

AVALIAÇÃO DOS GLIOMAS CEREBRAIS POR TÉCNICAS AVANÇADAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

JOANA GRAÇA, TERESA PALMA, PEDRO PEREIRA, PATRÍCIA MEDINA, CONSTANÇA RIBEIRO,
PEDRO EVANGELISTA

Serviço de Neurorradiologia. Hospital Egas Moniz. Lisboa. Unidade Clínica Autónoma de Neurorradiologia.
Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Ressonância Magnética de Caselas. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

A Ressonância Magnética (RM) é o método de escolha para a avaliação imagiológica dos gliomas cerebrais. A determinação do grau de malignidade destas neoplasias tem implicação na abordagem terapêutica e no prognóstico do doente. Os autores focam-se na utilidade das técnicas avançadas de RM, nomeadamente espectroscopia protónica, perfusão e difusão na avaliação pré e pós-terapêutica dos gliomas. Estas técnicas constituem um método complementar à RM convencional, permitindo melhorar a detecção do grau de malignidade dos gliomas de forma mais precoce e não invasiva. Para além disso, são úteis na determinação das áreas tumorais com maior malignidade, alvos preferenciais para biopsia estereotáxica e terapêutica. Têm particular utilidade na distinção entre tumor residual, recidiva tumoral e necrose de radiação.

Palavras-chave: Gliomas cerebrais; espectroscopia protónica; perfusão; difusão

CEREBRAL GLIOMAS – EVALUATION BY ADVANCED MAGNETIC RESONANCE TECHNIQUES

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the technique of choice for the radiological evaluation of cerebral gliomas. Determination of its malignant grade is important for therapeutic approach and prognosis. The authors focus on the utility of MRI advanced techniques, namely proton magnetic resonance spectroscopy, perfusion and diffusion. These techniques are complementary to conventional MRI and allow improved non-invasive early evaluation of malignant grade of gliomas. Moreover, these techniques are useful in the determination of the most malignant areas of the tumours, which are potential targets for stereotaxic biopsy and therapy. They also have particular utility on the distinction between residual tumor, recurrence and radiation necrosis.

Key words: Cerebral gliomas; proton magnetic resonance spectroscopy; perfusion; diffusion

INTRODUÇÃO

Os gliomas cerebrais são tumores histologicamente heterogêneos, representando um contínuo biológico com vários graus de pleomorfismo celular e nuclear, actividade mitótica, proliferação vascular e necrose. Cada tipo de glioma tem um grau de malignidade variável e as abordagens terapêuticas a estes tumores variam consideravelmente com esse grau¹.

A abordagem terapêutica é planeada com o intuito de maximizar a qualidade de vida e prolongar a esperança de vida do doente. Para atingir estes objectivos, a ressecção cirúrgica ou biopsia e a terapêutica adjuvante são efectuadas com o intuito de remover a maior quantidade possível de tumor, com o mínimo de lesão do tecido cerebral saudável.

A Ressonância Magnética (RM) é o método de escolha na avaliação imagiológica das neoplasias intra-cranianas, desempenhando as Técnicas Avançadas de RM (TA) um papel de complementaridade em relação à RM convencional. Enquanto que a RM convencional é um método qualitativo, fornecendo informação anatómica e morfológica, as TA constituem quase sempre um método quantitativo, proporcionando dados bioquímicos e funcionais acerca da massa tumoral.

A imagiologia convencional tende a subestimar a extensão tumoral e as áreas de maior malignidade dentro do tumor, facto que pode motivar a instituição de um plano terapêutico insuficiente e inadequado². A possibilidade de delinear de forma precisa estas regiões e de aumentar a probabilidade de obter uma determinação adequada do grau de malignidade tumoral com recurso às TA será, seguramente, uma ajuda preciosa na optimização da terapêutica destes doentes².

Este trabalho tem por objectivo fazer uma revisão da literatura acerca da contribuição das TA relativamente à RM convencional para o estudo imagiológico pré e pós-terapêutico dos gliomas cerebrais, nomeadamente na acuidade da determinação do grau de malignidade e do diagnóstico diferencial entre recorrência tumoral e necrose de radiação, demonstrando-se alguns casos exemplificativos da experiência dos autores.

AVALIAÇÃO PRÉ-TERAPÊUTICA DOS GLIOMAS

1. RM CONVENCIONAL

Apesar da RM convencional com administração de contraste paramagnético ser indiscutivelmente útil na caracterização das neoplasias intra-cranianas, é pouco sensível na distinção entre os diferentes graus de malignidade tumoral³. Diversas características imagiológicas têm sido utilizadas para determinar o grau de

malignidade tumoral: reforço de sinal após gadolínio, evolução de sinal, presença de necrose, de cavitação e de efeito de massa, constituem as mais utilizadas³. Porém, as áreas de reforço de sinal após gadolínio nem sempre representam a região de maior malignidade do tumor, já que alguns tumores de baixo grau mostram reforço de sinal após gadolínio, o que não acontece com alguns glioblastomas¹. Assim, o grau de malignidade de um glioma não pode ser determinado precisamente com base no reforço de sinal após gadolínio¹. Por outro lado, a alteração de sinal peri-tumoral nas sequências ponderadas em T2 é inespecífica, uma vez que pode representar infiltração neoplásica, edema vasogénico ou ambos (o que sucede na maioria dos casos)^{1,4}. Em geral, as lesões com cavitação ou necrose e reforço de sinal periférico são mais malignas do que as completamente sólidas³. No entanto, alguns tumores de baixo grau formam quistos que não surgem por cavitação ou necrose, como sucede, por exemplo, no astrocitoma pilocítico ou no xantocitoma pleomórfico³. Em geral, os gliomas de baixo grau condicionam menor efeito de massa do que os de grau mais elevado, dado que crescem mais lentamente e provocam menos edema vasogénico, mas existem excepções a esta regra³.

2. TÉCNICAS AVANÇADAS DE RM

As TA, nomeadamente espectroscopia protónica, perfusão e difusão possibilitam uma melhor identificação e classificação dos tumores. Estas técnicas, combinadas com a avaliação anatómica proporcionada pela RM convencional, permitem obter um diagnóstico mais precoce e determinar de forma mais exacta o grau de malignidade tumoral, o que influencia decisivamente o planeamento terapêutico. Para além disso, estas técnicas parecem, igualmente, úteis na determinação de regiões de crescimento tumoral activo, as quais constituem alvos preferenciais de biopsia estereotáxica e de terapêutica.

Os dados fornecidos pela espectroscopia protónica, difusão e perfusão são independentes entre si, mas complementares à RM convencional, traduzindo as alterações bioquímicas, estruturais e de vascularização inerentes à transformação neoplásica¹.

A. ESPECTROSCOPIA

A espectroscopia protónica fornece informação bioquímica acerca das alterações fisiopatológicas a nível celular¹. As diferentes concentrações dos metabolitos determinados por esta técnica reflectem o perfil bioquímico de vários tipos de tumores.

O rácio Colina/Creatina (Co/Cr) é um marcador de malignidade importante para os gliomas. Valores elevados

indicam potencial para crescimento rápido do tumor⁵. Estas observações são valiosas na definição de doentes com subtipos de gliomas que poderão beneficiar de intervenção terapêutica mais precoce. Os metabolitos contendo Co desempenham um papel central no metabolismo fosfolipídico das membranas celulares, o qual se apresenta alterado na transformação neoplásica. Alguns estudos⁶⁻⁹ demonstraram que existe uma correlação directa entre a intensidade de sinal da Co ou rácio Co/Cr e o grau de malignidade dos gliomas humanos, tendo atribuído este achado ao elevado *turnover* das membranas celulares nos tecidos de maior malignidade. No entanto, estes resultados não são universalmente aceites e um estudo recente⁸ mostrou que é estatisticamente significativa a correlação directa entre o sinal da Co e a densidade celular, o que significa que não se pode atribuir o sinal da Co apenas ao *turnover* das membranas, sendo a densidade celular um factor a ser, também, considerado⁶.

O rácio N-acetil-aspartato (NAA)/Cr está diminuído na presença de neoplasia, facto que reflecte perda de volume neuronal⁵. Existe igualmente um declínio estatisticamente significativo na intensidade de sinal do NAA, a qual se correlaciona inversamente com o grau de malignidade do tumor¹⁰.

O sinal de Cr está moderadamente reduzido nos gliomas, sem diferenças estatisticamente significativas entre os gliomas de baixo e alto grau.¹⁰

Os gliomas de baixo grau geralmente evidenciam valores de Lactato (Lac) e Lípidos (Lip) ausentes¹⁰. Com o aumento do grau de malignidade os tumores apresentam picos de Lac e Lip, com diferenças estatisticamente significativas para os Lip entre astrocitomas de baixo grau, astrocitomas anaplásicos e glioblastomas¹⁰. Estes compostos representam, portanto, marcadores de comportamento agressivo.

Para além das vantagens enumeradas acima, a espectroscopia protónica multivoxel é, também, útil na orientação das biopsias estereotáxicas¹¹. Com base nos compostos contendo Lac e Lip, geralmente encontrados em áreas necróticas da lesão, esta técnica poderá permitir a distinção entre regiões activas e inactivas ou necróticas das lesões. Para além disso, alterações dos rácios de Co/Cr e NAA/Cr em tecido com aspecto imagiológico normal podem revelar localizações mais activas a serem utilizadas como pontos alvo na biopsia estereotáxica, ou seja, áreas em que o pico Co/Cr é máximo e o pico NAA/Cr é mínimo (figura 1). Para além disso, a identificação por imagem de alvos alternativos torna-se essencial para o Neurocirurgião quando o alvo principal se localiza numa região nobre do cérebro ou é de difícil abordagem por biopsia

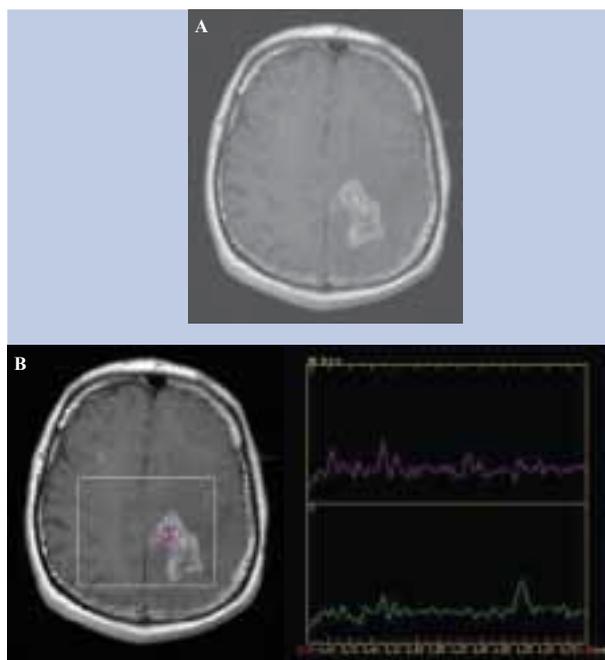


Fig. 1 - Glioma de alto grau do hemisfério cerebral esquerdo. A sequência T1 após administração de gadolínio, plano axial (A), evidencia impregnação heterogénea, mais intensa na vertente anterior da lesão. A espectroscopia multivoxel (B) mostra elevação do rácio Co/Cr e depleção do metabolito NAA. Estas alterações são mais acentuadas na região anterior (voxel 1) traduzindo maior densidade celular e eventual área a biopsiar. Pelo contrário, na região posterior (voxel 2) o pico de Lac/Lip (1.3 ppm) demonstra área de necrose, pouco útil para análise histológica.

estereotáxica¹².

Outra vantagem da espectroscopia protónica é o facto de tornar mais fácil o planeamento cirúrgico da ressecção, dado que melhora a definição da fronteira entre o tumor e o tecido normal, o que é extremamente importante na tentativa de otimizar as margens de ressecção cirúrgica⁹.

Finalmente, a utilização da espectroscopia protónica ajuda a definir volumes-alvo para o planeamento da radioterapia¹¹.

B. PERFUSÃO

Os parâmetros calculados por perfusão como, por exemplo, o volume sanguíneo cerebral (VSC) regional, são particularmente sensíveis à microvasculatura, permitindo a detecção de neovascularização a nível capilar e a sua quantificação relativa¹. Esta determinação é particularmente importante uma vez que a proliferação vascular constitui um critério de malignidade na maioria dos sistemas de determinação do grau histológico¹.

Apesar da utilidade da administração de gadolínio para a determinação do grau de malignidade dos gliomas, é importante salientar que o conceito de impregnação de contraste significa apenas disrupção da barreira hematoencefálica, com ou sem hiperplasia vascular

concomitante¹³. Esta disrupção da barreira hematoencefálica pode resultar da destruição de capilares normais pelo processo neoplásico ou da estrutura patológica das paredes dos neo-capilares¹³. Por outro lado, o grau de alteração da perfusão reflecte o grau de microvascularização tumoral, com ou sem destruição da barreira hematoencefálica¹⁴. Conclui-se, então, que a área de impregnação de contraste observada na RM convencional nem sempre indica a porção mais maligna do tumor, não devendo ser o único factor a determinar o alvo para a biópsia¹⁴. Assim sendo, a imagem de perfusão por eco de gradiente pode desempenhar um papel importante na determinação não invasiva da região mais maligna de um tumor¹⁴.

O VSC regional, apesar de não ser uma medida absoluta da quantidade de sangue regional, reflecte a vascularização tumoral, podendo constituir um indicador fidedigno do grau histológico. Os gliomas de alto grau contêm, frequentemente, áreas de VSC regional elevado e reduzido, enquanto que os gliomas de baixo grau são tipicamente mais homogéneos, evidenciando redução do VSC regional¹⁵. Valores elevados de VSC regional são mais prováveis nos gliomas de alto grau¹⁶. Estudos anteriores^{3,15-17} mostraram que os gliomas de alto grau têm um valor de VSC regional máximo superior aos gliomas de baixo grau e, num destes estudos¹³, o valor de *cut-off* do rácio de VSC regional (VSC regional tumoral/VSC regional no hemisfério contra-lateral normal) que permitiu a discriminação entre gliomas de alto e baixo grau foi 2,6. A sensibilidade e a especificidade deste valor foram de 100% e de 75%, respectivamente.

Por outro lado, Sugahara *et al*¹⁷ reportaram que o VSC regional dos gliomas medido pela técnica de eco de gradiente se correlaciona fielmente com os aspectos histopatológicos e angiográficos da vascularização tumoral.

C. DIFUSÃO

A técnica de difusão reflecte as propriedades físico-químicas do tecido (microestrutura e celularidade), produzindo imagens nas quais a intensidade relativa do sinal está relacionada com o deslocamento microscópico das moléculas de água¹⁸.

A utilidade desta técnica na determinação do grau de malignidade tumoral é controversa. Estudos recentes⁸ mostraram uma relação linear inversa estatisticamente significativa entre o Coeficiente de Difusão Aparente (CDA) e a densidade celular dos gliomas, a qual constitui um determinante histológico importante do grau de malignidade do tumor (figura 2). Estes resultados baseiam-se no facto das regiões necróticas e quísticas terem valores elevados de CDA devido à elevada fracção de volume extra-celular,

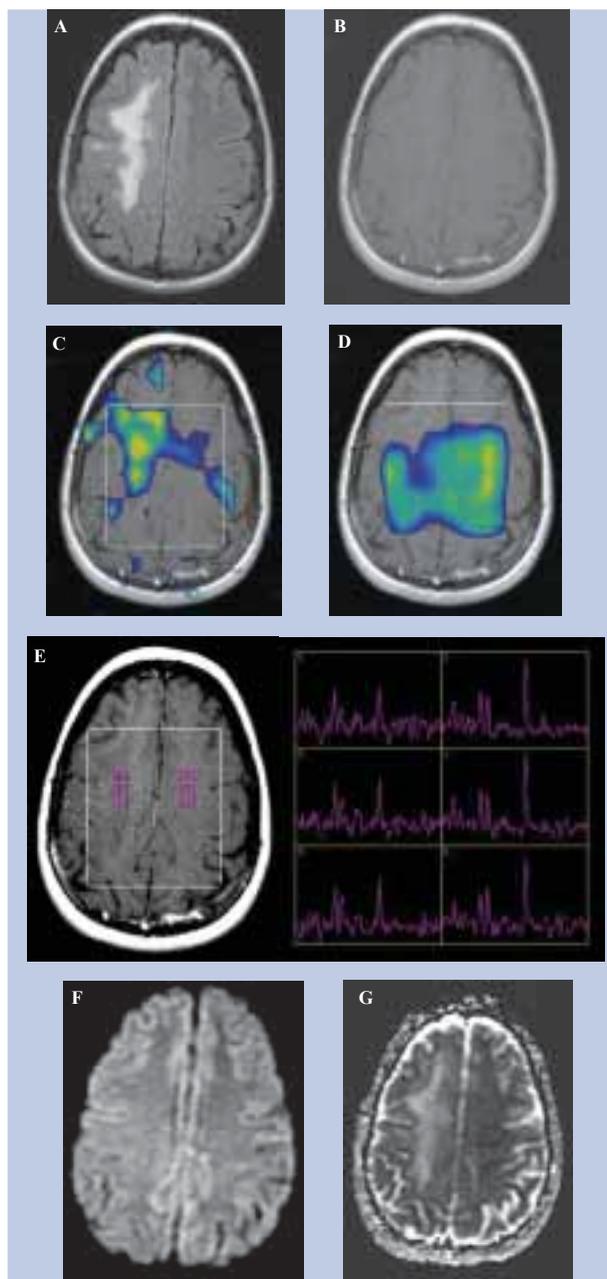


Fig. 2 – Glioma de baixo grau. As sequências axial FLAIR (A) e T1 após administração de gadolínio (B) mostram lesão infiltrativa, com discreto efeito de massa e sem impregnação de contraste paramagnético. A espectroscopia multivoxel expressa pelos mapas metabólicos de Co (C) e NAA (D) e espectros (E) é compatível com glioma de baixo grau, evidenciando um discreto aumento do metabolito Co e uma ligeira diminuição do NAA, alterações particularmente evidentes quando comparadas com o espectro normal do hemisfério contra-lateral e mais acentuadas na vertente anterior da lesão, eventual área a biopsar. A sequência de difusão (F) não evidencia áreas de restrição ao movimento molecular da água e no mapa CDA (G) observa-se, na região do tumor, discreta elevação deste parâmetro, traduzindo baixa celularidade.

na qual a difusão não é restringida. Por outro lado, as regiões contendo áreas densas de células tumorais produzem valores de CDA idênticos ao tecido celular normal, dado que há uma fracção maior de volume intra-celular.

Outros autores¹⁹ reportaram que as regiões que impregnam contraste dos gliomas de alto grau têm um valor de CDA mais baixo relativamente aos tumores sem impregnação e às áreas de edema peri-tumoral. Brunberg *et al*²⁰ encontraram diferenças nos valores de CDA e anisotropia de difusão entre a substância branca normal e as diversas regiões tumorais, nomeadamente as áreas com impregnação de contraste, componentes quístico/necrótico e regiões de edema. Contudo, não foi encontrada uma diferença significativa nos valores de CDA entre os subtipos de gliomas, pelo que o CDA não mostrou, de forma consistente, utilidade na diferenciação entre tipos tumorais, em casos individuais²⁰⁻²².

Dois estudos anteriores^{8,23} usaram a difusão e a espectroscopia protónica conjuntamente com correlação histopatológica na avaliação pré-operatória dos gliomas intra-cranianos. Em ambos verificou-se uma relação inversa estatisticamente significativa entre a intensidade do sinal da Co e o CDA nas regiões tumorais definidas imagiologicamente. Num destes estudos⁸ foi investigada a correlação entre o sinal da Co, o CDA e as características histopatológicas, tais como a densidade celular e o índice de proliferação celular, tendo-se concluído que o sinal da Co se correlaciona directamente com a densidade celular tumoral e o CDA se correlaciona inversamente com esta característica histológica. Contudo, o sinal da Co não mostrou relação directa com o índice de proliferação celular. Estes achados indicam que, tanto o CDA como a Co estão relacionados com a densidade celular dos gliomas podendo, portanto, ser úteis na diferenciação entre lesões neoplásicas com elevada densidade celular e lesões neoplásicas contendo uma grande proporção de material necrótico acelular.

Por outro lado, num outro estudo¹ que utilizou as três TA foi inferido que existe uma correlação entre os valores máximo de VSC regional e mínimo de CDA.

AVALIAÇÃO PÓS-TERAPÊUTICA DOS GLIOMAS

A RM convencional é correntemente aplicada para avaliação dos gliomas cerebrais pós-radioterapia, sendo, porém, relativamente insensível na diferenciação entre tumor residual, recorrência tumoral e alterações pós-radiogénicas⁶. As alterações pós-operatórias habituais, tais como a impregnação de contraste, gliose ou edema podem ser indistinguíveis de tumor residual ou recorrente por RM (figuras 3A e 3B). Ainda mais problemático, do ponto de vista imagiológico, é a necrose de radiação, uma vez que esta entidade não pode ser adequadamente diferenciada da recorrência tumoral por RM convencional³. Ambas as entidades condicionam alteração de sinal nas ponderações

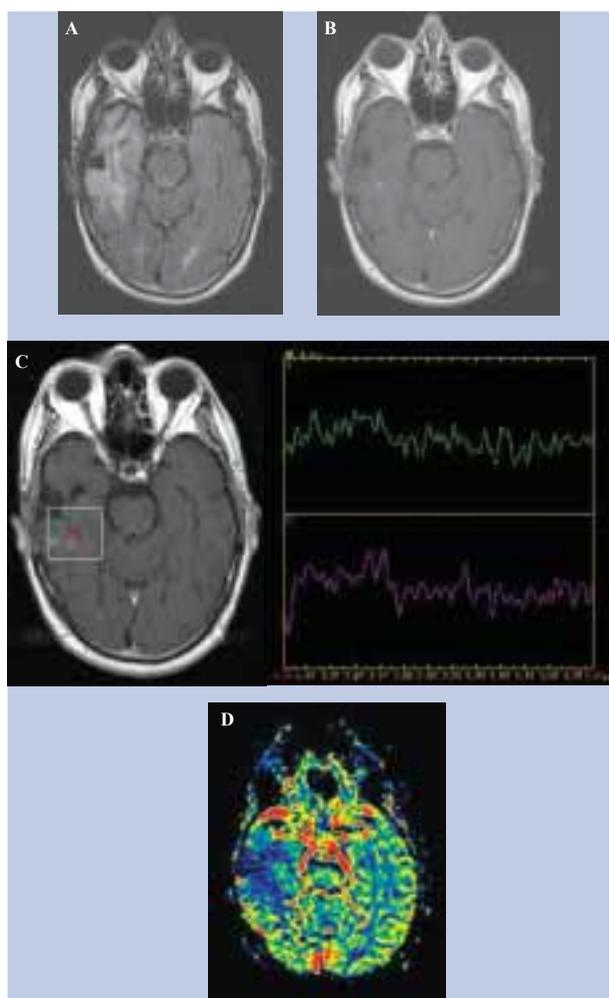


Fig. 3 – Estudo RM de controlo em doente com astrocitoma grau II submetido a cirurgia e radioterapia, sem sinais de recidiva tumoral. Na sequência FLAIR (A) observa-se no lobo temporal direito área de hipersinal nas margens da cavidade cirúrgica. Após administração de gadolínio (B) identificam-se pequenos nódulos sólidos adjacentes à vertente pósterointerna da cavidade cirúrgica. A espectroscopia (C) evidencia diminuição generalizada dos metabolitos principais, não existindo nas áreas de impregnação (voxel 2) elevação do rácio Co/Cr; pelo que se admite que estas alterações sejam secundárias à radioterapia. No mapa de perfusão (D) é nítida a redução do VSC regional nestas regiões, facto que reforça os resultados da espectroscopia.

T1 e T2, ambas impregnam contraste, cavitam e podem causar significativo efeito de massa. A distinção entre recorrência e necrose tumoral tornou-se cada vez mais importante nos últimos anos, uma vez que técnicas de radioterapia com elevada dose local passaram a ser utilizadas mais frequentemente. Para além disso, tornaram-se disponíveis terapêuticas experimentais dirigidas especificamente a gliomas recorrentes³.

A espectroscopia protónica *in vivo* é o único método não invasivo de monitorizar, sob o ponto de vista metabólico, os tumores cerebrais submetidos a tratamento²⁴.

Após radioterapia, a espectroscopia demonstra, na área irradiada, diminuição generalizada dos metabolitos³ (figura 3C). Este facto reflecte as alterações condicionadas pela radiação, quer no tecido tumoral, quer no tecido neuronal normal incluído no campo irradiado. Se ocorrer necrose de radiação, os metabolitos NAA, Co e Cr tipicamente desaparecem, e um pico combinado de Lip e Lac pode surgir, reflectindo a acumulação de produtos de degradação celular. Estudos recentes³ mostraram resultados favoráveis com a utilização das alterações seriadas dos rácios metabólicos, tanto na distinção entre tumor recorrente e necrose de radiação, como na monitorização da eficácia terapêutica durante o tratamento.

A origem da redução de sinal da Co após radioterapia é controversa. Alguns autores⁸ atribuem esta redução à atenuação da proliferação celular e *turnover* das membranas induzidas pela terapêutica. Em alternativa, esta redução poderá ser resultado da diminuição da densidade celular do glioma⁸. Da mesma forma, o aumento de sinal da Co coincidente com recorrência ou progressão tumoral (figura 4) pode ser motivado por um aumento da densidade celular,

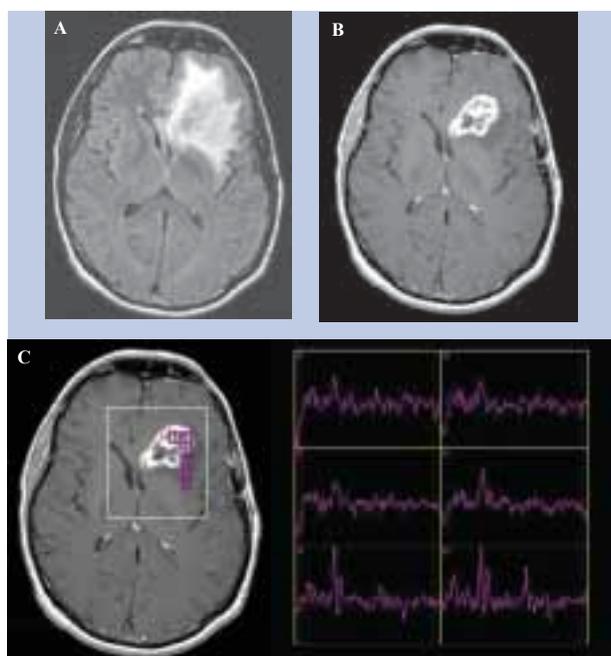


Fig. 4 – Estudo RM de follow-up de astrocitoma grau II submetido a cirurgia e radioterapia, compatível com recidiva tumoral. Nas sequências convencionais de RM, plano axial FLAIR (A) e T1 após contraste paramagnético (B) observa-se volumoso nódulo frontal esquerdo, com características quístico-necróticas e impregnação periférica de produto de contraste. Na espectroscopia protónica (C) o metabolito dominante é a Co, coexistindo redução do NAA, alterações menos marcadas à medida que nos afastamos da lesão.

e não por um aumento da proliferação celular e *turnover* das membranas.

A radioterapia, tal como os próprios tumores cerebrais,

estimula a proliferação neovascular³. Contudo, ao contrário dos tumores malignos, a rede neovascular do tecido irradiado evidencia espessamento e hialinização vascular, microangiopatia mineralizante e necrose dos pequenos vasos³. Estas alterações reduzem o fluxo microvascular e o VSC regional (figura 3D). A perfusão pode, portanto, ser útil na distinção entre tumor recidivante e necrose de radiação. Geralmente, os tumores de grau intermédio e elevado mostram valores de VSC regional elevados, enquanto que o VSC regional no tecido necrótico irradiado se encontra reduzido³. Assim, os resultados de estudos de

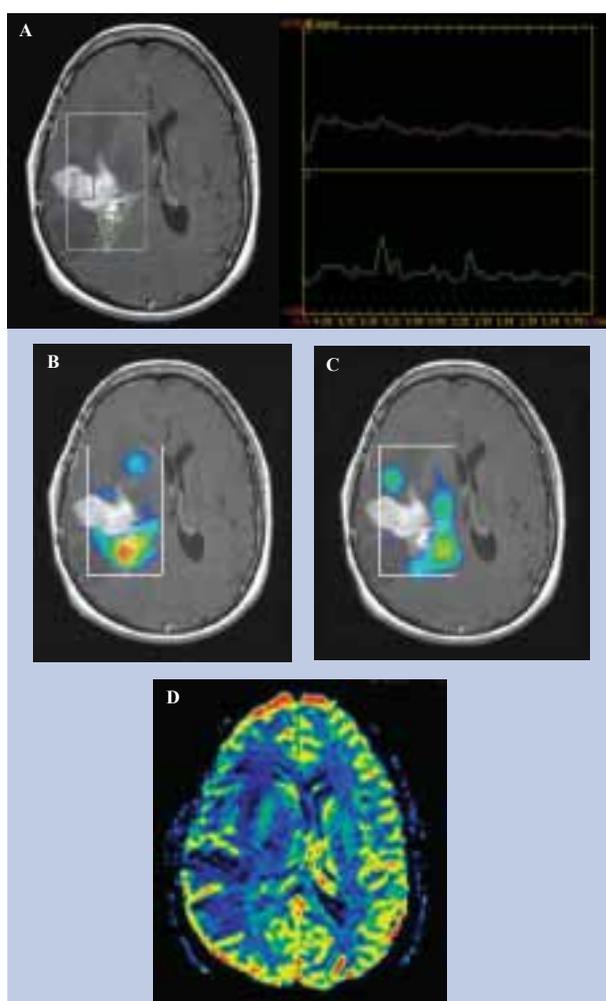


Fig. 5 – Coexistência de alterações pós-radiogénicas e recidiva tumoral em estudo RM de controlo de oligodendroglioma anaplásico após cirurgia e radioterapia. A sequência T1 após administração de gadolínio, plano axial (A), na qual foi marcada a região de interesse da espectroscopia, demonstra lesão expansiva com componente nodular antero-externo impregnando contraste intensamente e componente infiltrativo póstero-interno. A análise espectroscópica obtida através dos espectros e mapas metabólicos de Co (B) e NAA (C) evidencia no componente antero-externo depleção generalizada dos principais metabolitos, com ausência do pico Lac/Lip (voxel 1) e no componente póstero-interno predominância de Co (voxel 2), aspectos compatíveis com alterações pós-radiogénicas e recidiva tumoral, respectivamente. A perfusão (D) é concordante com estes aspectos, identificando-se área de hipoperfusão na região antero-externa da lesão.

perusão²⁵ sugerem que o VSC relativo permite distinguir correctamente entre recorrência tumoral e necrose de radiação (figura 5).

O papel da difusão na distinção entre as entidades diagnósticas supra-citadas ainda não é conhecido.

CONCLUSÕES

As técnicas avançadas de RM permitem melhorar a identificação e gradação dos gliomas de forma não invasiva e mais precocemente. Para além disso, têm utilidade na determinação das áreas tumorais com maior malignidade, alvos preferenciais para biopsia estereotáxica e terapêutica. Têm particular interesse na avaliação da recidiva tumoral e necrose de radiação pois quanto mais precocemente a recorrência tumoral for detectada e distinguida da necrose de radiação, mais cedo poderá ser instituída terapêutica apropriada, o que contribuirá para um melhor prognóstico.

O objectivo primordial consiste, no futuro, em desenvolver um esquema de classificação imagiológico relativamente à forma de apresentação dos gliomas na espectroscopia protónica multivoxel, perfusão e difusão, com obtenção de perfis tumorais que se correlacione o mais fielmente possível com o esquema de classificação histopatológico.

BIBLIOGRAFIA

1. YANG D, KOROGI Y, SUGAHARA T et al: Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44: 656-666
2. SINHA S, BASTIN M, WHITTLE I et al: Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:520-527
3. RICCI P, DUNGAN D: Imaging of Low- and Intermediate-Grade Gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11(2): 103-112
4. ZIMMERMAN R, GIBBY W, CARMODY R: Brain tumors. In: *Neuro-imaging-Clinical and physical principles*. Springer 2000:979-1076
5. MEYERAND M, PIPAS J, MAMOURIAN A et al: Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 117-123
6. DOWLING C, BOLLEN A, NOWOROLSKI S et al: Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: Correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:604-612
7. FOUNTAS KN, KAPSALAKI EZ, GOTSIS SD, et al: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 74(2):83-94
8. GUPTA R, CLOUGHESHY T, SINHA U et al: Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neuro-oncol* 2000; 50: 215-26
9. CRITEAU D, SCARPACE L, HEARSHEN D et al: Correlation

between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery* 2001; 49: 823-8.

10. MÖLLER HARTMANN W, HERMINGHAUS S, KRINGS T et al: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44: 371-381
11. PIRZCALL A, MCKNIGHT T, GRAVES E et al: MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 50:915-928
12. BURTSCHER I, SKAGERBERG G, GEIJER B et al: Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 84-93
13. LEE S, KIM J, KIM Y et al: Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade. *Korean J Radiol* 2000; 2:1-7
14. SHIN J, LEE H, KWUN et al: Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR* 2002; 179: 783-9
15. AROEN H, GAZIT I, LOUIS D et al: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994; 191:41-51
16. KNOPP E, CHA S, JOHNSON G et al: Glial neoplasms: Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211:791-8
17. SUGAHARA T, KOROGI Y, KOCHI M et al: Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR* 1998; 171:1479-1486
18. GAUVAIN K, MCKINSTRY R, MUKHERJEE P et al: Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR* 2001; 177:449-454
19. TIEN R, FELSBERG J, FRIEDMAN et al: MR imaging of high-grade gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR* 1994; 162: 671-677
20. BRUNBERG J, CHENEVERT T, MCKEEVER P et al: In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR* 1995; 16:361-371
21. LAW WW, POON WS, METREWELI C: Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma?. *Clin Radiol* 2002; 57(3):219-25
22. KONO K, INOUE Y, NAKAYAMA K, et al: The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1081-1088
23. GUPTA RK, SINHA U, CLOUGHESY TF et al: Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human glioma. *Magn Reson Med* 1999; 41(1): 2-7
24. SABATIER J, IBARROLA D, MALET-MARTINO M et al: Brain tumors: interest of magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and the prognosis. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157:858-62
25. SUGAHARA T, KOROGI Y, TOMIGUCHI S et al: Posttherapeutic intra-axial brain tumor; the value of perfusion-sensitive contrast enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast enhancing tissue. *AJNR* 2000; 21:901-909