

Intrakraniyal Tümörlerin Tedaviye Yanıtının Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Rahşan Göçmen, Kader Karlı Oğuz

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Yüksek Dereceli Glial Tümörlerin Güncel Tedavisi Hakkında Bilgi Sahibi Olmak
- Yapısal MRG'de Tedavi Sonrası Değişiklikleri Değerlendirmek
- Yalancı-İlerleme (Psödoprogresyon) ve Yalancı-Yanıt (Psödoyanıt) Kavramlarını Tanımak
- Fonksiyonel/Fizyolojik MRG Bulguları ile Gerçek ve Yalancı Tümöral Progresyonu Ayırt Etmek

Giriş

Tümörlerin tedaviye yanıtının değerlendirilmesi zorlu ve tartışmalı bir alan olup, kimi zaman çelişkili değerlendirmelere imkan verir. Tedavi sonrası görüntüleme bulgularının doğru olarak tanımlanıp doğru kategorize edilmesi tedavinin sonraki aşaması için verilecek kararlar için gereklidir. Şimdiye kadar tümörlerin tedaviye yanıtını belirlemek için çok sayıda değerlendirme sistemi öne sürülmüş olup bunların içerisinde en iyi bilineni ve en sık kullanılanı, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterleri olmuştur [1]. RECIST kriterleri, glial tümörlere özel değil, bütün tümörler için geliştirilmiş genel bir değerlendirme sistemidir.

Santral sinir sisteminin en sık görülen primer malign tümörü olan glioblastomun (WHO grade IV) 2000'li yıllardan önceki tedavisi, kitlenin cerrahi olarak rezeksiyonunu takiben tüm

beyne radyoterapi (RT) uygulanması şeklinde idi [2]. Yüksek dereceli glial (YDG) tümörler için son yıllara dek geniş kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış olan tedaviye yanıt değerlendirme sistemi, 1990'da yayınlanmış olan Macdonald kriterleridir [3]. Diğer değerlendirme sistemlerine benzer şekilde Macdonald kriterlerinde de, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına ve klinik bulgulara dayanılarak tümörün tedaviye yanıtı başlıca 4 kategoriye ayrılmaktadır: Tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon. Macdonald kriterleri, tedaviye yanıt değerlendirmesinde bir kilometre taşı olmakla birlikte bazı önemli sınırlılıklar da içermektedir. Bunlar; 1) Tümörün sadece kontrast tutan bileşeninin değerlendirilmesi ve bu kontrastlanan bölgenin yalnızca iki boyutunun ölçülmesi, 2) Ölçüm yapılırken multipl tümöral odakların, rezeksiyon kaviteilerinin ve kistik bileşenlerin dikkate alınmaması, 3) Tedavi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

✉ Kader Karlı Oğuz • karlioguz@yahoo.com

ile ilişkili olabilecek değişikliklerin tanımlanmamasıdır.

Sonraki yıllarda, cerrahi rezeksiyon tekniklerindeki ilerlemeler, fonksiyonel MRG (BOLD görüntüleme), difüzyon tensor görüntüleme/traktografi gibi ileri görüntüleme yöntemleri sayesinde güvenli tarafta kalınarak daha geniş rezeksiyonların yapılabilir hale gelmesi ve daha da önemlisi yeni adjuvant kemoterapötiklerin kullanıma girmesi ile birlikte YDG tümörlerde sağkalım sürelerinde kayda değer bir artış sağlanmıştır.

Günümüzde, yeni tanı almış bir YDG tümörün standart tedavisi; önemli nörolojik fonksiyonlar korunacak şekilde mümkün olan maksimum cerrahi rezeksiyonun ardından 6 hafta boyunca kombine kemoradyoterapi (KRT) ve takiben 6 ay boyunca aylık idame oral kemoterapi uygulaması şeklindedir. Hastalık tekrar ettiğinde ise ikinci basamak kemoterapötik ajanlara geçilir.

Cerrahi

YDG tümörlerde, progresyonsuz sağkalım sürelerinin tümörün rezeke edilebilen kısmının büyüklüğü ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Ancak cerrahi sonrası kalan nörolojik defisit morbiditeyi arttırdığı ve toplamda daha kötü bir sağkalım oranına yol açtığı kabul edilmektedir (5). Bundan dolayı, cerrahi öncesi fonksiyonel MRG (fMR) ile kıymetli korteksin haritalanması ve difüzyon traktografi ile beyaz cevher yollarının tümör ile ilişkisinin gösterilmesi, cerrahi planlamaya kılavuzluk etmesi açısından oldukça önemlidir. Cerrahi öncesi kıymetli korteksin haritalanmasının, yukarıda sözü edilen faydalarından başka, daha küçük bir kraniyotomiye imkan sağlaması ve operasyon süresinin kısalması gibi ikincil yararları da bulunmaktadır (6).

Cerrahi sonrası MRG, ilk 72 saatte hatta mümkünse ilk 24 saatte yapılmalıdır. Bu MRG incelemesinde, rezeksiyon sahasının uzanımları, tümörün ne kadarının çıkarıldığı, varsa rezidü tümör dokusunun büyüklüğü ve olası cerrahi komplikasyonlar değerlendirilir. Cerrahiye bağlı iskeminin tespit edilebilmesi için difüzyon görüntülemeyi de içermelidir. Takip MRG

ise -klinik durumda beklenmedik bir değişiklik veya cerrahi sonrası gelişen nörolojik defisitini değerlendirme amacıyla yapılmıyorsa eğer- KRT'nin tamamlanmasını takiben 4-6 hafta içerisinde yapılmalıdır. Tetkik mutlaka kontrast madde verilerek gerçekleştirilmeli ve difüzyon görüntülemesini de içermelidir. Gadolinium-bazlı kontrast öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı (A) görüntüler elde olunmalı ve mümkünse doğru bir ölçüm ve karşılaştırma için, preoperatif tetkik ile kesit düzlemleri ve açıları aynı olmalı veya volümetrik inceleme yapılmalıdır. Gereklik halinde MR perfüzyon, MR spektroskopisi ve pozitron-emisyon tomografisi (PET) de incelemeye dahil edilmelidir.

Kemoterapi

Temazolamid (Temodar®), DNA alkilasyonu ve metilasyonu yoluyla hücre ölümüne neden olan ve oral olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Bir DNA tamir proteini olan O-metilguanin-DNA-metil transferaz (MGMT) geni promotör bölgesinin metillenmiş olmasının temozolamid ve radyoterapiye cevabı önemli oranda arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma vardır [7-9].

Bevacizumab (Avastin®), bir monoklonal antikor olup VEGF'yi (vascular endothelial growth factor-vasküler endotelial büyüme faktörü) bloke etmek suretiyle tümörün kanlanmasını ve oksijenizasyonunu bozar. Rekürren YDG tümörlerde kullanılır ve sağkalım üzerindeki etkisi sınırlıdır [10].

YDG tümörlerin tedavisinde son dekatta kullanıma giren bu yeni adjuvant tedaviler, yeni ve karmaşık görüntüleme bulgularını da beraberinde getirmiştir. Hem Macdonald kriterlerindeki yetersizlikler hem de bu yeni ajanlara özgü yeni görüntüleme bulguları nedeniyle, RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria) çalışma grubu, 2010 yılında, YDG tümörlerin tedaviye yanıtını değerlendirmede yeni kriterler öne sürmüşlerdir [11]. RANO kriterlerinin Macdonald kriterlerine en önemli üstünlüğü, T2/FLAIR hiperintensitesindeki değişikliklerin, kontrast tutmayan ya da ölçülemeyen lezyonların da hesaba katılmasıdır (Tablo 1) [10]. Ancak T2/FLAIR

Tablo 1: RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kriterlerinin özeti

	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık
T1- Gd (+)	Yok	≥ %50 ↓	<%50 ↓, <%25 ↑	≥ %25 ↑
T2/FLAIR	Stabil, ↓	Stabil, ↓	Stabil, ↓	↑
Yeni lezyon	Yok	Yok	Yok	Var
Steroid	-	Stabil, ↓	Stabil, ↓	-
Klinik semptomlar	Stabil, düzelme	Stabil, düzelme	Stabil, düzelme	Kötüleşme
Gerekli kriterler	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Herhangi biri

lezyonlarının nedeninin, tümöral lezyonların yanı sıra vazojenik ödem, cerrahi veya RT'nin tetiklediği gliozis, inflamasyon/infeksiyon da olabileceği akılda tutulmalıdır. RANO kriterleri, genel itibariyle glioblastom için geliştirilmiş kriterler olmakla birlikte düşük dereceli glial tümörlere de uyarlanmıştır [12].

RANO kriterlerinin genel prensipleri:

1. Kontrast tutan lezyonun boyutu belirlenirken en uzun kesitsel çap esas alınır.
2. Hem kontrastlanan hem de kontrastlanmayan tümör bileşenleri değerlendirilir.
3. Yanıtın (tam veya kısmi) taramalarda teyid edilmesi gerekir (≥ 4 hafta).
4. Steroid dozu ve klinik durum da hesaba katılır.
5. Ölçülebilir (2 boyutlu olarak, kontrast tutan, sınırları net, en düşük çapı 1 cm, ardışık 2 aksiyel kesitte görülebilen) ve ölçülemeyen (sınırları net olmayan lezyonlar veya en büyük dik çapı 1 cm'den az olan) tümörler tanımlanmalıdır.

Psödoprogresyon (Yalancı- ilerleme)

RANO kriterlerine göre tümörün kontrastlı T1A görüntülerde %25'ten daha fazla büyümesi progresyon demek için tek başına yeterli bir bulgudur. Fakat, esasen kontrast tutulumu kan-beyin bariyerindeki bazulmanın bir göstergesidir. Dolayısıyla bu anormal kontrastlanma, tümöral progresyonun bir göstergesi olabileceği gibi infarkt, inflamasyon veya nekroza da ait olabilir. Gerçek tümöral progresyon ile ilişkili olmayan, KRT'nin tamamlanmasını takiben ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkan ve radyolojik olarak kendini kontrastlanmada artış ve ödem

şeklinde gösteren değişiklikler psödoprogresyon (yalancı-ilerleme) olarak tariflenmektedir. Benzer değişiklikler ilk olarak 1979'da Hoffman ve ark. [13] tarafından, RT ve Karmustin (BCNU) alan bir grup hastada, 8 hafta sonra yapılan görüntüleme taramalarında tariflenmiştir. Hoffman ve ark. [13] bu bulgunun demiyelinasyona bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra 2004'de, de Wit ve ark. [14] tarafından, psödoprogresyonun ilk detaylı tanımı yapılmıştır. Psödoprogresyonda altta yatan patofizyoloji halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Temazolamid'in radyosensitiviteyi artırıcı etkisine ikincil gelişebileceği düşünülmektedir [15].

Kombine KRT tedavilerinde psödoprogresyon görülme sıklığına dair farklı sayılar veren raporlar mevcut olsa da görülme sıklığı %10-30 civarındadır [16, 17]. **Psödoprogresyon, tedavi bitiminden sonraki ilk 3 ayda daha sık olmak üzere 6 aya kadar geç veya ilk birkaç hafta gibi erken ortaya çıkabilir [16-19]. Ancak 10 aydan sonra görülmesi nadirdir [16].** MGMT metilasyonu olan glioblastomlu olgularda psödoprogresyon görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir [19, 20]. Psödoprogresyonun uzun sağkalım ile korele olduğunu gösteren çalışmalar vardır [16, 21]. Histopatolojik çalışmalar, psödoprogresyon lezyonlarında, aktif tümör bulgusu olmaksızın nekrotik doku ve inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğunu göstermiştir [22].

Gerçek tümöral progresyon ile psödoprogresyon ayırımını yapmak, uygun tedaviyi belirlemek açısından kritik önem taşır. Gerçek bir progresyon durumunda temazolamid tedavisi

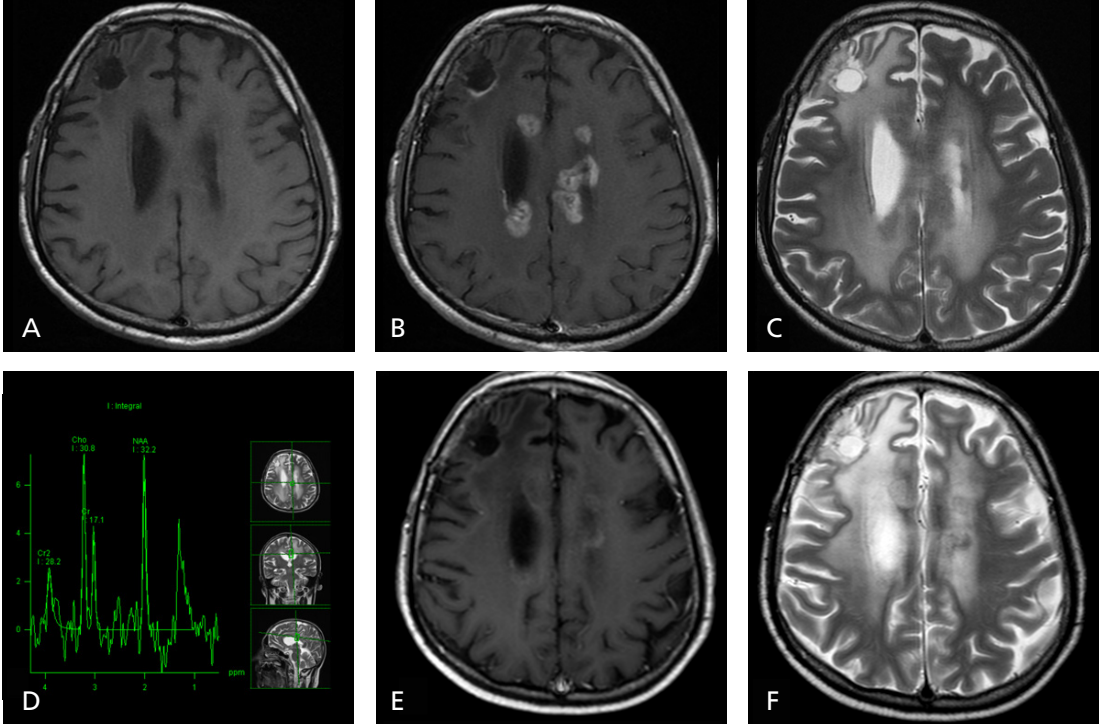
sonlandırılır ve ikinci basamak tedavi olan anti-angiogenik tedaviye geçilir. Tedavi seçeneklerinin ve bevacizumab'ın sağkalım üzerinde etkisinin sınırlı olması nedeniyle, tedaviye bağlı değişikliklerin, erken progresyon şeklinde yorumlanarak temazolamidin yeteri kadar uzun bir süre kullanılmadan erken sonlandırılması sağkalım süresini etkileyebilecek önemli bir faktördür. Psödoprogresyon genellikle asemptomatiktir ve herhangi bir tedavi gerektirmeden kendiliğinden geriler. Semptomatik olgularda kortikosteroid kullanımı gerekebilir. **Psödoprogresyon şüphesi olan olgular, herhangi bir tedavi verilmeden kısa aralıklarla (6-8 hafta) görüntüleme (beyin MRG) takibine alınır. Değişiklikler gerçekten psödoprogresyonu temsil ediyor ise kontrastlanmada ve T2/FLAIR hiperintensitesinde tedrici bir azalma olacaktır [14].**

Gerçek ile yalancı progresyonu ayırmada yapısal MRG çoğu zaman yetersiz kalmaktadır

[23]. Young ve ark. [23], yapısal MRG bulgularının bu iki antiteyi ayırmakta genelde yetersiz olduğunu, fakat subependimal kontrastlanma bulgusunun gerçek tümöral progresyon lehine görece sık bir bulgu olabileceğini bildirmişlerdir. Yapısal MRG'nin yetersiz kaldığı durumlarda, fizyolojik/fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin, gerçek ile yalancı progresyon arasında ayırımında yararlı bilgiler sağlayabileceği gösterilmiştir (Resim 1).

MR Perfüzyon

Hem 'dynamic susceptibility contrast (DSC)' hem de 'dynamic contrast-enhanced (DCE-permeability)' teknikleri, gerçek ile yalancı progresyonun ayırımında kullanılagelen MR perfüzyon teknikleridir. **DSC-MR perfüzyon incelenmesinde, damar yoğunluğundaki artışın bir göstergesi olan CBV (cerebral blood volume-serebral kan akımı)'nin artması, tümöral**



Resim 1. A-F Psödoprogresyon. Glioblastom nedeniyle opere olan ve kemoradyoterapi alan 50 yaşındaki hastanın, kranial MRG incelemesinde (A-C), sağ anterior frontaldeki rezeksiyon kavitesinin uzağında, periventriküler ve kallosal yerleşimli çok sayıda yeni ortaya çıkan kontrastlanmalar izleniyor. MR spektroskopisi incelemesinde (D) bu lezyonlarda Cho/NAA oranının tümör aleyhine değişmiş olduğu ve anormal lipid-laktat pikinin ortaya çıktığı görülüyor. Psödoprogresyon ön tanısı nedeniyle hastanın tedavisine, herhangi bir değişiklik yapılmaksızın devam ediliyor. Üç ay sonra yapılan takip görüntülemesinde (E, F) bu lezyonlar tama yakın rezolüsyon gösteriyor.

neo-anjiogenezin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [24, 25]. Psödoprogresyon da ise neo-anjiogenezin olmaması nedeniyle CBV değerleri düşüktür. MR permeabilite (DCE-perfüzyon) ile yapılan çalışmalar daha sınırlı olmakla birlikte, artmış K^{trans} (vasküler permeabiliteyi) değerlerinin tümöral progresyonu telkin eden bir bulgu olduğu gösterilmiştir [26, 27].

MR Spektroskopisi

Dokunun biyokimyasal ve moleküler kompozisyonunu gösteren bir teknik olan MR spektroskopisi, psödoprogresyonun ayırıcı tanısında kullanılagelen bir başka ileri MR görüntüleme tekniğidir. Kolin pikinin potansiyel olarak, canlı tümöral dokuyu göstermede duyarlı bir biyokimyasal belirteç olduğu kabul edilmektedir. Gerçek tümöral progresyonda kolin (Cho) ve kolin/kreatin (Cho/Cr) artarken, *N*-asetil aspartat azalır; psödoprogresyonda ise NAA, Cho ve Cho/Cr azalır [28-31].

Yukarıda sözü edilen ileri MR görüntüleme yöntemlerinden hiçbiri tek başına gerçek-yalancı progresyonu ayırt etmede yüksek duyarlılık veya özgüllüğe sahip değildir. Maalesef, halen bu ayrımı yapabilen güvenilir bir radyolojik biyobelirteç yoktur. Günümüz şartlarında, psödoprogresyon bir ön-tanı olarak belirtilip takipler sırasında geriye dönük olarak konulan, genellikle radyolog ve nöroonkoloğun birlikte karar verdiği klinik bir tanıdır. Tanıda altın standart yöntem hala doku örneklemesidir.

Gerçek progresyon ile psödoprogresyonun ayırımında yararlı olabilecek bazı klinik bulgular ve görüntüleme özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Psödo-Response (Yalancı-Yanıt)

Neo-anjiogenez, beyin tümörleri de içerisinde olmak üzere agresif tümörlerin karakteristik bir özelliğidir. VEGF inhibisyonu, son yıllarda nöro-onkoloji alanındaki aktif klinik çalışma konularından biri haline gelmiştir. FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi), 2009’da, bir VEGF inhibitörü olan bevacizumab etken maddeli Avastin®’in rekürren glioblastom tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır. Bevacizumab’ın yeni tanı almış glioblastomdaki etkinliği ise bilinmemektedir. Santral sinir sistemi tümörlerinde bevacizumab’ın endikasyonları glioblastom ile de sınırlı değildir. Menenjiom, epandimom, vestibüler şvannom tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu yeni ajan, görüntüleme bulgularında bazı şaşırtıcı değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bevacizumab’ın permeabiliteyi azaltmadaki etkisi nedeniyle, tümör boyutlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın, kontrastlanmada azalma olabilir. Hatta bu bulgu genellikle, kitle benzeri yeni bir difüzyon kısıtlılığı veya tümörün kontrast tutmayan infiltratif bileşeninde artış ile birlikte görülür. RANO kriterlerine göre, kontrast tutan tümöral bileşende %50’den fazla küçülme olması kısmi yanıt anlamına gelmektedir. Ancak MRG’de kontrastlanmadaki artışın her zaman

Tablo 2: Gerçek progresyon ile psödoprogresyonun ayırımında kullanılabilecek bazı özellikler

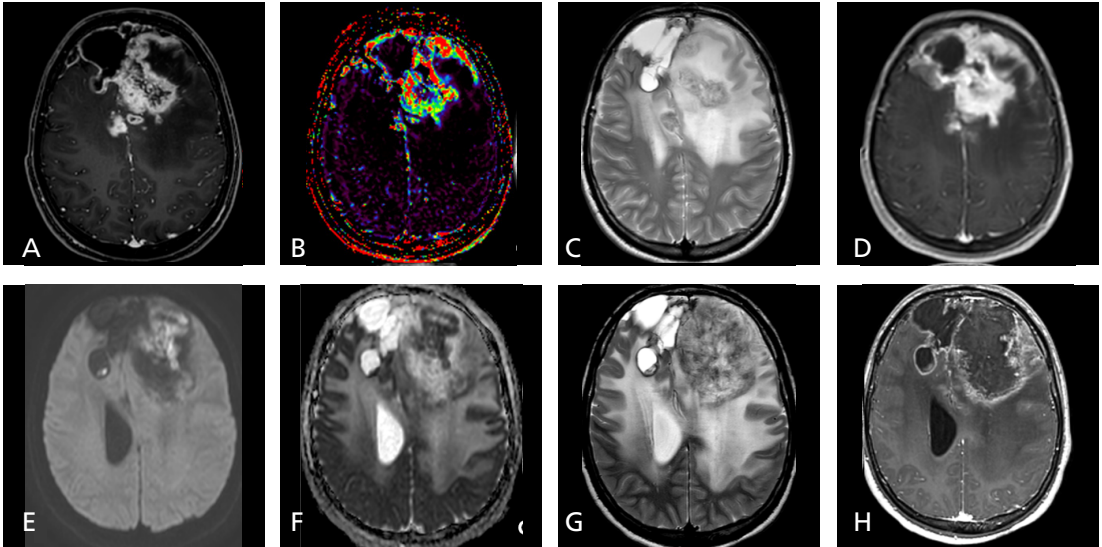
	Psödoprogresyon	Gerçek progresyon
Semptomlar	Yeni nörolojik semptom yok	Yeni nörolojik semptom var
MGMT	Metillenmiş ↑	Metillenmemiş ↑
Lezyon sayısı	Tek	Çok sayıda
Kontrastlanma paterni	Halkasal	Nodüler, subepandimal
MR perfüzyon	Stabil, azalan, düşük CBV	Artan, yüksek CBV
MR difüzyon	Düşük ADC değerleri	Yüksek ADC değerleri
PET	Düşük metabolik aktivite	Yüksek metabolik aktivite

MGMT: O-metilguanin-DNA-metil transferaz; MR: manyetik rezonans; PET: pozitron emisyon tomografi; ADC: görünür difüzyon katsayısı; CBV: serebral kan akımı

tümöral progresyonu ifade etmemesi gibi kontrastlanmadaki her azalma da tümör yükündeki azalmaya karşılık gelmez ('kontrastlanmayan tümör'). Hedeflenmiş (targeted) tedaviyi (bevacizumab-Avastin®) takiben, kontrast tutan lezyonda küçülme veya kontrastlamada azalma şeklinde karşımıza çıkan bu fenomen, psödo-response (yalancı-yanıt) olarak tanımlanmıştır (Resim 2) [32]. Bu değişiklikler tedaviye başlanmasından sonra saatler içinde ortaya çıkıp 4 haftaya kadar devam edebilir [33, 34]. Bevacizumab tedavisi sırasında görülen bir başka ilginç görüntüleme bulgusu da inme benzeri difüzyon kısıtlılığıdır. Bu bulgu genellikle tedaviye başlanmasında 4-8 hafta sonra ortaya çıkar ve tedavi süresince de devam eder [35, 36]. Bu bulgu, tümöral hiperselülariteye bağlı gelişen ADC (apparent diffusion coefficient) azalması ile karıştırılmamalıdır. Bevacizumab tedavisi sonrası CBV ve permeabilitede belirgin azalmalar olur ve bu değişiklikler anormal tümöral damarlanmanın normalizasyonunun bir göstergesidir [37, 38].

Radyasyon Nekrozu

Radyasyon nekrozunun (RN), radyasyonla tetiklenen vaskülopati ve iskeminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir [39]. Radyasyonun dozu, fraksiyon sayısı arttıkça ve birlikte verilen kemoterapötik bir ajan var ise RN görülme riski de artar [40]. Nöroradyoloji pratiğinde psödoprogresyon ile radyasyon nekrozu çoğu zaman içiçe geçen antiteler olup, görüntüleme bulguları ile ayırım yapabilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Psödoprogresyon tanımı gereği ilave bir tedavi gerektirmeden kendiliğinden geriler; fakat bazen radyasyon nekrozu veya tedavi-ilişkili nekroza dönüşebilir. Böyle lezyonlar için daha önceleri "erken radyonekroz" tanımı kullanılıyordu [41]. Bir anlamda, psödoprogresyon, tedavi ilişkili nekrozun hafif ve sınırlı bir formu olarak kabul edilebilir [42]. RN tipik olarak psödoprogresyondan daha geç ortaya çıkar. RT'den aylar-yıllar sonra, genellikle de tedavi sonrası 18-24 ay sonra ortaya çıkar. VEGF ekspresyonundaki artış ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla anti-VEGF anti-



Resim 2. A-H. Rekürren tümör ve yalancı-yanıt. Glioblastom nedeniyle opere olan ve kemoradyoterapi alan 24 yaşındaki hastanın, kraniyal MRG incelemesinde (A-D), sağ anterior frontaldeki rezeksiyon kavitesi çevresinde, yeni ortaya çıkan artmış kontrastlanma izleniyor. DCE MR permeabilite incelemesinde (B) lezyonda, belirgin artmış K^{trans} değerleri izleniyor. Hasta RANO kriterlerine göre ilerleyici hastalık olarak değerlendiriliyor ve bevacizumab tedavisi başlanıyor. Dört ay sonra yapılan takip görüntülemesinde, sol frontalde, difüzyon kısıtlılığın geliştiği (E, F) ve T2 lezyonunda belirgin boyut artışı olduğu (G) ve tüm bunlarla tezat oluşturacak şekilde, belirgin bir kontrastlanma azalması olduğu (H) dikkati çekiyor.

korlarının (bevacizumab) radyasyon nekrozunun ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir [43, 44]. RN gelişimi, total sağkalımı etkilememektedir [40]. Histopatolojik olarak koagülasyon nekrozunun görülmesi karakteristiktir.

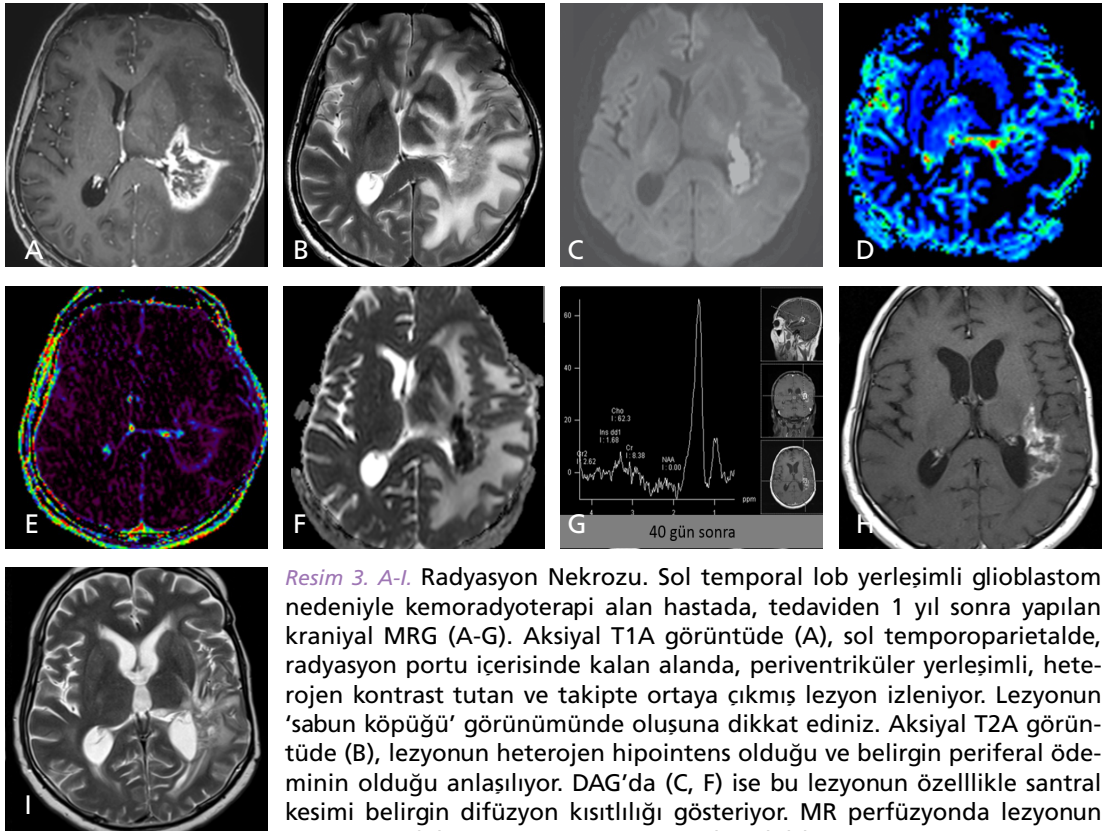
MRG’de radyasyon nekrozu tipik olarak, radyasyon portu içerisinde kalan alanda, sıklıkla periventriküler yerleşimli, yer kaplayan nekrotik ödemli lezyon şeklinde izlenir. Post-contrast görüntülerde kurvilineer ve nodüler paternde kontrastlanan, dış kenarında “yayılan dalga” benzeri görünümü olan, ‘İsviçre peyniri’ veya ‘sabun köpüğü’ şeklinde izlenir (Resim 3). Sıklıkla periventriküler yerleşim göstermelerinin nedeni olarak, bu bölgenin uzun medüller arterler tarafından görece zayıf kanlanan, kollaterallerin olmadığı ve dolayısıyla radyasyon vaskülopatisine daha duyarlı bölgeler olmalarından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [45].

MR spektroskopisi ve MR perfüzyon gibi ileri MR görüntüleme yöntemleri tümöral progresyon ile radyasyon nekrozu ayırımında oldukça faydalı bilgiler sağlamaktadır. Psödoprogresyona benzer şekilde RN’de azalmış CBV, tümöral progresyondan ziyade RN lehinedir. MR spektroskopide ise lipid-laktat pikleri, NAA, Cho ve Cr’de azalma RN lehinedir. Histopatolojik incelemeler, genellikle radyasyon nekrozu ve tümörün birarada olduğunu göstermektedir [46].

RN’nin tedavisinde, kortikosteroidler, vitamin E, pentoksifilin ve hiperbarik oksijen kullanılmaktadır. VEGF’nin RN’de serebral ödemin bir aracısı olması nedeniyle, RN tedavisinde bevacizumab da kullanılmaktadır [47].

Sonuç

YDG tümörlerin tedaviye yanıtını değerlendirmede, altın standart bir görüntüleme moda-



Resim 3. A-I. Radyasyon Nekrozu. Sol temporal lob yerleşimli glioblastom nedeniyle kemoradyoterapi alan hastada, tedaviden 1 yıl sonra yapılan kraniyal MRG (A-G). Aksiyal T1A görüntüde (A), sol temporoparietalde, radyasyon portu içerisinde kalan alanda, periventriküler yerleşimli, heterojen kontrast tutan ve takipte ortaya çıkmış lezyon izleniyor. Lezyonun ‘sabun köpüğü’ görünümünde oluşuna dikkat ediniz. Aksiyal T2A görüntüde (B), lezyonun heterojen hipointens olduğu ve belirgin periferik ödemin olduğu anlaşılıyor. DAG’da (C, F) ise bu lezyonun özellikle santral kesimi belirgin difüzyon kısıtlılığı gösteriyor. MR perfüzyonda lezyonun düşük CBV (D) ve düşük permeabilite (K^{trans}) (E) gösterdiği anlaşılıyor. MR spektroskopide (G), tüm metabolitlerin belirgin bir düşüşü gösterdiği ve anormal laktat ve lipid pikleri görülüyor. Kırk gün sonra yapılan takip görüntülemesinde (H, I) lezyondaki bariz küçülmeye dikkat ediniz.

litesi yoktur. Yapısal MRG'ye ilave olarak MR difüzyon, MR perfüzyon, MR spektroskopisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin, tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli katkılar sunduğu görülmektedir. Bu nedenle günlük nöro-radyoloji pratiğinde çoğu zaman yapısal MRG incelemesi ile birlikte kullanılmaktadır. Ne yazık ki bazı olgularda, sözü edilen fonksiyonel görüntüleme modalitelerine rağmen karmaşık görüntüleme bulguları hakkında nihai bir karar vermek radyolog için zorlu bir süreç haline gelebilmektedir. Bu olgularda ancak histopatolojik örnekleme yoluyla kesin tanıya gidilebilmektedir.

Kaynaklar

- [1]. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001; 74: 983-6. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Prognostic factors in high-grade malignant glioma: a multivariate analysis of 76 cases with postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 315-21.
- [3]. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277-80.
- [4]. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011; 115: 3-8. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009; 110: 156-62. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006; 240: 793-802. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al; DIRECTOR Study Group. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2057-64. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, 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. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloeguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 347. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963-72. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 2011; 12: 583-93. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Hoffman WF, Levin VA, Wilson CB. Evaluation of malignant glioma patients during the postirradiation period. *J Neurosurg* 1979; 50: 624-8. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63: 535-7. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Chakravarti A, Erkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K, et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4738-46. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. 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: 423-8. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Nasser M, Gahramanov S, Netto JP, Fu R, Muldoon LL, Varallyay C, et al. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme using dynamic magnetic resonance imaging with ferumoxytol calls RANO criteria into question. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1146-54. [\[CrossRef\]](#)
- [18]. Gahramanov S, Raslan AM, Muldoon LL, Hamilton BE, Rooney WD, Varallyay CG, et al. Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol vs. gadoteridol: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 514-523.
- [19]. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192-7. [\[CrossRef\]](#)

- [20]. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amista P, et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1275-9. [\[CrossRef\]](#)
- [21]. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant glioma. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453-61. [\[CrossRef\]](#)
- [22]. Roldan GB, Scott JN, McIntyre JB, Dharmawardene M, de Robles PA, Magliocco AM, et al. Population-based study of pseudoprogression after chemoradiotherapy in GBM. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 617-622. [\[CrossRef\]](#)
- [23]. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology* 2011; 76: 1918-24. [\[CrossRef\]](#)
- [24]. Cao Y, Tsien CI, Nagesh V, Junck L, Ten Haken R, Ross BD, et al. Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT [corrected]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 876-85. [\[CrossRef\]](#)
- [25]. Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. Diffusion and perfusion MRI to differentiate treatment-related changes including pseudoprogression from recurrent tumors in high-grade gliomas with histopathologic evidence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 877-85. [\[CrossRef\]](#)
- [26]. Lacerda S, Law M. Magneticresonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 527-57. [\[CrossRef\]](#)
- [27]. Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2009; 253: 486-96. [\[CrossRef\]](#)
- [28]. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, Buslei R, Herfarth KK, Debus J, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 2002; 44: 216-22. [\[CrossRef\]](#)
- [29]. Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, Zuna I, Debus J, van Kaick G. Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1316-24.
- [30]. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rosenblum M, et al. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2004; 54: 1111-7. [\[CrossRef\]](#)
- [31]. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1471-6. [\[CrossRef\]](#)
- [32]. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963-72. [\[CrossRef\]](#)
- [33]. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4722-9. [\[CrossRef\]](#)
- [34]. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-40. [\[CrossRef\]](#)
- [35]. Rieger J, Bahr O, Müller K, Franz K, Steinbach J, Hattingen E. Bevacizumab-induced diffusionrestricted lesions in malignant glioma patients. *J Neurooncol* 2010; 99: 49-56. [\[CrossRef\]](#)
- [36]. Mong S, Ellingson BM, Nghiemphu PL, Kim HJ, Mirsadraei L, Lai A, et al. Persistent diffusionrestricted lesions in bevacizumab-treated malignant gliomas are associated with improved survival compared with matched controls. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1763-70. [\[CrossRef\]](#)
- [37]. Vidiri A, Pace A, Fabi A, Maschio M, Latagliata GM, Anelli V, et al. Early perfusion changes in patients with recurrent high-grade brain tumor treated with bevacizumab: preliminary results by a quantitative evaluation. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 33. [\[CrossRef\]](#)
- [38]. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62. [\[CrossRef\]](#)
- [39]. Brandes AA, Rigon A, Monfardini S. Radiotherapy of the brain in elderly patients. *Contra Eur J Cancer* 2000; 36: 447-52. [\[CrossRef\]](#)
- [40]. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiatoinparameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499-508. [\[CrossRef\]](#)
- [41]. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82: 81-3. [\[CrossRef\]](#)
- [42]. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoreponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 633-8. [\[CrossRef\]](#)
- [43]. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 323-6. [\[CrossRef\]](#)
- [44]. Jiang X, Engelbach JA, Yuan L, Cates J, Gao F, Drzymala RE, et al. Anti-VEGF antibodies mitigate the

- development of radiation necrosis in mouse brain. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2695-702. [\[CrossRef\]](#)
- [45]. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics* 2012; 32: 1343-59. [\[CrossRef\]](#)
- [46]. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy–and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000; 217: 377-84. [\[CrossRef\]](#)
- [47]. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1487-95. [\[CrossRef\]](#)

İntrakraniyal Tumorlerin Tedaviye Yanıtının Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Rahşan Göçmen, Kader Karlı Oğuz

Sayfa 151

Psödoprogresyon, tedavi bitiminden sonraki ilk 3 ayda daha sık olmak üzere 6 aya kadar geç veya ilk birkaç hafta gibi erken ortaya çıkabilir. Ancak 10 aydan sonra görölmesi nadirdir.

Sayfa 152

Psödoprogresyon şüphesi olan olgular, herhangi bir tedavi verilmeden kısa intervalli (6-8 hafta) görüntüleme (beyin MRG) takibine alınır. Değişiklikler gerçekten psödoprogresyonu temsil ediyor ise kontrastlanmada ve T2/FLAIR hiperintensitesinde tedrici bir azalma olacaktır.

Sayfa 152

DSC-MR perfüzyon incelmesinde, damar yoğunluğundaki artışın bir göstergesi olan CBV (cerebral blood volume-serebral kan akımı)'nin artması, tümöral neo-anjiogenezin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Psödoprogresyonda ise neo-anjiogenezin olmaması nedeniyle CBV değerleri düşüktür. MR permeabilite (DCE-perfüzyon) ile yapılan çalışmalar daha sınırlı olmakla birlikte, artmış Ktrans (vasküler permeabiliteyi) değerlerinin tümöral progresyonu telkin eden bir bulgu olduğu gösterilmiştir.

Sayfa 153

Gerçek tümöral progresyonda kolin (Cho) ve kolin/kreatin (Cho/Cr) artarken, N-asetil aspartat azalır; psödoprogresyonda ise NAA, Cho ve Cho/Cr azalır.

Sayfa 153

Bevacizumab'ın permeabiliteyi azaltmadaki etkisi nedeniyle, tümör boyutlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın, kontrastlanmada azalma olabilir. Hatta bu bulgu genellikle, kitle benzeri yeni bir difüzyon kısıtlılığı veya tümörün kontrast tutmayan infiltratif bileşeninde artış ile birlikte görülür. RANO kriterlerine göre, kontrast tutan tümöral bileşende %50'den fazla küçölme olması kısmi yanıt anlamına gelmektedir. Ancak MRG'de kontrastlanmadaki artışın her zaman tümöral progresyonu ifade etmemesi gibi kontrastlanmadaki her azalma da tümör yükündeki azalmaya karşılık gelmez ('kontrastlanmayan tümör'). Hedeflenmiş (targeted) tedaviyi (bevacizumab-Avastin®) takiben, kontrast tutan lezyonda küçölme veya kontrastlamada azalma şeklinde karşımıza çıkan bu fenomen, psödo-response (yalancı-yanıt) olarak tanımlanmıştır.

Sayfa 154

Radyasyonun dozu, fraksiyon sayısı arttıkça ve birlikte verilen kemoterapötik bir ajan var ise RN görölme riski de artar.

İntrakraniyal Tümörlerin Tedaviye Yanıtının Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Rahşan Göçmen, Kader Karlı Oğuz

1. Aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
 - a. Psödoprogresyon, tedaviden 12 ay sonra ortaya çıkar ve geç radyasyon nekrozu olarak da adlandırılır.
 - b. Yalancı-yanıt bevacizumab tedavisinden sonra görülür.
 - c. Glioblastomun birinci basamak tedavisinde, radyoterapinin yanı sıra temazolamid ve bevacizumab kullanılır.
 - d. Günümüzde, yüksek dereceli glial tümörlerin tedaviye yanıtını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan sistem Macdonald kriterleridir.
 - e. Macdonald kriterlerinde tümörün kontrast tutmayan bileşeni de dikkate alınır.
2. RANO kriterlerine (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria) göre, tümörün tedaviye yanıtı değerlendirilirken aşağıdakilerden hangisi hesaba katılmaz?
 - a. Kortikosteroid kullanım durumu
 - b. Kontrast tutan tümörün boyutları
 - c. Kontrast tutmayan tümörün boyutları
 - d. Ölçülemeyen lezyonların durumu
 - e. Azalmış kontrastlanma (yalancı-yanıt) gösteren lezyonlar
3. Aşağıdakilerden hangisi psödoprogresyonun özelliklerinden biridir?
 - a. Klasik olarak tedavi bitiminden sonraki ilk 3 ay içerisinde görülür.
 - b. Tedavi sonrası 3-6. aylarda ortaya çıkan kontrastlanmalar psödoprogresyon değildir.
 - c. Bevacizumab tedavisi ile ilişkili bir durumdur.
 - d. MGMT metilasyonu olan glioblastomlu olgularda daha nadir görülür.
 - e. Toplam sağkalım süresini olumsuz etkiler.
4. Aşağıdaki hangisi psödoprogresyondan ziyade gerçek tümöral progresyonu telkin eden bir görüntüleme bulgusudur?
 - a. MR perfüzyonda artmış CBV
 - b. MR spektroskopide Cho/Cr oranında azalma
 - c. Kontrastlanmada artış
 - d. PET’de düşük metabolik aktivite
 - e. Halkasal kontrastlanma
5. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. RANO kriterlerine göre kontrastlanmanın %25’ten daha fazla artış göstermesi, ilerleyici hastalık tanısı için tek başına yeterlidir.
 - b. İlerleyici hastalık düşünülüyorsa bevacizumab tedavisine geçilir.
 - c. Yapısal MRG bulguları ile yalancı progresyon ile gerçek progresyon kolayca ayırtedilebilir.
 - d. Bevacizumab anti-anjiyojenik bir ajan olup tümörün kontrastlanmasını azaltır.
 - e. DCE MR perfüzyonda (permeabilite) Ktrans artışı gerçek tümöral progresyon lehine bir bulgudur.