

Primer beyin tümörleri: Proton manyetik rezonans spektroskopik analiz ve histopatolojik korelasyon

Primary brain tumors: Proton magnetic resonance spectroscopic analysis and histopathological correlation

Abdurrahim Dusak¹, Alpay Alkan¹, Özlem Aydagün¹, Çağatay Önal², Bülent Mızrak³, Kaya Saraç¹

ÖZET

Amaç: Primer beyin tümörlerinin tedavisindeki son gelişmeler, tümörün tanısı yanı sıra, tedavi etkinliğinin de değerlendirilmesi açısından, radyolojik görüntüleme yöntemlerine olan ilgiyi arttırmıştır. Konvansiyonel Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme primer beyin tümörlerinin tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte malignitelerinin derecelendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. MR spektroskopisi ile beyin lezyonlarında *in vivo* biyokimyasal değerlendirme yapılabilmektedir. Çalışmamızda MR spektroskopisinin primer beyin tümörlerinin ayırıcı tanısı ve malignitelerinin derecelendirilmesindeki yeri araştırıldı.

Yöntemler: Histopatolojik olarak primer beyin tümörü tanısı alan 23 olgu ile 31 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu incelendi. Tüm olgularda rutin konvansiyonel MR görüntüleme ile birlikte point resolved spectroscopy (PRESS) sekansı, single voksel MR spektroskopisi (TE: 31 ve 136 msn) elde edildi. MR spektroskopide kantitatif olarak metabolitler [N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), myoinositol (ml), lipid, laktat ve alanin] ile bunların kreatin (Cr)'e oranları ölçüldü.

Bulgular: Nöroglial primer beyin tümörlerinde NAA/Cr ve ml/Cr oranları azalmış, Cho/Cr, lipid/Cr ve laktat/Cr oranları artmış olarak saptandı. Menenjiomlardan oluşan ekstraaksiyel primer beyin tümörlerinde NAA saptanmadı, Cho/Cr oranı belirgin olarak artmış, ml/Cr, lipid/Cr ve laktat/Cr hafif artmış olarak saptandı. Alanin piki sadece menenjiomlarda saptandı. Yüksek grade'li nöroglial tümörlerde düşük grade'lilere göre NAA/Cr ve ml/Cr'de azalma, Cho/Cr, lipid/Cr ve laktat/Cr'de belirgin artma gözlemlendi.

Sonuç: MR spektroskopisi primer beyin tümörlerinin intraaksiyel ve ekstraaksiyel olarak sınıflandırılmasında, nöroglial primer beyin tümörlerinin ise; yüksek ve düşük grade'li olarak ayırımında konvansiyonel MR görüntüleme yöntemlerine, ek tanısal veriler sağlar. Primer beyin tümörlerinin ayırıcı tanısında ve malignite derecelerinin belirlenmesinde rutin konvansiyonel MR görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılmasının yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Manyetik rezonans spektroskopisi, beyin tümörleri, grade'leme.

ABSTRACT

Objective: Recent advances in treatment of primary brain tumors have increased the interest in radiological imaging in respect to both the diagnosis of tumor and the evaluation of the efficiency of therapy. Conventional Magnetic Resonance (MR) imaging is commonly used for diagnosis and follows up of the primary brain tumors, but it fails in grading of the tumors. MR spectroscopy permits *in-vivo* biochemical evaluation of brain lesions.

Methods: Twenty three patients with histopathologic diagnosis of primary brain tumor and control group consisting of 23 healthy volunteers were investigated. In addition to conventional MR imaging of all patients were underwent point resolved spectroscopy (PRESS) sequence via single voxel MR spectroscopy. Using MR spectroscopy, metabolites [N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), myo-inositol (ml), lipid, lactate and alanine] and their ratio to creatine (Cr) were measured quantitatively.

Results: MR spectroscopic imaging of neuroglial primary brain tumors revealed that the NAA/Cr and ml/Cr ratios were decreased. In extra axial primary brain tumors, which consist of meningioma, NAA wasn't detected, Cho/Cr ratio was remarkably increased, ml/Cr, lipid/Cr and lactate/Cr ratios were mildly increased. Alanine peak was detected only in meningioma. In high grade neuroglial tumors in proportion to low grade ones NAA/Cr and ml/Cr ratios were decreased, Cho/Cr, lipid/Cr and lactate/Cr ratios were remarkably increased.

Conclusion: MR spectroscopy provides extra information in classification of primary brain tumors as intra-axial and extra-axial, and in grading of neuroglial primary brain tumors as high grade or low grade. It was concluded that using conventional MR imaging in cooperation with MR spectroscopy is beneficial in differential diagnosis and in grading of primary brain tumors. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (2): 233-241

Key words: Magnetic resonance spectroscopy, brain tumors, grading

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Correspondence: Abdurrahim Dusak,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye Email: adusak@gmail.com

Received: 26.10.2013, Accepted: 26.02.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

GİRİŞ

Metastatik tümörler dışındaki beyin tümörlerinden oluşan primer beyin tümörlerinin insidansı her geçen gün biraz daha artmaktadır [1]. Primer beyin tümörlerinin tedavisinde son zamanlarda kaydedilen gelişmeler; tümörün tanısı yanısıra tedavi etkinliğinin de değerlendirilmesi açısından radyolojik görüntüleme yöntemlerine olan ilgiyi arttırmıştır [2].

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme mükemmel anatomik detay verebildiğinden dolayı beyin tümörlerinin tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır [3]. Ancak konvansiyonel MR görüntüleme, doku biyokimyası ile ilgili veri sağlayamadığından primer beyin tümörlerin sınıflandırılmasında, malignitelerinin belirlenmesi ve grade'lemesinde yetersiz kalmaktadır [4].

MR spektroskopisi, invaziv girişim gerektirmeden dokunun biyokimyasal içeriğini gösterebilen bir tanı yöntemidir [5]. MR spektroskopisi ile değişik intrakraniyal lezyonlara yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır [6,7]. Primer beyin tümörlerinde uzun ve kısa TE'li MR spektroskopisi, konvansiyonel MR görüntüleme ile birlikte değerlendirilerek histopatolojik korelasyonu ile yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [8,9].

Bu çalışmada MR spektroskopisi ile elde olunan biyokimyasal veriler; konvansiyonel MR görüntüleme ile birlikte değerlendirilerek intraaksiyel ve ekstraaksiyel primer beyin tümörlerinin ayırıcı tanısına katkısı ve nöroglial primer beyin tümörlerinin malignite derecesinin histopatolojik korelasyonu ile saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Histopatolojik olarak primer beyin tümörü tanısı alan 15'i erkek, 8'i kadın 23 olgu çalışmaya alındı. Ortalama yaş 38 ± 17 yıl (12-77 yıl) idi.

Kontrol grubu travma hikayesi, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı bulunmayan, MSS'ini etkileyen ilaç kullanmayan ve çekilen MR görüntülerinde MSS'inde patolojik bulgu saptanmayan 15'u erkek, 8'si kadın 23 gönüllü olgudan oluşturuldu. Ortalama yaş 36 ± 10 yıl (19-53 yıl) idi.

Çalışma 1.5 T süperiletken magnet (Gyrosan InterMaster, Philips, Hollanda) ve head coil kullanılarak yapıldı. Olgulara herhangi bir anestezi ajanı verilmedi.

MR spektroskopisi

Referans görüntüler, aksiyel, koronal ve sagittal planlarda; T2 ağırlıklı (TR: 4530 msn, TE: 100 msn)

olarak alındı. Tümör sınırlarının net olarak ayırt edilemediği olgularda kontrastlı T1 ağırlıklı (TR: 450 msn, TE: 15 msn) yada FLAIR (TR: 6000 msn, TE: 110 msn, TI: 2000 msn) görüntüler kullanıldı. Manyetik alan homojenitesinin düzenlenmesi (automatic shimming) ve su baskılaması ardından PRESS sekansı kullanılarak 'single voksel' MR spektroskopisi kısa TE (spectral band: 1000 Hz, matrix: 128x256, TR: 2000 msn, TE: 31 msn) ve uzun TE (spectral band: 1000 Hz, matrix: 128x256, TR: 2000 msn, TE: 136 msn) olarak uygulandı. Voksel boyutu (15x15x15 mm) olup, voksel yerleştirilirken tümörün solit komponentini kapsayacak, normal beyin dokusuna %20'den fazlasının taşmayacak şekilde yerleştirildi. Kontrol grubunda voksel tümörlü olgulardaki benzer lokalizasyonlara yerleştirildi.

MR spektroskopisi fourier transformation öncesi eddy akımının düzeltilmesi için 2048 zaman aralığı ve 128 ms zayıf gaussian filtresi seçildi. Fourier transformation sonrası row data'dan manuel olarak 'base line' düzeltmesi yapıldı. Metabolit pikleri, uzun TE (136 msn) MR spektroskopiden; NAA (2.02 ppm), kreatin (3.02 ppm) ve kolin (3.2 ppm), kısa TE (31 msn) MR spektroskopiden ise ml (3.56 ppm), alanin (1.56 ppm), laktat (1.4 ppm) ve lipid (1.3 ppm ve 0.9 ppm) alındı. Standardizasyonun sağlanması ve farklı olgularda karşılaştırılabilmesi için metabolitlerin kreatine oranları (NAA/Cr, Cho/Cr, ml/Cr, Ala/Cr, (lac + lp1.3)/Cr, lp0.9/Cr) kullanıldı.

Veriler tanıdan ve birbirinden habersiz iki radyolog tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik korelasyon

Primer beyin tümörleri yerleşim yerine göre ekstraaksiyel (menenjiomlar; n=6, ortalama yaş: 42 ± 14 yıl) ve intraaksiyel (nöroglial tümörler; n=17, ortalama yaş: 38 ± 17 yıl) olarak gruplandırıldı. Nöroglial tümörler malignite derecelerine göre sınıflandırıldı. Histopatolojik sınıflandırma ve grade'lemede WHO 2000 kriterleri esas alındı. Nöroglial tümörlerin grade I ve II olanları düşük grade'li (n=8, ortalama yaş 36 ± 7 yıl), grade III ve IV olanları ise yüksek grade'li (n=9, ortalama yaş: 39 ± 24 yıl) olarak gruplandırıldı (Tablo 1).

İstatistiksel analiz

İntraaksiyel ve ekstraaksiyel primer beyin tümörleri, düşük grade'li ve yüksek grade'li nöroglial tümörler, nörokimyasal metabolitler bakımından değerlendirildi.

Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) programı (versiyon 11.00; One-way ANOVA) verilerin değerlendirilmesi için kullanıldı. Her

grup için ortalama değerler ve standart sapmaları belirlendi. Tukey testi uyumluluk derecelerinin he-

saplanmasında kullanıldı. Saptanan $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Primer beyin tümürlü olgular ve sınıflandırılmaları gösterilmiştir.

Olgular	n	
	Anaplastik astrositom (grade III)	3
	GBM (grade IV)	2
Yüksek gradeli nöroglial tümörler (n=9)	Anaplastik ependimom (grade III)	1
	Oligodendrogliom (grade III)	1
	Kompozite tm (yüksek grade gangliogliom+medulloblastom)	1
	Medulloblastom (grade IV)	1
	Pilositik astrositom (grade I)	1
	İnfiltratif astrositom (Grade II)	5
İntraaksiyel primer beyin tümörleri	Düşük gradeli nöroglial tümörler (n=8)	1
	Gangliositom (grade I)	1
	Oligodendrogliom (grade II)	1
	Transisyonel (miks) tip menenjiomlar	3
Ekstraaksiyel primer beyin tümörleri	Menenjiom (n=6)	2
	Meningotelial menenjiomlar	2
	Kordoid menenjiom	1
Toplam		23

BULGULAR

Primer beyin tümörleri kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı olarak; NAA/Cr ve ml/Cr oranlarında azalma, Cho/Cr oranlarında artma saptandı. Nöroglial tümörlerde kontrol grubunda izlenmeyen lipid-laktat pikleri izlendi. Ekstraaksiyel primer beyin tümörlerinde (menenjiomlar) Cho/Cr ve ml/Cr oranlarında artma, kontrol grubunda izlenmeyen Alanin ve lipid (0.9 ppm) pikleri izlendi ancak lipid (1.3 ppm) piki saptanmadı. Menenjiomlarda NAA saptanmadı ancak bazı olgularda izlenen NAA pikleri parsiyel volum artefaktı yada base line artefaktı olarak değerlendirildi.

İntraaksiyel (nöroglial) ve ekstraaksiyel (menenjiomlar) primer beyin tümörleri karşılaştırıldı. İntraaksiyel tümörlerde NAA/Cr yüksek, ml/Cr düşük izlendi, ekstraaksiyel tümörlerde Cho/Cr yüksek izlendi. Ekstraaksiyel tümörlerde alanin piki, intraaksiyel tümörlerde ise lipid-laktat piki (1.3 ppm) saptandı (Tablo 2).

Nöroglial tümörlerde, NAA/Cr ve ml/Cr de azalma, Cho/Cr de artma ve ayrıca lipid-laktat pikleri izlendi. Düşük grade'li nöroglial tümörlerde, NAA/Cr ve ml/Cr artış saptandı (Resim 1). Yüksek grade'li nöroglial tümörlerde ise Cho/Cr, lipid(0.9-1.3 ppm)/Cr ve laktat/Cr oranlarında artış saptandı (Resim 2, 3; Tablo 3).

Tablo 2. İntraaksiyel ve ekstraaksiyel olarak sınıflandırılan primer beyin tümörlerinin MR spektroskopik verileri karşılaştırıldı. Metabolitlerin Cr'e oranları ve p değerleri gösterilmiştir.

	İntraaksiyel (nöroglial tümörler)	Ekstraaksiyel (menenjiomlar)	p
NAA/Cr	0,54±0,25	-	<0,01
Cho/Cr	3,62±2,57	6,10±3,29	0,01
ml/Cr	0,38±0,15	1,33±0,33	<0,01
Ala/Cr	-	2,97±1,17	<0,01
lk+lp(1.3)	7,68±6,52	-	<0,01
lp(0.9)	3,56±2,62	2,38±0,70	0,22

Tablo 3. Düşük ve yüksek grade'li nöroglial tümörlerin MR spektroskopik verileri karşılaştırıldı. Metabolitlerin Cr'e oranları ve p değerleri gösterilmiştir.

	Yüksek gradeli nöroglial tümörler	Düşük gradeli nöroglial tümörler	p
NAA/Cr	0,39±0,12	0,70±0,27	0,01
Cho/Cr	4,83±3,07	2,26±0,53	0,01
ml/Cr	0,26±0,61	0,52±0,07	<0,01
lk+lp(1.3)	11,28±6,61	3,64±3,48	<0,01
Lp(0.9)	5,21±2,58	1,70±0,79	<0,01

Tablo 4. Düşük gradeli nöroglial tümörler ve menenjiomların MR spektroskopik verileri karşılaştırıldı. Metabolitlerin Cr'e oranları ve p değerleri gösterilmiştir.

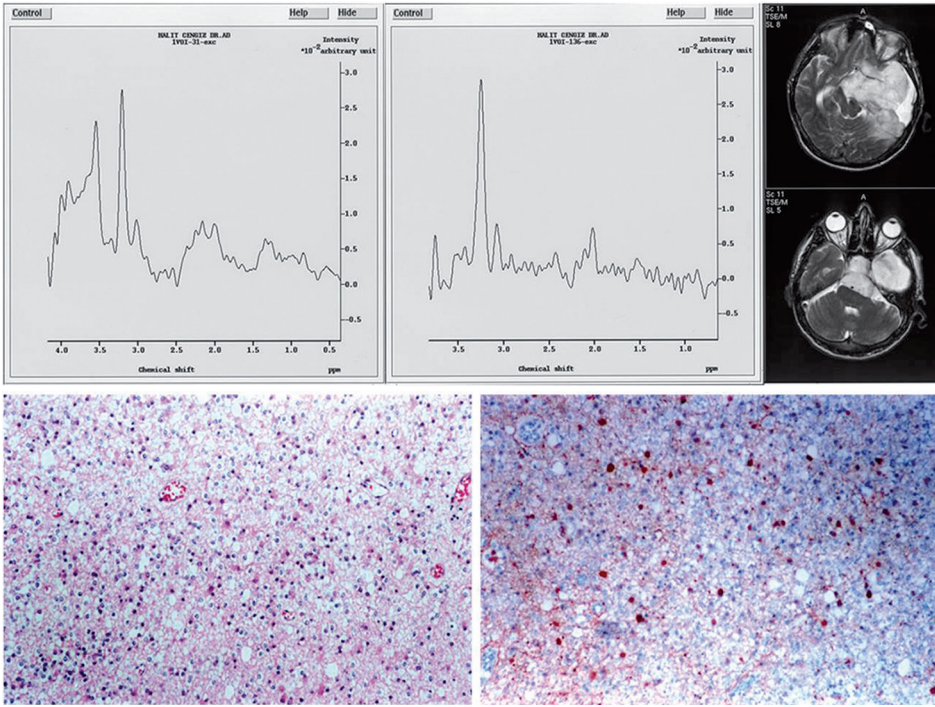
	Menenjiom	Düşük gradeli nöroglial tümör	p
NAA/Cr	-	0,70±0,27	<0,01
Cho/Cr	6,10±3,29	2,26±0,53	<0,01
ml/Cr	1,33±0,32	0,52±0,07	<0,01
Ala/Cr	2,97±1,18	-	<0,01
lk+lp(1.3)	-	3,64±3,48	<0,01
Lp(0.9)	2,38±0,70	1,70±0,79	<0,01

Menenjiomlarda düşük grade'li nöroglial tümörlere göre Cho/Cr belirgin artmış, lipid (0.9 ppm)/Cr ise azalmış izlendi (Resim 4). Menenjiomlarda yüksek grade'li nöroglial tümörlere göre Cho/Cr artmış

izlendi. Lipid (0.9 ppm)/Cr te anlamlı fark saptanmadı. Menenjiomlarda NAA, laktat ve lipid (1.3 ppm) pikleri saptanmadı. Alanin piki sadece menenjiomlarda saptandı (Tablo 4; Tablo 5).

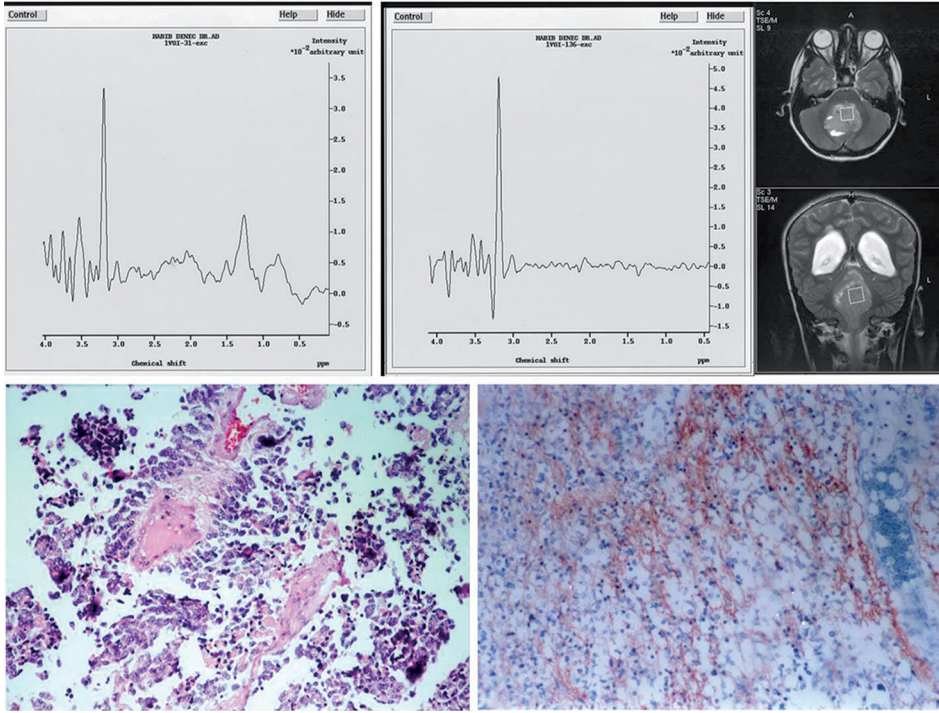
Tablo 5. Yüksek gradeli nöroglial tümörler ve menenjiomların MR spektroskopik verileri kreatine oranları ve p değerleri gösterilmiştir.

	Menenjiom	Yüksek gradeli nöroglial tümör	p
NAA/Cr	-	0,39±0,12	0,02
Cho/Cr	6,10±3,29	4,83±3,07	<0,01
ml/Cr	1,33±0,32	0,26±0,61	<0,01
Ala/Cr	2,97±1,18	-	<0,01
lk+lp(1.3)	-	11,28±6,61	<0,01
Lp(0.9)	2,38±0,70	5,21±2,58	>0,05



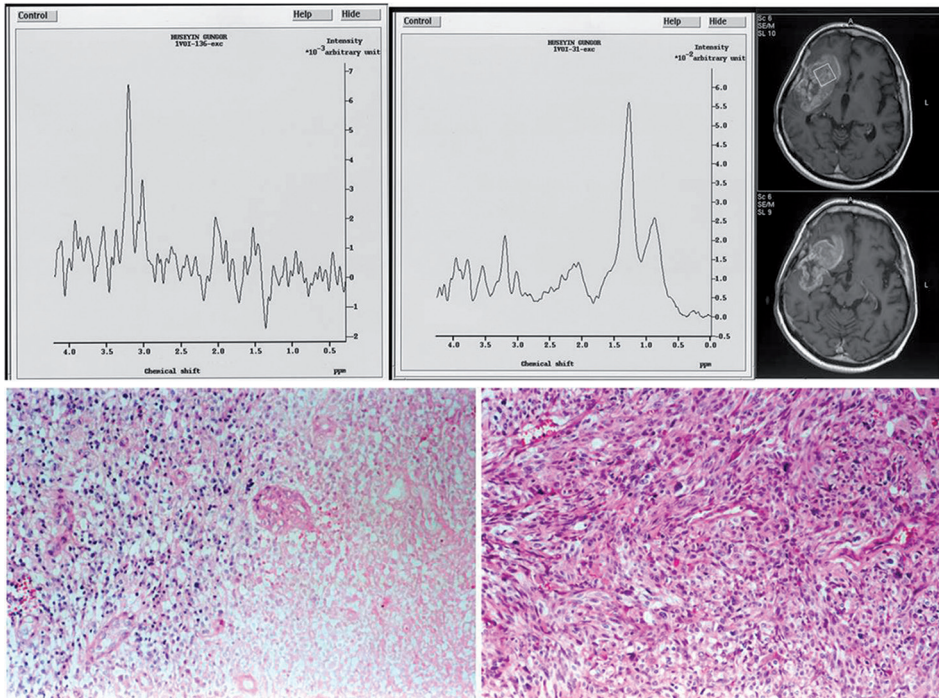
Resim 1. Yutma güçlüğü, bayılma ve yürüme güçlüğü şikayetleri bulunan 41 yaşında erkek olgu (oligodendroglioma (WHO grade II)). Axial T2 ağırlıklı MR görüntülemeye; dördüncü ventrikülü komprese eden heterojen sinyal özelliğinde solit kitle izlenmektedir. (a, b): Kısa ve uzun TE (31 ve 136 msn) MR spektroskopisinde belirgin olarak artmış kolin piki, belirgin olarak azalmış NAA piki, azalmış kreatin ve ml pikleri ile birlikte orta derecede artmış lipid ve laktat pikleri izlenmektedir. Histopatolojik preparatlarda ise (c): Friedegg. Görünümü oluşturan vaküoller tarzında görü-

nüm oluşturan, hiperselülarite ve selüler atipi gösteren tümör dokusu izleniyor (Hematoksilen-Eozin (H-E)x100). (d): tümör dokusunun nöroglial kökenli olduğunu gösteren glial fibrillary acidic protein GFAP pozitif boyanma izleniyor (GFAPx100).



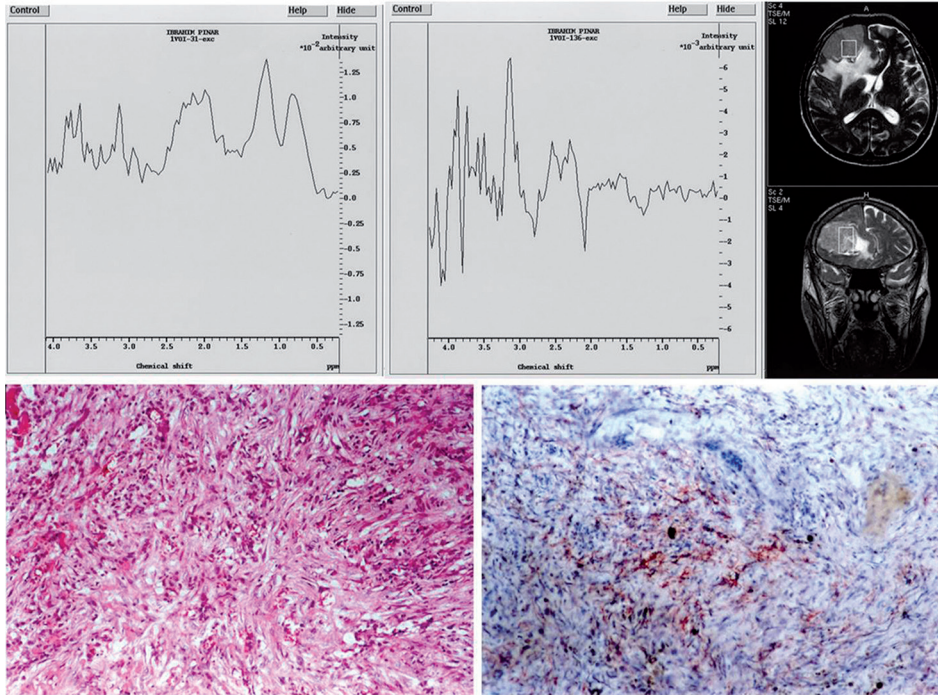
Resim 2. Baş ağrısı, kusma ve dengesiz yürüme şikayetleri bulunan gittikçe artan 12 yaşında erkek olgu (anaplastik ependimoma (WHO grade III). Aksiyel ve coronalsagittal T2 ağırlıklı MR görüntülemeye; dördüncü ventrikülü komprese eden heterojen sinyal özelliğinde solid kitle izlenmektedir. (a) Kısa TE (31msn) ve (b) uzun TE (136 msn) MR spektroskopide belirgin olarak artmış kolin piki, belirgin olarak azalmış NAA piki, azalmış kreatin ve ml pikleri ile birlikte orta derecede artmış lipid ve laktat pikleri izlenmektedir. Histopatolojik preparatlarda ise (c) papiller yapılar oluşturan hiper-

selülarite ve selüler atipi gösteren tümör dokusu izleniyor (H-Ex100), (d) tümör dokusunun nöroglial kökenli olduğunu gösteren GFAP pozitif boyanma izleniyor (GFAPx100).



Resim 3. Baş ağrısı ve bulantı şikayetleri bulunan 61 yaşında erkek olgu (Glioblastoma multiforme (WHO grade IV). Aksiyel kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntülemeye; temporo-pariyetal yerleşimli kistik nekrotik alanlar içeren, heterojen kontrastlanma gösteren solit kitle izlenmektedir. (a) Kısa TE (31msn) ve (b) uzun TE (136 msn) MR spektroskopide artmış kolin, azalmış kreatin ve belirgin olarak azalmış ml pikleri ile birlikte belirgin olarak artmış lipid-laktat pikleri izlenmektedir. Laktat piki uzun TE'de ters pik olarak izlenmektedir. NAA piki belirgin azalmıştır.

Histopatolojik preparatlarda (c) tümör dokusuna ait nekroz alanları, vasküler proliferasyon ve hiperselülarite izleniyor (H-Ex100), (d) sarkomatöz görüntü şeklinde belirgin atipi gösteren hücreler ve hiperselüler tümör dokusu izlenmektedir.



Resim 4. Baş ağrısı ve uykuya meyil şikayeti bulunan 60 yaşında erkek olgu (Meningotelyal menenjioma). Aksiyel ve koronal T2 ağırlıklı MR görüntülerde, frontal bölgede ekstraaksiyel yerleşimli, izo-hafif hiperintens sinyal özelliğinde düzgün sınırlı yer kaplayıcı lezyon ve komşu beyaz cevher ödemi izlenmektedir. (a) Kısa TE (31msn) ve (b) uzun TE (136 msn) MR spektroskopide belirgin olarak artmış kolin, azalmış kreatin ve ml pikleri ile birlikte artmış lipid (0.9 ppm) piki ve belirgin alanin piki izlenmektedir. Uzun TE'li MR spektroskopide alanin ters pik

olarak izlenmektedir. Belirgin azalmış olarak izlenen NAA piki voksel pozisyonuna bağlı parsiyel volüm artefaktı olarak değerlendirildi. Histopatolojik preparatlarda ise (c) stoplazma sınırları belirsiz hücrelerden oluşan menenjiom görünümü izleniyor (H-Ex100), (d) İmmünohistokimyasal epitelyal membran antijen (EMA) pozitif boyama izlenmektedir.

TARTIŞMA

Son yıllarda tümör biyolojisi ve onkogenezis konusunda gelişmeler kaydedilmiş olup primer beyin tümörlerinde histopatolojik olarak tümörün proliferasyon indeksi ile malignite derecesinin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır [9]. Primer beyin tümörlerinde sağkalım oranları, erken tanı, doğru grade'leme ve ileri tümör cerrahi teknikleriyle artış göstermektedir [10]. Primer beyin tümörlerinde MR temel morfolojik görüntüleme yöntemidir. Yeni görüntüleme yöntemleri ile erken ve doğru tanı artmaktadır [11]. Düşük ve yüksek grade'li nörogliyal tümörlerin ayırımında difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ve ADC haritalamanın yararlı olduğu, ancak bazı olgularda yetersiz kaldığı bildirilmektedir [12,13]. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri primer beyin tümörlerinde morfolojik görüntüleme yöntemlerine ek veriler sağlar [14]. MR spektroskopisi, SPECT ve PET metabolik veriler sağlama bakımından nöroradyolojiye önemli tanısal katkı sağlar [10]. Metabolik veriler sağlama, konvansiyonel MR görüntüleri ile birlikte elde olunabilmesi, radyasyon içermemesi, ek maliyet getirmemesi MR spektroskopinin üstünlükleridir [15]. MR spektroskopisi non-invaziv olarak, dokunun biyokimyasal olarak değerlendirir; membran proliferasyonu, nöronal yi-

kım ve tümör dokusundaki nekrotik değişimi gösterir [16]. MR spektroskopisi ve SPECT verilerinin histopatolojik immünohistokimyasal korelasyonu ile nörogliyal tümörlerin proliferasyon aktivitelerini benzer şekilde yansıttığı gösterilmiştir [10,17].

Primer beyin tümörlerin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesinde kullanılacak uygun sekansın seçilmesinde bazı görüş ayrılıkları bulunmaktadır [18]. Uzun TE MR spektroskopisi ile birlikte kısa TE (136 msn) ile daha fazla metabolit saptanabilir [8]. Hücresel yada makroskobik düzeydeki nekrozu göstermesi bakımından tanısal değer taşıyan lipidlerin relaksasyon zamanları çok kısa olduğu için ancak kısa TE MR spektroskopisi ile lipid-laktat bileşik pik olarak izlenir [19]. Kısa TE'li MR spektroskopisi ml gibi önemli bir metaboliti saptayabilmesi bakımından da önemlidir [20]. Uzun TE (136 msn) MR spektroskopide, NAA, kreatin ve kolin gibi temel metabolitler, kısa TE'ye göre daha belirgin olarak saptanır. Uzun TE değerlerinin tercih sebebi daha iyi bir su baskılama ve lipid kontaminasyonunun en aza indirilmesidir [13]. Çalışmamızda kısa ve uzun TE'li MR spektroskopisi birlikte değerlendirdik. Kısa TE ile ml, lipid ve laktat pikleri, uzun TE ile de NAA, kreatin ve kolin pikleri değerlendirildi. Lipid ve ml gibi tümör grade'lemesinde önemli metabolitler kısa TE'li MR spektroskopisi ile saptandı.

Tümörün kontrastlanma gösteren sınırlarını içerecek şekilde yerleştirilen voksel ile elde olunan MR spektroskopisi tümörün histopatolojisini optimal olarak yansıttığı gösterilmiştir. Tümörün santraline yerleştirilen vokselde MR spektroskopisi ile histopatolojik tanı uyumsuzluğunu bulunabilir [21]. Düşük dozda kullanılan paramanyetik kontrast maddenin kolin pikini etkilemediği bildirilmiştir [22]. Çalışmamızda MR spektroskopisi lezyonların solid kısımlarından elde olundu. Tümör sınırlarının daha iyi belirlenmesi ve vokselin optimal doğrulukta yerleştirilebilmesi için kontrast madde kullanıldı.

Nörokimyasal metabolitler tümör, travma, iske-mi, epilepsi, hipoglisemi, hipoksi ve bazı dejeneratif hastalıklar nedenlerle ortaya çıkabilen nöronal hasar sonucu değişebileceği bildirilmiştir [23]. Normal beyin MR spektroskopisi yaş, cinsiyet, beynin gelişimi ve beynin değişik bölgelerinden elde olunmasına göre farklılıklar gösterir [16]. Çalışmamızda primer beyin tümörlü olgular ile kontrol grubu farklılıklarının ortadan kaldırılması için mümkün olduğu kadar benzer yaş ve cinsiyet gruplarından oluşturuldu ve voksel primer beyin tümörleri ile benzer lokalizasyonlara yerleştirildi.

MR spektroskopik metabolitler literatürde farklı şekillerde değerlendirilmiştir. Metabolitlerin primer beyin tümörleriyle ilişkilerinin araştırıldığı; bazı çalışmalarda metabolitler tek tek ele alınmış, bazılarında ise farklı kombinasyonlar kullanılmıştır [22]. NAA, işlevsel nöron belirleyicisi olup nöronal hasar oluşturan yada infiltratif özelliği ile beyin dokusunun yerini alan patolojiler, NAA'yı düşürdüğü, NAA'nın düşüklüğün tümör malignitesi ile dolayısıyla olgunun sağkalımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [24]. Çalışmamızda primer beyin tümörlerinde, azalmış NAA seviyeleri saptandı. İnfiltratif tümörlerin kontrastlanma göstermeyen kesimlerinde de NAA azalma saptandı.

Kolin piki hücre membranlarının işlevsel ve yapısal önemli rolü bulunan fosfokolin ve gliserofosfokolin gibi fosfolipit metabolizmasından kaynaklanır. Bu nedenle artmış kolin, artmış membran turnover'i ve artmış proliferasyonu gösterir [25]. Kolin seviyesi malignite ile her zaman korelasyon göstermeyebilir. Artmış kolin seviyesine azalmış kreatin seviyesinin eşlik etmesi malignite açısından anlamlıdır [25]. Çalışmamızda primer beyin tümöründe artmış kolin piki saptandı. Menenjiomlarda, belirgin kolin pikinin saptanması özellikle yüksek grade'li tümörler ile ayırımında yetersiz kaldı.

Miyoinositol Protein-C kinaz aktivitesi ile ilişkili olup proteolitik enzimlerin üretiminde rol aldığından,

infiltratif nöroglial tümörlerde ml seviyesinde artış bildirilmiştir [18]. Ancak tümörün grade'i arttıkça ml azaldığı, yüksek grade'li tümörlerde düşük, düşük gradeli tümörlerde ise yüksek bulunmuştur [25]. Çalışmamızda ml/Cr oranında yüksek ve düşük gradeli nöroglial tümörlerin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Düşük grade'li nöroepitelial tümörlerde ve menenjiomlarda artmış, yüksek grade'li nöroglial tümörlerde ise azalmış ml/Cr oranları saptandı.

Lipid seviyesi yapılan invitro çalışmalarda histopatolojik mikro yada makro nekrozun derecesi ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Nekrozun saptanması tümör grade'lemesinde tanısız veriler sağlar [19]. Laktat beyinde anaerobik glikoliz durumunda üretilir ve hipermetabolik glukoz tüketimini ve hipoksiyi gösterir. Lipid-laktat piki saptanan bölgelerde kan-beyin bariyerinin bozulduğunu ve bu alanların; MR görüntülemeye kontrastlanma gösteren alanlar olduğu gösterilmiştir [20]. Çalışmamızda yüksek gradeli nöroglial tümörlerde artmış lipid-laktat pikleri saptandı. Kısa TE'li MR spektroskopide izlenen lipid-laktat bileşik pikleri ile yüksek grade'li nöroglial tümörlerin grade'lemesinde önemli katkı sağladı.

Alanin 1.5 ppmde defaze J-coupled double pik olarak saptanır. Laktat piki ile benzer özelliklere sahiptir. Menenjiomların en belirgin ayırt edici özelliği alanin pikinin saptanmasıdır [26]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak menenjiomlarda artmış lipid piki saptandı. Ayırıcı tanı için; bazı olgularda yeterli olmayan, diğer piklerle birlikte alanin pikinde değerlendirilmesi ile ekstraaksiyel tümörlerin ayırımında ve grade'lemesinde konvansiyonel MR görüntülemeye tanısız veriler sağladığı gösterildi.

Difüz astrositomalar belirgin kontrastlanma göstermediklerinden konvansiyonel MR görüntüleme ile tanıları genellikle zor olup iskemi, enfakt ve enflamatuar süreçlerle ayırıcı tanısı önemlidir. MR spektroskopisi difüz astrositomaların cerrahi rezeksiyonlarında, post operatif rezidü yada nükslerinin takibi ile tedavi protokollerinin oluşturulmasında mortalite ve morbidite açısından konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine katkı sağladığı gösterilmiştir [23,27].

Primer beyin tümörlerinin gradelemesinde MR spektroskopisi kullanılmıştır. Kolin artışının tümör grade'yle ilişkili olduğu gösterilmiştir [3]. Ancak, literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada kolin değerlerinin nöroglial tümörlerin maligniteleriyle uyumlu olmadığı bildirilmiştir [22]. Yüksek grade'li nöroglial tümörlerin MR spektroskopisinde

tümörlerin grade'yle uyumlu olarak, kolin pikinde artış bildirilmiştir [11,25]. Yapılan diğer bir çalışmada, kolin seviyesindeki en belirgin artışın embriyonel nöroglial tümörlerde (PNET ve medulloblastom) saptanmıştır [23].

Yapılan bir çalışmada düşük grade'li nöroglial tümörlerin MR spektroskopisinde proliferatif bir tümör lehine değerlendirilen artmış kolin piki saptanmış, ancak histopatolojide, proliferatif aktivitesinin olmadığı bildirilmiştir [28]. Grade II astroblastomada yapılan MR spektroskopisi çalışmasında; azalmış NAA, artmış kolin piki ile birlikte lipid ve miyoinositol pikleri saptanmıştır [29]. Diğer bir çalışmada ise, düşük gradeli tümörlerde saptanan ml piki tümör gradelemesinde önemli olduğu, düşük grade'li tümörlerde artmış olduğu bildirilmektedir [18].

Literatürde ilk defa çalışmamızda primer beyin tümörlerinde, kısa ve uzun TE'li MR spektroskopisi birlikte değerlendirilmiştir. Kısa TE ile ml ve lipid-laktat pikleri, uzun TE ile NAA ve Cho pikleri değerlendirildi.

Yüksek grade'li nekrotik alan içeren nöroglial tümörlerde artmış kolin pikine belirgin lipid-laktat pikleri de eşlik ettiği bildirilmiştir [7]. Nöroglial tümörlü olgularda yapılan MR spektroskopisi çalışmasında; lipid seviyesinde, düşük ve yüksek gradeli tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır [19]. Çalışmamızda yüksek grade'li nöroglial tümörlerde NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr, lipid/Cr ve laktat/Cr oranlarında ise belirgin bir artış saptandı. NAA/Cr oranındaki azalma yüksek grade'li nöroglial tümörlerde belirgin olup en düşük olarak GBM ve medulloblastomda saptandı.

Nöroglial tümörlerde NAA seviyelerindeki azalma tümörün grade'yle ters ilişkili olup yüksek grade'li tümörlerde belirgin düşük olarak saptanmıştır [30]. İntraaksiyel tümörlerde NAA seviyesi azalmakla birlikte genellikle saptanır, ancak ekstraaksiyel tümörlerde NAA saptanmaz [5]. Ekstraaksiyel tümörlerin prototipi olan menenjiomların ayırıcı tanılarında MR spektroskopisi kullanılmaktadır [30]. Menenjiomların ayırımında artmış Cho/Cr oranlarına belirgin lipid – laktat pikinin eşlik etmemesi tanısal değer taşıdığı bildirilmiştir [31]. Menenjiomlarda NAA'nın düşük miktarlarda da olsa saptanması alışılmadık bir durum olmayıp voksel kontaminasyonu parsiyel volum artefaktına bağlıdır. Menenjiomlarda, NAA saptanması anaplastik menenjiom açısından da anlamlı olabileceği bildirilmektedir [21]. Menenjiomdaki Cho/Cr oranı belirgin olarak artması bu lezyonlarda kolin artışı yanı sıra kreatinin de göreceli olarak azalmasına bağlıdır. Menenjiomlarda ve

yüksek gradeli nöroglial tümörlerde her ikisinde de artmış kolin piki saptandığından ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı, lipid piki özellikle GBM'de olmak üzere yüksek grade'li tümörlerde belirgin artmış olarak saptanırken menenjiomlarda belirgin değildir [19]. Menenjiomların en belirgin ayırt edici özellikleri 1.5 ppmde defaze J-coupled double pik olarak kendini gösteren alanındır [31]. Çalışmamızda menenjiomlarda literatür ile uyumlu olarak; NAA, laktat ve lipid (1.3 ppm) pikleri saptanmadı, kolin pikinde belirgin artış saptandı.

Primer beyin tümörlerinde sadece morfolojik görüntüleme yöntemleri ile tanıya gidilmeye çalışılması üstesinden gelinmesi gereken önemli bir sorundur [7,8]. MR spektroskopinin küçük oranlarda şüpheli tanıya götürebileceği bildirilmiştir, ancak MR spektroskopinin konvansiyonel MR görüntüleme ile birlikte değerlendirilmesi, tanısal değerini arttırdığı bildirilmiştir [13,25]. Gittikçe yaygınlaşan 3 Tesla MR aygıtları ile elde olunan MR spektroskopide artefaktlar azaltılmış olup daha kısa sürelerde, optimize metabolit pikleri elde olunabilmektedir [31].

Sonuç olarak, NAA/Cr'de azalma Cho/Cr'de artma tümör biyokimyasında klasikleşmiş MR spektroskopik verilerdir. Kısa TE (NAA, kolin ve kreatin) ve uzun TE (myoinositol, alanin, lipid ve laktat) MR spektroskopisi ile saptanan metabolitlerin birlikte değerlendirilmesi, primer beyin tümörlerinin sınıflandırma ve grade'lemesinde, konvansiyonel MR görüntüleme yöntemlerine tanısal katkı sağlamıştır. Primer beyin tümörlerinde, kısa ve uzun TE'li MR spektroskopisi, konvansiyonel MR görüntüleme ile birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002;4:278-299.
2. Sharma S, Karak AK, Sarkar C, et al. A grading study of gliomas using computer aided malignancy classification and histologic morphometry. *J Neurooncol* 1996;27:75-85.
3. Okamoto K, Ito J, Takahashi K, et al. MRI of high-grade astrocytic tumors: early appearance and evolution. *Neuroradiol* 2002;44:395-402.
4. Sole AD, Falini A, Ravasi L, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumors. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1851-1872.
5. Dowling C, Bollen AW, Nomorski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:604-612.

6. Alkan A, Kutlu R, Siğirci A, et al. MR spectroscopy in the differential diagnosis of focal brain lesions in neurofibromatosis type 1 patients. *Tani Girişim Radyol* 2003;9:166-170.
7. Hakyemez B, Parlak M. İntrakranial kistik ya da nekrotik kitlelerde proton MR spektroskopinin klinik tanıya katkısı. *Tani Girişim Radyol* 2002;8:182-186.
8. Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, et al. Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single-voxel and point-resolved spatially localised proton spectroscopy of brain. *Neuroradiol* 2001;43:353-363.
9. Li X, Lu Y, Pirzkall A, et al. Analysis of spatial characteristics of metabolic abnormalities in newly diagnosed glioma patients. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:229-237.
10. Wu W-C, Chen CY, Chung H-W, et al. Discrepant MR spectroscopy and perfusion imaging results in a case of malignant transformation of cerebral glioma. *AJNR* 2002;23:1775-1778.
11. Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR* 2002;23:520-527.
12. Go KG, Kamman RL, Mooyaart EL, et al. Localised proton spectroscopy and spectroscopic imaging in cerebral gliomas, with comparison to positron emission tomography. *Neuroradiol* 1995;37:198-206.
13. Tzika AA, Zarifi MK, Goumnerova L, et al. Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, Hemodynamic, and Diffusion MR Imaging Compared with MR Spectroscopic Imaging. *AJNR* 2002;23:322-333.
14. Go KG, Kamman RL, Mooyaart EL, et al. Localised proton spectroscopy and spectroscopic imaging in cerebral gliomas, with comparison to positron emission tomography. *Neuroradiol* 1995;37:198-206.
15. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of human brain tumors: assessment of differences between tumor types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003;13:582-591.
16. Grachev ID, Apkarian V. Chemical heterogeneity of the living human brain: A proton MR spectroscopy study on the effects of sex, age, and brain region. *NeuroImag* 2000;11:554-563.
17. Möller-Hartmann WM, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiol* 2002;44:371-381.
18. Gutowski HJ, Gomez-Anson B, Torpey N, et al. Oligodendroglial gliomatosis cerebri: 1H-MRS suggests elevated glycine/inositol levels. *Neuroradiol* 1999;41:650-653.
19. Gotris ED, Fountas K, Kapsalaki E, et al. In vivo MR spectroscopy: The diagnostic possibilities of lipid resonances in brain tumors. *Anticancer Research* 1996;16:1565-1568.
20. Manton DJ, Lowry M, Rowland-Hill C, et al. Combined proton MR spectroscopy and dynamic contrast enhanced imaging of human intracranial tumours in vivo. *NMR Biomed* 2000;13:449-459.
21. Lee PL, Gonzales RG. Magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2000;12:199-204.
22. Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. *AJNR* 2002;21:1084-1089.
23. Liu ZL, Zhou Q, Zeng QS, et al. Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using diffusion-weighted imaging-guided single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy. *J Int Med Res* 2012;40:76-84.
24. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P-R, Mallet J-J, Sappey-Marinié D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR* 2002;22:119-127.
25. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784-1791.
26. Youkilis AS, Park P, McKeever PE, Chandler WF. Parasagittal ependymoma resembling falx meningioma. *AJNR* 2001;22:1105-1108.
27. Sener RN. Astroblastoma: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy. *Comput Med Imaging Graph* 2002;26:187-191.
28. Spampinato MV, Smith JK, Kwock L, et al. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *AJR* 2007;188:204-212.
29. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myoinositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR* 2000;21:1645-1649.
30. Kwock L, Smith JK, Castillo M, et al. Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:859-868.
31. Yoneoka Y, Fujii Y, Takahashi, Nakada T. Pre-operative histopathological evaluation of meningiomas by 3.0T T2R MRI. *Acta Neurochir* 2002;144:953-957.