

Role of perfusion-weighted imaging at 3 Tesla in the assessment of malignancy of cerebral gliomas

Ruolo dell'imaging pesato in perfusione a 3 Tesla nella valutazione del grado di malignità dei gliomi cerebrali

A. Di Costanzo¹ • S. Pollice² • F. Trojsi³ • G.M. Giannatempo⁴ • T. Popolizio⁴ • L. Canalis²
M. Armillotta⁵ • A. Maggialotti⁶ • A. Carriero² • G. Tedeschi^{3,6} • T. Scarabino^{4,6}

¹Dipartimento di Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise, Via Giovanni Paolo II, 86100 Campobasso, Italy

²Istituto di Radiologia, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

³Dipartimento di Scienze Neurologiche, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

⁴Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

⁵Dipartimento di Diagnostica per Immagini, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

⁶Dipartimento di Diagnostica per Immagini, AUSL BAT 1, Ospedale “L. Bonomo”, Andria, Italy

Correspondence to: A. Di Costanzo, Tel.: +39-087-4404749, Fax: +39-087-4404710, e-mail: alfonso.dicostanzo@unimol.it

Received: 9 November 2006 / Accepted: 4 April 2007 / Published online: 25 February 2008

© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose. This study was performed to clarify the role of perfusion-weighted imaging (PWI) at 3 Tesla in the characterisation of haemodynamic heterogeneity within gliomas and surrounding tissues and in the differentiation of high-grade from low-grade gliomas.

Materials and methods. We examined 36 patients with histologically verified gliomas (25 with high-grade and 11 with low-grade gliomas). PWI was performed by first-pass gadopentetate dimeglumine T2*-weighted echo-planar images, and cerebral blood volume (CBV) maps were computed with a nondiffusible tracer model. Relative CBV (rCBV) was calculated by dividing CBV in pathological areas by that in contralateral white matter.

Results. In high-grade gliomas, rCBV were markedly increased in mass [mean±standard deviation (SD), 4.3±1.2] and margins (4.0±1.1) and reduced in necrotic areas (0.3±0.3). Oedematous-appearing areas were divided in two groups according to signal intensity on T2-weighted images: tumour with lower (nearly isointense to grey matter) and oedema with higher (scarcely isointense to cerebrospinal fluid) signal intensity. Tumour showed significantly higher rCBV than did oedema (1.8±0.5 vs. 0.5±0.2; $p<0.001$) areas. In low-grade gliomas, mass (2.0±1.5) and margin (2.2±1.2) rCBV were significantly lower than in high-grade gliomas ($p<0.001$).

Conclusions. Three-Tesla PWI helps to distinguish

Riassunto

Obiettivo. Chiarire il ruolo dell'imaging pesato in perfusione (PWI) a 3 Tesla nella caratterizzazione dell'eterogeneità emodinamica dei gliomi cerebrali e dei tessuti circostanti, e nella differenziazione dei gliomi di alto grado da quelli di basso grado.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato 36 pazienti con gliomi verificati istologicamente (25 con alto ed 11 con basso grado). Il PWI è stato ottenuto mediante immagini eco-planari T2*-pesate con primo passaggio di gadopentetato di dimeglumina, e le mappe di volume ematico cerebrale (CBV) sono state elaborate con il modello del tracciante non diffusibile. Il volume ematico cerebrale relativo (rCBV) è stato calcolato dividendo il CBV nelle aree patologiche per quello nella sostanza bianca controlaterale.

Risultati. Nei gliomi di alto grado, l'rCBV appariva marcatamente incrementato nella massa (media±SD, 4,3±1,2) ed ai margini (4,0±1,1), e ridotto nelle aree necrotiche (0,3±0,3). Le regioni apparentemente edematose sono state divise in due gruppi sulla base dell'intensità di segnale nelle immagini pesate in T2: “tumore” con più basso segnale (quasi isointenso alla sostanza grigia) ed “edema” con segnale più elevato (quasi isointenso al liquido cefalorachidiano). Le aree “tumore” presentavano rCBV significativamente più elevato rispetto a quelle “edema” (1,8±0,5 vs 0,5±0,2;

necrosis from tumour mass, infiltrating tumour from oedema and high-grade from low-grade gliomas. It enhances the magnetic resonance (MR) assessment of cerebral gliomas and provides useful information for planning surgical and radiation treatment.

Keywords Brain tumour · Magnetic resonance imaging · Cerebral blood volume · Perfusion magnetic resonance imaging

$p < 0,001$). Nei gliomi di basso grado, l'rCBV nella massa ($2,0 \pm 1,5$) e nel margine ($2,2 \pm 1,2$) erano significativamente più bassi che nei gliomi di alto grado ($p < 0,001$).

Conclusioni. Il PWI a 3T aiuta a differenziare la necrosi dalla massa tumorale, il tumore infiltrante dall'edema, e i gliomi di alto grado da quelli di basso grado. Esso facilita la caratterizzazione in RM dei gliomi cerebrali e fornisce utili informazioni per la pianificazione del trattamento chirurgico e radiante.

Parole chiave Tumori cerebrali · Risonanza magnetica · Volume ematico cerebrale · Imaging pesato in perfusione

Introduction

Gliomas account for approximately 51% of all central nervous system tumours, and their incidence is increasing, especially among the oldest patients [1]. Therapeutic management and prognosis depend on the reliable distinction between high-grade and low-grade gliomas, and a variety of imaging modalities have been proposed for accurate identification of tumour grade [2]. The combination of T1- and T2- weighted and contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging is considered the gold standard for diagnosis of cerebral gliomas, but discrepancies between MR imaging findings and pathologic reports have been encountered [3].

Perfusion-weighted imaging (PWI) is a fast and powerful MR technique that is increasingly used in the study of intracranial mass lesions [2, 4, 5]. Numerous techniques have been proposed to measure perfusion-related parameters, such as blood volume, transit time, clearance, extraction fraction, blood flow and permeability–surface area product, in the brain [6]. However, dynamic susceptibility-weighted bolus-tracking method, using an exogenous endovascular tracer such as gadopentetate dimeglumine, and cerebral blood volume (CBV), within haemodynamic parameters, have been widely used in clinical settings [7–17]. This PWI method can depict areas of varying haemodynamic activities within tumours and surrounding tissue and can help grade cerebral gliomas [7–17]. Several studies have demonstrated that the quantitative estimate of CBV reflects tumour microvasculature and angiogenesis [7–9]. The degree of vascularity is directly correlated with malignancy, and the density of microvessels is a prognostic indicator in patients with gliomas [18]. However, low-grade gliomas, most notably oligodendrogliomas, can present high relative CBV (rCBV) foci not reflective of malignancy and may confound the accuracy of rCBV mapping in glial tumour grading [19].

Introduzione

I gliomi rappresentano circa il 51% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale (SNC) e la loro incidenza sta aumentando particolarmente fra i pazienti più anziani [1]. L'impostazione terapeutica e la prognosi dipendono dalla accurata distinzione tra tumori di alto e di basso grado, e sono state proposte diverse modalità di imaging per permettere l'accurata identificazione del grado di malignità [2]. L'utilizzo di immagini RM pesate in T1, prima e dopo mezzo di contrasto, e in T2 è considerato il gold standard per la diagnosi dei tumori cerebrali, ma sono state segnalate alcune discrepanze tra reperti RM e referti anatomo-patologici [3].

L'imaging pesato in perfusione (PWI) è una tecnica RM veloce ed efficace che viene sempre più spesso utilizzata nello studio delle neoformazioni cerebrali [2, 4, 5]. Numerose sono le tecniche proposte per misurare parametri di perfusione cerebrale quali il volume ematico, il tempo di transito, la clearance, la frazione di estrazione, il flusso ematico e il prodotto permeabilità-area di superficie [6]. Nella pratica clinica, comunque, la metodica che è stata più largamente utilizzata è quella dinamica basata sulla suscettibilità magnetica da iniezione in bolo di un mezzo di contrasto endovascolare esogeno, quale il gadopentetato di dimeglumina, ed il parametro emodinamico più misurato è stato il volume ematico cerebrale (CBV) [7–17]. Tale metodica consente di individuare, nel contesto della massa tumorale e dei tessuti circostanti, aree con diverse caratteristiche emodinamiche e può aiutare nell'identificazione del grado di malignità dei gliomi [7–17]. Diversi studi hanno dimostrato che la valutazione quantitativa del CBV riflette la microvascolarizzazione e l'angiogenesi tumorale [7–9]. Il grado di vascolarizzazione di un tumore è correlato direttamente col suo grado di malignità, e la densità dei microvasi tumorali è un importante indice prognostico in pazienti con glioma [18]. Tuttavia, i gliomi di basso grado quali gli oligodendrogliomi possono pre-

With the integration of 3-Tesla (3T) imagers into clinical practice, there is growing interest in the diagnostic performance of MR imaging techniques at 3T with respect to the established magnetic field strength of 1.5 T [20–22]. MR performed at a higher magnetic field strength has the advantages of higher signal-to-noise ratio (SNR) and therefore of improved spatial and temporal resolution. These gains, however, can be partially lost because of several limitations, such as changes in relaxation times, increase in chemical-shift artefacts and magnetic susceptibility effects and security issues [21, 23, 24].

This study aimed to characterise the spatial heterogeneity of haemodynamics within gliomas and surrounding tissues by 3-T PWI and clarify the role of this approach in differentiating high-grade from low-grade gliomas.

Materials and methods

Patients

Thirty-six patients [22 men and 14 women; mean age \pm standard deviation (SD), 56 \pm 12 years; age range 29–76 years] with untreated gliomas were retrospectively reviewed. Surgical resection or stereotactic biopsy verified the gliomas in all patients. Histopathologic assessment according to the criteria of the revised World Health Organization (WHO) classification revealed two grade I gangliogliomas, three grade II astrocytomas, four grade II oligodendrogliomas, two grade II oligoastrocytomas, two grade III oligodendrogliomas, two grade III anaplastic astrocytomas and 21 grade IV glioblastomas. For statistical purposes, grades I and II gliomas (11 patients) were designed as low grade, and grades III and IV (25 patients) as high grade. The local institutional review board approved the retrospective study.

Imaging

MR examinations were performed using a 3-T system (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with standard quadrature head coil prior to stereotactic biopsy or open surgery. Padding and chin and forehead straps were used to reduce patient motion. Conventional MR images included: (a) transverse T2-weighted fast spin-echo (FSE) images (slice thickness 5 mm, gap 1 mm, TR 5,000 ms, TE 85 ms, FOV 24 cm, NEX 1, matrix 448 \times 320, acquisition time 2 min 39 s); (b) transverse fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (slice thickness 5 mm, gap 1 mm, TR 11,000 ms, TE 140 ms, inversion time 2,250, FOV 24 cm, NEX 2, matrix 288 \times 192; acquisition time 5 min 53 s); (c) gadolinium-enhanced T1-weighted volume fast spoiled gradient echo (FSPGR) images (slice thickness 1.4 mm, TR 225 ms, TE 3.2 ms, FOV 24 cm, FA 15, NEX 1, matrix

sentare aree con alti valori di rCBV non indicativi di malignità, limitando l'accuratezza delle mappe di CBV nella definizione della malignità dei tumori di origine gliale [19].

Con l'introduzione nella pratica clinica di scanner a 3T, si sta diffondendo l'interesse per le potenzialità diagnostiche dell'imaging RM a 3T rispetto al più diffuso e consolidato imaging a 1,5 T [20–22]. La RM praticata a campi magnetici più alti permette di ottenere un maggiore rapporto segnale/rumore (SNR) e una migliore risoluzione spaziale e temporale. Tali vantaggi possono essere in parte perduti per effetto di alcune limitazioni, quali le modificazioni dei tempi di rilassamento, l'aumento degli artefatti da chemical shift e da suscettibilità magnetica e le problematiche inerenti la sicurezza [21, 23, 24].

Lo scopo di questo studio è stato quello di caratterizzare l'eterogeneità spaziale dell'emodinamica nei gliomi e nei tessuti peritumorali mediante PWI a 3T, e di valutare il ruolo di questo approccio nella differenziazione dei gliomi di alto grado da quelli di basso grado.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati studiati retrospettivamente 36 pazienti con glioma non trattato (22 uomini e 14 donne; età media \pm SD, 56 anni \pm 12; range di età, 29–76 anni). La presenza del glioma è stata accertata mediante biopsia stereotassica o resezione chirurgica in tutti i pazienti. Le diagnosi istopatologiche, effettuate secondo la classificazione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), includevano: 2 gangliogliomi di I grado, 3 astrocitomi di II grado, 4 oligodendrogliomi di II grado, 2 oligoastrocitomi di II grado, 2 oligodendrogliomi di III grado, 2 astrocitomi anaplastici di III grado e 21 glioblastomi di IV grado. Per l'analisi statistica, i gliomi di grado I e II (11 pazienti) sono stati considerati tumori di basso grado e i gliomi di grado III e IV (25 pazienti) tumori di alto grado. Lo studio retrospettivo è stato approvato dalla commissione etica locale.

Imaging

Gli esami RM sono stati effettuati con un'apparecchiatura a 3 Tesla (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) con bobine in quadratura standard per encefalo, prima della biopsia stereotassica o dell'intervento chirurgico. Per ridurre i movimenti del paziente sono state utilizzate delle cinghie di contenimento posizionate sia sulla fronte che sul mento. La RM convenzionale includeva le seguenti immagini: a) assiali pesate in T2 fast spin echo (FSE) (spessore 5 mm, gap 1 mm, TR 5000 ms, TE 85 ms, FOV 24 cm, NEX 1, matrice 448 \times 320, tempo di acquisizione 2 min 39 s); b) assiali

320×288, acquisition time 2–3 min), which were acquired finally after PWI.

PWI was obtained with single-shot, gradient-echo-type echoplanar imaging (section thickness 5 mm, gap 1 mm, TR 1,700 ms, TE 48 ms, FA 90°, FOV 22, matrix 164×164, NEX 1, slice 12, acquisition time 1 min). After the first ten acquisitions, a bolus of gadopentetate dimeglumine (0.07 mmol/kg) was injected with a mechanical injection pump (3 ml/s) through an 18- or 20-gauge intravenous catheter, followed by a 20-ml saline flush. Images were inspected for overall image quality and motion artefacts and transferred to a workstation for postprocessing with a dedicated software package (Functool Performance, GE Medical Systems). The software calculated, on a voxel-by-voxel basis, curves of signal intensity changes over time, T2* relaxation rate ($\Delta R2^*$), the baseline to be subtracted to the $\Delta R2^*$ curve, and area under the fitted $\Delta R2^*$ curve. The $\Delta R2^*$ was calculated by the equation $\Delta R2^* = -\ln(S_t/S_0)/TE$, where S_t is the signal intensity at time t , S_0 is the precontrast signal intensity (excluding the first one to two images acquired while reaching of the steady-state MR signal) and TE is the echo time. Baseline was estimated by calculating the average background intensity prior to onset and after completion of the transient signal intensity change. CBV maps were generated by the numerical integration of $\Delta R2^*$ for the first-pass bolus through each pixel on the basis of kinetic principles for non-diffusible tracers [6], and the relative CBV (rCBV) was calculated by $rCBV = CBV[\text{tumour}]/CBV[\text{contralateral normal white matter}]$.

Regions of interest (ROIs) were selectively drawn in the necrotic or cystic regions of the tumour, the apparently non-necrotic mass, the margins, the oedematous-appearing areas and the surrounding normal-appearing tissue. Areas within tumour mass surrounded by thick and irregular ring-like enhancement were taken to be necrotic. Margins of enhancing high-grade gliomas were delineated on contrast-enhanced T1-weighted images. Areas of altered signal outside the enhanced margins were taken as apparently oedematous, and areas surrounding the tumours without enhancement or signal alteration in all sequences were considered as apparently normal. Two experienced neuroradiologists, blinded to the histopathologic diagnosis and grade, identified the ROIs (27–56 mm²) in consensus. When they disagreed, a third neuroradiologist adjudicated.

Statistical analysis

Data were analysed using the SPSS (version 12.01) software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Variables were examined for outliers and extreme values by means of box plots and normal quantile–quantile plots and did not need mathematical transformations. Group differences were evaluated using analysis of variance and post hoc

FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) (spessore 5 mm, gap 1 mm, TR 11000 ms, TE 140 ms, tempo di inversione, IT 2250, FOV 24 cm, NEX 2, matrice 288×192; tempo di acquisizione 5 min 53 s); c) T1-pesate 3D FSPGR (volume-fast spoiled gradient echo) dopo somministrazione di gadolinio (spessore: 1,4 mm, TR 225 ms, TE 3,2 ms, FOV 24 cm, FA 15°, NEX 1, matrice 320×288, tempo di acquisizione 2–3 min) che venivano acquisite dopo il PWI.

Il PWI è stato ottenuto con sequenze echo-planari ad impulso singolo di tipo gradient-echo (spessore 5 mm, gap 1 mm, TR 1700 ms, TE 48 ms, FA 90°, FOV 22, matrice 164×164, NEX 1, n° di fette 12, tempo di acquisizione 1 min). Dopo le prime 10 acquisizioni, è stato somministrato un bolo di gadopentetato di dimeglumina (0,07 mmol/kg) con un iniettore automatico (3 ml/s) attraverso un catetere endovenoso di 18–20 gauge, seguito immediatamente dalla somministrazione di 20 ml di soluzione fisiologica. Le immagini ottenute sono state prima visionate per valutare la loro qualità e la eventuale presenza di artefatti da movimento, e poi sono state trasferite su una workstation per l'elaborazione mediante un software dedicato (Functool Performance, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). Il software calcolava, per ogni voxel: le curve di variazione nel tempo dell'intensità di segnale, il tasso di rilassamento T2 ($\Delta R2^*$), la linea di base da sottrarre alla curva di $\Delta R2^*$, e infine l'area sottesa alla curva $\Delta R2^*$. Il valore di $\Delta R2^*$ è stato calcolato con la seguente equazione: $\Delta R2^* = -\ln(S_t/S_0)/TE$, dove S_t è l'intensità di segnale al tempo t , S_0 l'intensità di segnale prima del contrasto (escludendo le prime 1–2 immagini acquisite durante il raggiungimento dello stato stazionario del segnale RM) e TE è il tempo di eco. La linea di base è stata ottenuta calcolando la media dell'intensità di segnale prima dell'inizio e dopo il completamento della variazione transitoria dell'intensità di segnale RM. Le mappe di CBV sono state generate attraverso l'integrale numerico del $\Delta R2^*$ al primo passaggio del bolo, in ogni pixel, sulla base dei principi cinetici dei traccianti non diffusibili [6], e il valore di rCBV è stato calcolato con la formula: $rCBV = CBV[\text{tumore}]/CBV[\text{stanza bianca normale controlaterale}]$.*

Le ROI sono state tracciate nelle regioni tumorali necrotiche o cistiche, nella massa tumorale apparentemente non necrotica, nei margini tumorali, nelle regioni apparentemente edematose e in quelle apparentemente sane. Le aree nel contesto della massa neoplastica, circondate da un anello irregolare di impregnazione, sono state considerate necrotiche. I margini dei gliomi di alto grado che si impregnano sono stati delineati nelle immagini T1-pesate con contrasto. Le aree di alterato segnale che circondavano i margini neoplastici impregnati sono state considerate come apparentemente edematose, mentre quelle che non presentavano alterazioni di segnale o impregnazioni patologiche sono state considerate come apparentemente normali. Due

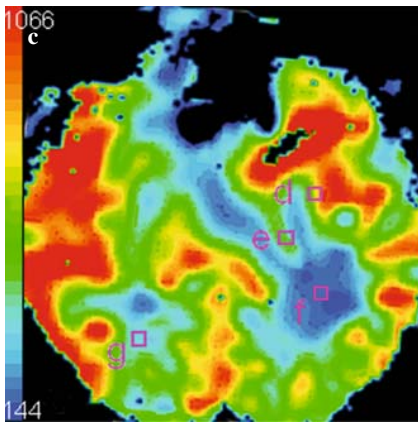
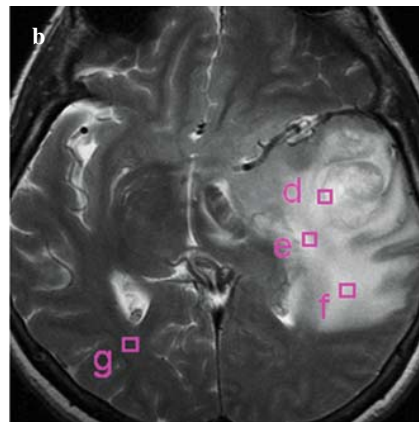
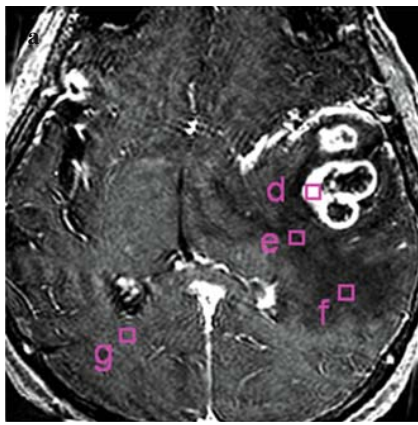


Fig. 1a-c Conventional T1-weighted contrast-enhanced (a) and T2-weighted (b) images and cerebral blood volume (CBV) map (c) in a patient with a temporal glioblastoma. Margins (d): area nearly isointense to grey matter (tumour) (e) and area scarcely isointense to cerebrospinal fluid (oedema) (f) surrounding the tumour, and contralateral normal white matter (g). Note the marked increase of CBV in the margins; CBV in tumour is higher than in oedema, and in both, it is different from normal white matter.

Fig. 1a-c Immagini RM pesate in T1 dopo mezzo di contrasto (a) e in T2 (b), e mappa di volume ematico cerebrale (CBV) (c) in un paziente con glioblastoma temporale. Margini (d); area quasi isointensa alla sostanza grigia (“tumore”) (e) e area quasi isointensa al liquor (“edema”) (f) circostanti il tumore, e sostanza bianca normale controlaterale (g). Si noti il marcato incremento dell’rCBV ai margini; l’rCBV nel “tumore” è più elevato che nell’“edema”, ed in entrambi è differente rispetto alla sostanza bianca normale.

two-tailed Student’s *t* test with a Bonferroni corrected significance level of $p < 0.05$. Statistical evaluation of tumour mass and margins was performed separately, because in eight cases, the glioma was reduced to an enhancing ring surrounding a necrotic core.

Results

In high-grade gliomas (Fig. 1), rCBV was markedly reduced in necrotic ROIs (mean \pm SD, 0.3 ± 0.3) and markedly increased in mass (4.3 ± 1.2 ; range 1.5–6.1) and margins (4.0 ± 1.1 ; 1.7–6.0). Oedematous-appearing ROIs were divided in two groups according to signal intensity on T2-weighted images: “tumour”, with relatively lower signal intensity (nearly isointense to grey matter); and “oedema”, with relatively higher signal intensity (scarcely isointense to cerebrospinal fluid). The rCBV in “tumour” ROIs was significantly higher than in oedema ROIs (1.8 ± 0.5 vs. 0.5 ± 0.2 ; $p < 0.001$); both rCBV mean values were significantly different from rCBV in surrounding normal white matter (0.1 ± 0.1 ; $p < 0.05$). In low-grade gliomas (Fig. 2),

neuroradiologi esperti, ignari della diagnosi istopatologica e del grado tumorale, identificavano in maniera collegiale le ROI (27–56 mm²), e quando erano in disaccordo, un terzo neuroradiologo decideva.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati mediante il programma di statistica SPSS (v 12.01, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Le variabili sono state esaminate mediante grafici a scatole e di probabilità normale alla ricerca di dati anormali e non è stata necessaria alcuna trasformazione matematica. Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando l’analisi della varianza e il test *t* di Student post hoc a due code con un livello di significatività di $p < 0,05$, dopo correzione secondo Bonferroni. Le valutazioni statistiche di massa e margini tumorali sono state effettuate separatamente perché in 8 casi il glioma era ridotto a un sottile anello di impregnazione intorno ad un’area centrale necrotica.

Risultati

Nei gliomi di alto grado (Fig. 1), l’rCBV è risultato marcatamente ridotto nelle ROI necrotiche (media \pm SD, $0,3\pm 0,3$) e marcatamente aumentato nella massa ($4,3\pm 1,2$; range, 1,5–6,1) e nei margini ($4,0\pm 1,1$; range 1,7–6,0) tumorali. Le ROI delineate nelle aree apparentemente edematose sono state suddivise in due gruppi sulla base dell’intensità di segnale nelle immagini T2-pesate: “tumore”, con bassa intensità di segnale (approssimativamente isointenso alla sostanza grigia), ed “edema”, con una intensità di segnale relativamente alta (quasi isointenso al liquido cerebrospinale). L’rCBV nelle ROI tipo “tumore” è risultato significativamente più alto di quello nelle ROI tipo “edema” ($1,8\pm 0,5$ vs.

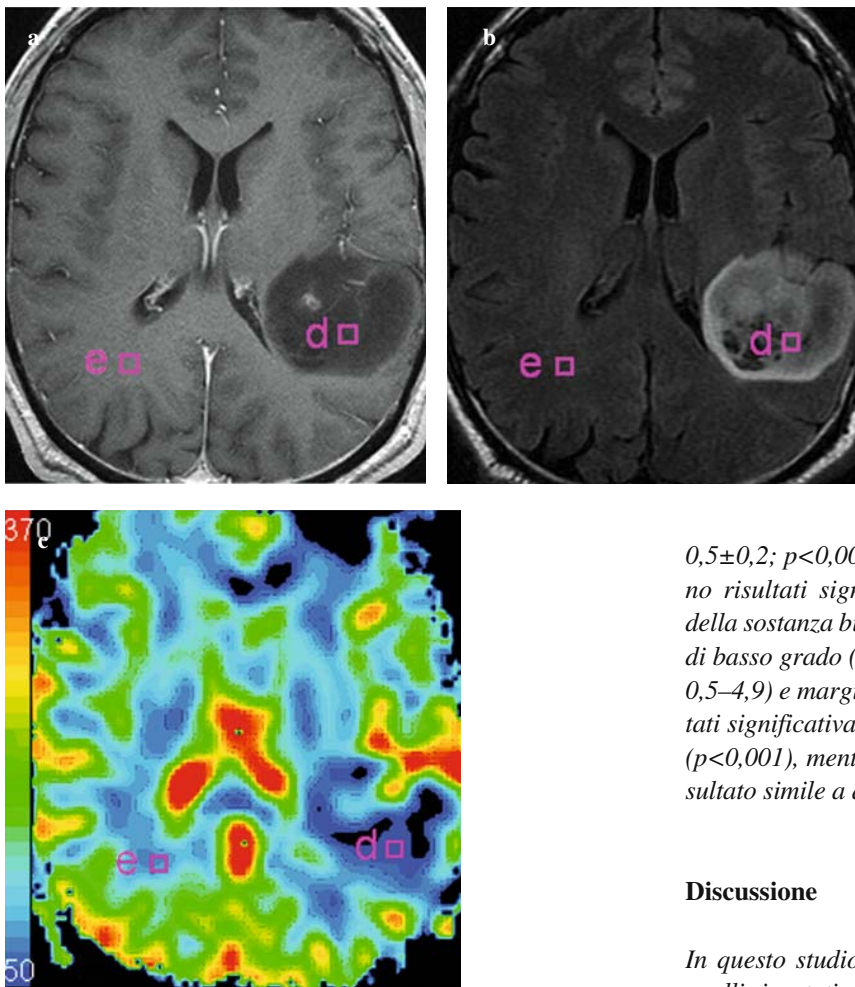


Fig. 2a-c Conventional T1-weighted contrast-enhanced (a) and fluid-attenuated inversion recovery (b) images, and cerebral blood volume (CBV) map (c) in a patient with a grade II temporoparietooccipital oligoastrocytoma. The selected area in the tumour mass (d) shows CBV lower than in normal white matter (e).

Fig. 2a-c Immagini RM pesate in T1 dopo mezzo di contrasto (a) e FLAIR (b), e mappa di volume ematico cerebrale (CBV) (c) in un paziente con oligoastrocitoma temporo-parieto-occipitale di II grado. L'area selezionata nella massa tumorale (d) presenta CBV più basso che nella sostanza bianca normale (e).

rCBV in mass (2.0 ± 1.5 ; $0.5-4.9$) and margins (2.2 ± 1.2 ; $0.8-4.3$) was significantly lower than in high-grade gliomas ($p < 0.001$), whereas cystic ROIs (0.3 ± 0.2) showed rCBV values similar to necrotic ROIs (Table 1).

Discussion

In this study, PWI performed at 3 T provided results similar to those previously reported at 1.5 T, as it allows differentiation of high-grade from low-grade gliomas and the distinction of different tumour structures. However, rCBV values found in the mass and margins of high-grade gliomas were generally lower than previously reported: $0.82-5.4$ in 13 patients [7], $1.73-13.7$ (mean \pm SD, 5.07 ± 2.79) in 18 patients [9], $3.15-8.96$ (5.42 ± 1.52) in 22 patients [15] and $2.59-18.6$ (5.76 ± 3.35) in 26 patients [17]. Cha [2] found an rCBV range of $1.29-10.26$ (4.03 ± 2.43) in 19 anaplastic astrocy-

0.5 ± 0.2 ; $p < 0.001$); entrambi questi valori medi di rCBV sono risultati significativamente differenti dall'rCBV medio della sostanza bianca normale (0.1 ± 0.1 ; $p < 0.05$). Nei gliomi di basso grado (Fig. 2), i valori di rCBV di massa (2.0 ± 1.5 ; $0.5-4.9$) e margini (2.2 ± 1.2 ; $0.8-4.3$) neoplastici sono risultati significativamente più bassi che nei gliomi di alto grado ($p < 0.001$), mentre l'rCBV nelle aree cistiche (0.3 ± 0.2) è risultato simile a quello nelle aree necrotiche (Tabella 1).

Discussione

In questo studio, il PWI a 3 T ha fornito risultati simili a quelli riportati precedentemente in studi a 1,5 T, consentendo la differenziazione dei gliomi di alto grado da quelli di basso grado e la distinzione di differenti strutture tumorali. Tuttavia, i valori di rCBV che abbiamo rilevato a livello di massa e margini dei glomi di alto grado erano in generale più bassi rispetto a quelli riportati precedentemente: $0.82-5.4$ in 13 pazienti [7]; $1.73-13.7$ (media \pm SD, 5.07 ± 2.79) in 18 pazienti [9]; $3.15-8.96$ (5.42 ± 1.52) in 22 pazienti [15]; e $2.59-18.6$ (5.76 ± 3.35) in 26 pazienti [17]. Cha et al. [2] hanno riportato un range di rCBV di $1.29-10.26$ (4.03 ± 2.43) in 19 astrocitomi anaplastici e $1.95-28.59$ (5.5 ± 4.5) in 51 glioblastomi, mentre Preul et al. [11] hanno trovato un range di $2.1-6.0$ (4.0 ± 1.2) in 13 astrocitomi di grado III e $5.0-17.3$ (10.3 ± 3.3) in 17 glioblastomi. Law et al. [14] hanno riportato risultati simili in 16 astrocitomi anaplastici (3.79 ± 1.48) e 26 glioblastomi (6.05 ± 2.22).

Una serie di differenze metodologiche possono spiegare la variabilità dei risultati riportati. Alcuni autori [7, 8, 13] hanno utilizzato sequenze echo-planari del tipo spin-echo (SE-EPI), mentre altri [4, 8, 9, 11, 13] hanno utilizzato sequenze echo-planari del tipo gradient-echo (GE-EPI). I valori di rCBV ottenuti con sequenze GE-EPI sono significativamente più alti di quelli ottenuti con sequenze SE-EPI [8, 13]. Tale reperto può essere spiegato dall'osservazione che

Table 1 rCBV[mean±standard deviation (SD)] in the selected regions of interest (ROIs) of high-grade and low-grade gliomas

High-grade gliomas			Low-grade gliomas		
ROIs	Number	rCBV	ROIs	Number	rCBV
Necrosis	14	0.26±0.34	Cyst	6	0.34±0.17
Mass	17	4.29±1.24	Mass	11	1.96±1.48
Margin	25	3.99±1.09	Margin	11	2.24±1.24
Oedematous appearing					
Tumour	15	1.78±0.54			
Oedema	13	0.49±0.24			
Normal	13	0.99±0.14	Normal	11	1.03±0.14

rCBV, relative cerebral blood volume; ROIs, regions of interest. The average size of ROIs was 39.9±9.6 for high-grade and 42.4±11.4 for low-grade gliomas

Tabella 1 rCBV (medie±SD) nelle ROIs selezionate in gliomi di alto e basso grado

Gliomi di alto grado			Gliomi di basso grado		
ROIs	Numero	rCBV	ROIs	Numero	rCBV
Necrosi	14	0,26±0,34	Cisti	6	0,34±0,17
Massa	17	4,29±1,24	Massa	11	1,96±1,48
Margine	25	3,99±1,09	Margine	11	2,24±1,24
Edema apparente					
“Tumore”	15	1,78±0,54			
“Edema”	13	0,49±0,24			
Normale	13	0,99±0,14	Normale	11	1,03±0,14

rCBV, volume ematico cerebrale relativo; ROIs, regioni di interesse. La dimensione media delle ROIs era di 39,9±9,6 per i gliomi di alto grado e 42,4±11,4 per i gliomi di basso grado

tomas and 1.95–28.59 (5.5±4.5) in 51 glioblastomas, whereas Preul et al. [11] found a range of 2.1–6.0 (4.0±1.2) for 13 grade III astrocytomas and 5.0–17.3 (10.3±3.3) for 17 glioblastomas. Law et al. [14] reported similar results in 16 anaplastic astrocytomas (3.79±1.48) and 26 glioblastomas (6.05±2.22).

Several methodological differences may explain the variability of results in the different studies. Some authors [7, 8, 13] used spin-echo-type echoplanar imaging (SE-EPI), whereas others [4, 8, 9, 11, 13] used gradient echo (GE-EPI). The rCBV obtained with GE-EPI are significantly higher than those obtained with SE-EPI [8, 13]. Observations that the average vessel size of a tumour is greater than that of capillaries and that the GE-EPI technique is highly sensitive to those larger vessels in contrast to SE-EPI that have higher sensitivity to capillaries may explain this finding [8].

Another explanation is the difference in TR in the various series. Grade II astrocytomas generally show an intact blood–brain barrier, keeping contrast material within the capillaries. Consequently, temporal changes of signal amplitude during the first passage of the contrast bolus are dominated by T2* effects, and difference in T1-weighting due to variations in TR can be neglected. In contrast, glioblastomas typically demonstrate a breakdown of the

il calibro medio dei vasi tumorali è maggiore di quello dei capillari e che le sequenze GE-EPI sono più sensibili ai vasi di calibro maggiore, al contrario delle sequenze SE-EPI più sensibili ai capillari [8].

Un'altra spiegazione può essere l'utilizzo di un diverso TR nei vari studi. Gli astrocitomi di grado II in genere presentano una barriera emato-encefalica intatta, mantenendo così il mezzo di contrasto nel lume dei vasi capillari. Di conseguenza, le variazioni temporali dell'intensità di segnale al primo passaggio del bolo di contrasto sono determinate principalmente dagli effetti T2* ed eventuali differenze di pesatura in T1, legate ai diversi TR, possono essere trascurate. Al contrario, i glioblastomi presentano tipicamente una alterazione della barriera emato-encefalica che permette il passaggio del mezzo di contrasto nello spazio extracellulare. Di conseguenza, il decremento del segnale T2* può essere parzialmente compensato da un aumento del segnale T1 e ciò può condurre ad una sottostima dell' rCBV [4, 11]. In effetti, sono state proposte diverse strategie per minimizzare l'effetto di riduzione del T1 che si osserva nelle lesioni che si impregnano. Alcuni autori hanno usato una “pre-dose” di gadopentetato di dimeglumina nel tentativo di “presaturare” il tumore [8, 12, 16]. Altri autori hanno usato TR lunghi e/o flip angle ridotti per diminuire la pesatura in T1 [4, 9, 13], o la tecnica del double-echo [25]. Ciascuno di questi metodi

blood-brain barrier, which allows leakage of contrast agent into the extracellular space. Therefore, the T2*-related signal decrease can be partly compensated for by a T1-related signal increase, which may lead to an underestimation of rCBV [11, 4]. In effect, several strategies have been proposed to minimise the effect of T1 shortening from enhancing lesions. Some authors used a “predose” of gadopentate dimeglumine in the attempt to presaturate the tumour [8, 12, 16]. Others used long TR and/or a small flip angle to reduce T1 weighting [4, 9, 13], and others used the double-echo technique [25]. Each of these methods has specific advantages and disadvantages [2, 26]. Correction of rCBV maps for contrast-agent extravasation by means of a linear-fitting algorithm is a new, promising method that allows rCBV values significantly correlated with glioma tumour grade [16].

The different doses and infusion rates of contrast agent, which were used by the different authors, can also explain the discrepancies. SNR and variation of T2 and T2* are in fact directly proportional to contrast dose and infusion rate [27]. Furthermore, in several studies, ROIs were located at visually higher rCBV areas within the tumours, thus evaluating only the maximum rCBV values [4, 8, 9, 11, 14, 15]. Principi et al. [12] reported maximum rCBV (12.7±4.0; 20.2–7.8) markedly higher than average rCBV (1.8±0.3; 2.4–1.0) in 14 patients with glioblastomas. In any case, high-grade gliomas present a marked heterogeneity of histologic composition, including varying degrees of vascularity and frequent areas of necrosis, which can account for the large range of rCBV values [4].

In this study performed at a higher magnetic field, we used GE-EPI with a relatively long TE, lower contrast dose and infusion rate and did not research maximum rCBV values. The lower contrast agent dose and infusion rate and the lack of predose injection are the more likely explanations for the lower rCBV values we found in high-grade gliomas. PWI takes advantage of increased susceptibility effect at 3 T, resulting in higher sensitivity to transitory T2* changes due to the bolus of contrast medium [23]. This SNR increase allows high-quality, high-resolution images and permits use of a lower dose and infusion rate of gadopentate dimeglumine. Manka et al. [28] demonstrated that PWI at 3 T can be feasible, with a dose as low as 0.05 mmol/kg. Another advantage of lower dose and infusion rate is improved patient comfort. In our study, in fact, no patient complained of unpleasant feelings of warmth and/or nausea, symptoms often reported by patients when we previously tried to use higher infusion rates. However, increased susceptibility effect also has some disadvantages, such as T2* shortening and stronger distortion artefacts, particularly close to bone and air spaces at the skull base [23]. GE-EPI, in particular, can potentially show increased ghosting and shearing effects, which may compromise image quality

presenta specifici vantaggi e svantaggi [2, 26]. La correzione delle mappe di rCBV per lo stravasamento di mezzo di contrasto con l'utilizzo di un algoritmo di fitting lineare rappresenta un nuovo promettente metodo che permette di avere rCBV che correlano significativamente con il grado di malignità del glioma [16].

Anche le differenti dosi di mezzo di contrasto e le diverse velocità di infusione utilizzate nei vari studi possono spiegare le discrepanze. Il SNR e le variazioni di T2 e T2 sono infatti direttamente proporzionali alla dose e alla velocità di infusione del mezzo di contrasto [27]. Inoltre, in molti studi le ROI sono state posizionate nel contesto delle aree tumorali con più alti valori di rCBV, misurandone in tal modo soltanto i valori massimi [4, 8, 9, 11, 14, 15]. Principi et al. [12] hanno riportato valori massimi di rCBV (12,7±4,0; 20,2–7,8) marcatamente più alti dei valori medi (1,8±0,3; 2,4–1,0) in 14 pazienti con glioblastoma. In ogni modo, i gliomi di alto grado presentano una notevole eterogeneità istopatologica, con differenti gradi di vascolarizzazione e frequenti aree di necrosi, caratteristiche che possono in parte spiegare la vasta gamma di valori di rCBV riportati [4].*

In questo studio realizzato a più alto campo magnetico, abbiamo utilizzato sequenze GE-EPI con un TE relativamente lungo, dosi di contrasto e velocità di infusione più basse e non abbiamo ricercato valori massimi di rCBV. L'uso di basse dosi di contrasto e di ridotte velocità di infusione e la mancanza di un'iniezione “pre-dose” di contrasto rappresentano la spiegazione più probabile per i bassi valori di rCBV che abbiamo rilevato nei gliomi di alto grado. Il PWI trae vantaggio dall'aumento della suscettibilità magnetica a 3T, risultando in una più alta sensibilità alle variazioni transitorie di T2 legate all'arrivo del bolo di contrasto [23]. Questo incremento di SNR permette di ottenere immagini di più alta qualità e risoluzione, e permette di utilizzare dosi di contrasto e velocità di infusione più basse. Manka et al. [28] hanno dimostrato che il PWI a 3T può essere praticabile anche a basse dosi di contrasto come 0,05 mmol/kg. Un altro vantaggio, derivante dall'utilizzo di dosi e velocità di infusione più basse, è il miglior comfort dei pazienti. Nel presente studio, infatti, nessun paziente ha lamentato sgradevole sensazione di calore e/o nausea, sintomi spesso manifestati quando precedentemente avevamo utilizzato più alte velocità di infusione. Tuttavia, l'aumentata suscettibilità magnetica presenta anche alcuni svantaggi, quali la riduzione del T2* e i più evidenti artefatti da distorsione, specialmente in vicinanza delle strutture ossee ed degli spazi aerei della base del cranio [23]. L'utilizzo delle sequenze GE-EPI, in particolare, può potenzialmente causare un aumento degli effetti di shearing e ghosting, che possono compromettere la qualità delle immagini e l'interpretazione diagnostica [23].*

Un reperto interessante, non riportato in studi precedenti è l'ulteriore caratterizzazione del tessuto apparentemente edematoso che circonda i gliomi di alto grado. Dal punto di vista

and diagnostic interpretation [23].

One interesting, previously unreported, finding in our study is the further characterisation of apparently oedematous tissue surrounding high-grade gliomas. From the histopathological point of view, regions of altered signal outside the enhancing margins of high-grade gliomas represent a variable combination of vasogenic oedema and infiltrating tumour cells [29]. In our study, areas nearly isointense to grey matter (tumour) on T2-weighted images showed high rCBV, suggesting incremented size and/or number of vessels and hence tumour angiogenesis. On the contrary, areas scarcely isointense to cerebrospinal fluid (oedema) presented low rCBV, suggesting a reduction of microvessel density due to the increase of interstitial water. The finding that perienhancing regions of metastasis, containing pure vasogenic oedema, showed rCBV lower than those of high-grade gliomas, containing infiltrating tumour cells, supports our hypothesis [30, 31].

Our study has two noteworthy limitations: the small number of patients with anaplastic astrocytomas, which may have affected statistical results, and the lack of histopathological confirmation. A larger study population including a balanced number of patients with different WHO grades and a trial to correlate MR and histopathological findings will be useful to further support the results of this study.

Conclusions

PWI at 3 T helps distinguish necrosis from tumour mass, infiltrating tumour from oedema and high-grade from low-grade gliomas. Recognising its strengths and potential drawbacks, and adapting the imaging procedures to changes produced by the higher field, 3-T PWI can be used as part of the routine MR evaluation of intracranial mass lesions to improve diagnostic accuracy, pretreatment assessment and subsequent follow-up care of patients with gliomas.

Acknowledgement The authors are grateful to Piero Ghedin and Fred Frigo (GE Healthcare) for expert technical assistance.

istopatologico, le regioni di alterato segnale esterne ai margini impregnati dei gliomi di alto grado rappresentano una combinazione variabile di edema vasogenico e di cellule tumorali infiltranti [29]. In tale studio le aree approssimativamente isointense alla sostanza grigia nelle immagini T2-pesate (“tumore”) mostrano alti valori di rCBV, suggerendo un incremento del calibro e/o del numero dei vasi e, quindi, una angiogenesi tumorale. Al contrario, le aree quasi isointense al liquido cerebrospinale (“edema”) presentano bassi valori di rCBV, suggerendo una riduzione di densità microvascolare legata all’aumento di acqua interstiziale. Il rilievo che le aree circostanti le aree di impregnazione delle metastasi, contenenti edema vasogenico puro, presentano valori di rCBV più bassi di quelli delle aree peritumorali dei gliomi di alto grado, caratterizzate oltre che da edema anche da cellule tumorali infiltranti, è di supporto alla nostra ipotesi [30, 31].

Il presente studio ha due rimarchevoli limiti: il ristretto numero di pazienti con astrocitoma anaplastico, che può aver influenzato i risultati statistici, e la mancanza di conferme istopatologiche. Uno studio su una popolazione più ampia di pazienti, con una distribuzione più bilanciata di gliomi con diverso grado WHO, e un trial per correlare i reperti RM con quelli istopatologici potrebbero essere utili per supportare ulteriormente i risultati di questo studio.

Conclusioni

Il PWI a 3T contribuisce a distinguere la necrosi dalla massa tumorale, il tumore infiltrante dall’edema e i gliomi di alto grado da quelli di basso grado. Riconoscendo i suoi vantaggi ed i potenziali svantaggi e adattando le procedure di imaging alle modificazioni indotte dall’alto campo, il PWI a 3T può essere utilizzato come parte integrante dell’esame RM di routine delle lesioni espansive intracraniche per migliorare l’accuratezza diagnostica, la valutazione pre-trattamento ed il follow-up dei pazienti con glioma cerebrale.

Ringraziamenti Gli autori ringraziano Piero Ghedin e Fred Frigo (GE Healthcare) per la loro indispensabile assistenza tecnica.

References/Bibliografia

1. Hess KR, Broglio KR, Bondy ML (2004) Adult glioma incidence trends in the United States, 1977–2000. *Cancer* 101:2293–2299
2. Cha S (2006) Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:475–487
3. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M et al (1998) The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol* 49:436–440
4. Cha S, Knopp EA, Johnson G et al (2002) Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 223:11–29
5. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH (2004) Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist* 9:528–537
6. Barbier E, Lamalle L, Decorps M (2001) Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 13:496–520
7. Aronen HJ, Gazit I, Louis D et al (1994) Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 191:41–51
8. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M et al (1998) Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 171:1479–1486
9. Knopp EA, Cha S, Johnson G et al (1999) Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 211:791–798
10. Aprile I, Muti M, Principi M et al (2002) Magnetic Resonance comparative study between enhancement, rCBV and ACD in brain glioblastomas. *Radiol Med (Torino)* 104:87–91
11. Preul C, Kühn B, Lang EW et al (2003) Differentiation of cerebral tumors using multi-section echo planar MR perfusion imaging. *Eur J Radiol* 48:244–251
12. Principi M, Italiani M, Guiducci A et al (2003) Perfusion MRI in the evaluation of the relationship between tumour growth, necrosis and angiogenesis in glioblastomas and grade 1 meningiomas. *Neuroradiology* 45:205–211
13. Schmainda KM, Rand SD, Joseph AM et al (2004) Characterization of a first-pass gradient-echo spin-echo method to predict brain tumor grade and angiogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1524–1532
14. Law M, Yang S, Babb JS et al (2004) Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:746–755
15. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A et al (2005) Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging in primary and metastatic solitary malignant brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:2187–2199
16. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM (2006) Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:859–867
17. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N et al (2006) Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 24:817–824
18. Leon SP, Folkerth RD, Black PM (1996) Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 77:362–372
19. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW et al (2004) Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:214–221
20. Scarabino T, Giannatempo GM, Nemore F et al (2003) 3.0 Tesla Magnetic Resonance. Part 2: morphological and functional brain. *Radiol Med (Torino)* 105:150–161
21. DeLano MC, Fisher C (2006) 3T MR imaging of the brain. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14:77–88
22. Scarabino T, Giannatempo GM, Popolizio T et al (2007) 3.0 T functional brain imaging: a five-year experience. *Radiol Med (Torino)* (in press)
23. Frayne R, Goodyear BG, Dickhoff P et al (2003) Magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: challenges and advantages in clinical neurological imaging. *Invest Radiol* 38:385–402
24. Scarabino T, Maiorana A, Nemore F et al (2003) 3.0 Tesla Magnetic Resonance. Part I: safety problems related to installation and use. *Radiol Med (Torino)* 105:141–149
25. Uematsu H, Maeda M (2006) Double-echo perfusion-weighted MR imaging: basic concepts and application in brain tumors for the assessment of tumor blood volume and vascular permeability. *Eur Radiol* 16:180–186
26. Keston P, Murray AD, Jackson A (2003) Cerebral perfusion imaging using contrast-enhanced MRI. *Clin Radiol* 58:505–513
27. Sorensen AG, Reimer P (2000) Cerebral MR perfusion imaging: principles and current applications. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany
28. Manka C, Träber F, Gieseke J et al (2005) Three-dimensional dynamic susceptibility-weighted perfusion MR imaging at 3.0 T: feasibility and contrast agent dose. *Radiology* 234:869–877
29. Strugar JG, Criscuolo GR, Rothbart D, Harrington WN (1995) Vascular endothelial growth/permeability factor expression in human glioma specimens: correlation with vasogenic brain edema and tumor-associated cysts. *J Neurosurg* 83:682–689
30. Chiang IC, Kuo Y-T, Lu C-Y et al (2004) Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. *Neuroradiology* 46:619–627
31. Law M, Cha S, Knopp EA et al (2002) High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222:715–721