1 mutasyonu var veya yok" olarak değerlendirildi. EGFR amplifikasyon durumu 1/100 dilüsyonlu antikolar (monoklonal, clone EP-22, Cell Marque, Rockling, CA, USA) ile değerlendirildi. Olig2 antikorunun tayini (monoklonal, clone EP112, Cell Marque, Rockling,

CA, USA), pH 6.0'lık sitrat tamponu ile 1:75 seyreltmede yapıldı. Olig2 nükleer boyanma, pozitif veya negatif olarak belirtildi.

V. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 23.0, Chicago, IL, US) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişken için tanımlayıcı istatistikler belirlendi ve kategorik değişkenler için adet ve yüzde kullanıldı. P-değerleri, sürekli değişkenler için iki örneklem t-testinden ve kategorik değişkenler için Fisher testinden yararlanılarak hesaplandı. Kolmogorov-Smirnov testi, kategorik olmayan değişkenlerin normal olarak dağılıp dağılmadığını belirlemek için kullanıldı. Küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle, parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemi kullanıldı. Tüm testlerde, P değerleri .05 'den az olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Fisher'ın en az önemli fark testi daha sonra tümörlerin genetik profillerinin karşılaştırması için uygulandı. Tümörlerin DK-pMRG değerlerinin ortalama ve standart sapması elde edildi. Her parametre arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayıları ile değerlendirildi. DK-pMRG değişkenlerinin (Ktrans, Vep, Kep, EAA, MaksEğim) çeşitli moleküler belirteçlere (EGFR ekspresyonu, Olig2, IDH1, p53 mutasyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi) sahip hastalarla karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Spearman korelasyon analizi, hem TD hem de PD'den elde olunan DK-pMRG parametreleri ile Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 mutasyon arasındaki ilişkiyi ölçmek amacıyla yapıldı.

Her bir görüntüleme parametresinin öngörülebilir etkinliği, eğri altında kalan alan ve ikili lojistik regresyon modeli ile belirlendi. Tanısal performansı değerlendirmek için önerilen eşik değerlerin duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplandı.

Hangi genetik değişikliğin, DK-pMRG parametreleriyle en çok ilişkili olduğunu belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanıldı.

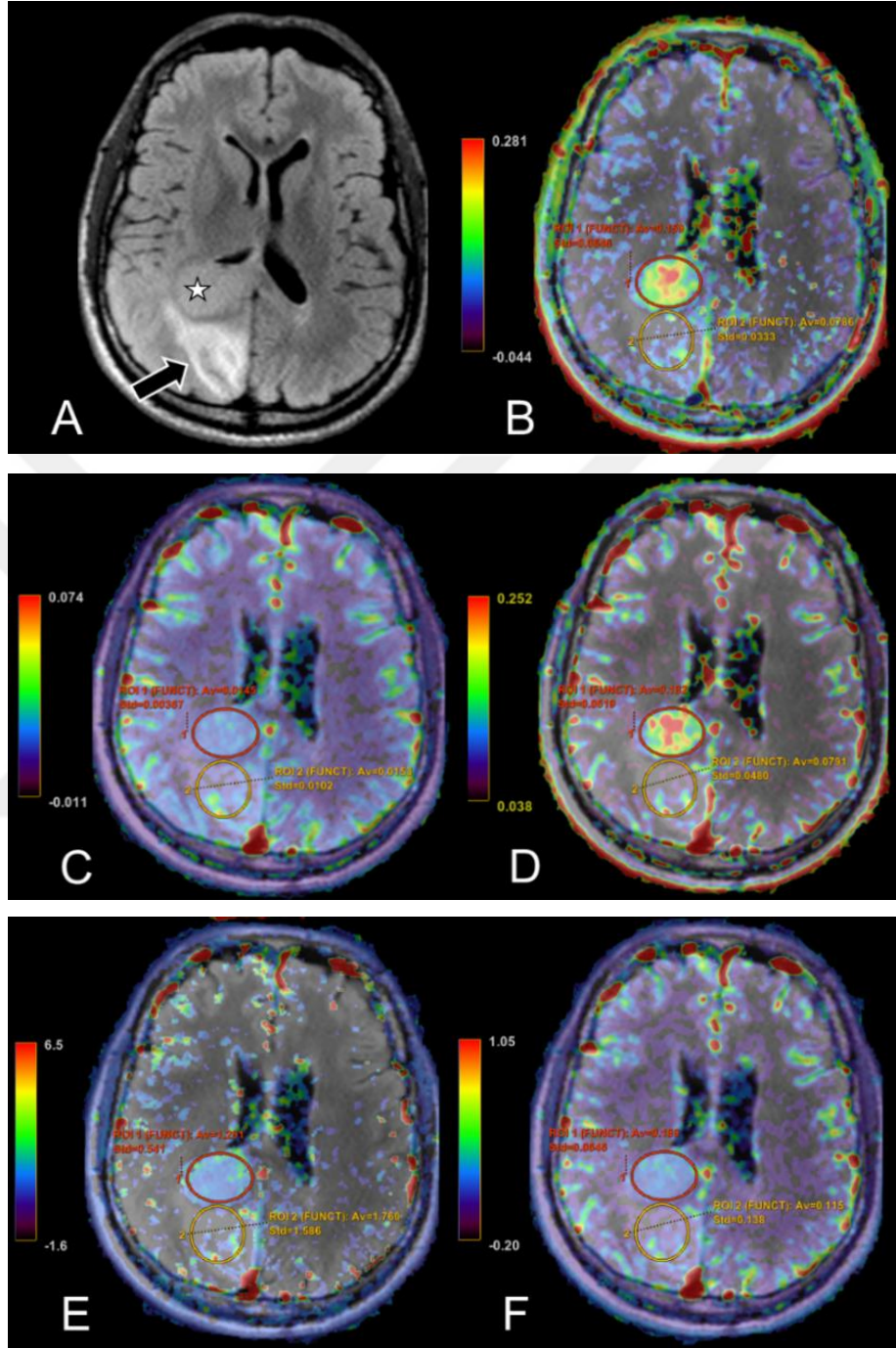
Her perfüzyon parametresi için, iki gözlemcinin ortalama ROI ölçümleri arasındaki gözlemciler arası uyumu, Lin'in uyum korelasyon katsayısı kullanılarak test edildi. Kantitatif görüntüleme parametreleri için intraobserver korelasyonu, intraklass korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

BULGULAR

Toplam 36 hastanın preoperatif konvansiyonel MR görüntüleri ve DK-pMRG verileri değerlendirmeye alındı. Bu çalışmada 25 erkek ve 11 kadın hasta vardı. Hastaların ortalama yaşı 53'tü ve yaş aralığı 29 ile 85 aralığında değişmekteydi. GB'nin farklı molekül alttıpleri arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tümörler 26 olguda serebral hemisferlerde, sekiz olguda bazal ganglionlarda ve iki olguda serebellumda yerleşim göstermekteydi.

IDH1 mutasyon durumu incelenen toplam 30 hastanın 23'ünde (%76.6) IDH1 mutasyonu mevcuttu. 36 hastanın 28 (%77.7)'inde EGFR ekspresyonu izlenmekteydi. Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi %29 idi (Aralık: %1.5-80). P53 mutasyonu 20/36 (%55), Olig2 amplifikasyonu ise 29/36 (%80) olguda izlendi.

GB'nin TD ve PD'dan elde olunan Ktrans, Kep, Ve, EAA, MaksEğim gibi parametrelerinin ortalama \pm standart sapma değerleri Tablo 3-5'de özetlenmiştir. Spearman korelasyon testi, her hasta için TD ve PD'dan elde edilen DK-pMRG parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler saptadı. IDH-mutasyonu olan GB'nin temsili bir örneği Şekil-10'da sunulmuştur.



Şekil-10: Aksiyal FLAIR MRG'da (A), GB'nin solid tümöral komponenti (yıldız ile gösterilmiştir) ve peritümöral hiperintens komponenti (ok ile gösterilmiştir) gösterilmiştir. IDH1 mutasyonu ve EGFR ekspresyonu pozitif bir GB olgusunun Ve (B), MaksEğim (C), EAA (D), Kep (E) ve Ktrans (F) perfüzyon haritaları TD (kırmızı ROİ) ve PD'deki (sarı ROİ) artmış perfüzyon ve geçirgenliği göstermektedir.

Tablo-3: IDH1 mutasyonu olan ve olmayan GB'lerdeki permeabilite değerleri gösterilmiştir.

IDH Mutasyon Durumu	DK-pMRG parametreleri										
	EAA	EAA _(PD)	Kep	Kep _(PD)	Ktrans	Ktrans _(PD)	MaksEğim	MaksEğim _(PD)	Ve	Ve _(PD)	
- N = 7	Ortanca	0,30	0,12	1,24	0,55	0,26	0,09	0,03	0,02	0,35	0,22
	Standart Sapma	0,21	0,10	0,83	0,35	0,30	0,25	0,03	0,01	0,27	0,21
	Aralık	0,72	0,38	3,23	1,20	1,14	0,97	0,09	0,06	0,98	0,77
+ N = 23	Ortanca	0,17	0,08	0,80	0,58	0,14	0,07	0,02	0,02	0,22	0,09
	Standart Sapma	0,19	0,09	0,63	0,53	0,19	0,10	0,02	0,01	0,18	0,09
	Aralık	0,68	0,32	2,26	1,87	0,64	0,33	0,08	0,04	0,63	0,26

PD: Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan

Tablo-4: EGFR amplifikasyonu olan ve olmayan GB'lerdeki permeabilite değerleri gösterilmiştir.

EGFR Amplifikasyon Durumu	DK-pMRG parametreleri										
	EAA	EAA _(PD)	Kep	Kep _(PD)	Ktrans	Ktrans _(PD)	MaksEğim	MaksEğim _(PD)	Ve	Ve _(PD)	
- N = 8	Ortanca	0,10	0,06	1,03	0,50	0,15	0,06	0,02	0,01	0,09	0,08
	Standart Sapma	0,12	0,07	0,46	0,25	0,12	0,08	0,01	0,01	0,16	0,11
	Aralık	0,31	0,20	1,24	0,76	0,33	0,26	0,02	0,02	0,40	0,33
+ N = 28	Ortanca	0,28	0,11	0,89	0,68	0,25	0,10	0,03	0,02	0,34	0,16
	Standart Sapma	0,21	0,10	0,78	0,50	0,26	0,19	0,03	0,01	0,24	0,17
	Aralık	0,73	0,37	3,24	1,87	1,15	0,97	0,10	0,06	1,05	0,83

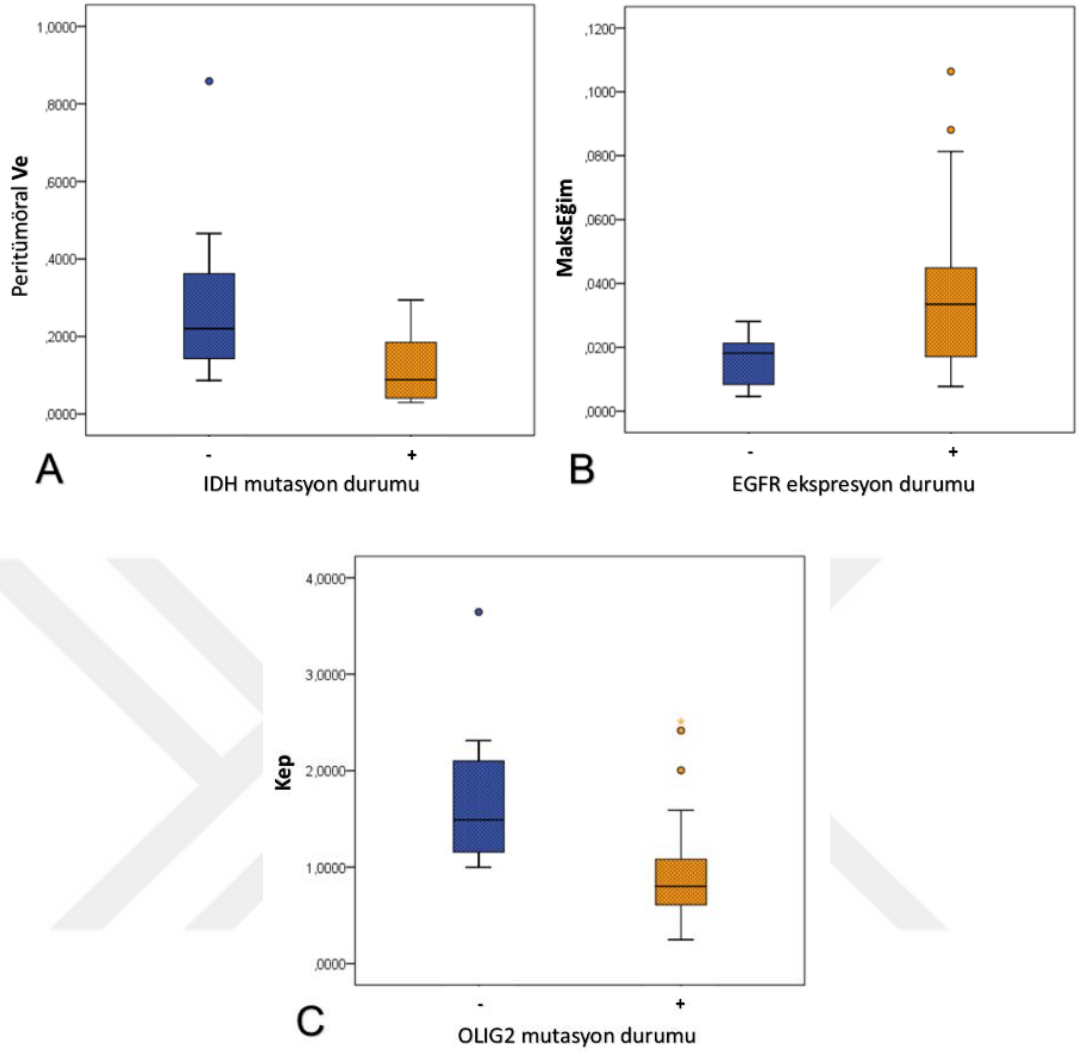
PD: Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan

Tablo-5: Olig2 mutasyonu olan ve olmayan GB'lerdeki permeabilite değerleri gösterilmiştir.

OLIG2 Mutasyon Durumu	DK-pMRG parametreleri										
	EAA	EAA _(PD)	Kep	Kep _(PD)	Ktrans	Ktrans _(PD)	MaksEğim	MaksEğim _(PD)	Ve	Ve _(PD)	
- N = 7	Ortanca	0,41	0,16	1,49	0,41	0,54	0,15	0,04	0,02	0,33	0,17
	Standart Sapma	0,28	0,13	0,94	0,54	0,35	0,33	0,03	0,02	0,35	0,29
	Aralık	0,67	0,37	2,65	1,31	1,06	0,91	0,09	0,06	0,94	0,83
+ N = 29	Ortanca	0,24	0,09	0,80	0,65	0,17	0,06	0,02	0,02	0,25	0,13
	Standart Sapma	0,17	0,08	0,57	0,46	0,15	0,09	0,02	0,01	0,19	0,11
	Aralık	0,68	0,32	2,26	1,84	0,64	0,27	0,08	0,04	0,63	0,44

PD: Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan

TD'da IDH1 mutasyonu olmayan GB alt grubuna ait EAA ile Ve parametrelerinin IDH1 mutasyonu olan GB'lere ait parametrelerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi (EAA, $p = 0.036$; Ve, $p = 0.028$). TD'dan elde olunan Ktrans, Kep ve MaksEğim parametreleri açısından IDH1 mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). PD için, IDH1-mutasyonu olmayan GB alttipinin MaksEğim ve Ve değerleri, IDH1 mutasyonu olan GB'lerden önemli ölçüde daha yüksekti (MaksEğim, $p = 0.024$; Ve, $p = 0.007$) (Şekil-11), bunun yanında IDH1 mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında Kep ve Ktrans değerleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil-11: Kutu grafiği ile sırasıyla IDH mutasyonu (**A**), EGFR ekspresyonu (**B**) ve OLIG2 mutasyonu (**C**) olan ve olmayan GB'lerin ayırımı en iyi sağlayan DK-pMRG parametreleri, sırasıyla Peritümöral Ve, MaksEğim, ve Kep gösterilmiştir.

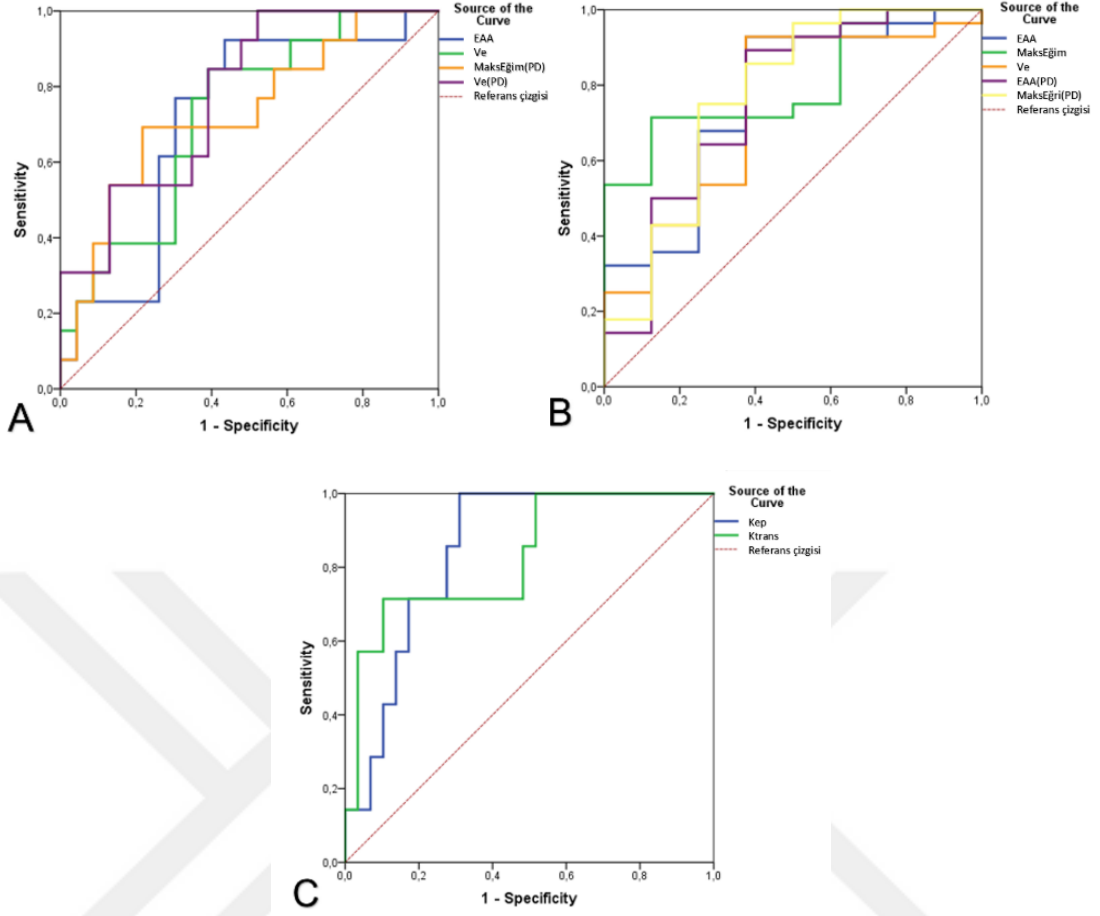
IDH1 mutasyonu olan ve olmayan GB'lerin karşılaştırılmasında, tüm DK-pMRG parametreleri arasında, peritümöral Ve parametresi 0.128 değeri ile en iyi ayrımı sağladı (eğri altında kalan alan, 0.77; %83.3 duyarlılık ve %70 özgüllük) (Şekil-12) (Tablo-3).

IDH1-mutasyonu olmayan GB'lerde peritümöral Ve artışının anlamlı olduğu bulunduğundan sonra, lojistik regresyon analizi ile peritümöral Ve değerinin IDH1 mutasyon durumunu saptamadaki etkinliği incelenmiştir. Tek değişkenli regresyon analiz yapılarak, peritümöral Ve'nin IDH1 mutasyonu ve

Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkili olduğu bulundu. Bunun sonucuna göre yapılan çok değişkenli stepwise lojistik regresyon analizinde, IDH1 mutasyon durumunun ($p = 0.039$), peritümöral V_e değeri ile ilişkili olan anlamlı tek parametre olduğu ortaya çıktı.

EGFR ekspresyonu bulunan GB'lerin TD'daki EAA, MaksEğim ve V_e değerleri, EGFR ekspresyonu olmayan GB alt grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek bulundu (EAA, $p = 0.025$; MaksEğim, $p = 0.011$; V_e , $p = 0.044$) (Şekil-11) (Tablo-4). TD'dan elde olunan Kep ve Ktrans parametreleri açısından, EGFR ekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). EGFR ekspresyonuna sahip GB'ların PD'larından elde olunan EAA ve MaksEğim değerleri, EGFR ekspresyonu olmayan tümörlere göre önemli ölçüde daha yüksekti (EAA, $p = 0.027$; MaksEğim, $p = 0.020$), bunun yanında, PD'den elde edilen Kep, Ktrans ve V_e değerleri, EGFR ekspresyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

EGFR ekspresyonu izlenen ve izlenmeyen GB'ların ayırımında kullanılan tüm DK-pMRG parametreleri arasında, MaksEğim parametresi 0.0227 değeri en iyi ayırımı sağladı (eğri altında kalan alan, 0.80; %71.4 duyarlılık ve %87.5 özgüllük) (Şekil-12). EGFR amplifikasyonu olan (20/28) ve olmayan (7/8) GB'lerin çoğunluğu DK-pMRG parametrelerine göre doğru bir şekilde tanımlandı.



Şekil-12: ROC eğrisi, GB'deki farklı kantitatif DK-pMRG parametrelerinin duyarlılık ve özgüllük değerlerini IDH1 mutasyon **(A)**; EGFR ekspresyonu **(B)**; Olig2 mutasyon **(C)** durumuna göre belirlemiştir. **PD:** Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan.

EGFR ekspresyonu bulunan GB'de MaksEğim artışının anlamlı olduğu saptandıktan sonra, MaksEğim'i EGFR ekspresyonu saptanması açısından lojistik regresyon analizi ile inceledik. Tek değişkenli regresyon analizine göre MaksEğim'in EGFR ekspresyonu ve p53 mutasyonu ile ilişkili olduğu saptandı. Bunun sonucuna göre yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, EGFR ekspresyonu ($p = 0.015$) ve p53 mutasyonunun ($p = 0.040$), MaksEğim parametresi ile ilişkili olan anlamlı tek parametre olduğu gösterildi.

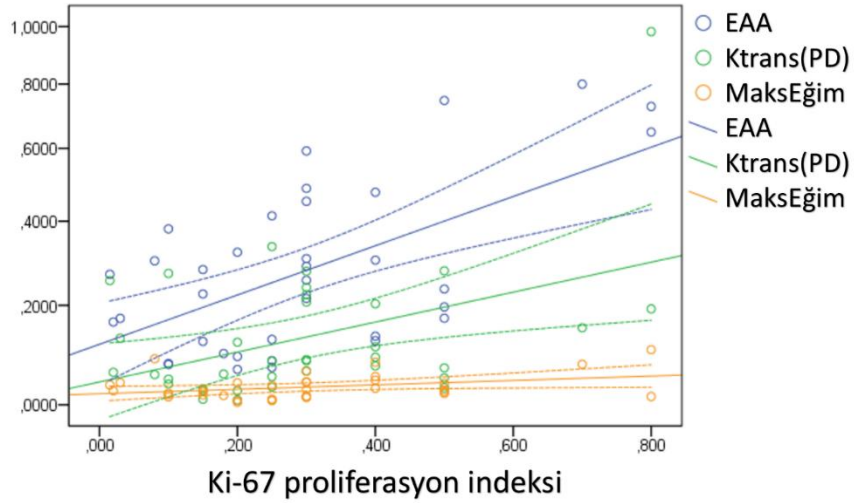
Olig2 ekspresyonu olmayan GB'nin TD'daki Kep ve Ktrans parametreleri, Olig2 ekspresyonu olan alt gruptan önemli ölçüde daha yüksekti (Kep, $p = 0.005$; Ktrans, $p = 0.008$) (Şekil-11) (Tablo-5). TD'den elde olunan EAA, MaksEğim ve Ve parametreleri; Olig2 mutasyonu olan ve olmayan GB'ler

arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Bununla birlikte, PD'den elde olunan parametreler ile farklı Olig2 mutasyon statüsüne sahip gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Olig2 mutasyonu olan ve olmayan GB'lerin karşılaştırılmasında tüm DK-pMRG parametreleri arasında, Kep değeri 0.986 eşik değeri ile en iyi ayrımı sağladı (eğri altında kalan alan, 0.85; %100 duyarlılık ve %69 özgüllük) (Şekil-12). Olig2 mutasyonu (20/29) ve Olig2 mutasyonu (7/7) olmayan GB'lerin çoğunluğu DK-pMRG ile doğru bir şekilde tanımlandı.

Olig2 mutasyonu olmayan GB'de Kep artışının anlamlı olduğu bulunduktan sonra, Kep'i Olig2 mutasyon durumunun saptanması açısından lojistik regresyon analizi ile inceledik. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analiziyle, Ki-67 proliferasyon indeksi ($p = 0.013$) ile Olig2 mutasyonunun ($p = 0.010$) Kep parametresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Ki-67 proliferasyon indeksi, EAA ($r = 0.619$, $p < 0.001$) ile güçlü pozitif korelasyon gösterdi; peritümöral EAA ($r = 0.524$, $p = 0.001$), Kep ($r = 0.485$, $p = 0.003$), Ktrans ($r = 0.558$, $p < 0.001$), peritümöral Ktrans ($r = 0.448$, $p = 0.006$), Ve ($r = 0.534$, $p = 0.001$), peritümöral Ve ($r = 0.530$, $p = 0.001$) ile orta düzeyde pozitif korelasyon sergiledi; ve MaksEğim ile zayıf bir pozitif korelasyon ($R = 0.350$, $p = 0.037$) (Şekil-13) sergiledi. Bununla birlikte, p53 mutasyonu ($p > 0.05$), DK-pMRG parametreleriyle ve Ki-67 proliferasyon indeksiyle anlamlı bir korelasyon sergilemedi.



Şekil-13: Scatter diagram, EAA, peritümöral Ktrans, MaksEğim ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. **PD:** Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan.

ROI'ler ile elde edilen kantitatif perfüzyon değerlerinin gözlemci arası uyumu, her beş DK-pMRG parametresi için neredeyse mükemmeldi (Aralık, 0.90-0.99; %95 güven aralığı [CI], 0.85-1.00). Kantitatif görüntüleme parametreleri için intraobserver uyumu her iki gözlemci için 0.85 ila 0.95 arasında değişmekteydi (intraclass korelasyon katsayıları).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gliomun en agresif alt türü olan GB, yüksek vaskülarizasyona ve çeşitli genetik varyasyonlara sahiptir (91). GB'nin moleküler alt tipleri farklı prognoza ve spesifik tedavilere karşı farklı duyarlılığa sahiptir (3). GB'nin moleküler alt tiplerinin invaziv olmayan yöntemlerle belirlenmesi klinik açıdan önem arz etmektedir. Çalışmamızda, glioblastomdaki klinik açıdan önemli histopatolojik ve moleküler genetik belirteçleri, DK-pMRG bulguları ile doğrudan karşılaştırdık. TD ve PD'dan elde edilen çeşitli kantitatif ve semikantitatif DK-pMRG parametrelerinin, IDH1 mutasyonu, EGFR ekspresyonu ve Olig2 mutasyonuna sahip GB'larda istatistiksel olarak farklı olduğunu tespit ettik. Sonuçlar, permeabilitedeki değişikliklerin GB'nin farklı biyolojik özelliklere sahip moleküler alt tipleriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak, Ki-67 proliferasyon indeksi, tüm DK-pMRG parametreleriyle anlamlı pozitif korelasyon sergilemiştir. Artan proliferasyonun da artmış anjiyogenez anlamına geldiğini düşünürsek, artan proliferasyon indeksi artmış perfüzyon parametrelerini açıklayabilmektedir. Bunun yanında, önemli bir tümör baskılayıcı gen olan p53 mutasyonunun varlığı, DK-pMRG parametrelerinden herhangi biriyle anlamlı korelasyon sergilememiştir. Bu bulgular, GB'nin moleküler alt tiplerinin özgün görüntüleme özelliklerine sahip olabileceği konusundaki ilk hipotezimizi desteklemektedir.

Ayrıca, DK-pMRG ile PD incelenmesinin klinik olarak pragmatik olduğuna inanıyoruz, çünkü PD, tümöral doku invazyonu açısından gelecekte risk altında olacak alanları yansıtmaktadır (92). GB'nin PD'sindeki artmış perfüzyon, infiltratif tümörlere bağlı anjiyogenezi temsil etmektedir (93). IDH1 mutasyonu olmayan GB'lerdeki PD'den elde edilen MaksEğim ve Ve değerleri, serimizdeki IDH1 mutasyonuna sahip GB'lerin PD'lerinden elde olunan değerlerden istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu durum özellikle, IDH1 mutasyonu olmayan GB'de, IDH1 mutasyonu bulunan alt tipe göre daha yaygın izlenen kortikal bozulma ve beyin invazyonunu temsil etmektedir (94). TD'da EAA ile IDH1 mutasyonu; Ve ile EGFR ekspresyonu; Ktrans ile Olig2

mutasyonu arasında anlamlı bir korelasyon izlenmesine rağmen belirtilen bu spesifik perfüzyon-moleküler belirteç ilişkileri PD'de saptanmadı. Bu bulgular, GB'nin TD ve PD'sinde farklı perfüzyon değerlerinin varlığını desteklemekte ve aynı zamanda GB'deki anjiyogenezin genomik mekanizmaları bağlı olarak heterojen olabileceğini göstermektedir. Bu görüntüleme özelliklerinin hepsi, GB'daki genomik değişiklik ve neovaskülarizasyon arasındaki ilişkinin daha karmaşık bir patofizyolojiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Neovaskülarizasyon, yani, var olan kılcal ağdan yeni vasküler yapıların oluşması, tümörün büyümesi için esas faktördür (95). Sağlıklı hücrelerin neoplastik hücrelerle infiltrasyonu ve beyaz cevher demetlerine uzanan vasküler yapıların artışı, hipoksi nedeniyle artan metabolik talep tarafından belirlenmektedir (96). Bu mekanizmanın, glial tümörlerin biyolojik agresifliği ile bağlantılı olabileceği ve glial tümörlerin histopatolojik derecelendirmesindeki ana değerlendirme parametrelerinden birisi olabileceği gösterilmiştir (97). Perfüzyon MR görüntüleme, neoplastik neovaskülarizasyonun belirlenmesinde en etkili invaziv olmayan yöntemlerin başında gelmektedir. Çeşitli kantitatif ve semikantitatif DK-pMRG parametreleri, tümörün vaskülarizasyonu ve kılcal damarlarındaki permeabilite hakkında değerli bilgiler sağlayabilmektedir (98).

DK-pMRG'nin önemli kantitatif parametrelerinden biri olan Ktrans, intratumoral mikrovasküler permeabiliteyi yansıtan, damardan ekstrasvasküler hücre dışı alana (EES) olan kontrast madde geçişini temsil etmektedir (99). Bu nedenle Ktrans parametresi, tümör mikrovasküleritesini temsil etmektedir. Teorik olarak, agresif davranışa sahip tümörler, tümör vasküleritesinin daha yüksek olması ve artmış endotelyal geçirgenlik nedeniyle daha yüksek Ktrans değerlerine sahiptir. Ve, hücre yoğunluğunun bir işaretçisi ve tümör dokusunun anormal mimarisini yansıtan EES'a sızan kontrast maddenin hacim fraksiyonunu temsil etmektedir (100). Kep, vasküler yapılar ve EES arasındaki kontrast ajan oranını yansıtan bir sabittir. Kep parametresi, tümör tarafından kan-beyin bariyerinin tahrip edilmesini yansıtmaktadır; buna ek olarak bu parametre, tümör çevresindeki dokunun basıncını ve böylece dolaylı olarak tümörün malignite derecesini temsil etmektedir (101). Teorik olarak, Olig2

mutasyonu olan GB'larda tümör etrafındaki düzenli neovaskülarizasyonun etkisiyle doku basıncının az olması beklenmektedir. Bununla uyumlu olarak serimizde Olig2 ekspresyonu olmayan GB'lerde Kep parametresi artmış olarak izlenmiştir. Bu çalışmada, sinyal intensitesi-zaman eğrilerinin basit matematiksel indeksleri de DK-pMRG kullanılarak elde edilmiştir. EAA, semikantitatif olan bu yöntemin en önemli temsilcisidir ve kitle içindeki kontrast maddenin toplam miktarını ölçen bir faktördür (102). Spesifik olmasa da, kontrast maddenin tümöral dokuya giriş ve çıkış verilerini içerdiğinden, bir tümörde kontrast madde birikimini değerlendirmenin iyi bilinen, basit ve kolay bir yöntemidir. EAA, vasküler giriş fonksiyonu gerektirmediğinden ve kompleks farmakokinetik modellemeye bağlı olmadığından bazı avantajlara sahiptir (103). EAA grafiğinin ilk maksimum eğimi (MaksEğim), çoğunlukla vasküler yapılarıdaki kontrast maddeyi ve dolayısıyla doku vasküler yoğunluğundan kaynaklanan erken vasküler fazı temsil etmektedir. Bu parametre aynı zamanda, yetersiz kan-beyin bariyerine bağlı kontrast maddenin EES'e erken sızmasını göstermektedir (23). Bununla birlikte, vasküler fazın erken dönemindeki geçirgenliği temsil eden bu parametre çoğunlukla kan akımına ve kontrast ajana maruz kalan toplam vasküler yüzey alanına bağlıdır. Bu nedenle, agresif moleküler değişikliklere sahip olan GB'lerin, hipervaskülarite ve artmış neoangiogenez ile birlikte erken fazda kontrastlanma özelliği sergileyip daha yüksek bir MaksEğim değerine sahip olabileceği düşünülmektedir. Doğal olarak, GB'nin önemli moleküler değişkenlerinin konvansiyonel MR görüntüleme ile ayırt edilebilmesi oldukça zordur ve perfüzyon MR inceleme bu açıdan umut verici bir yöntemdir.

GB'da yukarıda belirtilen genetik değişikliklerin tanımlanması için invaziv olmayan tekniklerin ihtiyacı, son 20 yılda MRG gibi tekniklerinin gelişimiyle birlikte, radyologların GB'nin genetik profillerini yansıtan görüntüleme özelliklerini aramasına yol açmıştır. Gliomun moleküler belirteçlerinin spesifik görüntüleme özellikleri ile ilişkisini ortaya koyan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (104). Çoğu çalışma konvansiyonel MRG ile yapılmış olup, bu çalışmalarda glioblastomun genetik biyomarkerlarıyla ilişkili olabilecek bir dizi radyofenotip ortaya konulmuştur. Son zamanlarda yapılan birkaç

çalışma ile, EGFR ekspresyonunu hedef alan tedavilerin önemi vurgulanmış olup bunun neticesinde EGFR ekspresyon durumunun tespitini sağlayabilecek perfüzyon MR görüntülemenin rolü önemli hale gelmiştir. Arevalo-Perez ve ark. (105) ile Tykocinski ve ark. (106), EGFRviii ekspresyonu mevcut olan GB'lar ile EGFRviii ekspresyonu olmayan GB'leri karşılaştırmış olup EGFRviii ekspresyonu bulunan vakalarda önemli ölçüde daha yüksek tümör kan hacim (CBV) değerlerini ortaya koymuştur. Gupta ve ark. (107) tarafından yapılan bir çalışma, dinamik duyarlılık kontrastlı perfüzyon MR görüntülemenin EGFR ekspresyonunu tahmin edip edemeyeceğini araştırdı. Bu çalışmada, yüksek ortanca CBV parametrelerinin daha yüksek EGFR ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda ortaya çıkan EGFRviii peptid aşısı ve EGFRviii'ye yönelik geliştirilen monoklonal antikolar EGFRviii'nin klinik önemini vurgulamış olup, EGFR ekspresyon durumunun görüntüleme bulgularıyla tespit edilebilmesi daha da önemli hale gelmiştir. GB'lardaki önemli genetik değişiklikler, Ryou ve ark. (108) tarafından dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon MR görüntülemeyle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, CBV ile EGFR durumu, PTEN, Ki-67 proliferasyon indeksi, MGMT ve p53 mutasyon durumu arasında ilişki kurulmuştur. Agresif genetik değişikliklere sahip GB'lerin yüksek CBV'ye sahip olma eğiliminde oldukları bulunmuştur. IDH1 mutasyonunun perfüzyon MR parametrelerine olan etkisini incelemek için, Kickingeder ve ark. (109), 288 glioma hastasını analiz etti ve göreceli serebral kan hacmindeki (rCBV) bir birim artışın, IDH1 mutasyonu oranında üçte bir azalmaya karşılık geldiğini ve MR perfüzyon incelemenin hastaların %88'inde IDH1 mutasyon durumunu doğru bir şekilde tahmin ettiğini gösterdi. Ayrıca diğer bazı çalışmalarda GB'nin çevresindeki T2 hiperintens peritümöral infiltrasyon dokusuna odaklanılmıştır. Akbari ve ark. (110) ile Jain ve ark. (92) PD'daki heterojenite ve olası tümör infiltrasyonunun önemini vurgulamak için GB'leri incelemiştir. Yapılan bu çalışmalara rağmen, GB'lerdeki önemli genetik değişikliklerin, TD ve PD'den elde olunan DK-pMRG parametreleriyle ilişkilerini inceleyen herhangi bir çalışma henüz mevcut değildir.

Raporumuz, bir ön araştırmanın retrospektif sonucu olup çeşitli sınırlamalar içermektedir. Her şeyden önce, örneklem büyüklüğü bulgularımızı

genelleştirmek için oldukça küçüktür. İkincisi, perfüzyon parametreleriyle de ilişkili olduğu bilinen EGFR^{vIII}, MGMT ve VEGF gibi önemli moleküler belirteçleri çalışmamızda inceleyemedik, çünkü merkezimizde GB'ler sitokin analiz yöntemi (ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, RT-PCR) ile analiz edilmemişti. Çalışmamızdaki tüm GB'lar cerrahi rezeksiyon ve sonrasında histopatolojik olarak ispatlanmış olsa da, cerrahiyle elde olunan dokunun görüntüleme bulgularıyla olan birebir ilişkisi belirlenememiştir. Bununla birlikte, hastalarımızın çoğunluğunda total veya parsiyel rezeksiyon yapılmış olup, bu durum tümör dokusunun histolojik incelenmesinin önemli bir örnekleme hatası olmadan yapılmasına olanak sağlamıştır. Moleküler belirteçlerin analizi için kullanılan tümör dokusu, kontrastlanan bölgelerden elde edilmiştir. Bu nedenle PD'daki DK-pMRG ve genomik değişiklikler arasındaki ilişki tam olarak değerlendirilememiştir, çünkü PD içerisindeki artmış perfüzyon alanlarından doku elde olunmamıştır. Tüm bu sınırlamalara rağmen, çalışmamız, IDH1 mutasyonu, EGFR ekspresyonu, Olig2 mutasyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi de dahil olmak üzere GB'nin önemli genetik profillerinin DK-pMRG parametreleriyle önemli ilişkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada, GB hastalarının prognozunu ve spesifik tedaviye yanıtını belirlemede önemli olan moleküler belirteçlerin tespit edilmesinde, invaziv olmayan bir yöntem olan DK-MRG'nin önemi vurgulanmıştır. Yine de bu tekniğin güvenilirliğini araştırmak ve sonuçlarını daha iyi yorumlamak için GB'nin TD ve PD'sinden elde olunacak histopatolojik örneklemelerin görüntüleme bulgularıyla ilişkisini inceleyen prospektif çalışmaların yapılması gerekli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Xu H, Chen J, Xu H, Qin Z. Geographic Variations in the Incidence of Glioblastoma and Prognostic Factors Predictive of Overall Survival in US Adults from 2004-2013. *Front Aging Neurosci* 2017;9:352.
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1985-96.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008;455:1061-8.
4. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010;17:98-110.
5. Leelatian N, Ithier RA. Head of the Class: OLIG2 and Glioblastoma Phenotype. *Cancer Cell* 2016;29:613-5.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
7. Jalbert LE, Elkhaled A, Phillips JJ, et al. Metabolic Profiling of IDH Mutation and Malignant Progression in Infiltrating Glioma. *Sci Rep* 2017;7:44792.
8. Wang PF, Song HW, Cai HQ, et al. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget* 2017;8:50117-23.
9. Chen JR, Yao Y, Xu HZ, Qin ZY. Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 Mutations as Prognostic Markers in Patients With Glioblastomas. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2583.
10. Zeng A, Hu Q, Liu Y, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. *Oncotarget* 2015;6:30232-8.
11. Trepant AL, Bouchart C, Rorive S, et al. Identification of OLIG2 as the most specific glioblastoma stem cell marker starting from comparative analysis of data from similar DNA chip microarray platforms. *Tumour Biol* 2015;36:1943-53.
12. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699-708.
13. Alton G, Kesari S. Novel small molecule inhibitors of the OLIG2 transcription factor: promising new therapeutics for glioblastoma. *Future Oncol* 2016;12:1001-4.
14. von Achenbach C, Weller M, Szabo E. Epidermal growth factor receptor and ligand family expression and activity in glioblastoma. *J Neurochem* 2018;147:99-109.

15. Felsberg J, Hentschel B, Kaulich K, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Variant III (EGFRvIII) Positivity in EGFR-Amplified Glioblastomas: Prognostic Role and Comparison between Primary and Recurrent Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:6846-55.
16. Padfield E, Ellis HP, Kurian KM. Current Therapeutic Advances Targeting EGFR and EGFRvIII in Glioblastoma. *Front Oncol* 2015;5:5.
17. Kickingreder P, Neuberger U, Bonekamp D, et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol* 2018;20:848-57.
18. Hong EK, Choi SH, Shin DJ, et al. Radiogenomics correlation between MR imaging features and major genetic profiles in glioblastoma. *Eur Radiol* 2018;28:4350-61.
19. Santarosa C, Castellano A, Conte GM, et al. Dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging for glioma grading: Preliminary comparison of vessel compartment and permeability parameters using hotspot and histogram analysis. *Eur J Radiol* 2016;85:1147-56.
20. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2015;125:183-90.
21. Jung SC, Yeom JA, Kim JH, et al. Glioma: Application of histogram analysis of pharmacokinetic parameters from T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging to tumor grading. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:1103-10.
22. Kickingreder P, Sahm F, Wiestler B, et al. Evaluation of microvascular permeability with dynamic contrast-enhanced MRI for the differentiation of primary CNS lymphoma and glioblastoma: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:1503-8.
23. Xie T, Chen X, Fang J, et al. Textural features of dynamic contrast-enhanced MRI derived model-free and model-based parameter maps in glioma grading. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1099-111.
24. Moller S, Lundemann M, Law I, Poulsen HS, Larsson HB, Engelholm SA. Early changes in perfusion of glioblastoma during radio- and chemotherapy evaluated by T1-dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Acta Oncol* 2015;54:1521-8.
25. Kim R, Choi SH, Yun TJ, et al. Prognosis prediction of non-enhancing T2 high signal intensity lesions in glioblastoma patients after standard treatment: application of dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2017;27:1176-85.
26. Liu X, Mangla R, Tian W, et al. The preliminary radiogenomics association between MR perfusion imaging parameters and genomic biomarkers, and their predictive performance of overall survival in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2017;135:553-60.
27. Cui Y, Ren S, Tha KK, Wu J, Shirato H, Li R. Volume of high-risk intratumoral subregions at multi-parametric MR imaging predicts overall survival and complements molecular analysis of glioblastoma. *Eur Radiol* 2017;27:3583-92.

28. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol* 2017;131:525-46.
29. Dho YS, Jung KW, Ha J, et al. An Updated Nationwide Epidemiology of Primary Brain Tumors in Republic of Korea, 2013. *Brain Tumor Res Treat* 2017;5:16-23.
30. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* 2016;34:981-98.
31. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:403-18.
32. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;174:1-62.
33. Virchow R. Die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen. *Beitr Z exper Path* 1846;2:227–380.
34. Zulch KJ. Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. *Neuroradiology* 1980;19:59-66.
35. Kernohan JW, Mabon RF, et al. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:71-5.
36. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152-65.
37. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-68.
38. Sheline GE. The importance of distinguishing tumor grade in malignant gliomas: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:781-6.
39. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997;79:1381-93.
40. Kleihues P, Soylemezoglu F, Schauble B, Scheithauer BW, Burger PC. Histopathology, classification, and grading of gliomas. *Glia* 1995;15:211-21.
41. Malzkorn B, Reifenberger G. Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016. *Curr Opin Oncol* 2016;28:494-501.
42. Diamandis P, Aldape K. World Health Organization 2016 Classification of Central Nervous System Tumors. *Neurol Clin* 2018;36:439-47.
43. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:239-44.
44. Tso CL, Freije WA, Day A, et al. Distinct transcription profiles of primary and secondary glioblastoma subgroups. *Cancer Res* 2006;66:159-67.
45. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;109:93-108.
46. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59:1617-25.
47. Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:840-5.

48. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 2006;5:937-48.
49. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 2013;310:1842-50.
50. Kickingereder P, Wiestler B, Sahm F, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. *Radiology* 2014;272:843-50.
51. Young RJ, Gupta A, Shah AD, et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clin Imaging* 2013;37:41-9.
52. de Groot JF, Fuller G, Kumar AJ, et al. Tumor invasion after treatment of glioblastoma with bevacizumab: radiographic and pathologic correlation in humans and mice. *Neuro Oncol* 2010;12:233-42.
53. Keunen O, Johansson M, Oudin A, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3749-54.
54. Rahimi N. The ubiquitin-proteasome system meets angiogenesis. *Mol Cancer Ther* 2012;11:538-48.
55. Oka N, Soeda A, Inagaki A, et al. VEGF promotes tumorigenesis and angiogenesis of human glioblastoma stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;360:553-9.
56. Soeda A, Hara A, Kunisada T, et al. The evidence of glioblastoma heterogeneity. *Sci Rep* 2015;5:7979.
57. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:829-48.
58. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499-508.
59. Yang P, Zhang W, Wang Y, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry. *Oncotarget* 2015;6:40896-906.
60. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci* 2009;100:2235-41.
61. Motomura K, Natsume A, Watanabe R, et al. Immunohistochemical analysis-based proteomic subclassification of newly diagnosed glioblastomas. *Cancer Sci* 2012;103:1871-9.
62. Mao X, Hamoudi RA. Molecular and cytogenetic analysis of glioblastoma multiforme. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;122:87-92.
63. Van Meir EG, Kikuchi T, Tada M, et al. Analysis of the p53 gene and its expression in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 1994;54:649-52.
64. Newcomb EW, Madonia WJ, Pisharody S, Lang FF, Koslow M, Miller DC. A correlative study of p53 protein alteration and p53 gene mutation in glioblastoma multiforme. *Brain Pathol* 1993;3:229-35.
65. Shiraishi S, Tada K, Nakamura H, et al. Influence of p53 mutations on prognosis of patients with glioblastoma. *Cancer* 2002;95:249-57.
66. Schwechheimer K, Huang S, Cavenee WK. EGFR gene amplification-rearrangement in human glioblastomas. *Int J Cancer* 1995;62:145-8.

67. Biernat W, Huang H, Yokoo H, Kleihues P, Ohgaki H. Predominant expression of mutant EGFR (EGFRvIII) is rare in primary glioblastomas. *Brain Pathol* 2004;14:131-6.
68. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1246-56.
69. Ichimura K. Molecular pathogenesis of IDH mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2012;29:131-9.
70. Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA Neurol* 2014;71:1319-25.
71. Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, et al. The prognostic IDH1 (R132) mutation is associated with reduced NADP+-dependent IDH activity in glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2010;119:487-94.
72. Madala HR, Punganuru SR, Arutla V, Misra S, Thomas TJ, Srivenugopal KS. Beyond Brooding on Oncometabolic Havoc in IDH-Mutant Gliomas and AML: Current and Future Therapeutic Strategies. *Cancers (Basel)* 2018;10:49.
73. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182:311-22.
74. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84:338-43.
75. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res* 2006;12:143-7.
76. Ligon KL, Huillard E, Mehta S, et al. Olig2-regulated lineage-restricted pathway controls replication competence in neural stem cells and malignant glioma. *Neuron* 2007;53:503-17.
77. Joseph NM, Phillips J, Dahiya S, et al. Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. *Mod Pathol* 2013;26:315-26.
78. Lu F, Chen Y, Zhao C, et al. Olig2-Dependent Reciprocal Shift in PDGF and EGF Receptor Signaling Regulates Tumor Phenotype and Mitotic Growth in Malignant Glioma. *Cancer Cell* 2016;29:669-83.
79. Van Tassel P, Lee YY, Bruner JM. Synchronous and metachronous malignant gliomas: CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:725-32.
80. Wiestler B, Kluge A, Lukas M, et al. Multiparametric MRI-based differentiation of WHO grade II/III glioma and WHO grade IV glioblastoma. *Sci Rep* 2016;6:35142.
81. Oz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology* 2014;270:658-79.
82. Hojjati M, Badve C, Garg V, et al. Role of FDG-PET/MRI, FDG-PET/CT, and Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in Differentiating Radiation Necrosis from Tumor Recurrence in Glioblastomas. *J Neuroimaging* 2018;28:118-25.
83. Barajas RF, Jr., Hodgson JG, Chang JS, et al. Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: influence on anatomic and physiologic MR imaging. *Radiology* 2010;254:564-76.

84. Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:315-38.
85. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988;6:164-74.
86. Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1446-54.
87. Detre JA, Wang J, Wang Z, Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol* 2009;22:348-55.
88. Padhani AR, Husband JE. Dynamic contrast-enhanced MRI studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies. *Clin Radiol* 2001;56:607-20.
89. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223-32.
90. Detre JA, Rao H, Wang DJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1026-37.
91. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170:1445-53.
92. Jain R, Poisson LM, Gutman D, et al. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology* 2014;272:484-93.
93. Lin L, Xue Y, Duan Q, et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget* 2016;7:69051-9.
94. Masui K, Kato Y, Sawada T, Mischel PS, Shibata N. Molecular and Genetic Determinants of Glioma Cell Invasion. *Int J Mol Sci* 2017;18:E2609.
95. Puig J, Blasco G, Daunis IEJ, et al. High-resolution blood-pool-contrast-enhanced MR angiography in glioblastoma: tumor-associated neovascularization as a biomarker for patient survival. A preliminary study. *Neuroradiology* 2016;58:17-26.
96. Stadlbauer A, Zimmermann M, Kitzwogger M, et al. MR Imaging-derived Oxygen Metabolism and Neovascularization Characterization for Grading and IDH Gene Mutation Detection of Gliomas. *Radiology* 2017;283:799-809.
97. Xue W, Du X, Wu H, et al. Aberrant glioblastoma neovascularization patterns and their correlation with DCE-MRI-derived parameters following temozolomide and bevacizumab treatment. *Sci Rep* 2017;7:13894.
98. Tietze A, Mouridsen K, Lassen-Ramshad Y, Ostergaard L. Perfusion MRI derived indices of microvascular shunting and flow control correlate with tumor grade and outcome in patients with cerebral glioma. *PLoS One* 2015;10:e0123044.
99. Taoka T, Kawai H, Nakane T, et al. Application of histogram analysis for the evaluation of vascular permeability in glioma by the K2 parameter obtained with the dynamic susceptibility contrast method: Comparisons with

Ktrans obtained with the dynamic contrast enhance method and cerebral blood volume. *Magn Reson Imaging* 2016;34:896-901.

100. Mills SJ, du Plessis D, Pal P, et al. Mitotic Activity in Glioblastoma Correlates with Estimated Extravascular Extracellular Space Derived from Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:811-7.

101. Kickingreder P, Wiestler B, Graf M, et al. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2015;121:373-80.

102. Choi YS, Lee HJ, Ahn SS, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: differentiation using the initial area under the curve derived from dynamic contrast-enhanced MR and the apparent diffusion coefficient. *Eur Radiol* 2017;27:1344-51.

103. Choi YS, Ahn SS, Lee HJ, et al. The Initial Area Under the Curve Derived from Dynamic Contrast-Enhanced MRI Improves Prognosis Prediction in Glioblastoma with Unmethylated MGMT Promoter. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1528-35.

104. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro Oncol* 2013;15:626-34.

105. Arevalo-Perez J, Thomas AA, Kaley T, et al. T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced MRI as a Noninvasive Biomarker of Epidermal Growth Factor Receptor vIII Status. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2256-61.

106. Tykocinski ES, Grant RA, Kapoor GS, et al. Use of magnetic perfusion-weighted imaging to determine epidermal growth factor receptor variant III expression in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2012;14:613-23.

107. Gupta A, Young RJ, Shah AD, et al. Pretreatment Dynamic Susceptibility Contrast MRI Perfusion in Glioblastoma: Prediction of EGFR Gene Amplification. *Clin Neuroradiol* 2015;25:143-50.

108. Ryoo I, Choi SH, Kim JH, et al. Cerebral blood volume calculated by dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging: preliminary correlation study with glioblastoma genetic profiles. *PLoS One* 2013;8:e71704.

109. Kickingreder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep* 2015;5:16238.

110. Akbari H, Macyszyn L, Da X, et al. Imaging Surrogates of Infiltration Obtained Via Multiparametric Imaging Pattern Analysis Predict Subsequent Location of Recurrence of Glioblastoma. *Neurosurgery* 2016;78:572-80.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

AA: Anaplastik astrositom

ASL: Arterial spin işaretleme

DSC: Dinamik suseptibilite kontrastlı

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EGFR: Epidermal growth factor receptor

FDG: 18F-florodeoksiglukoz

FLAIR: Fast fluid-attenuated inversion recovery

H&E: Hematoksilen Eozin boyası

İDH-1: İzositrat dehidrogenaz 1

İHK: İmmünohistokimya

GB: Glioblastom

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

KT: Kemoterapi

MAPK : Mitojen aktive edici protein kinaz

MDM2 : Mürin Double Minute

MGMT : Metilguanin metiltransferaz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS : Manyetik rezonans spektroskopisi

NADP+ : Nikotinamid Adenin di Nükleotid fosfat

NFκB : Nükleer faktör Kb

Olig2: Oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2

PDGFRA: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü Reseptörü A

PET : Pozitron emisyon tomografi

P53 : Tümör baskılayıcı protein 53

ROI: Region of interest

RT : Radyoterapi

MSS : Merkezi sinir sistemi

P53 : Tümör baskılayıcı gen 53

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Ek-2: Şekil Listesi

Şekil-1: Yetişkinlerdeki beyin tümörlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Şekil-2: Tümöral anjiogenezis. **VEGF:** vasküler endotel büyüme faktörü.

Şekil-3: Primer ve sekonder glioblastom gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler. **PDGF:** platelet kökenli büyüme faktörü, **PTEN:** fosfataz ve tensin homoloğu, **MGMT:** Metilguanin metiltransferaz, **CDK:** siklin bağımlı kinaz. **LOH:** kromozom 10q23'te heterozigosite kaybı.

Şekil-4: IDH1/2 enziminde mutasyon sonrasında krebs siklusunda 2-Hidroksiglutarat açığa çıkmaktadır. **Wild type:** IDH mutasyonu olmayan, **Mutant:** IDH mutasyonu olan.

Şekil-5: Gliomlarda Olig2 delesyonunun tümör hücrelerindeki etkisi PDGFR ve EGFR ile ilişkili olarak gösterilmektedir. **PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü, **EGFR:** Epidermal büyüme faktör reseptörü, **Olig:** Oligodendrosit transkripsiyon faktörü.

Şekil-6: DK-pMRG'de sinyal intensite-zaman eğrisi ve semikantitatif parametreler olan eğri altında kalan alan (EAA) ile Maksimum Eğim (MaksEğim) şematik olarak gösterilmiştir.

Şekil-7: DK-pMRG'deki temel permeabilite parametreleri olan Ktrans ve Kep şematize edilmiştir.

Şekil-8: Çalışmaya hasta dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterlerini içeren şema diagramda gösterilmiştir.

Şekil-9: Aksiyal kontrastlı T1-ağırlıklı MRG (**A**), ve aksiyal T2-ağırlıklı MRG (**B**), kırmızı renkli ROI'ler kontrastlanan solid tümör dokusundan elde olundu, ve sarı renkli ROI, kontrastlanmayan peritümöral T2 hiperintens alanlardan elde olundu.

Şekil-10: Aksiyal FLAIR MRG'da (A), GB'nin solid tümöral komponenti (yıldız ile gösterilmiştir) ve peritümöral hiperintens komponenti (ok ile gösterilmiştir) gösterilmiştir. IDH1 mutasyonu ve EGFR ekspresyonu pozitif bir GB olgusunun Ve (B), MaksEğim (C), EAA (D), Kep (E) ve Ktrans (F) perfüzyon haritaları TD (kırmızı ROI) ve PD'deki (sarı ROI) artmış perfüzyon ve geçirgenliği göstermektedir.

Şekil-11: Kutu grafiği ile sırasıyla IDH mutasyonu (A), EGFR ekspresyonu (B) ve OLIG2 mutasyonu (C) olan ve olmayan GB'lerin ayrımını en iyi sağlayan DK-pMRG parametreleri, sırasıyla Peritümöral Ve, MaksEğim, ve Kep gösterilmiştir.

Şekil-12: ROC eğrisi, GB'deki farklı kantitatif DK-pMRG parametrelerinin duyarlılık ve özgüllük değerlerini IDH1 mutasyon (A); EGFR ekspresyon (B); Olig2 mutasyon (C) durumuna göre belirlemiştir. PD: Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan.

Şekil-13: Scatter diagram, EAA, peritümöral Ktrans, MaksEğim ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. PD: Tümör çevresindeki kontrastlanmayan T2 hiperintens alan.

Ek-3: Tablo Listesi

Tablo-1: 2016 DSÖ sınıflamasına göre MSS tümörlerinin derecelendirilmesi.

Tablo-2: Gliomların histolojik özelliklerine göre sınıflandırılması.

Tablo-3: IDH1 mutasyonu olan ve olmayan GB'lerdeki permeabilite değerleri gösterilmiştir.

Tablo-4: EGFR amplifikasyonu olan ve olmayan GB'lerdeki permeabilite değerleri gösterilmiştir.

Tablo-5: Olig2 mutasyonu olan ve olmayan GB'lerdeki permeabilite değerleri gösterilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Bahattin Hakyemez'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, Radyoloji eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Prof. Dr. Naile Bolca Topal, Doç. Dr. Gökhan Gökalp ve Doç. Dr. Ömer Fatih Nas'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, birlikte uyum içinde çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji personeline ve son olarak beni her zaman gönülden destekleyen, hem hayat hem çalışma arkadaşım eşim Esra'ya, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren canım annem, babam ve abime sonsuz minnet ve teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

07.03.1990 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi İstanbul'da Tantavi İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi İstanbul Atatürk Fen Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp Eğitimime başlayıp 2013 yılında mezun oldum. 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım Radyoloji uzmanlık eğitimimi 2018 yılında tamamladım.

