



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN GLİAL TÜMÖRLERDE Ki-67
PROLİFERASYON İNDEKSİNİN KONVANSİYONEL
MRG, DİFÜZYON MRG, SWI VE PERFÜZYON MRG
BULGULARI İLE ÖNGÖRÜLMESİ**

Dr. Muhammet Arif KURŞUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık, 2024
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN GLİAL TÜMÖRLERDE Ki-67
PROLİFERASYON İNDEKSİNİN KONVANSİYONEL
MRG, DİFÜZYON MRG, SWI VE PERFÜZYON MRG
BULGULARI İLE ÖNGÖRÜLMESİ**

Dr. Muhammet Arif KURŞUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Begümhan BAYSAL**

**Aralık, 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Muhammet Arif KURŞUN'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Erişkin Glial Tümörlerde Ki-67 Proliferasyon İndeksinin Konvansiyonel MRG, Difüzyon MRG, SWI ve Perfüzyon MRG Bulguları ile Öngörülmesi” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Begümhan BAYSAL
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Gülnur ERDEM
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Doç. Dr. Nesrin GÜNDÜZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Tez Savunma Tarihi: 30/12/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Erişkin Glial Tümörlerde Ki-67 Proliferasyon İndeksinin Konvansiyonel MRG, Difüzyon MRG, SWI ve Perfüzyon MRG Bulguları ile Öngörülmesi” başlıklı bu çalışmayı, baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Begümhan BAYSAL’ın rehberliğinde ve sorumluluğunda tamamladığımı; çalışmada kullanılan verileri kendim topladığımı, analizleri kendim gerçekleştirdiğimi veya gerçekleştirilmesini sağladığımı; başka kaynaklardan aldığım bilgileri metin içinde ve kaynakçada eksiksiz şekilde gösterdiğimi, bu süreçte bilimsel araştırma ve etik kurallara tamamen uygun davrandığımı beyan ederim.

Ayrıca, aksine bir durumun tespiti halinde her türlü yasal sorumluluğu kabul edeceğimi taahhüt ederim.

Aralık, 2024

Dr. Muhammet Arif KURŞUN

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yürütülmesi sırasında sabrını ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitim süreci boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Begümhan Baysal'a;

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde görev yapmış ve hala görev yapmakta olan değerli hocalarım Prof. Dr. Gülnur Erdem, Doç. Dr. Başak Atalay, Doç. Dr. Nesrin Gündüz, Doç. Dr. Ali Fırat, Doç. Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez, Dr. Öğr. Üyesi Murat Aşık, Doç. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin, Dr. Hatice Eraslan, Dr. Gülçin Bozbeyoğlu'na; bununla birlikte beş yıl içerisinde iş birliği ve anlayış içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana verdikleri emek, sevgi ve destekle her zaman yanımda olan ve haklarını ödeyemeyeceğim değerli anne, babam ve ablama;

Hayatımı paylaştığım, bana sevgi, sabır ve hoşgörüsüyle destek veren değerli yol arkadaşım sevgili eşime ve henüz aramıza dört ay önce katılmış olan biricik kızıma en derin minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ	3
2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNDE SINIFLANDIRMA	4
2.2.1. DSÖ 2021 sınıflamasında genel değişiklikler.....	5
2.2.1.1. Sınıflandırma.....	7
2.2.1.2. İsimlendirme	7
2.2.1.3. Derecelendirme	8
2.2.1.4. Başka şekilde tanımlanmamış (NOS) ve başka yerde sınıflandırılmamış (NEC)	9
2.2.1.5. Entegre ve katmanlı tanı.....	10
2.2.1.6. Yeni tanımlanan oluşumlar ve revize edilmiş isimlendirme	10
2.2.1.7. Yeni tanı teknolojileri	11
2.2.2. DSÖ 2021 Sınıflamasında öne çıkan spesifik değişiklikler.....	12
2.2.2.1. Astrositom, IDH-mutant.....	12
2.2.2.2. Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu	13
2.2.2.3. Glioblastom, IDH-wild tip	14
2.2.3. Glial tümörlerde bazı moleküler tanı teknikleri.....	15
2.2.3.1. İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu.....	15
2.2.3.2. ATRX (Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked)	17
2.2.3.3. 1p/19q kodelesyonu	18
2.2.3.4. CDKN2A/B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B)	18

2.2.3.5. TERT (Telomeraz ters transkriptaz / Telomerase reverse transcriptase)	19
2.2.3.6. Kromozom 7 kazancı ve kromozom 10 kaybı	19
2.2.3.7. EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü / Epidermal Growth Factor Receptor)	20
2.2.3.8. MGMT (O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz)	20
2.2.2.9. Ki-67 Proliferasyon İndeksi	21
2.3. GLİAL TÜMÖRLERDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE BULGULARI	22
2.3.1. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	22
2.3.2. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)	26
2.3.3. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (Susceptibility Weighted Imaging-SWI) ...	28
2.3.4. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (Perfusion Weighted Imaging)	29
2.3.4.1. Dinamik kontrastlı (DCE) PWI	29
2.3.4.2. Dinamik duyarlılık kontrastlı (DSC) PWI	30
2.3.4.3. Arterial spin etiketleme (ASL) PWI	32
2.3.5. MR spektroskopi (MRS)	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÇALIŞMA PLANI, HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLANMASI	35
3.2. MR GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	36
3.3. GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ VE FONKSİYONEL PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	38
3.4. HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER VERİLERİN ANALİZİ	42
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
4. BULGULAR	43
4.1. VAKA ÖRNEKLERİ	67
4.1.1. Vaka 1	67
4.1.2. Vaka 2	68
4.1.3. Vaka 3	69
4.1.4. Vaka 4	70
4.1.5. Vaka 5	71
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83

KAYNAKLAR.....	84
EKLER	93
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	93
EK 2: İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ ÇALIŞMA İZİN ONAYI.....	96
EK 3: TEZ ORJİNALLİK BEYAN FORMU	97



KISALTMALAR

1H-MRS.....	Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi
2-HG	2-Hidroksiglutarat
α -KG	Alfa-Ketoglutarat
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı/Apparent Diffusion Coefficient
ASL-PWI	Arteryal Spin Etiketleme- Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme/ Arterial Spin Labelling-Perfusion Weighted Imaging
ATRX.....	Alfa Talasemi/Zihinsel Gerilik Sendromu, X'e Bağlı/ Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked
BOS.....	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBF.....	Serebral Kan Akışı/ Cerebral Blood Volume
CBV	Serebral Kan Hacmi/ Cerebral Blood Volume
CDKN2A/B	Sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A/B/ Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B
Cho.....	Kolin
cIMPACT-NOW	Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması İçin Moleküler ve Pratık Yaklaşımları Bilgilendirme Konsorsiyumu/the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy
CpG.....	Sitozin Fosfat Guanin
Cr	Kreatinin
DAG.....	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DAXX.....	Ölüm ile ilişkili protein 6/ Death-Domain Associated Protein 6
DCE- PWI.....	Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme/ Dynamic Contrast Enhancement- Perfusion Weighted Imaging
DDG.....	Düşük Dereceli Gliom
DSC-PWI.....	Dinamik Duyarlılık Kontrastlı Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme/ Dynamic Susceptibility Contrast-Perfusion Weighted Imaging
DSÖ/WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü/ World Health Organisation

DTI.....	Difüzyon Tensor Görüntüleme
EAA	Eğri Altındaki Alan
EEA.....	Ekstravasküler Ekstraselüler Alan
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü / Epidermal Growth Factor Receptor
EPI	Eko Planar Görüntüleme
GBKM	Gadolinyum Bazlı Kontrast Madde
GRE	Gradient
FLAIR.....	Fluid Attenuation Inversion Recovery
HB-EGF	Heparin Bağlayıcı EGF Benzeri Büyüme Faktörü/ Heparin-binding EGF like growth factor
HIF	Hipoksi İndüklenebilir Faktör
IDH	İzositrat dehidrogenaz
ITSS	Tümör İçi Duyarlılık Sinyali
KBB	Kan Beyin Bariyeri
Ktrans.....	Volüm Transfer Sabiti
Kep.....	Plazmaya Geri Geçiş Oranı
MAPK.....	Mitojen ile aktive olan Protein Kinaz /Mitogen Activated Protein Kinase
MGMT	O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz
MI.....	Myoinozitol
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MTT	Ortalama Geçiş Süresi
NAA.....	N-asetilaspartat
NADPH.....	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NEC	Başka Yerde Sınıflandırılmamış/ Not Elsewhere Classified
NOS	Başka Şekilde Tanımlanmamış/ Not Otherwise Specified
PRS	Sinyal İyileşme Yüzdesi / Percentage Signal Recovery
PWI.....	Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
rCBF.....	Rölatif Serebral Kan Akışı
rCBV	Rölatif Serebral Kan Hacmi
RF.....	Radyofrekans
ROI.....	İlgilenilen Alan/ Region of Interest

SE.....	Spin Eko
SNR.....	Sinyal Gürültü Oranı
SSFP.....	Sabit durum serbest presesyon
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
SWI.....	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme / Susceptibility Weighted Imaging
T1A.....	T1 Ağırlıklı
T2A.....	T2 Ağırlıklı
TE.....	Eko Zamanı
TERT.....	Telomeraz ters transkriptaz / Telomerase reverse transcriptase
TGF- α	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α / Transforming Growth Factor- α
TMZ.....	Temozolomid
ToA	Zirveye Ulaşma Süresi
TP53.....	Tümör Protein 53
TR	Tekrar Zamanı
TTP	Zirveye Ulaşma Süresi
VASARI.....	Visually Accessible Rembrandt Images
YDG.....	Yüksek Dereceli Gliom

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	DSÖ 2021 SSS tümörleri sınıflaması. Yeni tümör tipleri gri kutularda gösterilmiştir.	6
Tablo 2.2.	Başlıca SSS tümörlerinde temel tanısal genler, moleküller, yollar ve/veya kombinasyonlar	8
Tablo 2.3.	Seçilmiş tiplerin DSÖ 2021 SSS tümörleri derecelendirmesi	9
Tablo 2.3.	Katmanlı nöropatolojik tanı örneği	10
Tablo 2.4.	2021 WHO Sınıflamasında yeni tanımlanan tümör tipleri. Geçici antiteler italik olarak gösterilmiştir.	11
Tablo 2.5.	IDH-mutant astrositom tanımları.....	13
Tablo 2.6.	Yetişkinlerde difüz glial tümörlerin tanısal akış şeması (4).	16
Tablo 2.7.	ITSS derecelendirmesi.....	28
Tablo 3.1.	Glial tümörlerde kullanılan çekim teknikleri ve protokolleri.....	37
Tablo 4.1.	Cinsiyet ve Yaş	43
Tablo 4.2.	Tümörlerin Konvansiyonel MRG ve Histopatolojik-Moleküler Özellikleri..	44
Tablo 4.3.	Değerlendiricilerin fonksiyonel parametre ölçümlerinin bulguları	45
Tablo 4.4.	Değerlendiriciler arası fonksiyonel parametre uyumları	46
Tablo 4.5.	Cinsiyet ile Tümör Fonksiyonel MRG ve Histopatolojik Parametreleri Arasındaki İlişki	47
Tablo 4.6.	Tümör lokasyonu ile tümörün fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.7.	Nekroz ile tümörün Fonksiyonel MRG ve Histopatolojik-Moleküler Parametreleri arasındaki ilişki	51
Tablo 4.8.	Ödem ile tümörün fonksiyonel ve histopatolojik-moleküler parametreleri arasındaki ilişki.....	52
Tablo 4.9.	Kist ile tümörün fonksiyonel ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.10.	Kontrastlanma ile tümörün fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.11.	Tümör sınırı ile tümörün fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.12.	1p19q kodelesyonu ile tümör fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması	58

Tablo 4.13. Multisentrisite/multifokalite ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.14. ITSS derecesi ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması	61
Tablo 4.15. WHO derecesi ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması	62
Tablo 4.16. IDH mutasyonu ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması	63
Tablo 4.17. ATRX mutasyonu ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması	64
Tablo 4.18. Nekroz, Ödem, ITSS Derecesi ve WHO Derecesi Arasındaki Korelasyon Analizi	64
Tablo 4.19. Tümör Parametreleri Arasında Spearman Korelasyon Analizi.....	65
Tablo 4.20. İleri MRG parametreleri ile ilgili değişkenlerin yüksek düzey Ki-67'yi (≥ 10) öngörme özellikleri	66
Tablo 4.21. Ki-67 düzeyinin yüksek düzey tümör derecesini ($WHO \geq 3$) öngörme özelliği	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Glioblastom için tipik görüntüleme bulguları	24
Şekil 2.2.	IDH-mutant astrositomlarda izlenen T2/FLAIR uyumsuzluk (mismatch) bulgusu.	25
Şekil 2.3.	Serbest su moleküllerinin Brownian hareketi.....	27
Şekil 2.4.	DSC Perfüzyon ile elde edilen Sinyal İntensite-Zaman eğrisi.	31
Şekil 3.1.	ADC (min) ve ADC (ngbc) örneği	40
Şekil 3.2.	ADC (ort) örneği. Tümörün aksiyel kesitte yerleştirilebilen en geniş ROI ölçümü.Ölçüm yapılırken nekroz, kanama, ödem gibi alanlardan kaçınılmıştır. ADC (ort)/ADC (ngbc) oranı rADC (ort) değerini verir.	41
Şekil 3.3.	CBV (max) ve CBV (ngbc) örnekleri.....	41
Şekil 4.1.	32 yaşında erkek hasta. Histopatolojik tanısı	67
Şekil 4.2.	62 yaş kadın hasta. Histopatolojik tanısı.	68
Şekil 4.3.	73 yaş erkek hasta. Histopatolojik tanısı	69
Şekil 4.4.	59 yaş kadın hasta. WHO derece 4, IDH-wild diffüz infiltratif glial tümör (Glioblastom).....	70
Şekil 4.5.	47 yaş kadın hasta. Histopatolojik tanısı.	71

ÖZET

ERİŞKİN GLİAL TÜMÖRLERDE Ki-67 PROLİFERASYON İNDEKSİNİN KONVANSİYONEL MRG, DİFÜZYON MRG, SWI VE PERFÜZYON MRG BULGULARI İLE ÖNGÖRÜLMESİ

Glial tümörler merkezi sinir sisteminin en sık görülen malign tümörü olup tüm beyin tümörlerinin %30'unu ve primer malign beyin tümörlerinin %80'ini oluşturur. Tanıda ilk adım manyetik rezonans görüntüleme olup, bunu biyopsi ve histopatolojik değerlendirme takip eder. Ki-67 proteini hücre döngüsünün aktif aşamalarında eksprese edilmekte olup, çoğalan hücreleri tespit etmek için önemli bir belirteçtir. Ki-67 proliferasyon indeksi, hücre çoğalma oranını belirleyerek agresif tümör fenotiplerinin ve prognozlarının değerlendirilmesinde kritik rol oynar. Glial tümörlerin proliferasyon potansiyelinin doğru tespiti, tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Günümüzde, Ki-67 proliferasyon indeksine dayalı değerlendirmeler cerrahi sonrası biyopsi örnekleriyle yapılabilmektedir. Bu çalışma, konvansiyonel MRG bulgularına ek olarak, yüksek hücresel yoğunluğu yansıtan DAG ve ADC, intratümöral hemorajiyi ortaya koyan SWI ve tümörün mikrovasküler yoğunluğu ile neovaskülarizasyonunu değerlendiren DSC perfüzyon MRG yöntemlerini kullanarak, glial tümörlerin Ki-67 indeksini preoperatif dönemde öngörmeyi amaçlamaktadır. Böylece invaziv olmayan yöntemlerle Ki-67 indeksinin öngörülerek tanı ve tedavi süreçlerinde daha etkin bir yol haritası oluşturulması hedeflenmiştir.

Bu çalışma, girişimsel olmayan retrospektif bir araştırma olarak planlanmıştır. Etik kurul onayının alınmasını takiben, hastanemizin PACS sistemi üzerinden hastaların manyetik rezonans görüntüleri taranmış ve radyolojik olarak glial tümör ile uyumlu değerlendirilen, uygun protokolde çekim yapılmış hastalar kaydedilmiştir. Erişkin glial tümörler, belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre seçilmiş ve değerlendirme parametreleri tanımlanmıştır. Histopatolojik ve moleküler veriler patoloji raporları üzerinden geriye dönük olarak elde edilmiştir. MR görüntüleri, iki gözlemci tarafından iş

istasyonunda analiz edilmiş ve elde edilen veriler, SPSS programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada 126 hasta (68 kadın, 58 erkek) değerlendirildi; yaş ortalaması $58,3 \pm 14,2$ (20-88 yaş arası) idi. Ki-67 proliferasyon indeks ortalaması $\%26,8 \pm 16,8$ olarak bulundu. Tümörler en sık frontal yerleşimli olup, ortalama aks uzunluğu $52,0 \pm 17,0$ mm'ydı. Hastaların $\%82,5$ 'inde nekroz, $\%46$ 'sında ciddi ödem, $\%29,4$ 'ünde intratümöral kist görüldü. $\%69,8$ 'inde heterojen kontrastlanma, $\%88,9$ 'unda belirsiz sınır, $\%23,8$ 'inde multisentrik veya multifokal özellikler saptandı. ITSS derece 3 oranı $\%58,7$, WHO derece 4 oranı $\%84,1$, IDH mutasyonu $\%29,4$ ve ATRX mutasyonu $\%14,3$ olarak tespit edildi.

Bu çalışmada, ADC (min), rADC(min), ADC (ort), rADC(ort) ve rCBV parametrelerinin yüksek Ki-67 indeksini öngörmeye etkili olduğu saptanmıştır. rADC(min) ($\%88,9$ duyarlılık, $\%77,8$ özgüllük) ve rCBV ($\%90,7$ duyarlılık, $\%100$ özgüllük) en iyi tanısal performansı göstermiştir. Belirsiz sınırlı, nekrotik, heterojen kontrastlanma, ciddi ödem ve yüksek ITSS derecesi olan tümörlerde Ki-67 indeksi daha yüksek bulunmuştur.

Gliyal tümörlerin proliferasyon potansiyelinin doğru belirlenmesi, uygun tedavi stratejilerinin planlanması açısından büyük önem taşır. Çalışmamız, preoperatif dönemde konvansiyonel ve ileri MRG parametrelerinin Ki-67 proliferasyon indeksini tahmin etmede kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: difüzyon ağırlıklı görüntüleme, gliyal tümör, Ki-67 proliferasyon indeksi, manyetik rezonans görüntüleme, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme.

ABSTRACT

PREDICTION OF Ki-67 PROLIFERATION INDEX IN ADULT TYPE GLIAL TUMORS USING CONVENTIONAL MRI, DIFFUSION MRI, SWI, AND PERFUSION MRI FINDINGS

Glial tumors are the most common malignant tumors of the central nervous system, accounting for 30% of all brain tumors and 80% of primary malignant brain tumors. The diagnostic process typically begins with magnetic resonance imaging (MRI), followed by biopsy and histopathological evaluation. The Ki-67 protein, expressed during the active phases of the cell cycle, serves as a crucial marker for identifying proliferating cells. The Ki-67 proliferation index plays a critical role in assessing tumor aggressiveness and prognosis by quantifying the rate of cell proliferation. Accurate identification of the proliferation potential of glial tumors is essential for determining appropriate treatment strategies. Currently, evaluations based on the Ki-67 proliferation index can only be performed using biopsy samples obtained after surgery.

This study aims to predict the Ki-67 index of glial tumors in the preoperative period by employing advanced MRI techniques in addition to conventional MRI findings. These include diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC), which reflect high cellular density; susceptibility-weighted imaging (SWI), which highlights intratumoral hemorrhage; and dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI, which assesses tumor microvascular density and neovascularization. The ultimate goal is to estimate the Ki-67 index through non-invasive methods, enabling the development of a more effective roadmap for diagnosis and treatment processes.

This study was designed as a retrospective study. Following the approval of the ethics committee, the magnetic resonance imaging (MRI) scans of patients were reviewed through the hospital's PACS system. Patients whose scans were radiologically compatible with glial tumors and acquired under appropriate imaging protocols were included. Adult glial tumors

were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria, and evaluation parameters were established. Histopathological and molecular data were retrospectively retrieved from pathology reports. Functional parameters were analyzed by two observers using a workstation, and the resulting data were statistically evaluated using SPSS software.

In the study, 126 patients (68 female, 58 male) were evaluated, with a mean age of 58.3 ± 14.2 years (range: 20–88). The mean Ki-67 proliferation index was found to be $26.8 \pm 16.8\%$. Tumors were most commonly located in the frontal lobe, with an average axis length of 52.0 ± 17.0 mm. Necrosis was observed in 82.5% of patients, significant edema in 46%, and intratumoral cysts in 29.4%. Heterogeneous contrast enhancement was noted in 69.8%, indistinct borders in 88.9%, and multifocal or multicentric features in 23.8% of cases. ITSS grade 3 was observed in 58.7%, WHO grade 4 in 84.1%, IDH mutation in 29.4%, and ATRX mutation in 14.3% of the cases.

The study identified ADC (min), rADC (min), ADC (mean), rADC (mean), and rCBV as effective parameters in predicting high Ki-67 indices. Among these, rADC (min) (88.9% sensitivity, 77.8% specificity) and rCBV (90.7% sensitivity, 100% specificity) demonstrated the best diagnostic performance. Tumors with indistinct margins, necrosis, heterogeneous contrast enhancement, significant edema, and high ITSS grades were associated with higher Ki-67 indices.

Accurately determining the proliferative potential of glial tumors is crucial for planning appropriate treatment strategies. Our study demonstrates that conventional and advanced MRI parameters can be effectively utilized to predict the Ki-67 proliferation index in the preoperative period.

Keywords: diffusion-weighted imaging, glial tumor, Ki-67 proliferation index, magnetic resonance imaging, perfusion-weighted imaging.

1. GİRİŞ

Gliyal tümörler (gliomlar) tümör hücrelerinin yaygın infiltrasyonu ile karakterize, glial farklılaşmanın sitolojik ve histolojik özelliklerini gösteren merkezi sinir sisteminin en sık görülen primer nöroepitelyal tümörleridir (1). Tüm beyin tümörlerinin %30'unu, primer malign beyin tümörlerinin %80'ini oluştururlar (2). Teşhisleri öncelikle manyetik rezonans görüntülemeyi, ardından biyopsi ve histopatolojik değerlendirmeyi içerir. Gliyal tümörleri derecelendirmek prognostik bilgi elde edilmesinde ve tedavi kararlarına rehberlik etmede önemli bir rol oynar (3). Sağkalım gliyal tümörün subtipine bağlı olarak değişkenlik göstermekte olup düşük dereceli gliyal tümörler için 5 yıllık sağkalım %80'e kadar çıkarken; yüksek dereceli gliyal tümörlerde %5'in altına düşmektedir. Derecesi ve prognozu ne olursa olsun gliomlar infiltratif ve tedaviye dirençli tümörlerdir (4).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ-WHO) ilk sınıflandırmasında gliomların histopatolojik tanısı büyük ölçüde tümör hücre özelliklerinin normal doku özellikleriyle karşılaştırılması üzerinden yapılmaktaydı. Bu nedenle 2016 DSÖ sınıflandırmasına kadar difüz gliomlar morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılıyordu. Geçtiğimiz on yıl boyunca çok sayıda çalışma, gliomları klinik olarak anlamlı alt gruplar halinde sınıflandırabilen moleküler değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. Buna bağlı olarak DSÖ 2016 yılında morfolojik özelliklerin moleküler belirteçlerle entegrasyonuna dayalı tanıları dahil ederek sınıflandırmayı yenilemiş ve dördüncü baskı olarak güncellemiştir (1). Prognoz ile ilişkisi iyice anlaşılmış olan izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu ve 1p/19q-kodelesyonu bu baskıda “entegre tanı” olarak santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasına eklenmiştir (5).

2021 yılında DSÖ cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy)'un güncellemesiyle, 2016 sınıflamasını temel alarak beşinci baskıyı yayınlamıştır. Bu baskıda sınıflandırmada ve derecelendirmede moleküler belirteçlere daha da önem verilmiştir. Böylece sınıflandırma hem histolojik hem de moleküler parametreleri içerecek şekilde oldukça heterojen bir spektrum olarak yenilenmiştir (6).

Ki-67 antikoru IgG1 sınıfı monoklonal bir antikordur ve ilk olarak Gerdes ve ark. tarafından 1983'te tanımlanmıştır. Hücre döngüsündeki tüm aktif aşamalar boyunca Ki-67

proteini eksprese edilir ve tespit edilebilir. Sessiz hücrelerde bulunmadığı için, Ki-67 çoğalan ve çoğalmayan hücreleri ayırt etmede kullanışlı bir proteindir. Ki-67 proliferasyon indeksi çoğalmakta olan hücre yüzdesini göstermekte olup tümörlerin daha agresif fenotiplerini ve prognozlarını tespit etmede kullanılabilir (7). Ki-67'nin aşırı ekspresyonu IDH-wild glioblastoma olgularında ameliyat sonrası sağkalım ve nükse kadar geçen süre ile ilişkili olarak bulunmuştur (8).

Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ödem, nekroz, kist ve kontrastlanma gibi morfolojik bulgular kullanılarak tümörün moleküler durumunu ve hastanın klinik sonuçlarını tahmin etmek için kullanılabilir (9). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) biyolojik dokular içerisindeki mikroskopik su moleküllerinin rastgele Brownian hareketine dayanan difüzyon bilgisini göstermek için kullanılan bir yöntemdir. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) hücresel seviyedeki suyun difüzyonunu kantitatif olarak ölçen bir parametredir. ADC tümör derecelendirmesindeki doğruluğu arttırabilir ve tümör hücrelerinin çoğalma potansiyelini yansıtabilir (10).

Dinamik duyarlılık kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DSC-PWI) paramanyetik kontrast maddelerin serebrovasküler sistemden geçişiyle ilişkili sinyal değişikliklerini kullanır. DSC perfüzyon, morfolojik MRG'den elde edilen anatomik bilgi ile hemodinamik bilgi sağlar (11). Rölatif serebral kan hacmi (rCBV) tümör vaskülaritesini ve derecelendirmesini değerlendirmek için güvenilir bir biyobelirteçtir (9). Glial tümörlerde anjiogenezin tümöral agresiflik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) konvansiyonel MRG' de saptanamayan tümör içi mikrokanamaları ve damarları değerlendirmek için kullanılır (12).

Düşük dereceli glial tümörlerin tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi zamanlaması tümör derecesine ve birçok faktöre bağlı olarak değişken ve tartışmalıdır. Yüksek dereceli glial tümörlerde kemoterapi ve radyoterapi tedavi rejimleriyle birlikte, tümör lokalizasyonuna bağlı olarak agresif operasyon amaçlanır. Bu nedenle uygun tedavi planı, doğru prognoz tahmini ve tedavi yanıtı için tümör derecesini, genetik ve moleküler belirteçleri noninvaziv görüntüleme ile tanımak önemlidir (9,13).

Bu çalışmada, erişkin hastalarda glial tümörlerin operasyon öncesi konvansiyonel MRG ile birlikte difüzyon, perfüzyon ve duyarlılık ağırlıklı gibi ileri MRG bulgularıyla non-invaziv olarak Ki-67 proliferasyon indeksini öngörmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Primer santral sinir sistemi (SSS) tümörleri santral sinir sisteminde bulunan hücrelerden kaynaklanan, benign ya da malign karakterli heterojen tümör grubunu ifade eder. Meninkslerden, nöroepitelyal dokulardan, hipofiz ve ilişkili yapılardan, spinal korddan, germ hücrelerinden, kan üreten organlardan kaynaklanan veya uzak subklinik primer tümörler primer beyin tümörü olarak adlandırılırlar. En sık görülme yaşları 55 ila 64 yaş arasındır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre hafif yüksektir (14).

SSS'nin en sık görülen tümörü non-malign meningiomlardır. Glial tümörler primer malign beyin tümörlerinin %75'ini kapsamakta olup yarısından fazlasını glioblastomlar oluşturmaktadır. Primer beyin tümörlerinin sadece %5'inden azında genetik yatkınlık sendromları sorumlu tutulmuştur. Bunlar arasında Nörofibromatozis tip 1 ve tip 2, Li-Fraumeni, Von Hippel-Lindau, Turcot tip 1 ve tip 2, Gorlin sendromu, Tuberoskleroz kompleksi gibi kalıtsal sendromlar gösterilmiştir. Çoğu hastada tanımlanabilir bir risk faktörü gösterilememiştir (15).

Glial tümör etyolojisinde iyonize radyasyon primer beyin tümörleri için tartışmasız kabul edilen tek risk faktörüdür. Kesin risk faktörü olarak başka çevresel maruziyet tanımlanmamıştır. Çok sayıda çalışmaya rağmen cep telefonu kullanımı dahil olmak üzere radyofrekans-elektromanyetik alanların kesin risk faktörü olduğuna dair sonuca ulaşılamamıştır (15). Bununla birlikte kümülatif yayınlar 10 yıldan uzun süreli cep telefonu kullanımının glial tümör riskini hafif arttırdığını öne sürmektedir. Halen bu ilişki tartışmalı olup ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (16).

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi genel olarak baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbet, görmede kayıp, kranial sinir bozuklukları, güçsüzlük, kişilik değişiklikleri gibi semptomlarla hastaneye başvurlar. Semptomlar tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. Bazı fonksiyonel kortikal alanlarda bulunan tümörler belirgin fokal nörolojik problemlere yol açabilirler (15, 17).

Prognostik faktörler tümör alt tipine göre belirgin farklılık göstermektedir. Hasta yaşı, hasta performans durumu, düşük tümör derecesi, rezeksiyon alanının büyüklüğü prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Tanı sonrası beş yıllık göreceli sağkalım oranı malign beyin tümörlerinde ve diğer SSS tümörlerinde %35,7'dir. Malign tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı 0-14 yaş arasında %75,1 ile en yüksek olup; 40 yaş ve üzerinde %21 ile en düşüktür. Malign olmayan beyin ve diğer SSS tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %91,8'dir. Bu tümör gruplarında sağkalım oranı 15-39 yaş arasında %98,3 ile en yüksek iken 40 yaş ve üstünde bu oran %90,3'e düşmektedir (15, 18).

Primer SSS tümörleri içerisinde birbirinden farklı 100'ün üzerinde alt tip bulunmaktadır. Her biri kendine ait klinik tablo, prognoz ve tedavi sonuçlarını içeren geniş spektrumlara sahiptir. DSÖ primer SSS tümörlerini evreleme değil, derecelendirme üzerinden sınıflandırmaktadır. Derece 1 ve 2 tümörler düşük dereceli, derece 3 ve 4 tümörler yüksek dereceli olarak kabul edilir (18, 19).

2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNDE SINIFLANDIRMA

DSÖ Tümör Sınıflandırması, tümörlerin tanısal incelemesinde uluslararası standartlaştırılmış araç rolünü üstlenir. Gliomların sitolojik kriterlere göre derecelendirilmesi Kernohan tarafından 1949'da, Ringertz tarafından 1950'de başlatılmıştır. Bu anlayış günümüzde halen temel alınmakta olup DSÖ tarafından SSS tümör sınıflaması ve derecelendirilmesine ışık tutmuştur (20).

DSÖ SSS tümörlerinin ilk sınıflandırmasını 1979 yılında yayınlamıştır. Bu sınıflandırma, temel olarak hematoksilin-eozin boyalı kesitlerin ışık mikroskobu altında gözlenen özelliklerine dayanıyordu. Ancak histolojik parametreler tümör alt gruplarındaki sağkalım farklılıklarını açıklamakta yetersiz kalıyordu. Böylece yeni ve bağımsız parametrelerin eklenmesiyle tümörlerin klinik süreçleri ve tedaviye yanıtları tespit edilmeye çalışıldı. Daha sonra immün boyamalar ve elektron mikroskobu değişiklikleri de dahil edildi. Bu sistem 1993, 2000, 2007 ve 2016 yıllarında periyodik değişiklikler ile SSS tümörleri tanısında uluslararası standart haline geldi (20, 21).

Son 10 yılda moleküler genetikteki ilerlemeler sayesinde SSS tümörlerindeki farklılıklar ortaya konuldu. Bunun sonucunda DSÖ 2016 sınıflamasında, geleneksel paradigma değiştirilmiş ve moleküler farklılıklar tanısal çalışmalara dahil edilmiştir. Böylece histopatolojik ve moleküler bilgiyi içeren, entegre ve katmanlı bir tanı sistemi ortaya konmuştur. Ayrıca daha fazla objektif moleküler verilerin dahil edileceği sonraki sınıflamalar için zemin hazırlanmıştır (5).

SSS tümörlerinin moleküler özelliklerini ve klinikopatolojik bağlantıları anlamamızdaki belirgin hızlanma, yaklaşık 10 yılda bir gerçekleşen standart DSÖ güncellemelerinden daha hızlı değerlendirme yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu ihtiyaca yanıt olarak Uluslararası Nöropatoloji Derneği'nin desteğiyle, SSS tümör sınıflandırılmasındaki önerilen değişiklikleri değerlendirmek ve önerilerde bulunmak için cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) kurulmuştur. cIMPACT-NOW güncellemeleri, mevcut sınıflamanın yanında ek bilgiler ve öneriler sunarak klinik tanı süreçlerini desteklemeyi ve gelecekteki DSÖ sınıflandırma güncellemesi için dikkate alınacak verileri sağlamayı amaçlar (22). 2016'da yayımlanan 4. baskı ile Mayıs 2021'de yayımlanan 5. baskı arasındaki boşlukları doldurmak için cIMPACT-NOW tarafından 7 güncelleme yapılmıştır (23).

DSÖ 2021 sınıflamasının en önemli ilerlemesi, tümörlerin moleküler temellerindeki güncellenmiş bilgilerle birlikte moleküler tanı yöntemlerine daha fazla önem vermiş olmasıdır. Bu moleküler yöntemlerle birlikte; geleneksel mikroskopik, histolojik ve immünohistokimyasal yöntemleri de göz önünde bulundurularak kapsamlı bir değerlendirme amaçlanmıştır. Bu sınıflamada gliomlar ve nöronal-gliyal tümörler moleküler genetikteki gelişmeler sayesinde büyük revizyon geçirmiştir. Ayrıca, diğer organ sistemlerindeki yaygın olan tümörler bir arada toplanmıştır: mezenkimal tümörler, melanom tümörleri vb. Genetik tümör sendromlarına da bir bölüm ayrılmıştır. İlk kez olarak pediatrik tipi ve erişkin tipi diffüz gliomalar ayrılmıştır (20, 24, 25).

SSS tümörleri 7 major kategori ile değerlendirilmektedir (Tablo 2.1): Gliomlar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler; koroid pleksus tümörleri; embriyonal tümörler; pineal tümörler; mezenkimal/ non-meningotelyal tümörler; sellar bölge tümörleri; SSS metastazları (25).

2.2.1. DSÖ 2021 sınıflamasında genel değişiklikler

Sınıflandırma, isimlendirme, derecelendirme, başka şekilde tanımlanmamış ve başka yerde sınıflandırılmamış, entegre edilmiş ve katmanlı tanımlar, yeni tanımlanan oluşumlar ve revize edilmiş isimlendirme, yeni tanı teknolojileri olmak üzere 7 başlık altında değerlendirilmiştir (26).

Tablo 2.1. DSÖ 2021 SSS tümörleri sınıflaması. Yeni tümör tipleri gri kutularda gösterilmiştir.

Kategori	Gliomlar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler						Koroid pleksus tümörleri	Embriyonal tümörler		Pineal tümörler	Mezenkimal/Non-meningeotelyal Tümörler	Sellar bölge
Tümör Ailesi	Erişkin tip difüz gliomlar	Pediyatrik tip yüksek dereceli difüz gliomlar	Pediyatrik tip düşük dereceli difüz gliomlar	Sınırlanmış astrositik Gliomlar	Glionöronal ve Nöronal Tümörler	Ependimal Tümörler		Medulloblastom	Diger SSS Embriyonal Tümörleri		Belirsiz farklılaşma	
Tümör Tipi	Astrositom, IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonlu	Difüz orta hat gliomu, H3 K27 değişikliği mevcut	Difüz astrositom, MYB- veya MYBL1-değişikliği mevcut	Piloid özellik gösteren yüksek dereceli astrositom	Oligodendrogliom benzeri özellikler ve nükleer kümeler içeren difüz glionöronal tümör (DGONC)	Supratentoryal ependimom, ZTFA füzyonu pozitif	Koroid pleksus papillomu	MB, WNT-aktif	SSS nöroblastomu, FOXR2 aktive	Pineal bölgenin dezmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant	Intrakranial mezenkimal tümör, FET-CREB füzyonu mevcut (geçici tip)	Pitüiter Blastom
	Oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonlu	Difüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant	Polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümör	Pilositik astrositom	Miksoid glionöronal tümör	Supratentoryal ependimom, YAP1 füzyonu pozitif	Alipik koroid pleksus papillomu	MB, SHH-aktif, TP53-wildtip	BCOR interval tandem duplikasyonu ve geçici olan SSS tümörü (CNS tumor BCOR ITD)	Pineositom	CIC-yeniden düzenlenmiş sarkom	Adamantin omatöz kraniyofaren glom (KF)
	Glioblastom, IDH-wildtip	Difüz pediyatrik yüksek dereceli gliom, H3-gliom, H3-wildtip/IDH-wildtip	Difüz düşük dereceli gliom, MAPK yolak değişikliği mevcut	Pleomorfik ksantoastrositom	Multinodüler ve vakuoleşen nöronal tümör (MVNT)	Posterior fossa grup A (PFA) ependimom	Koroid pleksus karsinomu	MB, SHH-aktif, TP53-mutant	Kribriform nöroepitelyal tümör (CRINET)	Intermediate farklılık gösteren pineal parankimal tümör	Primer intrakranial sarkom, DICER-1 mutant	Papiller KF
		Anjiyosentrik gliom	Subependimal dev hücreli astrositom	Kordoid gliom	Difüz leptomeningeal glionöronal tümör	Posterior fossa grup B (PFB) ependimom		MB, non-WNT/non-SHH	Alipik teratoid/rabdoid tümör (ATRT)	Pinealoblastom	Soliter fibröz tümör	Pitüisitom
				Astrositom, MN1 değişikliği mevcut	Dezmoplastik infanfil gangliogliom/dezmoplastik infanfil	Spinal ependimom, MYCN amplifiye		MB, histolojik olarak tanımlanmış	Cok tabakalı rozet içeren embriyonal tümör (ETMR)	Pineal bölgenin papiller tümörü	Ewing sarkomu	Pitüiter adenomlar
					Papiller glionöronal tümör				SSS embriyonal tümörü			Pitüiter nöroendokr in tümörler (PINET)
					Rozet formu oluşturan glionöronal tümör							
					Gangliositom							
					Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör							
					Sentral nörositom							
					Ekstraventriküler nörositom							
					Serebellar liponürositom							

2.2.1.1. Sınıflandırma

Moleküler belirteçlerin beyin ve spinal kord tümörleri tanısındaki rolü daha iyi anlaşıldıkça, tümör türlerinin sınıflandırılmasını düzenleme konusunda birtakım zorluklar ortaya çıkmıştır. Bazı tümör aileleri tam tanıyı koymayı amaçlayan genetik değişikliklerine göre (örneğin, IDH ve H3 durumu), MAPK (Mitogen- Activated Protein Kinase) yolak değişiklikleri gibi onkojenik bağlantılarına göre veya histolojik ve histogenetik benzerliklerine göre gruplandırılmıştır. Ya da medulloblastom tanısında olduğu gibi moleküler özellikler kullanılarak yeni türler ve alt türler tanımlanmıştır. Bu karma sınıflamanın gelecekteki sınıflamalar için bir ara aşama olduğu düşünülmüştür. Örneğin; pediatrik tip difüz düşük dereceli glial tümörlerde bazı tümör tipleri ortak moleküler özelliklere sahip subtipleri içerirken, belirli bazı tipler kesin özellikleri ile tanımlanmıştır. Bu sınıflamada “antite” yerine “tip”, “varyant” yerine “subtip” kullanılmaya başlanmıştır. Tanısal değişikliklerin analizinde kullanılan temel gen ve proteinler Tablo 2.2’de gösterilmiştir (25, 26).

2.2.1.2. İsimlendirme

Geçmişte, bazı tümör isimlendirmelerinde anatomik yer belirteçleri bulunurken, diğerlerinde spesifik bölgelerde görülmesine rağmen bu belirteç yoktu. Örneğin; üçüncü ventrikül kordoid gliomu tanımı varken medulloblastom için yer belirteci bulunmuyordu. Bazılarında genetik belirteçler varken, diğerlerinde spesifik genotiplere sahip olmalarına rağmen bu belirteçler bulunmuyordu. Örneğin Glioblastom, IDH-wild kullanılırken, Atipik Teratoid/ Rhabdoid Tümör için belirteç bulunmuyordu. Belirgin özelliklere sahip tümörlerin bu özelliklerine, tümör isminde yer verilmesi de tümör tanım ve açıklamaları içerisinde değinilmiştir (26).

Tümör tipine göre derecelendirme değişikliği ile birlikte, “anaplastik” gibi terimler rutin olarak dahil edilmemiştir. Bu nedenle önceki sınıflamalardan bilinen “anaplastik astrositom” ve anaplastik oligodendrogliom” gibi isimler bu sınıflandırılmada yer almamıştır (23, 26).

Tablo 2.2. Başlıca SSS tümörlerinde temel tanısal genler, moleküller, yollar ve/veya kombinasyonlar

Tümör Tipi	Karakteristik gen veya moleküler profil değişikliği
Astrositom, IDH-mutant	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
Oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p19q kodelesyonlu	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promotör, CIC, FUBP1, NOTCH1
Glioblastom, IDH-wildtip	IDH-wildtip, TERT promotör, kromozom 7/10, EGFR
Difüz astrositom, MYB- veya MYLB1-değişikliği mevcut	MYB, MYBL1
Anjiyosentrik gliom	MYB
Polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümör	BRAF, FGFR ailesi
Difüz düşük dereceli gliom, MAPK yolak değişikliği mevcut	FGFR1, BRAF
Difüz orta hat gliomu, H3 K27 değişikliği mevcut	H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP
Difüz hemisferik gliom, H4 G34 mutant	H3 G34, TP53, ATRX
Difüz pediatrik tip yüksek dereceli gliom, H3-wildtip ve IDH-wildtip	IDH-wildtip, H3-wildtip, PDGFRA, MYCN, EGFR
İnfant-tip hemisferik gliom	NTRK ailesi, ALK, ROS, MET
Pilositik astrositom	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1
Piloid özellikler gösteren yüksek dereceli astrositom	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B
Pleomorfik ksantoastrositom	BRAF, CDKN2A/B
Subependimal dev hücreli astrositom	TSC1, TSC 2
Kordoid gliom	PRKCA
Astroblastom, MN1-altere	MN1
Ganglion hücreli tümörler	BRAF
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	FGFR1
Oligodendrogliom benzeri özellikler ve nükleer kümeler içeren difüz glionöronal tümör	Kromozom 14
Papiller glionöronal tümör	PRKCA
Rozet formu oluşturan glionöronal tümör	FGFR1, PIK3CA, NF1
Miksoid glionöronal tümör	PDGFRA
Difüz leptomeningeal glionöronal tümör	KIAA1549-BRAF füzyonu, 1p
Multinodüler ve vakuolleşen nöronal tümör	MAPK yolağı
Displastik serebellar gangliositom	PTEN
Ekstraventriküler nörositom	FGFR (FGFR1-TACC1 füzyonu), IDH-wildtip
Supratentoryal ependimomları	ZTFA, RELA, YAP1, MAML2
Posterior fossa ependimomları	H3 K27me3, EZHIP
Spinal ependimomlar	NF2, MYCN
Medulloblastom, WNT-aktive	CTNNB1, APC
Medulloblastom, SHH-aktive	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2
Medulloblastom, non-WNT/non-SHH	MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A
Atipik teratoid rabdoid tümör	SMARCB1, SMARCA4
Çok tabakalı rozet içeren embriyonal tümör	C19MC, DICER1
SSS nöroblastomu, FOXR2-aktive	FOXR2
BCOR internal tandem duplikasyonlu SSS tümörü	BCOR
Pineal bölgenin dezmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant	SMARCB1

2.2.1.3. Derecelendirme

DSÖ SSS tümör derecelendirmeleri, daha önce Roma rakamlarıyla listelenirken artık Arap rakamlarıyla listelenmeye başlanmıştır. Ayrıca, derecelendirme artık tümör tipleri içinde entegre tanının bir parçası olarak yapılmıştır. Örneğin, IDH mutant diffüz astrositomlarda derece 2-4, IDH wild gliomlarda sadece derece 4, oligodendrogliomlarda ise derece 2 ve 3 bulunmaktadır (Tablo 2.3). Böylece tümör türüne göre derece kullanımını

esnetmek, tahmini klinik davranış yerine tümör tipleri içindeki biyolojik benzerliği vurgulamak ve SSS dışındaki tümörlerde kullanılan DSÖ derecelendirmesiyle uyum sağlamak amaçlanmıştır. Derecelendirmeler tümörlerin doğal seyrini yansıtmamasına rağmen, aynı sayısal derecedeki farklı tümör tipleri arasında tam bir denklik bulunmamaktadır. Örneğin derece 4 bir medulloblastom ile derece 4 IDH-wild glioblastom aynı prognoza sahip olacağı anlamına gelmemektedir. Derece 3 tümörler için kullanılan “anaplastik” terimi kaldırılmıştır (20, 23, 24, 26).

Tablo 2.3. Seçilmiş tiplerin DSÖ 2021 SSS tümörleri derecelendirmesi

Tümör Tipi	Derece
Astrositom, IDH-mutant	2, 3, 4
Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu	2, 3
Glioblastom, IDH-wild	4
Difüz orta hat gliomu, H3 K27 değişikliği mevcut	4
Difüz hemisferik gliom, H3 G34 mutant	4
Pilositik astrositom	1
Pleomorfik ksantoastrositom	2, 3
Embriyonal tümörler	4
Miksopapiller ependimom	2
Menengioma	1, 2, 3
Soliter fibröz tümör	1, 2, 3

Moleküler parametreler, tümörlerin derece atlamasında histolojik bulgulara ek değer sağlayabilir. Örneğin; IDH-mutant astrositomalarda CDKN2A/B (Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 2A/B) homozigot delesyonu, IDH-wildtip difüz astrositomalarda TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) promotör mutasyonu, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) amplifikasyonu ve +7/-10 kopya numarası değişiklikleri anahtar genetik özellikler olarak tanımlanmıştır. Bu özellikler histolojik olarak düşük dereceli görünen tümörlerin bile IDH-wildtip derece 4 tümör olarak sınıflanmasına neden olur (26).

2.2.1.4. Başka şekilde tanımlanmamış (NOS) ve başka yerde sınıflandırılmamış (NEC)

cIMPACT-NOW ilk güncellemesinde bu kavramlar üzerinde durmuştur (27). NOS bir lezyona tanı koymak için gerekli tanısal bilginin (moleküler veya histolojik) olmadığını ifade eder. Klinisyene moleküler incelemenin yapılmadığını veya teknik olarak başarısız olduğunu belirtir (26). Örneğin, histopatolojik olarak oligodendroglioma olduğu belirlenmiş bir tümörde IDH mutasyonu gösterilmişse ancak 1p/19q testi yapılmadıysa veya

sonuçlanmadıysa nihai tanı olarak “Oligodendrogliom, NOS” ifadesi kullanılır. NEC ise uygun moleküler testlerin yapıldığını ancak ileri sınıflama için yeterli bilginin sağlanamadığını ifade eder. Örneğin, histopatolojik olarak oligodendrogliom olduğu anlaşılan IDH-mutant tümörde 1p delesyonu mevcutsa ancak 19q korunmuşsa nihai tanı olarak “Difüz gliom, IDH-mutant ve 1p delesyonlu/19q korunmuş, NEC” ifadesi kullanılır (24,27).

2.2.1.5. Entegre ve katmanlı tanı

Moleküler bilgilerin artan önemi nedeniyle SSS tümörleri sınıflamasında tanı raporlarının, farklı verileri bir araya getirerek entegre bir tanı sunması gereksinimi ortaya çıkmıştır. Mevcut tanısal bilgilerin tamamını göstermek amacıyla katmanlı tanı raporlarının kullanılması teşvik edilmiştir. Bu tür raporlarda, en üstte bir entegre tanı sunulur ve ardından histolojik, moleküler ve diğer önemli bilgi türleri katmanlar halinde gösterilir (Tablo 2.3) (23,26).

Tablo 2.3. Katmanlı nöropatolojik tanı örneği

SEREBRUM	
Entegre Tanı	Glioblastoma, IDH-wildtip
Histopatolojik Tanı	Mitotik figürler gösteren difüz astrositik tümör
WHO Grade	4
Moleküler Bilgi	IDH: wildtip (DNA dizilimi) ATRX: korunmuş nükleer ifade, wildtip ile uyumlu (immunohistokimya) p53: nadir pozitif hücreler, wildtip ile uyumlu (immunohistokimya) EGFR: amplifikasyon mevcuttur (FISH)

2.2.1.6. Yeni tanımlanan oluşumlar ve revize edilmiş isimlendirme

Birçok yeni tanınmış tip 2021 sınıflamasında kabul edilmiştir (Tablo 2.4). Bazı önerilen tümör tipleri klinikopatolojik olarak farklı göründükleri için tartışılmış ve geçici olarak kabul edilmiştir. Yayınlanmış veriler bu lezyonların belirgin moleküler değişikliklere sahip olduğunu iddia etse de histopatolojik ve klinik olarak izlenen farklılıklar nedeniyle bu antitelere farklı tip diyebilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (26).

Tablo 2.4. 2021 WHO Sınıflamasında yeni tanımlanan tümör tipleri. Geçici antiteler italik olarak gösterilmiştir.

Yeni Tanımlanan Tümör Tipleri
Difüz astrositom, MYB- veya MYBL1- değişikliği mevcut
Polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümör
Difüz düşük dereceli gliom, MAPK yolak değişikliği mevcut
Difüz hemisferik gliom, H3 G34-mutant
Difüz pediatrik-tip yüksek dereceli gliom, H3-wilttip ve IDH-wildtip
İnfant-tip hemisferik gliom
Piloid özellikler gösteren yüksek dereceli astrositom
<i>Oligodendrogliom benzeri özellikler ve nükleer kümeler içeren difüz glionöronal tümör (geçici tip)</i>
Miksoid glionöronal tümör
Multinodüler ve vakuolleşen nöronal tümör
Supratentoryal ependimom, YAP1 füzyon-pozitif
Posterior fossa ependimomu, grup PFA
Posterior fossa ependimomu, grup PFB
Spinal ependimom, MYCN-amplifiye
<i>Kribriiform nöroepitelyal tümör (geçici tip)</i>
SSS nöroblastomu, FOXR2-aktive
BCOR internal tandem duplikasyonlu SSS tümörü
Pineal bölgenin dezmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1 mutant
<i>İntrakraniyal mezenkimal tümör, FET-CREB füzyon-pozitif (geçici tip)</i>
CIC-yeniden düzenlenmiş sarkom
Primer intrakraniyal sarkom, DICER1-mutant
Pituiter blastom

2.2.1.7. Yeni tanı teknolojileri

Son 10 yıl içerisinde, DNA metilasyon paternlerini belirlemek için kullanılan metilom profileme SSS tümör sınıflamasında önemli bir yaklaşım olarak ön plana çıkmıştır (28). Çoğu SSS tümörü metilom profili üzerinden tanımlanabilmekle birlikte düzenleyici sorunların ve optimal yaklaşımların aydınlatılamaması nedeniyle henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır (6). Standart yöntemlerle birlikte kullanıldığında etkili bir yardımcı tanı yöntemidir(26).

Metilom profileme alışılmadık morfolojideki tümörleri ve nadir tümörleri tanımlamada etkili bir yol olabilir. IDH testi yapılmadığında IDH-wildtip glioblastoma tanımlaması için alternatif belirteç olarak kullanılabilir. Ancak hedefe yönelik tedavi veya klinik denemeler için spesifik mutasyon gösterilmesi gereken durumlarda alternatif rolünü üstlenemez (26).

2.2.2. DSÖ 2021 Sınıflamasında öne çıkan spesifik değişiklikler

Glial, glionöronal ve nöronal tümörler 6 gruba ayrılmıştır: Yetişkin tip difüz gliomlar, Pediatrik tip difüz yüksek dereceli tümörler, Pediatrik tip difüz düşük dereceli tümörler, düzgün sınırlı astrositik gliomlar, glionöronal ve nöronal tümörler, ependimal tümörler (Tablo 2.1). Glial, glionöronal ve nöronal tümör sınıfında 14 yeni tanı tipi eklenmiştir. Ayrıca mevcut tümörlerin bazılarında isimlendirme değişikliği yapılmıştır. Moleküler farklılıkların aydınlatılmasıyla bu sınıflamada ilk defa erişkin ve pediatrik tip gliomlar birbirinden ayrılmıştır. Koroid pleksus tümörleri bu gruptan çıkarılmıştır (26).

2016 baskısında astrositomları alt tiplere ayırtmak için IDH mutasyon durumu ve oligodendrogliom tanısı için 1p/19q kodelesyonu gerekli kılındı (5). Güncellenmiş 2016 sınıflamasında yetişkin tip difüz glial tümörler 15 türe ayrılırken NOS ve NEC terimlerinin kullanımı ve türler içerisinde derecelendirmeye geçilmesi nedeniyle 2021 sınıflamasında 3 türe ayrılmışlardır: Astrositom, IDH-mutant; Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu; Glioblastoma, IDH-wildtip. Gliosarkom ve Dev hücreli glioblastoma gibi alt türler sınıflamada yer almamış ancak klasik varyantlar olarak ayrıca ele alınmıştır (26, 27).

2.2.2.1. Astrositom, IDH-mutant

IDH1 veya IDH2'deki mutasyon üzerinden tanımlanırlar (29). IDH mutant astrositomların çoğunda anormal p53'ün birikimiyle sonuçlanan TP53 (Tümör Protein 53) değişiklikleri izlenir ve tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında görülür. Supratentoryal IDH-mutant astrositomların yaklaşık %90'ında ATRX (Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked) ifade kaybına neden olan ATRX mutasyonları görülür (30,31). Glial tümöre sahip genç hastada, güçlü p53 ekspresyonu ve ATRX kaybı gösteren bir tümör varsa ancak IDH1 R132H immün boyası negatifse, büyük olasılıkla kanonik olmayan IDH mutasyonu mevcuttur (31). 2021 sınıflamasında IDH-mutant astrositomlar için "glioblastom" terimi kaldırılmıştır (32).

IDH-mutant astrositomlar tek bir tümör türü olarak ele alınırlar ve WHO grade 2,3 ve 4 olarak derecelendirilirler. Mikrovasküler proliferasyon veya nekrozun olması tümörün 4. derece olduğunu gösterir (20,26). Mitotik aktivitenin derece 2 ve 3 astrositomları ayırt etmek için belirli bir değeri halen gösterilememiştir (33,34). Ki-67/MIB-1 proliferasyon indeksi tümör derecesiyle artış gösterse de nüks riski artmış hastayı tespit etmede eşik değeri henüz belirlenememiştir (33).

Ayrıca derecelendirme için sadece histopatolojik bulgular esas alınmaz. CDKN2A/B homozigot delesyonunun varlığı, mikrovasküler proliferasyondan ve nekrozdan bağımsız tümörün WHO grade 4 olarak sınıflandırılması için yeterlidir. Bu moleküler bulgu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (26). CDKN2A/B homozigot delesyonu ile histolojik kriterlerin kombinasyonu histomoleküler derecelendirmeyi belirlemiştir (Tablo 2.5) (33).

Bu tümörler genellikle genç erişkinlerde ortaya çıkar ve 55 yaş üzerindeki yetişkinlerde nadir görülür. Genellikle nöbetle başvurlar. Çoğunlukla az kontrastlanan veya hiç kontrastlanmayan T2 FLAIR hiperintens supratentoryal kitle olarak tespit edilirler (35). Derece 2 IDH-mutant astrositomlar frontal veya temporal loblarda, kalsifikasyon ve kontrastlanma göstermeyen homojen T2-hiperintens kitlelerdir. IDH-mutant difüz astrositomu düşündüren T2- FLAIR uyumsuzluk işareti, lezyonun çoğunda izlenen T2 sekanslara kıyasla FLAIR’de görülen hipointensite ile T2 homojenitesi ve FLAIR’de eşlik eden periferik bir hiperintens sinyal halkası olarak tanımlanır. IDH-mutant astrositomlar için yüksek spesifite ve düşük sensitiviteye sahiptir (36). Derece 2 ve derece 3 IDH-mutant tümörler görüntüleme ile birbirinden ayırt edilemeyebilir ancak rCBV değerleri derece 3 tümörlerde daha yüksektir (23).

Tablo 2.5. IDH-mutant astrositom tanımları

Astrositom, IDH-mutant, derece 2

Difüz infiltratif astrositik tümör, iyi diferansiye ve anaplazi göstermez. Mitotik aktivite yoktur veya düşüktür. Mikrovasküler proliferasyon, nekroz ve CDKN2A/B homozigot delesyonu yoktur.

Astrositom, IDH-mutant, derece 3

Difüz infiltratif astrositik tümör, fokal veya dağınık şekilde anaplazi gösterir. Belirgin mitotik aktivite mevcuttur. Mikrovasküler proliferasyon, nekroz ve CDKN2A/B homozigot delesyonu yoktur.

Astrositom, IDH-mutant, derece 4

Difüz infiltratif astrositik tümör. Mikrovasküler proliferasyon, nekroz, CDKN2A/B homozigot delesyonu veya bu özelliklerin herhangi bir kombinasyonunu gösterir.

2.2.2.2. Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu

Oligodendrogliom teşhisi için 1p ve 19q kromozom kollarının tam kodelesyonu ve IDH mutasyonlarının bulunması gereklidir (37). Çoğu tümörde TERT promotör mutasyonu da bulunur (38). 1p/19q kodelesyonu, TP53 ve ATRX mutasyonları ile birliktelik göstermez. Dolayısıyla, IDH-mutant astrositomların aksine genellikle ATRX ekspresyonu korunmuştur

ve p53 protein birikimi izlenmez (39,40). Nadiren CDKN2A/B delesyonu bulunabilir, varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (41).

Grade 2 ve 3 olarak derecelendirilirler. Derecelendirme esas olarak anaplazi, mitotik aktivite, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon varlığına göre yapılır (26). CDKN2A veya CDKN2B homozigot gen delesyonu, histolojik özelliklerden bağımsız derece 3 tanısı koymak için önemli belirteçtir (42). Histolojik olarak yuvarlak veya oval monoton nükleuslara sahip, sıkı paketlenmiş tümör hücrelerinden oluşurlar. Perinükleer halo bulgusu nedeniyle hücreler “kızarmış yumurta” görünümünü alır. Tümör içi yoğun kapiller ağ oluşumları “tavuk teli” görünümünü oluşturur ve sıklıkla mikrokalsifikasyon mevcuttur (43).

Genellikle genç yetişkinlerde görülen IDH-mutant astrositomlar gibi görece daha az agresif tümörlerdir (38). Tipik görüntüleme özellikleri arasında frontal lob yerleşimi, heterojenite ve kalsifikasyon ile değişken derecede kontrast tutulumu bulunur (23). İleri görüntülemelerde oligodendrogliomlar derece 2 ve 3 IDH-mutant astrositomlara göre daha düşük ADC değerleri ve yüksek rCBV gösterebilir (44).

2.2.2.3. Glioblastom, IDH-wild tip

Glioblastomlar genetik olarak IDH1 veya IDH2 mutasyonu bulunmayan difüz astrositik gliomlardır (1). Histolojik olarak nekroz veya mikrovasküler proliferasyon izlenmesi IDH-wildtip difüz glial tümörlerde glioblastom tanısı için yeterlidir (4). Bununla birlikte yapılan çeşitli çalışmalar erişkinlerde, IDH-wildtip difüz astrositik tümörler için üç genetik parametreden bir veya birden fazlasının mevcudiyeti durumunda (TERT promotör mutasyonu, EGFR gen amplifikasyonu veya kromozom 7 kazanımı ve kromozom 10 kaybının birlikteliği) WHO grade 4 olarak sınıflandırılması için yeterli olduğunu göstermiştir (45,46). Glioblastom tanısı için nekroz veya mikrovasküler proliferasyon içermeyen derece 2 ve 3 IDH-wildtip difüz gliomlarda bu üç genetik parametre incelenmelidir (1).

Glioblastomlar çoğunlukla glial farklılaşma belirteçlerini gösterir ve ATRX ekspresyonları genellikle korunmuştur. Diğer yaygın moleküler anormallikler arasında CDKN2A/B delesyonu, PTEN değişiklikleri, TP53 mutasyonları, MDM2 veya MDM4 amplifikasyonu, BRAF V600E mutasyonları ve MGMT promotör metilasyonu yer alır (47). MGMT (O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz) geninin promotör bölgesindeki metilasyon kemoterapötik yanıtta ve hastalığın seyrinde belirleyici faktör olabilir (48). MGMT metilasyonu enzimatik aktiviteyi baskılayarak terapötik direnci azaltır. CDKN2A/B kaybı,

genel sağkalımın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir ancak bazı çalışmalar bunun sadece MGMT metilasyonu olmayan tümörlerde geçerli olduğunu ortaya koymuştur (49,50). Histon varyant 3 (H3) mutasyonları IDH-wild tip difüz gliomlarda yaygın olup özellikle genç yetişkin ve pediatrik popülasyonda ortaya çıkar (51).

IDH-wildtip glioblastomlar genellikle yaşlı bireylerde görülür ve 55 yaş altı hastalarda nadirdir. Tedaviye rağmen yüksek agresifliği nedeniyle genellikle 15-18 ay içerisinde ölüm gerçekleşir (52). MR görüntülemesinde T2 ve FLAIR görüntülerde infiltratif görünüm, heterojenite, büyük tümör boyutları, santral nekroz, periferik kontrastlanma, internal hemoraji, düşük ADC ve yüksek rCBV bölgeleri tipik bulgularıdır. Genellikle multifokal yerleşim gösterirler (53).

2.2.3. Glial tümörlerde bazı moleküler tanı teknikleri

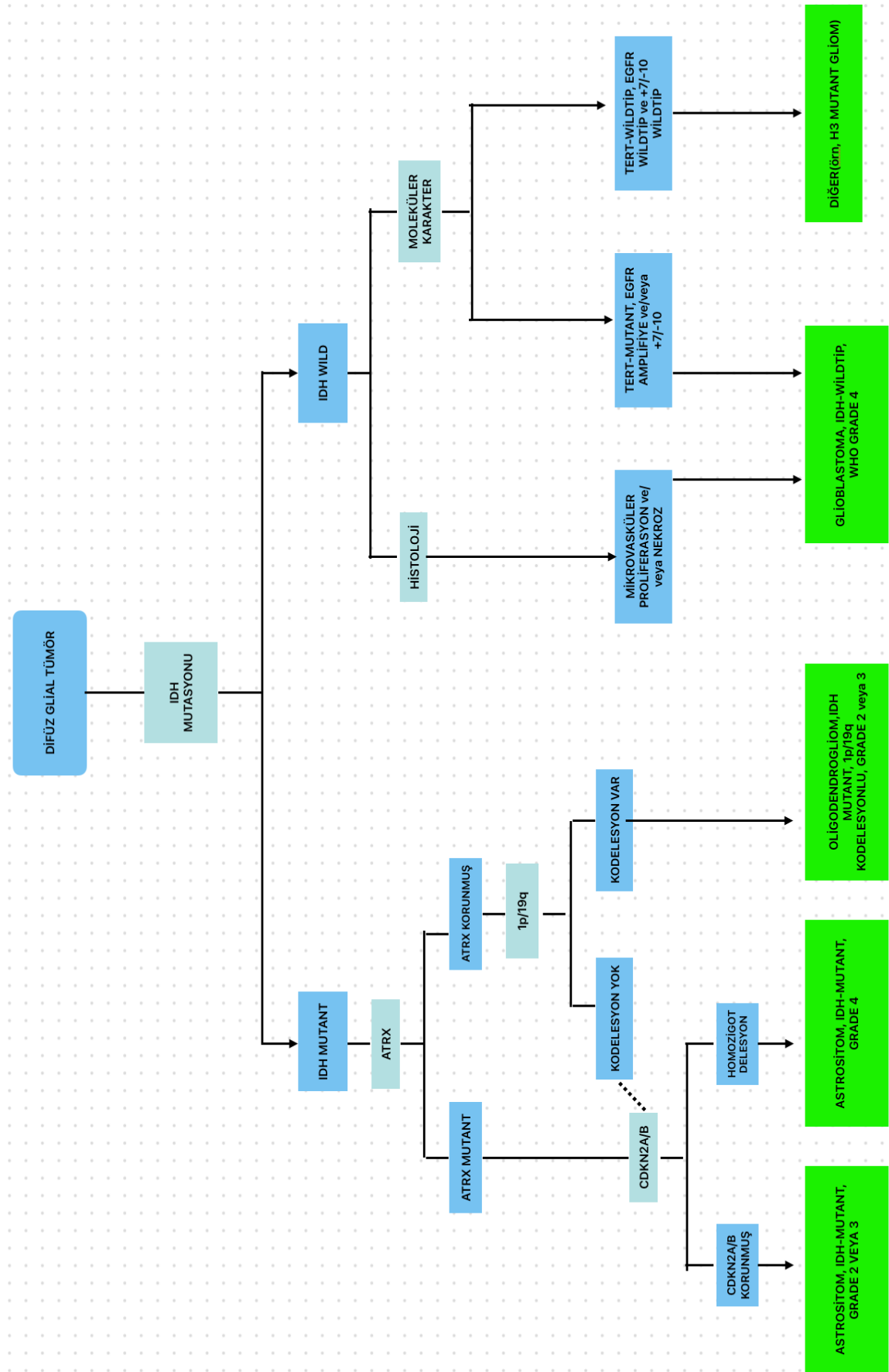
DSÖ 2021 SSS tümörleri sınıflamasında kullanılan moleküler yöntemler arasında şunlar yer alır: Yeni Nesil Dizileme (Next-Generation Sequencing), Metilom profillemesi, Immunohistokimya, MGMT promotör metilasyon analizi (54).

Yeni nesil dizilemede hem DNA hem de RNA dizileme teknikleri kullanılarak, tümörlerdeki belirgin gen mutasyonları, füzyon genleri ve diğer genetik değişiklikler tespit edilebilir. Özellikle IDH1/IDH2, H3 ve TERT gibi genlerdeki mutasyonlar yaygın olarak analiz edilir. Metilom profillemesiyle, DNA metilasyon durumu analiz edilir ve gen ifadesini ve tümör davranışını etkileyen epigenetik değişiklikler incelenir. İmmünohistokimya proteinlerin dokudaki dağılımını inceler. IDH1 R132H mutasyonu gibi spesifik proteinlerin varlığı bu yöntemle tespit edilebilir. MGMT promotör metilasyon analizi glioblastomlarda kemoterapi duyarlılığı ve hastalık prognozuyla yakın ilişkilidir (54).

2.2.3.1. İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu

İzositrat dehidrogenaz (IDH) enzimleri üç izoformdan oluşur ve krebs döngüsü, glutamin metabolizması, lipogenez ve redoks regülasyonuna katılırlar (55). IDH1 sitoplazma ve peroksizomlarda, IDH2 ve IDH3 mitokondriyal matrikste bulunur. IDH1 ve IDH2 izositratı α -ketoglutarata (α -KG) dönüştürürken, IDH3 aynı dönüşümü NAD⁺ kofaktörüyle gerçekleştirir (56). Gliom ile ilişkili IDH1/2 mutasyonları missens mutasyonlar olup arjinin aminoasidini hedef alırlar. IDH1’de R132 pozisyonu, IDH2’de R172 pozisyonu mutasyona uğrar.

Tablo 2.6.Yetişkinlerde difüz glial tümörlerin tanısal akış şeması (4).



Neomorfik enzim aktivitesi izositratı α -KG'a değil D-2-hidroksiglutarata (2-HG) çevirir (57,58). 2-HG birikimi DNA ve histonların metilasyon paternlerini değiştirir, bu durum DNA'daki CpG (Sitozin fosfat Guanin) adacıklarının aşırı metilasyonu ile sonuçlanır. Böylece normal hücresel farklılaşma baskılanır ve tümör oluşumu tetiklenir. Ayrıca IDH mutasyonu α -KG seviyelerini düşürdüğünden HIF (hipoksi- indüklenebilir faktör) stabilizasyonu artar ve neoangiogeneze tetiklenir (59).

2-HG birikimi Krebs döngüsü işleyişini bozar, glikoliz azalır, lipogenez, glutaminoliz ve glutamat metabolizmasında önemli metabolik değişiklikler gelişir (55). Glikoliz yolundaki epigenetik değişiklikler ile glikolizin azalması IDH-mutant gliomların, IDH-wildtiplere göre daha yavaş büyümesini açıklayabilir (60). IDH1 mutasyonuna sahip gliomlarda NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen) üretimi bozulmuştur bu durum tümörlerin radyasyon ve kemoterapiye duyarlı hale gelmesine neden olabilir. IDH mutasyonuna sahip hastaların neden daha uzun süre yaşadıkları bu sebeple açıklanabilir (61). IDH mutasyonu yetişkin difüz glial tümör hastalarında en önemli prognostik ve klinik öneme sahip belirteçtir ve ilk olarak değerlendirilmelidir (62).

2.2.3.2. ATRX (Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked)

ATRX (alpha-thalassemia mental retardation X-linked) proteini ölümle ilişkili protein 6 (DAXX) içeren çoklu protein kompleksinin en önemli bileşenidir. ATRX kromatin yeniden düzenlenmesini, nükleozom düzenliğini, telomer devamlılığını ve transkripsiyonel olarak sessiz genomik bölgelerde histon H3.3 birikimi gibi süreçleri regüle eder. ATRX kaybı genomik kararsızlığa neden olur, bu hücrelerde telomer uzunluğu alternatif mekanizmalarla uzatılarak korunmaya çalışılır. Bu mekanizmanın devreye girmesi hücre sağkalımını artırır (63,64).

ATRX kaybı DNA hasarına ve geniş epigenetik düzensizliklere yol açar (4). ATRX yetersizliği olan hücreler p53 bağımlı hücre ölümüne uğrar. TP53 mutasyonu bu apoptoz mekanizmasını engeller ve kontrolsüz çoğalmayı tetikler. Bu olay kanserlerde ATRX ve TP53 mutasyonlarının sıklıkla birlikte görülmesini kısmen açıklamaktadır (65)

ATRX, IDH-mutant astrositomlarda %60-70 oranında mutasyona uğrar (63). ATRX değişiklikleri IDH-mutant astrositomlarda sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Öte yandan IDH-wild glioblastomlarda, ATRX mutasyonu olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (66). Bu nedenle ATRX'in prognostik rolünün aydınlatılması daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

2.2.3.3. 1p/19q kodelesyonu

Kromozomal 1p ve 19q bölgelerinin her ikisinin birden silinmesi (kodelesyon) dengesiz bir translokasyon olan t (1;19) (q10; p10)'u temsil eder (67). Bu genetik değişiklik oligodendrogliomlarla ve alkilleyici kemoterapötik ajanlara duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (68). 1p/19q kodelesyonlu tümörler neredeyse her zaman IDH ve TERT mutasyonlarına sahiptir. 1p/19q kodelesyonu ile ATRX mutasyonunun bir arada bulunması beklenmez ve birinin mevcudiyeti diğerini dışlar. Dolayısıyla bir tümör IDH-wilttp ve/veya ATRX mutant ise 1p/19q testi yapılmaz (66). Yeni sınıflamaya göre tüm oligodendrogliomlar 1p/19q kodelesyonuna sahiptir (26).

1p/19q kodelesyonu progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için olumlu prognostik faktördür. Ayrıca 1p'nin izole delesyonu özellikle düşük dereceli difüz glial tümörlerde progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı arttırmaktadır. İzole 19q delesyonu sadece progresyonsuz sağkalımı uzatıcı etki gösterir (62,69).

2.2.3.4. CDKN2A/B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B)

CDKN2A/B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B) 9p21 bölgesinde bulunan bir gen kompleksidir. p14, p16 (CDKN2A) ve p15 (CDKN2B) tümör baskılayıcı proteinlerini kodlayarak cyclin dependent kinase (CDK) yolunu suprese ederler. Bu proteinler hücre yaşlanması ve apoptoz gibi süreçlerin düzenlenmesinde kritik işlevlere sahiptir. CDKN2A/B homozigot delesyonu glial tümörler için negatif prognostik belirteç olup 2021 sınıflamasında önemli rol oynar (70). Birçok çalışma CDKN2A delesyonunun, kısalmış progresyonsuz ve total sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (42).

cIMPACT-NOW 5. güncellemesinde CDKN2A/B homozigot delesyonu bulunan IDH-mutant astrositomlar WHO grade 4 olarak sınıflandırılırlar (34). Bu delesyon varlığı IDH-mutant difüz astrositomlar grubunda en yüksek malignite derecesini gösterir (26). MGMT metilasyonu izlenmeyen IDH-wildtip glioblastomlarda CDKN2A/B homozigot delesyonu genel sağkalımı azaltırken, bu etki MGMT metile tümörlerde görülmemiştir (71).

IDH-mutant tümörlerde CDKN2A/B homozigot delesyonunun olumsuz klinik sonuçlara nasıl yol açtığı tam olarak aydınlatılamamıştır. CDKN2A/B homozigot delesyonunun tümör progresyonunu diğer hücre döngüsü yolaklarından daha fazla hızlandırdığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte IDH-mutant astrositomlarda mitotik aktivite klinik prognozu öngörmeye yetersizdir, dolayısıyla agresif fenotipin yalnızca artan proliferasyon ile açıklanması eksik bulunmuştur (72,73). p14 ve p16 glial tümörlerde

metalloproteinaz 3'ü arttırarak veya vasküler endotelyal büyüme faktörünü azaltarak glial tümörlerde anjiogenezi inhibe eder. Bu nedenle CDKN2A kaybı tümör vaskülarizasyonunu artırıcı etki gösterebilir (70,74).

2.2.3.5. TERT (Telomeraz ters transkriptaz / Telomerase reverse transcriptase)

TERT (Telomerase reverse transcriptase) geni telomer uzunluğunu korumakla görevli telomeraz enziminin katalitik alt birimini kodlar. TERT mutasyonları çoğunlukla promotör bölgesinde görülür. İki iyi bilinen TERT promotör mutasyonu dipirimidin motifindeki sitozinden timine (C228T ve C250T) geçişlerden kaynaklanır. Bu mutasyonlar ETS transkripsiyon faktörleri için bağlanma motifleri oluşturur. Böylece TERT aşırı eksprese olur, telomerler uzar ve hücrenin ölümsüzleşmesini sağlar (4,62,75).

Yetişkin glioblastomların %70'inde, oligodendrogliomların %98'inde TERT mutasyonu görülür (76,77). TERT promotör mutasyonu WHO 2021 SSS tümör sınıflamasında IDH-wildtip glial tümörleri glioblastomaya yükseltmek için kullanılan 3 genetik parametreden biridir (26). TERT mutasyonları IDH-wildtip gliomlarda kötü prognoza işaret ederken, IDH-mutant gliomlarda aynı etkiyi göstermemektedir. Ayrıca oligodendrogliomlarda daha iyi sağkalım ile ilişkilidir (66).

2.2.3.6. Kromozom 7 kazancı ve kromozom 10 kaybı

Glial tümörlerde görülen kromozomal değişiklikler içerisinde kromozom 7 kazancı ve kromozom 10 kaybı önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda kromozom 7'nin en az bir kolunun kazancıyla kromozom 10'un en az bir kolunun kaybını gösteren 9 olası kombinasyon olduğu görülmüştür. En sık görülen kombinasyon %79 oranla tam kromozom 7 kazancı ve tam kromozom 10 kaybıdır (78). 7+/10- kombinasyonu glial tümörler için negatif prognostik faktör göstergesidir. Bu kombinasyon IDH-wildtip glial tümörleri glioblastomaya yükselten üç genetik parametreden biridir (26). Ayrıca 7q+/10- ve 7+/10q- kombinasyonları da glioblastomalar ile benzer prognoza sahip oldukları için 7+/10-, 7q+/10- ve 7+/10q- kombinasyonları 7+/10- etiketine sahiptir (78).

Kromozom 10'un tamamen ya da kısmen kaybı, kromozom 10 anormalliği olmayanlara göre belirgin daha kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Tüm kromozom 7 kazancı tümör nüks riskini 4,7 kat artırmaktadır (79,80). Öte yandan MGMT geni kromozom 10q26 üzerinde bulunmaktadır. Kromozom 10q kaybı MGMT aktivasyon kaybının yollarından biridir. MGMT geni promotör bölgesi hipermetilasyonu ve eşlik eden kromozom 10q kaybı

glioblastomlarda progresyonsuz ve genel sağkalımı arttırmakta ve temozolomid tedavisinden görülen faydayı arttırmaktadır (81).

2.2.3.7. EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü / Epidermal Growth Factor Receptor)

Epidermal growth factor receptor (EGFR), HER1 veya ERBB1 olarak da bilinen, ERBB ailesinin transmembran reseptör kinazıdır. EGFR aşırı ekspresyonu ve/veya mutasyonları hücre bölünmesi, migrasyonu, adezyonu, farklılaşması ve apoptozunda önemli rol oynar. EGFR'deki mutasyonlar, düzenlemeler, amplifikasyon ve alternatif eklemeler gibi genetik değişiklikler glioblastomdaki baskın reseptör kinaz lezyonlarıdır (82). EGFR'deki delesyonlar ve nokta mutasyonları EGFR aktivasyonunu artırır ve bu değişiklikler glioblastomların %57'sinde bulunur (83).

En yaygın yapısal değişikliklerden biri olan EGFR varyant III (EGFRvIII), ekzon 2-7 arasındaki bir in-frame delesyon olarak tanımlanır. EGFRvIII ligand bağımsız şekilde sinyal iletimi yapabilir böylece hücrelerde TGF- α (transforming growth factor-alfa) ve HB-EGF (Heparin-binding EGF like growth factor) üretimine neden olarak otokrin döngü oluşturur. Bu mutasyon genellikle EGFR'nin normal hali olan EGFR-wildtip'in amplifikasyonu sonrası ortaya çıkar. Bu iki genetik olay sonucunda tümörün invazyon ve angiogenezi teşvik eden sinyal yolları aktive olur (84,85).

EGFR amplifikasyonları tümörlerin agresif alt gruplarını temsil eder (86). Düşük dereceli gliomlarda (DDG) kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Labussière ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, glioblastom hastalarında, EGFR amplifikasyonu TERT mutasyonu varlığında daha iyi sağkalım sağlarken, TERT wildtip hastalarda EGFR amplifikasyonu olmaması daha iyi prognozla ilişkilidir (88). EGFRvIII aşırı ekspresyonu ve EGFR amplifikasyonu birlikteliği kötü prognozun en güçlü belirtisidir (62). Ayrıca EGFR gen amplifikasyonu varlığı erişkin difüz astrositik tümörlerin glioblastomaya yükseltilmesi için kriterlerden biridir (26).

2.2.3.8. MGMT (O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz)

MGMT geni 10q26 kromozomunda bulunur ve guanin O6 pozisyonundan alkil uzaklaştıran proteini kodlar. Böylece çift sarmallı DNA'nın çapraz bağlanmasını engeller (89). Gliomlardaki MGMT ekspresyon seviyeleri, tedavide alkilleyici ajanlara verilen yanıtta önemli bir etkidir. MGMT promotör bölgesindeki CpG adacıklarının aşırı metilasyonu epigenetik olarak MGMT geninin susturulmasına neden olur. MGMT

promotörü gliom hastalarının %45'inde metilasyona uğramıştır (90). Temozolomid (TMZ) hücre döngüsünün tüm aşamalarında DNA'yı alkiler, oluşan çift sarmal kırıkları ve bağların büyük kısmı MGMT ile engellenir (91). Tüm yaş gruplarında metile olmuş tümörler TMZ'den fayda görürken, metile olmamış tümörler fayda görmez (92,93). Ayrıca MGMT'nin, promotör metilasyonu ve 10q kaybı ile çift inaktivasyonu TMZ'ye karşı duyarlılığı daha fazla artırır (81). Hem IDH mutasyonu hem de MGMT promotör metilasyonunun bir arada bulunması, TMZ'ye en iyi yanıt oranı ile ilişkilendirilmiştir (94).

Birçok çalışmada MGMT mutasyonunun aynı zamanda genel sağkalım için pozitif prediktif belirteç olduğu gösterilmiştir (62). Bununla birlikte, Boots-Sprenger ve arkadaşları, 50 yaş üzerindeki hastalarda IDH1 mutasyonları ve MGMT promotör metilasyonu için olumlu prognostik ilişki tespit etmemiştir (95). Nguyen ve arkadaşları, MGMT metilasyonu olan hastaların sadece eşlik eden TERT promotör mutasyonları olduğunda daha iyi sağkalım gösterdiğini rapor etmiştir (96).

2.2.2.9. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Ki-67 proteini, ribozomal RNA transkripsiyonu ile ilişkili ve hücre proliferasyonu ile bağlantılı bir belirteçtir. Bu protein G0 evresi hariç hücre bölünmesinin tüm aşamalarında bulunur. İnterfaz aşamasında çekirdek plazmasındayken, mitoz sırasında kromozom yüzeyine taşınır (97). Ki-67 pozitif hücreler immünohistokimyasal olarak tanınabilir, sayılabilir ve toplam hücrelerin yüzdesi olarak etiketlenebilir. Bu etiketleme “labeling index” veya “proliferasyon indeksi” olarak adlandırılır. 1980'lerde keşfedilmesinden bu yana, Ki-67 proliferasyon indeksinin kanserde tümör davranışlarıyla, histolojik derece ve mitotik aktivite ile iyi bir şekilde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (98). Ki-67 proteinine karşı antikorlar aktif çoğalan hücreleri ayırt etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Birçok tümör için Ki-67 proliferasyon indeksi genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilirken, glioblastomalar için yapılan çalışmalarda Ki-67'nin prognostik etkisi çelişkili sonuçlar vermektedir (99,100). Düşük dereceli glial tümörlerde ve ependimomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi genel sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur (7). Yüksek dereceli glial tümörlerin düşük derecelilere göre anlamlı derecede daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Nielsen ve arkadaşları %10 değerini düşük ve yüksek dereceli tümörleri ayırt etmede eşik değeri olarak bulmuşlardır. Ancak kesin ve standart değerlendirme yöntemi olmadığından değerler arasında örtüşmeler görülmektedir (101).

2.3. GLİAL TÜMÖRLERDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE BULGULARI

Glial tümörlerin tanı ve tedavi süreçlerinde doğru görüntüleme yöntemlerinin kullanılması büyük önem taşımaktadır. Konvansiyonel nöroradyolojik yöntemlerle, tümörün anatomik lokalizasyonu, boyutu, yapısı, subtipi hakkında kritik bilgiler elde edilerek hastanın cerrahi girişim yolunun belirlenmesi, prognozu, tedavi ve takip süreçleri için rehber veriler elde edilir. Son yıllarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknolojilerinin gelişmesine paralel olarak Fonksiyonel MRG ile önemli duyu ve motor alanları, Difüzyon Tensor Imaging (DTI) ile önemli traktus yapıları görüntülenmesi cerrahi planlamaların daha sağlıklı hale getirmiştir. MR spektroskopi (MRS) ile tümörler metabolik olarak analiz edilerek gliomların ayırıcı tanısı daha kesin bir şekilde yapılabilmektedir (102). Tümör hücre yoğunluğunu gösteren Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve mikrovasküler yapıları tespit eden Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PWI) kullanılarak tümörün biyofizik özellikleri tespit edilebilmektedir (103).

2.3.1. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

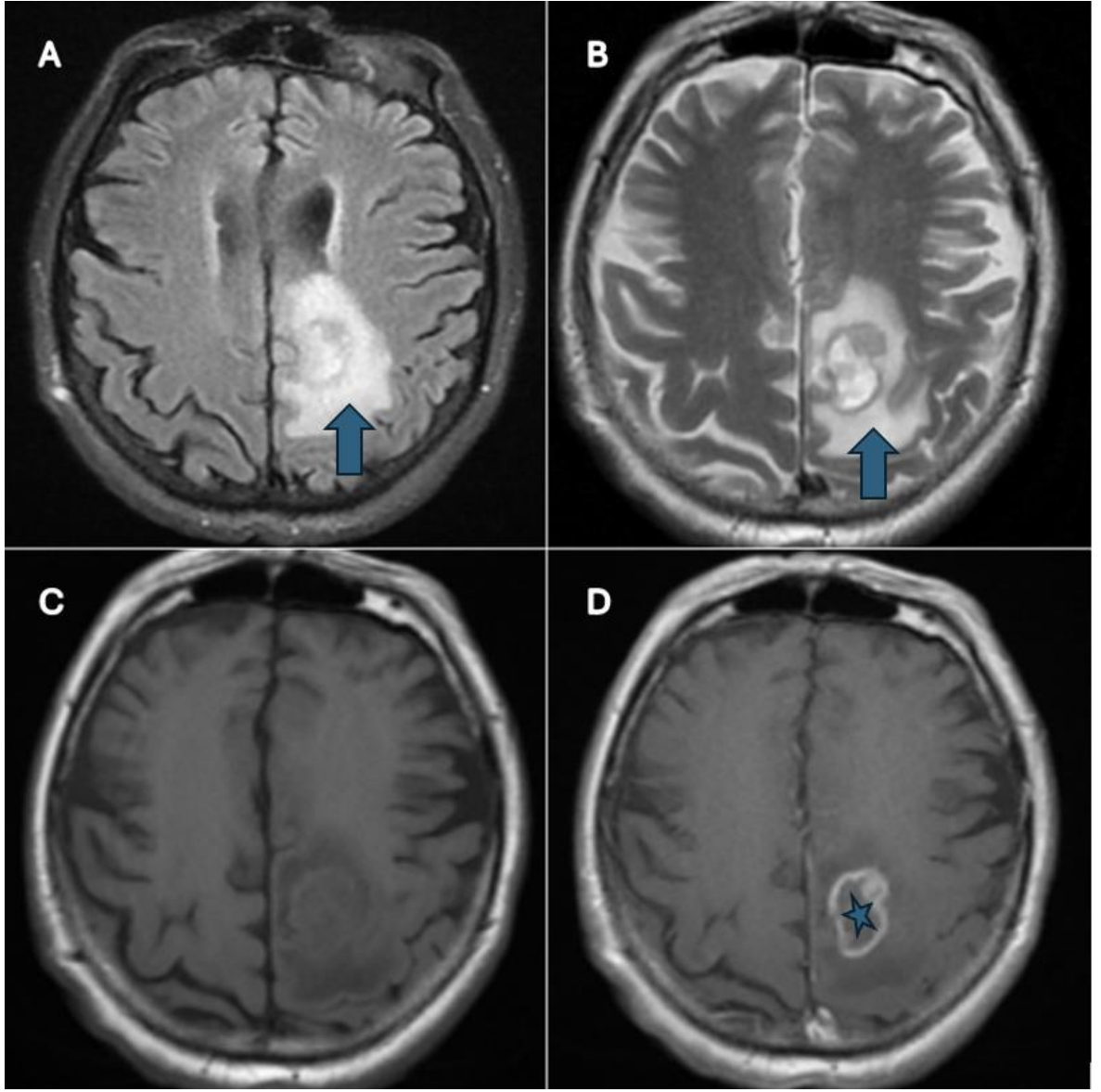
Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) iyonizan radyasyon kullanmadan, güçlü bir mıknatıs ve radyofrekans (RF) yardımıyla dokuların kesitsel görüntülerini elde eden bir yöntemdir. Hasta manyetik alana yerleştirildiğinde vücuttaki protonlar manyetik alan doğrultusunda hizalanır. MR cihazında manyetik alan yönü bir koordinat sistemi ile tanımlanır; dış manyetik alan B_0 , uzunlamasına z eksenine paraleldir, x ve y eksenleri ise z eksenine diktir. Protonlar bu manyetik alan içerisinde B_0 eksenini etrafında salınım (prosesyon) hareketi yapar. RF pulsları ile protonların salınımı, longitudinal (T_1) ve transvers (T_2) düzlemlerde değiştirilir ve MR sinyalleri oluşturulur. Elde edilen görüntüler dokuların T_1 ve T_2 relaksasyon süreleri arasındaki farklardan oluşan kontrasta dayanır (104).

Beyin tümörlerini tespit etmek için kullanılan altın standart protokol; T_2 -ağırlıklı, T_2 /Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ve gadolinyum bazlı kontrast madde (GBKM) uygulamadan önce ve sonra alınan 3D T_1 -ağırlıklı sekansları içerir (105). Kısa eko (TE) ve tekrar zamanı (TR) ile T_1A görüntüler elde edilir. Görüntünün kontrast ve parlaklığı çoğunlukla dokunun T_1 özelliklerine bağlıdır. T_2A görüntüler, uzun TE ve TR kullanılarak elde edilir ve dokuların T_2 relaksasyon özelliklerine göre kontrast oluşturulur. FLAIR sekansı T_2A görüntüye benzer ancak inversiyon puls ile BOS sinyallerini bastırarak tümör ve diğer patolojilerin belirginleşmesini sağlar ve patolojik durumların tespitinde yüksek

sensitivite gösterir. Bu sekanslar tümörün morfolojik yapısı, peritümöral ödem ve kontrast tutulumu gibi önemli detayları belirlemek için kullanılır (103). GBKM uygulanması sonrası patolojik kontrastlanma; neovaskülarizasyon ve nekroza bağlı kan beyin bariyeri geçirgenliğinin artışı nedeniyle paramanyetik kontrast maddenin interstisyumda birikmesini gösterir (106,107).

Bununla birlikte standart görüntüleme birçok kısıtlılığa sahiptir. Tümörün derecesini ve histolojisini ayırt etmek zor veya imkânsız olabilir. Agresif tedaviye rağmen glial tümörler sıklıkla nüks eder, doğru tedavi seçeneklerini belirlemek için nüksü teşhis etmek kritik rol oynar. “Psödoprogresyon” olarak bilinen yalancı ilerleme tedavinin başarılı olduğunu gösteren bir yanıt olsa da konvansiyonel görüntülemede nüks ile sıklıkla karışabilir (107,108).

Yüksek dereceli glial tümörler (YDG), kontrast öncesi ve sonrası T1A görüntülerde kontrastlanma göstermeyen santral nekrotik dokunun eşlik ettiği, heterojen kontrastlanma gösteren merkezi tümöral lezyon alanı olarak tanımlanır. YDG’larda tümör alanında genellikle hemoraji ve bazen kistler izlenebilir. Glioblastomların tipik görüntüleme bulgusu T1A hipointens/T2A hiperintens ödem ve infiltrasyon ile çevrili halka şeklinde kontrastlanmış bir alandır (109) (Şekil 2.1). Kontrastlanma yüksek dereceli glial tümörlerde yaygındır ve kontrastlanma paterni tümör agresifliği ve angiogenez ile ilişkilidir. Ancak kontrastlanma YDG’ler için zorunlu bir durum değildir. Kontrastlanmayan gliomların yaklaşık üçte biri YDG’dir ve IDH-mutant YDG’lerin yaklaşık üçte biri kontrastlanmaz. Düşük dereceli glial tümörlerin %26-46’sı kontrast tutulumu gösterebilir (109–112). T2A/FLAIR sekansı, YDG’lerde artan su içeriğini göstererek peritümöral ödemi ve kontrastlanma göstermeyen infiltratif tümör bölgelerini belirlemede cerrahi plan için önemlidir (103). Nodüler, yamasal veya halkasal kontrastlanma; santral T2A hiperintensitesi, FLAIR hipo veya hiperintensitesi, peritümöral belirsiz sınırlı FLAIR hiperintensitesi ile nekroz, hemoraji ve kitle etkisinin varlığı veya yokluğu YDG’lerde görülen konvansiyonel MR bulgularıdır (109,112).



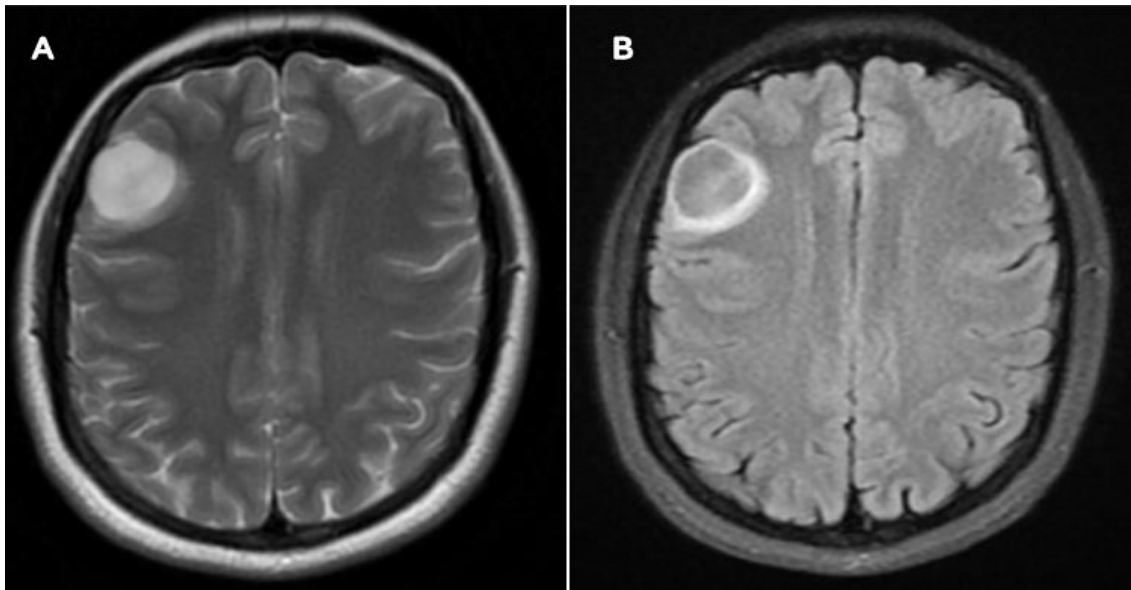
Şekil 2.1. Glioblastom için tipik görüntüleme bulguları. A-B: FLAIR ve T2A görüntülemelerde merkezi tümör alanı dışında görülen ödem ve tümör infiltrasyonuna ait hiperintensite (oklar). C-D: Sırasıyla kontrast madde öncesi ve sonrası görüntülerde halkasal şekilde kontrastlanan tümör merkezi ve santralinde kontrastlanmayan nekroz alanı (yıldız).

Düşük dereceli difüz glial tümörler (DDG) derece 2 tümörlerdir. T2A görüntülerde hiperintens, T1A görüntülerde hipointens olup belirsiz sınırlara sahiplerdir. İntravenöz GBKM enjeksiyonu sonrası çoğunlukla kontrastlanmazlar. Kontrastlanma %10-50 arasında olup genellikle tümörün küçük bir kısmında görülür. Kontrastlanmanın prognoz üstündeki etkisi tartışmalıdır, sadece belirgin nodüler tümörler ve zamanla artan kontrastlanmanın olumsuz prognostik değeri olduğu düşünülmüştür (113, 114). DDG’lerde nekroz görülmez, ödem ve hemoraji çok nadirdir. Progresif malign transformasyon; tümör nekroz gelişimi, peritümöral ödemin genişlemesi, kontrast madde tutulumunda artış ve intratümöral kanama

ile kendini gösterir (115). Derece 2 ve derece 3 IDH-mutant tümörler konvansiyonel görüntüleme ile ayırt edilemeyebilir (23).

Oligodendrogliomlar derece 2 veya 3 tümörlerdir (26). Oligodendrogliomların %70-90'ında şerit şeklinde belirgin kalsifikasyonlar görülür. Orta dereceli ödem ve kanama vakaların %20'sinde rastlanır. Olguların %17'sinde kalvaryumun iç tabulası etkilenebilir. Kistik yapılar daha yaygın görülürken nekroz ve büyük hemoraji alanları nadirdir. Oligodendrogliomların kontrast tutulumu genellikle düşük veya orta seviyededir (115). Genellikle frontal lobta kortikal-subkortikal yerleşimli, T2A görüntülemeye heterojen hiperintens tümörlerdir (23).

IDH-mutant astrositomlar, frontal veya temporal loblarda yerleşen ve genellikle kalsifikasyon ya da kontrastlanma göstermeyen homojen T2-hiperintens kitlelerdir. T2/FLAIR uyumsuzluğu olarak bilinen belirti (T2/FLAIR mismatch sign), T2 sekanslarında homojen hiperintens görülen lezyonun, FLAIR görüntülerinde belirgin bir hipointensite ve periferde hiperintens bir halka ile çevrelenmesi şeklinde tanımlanır (36) (Şekil 2.2). Bu belirti IDH-mutant astrositomlar için yüksek spesifiteye sahiptir ancak sensitivitesi düşüktür. 2021 yılında yapılan bir meta-analizde IDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu olmayan tümörleri tanımlamada %100 spesifite, %42 sensitivite gösterdiğini ortaya koymuştur (116). Lee ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada T2/FLAIR uyumsuzluk işaretinin ADC (Apparent Diffusion Coefficient) ve CBV (Cerebral Blood Volume) histogram parametreleriyle birlikte kullanılmasının, IDH-mutant 1p19q kodelesyonu bulunmayan difüz düşük dereceli glial tümörlerin tespitini artırdığı gösterilmiştir (117).



Şekil 2.2. IDH-mutant astrositomlarda izlenen T2/FLAIR uyumsuzluk (mismatch) bulgusu. A: T2A sekansta homojen hiperintens izlenen tümör santrali. B: FLAIR sekansta santralde izlenen hipointensite ve çevreleyen hiperintens halka bulgusu.

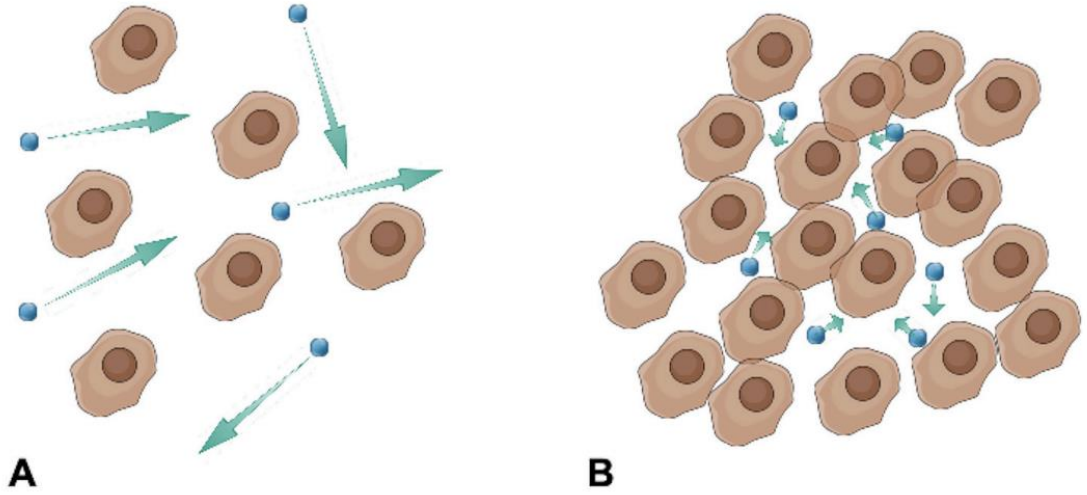
2.3.2. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), molekül hareketlerini tespit etmek ve ölçmek için manyetik alan gradyanlarını kullanan (b-değerleri) bir yöntemdir (118). Bu teknik, su hareketine duyarlı MR sekansları kullanır. Puls sekansları oluşturularak, bu pulsar arasında hareket etmeyen su molekülleri yeniden odaklanır ve sinyal oluştururken, hareket eden moleküller sinyal oluşturma yeteneğini kaybeder (107). Bu nedenle DAG, Brownian hareketi nedeniyle oluşan sinyal zayıflamasını matematiksel olarak tahmin etmek için tasarlanmıştır (Şekil 2.3) (103). Böylece kısıtlı difüzyon gösteren alanlar parlak, serbest su hareketi olan alanlar ise siyah görünür.

Su hareketinin ölçümü, hücre yoğunluğu, viskozite ve hücre dışı alanın karmaşıklığı gibi mikro yapıyı etkileyen faktörlere bağlı olarak patolojik durumların göstergesi olabilir. Örneğin, beyinde iskemi meydana geldiğinde Na^+/K^+ pompası işlevini kaybeder ve Na^+ hücre içinde birikir. Oluşan ozmotik fark nedeniyle su hücre dışından içine geçer ve hücre içindeki su hareketi kısıtlandığından DAG’de parlak sinyal oluşur. Bu nedenle DAG, akut inme tespitinde oldukça hassastır (103, 119).

Difüzyonun ölçülmesi için en yaygın tercih edilen yöntem hızlı ve kolay erişilebilir olması nedeniyle difüzyon ağırlıklı EPI (Echo-Planar Imaging) sekansıdır. Ancak, EPI tekniği bazı sınırlamalara sahip olabilir; örneğin, kemik ve doku arasındaki geçiş bölgelerinde duyarlılık değişikliklerine bağlı olarak geometrik distorsiyonlar görülebilir. Bu tür kısıtlamaların üstesinden gelmek için turbo SE görüntüleme veya sabit durum serbest presesyon (SSFP) gibi EPI dışı teknikler kullanılabilir (119).

Uygulanan difüzyon duyarlılığı gradyanının genlik ve süresi gibi parametreleri değiştirilerek farklı seviyelerde difüzyon duyarlılığı oluşturulabilir. Elde edilen DAG’nin duyarlılığı, saniye başına milimetre-kare (s/mm^2) birimiyle ölçülen b-değeri ile temsil edilir. b-değeri hem uygulanan gradyan süresi hem de genliğinin karesi ile doğru orantılıdır. Su moleküllerinin difüzyonuna karşı oluşan direncin sayısal olarak ölçülmesi, görünür difüzyon katsayısı (ADC) ile mümkündür. ADC, her bir noktadaki çok yönlü difüzyon verilerini tek bir değere indirger ve böylece T2 ağırlıklı görüntülemenin etkilerini ortadan kaldırır. Düşük ADC değeri su moleküllerinin hareketinin kısıtlı olduğunu yani difüzyonun azaldığını gösterir (119, 120).



Şekil 2.3. Serbest su moleküllerinin Brownian hareketi. A: Serbest difüzyon. Su moleküllerinin (mavi noktalar) hareketi, hücrelerin az olduğu ve moleküllerin serbestçe difüze olduğu ortamda kısıtlanmamıştır. B: Kısıtlanmış difüzyon. Su molekülleri ile hücre zarları arasındaki çarpışmalar canlı tümöral hücrelerin bulunduğu yoğun hücresel çevre gibi durumlarda meydana gelir (103).

ADC tümör malignitesini değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir. DAG kullanılarak preoperatif glial tümör değerlendirmesinde ADC değerleri tümör hücrelerinin yoğunluğunu ve yayılımını gösterebilir. ADC değerleri YDG ve DDG arasında ayırt edici bir araç olarak etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Yüksek ADC değeri, interselüler alanın daha fazla olması nedeniyle düşük dereceli tümörün göstergesi olabilir (103). Yapılan 15 çalışmayı içeren bir analiz, ADC'nin tümör ayırımındaki sensitivitesini 0,85, spesifitesini ise 0,80 olarak ortaya koymuştur (121). Ancak glial tümörlerde beyin dokusunda ölüm ve sıvı birikimine bağlı olarak ADC değerlerinde artış da görülebilir. Bu nedenle tümörü değerlendirmek nekrozu değerlendirmekten daha önemlidir (122).

IDH-mutant gliomlarda, IDH-wildtiplere göre ADC değerleri daha yüksek bulunmuştur (123). IDH-mutant gliomlarda tümördeki ADC değerleri, peritümöral alana göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuşken IDH-wildtip tümörlerde tümör dokusu ile peritümöral alan arasında ADC değerlerinde önemli bir fark izlenmemiştir (124). Çok merkezli bir çalışmada ADC değerleri, IDH-wildtip WHO grade 2–3 gliomlarda EGFR amplifikasyonunu tahmin etmek amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmada ADC'deki düşüşler ve alt %5'lik dilimdeki değerler, EGFR amplifikasyonunu belirlemede potansiyel biyobelirteçler olarak görülmektedir (125).

2.3.3. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (Susceptibility Weighted Imaging-SWI)

SWI çevre dokudaki manyetik alan duyarlılığını ve T2 farklılıklarını görselleştiren MRG sekansıdır (126). Venöz kanda deoksihemoglobin, beyinde demir veya kalsiyum gibi maddelerin değerlendirilmesine olanak sağlar ve önemli tanısal bilgiler sunar. SWI görüntüleri, yüksek çözünürlüklü görüntüleme, uzun TE, tam akış düzeltme ve 3D gradient-eko kullanılarak elde edilen verilerin analiz edilmesiyle üretilir. Elde edilen verilerle duyarlılık farklılıkları ferromanyetik, paramanyetik ve diamanyetik bileşenler olarak ayrılır. Demir gibi materyaller ferromanyetik, deoksihemoglobin ve trombüsler paramanyetik, kalsiyum diamanyetik etki gösterir (127).

SWI özellikle mikrokanamaları görüntülemede uygun bir yöntemdir. Radyasyon tedavisinden sonra nekroz ve kanama bölgelerini ayırt etmede önemli yere sahiptir. Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmadan oligodendrogliom başta olmak üzere gangliogliom, pilositik astrositom ve ependimom gibi tümörlerdeki düşük sinyal yoğunluğu ile karakterize, tümör içi kalsifikasyonu tespit edebilir. Gliom içerisindeki neovaskülarizasyon tespitinde yaygın olarak kullanılır (103, 128).

Tümör içi duyarlılık sinyali (Intratumoral Susceptibility Signal-ITSS) SWI sekansta kullanılan bir parametredir. Tümör içerisindeki zayıf sinyal toplama ve yayılma alanlarını ifade eder ve bu bölgeler genellikle lineer veya noktasal veya karışık olarak görünür. ITSS görünümü ve niceliği bakımından 4 dereceye ayrılmıştır (Tablo 2.7). Önceki çalışmalarda, ITSS'nin tümörün malignite derecesini ve genetik özelliklerini değerlendirmede bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Lai ve ekibinin çalışmasında, SWI ve ADC kullanılarak apse ile nekrotik gliomaların ayırt edilmesinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, SWI ve ADC'nin hem ayrı ayrı hem de birlikte kullanılmasıyla apse ve nekrotik gliomalar etkili bir şekilde ayrıştırılmıştır. (103, 129).

Tablo 2.7. ITSS derecelendirmesi

DERECE 0	ITSS yok
DERECE 1	1-5 Adet nokta benzeri veya ince lineer ITSS
DERECE 2	6-10 Adet nokta benzeri veya ince lineer ITSS
DERECE 3	11 veya daha fazla nokta benzeri ince lineer ITSS

YDG'lerde mikrovasküler yapıların ve hemorajinin prevelansı daha yüksektir. Bu nedenle gliomların derecesi arttıkça ITSS derecesi de artar (130). Kong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, IDH1 mutasyonları ve MGMT metilasyonu olan gliomların ITSS

dereceleri, IDH-mutant MGMT metile olmamış tümörlerden belirgin düşük bulunmuştur. Ancak ITSS derecesi 1p19q ekspresyon durumunu doğru tahmin etmede belirgin etki gösterememiştir (131). Öztürk ve ekibinin çalışmasında, IDH-wildtype glioblastomların rölatif SWI değerlerinin, IDH-mutant 4. derece astrositomlar ve primer merkezi sinir sistemi lenfomasına göre daha düşük olduğu bulunmuş, ayrıca ADC ve SWI'nin kombinasyonu, IDH1 mutasyonlu 4. derece astrositomu %94,3 duyarlılık ve %100 özgüllükle ayırt etmiştir (132). Saini ve ekibinin çok merkezli çalışmasında rCBV ve SWI kullanılarak ITSS ile yapılan kombinasyonlarla derece 2 ve 3 gliomların, derece 4 gliomlardan ayırımında tanısal doğruluğu artırdığını göstermiştir (133).

2.3.4. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (Perfusion Weighted Imaging)

PWI, beyindeki kan akışını ve doku perfüzyonunu değerlendiren bir MRG tekniğidir. Özellikle tümörlerin ve inme gibi vasküler hastalıkların teşhisinde önemli bilgiler sağlar. Son yıllarda kullanım alanı oldukça genişlemiş ve gliomların moleküler özellikleri ile görüntüleme parametreleri arasındaki ilişkiyi non-invaziv yöntemlerle incelemede veya tümör ile radyasyon nekrozu arasındaki ayırımı yapılmasında kullanılmaya başlanmıştır (134). Dinamik Kontrastlı (DCE) MR, Dinamik Duyarlılık Kontrastlı (DSC) MR ve Arteryal Spin Labelling (ASL) MR görüntüleme gibi perfüzyon temelli yöntemler vasküler hemodinamikler hakkında bilgi sunarak gliomların yönetiminde etkili görüntüleme biyobelirteçleri olarak önemli potansiyele sahiptirler. PWI güçlü gradientlere ve echo-planar (EPI) özelliklerine sahip MR cihazları ile uygulanabilir ve beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde temel bir bileşendir.

PWI, GBKM'nin beyin damarlarında geçişi sırasında oluşan sinyal değişikliklerini analiz eder. Bu analiz, echo-planar (EPI) sekansı kullanılarak yapılır ve sinyal kaybı, gadolinyum miktarı ile ilişkilidir. Elde edilen zaman-intensite eğrisi, beyin dokusundaki kan akışı (CBF), kan hacmi (CBV), zirveye ulaşma süresi (TTP), varış süresi (ToA) ve ortalama geçiş süresi (MTT) gibi hemodinamik parametrelerin piksel bazında tahmin edilmesini sağlar. Bu veriler, perfüzyon haritalarının oluşturulmasında kullanılır (103,135).

2.3.4.1. Dinamik kontrastlı (DCE) PWI

DCE MR gadolinyum bazlı kontrast madde kullanarak, T1 relaksasyon zamanındaki azalmanın analiz edilmesiyle perfüzyon parametrelerini belirler. Bu yöntem özellikle kan beyin bariyerindeki (KBB) hasarı, kontrast madde sızıntısı ve ekstrasvasküler ekstraselüler alan (EEA) hakkında bilgi sunar ve tümör mikrovasküler yapısını tespit etmek için kullanılır.

Beyin tümörlerinde neovaskülarizasyon gelişirken hücreler arası sıkı bağlantılar kurulamaz ve damar yapıları yeterince olgunlaşamaz, bunun sonucunda KBB zarar görür. Ayrıca büyüme faktörü salınımındaki, perisitlerdeki ve immün cevaptaki düzensizlikler endotel hasarına neden olur (136,137).

Kontrast madde uygulamasından önce, sırasında ve sonrasında sıralı olarak T1 ağırlıklı görüntüler elde edilerek, dinamik T1 sinyal yoğunluğu ölçülebilir. Oluşan sinyal ile kontrast maddenin varış zamanı, zirveye ulaşma zamanı, maksimum intensite, eğri altındaki alan, giriş eğimi ve çıkış oranı gibi parametreler kullanılarak EEA, kan akışı ve damar geçirgenliği gibi özellikler yarı kantitatif olarak analiz edilebilir. Alternatif olarak iz sürücü kinetik modeller kullanılarak kantitatif bir analiz yapılabilir. Tümör analizinde en sık kullanılan model, kontrast maddenin intravasküler alan ile EEA arasında çift yönlü değişim gösterdiğini varsayan genişletilmiş Tofts modelidir. Bu model plazma ile EEA arasındaki volüm transfer sabiti (Ktrans), EEA'dan plazmaya geri kaçış oranı (Kep), plazma ve EEA oranı (Vp ve Ve) gibi parametreleri sayısal olarak tahmin eder. Gliomların incelenmesinde damar geçirgenliğini temsil eden Ktrans değeri, DCE'nin en yaygın kullanılan parametresidir (138).

Artan damar geçirgenliği glial tümörlerin derecelendirilmesinde önemli rol oynar. PSR (Percentage Signal Recovery-Sinyal İyileşme Yüzdesi) kontrast uygulandıktan sonra sinyalin başlangıç seviyesine ne kadar yaklaştığını gösteren bir ölçüttür. PSR'nin damar geçirgenliği ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Düşük PSR damarların daha geçirgen olduğunu ve tümör derecesinin daha yüksek olduğunu işaret eder. Aynı şekilde belirgin artmış Ktrans ve Ve değerleri KBB'nin daha fazla hasar gördüğünü ve tümör derecesinin yüksek olduğunu gösterir (139).

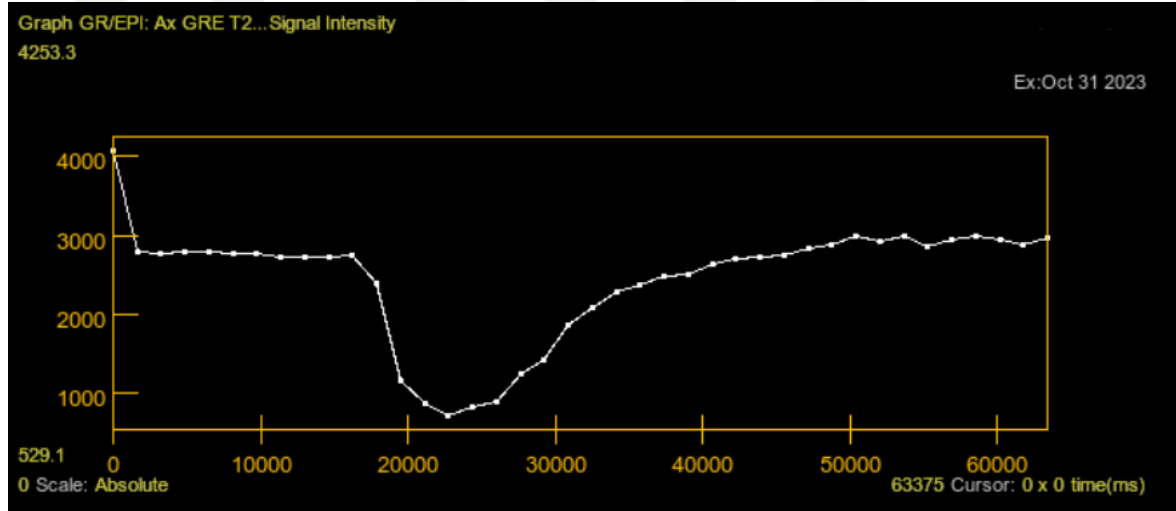
Güncel çalışmalar DCE-MRG ile elde edilen parametrelerin glial tümörlerin sınıflamasında kullanılan bazı moleküler belirteçler ile anlamlı ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. IDH mutasyonu olan ve olmayan gliomlar arasında Ktrans ve Ve histogram özelliklerinde anlamlı istatistiksel farklar görülmüştür (140). MGMT metilasyonu olan glioblastomlarda Ktrans değerleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (141).

2.3.4.2. Dinamik duyarlılık kontrastlı (DSC) PWI

DSC kan hacmini değerlendirmek için yaygın olarak başvurulanan bir yöntemdir. Bu yöntem, gadolinyum bazlı kontrast maddenin mikrovasküler yapılar boyunca ilerlerken T2A sekanslarda sinyal yoğunluğunda azalmaya neden olmasını gözlemlemeye dayanır.

Genellikle ağır T2*-ağırlıklı bir gradient-echo echo planar görüntüleme (GRE-EPI) sekansı kullanılır (119,136).

İntravenöz GBKM enjeksiyonu sonrası, kontrast maddenin ilk dolaşımı sırasında beyin hızlı ve ardışık görüntülenir. Bu işlem her bir pikseldeki sinyalin, mikrovasküler düzeydeki kontrast madde miktarıyla orantılı olarak, manyetik duyarlılık farkından kaynaklanan sinyal kaybını meydana getirir. Sinyal kaybı sonucu zayıflayan intrensek doku T2/T2* sinyalini temsil eden bir dizi görüntü oluşur. Görüntü elde edildikten sonra perfüzyon sekansı boyunca belirli bir bölgenin sinyali analiz edilir ve bir sinyal intensite-zaman grafiği oluşturulur (Şekil 2.4). Bu eğri, serebral kan volümü (CBV), serebral kan akımı (CBF) ve ortalama geçiş süresi (MTT) gibi parametrelerin hesaplanmasında temel teşkil eder. Bu değerler hesaplandıktan sonra bölgesel perfüzyonu gösteren renkli haritalar oluşturulabilir (103,136).



Şekil 2.4. DSC Perfüzyon ile elde edilen Sinyal İntensite-Zaman eğrisi. Hızlı tarama serileriyle kontrast maddenin damarlar içinden ilk geçişi esnasında bu eğri elde edilir.

CBV, belirli bir miktardaki beyin dokusunda bulunan kan miktarını ifade eder ve genellikle 100 gram beyin dokusu başına mililitre olarak ölçülür (142). Mutlak CBF ölçümü pratikte zor olduğu için bunun yerine normal beyaz cevher ile karşılaştırmalı rölatif CBF (rCBF) ölçülür. CBV hesaplaması DSC ile elde edilen sinyal intensitesi-zaman eğrisinin integralinin hesaplanmasıyla elde edilebilir fakat bu iki spesifik farmakokinetik şarta bağlıdır: kontrast madde dolaşımı tekrar etmemeli ve kapiller geçirgenlik olmamalıdır. Birinci sorun yalnızca ilk geçişin analiz edilmesiyle giderilebilir ancak ikinci sorun kapiller geçirgenlikteki büyük değişkenlik nedeniyle daha zorlayıcıdır (103,143).

Bu süreçteki zorluk nedeniyle CBV bir iç referans noktasıyla karşılaştırılarak yapılır ve rölatif CBV (rCBV) olarak adlandırılır. rCBV bir birim içermez, yalnızca oran ifade eder. Beyin tümörlerindeki bozulan KBB nedeniyle GBKM damar dışına sızar ve dolayısıyla rCBV ölçümünü zorlaştırır (143). DSC kullanımında bu T1 sızıntı etkisini azaltmak amacıyla alınan konsensus kararına göre, ilk yöntem GBKM'nin önceden küçük bir doz verilmesi ardından manyetik alanın gücüne bağlı olarak eko zamanı (TE) (1.5T'de 40–50 milisaniye, 3T'de 25–35 milisaniye) ile 30° veya 60° flip açısıyla ikinci doz uygulanmasıdır. İkinci yöntem ise ön doz kullanımını gerektirmez; bunun yerine manyetik alanın gücüne bağlı olarak düşük bir flip açısı ve TE (1.5T: 40-50 milisaniye; 3T: 25-35 milisaniye) kullanmaktır. Her iki yöntem de 1000-1500 milisaniye arası tekrarlama süresi önerir ve kontrast madde sızıntısını düzeltmek için son işlem (post-processing) gerektirir (144).

Beyin tümörlerinde rCBV'nin biyopsi için en uygun lokalizasyonu belirlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (103,145). Hem intratümöral hem de peritümöral rCBV ölçümü YDG ve DDG arasında güvenilir ayırım yapılmasında değerli bulunmuştur (146). YDG'lerin DDG'lere göre daha yüksek rCBV'ye sahip olduğu saptanmış olup önceki çalışmalar rCBVmax için uygun eşik değerin 1.75 olduğunu önermiştir (147). Hangi derece olursa olsun oligodendrogliomların yüksek rCBV değerine sahip olması nedeniyle derecelendirilmelerinde ROI (İlgilenilen Alan-Region Of Interest) temelli rCBV ölçümü yeterli olmamaktadır. Oligodendrogliom derecelendirmesi için histogram güvenilir bulunmuştur (148).

DSC perfüzyon görüntüleme, gliomaların moleküler değerlendirilmesi için oldukça faydalıdır. Önceki bazı çalışmalar, IDH-mutasyonunun anjiogenez direnciyle ilişkili olduğunu ve bunun düşük CBV değerlerine neden olduğunu göstermiştir (149). EGFRvIII mutasyonu yüksek rCBV ile ilişkili bulunmuştur (150). TERT promotör mutasyonuna sahip tümörler TERTp wildtip tümörlere göre anlamlı derecede artmış ortalama CBV ve CBF değerleri göstermektedir (151). MGMT metilasyonu olan glioblastomlar %73,3 sensitivite ve %85.7 özgüllük ile tespit edilebilen düşük CBV değerleri göstermiştir (152).

2.3.4.3. Arterial spin etiketleme (ASL) PWI

ASL (Arteryal Spin Etiketleme) arteryal kandaki suyu, görüntüleme alanına yakın bir yerde bir inversiyon puls ile manyetik olarak etiketleyen perfüzyon görüntüleme tekniğidir. Kısa bir gecikme sonrasında (post-labeling delay) kanda ters dönmüş spinlerin dolaşımından etkilenen bir beyin görüntüsü elde edilir. Etiketlemeyle elde edilen görüntü ile etiketlemenin olmadığı kontrol görüntü arasındaki fark, doku sinyalini elimine eder ve

yalnızca gelen kandan kaynaklanan akım sinyali kalır böylece CBF haritaları ortaya çıkar. Sonuç olarak her voksele ulaşan etiketlenmiş kan hacmi ölçülebilir hale gelir. Yeterli sinyal elde edebilmek için ölçüm birçok kez tekrar edilmelidir (153).

Etiketlenen kandan gelen sinyaller toplam doku sinyalinin yalnızca %0,5-1.5'ini oluşturduğu için sinyal-gürültü oranı (SNR) oldukça düşüktür. Yüksek SNR elde etmek amacıyla ASL taramalarında EPI görüntüleme kullanılır, ancak EPI, güçlü manyetik alanların olduğu bölgelerde bozulmalara yol açabilir. Son dönemlerde, SNR'yi artırmak ve görüntü bozulmalarını azaltmak amacıyla ASL taramalarına 3D sekanslar eklenmiştir. Klinik uygulamalarda, gadolinyumun T1 kısalmasına neden olabileceği ve bu da hem etiketli hem de kontrol görüntülerindeki sinyalleri azaltabileceği için, GBKM uygulanmadan önce ASL verilerinin toplanması gerekmektedir (154).

Bu teknik, intravenöz kontrast maddeye gerek kalmadan mutlak CBF ölçülmesine olanak sağlar. İnvaziv olmaması nedeniyle ASL, kolayca tekrar edilebilir, standart MR protokollerine kolayca entegre edilebilir ve GBKM'ye alerjik reaksiyon gösteren, böbrek fonksiyonları bozulmuş veya çocuklar gibi özel hasta gruplarında güvenle kullanılabilir. ASL-MRG hem aynı seansta hem de günler ya da aylar sonraki seanslarda iyi tekrarlanabilirlik göstermiştir (119,153). Çeşitli araştırmalar, ASL'nin tanı koyma, tümör derecelendirme ve cerrahi planlama süreçlerinde önemli bir araç olduğunu ortaya koymuştur. YDG ve DDG ayırımında ASL'nin kullanışlı olabileceğini gösteren metaanaliz mevcuttur (155). Ayrıca, ASL'nin IDH1 mutasyonu, MGMT promotor metilasyonu ve p53 durumu gibi genetik faktörlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (156).

2.3.5. MR spektroskopisi (MRS)

MRS, beyin tümörlerinin biyokimyasal bileşimi hakkında non-invaziv veri elde eden bir yöntemdir. Tümör metabolizması yansıtan gelişmiş spektroskopik teknikler uygulanmaktadır. Kolin (Cho) gibi membran yenilenmesi ve hücre çoğalmasını gösteren, kreatin (Cr) gibi hücre homeostazını temsil eden belirteçler MRS ile kantifiye edilir. MRS aynı zamanda sağlam glionöronal yapıları N-asetilaspartat (NAA) ile ve nekroz varlığını laktat veya lipidler ile tespit etmeye olanak tanır. Klinik ortamda en yaygın kullanılan MRS tekniği proton MRS (1H-MRS) olup, NAA, Cr, Cho, myoinositol (mI), glutamat, glutamin, gamma-aminobutirik asit, glutatyon, laktat, lipid ve son zamanlarda tanımlanan onkometabolit 2-hidroksiglutarat (2HG) gibi birçok metaboliti tespit edebilir (157).

Bir MRS incelemesi sinyal intensitesi ile frekans arasındaki ilişkiyi grafiksel olarak temsil eden bir spektrum verir. Bu spektrum incelenen hacmin (VOI) özelliklerine bağlı olarak iki farklı spektroskopik yöntem ile elde edilebilir. Tek voksel spektroskopisi (Single voxel spectroscopy) belirlenmiş ve net olarak tanımlanmış bir vokselden MRS sinyali toplar. Diğer taraftan çoklu voksel spektroskopisi (Multi voxel spectroscopy) komşu alanlardan aynı anda birden fazla MR spektrumu alarak daha geniş alanı analiz eder (158).

^1H -MRS Cho/Cr, NAA/Cr ve özellikle Cho/NAA oranlarını analiz ederek DDG ile YDG'yi ayırt etmeye yardımcı olabilir. Ayrıca yüksek ve düşük dereceli oligodendrogliomları ayırt etmek için önerilen bir yöntemdir (159,160). Yüksek dereceli gliomlar, NAA seviyelerinin azalması, Cr ve MI miktarlarının düşmesi gibi metabolik değişiklikler sergiler. Nekrotik dokunun boyutuyla bağlantılı olarak laktat düzeylerinde artış gösterirler (161). Son dönemdeki çalışmalar, IDH mutasyonuna odaklanmış ve bu mutasyonların onkometabolit 2HG birikimine neden olduğu ve IDH-mutant glial tümörler için son derece değerli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI, HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLANMASI

Bu araştırma, konvansiyonel MRG ile birlikte ileri MRG yöntemleri olan difüzyon (DAG), duyarlılık ağırlıklı (SWI) ve dinamik duyarlılık kontrastlı (DSC) perfüzyon MRG teknikleri kullanılarak erişkin glial tümörlerde operasyon öncesi Ki-67 proliferasyon indeksini öngörmek amacı ile girişimsel olmayan retrospektif araştırma olarak tasarlanmıştır. Araştırma, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 827 numaralı karar numarası ile 29.08.2024 tarihinde onaylanmıştır.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde Ocak 2018-Eylül 2024 tarihleri arasında beyin tümörü şüphesiyle radyoloji kliniğine MR görüntüleme amacıyla yönlendirilen 18 yaş üstü hastaların MR görüntüleri hastanemiz PACS sistemi üzerinden taranmıştır. Beyin tümörü protokolüne uygun çekim yapılmış olan ve radyolojik olarak glial tümör ile uyumlu olarak değerlendirilen hastalar kaydedilmiştir. Daha sonra hastane bilgi sisteminden, bu hastaların operasyon veya biyopsi ile elde edilen histopatolojik ve moleküler verileri incelenerek glial tümör tanısı verifiye edilmiştir.

Glial tümör dışında bilinen başka bir malignitesi olan hastalar, operasyon öncesi MR görüntülemesi olmayan hastalar, operasyon öncesinde medikal tedavi almış olan hastalar, histopatolojik verisi olmayan hastalar, 18 yaş altı olan hastalar, derecesi, IDH mutasyon bilgisi ve Ki-67 değerleri olmayan hastalar ve preoperatif görüntülemesi değerlendirilemeyecek kadar artefaklı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya sadece 2021 DSÖ sınıflamasına göre “Erişkin Tip Difüz Gliomlar” olarak belirlenen tümör ailesi dahil edilmiştir.

Belirtilen tarih aralığında yapılan retrospektif inceleme sonucunda toplam 184 glial tümör tespit edilmiştir. Ancak; 54 hastanın patolojik verisi olmadığı, 1 hastanın preoperatif MRG'si bulunmadığı, 1 hastanın tekrarlanan patolojik değerlendirmesinde lenfoma olarak tanımlandığı, 1 hastanın histomorfolojik alt tipi belirlenemediği ve 1 hastada H3K27

mutasyonu tespit edildiği için bu hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak, 58 hasta dışlanmış ve 126 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. MR GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların görüntülemeleri 1,5 T MR cihazları (OPTIMA MR450w-OPTIMA MR360, GE Healthcare, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. MR incelemesi tüm beyni kapsayacak şekilde sırasıyla aksiyel ve sagittal T2A, aksiyel ve koronal T2A FLAIR, aksiyel T1A, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve intravenöz GBKM enjeksiyonu sonrası aksiyel, koronal ve sagittal planda T1A veya 3D T1A BRAVO elde olunmuştur (Tablo 3.1). GBKM olarak 0.1 mmol/kg olmak üzere Gadoterik asit-Gadoterate meglumin (Dotarem, Guerbet, Fransa), Gadobutrol (Gadovist, Bayer, Almanya) ve Gadobutrol (Gadonans, Biem İlaç, Ankara, Türkiye) kullanılmıştır.

DAG görüntülemeleri, aksiyel planda spin eko-ekoplanar sekanslar kullanılarak 0 ve 1000 sn/mm² b değerleri ile gerçekleştirilmiştir. Voksel başına ADC değerleri, cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanarak ADC haritaları oluşturulmuştur.

DSC-perfüzyon görüntülemelerde ilk fazlarda kontrast madde uygulanmadan önce kontrastsız bir temel oluşturmak amacıyla görüntüler alınmıştır. Sonrasında GBKM, MR uyumlu bir otomatik enjektör kullanılarak intravenöz yolla 5 ml/s hızında ve vücut ağırlığına göre 0.1-0.2 mmol/kg dozunda enjekte edilmiştir. Kontrast madde enjeksiyonunun ardından, aynı hızda 20 ml salin çözeltisi verilmiştir. CBV haritaları, tek bölmeli bir model kullanılarak ve otomatik arteriyel giriş fonksiyonu ile hesaplanmıştır.

Tablo 3.1. Glial tümörlerde kullanılan çekim teknikleri ve protokolleri

SEKANS	PLAN	MOD	TR (ms)	TE (ms)	FLIP ANGLE (DÖNÜŞ AÇISI)	FAZ	FREKANS	NEX	FOV (mm)	KESİT KALINLIĞI (mm)	KESİT ARALIĞI
T2A	Aksiyel/Sagittal	2D	4658/5100	84/106	160/160	-	256/288	1.5/1.5	240/240	5/5	1/1
T2A FLAIR	Aksiyel/Koronal	2D	7000/7000	92/96	160/160	192	256/256	1/1	240/240	5/5	1/1
T1A	Aksiyel	2D	660	15	90	192	256	1	240	5	1
DAG	Aksiyel	2D	6452	70	90	128	128	2	240	5	1
SWI	Aksiyel	2D	80	50	15	192	288	1	240	3	1
C+ T1A	Aksiyel/Koronal/Sagittal	2D	660/460/700	20/20/20	90/90/90	192/192/192	256/256/256	1/1/1	240/240/240	5/5/5	1/1/1
C+ T1A BRAVO	Aksiyel	3D	7.5	3	12	256	256	1	250	1	0
DSC- PWI	Aksiyel	2D	1625	30	90-60	96	96	1	250	6	1

3.3. GÖRÜNTÜLERİN ANALİZİ VE FONKSİYONEL PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ

İleri MRG teknikleri (DAG, SWI, DSC-PWI) histolojik ve moleküler belirteçlere kör olarak sırasıyla 5. yıl radyoloji uzmanlık öğrencisi ve 15 yıllık nöroradyoloji tecrübesi olan uzman nöroradyolog tarafından gözlemciler arası (interobserver) uyumu test etmek için bağımsız olarak iş istasyonunda (AW VolumeShare 7, GE Healthcare, USA) değerlendirildi. Belirgin tutarsızlık yaşanan hastaların görüntüleri tekrar değerlendirildi ve ortak karara varıldı. Ayrıca konvansiyonel MRG özellikleri tek gözlemci (radyoloji uzmanlık öğrencisi) tarafından değerlendirilerek kaydedildi.

Değerlendirilen konvansiyonel MRG özellikleri sırasıyla şunlardır: Tümörün lokalizasyonu; tümörün en uzun aksı; nekrozun varlığı ve derecesi; ödem varlığı ve derecesi; kist varlığı veya yokluğu; kontrastlanma paterni; tümör sınırı; multisentrisite/multifokalite.

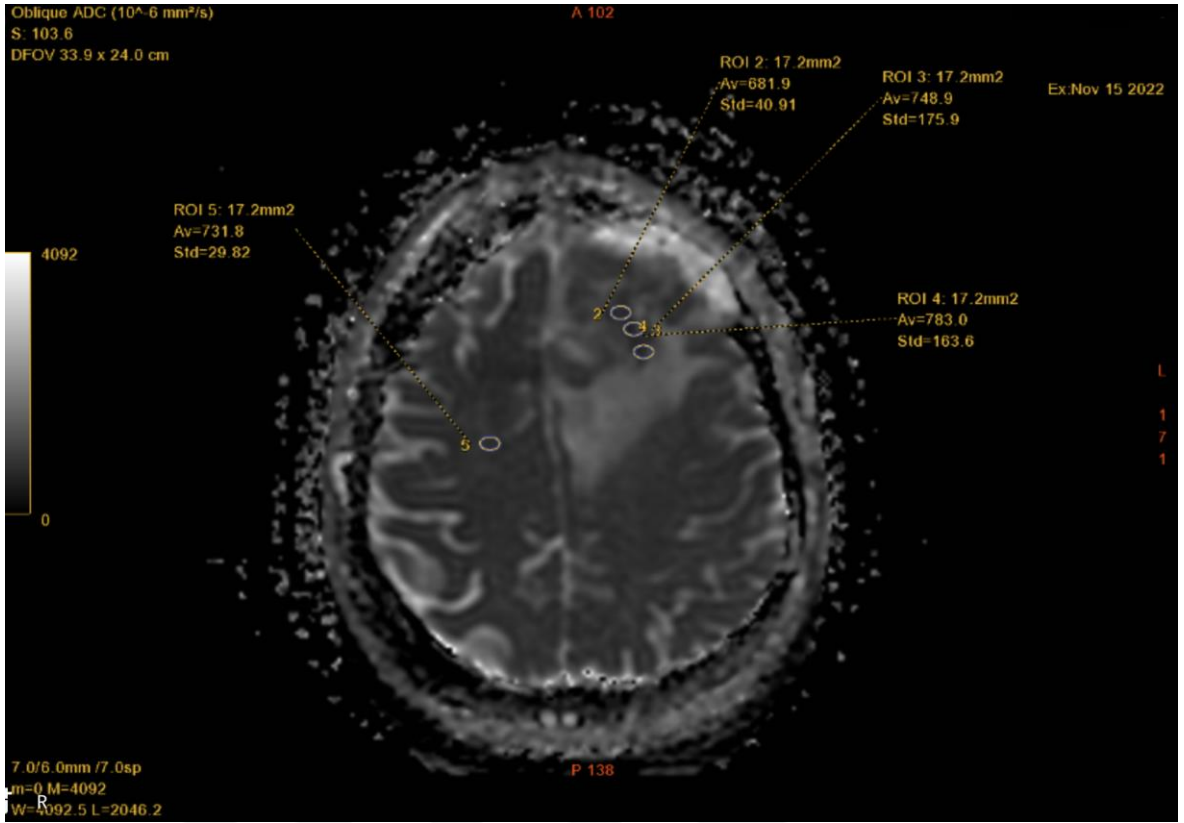
Tümör lokasyonu tümörün T2A ve kontrastlı T1A sekanslarda en büyük kısmının bulunduğu lob olarak belirlenmiştir. Kontrastlanma, tümörün tamamında veya bir kısmında, kontrast öncesi T1A görüntülerine kıyasla belirgin derecede daha yüksek sinyal gösteren bölgeler olarak tanımlanmıştır (9). Ödem, kontrastlı T1A sekansta kontrast tutulumu göstermeyen ve T2A/FLAIR serilerde tümörün solid alanına göre yüksek sinyal veren alanlar olarak tarif edilmiştir. Ödem, tümörün kenarından itibaren en uzak mesafeye göre şu şekilde sınıflandırılmıştır: Belirgin değil (1 cm'den az), hafif-orta dereceli (1 cm'den büyük ve 2 cm'den küçük veya eşit), şiddetli (2'cm'den büyük) (8).

Tümör sınırları, T2A ve FLAIR görüntülerine dayanarak iyi veya kötü tanımlanmış olarak değerlendirilmiştir. "İyi tanımlanmış kenar", lezyonun sınırlarının genellikle net ve düzenli bir görünüme sahip olduğunu ifade eder. Kistler, genellikle yuvarlak şekilli, net olarak tanımlanmış sınırları olan ve T2 ağırlıklı görüntülerde oldukça hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde ise düşük sinyal veren yapılar olarak tanımlanmıştır. Nekroz, tümör içerisinde kontrast tutmayan veya çok az kontrastlanan, T2W görüntülerde intens, T1W görüntülerde ise düşük sinyalli bir bölge olarak değerlendirilmiştir (9). Tariflenen görüntüleme özellikleri glial tümörler için Görsel Olarak Erişilebilir Rembrandt Görüntüleri (Visually Accessible Rembrandt Images-VASARI) özellik puanlama sistemine dayalı olarak tanımlanmıştır. Tümörün nekroz derecesi tümörün kontrastlanma alanı içerisinde kontrastlanmayan bölüm olarak değerlendirilmiş ve kontrastlanmaya göre nekroz oranı %50'den az ve %50 ve daha fazla olarak kendi içerisinde derecelendirilmiştir.

Multifokalite tümör hücrelerinin mikroskopik yayılımına işaret eden ve birbirleri ile birleşme gösteren beyaz madde sinyalleri görülen parankim içerisinde kontrastlanma gösteren birden çok alanın bulunması olarak tanımlanırken multisentrisitede kontrastlanan odaklar arasında beyaz cevherde patolojik sinyal bağlantısı olmayabilir (163). Tümörün uzun aksı, kontrastlanan tümör alanının herhangi bir planda ölçülebilen en uzun değeri olarak elde edilmiştir. Duyarlılık ağırlıklı görüntülemeye (SWI) izlenen hemoraji ve mikrovasküler yapılar Tablo 2.7’de belirtilen ITSS skorlama sistemi kullanılarak yarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir.

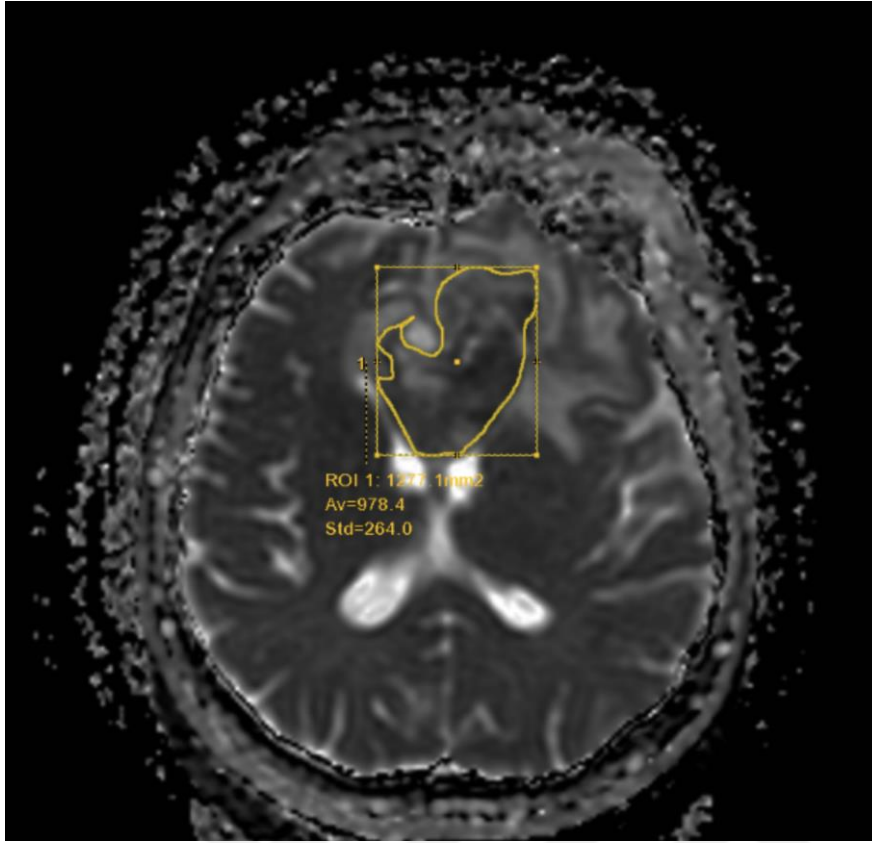
ADC ve CBV haritaları histopatolojik tanıya ve moleküler belirteçlere kör olarak çalışma istasyonunda değerlendirilmiştir. ADC haritaları değerlendirilirken, tümörün solid kısmında görsel olarak en düşük ADC değerine sahip olduğu düşünülen alanlara, her biri 0.1–0.2 cm² büyüklüğünde ve birbiriyle çakışmayan üç eliptik ROI çizilmiş ve bu 3 ROI’nin ortalama değeri minimum ADC (ADC (min)) değeri olarak belirlenmiştir (Şekil 3.1). Daha sonra tümörün en büyük aksiyel kesitini kapsayacak şekilde serbest ROI kullanarak mümkün olan en büyük ROI yerleştirilmiştir ve ölçülen değer ortalama ADC (ADC (ort)) olarak adlandırılmıştır (Şekil 3.2). Ayrıca karşı hemisferde sentrum semiovale düzeyine bir ROI yerleştirilmiş ve ölçülen ADC değeri normal görünümlü beyaz cevher ADC (ADC (ngbc)) olarak adlandırılmıştır. Her bir hastadaki değişkenliği en aza indirmek için rölatif ADC (min) ve rölatif ADC (ort) değerleri ADC(ngbc) değerine bölünerek hesaplanmıştır: $rADC(min) = ADC(min)/ADC(ngbc)$, $rADC(ort) = ADC(ort)/ADC(ngbc)$.

ADC (min) ve ADC (ort) ölçümleri yapılırken nekroz, kist, hemoraji ve kalsifikasyon alanlarından ve komşu anatomik yapılara tümör basısı altındaki alanlardan mümkün olduğunca kaçınılmıştır. ADC (ngbc) ölçümü yapılırken, ödem, gliosis alanları ve tümör etkisinde olduğu düşünülen bölgelerden kaçınılmış, sadece normal beyaz madde seçilmiştir. ROI yerleştirme ve ADC ölçüm yöntemleri, Maynard J ve arkadaşlarının daha önceki bir çalışmasından referans alınmıştır (164).

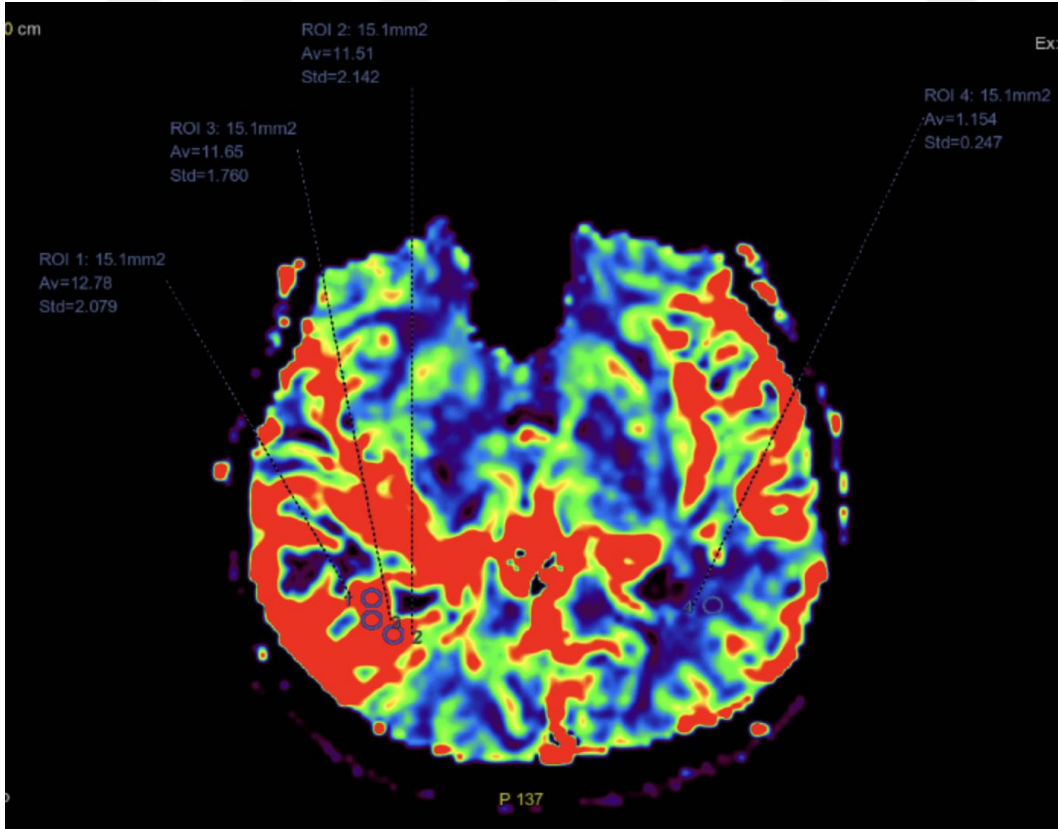


Şekil 3.1. ADC (min) ve ADC (ngbc) örneği. Sol hemisferde kitle içerisinde görsel olarak düşük ADC alanlarına yerleştirilen 3 adet ROI örneği. Bu üç ROI değerinin ortalaması ADC (min) olarak belirlenmiştir. Karşı hemisferde görülen tek ROI değeri normal beyaz cevher alanını temsil eden ADC (ngbc) değeridir. ADC (min)/ ADC (ngbc) oranı rADC(min) değerini verir.

CBV ölçümleri harita üzerinde tümöral dokunun karşılık geldiği kırmızı noktalar işaretlenerek yapılmıştır. Ölçüm yapılırken konvansiyonel sekanslar kullanılarak, vasküler yapılardan, ventrikül duvarlarından, kist ve hemorajik yapılardan kaçınılmıştır. ADC ölçümlerine benzer şekilde, tümör alanındaki görsel olarak en kırmızı noktalar seçilerek 0.1–0,2 cm² büyüklüğünde 3 adet eliptik ROI keşimyecek şekilde yerleştirilmiştir. 3 ROI değerinin ortalaması hesaplanarak maksimum CBV, CBV (maks) elde edilmiştir. Sonrasında karşı hemisferdeki normal beyaz cevhere tek ROI yerleştirilmiş ve CBV (ngbc) hesaplanmıştır (Şekil 3.3). CBV (maks) CBV (ngbc) değerine bölünerek rCBV(maks) elde edilmiştir. Tüm parametreler gözlemciler arası (interobserver) uyumu değerlendirmek için 15 yıllık nöroradyoloji tecrübesi olan uzman nöroradyolog ve 5. yıl radyoloji uzmanlık öğrencisi tarafından ölçülmüştür.



Şekil 3.2. ADC (ort) örneği. Tümörün aksiyel kesitte yerleştirilebilen en geniş ROI ölçümü. Ölçüm yapılırken nekroz, kanama, ödem gibi alanlardan kaçınılmıştır. ADC (ort)/ADC (ngbc) oranı rADC (ort) değerini verir.



Şekil 3.3. CBV (max) ve CBV (ngbc) örnekleri. Sağ hemisferde yerleştirilen 3 ROI ortalaması CBV (maks) olarak hesaplanmıştır. Sol hemisferde aynı düzeyden CBV (ngbc) elde edilmiştir.

3.4. HİSTOPATOLOJİK VE MOLEKÜLER VERİLERİN ANALİZİ

Ki-67 proliferasyon indeksi, IDH ve ATRX mutasyonu, 1p19q kodelasyonu patoloji raporları üzerinden geriye dönük olarak elde edilmiştir. Ki-67'nin immünohistokimyasal analizi hematoksin-eozin boyama yöntemi ile yapılmış ve en yoğun boyama gösteren bölgedeki pozitif hücrelerin yüzdesi dikkate alınarak kantitatif olarak değerlendirilmiştir. IDH mutasyonlarının tespiti polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ve sekanslama yöntemi ile yapılmıştır. IDH mutasyonu olan astrositomaların ATRX mutasyon durumu immünohistokimyasal yöntem kullanılarak belirlenmiştir. 1p19q durumu, parafinle sabitlenmiş doku üzerinde floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile saptanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS versiyon 29 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler sayı (n), oran (%), ortalama ve standart sapma değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Sürekli değişkenlerin değerlendirildiği analizlerde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ve Fisher's exact test ile analiz edildi. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda düzeltilmiş (Bonferroni düzeltmesi) p değerleri dikkate alındı. Ki-67 düzeyi literatürdeki çalışmalardan yararlanılarak yüksek düzey (≥ 10) ve düşük düzey (< 10) olarak kategorize edildi ve MR ve ileri MR görüntülemesi ile ilgili parametrelerin yüksek düzey Ki-67'yi öngörme özellikleri ROC eğrisi ile analiz edildi. Ayrıca Ki-67 düzeyinin yüksek düzey tümör derecesini (WHO ≥ 3) öngörme özelliğinin değerlendirilmesi ROC eğrisi ile yapıldı. ROC eğrisi analizlerinde optimal kesim değerlerinin belirlenmesinde Youden's index kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon düzeyleri Spearman'ın sıralama korelasyon katsayıları ile değerlendirildi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 126 “Erişkin Glial Tümör” tanısı almış hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde kadın hastaların oranı %54 (n=68), erkek hastaların oranı ise %46(n=58) olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması $58,3 \pm 14,2$ yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cinsiyet ve Yaş

		N = 126
Cinsiyet, n (%)	Kadın	68 (54,0)
	Erkek	58 (46,0)
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ standart sapma		58,3 $\pm$ 14,2

Tümörlerin konvansiyonel MRG ve patolojik özelliklerine bakıldığında; tümörlerin çoğu frontal lobda yerleşim göstermiştir (n = 55, %43,7). Temporal lob (n = 31, %24,6) ve pariyetal lob (n = 23, %18,3) bu sıralamayı takip etmiştir. Oksipital lobda (n = 10, %7,9), serebellumda (n = 3, %2,4) ve diğer bölgelerde (n = 4, %3,2) daha düşük oranlarda lokalizasyon tespit edilmiştir. En uzun tümör aksı ortalama 52,0 mm (standart sapma $\pm$ 17,0 mm) olarak ölçülmüştür. Tümörlerin %17,5’inde (n = 22) nekroz bulunmamış, %46,8’inde (n = 59) %0-50 arasında nekroz saptanmış ve %35,7’sinde (n = 45) %50’nin üzerinde nekroz gözlenmiştir. Ödem dereceleri şu şekilde dağılım göstermiştir: Ödemin olmadığı veya belirgin olmadığı tümörlerin oranı %27,8 (n = 35), hafif-orta düzeyde ödem gösterenlerin oranı %26,2 (n = 33), ciddi ödem bulunanların oranı ise %46,0 (n = 58) olarak kaydedilmiştir. İç yapısında kist barındıran tümörler %29,4 (n = 37) oranında gözlenirken, %70,6’sında (n = 89) kistik yapı bulunmamıştır. Kontrastlanma bulguları şu şekilde dağılmıştır: Tümörlerin %16,7’si (n = 21) kontrastlanma göstermemiş veya bulanık kontrastlanma ile sınırlı kalmış, %13,5’i (n = 17) halkasal kontrastlanma, %69,8’i (n = 88) heterojen kontrastlanma göstermiştir. Belirgin sınırlı tümörlerin oranı %65,9 (n = 83) iken, belirsiz sınırlı tümörlerin oranı %34,1 (n = 43) olarak bulunmuştur. Multisentrisite veya multifokalite %23,8 (n = 30) oranında saptanırken, %76,2 (n = 96) oranında bu özellikler gözlenmemiştir. ITSS özelliği, derece 0 %13,5 (n = 17), derece 1 %14,3 (n = 18), derece 2

%13,5 (n = 17) ve derece 3 %58,7 (n = 74) oranında gözlenmiştir. WHO sınıflandırmasına göre, olguların %84,1'i (n = 106) derece 4, %11,1'i (n = 14) derece 2 ve %4,8'i (n = 6) derece 3 olarak saptanmıştır. IDH wild tip tümörler %70,6 (n=89) oranında gözlenmiş, %29,4'ü (n=37) IDH mutant olarak saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %26,8 (standart sapma $\pm$ 16,8) olarak hesaplanmıştır. ATRX wild tip tümörler %85,7 (n = 108) oranında gözlenmiş, %14,3'ü (n = 18) ATRX mutant olarak saptanmıştır. 1p19q kodelesyonu %7,9 (n = 10) oranında mevcutken, %92,1'inde (n = 116) bulunmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tümörlerin Konvansiyonel MRG ve Histopatolojik-Moleküler Özellikleri

	n (%)
Tümör lokasyonu	Frontal
	55 (43,7)
	Pariyetal
	23 (18,3)
	Temporal
	31 (24,6)
Tümör lokasyonu	Oksipital
	10 (7,9)
Tümör lokasyonu	Serebellum
	3 (2,4)
Tümör lokasyonu	Diğer
	4 (3,2)
En uzun tümör aksı (mm), ortalama $\pm$ standart sapma	52,0 $\pm$ 17,0
Nekroz	Yok
	22 (17,5)
	0- 50
Nekroz	59 (46,8)
	>50
	45 (35,7)
Ödem	Yok / belirgin değil
	35 (27,8)
	Hafif- Orta
Ödem	33 (26,2)
	Ciddi
	58 (46,0)
Kist	Var
	37 (29,4)
Kist	Yok
	89 (70,6)
Kontrastlanma	Yok / Bulanık kontrastlanma
	21 (16,7)
	Halkasal
Kontrastlanma	17 (13,5)
	Heterojen
Tümör sınırı	88 (69,8)
	Belirgin sınırlı
Tümör sınırı	14(11,1)
	Belirsiz sınırlı
Multisentrisite / Fokalite	112(88,9)
	Var
Multisentrisite / Fokalite	30 (23,8)
	Yok
ITSS Derece	96 (76,2)
	Derece 0
	17 (13,5)
	Derece 1
ITSS Derece	18 (14,3)
	Derece 2
	17 (13,5)
ITSS Derece	Derece 3
	74 (58,7)

Tablo 4.2. (devam) Tümörlerin Konvansiyonel MRG ve Histopatolojik-Moleküler Özellikleri

	n (%)
WHO Derece	Derece 1
	0 (0,0)
	Derece 2
	14 (11,1)
WHO Derece	Derece 3
	6 (4,8)
	Derece 4
	106 (84,1)
IDH	Wild
	89 (70,6)
IDH	Mutant
	37 (29,4)
Kİ-67 indeks, ortalama $\pm$ standart sapma	
26,8 $\pm$ 16,8	
ATRX	Wild
	108 (85,7)
ATRX	Mutant
	18 (14,3)
1p19q kodelesyonu	Var
	10 (7,9)
1p19q kodelesyonu	Yok
	116 (92,1)

Değerlendirici 1'in(AK) ADC (min) değeri ortalama 912,2 $\pm$ 192,5 olarak hesaplanırken, Değerlendirici 2'nin(BB) ADC (min) değeri 923,8 $\pm$ 200,2 bulunmuştur. Benzer şekilde, rADC(min) değeri Değerlendirici 1(AK) için 1,1601 $\pm$ 0,2669, Değerlendirici 2(BB) için ise 1,1741 $\pm$ 0,2806 olarak ölçülmüştür. rCBV(maks) ölçümleri Değerlendirici 1(AK) tarafından 8,011 $\pm$ 3,335, Değerlendirici 2(BB) tarafından ise 8,285 $\pm$ 3,543 olarak kaydedilmiştir. ADC (ort) değerleri, Değerlendirici 1(AK) için 1020,1 $\pm$ 213,5 ve Değerlendirici 2(BB) için 1012,1 $\pm$ 214,6 olarak ölçülmüş, iki gözlemci arasında uyumlu bir dağılım gözlenmiştir. rADC(ort) ölçümleri de benzerlik göstermiş olup, Değerlendirici 1(AK) için 1,295 $\pm$ 0,295, Değerlendirici 2(BB) için ise 1,287 $\pm$ 0,301 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Değerlendiricilerin fonksiyonel parametre ölçümlerinin bulguları

	Ortalama $\pm$ standart sapma
Değerlendirici 1 (AK)	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s) *	912,2 $\pm$ 192,5
rADC (minimum)*	1,1601 $\pm$ 0,2669
rCBV (maksimum)*	8,011 $\pm$ 3,335
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s) *	1020,1 $\pm$ 213,5
rADC (ortalama)*	1,295 $\pm$ 0,295
Değerlendirici 2 (BB)	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s) *	923,8 $\pm$ 200,2
rADC (minimum)*	1,1741 $\pm$ 0,2806
rCBV (maksimum)*	8,285 $\pm$ 3,543
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s) *	1012,1 $\pm$ 214,6
rADC (ortalama)*	1,287 $\pm$ 0,301

ADC (min) ölçümünde Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient-ICC) değeri 0,988 (%95 Güven Aralığı: 0,982–0,992) olarak hesaplanmış ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). rADC(min) ölçümleri için ICC değeri 0,986 (%95 GA: 0,980–0,991) olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). rCBV(maks) ölçümlerinde ($n = 59$) ICC değeri 0,988 (%95 GA: 0,977–0,993) olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). ADC (ort) değerleri için ICC değeri 0,989 (%95 GA: 0,985–0,993) olarak belirlenmiştir ($p < 0,001$). rADC(ort) ölçümlerinde ise ICC değeri 0,990 (%95 GA: 0,986–0,993) olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Değerlendiriciler arası fonksiyonel parametre uyumları

	ICC	%95 GA	p
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)	0,988	0,982 – 0,992	<0,001
rADC (minimum)	0,986	0,980 – 0,991	<0,001
rCBV (maksimum) ($n = 59$)	0,988	0,977 – 0,993	<0,001
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)	0,989	0,985 – 0,993	<0,001
rADC (ortalama)	0,990	0,986 – 0,993	<0,001

ICC: Intraclass correlation coefficient, GA: Güven aralığı, ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı

Kadınlar ve erkekler arasında ADC (min) ($921,6 \pm 196,9$ vs. $901,1 \pm 188,3$; $p = 0,552$), rADC (min) ($1,1730 \pm 0,2802$ vs. $1,1450 \pm 0,2519$; $p = 0,502$), rCBV (maks) ($8,306 \pm 3,408$ vs. $7,609 \pm 3,259$; $p = 0,452$), ADC (ort) ($1035,6 \pm 212,7$ vs. $1002,1 \pm 214,9$; $p = 0,292$), rADC (ort) ($1,316 \pm 0,299$ vs. $1,271 \pm 0,290$; $p = 0,298$) ve Ki-67 indeksi ($25,0 \pm 14,0$ vs. $28,9 \pm 19,6$; $p = 0,475$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ITSS dereceleri (derece 0: %8,8 vs. %19,0; derece 1: %16,2 vs. %12,1; derece 2: %16,2 vs. %10,3; derece 3: %58,8 vs. %58,6; $p = 0,315$) ve WHO dereceleri (derece 2: %10,3 vs. %12,1; derece 3: %2,9 vs. %6,9; derece 4: %86,8 vs. %81,0; $p = 0,518$) de cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermemiştir. IDH wild oranı kadınlarda %69,1, erkeklerde %72,4 olarak bulunmuş istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p = 0,686$). ATRX wild oranı ise kadınlarda %92,6, erkeklerde %77,6 olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,016$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Cinsiyet ile Tümör Fonksiyonel MRG ve Histopatolojik Parametreleri Arasındaki İlişki

		Cinsiyet		P
		Kadın	Erkek	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		921,6 ± 196,9	901,1 ± 188,3	0,552
rADC (minimum)		1,1730 ± 0,2802	1,1450 ± 0,2519	0,502
rCBV (maksimum)		8,306 ± 3,408	7,609 ± 3,259	0,452
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)		1035,6 ± 212,7	1002,1 ± 214,9	0,292
rADC (ortalama)		1,316 ± 0,299	1,271 ± 0,290	0,298
Kİ-67 indeks		25,0 ± 14,0	28,9 ± 19,6	0,475
ITSS Derece	Derece 0	6 (8,8)	11 (19,0)	0,315
	Derece 1	11 (16,2)	7 (12,1)	
	Derece 2	11 (16,2)	6 (10,3)	
	Derece 3	40 (58,8)	34 (58,6)	
WHO Derece	Derece 2	7 (10,3)	7 (12,1)	0,518
	Derece 3	2 (2,9)	4 (6,9)	
	Derece 4	59 (86,8)	47 (81,0)	
IDH – Wild		47 (69,1)	42 (72,4)	0,686
ATRX – Wild		63 (92,6)	45 (77,6)	0,016

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

Tümör lokasyonu ile incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır: ADC(min) değerleri farklı tümör lokasyonlarında benzer bulunmuş olup (frontal: 914,1 ± 192,5; pariyetal: 909,4 ± 287,1; temporal: 921,9 ± 127,6; oksipital: 929,2 ± 146,2; serebellum: 833,1 ± 119,6; diğer: 843,4 ± 145,8; p = 0,662), rADC(min) değerleri de lokasyonlara göre anlamlı farklılık göstermemiştir (frontal: 1,1705 ± 0,2897; pariyetal: 1,1334 ± 0,3636; temporal: 1,1718 ± 0,1622; oksipital: 1,2100 ± 0,1933; serebellum: 1,0457 ± 0,1905; diğer: 1,0395 ± 0,1977; p = 0,412). Benzer şekilde, rCBV(maks) değerleri lokasyonlar arasında benzer bulunmuştur (frontal: 7,382 ± 3,871; pariyetal: 9,636 ± 3,610; temporal: 8,379 ± 2,130; oksipital: 7,095 ± 2,803; serebellum: 7,836 ± 3,503; diğer: 7,616 ± 2,306; p = 0,564). ADC (ort) ve rADC(ort) değerleri de lokasyonlara göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir (ADC(ort), p = 0,747; rADC(ort), p = 0,502). Ki-67 indeks değerleri de tüm lokasyonlarda benzer bulunmuş olup, frontal bölgede 24,3 ± 15,7, pariyetal bölgede 27,3 ± 18,9, temporal bölgede 25,3 ± 14,8, oksipital bölgede 37,7 ± 17,2, serebellumda 31,7 ± 24,7 ve diğer bölgelerde 41,3 ± 20,2 olarak hesaplanmıştır (p = 0,173). ITSS dereceleri lokasyonlar arasında farklılık göstermemiş, derece 3 tüm lokasyonlarda en sık gözlenmiştir (frontal: %52,7; pariyetal: %65,2; temporal: %71,0; oksipital: %40,0; serebellum: %66,7; diğer: %50,0; p = 0,458).

WHO dereceleri açısından da lokasyonlara göre anlamlı bir fark saptanmamış olup, derece 4 tüm lokasyonlarda baskın olarak gözlenmiştir (frontal: %78,2; pariyetal: %82,6; temporal: %90,3; oksipital: %90,0; serebellum ve diğer: %100,0; $p = 0,804$). IDH wild oranları da lokasyonlar arasında farklılık göstermemiş (frontal: %60,0; pariyetal: %60,9; temporal: %83,9; oksipital: %90,0; serebellum ve diğer: %100,0; $p = 0,053$), ATRX wild oranları ise frontal: %80,0, pariyetal: %95,7, temporal: %93,5, oksipital: %70,0, serebellum: %100,0 ve diğer: %75,0 olarak tespit edilmiş ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,127$) (Tablo 4.6)



Tablo 4.6. Tümör lokasyonu ile tümörün fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması

		Tümör lokasyonu						P
		Frontal	Pariyetal	Temporal	Oksipital	Serebellum	Diğer	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		914,1 ± 192,5	909,4 ± 287,1	921,9 ± 127,6	929,2 ± 146,2	833,1 ± 119,6	843,4 ± 145,8	0,662
rADC (minimum)		1,1705 ± 0,2897	1,1334 ± 0,3636	1,1718 ± 0,1622	1,2100 ± 0,1933	1,0457 ± 0,1905	1,0395 ± 0,1977	0,412
rCBV (maksimum)		7,382 ± 3,871	9,636 ± 3,610	8,379 ± 2,130	7,095 ± 2,803	7,836 ± 3,503	7,616 ± 2,306	0,564
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)		1021,7 ± 218,8	1021,6 ± 305,2	1029,7 ± 145,4	1033 ± 174,3	945,0 ± 154,0	939,5 ± 142,7	0,747
rADC (ortalama)		1,308 ± 0,322	1,273 ± 0,387	1,303 ± 0,190	1,346 ± 0,230	1,167 ± 0,222	1,158 ± 0,200	0,502
Kİ-67 indeks		24,3 ± 15,7	27,3 ± 18,9	25,3 ± 14,8	37,7 ± 17,2	31,7 ± 24,7	41,3 ± 20,2	0,173
ITSS Derece	Derece 0	11 (20,0)	2 (8,7)	3 (9,7)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,458
	Derece 1	9 (16,4)	4 (17,4)	2 (6,5)	1 (10,0)	1 (33,3)	1 (25,0)	
	Derece 2	6 (10,9)	2 (8,7)	4 (12,9)	4 (40,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	Derece 3	29 (52,7)	15 (65,2)	22 (71)	4 (40,0)	2 (66,7)	2 (50,0)	
WHO Derece	Derece 2	8 (14,5)	3 (13)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,804
	Derece 3	4 (7,3)	1 (4,3)	0 (0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Derece 4	43 (78,2)	19 (82,6)	28 (90,3)	9 (90,0)	3 (100,0)	4 (100,0)	
IDH – Wild		33 (60,0)	14 (60,9)	26 (83,9)	9 (90,0)	3 (100,0)	4 (100,0)	0,053
ATRX – Wild		44 (80,0)	22 (95,7)	29 (93,5)	7 (70,0)	3 (100,0)	3 (75,0)	0,127
n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.								

Tümör nekrozu ile diğer parametreler arasında yapılan karşılaştırmada; Nekroz ile ADC (min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). ADC (min) değeri nekroz olmayan grupta $1127,1 \pm 269,5$, %0–%50 nekroz olan grupta $837,4 \pm 131,8$ ve >%50 nekroz olan grupta $905,2 \pm 130,5$ olarak ölçülmüş ve nekroz olmayan grup ile %0–%50 nekroz grubu (a) ve >%50 nekroz grubu (b) ile, ayrıca %0–%50 nekroz grubu ile >%50 nekroz grubu (c) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Nekroz ile rADC(min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). rADC(min) değeri nekroz olmayan grupta $1,4795 \pm 0,3922$, %0–%50 nekroz olan grupta $1,0540 \pm 0,1615$ ve >%50 nekroz olan grupta $1,1430 \pm 0,1677$ olarak hesaplanmış olup, aynı gruplar arasında (a, b, c) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Nekroz ile rCBV(maks) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). rCBV(maks) değeri nekroz olmayan grupta $3,429 \pm 2,247$, %0–%50 nekroz olan grupta $8,958 \pm 2,382$ ve >%50 nekroz olan grupta $8,933 \pm 3,027$ olarak bulunmuş, nekroz olmayan grup ile %0–%50 nekroz grubu (a) ve >%50 nekroz grubu (b) arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Nekroz ile ADC (ort) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). ADC (ort) değerleri nekroz olmayan grupta $1238,9 \pm 319,5$, %0–%50 nekroz olan grupta $939,0 \pm 144,4$ ve >%50 nekroz olan grupta $1019,5 \pm 143,4$ olarak hesaplanmış ve tüm gruplar arasında (a, b, c) anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Nekroz ile rADC(ort) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). rADC(ort) değerleri ise sırasıyla $1,626 \pm 0,458$, $1,179 \pm 0,174$ ve $1,287 \pm 0,184$ olup, yine tüm gruplar arasında (a, b, c) anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Nekroz ile Ki-67 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Ki-67 indeksi nekroz olmayan grupta $8,2 \pm 7,2$, %0–%50 nekroz olan grupta $29,8 \pm 17,1$ ve >%50 nekroz olan grupta $32,1 \pm 13,5$ olarak hesaplanmış ve nekroz olmayan grup ile %0–%50 nekroz grubu (a) ve >%50 nekroz grubu (b) arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0,05$). Nekroz ile ITSS dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Derece 3 ITSS, nekroz içeren gruplarda baskın olarak gözlenirken (%0–%50 nekroz grubu: %67,8; >%50 nekroz grubu: %71,1), nekroz olmayan grupta derece 0 ITSS (%63,6) daha sık izlenmiştir ve ITSS dereceleri yönünden nekroz olmayan grup ile %0–%50 nekroz grubu (a) ve >%50 nekroz grubu (b) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Nekroz ile WHO dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). WHO derecesi açısından; derece 4, nekroz içeren gruplarda baskın olarak izlenmiş (>%50 nekroz: %100, %0–%50 nekroz: %98,3) ve nekroz olmayan grupta derece

2 (%63,6) daha sık gözlenmiş olup, WHO derecesi açısından nekroz olmayan grup ile diğer gruplar arasında (a, b) anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Nekroz ile IDH wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). IDH wild oranı nekroz olmayan grupta %13,6, %0–%50 nekroz olan grupta %79,7 ve >%50 nekroz olan grupta %86,7 olarak hesaplanmış ve nekroz olmayan grup ile %0–%50 nekroz grubu (a) ve >%50 nekroz grubu (b) arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0,05$).

Nekroz ile ATRX wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). ATRX wild oranı ise nekroz olmayan grupta %72,7, %0–%50 nekroz olan grupta %81,4 ve >%50 nekroz olan grupta %97,8 olarak hesaplanmış ve %0–%50 nekroz grubu ile >%50 nekroz grubu arasında (c) anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Nekroz ile tümörün Fonksiyonel MRG ve Histopatolojik-Moleküler Parametreleri arasındaki ilişki

		Nekroz			p
		Yok	%0- %50	>%50	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		1127,1 ± 269,5	837,4 ± 131,8	905,2 ± 130,5	<0,001 a, b, c
rADC (minimum)		1,4795 ± 0,3922	1,0540 ± 0,1615	1,1430 ± 0,1677	<0,001 a, b, c
rCBV (maksimum)		3,429 ± 2,247	8,958 ± 2,382	8,933 ± 3,027	<0,001 a, b
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)		1238,9 ± 319,5	939,0 ± 144,4	1019,5 ± 143,4	<0,001 a, b, c
rADC (ortalama)		1,626 ± 0,458	1,179 ± 0,174	1,287 ± 0,184	<0,001 a, b, c
Kİ-67 indeks		8,2 ± 7,2	29,8 ± 17,1	32,1 ± 13,5	<0,001 a, b
ITSS Derece	Derece 0	14 (63,6)	3 (5,1)	0 (0,0)	<0,001 a, b
	Derece 1	3 (13,6)	8 (13,6)	7 (15,6)	
	Derece 2	3 (13,6)	8 (13,6)	6 (13,3)	
	Derece 3	2 (9,1)	40 (67,8)	32 (71,1)	
WHO Derece	Derece 2	14 (63,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 a, b
	Derece 3	5 (22,7)	1 (1,7)	0 (0,0)	
	Derece 4	3 (13,6)	58 (98,3)	45 (100,0)	
IDH – Wild		3 (13,6)	47 (79,7)	39 (86,7)	<0,001 a, b
ATRX – Wild		16 (72,7)	48 (81,4)	44 (97,8)	0,010 b, c

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

^a Yok vs. %0 - %50; $p < 0,05$

^b Yok vs. >%50; $p < 0,05$

^c %0 - %50 vs. >%50; $p < 0,05$

Ödem ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; ADC (min) değeri yok veya belirgin değil grupta $996,1 \pm 278,8$, hafif-orta grupta $898,2 \pm 151,4$, ciddi grupta ise $869,5 \pm 125,4$ olarak ölçülmüş ve ADC (min) ile ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,128$). rADC (min) değerleri sırasıyla $1,2740 \pm 0,4053$, $1,1423 \pm 0,1997$ ve $1,1014 \pm 0,1555$ olarak ölçülmüş rADC(min) ile ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,174$). rCBV (maks) değerleri yok veya belirgin değil grupta $6,441 \pm 4,195$, hafif-orta grupta $8,309 \pm 3,179$, ciddi grupta ise $8,997 \pm 2,224$ olarak hesaplanmış ve rCBV(maks) ile ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunmamıştır ($p = 0,069$). ADC (ort) değerleri sırasıyla $1099,3 \pm 313,3$, $1001,0 \pm 153,1$ ve $983,2 \pm 151,0$ olup ADC (ort) ile ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,358$). rADC (ort) değerleri $1,404 \pm 0,455$, $1,267 \pm 0,208$ ve $1,246 \pm 0,180$ olarak ölçülmüş ve rADC(ort) ile ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,445$). Ödem ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,035$). Ki-67 indeksi yok veya belirgin değil grupta $22,9 \pm 19,6$, ciddi grupta ise $30,0 \pm 15,7$ olarak ölçülmüş ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$; a).

Ödem ile ITSS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,017$). Derece 0 yok veya belirgin değil grupta %31,4, ciddi grupta %3,4 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$; a). Ödem ile WHO derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). WHO derecelerinde, derece 4 yok veya belirgin değil grupta %60,0, ciddi grupta %96,6 olarak ölçülmüş ve anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$; a). Ödem ile IDH wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,013$). IDH wild oranı yok veya belirgin değil grupta %51,4, ciddi grupta ise %79,3 olarak hesaplanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$; a). ATRX wild oranı yok veya belirgin değil grupta %82,9, hafif-orta grupta %84,8, ciddi grupta %87,9 olarak hesaplanmış ve ödem ile ATRX arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p = 0,784$) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Ödem ile tümörün fonksiyonel ve histopatolojik-moleküler parametreleri arasındaki ilişki

		Ödem			p
		Yok / belirgin değil	Hafif- Orta	Ciddi	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		996,1 $\pm$ 278,8	898,2 $\pm$ 151,4	869,5 $\pm$ 125,4	0,128
rADC (minimum)		1,2740 $\pm$ 0,4053	1,1423 $\pm$ 0,1997	1,1014 $\pm$ 0,1555	0,174
rCBV (maksimum)		6,441 $\pm$ 4,195	8,309 $\pm$ 3,179	8,997 $\pm$ 2,224	0,069
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)		1099,3 $\pm$ 313,3	1001,0 $\pm$ 153,1	983,2 $\pm$ 151,0	0,358
rADC (ortalama)		1,404 $\pm$ 0,455	1,267 $\pm$ 0,208	1,246 $\pm$ 0,180	0,445
Ki-67 indeksi		22,9 $\pm$ 19,6	25,5 $\pm$ 14,8	30,0 $\pm$ 15,7	0,035^a
ITSS Derece	Derece 0	11 (31,4)	4 (12,1)	2 (3,4)	0,017^a
	Derece 1	3 (8,6)	5 (15,2)	10 (17,2)	
	Derece 2	5 (14,3)	3 (9,1)	9 (15,5)	
	Derece 3	16 (45,7)	21 (63,6)	37 (63,8)	
WHO Derece	Derece 2	10 (28,6)	3 (9,1)	1 (1,7)	<0,001^a
	Derece 3	4 (11,4)	1 (3,0)	1 (1,7)	
	Derece 4	21 (60,0)	29 (87,9)	56 (96,6)	
IDH – Wild		18 (51,4)	25 (75,8)	46 (79,3)	0,013^a
ATRX – Wild		29 (82,9)	28 (84,8)	51 (87,9)	0,784

n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri gösterildi.

^a Yok / belirgin değil vs. Ciddi; $p < 0,05$

Kist ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; ADC (min) değeri kist var olan grupta $930,0 \pm 201,6$, kist bulunmayan grupta ise $904,8 \pm 189,2$ olarak hesaplanmış ve kist ile ADC(min) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,383$). rADC(min) değerleri kist var olan grupta $1,1785 \pm 0,2564$, kist bulunmayan grupta $1,1524 \pm 0,2722$ olarak bulunmuş ve kist ile rADC(min) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,255$). rCBV(maks) değerleri sırasıyla $8,189 \pm 2,715$ ve $7,950 \pm 3,548$ olarak hesaplanmış ve kist ile rCBV(maks) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,938$). ADC (ort) değerleri kist var olan grupta $1049,1 \pm 232,6$, kist bulunmayan grupta $1008,1 \pm 205,2$ olarak ölçülmüş ve kist ile ADC(ort) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,236$). rADC(ort) değerleri ise sırasıyla $1,322 \pm 0,298$ ve $1,284 \pm 0,294$ olarak bulunmuş ve kist ile rADC(ort) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,215$).

Ki-67 indeksi kist var olan grupta $27,4 \pm 18,2$, kist bulunmayan grupta ise $26,6 \pm 16,3$ olarak hesaplanmış ve kist ile Ki-67 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,991$). ITSS derece açısından, derece 3 oranları her iki grupta da benzer olup (kist var: %56,8; kist yok: %59,6), kist ile ITSS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,178$). WHO dereceleri açısından, derece 4 tümörler kist var olan grupta %86,5, kist bulunmayan grupta %83,1 oranında gözlenmiş ve kist ile WHO derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p = 0,843$). IDH wild oranı kist var olan grupta %70,3, kist bulunmayan grupta ise %70,8 olarak ölçülmüş olup kist ile IDH wild arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. ($p = 0,954$), ATRX wild oranı ise sırasıyla %86,5 ve %85,4 olup kist ile ATRX wild arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,873$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kist ile tümörün fonksiyonel ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması

		Kist		p
		Var	Yok	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		930 ± 201,6	904,8 ± 189,2	0,383
rADC (minimum)		1,1785 ± 0,2564	1,1524 ± 0,2722	0,255
rCBV (maksimum)		8,189 ± 2,715	7,950 ± 3,548	0,938
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)		1049,1 ± 232,6	1008,1 ± 205,2	0,236
rADC (ortalama)		1,322 ± 0,298	1,284 ± 0,294	0,215
Kİ-67 indeks		27,4 ± 18,2	26,6 ± 16,3	0,991
ITSS Derece	Derece 0	2 (5,4)	15 (16,9)	0,178
	Derece 1	8 (21,6)	10 (11,2)	
	Derece 2	6 (16,2)	11 (12,4)	
	Derece 3	21 (56,8)	53 (59,6)	
WHO Derece	Derece 2	3 (8,1)	11 (12,4)	0,843
	Derece 3	2 (5,4)	4 (4,5)	
	Derece 4	32 (86,5)	74 (83,1)	
IDH – Wild		26 (70,3)	63 (70,8)	0,954
ATRX – Wild		32 (86,5)	76 (85,4)	0,873

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

Kontrastlanma ile ADC (min) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). ADC (min) değeri yok/bulanık kontrastlanma grubunda $1151,5 \pm 250,2$, halkasal kontrastlanma grubunda $939,4 \pm 104,2$, heterojen kontrastlanma grubunda ise $849,8 \pm 137,6$ olarak hesaplanmış ve heterojen kontrastlanan grup ile halkasal kontrastlanan grup ve heterojen grup ile yok/bulanık kontrastlanma grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$; a, b). Kontrastlanma ile rADC(min) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). rADC(min) değerleri yok/bulanık kontrastlanma grubunda $1,5059 \pm 0,3787$, halkasal kontrastlanma grubunda $1,2236 \pm 0,1365$, heterojen kontrastlanma grubunda $1,0653 \pm 0,1649$ olup heterojen kontrastlanan grup ile halkasal grup ve heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grupları arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0,05$; a, b). Kontrastlanma ile rCBV(maks) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

rCBV(maks) değeri yok/bulanık kontrastlanma grubunda $3,256 \pm 2,383$, halkasal kontrastlanma grubunda $7,093 \pm 2,461$, heterojen kontrastlanma grubunda ise $9,367 \pm 2,589$ olarak hesaplanmış ve heterojen grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$; b).

Kontrastlanma ile ADC (ort) ve rADC(ort) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). ADC (ort) değerleri yok/bulanık kontrastlanma grubunda $1259,7 \pm$

309,2, halkasal kontrastlanma grubunda $1065 \pm 131,5$, heterojen kontrastlanma grubunda $954,3 \pm 147,3$ ölçülmüş olup heterojen kontrastlanan grup ile halkasal kontrastlanan grup arasında ve heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$; a,b). rADC(ort) değerleri yok/bulanık kontrastlanma grubunda $1,649 \pm 0,455$, halkasal kontrastlanma grubunda $1,384 \pm 0,178$, heterojen kontrastlanma grubunda $1,194 \pm 0,171$ ölçülmüş olup heterojen kontrastlanan grup ile halkasal kontrastlanan grup arasında ve heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$; a,b). Kontrastlanma ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Ki-67 indeksi, yok/bulanık kontrastlanma grubunda $8,4 \pm 8,9$, halkasal kontrastlanma grubunda $28,5 \pm 13,4$, heterojen kontrastlanma grubunda ise $30,9 \pm 16,0$ olarak bulunmuş olup heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında ve halkasal kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$; b,c).

Kontrastlanma ile ITSS dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Derece 0 yok/bulanık kontrastlanma grubunda %57,1, halkasal kontrastlanma grubunda %0,0, heterojen kontrastlanma grubunda ise %5,7 olarak gözlenmiştir. Halkasal kontrastlanan grupta %64,7, heterojen kontrastlanan grupta %68,2 oranıyla en sık ITSS derece 3 gözlenmiştir. İstatistiksel olarak heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında ve halkasal kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$; b,c). Kontrastlanma ile WHO dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Derece 4 tümörler heterojen kontrastlanma grubunda %97,7 oranında, halkasal kontrastlanma grubunda %100 oranında gözlenmiş, yok/bulanık kontrastlanma grubunda ise derece 2 tümörler (%66,7) daha sık bulunmuştur. İstatistiksel olarak heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında ve halkasal kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$; b,c). Kontrastlanma ile IDH wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). IDH wild oranı yok/bulanık kontrastlanma grubunda %14,3, halkasal kontrastlanma grubunda %88,2, heterojen kontrastlanma grubunda ise %80,7 olup heterojen kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu arasında ve halkasal kontrastlanan grup ile yok/bulanık kontrastlanma grubu anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$; b,c). Kontrastlanma ile ATRX wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,043$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrastlanma ile tümörün fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması

		Kontrastlanma			p
		Yok / Bulanık kontrastlanma	Halkasal	Heterojen	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		1151,5 ± 250,2	939,4 ± 104,2	849,8 ± 137,6	<0,001 ^{a, b}
rADC (minimum)		1,5059 ± 0,3787	1,2236 ± 0,1365	1,0653 ± 0,1649	<0,001 ^{a, b}
rCBV (maksimum)		3,256 ± 2,383	7,093 ± 2,461	9,367 ± 2,589	<0,001 ^b
ADC (ortalama) (10-6 mm ² /s)		1259,7 ± 309,2	1065 ± 131,5	954,3 ± 147,3	<0,001 ^{a, b}
rADC (ortalama)		1,649 ± 0,455	1,384 ± 0,178	1,194 ± 0,171	<0,001 ^{a, b}
Ki-67 indeks		8,4 ± 8,9	28,5 ± 13,4	30,9 ± 16,0	<0,001 ^{b, c}
ITSS Derece	Derece 0	12 (57,1)	0 (0,0)	5 (5,7)	<0,001 ^{b, c}
	Derece 1	3 (14,3)	3 (17,6)	12 (13,6)	
	Derece 2	3 (14,3)	3 (17,6)	11 (12,5)	
	Derece 3	3 (14,3)	11 (64,7)	60 (68,2)	
	Derece 3	4 (19,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	
WHO Derece	Derece 2	14 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^{b, c}
	Derece 3	4 (19,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	
	Derece 4	3 (14,3)	17 (100,0)	86 (97,7)	
IDH – Wild		3 (14,3)	15 (88,2)	71 (80,7)	<0,001 ^{b, c}
ATRX – Wild		15 (71,4)	17 (100,0)	76 (86,4)	0,043

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

^a Heterojen vs. Halkasal; p<0,05

^b Heterojen vs. Yok / Bulanık kontrastlanma; p<0,05

^c Halkasal vs. Yok / Bulanık kontrastlanma; p<0,05

Kötü sınırlı tümörlerde, ADC (min) değeri (890,6 ± 169,1) iyi sınırlı tümörlere (1084,6 ± 275,5) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p = 0,004). ADC (ortalama) değeri kötü sınırlı tümörlerde (998,0 ± 187,5) düşük iken, iyi sınırlı tümörlerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (1197,0 ± 316,5, p = 0,019). rADC(min) kötü sınırlı tümörlerde (1,1245 ± 0,2218) iyi sınırlı tümörlere (1,4450 ± 0,4081) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p < 0,001). rADC(ort) kötü sınırlı tümörlerde (1,258 ± 0,243) daha düşük bulunmuş ve fark anlamlıdır (p = 0,004). rCBV(maksimum) kötü sınırlı tümörlerde daha yüksek bulunmuştur (8,537 ± 3,015), iyi sınırlı tümörlerde ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (5,085 ± 3,687, p = 0,014).

ITSS derecesi açısından, kötü sınırlı tümörlerde derece 3 oranı %61,6 iken, iyi sınırlı tümörlerde %35,7 olarak saptanmış ve fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p = 0,001). WHO Derecesi açısından, kötü sınırlı tümörlerde derece 4 oranı %87,5, iyi sınırlı tümörlerde ise %57,1 olarak saptanmış ve fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p = 0,011). Ki-67 proliferasyon indeksi, kötü sınırlı tümörlerde (27,8 ± 16,8) daha yüksek iken, iyi sınırlı

tümörlerde $18,9 \pm 15,1$ olarak saptanmış, ancak fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,057$).

IDH mutasyon durumu, kötü sınırlı tümörlerde %73,2, iyi sınırlı tümörlerde %50,0 olarak bulunmuş, ancak fark anlamlı değildir ($p = 0,115$). ATRX mutasyon durumu, kötü sınırlı tümörlerde %87,5, iyi sınırlı tümörlerde %71,4 olarak bulunmuş, ancak fark anlamlı değildir ($p = 0,116$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tümör sınırı ile tümörün fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması

		Tümör sınırı		p
		Belirgin sınırlı	Belirsiz sınırlı	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		1084,6 $\pm$ 275,5	890,6 $\pm$ 169,1	0,004
rADC (minimum)		1,4450 $\pm$ 0,4081	1,1245 $\pm$ 0,2218	<0,001
rCBV (maksimum)		5,085 $\pm$ 3,687	8,537 $\pm$ 3,015	0,014
ADC (ortalama)		1197,0 $\pm$ 316,5	998,0 $\pm$ 187,5	0,019
rADC (ortalama)		1,596 $\pm$ 0,469	1,258 $\pm$ 0,243	0,004
Ki-67 indeks		18,9 $\pm$ 15,1	27,8 $\pm$ 16,8	0,057
ITSS Derece	Derece 0	7 (50,0)	10 (8,9)	0,001
	Derece 1	0 (0,0)	18 (16,1)	
	Derece 2	2 (14,3)	15 (13,4)	
	Derece 3	5 (35,7)	69 (61,6)	
WHO Derece	Derece 2	4 (28,6)	10 (8,9)	0,011
	Derece 3	2 (14,3)	4 (3,6)	
	Derece 4	8 (57,1)	98 (87,5)	
IDH – Wild		7 (50,0)	82 (73,2)	0,115
ATRX – Wild		10 (71,4)	98 (87,5)	0,116

n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri gösterildi.

1p19q kodelesyonu ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; ADC (min) değeri 1p19q kodelesyonu olan grupta $1049,1 \pm 133,5$, kodelesyon olmayan grupta ise $900,4 \pm 192,6$ olarak ölçülmüş ve 1p19q kodelesyonu ile ADC(min) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,003$). rADC(min) değeri kodelesyon olan grupta $1,3865 \pm 0,1889$, olmayan grupta ise $1,1406 \pm 0,2642$ olarak hesaplanmış ve 1p19q kodelesyonu ile rADC(min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0,001$). rCBV(maks) değeri kodelesyon olan grupta $3,734 \pm 2,498$, olmayan grupta ise $8,161 \pm 3,276$ olarak ölçülmüş, 1p19q kodelesyonu ile rCBV(maks) değerleri arasında anlamlı fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,057$). ADC (ort) değeri kodelesyon olan grupta $1168,7 \pm 203,3$, olmayan grupta ise $1007,3 \pm 210,3$ olarak hesaplanmış ve 1p19q kodelesyonu ile ADC(ort) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,007$). rADC(ortalama) değeri kodelesyon olan grupta $1,548 \pm 0,302$, olmayan grupta ise $1,274 \pm 0,285$ olarak ölçülmüş ve anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,002$). Ki-67 indeksi,

kodelesyon olan grupta $5,6 \pm 3,0$, olmayan grupta ise $28,7 \pm 16,3$ olarak hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). 1p19q kodelesyonu ile ITSS dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,035$). Derece 0 oranı kodelesyon olan grupta %40 ile en yüksek saptanmışken, derece 3 oranı kodelesyon olmayan grupta %61,2 ile en yüksektir. 1p19q kodelesyonu ile WHO dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Derece 2 tümörler kodelesyon olan grupta %80,0, olmayan grupta %5,2 oranında; derece 4 tümörler ise kodelesyon olan grupta %0,0, olmayan grupta %91,4 oranında gözlenmiştir. IDH wild tümör oranı kodelesyon olan grupta %0,0, olmayan grupta ise %76,7 olarak ölçülmüş ve fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). ATRX wild oranı kodelesyon olan grupta %100, olmayan grupta %84,5 olarak hesaplanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,355$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. 1p19q kodelesyonu ile tümör fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması

		1p19q kodelesyonu		p
		Var	Yok	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		1049,1 $\pm$ 133,5	900,4 $\pm$ 192,6	0,003
rADC (minimum)		1,3865 $\pm$ 0,1889	1,1406 $\pm$ 0,2642	<0,001
rCBV (maksimum)		3,734 $\pm$ 2,498	8,161 $\pm$ 3,276	0,057
ADC (ortalama)		1168,7 $\pm$ 203,3	1007,3 $\pm$ 210,3	0,007
rADC (ortalama)		1,548 $\pm$ 0,302	1,274 $\pm$ 0,285	0,002
Ki-67 indeks		5,6 $\pm$ 3,0	28,7 $\pm$ 16,3	<0,001
ITSS Derece	Derece 0	4 (40,0)	13 (11,2)	0,035
	Derece 1	1 (10,0)	17 (14,7)	
	Derece 2	2 (20,0)	15 (12,9)	
	Derece 3	3 (30,0)	71 (61,2)	
WHO Derece	Derece 2	8 (80,0)	6 (5,2)	<0,001
	Derece 3	2 (20,0)	4 (3,4)	
	Derece 4	0 (0,0)	106 (91,4)	
IDH – Wild		0 (0,0)	89 (76,7)	<0,001
ATRX – Wild		10 (100,0)	98 (84,5)	0,355

n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri gösterildi.

Multisentrisite/Multifokalite ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; ADC (min), ADC (ort), rADC(min), rCBV(maks), Ki-67 indeksi ve ATRX wild oranları arasında ise multisentrisite/multifokalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). rADC(ortalama) değeri multisentrisite/multifokalite olan grupta $1,194 \pm 0,187$, olmayan grupta $1,327 \pm 0,315$ olarak ölçülmüş ve multisentrisite/multifokalite ile rADC(ort) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,047$). Multisentrisite/multifokalite ile ITSS dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,037$). Derece 3 oranı

multisentrisite/multifokalite olan grupta %73,3, olmayan grupta %54,2; derece 0 ise yalnızca multifokalite olmayan grupta %17,7 oranında gözlenmiş, multisentrisite/multifokalite olan grupta derece 0 saptanmamıştır. Multisentrisite/multifokalite ile WHO dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,013). Derece 4 tümörler multisentrisite/multifokalite olan grupta %100, olmayan grupta ise %79,2 oranında izlenmiş; derece 2 tümörler sadece multifokalite olmayan grupta (%14,6) gözlenmiştir. IDH wild oranı, multisentrisite/multifokalite olan grupta %93,3, olmayan grupta ise %63,5 olarak ölçülmüş ve fark anlamlı bulunmuştur (p = 0,002).

Tablo 4.13. Multisentrisite/multifokalite ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerinin karşılaştırılması

		Multisentrisite / Fokalite		p
		Var	Yok	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)		884,4 ± 135,3	920,9 ± 207,0	0,628
rADC (minimum)		1,0835 ± 0,1719	1,1840 ± 0,2868	0,138
rCBV (maksimum)		7,838 ± 2,757	8,055 ± 3,492	0,706
ADC (ortalama)		976,8 ± 143,8	1033,7 ± 230,0	0,352
rADC (ortalama)		1,194 ± 0,187	1,327 ± 0,315	0,047
KI-67 indeks		30,5 ± 16,8	25,7 ± 16,8	0,199
ITSS Derece	Derece 0	0 (0,0)	17 (17,7)	0,037
	Derece 1	5 (16,7)	13 (13,5)	
	Derece 2	3 (10,0)	14 (14,6)	
	Derece 3	22 (73,3)	52 (54,2)	
WHO Derece	Derece 2	0 (0,0)	14 (14,6)	0,013
	Derece 3	0 (0,0)	6 (6,3)	
	Derece 4	30 (100,0)	76 (79,2)	
IDH – Wild		28 (93,3)	61 (63,5)	0,002
ATRX – Wild		29 (96,7)	79 (82,3)	0,070

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

ITSS dereceleri ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; ITSS derecesi ile ADC (min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). ADC (min) değeri derece 0 için 1089 ± 253,6, derece 1 için 921,3 ± 258, derece 2 için 944,8 ± 136,6 ve derece 3 için 861,9 ± 140,1 olarak hesaplanmış ve derece 0 ile derece 1 arasında ve derece 0 ile derece 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,05; a, b). ITSS derecesi ile rADC(min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001).

rADC(min) değeri derece 0 için $1,4544 \pm 0,3841$, derece 1 için $1,1493 \pm 0,3317$, derece 2 için $1,1951 \pm 0,1875$ ve derece 3 için $1,0870 \pm 0,1743$ olup, derece 0 ile derece 1 arasında ve derece 0 ile derece 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; a, b). ITSS derecesi ile rCBV(maks) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

rCBV(maks) değeri derece 0'da $3,241 \pm 2,444$, derece 1'de $6,729 \pm 2,065$, derece 2'de $7,498 \pm 4,011$ ve derece 3'te $9,176 \pm 2,705$ olarak hesaplanmış ve derece 0 ile derece 3 arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$; b). ITSS derecesi ile ADC (ort) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). ADC (ort) değeri derece 0 için $1208,9 \pm 284,0$, derece 1 için $1065,4 \pm 304,5$, derece 2 için $1031,6 \pm 168,5$ ve derece 3 için $963,1 \pm 143,0$ olarak hesaplanmış olup, derece 0 ile derece 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; b). ITSS derecesi ile rADC(ort) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). rADC(ortalama) değeri derece 0 için $1,613 \pm 0,427$, derece 1 için $1,332 \pm 0,393$, derece 2 için $1,305 \pm 0,221$ ve derece 3 için $1,211 \pm 0,176$ olarak bulunmuş olup derece 0 ile derece 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; b).

ITSS derecesi ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Ki-67 indeksi, derece 0'da $9,7 \pm 8,8$, derece 1'de $23,2 \pm 13,9$, derece 2'de $31,9 \pm 21,0$ ve derece 3'te $30,5 \pm 15,3$ olarak ölçülmüş olup, derece 0 ile derece 3 arasında ve derece 0 ile derece 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; b,c). ITSS derecesi ile IDH wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). IDH wild oranı derece 0 için %17,6, derece 1 için %72,2, derece 2 için %70,6 ve derece 3 için %82,4 olarak hesaplanmış olup derece 0 ile diğer tüm dereceler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; a,b,c). ITSS derecesi ile ATRX wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). ATRX wild oranı derece 0 için %52,9, derece 1 için %83,3, derece 2 için %94,1 ve derece 3 için %91,9 olarak ölçülmüş olup derece 0 ile derece 3 arasında ve derece 0 ile derece 2 arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; b,c) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. ITSS derecesi ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması

	ITSS Derece				p
	Derece 0	Derece 1	Derece 2	Derece 3	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)	1089 ± 253,6	921,3 ± 258	944,8 ± 136,6	861,9 ± 140,1	<0,001 ^{a, b}
rADC (minimum)	1,4544 ± 0,3841	1,1493 ± 0,3317	1,1951 ± 0,1875	1,0870 ± 0,1743	<0,001 ^{a, b}
rCBV (maksimum)	3,241 ± 2,444	6,729 ± 2,065	7,498 ± 4,011	9,176 ± 2,705	<0,001 ^b
ADC (ortalama)	1208,9 ± 284,0	1065,4 ± 304,5	1031,6 ± 168,5	963,1 ± 143,0	0,002 ^b
rADC (ortalama)	1,613 ± 0,427	1,332 ± 0,393	1,305 ± 0,221	1,211 ± 0,176	<0,001 ^b
Kİ-67 indeksi	9,7 ± 8,8	23,2 ± 13,9	31,9 ± 21,0	30,5 ± 15,3	<0,001 ^{b, c}
IDH – Wild	3 (17,6)	13 (72,2)	12 (70,6)	61 (82,4)	<0,001 ^{a, b, c}
ATRX – Wild	9 (52,9)	15 (83,3)	16 (94,1)	68 (91,9)	<0,001 ^{b, c}

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

^a Derece 0 vs. Derece 1; p<0,05

^b Derece 0 vs. Derece 3; p<0,05

^c Derece 0 vs. Derece 2; p<0,05

WHO dereceleri ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; WHO derecesi ile ADC (min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,001). ADC (min) değeri derece 2 için 1168,1 ± 183,6, derece 3 için 1184,7 ± 356,1, derece 4 için 863,0 ± 135,9 olarak hesaplanmış ve derece 4 ile derece 3 arasında ve derece 4 ile derece 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,05; a, b).

WHO derecesi ile rADC(min) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,001). rADC(min) değeri derece 2 için 1,5549 ± 0,3043, derece 3 için 1,551 ± 0,4407 ve derece 4 için 1,0858 ± 0,1703 olup, derece 4 ile derece 3 arasında ve derece 4 ile derece 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,05; a, b).

WHO derecesi ile rCBV(maks) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,001). rCBV(maks) değeri derece 2’de 3,365 ± 2,395, derece 3’te 2,119 ± 1,419, derece 4’te ise 8,837 ± 2,690 olarak hesaplanmış ve derece 4 ile derece 3 arasında ve derece 4 ile derece 2 arasında anlamlı fark bulunmuştur (p < 0,05; a, b). WHO derecesi ile ADC (ortalama) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,001). ADC (ortalama) değeri derece 2 için 1280,8 ± 220,7, derece 3 için 1335,0 ± 416,6 ve derece 4 için 967,9 ± 150,0 olarak hesaplanmış olup derece 4 ile derece 3 arasında ve derece 4 ile derece 2 arasında anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,05; a, b). WHO derecesi ile rADC(ortalama) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,001). rADC(ortalama) değeri derece 2 için 1,705 ± 0,355, derece 3 için 1,751 ± 0,516, derece 4

için $1,216 \pm 0,185$ olup derece 4 ile derece 3 arasında ve derece 4 ile derece 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; a, b). WHO derecesi ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Ki-67 indeksi, derece 2’de $4,6 \pm 2,3$, derece 3’te $8,2 \pm 6,0$, derece 4’te ise $30,8 \pm 15,3$ olarak ölçülmüş olup derece 4 ile derece 3 arasında ve derece 4 ile derece 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; a, b). WHO derecesi ile IDH wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). IDH wild oranı derece 2 ve derece 3 için %0,0 iken, derece 4 için %84,0 olarak hesaplanmış ve derece 4 ile diğer tüm dereceler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$; a, b). WHO derecesi ile ATRX wild arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen ($p=0,045$) ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. WHO derecesi ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması

	WHO Derece			p
	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)	1168,1 $\pm$ 183,6	1184,7 $\pm$ 356,1	863,0 $\pm$ 135,9	<0,001 a, b
rADC (minimum)	1,5549 $\pm$ 0,3043	1,551 $\pm$ 0,4407	1,0858 $\pm$ 0,1703	<0,001 a, b
rCBV (maksimum)	3,365 $\pm$ 2,395	2,119 $\pm$ 1,419	8,837 $\pm$ 2,690	<0,001 a, b
ADC (ortalama)	1280,8 $\pm$ 220,7	1335,0 $\pm$ 416,6	967,9 $\pm$ 150,0	<0,001 a, b
rADC (ortalama)	1,705 $\pm$ 0,355	1,751 $\pm$ 0,516	1,216 $\pm$ 0,185	<0,001 a, b
Kİ-67 indeksi	4,6 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 6,0	30,8 $\pm$ 15,3	<0,001 a, b
IDH – Wild	0 (0,0)	0 (0,0)	89 (84,0)	<0,001 a, b
ATRX – Wild	12 (85,7)	3 (50,0)	93 (87,7)	0,045

n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri gösterildi.

^a Derece 4 vs. Derece 3; $p < 0,05$

^b Derece 4 vs. Derece 2; $p < 0,05$

IDH mutasyon durumu ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada; ADC (min) değeri IDH wild tümörlerde $869 \pm 134,1$, IDH mutant tümörlerde ise $1016,1 \pm 262,5$ olarak hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$). rADC(min) değeri IDH wild tümörlerde $1,0914 \pm 0,1681$, IDH mutant tümörlerde ise $1,3252 \pm 0,3722$ olarak hesaplanmış ve fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). rCBV(maks) değeri IDH wild tümörlerde $8,623 \pm 2,663$, IDH mutant tümörlerde $6,364 \pm 4,381$ olarak hesaplanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,066$). ADC (ortalama) değeri IDH wild tümörlerde $969,4 \pm 144,4$, IDH mutant tümörlerde ise $1142,2 \pm 292,6$ olarak ölçülmüş ve anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$).

rADC(ortalama) değeri IDH wild tümörlerde $1,215 \pm 0,184$, IDH mutant tümörlerde ise $1,489 \pm 0,405$ olarak hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ki-67 indeksi, IDH wild tümörlerde $31,0 \pm 15,7$, IDH mutant tümörlerde ise $16,9 \pm 15,3$ olarak hesaplanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

ATRX wild oranı IDH wild tümörlerde %87,6, IDH mutant tümörlerde ise %81,1 olarak ölçülmüş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,338$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. IDH mutasyonu ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması

	IDH		p
	Wild	Mutant	
ADC (minimum) (10 ⁻⁶ mm ² /s)	869 $\pm$ 134,1	1016,1 $\pm$ 262,5	0,001
rADC (minimum)	1,0914 $\pm$ 0,1681	1,3252 $\pm$ 0,3722	<0,001
rCBV (maksimum)	8,623 $\pm$ 2,663	6,364 $\pm$ 4,381	0,066
ADC (ortalama)	969,4 $\pm$ 144,4	1142,2 $\pm$ 292,6	<0,001
rADC (ortalama)	1,215 $\pm$ 0,184	1,489 $\pm$ 0,405	<0,001
Kİ-67 indeks	31,0 $\pm$ 15,7	16,9 $\pm$ 15,3	<0,001
ATRX – Wild	78 (87,6)	30 (81,1)	0,338

n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri gösterildi.

ATRX durumu ile tümör parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada: rCBV(maks) değeri ATRX wild tümörlerde $8,506 \pm 2,890$, ATRX mutant tümörlerde ise $4,853 \pm 4,394$ olarak hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,016$). Ki-67 indeksi, ATRX wild tümörlerde $27,9 \pm 16,8$, ATRX mutant tümörlerde ise $20,2 \pm 15,9$ olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,035$). ADC (min), rADC(min), ADC (ortalama) ve rADC(ortalama) değerleri açısından ATRX durumu ile gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). ADC (min) değeri ATRX wild tümörlerde $904,9 \pm 176,5$, ATRX mutant tümörlerde $955,7 \pm 271,8$; rADC(min) değeri sırasıyla $1,1453 \pm 0,2351$ ve $1,2485 \pm 0,4074$; ADC (ortalama) değeri $1017,6 \pm 203,0$ ve $1035,1 \pm 274,9$; rADC(ortalama) değeri ise $1,286 \pm 0,271$ ve $1,353 \pm 0,415$ olarak ölçülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. ATRX mutasyonu ile fonksiyonel MRG ve histopatolojik-moleküler parametrelerin karşılaştırılması

	ATRX		p
	Wild	Mutant	
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)	904,9 ± 176,5	955,7 ± 271,8	0,884
rADC (minimum)	1,1453 ± 0,2351	1,2485 ± 0,4074	0,633
rCBV (maksimum)	8,506 ± 2,890	4,853 ± 4,394	0,016
ADC (ortalama)	1017,6 ± 203,0	1035,1 ± 274,9	0,823
rADC (ortalama)	1,286 ± 0,271	1,353 ± 0,415	0,986
Kİ-67 indeks	27,9 ± 16,8	20,2 ± 15,9	0,035

n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterildi.

Tablo 4.18. Nekroz, Ödem, ITSS Derecesi ve WHO Derecesi Arasındaki Korelasyon Analizi

		Ödem	ITSS Derece	WHO Derece
Nekroz	Spearman's rho	,324*	,436*	,650*
	N	126	126	126
Ödem	Spearman's rho	-	,199*	,397*
	N	-	126	126
ITSS Derece	Spearman's rho	-	-	,497*
	N	-	-	126

*p<0,001

Korelasyon analizi sonuçlarına göre; Nekroz ile ödem arasında Spearman's rho = 0,324(zayıf pozitif korelasyon), nekroz ile ITSS derecesi arasında Spearman's rho = 0,436(orta pozitif korelasyon) ve nekroz ile WHO derecesi arasında Spearman's rho = 0,650(güçlü pozitif korelasyon) olarak hesaplanmış ve bu ilişkilerin tümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,001).

Ödem ile ITSS derecesi arasında Spearman's rho = 0,199(zayıf pozitif korelasyon), ödem ile WHO derecesi arasında Spearman's rho = 0,397(zayıf pozitif korelasyon) olarak tespit edilmiş olup, bu ilişkiler de anlamlıdır (p <0,001). ITSS derecesi ile WHO derecesi arasında Spearman's rho = 0,497(orta pozitif korelasyon) düzeyinde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p <0,001) (Tablo 4.18)

Tablo 4.19. Tümör Parametreleri Arasında Spearman Korelasyon Analizi

		En uzun tümör aksı (mm)	Kİ-67 indeks	ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)	rADC (minimum)	rCBV (maksimum)	ADC (ortalama)	rADC (ortalama)
Yaş (yıl)	Spearman's rho	,025	,188*	-,142	-,235**	,230	-,118	-,225*
	N	126	126	126	126	59	126	126
En uzun tümör aksı (mm)	Spearman's rho	-	-,073	-,091	-,079	,227	-,063	-,067
	N	-	126	126	126	59	126	126
Kİ-67 indeks	Spearman's rho	-	-	-,347**	-,373**	,493**	-,344**	-,355**
	N	-	-	126	126	59	126	126
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s)	Spearman's rho	-	-	-	,945**	-,384**	,930**	,884**
	N	-	-	-	126	59	126	126
rADC (minimum)	Spearman's rho	-	-	-	-	-,399**	,877**	,934**
	N	-	-	-	-	59	126	126
rCBV (maksimum)	Spearman's rho	-	-	-	-	-	-,404**	-,426**
	N	-	-	-	-	-	59	59
ADC (ortalama)	Spearman's rho	-	-	-	-	-	-	,938**
	N	-	-	-	-	-	-	126
*p<0,05, **p<0,01								

Korelasyon analizi sonuçlarına göre, yaş ile Ki-67 indeksi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (Spearman's rho = 0,188, p <0,05). Yaş ile rADC(minimum) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır (Spearman's rho = -0,235, p <0,01). Korelasyon analizi sonuçlarına göre, yaş ile rADC(ort) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (Spearman's rho = -0,225, p <0,05). Yaş ile ADC (min), rCBV(maks), ADC(ort) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. En uzun tümör aksı ile tümör parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p> 0,05).

Ki-67 indeksi, ADC (min) ve rADC(min) ile negatif yönde zayıf korelasyon göstermiştir (Spearman's rho = -0,347 ve -0,373, p < 0,01), ancak rCBV(maksimum) ile pozitif yönde orta korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho = 0,493, p < 0,01). ADC (ort) ve rADC(ort) ile negatif yönde zayıf korelasyon göstermiştir (Spearman's rho = -0,344 ve -0,355, p < 0,01). rCBV(maks), ADC(min) (Spearman's rho = -0,384, p < 0,01), ADC(ort)

(Spearman's rho = -0,404, p < 0,01), rADC(min) (Spearman's rho = -0,399, p < 0,01) ve rADC(ort) (Spearman's rho = -0,426, p < 0,01) ile negatif yönde anlamlı ilişkiler göstermiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. İleri MRG parametreleri ile ilgili değişkenlerin yüksek düzey Ki-67'yi (≥ 10) öngörme özellikleri

Değişken	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95 GA)	p
ADC (minimum) (10-6 mm ² /s) (n=126)	<1029,383	83,3	88,0	0,891 (0,809 – 0,974)	<0,001
rADC (minimum) (n=126)	<1,223	88,9	77,8	0,907 (0,835 – 0,978)	<0,001
rCBV (maksimum) (n=59)	>5,390	90,7	100,0	0,967 (0,920 – 1,000)	<0,001
ADC (ortalama) (n=126)	<1107,050	83,3	80,6	0,897 (0,828 – 0,967)	<0,001
rADC (ortalama) (n=126)	<1,378	88,9	80,6	0,897 (0,812 – 0,982)	<0,001

EAA: Eğri altındaki alan; GA: Güven aralığı

İleri MRG parametreleri kullanılarak yüksek düzey Ki-67 (≥ 10) öngörüsü analiz edilmiştir ve tüm parametrelerin anlamlı bir öngörü gücüne sahip olduğu görülmüştür (p < 0,001). ADC (min) için kesim değeri <1029,383 olup, bu eşik değere göre duyarlılık %83,3, özgüllük %88,0 ve eğri altındaki alan (EAA) 0,891 (%95 GA: 0,809–0,974) olarak hesaplanmıştır. rADC(min) için kesim değeri <1,223, duyarlılık %88,9, özgüllük %77,8 ve EAA 0,907 (%95 GA: 0,835–0,978) bulunmuştur. rCBV(maks) için kesim değeri >5,390 olup, duyarlılık %90,7, özgüllük %100,0 ve EAA 0,967 (%95 GA: 0,920–1,000) olarak tespit edilmiştir. ADC (ort) için kesim değeri <1107,050, duyarlılık %83,3, özgüllük %80,6 ve EAA 0,897 (%95 GA: 0,828–0,967) olarak hesaplanmıştır. rADC(ort) için kesim değeri <1,378 olup, duyarlılık %88,9, özgüllük %80,6 ve EAA 0,897 (%95 GA: 0,812–0,982) bulunmuştur (Tablo 4.20).

Tablo 4.21. Ki-67 düzeyinin yüksek düzey tümör derecesini (WHO ≥ 3) öngörme özelliği

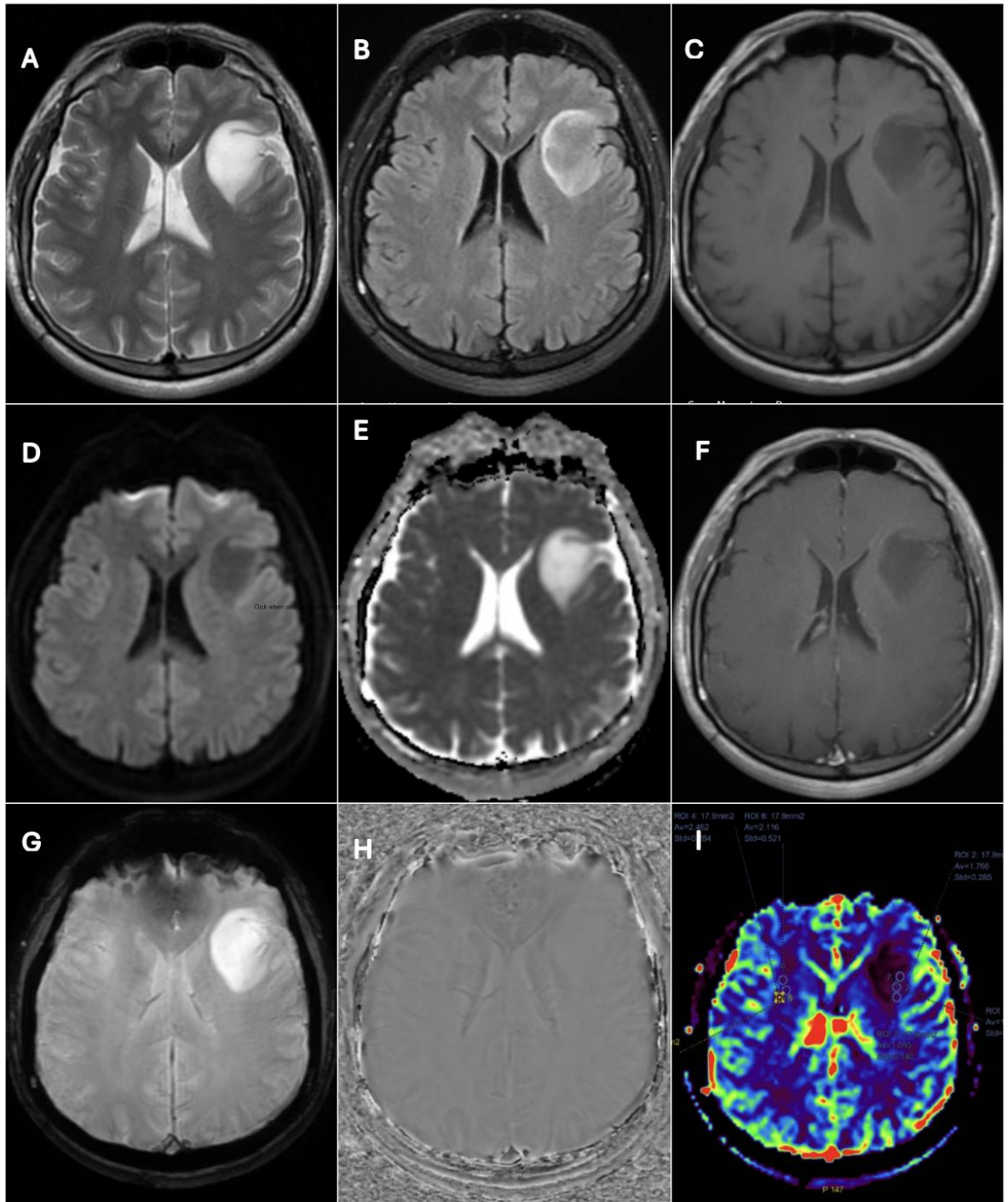
Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95 GA)	p
$\geq 10,000$	95,5	92,9	0,971 (0,944 – 0,998)	<0,001

EAA: Eğri altındaki alan; GA: Güven aralığı

Tabloya göre, Ki-67 indeksi kullanılarak yüksek dereceli glial tümörleri (WHO ≥ 3) öngörmek için belirlenen kesim değeri $\geq 10,000$ olarak hesaplanmıştır. Bu kesim değeri için duyarlılık %95,5, özgüllük %92,9 ve eğri altındaki alan (EAA) 0,971 (%95 GA: 0,944–0,998) olarak bulunmuş olup, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,001).

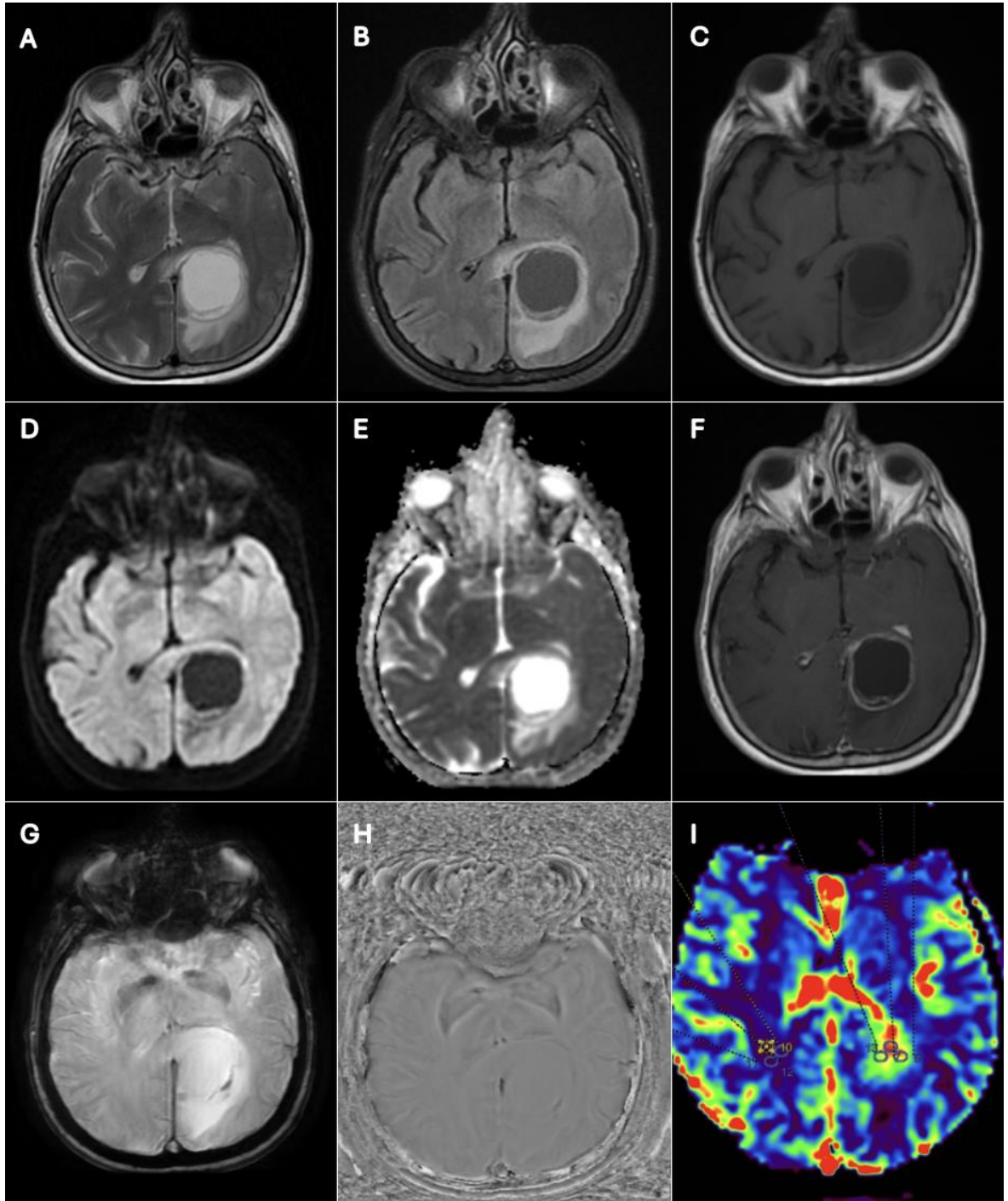
4.1. VAKA ÖRNEKLERİ

4.1.1. Vaka 1



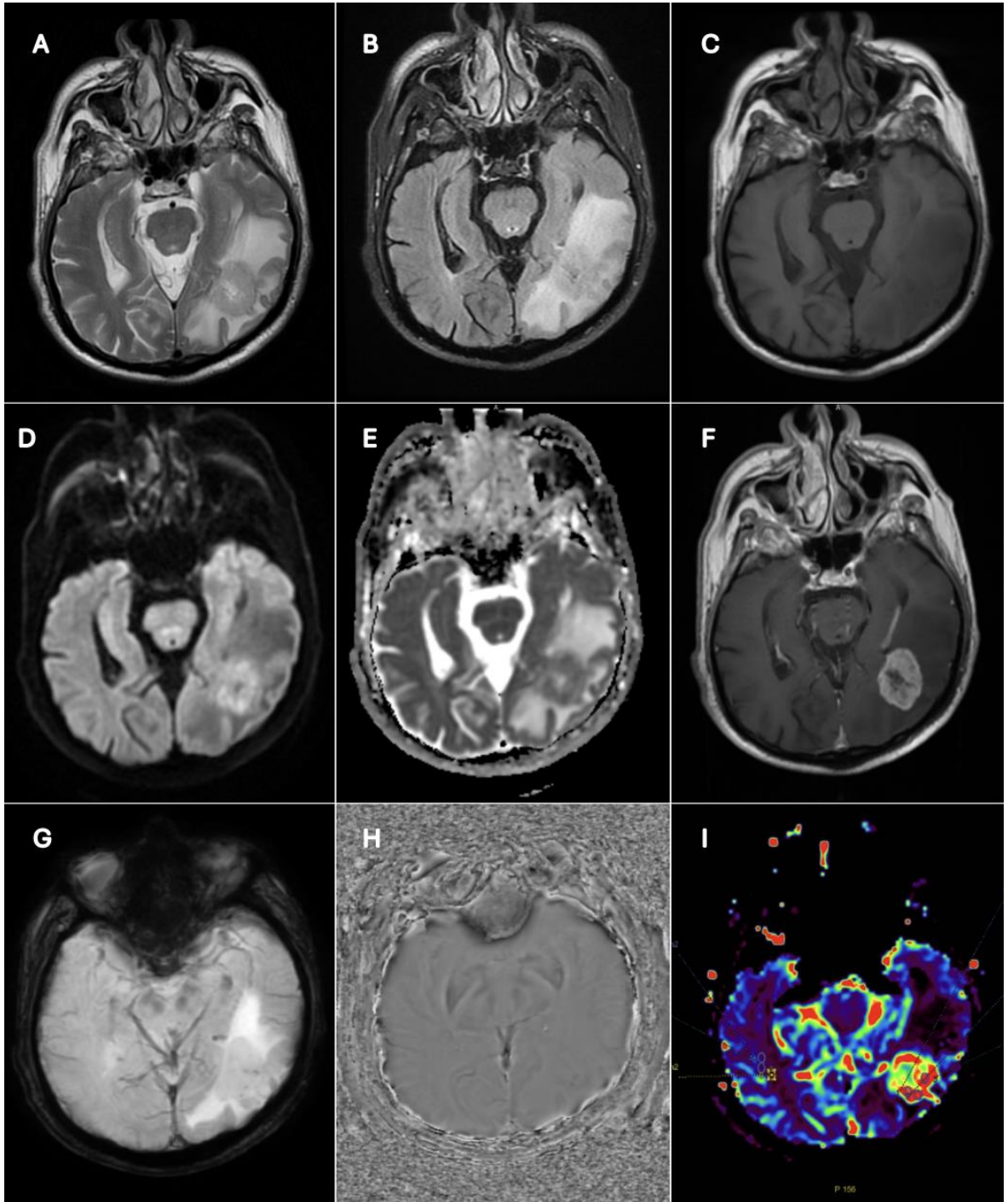
Şekil 4.1. 32 yaşında erkek hasta. Histopatolojik tanısı: WHO derece 2, IDH-mutant diffüz infiltratif düşük dereceli glial tümör. Ki-67: %5. Sol frontalde T2A'da (A) hiperintensite, FLAIR'de (B) santral hipointensite, periferik hiperintens rim izlenmiş olup mismatch bulgusu ile uyumludur. Lezyon T1A (C) sekansta hipointens izlenmekte olup GBKM enjeksiyonu sonrası belirgin kontrast tutulumu göstermemektedir (F). DAG'de (D) lezyon hipointens seçilmekte ve ADC haritasında (E) difüzyon kısıtlamadığı görülmektedir. SWI'de (G) ve faz görüntüsünde (H) lezyonun hemoraji içermemektedir. DSC perfüzyon görüntüsünde (I) tümörün hipoperfüze olduğu görülmektedir.

4.1.2. Vaka 2



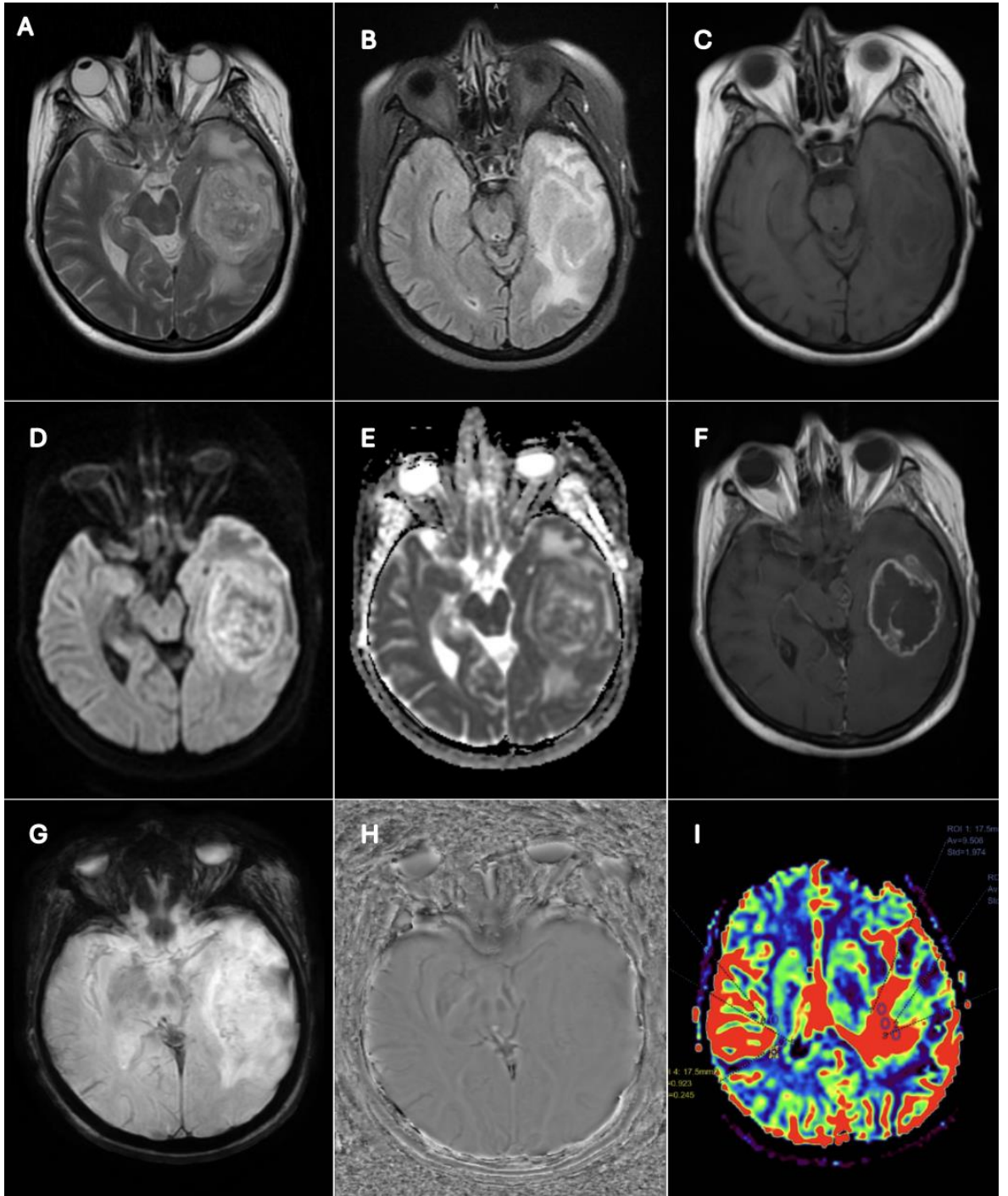
Şekil 4.2. 62 yaş kadın hasta. Histopatolojik tanısı: WHO derece 4, IDH-wild diffüz infiltratif glial tümör (Glioblastom). Ki-67: %50. Sol oksipitalde T2A'da hiperintens kistik-nekrotik görünümde (A), FLAIR'de hipointens karakterde(B), peritümöral ödemi izlenen kitlesel lezyon görülmektedir. Lezyon T1A'da hipointens (C) olup GBKM enjeksiyonu sonrası halkasal kontrastlanma göstermektedir (F). DAG (D) ve ADC (E) haritalarda lezyon cidarında difüzyon kısıtlanması izlenmektedir. SWI ve FAZ serilerde duyarlılık artefaktına neden olan hemoraji (ITSS derece 2) mevcuttur (G ve H). DSC perfüzyon görüntüsünde (I) lezyonun periferik kontrastlanma gösteren komponentinde perfüzyon artışı izlenmektedir.

4.1.3. Vaka 3



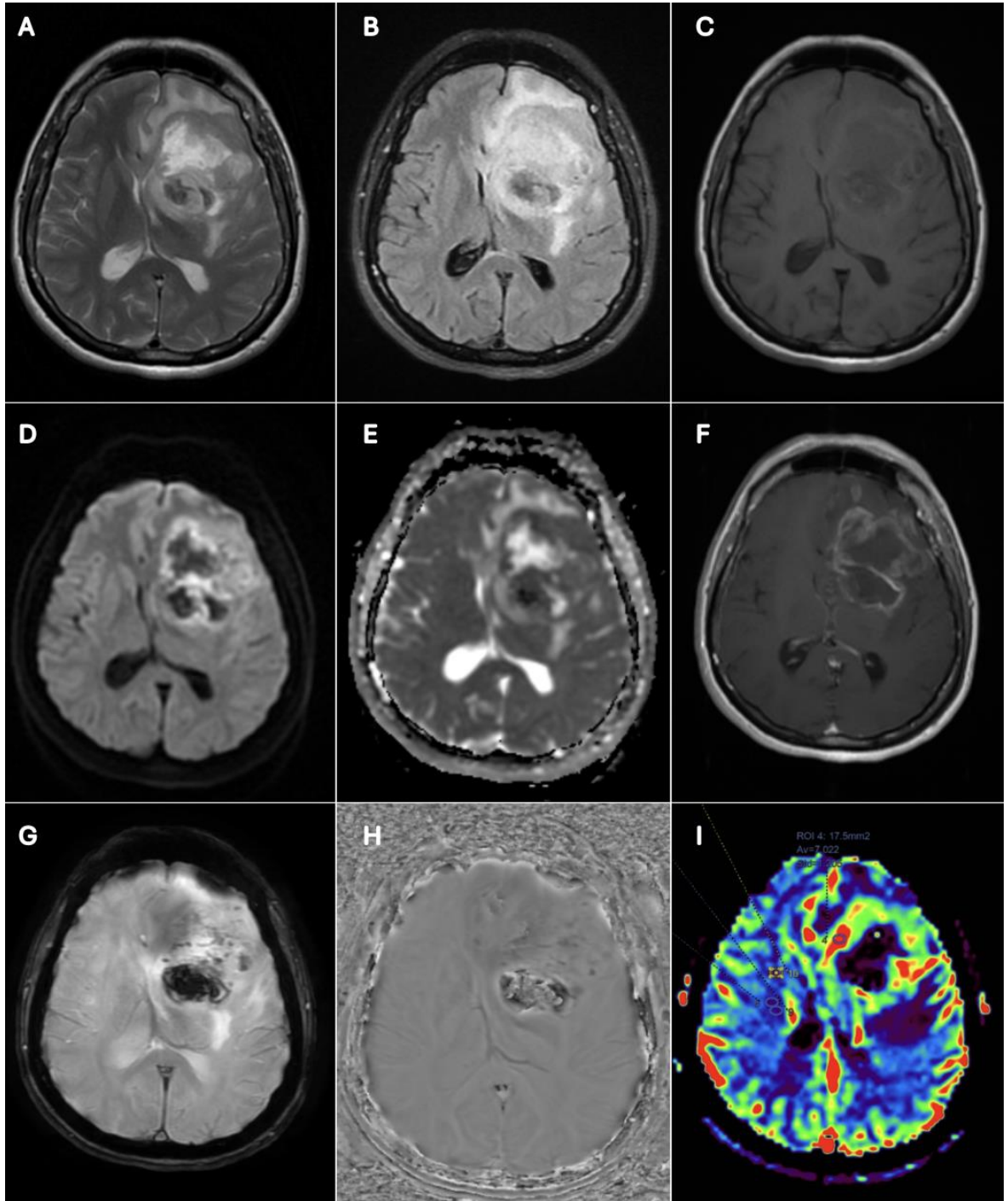
Şekil 4.3. 73 yaş erkek hasta. Histopatolojik tanısı: WHO derece 4, IDH-wild diffüz infiltratif glial tümör (Glioblastom). Ki-67: %40. Sol oksipital bölgede, T2A ve FLAIR sekanslarında hiperintens (A ve B), T1A sekansında sınırları belirgin olmayan kitlesel bir lezyon izlenmiştir(C). GBKM enjeksiyonu sonrası lezyonda heterojen kontrastlanma ile santral nekrotik alanlar tespit edilmiştir(F). DAG ve ADC haritalarında lezyonda belirgin difüzyon kısıtlanması gözlenmektedir (D ve E). SWI ve faz görüntülerinde, birkaç adet hipointens noktasal hemorajik sinyal odakları (ITSS derece 2) dikkati çekmiştir (G ve H). DSC perfüzyon görüntülemesinde ise lezyonda kontrastlanma gösteren komponentler düzeyinde belirgin perfüzyon artışı saptanmıştır(I).

4.1.4. Vaka 4



Şekil 4.4. 59 yaş kadın hasta. WHO derece 4, IDH-wild diffüz infiltratif glial tümör (Glioblastom). Ki-67: %50. Sol temporalde, T2A serilerinde heterojen hiperintens özellikte, santral düzensiz nekroz alanları içeren (A), FLAIR ve T1A görüntülerinde sınırları net seçilemeyen ve belirgin peritümöral ödem eşlik eden bir lezyon izlenmiştir (B ve C). DAG ve ADC haritalarında lezyonun bazı bölgelerinde difüzyon kısıtlanması dikkati çekmiştir (D ve E). GBKM enjeksiyonu sonrası lezyonda periferinde daha belirgin olmak üzere heterojen kontrast tutulumu gözlenmiştir (F). SWI ve FAZ serilerinde, çok sayıda lineer hemorajik hipointens sinyal odakları (ITSS derece 4) saptanmıştır (G ve H). DSC perfüzyon görüntülemesinde lezyon belirgin şekilde hiperperfüze görünüm sergilemektedir (I).

4.1.5. Vaka 5



Şekil 4.5. 47 yaş kadın hasta. Histopatolojik tanısı: WHO derece 4, IDH-wild diffüz infiltratif glial tümör (Glioblastom). Ki-67: %60. Sol frontal bölgede, T2A serilerde belirgin heterojen görünüme sahip, peritümöral ödem alanı eşlik eden bir kitlesel lezyon izlenmiştir (A). FLAIR sekansta hiperintens (B), T1A sekansta ise heterojen hipointens özellikler göstermektedir (C). DAG ve ADC haritalarında, lezyonun bazı bölgelerinde difüzyon kısıtlanması dikkati çekmektedir (D ve E). GBKM enjeksiyonu sonrası heterojen kontrastlanma izlenmiştir (F). SWI ve faz görüntülerde lezyon içinde masif hemorajik sinyaller (ITSS derece 4) belirgin şekilde görülmektedir (G ve H). Perfüzyon görüntülemesinde ise lezyonun kontrastlanma gösteren komponentlerinde belirgin perfüzyon artışı saptanmıştır (I).

5.TARTIŞMA

Glial tümörlerin proliferasyon potansiyellerinin doğru bir şekilde tespit edilmesi uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Günümüzde, Ki-67 proliferasyon indeksine dayanan patolojik analizler yalnızca cerrahi sonrası elde edilen biyopsi örnekleri ile gerçekleştirilebilmektedir.

Çalışmamızda, erişkin glial tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksini preoperatif dönemde konvansiyonel MRG ve ileri MRG parametrelerini değerlendirerek öngörmeyi amaçladık. Farklı moleküler karaktere sahip “Erişkin Glial Tümör” hasta grubunda konvansiyonel, SWI, DAG ve DSC perfüzyon MRG özellikleri değerlendirildi. Konvansiyonel MRG bulguları, ileri MRG’de kullanılan beş fonksiyonel değişken parametre (ADC (min), rADC(min), rCBV, ADC(ort), rADC(ort)) ile birlikte değerlendirilerek Ki-67 proliferasyon indeksi öngörülmüştür.

Çalışmada yapılan fonksiyonel parametre ölçümleri iki farklı gözlemci tarafından yapılmış ve ICC değerleri (0,986-0,990) mükemmel güvenilirlik düzeyinde yer almıştır. Ölçümlerdeki bu yüksek güvenilirlik, glial tümörlerin tanısal görüntülemesinde bu parametrelerin güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini ve tekrar edilen ölçümlerin tutarlı sonuçlar verebileceğini göstermiştir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kantitatif parametreler için yapılan ölçümlerde, gözlemciler arası uyum 0.75’ten yüksek çıkmıştır (9). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında gözlemciler arasındaki nispeten düşük uyum oranları, gözlemci deneyim düzeyleri, ROI seçim protokollerindeki farklılıklar veya kullanılan teknik yöntemlerdeki çeşitlilik gibi etkenlere bağlı olabilir.

Ki-67 proteini, hücre proliferasyonu ile ilişkili bir belirteç olup, G0 evresi dışında hücre bölünmesinin tüm aşamalarında bulunur ve immünohistokimyasal yöntemlerle ölçülebilir. Ki-67 proliferasyon indeksi, kanserlerin histolojik derece ve mitotik aktivitesi ile genellikle korelasyon göstermekte ve birçok tümörde genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (97,99).

Çalışmamızdaki hastaların demografik özellikleri ile Ki-67 proliferasyon indeksini karşılaştırdığımızda; kadın ve erkek hastalar arasında Ki-67 proliferasyon indeksi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki cinsiyet grubunda da geniş bir standart sapma görülmesi, Ki-67 indeks değerlerinin bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterebileceğini işaret etmektedir.

Bununla birlikte çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizine göre yaş artışı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür (Spearman's rho = 0,188, p <0,05). Bu bulgu yaş ilerledikçe glial tümörlerin proliferasyon oranlarının ve tümörün biyolojik agresifliğinin artabileceğini destekleyebilir ancak korelasyon katsayısının düşük olması bu ilişkinin güçlü olmadığını ve sınırlı bir ilişkiye işaret ettiğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada hasta popülasyonu 60 ve üstü, 60 yaş altı olarak sınıflandırılmış ve 60 yaş üstü gliom hastalarında Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek bulunmuştur (165).

Glial tümörlerin tespiti için kullanılan altın standart konvansiyonel MR görüntüleme protokolü, T2, T2-FLAIR ve gadolinyum kontrastlı 3D T1 sekanslarını içerir. Bu yöntemler tümör morfolojisini, ödemi ve kontrast tutulumu gibi morfolojik ve konvansiyonel bulguları ortaya çıkarır. Ancak, tümör moleküler özelliklerini ayırt etmek genellikle mümkün olmamaktadır (103,105,107).

Çalışmamızdaki tümörler en sık frontal lob yerleşimli olarak tespit edilmiştir. Oksipital lobdaki ve diğer (derin beyin yapıları gibi) yerleşimli tümörler nispeten yüksek Ki-67'ye sahip olsalar da tümör lokasyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Örneklem büyüklüğünün oksipital lob ve diğer yerleşimli tümörler için az olması bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir.

Literatüre göre glial tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümör nekrozu varlığı arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Öncü ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada tümör heterojenitesi ve nekrozunu Ki-67 proliferasyon indeksi ile en güçlü ilişki gösteren konvansiyonel MRG bulgusu olarak saptamışlardır (166). Biz çalışmamızda nekroz izlenmeyen grup ile nekroz bulunan gruplar arasında (%50 ve daha az ve %50'den fazla grupları) anlamlı fark bularak mevcut literatür bilgisi ile aynı sonuca vardık. Ancak nekroz oranını karşılaştırdığımızda; %0-%50 ve >%50 nekroz grupları arasında Ki-67 indeksi açısından anlamlı bir fark olmaması, bu iki grup arasındaki proliferatif davranışların belirli bir noktada benzeştiğini göstermektedir. Bu sonuç, nekroz oranının artışının Ki-67 ile doğrusal bir ilişki gösteremeyeceğini ve nekroz belirli bir eşiği aştığında tümör proliferasyonunun sınırlanabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada nekrotik

hacim oranının Ki-67 proliferasyon indeksini öngörü gücüne sahip olmadığı ortaya konmuştur (167). Ayrıca nekroz varlığı ile WHO derecesi arasında güçlü ($r=0,650$), ITSS derecesi ile orta derecede ($r=0,436$), ödem ile zayıf ($r=0,324$) korelasyon saptanmıştır. İlginç bir şekilde, %0-50 nekroz grubu <%50 nekroz grubuna kıyasla daha düşük ADC değerleri sergilemiştir. Bu durumun, nekroz oranı arttıkça ROI yerleştirirken sağlam tümör alanlarının seçilmesinin zorlaşmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda peritümöral ödem ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında; peritümöral ödem olmayan veya belirgin olmayan grup ile ciddi ödem grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,035$). Xing ve arkadaşları glioblastomlar üzerinde yaptıkları çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek ve düşük gruplar arasında peritümöral ödem açısından anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (8). Buna karşın Yang ve arkadaşları IDH-mutant tümörlerle yaptıkları çalışmada glial tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek grupta daha fazla ödem saptamıştır (9). Bizim çalışmamızda ödem varlığı derecelendirilmiş olup ciddi ödem grubu ile hafif-orta ödem grubu arasında Ki-67 proliferasyon indeksi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Glial tümörlerin genetik ve histopatolojik heterojenliği nedeniyle, hafif-orta ve ciddi ödem gruplarındaki tümörler benzer biyolojik davranışlar sergileyebileceği düşünülmüştür. Her iki grubun büyük ölçüde WHO derece 4 ve IDH-wild tümörlerden oluşması biyolojik agresiflik düzeylerinin benzerliğini açıklayabilir ve bu durum Ki-67 indeksi açısından fark oluşmamasına neden olabilir.

Çalışmamızda, intratümöral kist varlığı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında, anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde glial tümörlerde kist varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyle ilgili çalışma kısıtlı sayıda olup yapılan bir çalışmada IDH-mutant tümörlerde Ki-67 indeksi ile kist varlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9). Bu sonuç, kistin varlığının tümörün proliferatif aktivitesine etkisinin sınırlı olduğunu veya etkili olmadığını göstermektedir.

Kontrastlanma ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiye baktığımızda; kontrastlanma paterninin tümörlerin proliferatif aktivitesi ile ilişkili olduğu ve heterojen kontrastlanmanın en agresif tümörleri yansıttığını saptadık. Kontrastlanma olmaması/bulanık kontrastlanma paterni genellikle düşük dereceli glial tümörlerde saptanmış olup, bu tümörlerde düşük Ki-67 proliferasyon indeksinin gözlenmesi yavaş proliferasyon oranını ve daha az agresif tümör biyolojisini göstermektedir. Bununla birlikte halkasal ve heterojen kontrastlanma grupları, WHO derece 4 tümörlerde baskındır (%97,7 ve %100).

Çalışmamızda kontrastlanma olmayan/bulanık kontrastlanma gösteren grup ile heterojen kontrastlanma gösteren grup arasında Ki-67 proliferasyon indeksi anlamlı farklılık göstermektedir. Ancak kontrastlanma olmayan/bulanık kontrastlanma gösteren grup ile halkasal kontrastlanma gösteren grup arasında Ki-67 proliferasyon indeksinin anlamlı bir fark göstermemesi bu iki grup arasında diğer histopatolojik ve moleküler farklılıkların belirleyici olabileceğini, bazı olgularda standardizasyonu zor olan kontrastlanma değerlendirmesinin subjektif olması ve halkasal kontrastlanma örneklem sayısının az olması anlamlı fark oluşmamasında etkili olmuş olabilir.

Halkasal kontrastlanma ile heterojen kontrastlanma arasında Ki-67 proliferasyon indeksinin anlamlı farklılık göstermiştir. Çalışmamızdaki parametrelere baktığımızda bunun birkaç olası sebebi olabilir: heterojen kontrastlanma hem nekrotik hem de aktif tümör proliferasyon alanlarını gösterdiği için daha agresif tümör ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Heterojen kontrastlanma gösteren tümörler, daha fazla hücresel yoğunluk ile karakterizedir. Bu durum, düşük ADC ve rADC değerleriyle desteklenmektedir (ADC minimum: $849,8 \pm 137,6$; rADC minimum: $1,0653 \pm 0,1649$). Halkasal kontrastlanan grupta IDH wild ve ATRX wild moleküler özellikli tümörlerin daha yüksek oranda görülmesi, bulgularımız açısından bir çelişki yaratabilir. Ancak, halkasal kontrastlanan grubun örneklem sayısının heterojen kontrastlanan gruba kıyasla belirgin şekilde daha az olması, bu durumu açıklayabilir. Yang ve arkadaşları düşük ve yüksek Ki-67 grupları arasında kontrastlanma varlığı açısından anlamlı fark bulmuşlardır (9). Xing ve arkadaşları kontrastlanma paternlerini halkasal, nodüler ve mikst tip olarak sınıflandırmış ve bu paternleri kendi içerisinde karşılaştırmış fakat yüksek ve düşük Ki-67 grupları arasında anlamlı fark saptamamıştır (8).

Belirsiz sınırlı tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksi ($27,8 \pm 16,8$), belirgin sınırlı tümörlere ($18,9 \pm 15,1$) kıyasla daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmıştır ($p = 0,057$). Belirgin sınırlı tümörlerde WHO derece 2 tümörlerin daha yüksek oranda bulunması (%28,6), bu tümörlerde ADC değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek ($1,4450 \pm 0,4081$) ve rCBV değerlerinin daha düşük ($5,085 \pm 3,687$) olması, düşük proliferatif aktivite ve biyolojik agresifliğin bir göstergesidir. Ki-67 proliferasyon indeksinin anlamlılık sınırında kalması, düşük dereceli tümörler için geniş bir örneklem grubunun eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu ilişkinin doğrulanabilmesi için daha büyük hasta gruplarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. IDH mutant tümörler ile yapılan bir çalışmada yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi grubunda belirsiz sınır paterni daha yüksek oranda saptanmıştır (9). Glioblastomlarla yapılan bir çalışmada tümör

sınırları kontrastlı T1A serilerde tanımlanmış ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip grupta tümör sınırları daha iyi demarke edilmiştir (8). Çalışmamızda tümör sınırları T2A ve FLAIR serilerinde değerlendirilirken, bazı literatür çalışmalarında kontrastlı seriler kullanılmıştır. T2A ve FLAIR, tümör ödemi ve invazyonunu daha geniş bir alanda gösterirken, kontrastlı seriler tümörün vaskülarize alanlarını daha spesifik olarak tanımlar. Bu fark, kötü sınırlı tümör oranlarının artışı veya Ki-67 gibi proliferasyon göstergeleriyle ilişkili farklılıkların daha belirgin olmasına yol açmış olabilir.

1p19q kodelesyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki incelenmiş ve kodelesyon bulunan tümörlerde belirgin şekilde daha düşük Ki-67 indeksi saptanmıştır. Literatürde, oligodendrogliomaların WHO derece 2 ve 3 IDH-mutant tümörlere göre daha düşük ADC ve daha yüksek rCBV değerleri gösterdiği bilinmektedir(44). Bu durum, teorik olarak, 1p19q kodelesyonu bulunan tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksinin IDH-mutant tümörlere göre daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda 1p19q kodelesyonu bulunan oligodendrogliomaların örneklem büyüklüğü sınırlı olup (n=10), bu tümörlerin %80'i WHO derece 2 olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşılık, 1p19q kodelesyonu bulunmayan tümörlerin %91,4'ü WHO derece 4 olarak tespit edilmiş ve bu tümörlerin %76,7'sinin IDH-wild olduğu izlenmiştir. Bu nedenle, karşılaştırmanın ağırlıklı olarak WHO derece 2 oligodendrogliomalar ile WHO derece 4 IDH-wild tümörler arasında yapılmış olması, çalışmamızda literatürden farklı sonuçlar elde edilmesinin olası bir nedeni olarak değerlendirilmektedir.

Multisentrik veya multifokal tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi fokal tümörlere göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu durum bize multisentrisite ya da multifokalitenin proliferasyon kapasitesinden çok tümörün invazyon yeteneği ve çevre dokulara yayılma kapasitesiyle ilişkili olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte literatürde yapılan bir çalışmada bihemisferik glioblastomların tek hemisfer tutulumlu glioblastomlar ile karşılaştırılmış ve bihemisferik tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(168). Çalışmamızda monohemisferik multifokal ve bihemisferik(multisentrik) tümörleri tek grup olarak fokal tümörlerle karşılaştırmamız anlamlı bir fark elde edemememizin bir sebebi olabilir. Ayrıca literatürde multisentrik ve multifokal gliom terimlerinin kullanımıyla ilgili belirgin bir karışıklık mevcuttur. Bu terimler, patolojik, radyolojik ve anatomik kriterlere dayalı olarak farklı anlamlara sahip olmakla birlikte günlük pratikte ayrımlarında bazı vakalarda güçlük yaşanmaktadır. Bu kategorideki glial tümörlerin Ki-67'i ile ilişkisi değerlendiren çalışmalar son derece kısıtlıdır.

En uzun tümör aksıyla Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sonucu çıkmamıştır. Bu durum tümör boyutlarının, tümör hücrel proliferasyonu temsil eden Ki-67 indeksi ile doğrudan bir bağlantısı olmadığını düşündürmektedir. Yapılan volümetrik bir çalışmada; glioblastom volümü ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (7).

ITSS derecesi arttıkça Ki-67 proliferasyon indeksinde belirgin bir artış gözlenmiştir. ITSS derecesi tümör vasküleritesi ile ilişkili olup rCBV değeri en yüksek ITSS derecesi 3 olan tümörlerde saptanmıştır ($9,176 \pm 2,705$). Aynı zamanda çalışmamızda IDH-wild ve ATRX-wild tümör oranları ITSS derecesi arttıkça artmaktadır. Bununla birlikte çalışmamız ITSS Derecesi ile WHO Derecesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Spearman's $\rho = 0,497$). Bu da ITSS derecesi arttıkça tümör proliferasyon potansiyelinin ve agresifliğinin arttığına işaret etmektedir. Yang ve arkadaşları IDH-mutant astrositomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek ve düşük gruplar arasında ITSS derecesi açısından anlamlı fark bulmuştur(9).

Tümörlerin WHO derecesi arttıkça Ki-67 proliferasyon indeksinin belirgin arttığı gözlemlenmiştir. Derece 4 tümörlerde en yüksek Ki-67 indeksi ($30,8 \pm 15,3$) gözlenirken, derece 2($4,6 \pm 2,3$) ve 3($8,2 \pm 6,0$) tümörlerde bu değerler sırasıyla daha düşük bulunmuştur. Literatürde de, WHO Derecesi ile Ki-67 indeksi arasındaki pozitif ilişki yaygın olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Derece 2 astrositomlar için ortalama Ki-67 değeri %2 (%1-%6), glioblastomlar için ise %25 (%12-%50) olarak bulunmuştur (13). Yüksek ve düşük dereceli gliomlar için en sık kullanılan Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri %10 olarak belirlenmiştir. Çeşitli çalışmalar, bu değer hastaların sağkalımıyla bağlantılı olduğunu ve klinik olarak önemli bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur (9,169). Endonezya popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada düşük ve yüksek dereceli glial tümörler arasında eşik değeri %6.35 bulunmuştur ve bu eşik değer, düşük dereceli ve yüksek dereceli gliomların ayırımında yüksek duyarlılık (%92) ve özgüllük (%93) göstermiştir (170). Ningfang ve arkadaşları bu eşik değeri %9.5 olarak belirlenmiş olup, duyarlılığı %92,7 ve özgüllüğü %88,4 olarak tespit etmiştir (165). Faria MH ve arkadaşları, Ki-67 LI değerinin %8,0'ın üzerinde olduğu durumlarda derece IV astrositoma, %1,5 ile %8,0 arasında olduğu durumlarda derece III astrositoma (duyarlılık %85, özgüllük %86) ve %1,5'in altındaki durumlarda ise derece I ve II astrositoma olarak sınıflandırılabilceğini belirtmiştir (171).

Bizim çalışmamızda düşük ve yüksek dereceli tümörler için Ki-67 proliferasyon indeksi kesim değeri %10 olarak hesaplandı. Bu kesim değeri yüksek dereceli tümörlerin

(WHO Derece ≥ 3) öngörülmesinde %95,5 duyarlılık ve %92,9 özgüllük ile oldukça etkili bir biyobelirteç olarak tespit edildi (EAA=0,971).

IDH-wild tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($31,0 \pm 15,7$), IDH-Mutant tümörlerde bu değer belirgin şekilde düşüktür ($16,9 \pm 15,3$). Literatüre göre IDH- Mutant tümörlerin daha düşük proliferasyon kapasitesine sahip oldukları, düşük angiojenez gösterdikleri ve nispeten iyi klinik seyir gösterdikleri bilinmektedir (62). Ancak çalışmamızda rCBV değerleri, IDH-Wild tümörlerde daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Analizlerimizde, rCBV değerleri 59 hasta için elde edilebilmiş ve bu hastaların yalnızca 8'ini WHO Derece 2 ve 3 tümörlere oluşturmuştur. Hasta popülasyonumuzda WHO Derece 4 tümörlerin baskın olması, rCBV karşılaştırmasının esas olarak yüksek dereceli tümörler arasında yapılmasına neden olmuş ve bu dengesizlik rCBV değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı saptanamamasına yol açmış olabilir. Daha dengeli bir popülasyonla yapılacak analizler, bu ilişkinin daha iyi değerlendirilmesini sağlayacaktır. IDH-Wild tümörlerde daha düşük ADC ve rADC değerleri, hücresel yoğunluğun daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum, yüksek proliferasyon oranıyla uyumludur.

Çalışmamızda ATRX mutasyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki anlamlı fark da dikkati çekmiştir. ATRX-Wild tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek ($27,9 \pm 16,8$), ATRX-mutant tümörlerde ise daha düşük ($20,2 \pm 15,9$) bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ATRX mutasyonunun uzun sağkalım süresiyle ilişkilendirildiği, buna karşılık ATRX wild tipinin tümör rekürrensi ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir (172). ATRX-mutant tümörlerde daha düşük Ki-67 indeksi, bu tümörlerin daha az proliferatif aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. ATRX mutasyonunun literatürde IDH-mutant tümörlerde %60-70 oranında görüldüğü bildirilmiştir (63). Çalışmamızda ise IDH-mutant tümörlerin %81,1'inde ATRX mutasyonu tespit edilmiştir ve bu oran literatür verilerinden biraz daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda IDH-mutant gliomlarda; ATRX wild tümörlerin, ATRX mutant tümörlere göre daha düşük ADC (min) ve rADC(min) değerleri gösterdiği tespit edilmiştir (9,173). Çalışmamızda bu değerler ATRX wild tümörlerde daha düşük tespit edilmiş fakat bununla çelişkili olarak ATRX mutasyonu ile ADC (min) ve r(ADC)min değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çelişkili sonuçlara ROI seçimi veya IDH-wild tümörlerin de çalışmaya dahil olması gibi çeşitli metodolojik farklılıklar sebep vermiş olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda ATRX wild tümörlerde rCBV değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup bu sonuç literatür ile paralellik göstermektedir (174).

ADC, her noktadaki difüzyon verilerini tek bir değere indirger ve T2 ağırlıklı görüntülemenin etkilerini elimine eder. Düşük ADC değerleri, su moleküllerinin hareketinin kısıtlı olduğunu, dolayısıyla azalmış difüzyonu işaret eder. Glial tümörlerin preoperatif değerlendirilmesinde, DAG ile ölçülen ADC değerleri tümör hücre yoğunluğunu ve dağılımını yansıtabilir. ADC, tümör malignitesini değerlendirmek ve yüksek dereceli gliom ile düşük dereceli gliomu ayırt etmek için etkili bir parametredir. Yüksek ADC değerleri, interselüler alanın geniş olması nedeniyle genellikle düşük dereceli tümörlere işaret eder (103,119).

Çalışmamızda ADC(min), rADC(min), ADC(ort) ve rADC(ort) değerlerinin hepsinde Ki-67 proliferasyon indeksi ile anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla Spearman's rho = -0,347; -0,373; -0,344; -0,355, $p < 0,01$). Bu bulgu, yüksek proliferasyon oranına sahip agresif tümörlerin difüzyon kısıtlaması gösterdiğini ve bu parametrelerin tümör biyolojisini değerlendirmede önemli araçlar olduğunu ortaya koymakta olup daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumludur (165,175). ADC değerleri arasında Ki-67 ile en güçlü korelasyonu gösteren değerler sırasıyla rADC(min) ve rADC(ort) olmuştur. Rölatif değerler ADC değerlerinin normal beyin dokusuna oranlanmasıyla elde edilir. Bu işlem, bireyler arasında meydana gelebilecek teknik varyasyonları ve bireysel doku farklılıklarını ortadan kaldırır.

Çalışmamızda MR görüntüleri tüm tümörü kapsamakta olup, ADC ölçümü tümörün tamamı üzerinden ROI (ilgi alanı) belirlenerek yapılmıştır. Bununla birlikte Ki-67 proliferasyon indeksinin yalnızca tümörün küçük bir kısmını kapsayan patolojik kesitlerden elde edilmesi nedeniyle bu durum korelasyon katsayılarının düşük olmasını açıklayabilir. Yüksek malignite ve heterojeniteye sahip tümörlerde bu durumun hatalara yol açabildiği literatürde bildirilmiştir (176).

Ayrıca Ki-67 indeksinin belirlenmesi, patologların yorumu ve pozitif hücrelerin sayılacağı alanın seçimi gibi faktörlere bağlı olduğu için tamamen nesnel ve kesin bir sonuç elde edilemez. Ki-67 proteini yalnızca çoğalan hücrelerde bulunduğundan, sessiz hücrelerde tespit edilemez. ADC değeri ise doğrudan hücre yoğunluğuna ters orantılı olarak değişir; hücre yoğunluğu arttıkça ADC değeri düşer. Bu durum, ADC ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki düşük korelasyon katsayısının nedenlerinden biri olabilir (177).

Ningfang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADC(min), rADC(min), ADC(ort) ve rADC(ort) değerleri için korelasyon katsayıları sırasıyla -0,478, -0,488, -0,369, -0,388 bulunmuş olup zayıf korelasyon tespit edilmiştir (165).

Glial tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksini yüksek veya düşük olarak tanımlamak için genel geçer bir eşik değeri henüz evrensel olarak kabul edilmemiştir. Yang ve arkadaşları IDH-mutant tümörler ile yaptıkları çalışmada kesim değerini %10 almışlardır (9). Xing ve arkadaşları sadece glioblastomları içeren ve metilasyon profilinin değerlendirildiği çalışmalarında kesim değerini %20 olarak belirlemiştir (8). IDH wild ve mutant 703 tane glial tümörlerde prognostik ve klinik seyir üzerine yapılan bir çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi wild ve mutant tümörler için ayrı ayrı $\leq 10\%$, $10-30$ ve $\geq 30\%$ olmak üzere skorlanmış; düşük ve orta grupta yer alan Ki-67 değerlerinin daha iyi prognoz ve klinik seyir gösterdiği tespit edilmiştir (178).

Bizim çalışmamızda hasta popülasyonumuz tümör WHO derecesi açısından daha heterojen olduğu için Ki-67 proliferasyon indeksi %10 ve üzerindeki tümörler yüksek ekspresyon grubu, %10 altındakiler düşük ekspresyon grubu olarak kabul edildi. ADC parametrelerinin yüksek Ki-67 ekspresyon düzeyini ön görmede sırasıyla en yüksekten en düşüğe doğru rADC(min), ADC (ort)= rADC(ort), ADC(min) olarak saptanmıştır.. rADC(min), 1,223 eşik değeriyle en yüksek EAA (AUROC) değeri (0,907) ve %88,9 duyarlılık oranıyla, dört ADC parametresi arasında yüksek Ki-67 ekspresyon düzeyini öngörmede en iyi tanısal performansa sahip parametre olarak belirlenmiştir. Bu durum, tümör içinde en düşük ADC değerine sahip bölgenin, en yoğun hücre yapısına ve en belirgin proliferasyon özelliğine sahip doku alanını en iyi yansıttığını gösterebilir.

Ningfang ve arkadaşlarının çalışmasında, rADCmin, düşük Ki-67 ile yüksek Ki-67 gliomlarını ayırt etmede 1,14 eşik değeri ile EAA (AUROC) değeri 0,778, duyarlılık %76,60 ve özgüllük %69,75 olarak en iyi tanısal performansı sergilemiştir. Ancak, bu sonuçlar çalışmamızda elde edilen değerlere kıyasla daha düşük bir diagnostik performans göstermektedir (165). Yang ve arkadaşları IDH-mutant tümörlerde Ki-67 ekspresyon durumunu ayırt etmek için kullanılan ADCmin eşik değeri 1,327 olup %57,10 duyarlılık, %86,20 özgüllük ve 0,740 EAA değerine sahip olup yine çalışmamıza kıyasla daha düşük bir diagnostik performans göstermektedir (9). rADC(ort) değerleri çalışmamızda eşik değer olarak 1,378 saptanmış olup, %83,3 duyarlılık, %80,6 özgüllük ve 0,897 EAA değeriyle literatüre göre Ki-67 proliferasyon indeksini öngörmede daha başarılı olmuştur (165).

Çalışmamızda literatüre göre daha başarılı öngörme sonuçlarının saptanmasının nedeni; WHO derece 1 tümörlerin dahil edilmemesi, WHO derece 4 tümörün hasta popülasyonunun büyük bölümünü oluşturması, gözlemci deneyimi, ROI seçim farklılığı ve Ki-67 kesim değeri farklılığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

DSC perfüzyon MRG, rCBV değeri aracılığıyla beyin hemodinamik değişimlerini non-invaziv olarak gösterebilir. Önceki çalışmalar, mikrodamar proliferasyonundaki artışın daha yüksek rCBVmax değerleriyle bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. DSC perfüzyon görüntüleme, gliomaların moleküler değerlendirilmesi için oldukça faydalıdır (149).

Çalışmamızda rCBV (maks) değerinin yüksek düzey Ki-67 proliferasyon indeksini öngörmede en üstün performans sergilediği görülmektedir. rCBV (maksimum), >5,390 eşik değeri, EAA = 0,967, %90,7 duyarlılık ve %100 özgüllük ile tüm parametreler arasında en yüksek tanısal güce sahiptir. Ayrıca tüm ADC değerlerine göre Ki-67 proliferasyon indeksi ile daha yüksek korelasyon (pozitif) göstermiştir (Spearman's rho =0,493). Sonuçlarımız, DSC-PWT'nin kan akışı düzeyine dayanarak tümör anjiyogenezinin değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olabileceğini ve böylece Ki-67 proliferasyon indeksini öngörebileceğimizi göstermektedir. Ayrıca, rCBVmax'ın glial tümörlerde yüksek maligniteye sahip bölgeleri belirlemek için güçlü bir gösterge olabileceğini tahmin ettik. Ertan ve arkadaşları yüksek ve düşük dereceli glial tümörleri ayırt etmede rCBV değerini 2, Yang ve arkadaşları 2,355 (EAA 0.782, duyarlılık %69.70, özgüllük %74.60) saptamışlardır (9,13).

Oligodendrogliomların derece 2 ve 3 IDH-mutant glial tümörlere göre yüksek rCBV değerleri gösterebildikleri bilinmektedir (44). Çalışmamızda oligodendroglioma hastalarının derece 2 ve 3 tümörler arasında değerlendirilmesi, eşik değerin diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek bulunmasına yol açmış olabilir. Ancak, hasta popülasyonumuzda elde ettiğimiz EAA değeri, bu çalışmalardan daha yüksektir. Bununla birlikte oligodendriogliomlarda, histogram tabanlı rCBV analizi, gliom derecelendirmesinde tümör heterojenliğini daha iyi ölçerek ROI tabanlı yöntemlerden daha güvenilir ve objektif sonuçlar sunmaktadır (148).

Literatürde rapor edilen rCBV değerleri ile çalışmamız arasında gözlemlenen farklılıklar, kullanılan MR tarayıcılarının manyetik alan gücü, üretici firma özellikleri ve uygulanan puls dizileri gibi teknik parametrelerden kaynaklanabilir. Bunun yanı sıra, görüntüleme protokollerindeki uzaysal ve zamansal çözünürlük farklılıkları, kontrast ajan uygulama protokollerindeki (enjeksiyon dozu, hızı ve zamanlaması) değişkenlikler ile post-proses işlemlerde kullanılan analiz yöntemlerindeki (sızıntı düzeltmesi, arteriyel giriş fonksiyonu belirleme, ROI seçimi gibi) metodolojik değişiklikler bu farklılıklara katkıda bulunabilir. Bu tür teknik ve protokol bazlı değişkenlikler, perfüzyon parametrelerinin ölçüm ve karşılaştırılabilirliğini etkileyebilmektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle, bu çalışma tek bir merkezde yürütülmüş retrospektif bir araştırma olup, hasta sayısı sınırlıdır. Özellikle düşük dereceli glial tümörlerin sayısı literatürdeki çalışmalara kıyasla daha azdır. İkinci olarak;

WHO 2021 sınıflamasında moleküler belirteçlerin tanı basamaklarında önemine daha da vurgu yapmış olmakla birlikte; çalışmamızda moleküler veriler IDH ve ATRX gen mutasyonlarıyla sınırlı kalmıştır. Özellikle MGMT, CDKN2A gibi önemli genetik parametrelerin gelecekteki çalışmalarda daha çok yer alacağı aşikardır. MGMT mutasyonunun birçok çalışmada sağkalımda pozitif prediktif değer olduğu gösterilmiştir. IDH-mutant astrositomalarda CDKN2A homozigot delesyonunun, WHO SSS tümörleri sınıflamasında derece 4 olarak kabul edildiği bilinmektedir. Bu çalışmada CDKN2A durumunun eksikliği, IDH-mutant astrositomaların farklı derecelerindeki sonuçları etkileyebilir. Üçüncü limitasyon olarak ROI'nin manuel tanımlanması, örnekleme hatalarına yol açabilecek kaçınılmaz bir yanlışlık oluşturabilir ve fonksiyonel parametrelerin ölçümü sırasında kullanılan küçük ROI'ler, güvenilir sonuçların tutarlı bir şekilde elde edilmesini zorlaştırabilir. Dördüncü olarak, Ki-67 proliferasyon indeksi analizi için immünohistokimya yöntemiyle tamamen objektif ve dijital bir değerlendirme gerçekleştirilmemiştir. Örnekleme yanlışlıkları, pozitif hücre sayımı için seçilen alanlar ve sayım süreci, Ki-67 sonuçları üzerinde etkili olabilir. Son olarak genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım gibi prognostik göstergeler incelenmemiştir. Görüntüleme parametrelerinin prognostik faktörler olarak daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada erişkin glial tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksini, konvansiyonel ve ileri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) parametrelerini kullanarak preoperatif dönemde öngörmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, ADC (min), rADC(min), ADC (ort) ve rADC(ort) gibi difüzyon parametrelerinin ve rCBV gibi perfüzyon parametresinin, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksini öngörmeye etkili olduğu saptanmıştır. rADC(min), yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile en iyi tanısal performansı sergileyen ADC parametresi olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte tüm fonksiyonel parametreler içerisinde rCBV en iyi tanısal performansı sergileyen parametre olmuştur. Tümör sınırları, nekroz, ITSS derecesi ve kontrastlanma paternleri gibi konvansiyonel MRG bulgularının Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisi analiz edilmiş olup, belirsiz sınırlı, nekrotik ve heterojen kontrastlanma gösteren tümörlerde daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine rastlanmıştır. Bununla birlikte, bazı literatür verileriyle çelişen bulgular, hasta popülasyonu, yöntem farklılıkları ve moleküler heterojenlik gibi faktörlerle açıklanmıştır.

Glial tümörlerin proliferasyon potansiyellerinin doğru bir şekilde tespit edilmesi uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Çalışmamız, glial tümörlerin preoperatif değerlendirilmesinde konvansiyonel ve ileri MRG parametrelerinin, Ki-67 proliferasyon indeksini öngörmeye kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Bundan sonra yapılacak çalışmaların 3T ve üzeri cihazlarla yapılabilmesi multiparametrik ileri MRG bulgularının ve çalışmanın gücünü artıracaktır. Hasta popülasyonunun genişletilmesi, metilasyon profili ve CDKN2A/B gibi prognoza ve derecelendirmeye etki eden ek moleküler belirteçlerin tüm incelemelere dahil edilmesi ve PACS programlarına entegre volümetrik değerlendirme yapabilecek yapay zekâ programlarının kullanılması sonuçların gücünü artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Park YW, Vollmuth P, Foltyn-Dumitru M, et al. The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 1—Key Points of the Fifth Edition and Summary of Imaging Findings on Adult-Type Diffuse Gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2023; 58:677–89.
2. Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10:33.
3. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61:215–25.
4. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology*. 2022;32: e13062
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016; 131:803–20.
6. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathology*. 2020; 30:844–56.
7. Henker C, Kriesen T, Schneider B, et al. Correlation of Ki-67 Index with Volumetric Segmentation and its Value as a Prognostic Marker in Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2019;125: e1093–103.
8. Xing Z, Huang W, Su Y, Yang X, Zhou X, Cao D. Non-invasive prediction of p53 and Ki-67 labelling indices and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status in adult patients with isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastomas using diffusion-weighted imaging and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging combined with conventional MRI. *Clin Radiol*. 2022; 77: e576–84.
9. Yang X, Hu C, Xing Z, et al. Prediction of Ki-67 labeling index, ATRX mutation, and MGMT promoter methylation status in IDH-mutant astrocytoma by morphological MRI, SWI, DWI, and DSC-PWI. *Eur Radiol*. 2023; 33:7003–14.
10. Yao R, Cheng A, Zhang Z, Jin B, Yu H. Correlation Between Apparent Diffusion Coefficient and the Ki-67 Proliferation Index in Grading Pediatric Glioma. *J Comput Assist Tomogr*. 2023; 47:322–8.
11. Emblem KE, Nedregård B, Nome T, et al. Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps. *Radiology*. 2008; 247:808–17.
12. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Park SM, Kim SY. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: Comparison with MR perfusion imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2009; 30:1402–8.
13. Ertan G, Ulus S, Çakir A. Comparison of Pathological Indexes (Ki-67, p53), and Perfusion/Diffusion MR Parameters in Glioma Staging. *Duzce Medical Journal*. 2018; 20:11–5.
14. Perkins A, Liu G. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2016; 93:211-7
15. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*. 2018; 392:432–46.
16. Coble JB, Dosemeci M, Stewart PA, et al. Occupational exposure to magnetic fields and the risk of brain tumors. *Neuro Oncol*. 2009; 11:242–9.
17. Zeng T, Cui D, Gao L. Glioma: an overview of current classifications, characteristics, molecular biology and target therapies. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015; 20:1104-15.
18. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol*. 2022; 24: v1–v95.

19. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. 2018; 36:395–419.
20. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022; 164:2453–64.
21. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, et al. Impact of Genotype and Morphology on the Prognosis of Glioblastoma. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2002; 61:321-8.
22. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol*. 2017; 27:851-2.
23. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022; 43:928-37.
24. Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. *Neurotherapeutics*. 2022; 19:1691-1704.
25. McNamara C, Mankad K, Thust S, et al. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology*. 2022; 64:1919-50.
26. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23:1231-51.
27. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol*. 2018; 135:481-4.
28. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018; 555:469-74.
29. Unruh D, Zewde M, Buss A, et al. Methylation and transcription patterns are distinct in IDH mutant gliomas compared to other IDH mutant cancers. *Sci Rep*. 2019; 9:8946.
30. Takami H, Yoshida A, Fukushima S, et al. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry--A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. *Brain Pathol*. 2015; 25:256-65.
31. Ebrahimi A, Skardelly M, Bonzheim I, et al. ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas. *Acta Neuropathol Commun*. 2016; 4:60.
32. Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol*. 2018; 136:153-66.
33. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest*. 2022; 102:126-33.
34. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol*. 2020; 139:603-8.
35. Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol*. 2018; 135:639-42.
36. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res*. 2017; 23:6078-85.
37. Labussière M, Idbaih A, Wang XW, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology*. 2010; 74:1886-90.
38. Yip S, Butterfield YS, Morozova O, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol*. 2012; 226:7-16.
39. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015; 372:2481-98.
40. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*. 2015; 47:458-68.
41. Appay R, Dehais C, Maurage CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol*. 2019; 21:1519–28.

42. Lu VM, O'Connor KP, Shah AH, et al. The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020; 148:221–9.
43. Figarella-Branger D, Mokhtari K, Dehais C, et al. Mitotic index, microvascular proliferation, and necrosis define 3 groups of 1p/19q codeleted anaplastic oligodendrogliomas associated with different genomic alterations. *Neuro Oncol*. 2014; 16:1244–54.
44. Latysheva A, Emblem KE, Brandal P, et al. Dynamic susceptibility contrast and diffusion MR imaging identify oligodendroglioma as defined by the 2016 WHO classification for brain tumors: histogram analysis approach. *Neuroradiology*. 2019; 61:545–55.
45. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MMJ, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: A confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro Oncol*. 2020; 22:515–23.
46. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathologica*. 2018; 136:805–10.
47. McLendon R, Friedman A, Bigner D, et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008; 455:1061–8.
48. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000; 343:1350–4.
49. Ma S, Rudra S, Campian JL, et al. Prognostic impact of CDKN2A/B deletion, TERT mutation, and EGFR amplification on histological and molecular IDH-wildtype glioblastoma. *Neurooncol Adv*. 2020;2: vdaa126.
50. Funakoshi Y, Hata N, Takigawa K, et al. Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Med*. 2021; 10:3177–87.
51. Meyronet D, Esteban-Mader M, Bonnet C, et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol*. 2017; 19:1127–34.
52. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019;21(Suppl 5): v1-v100.
53. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol*. 2017; 6:40.
54. Sahm F, Brandner S, Bertero L, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. *Neuro Oncol*. 2023; 25:1731-49.
55. Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer*. 2020; 122:1580-9.
56. Hurley JH, Dean AM, Koshland DE Jr, Stroud RM. Catalytic mechanism of NADP (+)-dependent isocitrate dehydrogenase: implications from the structures of magnesium-isocitrate and NADP+ complexes. *Biochemistry*. 1991; 30:8671-8.
57. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009; 462:739-44.
58. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360:765-73.
59. Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*. 2009; 324:261-65.
60. Chesnelong C, Chaumeil MM, Blough MD, et al. Lactate dehydrogenase A silencing in IDH mutant gliomas. *Neuro Oncol*. 2014; 16:686–95.
61. Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, et al. The prognostic IDH1R132 mutation is associated with reduced NADP+-dependent IDH activity in glioblastoma. *Acta Neuropathol*. 2010; 119:487–94.

62. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:10373.
63. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* 2012; 3:709-22.
64. Kannan K, Inagaki A, Silber J, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget.* 2012; 3:1194-203.
65. Conte D, Huh M, Goodall E, Delorme M, Parks RJ, Picketts DJ. Loss of Atrx sensitizes cells to DNA damaging agents through p53-mediated death pathways. *PLoS One.* 2012;7: e52167.
66. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol.* 2017; 133:1001-16.
67. Chamberlain MC, Born D. Prognostic significance of relative 1p/19q codeletion in oligodendroglial tumors. *J Neurooncol.* 2015; 125:249–51.
68. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 2015; 372:2499-508.
69. Zhao J, Ma W, Zhao H. Loss of heterozygosity 1p/19q and survival in glioma: a meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2014; 16:103-12.
70. Fortin Ensign SP, Jenkins RB, Giannini C, Sarkaria JN, Galanis E, Kizilbash SH. Translational significance of CDKN2A/B homozygous deletion in isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2023; 25:28-36.
71. Funakoshi Y, Hata N, Takigawa K, et al. Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Med.* 2021; 10:3177-87.
72. Yoda RA, Marxen T, Longo L, et al. Mitotic Index Thresholds Do Not Predict Clinical Outcome for IDH-Mutant Astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019; 78:1002-10.
73. Jonsson P, Lin AL, Young RJ, et al. Genomic Correlates of Disease Progression and Treatment Response in Prospectively Characterized Gliomas. *Clin Cancer Res.* 2019; 25:5537-47.
74. Zerrouqi A, Pyrzynska B, Febbraio M, Brat DJ, Van Meir EG. P14ARF inhibits human glioblastoma-induced angiogenesis by upregulating the expression of TIMP3. *J Clin Invest.* 2012; 122:1283-95.
75. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science.* 2013; 339:957-59.
76. Shu C, Wang Q, Yan X, Wang J. The TERT promoter mutation status and MGMT promoter methylation status, combined with dichotomized MRI-derived and clinical features, predict adult primary glioblastoma survival. *Cancer Med.* 2018; 7:3704-12.
77. Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol.* 2013; 126:267-76.
78. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2018; 136:793-803.
79. Roth JJ, Fierst TM, Waanders AJ, Yimei L, Biegel JA, Santi M. Whole Chromosome 7 Gain Predicts Higher Risk of Recurrence in Pediatric Pilocytic Astrocytomas Independently From KIAA1549-BRAF Fusion Status. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016; 75:306-15.
80. Balesaria S, Brock C, Bower M, et al. Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *Br J Cancer.* 1999; 81:1371-77.
81. Richard S, Tachon G, Milin S, Wager M, Karayan-Tapon L. Dual MGMT inactivation by promoter hypermethylation and loss of the long arm of chromosome 10 in glioblastoma. *Cancer Med.* 2020; 9:6344-53.
82. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell.* 2014; 25:282-303.
83. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma [published correction appears in *Cell.* 2014; 157:753]. *Cell.* 2013; 155:462-77.

84. Rodriguez SMB, Kamel A, Ciubotaru GV, et al. An Overview of EGFR Mechanisms and Their Implications in Targeted Therapies for Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:11110.
85. Eskilsson E, Rosland G V., Talasila KM, et al. EGFRvIII mutations can emerge as late and heterogenous events in glioblastoma development and promote angiogenesis through Src activation. *Neuro Oncol.* 2016; 18:1644–55.
86. Bale TA, Jordan JT, Rapalino O, et al. Financially effective test algorithm to identify an aggressive, EGFR-amplified variant of IDH-wildtype, lower-grade diffuse glioma. *Neuro Oncol.* 2019; 21:596-605.
87. Aibaidula A, Chan AK, Shi Z, et al. Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro Oncol.* 2017; 19:1327-37.
88. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology.* 2014; 83:1200-6.
89. Pegg AE, Dolan ME, Moschel RC. Structure, function, and inhibition of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1995; 51:167-223.
90. Zhang K, Wang XQ, Zhou B, Zhang L. The prognostic value of MGMT promoter methylation in Glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Fam Cancer.* 2013; 12:449-58.
91. Villano JL, Seery TE, Bressler LR. Temozolomide in malignant gliomas: current use and future targets. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 64:647-55.
92. Yin AA, Zhang LH, Cheng JX, et al. The predictive but not prognostic value of MGMT promoter methylation status in elderly glioblastoma patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9: e85102.
93. Vuong HG, Nguyen TQ, Ngo TNM, Nguyen HC, Fung KM, Dunn IF. The interaction between TERT promoter mutation and MGMT promoter methylation on overall survival of glioma patients: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020; 20:897.
94. Yang P, Zhang W, Wang Y, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry. *Oncotarget.* 2015; 6:40896-906.
95. Boots-Sprenger SH, Sijben A, Rijntjes J, et al. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Mod Pathol.* 2013; 26:922-29.
96. Nguyen HN, Lie A, Li T, et al. Human TERT promoter mutation enables survival advantage from MGMT promoter methylation in IDH1 wild-type primary glioblastoma treated by standard chemoradiotherapy. *Neuro Oncol.* 2017; 19:394-404.
97. Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol.* 2006; 206:624-35.
98. Kanyilmaz G, Önder H, Aktan M, et al. Prognostic importance of Ki-67 labeling index in grade II glial tumors. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2018; 33:48–53.
99. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter?. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019; 12:82-8.
100. Wong E, Nahar N, Hau E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019; 15:5-9.
101. Nielsen LAG, Bangsø JA, Lindahl KH, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagn Pathol.* 2018; 13:38.
102. Galijasevic M, Steiger R, Mangesius S, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis and Follow-Up of Gliomas: State-of-the-Art. *Cancers (Basel).* 2022; 14:3197.
103. Śledzińska-Bebyn P, Furtak J, Bebyn M, Serafin Z. Beyond conventional imaging: Advancements in MRI for glioma malignancy prediction and molecular profiling. *Magn Reson Imaging.* 2024; 112:63-81.
104. Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics.* 2007; 27:1213-29.
105. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017; 14:307-20.
106. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol.* 2011; 84:107-11.

107. Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 62:239-53.
108. Chaskis C, Neyns B, Michotte A, De Ridder M, Everaert H. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations. *Surg Neurol*. 2009; 72:423-28.
109. Reuter G, Moïse M, Roll W, et al. Conventional and advanced imaging throughout the cycle of care of gliomas. *Neurosurg Rev*. 2021; 44:2493-509.
110. Scott JN, Brasher PM, Sevic RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002; 59:947-9.
111. White ML, Zhang Y, Kirby P, Ryken TC. Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas?. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26:784-90.
112. Wang YY, Wang K, Li SW, et al. Patterns of Tumor Contrast Enhancement Predict the Prognosis of Anaplastic Gliomas with IDH1 Mutation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36:2023-29.
113. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C. Low-grade gliomas: the challenges of imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95:957-63.
114. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2009; 11:176-82.
115. Çalışkan KE, Eraslan C. Gliomlarda Nöroradyolojik Görüntüleme Neuroimaging of Gliomas. *Türk Nöroşir Derg*. 2019; 29:234-43.
116. Park SI, Suh CH, Guenette JP, Huang RY, Kim HS. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021; 31:5289-99.
117. Lee MK, Park JE, Jo Y, Park SY, Kim SJ, Kim HS. Advanced imaging parameters improve the prediction of diffuse lower-grade gliomas subtype, IDH mutant with no 1p19q codeletion: added value to the T2/FLAIR mismatch sign. *Eur Radiol*. 2020; 30:844-854.
118. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006; 26(Suppl 1):205-23.
119. Hirschler L, Sollmann N, Schmitz-Abecassis B, et al. Advanced MR Techniques for Preoperative Glioma Characterization: Part 1 [published correction appears in *J Magn Reson Imaging*. 2024; 59:1467]. *J Magn Reson Imaging*. 2023; 57:1655-75.
120. Vijithananda SM, Jayatilake ML, Gonçalves TC, et al. Texture feature analysis of MRI-ADC images to differentiate glioma grades using machine learning techniques. *Sci Rep*. 2023; 13:15772.
121. Zhang L, Min Z, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X. The utility of diffusion MRI with quantitative ADC measurements for differentiating high-grade from low-grade cerebral gliomas: Evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017; 375:103-6.
122. Sanvito F, Castellano A, Falini A. Advancements in Neuroimaging to Unravel Biological and Molecular Features of Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021; 13:424.
123. Wang C, Xu Z, Wang S, et al. Clinical importance of ADC in the prediction of ¹²⁵I in the treatment for gliomas. *J Cancer*. 2021; 12:1945-51.
124. Fujita Y, Nagashima H, Tanaka K, et al. The Histopathologic and Radiologic Features of T2-FLAIR Mismatch Sign in IDH-Mutant 1p/19q Non-codeleted Astrocytomas. *World Neurosurg*. 2021; 149:e253-60.
125. Park YW, Park JE, Ahn SS, Kim EH, et al. Magnetic Resonance Imaging Parameters for Noninvasive Prediction of Epidermal Growth Factor Receptor Amplification in Isocitrate Dehydrogenase-Wild-Type Lower-Grade Gliomas: A Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2021; 89:257-65.
126. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*. 1997; 204:272-7.
127. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004; 52:612-8.

128. Mohammed W, Xunning H, Haibin S, Jingzhi M. Clinical applications of susceptibility-weighted imaging in detecting and grading intracranial gliomas: a review. *Cancer Imaging*. 2013; 13:186–95.
129. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Park SM, Kim SY. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:1402-8.
130. Li X, Zhu Y, Kang H, et al. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging. *Cancer Imaging*. 2015; 15:4.
131. Kong LW, Chen J, Zhao H, et al. Intratumoral Susceptibility Signals Reflect Biomarker Status in Gliomas. *Sci Rep*. 2019; 9:17080.
132. Ozturk K, Soyulu E, Cayci Z. Differentiation between primary CNS lymphoma and atypical glioblastoma according to major genomic alterations using diffusion and susceptibility-weighted MR imaging. *Eur J Radiol*. 2021; 141:109784.
133. Saini J, Gupta PK, Sahoo P, et al. Differentiation of grade II/III and grade IV glioma by combining “T1 contrast-enhanced brain perfusion imaging” and susceptibility-weighted quantitative imaging. *Neuroradiology*. 2018 31; 60:43–50.
134. Chung C, Metser U, Ménard C. Advances in Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography Imaging for Grading and Molecular Characterization of Glioma. *Semin Radiat Oncol*. 2015; 25:164-71.
135. Chaskis C, Stadnik T, Michotte A, Van Rompaey K, D'Haens J. Prognostic value of perfusion-weighted imaging in brain glioma: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006; 148:277-85.
136. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200:24-34.
137. Hoque MM, Abdelazim H, Jenkins-Houk C, Wright D, Patel BM, Chappell JC. The cerebral microvasculature: Basic and clinical perspectives on stroke and glioma. *Microcirculation*. 2021;28: e12671.
138. Zhang J, Liu H, Tong H, et al. Clinical Applications of Contrast-Enhanced Perfusion MRI Techniques in Gliomas: Recent Advances and Current Challenges. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017; 2017:7064120.
139. Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26:1446-54.
140. Hu Y, Chen Y, Wang J, Kang JJ, Shen DD, Jia ZZ. Non-Invasive Estimation of Glioma IDH1 Mutation and VEGF Expression by Histogram Analysis of Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Front Oncol*. 2020; 10:593102.
141. Ahn SS, Shin NY, Chang JH, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neurosurg*. 2014; 121:367-73.
142. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175:207-19.
143. Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology*. 2008; 249:601-13.
144. Boxerman JL, Quarles CC, Hu LS, et al. Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast MRI protocol for use in high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2020; 22:1262-75.
145. Donahue KM, Krouwer HG, Rand SD, et al. Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. *Magn Reson Med*. 2000; 43:845-53.
146. Soliman RK, Gamal SA, Essa AA, Othman MH. Preoperative Grading of Glioma Using Dynamic Susceptibility Contrast MRI: Relative Cerebral Blood Volume Analysis of Intra-tumoural and Peritumoural Tissue. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 167:86-92.

147. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:1989-98.
148. Law M, Young R, Babb J, Pollack E, Johnson G. Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28:761-6.
149. Lu J, Li X, Li H. Perfusion parameters derived from MRI for preoperative prediction of IDH mutation and MGMT promoter methylation status in glioblastomas. *Magn Reson Imaging*. 2021; 83:189-95.
150. Tykocinski ES, Grant RA, Kapoor GS, et al. Use of magnetic perfusion-weighted imaging to determine epidermal growth factor receptor variant III expression in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012; 14:613-23.
151. Park YW, Ahn SS, Park CJ, et al. Diffusion and perfusion MRI may predict EGFR amplification and the TERT promoter mutation status of IDH-wildtype lower-grade gliomas [published correction appears in *Eur Radiol*. 2021; 31:1782.
152. Jung SC, Choi SH, Yeom JA, et al. Cerebral blood volume analysis in glioblastomas using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI: a comparison of manual and semiautomatic segmentation methods. *PLoS One*. 2013;8: e69323.
153. Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. 2015; 73:102-16.
154. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad KO, Barkhof F, Golay X. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. *Radiology*. 2016;28 :337-56
155. Alsaedi A, Doniselli F, Jäger HR, et al. The value of arterial spin labelling in adults glioma grading: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2019; 10:1589-601.
156. Yoo RE, Yun TJ, Hwang I, et al. Arterial spin labeling perfusion-weighted imaging aids in prediction of molecular biomarkers and survival in glioblastomas. *Eur Radiol*. 2020; 30:1202-11.
157. Oz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*. 2014; 270:658-79.
158. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115:146-53.
159. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br J Radiol*. 2016; 89:20150857.
160. Wang Q, Zhang H, Zhang J, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016; 26:2670-84.
161. Van Cauter S, De Keyzer F, Sima DM, et al. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol*. 2014; 16:1010-21.
162. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro Oncol*. 2018; 20:1573-83.
163. Li Y, Zhang ZX, Huang GH, et al. A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2021; 83:71-6.
164. Maynard J, Okuchi S, Wastling S, et al. World Health Organization Grade II/III Glioma Molecular Status: Prediction by MRI Morphologic Features and Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology*. 2021;298: E61.
165. Du N, Shu W, Li K, et al. An initial study on the predictive value using multiple MRI characteristics for Ki-67 labeling index in glioma. *J Transl Med*. 2023; 21:119.
166. Öncü S, Şerifoğlu İ, Arslan FZ, et al. Correlation of morphologic findings and apparent diffusion coefficient values with Ki-67 proliferation index in patients with glioblastoma. *The European Research Journal*. 2022; 8:790–9.
167. Hasse A, Dapash M, Jeong Y, et al. Correlation of post-contrast T1-weighted MRI surface regularity, tumor bulk, and necrotic volume with Ki67 and p53 in glioblastomas. *Neuroradiology*. 2019; 61:861-7.

168. Ahmadipour Y, Jabbarli R, Gembruch O, et al. Impact of Multifocality and Molecular Markers on Survival of Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019;122: e461-e466.
169. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res.* 2006; 12:143-147.
170. Theresia E, Malueka RG, Pranacipta S, et al. Association between Ki-67 Labeling index and Histopathological Grading of Glioma in Indonesian Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020; 21:1063-1068.
171. Faria MH, Gonçalves BP, do Patrocínio RM, de Moraes-Filho MO, Rabenhorst SH. Expression of Ki-67, topoisomerase IIalpha and c-MYC in astrocytic tumors: correlation with the histopathological grade and proliferative status. *Neuropathology.* 2006; 26:519-27.
172. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* 2013; 126:443-51.
173. Yang X, Xing Z, She D, et al. Grading of IDH-mutant astrocytoma using diffusion, susceptibility and perfusion-weighted imaging. *BMC Med Imaging.* 2022; 22:105.
174. Hempel JM, Schittenhelm J, Klose U, et al. In Vivo Molecular Profiling of Human Glioma: Cross-Sectional Observational Study Using Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Perfusion Imaging. *Clin Neuroradiol.* 2019; 29:479-91.
175. Xie Y, Li S, Shen N, et al. Assessment of Isocitrate Dehydrogenase 1 Genotype and Cell Proliferation in Gliomas Using Multiple Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci.* 2021; 15:783361.
176. Suvà ML, Tirosh I. The Glioma Stem Cell Model in the Era of Single-Cell Genomics. *Cancer Cell.* 2020; 37:630-6.
177. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018; 127:175-86.
178. Zeng A, Hu Q, Liu Y, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. *Oncotarget.* 2015; 6:30232-8.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-202.3.02-5911
Konu : Etik Kurulu Kararı

26/09/2024

Sayın Doç. Dr. Begümhan Baysal

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz 'Erişkin Glial Tümörlerde Ki - 67 Proliferasyon İndeksinin Konvansiyonel MRG, Difüzyon MRG, SWI ve Perfüzyon MRG Bulguları ile Öngörülmesi' isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 086A2640X8 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erişkin Glial Tümörlerde Ki - 67 Proliferasyon İndeksinin Konvansiyonel MRG, Difüzyon MRG, SWI ve Perfüzyon MRG Bulguları ile Öngörülmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Begümhan Baysal			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 827	Tarih: 29.08.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 086A2640X8 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyoistatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 086A2640X8 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

EK 2: İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ ÇALIŞMA İZİN ONAYI



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : E-15916306-604.01-259019270
Konu : Ass. Dr. Muhammet Arif KURŞUN'un
Araştırma İzni Hk.

07.11.2024

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİNE

İlgi : 30.09.2024 tarihli ve E-23898784-604.01-255280830 sayılı yazınız.

Hastanenizin ilgi sayılı yazısında konu olan Radyoloji Bölümü hekimlerinizden Ass. Dr. Muhammet Arif KURŞUN'un, "**Erişkin Glial Tümörlerde KI-67 Proliferasyon İndeksinin Konvansiyonel MRG, Difüzyon MRG, SWI ve Perfüzyon MRG Bulguları ile Öngörülmesi**" başlıklı araştırmasını, hastanenizde yapma talebi Birimimize iletilmiştir.

Söz konusu araştırma, Müdürlüğümüz Sağlık Hizmetleri Başkanlığı Araştırma, Basılı Yayım, Duyuru İçeriği Değerlendirme Komisyonunun **04.11.2024 tarih ve 2024/16** sayılı kararınca **uygun görülmüştür**. Çalışmanın kurumunuzun uygun gördüğü zaman diliminde yapılması (başvuru dosyasında belirtilen aralık gözetilerek), sürecin koordinasyonunun tarafınızca sağlanması, çalışmanın bitiminde bir nüshasını elektronik ortamda (CD halinde) Müdürlüğümüze teslim edilmesi gerektiği ve konunun başvuru sahibine tebliği hususunda;

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Opr. Dr. Zülfü KILIÇ
Başkan

Ek: Hastane Görüş Yazısı Hk.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: 27CC378A-8BC0-499F-839A-57156A0BBB60

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>

EK 3: TEZ ORJİNALLİK BEYAN FORMU

ERİŞKİN GLİAL TÜMÖRLERDE KI-67 PROLİFERASYON İNDEKSİNİN
KONVANSİYONEL MRG, DİFÜZYON MRG, SWI VE PERFÜZYON MRG
BULGULARI İLE ÖNGÖRÜLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **7**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **2**

2

pdffox.com

İnternet Kaynağı

% **1**

3

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

4

halksagligiokulu.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

www.turkjpath.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

docs.neu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

9

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**