

Multi-voksel MR spektroskopide normal taraf kreatini referans olarak kullanarak serebral gliomların grade'ini değerlendirmek

Hasan Yerli, Ahmet Muhteşem Ağildere, Özlem Özen, Elif Geyik, Başar Atalay, Atilla Halil Elhan

AMAÇ

Multi-voksel MR spektroskopide, normal taraf kreatini internal referans olarak kullanarak serebral gliomların grade'ini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gliyal beyin tümürlü erişkin 25 hastayı inceledik. Maksimum Cho/Cr_{normal} (Maks-Cho/Cr_n) ve minimum NAA/Cr_{normal} (Min-NAA/Cr_n) oranları normal parenkimdeki kreatin düzeyleri kullanılarak saptandı. Ayrıca maksimum Cho/Cr (Maks-Cho/Cr) ve minimum NAA/Cr (Min-NAA/Cr) oranları tümör alanından elde edilen spektrumlar kullanılarak hesaplandı. Tümörler metabolit oranlarına göre gradelendirilip bulgular histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Metabolit oranlarının sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri saptandı.

BULGULAR

Yüksek gradeli tümör grubunda maks-Cho/Cr_n oranı, maks-Cho/Cr oranından daha düşüktü ($P=0.001$). Min-NAA/Cr_n, Min-NAA/Cr ve maks-Cho/Cr oranları yüksek (19 olguda) ve düşük gradeli tümör grubunda (6 olguda) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Min-NAA/Cr_n ve Min-NAA/Cr oranları tümör grade'i ile negatif korelasyon gösterdi ($P=0.027$ ve $P=0.009$).

SONUÇ

Beyin tümörlerinin grade'lendirilmesinde normal taraf kreatin metabolitinin internal referans gibi kullanılması daha objektif değerlendirme sağlar. Verilerimiz kreatin düzeylerinin yüksek gradeli tümörlerde düşük gradeli tümörlere göre daha düşük seviyelerde olmaya eğilimli olduğunu göstermektedir. Geleneksel metabolit oranlarına ek olarak min-NAA/Cr_n oranı da beyin tümör gradelendirilmesinde faydalı olabilir. Cho/Cr oranında belirgin artış olmayan olgularda metabolit oranlarının kombine edilmesi beyin tümörünün gradelendirilmesinde yararlı olabilir.

Anahtar sözcükler: • manyetik rezonans spektroskopisi
• beyin • tümör

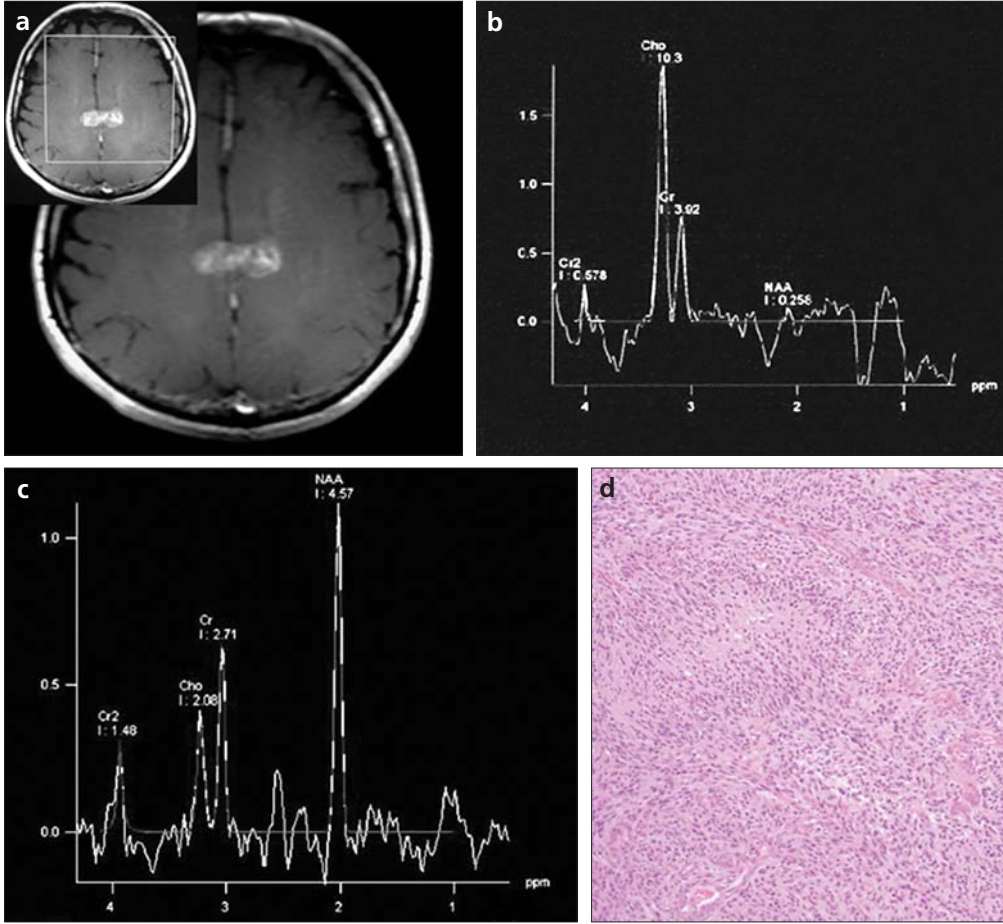
E fektif tedaviye başlamadan önce, beyin tümörlerinin grade'ini saptamak önemlidir. Konvansiyonel MR görüntüleme yararlı bir yöntem olmasına rağmen (1–2), beyin tümörünün grade'ini bu yolla saptamak her zaman mümkün değildir (3–4). Proton manyetik rezonans spektroskopisi görüntüleme (¹H-MRS), difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR perfüzyon görüntüleme dahil birçok non-invaziv nörogörüntüleme metodu beyin tümörlerinin grade'ini saptamak için kullanılmaktadır (3, 5–7). Noninvaziv gelişmiş nörogörüntüleme metodlarının doğruluğu tartışmalı olduğu halde ¹H-MRS'nin beyin tümörünün grade'lendirilmesi konusunda preoperatif tanıyı geliştirdiği çok sayıda çalışmada görülmüştür (3, 5, 8–10). Bu metodların klinik yararlılığını arttırmak için daha çok sayıda araştırma tavsiye edilmektedir (5, 9).

¹H-MRS, tümördeki biyokimyasal değişikliklerle ilgili veriler sağlamaktadır ve bir noninvaziv tanılama araç olarak beyin tümörünün grade'ini tahmin etmede yardımcı olabilir. Kolin (Cho), hücre "turnover"ını belirten bir radyolojik marker olarak bilinir. Beyin tümörleri genellikle Cho/ Kreatin (Cr) oranında yükselme gösterir, ancak Cho/Cr oranları yükselmemiş gliyal neoplaziler de rapor edilmiştir (11–13). Nöron kaybıyla ilgili herhangi bir hastalıkta N-asetil- aspartat (NAA) azalır. Cr metaboliti, enerji metabolizmaları hakkında bilgi verir. Birçok araştırmanın sonucu, şaşırtıcı bir şekilde Cr seviyelerinin düşük veya yüksek gradeli gliomlarda aynı olduğunu göstermektedir (14–15). Bununla beraber, önceki çalışmalar düşük Cr seviyelerinin beyin tümörlerinde görüldüğünü belirtmektedir (16–17). Ek olarak, Cr miktarı aynı tümörün farklı bölgelerinde değişiklik gösterebilmektedir. Aynı tümörün hipometabolik alanlarında yüksek Cr, hipermetabolik alanlarında ise azalmış Cr görülebilir (4, 18). Cr seviyelerinin önemi, yüksek ve düşük gradeli gliomların ayırımında çok net değildir. Tümör alanındaki Cr sinyali bir internal standart olarak kullanılırsa, metabolit oranlarındaki farkları belirlemek zorlaşabilir ve hatta tümör grade'inin tahmininde bazı hatalara yol açabilir.

Bu çalışmada, simetrik normal beyin alanından elde olunan Cr metabolitini normal referans piki olarak kullandık. Tümör ana metabolitlerinin kontrateral normal beyin parankimindeki Cr'ye olan oranlarını ve tümör ana metabolitlerinin birbirilerine olan oranlarını semikantitatif olarak hesapladık. Amacımız, Cr'yi tümör alanından bir referans piki olarak kullanmanın problemlerini engellemek için, normal taraf Cr'yi multi-voksel ¹H-MRS'de bir internal referans gibi kullanıp se-

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji
(H.Y. ✉ hasanyerli@yahoo.com, A.M.A., E.G.), Patoloji
(Ö.Ö.) ve Beyin Cerrahisi (B.A.) Anabilim Dalları; Ankara
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik (A.H.E.) Anabilim
Dalı, Ankara.

Gelişi 21 Aralık 2006; revizyon isteği 8 Ocak 2007; revizyon gelişi 16 Ocak 2007; kabulü 17 Ocak 2007



Şekil 1. a-d. Ellidört yaşında, glioblastome multiforme'li kadın hasta. Aksiyel post-contrast T1 ağırlıklı MR görüntüsünde (a), korpus kallosum düzeyinde, orta hattı geçen güçlü kontrast tutulumu görülüyor. Tümör bölgesi (b) ve normal beyin hemisferi (c) spektrumları belirgin şekilde azalmış NAA/Cr (0.07) ve NAA/Cr_n (0.10) oranı ile belirgin şekilde artmış Cho/Cr oranı göstermektedir (2.63). Bu bulgular ileri grade tümör ile uyumludur. Mikrovasküler proliferasyon, yüksek selülarite, tümör hücrelerinin "pseudopalisading" ve nekrozu (d) (HE10, orijinal büyütme).

rebral gliomların grade'ini değerlendirilmekte.

Gereç ve yöntem

Hasta popülasyonu

Bu çalışma hastanemizin etik komitesi tarafından onaylanmış ve bütün hastaların izni alınmıştır. Otuz aylık bu retrospektif çalışma glial beyin tümörlü (19 yüksek grade'li ve 6 düşük grade'li) 25 yetişkin hastayı (22-79 yaşları arası ve ortalama 47 yaşında) içerdi. Bu hastalar arasından, 21 hasta MR incelemeleri öncesinde terapötik veya tanısal hiçbir müdahale almamıştır. 4 hastaya ise (2 düşük grade'li, 2 yüksek grade'li) MR incelemeleri öncesinde stereotaktik biyopsi uygulanmıştır. Ancak bu hastalardan hiçbirine ¹H-MRS öncesi tedavi uygulanmamıştır. Bütün hastalar, tümör rezeksiyonu (19 hasta) veya stereotaktik biyopsi (6 hasta) sonrası histopatolojik

olarak teşhis edildi. Biyopsi hedefleri bir radyolog ve bir beyin cerrahı tarafından belirlendi.

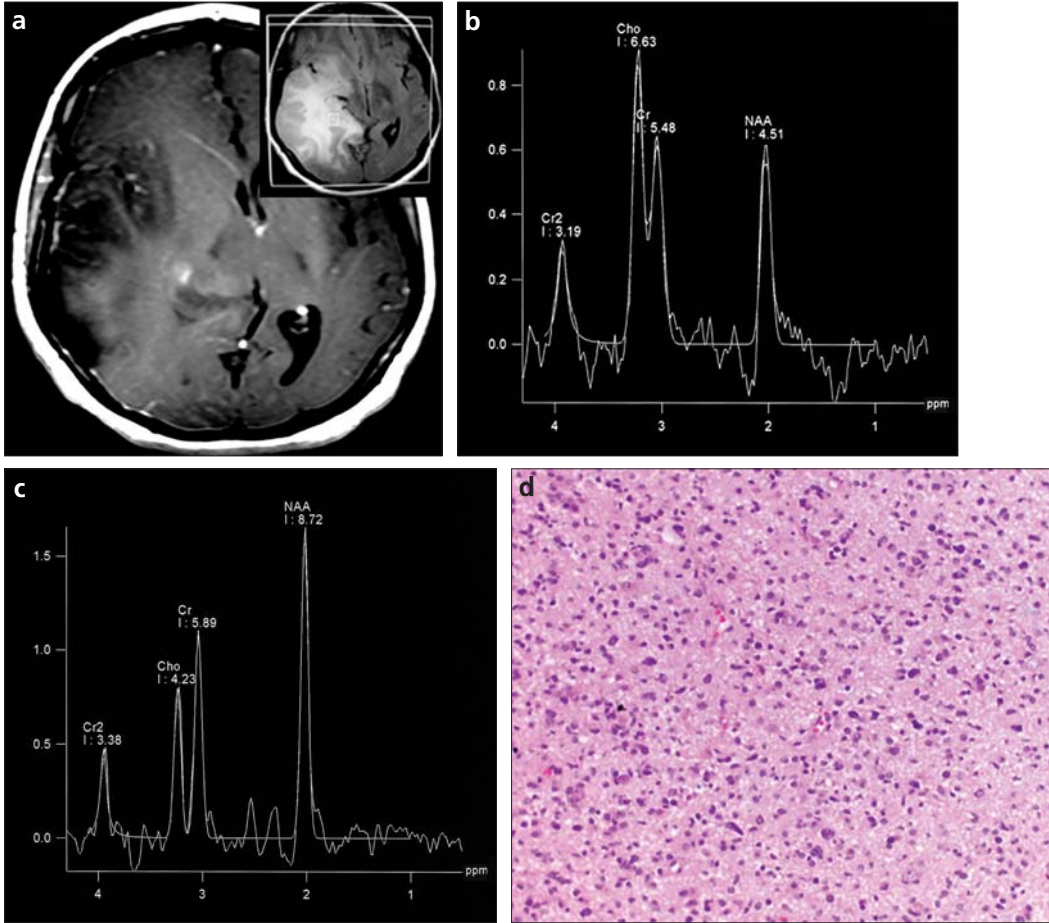
Konvansiyonel MR görüntüleme

Tüm MR incelemeleri 1.5 T MR sisteminde (Symphony-Siemens Erlangen) head coil kullanılarak yapıldı. Rutin beyin MR görüntüleme aksiyel düzlemde T1 ağırlıklı (TR/TE= 575/15 msn), T2 ağırlıklı turbo spin-echo (TR/TE= 5160/106 msn) ve FLAIR (TR/TE/TI= 9000/110/2500 msn) görüntüleriyle ve koronal düzlemde T2 ağırlıklı turbo spin-echo (TR/TE= 1450/112 msn) görüntüleri ile yapıldı. Ayrıca 0.1 mmol/kg gadolinyum enjeksiyonu sonrası 5 mm kesit kalınlığı ile aksiyel (915/15 ms, TR/TE), koronal (839/15 ms, TR/TE) ve sagittal yağ baskılamalı (903/14 ms, TR/TE) T1 ağırlıklı görüntüler elde edildi.

Multi-voksel ¹H-MRS görüntüleme

Multi-voksel ¹H-MRS, iki boyutlu kimyasal çift görüntüleme (CSI) tekniği ve CSI-SE volüm önseçimi ile yapıldı. ¹H-MRS taraması gadolinyum verilmesinden sonra elde edildi (Şekil 1). FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntüler, kontrast tutulumu göstermeyen lezyonlar için referans gibi kullanıldı (Şekil 2, 3).

¹H-MRS radyasyon, ameliyat ya da kemoterapinin etkilerinden kaçınmak için tedavi öncesi gerçekleştirildi ve otomatik "shimming" ve su supresyonu kullanıldı. Tarama volümü her olgu için lezyon boyutuna bağlı olarak hem tümör hem de normal görülen simetrik kontralateral beyin bölgesini içerdi. Tarama parametreleri şöyleydi: görüntü alanı: 16 x 16 cm; faz kodlama matrisi: 16 x 16; TE: 135 ms; TR: 1500 ms, NEX: 4, voksel boyutu: 1 cm³; acquisition time: 6,5 dakika.



Şekil 2. a-d. Yirmisekiz yaşında grade II astrositom'lu kadın hasta. Aksiyel post-contrast T1 ağırlıklı MR görüntüsünde (a), tümör alanını içeren kesimde minimal kontrast tutulumu görülmüyor. Tümör bölgesi (b) ve simetrik normal beyin hemisferi (c) spektrumları hafif olarak azalmış NAA/Cr (0.82) ve NAA/Cr_n (0.76) oranı ve hafif olarak artmış Cho/Cr (1.2) oranı göstermektedir (1.12). Bu bulgular düşük grade'li tümör ile uyumlu bulunmuştur. Patolojik örnek (d) orta düzeyde selülarite ve gözle görülür nükleer pleomorfizm göstermektedir (HEX20, orijinal büyütme).

Spektrumun ciltaltı yağ dokusu, normal beyin parankimi, kemiğin parsiyel volüm etkisi, BOS, paranasal sinüsteki havalanma ile kontaminasyonunu engellemek için ilgilenilen alan tamamıyla beyinle sınırlandırılmıştır. Spektral kaliteyi garantilemek için, tümör alanındaki metabolit oranları normal gözükken kontrateral beyin parankiminden elde edilen oranlarla karşılaştırıldı. Tümör metabolitlerindeki değişiklikleri incelemek için, normal kontrateral simetrik beyin parankimindeki Cr piki bir internal pik gibi kullanıldı.

Postprocessing işlemleri, standart yazılımlı (Leanardo, Siemens Medical Sistemleri, Malvern, Penn, USA) bir iş istasyonu kullanılarak yapıldı. ¹H-MRS datasının otomatik postprocessing'i sonrası, Cho (3,22 ppm), Cr (3,02 ppm), NAA (2,02 ppm), lipitler (0,8–1,3 ppm) ve laktat (1,3 ppm)

tanımlandı. Maksimum Cho/Cr_{normal} (max-Cho/Cr_n) ve minimum NAA/Cr_{normal} (min-NAA/Cr_n) seviyeleri, kontrateral normal beyin parankimindeki Cr seviyeleri kullanılarak hesaplandı. Ek olarak, maks-Cho/Cr ve min-NAA/Cr oranları solid tümör alanlarındaki spektrumlardan elde edildi. ¹H-MRS analizi, tümörlerin histopatolojik tanıları hakkında bilgisi olmayan gözlemciler tarafından gerçekleştirildi. Bu makalede kullanılan kısaltmalar Tablo 1'de görülmektedir. Bütün oranlar normal gözükken kontrateral beyin parankimindeki normal oranlar ile karşılaştırıldı.

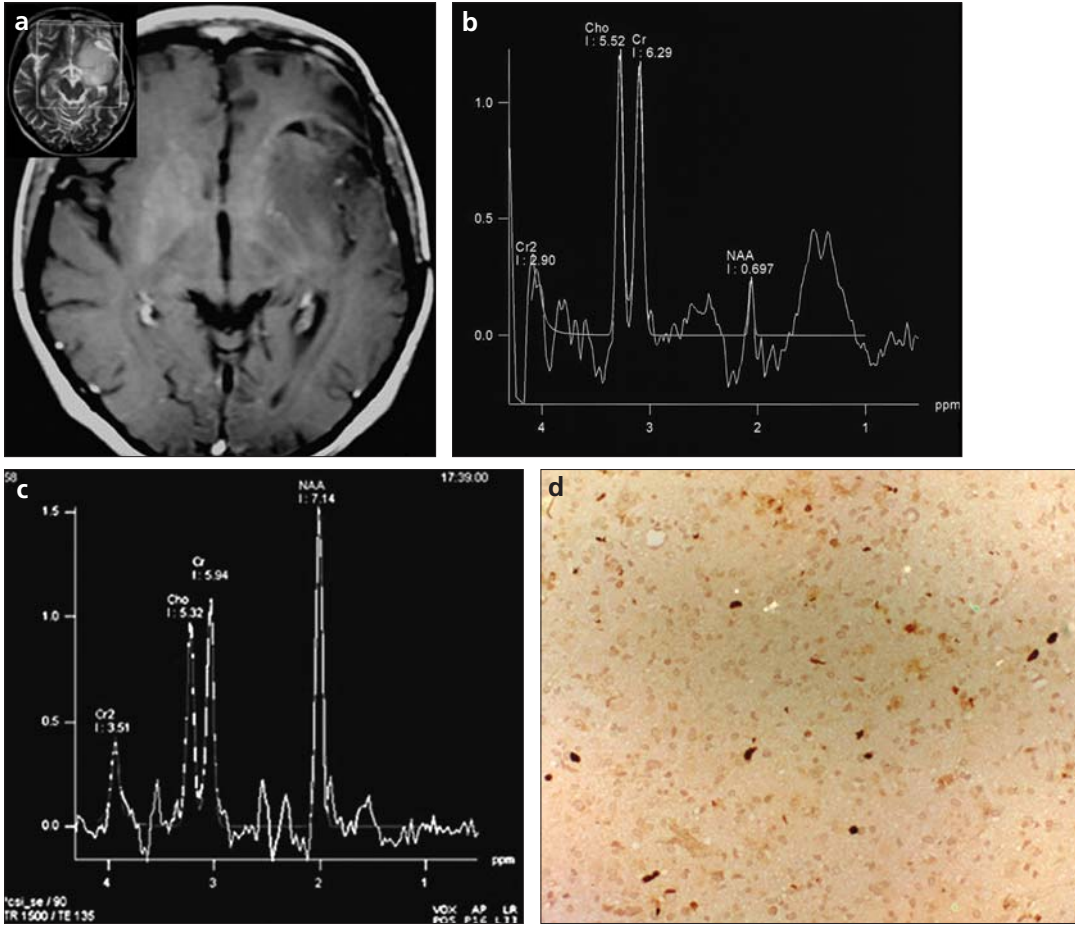
Histopatolojik değerlendirme

Bu çalışmada kullanılan dokular beyin tümörlü hastalardan alınan, formaldehit ile sabitlenmiş ve parafine yerleştirilmiş örneklerdir. Her olguda, histopatolojik tanı için hematoksilen

ve eozin ile boyanmış kesitlerin standart ışık mikroskopik değerlendirmesi yapıldı. Her neoplazinin kesitleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) beyin tümörü sınıflandırması için geçerli olan kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi (19). Bu sisteme göre, astrositomlar (n=2) 1. grade olarak, diffüz astrositomlar (n=3) ve oligodendrogliom (n=1) 2. grade olarak, anaplastik astrositomlar (n=5), anaplastik oligodendrogliom (n=1) ve anaplastik oligoastrocitom (n=1) 3. grade olarak ve glioblastoma multiforme'ler (n=11) ve gliosarkom (n=1) 4. grade olarak sınıflandırıldı. Ki-67 proliferasyon indeksleri her tümör için immunohistokimyasal olarak saptandı.

İstatistiksel analiz

Düşük ve yüksek gradeli tümörler arasındaki metabolit oranlarının ortancaları Mann-Whitney U testi



Şekil 3. a-d. Yirmialtı yaşında anaplastik astrositom'lu kadın hasta. Aksiyel post-kontrast T1 ağırlıklı MR görüntüsünde (a), sol hemisferde sol bazal gangliyon, insular korteks ve sol frontal lobu içeren bölgede, kontrast tutulumu olmaksızın azalan sinyal intensitesi görülüyor. Başlangıçta bu lezyonu, ödemin minimal olması, nekroz ve kontrast tutulumu olmamasına bağlı olarak düşük gradeli tümör olarak değerlendirdik. Tümör bölgesi (b) ve simetrik normal beyin hemisferi spektrumları (c) anlamlı şekilde azalmış NAA/Cr (0.11) ve NAA/Cr_n (0.12) oranı göstermektedir. Cho/Cr oranı (0.87) normal limitler dahilinde olduğu halde, bu bulgular ileri grade tümöre uygun gözükmektedir. Patolojik örnek (d) görece olarak düşük selülarite göstermektedir. (Ki-67 işaretleme indeksi %4) (immünperoksidaz; × 20, orijinal büyütme).

kullanılarak karşılaştırıldı. Eşleşmiş karşılaştırmalar arasındaki farklılıklar Wilcoxon sıralama testleri ile değerlendirildi. Farklı metabolit oranlarının spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerleri (PPV, NPV) ile "cutoff" değerleri hesaplandı. Yüksek grade'li tümörler gerçek pozitif, düşük grade'li tümörler ise gerçek negatif olarak kabul edildi. Metabolit oranlarının tanısal değerlerinin performansını tanımlamak ve karşılaştırmak için ROC eğrileri kullanıldı. ROC eğrilerinin altındaki alan her metabolit oranının genel doğruluk tahminini vermektedir. 0,50'lik alan değişkenin hiçbir ek bilgi sağlamadığını belirtirken, 1'lik alan ise kesin doğruluğu belirtmektedir. Bütün değişkenler için ROC eğrilerinin altındaki alanlar Hanley ve McNeil tarafından tanımlandığı gibi hesaplandı (20–21). Bir kritik oran,

z (AccuROC for Windows, versiyon 2.5, Accumetric Corp, Montreal, Quebec, Canada) hesaplayarak iki eğrinin altındaki alanlardaki farklılığın rastgele ya da gerçek olduğuna karar verildi. 0,05'in altında olan *P* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5, SSPS Inc., Chicago, I11, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Tümör grade'ine göre metabolitlerin oranı Tablo 1'de görülmektedir. Maks-Cho/Cr oranı yüksek gradeli tümör grubunda maks-Cho/Cr_n'den anlamlı olarak daha düşüktü (*P*=0.001). Maks-Cho/Cr, min-NAA/Cr ve min-NAA/Cr_n oranları yüksek ve düşük gradeli tümörler arasında istatistiksel olarak

anlamlı farklılıklar gösterdi (sırasıyla *P*=0.007, 0.027, 0.009). Yüksek ve düşük gradeli tümörlerdeki hem maks-Cho/Cr_n hem de maks-Cho/Cr oranları, normal Cho/Cr oranlarından yüksekti.

Min-NAA/Cr_n oranları, min-NAA/Cr 'ninkilerden düşük ve yüksek gradeli gruplarda daha düşük olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla *P*=0.917 ve *P*=0.065). Yüksek gradeli tümörlerdeki orta maks-Cho/Cr (2,45) ve maks-Cho/Cr_n (1,34) oranları düşük gradeli tümörlerdekinden daha yüksekti. Yüksek gradeli tümörlerde orta min-NAA/Cr oranı (0,32) ve orta min-NAA/Cr_n oranı (0,19) düşük gradeli tümörlerdekinden daha düşük bulundu (Tablo 1). Normal gözükken kontralateral beyin alanları için Cho/Cr ve NAA/Cr oranları Tablo 1'de gözükmektedir.

Laktat piki, yüksek gradeli tümörlerde düşük gradeli tümörlere kıyasla daha sık bulundu ($P=0,002$). Lipit piki açısından yüksek ve düşük gradeli tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P=0,363$).

ROC eğrilerinin altındaki alan, her metabolit oranının, maks-Cho/Cr_n haricinde tümör grade'ini tahmin etmede anlamlı olarak güçlü olduğu ispatlanmıştır (Tablo 2). Min-NAA/Cr ve min-NAA/Cr_n oranları tümör grade'i ile ters orantılıdır. Min-NAA/Cr ile ters orantı daha belirgindir. Maks-Cho/Cr oranları tümör gradeleri ile pozitif korelasyon gösterir. Sensitivite, spesifite, PPV ve NPV cut-off noktaları ile birlikte Tablo 2'de görülmektedir.

Tartışma

Konvansiyonel MR, beyin tümörü grade'lendirilmesinde önemli bir metoddur (1-2), fakat bazı durumlarda MR'ye dayalı tümör grade'lendirmesi limitlidir ve düşük ya da yüksek grade arasında yanlış sınıflandırmaya yol açabilir (2-3) (Şekil 2). Genel olarak, ¹H-MRS tekniği biyopsi ya da histopatolojik konfirmasyona olan ihtiyacı ortadan kaldırmaz. Bununla beraber bazı hastalarda genel durum bozukluğundan ötürü bir operasyon mümkün değildir ve ¹H-MRS, dokulardaki biyokimyasal değişikliklerle alakalı veri sağlar ve en azından tümör antitesini tayin etmekte faydalı olabilir (22). Kimyasal shift görüntüleme (CSI) birçok bitişik

voksele ait, birçok spektrumu gösterilme avantajına sahip olup konvansiyonel MR görüntülerinde izlenen, tümör, komşu dokular ve normal olan diğer beyin bölgeleri değerlendirilebilir. Glial tümör gradelerinin ayırımında MR perfüzyon ve difüzyon görüntülemenin yardımcı yöntemler olduğu ve tanının doğruluğunu arttırmak için bu yöntemlerin birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir (3, 6, 23–29).

Cr piki, Cr ve fosfokreatini içermektedir. Cr, ATP için fosfokreatin yoluyla fosfat sağlayan bir metabolittir ve hücre enerji sistemi içerisinde kritik bir rolü vardır (4, 8, 14). Gliomlardaki Cr seviyeleri tartışma konusudur. Stadlbauer ve arkadaşlarının

Tablo 1. Tümör grade'ine bağlı metabolit oranları.

	Düşük grade (1. ve 2. grade) n = 6		Yüksek grade (3. ve 4. grade) n = 19		P
	Ortalama ± SD	Ortanca (min-maks)	Ortalama ± SD	Ortanca (min-maks)	
maks-Cho/Cr	1.75 ± 0.29	1.7 (1.4-2.28)	3.03 ± 2.34	2.45 (0.87-12.50)	0.007
maks-Cho/Cr _n	1.4 ± 0.64	1.2 (0.4-2.29)	1.65 ± 0.82	1.34 (0.57-3.01)	0.525
min-NAA/Cr	0.64 ± 0.25	0.6 (0.28-1.06)	0.37 ± 0.28	0.32 (0.06-1.13)	0.027
min-NAA/Cr _n	0.58 ± 0.18	0.50 (0.37-0.80)	0.29 ± 0.23	0.19 (0.03-0.80)	0.009
<i>Normal oranlar</i>					
Cho/Cr	0.97 ± 0.41	0.85 (0.50-1.67)	1.01 ± 0.22	0.99 (0.66-1.52)	0.542
NAA/Cr	1.49 ± 0.56	1.8 (0.62-2.05)	1.61 ± 0.52	1.55 (0.90-3.08)	0.803

SD: standart sapma; Min: minimum; Maks: maksimum; n: sayı
maks-Cho/Cr: Maksimum tümör kolin / tümör kreatin oranı
maks-Cho/Cr_n: Maksimum tümör kolin / normal kreatin oranı
min-NAA/Cr: Minimum tümör N-asetil aspartat / tümör kreatin oranı
min-NAA/Cr_n: Minimum tümör N-asetil aspartat / normal kreatin oranı
Cho/Cr: Normal kolin / kreatin oranı
NAA/Cr: Normal N-asetil aspartat / kreatin oranı

Tablo 2. Tümör grade'ini tahmin etmede farklı metabolit oranlarının sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri.

	Cutoff	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	AUC ± SE
max-Cho/Cr	2	0.85	0.86	0.94	0.67	0.850 ± 0.075
max-Cho/Cr _n	1.95	0.40	0.86	0.89	0.33	0.582 ± 0.119*
min-NAA/Cr	0.5	0.75	0.86	0.94	0.55	0.786 ± 0.091
min-NAA/Cr _n	0.44	0.80	0.86	0.94	0.60	0.839 ± 0.076

PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer; AUC: eğri altındaki alan; SE: standart hata
*istatistiksel olarak anlamlı olmayan
maks-Cho/Cr: Maksimum tümör kolin / tümör kreatin oranı
maks-Cho/Cr_n: Maksimum tümör kolin / normal kreatin oranı
min-NAA/Cr: Minimum tümör N-asetil aspartat / tümör kreatin oranı
min-NAA/Cr_n: Minimum tümör N-asetil aspartat / normal kreatin oranı

yaptığı bir araştırmaya göre (14), 1. grade ve 2. grade gliomlar arasında anlamlı farklar olmamasına rağmen, 3. grade astrositomlarda oligodendrogliom ve oligoastrositomlar gibi diğer 3. grade gliomlara oranla Cr'nin daha yüksek değerlerini bulmuşlardır. Likavcanove ve arkadaşları gliomların metabolizmasını araştırmış ve Cr seviyesinin düşük ve yüksek seviyeli gliomlarda aynı olduğunu bulmuştur (15). Değişken sonuçların bir nedeni gliomların heterojen histolojik ve metabolik yapısı olabilir (14, 30). Bizim çalışmamızda, yüksek gradeli grup için maks-Cho/Cr_n oranı maks-Cho/Cr'den daha düşüktü ($P=0,001$). Bu sonuç göstermektedir ki düşük Cr seviyeleri bizim yüksek gradeli tümör popülasyonumuzda bulunabilir. Eğer tümör alanındaki Cr sinyali baz internal referans olarak kabul edilirse, hesaplanmış oran test edilen metabolitin miktarını güvenilir bir şekilde yansıtmaz. Diğer taraftan ise, Cr normal beyin bölgelerinde göreceli olarak sabittir ve bir internal standart olarak kabul edilir (7, 31).

Yang ve arkadaşları, 17 gliomlu hastada glioblastom ve anaplastik gliomdaki maks-Cho/Cr_n oranları arasında belirgin farklılık olmadığını belirtmiştir (7), ancak maks-Cho/Cr_n oranları bakımından yüksek ve düşük gradeli gliomlar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda maks-Cho/Cr_n oranları Yang ve arkadaşlarının bulduğundan çok az farklıdır. Hem düşük hem de yüksek gradeli gliomlarda maks-Cho/Cr_n oranları simetrik normal vokselinkiyile karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına rağmen, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bir başka deyişle maks-Cho/Cr_n oranı düşük ve yüksek gradeli gliomların ayırımında faydalı olmayabilir. Maks-Cho/Cr_n oranı tümör gradelendirilmesinde yeterli olmayabilir, çünkü Cho sinyalleri tümörün selülaritesi ile ilişkili olabilir. Fakat tümör selülaritesi doğrudan tümör grade'ini yansıtmaz. Mitotik aktivite, nekroz ve vasküler proliferasyon tümör grade'inin histopatolojik olarak belirlenmesinde en önemli parametrelerdir (3, 21). Hem düşük hem de yüksek gradeli

gliomlar yüksek hücre membran turnover'ına neden olabilir ve azalmış tümör Cr sinyalinin katılımı olmaksızın sadece Cho sinyalinin karşılaştırılmasının kullanılması gliom grade'ini belirlemek için yeterli olmayabilir. Bu nedenle maks-Cho/Cr oranı gliom gradelendirmesi için maks-Cho/Cr_n oranından daha değerli olabilir. Bununla birlikte kontralateral normal Cr, tümör Cho ve Cr sinyallerinin daha objektif değerlendirilmesinde kullanılabilir (31). Bizim çalışmamızın sonuçları ayrıca düşük ve yüksek gradeli tümör gruplarının içerisindeki olguların heterojenitesinden de etkilenebilmektedir çünkü oligodendrositik bileşenli glial tümörlerin astrositomlara oranla daha fazla Cho ve Cr artışı gösterme eğiliminde olduğu rapor edilmiştir (32). Daha fazla sayıda oligodendrositik bileşenli glial tümör ve astrositom içeren daha büyük seriler, bu grupların metabolit oran doğruluğunu değerlendirmek için gereklidir.

Tedavi edilmiş beyin tümörlerinin, tedavi edilmemiş tümörlere oranla daha düşük Cho seviyesine sahip oldukları rapor edilmiştir (29, 33). Tedavi edilmemiş glial tümörlerle ilgili 3 olgu bildirisini, Cho piki veya Cho/Cr oranında anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir (11–13). Bu senaryonun, hücre döngüsünün proliferatif olmayan fazıyla alakalı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, düşük NAA/Cr_n ve NAA/Cr oranlarına sahip bir anaplastik astrositom olgusunu belirledik. Bu olgu yükselmiş Cho/Cr oranı göstermedi (Şekil 3). Bu durum büyük ihtimalle tümör alanındaki yüksek NAA yıkımından ve hücre döngüsünün proliferatif olmayan fazından dolayıdır. Olağandışı MRS spektrumlarının değerlendirilmesindeki güçlüğü en aza indirmek için, tümör grade'lenmesinde bütün beyin metabolitleri beraber değerlendirilmelidir.

Stadlbauer ve arkadaşları, toplam tümör NAA ve tümör infiltrasyon grade'i arasında negatif doğrusal bir bağlantı bulmuştur (14). Tümörün en malign özellikleri gliomun grade'ini belirler. NAA metabolitinin yıkımının, tümörün en malign bölgelerinde maksimum olduğu ve nöron yıkımı ve nekroz ile

ilişkili minimal NAA alakalı metabolit oranlarının (min-NAA/Cr_n ve min-NAA/Cr) en malign kısmı ve dolayısıyla da tümörün grade'ini belirlediği düşünülmektedir. Bizim sonuçlarımızın doğrultusunda, gliom grade'ini belirlemek için min-NAA/Cr_n oranı iyi bir parametre olarak gözükmektedir. Her ne kadar tümör hücrelerinin azalmış anabolizması, hafifçe yükselmiş düşük hücre membran proliferasyonlu Cho sinyaline neden olbilse de, NAA yıkımının anlamlı olduğunu düşünmekteyiz (Şekil 3). Sonuç olarak, gliom gradelendirmesi için min-NAA/Cr_n oranı maks-NAA/Cr_n oranından daha güvenilir olabilir.

Çok sayıda çalışma göstermiştir ki myo-inozitol, lipit ve laktat tümör malignensisinin belirteci olabilir (4, 5, 7, 34). Laktat ve tümör grade'i arasında sağlam bir bağlantının olduğunu belirledik. Bizim çalışmamızın sonuçları önceki çalışmalarla uyumluydu, fakat lipit sinyaline dayalı yüksek ve düşük gradeli tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu sonuç muhtemelen gürültü etkisinin neticesidir. Yaygın pik olarak görülen lipit piki gürültü ile karıştırılmaktadır (35). Myo-inozitol seviyelerini değerlendiremedik. Myo-inozitol'u saptamada kısa TE'li sekansın daha duyarlı olduğu bilinmektedir (34).

Çalışmamızın potansiyel bir kısıtlaması, düşük gradeli tümörlü hasta sayısının az olmasıdır. Metabolit oranlarını semikantitatif olarak hesaplamamız çalışmamızı kısıtlayan bir başka nedendir. Molar metabolit konsantrasyonlarını hesaplamadık.

Özetle, normal taraf Cr'yi bir internal referans gibi kullanmak, beyin tümörü gradelendirmesinde daha objektif bir değerlendirme sağlar. Çalışmamızda, Cr yüksek gradeli tümör alanlarında düşük miktarda olma eğilimindedir ve bu düşüş beyin tümör gradelendirmesinde önemli rol oynar. Normal gözükken kontralateral beyin alanlarından gelen Cr sinyalleri tümör metabolitleri için bir internal referans olarak kullanılabilir. Min-NAA/Cr_n kadar maks-Cho/Cr ve min-NAA/Cr oranları beyin tümörü gradelendirmesinde yararlı

olabilir. Bazı malign beyin tümörleri, muhtemelen düşük tümör hücresi proliferatif aktivitesine bağlı olarak, Cho/Cr oranlarında anlamlı bir artış göstermedi. Beyin tümörü grade'ini tahmin etmede bütün metabolit oranlarını birlikte değerlendirmenin faydalı olabileceği gibi, bu durum da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 411–415.
2. Lee J, Yamaguchi T, Abe A, et al. Clinical evaluation of choline measurement by proton MR spectroscopy in patients with malignant tumors. *Radiat Med* 2004; 22:148–154.
3. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989–1998.
4. Li X, Lu Y, Pirzkall A, McKnight T, Nelson SJ. Analysis of the spatial characteristics of metabolic abnormalities in newly diagnosed glioma patient. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 229–237.
5. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 225–233.
6. Henry RG, Vigneron DB, Fischbein NJ, et al. Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patient with treated gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 357–366.
7. Yang D, Krogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echo planar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44: 656–666.
8. Burtscher IM, Holtas S. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumors: clinical applications. *Neuroradiology* 2001; 43:345–352.
9. Nelson SJ, McNight TR, Henry RG. Characterization of untreated gliomas by magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2002; 12:599–613.
10. Tzika AA, Vajapeyam S, Barnes PD. Multivoxel proton MR spectroscopy and hemodynamic MR imaging of childhood brain tumors: preliminary observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:203–218.
11. Londono A, Castillo M, Armao D, Kwock L, Suzuki K. Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:942–945.

EVALUATION OF CEREBRAL GLIOMA GRADE BY USING NORMAL SIDE CREATINE AS AN INTERNAL REFERENCE IN MULTI-VOXEL ¹H-MR SPECTROSCOPY

PURPOSE

Our purpose was to evaluate cerebral glioma grade by using normal side creatine (Cr) as an internal reference in multi-voxel ¹H-MR spectroscopy.

MATERIALS AND METHODS

We examined 25 adult patients with glial brain tumors. Ratios of maximum Cho/Cr_{normal} (max-Cho/Cr_n) and minimum NAA/Cr_{normal} (min-NAA/Cr_n) were determined using Cr levels in the normal parenchyma. In addition, maximum Cho/Cr (max-Cho/Cr) and minimum NAA/Cr (min-NAA/Cr) were calculated from spectrum in the tumor areas. Tumors were graded according to metabolite ratios and the findings were compared to histopathological test results. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of metabolite ratios were determined.

RESULTS

The ratio of max-Cho/Cr_n was lower than that of max-Cho/Cr in the high-grade group (P = 0.001). Min-NAA/Cr_n, min-NAA/Cr, and max-Cho/Cr ratios demonstrated statistically significant differences between high-grade (n = 19) and low-grade tumors (n = 6). The min-NAA/Cr and min-NAA/Cr_n ratios were inversely correlated with tumor grade (P = 0.027 and P = 0.009, respectively).

CONCLUSION

Use of normal side Cr as an internal reference provides a more objective evaluation for brain tumor grading. Our data showed that Cr tended to be low in the high-grade tumors. In addition to conventional metabolite ratios, the Min-NAA/Cr_n ratio might be useful in brain tumor grading. Combined use of metabolite ratios might be helpful in grading brain tumors in cases without significantly increased Cho/Cr ratios.

Key words: • magnetic resonance spectroscopy • brain • neoplasm

Diagn Interv Radiol 2007; 13:3-9

12. Mohana-Borges AV, Imbesi SG, Dietrich R, Alksne J, Amjadi DK. Role of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of gliomatosis cerebri: a unique pattern of normal choline but elevated myo-inositol metabolite levels. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:103–105.
13. Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, and Petito CK. Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myo-inositol with normal choline levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:946–951.
14. Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, et al. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 238:958–969.
15. Likavcanova K, Dobrota D, Liptaj T, et al. In vitro study of astrocytic tumour metabolism by proton magnetic resonance spectroscopy. *Gen Physiol Biophys* 2005; 24:327–335.
16. Isobe T, Matsumura A, Anno I, et al. Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction. *Mag Reson Imaging* 2002; 20:343–349.
17. Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 2004; 22:1017–1024.
18. Alger JR, Frank JA, Bizzi A, et al. Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 1990; 177:633–641.
19. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:215–229.
20. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29–36.
21. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839–843.
22. Law M. MR spectroscopy of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15:291–313.
23. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, et al. Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:613–624.
24. Li Belinda SY, Babb JS, Soher BJ, Maudsley AA, Gonen O. Reproducibility of 3D proton spectroscopy in the human brain. *Magn Reson Med* 2002; 47:439–446.
25. McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, Nelson SJ. An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patient with glioma. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:167–177.

26. 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; 22:1316–1324.
27. Butzen J, Prost R, Chetty V, et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1213–1219.
28. Kizu O, Naruse S, Furuya S, et al. Application of proton chemical shift imaging in monitoring of gamma knife radiosurgery on brain tumors. *Mag Reson Imaging* 1998; 16:197–204.
29. Tate AR, Majòs C, Moreno A, Howe FA, Griffiths JR, Arús C. Automated classification of short echo time in in vivo ¹H brain tumor spectra: a multicenter study. *Magn Reson Med* 2003; 49:29–36.
30. Cirak B, Horska A, Barker PB, Burger PC, Carson BS, Avellino AM. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric pilomyxoid astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:404–419.
31. Nafe R, Herminghaus S, Raab P, et al. Preoperative proton-MR spectroscopy of gliomas: correlation with quantitative nuclear morphology in surgical specimen. *J Neurooncol* 2003; 63:233–245.
32. Vuori K, Kankaanranta L, Hakkinen AM, et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. *Radiology* 2004; 230:703–708.
33. 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 Am J Neuroradiol* 2002; 23:322–333.
34. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 9:1645–1649.
35. Rock JP, Hearsen D, Scarpace L, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2002; 51:912–920.