



Yüksek Dereceli Glial Tümörlerde Tedavi Sonrası Radyolojik Görüntüleme

Radiological Imaging after Treatment in High-Grade Glial Tumor

Özlem Alkan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, ADANA

Cukurova Medical Journal 2015;40(4):641-653.

ABSTRACT

High-grade glial tumors are the most common primary brain tumor in adults. The current standard of care for high-grade glial tumors includes surgical resection followed by combination of radiation with temazolomide treatment and adjuvant temozolomide. The Macdonald Criteria are currently the most widely used guideline for assessing response to therapy in patients with high-grade glial tumors. These are based on the size of the contrast-enhancing lesion in MR imaging. Recently, nontumoral changes in enhancement have been found. It is now clear that evaluation of gadolinium enhancement alone is not adequate to characterize tumor regression or progression. MR diffusion, MR perfusion, MR spectroscopy, and PET imaging will be important adjuncts to traditional imaging for tumor assessment. We review MR imaging findings following high-grade tumor treatment.

Key words: High-grade glial tumour, MR, Diffusion MR, Perfusion MR, MR spectroscopy.

ÖZET

Yüksek dereceli glial tümörler erişkinlerde en sık görülen beyin tümörleridir. Yüksek dereceli glial tümörlerde güncel tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyonu takiben, temazolomide ve radyoterapinin kombinasyonu ve takiben adjuvan temazolomide şeklindedir. Macdonald kriterleri yüksek dereceli glial tümörlerde tedaviye yanıt değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bu kriterler MR görüntülerde kontrast tutan lezyonun boyutuna dayanıyordu. Bu günlerde tümoral olmayan kontrastlanmalar saptandı. Tumor progresyonu ya da regresyonunu değerlendirmede kontrastlı görüntüler yetersiz kalmaktadır. MR difüzyon, MR perfüzyon, MR spektroskopi ve PET görüntüleme tümör değerlendirmesinde konvansiyonel MR görüntülere yardımcı olmaktadır. Biz bu makalede yüksek dereceli glial tümörlerde tedavi sonrası MR görüntüleme bulgularını gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: Yüksek dereceli glial tümör, Difüzyon MR, Perfüzyon MR, MR spektroskopi

GİRİŞ

Yüksek dereceli glial tümörlerde tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon, radyoterapi (RT) ile eş zamanlı temozolomide (TMZ) ve adjuvan TMZ şeklindedir. Rekurren tümörlerde bevacizumab gibi antiangiogenik ajanlar kullanılmaktadır¹. Olgular tedavi sonrası klinik olarak ve manyetik rezonans (MR) ile yakın takip edilmektedir. Takipte olgular

rezidüv tümör, nüks tümör, radyasyon nekrozu, psödoprogresyon, psödoyanıt ve tedaviye yanıt açısından değerlendirilmektedirler.

POSTOPERATİF DEĞİŞİKLİKLER

Postoperatif dönemde görüntüleme yöntemleriyle postoperatif kavite, hava, parankimal ve subdural hemoraji, postoperatif abse,

postoperatif iskemi ve rezidüv tümör değerlendirilebilir. Erken postoperatif dönemde BT acil patolojinin değerlendirilmesinde önemlidir. Ancak rezidüv değerlendirmesinde yetersiz kalmaktadır. İlk 24-48 saatte çekilen kontrastlı MR rezidüv değerlendirmesi için değerli bilgiler sağlar. Postoperatif 72 saatten sonra yapılan MR'de tümöral olmayan kontrastlanmalar yanığlara neden olabilir². Tedaviyle ilişkili inflamasyon, postoperatif değişiklikler, iskemi ve radyasyon nekrozu tümör benzeri boyanmalara neden olabilir. Erken post-operatif dönemde konvansiyonel MR sekanslarına mutlaka difüzyon MR eklenmelidir. Postoperatif akut iskeminin bilinmesi, takipte iskemi alanında oluşabilecek kontrastlanmanın tümörle karışarak yanığı oluşturmasını önler³.

NÜKS - RADYASYON NEKROZU AYRIMI

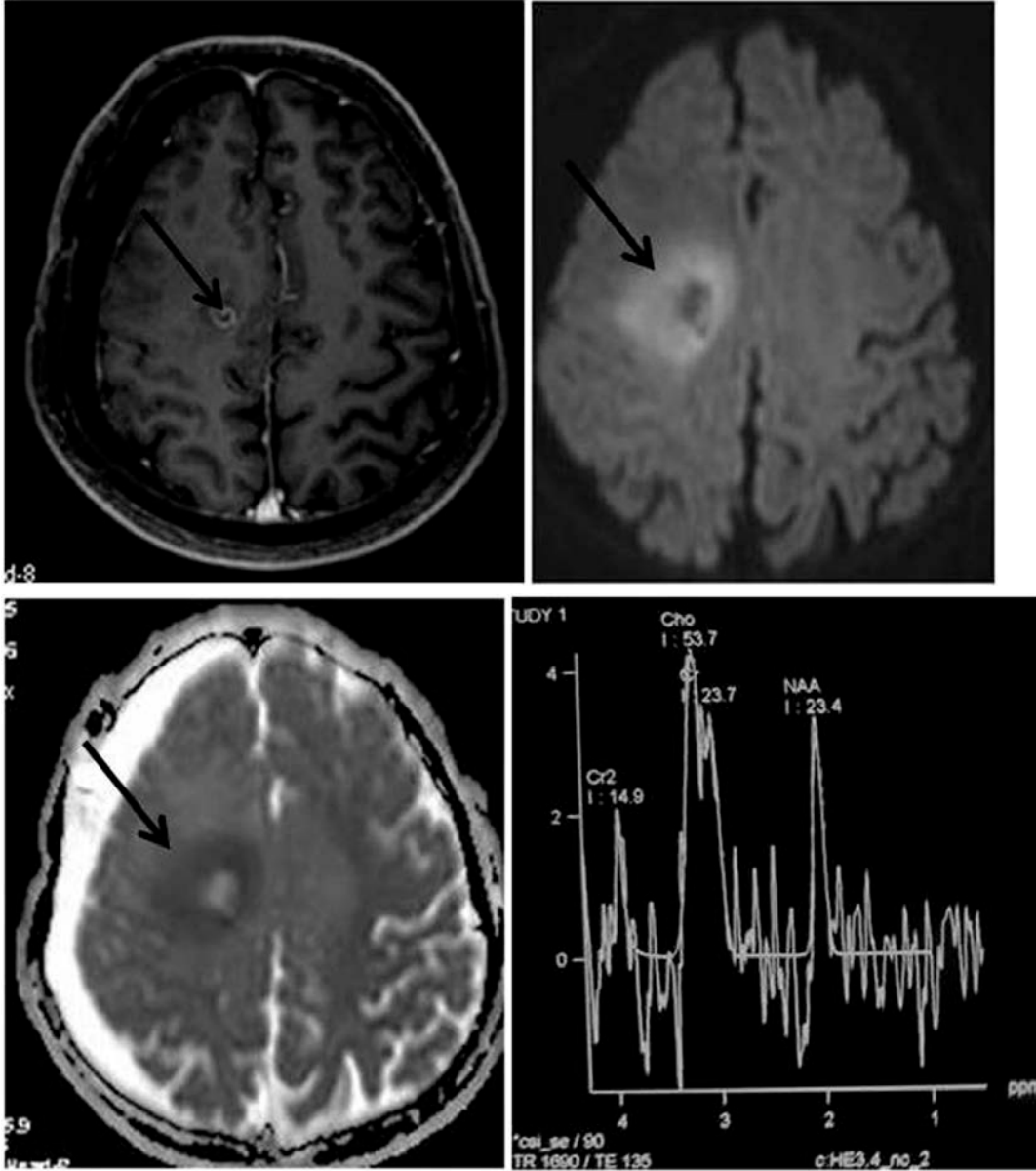
Nüks-radyasyon nekrozu ayrımı günlük onkoloji pratiğinin en önemli problemlerinden biridir. Her iki durumda da kontrastlanan lezyon karışımıza çıkar. Yüksek dereceli glial tümörlerde neovaskülarizasyon ve kan beyin bariyerinde bozulma, radyasyon nekrozunda ise kan beyin bariyerindeki bozulmaya bağlı konvansiyonel kontrastlı MR' de kontrastlanma izlenir. Nüks - radyasyon nekrozunun konvansiyonel MR bulguları birbirine benzer. Her ikisi de rezeksiyon bölgesinde oluşur, ilk 2 yıllık periyotta sıktır. Çevresel ödem oluştururlar. Periferik yada solid kontrast tutulumu gösteren lezyonlar her iki durumda da izlenir. Kavitasyon ve nekroz olabilir. Her iki durumda takip MR' de lezyonlar stabil kalabilir ya da boyutu artabilir. Nüks-radyasyon nekrozu ayrımı için konvansiyonel MR' de birkaç ayırt edici özellik tanımlanmıştır. Korpus kalozum tutulumunun olmasıyla birlikte subependimal yayılım ve multipl lezyon saptanması nüks lehine değerlendirilebilir. Periventriküler beyaz cevher tutulumu ve iç paterni sabun köpüğü ya da İsviçre peyniri görünümünde periferik kontrastlanma saptanması radyasyon nekrozunu akla getirmelidir². Nüks-radyasyon nekrozu ayrımı için

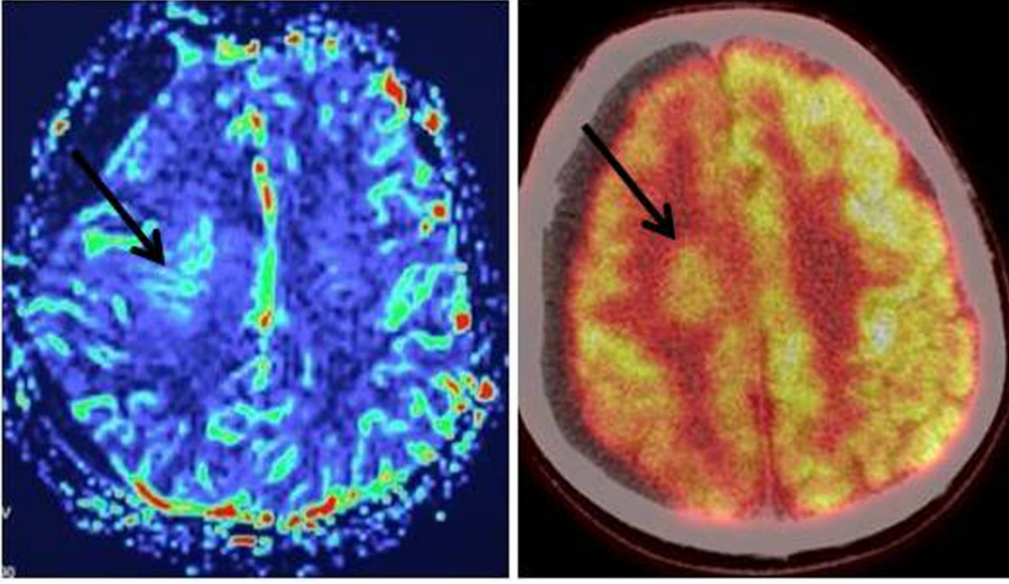
ileri görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekebilir. Difüzyon MR' de difüzyon kısıtlaması, MR spektroskopide (MRS) kolin artışı ve NAA' de azalma, perfüzyon MR' de perfüzyon artışı ve PET' de hipermetabolizma saptanması nüks tümör lehine değerlendirilebilir (Resim1a-f). Difüzyon MR' de difüzyon artışı, MRS' de tüm metabolitlerde baskılanma ve 0-2 ppmde geniş pik, perfüzyon MR'de perfüzyon artışının izlenmemesi ve PET'de hipometabolizma saptanması radyasyon nekrozuyla uyumlu olabilir^{1,4-6}. (Resim2a-e). Nüks-radyasyon nekrozu ayrımında ileri görüntüleme yöntemlerinin de belirli sınırlılıkları bulunmaktadır. Hem nekrotik tümör hem de radyasyon nekrozunda ADC değerleri artabilir. Selülaritesi yüksek tümör ve inflamatuvar değişikliklerde de düşük ADC değerleri saptanabilir. MRS' nin pür nekroz ve pür tümörde duyarlılığı yüksektir. Ancak günlük pratikte sıkça karışımıza çıktığı şekilde radyasyon nekroz alanlarıyla birlikte tümör dokusu olabilir. Ayrıca radyasyona bağlı kolin/kreatinin ve kolin/NAA oranlarında artış olabilir. Laktat ve lipid piki hem radyasyon nekrozu hem de tümör nekrozunda olabilir¹.

Günümüzde nüks-radyasyon nekrozu ayrımında çalışmalar perfüzyon MR üzerinde yoğunlaşmıştır (Resim3a-c). Birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları bulunan T2*dynamic susceptibility contrast (DSC) perfüzyon MR, T1-dynamic contrast enhancement (DCE) perfüzyon MR ve arterial spin labeling (ASL) gibi farklı perfüzyon teknikleri bulunmaktadır. Tümör nüksünde neoanjiogenez, mikrovasküler proliferasyon ve endotelial permeabilite artışı perfüzyon MR' de perfüzyonda artmaya neden olur. Radyasyon nekrozunda endotelial hücre hasarı ve küçük damar hasarı olur. Kapiller perfüzyon ve mikrovasküler dansitede azalma perfüzyon MR 'de perfüzyonda azalma şeklinde izlenir⁶. Günlük pratikte en sık kullanılan MR perfüzyon tekniği T2*DSC perfüzyon MR' dir. T2*DSC perfüzyon MR' nin en önemli sınırlaması mikrovasküler kaçaktır. Mikrovasküler kaçak kan beyin bariyerindeki bozulmaya bağlı intertisiyuma

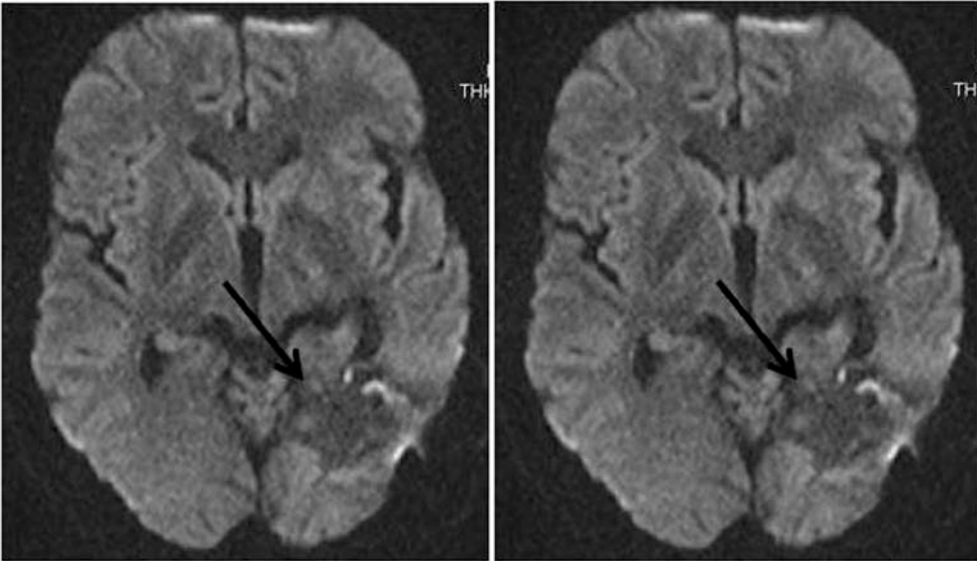
kontrast madde kaçıdır. Mikrovasküler kaçak azsa doğru perfüzyon ölçümleri yapılabilirken, mikrovasküler kaçak fazla ise olduğundan daha düşük perfüzyon ölçümleri yapılarak yanılgılar olabilir. ASL perfüzyon MR' de gadolinyum kullanılmaması ve mikrovasküler kaçıktan etkilenmemesi avantajdır. Ancak uzaysal rezolüsyonu düşük ve tarama zamanı uzundur.

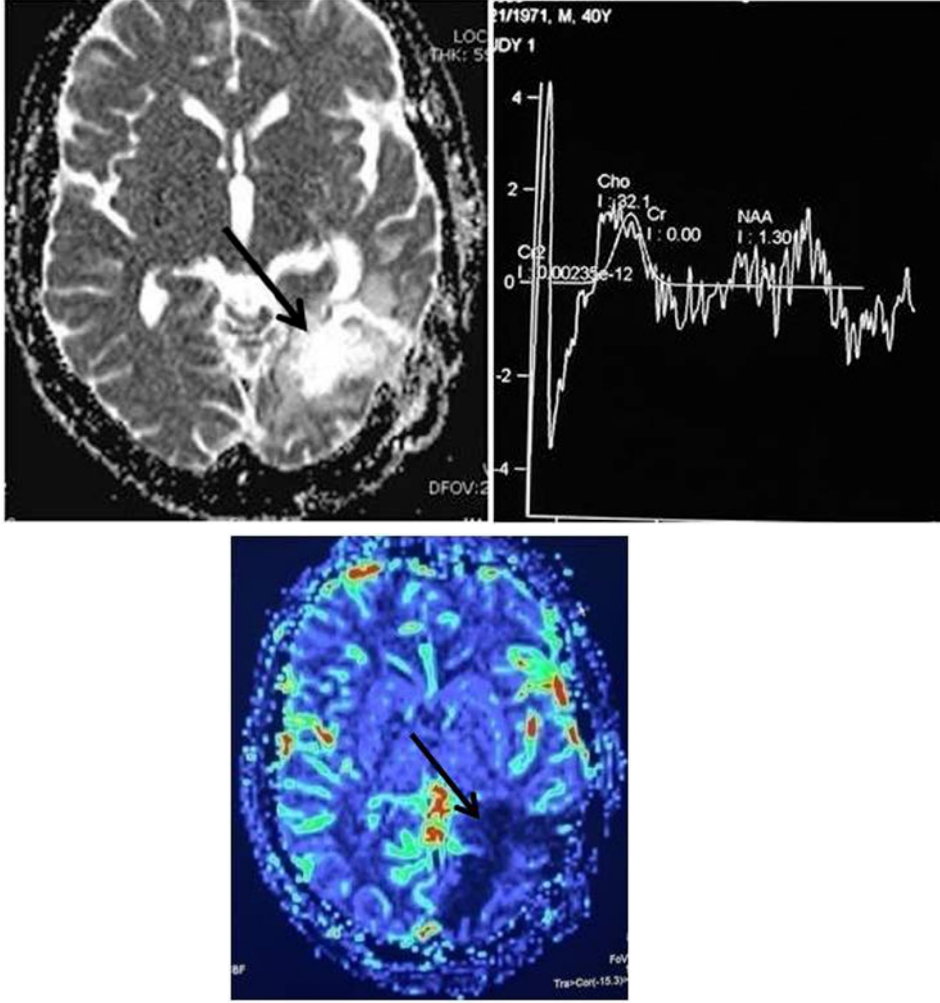
DCE perfüzyon MR' de 5-10 dakikalık intervallerde dinamik değerlendirme yapılır. Suseptibilite artefaktlarına daha az duyarlı olması ve uzaysal rezolüsyonun yüksek olması avantajlarıdır. DCE perfüzyon MR ile permeabilite değerlendirilebilir. Perfüzyon MR tekniklerinin birbirine eşit ya da üstün olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır⁷.



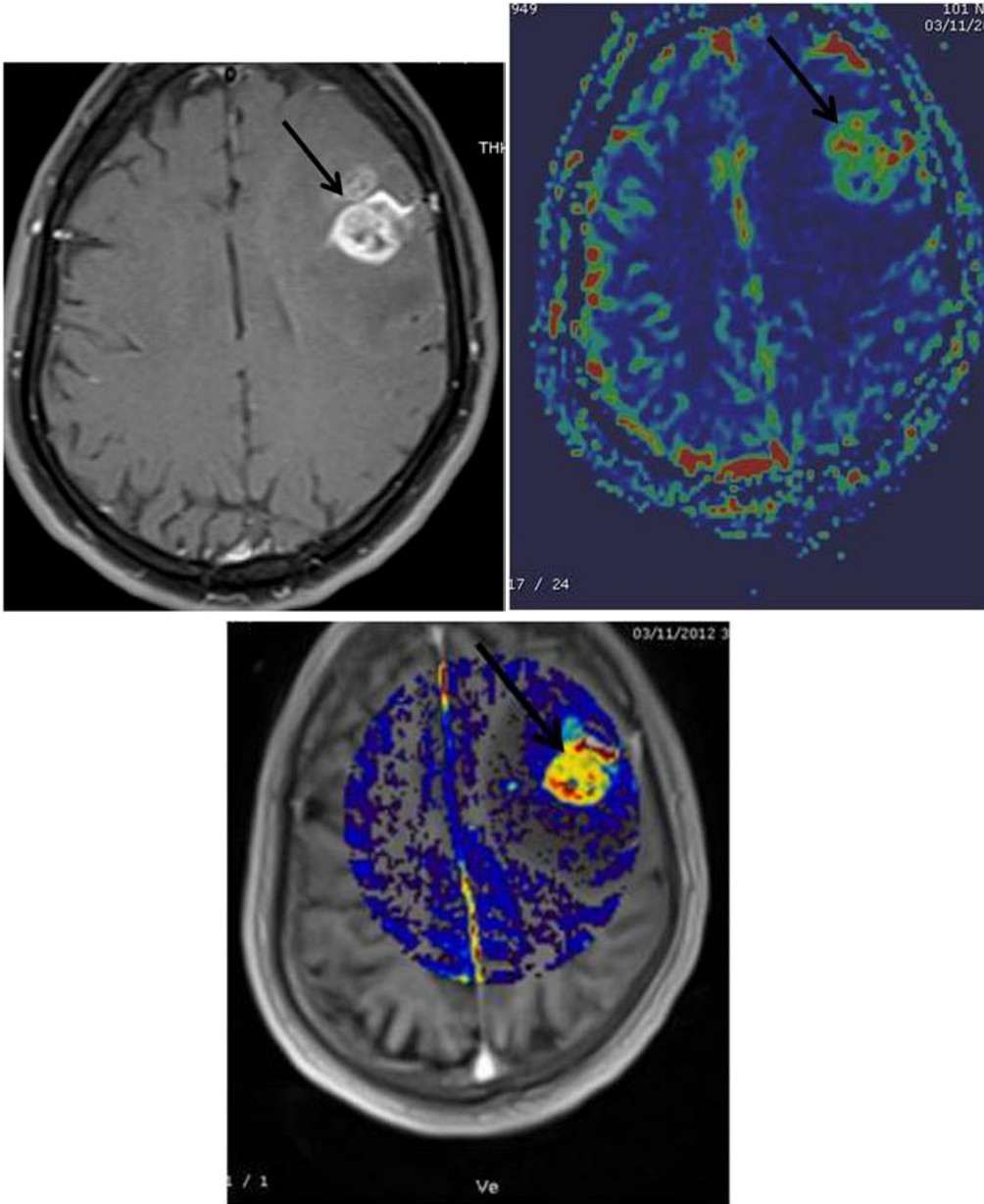


Resim 1a-f:Tümör Nüksü, kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(a) görüntülerde sağda derin beyaz cevherde periferik kontrastlanma izlenmektedir. Difüzyon MR görüntüde(b) periferik sinyal artışı, ADC haritalarda(c) periferik ADC düşüklüğü, MR spektroskopide(d) kolinde artış, Perfüzyon MR'de (e) perfüzyon artışı ve PET BT 'de(f) metabolizma artışı izlenmektedir.





Resim 2a-e: Radyasyon Nekrozu, kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(a) görüntülerde solda temporal bölgede kontrastlanma izlenmektedir. Difüzyon MR'de(b) ve ADC haritalarda(c) difüzyon kısıtlaması izlenmedi. MR spektroskopide(d) tüm metabolitlerde baskılanma, perfüzyon MR' de(e) perfüzyonda azalma izlenmektedir.



Resim 3a-c:Tümör Nüksü, kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(a) görüntülerde solda frontal bölgede kontrastlanma izlenmektedir. DSC perfüzyon MR'de (b) ve DCE perfüzyon MR'de(c) aynı lokalizasyonda perfüzyon artışı izlenmektedir.

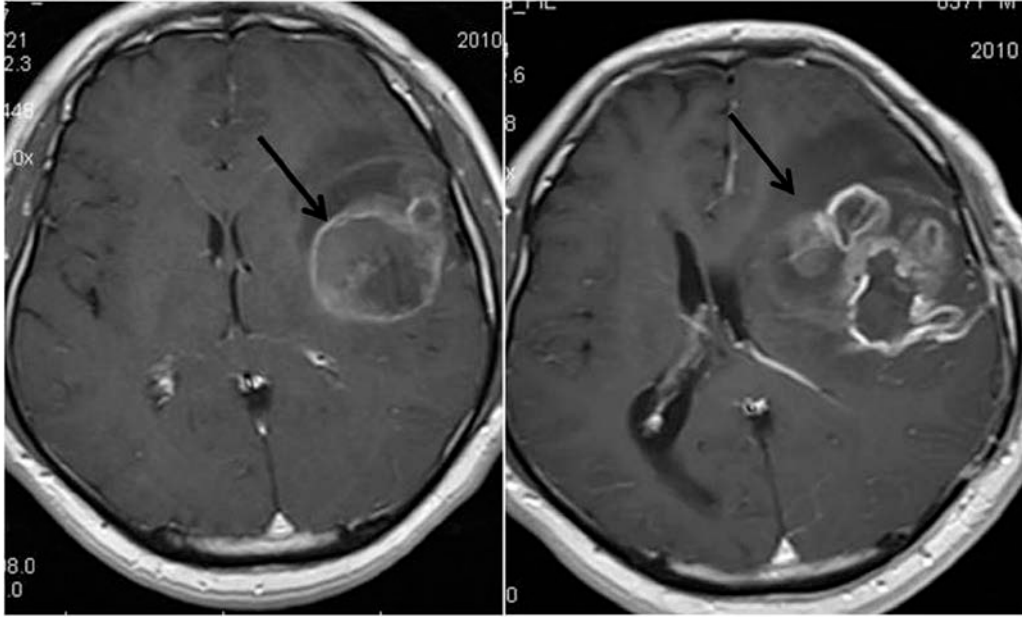
PSÖDOPROGRESYON

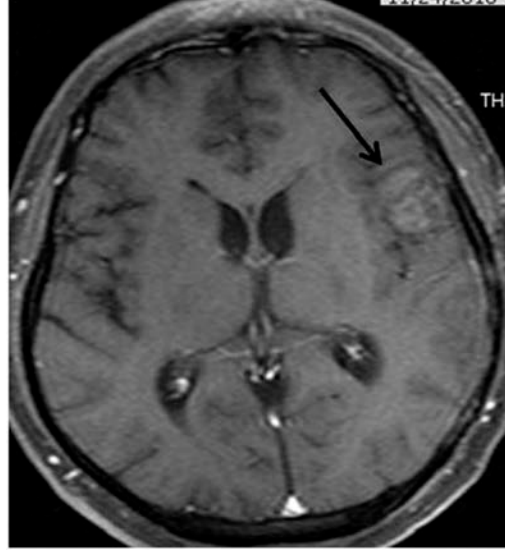
TMZ +RT alan hastalarda izlenen 'erken radyonekroz' olarak tanımlanır. Gerçek tümör progresyonu olmayıp progresyonu taklit ettiği için pseudoprogresyon olarak isimlendirilir. İlk 3 ayda siktir ancak ilk birkaç hafta ya da 6. ayda da ortaya

çıkabilir. İnsidansı %20-30'dur.Klinik kötüleşme olabilir ya da olmayabilir. MGMT gen mutasyonu pozitif olanlarda pseudoprogresyon daha sık izlenir. Psödoprogresyon varsa sağ kalım süresi uzar. Kontrastlı konvansiyonel MR görüntülerinde kontrastlanan lezyon çapında büyüme ve ödeminde artma şeklinde izlenir. Bu bulgular tümör

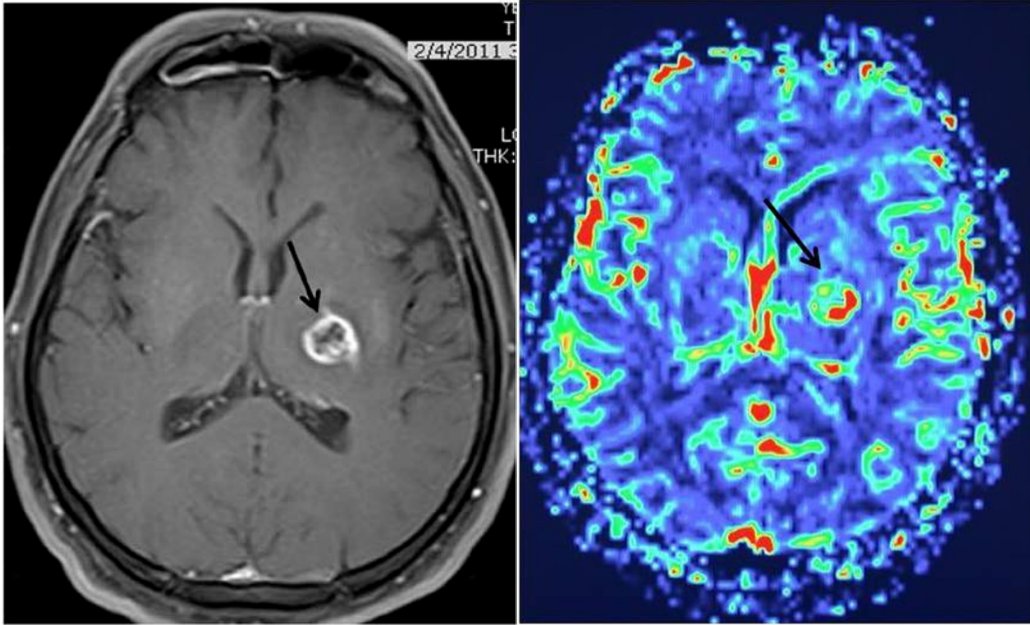
aktivitesiyle ilişkili değildir. Kan-beyin bariyerinde bozulmaya bağlı kontrastlanma izlenir. Herhangi bir tedavi uygulanmadan takipte lezyon küçülür ya da stabil kalır(Resim 4a-c)⁸. Böylece gerçek progresyondan ayrılır. TMZ+RT alan hastalarda MR' de ilk 3 ayda kontrastlanmada artış saptanırsa klinik kötüleşme olup olmadığına bakılmalıdır. Klinik kötüleşme yoksa TMZ' e devam edilebilir. Klinik kötüleşme varsa TMZ durdurulup 2. ay takip MR ile değerlendirilebilir. İkinci ay MR 'de progresyon devam ediyorsa gerçek progresyon olarak kabul edilebilir. Ancak stabilse ve gerilemesi varsa pseudoprogresyon düşünülmelidir⁹. Psödoprogresyon gerçek progresyon ayrımında takibin yanısıra ileri görüntüleme yöntemleri de

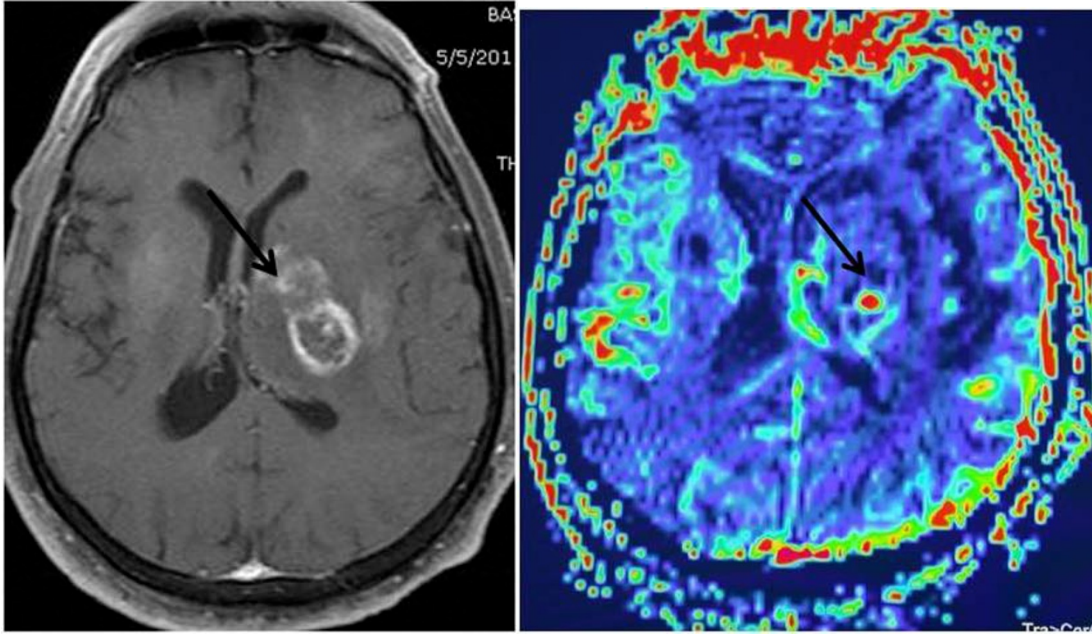
kullanılabilir. Difüzyon MR' de nekrozda ADC artarken, yüksek selüler tümörlerde ADC değerleri düşer. Ayrıca radyasyona bağlı nekroz alanında yoğun materyal ve intraselüler ödeme bağlı düşük ADC değerleri izlenebilir. Chu ve ark¹⁰ yüksek b değerli kümülatif ADC histogram analizlerinde gerçek progresyonda b değeri arttıkça ADC'nin düştüğünü göstermişler. MRS' de her iki durumda NAA' de azalma, kolinde artış ve laktat/lipid piki izlenebilir. Mangla ve ark⁶ psödoprogresyonun gerçek progresyondan ayrımında perfüzyon MR'nin en kıymetli tetkik olduğunu gösterdiler (Resim5a-d). Gerçek progresyonda perfüzyonda artma, psödoprogresyonda perfüzyonda azalma beklenir.





Resim 4a-c:Pseudoprogresyon, kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(a) görüntülerde solda temporal bölgede kontrast tutan rezidüv lezyon izlenmektedir. TMZ/RT tedavinin 2. ayında çekilen kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(b) görüntülerde lezyonun kontrastlanmasında, etrafındaki ödemde ve bası etkisinde artış izlenmektedir. Takip 7. ay kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(c) görüntülerde lezyonda belirgin gerileme izlenmektedir.





Resim 5a-d:Pseudoprogresyon, kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(a) görüntülerde solda talamusda kontrast tutan ve perfüzyon MR'de (b) perfüzyon artışı gösteren rezidüv lezyon izlenmektedir. TMZ/RT tedavinin 3. ayında çekilen kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel MR(c) görüntülerde lezyonun kontrastlanmasında artış izlenmektedir. Aynı dönemde çekilen perfüzyon MR'de (d) perfüzyon artışı gösteren alanda küçülme izlenmektedir.

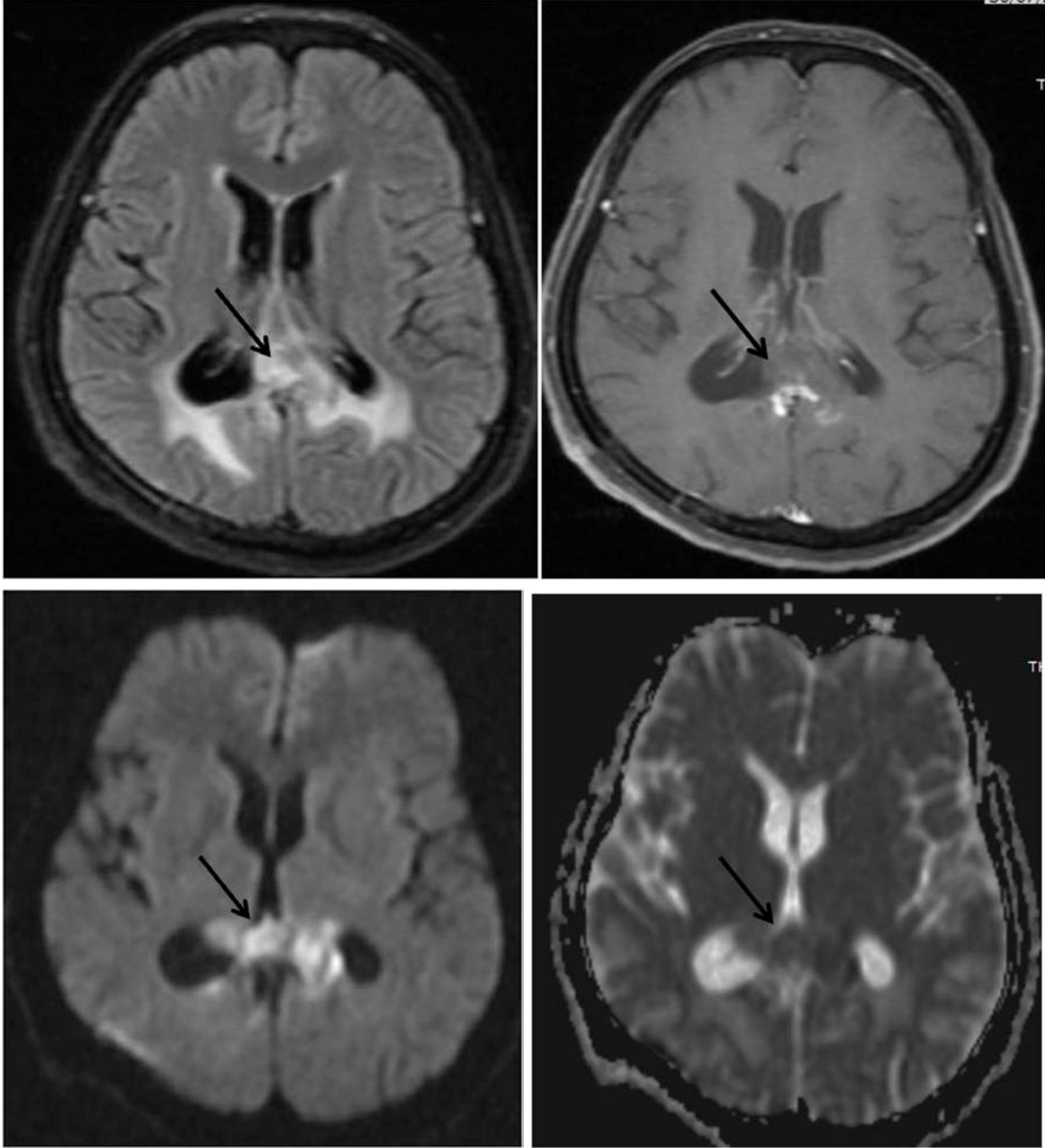
PSÖDOYANIT

Antianjiogenik ajanlara (Bevacizumab, cediranib) bağlı erken dönemde ortaya çıkan kontrastlanmada azalmadır. Gerçek antitümoral etki değildir. Tümör yükünde azalmaya işaret etmez. Kan beyin bariyerinde düzelme olduğundan kontrastlanmada azalma olur. Ödem azaldığından klinikte de düzelme eşlik eder. Böyle durumlarda kontrastlı görüntülerle yetinmeyip FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülere bakılabilir. Kontrastlanan alanda gerileme varken, FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde genişleme varsa pseudoyanıt ile uyumlu olabilir¹. Ancak bu her zaman güvenilir bir bulgu değildir. Çünkü RT, cerrahi, kemoterapi, ödem ve tümör FLAIR ve T2A görüntülerde sinyal artışı oluşturabilir. Yüksek b değeri (b=4000) ile yapılan çalışmalarda kontrastlanmayan alanlarda

difüzyon kısıtlamasının izlenmesi pseudoyanıt olarak değerlendirilebilir¹¹.

Tümör selularitesinin difüzyon kısıtlaması oluşturduğu bilinmektedir. Ancak antianjiogenik tedaviye bağlı atipik nekrozda da difüzyon kısıtlaması olabilir. Bu nedenle antianjiogenik tedavi sırasında Difüzyon MR'yi yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Tedaviye bağlı atipik nekrozda periventriküler bölge ve korpus kallozum düzeyinde difüzyon kısıtlaması olabilir¹² (Resim6a-d). Bu olguların MRS, perfüzyon MR ve PET BT ile korele edilmesi ve takibi gerekebilir.

Antianjiogenik ilaçlar permeabiliteyi, perfüzyonu ve kan volümünü azaltır ve neovaskülariteyi destekleyen büyüme faktörünü inhibe eder. Antianjiogenik ilaçların tedaviye yanıt değerlendirmesinde DCE perfüzyon MR kullanılabilir¹³.



Resim 6a-d: Bevacizumaba bağlı atipik nekroz, FLAIR ağırlıklı aksiyel MR(a) görüntülerde korpus kallozumda sinyal artışı, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüde(b) siliik kontrastlanma, difüzyon MR(c) ve ADC haritalarda(d) difüzyon kısıtlaması izlenmektedir.

TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRME

Tedaviye yanıt değerlendirmesinde Macdonald kriterleri kullanılmaktaydı¹⁴. Macdonald kriterlerine göre değerlendirme yaparken kontrastlanan lezyonun birbirine dik iki çapı göz önüne alınmaktadır. Kontrastlanan lezyona göre

olgular tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ya da progresyon olarak sınıflandırılır. Tam yanıtta kontrastlanan lezyonda tam kaybolma izlenir ve yeni ortaya çıkan lezyon izlenmez. Parsiyel yanıtta kontrastlanan lezyonda %50'den fazla küçülme vardır. Yeni lezyon saptanmaz. Stabil hastalıkta

kontrastlanan lezyon boyundaki küçülme %50'nin altında, ya da büyüme %25'den azdır. Progrese hastalıkta kontrast tutan lezyonda %25'den fazla büyüme izlenir. Ayrıca radyasyon alanı dışında yeni lezyon saptanır. Tümör yüküyle ilişkili olmayan kontrastlanmalar tedaviye yanıt değerlendirmede yanılgılara neden olabilir. Bu nedenle Macdonald kriterleri revize edilerek RANO kriterleri belirlendi. RANO kriterlerinde progresyonu değerlendirirken ilk 3 ayda kontrastlanmada artış saptandığında, RT alanı dışında yeni ortaya çıkan lezyon ve biyopsi tanısı yoksa takip MR incelemesi yapılmalıdır. Takipte gerileme var ya da stabilize pseudoprogresyon olarak değerlendirilebilir. Üç aydan sonra kontrast tutan lezyonun çapında %25 'den fazla artış var ve yeni lezyon varsa progresyon olarak değerlendirilebilir. Lezyon kontrastlanmasında belirgin azalma izlenirken FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon volümünde artış saptanırsa psödoyanıt akla gelmelidir⁹.

Sonuç olarak; yüksek dereceli glial tümörlerde tedavi sonrası değerlendirme yaparken dikkatli olunmalıdır. Konvansiyonel MR'de kontrastlanma, difüzyon MR'de difüzyon kısıtlaması, MRS'de kolin artışı ve perfüzyon MR'de perfüzyon artışı saptandığında tümör ya da tedaviye bağlı değişikliklerle uyumlu olabilir. Bu nedenle beyin tümörlü olguların tedaviye yanıt değerlendirmesinde doğru tanıya ulaşabilmek için konvansiyonel MR, difüzyon MR, MRS ve perfüzyon MR bulguları birlikte yorumlanmalıdır. Tedaviye yanıt değerlendirmesinde doğruluk oranı en yüksek tetkik perfüzyon MR' dir. Elimizdeki bütün tetkiklere rağmen nüks, psödoprogresyon, radyasyon nekrozu ve psödoyanıt ayırımı yapamadığımız olgular olabilir. Bu olgularda klinik ve radyolojik uzun takipler gerekebilir ve biyopsi tanısına gidilmesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogresyon and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR*. 2011;32:1978-85.
2. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, Levin VA. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000;217:377-84.
3. Ulmer S, Braga TA, Barker FG, Lev MH, Gonzalez RG, Henson JW. Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. *Neurology*. 2006 ;67:1668-70.
4. Sundgren PC. MR spectroscopy in radiation injury. *AJNR*. 2009;30:1469-76.
5. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:407-13.
6. Mangla R, Singh G, Ziegelitz D, Milano MT, Korones DN, Zhong J, Ekholm SE. Changes in relative cerebral blood volume 1 month after radiation-temozolomide therapy can help predict overall survival in patients with glioblastoma. *Radiology*. 2010;256:575-84.
7. Fatterpekar GM, Galheigo D, Narayana A, Johnson G, Knopp E. Treatment-related change versus tumor recurrence in high-grade gliomas: a diagnostic conundrum--use of dynamic susceptibility contrast-enhanced (DSC) perfusion MRI. *AJR*. 2012;198:19-26.
8. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogresyon and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:633-8.
9. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28:1963-72.
10. Chu HH, Choi SH, Ryoo I, Kim SC, Yeom JA, Shin H, Jung SC, Lee AL, Yoon TJ. Differentiation of true progression from pseudoprogresyon in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant

- temozolomide: comparison study of standard and high-b-value diffusion-weighted imaging. *Radiology*. 2013;269:831-40.
11. Pope WB, Kim HJ, Huo J, Alger J, Brown MS, Gjertson D, Sai V, Young JR, Tekchandani L, Cloughesy T, Mischel PS, Lai A, Nghiemphu P, Rahmanuddin S, Goldin J. Recurrent glioblastoma multiforme: ADC histogram analysis predicts response to bevacizumab treatment. *Radiology*. 2009;252:182-9.
 12. Mong S, Ellingson BM, Nghiemphu PL, Kim HJ, Mirsadraei L, Lai A, Yong W, Zaw TM, Cloughesy TF, Pope WB. Persistent diffusion-restricted lesions in bevacizumab-treated malignant gliomas are associated with improved survival compared with matched controls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1763-70.
 13. Sawlani RN, Raizer J, Horowitz SW, Shin W, Grimm SA, Chandler JP, Levy R, Getch C, Carroll TJ. Glioblastoma: a method for predicting response to antiangiogenic chemotherapy by using MR perfusion imaging--pilot study. *Radiology*. 2010;255:622-8.
 14. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1277-80.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Özlem Alkan
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Bölümü
ADANA
E-mail:yalinozlem@hotmail.com

Geliş tarihi/Received on : 17.04.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 04.05.2015