

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

İNTRAKRANİAL METASTAZLARDA STEREOTAKTİK
RADYOCERRAHİ CEVABININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
T1 PERFÜZYON MRG

UZMANLIK TEZİ
Dr. Oğuzhan TÜRKSAYAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Yusuf ÖNER

ANKARA
ŞUBAT 2020

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

İNTRAKRANİAL METASTAZLARDA STEREOTAKTİK
RADYOCERRAHİ CEVABININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
T1 PERFÜZYON MRG

UZMANLIK TEZİ
Dr. Oğuzhan TÜRKSAYAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Yusuf ÖNER

ANKARA
ŞUBAT 2020



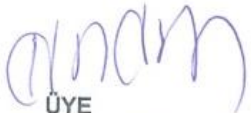
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Oğuzhan TÜRK SAYAR
Baba Adı	İsmet
Doğum Yeri/Tarihi	Kahramanmaraş/11.08.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2014/14.311.059
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 3
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

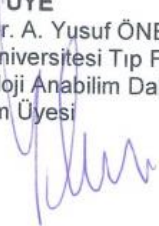
UZMANLIK TEZİNİN ADI: İntrakraniyal metastazlarda stereotaktik radyocerrahi
cevabının değerlendirilmesinde T1 perfüzyon MRG

JÜRİ KARARI: *Jüri kararıyla yukarıda adı tanımlanan uzmanlık tezini başarıyla
tamamlamıştır. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.*

JÜRİ ÜYELERİ


ÜYE
Prof. Dr. Y. Serdar AKYAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

BAŞKAN
Prof. Dr. Erhan TILGİT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı


ÜYE
Prof. Dr. A. Yusuf ÖNER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Cem Yücel, Prof. Dr. Ahmet Baran Önal, Prof. Dr. Nil Tokgöz, Prof. Dr. Suna Özhan Oktar, Prof. Dr. Ali Yusuf Öner, Prof. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Doç. Dr. Murat Uçar, Doç. Dr. Koray Kılıç, Doç. Dr. Mehmet Koray Akkan, Uzm. Dr. Halit Nahit ŞENDUR, Uzm. Dr. Mahinur CERİT'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hasta tetkiklerini özveriyle gerçekleştiren teknisyen arkadaşlarımıza ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, destek ve yardımını hiç esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca da bilgi, deneyim ve manevi desteği ile büyük katkıda bulunan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ali Yusuf Öner'e en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmam boyunca tüm aşamalarda büyük katkı ve yardımlarda bulunan, kendisinden pek çok şey öğrendiğim sayın Uzm. Dr. Emetullah Cindil'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Şükrü Akyol ve Prof. Dr. Hakan Emmez ile Gamma Knife Ünitesi çalışanlarına;

Ayrıca, tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan, beni bugünlere getiren aileme;

Asistanlığım boyunca ve tez hazırlama döneminde de sevgisini, ilgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Almira Ada Diken Türksayar'a çok teşekkür ediyorum.

Oğuzhan Türksayar

ANKARA-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLOLAR.....	vii
GRAFİKLER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTRAKRANİAL METASTAZLAR.....	3
2.1.1. İNTRAKRANİAL METASTAZ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.1.2. İNTRAKRANİAL METASTAZ FİZYOLOGİSİ	4
2.1.3. İNTRAKRANİAL METASTAZ KLİNİĞİ	5
2.1.4. İNTRAKRANİAL METASTAZ GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ.....	6
2.1.5. İNTRAKRANİAL METASTAZ TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	8
2.1.6. İNTRAKRANİAL METASTAZLARDA TEDAVİ YANITI DEĞERLENDİRİLMESİ	10
2.2. STEROTAKTİK RADYOCERRAHİ	13
2.2.1. STEROTAKTİK RADYOCERRAHİ TARİHÇESİ.....	14
2.2.2. RADYASYON BİYOLJİSİ	15

2.2.3.	GAMMA KNİFE	18
2.2.4.	RADYOCERRAHİ İLE METASTAZLARIN TEDAVİSİ	20
2.3.	MR GÖRÜNTÜLEME.....	23
2.3.1.	PERFÜZYON MR	23
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1.	Görüntüleme Protokolü	48
3.2.	Görüntü Analizi	49
3.3.	İstatistiksel Analiz	53
4.	BULGULAR	54
5.	TARTIŞMA	61
6.	SONUÇ	70
7.	KAYNAKLAR.....	71
8.	ÖZET.....	86
9.	SUMMARY	88
10.	ÖZGEÇMİŞ	90

KISALTMALAR

IV	: İntravenöz
SRC	: Stereotaktik Radyocerrahi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
DDA	: Dinamik Duyarlılık Ağırlıklı
ASL	: Arteriyel Spin Labeling
DKP MR	: Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme
GRE	: Gradient Echo
TSE	: Turbo spin eko
ROI	: Region of Interest (İlgi alanı)
EPI	: Eko planar görüntüleme
VIBE	: Volume interpolated gradient echo
SPGR	: Spoiled gradient echo
SNR	: Sinyal gürültü oranı
TRICKS	: Three-dimensional time-resolved imaging of contrast kinetics
EEB	: Ektravasküler ekstrasellüler boşluk
AIF	: Arteriyel input fonksiyonu
iAUC	: Eğri altında kalan başlangıçtaki alan
Ktrans	: Volümetrik transfer sabiti

Ve	: Ekstrasellüler mesafe hacmi
Kep	: EES ile plazma arasındaki hız sabiti
Vp	: Plazma hacmi
Co60	: Kobalt 60

ŞEKİLLER

ŞEKİL 2.1 BAZAL T1 HARİTALAMADA KULLANILAN VIBE

SEKANSLARI..... 32

ŞEKİL 2.2 SİNYAL İNTENSİTE-ZAMAN EĞRİSİ..... 35

ŞEKİL 2.3 KTRANS PARAMETRİK HARİTASI VE ANALİZ-İLGİ ALANI. 44

ŞEKİL 3.1 TÜMÖR BOYUTLARININ ÖLÇÜMÜ..... 50

ŞEKİL 3.2 DKP MR GÖRÜNTÜLERİNDEN ELDE EDİLEN KTRANS

PARAMETRİK HARİTASI VE ANALİZ-İLGİ ALANI..... 51

ŞEKİL 3.3 SEMİKANTİTATİF ANALİZİN YAPILDIĞI SİNYAL İNTENSİTE-

ZAMAN EĞRİSİ 52

TABLÖLAR

TABLO 3.1 MR GÖRÜNTÜLEME PARAMETRELERİ.....	49
TABLO 4.1 TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI PERFÜZYON PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİM VE İSTATİKSEL ANALİZE AİT P DEĞERİ.....	55
TABLO 4.2 PERFÜZYON PARAMETRE DEĞİŞİMLERİNİN TEDAVİYE YANIT VEREN GRUP VE YANIT VERMEYEN GRUP ARASINDAKİ İSTATİKSEL ANALİZİ.....	57
TABLO 4.3 PERFÜZYON PARAMETRELERİNİN BİRBİRLERİYLE VE TEDAVİ YANITI İLE KORELASYON ANALİZİ.	59

GRAFİKLER

GRAFİK 4.1 TEDAVİYE YANIT VEREN GRUPTA VE TEDAVİYE YANIT VERMEYEN GRUPTA KTRANS DEĞİŞİMİ (Δ KTRANS)	58
GRAFİK 4.2 TEDAVİYE YANIT VEREN GRUPTA KTRANS, VE VE KEP PARAMETRELERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI (4-8 HAFTA) DEĞİŞİMİ.....	60
GRAFİK 4.3 TEDAVİYE YANIT VERMEYEN GRUPTA KTRANS, VE VE KEP PARAMETRELERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI (4-8 HAFTA) DEĞİŞİMİ	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin metastazları en sık izlenen intrakranial tümörler olup pek çok kanser hastasında ölümün ana nedenlerindendir. Kanser hastalarında gelişen tedavi yöntemleriyle sağkalımın artması sonucu intrakranial metastaz insidansında son yıllarda artış mevcuttur. Hastalarda tedavide cerrahinin pek çok zaman mümkün olmaması (sayı, lokalizasyon vb. nedenlerle) nedeniyle tüm beyin radyoterapi, kemoterapi ve stereotaktik radyocerrahi tedavi seçenekleri arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyin metastazları nöroonkolojide çoğunlukla terminal bir hadise olarak düşünülmekte olup tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi hasta sağkalımı açısından önem arz etmektedir. Morfolojik görüntüleme, uzun yıllar tedavi yanıtı değerlendirilmesinde başlıca inceleme yöntemi olmakla birlikte birtakım kısıtlamalar içermektedir. Morfolojik değişiklikler lezyonun tedavi yanıtını her zaman yansıtmayabilir. Son zamanlarda lezyon boyutu yanı sıra tümör durumu hakkında bilgi veren fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile onkolojik görüntülemede yeni bir dönem başlamıştır.

MR perfüzyon dokuların ve lezyonların mikrovasküleritesinin ve fonksiyonunun noninvaziv olarak değerlendirildiği bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme tekniğinin kantitatif ya da kalitatif analize olanak veren dinamik duyarlılık ağırlıklı perfüzyon MR (DDA), dinamik kontrastlı perfüzyon (DKP) MR ve arteriyel spin labelling (ASL) perfüzyon MR gibi çeşitli uygulama yöntemleri mevcuttur. Son yıllarda nöroonkoloji alanında yapılan çalışmalarda DKP MR görüntülemede elde olunan kantitatif ve semikantitatif parametrelerin

tedavi yanıtı ve uzun süreli sağkalımı öngören biyolojik belirteçler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Sterotaktik radyocerrahi potent radyasyonun belirli bir bölgeye odaklanarak kullanıldığı noninvaziv bir tedavi şeklidir. Bu tedavi yöntemindeki amaç, radyasyonun potentliğini artırarak normal beyin dokusundaki istenmeyen yan etkilerini azaltmaktır. Bu açıdan hastalarda tüm beyin radyoterapiye kıyasla avantajlıdır. Sterotaktik radyocerrahi benign ve malign pek çok endikasyonla nöroonkolojide kullanım alanına sahiptir. Sterotaktik radyocerrahi sonrası hastalarda tedavi etkinliğini erken dönemde değerlendirebilmek tedavi planlaması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu konuda pek çok klinik ve görüntüleme belirteçleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; sterotaktik radyocerrahi öncesi ve sonrasında rutin elde olunan kontrastlı MR incelemesine T1 MR perfüzyon sekansı eklenerek, MR perfüzyon parametreleriyle tedavi yanıtının öngörülmesi arasında korelasyon kurmak ve bulgularımızı değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAKRANİAL METASTAZLAR

Kanser yaşamı tehdit eden bir hastalık olup metastaz kansere bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (1). Kanserlerin çok sayıda nörolojik komplikasyonu mevcut olup intrakranial metastazlar bunların en sık ve en yıkıcı olanıdır. İntrakranial metastazlarda kranium kemik yapılarına ve meninkslere yayılım olabildiği gibi en sık olarak beyin parankimi yayılımı görülür (1). Metastazlar, beynin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmekle beraber gri-beyaz cevher birleşkesini buradaki damar çaplarının küçük olması nedeniyle daha sık tutarlar. En sık intrakranial metastaz ilişkili kanser akciğer kanseridir. Bunun dışında meme, malign melanom, böbrek ve gastrointestinal sistem maligniteleri beyne sık metastaz yaparlar. Tek metastaz olduğunda daha çok meme, uterus, gastrointestinal sistem; hemorajik metastaz varlığında böbrek, melanom, tiroid kökenli primer tümörler sorumlu olabilir. Kistik ya da kalsifiye metastazlarda ise daha çok akciğer, meme ve gastrointestinal sistem primer tümörleri düşünülür. Metastazların yaklaşık %50'si soliter olup, metastaz sayısı tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önem arz etmektedir (1).

2.1.1. İNTRAKRANİAL METASTAZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Daha önce yapılan popülasyon bazlı çalışmalara dayanarak metastatik beyin tümörü yıllık insidansının 100.000 kişilik popülasyonda 7-14 kişi olduğu tahmin edilmektedir (2). Son yıllarda kanser hastalarında intrakranial metastaz insidansındaki artışın gelişen tedavi yöntemleri ile ilişkili sağkalımın artışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). İntrakranial metastaz insidansı primer beyin tümörlerine kıyasla hafif fazla olarak izlenmektedir. Tüm intrakranial metastazların %50'sinden fazlasında primer kanser, akciğer kanseri olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımına baktığımızda intrakranial metastazların erkeklerde daha sık görüldüğü dikkati çekmekte olup; bunun intrakranial metastazların en sık sebebi olan akciğer kanserinin erkeklerde daha sık görülmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.1.2. İNTRAKRANİAL METASTAZ FİZYOPATOLOJİSİ

İntrakranial metastazlarında en sık görülen yayılma mekanizması hematojen yayılım olup arteriyel dolaşım ile yayılım gerçekleşir. Metastazlar arteriyel sulama alanı kesişme bölgelerindeki sınır sulama sahalarında gri-beyaz cevher bileşkesindeki subkortikal alanda yerleşirler. Tümör hücreleri bu alanda çapı daralan arteriyollere takılarak invazyona başlar. İnvazyon sonucu metastatik hücreler kan-beyin bariyerini bozarak parankim içerisine yerleşir. Metastazların büyük kısmının frontal ve paryetal loblara olmak üzere supratentoryal beyin parankimine, azalan sıklıkla ise serebellum ve beyin sapına yerleştiği

bilinmektedir. Metastazlar orta ve posterior serebral arterlerin sınır sulama sahalarında daha sık görülür. İntrakranial metastazların 2/3'lük kısmı parankim içerisinde, 1/3' lük kısmı ise ekstradural ve subdural yerleşimlidir (3).

2.1.3. İNTRAKRANİAL METASTAZ KLİNİĞİ

İntrakranial metastazlarda klinik bulgular kitlenin yeri ve ödemin miktarına bağlıdır. Hastaların %20-40'ı fokal nörolojik semptomlarla hastaneye başvurur (4, 5). Lezyon ve ödem lokalizasyonu fokal nörolojik semptomun türü konusunda belirleyicidir. Frontal lezyonlarda motor semptomlar, paryetal lezyonlarda motor-duyusal semptomlar, oksipital lezyonlarda vizüel semptomlar, serebellar lezyonlarda ise ataksi gibi semptomlar görülebilir. Kognitif disfonksiyon ve deliryum bir diğer presentasyon şeklidir (6). Kognitif defisit ve deliryum; cerrahi tedavi, kemoterapi ya da radyoterapi ile de ilişkili olabilir. İntrakranial metastazlı hastalarda kafa içi basınç artışı, nöbet, inme, tedavi ilişkili ensefalopati, immünsupresyona bağlı enfeksiyon görülebilir. Yorgunluk beyin tümörlü olguların yaklaşık %90'ında görülen en sık semptomlardan biridir (7). Fiziksel, kognitif ve emosyonel yorgunluk beyin tümörlü olgularda radyoterapi sürecinde belirginleşmektedir (8, 9). Baş ağrısı intrakranial metastazlı olguların yarısından fazlasında görülen önemli bir semptomdur. Multiple lezyon varlığında baş ağrısının daha ağır olduğu düşünülmektedir (10). Baş ağrısı patofizyolojisinde tümörün doğrudan basısı sonucu büyük damarlarda ve durada gerçekleşen traksiyon rol oynamaktadır (11). İntrakranial metastazlı olgularda akut ve ciddi

baş ağrısı hemoraji ve bunun sonucu ortaya çıkan intrakranial basınç artışı ile ilişkili olabilir. İntrakranial basınç artışı ile ilişki olmayan baş ağrısı genelde daha hafif olup, bulantı-kusma ya da nörolojik semptomlarla ilişkisizdir (12).

2.1.4. İNTRAKRANİAL METASTAZ GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

İntrakranial metastazların yaklaşık %50'si soliterdir. Lezyon sayısının birden fazla olması metastatik hastalığı düşündürmekle birlikte; multisentrik yüksek dereceli glial tümör ve tümör taklitçileri olan enfeksiyöz lezyonlar ve tümefaktif demiyelinizan lezyonlardan ayırım kimi zaman güç olabilmektedir (13).

İntrakranial metastazlar sıklıkla supratentoryal alanda gri-beyaz cevher bileşkesinde yerleşim gösterirler. İntrakranial metastazlarda kontrast tutulumu sıklıkla görülmekte olup, kontrast tutulumu yoğun, punktat, halkasal ya da nodüler olabilir. Peritümöral ödem hiç görülmeyebileceği gibi lezyon boyutuna kıyasla çok geniş olarak da görülebilir. Konvansiyonel MR sekansları bu ödemi göstermede BT'ye üstündür (14, 15). Tümörlerde hemoraji görülebilmekte olup hemoraji evresine göre farklı görüntüleme bulguları karşımıza çıkabilir. Hemoraji varlığında akla koryokarsinom, renal hücreli kanser, akciğer kanseri ve tiroid kanseri akla gelmelidir (16). Bazı görüntüleme bulguları altta yatan lezyonu işaret edebilmektedir. Örnek olarak kontrastsız BT incelemesinde hiperatenüasyonun ve konvansiyonel MR incelemesinde düşük T2 sinyalinin musinöz tümör metastazlarını işaret etmesi, konvansiyonel MR incelemesinde yüksek T1 sinyalinin ise melanom metastazını işaret etmesi verilebilir.

Tümör çevresindeki FLAIR hiperintensitesinin kontrastlanan lezyona oranının primer tümör intrakranial metastaz ayırımında iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir. 1989 yılında yapılan bir çalışmada ödem volümünün tümör volümüne oranı metastazlar için ortalama 3,1 bulunurken primer beyin tümörleri için 1,4 bulunmuştur. Daha yakın süreçte yapılan bir çalışmada 26 intrakranial metastaz ile 22 yüksek dereceli gliom karşılaştırılmış olup ödem volümünün tümör volümüne oranı yüksek dereceli gliomlarda ($0,69 \pm 0,41$) intrakranial metastazlarda ise ($2,41 \pm 1,63$) olarak bulunmuştur. Çalışmalar gliomlara kıyasla metastazlarda tümör ödeminin daha geniş olduğunu düşündürmektedir (17, 18).

Primer beyin tümörü ile metastatik tümör ayırımında perfüzyon MR da kullanılmaktadır. Solid tümör komponentinde bir perfüzyon MR parametresi olan CBV'nin yüksek dereceli gliomlarda intrakranial metastazlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (19, 20). Ayrıca peritümöral ödem lokalizasyonunda CBV değerlerinin yüksek dereceli gliomlarda metastazlara kıyasla daha yüksek olduğu izlenmektedir (21, 22). Bunun yüksek dereceli gliomlarda vazojenik ödeme ek olarak ödem alanında anjiojenik tümör hücrelerinin bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Metastazlarda ise peritümöral ödem pür vazojenik ödeme olup tümör hücresi içermez. Dinamik kontrastlı perfüzyon MR parametrelerinden en yaygın kullanılanı olan Ktrans için de dinamik duyarlılık ağırlıklı perfüzyon parametrelerine benzer şekilde, yüksek dereceli gliomlarda tümöral dokuda ve peritümöral ödem dokuda permeabilite artışı ile uyumlu artış izlenmektedir. Ancak intrakranial metastazlarda Ktrans artışı tümöral dokuda izlenmekle birlikte peritümöral dokuda saptanmamaktadır.

Literatürde primer beyin tümörleri ile intrakranial metastazlar arasında ayırırda difüzyon ağırlıklı görüntülemenin faydalı olmadığına yönelik bilgiler olsa da bazı yazarlar tümör dokusunda ve peritümöral dokuda ölçülen yüksek ADC değeriinin yüksek dereceli glial tümörlere kıyasla intrakranial metastazları düşündürdüğünü bildirmişlerdir (23).

MR spektroskopik incelemede yüksek kolin (Cho)/kreatinin (Cr) oranları metastazlardan ziyade yüksek derece gliomlarda izlenmektedir. CBV değeri gibi peritümöral bölgedeki Cho/Cr oranının yüksek dereceli glial tümör- metastaz ayırırında yüksek doğruluğu mevcuttur. 53 yüksek dereceli gliom ve 20 intrakranial metastazın dahil edildiği bir çalışmada peritümöral bölgedeki Cho/Cr oranının uygun sınır değeri kullanıldığında (1,24) %100 sensitivite ve %88,9 spesifite ile yüksek dereceli gliom- intrakranial metastaz ayırırını sağladığı görülmüştür (24).

Metastaz görüntülemesinde özellikle yüksek grade gliomlardan ayırırda konvansiyonel MR görüntülemenin yanı sıra ileri MR görüntülemenin yer aldığı multiparametrik görüntüleme seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.5. İNTRAKRANİAL METASTAZ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Serebral metastazlar metastatik hastalarada önemli bir mortalite nedeni olup onkolojik bir terminal olay olarak değerlendirilmektedir. Beyin metastazları tedavisi tümöre yönelik kesin tedavi seçenekleri ve semptomları azaltmaya yönelik destekleyici tedavi seçenekleri olarak ikiye ayrılabilir. Destekleyici tedavi

seçenekleri arasında glukokortikoidler, antiepileptik ilaçlar ve antikoagulanlar sayılabilir (25).

Tümöre yönelik kesin tedavi seçenekleri gözden geçirildiğinde; günümüzde kemoterapötik ajanlar germ hücreli tümörler ya da küçük hücreli akciğer kanseri gibi yüksek derecede kemoterapi sensitif tümörler dışında beyin metastazı tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır (26, 27). Kemoterapi cevabını öngörmede primer tümörün kemoterapi sensitivesi ve ajanın kan-beyin bariyeri permeabilitesi önemli iki faktördür. Bu konuda hedefe yönelik ajanların da bulunduğu çeşitli ajanlarla çalışmalar devam etmektedir.

Cerrahi tedavi tek beyin metastazlı olgularda efektif bir tedavi seçeneğidir. Yapılan bir çalışmada cerrahi tedavi ve Tüm Beyin Radyoterapi (TBRT) kombinasyonunun yalnızca TBRT tedavisi alan hastalara kıyasla sağkalımı artırdığı ve fonksiyonel bağımsızlığın anlamlı olarak uzadığı söylenmektedir (28). Yapılan diğerk bir çalışmada tek beyin metastazlı hastalarda sistemik hastalık kontrol atındaysa, hastanın performans durumu iyiye cerrahi tedavinin sağkalıma fayda sağlayacağı savunulmaktadır (29).

TBRT çok sayıda beyin metastazı varlığında en sık kullanılan tedavi seçeneğı olup nörolojik semptomlarda ve sağkalımda fayda göstermektedir. TBRT endikasyonları arasında multipl beyin metastazı, oligometastazlar (1-3 adet), sterotaktik radyocerrahi (SRC) için büyük lezyonlar (>4cm), geç TBRT başarısızlığı sonrası tekrar ışınlama, cerrahi tedavi ya da SRC sonrası tedavi sayılabilir (30). TBRT için önerilen doz 10 günlük fraksiyonlarda 30 Gy'dir.

Ancak farklı dozlar arasında yapılan çalışmalarda anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (31). Radyoterapi duyarlaştırıcı ajanlarla (ionidamine, metronidazole, misonidazole, motexafin gadolinium, bromodeoxyuridine, efaproxiral) yapılan çalışmalarda anlamlı sağkalım katkısı saptanmamıştır (32, 33). TBRT uzun dönem sağkalıma sahip hastalarda gecikmiş, progresif ve geri dönüşümsüz kognitif disfonksiyonla ilişkili olarak düşünülmektedir. Ancak tümör progresyonu ilişkili kognitif disfonksiyon, radyoterapi ilişkili nörotoksisiteden daha sık karşımıza çıkmaktadır (34, 35). TBRT ilişkili nörotoksisiteyi azaltmak için memantin, donepezil gibi nöroprotektif ajanlar kullanılmakta olup bu ajanların başarısı tatmin edici değildir (36, 37). Ayrıca bu konuda yeni bir teknik olan hipokampus koruyucu TBRT, hafızayı koruma ve yaşam kalitesini iyileştirme konusunda umut vaadedici olsa da bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (38, 39).

İntrakranial metastaz tedavisinde 1980'li yıllardan bu yana özellikle oligometastatik hastalıkta (1-3 metastaz) stereotaktik radyocerrahi lokal kontrol amacıyla tedavide yer almaktadır.

2.1.6. İNTRAKRANİAL METASTAZLARDA TEDAVİ YANITI DEĞERLENDİRİLMESİ

Beyin metastazlarında yeni tedavi seçenekleriyle gerçekleştirilen prospektif çalışmalar tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Tedavi yanıtının ve etkinliğinin belirlenmesi ihtiyacı tümör

yanıt kriterlerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. İlk olarak 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tedavi yanıt kriterleri yayınlanmıştır. Geçtiğimiz dekatlarda, nöroonkolojide tedavi yanıtı değerlendirilmesi MacDonald kriterlerinden ve Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)'den türetilen yöntemlere dayanmaktadır. 1990'da özellikle yüksek dereceli gliom hastalarında tedavi yanıtı ve progresyon değerlendirilmesi için MacDonald kriterleri önerilmiştir. MacDonald kriterleri 2 ortogonal maksimum çapı kullanmıştır. Ayrıca MacDonald kriterlerinde tedavi sonrası lezyon boyutundaki değişikliğin yanı sıra nörolojik durum ve steroid kullanım ihtiyacı da önem arz etmektedir. Daha sonra RECIST kriterleri 2000 yılında yayınlanmıştır. Orijinal RECIST kriterlerinin önemli özellikleri ölçülebilir lezyon tanımının minimum boyutunu belirlemesi, kaç lezyonun takip edilebileceğinin sınırlarını ortaya koyması (maksimum 10, her organ için maksimum 5) ve tümör yükü açısından tek boyut ölçümünü önermesidir. Daha sonrasında ihtiyaçlara ve kriterlerin klinik gereksinimleri karşılamamasına bağlı olarak RECIST kriterlerinde güncellemeler gerçekleştirilmiştir (40, 41).

2008 yılında Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) grubu oluşturulmuştur. Bu grup yüksek dereceli glial tümörlerle çalışmaya başlamış olsa da beyin metastazları ile ilgilenen alt grubu (RANO-BM); 2011 yılında klinik çalışmalarda beyin metastazlarının radyolojik değerlendirilmesi konusunda yeni standart kriterler önermişlerdir. Kriterler RECIST kriterlerine benzer olarak lezyonun tek boyut ölçümüne dayanmaktadır. Lezyonun 'ölçülebilir lezyon' olarak değerlendirilebilmesi için minimum 10 mm çapında olması gerekmektedir.

Bu limit değer 5 mm ya da daha aza çekilebilecek olmasına rağmen tekrar ölçülebilirlik, küçük lezyonlardaki boyut değişikliklerinin optimal yorumlanması ve RECIST kriterleri ile tutarlılık açısından limit değer 10 mm olarak belirlenmiştir. Lezyon çevresindeki kistik alan ya da cerrahi kavite tedavi değerlendirilmesi açısından ölçülmemektedir. Lezyonun tedavi başlamadan önce maksimum 4 hafta içerisinde bazal ölçümler açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi yanıtın değerlendirilmesi açısından önerilen süre 6-12 hafta olmakla birlikte yönteme ve klinik gereksinime bağlı daha uzun ya da daha kısa intervaller seçilebilir. Daha önce tedavi edilmiş lezyonlarda tedavi yönteminin belirtilmesi önerilmektedir. Tedavi ncesi birden fazla lezyon varlığında maksimum 5 lezyonun hedef lezyon olarak belirlenmesi önerilmektedir. Hedef lezyonlar boyutlarına, boyut artışı göstermelerine ve daha önce lokal tedavi alma durumlarına göre seçilmelidir. Bunun dışındaki lezyonlar hedef olmayan lezyonlar olarak dökümente edilmelidir. Hedef olmayan lezyonlarda boyut ölçümü gerekli değildir (42, 43).

RANO kriterlerinde hedef lezyonlar açısından tedavi yanıtı; tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olmak üzere 4 grupta değerlendirilmiştir. Tam yanıt; lezyonun 4 hafta boyunca ortadan tamamen kaybolması, yeni lezyon olmaması, kortikosteroid kullanımı olmaması ve hastanın klinik olarak stabil ya da daha iyi olması kriterlerini içerir. Parsiyel yanıt; bazal görüntüdeki uzun çap referans alınarak en az 4 hafta sonrasında lezyonun uzun çapının minimum %30 azalması, yeni lezyon olmaması, stabil ya da azalmış kortikosteroid kullanımı, hastanın klinik olarak stabil ya da daha iyi olması

kriterlerini içerir. Progresif hastalık; bazal görüntüye kıyasla lezyon çapında %20'den fazla artış olması kriterini içerir. Ayrıca %20'den az boyut artışına ek olarak en az bir lezyonun boyutunda 5 mm'den daha fazla artış progresif hastalık olarak değerlendirilmektedir. Stabil hastalık ise parsiyel yanıt ya da progresif hastalık tanımlarına uymayan lezyonlar için kullanılmaktadır. Hedef olmayan lezyonlar için tedavi yanıtı kalitatif olarak değerlendirilmekte olup tam yanıt, progresif hastalık ve tam yanıt ya da progresif hastalık olmayan grup olmak üzere üç grupta değerlendirilmektedir. Hedef olmayan lezyonlarda tam yanıt; kontrast tutulumu gösteren tüm lezyonların kaybolması ve yeni lezyon olmaması kriterlerini içerir. Progresif hastalık; hedef olmayan lezyonda kontrast tutulumu gösteren kısımda ya da kontrast madde tutulumu göstermeyen lezyonda (T2/FLAIR) boyut artışı kriterini içermektedir. Tam yanıt ya da progresif hastalık olmayan grup; bir ya da daha fazla hedef olmayan lezyonun persistansını içermektedir (42).

Sterotaktik Radyocerrahi ile tedavi edilen hastalarda boyut artışı her zaman progresyonu temsil etmemektedir. Tedavi etkisinin progresyondan ayırt edilebilmesi için ileri MR görüntüleme yöntemleri ya da kısa aralıklı takip gerekebilir (42).

2.2. STEROTAKTİK RADYOCERRAHİ

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), hedeflenen lezyona görüntüleme kılavuzluğunda yüksek doz radyasyonun tedavi amaçlı planlanması ve

uygulanmasıdır. SRC'nin avantajı hedeflenen lezyona uygulanan radyasyon dozunu maksimize ederek, çevredeki normal beyin dokusuna uygulanan radyasyon dozunu minimize etmesidir. Böylece radyasyona duyarlı dokular korunarak radyasyona bağlı komplikasyonlar azaltılır. SRC sıklıkla tek dozda uygulanmaktadır. Fraksiyone ya da hipofraksiyone SRC ise tedavinin 2-5 seansta uygulanarak tek seansta uygulanan doz miktarının azaltılması ve radyoterapiye bağlı komplikasyonların azaltılmasını amaçlar. Günümüzde gamma knife, LINAC ve proton radyocerrahisi olmak üzere üç farklı teknikle SRC uygulanmaktadır (44).

2.2.1. STEROTAKTİK RADYOCERRAHİ TARİHÇESİ

Stereotaktik radyocerrahi kavramı ilk olarak bir nörofizyolog ve cerrah olan Horsley ve bir matematikçi olan Clarke tarafından 1908 yılında maymun beyinde intrakranial bir yapıyı kartezyen koordinat sisteminde lokalize etmeyi sağlayan bir cihazla başlamıştır. Bu araştırmacılar maymun beyinde bugün kullanılabenzer şekilde fiksator bir çerçeveye anatomik yapıları göz önüne alarak stereotaktik bir atlas oluşturmuştur. Daha sonra bir nörolog olan Spiegel 1947 yılında insan kullanımı için ilk stereotaktik cihazı duyurmuştur. Bu stereotaktik cihaz prosedür sırasında kafaya sabitlenmekte olup intraoperatif radiogramlar aracılığıyla intrakranial yapılar lokalize edilmekteydi. 1952 yılında Spiegel ve Wyics insan beyni için stereotaktik atlası geliştirmiştir. Radyocerrahinin babası olarak bilinen İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell, stereotaktik teknik ile radyasyon salınımını kavramını birleştirmiştir. Horsley ve

Spiegel'in çalışmalarının prensiplerine dayanarak nörocerrahi için uygun ilk stereotaktik aparatı 1947 yılında geliştirmiş. Leksell ilk olarak 1951 yılında stereotaktik radyocerrahi konseptini tanımlamıştır. İlk cihazda kolime edilmiş x-ray ışınları yarım daire şeklindeki bir stereotaktik aparat ile intrakranial hedefe uygulanmıştır. Leksell yöntemin fonksiyonel nörocerrahiye uygun olabileceğini belirtmiştir. 1960'ların sonuna doğru radyasyon kaynağı olarak Kobalt 60 (Co60) kullanımının keşfedilmesiyle 1967 yılında gamma knife tanımlanmıştır. İlk gamma cihazı 1968 yılında Stockholm'de kullanıma girmiştir. Gamma knife cihazında 179 adet Co60 kaynağı dairesel olarak yerleştirilmiş ve yayılan gamma ışınlarının odaklanması sağlanmıştır. 1972 yılında Steiner ve ark. radyocerrahi ile ilk arteriyovenöz malformasyonu tedavi etmişlerdir. 1980'li yıllarda bilgisayar teknolojisine paralel olarak Lineer Akseleratör cihazları yaygınlaşmış ve kullanıma girmiştir. 1990'lı yıllarda ise lineer akseleratöre robotik kol yardımıyla farklı eksenlerde hareket imkânı kazandırılmış ve Cyberknife teknolojisi tıbbın kullanımına girmiştir. Cyberknife ile çerçeve kullanılmadan görüntü kılavuzluğunda robotik radyocerrahi yapılabilmektedir (45).

2.2.2. RADYASYON BİYOLJİSİ

İyonize radyasyon tümör hücrelerinde çeşitli mekanizmalarla hasar oluşturur. Bunlar doğrudan ve dolaylı etkiler olarak sınıflandırılabilir. Doğrudan etkide mekanizma iyonizan radyasyonun hücrenin kritik moleküllerini direkt olarak etkilemesi ya da DNA üzerinde mutasyon sonucu yaptığı hasara bağlı

hücre ölümüne giden yolların uyarılmasıdır. Radyasyonun tipi etki tipini belirlemede önemli olup yüksek lineer enerji transferine (LET) sahip parçacıklar (alfa parçacıkları, nötron gibi) ağırlıklı olarak doğrudan etki meydana getirirler. Dolaylı etkide ise mekanizma hücre içerisindeki suyun iyonize radyasyonla etkileşimi sonucu serbest radikal oluşumudur. İki hidroksil iyonunun birleşmesiyle hidrojen peroksit meydana gelir. Hidrojen peroksit hücre içerisinde yüksek oranda anstabil dir. Bu yapı peroksit hidroksil iyonuna dönüşerek hücre içerisindeki organik maddelere zarar verir. Bu proses antioksidan mekanizmalarla durdurulmaya çalışılır. Serbest radikaller hücre yaşamı için gerekli olan DNA, membran gibi yapıların hasarlanmasına yol açar. Hücre membranındaki fosfolipid zarda oluşan hasar apoptozisin indüklenmesine yol açar. Ayrıca iyonizan radyasyonun en önemli etkisi DNA üzerinedir. Kırılgan çift sarmal yapısı ve hassas biyokimyasal kompozisyonu nedeniyle DNA iyonize radyasyonun doğrudan ve dolaylı etkilerine son derecede duyarlıdır. Bu duyarlılık hücrenin bölünebilme kapasitesiyle ilişkilidir. Hücre döngüsü hızlı olan hücreler radyasyon etkisine daha duyarlıdır. Kanser hücrelerinde döngünün hızlanmasından dolayı radyosensitiviteleri daha fazla olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kanser hücrelerinde DNA tamirinin daha yavaş olduğu bilinmektedir. DNA'da tek sarmalda meydana gelen hasarlar endojen enzimlerle tamir edilebilmektedir. Çift sarmalda meydana gelen hasarlarda ise tamamlayıcı sarmal olmadığından tamir mümkün değildir. Çift sarmalda meydana gelen hasarda 4 durum meydana gelebilir. 1) Spontan çarpışma sonucu doğru bir şekilde yeniden eşleşme (son derece düşük) meydana gelebilir. 2) DNA hasarı endojen genomik denetim

sistemlerini aktive ederek apoptozisi tetikleyebilir. Hücre kaybı nedeniyle klinik olarak erken tümör küçülmesi görülür. 3) DNA hasarı endojen hücre genomik denetim sistemini hücre aktif döngüye girdikten sonra tetikleyebilir. Bu vakalarda tümör küçülmesi gecikmeli apoptozis nedeni ile belli bir süre sonra meydana gelir. 4) DNA hasarı geri dönüşümsüz olarak hücre büyümesini durdurabilir. Bu hücre döngüsünü kontrol eden ve hücre döngüsünün ilerlemesini sağlayan genlerde hasar meydana geldiğinde olabilir. Bu vakalarda tümör boyutları stabil kalarak büyümesi duracaktır (46, 47).

Tümör dokusundaki vasküler yapıların radyasyon etkisiyle hasarı da tedavi edici etkiye katkıda bulunur. Radyoterapi sonucu tümörü besleyen damarlarda hyalinizasyon ve myointimal proliferasyon meydana gelir. Bu da hipoksi ve iskemi sonucu tümör vaskülaritesinin bozulmasına ve hücre proliferasyonun inhibisyonuna yol açar. SRC sonrası tümör vaskülaritesinin bozulmasına bağlı kontrastlanma paterninde ve perfüzyon parametrelerindeki değişiklikler bu mekanizma sonucu oluşur (48, 49).

Radyasyon hasarını etkileyen faktörler radyasyona bağlı faktörler ve hedef biyolojik doku ile ilgili faktörler olarak iki grupta sınıflanabilir. Radyasyona bağlı faktörler; radyasyonun tipi (yüksek LET, düşük LET), doz hızı ve uygulama şekli (fraksiyone, protrakte), total dozdur. Hedef biyolojik dokuya bağlı faktörler; hücrenin tipi (radyosensitif, radyorezistan), hücrenin onarım yeteneği, hücre siklusu, doku oksijenizasyonu (radikal oluşumunun düşük LET radyasyonda oksijenle artması), ışınlanan volüm, ısı, bireyin yaşı ve sağlık durumu, kimyasal modifikatörlerdir (radyo-koruyucu ve radyo-duyarlılaştırıcı ajanlar).

Hücre döngüsünde radyasyona en duyarlı fazlar G2 ve mitoz fazlarıdır. Radyasyona en dirençli faz ise hücre tamir yeteneğinin maksimum olduğu S fazıdır. Yüksek LET'e sahip radyasyonda hücre fazları arasındaki duyarlılık farkı ortadan kaybolmaktadır. Radyasyon bağımlı DNA hasarı mitoz sırasında DNA'nın en yoğun olduğu metafaz evresinde ve radyasyon dozu artırıldığında en fazla olur. Geleneksel radyoterapi fraksiyone şekilde gerçekleştirilir. Fraksiyone tedavi, DNA'nın radyasyona en duyarlı olduğu metafaz evresinin yakalanmasında yararlı olabileceği gibi çevre normal dokudaki radyosensitif yapıların etkilenme miktarını azaltır. Doz fraksiyone şekilde verildiğinde hücrelerin oksijen seviyesinin normale dönmesi sağlanarak, hücre döngüsünün devam etmesi ve hücreyi metafaz aşamasında yakalama şansı artar. Ayrıca farklı seanslarda uygulanan doz metafaz aşamasında yakalanan hücre sayısını artırır. Radyoterapinin farklı seanslarda uygulanması sağlıklı hücre popülasyonunun tümör hücresine kıyasla artmasını sağlar. Bu durum terapötik indeksin yüksek olduğu, yani tümör dokusundaki terapötik etkinin normal dokudaki toksik etkiye kıyasla belirgin olduğu durumda belirginleşir. Son olarak tümör hücresindeki onarım mekanizmalarının bozukluğu fraksiyone dozların etkinliğini artırır.

2.2.3. GAMMA KNİFE

Gamma knife radyocerrahinin klinik uygulamaları arasında benign tümörler (menenjiom, hipofiz adenomu, schwannom), beyin damarsal hastalıkları

(AVM, kavernom), malign tümörler (metastaz, glial tümörler) ve fonksiyonel hastalıklar (Parkinson, epilepsi, trigeminal nevralji) yer alır.

Gamma knife radyocerrahi tekniğinde Co60 gamma ışınları kullanılmaktadır. ‘knife’ ifadesinin kullanılmasının sebebi hedeflenen lezyona yoğun miktarda gamma ışını verilirken çevredeki sağlam dokuya çok düşük doz verilerek aradaki sınırın korunmasıdır. Planlama aşamasında işlemde stereotaktik çerçeve takılması sonrasında patolojiye uygun görüntüleme yapılır. Günümüzde yüksek yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle genellikle MRG kullanılmaktadır. İnce kesit kalınlığında (1-1,5mm) aksiyel post-kontrast T1A ve gereklilik halinde T2A görüntüler elde olunur. Lezyon sınırlarını hassas olarak belirlemek amacıyla özel bilgisayar programları kullanılır. Lezyonun türü, boyutu, önemli anatomik yapılara yakınlığı ve daha önceki radyocerrahi geçmişine göre verilecek doz hesaplanır. İşlem sırasında hedef doku üç boyut olarak çeşitli çapta kolimatörler yardımıyla izodoz eğrisi (genellikle %50’lik izodoz eğrisi) ile sardırılır. Radyasyona sensitif dokular özellikle korunur. Planlama sonrası tedavi ünitesinde yaklaşık 30 dk ile 3-4 saat arası değişen sürede, hedeflenen bölgeye odaklanmış birbiri ile kesişen 201 adet Co60 kaynaklı gamma ışını uygulaması ile tedavi tamamlanır. Lezyonun gamma knife uygunluğunu belirleyen faktörler boyut, anatomik uygunluk, histopatolojik tanı ve tedavi sonrası latent dönemdir. Gamma knife için kabul edilen lezyon boyutu üst sınırı 3,5-4 cm’dir. Lezyon büyüklüğü arttıkça tedavi sonrası radyonekroz riski de artmaktadır. Nöroradyolojik tekniklerle lezyon natürü hakkında fikir edinilip, doza ve tedavi uygunluğuna karar verilebilir. Her lezyon için radyocerrahi sonrası yanıt dönemi farklı ve

tahmin edilebilir olduğundan süreç (cerrahi gerekliliği ve survey) daha iyi yönetilebilir.

2.2.4. RADYOCERRAHİ İLE METASTAZLARIN TEDAVİSİ

Beyin metastazları iyi sınırlı olmaları, genellikle büyük boyutta olmamaları, kraniuma göre hareket etmemeleri, beyin dokusuna belirgin uzanımına sahip olmamaları ve lezyonun normal beyin dokusu içermemesi sebebiyle SRC tedavisi için ideal lezyonlardır (50).

Beyin metastazı tedavisinde tarihsel olarak SRC öncelikle TBRT tedavisine lokal kontrol amacıyla eklenmiştir. Bu konuda Radyasyon Terapi Onkoloji Grubu'nun (RTOG) yaptığı çalışmada TBRT ile TBRT-SRC kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Tek beyin metastazı olan, performans durumu yüksek ve ekstraserebral hastalığı kontrol altında olan hastalarda tedaviye SRC'in eklenmesinin sağkalımı artırdığı ve 6 aylık takipte performans durumunu iyileştirdiği ortaya konmuştur (51). Yapılan bir diğer çalışmada 2-4 beyin metastazına sahip hastalarda TBRT ile TBRT+SRC karşılaştırılmıştır (52). Bu çalışmada 1 yılda lokal tedavi başarısızlığı yalnızca TBRT tedavisi alan grupta %100 (median lokal tedavi başarısızlığı 6 ay) bulunurken, TBRT+SRC tedavisi alan hastalarda %8 (median lokal tedavi başarısızlığı 36 ay) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yalnızca TBRT tedavisi alan grupta median sağkalım 7,5 ay, TBRT+SRC grubunda ise 11 ay olarak bulunmuştur. Yapılan bir diğer retrospektif çalışmada 1-6 metastazı olan 463 hastada TBRT ile TBRT+SRC

karşılaştırılmıştır (53). Bu çalışmanın farkı kötü prognostik faktörlere sahip hastaların da çalışmaya dahil edilmesidir. İki grup arasında bir aylık lokal kontrol oranları benzer olmakla birlikte median sağkalımın SRC eklenmesiyle belirgin arttığı bildirilmiştir. (91-37 hafta) Yapılan çalışmalar özellikle tek lezyonlarda TBRT'ye SRC eklenmesinin sağkalımı artırdığını göstermektedir.

SRC tedavisinin beyin metastazlarında tek başına etkinliği araştıran çalışmalar da mevcuttur. 1-4 beyin metastazına sahip 132 hastada yapılan bir çalışmada yalnızca SRC tedavisi ile SRC+TBRT tedavisi karşılaştırılmıştır (54). İki grup arasında median sağkalım ve nörolojik sebepli ölüm oranında fark saptanmamakla birlikte, 12 aylık süreçte yeni gelişen metastatik beyin lezyonu oranı TBRT tedavisi almayan grupta anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Yapılan çalışmalar SRC'nin lokal kontrol üzerinde efektif olduğunu gösterse de tedaviye TBRT eklenmesinin beynin diğer bölgelerindeki kontrolü artırdığı sonucu çıkarılabilir. Yapılan bir diğer çalışmada yalnızca SRC tedavisi alan grupla SRC+TBRT alan grup nörokognitif fonksiyon açısından karşılaştırılmıştır (35). İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SRC ve cerrahi tedavi sınırlı sayıda (1-3) beyin metastazı olan hastalarda standart tedavi seçenekleridir. SRC'in avantajları non-invaziv bir seçenek olması, birden fazla lezyona uygulanabilmesi ve ciddi komorbiditeleri olan hastaların bu tedaviden fayda görebilmesidir (55). SRC 3-3,5 cm'den küçük lezyonlarda, belirgin kitle etkisi ya da şift olmayan durumlarda, cerrahi olarak ulaşılamayacak elokan bölge lezyonlarında tercih edilebilir (56, 57). SRC ile cerrahi tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada sağkalım, nörolojik ölüm oranı ve lokal rekürrens

oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (58). Cerrahi tedavi histolojik konfirmasyon gereken olgularda, büyük posterior fossa metastazlarında, beyin sapı basısının olduğu durumlarda, semptomatik hemorajik metastazı olan hastalarda tercih edilmelidir (59). SRC ve cerrahi tedavi tek büyük semptomatik metastaz ve sınırlı sayıda küçük metastazın olduğu durumlarda kombine edilebilir.

Postoperatif kaviteye yönelik SRC seçilmiş hastalarda efektif bir seçenek olarak görünse de beyinde yeni uzak metastaz riskini azaltmak konusunda etkisiz olarak değerlendirilmektedir (60, 61). Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Rekürren metastazlarda kurtarıcı SRC tedavisi yüksek lokal kontrol oranlarına sahip bir tedavi seçeneğidir. TBRT sonrası rekürrenslerde uygulanan SRC tedavisinde 1 yıllık lokal kontrol oranları %70-90, 2 yıllık lokal kontrol oranları ise %60-84 olarak bildirilmiştir (62, 63). Daha önce SRC tedavisi alan hastalarda rekürren lezyonda SRC tedavisi uygulandığında radyonekroz riski %50'ye ulaşmaktadır (64, 65).

SRC tedavisinde hasta seçiminde hastanın yaşı, performans durumu, ekstrakranial tümör aktivitesi ve beklenen yaşam süresi göz önünde bulundurulmalıdır. 3 cm'den küçük tek beyin metastazı olan hastalarda, 2,5 cm'den küçük 2-4 beyin metastazı olan hastalarda ve yaşam beklentisi 3 aydan uzun olan hastalarda SRC tedavisi uygun olabilir. Ayrıca kötü performans durumuna sahip hastalarda, sistemik hastalık progresyonu olan hastalarda ve

yaşam beklentisi 3 aydan kısa olan hastalarda palyatif amaçlı SRC tedavisi düşünülebilir.

Tek doz SRC tedavisi için kabul edilen lezyon çapı üst sınırı 3-3,5 cm'dir. Daha büyük tek doz SRC'ye uygun olmayan lezyonlarda çevre dokulara olan toksisiteden kaçınmak amacıyla fraksiyone SRC bir seçenek olarak görülmektedir. Yapılan sınırlı çalışmalarda genel sağkalımın ve progresyonsuz sağkalımın, düşük toksisiteyle benzer olduğu düşünülmektedir (66).

SRC tedavisi sonrası lezyonların çoğu boyut olarak stabil kalmaktadır ya da küçülmektedir. Bazı lezyonlarda tedavi sonrası 3-6. aylarda boyutta artış görülebilir. Yapılan bir çalışmada ilginç olarak tedavi sonrası boyut artışı izlenen hastalarda median sağkalımın daha iyi olduğu bulunmuştur (67). Takip görüntüleme 3 ayda bir kontrastlı MRG ile yapılmalıdır. Tedavi sonrası ilk görüntüleme ek bulgular varlığında 6-8. haftaya kısaltılabilir. Tedavi sonrası takip eden haftalarda reaktif ödem görülebilir.

2.3. MR GÖRÜNTÜLEME

2.3.1. PERFÜZYON MR

Perfüzyon görüntüleme doku düzeyinde kan akımının değerlendirildiği bir metoddur. Kullanılan modaliteye ve modalite içi metoda bağlı olarak perfüzyon değerlendirilmesi amacıyla kalitatif ve kantitatif pek çok parametre

kullanılmaktadır. Perfüzyon MR incelemesi 1980’li yılların sonundan itibaren kullanımda olup her yıl üzerine pek çok çalışma gerçekleştirilmektedir. Perfüzyon MR incelemesi perfüzyon değerlendirilmesi amacıyla vasküler takipçi dediğimiz maddelerle gerçekleştirilmektedir. Takipçiler, ekzojen (gadolinium şelatları) ya da endojen (arteryel kandaki su moleküllerinin manyetize olması sonucu) olabilir. Esas olarak ekzojen vasküler takipçilerin kullanıldığı perfüzyon yöntemleri dinamik duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (DDA) ve dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme (DKP)’dir. Endojen vasküler takipçilerin kullanıldığı perfüzyon yöntemi ise arterial spin labeling (ASL) perfüzyon görüntülemesidir. Perfüzyon MR incelemesi serebrovasküler hastalıkta, kraniyal tümör tanısı ve evrelemesinde, tedaviye yanıt değerlendirme, radyasyon nekrozu ile nüks-progresyon ayırımında, biyopsi yapılacak alanı belirlemede kullanılmaktadır.

2.3.1.1. ASL PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEME

Arterial spin labeling (ASL) perfüzyon görüntüleme noninvaziv bir görüntüleme tekniği olup ekzojen kontrast kullanımı gerektirmemektedir. Teknik elektromanyetik olarak işaretlenmiş arteryel kan içi su moleküllerini endojen takipçi olarak kullanma prensibine dayanır. ASL perfüzyon görüntüleme kontrast madde verilmesini kısıtlayan tüm durumlarda kullanılabilir. Bu durumlara örnek olarak böbrek yetmezliği, sık tekrarlayan takip MR incelemeleri, pediatrik popülasyon ve sağlıklı gönüllülerin katıldığı araştırma çalışmaları örnek verilebilir. İncelemede arteryel kan içerisindeki su molekülleri görüntüleme alanına girmeden sıklıkla boyun bölgesinde işaretlenmektedir. İşaretlenen su

molekülleri kapiller yatak ve ekstrasellüler kompartmana geçtikten sonra görüntüleme yapılır. Elde olunan görüntü işaretleme öncesi elde olunan kontrol görüntüsünden çıkartılarak sinyal farklılığı ile ASL perfüzyon görüntüleme, serebral kan akımı (CBF) haritası elde olunur.

ASL görüntülemeye işaretleme farklı tekniklerle gerçekleştirilmektedir. Bunlar pulsed ASL (PASL), continuous ASL (CASL), pseudo-continuous ASL (pCASL)'dir. ASL işaretleme teknikleri arasında pCASL'nin daha uzun işaretlelenmiş bolus süresi (longer tagged bolus duration) nedeniyle en iyi sinyal-gürültü oranına (SNR) sahip olması, puls ile görüntü elde olunması arasındaki sürenin kısa olması nedeniyle T1 bozulma etkisinin azalmış olması gibi özellikleri nedeniyle optimum işaretleme stratejisi olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (68).

ASL perfüzyon görüntüleme hareket artefaktlarına duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde 2D EPI, 3D gradient ve spin eko ağırlıklı bir sekans olan GRASE olmak üzere üç ana sekans kullanılmaktadır (69).

ASL perfüzyon yönteminin temel avantajları dışarıdan kontrast madde verilmesine ihtiyaç duyulmayıp noninvaziv olması, arteriyel giriş fraksiyonuna bağımlı olmayıp kantitatif CBF değerlerini vermesi, tekrarlanabilir olması, kan beyin bariyeri değişikliklerine daha az duyarlı olmasıdır. Temel dezavantajı ise işaretlelenmiş ve kontrol görüntü arasında sinyal farkının az olması nedeniyle SNR'nin düşük olması, işaretlelen kan T1 zamanının kısa olması nedeniyle görüntüleme zamanının tam ayarlanamayıp CBF değerlendirmede yanıltıcı

sonuçlara neden olabilmektedir. Günümüzde iskemi değerlendirme kullanılabilmekte olup diğer metabolik durumlar ve tümör değerlendirme de kullanımı ve standardizasyonu için çalışmalar devam etmektedir (69).

2.3.1.2. DDA PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEME

DDA perfüzyon görüntüleme kapiller dolaşımdan geçen paramanyetik kontrast maddenin beyin dokusunda oluşturduğu duyarlılık etkilerine bağlı T2 (spin eko) veya T2* (gradient eko) sinyal değişikliklerinin ölçülmesine dayanan hızlı bir görüntüleme yöntemidir. Hızlı olması nedeniyle günlük rutinde en sık kullanılan perfüzyon görüntüleme yöntemidir. T2 ağırlıklı spin eko tekniği beyin-kemik ve beyin-hava arayüzlerinde artefaktları minimize etmesi ve kontrast maddenin geçişi esnasında sinyal değişikliklerine daha duyarlı olması gibi avantajları mevcuttur. T2 ağırlıklı spin eko tekniğinin ana dezavantajı gradient eko tekniğine kıyasla daha fazla (1,5-2 kat) kontrast madde gerektirmesidir. Ayrıca ardışık incelemelerde spin eko tekniğinde rezidü kontrast madde etkisiyle perfüzyon parametreleri hatalı olarak yüksek ölçülebilir. Bu nedenle genellikle gradient eko tekniği (T2*) kullanılır. Kontrast madde verildikten sonra dokuda T2* kısalma etkisi nedeniyle sinyal intensite azalmasına yol açar. Verilen kontrast maddenin dilüsyonu ve dağılımı sonucu sinyal intensite azalma etkisi azalır. Kontrastın bolus enjeksiyonu ardından 5-30 sn sonra ardışık görüntüler alınıp sinyal zaman eğrisi ve bundan da konsantrasyon zaman eğrisi elde edilir. Bu eğrilerden matematiksel yöntemler ile ortalama kan akımı, kan volümü, ortalama geçiş zamanı, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı elde olunur (70, 71).

Perfüzyon görüntülemeye ölçülen hemodinamik parametreler;

Serebral kan hacmi (Cerebral blood volume=CBV); Beynin belirli bir bölgesinden geçen kan volümünü ifade etmektedir. Birimi ml/100 gr beyin dokusudur. Konsantrasyon–zaman eğrilerinin altında kalan alandır.

Serebral kan akımı (Cerebral blood flow=CBF); Birim zamanda beynin belirli bir bölgesinden geçen kan miktarını ifade eder. Birimi ml/100 gr beyin dokusu/dakikadır. Bu parametre; dokudaki kapiller akım ve bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir.

Ortalama geçiş zamanı (Mean transit time=MTT); Kontrast maddenin belirli bir beyin dokusundan ortalama geçiş süresi olup genellikle saniye ile tanımlanır. MTT serebral kan volümünün serebral kan akımına oranına eşittir.

$$MTT = CBV / CBF$$

Bolus varış zamanı (Bolus arrival time); İntravenöz bolus şeklinde verilen kontrast maddenin beyin dokusunun bir bölgesine ulaşması için geçen süre olup, saniyelerle ölçülür.

Pik zamanı (time to peak=TTP); Kontrast maddenin beyin dokusunun bir bölgesinde pik değerine ulaşması için geçen süre olup saniyelerle ölçülür.

Bu parametreler bolus enjeksiyonu, verilen kontrast madde miktarı, enjeksiyon hızı, kontrast maddenin paramanyetik özellikleri gibi değişkenlere bağlıdır. Ayrıca hastanın vücut kan hacmi ve kardiyak debisi gibi hemodinamik parametreler de perfüzyon parametrelerini etkilemektedir. Elde olunan perfüzyon

haritaları normal görünümdeki beyaz veya gri cevhere kıyasla semikantitatif ve relatif değerlerdir. Bu nedenle elde olunan perfüzyon parametreleri göreceli olup farklı hastaları karşılaştırmaya ya da aynı hastanın farklı zamanlardaki incelemelerini karşılaştırmaya izin vermez (71).

DDA perfüzyon MR incelemesinin temel limitasyonlarından biri duyarlılık etkisinden yararlanıldığı için görüntüleme alanında duyarlılık etkisine yol açabilecek kan ürünleri, kalsiyum, metal veya orta ve anterior kranial fossada olduğu gibi kemik hava ara yüzü olan alanlarda yanlış sonuçlara yol açabilir. Kesit kalınlığı artırılarak bu etki azaltılabilir. Ayrıca kan beyin bariyerinin bozulduğu alanlarda CBV ölçümleri yanıltıcı olabilir (72).

DDA perfüzyon MR incelemesinde kontrast madde, kan-beyin bariyeri bozulmasına yol açan tümöral lezyonlarda ekstavasküler, ekstraselüler boşluğa ekstreaze olmaktadır. Ekstreaze olan kontrast madde, T1 etkisinin belirgin olması durumunda dokudan ilk geçiş esnasındaki T2* sinyal düşüşü etkisinin azalmasına yol açabilmektedir. Bu durum, lezyon yüksek derecede permeabilite değerlerine sahip olmasına rağmen rCBV ölçümlerinde olduğundan daha az tahmin etme gibi hatalı sonuçlara yol açabilmektedir. Eski çalışmalarda ekstreazasyon kontaminasyon etkisi ihmal edilse de güncel çalışmalarda bu tuzak bilinmekte olup T1 düzeltme şemaları kullanılmaktadır. Genel olarak T1 düzeltme şemaları; görüntü elde etme (düşük flip angle, uzun TE (time of echo) gradient echo, double echo T2* ağırlıklı), kontrast madde parametreleri (T1 etkisini azatmak için DDA perfüzyon MR öncesinde kontrast madde ön yüklemesi, ferumoxytol gibi intravasküler ajanların kullanılması) ve post-

processing (matematiksel kontrast sızıntı düzeltme modelleri) tekniklerdir. Bu tuzaktan korunmak amacıyla günümüzde en sık kontrast madde ön yüklemesi gerçekleştirilmektedir (73).

2.3.1.3. DKP GÖRÜNTÜLEME

DKP MR görüntüleme dokunun mikrosirkülasyon yapısının kantitatif ve semikantitatif parametrelerle değerlendirildiği noninvaziv bir perfüzyon görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem permeabilite görüntüleme olarak da adlandırılmaktadır. DKP MR görüntüleme kanser tespiti, evreleme, prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesini de içeren birçok onkolojik uygulamada araştırılmaktadır (74, 75).

DKP görüntüleme 1990'lı yıllardan bu yana malign meme lezyonlarının karakterizasyonunda kullanılmaktadır. Bu görüntüleme tekniği konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin yanında problem çözücü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca spesifik gen mutasyonuna sahip meme kanseri açısından yüksek riskli popülasyonda tarama amaçlı DKP görüntülemenin rolü konusunda pek çok çalışma bulunmaktadır (76). Meme kanserine sahip hastaların yaklaşık %5'i neoadjuvan kemoterapi almaktadır. Bu tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de DKP görüntüleme parametrelerinin tedaviye cevap ve prognozu göstermede etkin olduğunu savunan pek çok çalışma mevcuttur (77). DKP görüntülemeye prostat görüntülemesinde kullanılması önerilmektedir. Her ne kadar dünya tarafından kabul edilmiş kılavuzlarda henüz yer almasa da lezyon

saptanmasını ve lokalizasyonunu belirlemek açısından faydalı olduğu kabul edilmektedir (78). Ayrıca prostat lezyonlarında biyopsi hedefinin belirlenmesinde de faydalı olduğu düşünülmektedir. Nöroradyolojide DKP görüntüleme neoplastik süreçlerin diğer benign süreçlerden ayrılmasında, gliomlarda derece belirlenmesinde, prognoz ve tedavi yanıtının belirlenmesinde, biyopsi ve radyocerrahide lokalizasyonu belirlemede, düşük dereceli glial tümörlerin malign transformasyonunun belirlenmesinde, tedavi yanıtını değerlendirmede, radyasyon nekrozu ile rekürrensi ayırt etmede, yalancı progresyon ya da yalancı cevap durumlarını tanımada, inme hastalarında hemorajik transformasyon riskini belirlemede kullanılmaktadır (79). Ayrıca DKP görüntüleme baş-boyun, abdomen ve diğer bölgelerde araştırılmaktadır.

Kontrast madde verildiğinde vasküler sistem aracılığıyla neoplastik dokuya ulaşarak, tümör vasküler yapısından ekstrasvasküler ekstraselüler boşluğa pasif difüzyonla sızmaya başlar. Renal ekskresyon nedeniyle plazma konsantrasyonu düştüğünde ise ekstrasvasküler ekstraselüler boşluktan plazmaya geçer. Bu olay kontrast madde elimine edilinceye kadar devam eder. DKP görüntüleme kontrast maddenin dinamik inceleme süresince T1 ağırlıklı görüntülerde relaksivite etkisini kullanır. Bu tekniğin temelinde zamanın bir fonksiyonu olarak sinyal değişikliklerinin izlenmesi bulunmaktadır. Sinyalde meydana gelen değişiklikler daha sonra mikrovasküler yapıyı gösteren parametrelerin hesaplanması için analiz edilebilir. Elde olunan sinyal-zaman eğrisi dokunun bazal T1 sinyal değerlerinin bilinmesiyle konsantrasyon zaman eğrisine çevrilir. Çoğu analiz tekniği için görüntüleme alanında büyük bir kan

damarı bulunması önemlidir. Bu zaman içerisinde plazmadaki kontrast madde yoğunluğunun ölçülmesini sağlar ve arteriyel input fonksiyonu (AİF) olarak tanımlanır. Arteriyel input fonksiyonu ile konsantrasyon-zaman eğrisinden elde edilen kombine bilgiler, kontrast madde dağılımının matematik modellemesine olanak tanır (75).

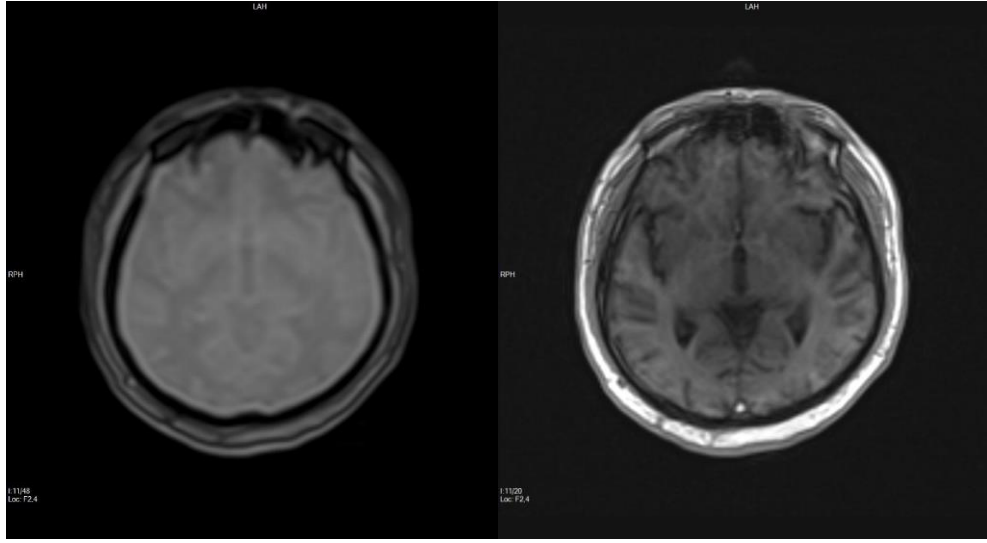
DKP görüntülemeye kantitatif data elde edilmesi 3 aşamayı gerektirmektedir. Bunlar; 1) dokunun kontrast madde verilmesinden önce nativ T1 haritasının elde edilmesi, 2) kontrast maddenin dokuya giriş ve çıkış kinetiğinin karakterizasyonuna olanak veren yüksek temporal rezolüsyonlu dinamik T1 ağırlıklı görüntüleme, 3) kan plazmasında arteriyel input fonksiyonunun tahmin edilmesidir.

1) Dokunun Pre-kontrast T1 Değerlerinin Ölçülmesi (Bazal T1 haritalama)

Kontrast madde-zaman ilişkisinin net olarak ortaya konabilmesi için dokunun bazal T1 değerlerinin ölçülmesi önemlidir. En sık kullanılan yöntem spoiled gradient-recalled echo (SPGRE) çoklu flip açılarında T1 ağırlıklı görüntülerin elde edilmesidir. (Şekil 2.1) Bu yöntemin avantajı diğer görüntüleme tekniklerine kıyasla ölçüm zamanını kısaltması ve buna rağmen sinyal-gürültü oranını korumasıdır. Kullanılan diğer yöntemler inversiyon ve saturasyon recovery teknikleridir. Bazal T1 haritasının elde edilmesindeki amaç dokunun

nativ T1 değerlerinin kontrast madde konsantrasyonu ile sinyal intensitesi arasındaki ilişkiye olan etkisini azaltmaktır (80).

şekil 2.1 Bazal T1 haritalamada kullanılan VIBE sekansları



2) Dinamik Data Elde Edilmesi

Bazal T1 haritası elde edildikten sonra, kontrast madde verilmesi öncesi ve sonrası seri T1 ağırlıklı görüntüler elde olunur. Bu görüntüleme esnasında tümörün kontrastlanma kinetiğini karakterize edebilmek için yüksek temporal rezolüsyon gerekmele birlikte tümörün heterojenitesinin değerlendirilebilmesi için yüksek uzaysal rezolüsyon gerekmektedir. MR görüntülemeye temporal rezolüsyon, uzaysal rezolüsyon ve sinyal-gürültü oranı arasındaki denge ihtiyaçlara göre belirlenmelidir. Birbiriyle çatışan bu parametreleri optimize

etmek için paralel görüntüleme yöntemleri ya da 3 boyutlu sekanslar kullanılabilir. Arteriyel input fonksiyonunun doğru olarak belirlenebilmesi için hızlı görüntüleme teknikleri gerekmektedir. Kantitatif analizin önplanda olduğu bir çalışmada yüksek temporal rezolüsyon gerekmektedir. Semikantitatif analiz içinse yüksek uzaysal rezolüsyon temporal rezolüsyonun önüne geçmektedir (80).

3) Arteriyel Input Fonksiyonu (AIF)

Veri elde edilmesi esnasında teknik olarak en zorlayıcı aşama kan plazmasındaki kontrast maddenin zamanla olan fonksiyonunun, yani arteriyel input fonksiyonunun tahmin edilmesidir.

Günümüze dek arteriyel input fonksiyonunun tahmin edilmesi için üç ana yaklaşım geliştirilmiştir. Bunların ilki arteriyel kateter ile görüntüleme esnasında kan örneklenmesi olup plazma kontrast madde konsantrasyonunu oldukça doğru bir şekilde ortaya koyabilmektedir. Ancak bu yaklaşımın dezavantajı invaziv natürü, kötü temporal rezolüsyon ve örnekleme zamanının gerçekleştirildiği zamanın görece belirsizliğidir. İkinci yöntem arteriyel input fonksiyonunun tüm örneklerde benzer olduğunu kabul eder. Bu yöntemin basitliği avantaj gibi görünse de kişiler arası ve aynı kişinin farklı zamanlardaki incelemeleri arasındaki varyasyonları göz ardı etmesi nedeniyle büyük hatalara neden olabilmesidir. Üçüncü yöntemde ise arteriyel input fonksiyonu DKP görüntüleme verilerinden kontrast madde geçişi sırasında sinyal intensite değişikliklerinin simültane ölçülmesiyle elde edilir. Bu yöntemin avantajı AIF'nin kişisel bazda ölçülebilmesi ve noninvaziv ölçülme

olanak tanınması gösterilebilir. Fakat bu yöntem için görüntüleme alanında büyük bir damar olmalıdır. Ayrıca damar lümeni kontrast madde değişikliklerini parsiyel volüm ya da akım etkisinden etkilenmeden göstermelidir. Bazı çalışmalar referans bölge modelini ortaya koymuş olup, sinyal intensite-zaman ilişkisini kalibre etmek için iyi karakterize edilmiş referans bölge (tipik olarak kas) kullanımını savunmaktadır (80).

4) Dinamik Veri Analizi

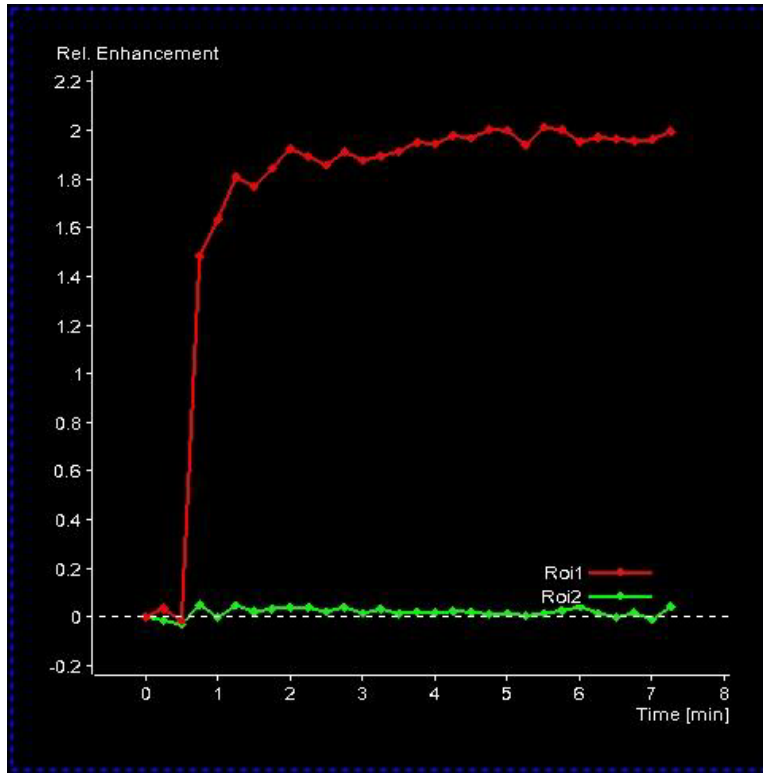
DKP görüntüleme ile elde edilen kontrast-sinyal eğrisinin analizinde basit görsel incelemeden kompleks kinetik modellere kadar değişkenlik gösteren çok farklı yöntem bulunmaktadır.

Semikantitatif Analiz

Kantitatif analize kıyasla daha basit değerlendirmeye olanak sağlayan semikantitatif analiz sinyal intensite-zaman eğrisi ile gerçekleştirilir. (Şekil 2.2) Kontrast madde verilmesiyle elde edilen sinyal intensite-zaman eğrisi bazal sinyal intensite ile normalize edilir. Semikantitatif analizde kontrast tutulum oranı, maksimum kontrast tutulum oranı, maksimum kontrast tutulumuna ulaşma süresi, eğri şekli, eğri altındaki alan, kontrastlanma eğimi, kontrast yıkanma eğimi gibi parametreler değerlendirilir. Bu parametreler basit bilgisayar programları ile elde olunabilmekte olup onkolojik değerlendirmede kullanılmaktadır. Semikantitatif analizin dezavantajı fizyolojik parametreler ile korelasyonunun zayıf olmasıdır.

Örnek olarak eğri altında kalan alan doku kan akımı, vasküler permeabilite ve interstisyel mesafenin kombinasyonu olup kan akımı hakkında direk doğru bilgi vermez. Ayrıca kontrast madde yoğunluğunu doğru bir şekilde yansıtmaz ve bu durum cihaza bağlı değişebilir. Görüntüleme yöntemine ve kullanıcıya bağlı olup önemli farklılık gösterebilir. Bu nedenle çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak da güçtür. Birtakım sınırlamalara rağmen semi-kantitatif eğri analizleri tümöre bağlı verileri elde etmede son derece değerli olabilir (80, 81).

Şekil 2.2 Sinyal intensite-zaman eğrisi



Kantitatif Analiz

DKP görüntüleme verilerinin kantitatif analizi genel farmakokinetik modellere dayanmaktadır. Kantitatif analizde elde edilen parametreler semikantitatif analize kıyasla daha komplekstir. Kantitatif analizle elde edilen parametreler mikrovasküler fizyolojiyi ve tümör biyolojisini iyi yansıtmaları nedeniyle değerlidir. Ayrıca model temelli parametreler daha kesin, tekrar edilebilir ve cihaz ya da doku tipinden bağımsız olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Ardışık takiplerde kullanışlı olması, tedavi yanıtını kişisel olarak değerlendirmede fayda sağlaması, biyolojik belirteç olarak çok merkezli çalışmalarda terapötik etkiyi monitörize etmeye fayda sağlaması kantitatif analize büyük potansiyel katmaktadır (81).

Kinetik Modelleme

Neoplastik dokular da dahil olmak üzere tüm dokular üç kompartmandan oluşurlar. Bunlar vasküler plazma boşluğu, ekstravasküler ekstrasellüler boşluk (EEB) ve intrasellüler boşluktur. Kontrast maddenin intrasellüler boşluğa geçmemesi nedeniyle tüm kinetik modellemeler kontrast maddenin vasküler plazma boşluğu (santral kompartman) ile EEB (periferel) arasında olduğunu varsaymaktadır (82). Ayrıca farmakokinetik modellemede kullanılan modeller iki önemli varsayımda bulunmaktadır. Bunların ilki kontrast madde vücutta bir veya daha fazla kompartmanda dağılım göstermektedir. İkincisi ise kontrast madde dağılımı her kompartmanda uniform olarak gerçekleşmektedir. Kompartman

modelini kabul eden birçok kinetik model bulunmaktadır. Toft ve Kermode modeli, Brix modeli ve bunların modifikasyonları sık kullanılan yöntemlerdir. Toft ve Kermode modeli pek çok klinik çalışmada araştırılan volümetrik transfer sabiti (K_{trans}) ve EEB hacmi (ve) hakkında bilgi verebilmektedir. Brix modeli lineer açık iki kompartmanlı bir model olup basit bir kantitatif analiz yöntemi olarak kabul edilir. Bu modelde EEB'un önemsenmemesi ve bazal T1 haritalama, AIF gerekmemesi nedeniyle K_{trans} parametresi elde edilemez. Bu durum, yöntemin dezavantajıdır. Kan akımı, kan hacmi ve benzeri parametreleri tahmin etmek için daha ayrıntılı kinetik modeller önerilmiştir. Ancak ayrıntılı modeller konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır ve birçok merkezde çalışılması zordur (83).

İki kompartmanlı modellemede kontrast madde doku kılcal damarlarının dışına çıkarak EEB'de dağılım gösterir. EEB'de kontrast madde konsantrasyonunun değişim oranı iki kompartman arasındaki konsantrasyon farkı ($C_p - C_e$), ekstrasellüler mesafe hacmi (ve), kapiller permeabilite (P), kapiller yüzey alanı (S) ve doku dansitesi (ρ) ile ilişkilidir. K_{trans} (plazma ile EES arasındaki volümetrik transfer sabiti) yeterli kontrast madde desteği bulunduğu zaman PS_p olarak ifade edilebilir. kep EES ile plazma arasındaki hız sabiti olarak ifade edilir. $kep = K_{trans}/ve$ olarak ifade edilebilir (74, 84).

Kontrast madde dağılımının kinetik modellenmesi, difüzyonun yarı geçirgen bir zarda meydana gelmesi temeline dayanmakta olup kontrast maddenin hangi yöne geçiş göstereceğini iki kompartman arasındaki konsantrasyon farkı belirler. Membran moleküllerin her iki yöne geçişine izin verir. Bazı kinetik

modellerde, plazmada bulunan kontrast maddenin dokudaki toplam kontrast madde konsantrasyonuna katkısı; plazma hacminin normal doku hacminin küçük bir bölümünü oluşturması (tipik olarak %5'ten az) nedeniyle önemsiz olarak kabul edilir (75).

Standart Toft ve Kermode modeli (İntravasküler kontrast madde katkısını göz ardı eden modeller):

Bu modelde EES'deki toplam kontrast madde miktarı (ET), aşağıdaki gibi EES içindeki gadolinyum konsantrasyonunun (C_e) bir ürünü olarak ifade edilir:

$$ET = v_e \times Vt \times C$$

ve ekstrasellüler mesafe hacmi (total lezyon hacminin bir bölümü), Vt ilgilenilen dokunun toplam hacmi ve C_e ekstrasellüler mesafedeki gadolinyum konsantrasyonu. Bu modelde ekstrasellüler mesafe içindeki kontrast maddenin ilgilenilen doku içindeki tüm kontrast maddeyi temsil ettiği varsayılır. Kontrast-zaman eğrisi aşağıdaki formül ile tanımlanabilir:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = PS_p[C_p(t) - C_e(t)]$$

Burada v_e ekstrasellüler mesafe hacmi (total lezyon hacminin bir bölümü), C_t dokuda ki gadolinyum konsantrasyonu, C_e ekstrasellüler mesafedeki gadolinyum konsantrasyonu, C_p plazmadaki gadolinyum konsantrasyonu, P permeabilite katsayısı, S endotel yüzey alanı ve p doku yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu denklem yeniden düzenlenebilir:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans} [C_p(t) - \left(\frac{C_t(t)}{v_e}\right)]$$

Burada transfer sabiti, K^{trans} , aşağıdaki denklem ile tanımlanabilir:

$$K^{trans} = PSp$$

Bu ilişki sadece perfüzyon yolu ile gelen kontrast maddenin içe doğru akış hızının kapiller endotel boyunca dışa doğru akış hızından daha yüksek olduğu durumda geçerlidir. ESS içinde dağılan gadolinyumun yerinin doldurulması için perfüzyon yolu ile gelen kontrast madde yetersiz olduğunda kontrast maddenin endotel boyunca dışa doğru akışı sınırlanır ve K^{trans} doku hacmine düşen plazma akımına eşit olur.

$$K^{trans} = Fp(1 - Hct)$$

Burada F total kan akımına eşittir. Htc hematokrit, p doku dansitesidir.

Bu gibi modellerde sadece v_e ve K^{trans} elde edilebilir. K^{trans} değeri dokudaki lokal kan akımı, kapiller permeabilite, endotel yüzey alanı ve verilen vokselle içindeki oransal kan hacmini temsil eder. Bu bileşenlerin kendi özgün etkileri ayırt edilemez. Fizyolojik olarak spesifik olmamasına rağmen bu parametreler tekrar edilebilir olup ve klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (75, 83).

Modifiye Toft ve Kermode modeli (İntravasküler kontrast maddeyi dahil eden modeller):

İntravasküler kontrast maddenin MR sinyaline katkısı mevcut modelleme stratejileri için önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Bu durum bazı koşullarda ihmal edilebilir. Örneğin dağılım hacmi plazma hacminden daha büyük olduğunda difüzyon rahat bir şekilde meydana gelir. Ancak bu yaklaşım sadece hücre dışı alanda kalabilen ve daha az dağılım hacmine sahip olan gadolinyumlu kontrast maddeler için uygun değildir. Bu gibi istenmeyen durumlar özellikle kan hacminin önemli ölçüde artış gösterdiği malign tümörlerde abartılı bir şekilde görülebilir. İntravasküler alanda bulunan kontrast maddenin doku sıvısı ile yavaş ve orta derecede değişime uğramış olması, MRG ile doku sıvısının kısmen görünmez olmasını sağlar ve durumu daha da karmaşık hale getirir. Bu kullanılan T1 ağırlıklı sekansa bağlı olarak doku suyunun T1 üzerindeki etkisini azaltır.

Bugüne kadar intravasküler alanda bulunan gadolinyumun kontrast tutulumunu nasıl etkilediği tartışmalı kalmıştır.

Ek bir parametre ile (plazma boşluğunun hacmi) intravasküler gadolinyumun etkilerini açıklayan modeller fizyolojik olarak daha spesifik bir *Ktrans* değeri tahmin eder. Bu modellerin en basitinde doku içindeki toplam kontrast madde miktarı (C_t) intravasküler ve ekstravasküler alandaki kontrast maddelerin toplamı olarak kabul edilir. Bu eşitlik aşağıdaki gibidir.

$$C_t = v_p C_p + v_e C_e$$

ve v_e ve C_e EES hacmi ile içindeki gadolinyum konsantrasyonunu temsil eder. v_p ve C_p ise plazma hacmi ve plazma içindeki gadolinyum

konsantrasyonunu temsil eder. Bu yeni konsantrasyon terimini daha önceki denklem içine koyarsak doku konsantrasyonu için yeni bir ifade ile sonuçlanır.

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = v_p \frac{dC_p(t)}{dt} + K^{trans} [C_p(t) - (\frac{C_t(t) - v_p C_p(t)}{v_e})]$$

Bu denklem aşağıdaki gibi integral denklemi ile çözülebilir.

$$C_t = v_p C_p + K^{trans} \int_0^t C_p(t') \exp \left[-K^{trans} \frac{t - t'}{v_e} \right] dt'$$

Bu gibi modeller ile v_p , v_e ve K^{trans} tahmin edilebilir. Bu durumda K^{trans} kan akımından, kapiller yüzey alanı ve kapiller permeabiliteden etkilenir ancak plazma hacmindeki değişikliklerden daha az etkilenir. Ancak bu modeller tam olarak plazma hacminden bağımsız değildir. Bunun nedeni kapiller yüzey alanının bir dereceye kadar plazma hacmine bağlı olmasıdır. Yüzey alanı ile plazma hacminin kesin ilişkisi altta yatan damarların boyutuna bağlıdır (75, 79, 83).

Bazı durumlarda K^{trans} üzerindeki akımın etkilerini kapiller permeabilite ve yüzey alanı etkilerinden ayırt etmek gerekebilir. Örnek olarak anjiogenezi inhibe eden ilaçların kapiller etkilerden bağımsız olarak doku perfüzyonunu etkileyip etkilemediği araştırılabilir. Son zamanlarda Lawrence ve Lee adyabatik doku homojenite modeli ile yukarıda bahsedilen kan akımında hesaplamaya dahil edilmiştir. Bu modelde doku plazma ve ekstrasellüler mesafe olarak ikiye ayrılır. Ancak intravasküler alandaki kontrast madde yoğunluğu zamanın ve kapiller sistem boyunca uzaklığın fonksiyonu olarak tanımlanır. Sonuç olarak bu model

kan akımı ile ilgili bilgi sağlayabilir ve bağımsız olarak permeabilite ve yüzey alanı çarpım sonucunun hesaplanmasını sağlar. Bu karmaşık modellerde kapiller yatağa gelen ve geçmekte olan kontrast maddenin tespit edilebilmesi için yüksek zamansal çözünürlük gerekmekte olup ayrıca AİF tespit edilmelidir. Ancak ayrıntılı modeller konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır ve birçok merkezde çalışılması zordur (83).

Kinetik modeller tümörün mikrovasküler sisteminin kompleks patofizyolojik özelliklerine sadece bir yaklaşım sağlar. Sonuç olarak daha basit modeller daha yüksek derecelerde tahmin ile ilişkilendirilir. Aşırı basitleştirme, değerlendirilen fizyolojik parametrelerde sistematik hatalara neden olabilir. Bu durum ihmal edilen bir faktöre bağlı olarak meydana gelebilir. Bu tür yanlışlıklar, intravasküler kontrast madde katkısını göz ardı eden modellerde gösterilmiş olup *Ktrans* değerinin yanlışlıkla arttığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca daha kompleks modeller ve v_p tahminlerindeki yanlışlıkları azaltılabilir. Bununla birlikte daha basit modellerin kullanılmasından kaynaklanan doğruluk kaybı uygun işleme yöntemleri kullanılarak daha az hale getirilebilir. Bu nedenle belirli bir analiz için seçilen model fizyolojik olarak daha anlamlı ve tekrar edilebilir parametreler arasındaki uyumu temsil eder (75, 85).

Kontrast madde kinetikleri ölçülerek çalışmalar arasında karşılaştırma yapılabilirse de pratikte bu durum nadiren geçerlidir. Örnek olarak *Ktrans* fizyolojik olarak kapiller permeabilite ile eş anlamlı olarak kabul edilse de uygulanmakta olan kinetik modele büyük ölçüde bağımlıdır. Dolayısı ile iki farklı modelden elde edilen *Ktrans* değerleri nadiren karşılaştırılabilir niteliktedir. Ek

olarak görüntülemeindeki teknik sınırlamalar *Ktrans* parametrelerinin doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırır. Bu teknik sınırlamalar zamansal ve uzaysal çözünürlüğü içerir. Bu son faktör heterojen tümörlerde önemli bir sorun olup, parsiyel volüm ortalamalarında farklılıklara yol açabilir. Bu nedenle, aynı modelle elde edilen sonuçlar bile, birbirinden farklı görüntü elde etme teknikleri kullanıldığı için karşılaştırma için uygun olmayabilir (75, 85).

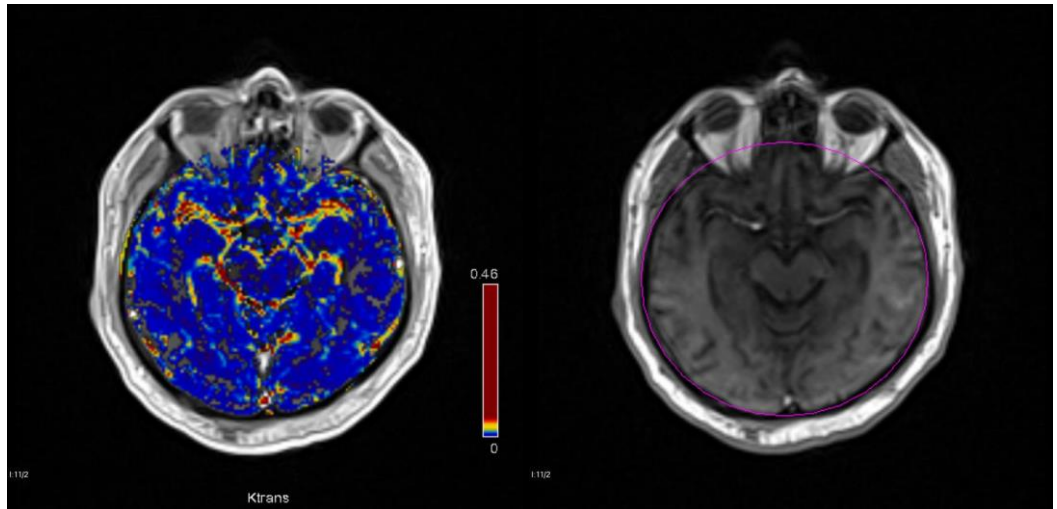
5) Verilerin değerlendirilmesi

Pek çok analiz tekniği kullanıcı tarafından belirlenen analiz ilgi alanı (ROI) ile gerçekleştirilir. Bu tekniğin basitliği avantajı olsa da tümör mikrovasküleritesindeki heterojeniteyi saptama ve kantifiye etmede yetersiz kalması dezavantajıdır. Fonksiyonel parametreler tümörün farklı alanlarında farklılıklar göstermekte olup analiz ilgi alanı temelli yaklaşımla tümörün tamamını yansıtmayan hatalı sonuçlar elde edilebilir. Bu limitasyon spasyal olarak heterojen olan malign tümörlerde daha belirgindir.

Bu sorunlar hesaplanan mikrovasküler parametrelerin ‘piksel-by-piksel’ analizi sonucu parametrik haritaların oluşturulması ile çözülür. (Şekil 2.3) Bu yöntemde parametrik haritalar kinetik kontrastlanma bilgisini anatomik görüntüler ile piksel-by-piksel temelinde birleştirilerek elde edilir. Bu tür parametrik haritalar tümörlerde kinetik parametrelerin spasyal heterojen dağılımını başarıyla göstermektedir. Parametrik haritaların kullanılmasında görüntü elde edilmesi ve analiz konusunda sorunlar bulunmaktadır. İlk olarak voksel boyutunun küçüklüğü

nedeniyle küçük düzeylerde hareket artefaktı bile hesaplanan parametrelerde belirgin etkiye yol açmaktadır. Fizyolojik olarak hareketli bölgelerde (toraks, abdomen vb.) parametrik haritalama yapmak zordur. İkinci olarak heterojen alanların görsel olarak değerlendirilmesi parametrik haritalama ile daha iyi hale gelmiş olsa bile bu heterojen alanların kantifiye edilmesi ek bir zorluk oluşturmaktadır. Özet istatistikler, histogram analizi ve piksel dağılım grafikleri DKP MR görüntüleme ile elde edilmiş parametrik haritaların heterojen dağılımını kantifiye etmek için kullanılmaktadır. Bu kantifiye etmek için kullanılan teknikler umut verici olmasına rağmen, henüz klinik olarak geçerlilik kazanmamıştır. Piksel haritalama tekniklerinin dezavantajı zayıf SNR'ye sahip olması ve özel yazılımlar gerektirmesidir (75, 79, 86).

Şekil 2.3 Ktrans parametrik haritası ve analiz-ilgi alanı



6) Kontrast Madde Uygulanması

Kontrast maddenin uygulanma dozu ve yöntemi son derecede önemli olup modelleme ve klinik sonuçları etkileyebilir. DKP MR literatüründe çeşitliliğin fazla olmasının nedeni kontrast madde uygulama metodudur. Kontrast madde enjeksiyonu T1 dinamik sekanslar başladıktan sonra 20 saniye içerisinde başlatılmalıdır. Böylece kontrast madde verilmesi öncesi bazal haritalama elde olunur. Otomatik enjektör ile 18-22 gauge intraket kullanılarak periferel intravenöz yoldan 2-5 ml/sn hızla kontrast madde verilmesi önerilmektedir. Sonrasında aynı hızda salın verilerle kontrast madde yıkanmalıdır. Genellikle 0,1 mmol/kg kontrast madde dozu önerilir. Yapılan çalışmalar enjeksiyon hızı ve verilen kontrast madde miktarının patolojiye ve tekniğe bağlı olarak belirlenmesi gerektiğini savunmaktadır. Hızlı görüntüleme teknikleri kullanıldığında ve yüksek permeabiliteye sahip lezyonların değerlendirilmesinde kısa enjeksiyon zamanları daha uygun olacaktır. Çalışmanın temporal rezolüsyonu uzun olduğunda ise yavaş enjeksiyon zamanları daha uygun olacaktır (75, 79).

Son olarak, DKP-MR perfüzyon incelemesi için kullanılan kontrast madde seçimi, analiz sonuçları üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Gadolinyum dietilen triamin penta asetik asit (Magnevist), gadoteridol (Prohance), gadoterate meglumine (Dotarem), gadoxetate disodium (Eovist), gadodiamide (Omniscan) ve gadobutrol (Gadovist) gibi düşük molekül ağırlıklı kontrast maddelerin farmakokinetiği karşılaştırılabilir olsa da gadobenate dimeglumine (Multihance) yüksek oranda proteinlere bağlanır ve diğer ajanlar ile karşılaştırılmaz. Proteinlere artmış bağlanma relaksiviteyi artırır ve bu maddenin

farmakokinetiğinde değişikliklere yol açar (75,79,86). DDA perfüzyon MR incelemesinde kapiller yatağın doyurulması amaçlı inceleme öncesi kontrast madde verilmesi benzeri bir uygulama, DKP MR incelemesinde permeabilite parametrelerini etkileyebilmesi sebebiyle kullanılmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 22/05/2019 tarihli ve 1910 sayılı onayı alınmıştır.

Çalışmada, Haziran 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında intrakranial metastaz tanısı ile gama knife tedavisi için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi kliniğine yönlendirilen hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların aydınlatılmış onamı alınmıştır. İntrakranial metastaz için tipik MRG bulgularına sahip, bilinen primer malignensisi bulunan ve tümör uzun aksı 1 cm'den büyük olan 12 hastaya ait (6 erkek, 6 kadın; 37-76 yaş) 17 lezyon çalışmaya dahil edilmiştir. Ayırıcı tanısı net olarak yapılamayan, geçirilmiş intrakranial metastaza yönelik radyocerrahi veya cerrahi öyküsü olan ve tümör boyutu 1 cm'den küçük olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalara radyocerrahi öncesinde ve sonrasında takip eden 4-8 ve 12-24. haftalarda MR incelemeleri yapılması planlanmıştır. Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası 4-8. haftalarda kontrol MR incelemesi yapılmıştır. Hastaların 12-24 hafta kontrol MR incelemeleri gerçekleştirilmeye devam edilmektedir. Hastalara Leksell Gamma Knife Perfexion cihazında tek seansta ortalama 18-20 Gy marjinal doz verilerek tedavi uygulanmıştır.

3.1. Görüntüleme Protokolü

Tüm hastaların görüntüleri 1,5T (Siemens, Magnetom Aera, Erlangen, Germany) MR sisteminde, 15 kanallı kafa koilleri kullanılarak elde olunmuştur. Çalışmaya dahil tüm hastalara konvansiyonel görüntüleme yanında DKP MR sekansları alınmıştır. Konvansiyonel MR incelemesinde tüm beyni içerecek şekilde T2A, radyocerrahi işlemi için navigasyon amaçlı 3B T1A sekansları elde olunmuştur. Sonrasında DKP MR sekansları alınmıştır. DKP MR için bazal T1 haritalama ve dinamik çekimler yapılmıştır. Bazal T1 haritalama, değişken sapma açısına (2° ve 15°) sahip 3B T1A (VIBE- volumetric interpolated breath-hold examination) sekansı ile gerçekleştirilmiştir. Kontrast öncesi T1 haritalama yapıldıktan sonra 12° sapma açısı ile 3B T1 ağırlıklı gradient eko sekanslar (VIBE) kullanılarak dinamik inceleme tamamlanmıştır. Dinamik incelemede aksiyel planda lezyonları içerecek şekilde her biri 7,1 sn süren 36 ardışık seri ile görüntüler alınmıştır. Tüm olgularda ilk iki seriden sonra otomatik enjektörle intravenöz olarak 3 ml/sn hızla 0.1 mmol/kg Gadobutrol (Gadovist®) ve takiben 15 ml salin verilmiştir. Dinamik incelemede kontrast madde öncesi, enjeksiyon sırası ve sonrasında VIBE serileri ile elde olunmuştur. Görüntüleme parametreleri ayrıntılı olarak tabloda verilmiştir (Tablo 3.1).

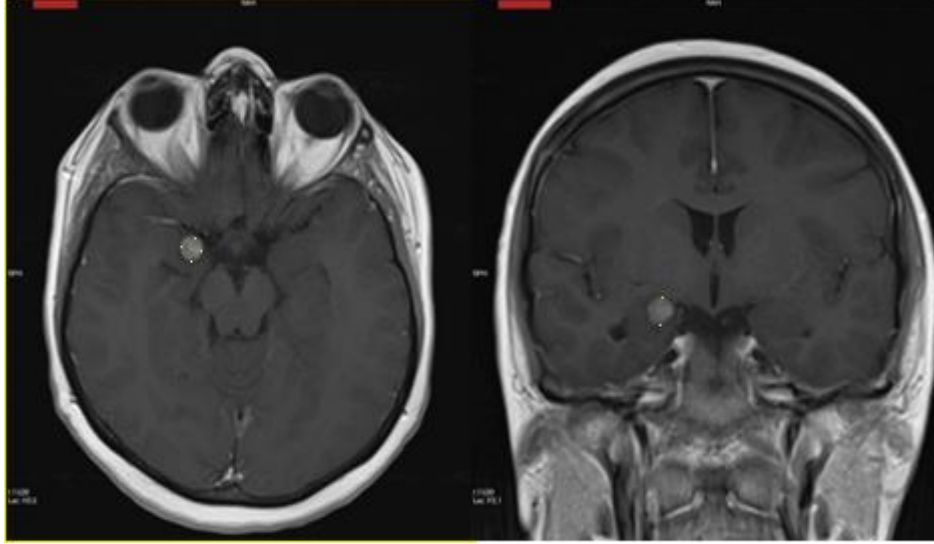
Tablo 3.1 MR görüntüleme parametreleri

	Sekans	TR (ms)	TE (ms)	FOV (mm)	Kesit Kalınlığı (mm)	Kesit sayısı	Matriks
Morfolojik	T2 TSE	3440	240	240	3	48	256x256
Morfolojik	3B T1 GRE	9,8	4,76	250	1	192	256x256
DKP MR	VIBE	4,76	1,9	260	3,5	48	77x96
DKP MR	VIBE	4,46	1,58	260	3,5	20	154x192

3.2. Görüntü Analizi

Elde edilen görüntü serileri çalışma istasyonuna aktararak 2 radyolog tarafından tek oturumda değerlendirilmiştir. Verilerin işlenmesi cihazın üreticisi olan firmanın temin ettiği çalışma istasyonundaki ticari yazılım (Siemens Satellite Consol, Syngo Multimodality Workplace E11 versiyon, Siemens, Germany) aracılığıyla yapılmıştır. Konvansiyonel MR sekanslarında tümör boyutu, hacmi, morfolojisi ve eşlik eden patolojiler değerlendirilmiştir. Tümör boyutları post-kontrast 3B T1 ağırlıklı görüntülerde anterior-posterior (AP), mediolateral (ML) ve kraniokaudal (KK) planlarda ölçülmüştür. (Şekil 3.1)

Şekil 3.1 Tümör boyutlarının ölçümü

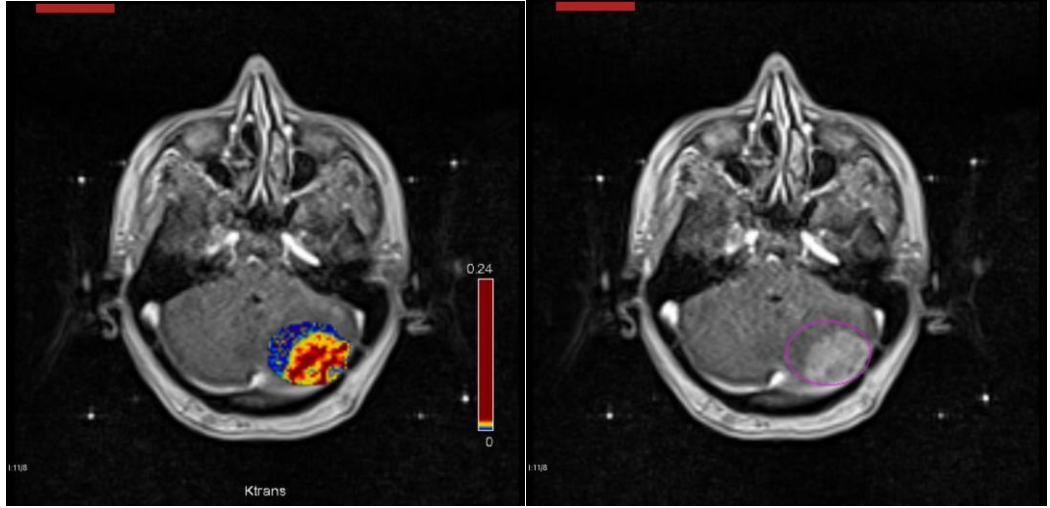


Hacim hesaplama için tümör sınırları “Extreme PACS” çalışma istasyonunda interaktif manuel yazılım programı ile çizilmiştir. Tümör hacmi, ölçülen toplam alanın kesit kalınlığıyla çarpılmasıyla yazılım programı ile otomatik olarak hesaplanmıştır.

DKP MR verileri çalışma istasyonunda bulunan Tissue 4D (Siemens Healthcare AG), yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tissue 4D, Toft ve Kermode kinetik analiz yöntemini kullanan bir yazılım programıdır. Bu yazılım programında tek kompartman metodu kullanılarak “piksel-by-piksel” temelinde farmakokinetik analiz yapılmaktadır. Arteriyel input fonksiyonu herhangi bir arter bölgesi işaretlenmeden yazılım programı yardımı ile otomatik olarak tespit edilmektedir. Hareket artefaktları yazılım programı yardımı ile otomatik olarak düzeltildikten sonra kontrast öncesi ve morfolojik veriler dinamik seriler ile eşleştirilmiştir. Daha sonra sinyal yoğunluğu kontrast yoğunluğuna

dönüştürülerek kontrast-zaman eğrisi elde edilmiştir. Kinetik modelleme parametre haritası oluşturulması sonrası görüntü üzerinde tümörün kontrast tutulumu gösteren alanlarını kapsayacak şekilde serbest el çizim tekniği ile ROI belirlenmiştir. Tümörün kistik alanları veya normal vasküler yapılar ilgi alanı dışında tutulmuştur. Kontrol lokalizasyonu olarak simetrik normal parankim alanından ölçümler yapılmış olup dairesel ROI yerleştirilmiştir. Kontrol lokalizasyonundaki ROI'lerin standart olması için ortalama 4 cm çapta seçilmiştir. Kontrast eğrilerinin modellenmesi ile kantitatif parametreler (Ktrans, Ve, Kep ve iAUC) parametreleri otomatik olarak hesaplanmıştır. Çizilen ilgi alanlarına ait parametrik haritalar bütün hastalar için kaydedilmiştir. (Şekil 3.2)

Şekil 3.2 DKP MR görüntülerinden elde edilen Ktrans parametrik haritası ve analiz-ilgi alanı



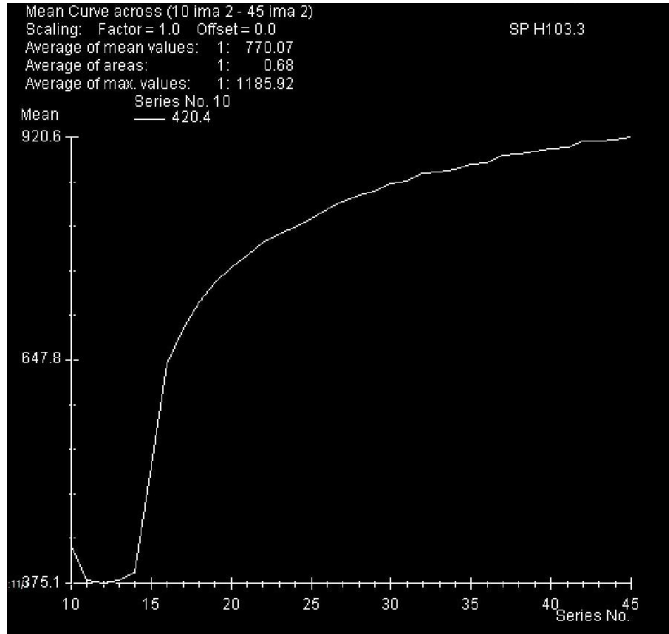
DKP MR verileri ayrıca çalışma istasyonunda bulunan Mean Curve (Siemens Healthcare AG), yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu yazılım programında serbest el çizim tekniği ile ROI belirlenerek lezyona ait sinyal

intensite zaman eğrileri elde edilmiştir. Bu eğrilerden matematik hesaplamalarla semikantitatif parametreler (upslope, initial gradient) elde olunmuştur. (Şekil 3.3) Upslope, eğride maksimum sinyal intensitesinden bazal sinyal intensitesi çıkarılıp, bu değer bazal sinyal intensitesi ve zamana bölünerek elde edilmiştir. Initial gradient, eğri eğiminin en dik olduğu lokalizasyonda maksimum sinyal intensitesinden minimum sinyal intensitesi çıkarılıp, bu değer minimum sinyal intensitesi ve zamana bölünerek elde edilmiştir.

$$\text{Upslope} = (SI_{\text{max}} - SI_{\text{bazal}}) / SI_{\text{bazal}} \times t$$

$$\text{Initial gradient} = (SI_{\text{max}} - SI_{\text{min}}) / SI_{\text{min}} \times t$$

Şekil 3.3 Semikantitatif analizin yapıldığı sinyal intensite-zaman eğrisi



3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS versiyon 22 (IBM, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veriler, ortalama değer ve standart deviasyon olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler oran olarak özetlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası DKP perfüzyon MR parametreleri Wilcoxon Sign Rank testi kullanılarak analiz edilmiştir. Tedaviye yanıt veren grup ve tedaviye yanıt vermeyen grup arasındaki perfüzyon parametre değişikliklerinin oranı Mann-Whitney U testi uygulanarak test edilmiştir. Perfüzyon parametre ölçümlerinin yüzde değişimi ile tedavi yanıtı arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Aksi belirtilmedikçe $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 6 erkek, 6 kadın olmak üzere toplam 12 hastaya ait, 17 intrakranial metastaz olgusu dâhil edilmiştir. Hastaların yaşları 37-76 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 58'dir. 12 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4-8. haftalarda DKP MR görüntülemesi mevcut olup istatistiksel analiz bu 12 hastaya ait 17 lezyon ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların 12-24. haftalarda kontrol DKP MR görüntüleme çalışmaları devam etmekte olup 12-24. hafta verilerine ait veri analizi bu aşamada yapılmamıştır. İstatistiksel olarak çalışmaya dahil edilen 12 hastaya ait 17 intrakranial metastaz olgusunun 14'ü supratentoryal 3'ü ise infratentoryal yerleşimlidir. Çalışmaya dahil olan 8 hastanın bir adet metastatik lezyonu, 3 hastanın iki adet metastatik lezyonu, 1 hastanın ise 3 adet metastatik lezyonu mevcuttur.

Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın 7'sinde akciğer kanseri, 5'i ise meme kanseri mevcuttur. 7 akciğer kanseri olgusunun 4'ü adenokarsinom, 1'i skuamöz hücreli kanser alt tipindedir. 2 akciğer kanserli olgunun ise alt tipi bilinmemektedir. 1 akciğer adenokanser olgusunda EGFR mutasyonu pozitif olarak izlenmiştir. 5 meme kanserli olgunun hepsi duktal kanser alt tipindedir. 2 hasta hormon (östrojen ve progesteron) reseptör pozitif, 1 hasta ise hormon reseptör negatiftir. 2 hastanın ise hormon reseptör profili bilinmemektedir. Hormon reseptör negatifliği gösteren olguda c-erb b2 mutasyonu pozitifdir. Ayrıca meme kanserli olguların 2'sinde komedo tipte nekroz izlenmektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda kantitatif parametreler (Ktrans Ve, Kep, iAUC) ve semikantitatif parametrelerin (upslope, initial gradient) tedavi öncesi ve sonrası incelemelerde farklılığı Wilcoxon Sign Rank testi kullanılarak analiz edilmiştir. Tablo 4.1’de tedavi öncesi ve sonrası perfüzyon parametrelerindeki değişim (ΔK_{trans} , ΔV_e , ΔK_{ep} , $\Delta iAUC$, $\Delta upslope$, ΔIG) bilgileri ve bu değişimin istatistiksel analizi verilmiştir. Analiz sonucunda Ktrans, Kep, AUC ve IG parametrelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$)

Tablo 4.1 Tedavi öncesi ve sonrası perfüzyon parametrelerindeki değişim ve istatistiksel analize ait p değeri

	ΔK_{trans} (n)	ΔV_e (n)	ΔK_{ep} (n)	$\Delta iAUC$ (n)	$\Delta Upslope$ (n)	ΔIG (n)
Azalma	16	10	15	16	11	13
Artma	1	7	2	1	6	3
Sabit	0	0	0	0	0	1
p değeri	0,000	0,163	0,004	0,001	0,236	0,044

n: Olgu sayısı

Tüm lezyonlara ait boyut değişimleri radyolojik yanıt kriterleri doğrultusunda tam yanıt (lezyonun kaybolması), parsiyel yanıt (lezyonun 3 ortogonal çapından en az birinde %30’dan fazla boyut küçülmesi olması), progresif hastalık (lezyonun 3 ortogonal çapından en az birinde %20’den fazla boyut artışı olması) ve stabil hastalık (parsiyel yanıt ya da progresif hastalık

kriterlerine uymayan olgular) olarak sınıflandırılmıştır. Tam yanıt ve parsiyel yanıt tedaviye cevap verenler olarak tanımlanmış olup stabil hastalık grubu ve progresif hastalık grubu tedaviye cevap vermeyen grubu oluşturmaktadır. Radyolojik yanıt kriterleri sınıflandırılması sonucunda 11 lezyon tedaviye cevap vermeyen grubu, 6 lezyon ise tedaviye cevap veren grubu oluşturmaktadır.

Tedaviye yanıt veren grubun tedavi öncesi perfüzyon parametrelerinin ortalama ve standart deviasyonları; Ktrans için $0,34483 \pm 0,194752$, Ve için $0,44233 \pm 0,32541$, Kep için $1,38517 \pm 1,63979$, AUC için $24,451 \pm 14,015124$, Upslope için $0,02317 \pm 0,009368$, IG için $0,04683 \pm 0,022868$ olarak hesaplanmıştır. Tedaviye yanıt veren grubun tedavi sonrası perfüzyon parametrelerinin ortalama ve standart deviasyonları; Ktrans için $0,11133 \pm 0,038991$, Ve için $0,31317 \pm 0,105657$, Kep için $0,381 \pm 0,121944$, AUC için $10,455 \pm 3,327231$, Upslope için $0,0135 \pm 0,007765$, IG için $0,031 \pm 0,016444$ olarak hesaplanmıştır.

Tedaviye yanıt vermeyen grubun tedavi öncesi perfüzyon parametrelerinin ortalama ve standart deviasyonları; Ktrans için $0,22091 \pm 0,092646$, Ve için $0,52082 \pm 0,215316$, Kep için $0,55582 \pm 0,352292$, AUC için $19,44627 \pm 11,447905$, Upslope için $0,02373 \pm 0,013477$, IG için $0,05218 \pm 0,013477$ olarak hesaplanmıştır. Tedaviye yanıt veren grubun tedavi sonrası perfüzyon parametrelerinin ortalama ve standart deviasyonları; Ktrans için $0,20118 \pm 0,214564$, Ve için $0,44191 \pm 0,185807$, Kep için $0,36564 \pm 0,236811$, AUC için $11,10918 \pm 5,197207$, Upslope için $0,04709 \pm 0,088227$, IG için $0,08764 \pm 0,171031$ olarak hesaplanmıştır.

Kantitatif ve semikantitatif perfüzyon parametrelerinin tedavi öncesi değerleri; tedaviye cevap veren grupta ve tedaviye cevap vermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

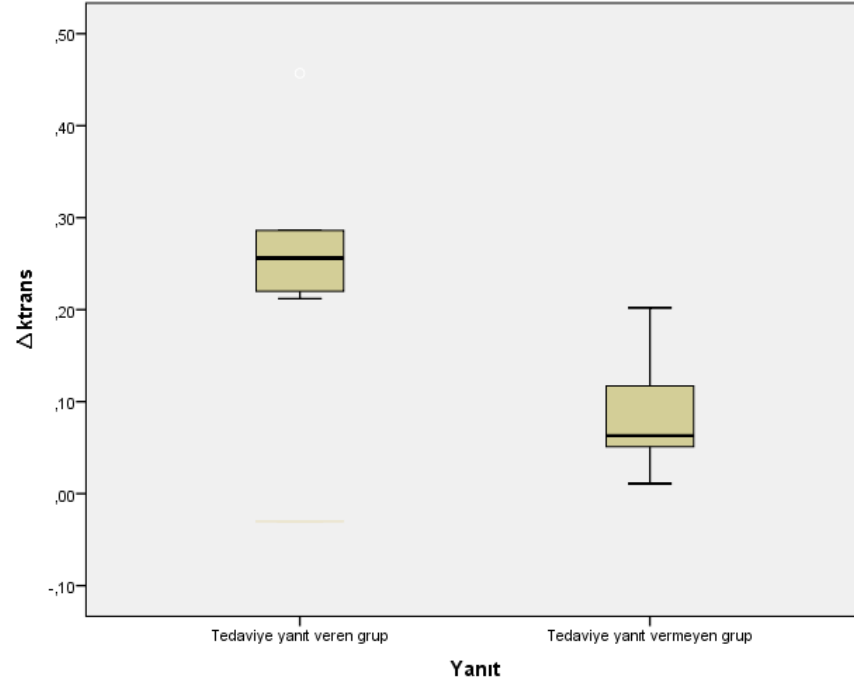
Tedavi öncesi ve sonrası yapılan incelemelerde perfüzyon parametrelerindeki değişimin tedaviye yanıt veren grup ve tedaviye yanıt vermeyen grup arasındaki istatistiksel analizi tablo 4.2’de verilmiştir. Analiz sonucunda tedaviye yanıt veren grupta Ktrans parametresindeki azalma tedaviye yanıt vermeyen gruba kıyasla fazla bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. ($p<0,05$) Kep ve iAUC parametrelerinde tedaviye yanıt veren grupta daha belirgin azalma dikkati çekmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Diğer perfüzyon parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.2 Perfüzyon parametre değişimlerinin tedaviye yanıt veren grup ve yanıt vermeyen grup arasındaki istatistiksel analizi

	ΔK_{trans}	ΔV_e	ΔK_{ep}	ΔAUC	Δslope	ΔIG
Z	-2,313	-0,302	-1,206	-0,603	-1,913	-0,101
p değeri	0,020	0,808	0,256	0,591	0,062	0,961

Tedaviye yanıt veren grupta ve tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4-8. haftalarda yapılan incelemelerde Ktrans parametresindeki değişime (ΔK_{trans}) ait grafik, Grafik 4.1’te verilmiştir.

Grafik 4.1 Tedaviye yanıtı veren ve vermeyen gruplarda Ktrans değişimi (ΔK_{trans})



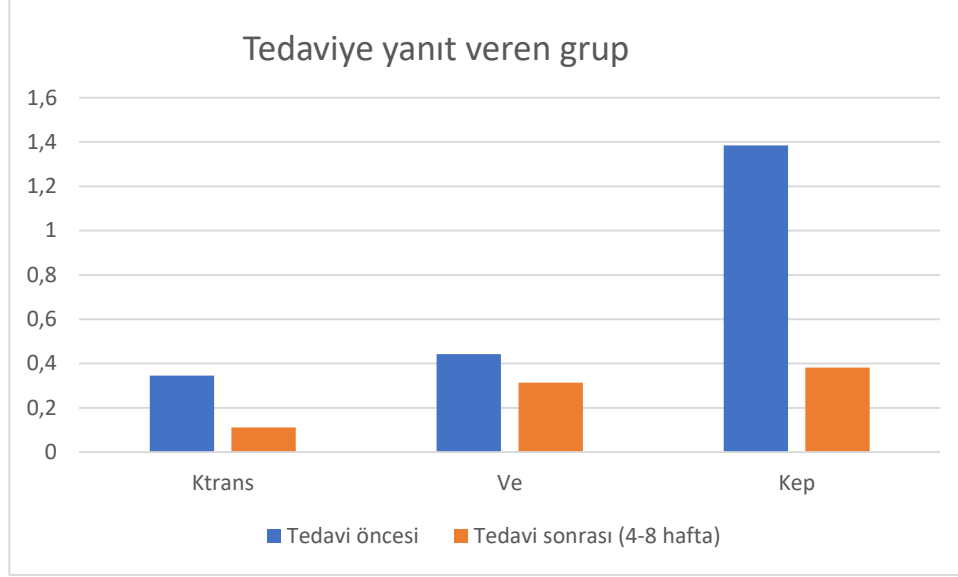
Spearman'ın rho korelasyon testi kullanılarak perfüzyon parametlerindeki değişimin birbirleriyle ve tedavi yanıtı ile korelasyonu araştırılmıştır. Analiz sonucunda pek çok perfüzyon parametresi arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$) Korelasyon testine ait analiz tablo 4.3'te gösterilmektedir.

Tablo 4.3 Perfüzyon parametrelerinin birbirleriyle ve tedavi yanıtı ile korelasyon analizi.

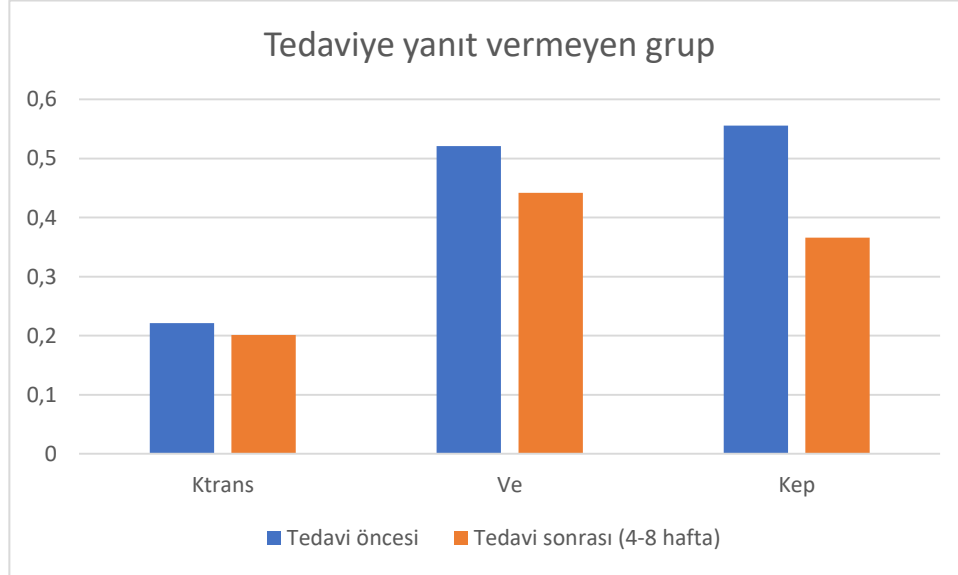
	ΔK_{trans}	ΔV_e	ΔK_{ep}	ΔAUC	ΔUS	ΔIG	Tedavi Yanıtı
ΔK_{trans}		0,606	0,048	0,023	0,187	0,474	0,015
ΔV_e	0,606		0,013	0,096	0,099	0,002	0,774
ΔK_{ep}	0,048	0,013		0,837	,0660	0,162	0,240
ΔAUC	0,023	0,096	0,837		0,793	0,141	0,564
ΔUS	0,187	0,099	0,660	0,793		0,009	0,052
ΔIG	0,474	0,002	0,162	0,141	0,009		0,924
Tedavi Yanıtı	0,015	0,774	0,240	0,564	0,052	0,924	

Tedaviye cevap veren grupta ve tedaviye cevap vermeyen grupta, tedavi öncesi ve sonrasında 4-8 haftada yapılan incelemedeki perfüzyon parametrelerine değişimlerini gösteren grafikler grafik 4.2 ve grafik 4.3’de gösterilmektedir.

Grafik 4.2 Tedaviye yanıt veren grupta Ktrans, Ve ve Kep parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası (4-8 hafta) değişimi



Grafik 4.3 Tedaviye yanıt vermeyen grupta Ktrans, Ve ve Kep parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası (4-8 hafta) değişimi



Ktrans1, Ve1, Kep1: Tedavi öncesi perfüzyon parametreleri

Ktrans2, Ve2, Kep2: Tedavi sonrası (4-8 hafta) perfüzyon parametreleri

5. TARTIŞMA

Stereotaktik radyocerrahi intrakranial metastaz tedavisinde özellikle oligometastatik hastalıkta yüksek lokal kontrol oranlarına sahip bir tedavi seçeneğidir. Lezyona maksimum radyoterapi dozu uygulanmasına olanak sağlayarak normal beyin dokusuna verilen dozu minimize etmesi, radyoterapinin istenmeyen etkilerinden kaçınmak açısından SRC'nin en önemli avantajıdır. İntrakranial metastaz hastalarında SRC sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesi, diğer tedavi yöntemlerinin seçimi ya da tekrar SRC seçeneği açısından önem arz etmektedir. Konvansiyonel MR, tedavi yanıtını değerlendirmede sınırlı kalabilmektedir. Tümörde tedaviye bağlı morfolojik değişiklikler, hasta yönetiminde önemli kararların alınmasını gerektiren tedavi sonrası erken süreçte ortaya çıkmayabilir. Bu durum tedavi yanıtını monitörize etmede görüntüleme belirteçlerinin önemini artırmaktadır.

DKP MR görüntüleme dokuların mikrovasküleritesinin ve permeabilitenin değerlendirildiği bir perfüzyon MR yöntemidir. İntrakranial metastaz patofizyolojisinde önem arz eden kan-beyin bariyeri bozulmasının ve permeabilite artışının belirlenebilmesi, lezyon aktivitesini ve tedaviye yanıtının belirlenebilmesini sağlayacaktır. Literatürde meme kanserinde kemoterapötik ajanlara karşı tedavi yanıtını erken belirlemede DKP MR parametrelerinin kullanılabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (87, 88, 89). İntrakranial metastazlarda ise tedavi yanıtını DKP MR parametreleri ile ilişkilendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda DKP MR görüntüleme parametreleri ile

lezyon tedavi yanıtı arasında korelasyon kurulması ve perfüzyon parametrelerinin tedavi yanıtını erken dönemde öngörmedeki potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda konvansiyonel görüntülemeye radyolojik yanıt kriterleri kullanılmış olup hastalar tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak gruplandırılmıştır. Tam yanıt ve parsiyel yanıt tedaviye cevap veren grubu, stabil hastalık ve progresif hastalık ise tedaviye cevap vermeyen grubu oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil olan 17 lezyonun 6'sı tedavi sonrası 4-8 haftada yapılan incelemede %30'dan fazla boyut azalması göstermektedir. (parsiyel yanıt) 11 lezyon ise tedavi sonrası 4-8 haftada yapılan incelemede %30'dan fazla boyut azalması ya da %20'den fazla boyut artışı göstermemektedir. (stabil hastalık) Tam yanıt ya da progresif hastalık grubuna dahil edilebilecek hasta mevcut olmayıp bu durumun kısa takip süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu meme ve akciğer kanserlerinin farklı mutasyonlara ve hormon reseptörlerine sahip değişik alt tiplerinden oluşmaktadır. Literatürde farklı lezyonlarda spesifik hasta gruplarında DKP perfüzyon MR parametreleriyle tedavi yanıtını öngörmeye eşik değerler belirlenmiştir (90, 91). Ancak metastatik lezyonlar, özellikle de pek çok primer tümörün metastaz potansiyelinin yüksek olduğu intrakranial metastatik lezyonlar, farklı primer tümör tip- alt tipleri, farklı mutasyonlar nedeniyle heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Bu heterojenite tedavi yanıtının öngörülmesinde yüksek sensitivite ve spesifite ile tedavi öncesi perfüzyon parametrelerinde belirli eşik

değerlerin belirlenmesine engel teşkil etmektedir. Bu durumun geniş hasta popülasyonunda spesifik primer tümör, spesifik alt tip ve spesifik mutasyonların olduğu gruplarda yapılacak çalışmalarla aşılabilmesi mümkündür. Çalışmamızda hasta popülasyonumuzun kısıtlı olması böyle bir gruplamaya olanak vermemektedir.

Çalışmamızın çıkış noktalarından biri bazal (tedavi öncesi) perfüzyon parametrele değerlerinin tedavi yanıtını öngörmedeki değerini tespit edip korelasyonunu belirlemektir. Tedaviye yanıt veren grupta ve yanıt vermeyen grupta tedavi öncesi perfüzyon parametreleri karşılaştırılması sonucu yapılan istatistiksel analizde, iki gruptaki perfüzyon parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazal Ktrans değeri görece düşük olup tedavi yanıtı gösteren olgu mevcut olduğu gibi, bazal Ktrans değeri görece yüksek olup tedavi yanıtı göstermeyen olgu mevcuttur. Bu durum, çalışmanın heterojen bir grupta gerçekleştirilmesiyle ve hasta popülasyonunun az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Mevcut hasta grubunun takip süresi kısa olup 4-8 haftada elde olunan takip incelemesini içermektedir. 4-8 hafta kontrol incelemesinde tedaviye yanıt gösteren lezyonun uzun takipte progresyon göstermesi mümkün görünmektedir. Ayrıca SRC sonrası tedaviye yanıt veren lezyonların erken dönemde radyasyon etkisine bağlı boyut artışı göstererek yanlış gruba dahil edilmesi de mümkündür. Bu nedenle çalışmamızın ileri aşamalarının amaçlarından olan bazal perfüzyon parametrelerinin uzun dönem takipte lezyon tedavi yanıtı korelasyonu, perfüzyon parametrelerindeki değişimin uzun dönem takipte lezyon tedavi yanıtı

korelasyonu ve perfüzyon parametrelerindeki bazal değerlerin ve değişimin hastanın genel sağkalımı ile korelasyonu değerli bilgiler sağlayacaktır.

DKP MR görüntülemesinde lezyon kontrastlanma kinetiği ve sinyal intensite-zaman eğrisi lezyon natürü ve kan-beyin bariyeri hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. Sinyal intensite-zaman eğrisi başta meme ve prostat lezyonları olmak üzere pek çok lezyonda araştırılmış olmakla birlikte literatürde intrakranyal lezyonlarda çoğunluğu glial tümörlerde olmak üzere sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İntrakranial metastazlarda kan-beyin bariyeri integritesinin bozulmasına bağlı hızlı kontrastlanma paterni ve plato fazı beklenmektedir. Çalışmamızda, semikantitatif perfüzyon parametrelerinde, sinyal intensite-zaman eğrisinin görsel analizinde tedavi öncesi tüm lezyonlarda hızlı kontrastlanma ve takip eden plato fazı izlenmiştir. Tedavi sonrasında ise lezyonların büyük çoğunluğunda görsel analizde hızlı kontrastlanma eğiminin bir miktar azaldığı dikkati çekmektedir. Sinyal intensite-zaman eğrisindeki görsel değişikliklerin sayısal analize olanak veren verilere dönüştürülebilmesi amacıyla upslope ve IG gibi kavramlar kullanılmıştır. Çalışmamızda eğrinin maksimum eğiminin ölçüldüğü IG parametresinde tedavi sonrasında öncesine kıyasla belirgin eğim azalması izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. ($p<0.05$) Ancak parsiyel yanıt grubu ile stabil hastalık grubu arasında dinamik eğri parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Guo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 62 adet larinks-hipofarinks kanser hastasında kemoradyoterapi öncesi ve tedavi sonrası 3. haftada DKP MR incelemesi gerçekleştirilmiştir. Semikantitatif parametreler, RECIST kriterlerine

göre cevap grubu ve cevap vermeyen grup olarak ikiye ayrılmış olan gruplarda karşılaştırılmıştır. Sinyal intensite zaman eğrisine ait maksimum eğim artışı, maksimum eğim azalışı ve pik kontrastlanma integrali gibi değerlere bakılarak; bu değerlerin cevap grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır (92). Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 28 meme kanseri olgusunda neoadjuvan kemoterapi öncesinde ve cerrahi tedavi öncesinde DKP MR incelemesi gerçekleştirilerek tedavi yanıtı semikantitatif perfüzyon parametreleri ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda yıkanma volümü (signal enhancement ratio-washout volume) tedavi yanıtını belirlemede efektif olarak değerlendirilmiştir (88). Zahra ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada 13 serviks kanseri hastasında radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası 2. ve 5. haftalarda DKP MR incelemesi gerçekleştirilmiştir. Tedavi sonrası tümör regresyonu ile değerlendirilen semikantitatif parametrelerde (peak time, slope, maximum slope, contrast enhancement ratio) korelasyon bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda upslope ve IG değerleri SRC tedavi sonrasında öncesine kıyasla azalma göstermektedir. Tedavi öncesi ve sonrasında elde olunan IG değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Ancak tedaviye yanıt veren grupta ve tedaviye yanıt vermeyen grupta bu farkı ayırt etme gücü, düşük örneklem sayısı ve kısa takip süresi nedeniyle yetersiz kalmıştır.

Almeida-Freitas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 26 intrakranial metastaz hastasında radyocerrahi öncesinde ve 4-8 hafta sonrasında DKP MR incelemesi gerçekleştirilmiştir (94). Tedavi sonrası 16. haftada konvansiyonel MR incelemesi gerçekleştirilerek kantitatif perfüzyon parametreleri orta dönem tedavi

cevabı ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Hastalar cevap verenler, stabil kalanlar ve progresyon gösterenler olarak sınıflandırılmıştır. Ktrans parametresinde artışın tümör progresyonu ile ilişki olduğu bulunmuş olup Ktrans parametresindeki %15’lik artışın orta dönem takipte tümör progresyonunu %78 sensitivite %85 spesifite ile tahmin edilebileceği savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak tedavi yanıtı gösteren grupta tedaviye yanıt göstermeyen gruba kıyasla Ktrans azalması daha belirgin olarak değerlendirilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Buradan Ktrans parametresinde tedavi sonrası azalmanın belirgin olduğu durumlarda tedavi yanıtının öngörülebileceği sonucu çıkarılabilmektedir. Bu durumun daha geniş örneklem gruplarıyla ve daha uzun takip süreleriyle çalışılarak uygun eşik değerlerin belirlenmesi gerekmektedir.

Jakubovic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 44 intrakranyal metastaz hastasında SRC ya da TBRT tedavileri öncesinde ve sonrasında 1. hafta ve 1. aylarda DDA MR perfüzyon ve DKP MR incelemesi gerçekleştirilmiştir (90). Hastalar tedaviye cevap verenler ve vermeyenler olarak gruplanmış olup Ktrans, rCBV ve rCBF parametreleri ile tedavi yanıtı arasındaki korelasyon araştırılmıştır. 1. haftada düşük Ktrans değeri tedavi yanıtını belirlemede efektif olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, 1. ay düşük rCBV değerleri de tedavi yanıtı gösteren grupla yanıt vermeyen grubu ayırabileceği savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak Ktrans değeri yanıt grubu ile yanıt vermeyen grubu ayırabilmektedir. Ancak bu çalışmada 1. hafta Ktrans değerleri ayırma olarak sağlamakta olup 1. ay Ktrans değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Sunulan çalışmada, 4-8. hafta Ktrans değerleri tedavi

yanıtını öngörmeye efektif olarak değerlendirilmiştir. Daha önceki çalışmalara bakıldığında radyoterapi sonrasında damar duvarında akut fazda (ilk 24 saat) endotel hücre ölümü ve apoptozis nedeni ile permeabilite artabilmektedir. Daha sonrasında oklüziv vasküler patern geliştiğinde kan beyin bariyeri permeabilitesi aşamalı olarak azalmaktadır. Takip eden aylar-yıllar içerisinde ise fibrinoid dejenerasyon gerçekleşmektedir (95, 96). Tüm bu bilgiler ışığında, radyoterapi etkisine bağlı akut permeabilite artışından kaçınabilmek amacıyla kontrol incelemeleri işlemi takiben 4-8 hafta sonra gerçekleştirilmiştir.

Kuchinski ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 44 akciğer kanseri beyin metastazı olgusunda antineoplastik tedavi öncesi ve sonrası erken dönemde (7-10 hafta) DKP MR incelemesi gerçekleştirilmiştir (97). Bu veriler 5-7. ayda elde olunan konvansiyonel MR incelemesi bulgularıyla ve sağkalım oranı ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak Ktrans ve Ve parametresi tedavi yanıtı ile ilişkili olarak bulunmuş olup, tedavi yanıtını değerlendirmede Ve parametresindeki erken değişim tedavi yanıtını öngörmeye en objektif parametre olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada antineoplastik tedavi adı altında geniş bir gruptan bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda Ve değerleri tedavi sonrasında azalma göstermekte olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca tedavi yanıtı gösteren ve tedaviye yanıt vermeyen gruplar arasında anlamlı Ve farklılığı saptanmamıştır. Bu farklılık, çalışmamızdaki düşük örneklem sayısı ile ilintili olabileceği gibi adı geçen çalışmada kullanılan heterojen tedavi yöntemlerinin de etkisi olabilir.

Taunk ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 41 küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı olan hastada DKP MR perfüzyon parametrelerinin tedavi yanıtı öngörmede değeri araştırılmıştır (98). Çalışmada RANO-BM kriterleri kullanılarak yanıt verenler ve yanıt vermeyenler olarak gruplama yapılmış olup çalışma sonucunda Tedavi sonrası Ktrans parametresindeki standart deviasyonun erken dönem tedavi yanıtını tahmin etmede kullanılabileceği savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıt gösteren grup ile yanıt göstermeyen grup arasında anlamlı tedavi sonrası Ktrans standart deviasyon farklılığı saptanmamıştır.

Knitter ve ark. tarafında yapılan retrospektif bir çalışmada SRC tedavisi alan intrakranial metastaz olgularında progresyon-psödoprogresyon ayırımında difüzyon ağırlıklı görüntüleme, DDA perfüzyon MR ve DKP MR incelemeleri araştırılmıştır. RANO-BM kriterlerine göre 22 psödoprogresyon ve 10 progresyon hastasında parametrelerin ayırmadaki değeri karşılaştırılmıştır (99). Çalışma sonucunda rCBV ve Ktrans parametreleri progresyon ile psödoprogresyonu ayırt etmede efektif olarak değerlendirilmiştir. Beyin metastazlarında psödoprogresyon çok araştırılmış, detayları bilinen bir durum olmaması sebebiyle bu kavram çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızla bu çalışma arasında tasarım farklılığı izlenmekle birlikte Ktrans parametresinin progresyon olmayan grubu progresyon grubundan ayırt edebilmesi ve tedavi yanıtını öngörmede değerli olması bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Morabito ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 57 intrakranial metastaz ve 15 primer beyin tümöründe radyasyon nekrozu ve

progresyon perfüzyon MR yöntemleri (DDA perfüzyon MR, DKP MR) ile değerlendirilmiştir (100). Çalışmada klinikoradyolojik kriterler ile rCBV, Ktrans arasında korelasyon kurulması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda Ktrans ve rCBV, tümör nekrozu-progresyon ayırımında uygun eşik değerlerde yüksek sensitivite ve spesifite değerleriyle ayırma olanak vermektedir. Morabito ve ark. tarafından yapılan bildirim, mevcut çalışmada tespit edilen Ktrans değerindeki değişimin progresif hastalık ile olan korelasyonunu desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları düşük örneklem sayısı ve kısa takip süresidir. Bu durum görece düşük sağkalım süresi ile ilişkilidir. İntrakranial metastazlarda lokal tedavi yanıtının değerlendirilmesi esnasında primer hastalığın her hastada kontrol altında olmaması kontrol MR görüntüleme gerçekleştirilebilen hasta sayısını ve sağkalımı azaltmaktadır. Onkolojik olarak terminal bir hadise olarak değerlendirilen intrakranial metastazlara genellikle komorbiditeler eşlik etmektedir. Bu nedenle hastaların bir kısmı kontrol MR incelemesini tolere edemeyeceğinden araştırmadan çıkarılmıştır. Ciddi tümöral yükü olan bu hastalarda sıklıkla renal fonksiyon bozuklukları izlenmekte olup bazı hastalara DKP MR incelemesi gerçekleştirilememiş ve bu durum dışlanma kriteri olarak değerlendirilmiştir. Bu durumlar düşük örneklem sayısı ile ilişkilidir. Hasta popülasyonu genişletilmekte, mevcut hastaların orta dönem kontrol görüntülemeleri gerçekleştirilmekte olup izlem süresi uzatılmaktadır.

6. SONUÇ

İntrakranial metastaz hastalarında tedavi yanıtının erken dönemde öngörülmesi hasta yönetimi ve sağkalım açısından önemlidir. DKP MR parametreleri stereotaktik radyocerrahi sonrası fonksiyonel değişiklikleri erken dönemde gösterebilmekte ve morfolojik değişikliklerin yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bununla beraber, DKP MR incelemesinin tedavi yanıtının öngörülmesindeki değeri açısından spesifik hasta gruplarında ve daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kim T, Song C, Han JH, Kim IA, Kim YJ, Kim SH et al. Epidemiology of Intracranial Metastases in Korea: A National Cohort Investigation Cancer Res Treat. 2018; 50(1): 164-174.
2. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors Neurosurg Clin N Am 2011; 22: 1-6.
3. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF. Metastatic brain tumors. In Kaye AH, Laws ER (eds): Brain Tumors. An Encyclopedic Approach, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone. 2001; 999-1026.
4. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. Can J Neurol Sci 2003; 30: 106–112.
5. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. Neurology 1996; 46: 985–991.
6. Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care Handbook of Clinical Neurology, Vol. 149 (3rd series) Metastatic Disease of the Nervous System.
7. Powell C, Guerrero D, Sardell S, Cumins S, Wharram B, Traish D et al. Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for

- primary brain tumours: a prospective study. *Radiother Oncol* 2011; 100: 131–136.
8. Lovely MP, Miaskowski C, Dodd M. Relationship between fatigue and quality of life in patients with glioblastoma multiformae. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 921–925.
 9. Struik K, Klein M, Heimans JJ, Gielissen MF, Bleijenberg G, Taphoorn MJ et al. Fatigue in low grade glioma. *J Neurooncol* 2009; 92: 73–78.
 10. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Argyriou K, Papapetropoulos S, Corcondilas M et al. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 90–95.
 11. Dalessio DJ. Mechanisms of headache. *Med Clin North Am* 1978; 62: 429–442.
 12. Loghin M, Levin VA. Headache related to brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 21–32.
 13. Mills SJ, Thompson G, Jackson A. Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases *Cancer Imaging* 2012; 12: 245-252.
 14. Brekenfeld C, Foert E, Hundt W., Kenn W, Lodeann KP, Gehl HB. Enhancement of cerebral diseases: how much contrast agent is enough? Comparison of 0.1, 0.2, and 0.3 mmol/kg gadoteridol at 0.2 T with 0.1 mmol/kg gadoteridol at 1.5 T. *Invest Radiol* 2001; 36: 266-75.
 15. Kim ES, Chang JH, Choi HS, Kim J, Lee SK. Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: intraindividual

- comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1055-8.
16. Yünter N. İntraaksiyel beyin tümörleri. *Nöroradyoloji, Manyetik Rezonans Uygulamaları* 2005; 12: 96-109.
17. Winking M, Wildforster U. Computer tomographic assessment of perifocal edema surrounding tumors of the cerebral cortex. *Neurosurg Rev* 1989; 12: 55-8.
18. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A, Parlak M. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol* 2010; 65: 15-20.
19. Young GS, Setayesh K. Spin-echo echo-planar perfusion MR imaging in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: distinguishing solitary metastases from primary glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 575-7.
20. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A, Tayfun C, Ucoz T, Somuncu I. Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging in primary and metastatic solitary malignant brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2187-99.
21. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, Yeung KW, Lin WC, Sheu FO et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. *Neuroradiology* 2004; 46: 619-27.

22. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002; 222: 715-21.
23. Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, Liu GC, Kuo YT, Lin WC. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumour using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. *Br J Radiol* 2009; 82: 813-20.
24. Server A, Josefsen R, Kulle B, Maehlen J, Schellhorn T, Gadmar O et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol* 2010; 51: 316-25.
25. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3475-84.
26. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1498-1502.
27. Grossi F, Scolaro T, Tixi L, Loprevite M, Ardizzoni A. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small cell lung cancer 2001; 37(1): 61-67.
28. Kirsch DG, Loeffler JS. Treating brain metastases: current approaches and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4(6): 1015-22.
29. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. The choice of treatment of a single brain metastasis

- should be based on extracranial tumor activity and age. *Int. J Radiat. Oncol Biol. Phys.* 1994; 29:711–717.
30. DeAngelis LM, Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer* (ed 2). New York, NY, Oxford University Press, 2009.
31. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 25/1: CD003869.
32. DeAngelis LM, Currie VE, Kim JH, Krol G, O’Hehir MA, Farag FM et al. The combined use of radiation therapy and lonidamine in the treatment of brain metastases. *J Neurooncol* 1989; 7: 241-247.
33. Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, LoBuglio AF, McCracken JD, Weatherall TJ et al. Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment metastatic cancer to brain: A Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1984; 2: 325-330.
34. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1260-1266.
35. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1388-1395.
36. Jatoi A, Kahanic SP, Frytak S, Schaefer P, Foote RL, Sloan J et al. Donepezil and vitamin E for preventing cognitive dysfunction in small cell

- lung cancer patients: Preliminary results and suggestions for future study designs. *Support Care Cancer* 2005; 13: 66-69.
37. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1429-1437.
 38. Gondi V, Tome WA, Marsh J, Struck A, Ghia A, Turian JV et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: Safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol* 2010; 95: 327-331.
 39. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3810-3816.
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-247.
 41. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice *CNS Oncol*. 2019; 8(1): CNS28.

42. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncology* 2015; 16: 270–78.
43. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials *J Clin Oncol* 2017; 35: 2439-2449.
44. Oysul K. Baş-Boyun Tümörlerinde Stereotaktik Radyocerrahi ve Stereotaktik Radyoterapi. *Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics*. 2010;3(4): 82-7.
45. Lasak JM, Gorecki JP. The History of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy *Otolaryngol Clin N Am* 2009; 42: 593–599.
46. Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological Response of Cancer Cells to Radiation Treatment. *Front Mol Biosci*. 2014; 1: 24.
47. Bolus NE. Basic Review of Radiation Biology and Terminology. *J Nucl Med Technol* 2017; 45: 259–264.
48. Abacıoğlu U, Atasoy BM. Radyocerrahinin Radyobiyojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics* 2009; 2(1): 7-12.
49. Chin LS, Regine WF. Principles and practice of stereotactic radiosurgery: Springer Science & Business Media; 2010.
50. Kocher M, Wittig A, Dieter M, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 521–532.

51. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patient with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672.
52. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427–434.
53. Wang LG, Guo Y, Zhang X, Song SJ, Xia JL, Fan FY et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 70–83.
54. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2016; 295: 2483–2491.
55. Halasz LM, Rockhill JK. Stereotactic radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy for brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 185–191.
56. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 674–681.
57. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed

- brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33–43.
58. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008; 87: 299–307.
59. Levitt MR, Levitt R, Silbergeld DL. Controversies in the management of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 231–235.
60. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M et al. Multidose stereotactic radiosurgery ($9 \text{ gy} \times 3$) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 623–629.
61. Connolly EP, Mathew M, Tam M, King JV, Kunnakkat SD, Parker EC et al. Involved field radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases—mature results. *Neuro Oncol* 2013; 15: 589–594.
62. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Neyman G et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008; 113: 2198–2204.
63. Yomo S, Hayashi M. The efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment after failed whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Neurooncol* 2013; 113: 459–465.

64. Kwon KY, Kong DS, Lee JI, Nam DH, Park K, Kim JH. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 132–137.
65. Johnson M, Baschnagel AM, Chen PY, Krauss DJ, Olson RE, Meyer KD et al. Analysis of risk factors for development of radiation necrosis following gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 279.
66. Fokas E, Henzel M, Surber G, Kleinert G, Hamm K, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery and fractionated Stereotactic Radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2012; 109: 91–98.
67. Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, Minja FJ, Knisely JP, Chiang VL. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1885–1892.
68. Wang DJ, Chen Y, Fernandez-Seara MA, Detre JA. Potentials and challenges for arterial spin labeling in pharmacological magnetic resonance imaging. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 359–366.
69. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S et al. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications *Neuroradiology* 2015; 57: 441–467.
70. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An official journal of the*

- international society for magnetic resonance in medicine. 2005; 22(6): 710-7.
71. Petrella JR, Provenzale JM. MR Perfusion Imaging of the Brain: Techniques and Applications AJR 2000; 175: 207–219.
 72. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. Radiology. 2002; 223(1): 11-29.
 73. Boxerman JL, Prah DE, Paulson ES, Machan JT, Bedekar D, Schmainda KM. The role of preload and leakage correction in gadolinium-based cerebral blood volume estimation determined by comparison with MION as a criterion standard. AJNR Am J Neuroradiol. 2012; 33(6): 1081–1087.
 74. Salem A, O'Connor JP. Assessment of Tumor Angiogenesis: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Beyond. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2016; 24(1): 45-56.
 75. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2009; 17(2): 277-89.
 76. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005; 365: 1769–78.

77. Li SP, Makris A, Beresford MJ, Taylor NJ, Ah-See ML, Stirling JJ et al. Use of dynamic contrast-enhanced MR imaging to predict survival in patients with primary breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2011; 260: 68–78.
78. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241: 449–58.
79. Ferré JC, Shiroishi MS, Law M. Advanced Techniques Using Contrast Media in Neuroimaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2012; 20(4): 699–713.
80. Yankeelov TE, Gore JC. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr Med Imaging Rev*. 2009; 3(2): 91–107.
81. Gaddikeri S, Gaddikeri R, Tailor T, Anzai Y. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in head and neck cancer: techniques and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*. 2016; 37(4): 588-95.
82. Gribbestad IS, Gjesdal KI, Nilsen G, Lundgren S, Hjelstuen MH, Jackson A. An introduction to dynamic contrast-enhanced MRI in oncology. In: Jackson A, Buckley DL, Parker GJ, editors. 1st edition. *Dynamic contrast-enhanced MRI in oncology, vol 1*. Berlin/Heidelberg (NY): Springer 2005; 3–22.

83. Chikui T, Obara M, Simonetti AW, Ohga M, Koga S, Kawano S et al. The principal of dynamic contrast enhanced MRI, the method of pharmacokinetic analysis, and its application in the head and neck region. *International journal of dentistry* 2012.
84. Griffith B, Jain R. Perfusion imaging in neuro-oncology: basic techniques and clinical applications. *Radiologic Clinics of North America* 2015; 53(3): 497-511.
85. Parker GJ, Buckley DL. Tracer kinetic modelling for T1-weighted DCE-MRI. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*: Springer 2005; 81-92.
86. Ada E, Tuncel SA. Dinamik-Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Klinik Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics*. 2014; 7(2): 96-102.
87. Abramson RG, Li X, Hoyt TL, Su PF, Arlinghaus LR, Wilson KJ et al. Early assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy by semi-quantitative analysis of high-temporal resolution DCE-MRI: preliminary results. *Magn Reson Imaging*. 2013; 31(9): 1457-64.
88. Li X, Arlinghaus LR, Ayers GD, Chakravarthy AB, Abramson RG, Abramson VG et al. DCE-MRI analysis methods for predicting the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: pilot study findings. *Magn Reson Med*. 2014; 71(4): 1592-602.

89. Thibault G, Tudorica A, Afzal A, Chui SY, Naik A, Troxell ML et al. DCE-MRI Texture Features for Early Prediction of Breast Cancer Therapy Response. *Tomography*. 2017; 3(1): 23-32.
90. Jakubovic R, Sahgal A, Soliman H, Milwid R, Zhang L, Eilaghi A et al. Magnetic resonance imaging-based tumour perfusion parameters are biomarkers predicting response after radiation to brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014; 26(11): 704-12.
91. Hatzoglou V, Tisnado J, Mehta A, Peck KK, Daras M, Omuro AM et al. Dynamic contrast-enhanced MRI perfusion for differentiating between melanoma and lung cancer brain metastases. *Cancer Med*. 2017; 6(4): 761–767.
92. Guo W, Luo D, Chen X, Lin M, Li L, Zhao Y et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for pretreatment prediction of early chemo-radiotherapy response in larynx and hypopharynx carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8(20): 33836-33843.
93. Zahra MA, Tan LT, Priest AN, Graves MJ, Arends M, Crawford RA et al. Semiquantitative and quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging measurements predict radiation response in cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(3): 766-73.
94. Almeida-Freitas DB, Pinho MC, Otaduy MC, Braga HF, Meira-Freitas D, da Costa Leite C. Assessment of irradiated brain metastases using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*. 2014; 56(6): 437-43.

95. Peng SL, Chen CF, Liu HL, Lui CC, Huang YJ, Lee TH et al. Analysis of parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI: application in evaluating brain tumor response to radiotherapy. *NMR Biomed* 2012.
96. Shinoda J, Yano H, Ando H, Ohe N, Sakai N, Saio M et al. Radiological response and histological changes in malignant astrocytic tumors after stereotactic radiosurgery. *Brain Tumor Pathol* 2002;19(2): 83–92.
97. Kuchcinski G, Le Rhun E, Cortot AB, Drumez E, Duhal R, Lalisie M et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging pharmacokinetic parameters as predictors of treatment response of brain metastases in patients with lung cancer. *Eur Radiol.* 2017; 27(9): 3733-3743.
98. Taunk NK, Oh JH, Shukla-Dave A, Beal K, Vachha B, Holodny A et al. Early posttreatment assessment of MRI perfusion biomarkers can predict long-term response of lung cancer brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* 2018; 20(4): 567-575.
99. Knitter JR, Erly WK, Stea BD, Lemole GM, Germano IM, Doshi AH et al. Interval Change in Diffusion and Perfusion MRI Parameters for the Assessment of Pseudoprogression in Cerebral Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 211(1): 168-175.
100. Morabito R, Alafaci C, Pergolizzi S, Pontoriero A, Iati G, Bonanno L et al. DCE and DSC perfusion MRI diagnostic accuracy in the follow-up of primary and metastatic intra-axial brain tumors treated by radiosurgery with cyberknife. *Radiat Oncol.* 2019;14(1): 65.

8. ÖZET

İNTRAKRANİAL METASTAZLARDA STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ TEDAVİ CEVABININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE T1 PERFÜZYON MRG

İntrakranial metastazlı hastalarda radyocerrahi önemli bir lokal tedavi seçeneğidir. İntrakranial metastazlı hastalarda kısa süreli yaşam beklentisi nedeniyle tedavi yanıtının erken belirlenmesi önemlidir. Morfolojik değerlendirme, birtakım kısıtlılıklara sahip olup her zaman tedavi yanıtını doğru olarak belirleyememektedir. Bu çalışmanın amacı, intrakranial metastazlı hastalarda radyocerrahi sonrası erken dönemde tedavi yanıtını öngörmede DKP MR parametrelerinin önemini değerlendirmektir.

Çalışmamızda, intrakranial metastaza sahip 12 hastaya ait 17 lezyona radyocerrahi öncesi ve radyocerrahi sonrası 4-8. haftalarda MR incelemesi gerçekleştirilmiştir. Bu hastalarda morfolojik görüntülemeye ek olarak DKP MR sekansları alınmıştır. Elde olunan verilerden iş istasyonundaki özel yazılım programları kullanılarak perfüzyon parametreleri hesaplanmıştır. Morfolojik değerlendirmede tedavi yanıtı radyolojik yanıt kriterlerine göre değerlendirilmiş olup radyolojik yanıt ile perfüzyon parametre değişimleri karşılaştırılmıştır.

Radyocerrahi öncesi ve sonrasında perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında Ktrans, Kep, iAUC ve IG parametrelerinde tedavi sonrasında,

tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında; tedaviye yanıt veren grupta Ktrans parametresindeki azalma daha belirgin olarak izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan korelasyon testine göre tedavi yanıtı ile Ktrans parametresi arasındaki korelasyon anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, DKP MR, stereotaktik radyocerrahi sonrası fonksiyonel değişiklikleri erken dönemde gösterebilmekte ve morfolojik değişikliklerin yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. DKP MR incelemesinin tedavi yanıtının öngörülmesindeki değeri açısından spesifik hasta gruplarında ve daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: DKP MR, İntrakranial metastaz, Stereotaktik radyocerrahi, Onkoloji, Tedavi yanıtı

9. SUMMARY

RESPONSE EVALUATION OF RADIOSURGICALLY TREATED INTRACRANIAL METASTASES WITH T1 PERFUSION MRI

Radiosurgery is an important local treatment option in patients with intracranial metastasis. Early detection of treatment response is important in patients with intracranial metastasis due to short-term life expectancy. Morphological evaluation has limitations and low sensitivity in the determination of the early treatment response. The aim of this study was to evaluate the importance of Dynamic Contrast Enhanced (DCE) MRI parameters in evaluating early treatment response after radiosurgery in patients with intracranial metastasis.

Seventeen lesions of twelve patients with intracranial metastasis were evaluated before and in the 4th and 8th week after radiosurgery. In addition to conventional imaging, DCE MRI sequences were obtained in these patients. Perfusion parameters were calculated from the obtained data by means of a dedicated software. In the morphological evaluation, the treatment response was evaluated according to the radiological response criteria and then were compared to the changes in the perfusion parameters.

Among the evaluated perfusion parameters only K_{trans}, K_{ep}, AUC and IG showed statistically significant decrease compared to that before treatment. The decrease in K_{trans} was found to be more prominent and statistically significant in

the treatment response group when compared to that without treatment response. The correlation between Ktrans and treatment response was found to be statistically significant.

In conclusion, Dynamic Contrast Enhanced (DCE) MR can show the functional changes in early posttreatment period and facilitate the interpretation of morphological changes. More studies are needed to be performed in specific patient groups and larger sample groups in terms of the value of the DCE MR examination in predicting treatment response.

Keywords: DCE MR, Intracranial metastasis, Stereotactic radiosurgery, Oncology, Treatment response

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Oğuzhan

Soyadı: Türksayar

Doğum Yeri ve Tarihi: Kahramanmaraş / 11.08.1991

Eğitimi:

2014- ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

2007-2014 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

2004-2007 Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi/ Kahramanmaraş

Yabancı Dili : İngilizce