

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

**SEREBELLOPONTİN KÖŞE TÜMÖRLERİNDE
RADYOCERRAHİ SONRASI YANIT
DEĞERLENDİRMEDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Halil ÖZER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr Ali Yusuf ÖNER**

**ANKARA
OCAK 2017**

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

**SEREBELLOPONTİN KÖŞE TÜMÖRLERİNDE
RADYOCERRAHİ SONRASI YANIT
DEĞERLENDİRMEDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Halil ÖZER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr Ali Yusuf ÖNER**

**ANKARA
OCAK 2017**

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, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Doç. Dr. Murat Uçar, Doç. Dr. Koray Kılıç, Yrd.Doç.Dr. Koray Akkan, Uzm. Dr. Hatice Tuna'ya, 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.

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bireysel ve bilimsel desteğinin daima hissettiğim değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Koray Akkan'a;

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

Bu tezin her aşamasındaki emeklerini göz ardı edemeyeceğim ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli meslektaşlarım Dr. Merve Yazol, Dr. Berrak Barutçu, Dr. Çiğdem Öztunalı, Dr. Sevcihan Kesen ve Dr. Ali Murat Koç'a

Ayrıca, tüm hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren aileme;

Asistanlığım boyunca ve tez hazırlama döneminde de sevgisini, ilgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Özlem Özer ve aramıza yakın zamanda katılan canım oğlum Yiğit Özer'e çok teşekkür ediyorum.

Halil ÖZER

ANKARA-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
RESİMLER.....	VII
GRAFİKLER	IX
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Schwannomlar	4
2.1.1 Schwannomlara Genel Bakış	4
2.1.2 Vestibüler Schwannom	7
2.2 Radyocerrahi.....	15
2.2.1 Radyocerrahi Tarihçesi.....	15
2.2.2 Radyasyon Biyolojisi	16
2.2.3 Güncel Radyocerrahi Teknikleri	20
2.2.4 Schwannomların Radyocerrahi İle Tedavisi	22
2.3 Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	27
2.3.1 Bazal T1 haritalama	30
2.3.2 Dinamik Görüntüleme.....	31
2.3.3 Veri Analizi	32
2.3.4 Arteriyel İnput Fonksiyonu (AİF)	42
2.3.5 Verilerin Değerlendirilmesi	44

2.3.6	Kontrast Madde Uygulanması.....	46
2.4	Difüzyon Tensör Görüntüleme	46
2.4.1	Temel Prensipler	46
2.4.2	Veri ve Görüntü Elde Edilmesi	53
2.4.3	Elde Edilen Dataların Değerlendirilmesi.....	55
3	MATERYAL VE METOD	56
3.1	Hasta Seçimi	56
3.2	Görüntüleme Protokolü	56
3.3	Görüntü Analizi	58
3.4	İstatistiksel Analiz	63
4	BULGULAR.....	65
4.1	Konvansiyonel MRG bulguları.....	66
4.2	DCE-MRG bulguları.....	66
4.2.1	Zaman-sinyal eğrilerinin görsel olarak değerlendirilmesi	66
4.2.2	Kantitatif Analiz.....	67
4.3	DTG bulguları	71
4.4	Perfüzyon ve difüzyon parametrelerinin karşılaştırması	75
5	TARTIŞMA	79
6	SONUÇ.....	88
7	KAYNAKLAR.....	90
8	ÖZET.....	100
9	SUMMARY	102

KISALTMALAR

VS: Vestibüler Schwannom

NF: Nörofibromatozis tip 2

KS: Kranial sinir

İV: İntravenöz

Gy: Gray

SRC: Stereotaktik Radyocerrahi

SRT: Fraksiyone Stereotaktik Radyocerrahi

SPA: Serebellopontin açısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

DSC: Dinamik Kontrastlı Duyarlılık Ağırlıklı

ASL: Arteriyel Spin Labeling

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

DCE-MRG: Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

T1 A: T1 ağırlıklı

T2 A: T2 ağırlıklı

TR: Tekrarlama zamanı

TE: Eko zamanı

FOV: Field of View

GRE: Gradient Echo

TSE: Turbo spin eko

ROI: Region of Interest (İlgi alanı)

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Görünür difüzyon katsayısı)

AD: Aksiyal difüzivite

RD: Radial difüzivite

FA: Fraksiyonel anizotropi

EPI: Eko planar görüntüleme

VIBE: Volume interpolated gradient echo

MPRAGE: Magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo

SPGR: Spoiled gradient echo

PROPELLER: periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction

SNR: Sinyal gürültü oranı

CISS: Constructive interference in steady-state

TRICKS: Three-dimensional time-resolved imaging of contrast kinetics

TWIST: Time-resolved angiograph with stochastic trajectories

HYPR: Highly constrained back-projection

EES: Ektravasküler ekstrasellüler boşluk

AİF: Arteriyel input fonksiyonu

iAUC: Eğri altında kalan başlangıçtaki alan

K^{trans} : Volümetrik transfer sabiti

v_e : Ekstrasellüler mesafe hacmi

k_{ep} : EES ile plazma arasındaki hız sabiti

v_p : Plazma hacmi

Co^{60} : Kobalt 60



RESİMLER

RESİM 1: YÜKSEK ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ T2A (CISS) VE POST-KONTRAST T1 AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLERDE SOL SPA'DA YERLEŞİM GÖSTEREN VESTİBÜLER SCHWANNOM	10
RESİM 2: BAZAL T1 HARİTALAMA İÇİN ELDE EDİLEN 2 VE 15 DERECE SAPMA AÇISINA SAHİP VIBE SEKANSLARI	31
RESİM 3: ZAMAN-SİNYAL İNTENSİTE EĞRİSİ	33
RESİM 6: K^{TRANS} PARAMETRİK HARİTASI	45
RESİM 7: DİFÜZYON ELİPSOİDLERİ SIRASIYLA; LİNEER ANİZOTROPİ, PLANAR ANİZOTROPİ, İZOTROPİK DİFÜZYON	50
RESİM 6: DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE ELDE EDİLEN DİFÜZYON HARİTALARI	52
RESİM 7: TÜMÖR BOYUTLARININ ANTERİOR-POSTERİOR, MEDİOLATERAL VE KRANİOKAUDAL ÖLÇÜMÜ	59
RESİM 8: HACİM HESAPLAMAK İÇİN TÜMÖR SINIRLARININ ÇİZİLMESİ ÜÇ PLANDA DOĞRULANMASI	60
RESİM 9: KONTRAST ÖNCESİ GÖRÜNTÜLER İLE DİNAMİK GÖRÜNTÜLERİN EŞLEŞTİRİLMESİ VE BELİRLENEN İLGİ ALANLARINDAN ELDE EDİLEN KONTRAST-ZAMAN EĞRİSİ	61
RESİM 10: DCE-MRG GÖRÜNTÜLERİNİN ANALİZİ SONUCU ELDE EDİLEN K^{TRANS} PARAMETRİK HARİTASI	62
RESİM 11: ADC VE FA HARİTALARINDA TÜMÖRÜN TAMAMINI KAPSAYACAK ŞEKİLDE ELLE ÇİZİLMİŞ İLGİ ALANI VE KONTROL NOKTASI OLARAK SEÇİLEN KARŞI SEREBELLAR HEMİSFERDE YERLEŞTİRİLMİŞ DAİRESEL İLGİ ALANI	63
RESİM 15. ZAMAN-SİNYAL EĞRİLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI 3. AYDA GÖRSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ (ROI 1: TÜMÖR DOKUSU, ROI 2: VERTEBRAL ARTER)	67
RESİM 13. SOL PCA YERLEŞİMLİ VESTİBÜLER SCHWANNOM, TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI 3. AYDA K^{TRANS} PARAMETRİK HARİTALARI	69

TABLÖLAR

TABLO 1: MR GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN PARAMETRELERİ	58
TABLO 2. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	65
TABLO 3. TÜMÖR HACMİ VE BOYUTLARININ İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ	66
TABLO 4. İZLEM ZAMANLARINA GÖRE TÜMÖRDEN ÖLÇÜLEN PERFÜZYON PARAMETRELERİ	71
TABLO 5. İZLEM ZAMANLARINA GÖRE TÜMÖRDEN ÖLÇÜLEN DİFÜZYON PARAMETRELERİ	75
TABLO 6. İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DİFÜZYON PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN MUTLAK DEĞERCE YÜZDESEL DEĞİŞİM MİKTARLARI	76
TABLO 7. İZLEM ZAMANLARINA GÖRE PERFÜZYON PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN MUTLAK DEĞERCE YÜZDESEL DEĞİŞİM MİKTARLARI.....	76

GRAFİKLER

GRAFİK 1. K^{TRANS} DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ	68
GRAFİK 2. V_E DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ	70
GRAFİK 3. $\dot{A}UC$ DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ	70
GRAFİK 4. ADC DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ.....	72
GRAFİK 5. FA DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ	73
GRAFİK 6. AD DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ.....	74
GRAFİK 7. RD DEĞERLERİNİN İZLEM ZAMANLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ.....	74
GRAFİK 8. TEDAVİ ÖNCESİNE GÖRE 3. AYDA DİFÜZYON PARAMETRELERİNDE MUTLAK DEĞERCE YÜZDESEL DEĞİŞİMLER	76
GRAFİK 9. TEDAVİ ÖNCESİNE GÖRE 3. AYDA PERFÜZYON PARAMETRELERİNDE MUTLAK DEĞERCE YÜZDESEL DEĞİŞİMLER	77

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik onkolojide tedavi yanıtı konvansiyonel olarak tümör boyutu ve morfolojik yapı değişiklikleri ile değerlendirilir. Morfolojik görüntüleme, uzun yıllar tedavi yanıtının değerlendirmesinde başlıca inceleme yöntemi olmakla birlikte bir takım kısıtlamalar içermektedir. Morfolojik değişiklikler tedavi sonrası haftalar ve aylar sonrasına kadar ortaya çıkmayabilir. Bir diğeri ise tedaviye bağlı oluşan fonksiyonel değişiklikleri göstermede anatomik görüntülemenin yetersiz kalmasıdır. Tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi klinik açıdan önemli bir durumdur. Son zamanlarda lezyon boyutu yanı sıra tümör durumu hakkında bilgi veren fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile onkolojik görüntülemede yeni bir dönem başlamıştır. Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (DCE-MRG) ve Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi görüntüleme teknikleri tümör boyutuna dayalı konvansiyonel yaklaşımlardan daha önce tedavi yanıtı hakkında bilgi verebilir (1-4).

DCE-MRG dokunun mikrovasküler yapısını ve fonksiyonunu non-invaziv kantitatif olarak değerlendirebilen görüntüleme tekniğidir. Bu görüntüleme tekniği ile doku kontrastlanma paterni görsel olarak değerlendirilebileceği gibi, elde edilen kantitatif parametreler ile doku kan akımı ve permeabilitesi de ölçülebilir. Birçok DCE-MRG çalışmasında perfüzyon parametrelerinin tedavi yanıtı ve uzun süreli sağ kalımı öngören biyolojik belirteçler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (1, 3, 5, 6).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile tümör dokusunda hücresel düzeyde oluşan yapısal değişiklikler henüz morfolojik değişiklikler oluşmadan tespit edebilir ve bu durum tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olur. Yapılan klinik ve klinik öncesi çalışmalarda, difüzyon MR'nin erken dönemde tedaviye yanıtını değerlendirmede hassas bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir. DAG ile dokudaki su moleküllerinin ortalama difüzyon büyüklüğü yönden bağımsız olarak ölçülür ve izotropik difüzyonu gösterir. Difüzyon tensör görüntüleme ise in vivo difüzyon büyüklüğü ve yönünü ölçerek tümör dokusundaki anizotropik difüzyon hakkında bilgi verebilir. Bu bilgiden yola çıkılarak DTG erken dönem doku anizotropik değişikliklerini göstererek tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir (1-3, 7, 8).

Vestibüler schwannom (VS) genellikle 8. kranial sinirin inferior vestibüler parçasının glial-schwann hücre bileşkesinden köken alan, yavaş büyüyen, kapsüllü iyi huylu sinir kılıf tümörleridir (9). Radyocerrahi, vestibüler schwannomlu hastalarda tercih edilen tedavi yöntemi olup, bu yöntemde uzun dönem takiplerde tümör kontrol oranları %90'ın üzerindedir. Radyocerrahi sonrası tedavi yanıtı tümör boyutu ve morfolojik yapısındaki değişiklikler ile değerlendirilir. Takipte tümör boyutunda büyüme olmaması ya da tümör boyutunun küçülmesi radyolojik tümör kontrolü olarak isimlendirilir. Ancak bu değişikliklerin oluşması için uzun süre gereklidir (10-12).

Bu çalışmada amacımız vestibüler schwannomlu hastalarda gamma knife radyocerrahiye bağlı fonksiyonel değişiklikleri erken dönemde DCE-MRG ve DTG ile tespit etmek ve bu yöntemler ile tedavi yanıtını değerlendirmektir.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Schwannomlar

2.1.1 Schwannomlara Genel Bakış

Schwannomlar tamamen iyi differansiye olmuş schwann hücrelerinden oluşan, yavaş büyüyen, kapsüllü iyi huylu sinir kılıf tümörleridir. Nörinom ve nörolemmom olarak da adlandırılır. Nörofibrom ise ağırlıklı olarak schwann hücresi, daha az oranda fibroblast ve perinöral hücrelerden oluşan iyi diferansiye sinir kılıf tümörüdür (9, 13, 14).

Schwannomlar periferik ve kranial sinirlerde görülebilir, ancak görülme sıklığı ve lokalizasyonları değişkendir. Olfaktör ve optik sinirler schwann hücresi içermediği için bu sinirlerde schwannom görülmez. Nadir görülen intraparakimial schwannomlar ise, nöral krest artıklarından gelişmektedir.

Schwannomların çoğu soliter olup sporadik olarak gelişir. Multipl schwannomlara yol açan en sık kalıtsal durum Nörofibromatozis tip 2 (NF2)'dir. NF2 ve sporadik hastalığın kalıtsal özellikleri benzer olup 22. kromozomda bulunan NF2 tümör supresör geni ile ilişkilidir. Bu gen Merlin proteinini kodlamakta olup bu protein kaybı birçok dokuda tümöröenez ve defektif morfogenez ile sonuçlanır. NF2 multiple kalıtsal schwannomlar, menenjiomlar ve ependimomlar sendromu olarak da bilinir. Bilateral vestibüler schwannom NF2 için patognomoniktir, ancak bu hastaların yaklaşık yarısında diğer schwannomlar da bulunur. Schwannomatozis de NF2 gibi schwannom gelişimi için kalıtsal

yatkınlığa sahip bir bozukluktur. Bu hastalarda çok sayıda ağırlı periferel schwannomlar bulunurken vestibüler schwannom bulunmaz. Hastalarda NF2 mutasyonu yoktur ve birinci derece akrabalarında NF2 bulunmaz (13-17).

Schwannomlar glial-schwann hücre bileşkesinden köken alırlar. Her kranial sinirin glial-schwann hücre bileşkesinin beyinden uzaklığı farklıdır. Bu yüzden schwannomların köken aldıkları yerler kranial sinirlere göre değışkenlik gösterir. Vestibülokoklear sinir glial-schwann hücre bileşkesi beyin sapından bir miktar uzakta yer alır. Duyu sinirleri, motor sinirlere göre schwannomlardan daha sık etkilenir. Vestibülokoklear sinir schwannomların en sık intrakranial yerleşim yeridir (yaklaşık %95). İkinci en sık yerleşim yeri ise trigeminal sinirdir (%2-4). Grup olarak juguler fossa yerleşimli schwannomlar (glossofaringeal, vagal, spinal aksesuar sinirler) üçüncü sıklıkta görülür, bunu fasiyal ve hipoglossal schwannomlar takip eder. Diğer kranial sinirlerin schwannomları daha nadir olarak görülür (%1-2). İntraparankimal schwannomlar oldukça nadir olarak görülürler.

Schwannomlar ana sinirden ekzantrik olarak gelişirler. Tipik olarak kalın kollajen kapsül ile çevrili, iyi sınırlı, globüler konfigürasyonlu lezyonlardır. Küçük tümörlerde ana sinir ayırt edilebilir ancak daha büyük tümörlerde sinir ve tümör arasındaki ilişki belirsiz hale gelir. Nörofibromlar ise periferik sinirleri oluşturan tüm hücresel elemanları içerir ve schwannomlardan farklı olarak sinir lifleri arasına diffüz bir biçimde infiltrat olup sinir boyunca ilerler. Bu temel fark patolojik ayırımında önemli bir noktadır.

Konvansiyonel schwannomda tipik olarak bifazik patern bulunur. Mikroskopik tümör hücrelerinin morfolojik özellikleri ve doku içindeki uzamsal düzenlemelerine göre “Antoni A” ve “Antoni B” alanları olmak üzere iki patern tanımlanmıştır. “Antoni A” paterni, ara sıra nükleer parmaklanma (Verocay cisimleri) gösteren kompakt, elonge iğsi hücre demetlerinden oluşur. Daha az sellüler, gevşek dokulu, lipid yüklü hücrelerin gelişigüzel oluşmasına “Antoni B” paterni denir. Müsinöz ve kistik değişiklikler görülebilir ve büyük bir kist gelişebilir. Hemoraji görülebilir ama makroskopik kanama nadirdir (13, 14, 17, 18).

İntrakranial schwannomlar daha nadir olup tüm primer neoplazilerin yaklaşık %7'sini oluşturur. Tüm yaşlarda görülebilirken 4. ve 6. dekadlar arası pik yapar. Çocuklarda genellikle NF2 ile ilişkili olarak bulunur. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı aynıdır. Çoğu schwannom asemptomatik olup çoğunlukla görüntüleme esnasında insidental olarak saptanır. Semptomlar lezyonun lokalizasyonuna göre değişmektedir. Semptomlar genellikle lezyonun lokal kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkar. Örneğin hastalarda beyin sapı basısına bağlı baş ağrısı ve kusma görülebilir. Bunun dışında spesifik kranial sinir disfonksiyonuna yol açarak semptomatik olabilir. Schwannomlar çok yavaş büyüme eğiliminde iyi huylu tümörlerdir, fakat NF2 olan genç hastalardaki schwannomlar bunun istisnasıdır. Tedavi seçenekleri boyut, lokalizasyon ve semptomlara bağlı olarak tedavisiz izlemden, cerrahi ve stereotaktik radyocerrahiye kadar değişir. Görüntülemelerde kranial sinir yanından veya içinden köken alan iyi sınırlı ekstraaksiyel kitleler olarak görünür (9, 13, 19-21).

2.1.2 Vestibüler Schwannom

Vestibüler schwannom 8. kranial sinir schwannomu için en çok tercih edilen terimdir. Aynı zamanda akustik schwannom veya akustik nöroma olarak da bilinir. Vestibüler schwannomlar internal akustik içerisinde 8. kranial sinirin inferior vestibüler parçasının glial-schwann hücre bileşkesinden köken alır. Nadiren de 8. kranial sinirin koklear parçasından köken alır (9).

NF2 mutasyonu genetik ve çoğu sporadik hastalığın altında yatan temel problemdir. . Sporadik hastalıkların yaklaşık %60'ında, NF2'nin inaktive edici mutasyonları vardır (5, 6, 12).

Vestibüler schwannomlar sinir trasesi boyunca herhangi bir lokalizasyonda bulunabilirler. Küçük lezyonlar intrakanaliküler yerleşim gösterirken, daha büyük lezyonlar ise serebellopontin açığı (SPA) sisternine uzanım gösterirler. Küçük VS'ler 1 cm'den küçük oval veya yuvarlak lezyonlardır. Bilateral VS'ler NF2 için patognomoniktir (13, 15, 20).

2.1.2.1 Klinik

Vestibüler schwannom en sık görülen intrakranial schwannomdur. Tüm intrakranial lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. Serebellopontin açığında en sık görülen kitle lezyonu olup, bu bölge lezyonlarının yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Kırk ile elli yaşlar arasında pik yapar. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir. Erişkinlerde sık olarak yavaş ilerleyen tek taraflı işitme kaybı ile bulgu verir. Küçük lezyonlar tinnitus ile bulgu verebilir. Bu tümörlerin çoğunun 8.

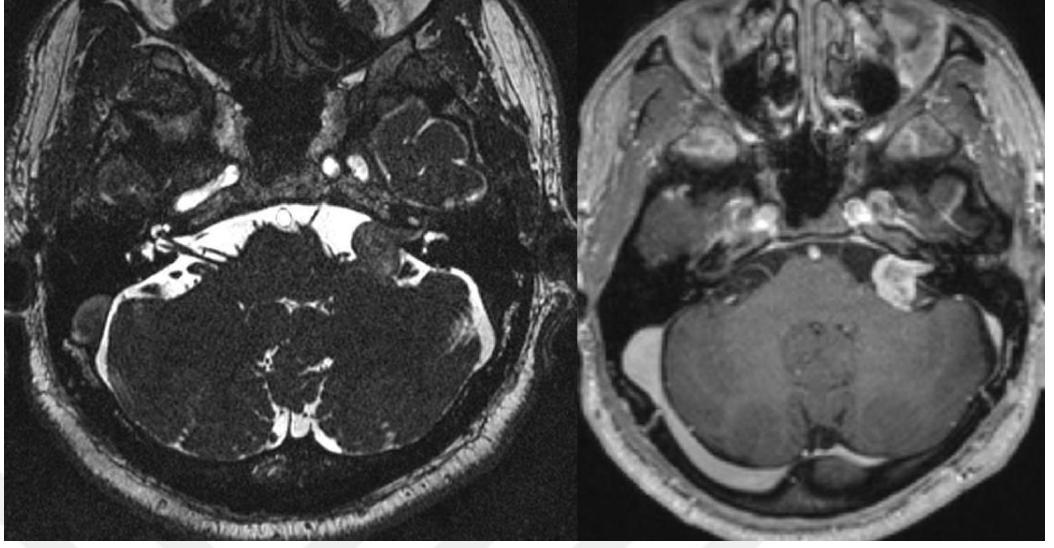
kranial sinir vestibüler dalından köken almasına rağmen vertigo ve baş dönmesi gibi vestibüler semptomlar daha az görülür. Bu durum vestibüler sinirin kompresyon etkisine duyarlılığının daha düşük olması veya santral sinir sisteminin tek taraflı vestibüler denervasyonu tolere edebilme yeteneğinin daha fazla olması ile açıklanabilir. Serebellopontin açısı sistemine uzanım gösteren daha büyük lezyonlar ise trigeminal ve fasiyal sinir basısına sekonder nöropati ile prezente olabilir. Vestibüler schwannomların büyüme hızları değişken olmakla birlikte genellikle yavaş büyüme eğilimindedir. Yılda ortalama 1 veya 2 mm büyüme eğilimindedir. Nörofibromatozis tip 2 ile ilişkili VS'lerin büyüme oranları sporadik olanlara göre daha fazladır (9, 15, 20, 21).

2.1.2.2 Görüntüleme

Vestibüler schwannomlar tamamen intrakanaliküler olabilir veya tipik olarak “külahta dondurma” ya benzeyen şekli ile intrakanaliküler ve sisternal komponentlere sahip olabilir. Lezyonların çoğunluğu internal akustik kanal içindeki orjinlerinden SPA sistemine doğru uzanım gösterir. Nadiren sadece SPA sistemini içerisinde yerleşim gösterebilir ve işitme kaybından önce serebellar hemisfer ve dördüncü ventriküle bası etkisi ile prezente olur (9, 13). Görüntülemedeki en önemli hedef lezyon boyut ve sınırlarını belirlemektir. Bazı VS'ler kanal içerisinde yavaş büyüyen lezyon olarak kalır. Çoğu intrakanaliküler lezyon ile modiolus arasında fundal bir BOS “kep” i vardır. Diğerleri ise dışı doğru büyüyerek modiolusa uzanım gösterir (15).

Bilgisayarlı tomografi (BT) lezyon internal akustik kanalı genişletirse veya SPA sisternine uzanım gösterirse bulgu verebilir. Bunun dışında genelde BT’de bulgu vermez. Kontrast sonrası yoğun homojen kontrast tutulumu gösterirler. Kalsifikasyon nadirdir. Kemik pencerede semptomatik tarafta internal akustik kanal normalden geniş görülebilir (15, 20).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) VS’leri değerlendirmek için ilk basamak görüntüleme tekniği olarak kabul edilir ve bu lezyonlardaki tipik kontrast tutulumunu tespit etmede son derece duyarlıdır. Yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı (T2A) görüntüleme (CISS veya FIESTA) tamamlayıcı bir kontrastsız teknik olup internal akustik kanal ve SPA sisterni içerisindeki BOS ve sinirleri hassas bir biçimde gösterebilir. Parlak olarak görünen BOS içerisinde VS’ler nodül şeklinde veya dolum defekti olarak görülür. Bu teknik milimetrik boyuttaki tümörlerin tespitini sağlayabilir. Ayrıca tümörün hangi sinirden orijin aldığını, tümörün uzanımlarını ve fundusta BOS “kep” i varlığını tespit ederek cerrahi planlamaya yardımcı olur. Uygun şartlarda komplike olmayan sensörinöral işitme kayıplarında tarama testi olarak kullanılabilir. VS’ler T1 ağırlıklı (T1A) sekanslarda beyin ile izointens olarak görünür. Büyük VS’ler T2A görüntülerde heterojen hiperintens olarak görünür. Gradient eko (GRE) ve duyarlılık ağırlıklı sekanslarda mikro kanamalar tespit edilebilir ancak makroskopik kanama görülmez. Üç farklı MR kontrastlanma paterni tanımlanmıştır: Homojen (%50-60), heterojen (%30-40) ve kistik (%5-15). Komşu dural yapıların kontrastlaması menenjiomlara göre daha nadir olmakla birlikte VS’lerde de görülebilir (Resim 1) (13, 15, 20).



Resim 1: Yüksek çözünürlüklü T2A (CISS) ve post-kontrast T1 ağırlıklı görüntülerde sol SPA'da yerleşim gösteren vestibüler schwannom

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) VS'lerin solid komponenti genellikle normal parankim ile izointens olarak görünür. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri literatürde $1,1$ ile $1,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ arasında değişmekte olup, normal beyin parankimi ile karşılaştırıldığında ADC değerleri yükselmiştir. Yüksek ADC değerleri düşük hücre yoğunluklu Antoni B tipi schwannomların göstergesi olabilir. Antoni A ve Antoni B tipi schwannomların ayırımında ADC değerleri yardımcı olabilir. Ortalama ADC değerleri menenjiomlarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu halde, aralarında örtüşme olabilir. Bu yüzden DAG bu iki lezyonun ayırımında güvenilir değildir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) normal beyin parankimine göre difüzyon tensör parametrelerinin artmış olması beklenir. Fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri tedavi tarafından indüklenen doku hasarının derecesine bağlı olarak artış ya da azalma gösterebilir (15, 22).

Diğer yandan perfüzyon görüntülemeye tümör kan hacmi, vestibüler schwannomlarda menenjiomlara göre anlamlı derece düşük bulunmuştur. Tümör kan hacmi oranlarında örtüşme olsa da eşik değer schwannomlarda 4,4 iken, menenjiomlarda 6 ile 9 arasında değişmektedir (23).

Ikushima ve ark. tarafından VS'ler için yapılan DCE-MRG çalışmasında sinyal-zaman eğrisinde hafif ve persistan sinyal artışı izlenmiştir. Tarama süresi boyunca pik kontrast tutulumu gözlenmemiştir. Menenjiomlar da ise sinyal artış hızının VS'lere göre daha hızlı olduğu görülmüştür. Vogl ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer patern izlenmiştir. Kontrast madde azalması veya hızlı kontrast madde yıkanması izlenmemiştir (24, 25).

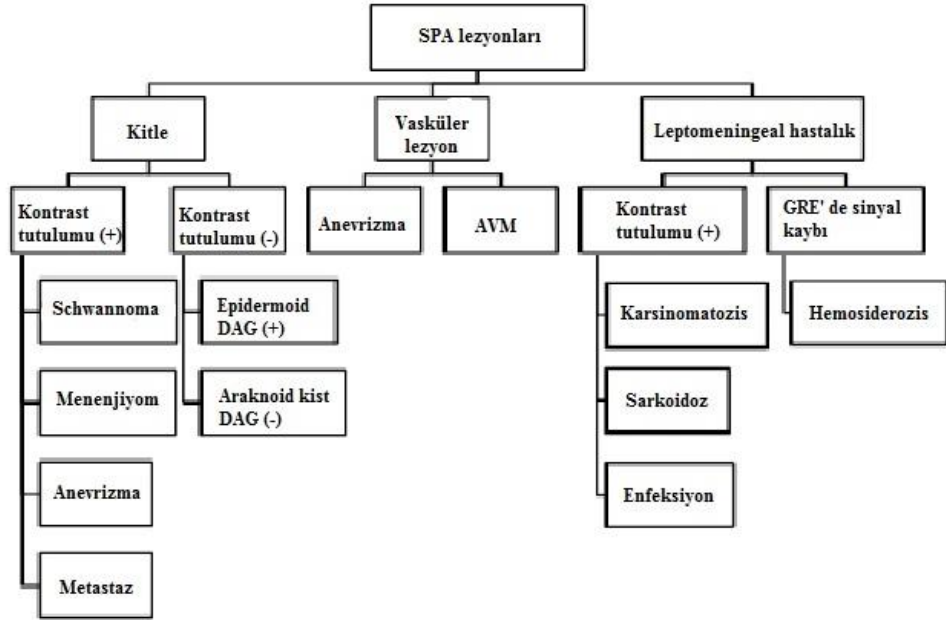
Cha ve ark. SPA'da yerleşim gösteren 7 menenjiom hastasında volümetrik transfer sabiti (K^{trans}) değerlerini 0,04 ile 1,4 arasında bulmuşlardır. Bu tümörlerde kan-beyin bariyeri olmadığı için oldukça vasküler kabul edilmiştir. Bu K^{trans} aralığı VS'ler içinde rehberlik edebilir. Yapılan diğer bir çalışmada ise VS'ler için K^{trans} değerleri 0.02 ile 0.16 arasında bulunmuş olup bu değerler menenjiomlara göre daha düşüktür. Bu farklılığın bu tümörler arasındaki patolojik farklılıklardan oluştuğu düşünülmüştür (26).

Yavaş ve persistan kontrast tutulumu VS'ler için beklenen bir durumdur. Radyasyon tedavisi sonucu oluşan fibrotik dokuda vasküler yoğunluk azalır. Bu durumda kontrast tutulum paterni değişebilir. Bu bölgelerde kontrast tutulumu difüzyon yolu ile meydana geleceğinden çok yavaş olması beklenir.

MR spektroskopisi (MRS) uygulamaları SPA lezyonlarında nadir olarak bildirilmiştir. Posterior fossada ekstra-aksiyel lezyonlara komşu yağlı kemik, spektrumda lipid kontaminasyonuna neden olmaktadır. MR spektroskopisi büyük lezyonlarda ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Schwannomlarda 3.55 ppm’de önemli bir myoinositol piki görülür ve menenjiomlarda bulunan alanin piki schwannomlarda bulunmaz (15).

2.1.2.3 Ayırıcı Tanı

Serebellopontin açıda yer alan lezyonlar ayırıcı tanıda yer alır (Şekil 1). Vestibüler schwannomların ayırıcı tanısında öncelikle menenjiomlar bulunur. Menenjiomlar internal akustik kanalı örter ve kanal içine uzanım göstermez. Ancak internal akustik kanalda dural kuyruk işareti bulunabilir ve diğer dural kuyruk bulguları olmadıkça ayırıcı tanı zorlaşır. Fasiyal sinir schwannomunda VS’den ayırt etmek güç olabilir. Labirintin segment kuyruğu daha nadir olup daha çok fasiyal sinir schwannomunu düşündürür. Metastazlarda ayırıcı tanıda yer alırlar ve genellikle bilateralidir (13, 15, 20).



Şekil 1. SPA'da yerleşim gösteren lezyonların ayırıcı tanısı

2.1.2.4 Tedavi

Vestibüler schwannomların tedavisinde amaç sadece uzun dönemde tümörün kontrol altına alınması değil, aynı zamanda kranial sinir fonksiyonların korunmasıdır. Güncel tedavide aralıklı takip görüntüleme, mikrocerrahi rezeksiyon, radyoterapi yer almaktadır. Hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağını tümör boyutu, hastanın yaşı ve genel durumu, hastanın ve hekimin tercihi belirler. Günümüzde hastaların sinir fonksiyonlarının korunmasına geçmişe oranla daha fazla önem verilmesi hem de medikolegal faktörler sebebiyle konservatif yaklaşımlar ön plana çıkmaya başlamıştır (27).

Genel olarak 65 yaş üstü, küçük intrakanaliküler tümörü olan, minimal semptomları olan veya semptomu olmayan hastalar MR ile takip edilebilir. Hasta

tercihi de bu konuda önemlidir. Tedavi sonrası tek işiten ya da daha iyi işiten kulakta, işitmenin tamamen ya da kısmen kaybına yol açma ihtimali varsa takip seçeneği daha uygun bir yaklaşımdır. Takip edilen hastaların %9,4-40'ında tümörde ek tedavi seçeneği gerektiren büyüme gözlenmektedir. Bu tümörlerin ortalama büyüme hızı yılda 3-4,8 mm'dir (9).

Genellikle büyük VS'li (> 3 cm), işitme fonksiyonu azalan veya hiç olmayan ve kompresyona bağlı semptomları olan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Cerrahi ile tümörün total çıkarılması hedeflenir ve oldukça başarılı tümör kontrolü sağlanır. Cerrahi tedavi sonrası kranial sinir hasarı, BOS kaçağı ve menenjit gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (9, 27).

Küçük VS'li (<3 cm), işitme fonksiyonları nispeten korunmuş hastalarda stereotaktik radyocerrahi (SRC) veya fraksiyone stereotaktik radyocerrahi (SRT) gibi fonksiyon koruyucu yaklaşımlar tercih edilir. Gamma knife, SRC'de altın standarttır ve 3 cm'den daha küçük VS tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Radyocerrahi tedavi invaziv olmamasına rağmen radyasyon hasarına bağlı riskler taşır. Uzun takip süreli çalışmalarda %90 üzerinde lokal tümör kontrol oranları elde edilmektedir (9, 27).

Literatürde son zamanlarda VS'nin medikal tedavisine öncülük edecek deneysel çalışmalar ve sınırlı sayıda olguda gerçekleştirilmiş medikal tedavi çalışması bulunmaktadır. Çalışmalar genel olarak, Merlin proteininin regüle ettiği tirozin kinaz aktivitesini azaltan kimyasallarla ilgilidir (27).

2.2 Radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi, stereotaktik olarak belirlenmiş hedef volüme, tek seansta görüntü kılavuzluğunda yüksek dozda radyasyonun çevreleyen sağlam dokuya zarar vermeyecek şekilde planlanması ve uygulanmasıdır. Fraksiyone stereotaktik radyocerrahi veya hipofraksiyone radyocerrahi ise 2-5 seansta radyocerrahinin uygulanmasını tanımlamaktadır. Fraksiyone SRT ile yüksek doz alan normal beyin bölgesinin hacmi azalır ve böylece radyosensitif yapılar korunarak radyoterapinin geç komplikasyonları önlenmiş olur (9, 28, 29).

2.2.1 Radyocerrahi Tarihçesi

Radyocerrahi tanımını literatüre 1951 yılında İsveçli beyin cerrahi Lars Leksell tarafından kazandırmış ve ilk olarak trigeminal nevraljisi olan bir hastayı tedavi etmiştir. Leksell ve Larsson 1960'ların sonunda radyasyon kaynağı olarak Kobalt 60 (Co^{60}) kullanımını keşfetmişlerdir. Böylece 1950'lerin başında lineer akseleratör ile başladığı radyocerrahi uygulamasına daha sonra 1967'den itibaren gamma knife ile devam etmiştir. Bu cihazda Co^{60} kaynağı dairesel olarak yerleştirilmiş, bunlardan yayılan gamma ışınlarının odaklanması sağlanmıştır. Hastaların immobilizasyonu ve koordinatların belirlenmesi lokal anestezi altında kafaya yerleştirilen bir çerçeve ile sağlanır. Yalnızca intrakranial lezyonların tedavisinde kullanılması, invaziv çerçeve gerektirmesi ve kaynakların yarılanma ömrü sonunda değiştirilmesinin gerekliliği bu yöntemin dezavantajlarıdır. 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. Ayrıca SRC uygulamasına ek olarak 2- 5 fraksiyonda ablatif dozların uygulandığı SRT uygulamasına da imkân verir (30).

Günümüzde üç farklı teknik ile (gamma knife, LINAC, proton radyocerrahisi) radyocerrahi uygulanabilmektedir. Birçok endikasyonda radyocerrahi yöntemleri ile tedavi yapılmaktadır.

2.2.2 Radyasyon Biyolojisi

İyonize radyasyon tedavisi ile tümör hücrelerinde çeşitli hasarlar oluşturulur. Bu tedavi ile tümör hücrelerinin büyümesi kontrol altına alınır veya durdurulur. İyonize radyasyon moleküllerdeki elektronları uyararak son derece reaktif serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu serbest radikaller ise hücre yaşamı için gerekli olan yapıların hasarlanmasına yol açar. Radyasyon hücrelerin iki katmanlı fosfolipid membranlarına zarar verir ve programlanmış hücre ölümüne yol açan yolları aktive eder. Ayrıca radyasyon ile en önemli yapısal hasar, hücre içindeki en büyük molekül olan DNA (deoksiribonükleik asit)' da meydana gelir. Kırılgan çift sarmal yapısı ve hassas biyokimyasal kompozisyonu nedeni ile DNA foton (radyasyon) ve serbest radikallere son derece hassastır. DNA'da aynı zincirde meydana gelen bir veya daha çok kırık DNA endonükleaz enzimi ile tamir edilir. Sadece bir sarmalda kırık meydana geldiğinde tamamlayıcı zincir sayesinde kırık olan sarmal tamir edilebilir.

Radyasyonun en yıkıcı etkileri çift sarmalda meydana gelen kırıklardır. Her iki sarmalda hasar meydana geldiğinde tamamlayıcı sarmal olmadığından tamir görevi olan endojen enzimler görev yapamaz. Çift sarmal kırıkları sonucu dört 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.

Vestibüler schwannomların hücre döngüsünü gösteren proliferatif indeksi düşüktür. Bu nedenle radyasyon tedavisi sonrası tümör boyutlarının küçülmesi uzun yıllar devam eder. Radyocerrahi ile tedavi edilen VS'lerde bu durum yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu daha önce tarif edilen üçüncü senaryo ile uyumludur. Başarılı radyoterapi sonucunda meydana gelen dejeneratif değişiklikler fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile gösterilebilir. Hücre ve mikrodamar yoğunluğundaki azalma ADC değerlerindeki artış şeklinde DAG ile gösterilebilir. Su hareketlerini kısıtlamak için daha az yapı bulunur ve ADC değerleri artar (31-33).

Tümör dokusundaki vasküler yapıların radyasyon ile obliterasyonu da hücre çoğalmasını inhibe etmeye katkıda bulunur. Neoplastik kanlanmanın ortadan kalkması radyoterapi sonrası VS'lerin geç dönemde ortaya çıkan boyut azalmasını açıklayabilir. Vasküler hasar sonucunda arteriyol duvarında hyalinizasyon ve myointimal proliferasyon meydana gelir. Tüm bu etkiler küçük arterlerin ve arteriyollerin oklüzyonuna, iskemi ve hipoksiye, sonuç olarak da hücre ölümüne yol açar. Stereotaktik radyocerrahi hipofraksiyone tedaviye göre daha çok vasküler oklüzyona neden olur. Kontrastlı MRG'de vasküler obstrüksiyona bağlı öncelikle santral kontrastlanma kaybolur. Sonrasında ise iskemik hücre kaybı daha belirgin olduğunda tümör boyutlarında küçülme meydana gelir. Bu durum radyocerrahi ile tedavi edilen VS'lerde gösterilmiştir. Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ile tümör içerisindeki lokal kan akışının ve metabolik gereksinimlerin azaldığını tespit edilebilir. Son olarak MRS ile elde edilen metabolit konsantrasyonları patolojik olarak değişmiş dokularda farklı olarak kendini gösterecektir (31, 34).

DNA üzerinde radyasyona bağlı hasar, fazla etkileşime girebildiği zaman ortaya çıkar. DNA'nın en yoğun olduğu metafaz evresinde veya radyasyon dozu artırıldığında etkileşim en fazla olur. Yüksek proliferatif indeksli tümörlerde hedeflenen metafaz evresini yakalamak için fraksiyone dozlar daha yararlı olabilir. Aynı zamanda fraksiyone dozlar radyosensitif yapıların daha az radyasyona maruz kalmasını sağlar. Geleneksel radyoterapi fraksiyone şekilde yapılır. Fraksiyone şekilde verilen dozun etkileri şu şekilde açıklanabilir. 1) Reoksijenizasyon: Hipoksik hücreler, hücre döngüsüne daha az girerler, böylece

seanslar arasında bekleme tümör hücrelerinin normal pO₂ değerlerine dönmesine yardımcı olur. 2) Redistribüsyon: Birden fazla seans metafaz esnasında tedavi edilen hücre sayısını artırır. 3) Repopülasyon: Bu sadece seanslar arasında sağlıklı hücrelerin neoplastik hücrelerden daha hızlı sayılarını artırmaları durumunda faydalı olur. Bu durum terapötik indeks ile ilişkilidir. Terapötik indeks terapötik etkinin toksik etkiye oranının büyüklüğü olarak tanımlanır. Fraksiyonlar ile normal dokulara toksik etki azaltılır ve neoplastik hücrelere toksik etki artar; böylece terapötik indeks artar. 4) Onarım: tümör hücrelerinde endojen hücresel tamir mekanizmaları bozuk olduğunda işe yarar.

Fraksiyone stereotaktik radyocerrahinin tarif edilen ilk iki ilkesi SRC için önemli değildir. Tek fraksiyonda yüksek doz verildiği zamanda hücre içindeki DNA metafaz evresinde olmasa da kalıcı DNA hasarı görülebilir. VS'lerin proliferatif indeksi düşük olduğundan metafaz evresinde bulunma ihtimalleri düşüktür ve teorik olarak fraksiyone dozlardan yarar görmezler. SRT tedavisinde anlatılan son iki ilke komşu sağlam parankimde meydana gelebilecek hasarı sınırlamak için önemlidir. Bu ilkeler gözden geçirildiğinde SRT'nin VS'ler için ideal tedavi olmadığı görülmektedir. Ancak bazı merkezler belirli durumlarda fraksiyone tedavinin daha yararlı olabileceğini savunmaktadır. Özellikle işitmenin korunduğu hastalarda fraksiyone tedavi ön plana çıkmaktadır. Sekizinci kranial sinirin duyarlılığı ve doğal olarak tedavi hedefinde yer alması nedeni ile fraksiyone tedavi ile sinir koruyucu etkiler sağlanabilir. Vestibülokoklear sinir fraksiyone tedavinin 3. ilkesine bağlı olarak daha çok korunuyor olabilir. Ancak

radyoterapi tekniklerinden hangisinin daha üstün olduğunu açıkça ortaya koyan uzun dönem sonuçlar henüz bulunmamaktadır (31).

Bazı yazarlar tedavi sonrası işitmenin daha yüksek oranda korunabildiği ve çeşitli nöropati gelişme riskini en aza indirdiği için SRT'nin VS'lerde daha üstün olduğunu savunmaktadır. Spiegelmann ve ark. tümöre bağlı beyin sapı basısı olduğunda ve mikrocerrahi müdahalenin çok zor hale geldiği durumda (>3 cm tümörler) SRT'yi önermektedir. Tümör daha büyük boyutlara ulaştığında hassas beyin yapılarına verilen dozun sınırlandırılması son derece zor olmaktadır. Fraksiyone stereotaktik radyocerrahi ile tedavi alanı içinde bulunan diğer kranial sinirlere doz maruziyeti azaltarak terapötik avantaj oluşturmaktadır. Büyük VS'lerde (>30 mm) fraksiyone dozlar ile beyin sapına olan maruziyet azaltılır. Diğer yandan SRC ile SRT arasında morbidite oranları karşılaştırılabilir. Yüksek radyasyon dozuna bağlı olarak SRC'de uzun dönemde daha iyi tümör kontrolü sağlanır. Sonuç olarak VS tedavisi için hangi radyoterapi seçeneğinin daha iyi olduğu konusunda ortak bir konsensüs yoktur (9, 27, 29, 31, 33, 34).

2.2.3 Güncel Radyocerrahi Teknikleri

Radyocerrahi uygulamaları X, gamma veya proton ışınları kullanılarak Gamma knife, Doğrusal hızlandırıcı (Lineer Akseleratör- Linac) ve Proton Hızlandırıcıları ile intrakranial radyocerrahi uygulanabilir. Dünyada ve ülkemizde en çok radyocerrahi deneyimi Gamma knife cihazı üzerinedir.

2.2.3.1 Gamma Knife

Radyoterapi amacıyla Co^{60} gamma ışınları kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyoterapiden farklı olarak tümörün merkezine yoğun miktarda gamma ışını verilirken tümör sınırına çok düşük doz verilerek sağlam intrakranial ve iç kulaktaki anatomik yapılara zarar verilmesi önlenmiş olur. Bu nedenle sağlam sınır korunarak bıçakla keser gibi tümör tedavi edildiğinden ‘bıçak’ terimi kullanılmaktadır.

Lezyon merkeze alınarak stereotaktik çerçeve takılması sonrasında hastanın patolojisine uygun görüntüleme yapılır. Günümüzde daha çok MRG kullanılmakta olup ince kesit kalınlığında (1-1,5 mm) aksiyel post- kontrast T1A ve gereklilik halinde T2A kesitler alınır. Özel bilgisayar programları sayesinde lezyon sınırları hassas olarak belirlenir. Lezyonun boyut, yer, cinsi, 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 Co^{60} kaynaklı gamma ışını uygulaması ile tedavi tamamlanır.

Lezyon büyüklüğü, nöroanatomik uygunluk, histopatolojik tanı ve tedavi sonrası latent dönem, bir lezyonun Gamma knife için uygunluğunu belirleyen parametrelerdir. Lezyon hacmi büyüdükçe gerekli doz miktarının artışı radyasyon nekrozu riskini de beraberinde getirir. Bu yüzden radyocerrahi için lezyon boyutu

3,5- 4 cm'den küçük olmalıdır. Beyin sapı, optik traktus ve bazal ganglia gibi hassas anatomik noktalar radyocerrahi kararı ve planlanmasını değiştirebilir. 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 (29, 30).

Gamma knife radyocerrahinin klinik uygulamaları arasında benign tümörler (menenjiom, hipofiz adenomu, schwannom), beyin damarsal hastalıkları (AVM, kavernom), malign tümörler (metastaz, gliom) ve fonksiyonel hastalıklar (Parkinson, epilepsi, trigeminal nevralji) yer alır.

2.2.4 Schwannomların Radyocerrahi İle Tedavisi

Vestibüler schwannom radyocerrahi tedavi için en uygun hastalıktır. Radyocerrahi tümörün büyüme kontrolünü sağlayarak, işitme ve fasiyal sinir fonksiyonların korunmasında mikrocerrahiye üstünlük gösterir. Cerrahiye göre komplikasyon oranları daha azdır. Diğer intrakranial schwannomlarda tümör boyutları uygunsa ilk tedavi seçeneği olarak radyocerrahi seçilmelidir (29).

Vestibüler schwannomların tedavi seçeneklerinde gözlem, mikrocerrahi rezeksiyon, radyocerrahi ve fraksiyone stereotaktik radyoterapi bulunmaktadır. Günümüzde VS tedavisinde SRC sık kullanılan popüler bir tedavi yöntemidir. Tedavi seçiminde büyüme kontrolü kadar tedaviye bağlı yan etkilerde önemlidir. Morbiditenin daha az olması, BOS sızıntısı veya menenjit riski olmaması, hastanede kalma süresinin kısa olması, işitmeyi koruma oranının yüksek olması

ve tedavi maliyetinin daha az olması gibi pek çok yararı ile SRC ön plana çıkmaktadır. Radyocerrahi sonuçlarının değerlendirildiği pek çok yayın vardır. Uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde SRC, VS tedavisinde güvenli ve etkili tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yakın zamanda yayınlanan 3677 olguluk bir meta-analizde tümör kontrol oranı %91, fasiyal nöropati oranı %7,1 ve fonksiyonel işitmeyi koruma oranı %59,3 olarak bildirilmiştir. Olguların sadece %3,7'sine SRC sonrası cerrahi rezeksiyon gerektiği belirtilmiştir (27, 35).

Radyocerrahi endikasyonları arasında cerrahi ile başarı elde edilemeyen tümörler, ileri yaş, genel anesteziye engel teşkil eden genel sağlık problemleri, 3 cm'den ve 15 cm³'ten küçük tümörler sayılabilir. Genç hastalarda radyoterapiye sekonder komplikasyonların gelişmesi için uzun yaşam süresinin olması nedeniyle cerrahi tedavi ön plandadır. Radyocerrahi 3 cm'den daha büyük tümörler için önerilmez. Sebebi radyasyonun çevre dokularda hasar oluşturabilme olasılığıdır. Ayrıca büyük tümörlerde radyoterapi sonrasında tümör hacminin artmasına bağlı olarak beyin ödemi ve beyin sapı basısı belirtileri gelişebileceğinden, mikrocerrahi tercih edilmektedir (9, 27, 28).

Radyasyon, dokuda doğrudan ya da serbest oksijen radikalleri ile DNA'da kırılmalara neden olabilir. Ayrıca kan damarlarında endotel hasarı oluşturarak hyalinizasyona yol açar, sonuçta damar incelir ve oklüde olur. Bu olayın gerçekleşmesi aylar alabilir (33).

Radyocerrahi VS'yi ortadan kaldırmaz, burada amaç tümör büyümesini önlemek ve var olan nörolojik fonksiyonları korumaktır. Literatür incelendiğinde

radycerrahi sonrası tümör büyüme kontrolünün %91-99 arasında olduğu görülmektedir. Geniş prospektif çalışmalarda SRC ve mikrocerrahinin uzun dönem tümör kontrol oranları karşılaştırılmış ve birbirine eşit bulunmuştur. Ancak SRC hastalarında işitme ve fasiyal sinir fonksiyonlarını koruma oranı daha yüksektir (36, 37).

Gamma Knife, VS tedavisi için günümüzde yüksek kabul görmüş bir radyocerrahi tekniktir. Arthurs ve ark. yapılan meta-analizlerin incelemesine dayanarak, tedavi öncesi tümör hacminin 2,7-4 cm³ olduğunu, 12-17 Gy dozunda Gamma Knife uygulandığını ve 25-60 aylık takip sonunda tümör stabilizasyonunun %91-95 arasında olduğunu, ilave tedavi gerektiren olgu oranının %1,6-4,2 olduğunu saptamıştır.. İşitmeyi koruma oranı %44-63, kalıcı fasiyal nöropati oranı %4-19, trigeminal nöropati %11-16 ve hidrocefali oranı %2-3 arasındadır. Daha düşük dozda uygulanan Gamma Knife sonuçlarını analiz edebilmek için aynı araştırmacılar, bireysel çalışmaları ele almıştır. Bu amaçla 1850 olgunun verileri toplanmıştır. Verilerin analizi sonucunda olguların ortalama tümör hacminin 2,3 cm³, uygulanan dozun ortalama 12,6 Gy ve olguların yarısında ortalama takip süresinin yaklaşık 6 yıl olduğu belirtilmiştir. Tümör kontrol oranının %89, ek tedavi gerekliliğinin %3,9 işitmeyi koruma oranının %60, fasiyal ve trigeminal nöropati gelişme oranının sırasıyla %1,5 ve %1,2 olduğu ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar son yıllarda yapılan düşük doz uygulamaları ile birlikte kranial sinir nöropati gelişme oranının azaldığını göstermektedir (38).

Tümör büyüme kontrolünün büyük oranda sağlanması sonrasında fasiyal fonksiyonların korunması ve eğer varsa işitmenin korunması en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Başlangıç radyocerrahi serilerinde fasiyal paralizi oranı nispeten yüksek, işitmeyi koruma oranları ise %51-60 olarak bildirilmiştir. Daha sonra ise tümör sınırına uygulanan dozun tekrar düzenlenmesi ile kranial sinir fonksiyonlarını koruma oranları artmıştır. Günümüzde VS için en yaygın olarak 12-13 Gy'lik doz kullanılmaktadır. Düşük marjinal doz ile işitmeyi koruma oranları giderek düzelmiş, 3-5 yıllık takiplerde %68-77'lere yükselmiştir. Aynı zamanda fasiyal paralizi oranları da azalmıştır. Prasad ve ark. 129 olguluk gamma knife serilerinde fasiyal fonksiyon korunma oranını %100 olarak vermektedirler. Dozun azaltılmasına rağmen uzun dönem tümör kontrol oranlarında azalma görülmemiştir (27, 29, 36).

Gamma knife tedavisinde doz, genellikle tümörün tam periferik kısmına %50'lik izodoza uyacak şekilde planlanır. Böylelikle tümörün santral kesiminde sıcak noktalar oluşmakta, maksimum doz periferik dozun 2 katı olmaktadır. Ayrıca hedef dışındaki alanlarda dozun düşüşü çok hızlı olmakta ve çevre dokular en iyi şekilde korunmaktadır (27, 37).

Gamma Knife tedavisi aslen tek doz şeklinde uygulanırken literatürde çoklu Gamma Knife tedavisinin tek doz tedaviye üstünlüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (39).

Sonuç olarak küçük-orta boy primer ya da rekürren VS'nin tedavisinde Gamma Knife mikrocerrahiye göre daha az morbidite oranına ve mükemmel

tümör kontrol oranına sahiptir. Büyük VS'ler için genellikle cerrahi tedavi önerilir. Ancak 6 cm³'ten daha büyük VS'si olan, semptomatik olmayan ve cerrahi tedaviyi reddeden olgularda radyocerrahi yapılabilir. Yine büyük VS için ilk aşamada mikrocerrahi ardından Gamma Knife radyocerrahi yapılabilir (9, 27, 29).

Gamma knife radyocerrahi sonrası hastalar MR görüntüleme ile takip edilmelidirler. Radyocerrahi sonrası bu tümörlerin yaklaşık olarak yarısında santral bölgede nekroz gelişmekte ve bununla birlikte tümör hacminde bir miktar artma olmaktadır. Bu durum geçici tümör şişmesi (pseudoprogresyon) olarak isimlendirilmekte olup tümör büyümesi ve tedaviye cevap vermeme olarak yorumlanmamalıdır. Genellikle nekrozu, tümör hacminde küçülme ve santral hipointensitenin kaybı, yerini fibrotik dokunun alması takip etmektedir. Radyocerrahi sonrası histolojik değişikliklere ait pek az yayın vardır. Bunlara göre tümörler de nekrotik bir alan, bunun yanında hyalin dejenerasyon, fibroblast proliferasyonu ve fibrositler görülmektedir. Tümör boyutlarında büyüme olmaması ya da tümör boyutlarının küçülmesi radyolojik tümör kontrolü olarak isimlendirilirken, tümörün ek bir tedavi seçeneğini(mikrocerrahi ya da radyocerrahi) gerektirmeyecek şekilde stabil hale gelmesi klinik tümör kontrolü olarak adlandırılmaktadır. Radyolojik olarak tümörün herhangi iki ekseninde 1 mm, tek ekseninde 2 mm boyut artışı göstermesi büyümesi olarak kabul edilebilir. Tümör hacminin %10'dan fazla artması ya da tedaviden sonraki 2 yılda ilk tümör hacminin %100'ünden fazla olması, tümörde büyüme olarak kabul edilir (29).

Gamma Knife radyocerrahinin 4 ana komplikasyonu mevcuttur. Bunlardan birincisi, doğrudan radyasyona bağlı doku hasarıdır. En ciddi doku hasarı radyasyon nekrozu olup işitme kaybı, fasiyal ve trigeminal sinir nöropatisi ve denge bozuklukları gelişebilir. İkinci komplikasyonu tümör dokusunda gelişen ödeme bağlı dolaylı komplikasyonlardır. Tedavi sonrası oluşan ödem, 6 ay boyunca devam eder ve 1 yıla kadar kalabilir. Üçüncü risk tümörün ya da sağlıklı dokunun malign transformasyon riskidir. VS tedavisinde iyonize radyasyon kullanımındaki en büyük endişe radyasyona bağlı malignite riskidir. Dördüncü komplikasyon radyoterapi başarısızlığıdır (27).

2.3 Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Perfüzyon görüntüleme doku düzeyinde oluşan kan akımını değerlendirmek için kullanılır. Sadece kan akımının hızı ya da hacmine bağlı olmayıp kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler. Perfüzyon MR teknikleriyle beyin dokusundaki arteriyel kan akım değişiklikleri kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Serebral kan hacmi ve serebral kan akımı hesaplanabileceği gibi kantitatif olarak kapiller permeabilite değerleride ölçülebilir. Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı (DSC) perfüzyon MR, arteriyel spin labeling (ASL) ve dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı (DCE) Perfüzyon MR gibi farklı perfüzyon MR teknikleri bulunmaktadır (19, 40).

Dinamik MRG’de veri elde edilmesi için iki yaklaşım bulunmaktadır. Gadolinyumun T1 ağırlıklı sekanslar kullanarak (DCE-MRG) relaksivite etkisi veya T2* tabanlı sekanslar kullanarak (DSC-MRG) manyetik suseptibilite etkisi

değerlendirilir. Her iki yönteminde avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup farklı uygulamalarda kullanılmaktadır (8, 41).

DCE-MRG dokunun mikrovasküler yapısı ve fonksiyonu hakkında kantitatif parametreler verebilen non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Kan hacmi ve kapiller permeabilite gibi elde edilen parametreler tümörün mikrovasküler yapısına özgüdür. Bu bilgiler onkolojik uygulamalarda önemli olabilmektedir. Anjiogenezi inhibe eden ilaçlar onkolojik tedavide son zamanlarda güncel tedavide kullanılmaya başlanmıştır. DCE-MRG ile ölçülebilen parametreler bu ilaçların tedavi etkinliğini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu sebepten DCE-MRG kanser tespiti, evreleme, prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesini de içeren birçok onkolojik uygulamada araştırılmaktadır (5, 6).

Kontrast madde intavenöz olarak verildikten sonra vasküler sistem boyunca dolaşarak tümör dokusuna ulaşır. Tümör dokusu içinde kapiller sistemden ektravasküler ekstrasellüler boşluğa (EES) pasif difüzyon yolu sızarak ile birikir. Daha sonra kontrast maddenin böbreklerden atılım sonucu plazma konsantrasyonu düşer ve EES'den plazmaya doğru kontrast maddenin geri akışı başlar. Bu durum kontrast madde plazmadan elimine oluncaya kadar devam eder (6, 42).

DCE-MRG gadolinyum içeren kontrast madde enjeksiyonu sırasında seri T1 ağırlıklı görüntünün elde edilmesi temeline dayanır. Kontrast maddenin relaksivite etkilerini değerlendirmek için T1 ağırlıklı görüntüler kullanılmaktadır.

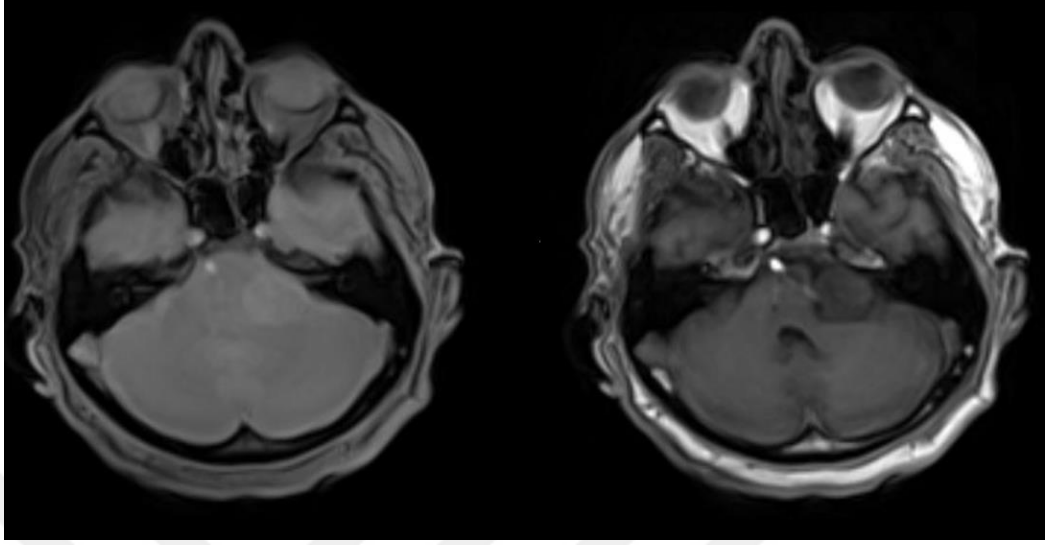
Bu tekniğin temelinde zamanın bir fonksiyonu olarak sinyal değişikliklerinin izlenmesi bulunmaktadır. Sinyalde meydana gelen değişiklikler daha sonra mikrovasküler yapıyı gösteren parametrelerin hesaplanması için analiz edilebilir. T1 relaksasyon süresinin kısalması ve oluşan sinyal artışı, kontrast madde yoğunluğu ile orantılıdır. Elde edilen sinyal-zaman eğrisinin kontrast-zaman eğrisine çevrilebilmesi için kontrast madde öncesi bazal T1 ölçümü alınır. Dinamik serilerde kontrast yoğunluklarını hesaplamak için T1 sinyaline bağlı modeller kullanılır. Sinyal-zaman ve kontrast-zaman eğrisi, kontrast maddenin doku içine alımı ve dokudan temizlenmesi oranı hakkında bilgi içerir ve bu eğrilerden parametreler elde edilebilir. Aslında bu teknik diğer görüntüleme yöntemleri ile de yapılabilir. Ancak kullanılan kontrast maddenin güvenilir olması, iyonize radyasyon içermemesi, kontrast maddeye bağlı sinyal değişikliklerini ayırt etmede daha duyarlı olması ve tekrarlanan görüntüleri oluşturabilmesi MRG'yi ön plana çıkarmıştır (6, 42, 43).

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. Tümör dokusu içindeki vasküler yapılarda kontrast madde yoğunluğundaki değişiklikleri tahmin etmek için AİF kullanılır. Böylece tümör dokusundaki EES ile plazma arasındaki kontrast madde gradyenti tahmin edilebilir. Hem tümör hem de AİF zaman-kontrast eğrilerinden elde edilen kombine bilgiler kontrast maddenin dağılımının matematiksel modellenmesine izin verir (6, 43).

Görüntüleme üç aşamada gerçekleştirilir. İlk olarak tümör lokalizasyonunu belirleyen anatomik bilgiler sağlayan görüntüleme yapılır. Sonrasında kontrast madde öncesi bazal T1 haritalama yapılır. En son olarak da dinamik görüntüleme gerçekleştirilir.

2.3.1 Bazal T1 haritalama

Kinetik modellenme için görüntüleme esnasında gadolinyum yoğunluğu doğru bir şekilde ölçülmelidir. Dinamik inceleme ile elde edilen sinyal değişiklikleri kontrast madde yoğunluğunu hesaplamak için kullanılır. Bu işlemi kolaylaştırmak için T1 sinyalinde meydana gelen değişikliklerin kontrast madde yoğunluğu ile doğru orantılı olduğu kabul edilebilir. Ancak kontrast madde yoğunluğu ile sinyal yoğunluğu arasındaki ilişki her zaman lineer değildir ve dokuların T1 sinyali bu durumu etkiler (6). Bu yüzden ilk olarak bazal T1 haritalama ve denge manyetizasyonu sağlanmalıdır. Böylece sinyal yoğunluğu ve kontrast madde yoğunluğu arasındaki non-lineer ilişki düzeltilmiş olur. T1 haritalama için en sık çoklu sapma açılı gradient eko sekanslar kullanılmaktadır (Resim 2). Ancak inversiyon ve saturasyon recovery teknikleri de kullanılabilir. Böylece bazal T1 haritalama kısa ve doğru bir şekilde yapılabilir (6, 42).



Resim 2: Bazal T1 haritalama için elde edilen 2 ve 15 derece sapma açısına sahip VIBE sekansları

2.3.2 Dinamik Görüntüleme

Dinamik incelemede görüntüleme, kontrast madde öncesi, enjeksiyonu sırasında ve sonrasında birkaç dakika süren hızlı tekrarlanan T1 ağırlıklı sekanslar ile yapılır. En sık gradient eko sekanslar (spoiled gradient echo [SPGR], volume interpolated gradient echo [VIBE], magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo [MPRAGE]) kullanılır. Bu sekanslar T1 etkilerine hassas olup yeterli zamansal çözünürlük sağlarlar. İki boyutlu görüntülemeler kullanılabilir ancak üç boyutlu görüntülemelerin sinyal-gürültü oranını (SNR) daha iyi olduğu için tercih edilir (42).

Çekim süresi en az 3 ile 5 dakika ve zamansal çözünürlük 3,5 ile 6 saniye arasında olmalıdır. Matriks çözünürlüğü 128x128 olarak önerilmektedir. Kesit kalınlığı görüntüleme hacmine bağlı olarak 2 ile 7 mm arasında değişebilir (44).

Dinamik görüntüleme veri analizi için planlanan yöntemle göre değişebilir. Örneğin semi-kantitatif analiz için zamansal çözünürlük çok önemli olmadığı halde kantitatif analiz için yüksek zamansal çözünürlük gerekmektedir (45).

Dinamik görüntüleme için hızlı görüntüleme tekniklerinin kullanılması konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Hızlı görüntüleme teknikleri ile elde edilen verilerden daha doğru bir AİF elde edilebilir. Ayrıca AİF ve kontrast madde yoğunluğu yüksek uzaysal çözünürlük kullanarak ölçülebilirse daha karmaşık kinetik modeller analiz için kullanılabilir.

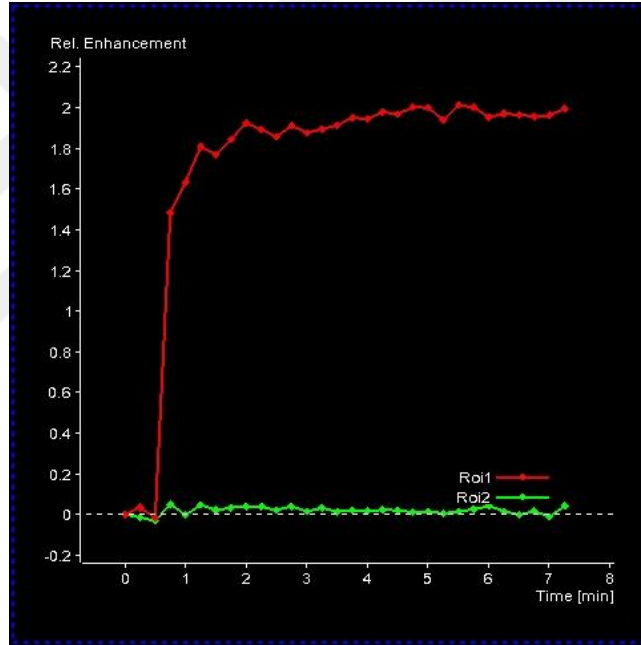
Zamansal ve uzaysal çözünürlüğü arttırmak için paralel görüntüleme yöntemleri, K-uzay görüntüleme teknikleri (Three-dimensional time-resolved imaging of contrast kinetics [TRICKS] and time-resolved angiograph with stochastic trajectories [TWIST]) veya diğer alt grup yöntemler (highly constrained back-projection [HYPR] ve compressed sensing) kullanılabilir. Bu teknikler ile elde edilen parametrelerin daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (6, 42, 44, 46).

2.3.3 Veri Analizi

DCE-MRG ile elde edilen kontrast-sinyal eğrisinin analizinde bir çok farklı yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler basit görsel incelemeden kompleks kinetik modellere kadar değişkenlik göstermektedir.

2.3.3.1 Görsel Tespit ve Semi-kantitatif Analiz

Dinamik kontrastlanma paternlerinin yaygın olarak kullanılan analizi, sinyal-zaman eğrisinin herhangi bir model kullanılmadan öznel olarak değerlendirilmesidir (Resim 3). Bu gibi yöntemler ile elde edilen eğriler belirli bir derecelendirme sistemine göre sınıflandırılır. Bu yaklaşım meme lezyonlarını ayırt etmede başarılı bir şekilde kullanılmıştır.



Resim 3: Zaman-sinyal intensite eğrisi

Semi-kantitatif parametreler, sinyal-zaman yoğunluğu eğrisinden elde edilir. Kontrast madde sonrası sinyal yoğunluğu normal doku veya kontrast madde öncesi ile normalleştirilir. Bu analiz ile kontrast tutulum oranı, eğri şekli, eğri altındaki alan, kontrastlanma eğimi, kontrast yıkanma eğimi, maksimum kontrast tutulum oranı, maksimum kontrast tutulumuna ulaşma süresi gibi parametreler elde edilebilir.

Kontrast ajan birikiminin kinetiğini belirlemek için basit ve yaygın olarak kullanılan bir parametre, kontrast-zaman eğrisi altındaki alanın toplamıdır (iAUC). Kinetik modelleme olmadan hesaplanabilir. iAUC hesaplaması kolaydır ve tutarlı olduğu gösterilmiştir. Çevre dokular ile normalleştirme yapıldığında iAUC, daha karmaşık matematiksel modelleme yöntemleri kullanılarak elde edilen permeabilite parametreleri ile paralellik göstermektedir (6, 47).

Semi-kantitatif parametreler kolay hesaplanabilir ancak bir takım kısıtlamaları vardır. 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. iAUC kan akımı, kan hacmi, kapiller permeabilite ve EES hacmi gibi fizyolojik süreçlerin bütününe temsil eder. Bu parametrenin fizyolojik olarak neyi ifade ettiği belirsizdir. Tümör ile ilişkisiz hastadan kaynaklı nedenler ile (kardiyak debi) değişiklik gösterebilir. Bir takım sınırlamalara rağmen semi-kantitatif eğri analizleri tümörü karakterize etmede son derece değerli olabilir (6).

2.3.3.2 Kantitatif Analiz

DCE-MRG ile elde edilen verilerinin kantitatif analizi genel kinetik modellere dayanmaktadır. Kantitatif analiz ile elde edilen parametreler daha komplekstir. Ancak kantitatif yaklaşımlar çeşitli açılardan daha faydalı olabilir. İlk olarak kantitatif analiz ile tümörün mikrovasküler özelliklerini gösteren parametreler elde edilebilir. Bu parametreler ile tümör daha iyi karakterize edilebilir ve yeni tedavi yöntemlerinin etkinliği değerlendirilebilir. İkinci olarak

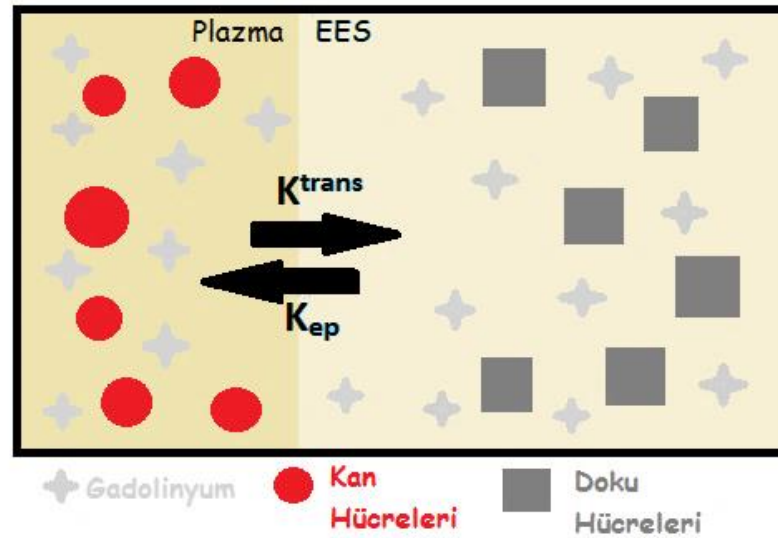
kantitatif yaklaşımlar ile cihaz ve doku tipinden bağımsız olarak daha kesin ve tekrar edilebilir ölçümler yapılabilir (5, 6, 8).

2.3.3.3 Kinetik Modelleme

DCE-MRG verilerinin analizinde pek çok kinetik model kullanılmış olup, çoğu parametreleri tahmin etmek için eğri uydurma yöntemi kullanılmaktadır. Tümör dokusundan elde edilen eğri ile AİF eğrisi arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan kombinasyon bulununcaya kadar modellenen parametreler değiştirilir.

Birçok kinetik model bulunmaktadır. Çoğunluğu kompartman modelini kabul eder. Toft ve Kermode modeli, Brix modeli ve bunların modifikasyonları sık kullanılan yöntemlerdir. Toft ve Kermode modeli genellikle klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu model plazma ile EES arasındaki volümetrik transfer sabiti (K^{trans}) ve ESS hacmi (v_e) hakkında bilgi verebilir. Brix modeli lineer açık iki kompartman modelidir. Bu modelde periferik (EES) kompartman önemsiz, bazal T1 haritalama ve AİF gerekmez. Bu nedenle basit bir kantitatif yöntem olarak kabul edilir. Bu modelde K^{trans} parametresi elde edilemez ve bu yöntemin dezavantajı olarak kabul edilir. Kan akımı, kan hacmi ve benzeri parametreleri tahmin etmek için daha ayrıntılı kinetik modeller önerilmiştir. Adyabatik doku homojenite modeli ile doku perfüzyonu permeabilite ve yüzey alanı sonucu olarak ayırt edilebilir. Ancak ayrıntılı modeller konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır ve birçok merkezde çalışılması zordur (48).

Dokular üç bölümden oluşur: plazma alanı, EES ve intrasellüler alan. Klinik olarak kullanılan kontrast maddeler intrasellüler alana geçiş göstermezler. Dolayısı ile çoğu modellemede kontrast madde dağılımı plazma alanı ile EES arasındadır. Bu iki kompartman modeli ile açıklanır (Şekil 2). Kontrast madde doku kılcal damarlarının dışına çıkarak EES’de dağılım gösterir. EES’de kontrast madde konsantrasyonunun değişim oranı iki kompartman arasındaki konsantrasyon farkı ($C_p - C_e$), ekstrasellüler mesafe hacmi (v_e), 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 PSp olarak ifade edilebilir. k_{ep} EES ile plazma arasındaki hız sabiti olarak ifade edilir. $k_{ep} = K^{trans}/v_e$ olarak ifade edilebilir (5, 40, 42, 43).



Şekil 2: Kontrast madde dağılımının iki kompartman modeli ile gösterilmesi

Teorik olarak uygun bir analiz ile her anatomik ve fonksiyonel değişken bağımsız olarak elde edilebilir. Ancak hızlı MRG ile bile, zamansal çözünürlük her parametreyi doğru olarak hesaplamak için yeterli değildir. Uygulamada birkaç parametrenin etkisini bir arada değerlendiren basitleştirilmiş kinetik modeller, veri analizi için kullanılmaktadır. Çoğu çalışmada ilgilenilen parametre plazma ile ESS arasındaki volümetrik transfer sabitidir (K^{trans}).

Kontrast madde dağılımının kinetik modellenmesi, yarı geçirgen bir zarda meydana gelen difüzyon temeline dayanır. Solütlerin hangi yöne geçiş göstereceğini iki kompartman arasındaki konsantrasyon farkı belirler. Membran moleküllerin her iki yöne geçişine izin verir. Normal dokularda plazma hacmi normal doku hacminin küçük bir bölümünü oluşturur ve tipik olarak %5'den azdır. Bu nedenle bazı kinetik modellerde, plazmada bulunan kontrast maddenin dokudaki toplam kontrast madde konsantrasyonuna katkısı önemsiz olarak kabul edilir (6, 46).

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:

$$ET = v_e \times V_t \times C$$

v_e ekstrasellüler mesafe hacmi (total lezyon hacminin bir bölümü), V_t 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:

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

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

$$K^{trans} = PS_p$$

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 voksel 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 (6, 46, 48).

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 K^{trans} değeri tahmin eder. Bu modellerin en basitinde doku içindeki toplam kontrast madde miktarı (C_t) intravasküler ve ekstrasvasküler alandaki kontrast maddelerin toplamı olarak kabul edilir. Bu eşitlik aşağıdaki gibidir.

$$C_t = v_p C_p + v_e C_e$$

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.

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

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 (6, 42, 46, 48).

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 AIF tespit edilmelidir. Ancak ayrıntılı modeller konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır ve birçok merkezde çalışılması zordur (48, 49).

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 K^{trans} değerinin yanlışlıkla arttığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca daha kompleks modeller v_e 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 (6, 47, 50).

Kontrast madde kinetikleri ölçülerek çalışmalar arasında karşılaştırma yapılabilirse de, pratikte bu durum nadiren geçerlidir. Örnek olarak K^{trans} 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 K^{trans} değerleri nadiren karşılaştırılabilir niteliktedir. Ek olarak görüntüleme teknik sınırlamalar K^{trans} 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 (6, 50).

2.3.4 Arteriyel Input Fonksiyonu (AİF)

DCE-MRG’de kullanılan çoğu model arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu tür farklılıklar modellerin limitasyonunu oluşturur. Modellere bağlı en önemli kısıtlama non-invaziv olarak AİF’in ölçülebilmesidir. MR donanım ve

sekanslarındaki gelişmeler ile birlikte daha pratik hale gelmesine rağmen AİF ölçümü hala teknik olarak zordur. Bu nedenle Toft ve Kermode gibi bazı modeller tüm bireyler için teorik olarak elde edilen spesifik bir input fonksiyonu kabul eder. Bu tür varsayımlar daha ileri veriler gerektiren teknik imkânlar olmadığı zaman analizlerin yapılmasına izin verir. Ancak bu koşullar altında yapılan modelleme ile doğruluk ve tekrar edilebilirliği daha düşük kinetik parametreler ortaya çıkar. Bunun nedeni AİF'in kardiyak output, vasküler tonus ve böbrek fonksiyonu gibi birden fazla hemodinamik faktörle ilişkili olması ve bu nedenle hastalar arasında ve aynı hastada zamanla bile farklılık göstermesidir (6, 47, 51).

Doğrudan AİF'in ölçülmesi istenilen durumdur. Ancak arterdeki kanın tamamının veya çoğunluğunun ilgilenilen dokuya gitmeyeceği bilinmelidir. Dahası AİF tümör perfüzyonunu sağlayan tek geniş arterden doğru olarak ölçülse bile, bu mikrosirkülasyonda gözlenen zaman-konsantrasyon eğrisini doğru olarak yansıtmayabilir. Bu durum akımın gecikmesine ve dağılımına bağlı olarak oluşabilir. Bu durum dinamik kontrastlı yöntemler ile tahmin edilen parametrelerde önemli farklılıklar olabileceğini göstermektedir.

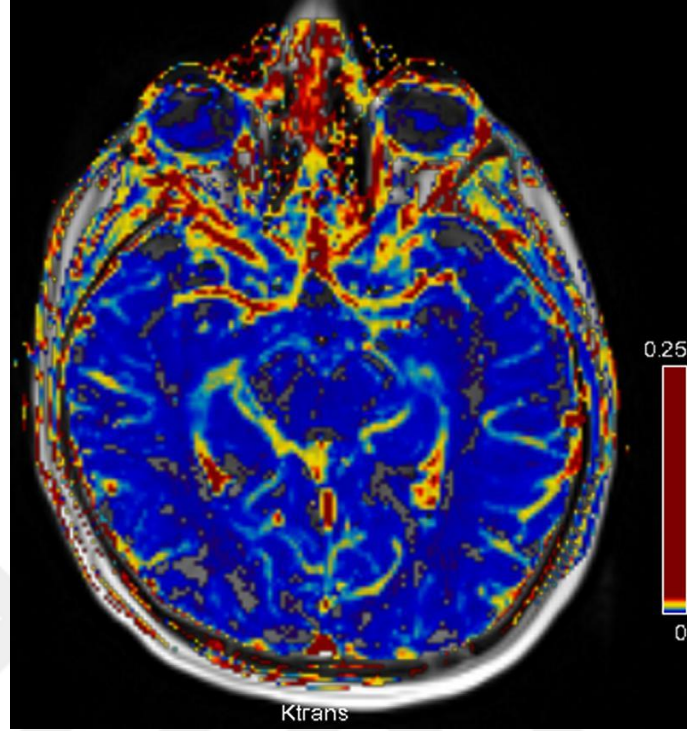
AİF ölçümünde gerekli vasküler yapıları ayırt edebilmek için görüntüleme yöntemleri uygun uzaysal çözünürlük ve görüntüleme alanına sahip olmalıdır. Zamansal çözünürlük AİF ölçümü için bir diğer teknik kısıtlayıcı basamaktır ve başlangıçtaki bolus pasajın şeklini örneklemek için yeterli olmalıdır. Son olarak seçilen MR sekansı kontrast madde yoğunluğu ile ilişkili sinyal değişikliklerini doğru bir şekilde ölçebilmelidir. Bu teknik kısıtlamalar ile AİF'in doğrudan

ölçümü mümkün değildir. Ancak uygun görüntüleme protokolü ile nispeten benzer sonuçlar elde edilebilir (6, 42, 45).

2.3.5 Verilerin Değerlendirilmesi

Analiz ilgi alanı (ROI) veya “piksel-by-piksel” temelinde yapılabilir. Çoğu analiz ROI temelli olarak yapılır. Kullanıcı bağımlı olup kolay bir tekniktir. Ancak ilgilenilen alan içinde oluşabilecek mikrovasküler yapıdaki heterojen yapıyı belirleme ve kantifiye etme yeteneği yoktur. DCE-MRG ile tahmin edilen fonksiyonel parametreler tümörün farklı alanlarında farklı oranlarda değişebilir. Bu nedenle bu sonuçlar tümörün tamamını yansıtmadığından hatalı sonuçlar verebilir. Bu kısıtlamalar heterojen yapıya sahip malign lezyonları değerlendirilirken önemli olmaktadır.

Bu sorunlar “piksel-by-piksel” temelinde analizine izin veren parametrik haritaların oluşturulması ile çözülür. Bu yöntemde parametrik haritalar kinetik kontrastlanma bilgisini anatomik görüntüler ile piksel-by-piksel temelinde birleştirilerek elde edilir. Bu tür parametrik haritalar tümörlerde spesifik olarak görülen heterojen kontrastlanma bilgisini başarıyla göstermektedir (Resim 4).



Resim 4: K^{trans} parametrik haritası

Ancak parametrik haritaların kullanılması ek olarak görüntü elde edilmesini ve analizini gerektirmektedir. Hareket artefaktlarına duyarlı olup fizyolojik olarak hareketli bölgelerde parametrik haritalama yapmak zordur. Heterojen alanların görsel olarak değerlendirilmesi parametrik haritalama ile daha iyi hale gelmiştir ancak bu heterojen alanların kantifiye edilmesi ek bir zorluk oluşturmaktadır. Özet istatistikler, histogram analizi ve piksel dağılım grafikleri DCE-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 kullanılmamıştır. Piksel haritalama tekniklerinin dezavantajı zayıf SNR'ye sahip olması ve özel yazılımlar gerektirmesidir (6, 42, 43).

2.3.6 Kontrast Madde Uygulanması

Kontrast maddenin uygulanma dozu ve yöntemi son derecede önemli olup modelleme ve klinik sonuçları etkileyebilir. Kontrast madde enjeksiyonu T1 dinamik sekanslar başladıktan 20 saniye sonra başlatılmalıdır. Böylece kontrast öncesi bazal oluşturulur. Otomatik enjektör ile 18-22 gauge intraket kullanılarak 2-5 ml/sn hızla kontrast madde verilir. Sonrasında aynı hızda salın verilerek kontrast madde yıkanmalıdır. Genellikle 0,1 mmol / kg kontrast madde dozu önerilir.

Son olarak, DCE-MRG için kullanılan kontrast madde seçimi, analiz sonuçları üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Gadolinyum dietilen triamin penta asetik asit (Magnevist), gadoteridol (Prohance) 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 (6, 42, 43).

2.4 Difüzyon Tensör Görüntüleme

2.4.1 Temel Prensipler

Difüzyon maddeyi oluşturan moleküllerinin kinetik enerjilerine bağlı, “Brownian hareket” adı verilen serbest hareketleridir ve kısıtlanmadığı sürece her yöne doğrudur (izotropik difüzyon). Mikro yapıları belli bir düzene göre yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlerle göre daha fazla olur.

Buna anizotropik difüzyon denir. DAG ile uygulanan güçlü difüzyon gradientleri boyunca su protonlarının yapmaya zorlandıkları hareket ölçülür. Hücre zarı düzeyindeki molekül difüzyonu mikroskopik düzeyde iken, DAG ile ölçülen difüzyon makroskobik düzeydedir. Bu yüzden “görünür difüzyon” ismini alır ve birbirine dik 3 yöndeki difüzyon gradient uygulamasından hesaplanan görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC) ile ölçülür (52-54).

Difüzyon katsayısı (D) moleküler düzeyde hareketin hızını ifade eder. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamdaki difüzyona serbest difüzyon denir ve rastgeledir. Ancak dokularda, hücre içi organel ve makromoleküller, hücre membranları, hücrelerin tipi ve miyelinizasyon gibi difüzyonu kısıtlayan pek çok faktör bulunmaktadır. MR ile ölçülen görünüşteki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC), biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine kullanılır (52).

DAG’de anatomik görüntü suyun moleküler hareketi gibi fizyolojik bir fonksiyon kullanılarak elde edilir. DAG tek boyutlu bir yöntem olduğundan her bir difüzyon gradient uygulamasında sadece tek bir yöndeki difüzyon hareketi ölçülebilir. Bu nedenle beyin gibi anizotropik dokularda, farklı doku dizilimlerine bağlı olarak yapısal difüzyon hareketini ölçebilmek için x, y, z gradientleri yönünde DAG alınır. Her bir voksel bazında, 3 DAG den elde edilen sinyal normalleştirilerek yeni bir görüntü oluşturulur. Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntülere izotropik (trace) DAG denir. Her voksel için

x, y ve z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kaldırılır (52, 55).

Gri cevher gibi izotropik dokuların difüzyon özellikleri tek bir ADC ölçümü ile gösterilebilir. Beyaz cevher gibi myelin ve aksonlardan oluştuğu için difüzyonun anizotropik olduğu dokularda ADC ile difüzyonun tüm özellikleri ile gösterilemez. Bu yüzden ADC yerine suyun görünür difüzyon tensörü “ $\underline{D}$ ” hesaplanır.

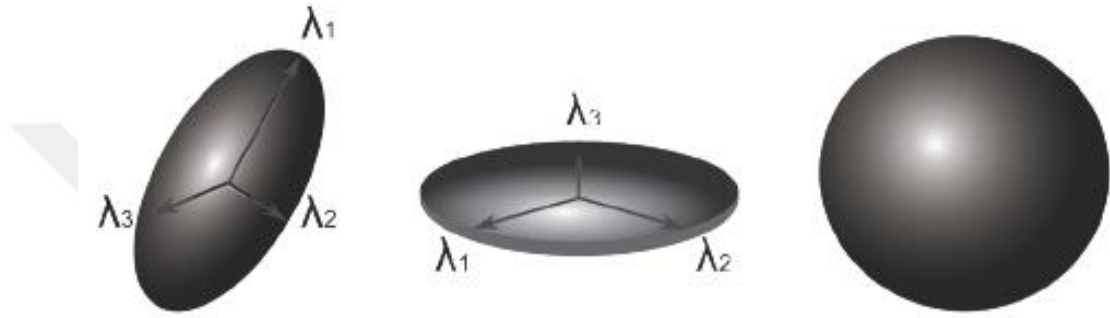
Tensör bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel bir işlemdir. Tensör en az 3 elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Temelde istenilen yöndeki bir difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matristir. DTG difüzyon gradientinin en az altı ve daha çok yönde uygulanması ile her bir voksel içindeki difüzyon hareketinin yön ve boyutunu ölçen bir görüntüleme tekniğidir. Temel olarak suyun görünür difüzyon tensörü “ $\underline{D}$ ” alınan bir seri DAG’ den her bir vokselde ölçülen sinyal kaybı ile uygulanan manyetik gradient gücü arasındaki ilişki kullanılarak aşağıdaki şekilde hesaplanır (53, 54).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

DAG’de tek yönlü b değerinin DTG’de karşılığı “simetrik bir b matrisidir”. “b matrisi” x, y, z yönlerinde uygulanan tüm gradient dalgalarının

sinyal üzerindeki azaltıcı etkisini tanımlar. Tensör formunda “D” 3 temel değere (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}) sahip olup, tensörün simetri özelliklerine göre ($D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$, $D_{yz} = D_{zy}$) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir. Uygulanan farklı yönlerdeki difüzyon gradientleri boyunca yaptıkları difüzyon miktarı (aldıkları yol) ölçülür ve matris uygulanarak üç temel eigen vektör (λ) ve eigen değer (ε) hesaplanır. Diyagonalizasyon elipsoidin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere (λ_1 , λ_2 , λ_3) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir. Birbirine dik yöndeki 3 eigen vektör (λ_1 , λ_2 , λ_3) boyutlarına göre her bir voksel için küre ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) ile elipsoid ($\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$) arasında değişen bir tensör şekli ile tanımlanır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerden en büyük olana paralel olup; bu tensör en büyük eigen vektörünün yönü boyunca dizilim gösterir. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler. İzotropik difüzyon matematiksel olarak küre ile anizotropik difüzyon ise elipsoid ile modellenabilir (Resim 5). Myelinli beyaz cevher yolakları suyun hareketini engelleyen bariyer görevi gördüğü için bu yollara dik difüzyon az (iki kısa eigen vektör, λ_2 , λ_3) olurken paralel yöndeki difüzyon ise çok (bir uzun eigen vektör, λ_1) olacağından elipsoid yapıda tensör oluşur. Beyin omurilik sıvısı gibi su moleküllerinin her yönde rahatça hareket ettikleri ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) ortamlarda ise küre şeklinde tensör yapısı oluşur. Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun 3 eigen değer ile buna karşılık gelen üç eigen vektör seçilir. Sonuçta her bir voksel içindeki serbest su moleküllerinin difüzyon hareketleri ile içinde bulundukları mikroçevrenin boyutları ölçülerek bu alanın 2 ve 3 boyutlu haritası

oluşturulur. Ayrıca birbirine komşu voksellerdeki tensörlerin en uzun olan eigen vektörleri çizgi- izlem algoritması denen teknik kullanılarak özgün beyaz cevher yolaklarının 3 boyutlu gösterilmesinde olanak sağlayan “traktografi” olarak adlandırılan görüntüler elde edilir.



Resim 5: Difüzyon elipsoidleri sırasıyla; lineer anizotropi, planar anizotropi, izotropik difüzyon

Difüzyon tensör görüntüleme ile beynin mikro-makroyapısının gösterilmesinin temeli sinir dokusunun yapısal özellikleri ve yönelim farkından kaynaklanan “difüzyonel anizotropi” dir. Difüzyon tensör görüntüleme ile ADC dışında bir çok matematiksel difüzyon ölçüğü tanımlanmıştır. En sık kullanılanlar arasında aksiyel difüzyon (paralel= λ_1), radyal difüzyon (dik= $\lambda_2 + \lambda_3 / 2$), ortalama difüzyon ($MD = \lambda = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$) ve fraksiyonel anizotropi (FA) sayılabilir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ortalama difüzyon katsayısı (MD) olup, DTG’de ADC’nin karşılığıdır (53-57).

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Anizotropik ortamda MD katsayısı difüzyonun tüm özelliklerini saptamakta yetersiz kalır. Bu amaçla anizotropik difüzyonu karakterize etmek ve

difüzyon tensörlerinin izotropiden ne kadar saptığını belirlemek için farklı difüzyon ölçümleri kullanılır. Bunlar fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve volüm oranı (ratio) (VR) gibi değerlerdir. Fraksiyonel anizotropi anizotropik difüzyonun toplam difüzyona oranıdır. FA difüzyonun hangi yönde ve miktarda olduğunu gösterir. FA değeri 1 (anizotropik=yönlendirilmiş) ile 0 (izotropik=yönlendirilmemiş) arasında değişir. Rölatif anizotropi (RA) toplam difüzyondaki anizotropik kısmın izotropik kısım ile ilişkisini ve “volüm oranı (ratio)” (VR) elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını gösterir. İzotropik ortamda FA ve RA değerleri 0 iken VR değeri 1’ e yaklaşır. Anizotropik ortamda ise FA değeri 1’e, RA değeri $\sqrt{2}$ ’ ye, VR değeri ise 0’a yaklaşır (53, 54).

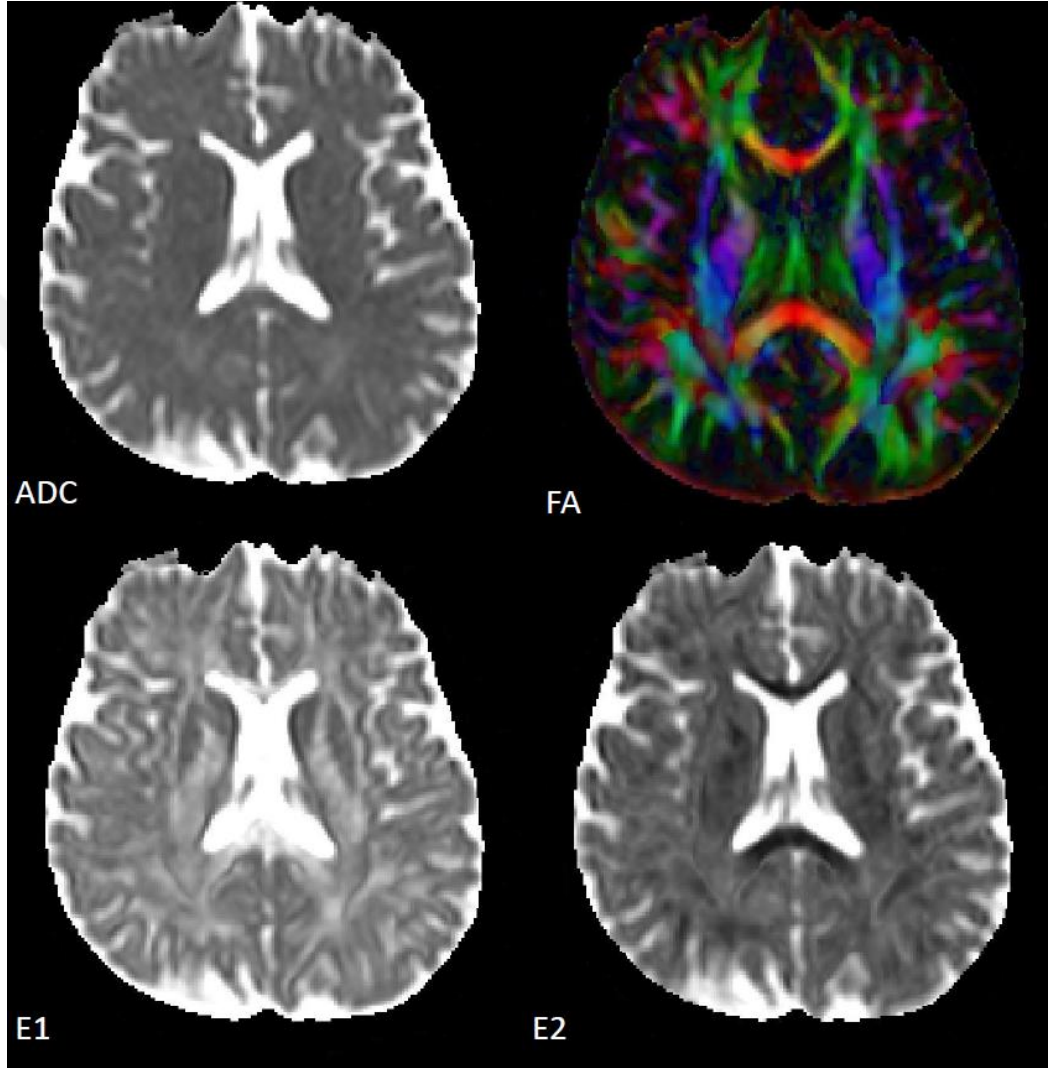
$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\sum \lambda_i^2}}}$$

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{MD}}$$

$$VR = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{\lambda^{-3}}$$

FA düşük anizotrop değerlerine, VR yüksek anizotropi değerlerinde duyarlı iken, RA’nın duyarlılık skalası geniştir. Beyaz cevherdeki anizotropi düzeyleri için FA değeri RA’ dan daha güvenilirdir. Bu yöntemle elde edilen görüntüler beyaz cevher yolaklarını göstermede en başarılı yöntemdir (Resim 6).

Dokudaki anizotropi tiplerini daha iyi anlayabilmek için lineer, planar ve sferikal anizotropi ölçekleri terimleri kullanılır.



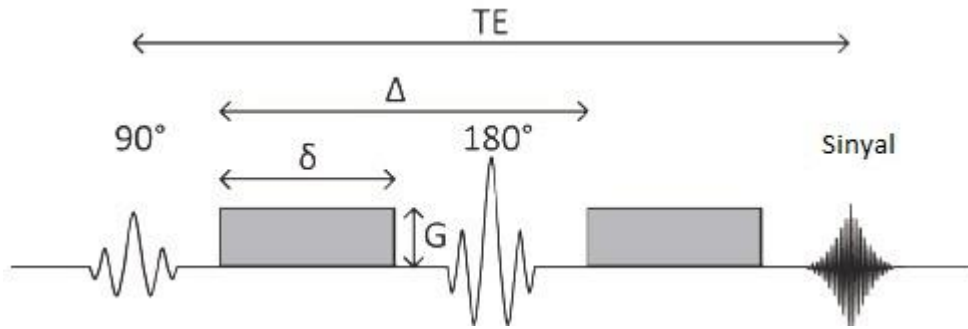
Resim 6: Difüzyon tensör görüntüleme ile elde edilen difüzyon haritaları

DTG verilerinin görüntülenmesinde 2 yöntem kullanılır. Bunlardan ilki renk kodlu görüntüler diğeri ise traktografi haritalarıdır. Her bir difüzivite değeri için farklı haritalar oluşturulur. Bu haritalarda renk ile difüzyon yönü (kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya, mavi ile yukardan aşağı olan anizotropi)

kodlanırken; difüzyon miktarı parlaklık olarak ifade edilir. Traktografi ise elde edilen tensör verilerinden ak madde yolları veya benzeri tübüler yapıların 3 boyutlu görüntülenmesini sağlayan yöntemdir (53, 58).

2.4.2 Veri ve Görüntü Elde Edilmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye elde edilen ham bilgiler tensör görüntülemeye veri için kullanılır. Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur. Bu yöntemde ekoplanar spin eko T2A sekansa, difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra eşit büyüklükte ancak ters yönde iki adet güçlü gradient uygulanır (Şekil 3).



Şekil 3. Difüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı

Oluşan sinyaller aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$S_n = S_0 \times e^{-b \times ADC_n} \quad b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Formülde S_n difüzyon ağırlıklı sinyali, S_0 ise aynı parametrelerle gradiyent kullanılmadan elde edilen sinyali gösterir. G difüzyon hassaslaştırıcı

gradientin amplitüdünü, Δ gradientler arasındaki süreyi, δ uygulanan gradientin süresini, b gradientin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreleri, D difüzyon katsayısını, γ^2 : giromanyetik oranı gösterir. Difüzyon ağırlığının derecesini simgeleyen b faktörüdür. Gradient amplitüdünü, süresini arttırıp; 2 gradient arasındaki interval genişletilip yüksek b değerleri elde edilebilir. b değeri 0 ile 1000'i aşan geniş bir aralıkta kullanılabilir. b değeri ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. DAG elde edebilmek için, gradiyent amplitüdü yüksek, uygulama süresi kısa olmalıdır (53-55).

Difüzyon ağırlıklı sekanslar hareket artefaktlarına çok duyarlıdır. Hasta hareketi görüntü kalitesinde belirgin düşmeye neden olur. Bu nedenle, DAG nin temel sekansı olarak hızlı ve çok kesitli single shot ekoplanar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılır. Tek atımlı EPI sekanslarda, görüntüleme tek bir RF pulsu ile oluşturulmaktadır ve bu nedenle en hızlı görüntüleme yapılabilen sekanstır. Bu özelliği sayesinde fizyolojik hareket artefaktları azaltılır. Ancak bu sekansta sinyal gürültü oranı düşük olup duyarlılık artefaktına hassastır. Paralel görüntüleme veya navigatör eko teknikleriyle birlikte uygulandığında, çekim süresi kısalmış, hem manyetik duyarlılık ve eddy akım artefaktları azalır. Görüntü bulanıklığı azalarak daha kaliteli görüntüler elde edilir. Line scan, hızlı spin-eko ve PROPELLER gibi diğer hızlı görüntüleme sekansları ile de, tek-atım EPI ye bağlı gözlenen artefaktları önlenir. DTG için çok kanallı sargı sistemleri (8-20) tercih edilir. Aralıksız, aksiyel < 2 mm kesit kalınlığı kullanılarak tarama yapılır, elde edilen ham veriye 0,9 mm interpolasyon uygulanarak küçük voksel boyutları oluşturulur.

Genellikle FOV 240 mm, NEX 4-10, matriks 128x128 kullanılır. 256x256 matrise yükseltilebilir. Klasik olarak her bir yönde $b=0-50$ ve $b=700-1000$ değerinde iki seri DAG elde edilir. Kaliteli bir görüntü elde etmek için 16-256 farklı yönde gradient uygulanmalıdır. En son anatomik temel görüntü amacıyla 3B T1 ağırlıklı GRE görüntüler alınır. Kontrast madde hem izotropik hemde anizotropik ölçümlerde değişikliğe neden olacağı için kontrast madde uygulanmadan görüntüleme yapılır (53, 57).

2.4.3 Elde Edilen Dataların Değerlendirilmesi

DTG verilerinin istatistiksel analizinde elle çizilen ROİ analizi ya da voksel tabanlı analiz (Voxel Based Analysis) yöntemleri kullanılabilir. ROİ yöntemi incelenecek alanın araştırmacı tarafından kesitsel görüntü üstünde çizilmesi ile yapılır. Bu yöntemin dezavantajı araştırmacılar arasında, araştırmacının ardıl görüntüler arasında alanı farklı şekilde çizebilmesidir. Çalışma süresi uzun olup grup analizi yapılamaz. Ayrıca ilgi alanı dışındaki alanlar değerlendirilemez.

Voksel tabanlı analizde, bir deneğin üzerindeki tüm vokseller diğer deneklerin görüntülerindeki aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılır. Hareket ve anatomik değişiklikleri ortadan kaldırmak amacıyla yazılımsal olarak beyin görüntülerinde normalizasyon elde edildikten sonrasında deneklerin aynı anatomik koordinatlardaki vokseller arasında karşılaştırılır. Dezavantajları arasında çeşitli anatomik yapı komşuluklarında (ör; paranasal sinüs) suseptibilite artefaktı'nın nedeniyle görüntü distorsiyonu yer alır (55, 59).

3 MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.06.2016 tarihli ve 336 sayılı onayı alınmıştır.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmada, Haziran 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında vestibüler schwannom tanısı ile gama knife tedavisi için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Kliniği'ne yönlendirilen hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların aydınlatılmış onamı alınmıştır. Vestibüler schwannom için tipik MRG bulgularına sahip ve tümör uzun aksı 1 cm' den büyük olan 12 hasta (9 erkek, 3 kadın; 20-79 yaş) çalışmaya dahil edilmiştir. Ayırıcı tanısı net olarak yapılamayan, geçirilmiş radyocerrahi veya mikrocerrahi öyküsü olan ve tümör boyutu 1 cm' den küçük olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalara radyocerrahi öncesinde ve sonrasında takip eden 1. gün ve 3.ayda MR incelemeleri yapılmıştır. On iki hastaya tedavi öncesi ve 3.ay kontrol MR incelemeler yapılmıştır. İki hastanın 1. gün kontrol MR incelemesi hasta kaynaklı nedenler ile yapılamamıştır. Hastalara Leksell Gamma Knife Perfexion™ cihazında tek seansta ortalama 12-13 Gy marjinal doz verilerek tedavi uygulanmıştır.

3.2 Görüntüleme Protokolü

Tüm hastaların görüntüleri 3T (Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Germany) MR sisteminde, 8 kanallı kafa koilleri kullanılarak elde olunmuştur.

Çalışmaya dahil tüm hastalara konvansiyonel görüntüleme yanında DTG ve DCE-MRG sekansları alınmıştır. Konvansiyonel MR incelemesinde tüm beyni içerecek şekilde T2A, kontrast madde öncesi-sonrası 3B T1A ve lezyon bölgesine yönelik CISS (constructive interference in steady-state) sekansları elde olunmuştur. Sonrasında DTG ve DCE-MRG sekansları alınmıştır. DTG, 20 yönde spin eko EPI tekniği kullanılarak elde edilmiştir.

DCE-MRG için bazal T1 haritalama ve dinamik çekimler yapılmıştır. Bazal T1 haritalama değişken sapma açısına (2° ve 15°) sahip 3B T1A GRE (VIBE- volumetric interpolated breath-hold examination) sekansı ile gerçekleştirilmiştir. Kontrast öncesi T1 haritalama yapıldıktan sonra 15° sapma açısı ile 3B T1 ağırlıklı gradient eko sekanslar (VIBE) kullanılarak dinamik inceleme tamamlanmıştır. Dinamik incelemede aksiyel planda tüm beyni içerecek şekilde her biri 15 sn süren 30 ardışık seri ile görüntüler alınmıştır. Tüm olgularda ilk iki seriden sonra otomatik enjektörle intravenöz olarak 3 ml/sn hızla 0.1 mmol/kg Gadodiamid (Omniscan®) ve takiben 30 ml salin verilmiştir. Dinamik inceleme kontrast madde öncesi, enjeksiyon sırası ve sonrasında VIBE serileri ile elde olunmuştur. Görüntüleme parametreleri ayrıntılı olarak tabloda verilmiştir (Tablo 1).

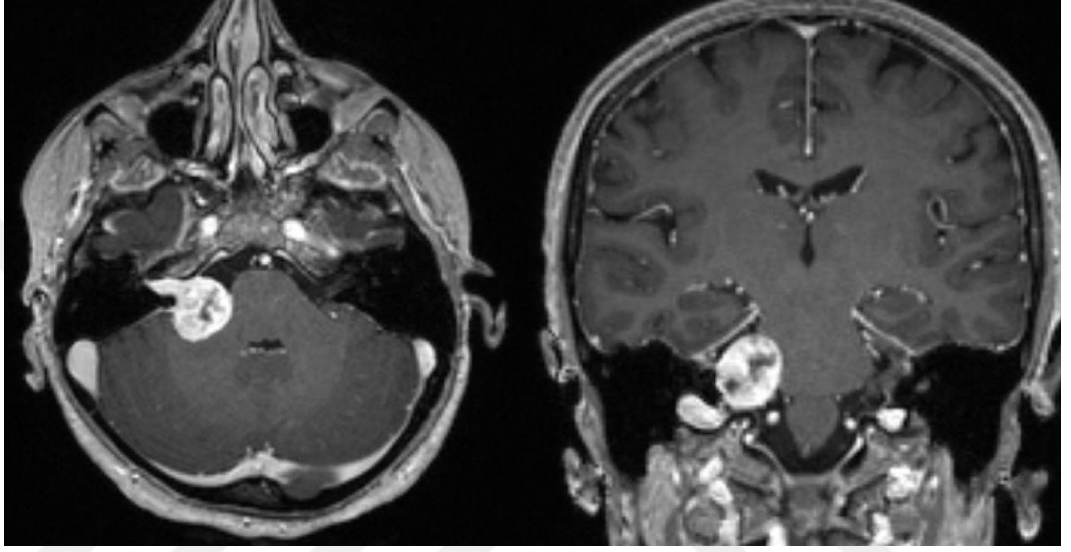
Tablo 1: MR görüntüleme yöntemlerinin parametreleri

	Sekans	TR (ms)	TE (ms)	FOV (mm)	Kesit Kalınlığı (mm)	Kesit sayısı	Matriks	Diğer
Morfolojik	T2 TSE	3500	104	230	5	20	448x358	
Morfolojik	CISS	5,8	2,55	180	0,6	60	320x320	
Morfolojik	3B T1 GRE	1900	2,52	250	1	176	256x246	
DTG	EPI	3700	95	230	4	25	128x128	EPI faktör: 128 b-faktör: 0 ve 1000 s/mm ²
DCE-MRG	VIBE	5,24	1,79	220	4	32	192x138	2° ve 15° sapma açılı bazal T1 haritalama
DCE-MRG	VIBE	5,24	1,79	220	4	32	192x138	15° sapma açısı

3.3 Görüntü Analizi

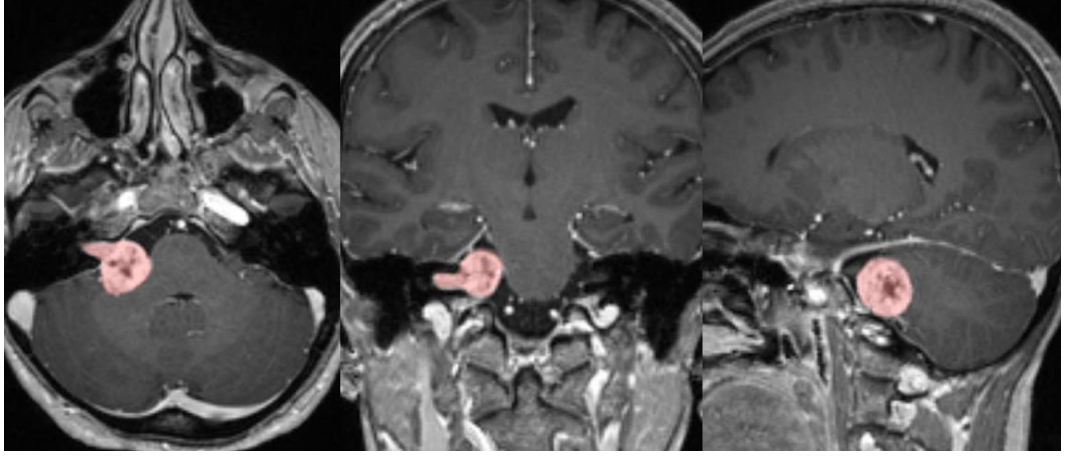
Elde edilen görüntü setleri çalışma istasyonuna aktarılarak 2 radyolog tarafından tek oturumda değerlendirilmiştir. Verilerin işlenmesi cihazın üreticisi olan firmanın temin ettiği çalışma istasyonundaki ticari yazılım (Siemens Satellite Consol, Syngo MR B17 Version, Siemens, Germany) aracılığıyla yapılmıştır. 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 (Resim 7).



Resim 7: Tümör boyutlarının anterior-posterior, mediolateral ve kraniokaudal ölçümü

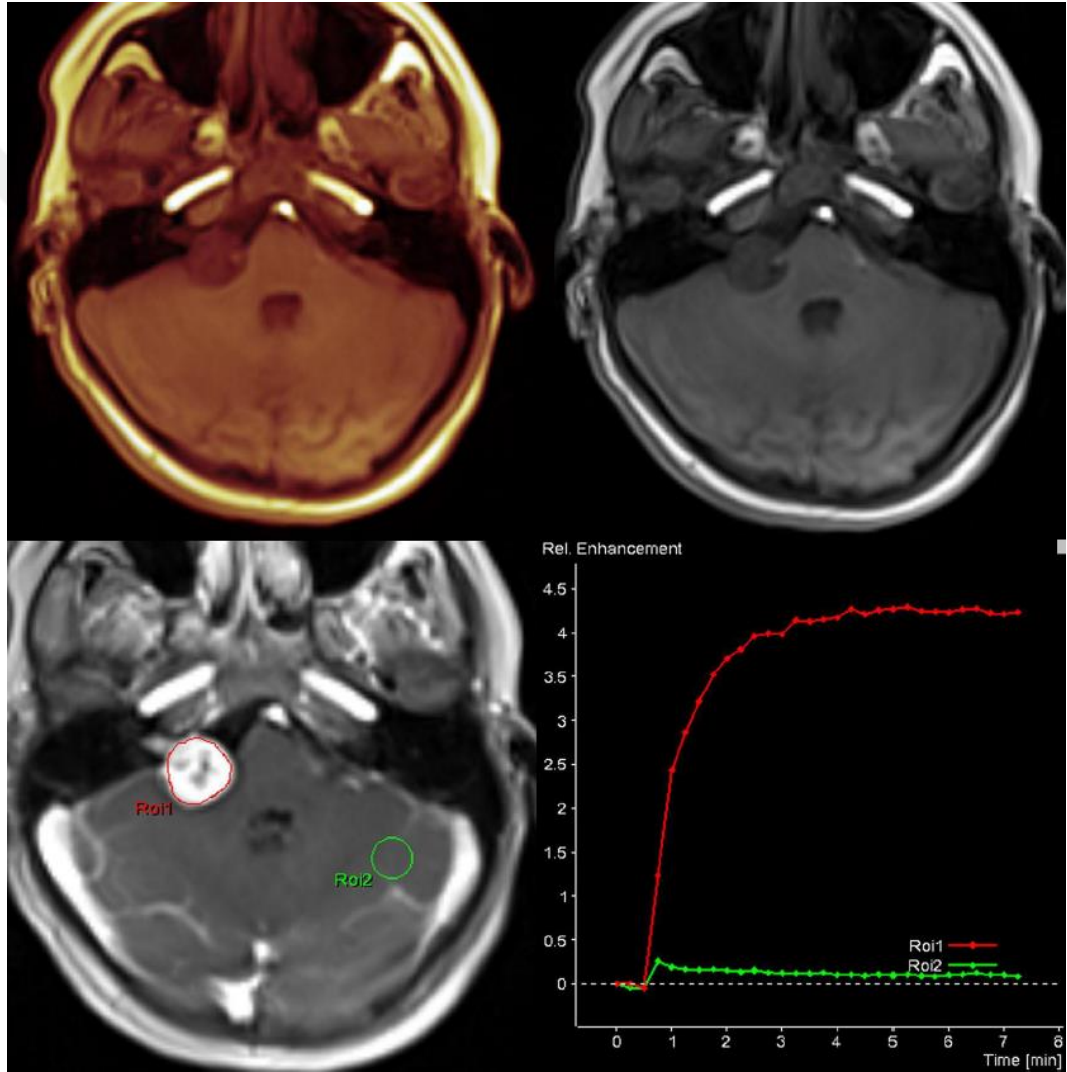
Hacim hesaplama için tümör sınırları 'Extreme PACS' çalışma istasyonunda interaktif manuel yazılım programı ile çizilmiştir. Tümör hacmi ölçülen toplam alanın kesit kalınlığıyla çarpılmasıyla yazılım programı ile otomatik olarak hesaplanmıştır (Resim 8).



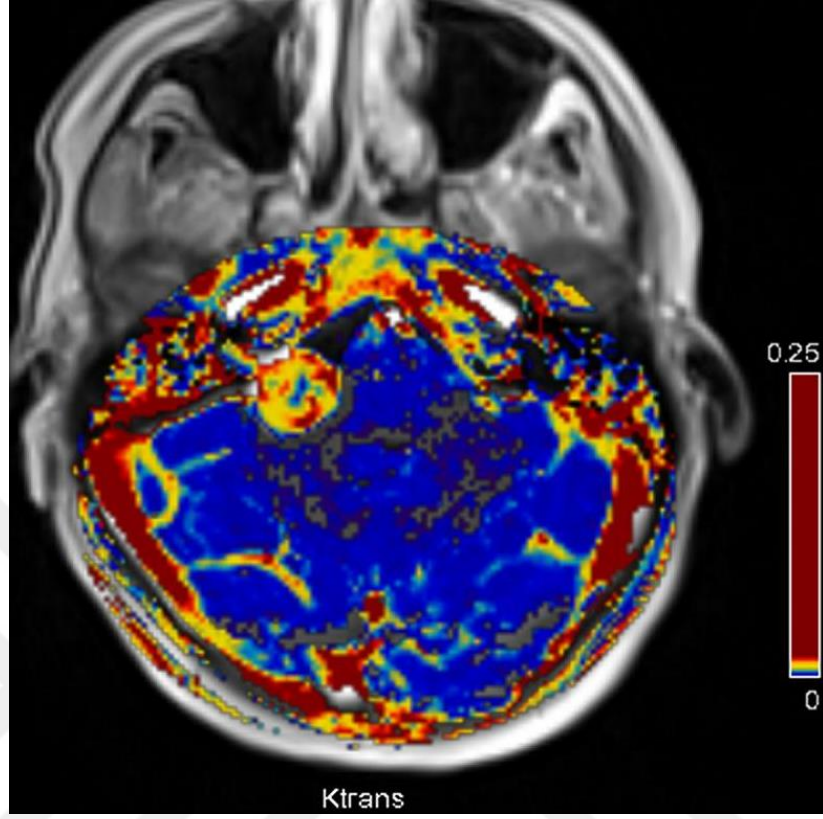
Resim 8: Hacim hesaplamak için tümör sınırlarının çizilmesi üç planda doğrulanması

DCE-MRG verileri çalışma istasyonunda bulunan Tissue 4D (Siemens Healthcare AG), yazılımı kullanılarak analiz edildi. 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 yapılır. Arteriyel input fonksiyonu herhangi bir arter bölgesi işaretlenmeden yazılım programı yardımı ile otomatik olarak tespit edilir. Hareket artefaktları yazılım programı yardımı ile otomatik olarak düzeltildikten sonra kontrast öncesi ve morfolojik veriler dinamik seriler ile eşleştirildi. Daha sonra sinyal yoğunluğu kontrast yoğunluğuna dönüştürülerek kontrast-zaman eğrisi elde edildi. Kinetik modelleme parametre haritası oluşturulması sonrası görüntü üzerinde tümörün kontrast tutulumu gösteren alanlarını kapsayacak şekilde serbest el çizim tekniği ile ROI belirlendi. Tümörün kistik alanları veya normal vasküler yapılar ilgi alanı dışında tutuldu. Kontrol lokalizasyonu olarak karşı serebellar hemisferden normal parankim alanından ölçümler yapıldı ve

daireysel ROI yerleştirildi. Kontrol lokalizasyonundaki ROI' lerin standart olması için ortalama 4 cm çapta seçildi (Resim 9). Kontrast eğrilerinin modellenmesi ile K^{trans} , v_e , k_{ep} ve iAUC parametreleri otomatik olarak hesaplandı. Son olarak çizilen ilgi alanlarına ait parametrik haritalar bütün hastalar için kaydedildi (Resim 10).

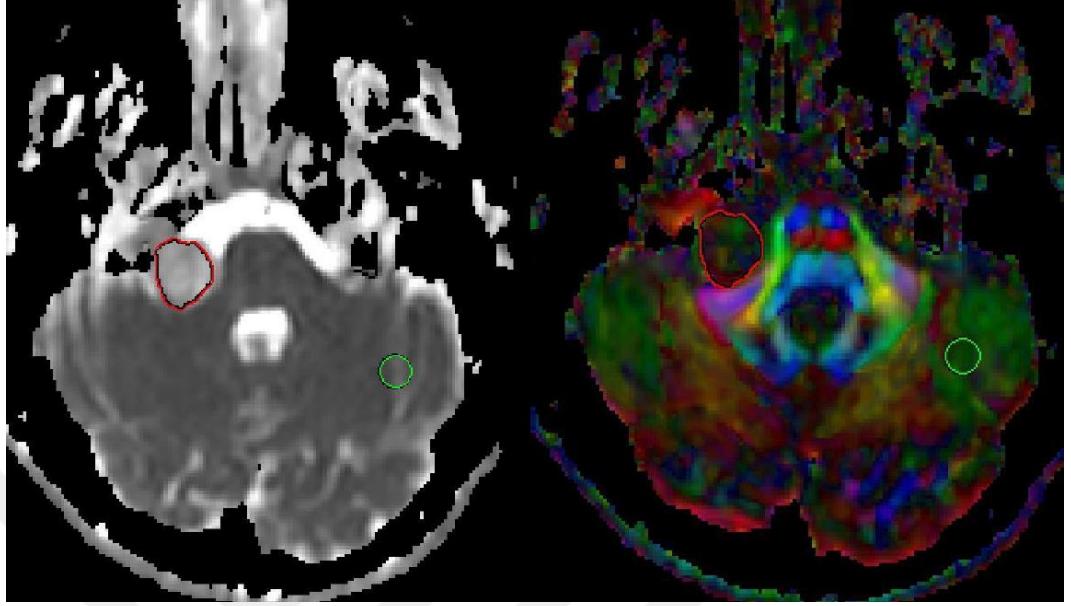


Resim 9: Kontrast öncesi görüntüler ile dinamik görüntülerin eşleştirilmesi ve belirlenen ilgi alanlarından elde edilen kontrast-zaman eğrisi



Resim 10: DCE-MRG görüntülerinin analizi sonucu elde edilen K^{trans} parametrik haritası

DTG verileri çalışma istasyonunda Neuro3D (Siemens Healthcare AG) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Otomatik oluşturulan difüzyon tensör haritaları üzerinde, anatomik görüntüler kılavuzluğunda tümörün kontrast tutulumu gösteren alanlarını kapsayacak şekilde serbest el çizim tekniği ile ROI yerleştirildi. Kontrol lokalizasyonu olarak karşı serebellar hemisferden ölçümler yapıldı. Kontrol lokalizasyonundaki ROI'lerin standart olması için ortalama 4 cm çapta seçildi. Difüzyon tensör haritalarına yerleştirilen ROI'lerden ADC, FA, AD ve RD değerleri ölçüldü (Resim 11).



Resim 11: ADC ve FA haritalarında tümörün tamamını kapsayacak şekilde elle çizilmiş ilgi alanı ve kontrol noktası olarak seçilen karşı serebellar hemisferde yerleştirilmiş dairesel ilgi alanı

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (çeyrekler arası genişlik) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Tedavi öncesi, radyocerrahi sonrası 1. gün ve 3. ayda yapılan DCE-MRG ve DTG ölçümlerine ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılarak Wilks'in Lambda testiyle araştırılırken normalden uzak dağılıma sahip değişkenler yönünden farkın önemliliği Friedman testiyle değerlendirildi. Wilks'in Lambda veya Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda Bonferroni Düzeltmeli çoklu

karşılaştırma veya Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zaman(lar)ı tespit edildi.

Radyocerrahi öncesine göre 1. günde ve 3. ayda, radyocerrahi sonrası 1. güne göre 3. ayda meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları yönünden DTG ile DCE-MRG parametrelerinin hem birbirleri arasında hem de kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı ise Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı t-testi kullanılarak incelendi.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4 BULGULAR

Çalışmaya yaşları 20 ile 79 arasında değişen 12 olgu alınmıştır. Olguların yaş ortalaması $53,7 \pm 17,8$ (yıl) iken 9'u (%75,0) erkek, 3'ü (%25,0) kadın idi. Olguların 6'sında (%50,0) tümör lokalizasyonu sağda iken 6'sında (%50,0) tümör lokalizasyonu solda idi. Olguların 7'sinde (%58,3) tedavi dozu 12 Gy iken 5'inde (%41,7) 13 Gy idi. Olguların 5'inde (%41,7) en az bir eşlik eden patoloji mevcuttu (Tablo 2).

Olgulardan 2'si tedavi sonrası 1.gün kontrole gelemediğinden verilerin analizi ilk üç aylık takibini tamamlayabilen 10 olgu üzerinden yapılmıştır.

Tablo 2. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Hastalar	Yaş	Cinsiyet	Tümör lokalizasyonu	Tedavi dozu (Gy)	Ek patolojiler
1	66	Erkek	Sağ	13	Yok
2	31	Kadın	Sağ	13	Beyin sapı basısı
3	71	Erkek	Sağ	12	Beyin sapı basısı ve hidrosefali
4	62	Kadın	Sol	12	Beyin sapı basısı ve makrokistik yapı
5	35	Erkek	Sol	12	Yok
6	63	Erkek	Sol	12	Beyin sapı basısı
7	20	Erkek	Sol	12	Yok
8	56	Erkek	Sol	13	Yok
9	64	Erkek	Sağ	12	Beyin sapı basısı
10	42	Erkek	Sağ	13	Yok
11	56	Erkek	Sağ	13	Yok
12	79	Kadın	Sol	12	Yok

4.1 Konvansiyonel MRG bulguları

Tablo 3' de tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. gün ve 3. ay ortalama tümör boyutları ve hacmi verilmiştir. Tedavi sonrası 1. günde ve 3. ayda ortalama tümör boyutları (AP, ML, KK) öncesine göre anlamlı düzeyde değişim göstermedi ($p>0,05$).

Ortalama tümör hacmi tedavi öncesine göre 3. ayda artmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,670$).

Tablo 3. Tümör hacmi ve boyutlarının izlem zamanlarına göre değişimi

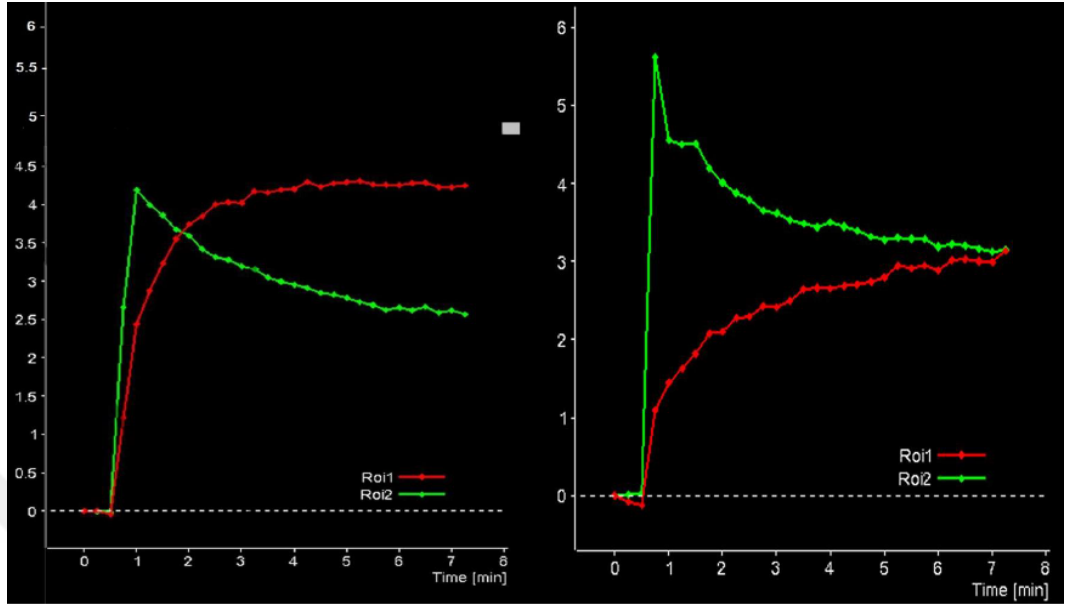
Değişkenler	Tedavi öncesi	1. gün	3. ay	p-değeri
AP (mm)	19,62±7,21	19,77±7,33	19,94±7,39	0,518†
ML (mm)	16,97±6,42	16,82±6,10	16,99±5,64	0,519†
KK (mm)	16,91±6,32	17,25±6,92	17,63±6,72	0,255†
Hacim (ml)	2044,00 (3903,0)	2055,50 (3892,75)	2711,00 (4291,0)	0,670‡

† Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, ‡ Friedman testi.

4.2 DCE-MRG bulguları

4.2.1 Zaman-sinyal eğrilerinin görsel olarak değerlendirilmesi

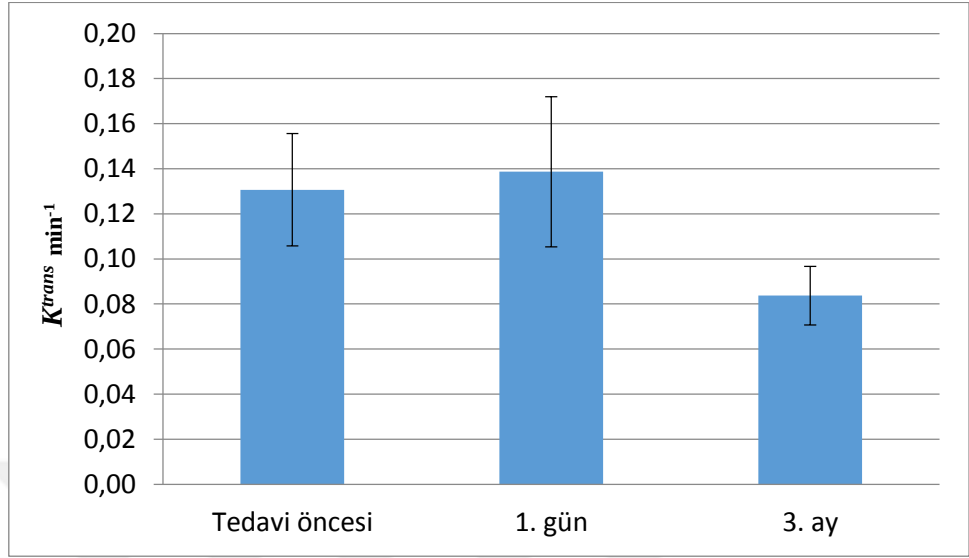
Tüm olgularda zaman-sinyal eğrisinde yavaş kademeli olarak artış ve sonrasında plato fazı izlenmektedir. Tedavi sonrası 3. ayda zaman-sinyal eğrilerinin şekli benzer olarak izlenmiştir. Ancak kontrastlanma hızı ve maksimum sinyal yoğunluğunda azalma dikkati çekmiştir (Resim 12).



Resim 12. Zaman-sinyal eğrilerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda görsel olarak değerlendirilmesi (ROI 1: Tümör dokusu, ROI 2: Vertebral arter)

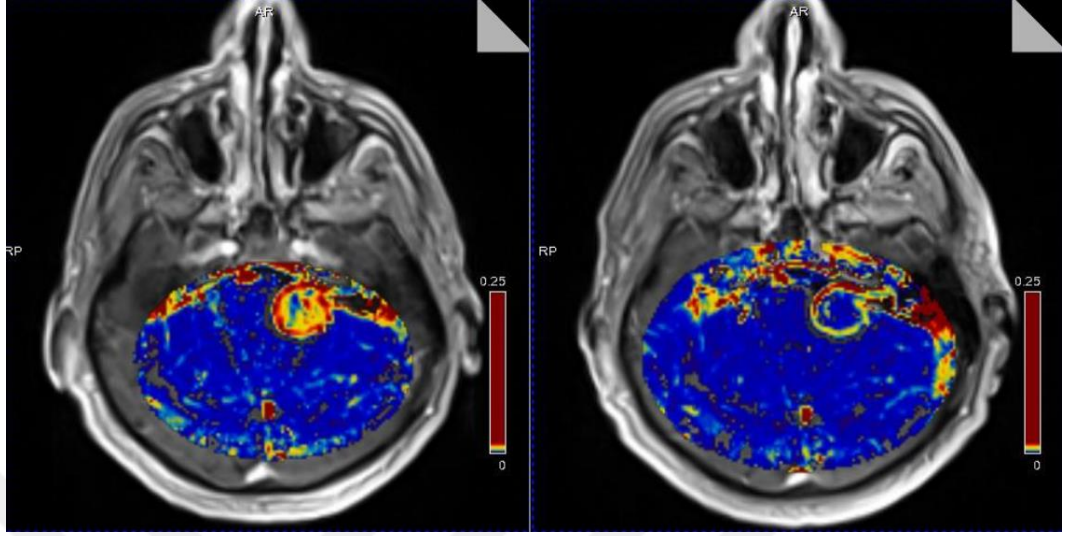
4.2.2 Kantitatif Analiz

Tüm olgularda tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. gün ve 3. ayda ölçülen ortalama K^{trans} , k_{ep} , v_e ve iAUC değerleri tablo 4' de verilmiş olup grafik 1, 2, 3' de görsel olarak sunulmuştur.



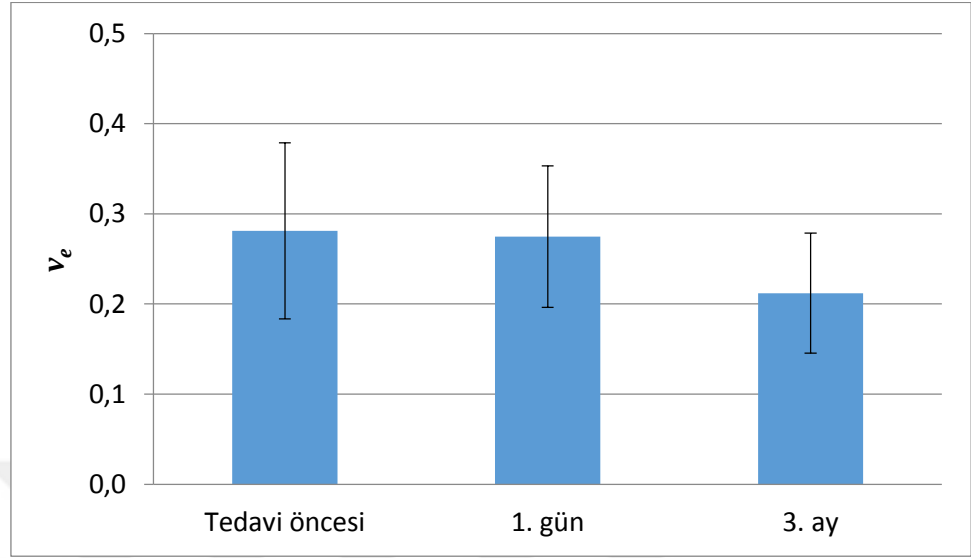
Grafik 1. K^{trans} değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

K^{trans} değerleri izlem zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermiştir ($p<0,001$). Tedavi sonrası 3. ayda ortalama K^{trans} değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. güne göre daha düşüktü ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün arasında ise ortalama K^{trans} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$) (Grafik 1) (Resim 13).



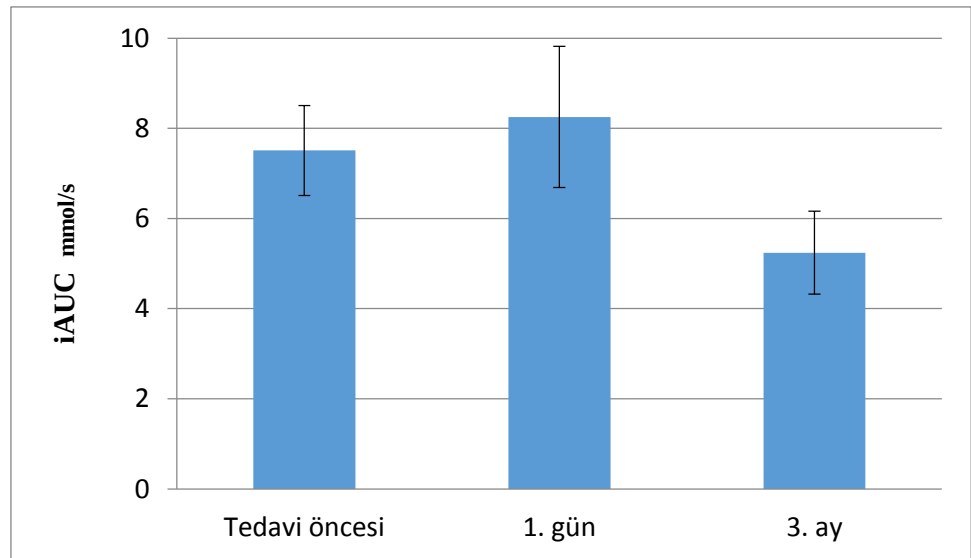
Resim 13. Sol PCA yerleşimli vestibüler schwannom, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda K^{trans} parametrik haritaları

k_{ep} değerlerinde izlem zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p=0,008$) söz konusu farka neden olan durum tedavi sonrası 1. güne göre 3. aydaki k_{ep} değerlerinin daha düşük bulunması idi ($p=0,009$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün ve 3. ay arasında ise k_{ep} değerleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,799$ ve $p=0,028$).



Grafik 2. v_e değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

v_e değerlerinde izlem zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p=0,003$). Tedavi öncesi ve 1. güne göre 3. ayda ortalama v_e değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,008$ ve $p=0,018$). Tedavi öncesi ile 1. gün arasında ise ortalama v_e değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=1,000$) (Grafik 2).



Grafik 3. iAUC değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

iAUC değerlerinde izlem zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p<0,001$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. güne göre, 3. ayda ortalama iAUC değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Tedavi öncesi ile 1. gün arasında ise ortalama iAUC değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,609$) (Grafik 3).

Tablo 4. İzlem zamanlarına göre tümörden ölçülen perfüzyon parametreleri

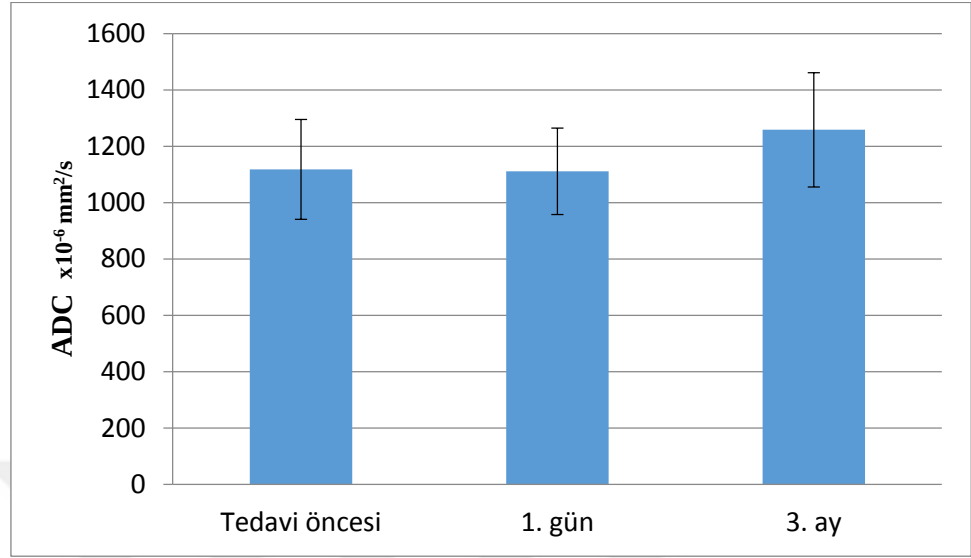
	Tedavi öncesi	1. gün	3. ay	p-değeri
K^{trans} (min^{-1})	$0,13\pm0,02^a$	$0,14\pm0,03^b$	$0,08\pm0,01^{a,b}$	<0,001[†]
k_{ep} (min^{-1})	0,47 (0,23)	0,49 (0,13) ^c	0,42 (0,16) ^c	0,008[‡]
v_e	$0,28\pm0,10^a$	$0,27\pm0,08^b$	$0,21\pm0,07^{a,b}$	0,003[†]
iAUC (mmol/s)	$7,51\pm1,00^a$	$8,25\pm1,57^b$	$5,24\pm0,92^{a,b}$	<0,001[†]

[†] Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, [‡] Friedman testi, a: Tedavi öncesi ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), b: Birinci gün ile 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Birinci gün ile 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,009$).

Serebeller hemisferden tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. gün ve 3. ayda yapılan ölçümlerde perfüzyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

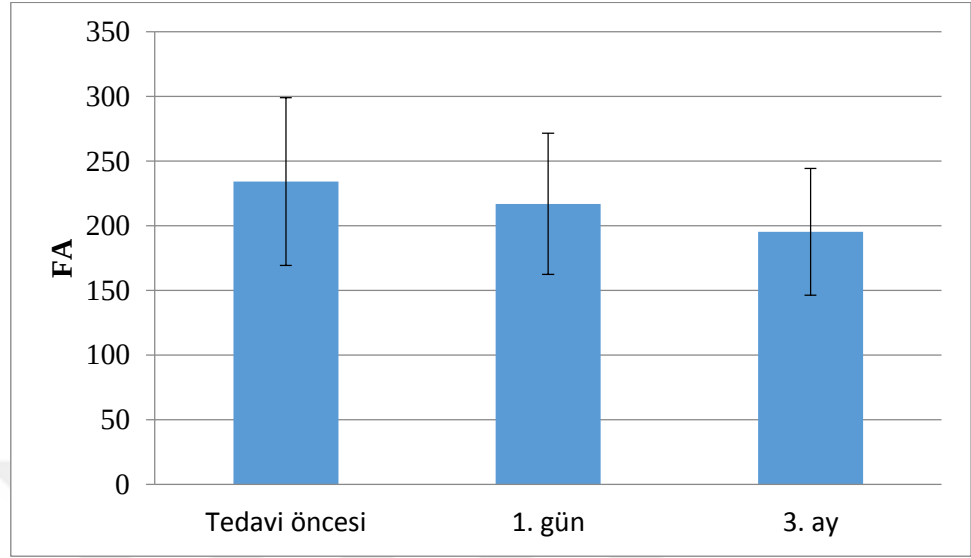
4.3 DTG bulguları

Tüm olgularda tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. gün ve 3. ayda ölçülen ortalama ADC, FA, AD ve RD değerleri tablo 5' da verilmiş olup grafik 4, 5, 6' da görsel olarak sunulmuştur.



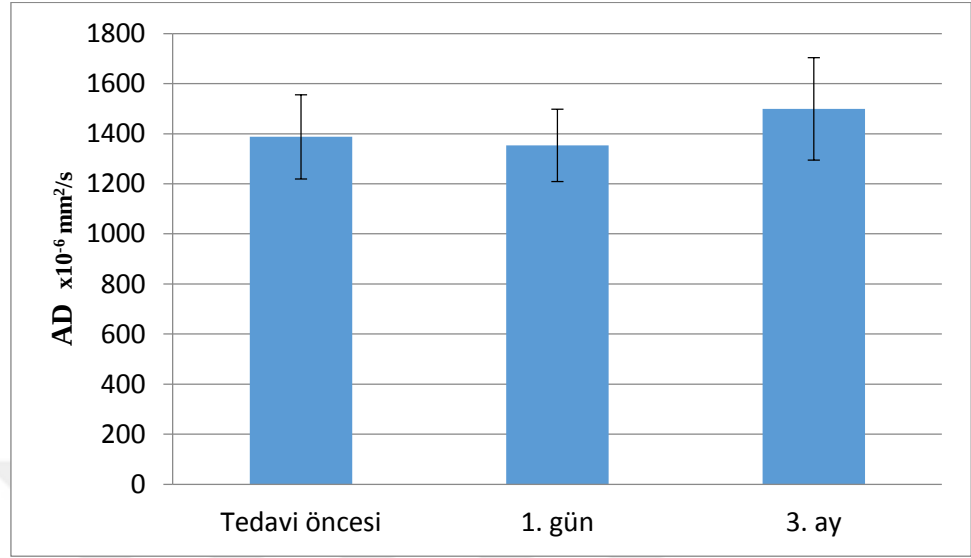
Grafik 4. ADC değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

İzlem zamanlarına göre ortalama ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p=0,002$). Tedavi öncesi ve 1. güne göre 3. ayda ortalama ADC değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,002$). Tedavi ile 1. gün arasında ise ortalama ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=1,000$) (Grafik 4).



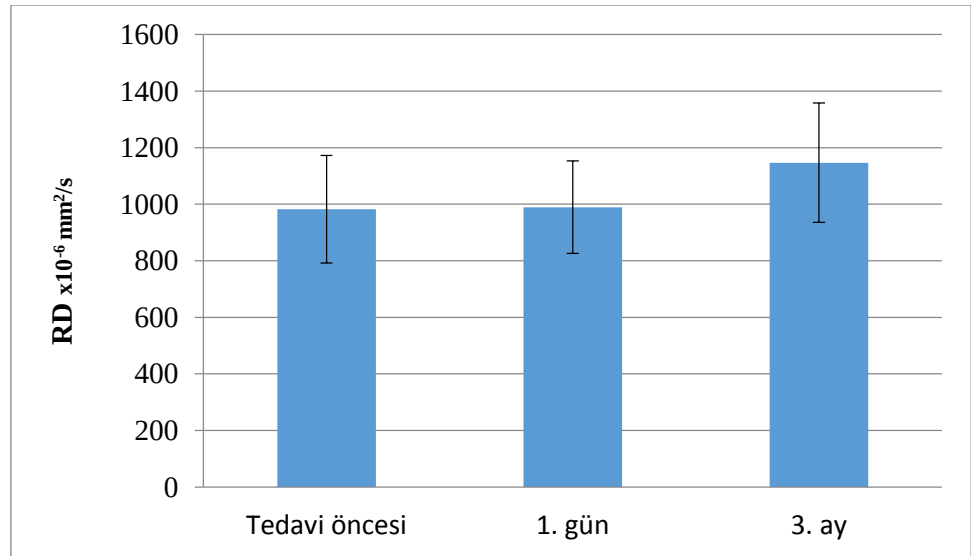
Grafik 5. FA değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

İzlem zamanlarına göre ortalama FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p=0,013$). Tedavi öncesine göre sırasıyla; 1. gün ve 3. ay ortalama FA değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,039$ ve $p=0,012$). Birinci gün ile 3. ay arasında ise ortalama FA değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,149$) (Grafik 5).



Grafik 6. AD değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

İzlem zamanlarına göre ortalama AD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p=0,006$). Tedavi öncesi ve 1. güne göre 3. ayda ortalama AD değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,005$ ve $p=0,003$). Tedavi ile 1. gün arasında ise ortalama AD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,257$) (Grafik 6).



Grafik 7. RD değerlerinin izlem zamanlarına göre değişimi

İzlem zamanlarına göre ortalama RD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p<0,001$). Tedavi öncesi ve 1. güne göre 3. ayda ortalama RD değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,002$). Tedavi ile 1. gün arasında ise ortalama AD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=1,000$) (Grafik 7).

Tablo 5. İzlem zamanlarına göre tümörden ölçülen difüzyon parametreleri

	Tedavi öncesi	1. gün	3. ay	p-değeri †
ADC ($\times 10^{-6}$ mm²/s)	1117,63 $\pm$ 177,15 ^a	1110,72 $\pm$ 153,10 ^b	1258,34 $\pm$ 203,14 ^{a,b}	0,002
FA	0,234 $\pm$ 0,064 ^{a,c}	0,216 $\pm$ 0,054 ^c	0,195 $\pm$ 0,048 ^a	0,013
AD ($\times 10^{-6}$ mm²/s)	1387,30 $\pm$ 168,49 ^a	1353,33 $\pm$ 144,94 ^b	1499,68 $\pm$ 204,50 ^{a,b}	0,006
RD ($\times 10^{-6}$ mm²/s)	982,35 $\pm$ 190,00 ^a	989,40 $\pm$ 163,78 ^b	1146,82 $\pm$ 211,05 ^{a,b}	<0,001

† Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, a: Tedavi öncesi ile 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Tedavi sonrası 1. gün ile 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), c: Tedavi öncesi ile 1. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,039$).

Serebeller hemisferden tedavi öncesi, 1. gün ve 3. ayda yapılan ölçümlerde difüzyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

4.4 Perfüzyon ve difüzyon parametrelerinin karşılaştırması

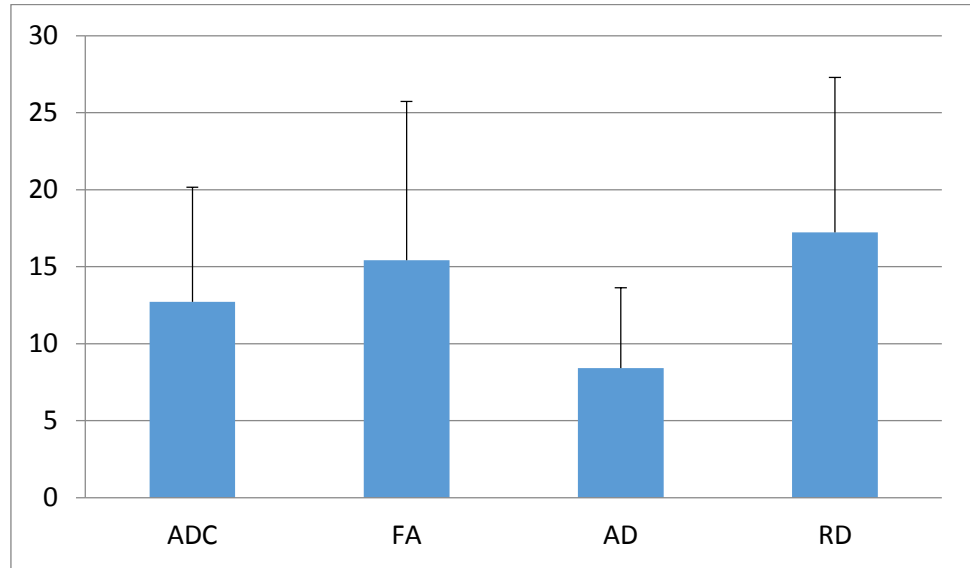
Tablo 6 ve 7' de sırasıyla; tedavi öncesine göre 1. günde, tedavi öncesine göre 3. ayda ve 1. güne göre 3. ayda perfüzyon ve difüzyon parametrelerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları ve standart sapma değerleri verilmiş olup grafik 8 ve 9'da görsel olarak sunulmuştur.

Tablo 6. İzlem zamanlarına göre difüzyon parametrelerinde meydana gelen mutlak değerce yüzdesel değişim miktarları

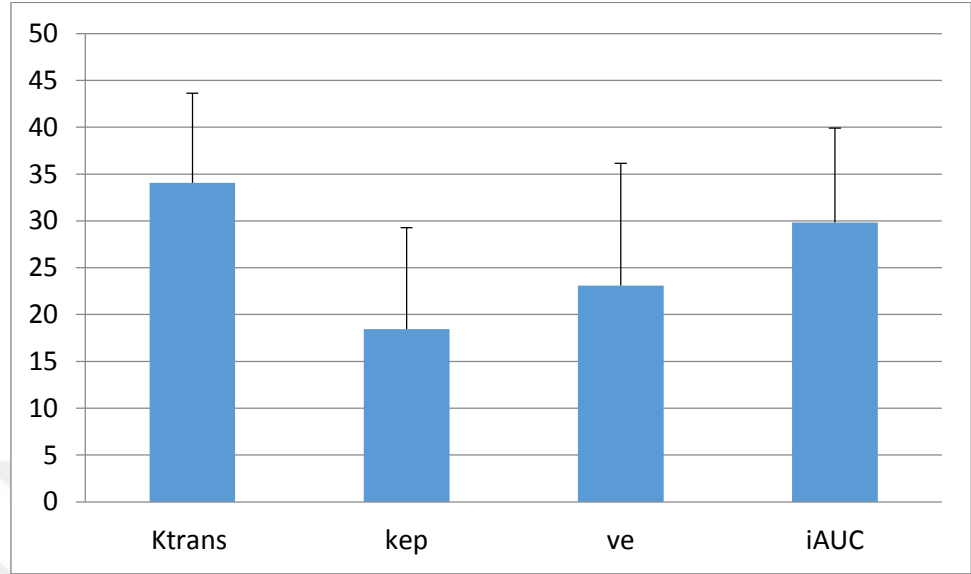
	Tedavi öncesine göre 1. gün	Tedavi öncesine göre 3. Ay	Tedavi sonrası 1. güne göre 3. ay
ADC	2,97±1,95	12,72±7,44	13,41±7,72
FA	6,74±5,80	15,41±10,32	9,10±10,85
AD	3,92±2,00	8,42±5,22	10,88±6,22
RD	3,46±2,14	17,22±10,07	16,14±9,74

Tablo 7. İzlem zamanlarına göre perfüzyon parametrelerinde meydana gelen mutlak değerce yüzdesel değişim miktarları

	Tedavi öncesine göre 1. gün	Tedavi öncesine göre 3. Ay	Tedavi sonrası 1. güne göre 3. Ay
K^{trans}	19,30±19,99	34,05±9,57	36,35±13,86
k_{ep}	16,53±12,90	18,46±10,83	17,67±13,39
v_e	27,47±25,58	23,08±13,07	26,78±13,81
iAUC	19,83±19,58	29,83±10,07	34,36±17,38



Grafik 8. Tedavi öncesine göre 3. ayda difüzyon parametrelerinde mutlak değerce yüzdesel değişimler



Grafik 9. Tedavi öncesine göre 3. ayda perfüzyon parametrelerinde mutlak değerce yüzdesel değişimler

Tedavi öncesine göre 1. günde difüzyon ölçümlerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları ile perfüzyon ölçümlerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.001$).

Tedavi öncesine göre 3. ayda ADC' ye göre K^{trans} parametresinde mutlak değerce yüzdesel olarak daha fazla değişim meydana gelmiştir ($p<0,001$). Tedavi öncesine göre 3. ayda AD' ye göre sırasıyla; K^{trans} ve iAUC' parametrelerinde mutlak değerce yüzdesel olarak daha fazla değişim meydana gelmiştir ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Diğer difüzyon ölçümlerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları ile perfüzyon ölçümlerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları arasında ise Bonferroni

Düzeltilmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.001$) (Grafik 8).

Tedavi sonrası 1. güne göre 3. ayda AD' ye göre K^{trans} parametresinde mutlak değerce yüzdesel olarak daha fazla değişim meydana gelmiştir ($p<0,001$). Diğer difüzyon ölçümlerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları ile perfüzyon ölçümlerinde meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.001$).

Tedavi öncesine göre 1. günde, tedavi öncesine göre 3. ayda ve tedavi sonrası 1. güne göre 3. ayda meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları yönünden difüzyon parametrelerinin (ADC, FA, AD ve RD) birbirleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.001$)

Tedavi öncesine göre 1. günde, tedavi öncesine göre 3. ayda ve tedavi sonrası 1. güne göre 3. ayda meydana gelen mutlak değerce ortalama yüzdesel değişim miktarları yönünden perfüzyon parametrelerinin (K^{trans} , k_{ep} , v_e , iAUC) birbirleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.001$).

5 TARTIŞMA

Radyocerrahi vestibüler schwannomlu hastalarda tercih edilen tedavi yöntemi olup, yöntemin uzun dönem takiplerde tümör kontrol oranları %90'ın üzerinde bulunmuştur. Tümör boyutunda büyüme olmaması ya da tümör boyutunun küçülmesi radyolojik tümör kontrolü olarak isimlendirilir. Radyolojik tümör büyümesi için global bir sınıflama mevcut değildir (10-12). Radyocerrahi sonrası tümör boyutlarındaki artış her zaman tedavi başarısızlığı anlamına gelmemektedir. Olguların yaklaşık %80'inde geçici tümör şişmesi (pseudoprogresyon) meydana gelir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda geçici tümör şişmesi (pseudoprogresyon) insidansı %25-62 arasında raporlanmıştır. Çalışmalar arasında oranların bu kadar farklılık göstermesinin geçici tümör şişmesi tanımının açık olarak yapılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda geçici tümör şişmesi tümör hacminin tedavi öncesi tümör hacminden daha az olması olarak tanımlanırken, bazılarında ise son kontrol MR incelemesine göre değerlendirme yapılmıştır. Radyocerrahi sonrası geçici tümör şişmesine bağlı boyut artışı tipik olarak 6-7 aylar arasında pik yapar ve 1 ila 3 yıla kadar sürebilir (60). Meijer ve ark. çalışmasında radyocerrahi sonrası geçici boyut artışı gösteren tümörlerin ortalama 34. ayda başlangıç hacimlerine geri döndüğünü ve bu durumun 55 aya kadar uzayabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle geçici tümör şişmesini gerçek boyut artışından ayırt etmek için 5 yıla kadar takip önermişlerdir (60). Hayhurst ve Zadeh ise geçici tümör şişmesinin 6. ayda başladığını, 24. aya kadar gerileme gösterdiğini ve bu

nedenle 24 aydan önce tedavi başarısızlığından bahsetmenin zor olduğunu belirtmişlerdir (61).

Çalışmamızda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tümör boyutlarında radyocerrahi sonrasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama tümör hacmi ise 3. ayda tedavi öncesine göre artış göstermiştir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yapılan çalışmalarda da hacimsel ölçümlerin lineer boyut ölçümüne göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (60). Bu aşamada morfolojik bulguları tedavi yanıtı açısından yorumlamak zordur. Tümör hacminde oluşan artışlar geçici tümör şişmesini veya gerçek boyut artışına bağlı olabilir. Bu ayrım için hastaların uzun dönem takip edilmesi gerekebilir. Uzun dönem takip gerçek boyut artışı gösteren lezyonların gözden kaçmasına ve tedavinin gecikmesine yol açacaktır. Tüm bunlar dikkate alındığında hastalarımızın morfolojik bulguları ile erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirmemiz mümkün değildir.

Erken dönemde tedaviye bağlı değişiklikler DCE-MRG ve DTG gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilir. Bu değişiklikler erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirmede ve tümör morfolojik yapısında meydana gelen değişiklikleri yorumlamada yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası erken dönemde DCE-MRG ve DTG parametrelerinde meydana gelen değişikliklerin tedavi yanıtını değerlendirmede faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

DCE-MRG dokunun mikrovasküler yapısını ve fonksiyonunu non-invaziv kantitatif olarak değerlendirebilen görüntüleme tekniğidir. Bu görüntüleme tekniği ile doku kontrastlanma paterni görsel olarak değerlendirilebileceği gibi, elde

edilen kantitatif parametreler ile doku kan akımı ve permeabilitesi de değerdendirilebilir (1, 5, 6).

Ikushima ve ark.'nın yaptığı çalışmada vestibüler schwannomlar yavaş ve kademeli olarak artan kontrast tutulumu göstermiştir (24). Bu eğri paterni lezyonların benign karakterli olduğunu desteklemektedir. Kuhl ve ark. yaptıkları çalışmada benign karakterli meme lezyonlarının daha çok yavaş artış gösteren veya hızlı artış gösterip plato fazına ulaşan eğri şekline sahip olduğunu göstermiştir (62). Çalışmamızda tümörden elde edilen sinyal-zaman eğrilerinde yavaş kademeli olarak artış ve sonrasında plato fazı izlenmiştir. İnceleme süresi boyunca kontrast madde yıkanması izlenmemiştir. Sinyal-zaman eğrisinin şekli daha önce yapılan çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Sinyal-zaman eğrisinin görsel olarak incelenmesi tedavi yanıtını değerdendirmede faydalı olabilir. Woolf ve ark. meme kanserli hastalar ile yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrasında sinyal-zaman eğrilerinin şeklinde değişiklik meydana geldiğini saptamıştır (63). Bizim alışmamızda tedavi sonrasında sinyal-zaman eğrilerinin şekli benzer olmakla birlikte maksimum sinyal intensitesi tedavi sonrası azalmıştır.

Literatürde kantitatif analiz ile elde edilen perfüzyon parametrelerinin tedavi yanıtı ve uzun süreli sağ kalımı öngörmek için biyolojik belirteçler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (1, 3, 5, 6). Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda neoadjuvan sitotoksik kemoterapi sonrasında K^{trans} ve benzeri parametrelerde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu alışmalarda K^{trans} değerindeki

düşme oranının daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64, 65). Bevacizumab ve tirozin kinaz inhibitörleri (cediranib, sorafenib, sunitinib) ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (1, 4). Almeida- Freitas ve ark. ise beyin metastazlı olgularda radyocerrahi sonrası 4 ile 8. haftalarda erken dönemde K^{trans} değerlerinde anlamlı düşüş saptamıştır. Aynı çalışmada tedavi sonrası K^{trans} değerlerinde artış saptanan hastalarda progresyon riski daha fazla olduğu ve K^{trans} parametresinin hastalıksız sağ kalımı öngörmeye yardımcı olabileceğini savunulmuştur (66).

Li ve ark.'nın Nörofibromatozis tip 2 hastalarında yaptığı çalışmada vestibüler schwannom için ortalama K^{trans} değeri $0,101 \pm 0,033 \text{ min}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bevacizumab tedavisi sonrası 3. ayda ortalama K^{trans} değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (67). Yedi vestibüler schwannom hastasını içeren bir başka çalışmada ise ortalama K^{trans} değerini $0,12 \pm 0,01 \text{ min}^{-1}$ olarak bulunmuştur (68). Çalışmamızda tedavi öncesi K^{trans} değerleri $0,075-0,154 \text{ min}^{-1}$ aralığında değişmekte olup ortalama $0,129 \pm 0,03 \text{ min}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Elde edilen değerler benzer olmakla birlikte farklılıkların MR çekim protokollerine ve farmakokinetik modellemeye bağlı olduğu düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda perfüzyon parametrelerinin antianjiojenik ilaçlarla tedavi sonrası hemen değişebileceği gösterilmiştir. Bu ilaçlar dakikalar ve saatler içerisinde doku perfüzyonunda azalmaya neden olur (4, 69). Jackson ve ark.'nın yaptığı çalışmada vestibüler schwannomlu olgularda antianjiojenik tedavi sonrası 3. günde K^{trans} değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (68). Radyocerrahi sonrası ise

erken dönemde akut hiperemiye bağılı perfüzyon ve permeabilite parametrelerinde artış görülebileceğı, bu durumun progresyon olarak değeriendirilmemesi gerektiğı belirtilmiştir. Geç dönemde ise perfüzyon parametrelerinin azaldığı gösterilmiştir (4, 69). Literatürde radyocerrahi sonrası vestibüler schwannomlar ile yapılmış DCE-MRG çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda radyocerrahi sonrası 1. günde ortalama K^{trans} ve iAUC değeriğinde artış söz konusu olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum incelemenin tedavi sonrası çok erken zamanda (1. gün) yapılmış olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca daha çok hasta ile yapılacak prospektif çalışmalarda erken dönemde oluşan perfüzyon artışı gösterilebilir. Üçüncü ayda K^{trans} , v_e ve iAUC değeriğinde tedavi öncesi ve 1. gün değeriğine göre azalma saptadık. K^{trans} ve iAUC değeriğindeki azalma radyocerrahi sonucu oluşan vasküler hasara bağılı olabilir. K^{trans} değeriğinin azalması tümör dokusundaki perfüzyonun ve permeabilitenin azaldığını göstermektedir. Radyocerrahi sonrası oluşan nekroza bağılı olarak tümör dokusunda ekstrasellüler sıvıda azalma meydana gelir. Bu durumun V_e değeriğinin azalması ile ilişkili olduğu düşünölmüştür. iAUC ise basit şekilde dokudaki kontrast birikiminin azaldığını göstermekte olup çalışmamızda diğeri kantitatif parametrelere benzer değişim göstermiştir. iAUC fizyolojik olarak spesifik olmayıp kantitatif parametrelerin bütününi temsil eder.

Radyoterapi sonrası erken dönemde endotel hücrelerinin ölümi ve apoptozisi sonucu kapiller permeabilite artışı olabilir. Daha sonra ise oklüziv vasküler patern gelişir ve kapiller permeabilite kademeli olarak azalır. Erken subakut fazda (haftalar-aylar) vasküler kollaps ile trombüs oluşumuna sekonder

vasküler oklüzyon görülür. Geç fazda ise damar duvarında fibrinoid dejenerasyon, endotel ve perisit hücrelerinin proliferasyonu görülür (4, 69).

DAG tümör dokusunda henüz morfolojik değişiklikler oluşmadan hücresel düzeyde oluşan yapısal değişiklikleri tespit edebilir ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olur. Yapılan klinik ve klinik öncesi çalışmalarda, DAG' nin erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirmede duyarlı bir teknik olduğu gösterilmiştir. DAG ile dokudaki su moleküllerinin ortalama difüzyon büyüklüğü yönden bağımsız olarak ölçülür ve izotropik difüzyonu gösterir. DTG ise su moleküllerinin büyüklüğünü ve yönünü ölçerek tümör dokusundaki anizotropik difüzyon hakkında bilgi verebilir. DTG tedavi sonrası dokuda oluşan anizotropik değişiklikleri göstererek erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir. DTG ile genelde FA, ADC, AD ve RD parametreleri elde edilir. ADC izotropik difüzyon, FA ise anizotropik difüzyonun özelliğini yansıtır.

Neoplastik dokuların özelliklerini belirlemek için yapılan DTG çalışmalarında tutarlılık olmaması, difüzyon parametrelerinin klinik uygulamada kullanımlarını güçleştirmektedir. DTG parametrelerinden doku özelliklerini en çok yansıtan parametre izotropik difüzyonu gösteren ADC'dir. Yapılan çalışmalarda ADC ile tümör sellüleritesi arasındaki ilişki ortaya konmuştur (7). Ayrıca literatürde, ADC'nin kemoterapi ve radyoterapi sonrası tedavi izleminde, tedavi yanıtını öngörmeye ve tedavi sonrası prognozu öngörmeye biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (3). Literatürde tedavi yanıtını

değerlendirmede FA kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. AD ve RD ile ilgili henüz çalışma bulunmamaktadır.

Radyocerrahi veya sitotoksik kemoterapi sonrası tümör dokusunda hücre ölümü ve apoptozis ve hücre membran bütünlüklerinde kayıp oluşur. Bu durumda izotropik difüzyon artar, anizotropik difüzyon ise azalır. Dolayısı ile ADC değerlerinde artış, FA değerlerinde azalma beklenir (1-3, 7, 8).

Chuang ve ark. vestibüler schwannomlu 31 olguda radyocerrahi sonrası ADC değerlerinde artış olduğunu gösterilmiş olup, ortalama ADC değerleri tedavi öncesi $1,06 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, tedavi sonrası $1,72 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Üç hasta, boyut artışı görülmesine rağmen ADC değerleri arttığı için geçici tümör şişmesi ile uyumlu kabul edilmiştir (70). Lin ve ark. ise 6 vestibüler schwannom hastası ile yaptığı çalışmada radyocerrahi sonrası ADC değerinin tedavi sonrası erken dönemde düşüş gösterdiğini, daha sonra ise artış gösterdiğini belirtmiştir (71). Çalışmamızda ortalama ADC değerleri tedavi öncesi $1,117 \pm 0,177 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, tedavi sonrası 1. gün $1,110 \pm 0,153 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, tedavi sonrası 3. ay $1,258 \pm 0,203 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası 3. ayda ADC değerinde yükselme izlenmiş olup 1. günde ADC değerinde farklılık saptanmamıştır. Radyocerrahi öncesi ADC değerlerimiz literatür ile benzer olup radyocerrahi sonrası artış göstermiştir. Radyocerrahi sonrasında ortalama ADC değerlerinde farklılıklar mevcut olup bu durumun tedavi sonrası geçen süre ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Takip süresi arttıkça ADC değerlerindeki artış devam edebilir. Yapılacak prospektif çalışmalar ile zamana bağlı ADC

değerlerindeki progresif artış gösterilebilir. Çalışmamızda AD ve RD değerleri, ADC' ye benzer şekilde radyocerrahi sonrasında 3. ayda artış göstermiştir. Tedavi sonrası 1. günde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Lin ve ark. çalışmasında radyocerrahi sonrası FA değerlerinin 2. haftada azalmaya başladığını ve bu azalmanın 24. haftaya kadar devam ettiğini belirtmiştir (71). Bir diğer çalışmada vestibüler schwannom için ortalama FA değerleri radyocerrahi öncesi $0,30 \pm 0,07$, radyocerrahi sonrası 12. haftada ise $0,25 \pm 0,06$ olarak bulunmuş olup tedavi sonrasında ortalama FA değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (72). Çalışmamızda FA değeri tedavi öncesinde ortalama $0,234 \pm 0,064$, tedavi sonrası 1. gün $0,216 \pm 0,054$, tedavi sonrası 3. ay $0,195 \pm 0,048$ olarak bulunmuştur. Tedavi sonrasında 1. gün ve 3. ayda FA değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Literatürde ortalama FA değerleri bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık literatürde yapılan çalışmanın 4 hasta ile yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca MR çekim protokolleri ve yapılan analiz yöntemlerinin farklı olması da bu durumu etkileyebilir.

Radyocerrahi sonrası vestibüler schwannomlu hastalarda erken dönemde hücre şişmesi ve doku mikroyapısında değişiklikler meydana gelir. Doku anizotropisinin bozulmasına bağlı erken dönemde FA değerinde azalma görülür. Oluşan mikroyapısal değişiklikler vestibüler schwannomun yapısındaki uzun iğsi hücrelerin hasarına bağlı olabilir. Geç dönemde ise nekroz ve apoptozis belirgin hale gelir. FA değerinde azalma devam eder ve ADC değerinde artış izlenir. Geç

dönemde FA değeriindeki azalmanın devam etmesi doku anizotropik yapısının geri dönüşümsüz olarak hasarlandığını gösterir. RT sonrası erken dönemde ADC' nin değişimi konusunda literatürde farklı bilgiler mevcuttur. Erken dönemde ADC değeriindeki değişikliklerin farklılık gösterebileceği belirtilmiştir. RT' ye bağlı hücrelerde oluşan şişme su moleküllerinin difüzyonunda kısıtlama oluşturur. Akut dönemde oluşan hiperemi ise perfüzyon artışına dolayısı ile ekstrasellüler sıvı miktarının artmasına neden olur. Bu durum hücre şişmesine bağlı olarak oluşan difüzyon kısıtlanmasını maskeleyebilir hatta difüzyon artışına yol açabilir. Bu nedenle radyocerrahinin ilk günlerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anizotropik difüzyonu gösteren FA' nin daha değerli olduğunu düşünmekteyiz.

DCE-MRG ve DTG parametreleri arasında yapılan karşılaştırmalarda radyocerrahi sonrasında K^{trans} parametresindeki mutlak değerce yüzdesel değişimin ADC' ye göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. AD' ye göre K^{trans} ve iAUC değeriinde meydana gelen değişimler daha anlamlı bulunmuştur. DCE-MRG ve DTG parametrelerinde radyocerrahi sonrası oluşan değişimlerin karşılaştırılabilmesi için daha çok hasta ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda radyocerrahiye bağlı tümör dokusunda oluşan fonksiyonel değişiklikler DTG ve DCE-MRG ile erken dönemde henüz morfolojik değişiklikler olmadan gösterilmiştir. Difüzyon ve perfüzyon parametreleri radyocerrahi sonrası erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirmede biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. Erken dönemde radyocerrahiye bağlı oluşan geçici tümör şişmesi gerçek boyut artışından ayırt edilebilir ve gereksiz terapötik

girişimler önlenir. Uzun dönem takibe gerek kalmadan gerçek boyut artışı gösteren hastalarda ayırt edilebileceği için ek terapötik yaklaşımlar erken dönemde yapılabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları arasında doku tanısının olmaması, örneklem sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması bulunmaktadır. Ancak radyocerrahi ile tümör kontrol oranları %90'nın üzerinde bulunmuştur. DCE-MRG verilerinin analizinde yazılım programında her hasta için standart AIF kullanılması bir diğer dezavantajdır. Ancak değerlendirmelerin aynı hastalarda yapılması bu dezavantajı ortadan kaldırmaktadır. DCE-MRG' de ROI analizi ortalama perfüzyon parametrelerinin hesaplanması heterojen tümör dokusu içinde oluşan bölgesel değişiklikleri göz ardı edebilir. Ayrıca ROI analizinin kullanıcı bağımlı olması nedeniyle heterojen yapıdaki tümör dokusunda oluşan değişiklikleri göstermek için histogram analizinin kullanılması daha yararlı olabilir. DTG analizinde de elle çizilen ROI yönteminin kullanılması dezavantajdır. ROI yöntemi ile ortalama difüzyon değerleri hesaplanabilir. Bu heterojen yapıdaki tümörün özelliklerini tam olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle fonksiyonel difüzyon haritalarının histogram analizi ile değerlendirilmesi ve vöksel tabanlı analiz programlarının kullanılması heterojen tümör dokusundaki oluşan değişiklikleri daha iyi gösterebilir.

6 SONUÇ

Vestibüler schwannomlu hastalarda radyocerrahi sonrası erken dönemde tedavi yanıtını değerlendirmek açısından morfolojik bulgular yetersizdir. DCE-

MRG ve DTG radyocerrahi sonrası oluşan fonksiyonel değişiklikleri erken dönemde gösterebilen ve morfolojik değişikliklerin yorumlanmasını kolaylaştıran, böylelikle radyocerrahi sonrasında tedavi yanıtını izlemede ve tedavi yanıtını öngörmede kullanılabilecek değerli görüntüleme yöntemleridir.



7 KAYNAKLAR

1. Abramson RG, Arlinghaus LR, Dula AN, Quarles CC, Stokes AM, Weis JA, et al. MR Imaging Biomarkers in Oncology Clinical Trials. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2016;24(1):11-29.
2. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric Imaging of Tumor Response to Therapy 1. Radiology. 2010;256(2):348-64.
3. Xu Q-G, Xian J-F. Role of Quantitative Magnetic Resonance Imaging Parameters in the Evaluation of Treatment Response in Malignant Tumors. Chinese medical journal. 2015;128(8):1128.
4. García-Figueiras R, Padhani AR, Baleato-González S. Therapy Monitoring with Functional and Molecular MR Imaging. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2016;24(1):261-88.
5. 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.
6. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2009;17(2):277-89.
7. Huston JM, Field AS. Clinical applications of diffusion tensor imaging. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2013;21(2):279-98.
8. 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(5):441-67.

9. Talas DÜ, Onur İ, Vayısoglu Y. Akustik Nörinom. Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics. 2015;8(3):74-84.
10. Flickinger J, Kondziolka D, Niranjan A, Voynov G, Maitz A, Lunsford L. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2003;57(2):S325.
11. Wowra B, Muacevic A, Jess-Hempfen A, Hempel J-M, Müller-Schunk S, Tonn J-C. Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience. Special Supplements. 2005;102:114-8.
12. Battista RA. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. Otolaryngologic Clinics of North America. 2009;42(4):635-54.
13. Skolnik AD, Loevner LA, Sampathu DM, Newman JG, Lee JY, Bagley LJ, et al. Cranial Nerve Schwannomas: Diagnostic Imaging Approach. RadioGraphics. 2016;36(5):1463-77.
14. Osborn AG. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy: Amirsys; 2012.
15. Bonneville F, Savatovsky J, Chiras J. Imaging of cerebellopontine angle lesions: an update. Part 1: enhancing extra-axial lesions. European radiology. 2007;17(10):2472-82.
16. Gonzalvo A, Fowler A, Cook RJ, Little NS, Wheeler H, McDonald KL, et al. Schwannomatosis, sporadic schwannomatosis, and familial schwannomatosis: a surgical series with long-term follow-up: clinical article. Journal of neurosurgery. 2011;114(3):756-62.

17. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
18. Gomez-Brouchet A, Delisle M, Cognard C, Bonafe A, Charlet J, Deguine O, et al. Vestibular schwannomas: correlations between magnetic resonance imaging and histopathologic appearance. *Otology & neurotology*. 2001;22(1):79-86.
19. Alkan O. Dinamik Kontrastlı Duyarlılık Ağırlıklı Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics*. 2014;7(2):82-7.
20. Lakshmi M, Glastonbury CM. Imaging of the cerebellopontine angle. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2009;19(3):393-406.
21. Mohan S, Hoeffner E, Bigelow DC, Loevner LA. Applications of magnetic resonance imaging in adult temporal bone disorders. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2012;20(3):545-72.
22. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors at MR Imaging 1. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
23. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006;24(4):817-24.

24. Ikushima I, Korogi Y, Kuratsu J, Hirai T, Hamatake S, Takahashi M, et al. Dynamic MRI of meningiomas and schwannomas: is differential diagnosis possible? *Neuroradiology*. 1997;39(9):633-8.
25. Vogl TJ, Mack M, Juergens M, Bergman C, Grevers G, Jacobsen T, et al. Skull base tumors: gadodiamide injection--enhanced MR imaging--drop-out effect in the early enhancement pattern of paragangliomas versus different tumors. *Radiology*. 1993;188(2):339-46.
26. Cha S, Yang L, Johnson G, Lai A, Chen M-H, Tihan T, et al. Comparison of microvascular permeability measurements, Ktrans, determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas. *American journal of neuroradiology*. 2006;27(2):409-17.
27. Satar B, Arslan HH. Vestibüler Schwannom Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. *Turkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics*. 2013;6(3):85-100.
28. Oysul K. Baş-Boyun Tümörlerinde Stereotaktik Radyocerrahi ve Stereotaktik Radyoterapi. *Turkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics*. 2010;3(4):82-7.
29. Peker S, Pamir MN. Radiosurgical Treatment of Schwannomas. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurosurgery Special Topics*. 2009;2(1):35.
30. Peker S, Pamir MN. History of Radiosurgery and Applications. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurosurgery Special Topics*. 2009;2(1):1.

31. Linskey ME. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannoma: a Leksell Gamma Knife Society 2000 debate. *Journal of neurosurgery*. 2000;93:90-2.
32. Abacıoglu U, Atasoy BM. Radyocerrahinin Radyobiyojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics*. 2009;2(1):7-12.
33. Chin LS, Regine WF. Principles and practice of stereotactic radiosurgery: Springer Science & Business Media; 2010.
34. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Kunihiro T, Inoue Y. Acoustic neuroma: consensus on systems for reporting results: Springer Science & Business Media; 2012.
35. Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE. Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *Journal of neuro-oncology*. 2011;103(1):1-17.
36. Regis J, Delsanti C, Roche P, Thomassin J, Pellet W. [Functional outcomes of radiosurgical treatment of vestibular schwannomas: 1000 successive cases and review of the literature]. *Neuro-Chirurgie*. 2004;50(2-3 Pt 2):301-11.
37. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *Special Supplements*. 2005;102:195-9.
38. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, et al. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. *Neurosurgical review*. 2011;34(3):265-79.

39. Dewan S, Norén G. Retreatment of vestibular schwannomas with Gamma Knife surgery. 2008.
40. Griffith B, Jain R. Perfusion imaging in neuro-oncology: basic techniques and clinical applications. *Radiologic Clinics of North America*. 2015;53(3):497-511.
41. Brandão LA, Shiroishi MS, Law M. Brain tumors: a multimodality approach with diffusion-weighted imaging, diffusion tensor imaging, magnetic resonance spectroscopy, dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2013;21(2):199-239.
42. Ferré J-C, Shiroishi MS, Law M. Advanced techniques using contrast media in neuroimaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2012;20(4):699-713.
43. Ada E, Tuncel SA. Dinamik-Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Klinik Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics*. 2014;7(2):96-102.
44. Smith DS, Welch EB, Li X, Arlinghaus LR, Loveless ME, Koyama T, et al. Quantitative effects of using compressed sensing in dynamic contrast enhanced MRI. *Physics in medicine and biology*. 2011;56(15):4933.
45. 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.

46. Heidemann RM, Özsarlak Ö, Parizel PM, Michiels J, Kiefer B, Jellus V, et al. A brief review of parallel magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2003;13(10):2323-37.
47. Jackson A, O'Connor JP, Parker GJ, Jayson GC. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(12):3449-59.
48. 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;2012.
49. Lawrence KSS, Lee T-Y. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1998;18(12):1365-77.
50. Parker GJ, Buckley DL. Tracer kinetic modelling for T1-weighted DCE-MRI. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*: Springer; 2005. p. 81-92.
51. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999;10(3):223-32.
52. Gezer NS. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve Santral Sinir Sistemi Hastalıklarındaki Yeri. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics*. 2014;7(2):66-74.

53. Bulakbası N, Yılmaz SG. Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Klinik Uygulamaları. Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics. 2014;7(2):57-65.
54. de Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2011;19(1):1-22.
55. Yang E, Nucifora PG, Melhem ER. Diffusion MR imaging: basic principles. Neuroimaging Clinics of North America. 2011;21(1):1-25.
56. Bammer R, Holdsworth SJ, Veldhuis WB, Skare ST. New methods in diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2009;17(2):175-204.
57. Sundgren P, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji S, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. Neuroradiology. 2004;46(5):339-50.
58. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. American Journal of Neuroradiology. 2004;25(3):356-69.
59. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. Neuroimage. 2000;11(6):805-21.
60. Meijer O, Weijmans E, Knol D, Slotman B, Barkhof F, Vandertop W, et al. Tumor-volume changes after radiosurgery for vestibular schwannoma:

implications for follow-up MR imaging protocol. American Journal of Neuroradiology. 2008;29(5):906-10.

61. Hayhurst C, Zadeh G. Tumor pseudoprogression following radiosurgery for vestibular schwannoma. Neuro-oncology. 2012;14(1):87-92.

62. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke Jr, et al. Dynamic breast mr imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? 1. Radiology. 1999;211(1):101-10.

63. Woolf DK, Padhani AR, Taylor NJ, Gogbashian A, Li SP, Beresford MJ, et al. Assessing response in breast cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Are signal intensity–time curves adequate? Breast cancer research and treatment. 2014;147(2):335-43.

64. Baar J, Silverman P, Lyons J, Fu P, Abdul-Karim F, Ziats N, et al. A Vasculature-Targeting Regimen of Preoperative Docetaxel with or without Bevacizumab for Locally Advanced Breast Cancer: Impact on Angiogenic Biomarkers. Clinical Cancer Research. 2009;15(10):3583-90.

65. Li SP, Makris A, Beresford MJ, Taylor NJ, Ah-See M-LW, 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(1):68-78.

66. 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.

67. Li K-L, Djoukhadar I, Zhu X, Zhao S, Lloyd S, McCabe M, et al. Vascular biomarkers derived from dynamic contrast-enhanced MRI predict response of vestibular schwannoma to antiangiogenic therapy in type 2 neurofibromatosis. *Neuro-oncology*. 2015:nov168.
68. Jackson A, Li K-L, Zhu X. Semi-quantitative parameter analysis of DCE-MRI revisited: monte-carlo simulation, clinical comparisons, and clinical validation of measurement errors in patients with type 2 neurofibromatosis. *PloS one*. 2014;9(3):e90300.
69. García-Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ, Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, et al. Imaging of Tumor Angiogenesis for Radiologists—Part 2: Clinical Utility. *Current problems in diagnostic radiology*. 2015;44(5):425-36.
70. Chuang C-C, Chang C-S, Tyan Y-S, Chuang K-S, Tu H-T, Huang C-F. Use of apparent diffusion coefficients in evaluating the response of vestibular schwannomas to Gamma Knife surgery: Clinical article. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(Special Suppl):63-8.
71. Lin Y-C, Wang C-C, Wai Y, Wan Y-L, Ng S-H, Chen Y-L, et al. Significant temporal evolution of diffusion anisotropy for evaluating early response to radiosurgery in patients with vestibular schwannoma: findings from functional diffusion maps. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(2):269-74.
72. Wai Y, Chu J, Wang C, Lin Y, Lin G, Wan Y, et al. An integrated diffusion map for the analysis of diffusion properties: a feasibility study in patients with acoustic neuroma. *Academic radiology*. 2009;16(4):428-34.

8 ÖZET

SEREBELLOPONTİN KÖŞE TÜMÖRLERİNDE RADYOCERRAHİ SONRASI YANIT DEĞERLENDİRMEDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI

Vestibüler schwannomlu hastalarda radyocerrahi sonrası tedavi yanıtı tümör boyutlarının ölçümü ile değerlendirilir. Ancak radyocerrahi sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek için uzun bir zaman aralığı gerekir. Bu çalışmada amacımız vestibüler schwannomlu hastalarda radyocerrahiye bağlı oluşan fonksiyonel değişiklikleri erken dönemde DCE-MRG ve DTG ile tespit etmek ve tedavi yanıtını değerlendirmektir.

Radyocerrahi planlanan 12 vestibüler schwannom tanılı hasta tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. gün ve 3. ayda MRG ile değerlendirilmiştir. Bu hastalarda morfolojik görüntülemeye ek olarak DCE-MRG ve DTG sekansları alınmıştır. Elde edilen veriler değerlendirilmek için iş istasyonuna aktarılmıştır. İş istasyonundaki özel yazılım programları ile perfüzyon ve difüzyon parametreleri hesaplanmıştır. Tümör hacmi ise morfolojik sekanslar kullanılarak hesaplanmıştır. Tedavi sonrası tümör hacmi, perfüzyon ve difüzyon parametreleri tedavi öncesi ile karşılaştırılmıştır.

Ortalama tümör hacmi tedavi süresi boyunca anlamlı farklılık göstermemiştir. DCE-MRG ve DTG parametrelerinde radyocerrahi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır. Radyocerrahi sonrası 3. ayda K^{trans} , iAUC ve v_e değerleri azalmış, k_{ep} değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Radyocerrahi sonrası 1. gün FA değerleri azalmış olup, 3. ayda azalma devam etmiştir. ADC, AD ve RD değerlerinde 1. günde fark görülmemiş, bu değerler 3. ayda artmıştır.

DCE-MRG ve DTG, vestibüler schwannomlu hastalarda radyocerrahi sonrası oluşan fonksiyonel değişiklikleri erken dönemde gösterebilen, tedavi yanıtının öngörülmesinde değerli tanı yöntemleridir.

Anahtar Kelimeler: DCE-MRG, DTG, Radyocerrahi, Fonksiyonel görüntüleme, Onkoloji, Tedavi yanıtı

9 SUMMARY

MAGNETIC RESONANCE IMAGING APPLICATIONS FOR EVALUATING TREATMENT RESPONSE AFTER RADIOSURGERY IN CEREBELLOPONTINE ANGLE TUMORS

The outcome of radiosurgery for vestibular schwannoma is assessed by posttreatment measurement of tumor size. Unfortunately, these changes require a long time interval after radiosurgery. The purpose of this study is to determine the functional changes due to radiosurgery in patients with vestibular schwannoma with DCE-MRI and DTI at early stage and evaluate treatment response.

Twelve patients with vestibular schwannoma referred for stereotactic radiosurgery underwent MR examinations before, at the day after and at 3 months following the procedure with a 3T scanner, using morphologic, DCE-MRI and DTI sequences. All data sets were transferred to a workstation for image evaluation. Perfusion and diffusion parameters were calculated by using commercial software programs on the workstation. Tumor volumes were measured from the morphologic sequences. Posttreatment tumor volumes, diffusion and perfusion parameters were compared with pretreatment scans.

Mean tumors volume did not change significantly throughout the study period. After radiosurgery both DCE-MRI and DTI parameters demonstrated changes. Perfusion parameters remained stable the day after radiosurgery. Although there was no statistically difference found in the k_{ep} values, a significant decrease in K^{trans} , v_e and iAUC values were observed at 3 months post

radiosurgery. FA values decreased the day after radiosurgery and the reduction continued through the following 3 months. There was no difference in ADC, AD, and RD values at day 1, and these values increased at 3 months followup.

In conclusion, DCE-MRI and DTI may show early functional changes after radiosurgery in vestibular schwannomas and may predict treatment response.

Key words: DCE-MRI; DTI, Radiosurgery; Functional imaging; Oncology; Treatment response