

Diagnostické zobrazovací metody v neuroonkologii

MUDr. Martin Vítovec, MUDr. et Ing. Radek Tupý, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.

Klinika zobrazovacích metod, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

Článek podává přehled o možnostech zobrazovacích metod v neuroonkologii. Pojednává o nejdostupnějším vyšetření v podobě výpočetní tomografie až po dominantní metodu, a to multiparametrické zobrazení pomocí magnetické rezonance a jejích pokročilých způsobů zobrazení. Článek se věnuje i hybridním metodám, které umožňují spojení předností metabolického zobrazení s výhodami zobrazení magnetickou rezonancí.

Klíčová slova: výpočetní tomografie, magnetická rezonance, multiparametrické zobrazení, hybridní metody.

Diagnostic imaging methods in neurooncology

The article provides an overview of the possibilities of imaging methods in neurooncology. Firstly the most accessible examination using computed tomography and secondly dominant magnetic resonance imaging and its multiparametric imaging thanks to its advanced submodalities. The article also shows potential and usage of hybrid methods that allow the combination of advantages of metabolic imaging with advantages of magnetic resonance imaging.

Key words: computed tomography, magnetic resonance imaging, multiparametric imaging, hybrid methods.

Úvod

Zobrazovací metody hrají stěžejní roli v systému vedení léčby nádorů v neuroonkologii. Požadavky na informace ze zobrazovacích metod jsou dnes velké. Již se nejedná pouze o samotnou detekci ložiska a topograficko-anatomické vztahy v místě léze. Zobrazovací metody dnes informují i o charakteru tumorózní tkáně a co nejpřesnějším zúžení diferenciální diagnostiky. Zastávají důležité role ale i v oblasti předoperačních i pooperačních vyšetření. Předoperačně s cílem co největší možné resekability tumoru při co největším ušetření eloquentních zón v oblasti mozku. U tumorů páteřního kanálu je potřeba určit správně druh tumoru již z důvodu toho, že biopsie lézí v oblasti míchy má svoje úskalí a může vyústit v neurologické poškození. Pooperačně se jedná o zhodnocení míry resekce tumoru a dále následného sledování

při terapii. Součástí pooperačního zobrazování je i potřeba brát ohled na možné pooperační komplikace či nežádoucí účinky léčby.

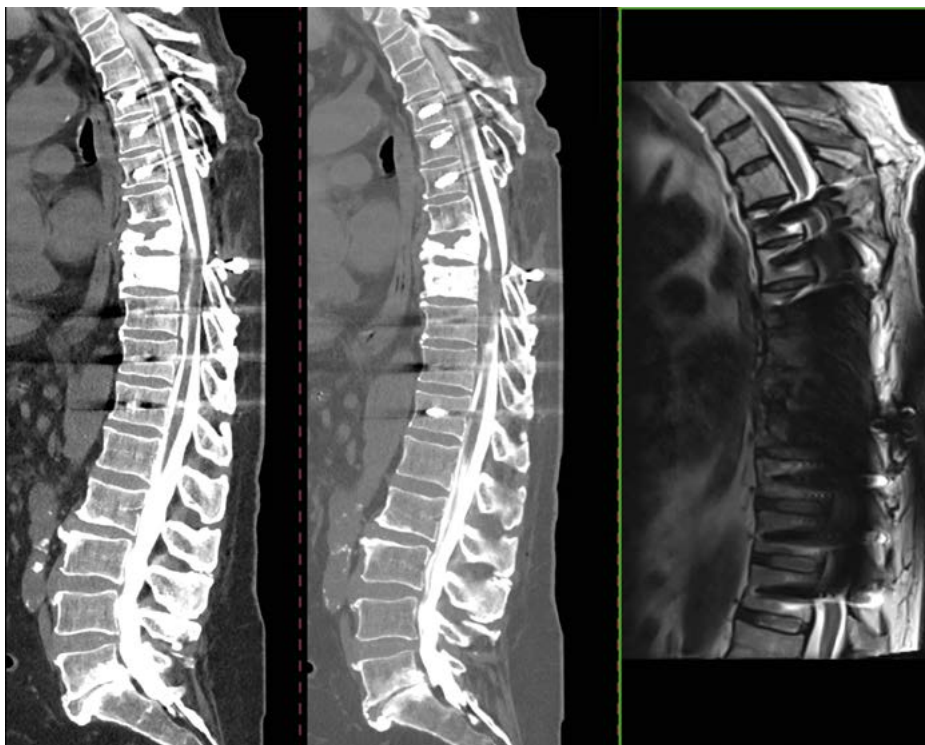
Výpočetní tomografie

Vyšetření výpočetní tomografií (CT) bývá indikováno při náhlé změně klinického stavu, který připomíná mozkové krvácení nebo ischemii, přitom může být způsoben neuroonkologickým onemocněním. Přímá indikace CT vyšetření u neuroonkologického onemocnění však není správná, v tomto případě je metoda první volby magnetická rezonance (MR). CT je méně náchylné na pohybové artefakty než MR, protože snímky jsou zachyceny relativně rychlou rychlostí. Tkáně s vysokou hustotou, jako jsou kostní struktury nebo kalcifikované tkáně, jsou na CT snímcích snadno rozlišitelné. CT je

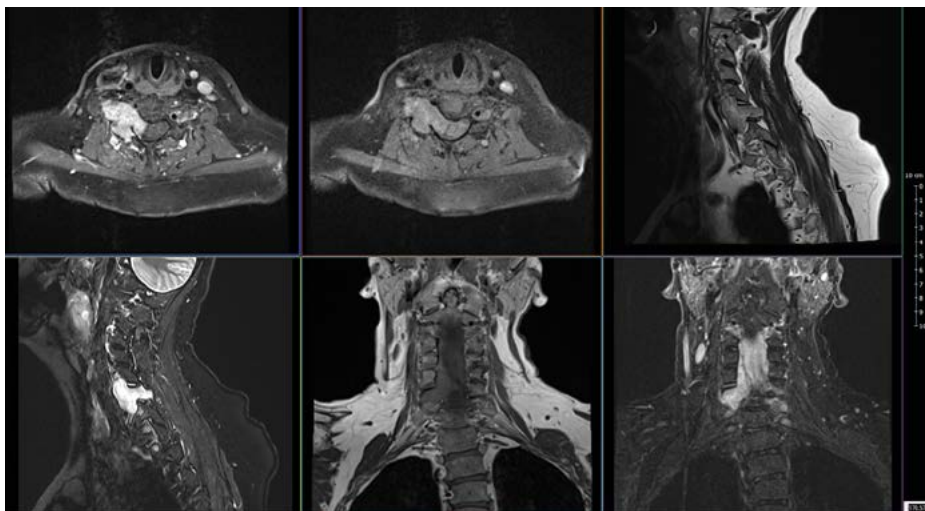
také vynikajícím zobrazením pro identifikaci krvácení a může být použito pro rychlé pooperační vyšetření, pokud je podezření na krvácení do lůžka po resekci nádoru. Dále CT zobrazí edém a tlakové změny vytvořené expanzí. Ve vybraných případech mohou informace poskytnuté CT pomoci pro zúžení diferenciální diagnózy nově diagnostikované intrakraniální expanze. Například u oligodendrogliomů (Lee et al., 1989) mohou být pozorovány hrubé kalcifikace, zatímco hyperdenzní léze na CT naznačuje hustě buněčný nádor, jako je lymfom (Lee et al., 1986).

V oblasti problematiky nádorů páteřního kanálu CT přináší důležité informace o složité anatomii obratlů pro vyhodnocení místa léze a hodnocení osteolytických a osteosklerotických změn, ale i plánování případného

Obr. 1. Vlevo CT perimyelografie se zachycením měkkotkáňové metastatické hmoty infiltrující páteřní kanál a způsobující v rozsahu Th8-Th11 nepravidelnou významnou stenózu durálního vaku, lokálně až vymizení likvorových prostorů a mírnou kompresi míchy s maximem v Th9/10. Vpravo stejný pacient s provedeným MR, které je pro fixaci páteře nehodnotitelné



Obr. 2. Zleva doprava dolů – T1 vážený obraz po podání k. I. a nativně (axiálně), T2 vážený obraz a T2 vážený obraz s potlačením tuku (sag.), T1 vážený obraz a T2 vážený obraz s potlačením tuku (cor.), Schwannom vpravo v úrovni C5/6, který se táhne podél kořene C6 dx. Schwannom je uložen z menší části v páteřním kanálu, dále v rozšířeném intervertebrálním foraminu a také extraforaminálně. Páteřní kanál se zužuje, míchu mírně dislokuje. Postkontrastně s postupným homogenním syčením. Vertebální tepna vpravo je dislokována ventrálně



stabilizačního výkonu. Perimyelografie měla historicky prvořadý význam, ale nyní se provádí pouze u pacientů, u kterých je MR vyšetření kontraindikováno (např. u těch, kteří jsou vybaveni nekompatibilním kardiostimulátorem), dále u kterých by potenciálně mohlo docházet k výrazným artefaktům z metalických fixací páteře. Obvykle je toto vyšetření dnes provedeno na CT, tj. CT perimyelografie.

Magnetická rezonance

Detailní morfologické zobrazení

MR poskytuje lepší tkáňový kontrast bez použití ionizujícího záření. Detailní zobrazení anatomie měkkých tkání přináší základní a nejdůležitější informace. Makroskopické detailní zobrazení ale nepřináší pouze diagnostické informace. Toto zobrazení je využíváno i jako navigační nástroj upřesňující anatomické poměry

při hodnocení zobrazení s menším prostorovým rozlišením např. map aparentního difuzního koeficientu nebo jsou využívány při fúzi s pozitronovou emisní tomografií (PET). T1 nativní sekvence umožňují specifikaci tkáně na základě materiálového složení, jako jsou voda, tuky či deriváty hemoglobinu. Kontrastní T1-vážené zobrazení zvýrazní oblasti poruchy hematoencefalické bariéry, ale musí být porovnáno s nativním T1 zobrazením, aby se odlišily oblasti zájmu od krevních produktů, tuků nebo bílkovinného materiálu. V případě provedení MR s podáním gadoliniové kontrastní látky lze hodnotit mimo jiné hlavně porušení hematoencefalické bariéry. Za normálních fyziologických podmínek velké hydrofilní molekuly, jako je například periferně podaná gadoliniová kontrastní látka, neprocházejí skrze hematoencefalickou bariéru (Ku et al., 2018). Mnoho patologických procesů, jako jsou nádor, zánětlivá či infekční onemocnění, ale i ischemie, může změnit integritu bariéry a umožnit difuzi tekutiny, krve nebo kontrastní molekuly do extravaskulárního prostoru nebo v některých tumorech hematoencefalická bariéra není vůbec přítomná (Ku et al., 2018; Heye et al., 2014). T2-vážené zobrazení je užitečné pro rozlišení nádorového edému, protože tato sekvence je citlivější než jiné sekvence MR na kolísání obsahu molekul vody v tkáních.

Dnes už jsou v běžné praxi zavedené trojrozměrné (3D) sekvence, které jsou výhodné pro hodnocení komplexní anatomie, protože oblast zájmu lze prohlížet v jakýchkoliv volitelných směrech. 3D sekvence pomáhají lepší přehlednosti pro radiologa, ale umožňují i navigaci u operačních výkonů naváděných pomocí MR. 3D rychlé spin-echo sekvence jsou relativně nové pulzní sekvence MR, které jsou schopny rychle zobrazit relativně velké objemy tkání s vysokým rozlišením při zachování mnoha výhod rychlých spin-echo sekvencí. Jsou schopny vytvořit stejně vážené obrazy jako tradiční 2D sekvence (tj. T1, T2, proton denzitní a FLAIR) se submilimetrovým izotropním rozlišením (Mugler, 2014; Kitajima et al., 2012). Použití 3D sekvencí má také výrazné využití u volumetrie tumorů, kdy 3D akvizice místo 2D MR sekvencí snížilo variabilitu týkající se umístění řezů až o 50 % (Rohde et al., 2008). Použití nacházejí jak u zobrazování mozku, kde došlo k jejich prvnímu využití, tak i u páteře.

Základem zobrazování nádorů páteřního kanálu je MR. Diagnostika je založena na věku pacienta, topografických rysech nádoru a charakteru léze. Vztah ložiska k míše má prvořadý význam a obvykle se pojednává o dvou oddílech se zcela odlišnými typy nádorů: intradurální intramedulární (tj. uvnitř míchy) a intradurální extramedulární (tj. uvnitř durálního vaku, ale mimo míchu). Oblast cauda equina je navíc často posuzována odděleně, protože řada lézí je pro ni specifická. Systematický přístup je užitečný pro rozpoznání nádorů s charakteristickými rysy, jako je osteoidní osteom, osteochondrom, chondrosarkom, hemangiom či aneurymální kostní cysta. Ve zbývajících případech může diferenciální diagnóza zahrnovat další primární nádory, metastázy a velké pseudotumory simulující spinální nádor např. Pagetovu chorobu, spondylodiscitidu či vaskulární léze.

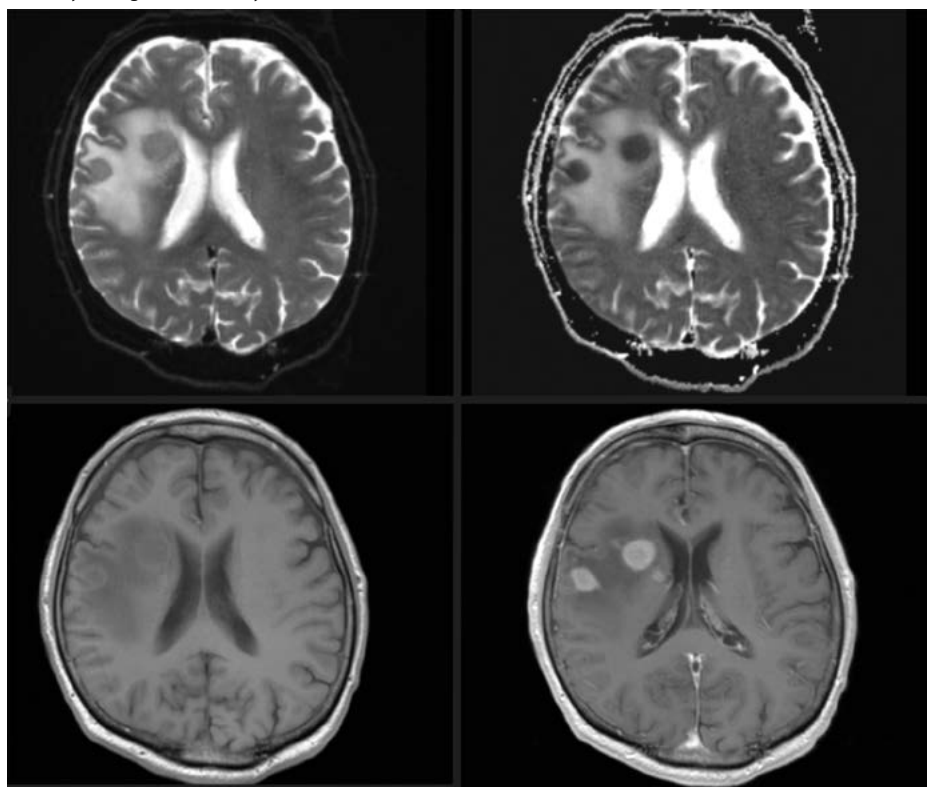
Multiparametrické zobrazení

V průběhu posledních několika desetiletí byly vyvinuty pokročilé metody MR, které poskytují informace o biologii nádorů, které nelze získat pouze pomocí standardních anatomických pulzních sekvencí MR. Mezi nejčastěji používané z nich patří difúzně vážené zobrazení, spektroskopie, dynamická postkontrastní studie a funkční MR. Každá z těchto technik poskytuje odlišné a vzájemně se doplňující diagnostické informace, a to jak kvalitativní, tak i kvantitativní. Tyto metody mohou pomoci lépe informovat o mikrostruktuře tkáně, o výměně látek mezi jednotlivými kompartmenty a sledovat vývoj onemocnění v různých fázích léčby, od počáteční diagnózy až po hodnocení odpovědi na léčbu.

Difúzně vážené zobrazení

Kvantitativní difúzní zobrazovací techniky (DWI) umožňují charakterizaci tkáňových mikrostrukturních vlastností tkáně a jsou široce používány jak v neurovědě, tak i v klinické praxi. DWI může charakterizovat tkáň na základě rozdílů ve stupni volného pohybu protonů. Bylo prokázáno, že větší celularita nebo buněčná hustota nádoru je spojena s větším omezením volného pohybu molekul vody, tedy menší hodnoty

Obr. 3. Zleva doprava dolů – DWI, ADC mapy a T1 vážené zobrazení nativní a postkontrastní. V pravém frontálním laloku jsou patrná ložiska s vysokou restrikcí difuze a výrazným kontrastním syčením. V okolí rozsáhlý vazogenní edém. Lymfom mozku

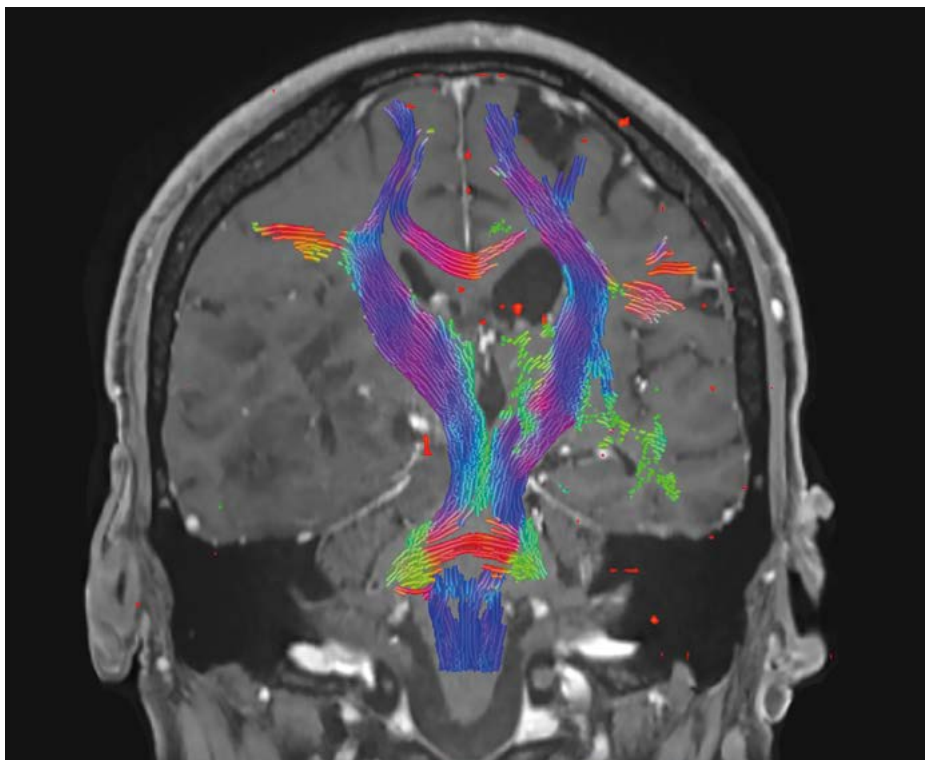


aparentního difúzního koeficientu (ADC) (Hayashida et al., 2006). Vazogenní edém a nekróza zvyšuje podíl extracelulární vody a tedy zvyšuje hodnotu ADC, zatímco vysoké buněčné nádory (primitivní neuroektodermální nádor, multifonní glioblastom (GBM), některé meningeomy, lymfom, metastázy) mají extracelulární prostory malé, a tedy nižší hodnotu ADC. Velmi nízký ADC u intraaxiální léze by měl naznačovat lymfom. U lymfomu mozku je nutné pomýšlet zejména na to, že zobrazovací metody a biopsie by měly být provedeny před zahájením kortikoterapie, která modifikuje obraz postižení. U extraaxiální léze je velmi nízký ADC typický u meningeomů druhého a třetího stupně a u durálních metastáz. I když je velmi nízká hodnota ADC pozorována u malého počtu glioblastomů, korelace s konvenčními zobrazovacími znaky, jako je tvar, pravidelnost a dynamické postkontrastní zobrazení, obecně umožní spolehlivou diferenciaci (Guo et al., 2002; Okamoto et al., 2000; Toh et al., 2006; Calli et al., 2006; Krabbe et al., 1997).

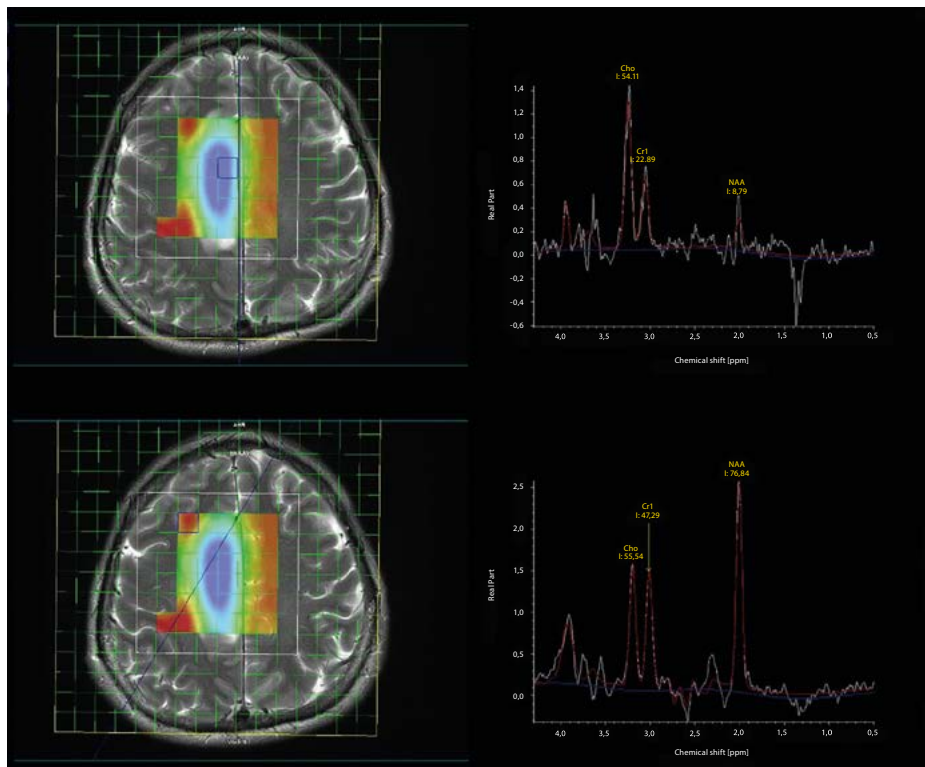
Pro vyšetření anizotropních tkání, tedy tkání, které mají v různých směrech odlišně orientovanou strukturu, jako je například bílá

hmota, byly DWI sekvence upraveny k určení difúzivity v různých směrech. Umožňují tak stanovení tenzorů difuze (DTI), měření probíhá zpravidla minimálně v šesti, ale častěji více nekolíneárních směrech. To poskytuje dostatečná data k plnému definování trojrozměrné (3D) tenzorové (vektorové) matice popisující směr a velikost difuze vody v každém voxelu. Stupeň, do kterého se voda šíří rychleji jedním směrem než jiným v rámci daného voxelu, je označován jako stupeň anizotropie a může být charakterizován velkým počtem odvozených skalárních veličin, z nichž nejčastěji používaná se nazývá frakční anizotropie (FA) (Inoue et al., 2005; Field et al., 2005). FA odráží existenci tkáňových mikrostruktur (jako jsou myelinizované axonální svazky) a fyziologických procesů (jako je axonální transport), které usnadňují difuzi vody v jednom nebo více směrech a brání jí v jiných směrech. Difúzní traktografie zahrnuje informace z těchto parametrů pro vykreslení odhadů traktů bílé hmoty, přičemž každý voxel může být barevně kódován (např. červená pro latero-laterální, modrá pro kraniokaudální a zelená pro předozadní) (Mori et al., 2002). Bylo prokázáno, že zobrazování difúzním tenzorem dokáže pomoci rozlišení gliomu nízkého a vysokého stupně (White et al., 2011)

Obr. 4. Traktografie se zobrazením kortikospinálního traktu. Trakt je nádorem vpravo odtlačen, je v jeho těsné blízkosti, ale bez známek infiltrace či destrukce



Obr. 5. MR spektroskopie. Barevná mapa koncentrace NAA (N-acetylaspartát) v tumoru mozku a okolí. Detail spektra ve dvou různých, na barevné mapě vyznačených, voxelech v tumoru a jeho blízkosti – v tumoru je nejnížší koncentrace NAA a kreatinu (Cr1) a nejvyšší Cholinu (Cho). Mimo tumor je naopak patrná vyšší koncentrace NAA a kreatinu



a dokáže pomoci odlišit glioblastom od metastáz mozku (Byrnes et al., 2011). DTI také lépe vymezuje okraje primárních mozkových nádorů, než konvenční MR samotné (Price et al., 2006). Traktografie umožňuje zobrazení sil-

nějších svazků nervových drah v bílé hmotě mozku. Mezi dráhy, které je možné zobrazit, patří i kortikospinální dráha, čehož je využito v předoperačním plánování (Bagadia et al., 2011; Romano et al., 2009).

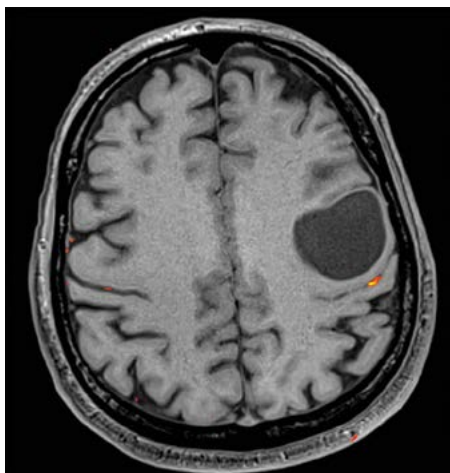
Spektroskopie

MR spektroskopie identifikuje, charakterizuje a kvantifikuje určité metabolity přítomné v rámci sledovaného objemu tkáně, které poskytují charakteristickou rezonanční frekvenci napříč spektrem určeným sledovaným atomovým jádrem, nejčastěji vodíkovým protonem. Prostřednictvím charakteristických změn v profilu metabolitů u některých nádorů ve srovnání s normálním profilem CNS, má MR spektroskopie potenciál poskytnout důležitou diagnostickou biochemickou informaci, kterou nelze získat standardním anatomickým MR zobrazováním (Kwock et al., 2002). Spektroskopie se v neuroradiologii využívá zejména u intraaxiálních tumorů. Charakteristickým znakem maligního mozkového nádoru je zvýšení cholinu (Cho) v důsledku zvýšené syntézy buněčné membrány v aktivně rostoucím novotvaru spolu s poklesem NAA (N-acetylaspartát) v důsledku neuronální ztráty v primárním mozkovém nádoru nebo nedostatkem NAA v metastatických nádorech (Howe et al., 2003). Kreatin (Cr) je často používán jako vnitřní referenční marker pro buněčný metabolismus. V rámci mozkového nádoru je výrazné zvýšení poměru Cho/NAA a Cho/Cr (tzv. obrácení Hunterova úhlu) známkou malignity. V případě přítomnosti může být laktát interpretován jako marker hypoxie, zatímco přítomnost lipidů v nádoru ukazuje na nekrózu; oba představují další charakteristické znaky malignity. V praxi je hodnocení MR spektroskopie vysoce závislé na radiologovi v tom, že je třeba vybrat správnou sledovanou oblast zájmu, aby se získalo dobře interpretovatelné spektrum. Informace spektrální analýzy mají v diagnostice nádorů obecně doplňkovou funkci a je nutné je důsledně korelovat s ostatními parametry. V oblasti výzkumu je spektroskopie ale hojně využívaným způsobem zobrazení.

Funkční MR

Tato metoda způsobila od svého vzniku na počátku devadesátých let dvacátého století doslova revoluci v poznání fungování mozku a stala se ideálním nástrojem pro výzkum v oblasti neurofyzologie a neuropatofyzologie. Funkční MR (fMR) je založeno na principu změny poměru koncentrací paramagnetického deoxyhemoglobinu a diamagnetického

Obr. 6. Funkční MR. Obraz aktivace motorické oblasti jazyka při dorzálním okraji tumoru ve vzdálenosti 6 mm



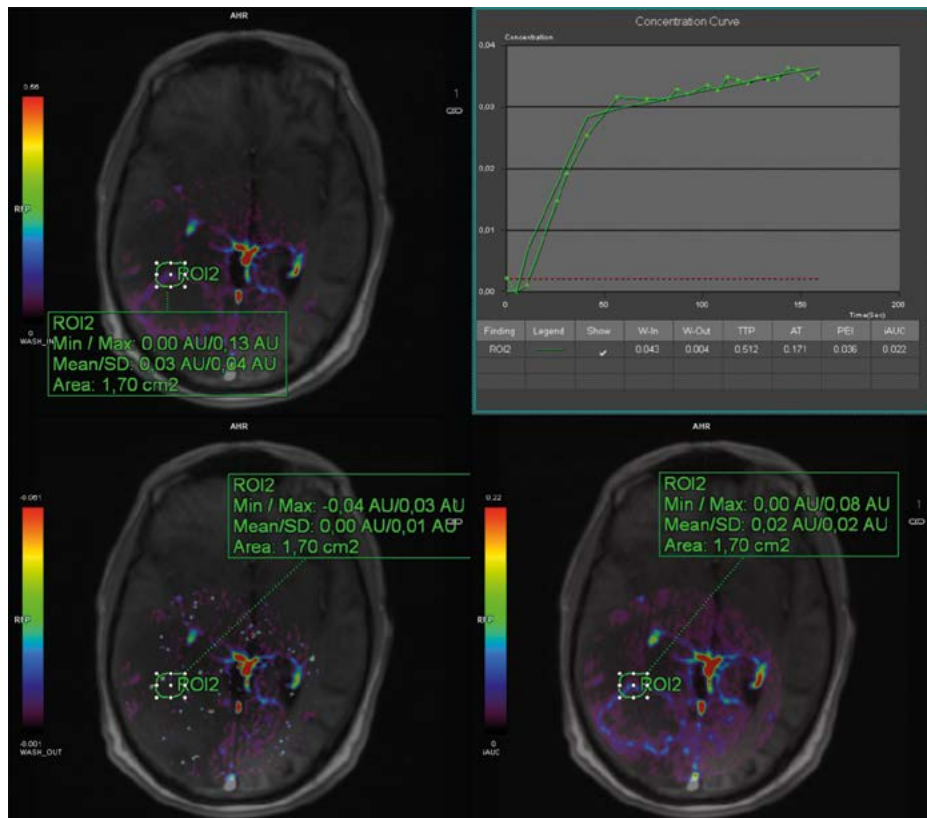
oxyhemoglobin v oblastech neuronální aktivity na základě lokálních změn průtoku krve. Blood oxygenation level dependent (BOLD) je rychlá T2-vážená sekvence, která poskytuje prostředky pro zobrazení mozku a jeho využití kyslíku v reakci na jednoduchá paradigma (jako je jednoduché motorické nebo řečové testování) (Bizzi et al., 2008). V praxi dochází k mírnému zvýšení intenzity signálu, který odráží přechodný přebytek okysličené krve v důsledku neurovaskulárního spojení v reakci na zvýšenou metabolickou poptávku (Kwong et al., 1992).

V případech mozkových nádorů se funkční MR primárně používá pro předoperační vyhodnocení k lokalizaci oblastí motorické a řečové aktivity, která leží v blízkosti nebo uvnitř léze (Bizzi et al., 2008). Informace o aktivitě šedé hmoty, kterou poskytuje fMRI, je často spojena s traktografií důležitých drah bílé hmoty s cílem optimalizovat předoperační plánování, tedy maximalizovat rozsah, při co největší minimalizaci pooperačních neurologických deficitů a snížení množství času stráveného na intraoperačním kortikálním mapování (Ulmer et al., 2004; Pillai, 2010).

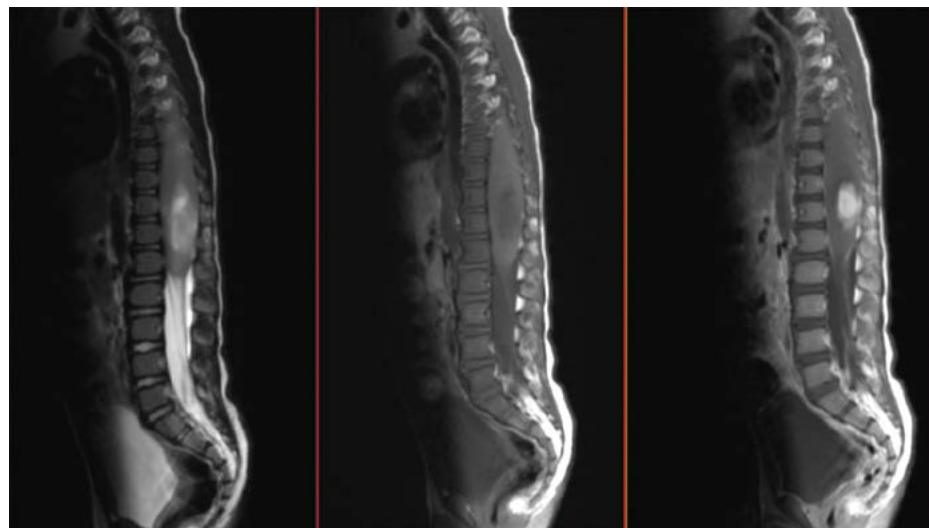
Dynamická postkontrastní studie

Dynamické postkontrastní vyšetření (DCE) se získává sériovým T1-váženým zobrazením přes sledovanou lézi během i.v. injekce gadoliniové kontrastní látky a nejčastěji se používá pro kvantifikaci Ktrans – přenosové rychlostní konstanty z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního extracelulárního pro-

Obr. 7. Dynamická postkontrastní studie solitární metastázy z plic parietookcipitálně vpravo s charakteristickou křivkou rychlosti sytění v tenkém lemu ložiska



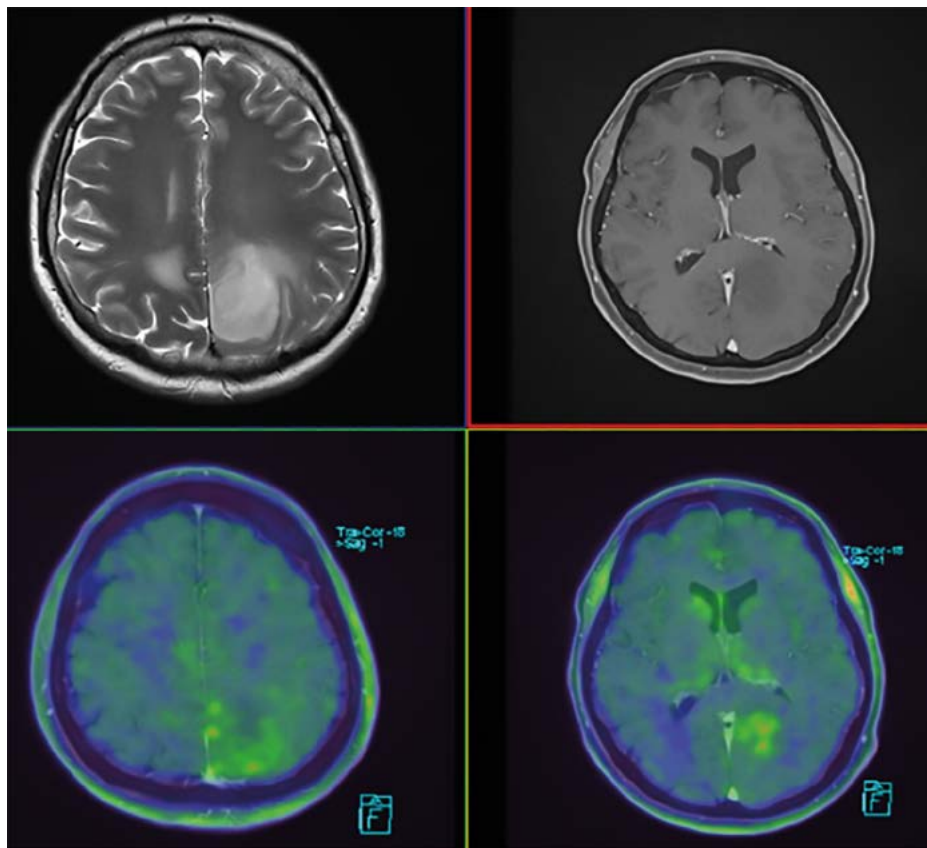
Obr. 8. Zleva doprava – T2 vážený obraz, T1 vážený obraz nativně a postkontrastně. Astrocytom hrudní míchy. Vřetenovitá expanze od Th5 až do konu míšního. V úrovni Th11 až L1 je intramedulární expanze s jádrem, které se postkontrastně sytí k. l.



storu. DCE může charakterizovat vaskulární permeabilitu uvnitř nebo v okolí nádorů pomocí farmakokinetických modelů pro kvantifikaci pohybu kontrastních látek procházejících hematoencefalickou bariérou (Tofts et al., 1999). Přestože kontroverze přetrvávají mezi různými modely, obecně hodnota Ktrans pozitivně koreluje s histologickou klasifikací a délkou přežití u gliomů (Roberts et al., 2000; Mills et al., 2006). Několik studií naznačilo, že

DCE má potenciál odlišit pooperační změny a recidivu (Patel et al., 2017). DCE také poskytuje prognostické informace během časného hodnocení po léčbě bevacizumabem u pacientů s rekurentními glioblastomy (Kickingeder et al., 2015). U intramedulárních tumorů páteřního kanálu naprostá většina vykazuje alespoň určité zvýšení kontrastu. Na rozdíl od intrakraniálních tumorů se do určité míry sytí kontrastní látkou i intramedu-

Obr. 9. Zleva doprava dolů – T2 vážený obraz (ax.), T1 vážený obraz postkontrastně, fuze PET a MR obrazu s aplikací ^{18}F -FET. Difúzní astrocytom, tedy low grade gliom. Bez postkontrastního syčení, tedy bez porušení hematoencefalické bariéry. Postižení levého okcipitálního a parietálního laloku a přesahu i přes splenium corpus callosi na kontralaterální stranu



lární nádory nízkého stupně; absence syčení však nevylučuje intramedulární tumor v přítomnosti expanze míchy.

Hybridní metody

Koncept hybridního zobrazení kombinuje již popisované CT či MR spolu s pozitronovou emisní tomografií, která získává doplňující informace o metabolismu na základě typu podaného radiofarmaka a to až na molekulární úrovni. Vyšetření tedy využívá výhod obou

způsobů zobrazení, které jsou koregistrovány dohromady. V neuroonkologii je pro zobrazení metabolických informací o biologii mozkových nádorů výhodné právě vyšetření PET/MR. V oblasti spinálních tumorů mají hybridní metody menší úlohu, neboť je zobrazování na konvenčním CT a MR dostačující.

Nejčastěji užívané radiofarmakum celosvětově je ^{18}F -FDG. Ačkoli se ^{18}F -FDG běžně používalo pro PET zobrazování mozkových nádorů, jeho současná role v předoperační

diagnostice, klasifikaci nádorů a hodnocení po léčbě klesá, zejména z důvodů novějších radiofarmak výhodnějších pro zobrazování mozkových tumorů a gliomů obzvláště. FDG je analogem glukózy, a tedy i indikátorem energetického metabolismu v mozku. Jde o látku, která ochotně proniká hematoencefalickou bariérou a její distribuce je pak úměrná perfuzi mozkové tkáně a také úrovni oxygenativní glykolýzy.

V dnešní době se stal ve vyspělých zemích velmi osvědčeným radiofarmakem v zobrazování gliomů ^{18}F -fluoroethylthiozoin (^{18}F -FET) a to jak z klinického přínosu, tak z technických a logistických důvodů. Radiofarmakum poskytuje důležitá diagnostická data týkající se delineaace mozkových nádorů, plánování terapie, monitorování léčby a zlepšené diferenciace mezi změnami souvisejícími s léčbou a recidivou nádoru. Bylo prokázáno, že akumulace ^{18}F -FET ve většině benigních lézí a zdravé mozkové tkáni je nízká a poskytuje tak vysoký kontrast mezi nádorovou tkání a benigními změnami tkáně. Na základě výše zmíněných výhod ^{18}F -FET v mnoha centrech po celé západní Evropě široce nahradil radiofarmaka, jako je například L-[^{11}C]methyl-methionin (Stegmayr et al., 2021).

Závěr

Zobrazovací metody hrají nezastupitelnou roli při diagnostice, předoperačním vyšetření a při sledování odpovědi na léčbu či její komplikace. Pokrok v zobrazování CNS umožnil neinvazivní přístupy k diagnostice a léčbě nádorů CNS a dále nabízí příležitost zlepšit léčbu a péči o pacienty s onkologickým onemocněním CNS, a tím zlepšit jejich celkové přežití.

LITERATURA

1. Bagadia A, Purandare H, Misra BK, Gupta S. Application of magnetic resonance tractography in the perioperative planning of patients with eloquent region intra-axial brain lesions. *J Clin Neurosci*. 2011;18:633-639.
2. Bizzi A, Blasi V, Falini A, et al. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*. 2008;248:579-589.
3. Byrnes TJ, Barrick TR, Bell BA, Clark CA. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo. *NMR Biomed*. 2011;24:54-60.
4. Calli C, Kitis O, Yuntun N, et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol*. 2006;58(3):394e403.
5. Stegmayr C, Stoffels G, Filb Ch, et al. Current trends in the use of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([^{18}F]FET) in neu-

- rooncology. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021;92:78-84.
6. Field AS, Wu YC, Alexander AL. Principal diffusion direction in peritumoral fiber tracts: color map patterns and directional statistics. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1064:193e201.
7. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and highgrade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 2002;224(1):177e183.
8. Roberts HC, Roberts TPL, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(5):891-899.
9. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1419-1425.

10. Anna K. Heye, Ross D. Culling, Maria del C. Valdés Hernández, Michael J. Thrippleton, Joanna M. Wardlaw, Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage: Clinical*. 2014;6:262-274, ISSN 2213-1582.
11. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003;49:223-232.
12. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, et al. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(3):174e180.
13. Kickingereder P, Wiestler B, Graf M, et al. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *J Neurooncol*. 2015;121:373-380.
14. Kitajima M, Hirai T, Shigematsu Y, et al. Comparison of 3D

FLAIR, 2D FLAIR, and 2D T2-Weighted MR Imaging of Brain Stem Anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(5):922-927.

15. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, et al. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology.* 1997;39(7):483e489.

16. Ku MC, Waiczies S, Niendorf T, Pohlmann A. Assessment of Blood Brain Barrier Leakage with Gadolinium-Enhanced MRI. *Methods Mol Biol.* 2018;1718:395-408. doi: 10.1007/978-1-4939-7531-0_23. PMID: 29341021.

17. Kwok L, Smith JK, Castillo M, et al. Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology. *Technol Cancer Res Treat.* 2002;1:17-28.

18. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:5675-5679.

19. Lee YY, Bruner JM, Van Tassel P, Libshitz HI. Primary central nervous system lymphoma: CT and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147:747-752.

20. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152:361-369.

21. Lin K, Kazmi KS, Law M, Babb J, Peccerelli N, Pramanik BK. Measuring elevated microvascular permeability and predicting hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using

first-pass dynamic perfusion CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1292-8.

22. Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:468-480.

23. Mugler J. Optimized three-dimensional fast-spin-echo MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2014;39(4):745-767.

24. Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol.* 2000;10(8):1342e1350.

25. Patel P, Baradaran H, Delgado D, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):118-127. doi: 10.1093/neuonc/now148.

26. Pillai JJ. The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:219-225.

27. Price SJ, Jena R, Burnet NG, et al. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1969-1974.

28. Romano A, D'Andrea G, Minniti G, et al. Pre-surgical planning and MR-tractography utility in brain tumour resection. *Eur Radiol.* 2009;19:2798-2808.

29. Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, et al. Do cerebral blo-

od volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma? *American Journal of Neuroradiology.* 2006;27(4):853-858.

30. Rohde S, Maßberg M, Reinhardt J, et al. Impact of Technical and Morphological Factors on the Precision of Software-Based MR Tumor Volumetry: a Phantom Study. *Rofo.* 2008;180(7):654-661.

31. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 1999;10:223-232.

32. Toh CH, Chen YL, Hsieh TC, et al. Glioblastoma multiforme with diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics mimicking primary brain lymphoma. Case report. *J Neurosurg.* 2006;105(1):132e135.

33. Ulmer JL, Salvan CV, Mueller WM, et al. The role of diffusion tensor imaging in establishing the proximity of tumor borders to functional brain systems: implications for preoperative risk assessments and postoperative outcomes. *Technol Cancer Res Treat.* 2004;3:567-576.

34. White ML, Zhang Y, Yu F, Jaffar Kazmi SA. Diffusion tensor MR imaging of cerebral gliomas: evaluating fractional anisotropy characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:374-381.