



Artículo especial

Protocolo de estudio por neuroimágenes de los tumores del sistema nervioso central

Mario Javier Halfon*, **Alejandra Báez**, **Ignacio Casas Parera**, **Mariana Báez**,
Yamila Blumenkrantz, **Valeria Kuchkaryan**, **Nicolás Martínez Tamborini**,
Paula de Robles, **Jorge Luis Igirio Gamero**, **José Gabriel Tafur Canabal**,
Guillermo Larrarte, **Alejandra González Roffo** y **Carlos Lozano**

Grupo de Trabajo de Neurooncología, Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de julio de 2012

Aceptado el 5 de octubre de 2012

On-line el 30 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Tumor cerebral

Neurooncología

Neuroimágenes

Tomografía por emisión
de positrones

R E S U M E N

El estudio por neuroimágenes es una herramienta de suma importancia en el diagnóstico de los tumores del sistema nervioso central. El objetivo del siguiente trabajo es desarrollar conceptos básicos sobre las diferentes técnicas de neuroimágenes, generar un protocolo de exploración y efectuar algunas recomendaciones para la realización de estos estudios, para lograr un mejor diagnóstico y seguimiento de un paciente con tumor cerebral; en definitiva, ser una guía durante la etapa diagnóstica y el seguimiento de estos pacientes.

Este trabajo está dirigido a un vasto número de profesionales, fundamentalmente neurólogos, clínicos, neurocirujanos, neurooncólogos, neurorradiólogos y técnicos en neuroimágenes.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neuroimaging study protocol for central nervous system tumors

A B S T R A C T

Neuroimaging is an important tool in the diagnosis of tumors of the central nervous system. The aim of this work is to review basic concepts of different neuroimaging techniques, generate a neuroimaging protocol, and make recommendations for the conduct of the studies, to better diagnose and monitor patients with brain tumors. Ultimately, our work could be used as a guide to study and monitor central nervous system tumor patients.

This work is aimed at clinical neurologists, neurosurgeons, neuro-oncologists, neuroradiologists, and neuroimaging technicians.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Brain tumor

Neuro-oncology

Neuroimaging

Positron emission tomography

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjhalfon@yahoo.com (M.J. Halfon).

Introducción

La tomografía computarizada (TC), en la mayoría de los centros, es el estudio inicial de los pacientes con afección intracraneal; sin embargo, su sensibilidad para detectar neoplasias es inferior con relación a la resonancia magnética (RM). Su utilidad respecto de las lesiones expansivas intracraneales se reserva para: a) la primera aproximación diagnóstica; b) la detección de calcificaciones; c) hemorragia intratumoral aguda; d) evaluación de la afectación ósea; e) hidrocefalia, y f) como guía para la biopsia estereotáctica.

Las técnicas convencionales y avanzadas de RM se basan en las propiedades físicas de los protones tisulares. En los últimos años, las técnicas avanzadas de RM y el uso de radiofármacos aminoácidos en la tomografía por emisión de positrones (PET) (captados intensamente por los tumores gliales) han permitido apreciar algunos de los aspectos de la microestructura y fisiología tumoral^{1,2}.

Este trabajo tiene por objeto ser una guía del estudio por imágenes de los tumores del sistema nervioso central (SNC), dirigido a neurólogos clínicos, neurocirujanos, neurooncólogos, neurorradiólogos y técnicos en TC, RM y PET.

Neuroimágenes: generalidades

La interpretación cualitativa de la RM básica de un tumor cerebral (que incluye secuencias T1 sin y con gadolinio, T2 y FLAIR) permanece como el eje principal del estudio por neuroimágenes³. Sin embargo, en un número significativo de pacientes estas secuencias no serán suficientes para realizar una aproximación a la histopatología subyacente, ni a un adecuado diagnóstico diferencial, graduación y seguimiento del paciente con tumor intracraneal.

Creemos que es fundamental la presencia de un experto en neuroimágenes durante la realización de los estudios.

Así, los objetivos de la RM en el estudio de un tumor cerebral incluyen:

- El diagnóstico diferencial inicial, para permitir la distinción entre un tumor y otras lesiones no neoplásicas como la isquemia, infecciones, desmielinización seudotumoral, etc., y para diferenciar una neoplasia glial de otros tumores primarios y de las metástasis.
- Definir el área de mayor actividad celular, estimando el grado y extensión tumoral.
- La planificación preoperatoria como guía, desde la biopsia a la resección completa, así como de la radioterapia.
- El seguimiento de la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad, incluyendo la diferenciación entre recaída tumoral, seudoprogresión y radionecrosis.

Estos objetivos están relacionados, y se evalúan con diferentes técnicas avanzadas de RM que permiten caracterizar y monitorizar las 4 características fisiopatológicas independientes más importantes de un tumor cerebral:

- Celularidad.
- Agresividad.

- Metabolismo.
- Vascularización.

A continuación se desarrollarán conceptos básicos de las diferentes técnicas, características, diferentes utilidades, y las referencias citadas permitirán al lector interesado profundizar sobre ellas.

Difusión

La difusión cerebral refleja la movilidad de las moléculas de agua, y el coeficiente aparente de difusión (ADC) está determinado por las barreras tisulares a la difusión (membranas celulares), reflejando esto último la celularidad tisular. Esta técnica es rápida y fácil de realizar.

Si bien lo deseable es la evaluación cuantitativa del ADC, el análisis cualitativo se realiza de rutina y es de gran utilidad.

Los mapas de ADC en un paciente con tumor cerebral pueden proveer información similar a la de la PET con fluorodesoxiglucosa en casos de tumores con alto metabolismo glucídico. Hay una importante superposición entre el ADC y la PET comparados con las secuencias contrastadas de RM⁴. El ADC puede ser de utilidad para valorar el grado tumoral y predecir la progresión de la enfermedad. Se describió una relación inversa entre los valores de ADC y el índice de proliferación celular Ki-67⁵.

La difusión es útil para diferenciar tumores cerebrales de lesiones expansivas no neoplásicas. La difusión tiene gran sensibilidad y especificidad para distinguir diferentes entidades con ADC bajo como el tumor epidermoide (presencia de queratina y colesterol), los abscesos fundamentalmente de etiología bacteriana, un quiste aracnoideo (con señal similar al LCR) y la necrosis tumoral, estos 2 últimos con ADC alto⁶⁻⁸.

La difusión también es útil en el diagnóstico diferencial de las neoplasias cerebrales. Junto a las características en las diferentes secuencias convencionales, el ADC bajo de un tumor intraaxial sugiere la presencia de un linfoma, meduloblastoma y los tumores neuroectodérmicos primitivos en general, ya que la elevada celularidad de estos tumores generalmente tienen un ADC significativamente más bajo que el de un glioma⁹⁻¹¹. Por su menor celularidad, los gliomas de bajo grado muestran un ADC mayor que los glioblastomas^{12,13}. Estos resultados son retrospectivos y ninguno ha sido validado prospectivamente.

La correlación inversa entre ADC y celularidad tisular ha sido verificada histológicamente en una amplia variedad de tumores^{9,14-18}. Puede diferenciar los meningiomas benignos de malignos, y gliomas de bajo y alto grado^{17,19,20}. La heterogeneidad del ADC dentro de un grado tumoral refleja la heterogeneidad de la celularidad, así como la presencia de necrosis, hemorragia, calcificaciones y edema vasogénico^{19,21-23}.

En la RM postoperatoria inmediata (dentro de las 72 h, idealmente 24 h), la necrosis isquémica en el margen de la resección quirúrgica y la infección bacteriana pueden producir un ADC bajo focal y difusión elevada, además de provocar cambios morfológicos que deben distinguirse del tumor remanente²⁴⁻²⁶.

La difusión puede ser muy útil en el seguimiento de la respuesta del tratamiento neurooncológico, ya que la radiación y la quimioterapia reducen la celularidad tumoral y aumentan el ADC en el área con respuesta al tratamiento^{15,16,27-30}. El ADC de un glioma no se modifica significativamente con la terapia esteroidea ni con el uso de inhibidores de la angiogénesis ya que estos no afectan a la celularidad³¹.

Tensor de difusión

El tensor de difusión y la tractografía permiten una buena representación de la orientación e integridad de los tractos nerviosos. Esto se debe a que las vainas de mielina de la sustancia blanca son una de las principales barreras a la difusión del agua extracelular en el cerebro³².

La tractografía es útil para identificar la localización de los tractos nerviosos elocuentes cercanos al tumor, desplazados o invadidos por este, y así permitir una mayor preservación de estos³²⁻³⁵.

En los gliomas, el grado de organización de los tejidos decrece progresivamente desde el tejido circundante hacia el centro del tumor, acompañado de una disminución concordante del pico de N-acetil-aspartato (NAA) por espectroscopia³².

Espectroscopía

Esta técnica evalúa metabolitos cerebrales medidos en partes por millón y que se representan en un gráfico espectral³⁶.

El NAA es un marcador del número y función neuronal, la creatina del metabolismo y depósito energético (la creatina es el más estable de los metabolitos y es de referencia), y la colina de la síntesis y degradación de membrana. Es así que los procesos que producen lesión neuronal disminuyen el pico de NAA, los que estimulan la proliferación de la glía o su lesión incrementan el pico de colina, y aquellos que producen necrosis ponen en evidencia picos de lactato y de lípidos³⁷⁻³⁹. Es importante, en el análisis de los datos, contar con un voxel de referencia posicionado en tejido aparentemente sano.

La espectroscopía típica de un glioma se caracteriza por una elevación del pico de la colina y un pico de NAA bajo o ausente, y en el caso de glioblastoma, debido a la presencia de necrosis se observan además picos de lípidos y lactato. En los gliomas de bajo grado se puede distinguir una elevación del pico de mioinositol (marcador astrocitario), y el pico de colina suele ser menor que en los de alto grado. Las metástasis tienen un patrón espectroscópico similar al del glioblastoma, aunque en las primeras la señal peritumoral por edema vasogénico no presenta alteraciones, a diferencia de lo que sí ocurre debido a la infiltración tumoral en el glioma. En el meduloblastoma la presencia de un pico de taurina podría ayudar a distinguirlo del astrocitoma cerebeloso⁴⁰. El meningioma muestra colina muy elevada sin NAA (no contiene neuronas) y es característica la presencia de un pico de alanina (algunos estudios han postulado que se trata de una vía metabólica alternativa en los meningiomas que afecta al glutamato y al glutatión, y que produce alanina) lo que podría ayudar a diferenciarlo de las metástasis durales y gliomas periféricos de alto grado^{41,42}.

La espectroscopía no es específica y por esto no puede establecer el diagnóstico diferencial entre distintos tipos de neoplasias, y otras lesiones expansivas no neoplásicas. El pico de colina elevado se puede observar en un tumor, en la desmielinización aguda o en la isquemia; la reducción del pico de NAA, con picos de lactato y lípidos, se puede ver en neoplasias grado IV (clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁴³) y en la isquemia, aunque el pico de colina no será tan importante en esta última⁴⁴⁻⁴⁷. Sin embargo, la espectroscopía, junto a la secuencia de difusión, puede ser de gran ayuda en la diferenciación entre la necrosis quística tumoral o posradiación y el absceso. En este último caso, la detección de aminoácidos esenciales (p. ej., valina, leucina e isoleucina) en el espectro de la lesión sugiere la presencia de neutrófilos polimorfonucleares activados y por ende infección^{7,48}.

La relación elevada de colina/NAA $\geq 1,5$ orienta hacia un tumor glial, y si el valor es $> 2,5$ hacia un glioma de alto grado (grados III o IV)^{20,49-51}. La presencia de lípidos y lactato en un glioma sugiere un tumor de alto grado con necrosis y metabolismo anaeróbico (glioblastoma)^{20,39,52}. Entonces, la espectroscopía es una herramienta de gran utilidad en la biopsia de un tejido tumoral, direccionando el blanco a áreas indicativas de mayor actividad mitótica dentro de un glioma de aspecto heterogéneo⁵³; asimismo, para la identificación de mayor actividad metabólica y extensión tumoral para la planificación del tratamiento radiante^{54,55}.

La espectroscopía puede ser útil para diferenciar recurrencia o progresión tumoral de seudoprogresión y radionecrosis. El descenso de picos de NAA y colina, y con presencia de lípidos y lactato en el espectro, sugiere necrosis, especialmente si se lo combina con un ADC elevado y un volumen sanguíneo cerebral relativo bajo (rCBV). Por otro lado, un aumento significativo en la colina asociado a una disminución del NAA en el tiempo, es decir, el aumento de la relación colina/NAA, es un indicador sensible de recurrencia tumoral si la imagen es indicativa⁵⁶⁻⁵⁹. Esto debe ser validado en estudios clínicos prospectivos, por lo que en la actualidad la decisión clínica de cambiar o no el tratamiento en el caso de seudoprogresión versus progresión tumoral no debe basarse en los resultados de la espectroscopía, aunque la técnica es promisoria.

Perfusión y permeabilidad

Las técnicas de perfusión y permeabilidad por RM permiten medir parámetros como el rCBV y la permeabilidad vascular. Estas reflejan la neovascularización, la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), y el aumento de la permeabilidad capilar y volumen sanguíneo tumorales, evaluados durante el primer paso del bolo de gadolinio. El rCBV se muestra como un mapa a color donde cada color corresponde a un rCBV en unidades arbitrarias. La medición del rCBV debe hacerse con relación a una referencia estándar, o sea, la sustancia blanca aparentemente normal contralateral^{60,61}.

Un rCBV bajo con un pasaje significativo del contraste al espacio extracelular sugiere metástasis, cuando esta no sea hipervasculizada (p. ej., carcinoma de células claras de riñón), o linfoma, especialmente si se correlaciona con un ADC bajo⁶². Una lesión solitaria que presenta realce y un

rCBV alto, indica un tumor glial¹⁰. La perfusión con rCBV elevado $\geq 1,75$ puede sugerir un glioma de alto grado, muy vascularizado; estos valores podrían ayudar en el diagnóstico diferencial con otras lesiones como linfoma, absceso cerebral y lesión desmielinizante seudotumoral, que presentan un rCBV bajo^{63,64}. En el absceso cerebral, el rCBV es menor o similar a la sustancia blanca que lo rodea⁸.

Hay una fuerte correlación entre el rCBV tumoral y el grado del astrocitoma⁶⁵⁻⁷¹. A medida que aumenta el grado del astrocitoma, el rCBV tumoral máximo tiende a aumentar. Áreas con un rCBV máximo $\geq 1,75$ son muy indicativas de malignización⁷¹⁻⁷³.

Los gliomas de alto grado con rCBV $< 1,75$ versus rCBV $\geq 1,75$ muestran diferencias significativas en el tiempo; los primeros demostraron un volumen tumoral más estable, y los segundos un aumento más rápido del mismo. El incremento en el rCBV puede preceder al realce con gadolinio hasta en un año, reflejando el cambio angiogénico en la biología tumoral⁷⁴. Hay que tener en cuenta que los oligodendroglomias pueden tener rCBV elevado más allá del grado histológico, y puede ser útil para distinguirlos de un astrocitoma de bajo grado cuando las secuencias morfológicas no son de ayuda en la diferenciación⁷⁵.

Por otro lado, la supervivencia libre de progresión es significativamente menor en gliomas de bajo y alto grado con rCBV basal $\geq 1,75$ comparada con la de gliomas de bajo y alto grado con un rCBV $< 1,75$ ⁷⁶⁻⁷⁹.

El rCBV máximo ha demostrado su utilidad en la planificación y guía preoperatoria de la biopsia y/o resección del área de mayor grado de un tumor de aspecto heterogéneo^{50,73}.

El rCBV $< 1,75$ en combinación con un ADC alto es característico de la radionecrosis^{80,81}. Es importante obtener los mapas preoperatorios del rCBV para evaluar los cambios en el tiempo, y detectar la recurrencia tumoral. Se debe tener en cuenta que el uso de corticoides puede afectar a la permeabilidad vascular⁷².

Tomografía por emisión de positrones

Se basa en la detección y análisis de la distribución de un radiofármaco de vida media corta administrado en forma intravenosa⁸².

Los radiofármacos más utilizados en neurooncología son la ¹⁸fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG) y trazadores aminoácidos (¹¹C-metionina, F-fluoroeltiltirosina y F-fluorodihidroxifenilalanina). La captación de FDG refleja el metabolismo tisular de la glucosa, que es elevada en los tumores de alto grado, al igual que la sustancia gris normal, generando poco contraste entre el parénquima cerebral y el tumor. Asimismo, los tumores de bajo grado suelen presentar una captación similar a la sustancia blanca, siendo aún más complicada su diferenciación⁸³. Sin embargo, podría ser de utilidad en el seguimiento de tumores de bajo grado que muestren cambios en las neuroimágenes y que en el estudio comparativo de ¹⁸FDG-PET/TC presenten incremento de la afinidad por el radiotrazador, siendo esto muy indicativo de transformación anaplásica^{2,84}.

Los trazadores aminoácidos, en comparación con la ¹⁸FDG, son captados intensamente por los tumores gliales y poco

por el tejido nervioso normal, generando un contraste mayor entre el tumor y el resto del parénquima cerebral. Esta característica los ha convertido en los radiofármacos de elección en neurooncología. Dentro de este grupo, la metionina marcada con ¹¹C es la más utilizada. La ¹¹C-metionina puede ser útil para planificación de la biopsia, valoración de la extensión tumoral y para diferenciar una recurrencia tumoral de los cambios relacionados con los tratamientos quirúrgicos y radiantes (seudoprogresión). La ¹¹C-metionina es superior a la ¹⁸FDG en la detección de tumores de bajo grado, pero no puede diferenciar adecuadamente los gliomas de bajo de los de alto grado porque existe significativa superposición de los niveles de captación⁸⁵.

El estudio por PET no estaría indicado, inicialmente, en el algoritmo diagnóstico de una lesión expansiva intracraneal ya que presenta bajo valor predictivo negativo.

Conclusión

Las técnicas avanzadas de RM reflejan la celularidad tumoral, el metabolismo, la invasividad, la densidad neovascular capilar y la integridad o no de la BHE. Estas técnicas permiten una mejor comprensión de la biología y fisiología tumoral, ayudando al médico en la toma de decisiones respecto al tratamiento y seguimiento de los pacientes con neoplasias cerebrales. Para ello, los pacientes con lesiones expansivas tumorales primarias o secundarias debieran ser estudiados con equipos de alto campo (al menos 1,5 T).

Recomendaciones

El estudio por neuroimágenes debería constar de 20 imágenes por placa con un CD autoinstalable en formato DICOM.

El protocolo sugerido para el estudio de un tumor del SNC es el siguiente:

RM de alto campo ($\geq 1,5$ T) con cortes de 5 mm con o sin intervalo entre los cortes (gap), y estos no deben exceder 1 mm:

- T1 axial y sagital sin gadolinio.
- T1 con gadolinio axial, y volumétrico de 2 mm.
- T2 axial y coronal.
- FLAIR axial.
- GRE axial.
- Difusión y coeficiente aparente de difusión (mapa de ADC).

Para aquellas lesiones expansivas que no tengan un claro patrón clínico-Imagenológico tumoral y/o para la planificación del blanco de la biopsia estereotáctica, se sugiere completar el protocolo con:

- Espectroscopia y perfusión cerebral.

Otras técnicas según disponibilidad en el centro y para una detallada planificación de la estrategia quirúrgica, y en los casos donde sea necesario por la localización del tumor:

- Tensor de difusión-tractografía.
- RM funcional para la identificación de áreas elocuentes.

- Tomografía por emisión de positrones con ^{11}C -metionina en los casos de seguimiento y no de diagnóstico inicial.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25:947-73.
- Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med.* 2001;42:432-45.
- Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, Cha S, Prados M, Butowski N, et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol.* 2009;92:401-15.
- Holodny AI, Makeyev S, Beattie BJ, Riad S, Blasberg RG. Apparent diffusion coefficient of glial neoplasms: correlation with fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and gadolinium-enhanced MR imaging. *AJR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1042-8.
- Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology.* 2006;241:839-46.
- Reddy JS, Mishra AM, Behari S, Husain M, Gupta V, Rastogi M, et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol.* 2006;66:246-50.
- Mishra AM, Gupta RK, Jaggi RS, Reddy JS, Jha DK, Husain N, et al. Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:540-7.
- Erdogan C, Hakyemez B, Yildirim N, Parlak M. Brain abscess and cystic brain tumor: discrimination with dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29:663-7.
- Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology.* 2002;224:177-83.
- Calli C, Kitis O, Yuntent N, Yurtseven T, Isleken S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol.* 2006;58:394-403.
- Toh CH, Chen YL, Hsieh TC, Jung SM, Wong HF, Ng SH. Glioblastoma multiforme with diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics mimicking primary lymphoma. Case report. *J Neurosurg.* 2006;105:132-5.
- Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, Sakai K, Tokiguchi S. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol.* 2000;10:1342-50.
- Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology.* 1997;39:483-9.
- Kotsenas AL, Roth TC, Manness WK, Faerber EN. Abnormal diffusion-weighted MRI in medulloblastoma: does it reflect small cell histology? *Pediatr Radiol.* 1999;29:524-6.
- Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JMG, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A, et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:2029-36.
- Chenevert TL, McKeever PE, Ross BD. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res.* 1997;3:1457-66.
- Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating diffusion constants with histopathologic findings. *AJR Am J Neuroradiol.* 2001;22:65-72.
- Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1419-25.
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematsu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echoplanar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:53-60.
- Catalaa I, Henry R, Dillon WP, Graves EE, McKnight TR, Lu Y, et al. Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed.* 2006;19:463-75.
- Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* 2002;44:656-66.
- Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJR Am J Neuroradiol.* 2003;24:225-33.
- Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber KI. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJR Am J Neuroradiol.* 2001;22:60-4.
- Khan RB, Gutin PH, Rai SN, Zhang L, Krol G, de Angelis LM. Use of diffusion weighted magnetic resonance imaging in predicting early postoperative outcome of new neurological deficits after brain tumor resection. *Neurosurgery.* 2006;59:60-6.
- Smith JS, Cha S, Mayo MC, McDermott MW, Parsa AT, Chang SM, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg.* 2005;103:428-38.
- Schaefer PW, Grant PE, González RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000;217:331-45.
- Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJR Am J Neuroradiol.* 2004;25:201-9.
- Chan YL, Yeung DK, Leung SF, Chan PN. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in radiation-induced cerebral necrosis. Apparent diffusion coefficient in lesion components. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:674-80.
- Tsui EYK, Chan JHM, Ramsey RG, Leung TW, Cheung YK, Luk SH, et al. Late temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: evaluation with combined multi-section diffusion weighted and perfusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol.* 2001;39:133-8.
- Schubert MI, Wilke M, Müller-Weihrich S, Auer DP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of treatment-associated changes in recurrent and residual medulloblastoma: preliminary observations in three children. *Acta Radiol.* 2006;47:1100-4.
- Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA, Sinha S, Wardlaw JM, Whittle IR. Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with high-grade glioma. *AJR Am J Neuroradiol.* 2006;27:402-8.
- Goebell E, Fiehler J, Ding XQ, Paustenbach S, Nietz S, Heese O, et al. Disarrangement of fiber tracts and decline of neuronal density correlate in glioma patients-A combined diffusion

- tensor imaging and ^1H -MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1426-31.
33. Yu CS, Li KC, Xuan Y, Ji XM, Qin W. Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: a helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment. *Eur J Radiol.* 2005;56:197-204.
34. Lazar M, Alexander AL, Thottakara PJ, Badie B, Field AS. White matter reorganization after surgical resection of brain tumors and vascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1258-71.
35. Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage.* 2006;30:1100-11.
36. Peet AC, Arvanitis TN, Auer DP, Davies NP, Hargrave D, Howe FA, et al. The value of magnetic resonance spectroscopy in tumour imaging. *Arch Dis Child.* 2008;93:725-7.
37. Panigrahy A, Krieger MD, Gómez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, et al. Quantitative short echo time ^1H -MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:560-72.
38. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:475-87.
39. Fayed N, Morales H, Modrego PJ, Pina MA. Contrast/noise ratio on conventional MRI and choline/creatinine ratio on proton MRI spectroscopy accurately discriminate low-grade from high-grade cerebral gliomas. *Acad Radiol.* 2006;13:728-37.
40. Moreno-Torres A, Martínez-Pérez I, Baquero M, Campistol J, Capdevila A, Arús C, et al. Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to noninvasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery.* 2004;55:824-9.
41. Opstad KS, Provencher SW, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA. Detection of elevated glutathione in meningiomas by quantitative *in vivo* ^1H MRS. *Magn Reson Med.* 2003;49:632-7.
42. Cho YD, Choi GH, Lee SP, Kim JK. ^1H -MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magn Reson Imaging.* 2003;21:663-72.
43. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
44. Gajewicz W, Papierz W, Szymczak W, Goraj B. The use of proton MRS in the differential diagnosis of brain tumors and tumor-like processes. *Med Sci Monit.* 2003;9:MT97-105.
45. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, Villemure JG, Leblanc R, Olivier A, et al. Accurate, non invasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nat Med.* 1996;2:323-5.
46. Del Sole A, Falini A, Ravasi L, Ottobrini L, De Marchis D, Bombardieri E, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1851-72.
47. Delorme S, Weber MA. Applications of MRS in the evaluation of focal malignant brain lesions. *Cancer Imaging.* 2006;22:95-9.
48. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1369-77.
49. Devos A, Lukas L, Suykens JAK, Vanhamme L, Tate AR, Howe FA, et al. Classification of brain tumours using short echo time ^1H MR spectra. *J Magn Reson.* 2004;170:164-75.
50. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, 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;24:1989-98.
51. Chen J, Huang SL, Li T, Chen XL. In vivo research in astrocytoma cell proliferation with ^1H -magnetic resonance spectroscopy: correlation with histopathology and immunohistochemistry. *Neuroradiology.* 2006;48:312-8.
52. Li X, Vigneron DB, Cha S, Graves EE, Crawford F, Chang SM, et al. Relationship of MR-derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas *in vivo*. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:760-9.
53. Hall WA, Martin A, Liu H, Truwit CL. Improving diagnostic yield in brain biopsy: coupling spectroscopic targeting with real-time needle placement. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:12-5.
54. Payne GS, Leach MO. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol.* 2006;79:S16-26.
55. Tarnawski R, Sokol M, Pieniazek P, Maciejewski B, Walecki J, Miszczyk L, et al. ^1H -MRS *in vivo* predicts the early treatment outcome of postoperative radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:1271-6.
56. Chernov M, Hayashi M, Izawa M, Ochiai T, Usukura M, Abe K, et al. Differentiation of the radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastasis: importance of multivoxel proton MRS. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005;48:228-34.
57. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Verhey L, McDermott M, Larson D, et al. Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:613-24.
58. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, Wurm R, Michel R, Stockhammer F, et al. ^{123}I -IMT SPECT and ^1H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neurooncol.* 2004;70:49-58.
59. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1404-11.
60. Arbizu J, Domínguez PD, Diez-Valle R, Vigil C, García-Eulate R, Zubieto JL, et al. NeuroImagen de los tumores cerebrales. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30:47-65.
61. Guzmán-de-Villoria JA, Fernández-García P, Mateos-Pérez JM, Descos M. Estudio de la perfusión cerebral mediante técnicas de susceptibilidad magnética: técnica y aplicaciones. *Radiología.* 2012;54:208-20.
62. Hartmann M, Heiland S, Harting I, Tronnier VM, Sommer C, Ludwig R, et al. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade gliomas with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett.* 2003;338:119-22.
63. Tsui EY, Leung WH, Chan JH, Cheung YK, Ng SH. Tumefactive demyelinating lesions by combined perfusion-weighted and diffusion weighted imaging. *Comput Med Imaging Graph.* 2002;26:343-6.
64. Cha S, Pierce S, Knopp EA, Johnson G, Yang C, Ton A, et al. Dynamic contrast-enhanced T 2^* -weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1109-16.
65. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol.* 2005;60:493-502.
66. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T 2^* -weighted MR imaging. *Radiology.* 1999;211:791-8.
67. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1479-86.

68. Maia Jr AC, Malheiros SM, da Rocha AJ, da Silva CJ, Gabbai AA, Ferraz FA, et al. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:777-83.
69. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:783-9.
70. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology.* 1994;191:41-51.
71. Chaskis C, Stadnik T, Michotte A, Van Rompaey K, D'Haens J. Prognostic value of perfusion-weighted imaging in brain glioma: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:277-85.
72. Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1446-54.
73. Maia AC Jr, Malheiros SM, da Rocha AJ, Stávale JN, Guimarães IF, Borges LR, et al. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial non enhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2004;101:970-6.
74. Danchavijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology.* 2008;247:170-8.
75. Cha S, Tihan T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, et al. Differentiation of low-grade oligodendrogiomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:266-73.
76. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: Predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR Imaging. *Radiology.* 2008;247:490-8.
77. Lacerda S, Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimag Clin N Am.* 2009;19:527-57.
78. Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. *Radiology.* 2006;238:658-67.
79. Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasaki A, et al. Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1505-10.
80. Tsui EY, Chan JH, Leung TW, Yuen MK, Cheung YK, Luk SH, et al. Radionecrosis of the temporal lobe: dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology.* 2000;42:149-52.
81. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Post therapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:901-9.
82. Smits A, Baumert BG. The clinical value of PET with amino acid tracers for gliomas WHO grade II. *Int J Mol Imaging.* 2011;2011:372509.
83. Chen W, Silverman DH. Advances in evaluation of primary brain tumors. *Semin Nucl Med.* 2008;38:240-50.
84. De Witte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler D Jr, et al. Prognostic value of positron emission tomography with [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery.* 1996;39:470-6.
85. Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. 11C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging Biol.* 2008;10:1-18.