

Role of diffusion- and perfusion-weighted MR imaging for brain tumour characterisation

Impiego delle tecniche di diffusione e di perfusione con RM nella caratterizzazione dei tumori cerebrali

L. Rizzo¹ • S. Greco Crasto² • P. Garcia Moruno³ • P. Cassoni⁴ • R. Rudà⁴ • R. Boccaletti⁴
M. Brosio⁵ • R. De Lucchi² • C. Fava¹

¹Istituto di Radiologia Università di Torino Sede San Luigi, Orbassano, Italy

²SC Radiodiagnostica I e II Ospedale San Giovanni Battista, Torino, Italy

³SC Radiodiagnostica Ospedale S. Andrea, Asti, Italy

⁴Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, Italy

⁵Centro Diagnostico Cernaia, Torino, Italy

Correspondence to: L. Rizzo, Tel.: +39-011-9026433, Fax: +39-011-9026884, e-mail: lrizzo@sirm.org

Received: 4 October 2007 / Accepted: 21 January 2008 / Published online: 6 May 2009

© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose. This study was undertaken to correlate apparent diffusion coefficient (ADC) and relative regional cerebral blood volume (rrCBV) to histological findings in a large series of patients with primary or secondary brain tumours to evaluate diffusion-weighted (DWI) and perfusion-weighted (PWI) imaging in the characterisation of cerebral tumours.

Materials and methods. Ninety-eight patients with cerebral tumours, 46 of which were primary (seven grade 0-I, nine low-grade gliomas, two gliomatosis cerebri, nine lymphomas and 19 high-grade gliomas) and 52 secondary, underwent conventional magnetic resonance (MR) imaging completed with DWI and dynamic contrast susceptibility PWI. Both ADC and rrCBV were calculated on a workstation by using Functool 2 software. Student's *t* test was used to determine any statistically significant differences in the ADC and rrCBV values.

Results. Seventeen of 98 tumours were cystic or necrotic (12/17 hypointense and 5/17 hyperintense on DWI); the ADC value of hyperintense cystic areas was $0.97 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. The ADC value of solid tumours varied between 0.64 and $3.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. The rrCBV value was 1.4 (σ 0.66) in low-grade gliomas; 1.22 (σ 0.25) in lymphomas; 4.5 (σ 0.85) in grade III gliomas; 3.18 (σ 1.26) in grade IV gliomas and 2.53 (σ 1.6) in metastases.

Riassunto

Obiettivo. Correlare i valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC) e del volume cerebrale medio (rrCBV), ottenuti su un'ampia serie di pazienti con tumori cerebrali (primitivi o secondari), con il dato istologico per valutare l'apporto delle tecniche di diffusione (DWI) e perfusione (PWI) nella caratterizzazione dei tumori cerebrali.

Materiali e metodi. Novantotto pazienti con tumore cerebrale, 46 con tumore primitivo (7 di grado 0-I, 9 gliomi a basso grado, 2 gliomatosis cerebri, 9 linfomi, 19 gliomi ad alto grado) e 52 con metastasi sono stati sottoposti ad esame RM convenzionale completato da acquisizione DWI e da studio perfusionale ottenuto durante la somministrazione di un bolo di gadolinio. Su tutte le lesioni sono state effettuate rielaborazioni su una work-station per il calcolo dell'ADC e della rrCBV utilizzando il software "functool 2". Sono state effettuate rielaborazioni statistiche utilizzando il test *t* di Student per dati non appaiati.

Risultati. Diciassette tumori erano costituiti da una componente centrale cistica che in 5 casi era iperintensa in DWI (valore medio ADC $0,97 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). L'ADC della parte solida dei tumori aveva valori compresi tra 0,64 e $3,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. L'rrCBV media è risultata di 1,4 (σ 0,66) nei gliomi a basso grado; 1,22 (σ 0,25) nei linfomi; 4,5 (σ 0,85) nei gliomi grado III; 3,18 (σ 1,26) nei gliomi grado IV e 2,53 (σ 1,6) nelle metastasi.

Conclusions. DWI has an important role in the differential diagnosis of cystic cerebral masses but not in tumour characterisation. PWI is helpful in differentiating high- from low-grade gliomas and lymphomas from high-grade gliomas.

Keywords Magnetic resonance imaging · Diffusion · Perfusion · Brain tumour

Conclusioni. Le acquisizioni DWI hanno un ruolo rilevante nella diagnosi delle masse cistiche, mentre non sembrano avere un ruolo nella caratterizzazione dei tumori. La PWI fornisce elementi utili nella diagnosi differenziale tra gliomi a basso ed alto grado e tra gliomi ad alto grado e linfomi.

Parole chiave Risonanza magnetica · Diffusione · Perfusion · Tumori cerebrali

Introduction

The role of conventional magnetic resonance (MR) imaging, with or without contrast agent administration, in the diagnosis of brain tumours is widely accepted. MR imaging not only has high sensitivity in detecting and locating lesions, it also gives information about phenomena such as mass effect, haemorrhage, oedema or necrosis, thus helping to differentiate brain tumours from other pathological processes and providing indications about the type of tumour [1, 2].

The importance of characterising tumours (typing and grading) to plan appropriate treatment and monitor response to treatment early on in the disease has stimulated research in this area, with numerous studies investigating, over the past decade, the application of new techniques such as diffusion-weighted imaging (DWI), perfusion-weighted imaging (PWI) and in vivo MR spectroscopy (MRS) [1–4].

The term diffusion refers to the random (brownian) movement of water molecules in tissues; the diffusion capacity of water molecules is tissue-specific and may be altered in given pathological conditions. DWI enables assessment of this tissue-related parameter, and calculation of the apparent diffusion coefficient (ADC) provides major diagnostic clues for evaluating intracranial masses [2, 5].

Perfusion reflects the delivery of nutrients to tissue and is defined as flow per unit of time. It is normally measured in milliliters per 100 g of tissue per minute, or cerebral blood flow (CBF). The grey matter of a healthy individual is perfused at a rate of 50–60 ml/100 g/min and the flow maintained in a restricted range by cerebral self-regulation mechanisms. Low-perfusion states may thus lead to cellular ischaemia, whereas high-perfusion states may be related to hypervascular lesions such as certain tumours [6].

The most commonly measured perfusion parameters are cerebral blood volume (CBV), which reflects the amount of blood present in a given amount of tissue at a given time; cerebral blood flow (CBF), which indicates the quantity of blood transiting through a given amount of tissue in a unit of time; and mean transit time (MTT). These parameters are closely linked to one another, with CBF being equal to the

Introduzione

Il ruolo della risonanza magnetica (RM) convenzionale, con e senza mezzo di contrasto (MdC), nella diagnosi dei tumori dell'encefalo è saldamente consolidato; la RM non solo possiede un'elevata sensibilità nel riconoscimento e nella localizzazione delle lesioni, ma fornisce informazioni su fenomeni quali l'effetto massa, l'emorragia, l'edema o la necrosi dei tessuti che aiutano nella diagnosi differenziale con altri tipi di processi patologici dando anche indicazioni sul tipo di tumore [1, 2].

L'importanza della caratterizzazione (tipo e grading) dei tumori, al fine della corretta impostazione terapeutica, nonché l'utilità di fornire precoci informazioni sulla risposta alla terapia ha stimolato in questi ultimi anni la ricerca e, nell'ultima decade, sono stati pubblicati numerosi studi riguardanti l'impiego delle nuove tecniche quali la diffusione (DWI), la perfusione (PWI) e la spettroscopia in vivo (MRS) nella caratterizzazione dei tumori cerebrali [1–4].

Con il termine diffusione si indica il movimento random (browniano) delle molecole di acqua nei tessuti; la diffusibilità delle molecole dell'acqua è caratteristica per ogni tessuto e si può modificare in determinate condizioni patologiche. Le sequenze pesate in diffusione permettono di valutare questo parametro tessutale ed il calcolo del coefficiente di diffusione apparente (ADC) fornisce elementi diagnostici importanti nella valutazione delle masse intracraniche [2, 5].

La perfusione rappresenta l'apporto nutritivo ematico ai tessuti e viene definita come il flusso per unità di tempo. Solitamente viene misurata in ml/100 g di tessuto/min, o unità di CBF. La sostanza grigia dell'uomo sano viene perfusa ad un ritmo di 50–60 ml/100 g/min e viene mantenuta in un range ristretto dai meccanismi di autoregolazione cerebrale. Perciò stati di bassa perfusione possono sfociare nell'ischemia cellulare, mentre stati di elevata perfusione possono essere correlati a lesioni ipervascolari, come alcuni tumori [6].

I parametri che più frequentemente vengono misurati sono: il CBV (cerebral blood volume) che equivale alla

ratio between volume and transit time [7]. The most frequently used parameter in brain tumour imaging is the relative regional cerebral blood volume (rrCBV), which is increased in tumours as a result of neoangiogenesis [8, 9].

This study correlated the ADC and rrCBV values obtained by applying echoplanar (EPI) and gradient-echo (GRE) sequences in a large series of brain tumours with histological findings to evaluate the usefulness of this technique in characterising brain tumours.

Materials and methods

In this prospective study conducted between January 2003 and August 2006, patients with brain tumours were studied with conventional MR imaging complemented by DWI and PWI. A total of 146 patients aged from 23 to 83 (median 59) years presenting with one or more space-occupying intracerebral lesions were examined. From among these, 98 patients (53 men and 45 women) were selected on the basis of the following exclusion criteria: lack of histological diagnosis, nonneoplastic lesions, previous treatments on the tumours (surgery, chemotherapy, radiotherapy), incorrect examination technique.

All lesions were characterised histologically. Tumours were subdivided into primary and secondary; the former were grouped by histological type and grade according to the World Health Organization (WHO) classification, whereas the latter were classified according to the tumour of origin.

Study protocol

MR imaging was performed during a single session in all patients by using a superconducting 1-Tesla scanner (Signa Horizon, GE) with a maximum gradient strength of 23 mT/m and a slew rate of 77 mT/m/s. A quadrature head transmit/receive coil was used.

All patients underwent standard MR imaging with the following sequences: T1-weighted spin-echo (SE) (TR/TE 500/12 ms), T2-weighted fast spin-echo (FSE) (TR/TE 4,000/85 ms ETL 13) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR/TE 8,000/90 ms TI 2,000 ms). Images were obtained in the three spatial planes with 4- to 5-mm sections and 0.5-1-mm gap.

Before the administration of contrast material, all patients were studied with axial DWI by using SE EPI sequences (TR/TE 8,000/105 ms; FOV 32 cm; matrix 128×128; slice thickness 5 mm; gap 1 mm; b value 0/1,000 mm²/s).

PWI was performed with T2-weighted single-shot EPI GRE sequences (TR/TE 1,800/60 ms, FA 60) acquired during the first pass of a gadolinium (Gd) bolus. We used 1 M gadobutrol (Gadovist) injected intravenously with the aid

quantità di sangue presente in una data quantità di tessuto in un dato momento; il CBF (cerebral blood flow) che indica la quantità di sangue che attraversa una data quantità di tessuto nell'unità di tempo e l'MTT (mean transit time) o tempo di transito medio. Questi parametri sono strettamente correlati tra di loro, infatti il flusso ematico cerebrale equivale al rapporto tra volume e tempo di transito [7]. Il parametro più utilizzato nello studio dei tumori cerebrali è il volume ematico regionale relativo (rrCBV) che aumenta nei tumori in rapporto ai fenomeni di neoangiogenesi [8, 9].

In questo lavoro vengono correlati i valori di ADC e di rrCBV, ottenuti su un'ampia serie di tumori cerebrali utilizzando sequenze echo planari (EPI) gradient echo (GRE), con il relativo dato isto-patologico, per valutare l'apporto di questa tecnica nella caratterizzazione dei tumori cerebrali.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 2003 e agosto 2006 è stato effettuato uno studio prospettico che prevedeva di completare l'esame RM convenzionale con acquisizioni DWI e PWI nei pazienti con tumore cerebrale. Sono stati esaminati complessivamente 146 pazienti di età compresa tra i 23 e gli 83 anni (mediana 59), che presentavano una o più lesioni espansive intracerebrali. Tra questi sono stati selezionati 98 pazienti (53 maschi e 45 femmine) utilizzando i seguenti criteri di esclusione: assenza della diagnosi istologica, lesioni non neoplastiche, pregressi trattamenti sul tumore (chirurgia, chemioterapia, radioterapia), non corretta esecuzione dell'esame.

Tutte le lesioni sono state caratterizzate istologicamente; i tumori sono stati suddivisi in primitivi e secondari; i primi sono stati raggruppati per istotipo e grado secondo la classificazione della WHO, mentre i secondi sono stati classificati sulla base del tumore d'origine.

Protocollo di studio

La RM è stata eseguita in tutti i pazienti in un'unica seduta utilizzando un magnete superconduttivo operante a 1 tesla (Signa Horizon, GE) con potenza massima dei gradienti di 23 mT/m e slew-Rate di 77 mT/m/s. È stata impiegata la bobina HEAD di ricezione e trasmissione in quadratura.

In tutti i pazienti è stato eseguito un esame standard con impiego di sequenze SE T1 (TR/TE 500/12 ms), FSE pesate in T2 (TR/TE 4000/85 ms ETL 13) e FLAIR (TR/TE 8000/90 ms TI 2000 ms). Sono state ottenute immagini sui tre piani dello spazio con sezioni di 4–5 mm e gap 0,5–1 mm.

Prima della somministrazione del MdC è stata eseguita in tutti i casi una sequenza pesata in diffusione, sul piano

of a dual-syringe automatic injector (Medrad) via an 18-gauge needle cannula at a flow rate of 5 ml/s. All patients received the same dose of 0.15 mmol/kg followed by 20 ml of saline solution. In all cases, a few minutes before the dynamic phase, patients were administered 0.05 mmol/kg of Gd as a prebolus to attenuate the T1 effects of blood–brain barrier (BBB) disruption.

To study the entire area of the lesion, we acquired a set of 12 slices repeated sequentially 40 times, thus obtaining 480 images in 1 min 12 s. The first four sequences (48 slices), acquired before contrast administration to reach the steady state, were excluded from subsequent processing. All axial images were acquired with the same geometry (FOV, slice thickness, gap, angle) to enable fusion of the DW and PW images with the corresponding FLAIR and/or contrast-enhanced T1-weighted images. After contrast administration, scans were obtained in the three spatial planes (coronal, sagittal and axial) with T1-weighted SE sequences.

Image processing

Both the DW and PW images were processed using a software programme (Functool 2, GE Medical System) on the console or workstation (ADW 4.0). ADC maps inclusive of the ADC calculation were generated by positioning 25- to 30-mm² regions of interest (ROI) over the tumour areas. The mean ADC values of solid and fluid components were obtained separately for each lesion.

PW images were processed by applying a formula to calculate, starting from the baseline T2 value of tissues, the drop in signal during the passage of the bolus ($\epsilon R2$) and its subsequent return to the baseline level:

$$\Delta R2^* = -\ln [S(t)/S(0)/TE]$$

where $S(t)$ corresponds to the signal intensity at time (t), $S(0)$ represents the mean MR signal before the arrival of the contrast and TE to echo time. The curve for the drop in signal is converted into a concentration-time curve. Mathematical integration of the area under $\Delta R2^*$ curve (negative enhancement integral) corresponds to the CBV.

To obtain CBV maps, a number of ROIs 25×30 mm² in diameter were placed over the tumour in such a way as to cover the entire lesion, and the enhancing and nonenhancing areas of tumour were evaluated separately. ROIs of a similar size were placed over the white matter of the contralateral healthy cerebral hemisphere. For each lesion, we calculated the mean rCBV of pathological tissue (rCBVp) and normal tissue (rCBVn) and the ratio between the two means, thus obtaining a value that we called rrCBV [10]. In patients with bilateral neoplastic involvement, the ROIs used to calculate the rCBVn were placed over areas of intact, nonoedematous white matter. ADC and rrCBV were calculated separately for each patient by two radiologists; the resulting values

assiale, utilizzando sequenze EPI (echo-planar imaging) SE (TR/TE 8000/105 ms; FOV 32 cm; matrice 128×128; spessore di strato 5 mm; gap 1 mm; b value 0/1000 mm²/s).

Gli esami di perfusione sono stati realizzati con sequenze T2 pesate single shot EPI GRE (TR/TE 1800/60 ms, FA 60) acquisite durante il primo passaggio di un bolo di gadolinio. È stato utilizzato il gadobutrolo 1 M (Gadovist), iniettato endovena tramite l'ausilio di un iniettore automatico a doppia siringa (Medrad) utilizzando un'agocannula 18 G con velocità di flusso 5 ml/s. La dose somministrata è stata per ogni paziente di 0,15 mmol/kg, seguita da 20 ml di soluzione fisiologica; la fase dinamica è stata sempre preceduta di pochi minuti dalla somministrazione di un prebolo di 0,05 mmol/kg di gadolinio per attenuare gli effetti T1 di alterazione della barriera ematoencefalica (BEE).

Sono state impostate 12 slices in modo da studiare interamente l'area lesionale ripetute in maniera sequenziale per 40 volte ottenendo così 480 immagini in un 1'12". Le prime 4 sequenze (48 slices), acquisite prima dell'inizio della somministrazione del MdC per raggiungere lo stato di "steady-state", sono state escluse dalle successive rielaborazioni. Tutte le immagini assiali sono state acquisite con la stessa "geometria": FOV, spessore di strato, gap, inclinazione, per permettere la fusione delle immagini acquisite in DWI e PWI con le relative immagini FLAIR e/o T1 post contrasto. Dopo l'infusione del MdC, sono state effettuate scansioni sui tre piani dello spazio (coronale, sagittale ed assiale) con sequenze SE T1-pesate.

Elaborazione delle immagini

Sono state successivamente rielaborate sia le immagini DWI sia quelle PWI utilizzando, sulla consolle operativa o sulla workstation (ADW 4.0), un software fornito dalla GE (functool 2). Sono state generate mappe di ADC comprensive del calcolo del coefficiente di diffusione apparente posizionando regioni di interesse (ROI) di 25–30 mm² sulle varie aree dei tumori. Per ogni lesione è stata ottenuta separatamente la media dell'ADC relativa alle componenti solide e a quelle fluide.

Le immagini PWI sono state elaborate applicando una formula che, partendo dal valore T2 di base dei tessuti, calcola la caduta di segnale durante il passaggio del bolo ($\epsilon R2$) e il successivo ritorno allo stato di partenza.

$$\Delta R2^* = -\ln [S(t)/S(0)/TE]$$

dove $S(t)$ corrisponde al segnale al tempo (t) ed $S(0)$ rappresenta la media del segnale RM prima dell'arrivo del contrasto e TE il tempo di echo. La curva di caduta del segnale viene convertita in una curva di concentrazione rispetto al tempo. L'integrazione matematica dell'area sotto la curva $\Delta R2^*$ (integrale di enhancement negativo) corrisponde al CBV.

Per ottenere le mappe di CBV sono state collocate

showed a good level of concordance.

Statistical analysis

The mean and standard deviation of all ADC and rCBV values obtained for each tumour were determined.

1. The mean ADC and rCBV values were compared among the different tumour grades grouped according to the WHO classification into class 0, I, II, III and IV and among metastases subdivided according to the tumour of origin.
2. The Student's *t* test for unpaired data was applied to the mean values obtained; values of $p < 0.0001$ were considered to be statistically significant.

Results

Of the 98 patients, 46 had primary brain tumours and 52 had one or more secondary lesions (Table 1).

Of all tumours examined, 17 were morphologically composed of a necrotic–cystic central component surrounded by a strongly enhancing solid peripheral rim. The necrotic–cystic component was hypointense on DWI in 12 tumours and hyperintense in five. The 12 tumours with a hypointense fluid component on DWI exhibited high ADC values ($> 2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). In the cystic lesions that were hyperintense on DWI, all lung cancer metastases, the mean ADC value of the cystic component was $0.97 \pm 23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Fig. 1). ADC values of solid components of the various types of tumour showed considerable overlap, with values between $0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $3.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; this overlap persisted even after analysing the primary and secondary tumours separately by histological type (Fig. 2).

Perfusion values of the primary tumours were distributed as follows (based on the WHO classification):

- Five low-grade gliomas: two oligoastrocytomas, three astrocytomas and four oligodendrogliomas, with mean rCBV of 1.14 (σ 0.66)
- Two gliomatoses cerebri, with mean rCBV of 0.4 and 1.05, respectively
- Nine lymphomas, with mean rCBV of 1.22 (σ 0.25) (Fig. 3)
- Nineteen high-grade gliomas: five grade III with mean rCBV of 4.5 (σ 0.85) and 14 glioblastomas multiforme (GBM) with mean rCBV of 3.18 (σ 1.26) (Fig. 4)

The other tumours, all low grade, were three meningiomas, the solid portion of which was strongly enhancing and had an rCBV between 4 and 6; one haemangioblastoma (5.3σ 2.62), one papilloma (1.21σ 0.51), one ependymoma (1.5σ 0.82) and one gangliocytoma (1.38σ 0.59).

Figures 5 and 6 show the comparison of perfusion values of high-grade gliomas (WHO III–IV) and primary cerebral

numerose ROI del diametro di 25–30 mm² all'interno del tumore, in maniera da comprendere tutta la lesione, valutando separatamente le aree tumorali con impregnazione contrastografica e quelle senza. ROI di analoghe dimensioni sono state posizionate in corrispondenza della sostanza bianca dell'emisfero cerebrale sano controlateralmente alla lesione. Per ogni lesione è stata calcolata la media del rCBV del tessuto patologico (rCBVp) e del tessuto sano (rCBVn) ed è stato calcolato il rapporto tra le due medie ottenendo un valore che chiameremo rrCBV [10]. Nei pazienti con coinvolgimento neoplastico bilaterale le ROI per il calcolo della rCBVn sono state posizionate in aree di sostanza bianca indenni e prive di edema. ADC e rrCBV sono stati calcolati separatamente, per ogni paziente, da due radiologi; i valori ottenuti non presentavano sostanziali discordanze.

Analisi statistica

È stata calcolata la media e la deviazione standard di tutti i valori di ADC e di rrCBV ottenuti per ogni tumore.

1. Sono stati confrontati i valori medi di ADC e di rrCBV fra i diversi gradi tumorali raggruppandoli secondo la classificazione della WHO in classe 0, I, II, III e IV e delle metastasi suddividendole a seconda del tumore primitivo.
2. Ai valori delle medie così ottenute è stato applicato il test *t* di Student per dati non appaiati; sono stati considerati significativi valori di $p < 0,0001$.

Risultati

Dei 98 pazienti 46 erano portatori di un tumore cerebrale primitivo e 52 di una o più localizzazioni secondarie (Tabella 1).

Tra tutti i tumori esaminati 17 erano costituiti morfologicamente da una componente centrale necrotico-cistica con spesso cerine periferico solido dotato di intenso contrast enhancement. La componente necrotico-cistica di tali tumori era ipointensa in DWI in 12 e iperintensa in 5. Nei 12 tumori con componente fluida ipointensa in DWI i valori di ADC erano elevati (superiori a $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Nelle lesioni cistiche iperintense in DWI, tutte rappresentate da metastasi da tumore polmonare, il valore medio di ADC della componente cistica era di $0,97 \pm 23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Fig. 1). Il valore di ADC nell'ambito della componente solida dei vari tipi di tumore ha dimostrato una elevata sovrapposizione con valori compresi tra $0,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $3,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; sovrapposizione evidente anche esaminando separatamente metastasi e tumori primitivi raggruppati per tipo istologico (Fig. 2).

Table 1 Subdivision of the 98 patients according to tumour

Primary tumours		Metastases from	
Histological findings	No.	Primary tumour	No.
Low-grade gliomas (II)	Astrocytoma	Lung cancer	29
	Oligoastrocytoma	Urinary cancer	7
	Oligodendroglioma	Breast cancer	7
High-grade gliomas	Anaplastic astrocytoma	Gastrointestinal cancer	4
	Oligodendroglioma	Lymphoma	3
	Gliosarcoma	Melanoma	1
	Glioblastoma multiforme		
Other high-grade cerebral tumours	Lymphoma		
	Gliomatosis cerebri		
Other low-grade cerebral tumours	Meningioma		
	Ependymoma		
	Craniopharyngioma		
	Hemangioblastoma		
	Papilloma		
	Gangliocytoma		

Tabella 1 Classificazione dei 98 pazienti a seconda del tipo di tumore

Tumori primitivi		Metastasi	
Tipo istologico	N	Tumore primitivo	N
Gliomi a basso grado (II)	Astrocitoma	Carcinoma polmonare	29
	Oligoastrocitoma	Tumori apparato urogenitale	7
	Oligodendroglioma (II)	Carcinoma della mammella	7
Gliomi ad alto grado	Astrocitoma anaplastico	Tumori del tubo digerente	4
	Oligodendroglioma (III)	Linfoma	3
	Gliosarcoma	Melanoma	1
	Glioblastoma multiforme		
Altri ad alto grado	Linfoma		
	Gliomatosi cerebrali		
Altri tumori a basso grado	Meningioma		
	Ependimoma		
	Craniofaringioma mixoide		
	Emangioblastoma		
	Papilloma		
	Gangliocitoma		

lymphomas. The rrCBV values of the low-grade (II) and high-grade (III-IV) gliomas, as well as the values of high-grade gliomas and lymphomas, were analysed with Student's *t* test for unpaired data. The results are shown in Tables 2 and 3.

Twenty-nine of the brain metastases were from lung cancer, whereas the others were distributed as follows: seven from cancers of the uropoietic system (six renal carcinomas and one bladder carcinoma), seven from breast cancer, four from gastrointestinal cancers, one from melanoma and three from lymphoma. The rrCBV showed a wide range of values (0.49–6.99), with a mean value of 2.53 (σ 1.6) (Fig. 7).

Per quanto concerne i valori di perfusione dei tumori primitivi questi sono stati suddivisi come segue, tenendo conto della classificazione WHO:

- 5 gliomi a basso grado: 2 oligoastrocitomi, 3 astrocitomi e 4 oligodendrogliomi, con rrCBV media di 1,14 (σ 0,66);
- 2 gliomatosi cerebrali, con rrCBV media rispettivamente di 0,4 e 1,05;
- 9 linfomi, con rrCBV media di 1,22 (σ 0,25) (Fig. 3);
- 19 gliomi ad alto grado: 5 di grado III con rrCBV media di 4,5 (σ 0,85) e 14 glioblastomi multiformi (GBM) con rrCBV media di 3,18 (σ 1,26) (Fig. 4).

Gli altri tumori, tutti di basso grado, erano rappresentati

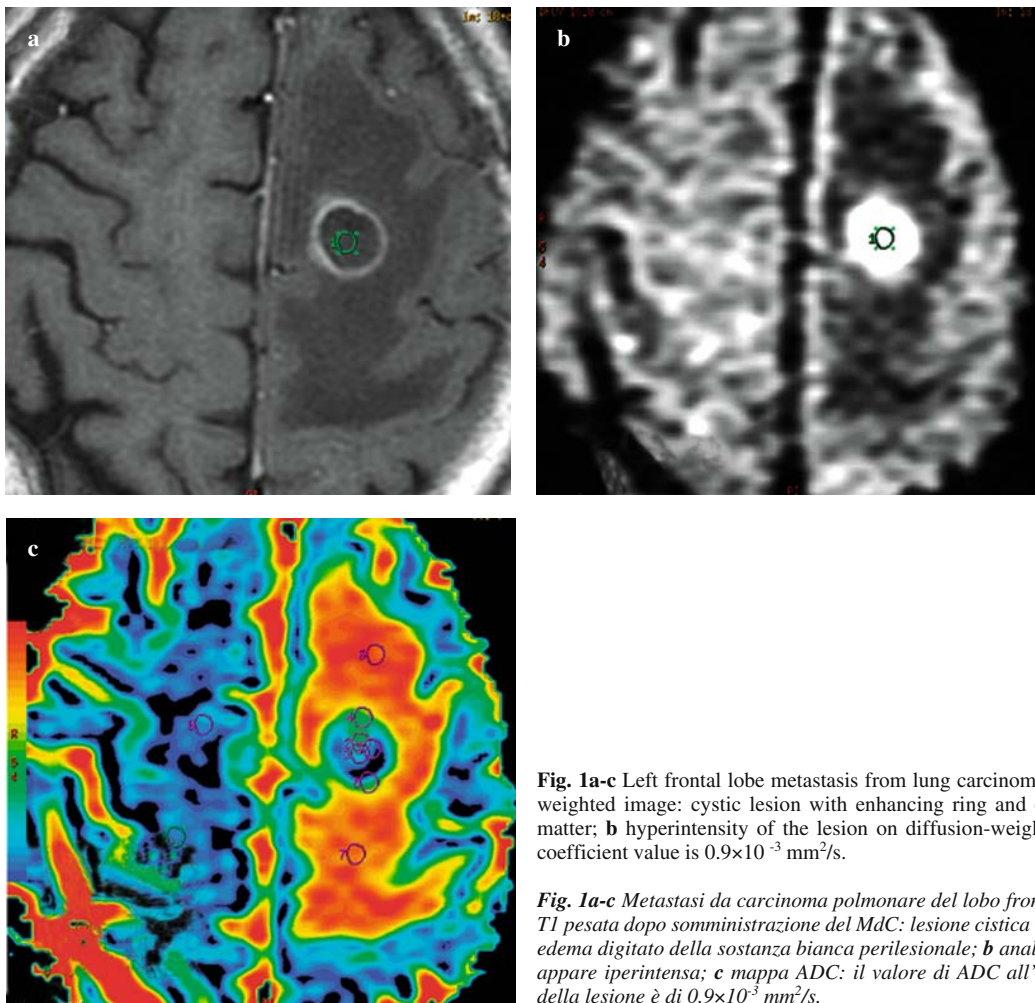


Fig. 1a-c Left frontal lobe metastasis from lung carcinoma. **a** Axial contrast-enhanced T1-weighted image: cystic lesion with enhancing ring and oedema of the contiguous white matter; **b** hyperintensity of the lesion on diffusion-weighted image; **c** apparent diffusion coefficient value is $0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Fig. 1a-c Metastasi da carcinoma polmonare del lobo frontale sinistro. **a** Scansione assiale T1 pesata dopo somministrazione del MdC: lesione cistica con orletto iperintenso e cospicuo edema digitato della sostanza bianca perilesionale; **b** analogo scansione in DWI: la lesione appare iperintensa; **c** mappa ADC: il valore di ADC all'interno della componente cistica della lesione è di $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

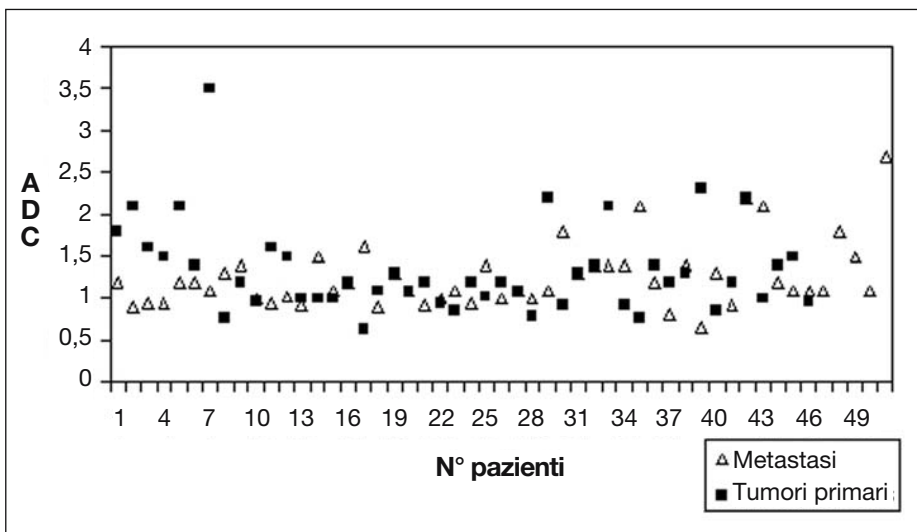


Fig. 2 Distribution of apparent diffusion coefficient values among the various primary and secondary tumours.

Fig. 2 Rappresentazione grafica della distribuzione dei valori di ADC nei vari tipi di tumori, distinti tra tumori cerebrali primitivi e metastasi.

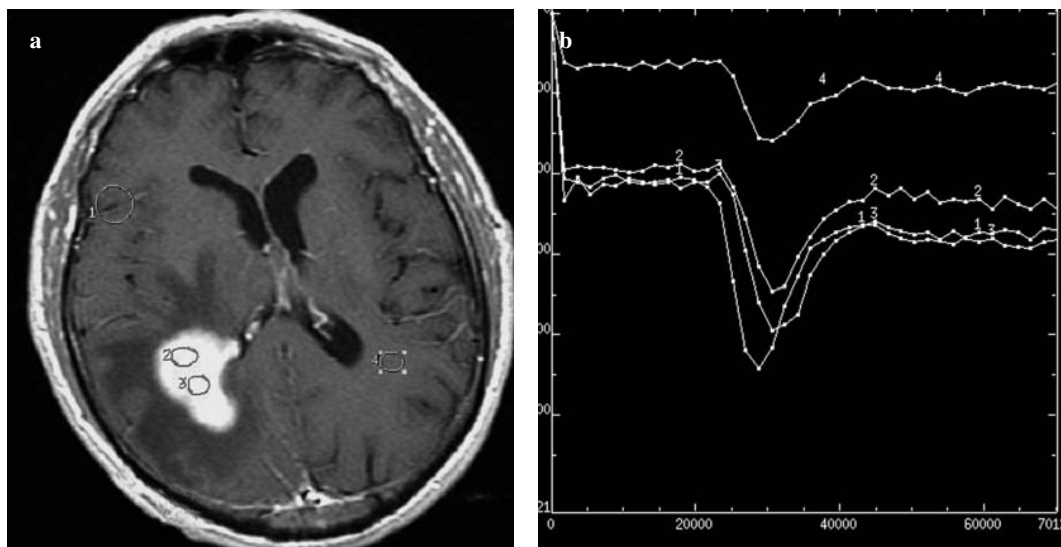


Fig. 3a-c Cerebral lymphoma; right paratrigonal lesion with strong homogeneous enhancement, oedema of contiguous white matter and ventricular dislocation. **a** Contrast-enhanced T1-weighted image; **b** curves of signal decrease in the regions of interest; **c** Relative regional cerebral blood volume (rrCBV) maps. rrCBV value is 1.25.

Fig. 3a-c Linfoma cerebrale primitivo; lesione paratrigonale destra dotata di intenso e omogeneo enhancement e circondata da edema digitato della sostanza bianca adiacente. Il trigono ventricolare risulta compresso. **a** Immagine SE T1 post MdC; **b** grafico delle curve di abbattimento di segnale nelle aree su cui sono state posizionate le ROI; **c** mappa di rrCBV. Il calcolo della rrCBV su questa scansione corrisponde a 1,25.

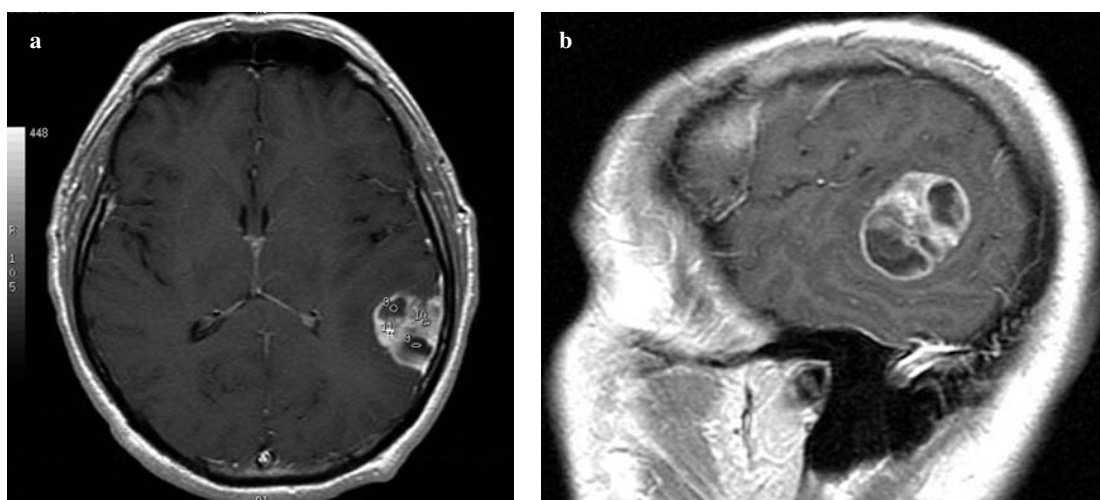


Fig. 4a,b Glioblastoma multiforme of the left temporal lobe. **a** Axial and **b** sagittal contrast-enhanced T1-weighted images. The regions of interest placed over the tumour show high relative regional cerebral blood volume on the solid neoplastic areas.

Fig. 4a,b Glioblastoma multiforme cerebrale temporale sinistro. Scansioni assiale (**a**) e sagittale (**b**) T1 post MdC. Le ROI posizionate sul tumore mettono in evidenza elevati valori di rrCBV nell'area solida della neoplasia.

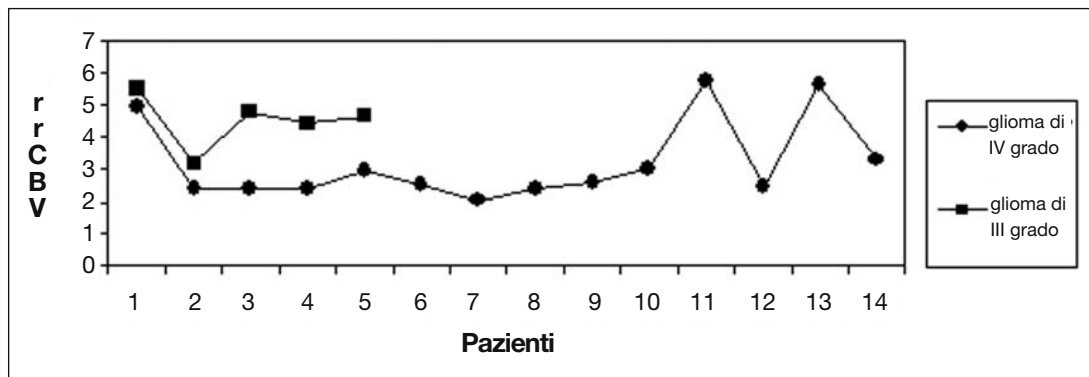


Fig. 5 Comparison of relative regional cerebral blood volume value in high- and low-grade gliomas.

Fig. 5 Confronto dell'rrCBV tra gliomi grado III e grado IV.

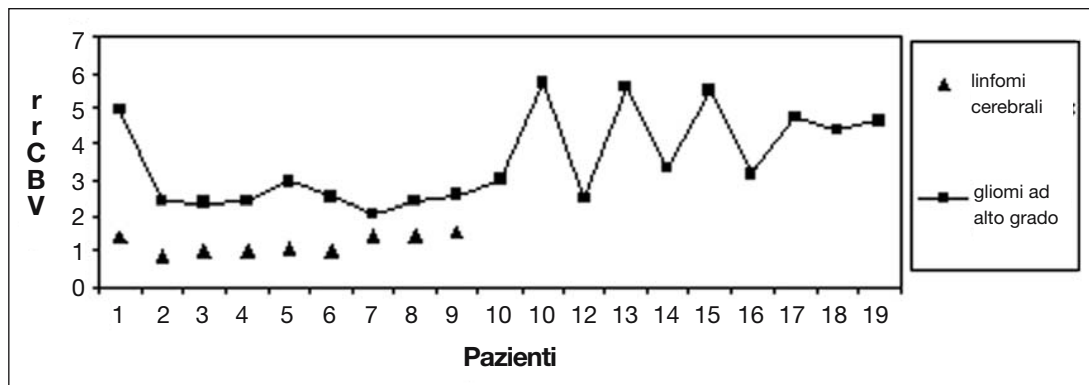


Fig. 6 Comparison of relative regional cerebral blood volume value in high-grade gliomas and cerebral lymphomas.

Fig. 6 Confronto dell'rrCBV tra gliomi ad alto grado e linfomi cerebrali primitivi.

Table 2 Comparison (Student's *t* test) of relative regional cerebral blood volume (rrCBV) in high- and low-grade gliomas

Tumour	Gliomas III–IV	Gliomas II
Number	19	9
Mean	3.5279	1.0878
Standard deviation	1.2971	0.6398
Student's <i>t</i> test	5.3077	
Degree of freedom	26	
<i>p</i> value	0.00001	

Tabella 2 Test *t* di Student: confronto della rrCBV tra gliomi ad alto e a basso grado

Tipo tumore	Gliomi III–IV	Gliomi II
Numerosità campione	19	9
Media	3,5279	1,0878
Deviazione standard	1,2971	0,6398
<i>t</i>	5,3077	
Gradi di libertà	26	
<i>p</i> (livello di significatività)	0,00001	

da 3 meningiomi la cui parte solida, caratterizzata da intensa impregnazione contrastografica, mostrava una rrCBV compresa tra 4 e 6; 1 emangioblastoma (5,3 σ 2,62), 1 papilloma (1,21 σ 0,51), 1 ependimoma (1,5 σ 0,82) e 1 gangliocitoma (1,38 σ 0,59).

Nelle Figure 5 e 6 vengono riportati i confronti tra i valori di perfusione dei gliomi ad alto grado (WHO III-IV) e dei linfomi cerebrali primitivi. I valori di rrCBV relativi ai gliomi a basso grado (II) e quelli ad alto grado (III-IV), così come i valori dei gliomi ad alto grado e quelli dei linfomi sono stati sottoposti a test statistici utilizzando la *t* di Student per dati non appaiati ed i risultati ottenuti vengono riportati nelle Tabelle 2 e 3.

Ventinue delle metastasi encefaliche erano da carcinoma polmonare, mentre le altre erano così ripartite: 7 da tumori dell'apparato uropoietico (6 carcinomi renali e 1 carcinoma della vescica), 7 da carcinoma mammario, 4 da neoplasie dell'apparato digerente, 1 da melanoma e 3 da linfoma. L'rrCBV spaziava in un ampio range di valori (da 0,49 a 6,99) con un valore medio di 2,53 (σ 1,6) (Fig. 7).

Table 3 Comparison (Student's *t* test) of relative regional cerebral blood volume (rrCBV) in high-grade gliomas and cerebral lymphomas

Tumour	High-grade gliomas	
Lymphomas		
Number	19	9
Mean	3.5279	1.1889
Standard deviation	1.2971	0.2461
Student's <i>t</i> test	5.3135	
Degree of freedom	26	
<i>p</i> value	0.00001	

Tabella 3 Test *t* di Student confronto della rrCBV tra gliomi ad alto grado e linfomi cerebrali primitivi

Tipo tumore	Gliomi alto grado	Linfomi
Numerosità campione	19	9
Media	3,5279	1,1889
Deviazione standard	1,2971	0,2461
<i>t</i>	5,3135	
Gradi di libertà	26	
<i>p</i> (livello di significatività)	0,00001	

Discussion

Neuroepithelial tumours, gliomas in particular, are the most frequently occurring brain tumours. The diagnosis is complex. In the majority of cases, morphological imaging is able to differentiate low-grade from diffusely invasive or frankly malignant lesions, which tend to show significant perilesional oedema and intense contrast enhancement.

Discussione

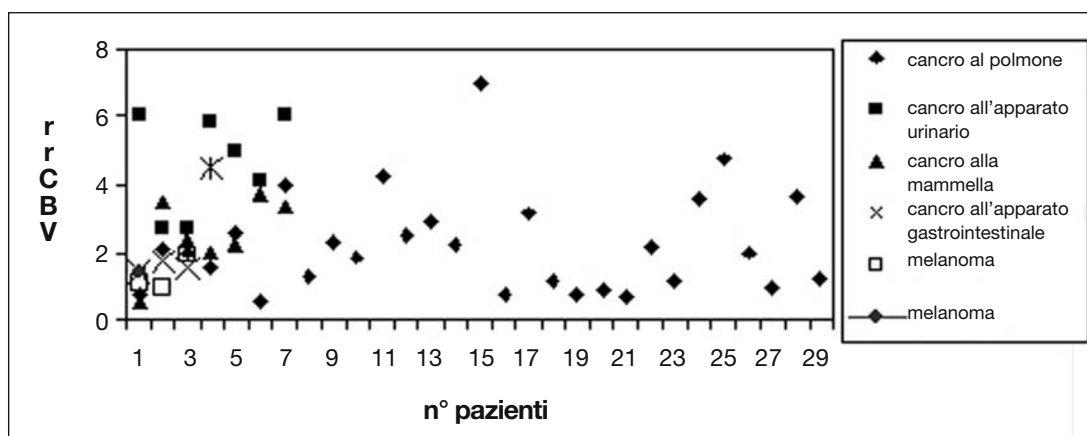
I tumori neuroepiteliali, in particolare i gliomi, rappresentano una causa frequente di tumori dell'encefalo. La diagnosi della malattia è complessa. Gli esami radiologici morfologici sono in grado di differenziare nella maggior parte dei casi le lesioni di basso grado da quelle diffusamente infiltranti o chiaramente maligne che presentano generalmente un significativo edema perilesionale ed un'elevata impregnazione contrastografica. Dean et al. [11] hanno dimostrato che i due più importanti fattori predittivi del grado di malignità di un tumore sono l'effetto massa e la necrosi. Ciò nonostante, non tutte le neoplasie gliali ad alto grado presentano necrosi o effetto massa e circa il 40 % non presenta impregnazione contrastografica [2, 11].

Il problema si complica se teniamo conto di altri due elementi: in primo luogo dell'elevata frequenza delle metastasi cerebrali che si sviluppano in circa il 15%–25% di tutti i pazienti con neoplasie maligne [12] e in secondo luogo dell'aumentata incidenza dei linfomi cerebrali primitivi verificatasi nelle ultime due decadi per aumento della popolazione immunocompromessa in relazione all'incremento del numero di soggetti sottoposti a trapianto d'organo e di quelli con AIDS [13, 14].

La RM convenzionale dimostra molti limiti nella differenziazione tra i diversi gradi di tumori primari neuroepiteliali, le metastasi e i linfomi. Per questo è importante disporre di una metodica diagnostica che permetta, in tempi brevi e con la minor invasività possibile, la diagnosi e il controllo dell'evoluzione [13, 15].

Imaging di diffusione

Le tecniche di diffusione, attraverso la valutazione della mobilità delle molecole d'acqua nei tessuti, è in grado di

**Fig.7** Comparison of relative regional cerebral blood volume among the various types of cerebral metastases.**Fig. 7** Confronto dell'rrCBV tra i vari tipi di metastasi cerebrali.

Dean et al. [11] demonstrated that the two most important predictors of the degree of malignancy of a tumour are mass effect and necrosis. Nevertheless, not all high-grade glial tumours exhibit necrosis or mass effect, and approximately 40% of them are nonenhancing [2, 11].

The issue becomes more complex if we consider two other factors: first, the high frequency of cerebral metastases occurring in around 15%–25% of all patients with malignancies [12], and second, the rising incidence over the past two decades of primary cerebral lymphomas as a result of the increasing number of immunocompromised subjects due to organ transplantations and AIDS [13, 14].

Conventional MR imaging has many limitations in distinguishing among the different grades of primary neuroepithelial tumours, metastases and lymphomas. For this reason, it is important to have access to a diagnostic imaging technique capable of enabling the rapid and noninvasive diagnosis and tumour monitoring [13, 15].

Diffusion imaging

By evaluating the mobility of water molecules in tissue, diffusion imaging can provide diagnostic information in several pathological conditions. In cerebral masses, the role of DWI and ADC mapping in differentiating cystic tumours from abscesses and epidermoid from arachnoid cysts is known and well established [16–18].

The five cystic tumours with hyperintense fluid component on DWI resembled abscesses in appearance, although the ADC values were slightly higher [18, 19]. They were all lung cancer metastases. At histology, the cystic area of these tumours consisted of neoplastic cells floating in mucinous tissue, whereas no haematic content could be identified. The high mucinous content explains the ADC restriction [18–20].

The ADC of the solid component of the tumours showed wide variations without significant differences among the various types of tumour. In most cases, however, ADC values were higher than those of normal healthy tissue. Data showed that among all tumour types, lymphomas have the lowest overall ADC values. In our series, the mean ADC for lymphomas did not exceed $1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a finding in agreement with previous reports [2, 4, 16, 21]. In fact, the extent of oedema strongly affects ADC values, and it is likely that steroid treatment, frequently initiated at presentation in patients with brain tumours, influences the DWI parameters [22].

Perfusion imaging

Brain tumours may stimulate the formation of new vascular networks, and neoangiogenesis is fundamental for tumour growth. The increased metabolic demands of the growing tumour and the resulting hypoxia in large tumours stimulate

fornire informazioni diagnostiche in svariate condizioni patologiche Nel caso di masse cerebrali è noto e consolidato il ruolo delle sequenze DWI e delle mappe dell'ADC nel differenziare i tumori cistici dagli ascessi e le cisti epidermoidi dalle cisti aracnoidee [16–18].

I 5 tumori cistici con componente fluida iperintensa in DWI avevano un aspetto simile a quello degli ascessi, ma con valori di ADC lievemente superiori [18, 19]. Erano tutte metastasi da carcinoma polmonare; all'esame istologico l'area cistica di questi tumori era costituita da tessuto mucinoso nel quale galleggiavano cellule neoplastiche, mentre non era evidenziabile contenuto ematico; l'elevata componente mucinosa spiega la restrizione del coefficiente di diffusione apparente [18–20].

Per quanto concerne l'ADC delle componenti solide dei tumori i dati ottenuti dimostrano un'ampia variabilità di valori senza significativa differenza tra i vari tipi di neoplasie; nella maggior parte dei casi tuttavia i valori di ADC erano superiori rispetto a quelli del tessuto sano normale. Dalla osservazione dei dati emerge che tra tutti i tipi tumorali i linfomi sono quelli che mostrano i valori complessivamente inferiori; in questa casistica la media di ADC per i linfomi non supera mai il valore di $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; questo concorda con i dati della letteratura [2, 4, 16, 21]. In realtà l'entità dell'edema condiziona molto i valori di ADC ed è probabile che il trattamento con farmaci corticosteroidi, frequentemente adottato già all'esordio della clinica nei pazienti con tumori cerebrali, influisca sui parametri ottenuti in DWI [22].

Imaging di perfusione

I tumori cerebrali possono indurre la formazione di nuovi vasi; la neoangiogenesi è fondamentale per la crescita dei tumori. L'aumentata domanda metabolica del tumore in crescita e l'ipossia che si produce all'interno dei grossi tumori stimolano la formazione di citokine responsabili dell'angiogenesi [1]. Questo processo è strettamente correlato con l'aggressività biologica della neoplasia ed è uno dei principali parametri presi in considerazione nel grading istopatologico dei tumori gliali [1]. I vasi neoformati sono anomali sia dal punto di vista istologico sia per quanto riguarda la permeabilità. Queste anomalie vascolari e i cambi nel flusso e nel volume sanguigno possono essere valutati con la RM di perfusione. La misura più frequentemente usata è il rCBV [1, 12]. Gli studi di perfusione con RM possono avvalersi dell'uso di MdC endogeni ed esogeni. La prima tecnica, detta Spin Label, è ancora in fase di studio e prevede di "marcare" i globuli rossi durante il passaggio nei vasi epiaortici e successivamente di valutarne il primo passaggio nel tessuto cerebrale [23]. I MdC esogeni impiegati sono i chelati del gadolinio che non superano normalmente la BEE e quindi si comportano come

the formation of cytokines responsible for angiogenesis [1]. This process is closely related to biological aggressiveness and is one of the main parameters considered in the histopathological grading of glial tumours [1]. The newly formed vessels are anomalous both histologically and in terms of permeability. These vascular anomalies and changes in blood flow and volume can be evaluated with PW MR imaging. The most commonly used parameter is the $rrCBV$ [1, 12]. MR perfusion studies can be performed with endogenous or exogenous contrast material. The first technique, known as spin labelling, is still under development and involves tagging red blood cells during their passage in the epiaortic vessels and subsequently evaluating their first pass within cerebral tissue [23]. Exogenous contrast media are Gd chelates that do not normally cross the BBB and thus behave as intravascular tracers. The contrast agent compartmentalised inside vessels causes, on first pass when concentration is high, a drop in the T2 signal, which is best appreciated in T* gradient-echo sequences that are most heavily affected by magnetic susceptibility effects. The technique is known as dynamic contrast susceptibility imaging (DSCI) [6, 23]. EPI sequences are normally used, which allow the study of a large cerebral volume and offer the advantage of having high temporal resolution. The contrast medium must be administered as a bolus with a high flow rate and high concentration to increase its compactness. In this study, we used 0.15 mmol/kg of 1 M Gd administered at a rate of 5 ml/s. Studies comparing different Gd concentrations have demonstrated that at the same dose levels, the use of 1 M Gd increases the first-pass magnetic susceptibility effect, leading to curves with higher peaks [24–26].

One of the problems arising when evaluating concentration curves with DSCI is leakage of contrast material into the extravascular space, which occurs in pathological conditions accompanied by BBB abnormalities. This problem can be overcome by administering a small dose of contrast material (0.05 mmol/kg) approximately 5 min before initiating perfusion imaging [6, 8, 27].

Because the $rCBV$ values obtained by applying the negative enhancement integral are not absolute, a standard reference is required to enable comparisons among different patients. This could be the $rCBV$ obtained at the level of the contralateral white matter, or ipsilateral normal white matter in the case of lesions affecting both cerebral hemispheres. This provides the $rrCBV$ value, which is calculated with the formula $rrCBV=rCBVp/rCBVn$ [10].

The results obtained in our series allow us to make a few concluding remarks. If we consider glial tumours, there are statistically significant differences ($p<0.0001$) between the $rrCBV$ value of low- and high-grade gliomas (Table 2). The $rrCBV$ values are higher in the high-grade tumours, and this is related to the presence of extensive areas of marked

traccianti intravascolari. Il MdC compartmentalizzato all'interno dei vasi determina, al primo passaggio, quando la concentrazione è elevata, un abbattimento del segnale T2, meglio valutabile utilizzando sequenze gradient-echo T2, che maggiormente risentono degli effetti di suscettibilità magnetica; questa tecnica è denominata con l'acronimo DSCI (dynamic contrast susceptibility imaging) [6, 23]. Vengono abitualmente utilizzate sequenze EPI che permettono di studiare un esteso volume cerebrale ed offrono il vantaggio di un'elevata risoluzione temporale. Il MdC deve essere somministrato a bolo, utilizzando un flusso ed una concentrazione elevati per rendere il bolo più compatto. In questo studio è stato utilizzato gadolinio (Gd) alla concentrazione 1 M somministrato a 5 ml/s con una dose pari 0,15 mmol/kg; diversi studi condotti comparando concentrazioni diverse di gadolinio, hanno dimostrato che l'impiego di Gd 1 M, a parità di dose iniettata, aumenta l'effetto di suscettibilità magnetica al primo passaggio per cui si ottengono curve con picco più elevato [24–26].*

Uno dei problemi che insorge nella valutazione delle curve di concentrazione con effetto DSCI è rappresentato dallo stravasamento di MdC nello spazio extravascolare che si verifica in quelle condizioni patologiche che si accompagnano ad alterazione della BEE. Un artificio per ovviare a questo problema è quello di somministrare una piccola dose di MdC (0,05 mmol/kg) circa 5 minuti prima dell'acquisizione perfusionale [6, 8, 27].

I valori di $rCBV$, ottenuti applicando l'integrale di enhancement negativo, non sono assoluti; pertanto, per poter effettuare il confronto tra pazienti diversi, è necessario utilizzare un riferimento standard che può essere rappresentato dal valore di $rCBV$ ottenuto a livello della sostanza bianca controlaterale alla lesione o della sostanza bianca sana omolaterale in caso di lesioni che interessano entrambi gli emisferi cerebrali. Si ottiene in tal modo l' $rrCBV$ che si calcola con la seguente formula $rrCBV=rCBVp/rCBVn$ [10].

Dai risultati ottenuti in questa casistica si possono trarre alcune considerazioni. Se si considerano i tumori della serie gliale emergono delle differenze statisticamente significative ($p<0,0001$) del valore di $rrCBV$ tra gliomi a basso grado e gliomi ad alto grado (Tabella 2). I valori di $rrCBV$ sono più elevati nelle forme ad alto grado e questo correla con la presenza di estese zone con marcata neoangiogenesi [28]. Da una più dettagliata disamina dei dati è possibile inoltre evidenziare come i gliomi di grado III abbiano valori di $rrCBV$ superiori a quelli dei GBM (Fig. 6). Questo dato probabilmente trova una spiegazione nel fatto che i GBM hanno una struttura più disomogenea e presentano estese zone di necrosi che corrispondono ad aree poco vascolarizzate. Pertanto se si fa la media del $rCBV$ posizionando ROI all'interno di tutto il tumore, ne deriva una riduzione complessiva dei valori di $rrCBV$ nei tumori più necro-

neoangiogenesis [28]. A more detailed analysis of results indicates that grade III gliomas have higher rrCBV values than do GBM (Fig. 6). This is most likely explained by the fact that that GBM have a more heterogeneous structure and extensive areas of necrosis corresponding to poorly vascular areas. So, if the rCBV is averaged by placing ROIs over the entire tumour area, the rrCBV will be reduced in tumours with a greater necrotic component. In reality, when small ROIs are placed over the tumour area, it is possible to ascertain that there is extreme heterogeneity among the measured rrCBV values. This reflects the histological findings. For this reason, it has been suggested that rrCBV maps be used as a guide for stereotactic biopsies in addition to conventional imaging [29].

When comparing high-grade gliomas with lymphomas, for which the differential diagnosis with conventional MR imaging may prove problematic, the perfusion values in our study yield statistically significant results ($p < 0.0001$). All lymphomas were characterised by a low rrCBV value, constantly lower than 2 (the maximum value observed was 1.53), whereas the majority of high-grade gliomas had high rrCBV values. Using a value of 1.6 as a cutoff value, all high-grade gliomas are above that mark and all lymphomas are below. The possibility of discriminating among high-grade glial tumours and lymphomas is consistent with previous reports [15, 20].

Gliomatosis cerebri constitute a distinct category. In this study there were only two cases, both of which had low rrCBV values similar to those of lymphomas and low-grade tumours. This finding relates to the reduced microvasculature of these tumours, the high grading of which is dependent on their large size. The differential diagnosis between lymphomas and gliomatosis is, however, straightforward at conventional MR imaging and based on morphology and tumour extension [30, 31].

With regard to metastases, no statistically significant differences were seen in the perfusion values of the various types of metastases. The data show wide variability, with the lowest rrCBV values seen in metastases from lymphomas and some cases of metastases from breast or lung cancer. This finding could, in part at least, be related to the treatment the patients received for the primary tumours.

Our data do not allow us to draw any conclusion about the other types of primary brain tumour owing to the small number of such tumours. The high rrCBV values seen in meningiomas, however, are in line with previous reports [15, 26].

Conclusions

Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in patients with brain tumours provide additional information that

in realtà quando si applicano ROI di piccole dimensioni all'interno dell'area tumorale è possibile verificare che esiste una estrema eterogeneità dei valori di rrCBV misurati. Questo corrisponde a quanto riscontrabile anche all'esame istologico. Per questo motivo è stato ipotizzato di utilizzare oltre all'imaging convenzionale anche le mappe di rrCBV come guida per effettuare le biopsie stereotassiche [29].

Se si confrontano i gliomi ad alto grado con i linfomi, per i quali la diagnosi differenziale con l'RM convenzionale può talvolta essere problematica, possiamo vedere come in questo studio i valori di perfusione diano risultati statisticamente significativi ($p < 0,0001$). Tutti i linfomi erano caratterizzati da un valore di rrCBV basso, sempre inferiore a 2 (il valore massimo riscontrato è stato di 1,53), mentre la maggior parte dei gliomi ad alto grado aveva valori di rrCBV elevati. Utilizzando il valore di 1,6 come cut-off tutti i gliomi ad alto grado sono sopra tale linea e tutti i linfomi al di sotto. La possibilità di discriminare tra tumori gliali ad alto grado e linfomi concorda con quanto già riportato da altri studi [15, 20].

Un discorso a parte va fatto per le gliomatosis cerebri. In questo studio sono compresi solo due casi, ed entrambi hanno bassi valori di rrCBV, simili a quelli dei linfomi e dei tumori low-grade; questo dato correla con la ridotta microvascolarizzazione di questi tumori il cui grading elevato è dato dalla elevata estensione. La diagnosi differenziale tra linfomi e gliomatosis è tuttavia agevole allo studio RM convenzionale sulla base della morfologia e dell'estensione del tumore [30, 31].

Per quanto concerne le metastasi non sono invece state riscontrate differenze statisticamente significative dei valori di perfusione tra i vari tipi di metastasi. I dati ottenuti oscillano su un ampio range; i valori di rrCBV risultano più bassi nelle localizzazioni da linfoma ed in alcuni casi di metastasi da carcinoma del polmone o della mammella; quest'ultimo dato potrebbe essere correlato, almeno in parte, alle terapie a cui tali soggetti erano sottoposti per il tumore d'origine.

Da questo studio non è possibile trarre considerazioni sugli altri tipi di tumori primitivi cerebrali per l'esiguità numerica. I valori elevati di rrCBV riscontrati nei meningiomi sono in linea con quanto riportato in letteratura [15, 26].

Conclusioni

Le tecniche di diffusione e di perfusione con RM se utilizzate nei pazienti con tumore cerebrale forniscono informazioni non ottenibili con l'esame convenzionale, possono essere eseguite a completamento dell'esame convenzionale utilizzando lo stesso contrasto e con un minimo aumento del tempo di esecuzione.

cannot be obtained with conventional MR. The two techniques can be performed as a complement to conventional MR using the same contrast material and with only a minimal increase in examination times.

DWIs are highly important for the diagnosis of cystic masses but do not appear to have any role in tumour characterisation. PWIs provide additional elements that improve the differential diagnosis especially between low- and high-grade gliomas and lymphomas. Both are proposed as promising techniques for managing brain tumours. The information about microvasculature offered by PWI can serve to guide biopsies by indicating the most aggressive areas. Should DWI and PWI prove superior to conventional imaging, they could be used to monitor patients undergoing treatment to obtain an earlier evaluation of response to chemo- or radiotherapy and guide the clinician's treatment choices.

Acknowledgements We thank the radiology technicians M. Nigro, G. Dazzo and S. Aurelio for their valuable collaboration.

Le immagini DWI hanno rilevante importanza nella diagnosi delle masse cistiche, mentre non sembrano avere un ruolo nella caratterizzazione dei tumori. Lo studio di perfusione fornisce elementi aggiuntivi per migliorare la diagnosi differenziale soprattutto tra gliomi a basso e alto grado e tra gliomi ad alto grado e linfomi. DWI e PWI inoltre si propongono come tecniche promettenti nel management dei tumori cerebrali: il dato relativo alla microvascolarizzazione offerto dalla PWI potrebbe servire come guida al prelievo biotico, indicando le aree maggiormente aggressive. In secondo luogo, le tecniche di diffusione e perfusione potrebbero essere utilizzate nel monitoraggio dei pazienti in terapia per valutare, se risultassero superiori rispetto alla metodica convenzionale, più precocemente le risposte a chemio o radioterapia e quindi indirizzare il clinico nelle scelte terapeutiche.

Ringraziamenti Si ringraziano i TSRM Maura Nigro, Giuseppe Dazzo e Aurelio Santaniello per la loro preziosa collaborazione.

Conflict of interest statement The authors declare that they have no conflict of interest to the publication of this article.

References/Bibliografia

- Zonari P, Baraldi P, Crisi G (2007) Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasm: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 49:795–803
- Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP (2006) Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 239:632–649
- Bulakbsi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A et al (2005) Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging and metastatic solitary malignant brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:2187–2199
- Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I et al (2005) High-grade and low grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 60:493–502
- Nadal Desbarats L, Herlidou S, De Marco G et al (2003) Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magn Reson Imaging* 21:645–650
- Sorensen AG, Reimer P (2001) *Imaging RM di perfusione cerebrale. Principi ed applicazioni correnti. CIC edizioni internazionali, Roma*
- Vonken EPA, Van Osch MJP, Willems PWA et al (2000) Repeated quantitative perfusion and contrast permeability measurement in the MRI examinations of a CNS tumor. *Eur Radiol* 10:1447–1451
- 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
- Provenzale JM (2007) Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR Am J Roentgenol* 188:11–23
- Kremer S, Grand S, Rémy C et al (2004) Contribution of dynamic contrast MR imaging to differentiation between dural metastasis and meningioma. *Neuroradiology* 46:642–648
- Dean BL, Drayer BP, Bird CR et al (1990) Gliomas, classification with MR imaging. *Radiology* 174:411–415
- Essing M, wASchkies M, Wenz F et al (2003) Assessment of brain metastases with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging: initial results. *Radiology* 228:193–199
- Rollin N, Guyoat J, Steichenberger N et al (2006) Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intracranial brain tumors. *Neuroradiology* 48:150–159
- Cha S, Knopp EA, Johnson G et al (2002) Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR. *Radiology* 223:11–29
- 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
- Kitis O, Altay H, Calli C et al (2005) Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol* 55:393–400
- Bükte Y, Paksoy Y, Genç E, Uca AU (2005) Role of diffusion-weighted MR in differential diagnosis of intracranial cyst lesions. *Clin Radiol* 60:375–383
- Park SH, Chang KH, Song IC et al (2000) Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. *Neuroradiology* 42:716–721
- Greco-Crasto S, Soffietti R, Rudà R et al (2007) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and ADC maps in the diagnosis of intracranial cystic or necrotic lesions. A retrospective study on 49 patients. *Neuroradiol J* 20:666–675

20. Hartman M, Jansen O, Heiland S et al (2001) Restricted diffusion within ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1738–1742
21. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S et al (2006) Advanced MR imaging. Techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *RadioGraphics* 26:S173–S189
22. Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA et al (2006) Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with high-grade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:402–408
23. Forsting M, Weber J (2004) MR perfusion imaging: a tool for more than stroke. *Eur Radiol* 14(Suppl 5):M2–M7
24. Tombach B, Heindel W (2002) Value of 1.0-M gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol. *Eur Radiol* 12:1550–1556
25. Benner T, Reimer P, Erb G et al (2000) Cerebral MR perfusion imaging: first clinical application of a 1 M gadolinium chelate (Gadovist 1.0) in a double-blinded randomized dose-finding study. *J Magn Reson Imaging* 12:371–380
26. Hakyemez B, Yildirim N, Erdogan C et al (2006) Meningiomas with conventional MRI findings resembling intraaxial tumors: can perfusion-weighted MRI be helpful in differentiation? *Neuroradiology* 48:695–702
27. 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
28. 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
29. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR (2000) Perfusion MR imaging of brain neoplasm. *AJR Am J Roentgenol* 174:1147–1175
30. Yang S, Wetzel S, Law M et al (2002) Dynamic contrast-enhanced MR imaging of gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:350–355
31. Yu A, Li K, Li H (2006) Value of diagnosis and differential diagnosis of MRI and MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *Eur J Radiol* 59:216–221