

## **DİNAMİK KONTRASTLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME, BENİGN VE MALİGN KEMİK TÜMÖRLERİNİN AYRIMINDA KATKI SAĞLAR MI?**

### **Giriş:**

Kemik tümörlerinin karakterizasyonunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli bir tanı yöntemidir (1,2). İncelemede intravenöz (İV) kontrastlı kesitler; lezyonda solid, kistik ve nekrotik alanları ayırt etmemizi sağlayabileceği gibi, eşlik eden yumuşak doku bileşeninin, lezyonun anatomik uzanımlarının ve nörovasküler yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesinde esas teşkil etmektedir. Lezyon kontrastlanmasının zamana karşı dinamik olarak örneklenmesini sağlayan dinamik kontrastlı MRG (DK MRG); doku vaskülarizasyonunu, doku perfüzyonunu ve kapiller geçirgenliği değerlendiren fizyolojik bir görüntüleme tekniğidir (2,3). Bu teknikte amaç; dokulardaki patolojik değişiklikler tarafından etkilenen erken intravasküler ve interstisyel dağılım süreci farklılıklarını saptamaktır (4). Suda çözünür kontrast maddelerin erken kontrastlanma kinetikleri değerlendirilirken, seçilen ilgi alanın sinyal intensitesi gerçek zamanlı gösterilmektedir. Böylece daha hızlı kontrastlanma canlı tümör dokusundaki artmış vaskülariteyi temsil ederken, daha yavaş kontrastlanma cansız tümör dokusunu, doku nekrozunu ve inflamasyon gibi daha az vasküler alanları göstermektedir (5). Hızlı tümör büyümesi yüksek derecede aktif anjiogenez varlığı ile mümkün olduğundan, daha saldırgan tümörler belirgin artmış anjiogenez ile ilişkili mikrovasküler anormallikler göstermektedir. Bu nedenle DK MRG'nin anjiogenez aktivitesini gösterebildiği ve birçok tümör çeşidinde ayırıcı tanıda önemli veriler sağlayabileceği düşünülmüştür (6). Bu çalışmanın amacı, benign ve malign kemik tümörlerinin ayrımında DK MRG tekniğinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

### **Yöntemler:**

Ekim 2010 – Temmuz 2011 tarihleri arasında kemik tümörü tanısı ile MRG tetkiki istenen 40 olguya DK MRG sekansı alındı. İki olgu histopatolojik tanılarının olmamasının yanı sıra klinik, radyolojik ve takip bulguları ile kesin bir tanı konulamaması; diğer bir olgu ise DK MRG tekniğinin uygun olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 18 erkek ve 19 kadından oluşan toplam 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir hastada iki lezyon bulunması nedeniyle 38 lezyona DK MRG incelemesi gerçekleştirildi. Olgular 11 ile 69 yaşlar arasında olup, ortalama yaş 33,3 olarak saptandı. Onüç lezyonun tanısı histopatolojik olarak konuldu. Yirmibeş lezyonun tanısı ise klinik, radyolojik ve yaklaşık 2 yıllık takip bulguları ile konuldu. Yirmidokuzunda benign (11 enkondrom, 6 osteokondrom, 4 nonossifiye fibrom, 3 basit kemik kisti, 2 fibröz displazi, 1 osteoid osteom, 1 sklerotik kemik adacığı, 1 intraosseöz lipom), dokuzunda ise malign (3 Ewing Sarkomu, 2 osteosarkom, 1 kondrosarkom, 1 primer kemik lenfoması, 2 metastaz) kemik tümörü tanısı konuldu. Tüm olgular 3.0 Tesla MR cihazında (Magnetom Verio, Siemens, Erlangen, Almanya) incelendi. Tetkikte İV kontrast madde verilmesi öncesinde standart T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar alındıktan sonra, DK MRG'de 0.1 mmol/kg gadopentate dimeglumine (Magnevist®, Bayer-Schering, Berlin, Almanya) otomatik enjektörle İV yolla 2 ml/sn hızla verildi. DK MRG sekansı İV kontrast madde enjeksiyonu ile eş zamanlı olarak başlatıldı. DK MRG üç boyutlu yağ baskılı T1 ağırlıklı gradient eko (VIBE - Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) sekans ile gerçekleştirildi. Aksiyel planda lezyonların tamamını kapsayacak şekilde her biri 10-15 sn süren 35 ardışık seri ile görüntüler elde edildi. Lezyonların en fazla kontrastlandığı alandan 0,2-0,4 cm<sup>2</sup>lik dairesel ilgi alanları kullanılarak ölçümler yapıldı. Elde edilen değerler sinyal intensitesi – zaman (SİZ) eğrilerinde gösterildi. SİZ eğrileri 2 kategoride

değerlendirildi. Kontrastlanma göstermeyen ya da yavaş kontrastlanma artışı gösteren lezyonlar kategori 1; hızlı kontrastlanmayı takiben plato fazı, yıkanma fazı ya da artarak devam eden kontrastlanma özelliği gösteren lezyonlar kategori 2 olarak sınıflandırıldı (**Şekil 1, Şekil 2**).

Lezyonların SİZ eğrilerinde 1. dakikadaki göreceli kontrastlanma oranları ( $K_1$ );  $[(SI_1 - SI_{pre}) / SI_{pre}] \times 100$  formülüne göre iş istasyonunda otomatik olarak hesaplandı (3). Bu formülde  $K_1$ : 1. dakikadaki göreceli kontrastlanma oranını,  $SI_1$ : 1. dakikadaki sinyal intensite değerini,  $SI_{pre}$ : Kontrast madde verilmeden önceki sinyal intensite değerini göstermektedir.

SİZ eğrilerinin eğimi;  $[(SI_{maks} - SI_{pre}) / (SI_{pre} \times T_{maks})] \times 100$  formülüne göre hesaplandı (7). Bu formülde  $SI_{maks}$ :  $T_{maks}$  anındaki sinyal intensite değerini,  $SI_{pre}$ : Kontrast madde verilmeden önceki sinyal intensite değerini,  $T_{maks}$ : Ardışık sinyal intensitesi değerlerinde kendisinden bir sonraki seride  $SI_{pre}$  değerine göre %3'ten daha az bir artışın saptandığı ilk zaman noktasını temsil etmektedir.

**İstatiksel Analiz:** Verilerin analizi SPSS 11.5 Windows programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ya da ortanca (en küçük–en büyük) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler gözlem sayısı ve “%” şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler Pearson’un Ki-Kare ya da Fisher’in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Malign ve benign lezyonları ayırt etmede 1.dk kontrastlama oranı ve eğim ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde en iyi kesim noktası Youden İndeks kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile doğruluk oranları hesaplandı. Verilerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Sonuçlar:** Yirmidokuz benign kemik tümörünün 24’ü (%82,8) kategori 1’de yer alırken, 5’i (%17,2, 1 fibröz displazi, 1 basit kemik kisti, 1 osteoid osteoma, 2 nonossifiye fibrom) kategori 2’ye ait hızlı kontrastlanma özelliği gösterdi. Malign kemik tümörlerinin tamamı (%100) kategori 2’de yer aldı. Lezyonların kontrastlanma özelliklerini gösteren SİZ eğri kategorilerinin benign ve malign tümörleri ayırt etmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %82,8, pozitif tahmini değeri (PTD) %64,3, negatif tahmini değeri (NTD) %100 ve doğruluk oranı %86,8 olarak bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

Benign ve malign kemik tümörlerini ayırt etmede  $K_1$  oranı eşik değeri %85 olarak ele alındığında lezyonların dağılımı **Tablo 1**’de gösterilmiştir. Buna göre benign ve malign kemik tümörü ayırımında duyarlılık %100, özgüllük %86,2, PTD %69,2, NTD % 100 ve doğruluk oranı %89,5 saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

Benign kemik tümörlerinde ortalama  $T_{maks}$ : 72,24 sn iken malign kemik tümörlerinde ortalama  $T_{maks}$ : 55,5 sn olarak bulundu.

Benign ve malign kemik tümörlerini ayırt etmede SİZ eğrilerinin eğiminin eşik değeri %84,1 olarak ele alındığında lezyonların dağılımı **Tablo 2**’de gösterilmiştir. 1 fibröz displazi, 1 osteoid osteoma, 1 nonossifiye fibrom, 1 enkondrom ve 1 osteokondrom

olgusunun SİZ eğri eğimi %84,1'in üzerinde bulunmuştur. Buna göre benign ve malign kemik tümör ayırımında duyarlılık %100, özgüllük %82,8, PTD %64,3, NTD %100 ve doğruluk oranı %86,8 saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

SİZ eğri eğimi kesim noktasından daha yüksek olan enkondrom ve osteokondrom olgularında kategori 1 kontrastlanma özelliği olmasına rağmen eğimin yüksek olduğu görüldü. Ayrıca 1 nonossifiye fibrom ve 1 basit kemik kisti olgularında kategori 2 kontrastlanma özelliği mevcutken SİZ eğri eğimi kesim değerinden daha düşüktü.

**Tartışma:** Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde, mükemmel yumuşak doku kontrast çözünürlüğü ve multiplanar görüntüleme yeteneği ile MRG önemli bir tanı yöntemidir (8). DK MRG'de; İV kontrast madde enjeksiyonunu takiben oldukça hızlı ardışık görüntüler alınmakta ve lezyonların kontrastlanma özellikleri değerlendirilmektedir (4).

Erlemann ve arkadaşları 69 kas iskelet sistemi tümörü olgusundan oluşan serilerinde, malign tümörlerde kontrast tutulumunun daha hızlı ve daha fazla olduğunu saptamışlardır (7). Bu çalışmada; benign ve malign lezyon ayırımında SİZ eğrilerinin eğiminde eşik değeri olarak %30 değerini kullanılmış ve eğimi %30'un üstünde olan lezyonları malign, %30'un altında olan lezyonlar benign olarak kabul edilmiştir. Buna göre %84,1 duyarlılık ve %72 özgüllük sonuçlarına ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda SİZ eğrilerinin eğiminin eşik değeri %84,1 kabul edildiğinde; duyarlılık %100, özgüllük %82,8 olarak bulunmuş olup sonuçların benign ve malign lezyonları ayırt etmekte daha başarılı olduğu görülmektedir. Erlemann ve arkadaşlarının çalışmasında 20 sn. olan DK MRG sekans süresi çalışmamızda daha kısa olup (10-15 sn), bu faktörün çalışmamızdaki sonuçların daha başarılı olmasını açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda SİZ eğrileri kategori 1 ile uyumlu olmasına rağmen SİZ eğrilerinin eğimi %84,1'den daha yüksek bulunan 2 benign (enkondrom ve osteokondrom) tümörde  $T_{maks}$  süresi 40 saniye bulunmuştur. Bu iki olguda da yavaş kontrastlanma özelliğine rağmen diğer benign tümörlere görece daha kısa olan  $T_{maks}$  süresi (benign tümörler ort.  $T_{maks}$ : 72,24sn) eğimlerin yüksek bulunmasına yol açmıştır.

Verstraete ve arkadaşları benign ve malign kas iskelet sistemi lezyonlarını ayırt etmede lezyonun tek bir kesitinden 1,41 saniyelik temporal çözünürlük süresi ile DK MRG tekniğini kullanmış ve kontrast maddenin ilk geçisi esnasındaki eğimin tanısal değerini değerlendirmişlerdir. Bu eğimin saniyede %45 oranına ulaştığı lezyonları malign olarak kabul ettiklerinde; %74 duyarlılık, %77 özgüllük sonuçları elde edilmiştir (9). Çalışmamızda tüm lezyonu içerecek şekilde dinamik görüntüleme ve ölçüm yapılmış olup, tek kesit görüntüsünden elde edilen verilerin lezyon içi heterojenite nedeniyle tüm lezyonu temsil edemeyeceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, çalışmamızdaki yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarının daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kawakami ve arkadaşları kemik tümörleri tanısında DK MRG tekniği kullanmış olup, lezyon boyutunun en uzun olduğu planda lezyonun santrale 3 adet ve periferine 4 adet olmak üzere toplam 7 ilgi alanı yerleştirerek oluşturdukları SİZ eğrilerini değerlendirmişlerdir (5). Bu çalışmada; SİZ eğri tiplerinin benign ve malign kemik tümörlerini ayırt etmedeki duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %78 bulunmuştur. Ayrıca malign tümörlerde eğim oranı benign tümörlere göre daha yüksek bulunmakla birlikte,

çalışmalarında bir kesim noktası değeri bildirilmemiştir. İlgili alanlarının tümörlerin iç yapısından bağımsız olarak sabit bir kurala göre yerleştirilmesinin özellikle yoğun nekrotik bileşen içeren malign tümörlerde, nekrotik alanlar kontrast tutmayacağı için yanıltıcı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Kontrastlanan alanların canlı tümör dokusunu temsil ettiği düşünüldüğünde, bizim çalışmamızda olduğu gibi en fazla kontrastlanan alanlara yerleştirilen ilgili alanının daha anlamlı sonuçlar vereceğini öngörmekteyiz.

Liu ve arkadaşları histopatolojik olarak kanıtlanmış 11 osteoid osteom hastasına DK MRG tetkiki yapmış ve 9 olguda (%82) osteoid osteom nidusunun arteriyel fazda hızlı kontrastlanmayı takiben venöz fazda yıkanma gösterdiği saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda yer alan tek osteoid osteom olgusunda da Liu ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hızlı kontrastlanma özelliği görülmüştür. Osteoid osteom nidusu gibi zengin vaskülarizasyona sahip benign tümörlerin SİZ eğrilerinin şekli ve eğimi malign lezyonlar ile örtüşen sonuçlar verebilmektedir.

Çalışmamızda yer alan 1 basit kemik kisti olgusunda kategori 2 kontrastlanma özelliği izlenmiştir. Bu basit kemik kistine eşlik eden patolojik fraktür mevcut olup fraktür komşuluğunda en yüksek kontrastlanma saptanmıştır. Bu lokalizasyondan oluşturulan SİZ eğrisinin, olasılıkla iyileşme sürecinde artmış anjiogenez aktivitesine bağlı olarak kategori 2 içerisinde değerlendirilen eğri şeklini gösterdiği düşünülmüştür. Benign kemik tümörlerine eşlik eden ve vaskülarizasyon süreçlerini değiştirebilecek bulguların DK MRG'de değerlendirme ölçütlerini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

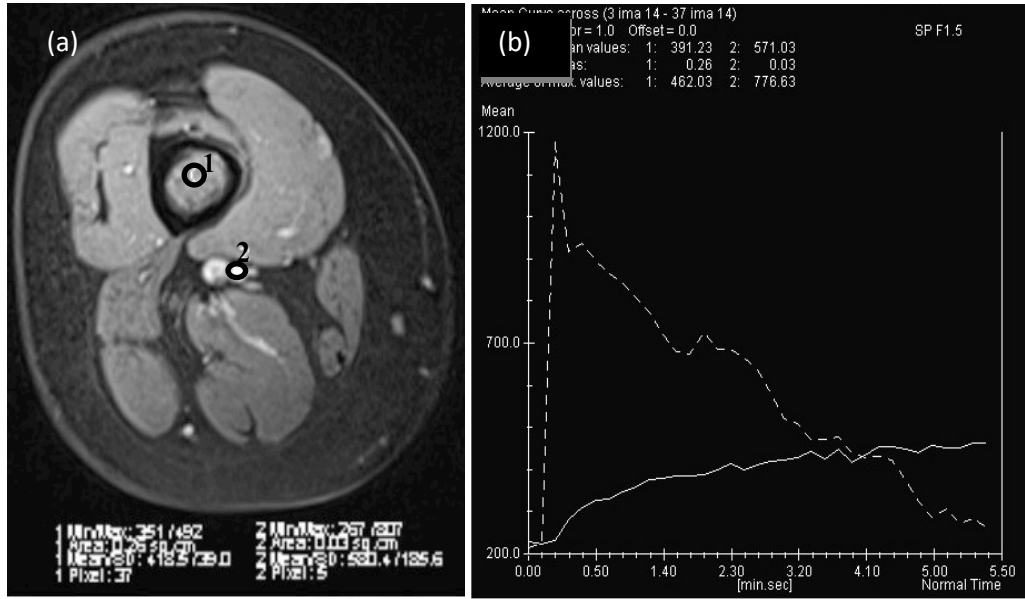
Nonossifiye fibromlarda MRG'deki sinyal intensite ve kontrastlanma özellikleri, lezyonların içerdiği hipersellüler fibröz doku, hemosiderin, hemoraji, kollajen, köpüksü histiyosit ve kemik trabekülasyon miktarlarına bağlı olarak değişebilmektedir (11). Çalışmamızda yer alan nonossifiye fibrom olgularında kontrastlanma özelliklerinin ve SİZ eğri eğimlerinin gösterdiği farklılıkların bu lezyonların histopatolojik yapılarının değişkenliğinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Tuncbilek ve arkadaşları yumuşak doku tümörlerinde benign ve malign lezyonları ayırt etmek için kullandıkları parametreler arasında, tek başına kullanıldığında  $K_1$  oranının en anlamlı sonuçları sağladığını saptamışlardır (3). Bizim çalışmamızda kemik tümörleri için  $K_1$  oranının SİZ eğrilerinin eğimleri ile benzer sonuçlar verdiği gözlenmiş olup kemik tümörlerinde benign ve malign lezyon ayırımı açısından DK MRG'de ilk dakikanın en değerli verileri sağladığı gözlenmiştir. Böylece rutin MR tetkikine eklenecek 1 dakika gibi kısa süreli DK MRG sekansının bile kemik tümörü olgularında tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

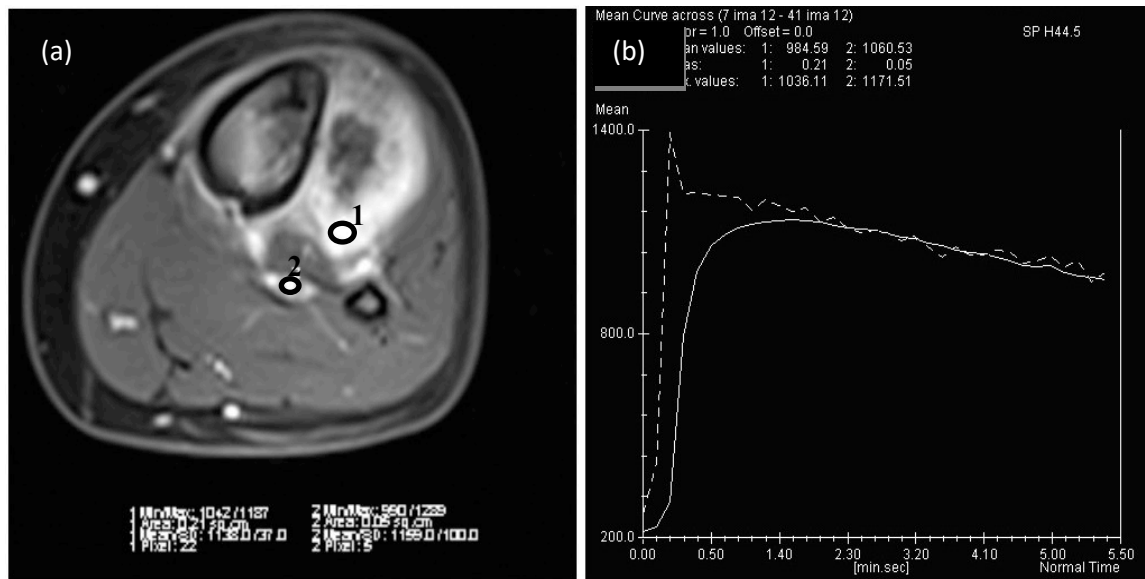
Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları arasında; olgu sayısının az olması ve tüm olgularda histopatolojik tanının bulunmaması sayılabilir. Dolayısıyla histopatolojik tanısı olan daha geniş serilerle yapılacak olan çalışılmalar yararlı olacaktır. Sonuç olarak, DK MRG'de lezyonların vaskülarizasyon özelliklerine bağlı olarak elde edilen bilgiler, benign ve malign kemik tümörlerinin ayırımında tanıya önemli katkılar sağlamaktadır.

## **KAYNAKLAR:**

1. Hwang S, Panicek DM. The evolution of musculoskeletal imaging. *Radiol Clin North Am* 2009 May; 47(3):435-53.
2. Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol* 2000 Jun; 34(3):229-46.
3. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of soft tissue tumors. *Eur J Radiol* 2005 Mar; 53(3):500-5.
4. De Schepper AM, Vanhoenacker F, Gielen J, Parizel PM. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
5. Kawakami Y, Kunisada T, Sugihara S, Ono A, Nishida K, Abe N, Kawai A, Fujiwara K, Morimoto Y, Ozaki T. New approach for assessing vascular distribution within bone tumors using dynamic contrast-enhanced MRI. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 Oct; 133(10):697-703. Epub 2007 May 30.
6. Jackson A, Buckley DL, Parker GJM. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005.
7. Erlemann R, Reiser MF, Peters PE, Vasallo P, Nommensen B, Kusnierz-Glaz CR, Ritter J, Roessner A. Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA--enhanced MR imaging. *Radiology* 1989 Jun; 171(3):767-73.
8. Miller TT. Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology* 2008 Mar; 246(3):662-74
9. Verstraete KL, De Deene Y, Roels H, Dierick A, Uyttendaele D, Kunnen M. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging--parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology* 1994 Sep; 192(3):835-43.
10. Liu PT, Chivers FS, Roberts CC, Schultz CJ, Beauchamp CP. Imaging of osteoid osteoma with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003 Jun; 227(3):691-700.
11. Jee WH, Choe BY, Kang HS, et al. Nonossifying fibroma: characteristics at MR imaging with pathologic correlation. *Radiology* 1998; 209:197-202



Şekil 1: Sağ femurda enkondrom tanısı alan 45 yaşında kadın olgunun (a) aksiyel planda DK MRG incelemesinde; lezyona (1) ve komşuluğunda yer alan artere (2) ilgi alanı yerleştirildi. (b) Elde olunan SİZ eğrisinin yavaş kontrastlanma artışı gösteren kategori 1 özelliğinde olduğu görüldü (kesik çizgi komşu artere ait, düz çizgi ise lezyona ait SİZ eğrisi).



Şekil 2: Sol tibia proksimal metafizodiafizer kesiminde osteosarkom tanısı alan 15 yaşında erkek olgunun (a) aksiyel planda DK MRG incelemesinde; lezyonun yoğun kontrastlanan kesimine (1) ve komşuluğundaki artere (2) ilgi alanı yerleştirildi. (b) Elde olunan SİZ eğrisinin hızlı kontrastlanmayı takiben yıkanma fazı bulunan kategori 2 ile uyumlu olduğu görüldü (kesik çizgi komşu artere ait, düz çizgi ise lezyona ait SİZ eğrisi).

Tablo 1: Benign ve malign kemik tümörlerinin K1 oranlarının dağılımı

<b>K1 oranı</b>	<b>Benign (n=29)</b>	<b>Malign (n=9)</b>
<b>&lt;%85</b>	25 (%86,2)	-
<b>&gt;%85</b>	4 (%13,8)	9 (%100)

Tablo 2: Benign ve malign kemik tümörlerinin SİZ eğri eğimlerinin dağılımı

<b>SİZ Eğri Eğimi</b>	<b>Benign (n=29)</b>	<b>Malign (n=9)</b>
<b>&lt;%84,1</b>	24 (%82,8)	-
<b>&gt;%84,1</b>	5 (%17,2)	9 (%100)