

DYNAMICKÉ POSTKONTRASTNÍ T1 ZOBRAZENÍ 3T-MR PERITUMORÁLNÍ BÍLÉ HMOTY – MOŽNOSTI ROZLIŠENÍ GLIOBLASTOMU A MOZKOVÝCH METASTÁZ

DYNAMIC T1-CONTRAST-ENHANCED 3T-MRI OF PERITUMORAL WHITE
MATTER IN DIFFERENTIATION BETWEEN GLIOBLASTOMAS AND METASTASES

původní práce

Radek Tupý¹
Jiří Ferda¹
Jan Kastner¹
Vladimír Příbáň²
Ondřej Hes³
Samuel Vokurka⁴

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

²Neurochirurgická klinika LF UK
a FN, Plzeň

³Šiklův ústav patologie LF UK a FN,
Plzeň

⁴Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 9. 2017.

Korespondenční adresa:

MUDr. Ing. Radek Tupý
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: tupyr@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem institucio-
nálního výzkumu MZ ČR 00669806
Fakultní nemocnice v Plzni a projek-
tem výzkumu Univerzity Karlovy –
projekt P36.

Hlavní stanovisko práce

Mozkové metastázy a glioblastomy jsou nejčas-
tější maligní onemocnění mozku. Jejich vzájemné
odlišení před operačním výkonem umožňuje volit
adekvátní předoperační přípravu a strategii samot-
ného chirurgického výkonu.

SOUHRN

**Tupý R, Ferda J, Kastner J, Příbáň V, Hes O,
Vokurka S. Dynamické postkontrastní
T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé
hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu
a mozkových metastáz**

Úvod, cíl: Ověřit rozdílné změny v peritu-
morální bílé hmotě glioblastomů a metastáz
pomocí dynamického postkontrastního zob-
razení s využitím GRE-T1 (DCE-MR) na 3T
přístroji.

Metodika: Retrospektivní srovnávací
analýza dospělých pacientů s glioblastomem
(n = 46) a mozkovými metastázami (n = 21).
Vyšetření zahrnovalo konvenční 3T-MR vy-
šetření a dynamickou postkontrastní studii
DCE-MR s kontinuálním měřením 25 sad dat
GRE-T1. Parametry iAUC (initial area under the
curve) a K^{trans} (transfer constant) v peritu-
morální bílé hmotě byly hodnoceny pomocí
programu Tissue 4D syngo (Siemens).

Výsledky: Statisticky významně vyš-
ší hodnoty relativních (normalizovaných)
iAUC a K^{trans} parametrů byly pozorovány
v peritumorální bílé hmotě glioblastomů
oproti metastázám: 2,35 (SD 1,36) a 2,08
(SD 1,35) vs. 0,98 (SD 0,36) a 1,16 (SD 0,36),
 $p < 0,001$ a $p = 0,02$.

Major statement

Brain metastases and glioblastomas are the most
common malignant brain diseases. Their differential
diagnosis prior to surgery allows appropriate pre-
-operative preparation and strategy of the surgical
procedure.

SUMMARY

**Tupý R, Ferda J, Kastner J, Příbáň V, Hes O,
Vokurka S. Dynamic T1-Contrast-En-
hanced 3T-MRI of peritumoral white mat-
ter in differentiation between glioblasto-
mas and metastases**

Aim: To verify difference in peritumoral
white matter nearby glioblastomas and
metastatic tumors in dynamic contrast en-
hanced (DCE-MRI) 3T-MRI using GRE-T1
techniques.

Methods: Retrospective comparative
study of adults with glioblastoma (n = 46)
and brain metastases (n = 21). Conven-
tional 3T-MRI and DCE-MRI continuously
detecting 25 acquisitions of GRE-T1. The
iAUC (initial area under the curve) and K^{trans}
(transfer constant) in peritumoral regions
of the white matter were evaluated using T1
pharmacodynamic modeling software.

Results: Statistically significantly high-
er iAUC and K^{trans} values were observed in
peritumoral white matter near glioblastomas
vs. metastases: 2.35 (SD 1.36) and 2.08 (SD
1.35) vs. 0.98 (SD 0.36) and 1.16 (SD 0.36),
 $p < 0.001$ and $p = 0.02$.

Conclusion: In comparison to K^{trans} , the
iAUC obtained by DCE-MRI is more suit-

Závěr: Hodnota iAUC v porovnání s K^{trans} získaná pomocí DCE-MR lépe koreluje s předpokládanými změnami v peritumorální bílé hmotě a jeví se jako více spolehlivá metoda v detekci glioblastomů. Zvýšená iAUC v blízkosti tumoru většinou ukazuje na postižení glioblastomem, nicméně nízká hodnota tohoto parametru jej zcela nevyklučuje.

Klíčová slova: glioblastom, magnetická rezonance, metastáza, mozek.

able to assess glioblastomas. Increased iAUC nearby tumor mostly indicates glioblastoma, however, low level does not exclude it.

Key words: brain, glioblastoma, magnetic resonance imaging, neoplasm metastasis.

ÚVOD

Mozkové metastázy (MT) jsou nejběžnějšími mozkovými tumory v dospělosti, reprezentují 9–17 % všech nádorů mozku (1) a v posledních desetiletích je pozorován nárůst jejich záchyty nejspíše v důsledku lepších výsledků léčby primárních nádorů s delší dobou přežívání pacientů a zlepšení možností detekce a diagnostiky metastatického postižení mozku. Karcinom plic, prsu, kolorekta, ledvin a maligní melanom jsou nejtypičtějším zdroji těchto metastáz (2, 3). Glioblastoma multiforme (GBM) – nejagresivnější podtyp neuroepiteliálních nádorů podle WHO klasifikace nádorů – je nejčastějším primárním nádorem mozku (4). GBM zastupuje 70–80 % primárních maligních nádorů mozku u dospělých s incidencí 3,2/100 000 obyvatel ročně (5, 6). Včasná detekce a odlišení glioblastomu a mozkových metastáz podmiňuje možnost včasné a velmi důležité rozvahy nad dalším směřováním diagnostických a léčebných možností nádorového postižení a tím přispívá k více efektivní zdravotní péči.

METODIKA

Soubor

Retrospektivní srovnávací studie jednoho centra zahrnující skupinu 67 dospělých pacientů (31 mužů, 36 žen) s mediánem věku 62 (35–84) let s histopatologicky potvrzeným glioblastomem ($n = 46$) nebo mozkovou metastázou ($n = 21$) karcinomu plic ($n = 6$), melanomu ($n = 6$), karcinomu prsu ($n = 4$), kolorekta ($n = 2$), ledviny ($n = 2$) a leiomyosarkomu ($n = 1$). Před chirurgickým výkonem podstoupil každý pacient vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) v našem centru v období 3/2012 až 1/2015. Pacienti bez zřejmých kontrastně se sytících lézí nebo s akutním zakrvácením do lézí nebyli do analýzy zařazeni.

Technika

Vyšetření byla provedena na 3T-MR (Skyra, Siemens, Erlagen, Germany) s použitím 20-kanálové „phased-array“ hlavové cívkvy. Standardní vyšetřovací protokol zahrnoval transverzální T2 vážené TSE (turbo spin echo) zobrazení, transverzální T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) vážené zobrazení,

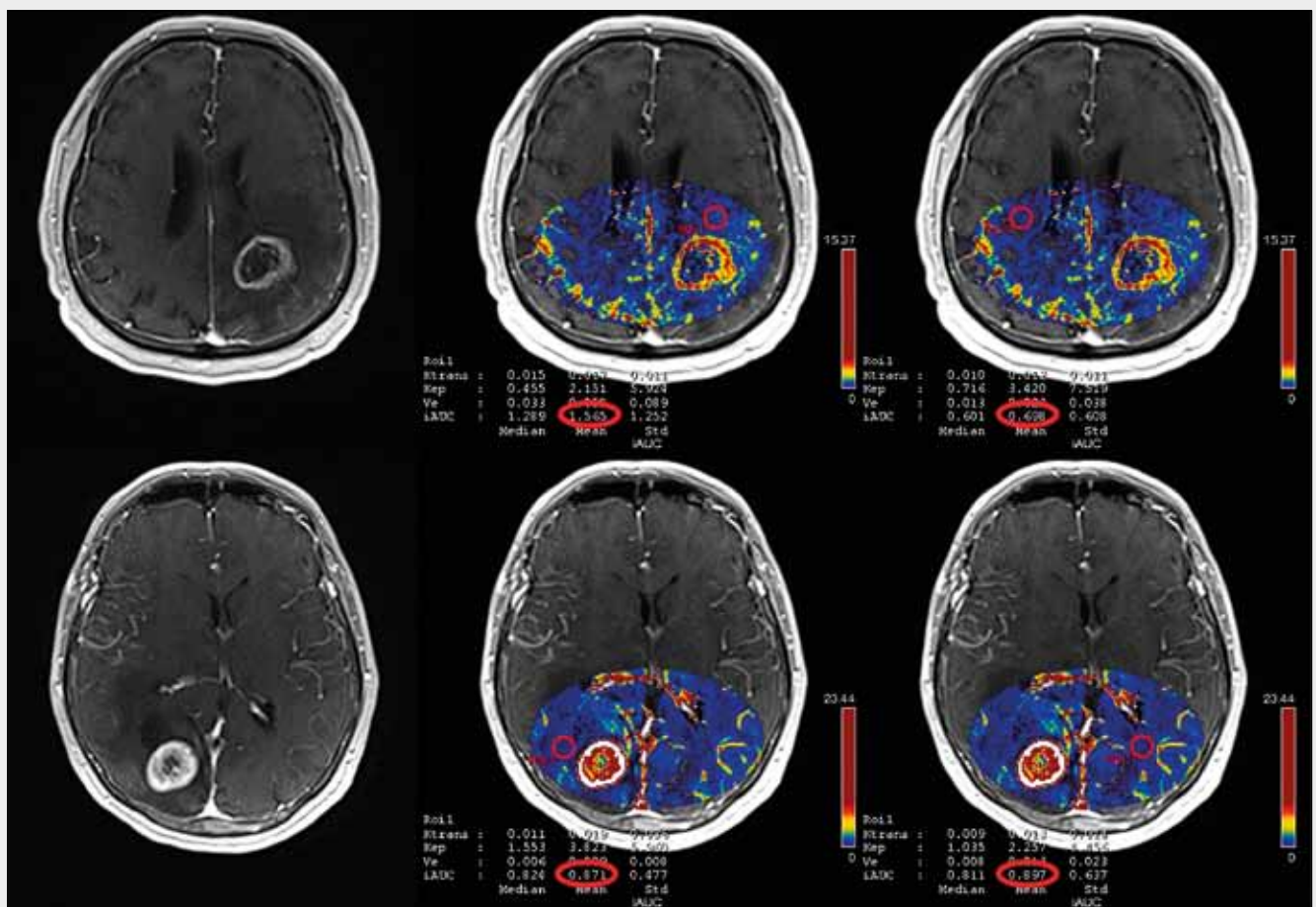
sagitální T1 SE (spin echo) vážené zobrazení a transverzální difuzně vážené DWI (diffusion weighted imaging). Dynamická postkontrastní studie DCE (dynamic contrast enhanced) byla provedena po i.v. podání kontrastní látky gadoterat-meglumin (Dotarem, Guerbet, Francie) v dávce 0,1 mmol/kg (=0,2 ml/kg) a s rychlostí aplikace 2 ml/s. DCE zahrnovala kontinuální měření 25 sad T1 váženého zobrazení gradientního echa (GRE) VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination imaging) v transverzální rovině s těmito parametry: TR/TE 5,1/1,9 ms, FoV 199 × 220 mm, matrix 232 × 256, rozměry voxelu v transverzální rovině 0,86 × 0,86 mm, tloušťka řezu 3 mm, časové rozlišení 6,3 s. Zobrazení DCE bylo následováno transverzálním T1 váženým zobrazením MP-RAGE (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo 3D).

Zpracování dat a statistika

Kvantitativní perfuzní analýza byla kalkulována s využitím programu Tissue 4D syngo (Siemens). Hodnoty parametru iAUC (initial area under the curve) – dominantně reprezentuje vaskularizaci a parametru K^{trans} (transfer constant) – dominantně reprezentuje permeabilitu, byly měřeny v kruhové oblasti zájmu ROI (region of interest) o průměru 10 mm s lokalizací v peritumorální bílé hmotě se vzdáleností 5 mm mezi hranicí ROI a hranicí kontrastně se sytící léze, přičemž ROI byla volena tak, aby nezahrnovala šedou hmotu mozkovou a žádnou viditelnou cévu. Naměřené hodnoty v peritumorální ROI byly dány do poměru (normalizovány) s hodnotami naměřenými na stejném řezu, ale v oblasti ROI v nepostížené zdravé bílé hmotě kontralaterální hemisféry (obr. 1) a tyto poměrné relativní (normalizované) hodnoty iAUC a K^{trans} byly následně statisticky analyzovány. Normální signální charakteristiky zdravé nepostížené kontralaterální oblasti bílé hmoty byly verifikovány kontrolou zobrazení všech sekvencí MR protokolu. Statistická analýza byla provedena s využitím unpaired *t*-testu statistického programu GraphPad InStat (GraphPad Software) a hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za ukazatel statisticky významného rozdílu.

VÝSLEDKY

iAUC a K^{trans} byly většinou zvýšené v peritumorální oblasti glioblastomů. V případě metastáz byly iAUC a K^{trans} většinou



▲ Obr. 1

Obr. 1. Zobrazení glioblastomu (horní řada) a metastázy karcinomu prsu (dolní řada); T1 VIBE zobrazení s kontrastním syčením prstenčích lézí (nalevo), T1 VIBE fúze s mapou iAUC s ROI lokalizací peritumorálně (uprostřed) a kontralaterálně ve zdravé bílé hmotě (napravo)
 Fig 1. Glioblastoma (upper row) and breast cancer metastase imaging (lower row); T1 VIBE image with contrast enhanced ring lesions (on the left hand side), T1 VIBE fusions with maps of iAUC with ROI location in peritumoral (in the middle) and contralateral healthy white matter area (on the right hand side)

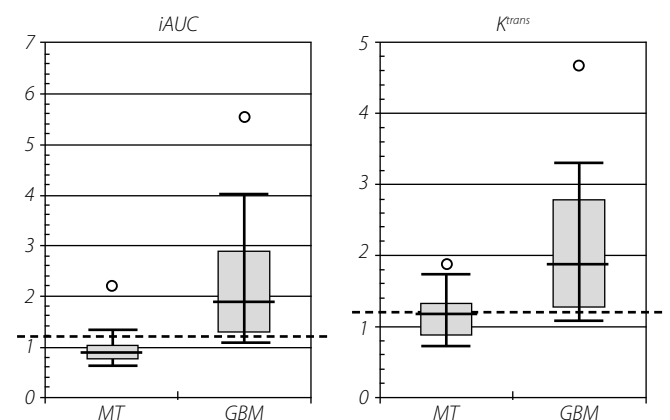
lehce snížené nebo obdobné k absolutním hodnotám z kontralaterálních nepostížených zdravých oblastí bílé hmoty (obr. 1 a 2). Statisticky významně vyšší poměrové hodnoty relativních (normalizovaných) iAUC a K^{trans} parametrů byly pozorovány v peritumorální bílé hmotě glioblastomů ve srovnání s metastázami: 2,35 (SD 1,36) a 2,08 (SD 1,35) vs. 0,98 (SD 0,36) a 1,16 (SD 0,36), $p < 0,001$ a $p = 0,02$.

Hodnota 1,2 a více pro relativní (normalizované) iAUC a K^{trans} parametry byla arbitrárně definována jako hodnota rozhodná pro glioblastomy a indikující o 20 % vyšší hodnotu analyzovaných parametrů ve srovnání se zdravou bílou hmotou. U glioblastomů a při takovémto hodnocení parametrů iAUC a K^{trans} bylo celkem 34/46 a 37/46 označených případů skutečně pozitivních, s hodnotou senzitivity 73,9 % a 80,4 %, specifity 85,7 % a 52,4 %, s pozitivní prediktivní hodnotou 91,89 % a 78,7 %, a negativní prediktivní hodnotou 60 % a 55 %.

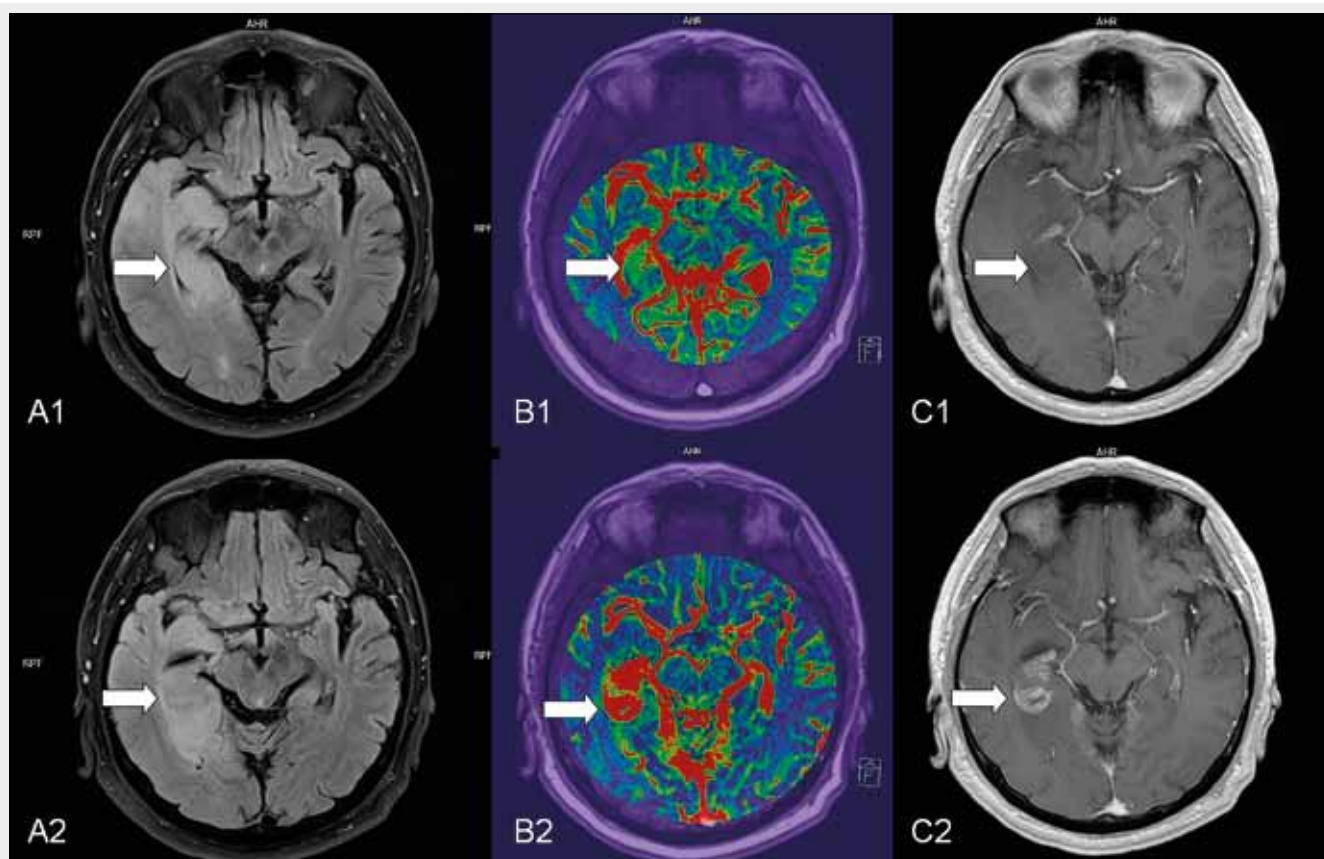
DISKUSE

Bez ohledu na výraznou heterogenitu primárních tumorů jsou jejich metastázy do mozku většinou ostře ohraničené

proti okolní tkáni. Nejhlubší infiltrace maligními metastatickými buňkami do okolní tkáně mozku bývají pozorová-



Obr. 2. Distribuce relativních (normalizovaných) hodnot iAUC a K^{trans} měřených v peritumorální oblasti mozkových metastáz (MT) a glioblastoma multiforme (GBM)
 Fig. 2. Distribution of relative (normalized) values of iAUC and K^{trans} measured in peritumoral area of brain metastases (MT) and glioblastoma multiforme (GBM)



▲ Obr. 3

Obr. 3. Zobrazení vývoje ložiska glioblastomu, T2 FLAIR (A), iAUC (B), T1 FLASH s k.l. i.v. (C); horní řada: šipka označuje oblast lokálně zvýšené hodnoty iAUC bez kontrastně se sytícího ložiska; dolní řada: na kontrole po 3 měsících ve stejné lokalizaci již ložisko zřetelně porušené hematoencefalické bariéry

Fig. 3. Glioblastoma development imaging. T2 FLAIR (A), iAUC (B), T1 FLASH contrast enhanced (C); upper row: the arrow shows the area with high iAUC without contrast enhancement; lower row: the same location 3 months later – well defined tumor lesion with brain-blood barrier disruption

ny v případě malobuněčného karcinomu plic a melanomu, nicméně vzdálenosti průniku nepřesahují přibližně 1 mm od makroskopicky definovaných okrajů metastáz (7, 8). Obvykle také bývá přítomen v okolí metastáz vazogenní edém, který může vést ke snížení krevní perfuze v závislosti na míře edému. Naproti tomu pro glioblastomy je typický velmi agresivní infiltrativní růst (9). Maligní buňky glioblastomu infiltrují individuálně nebo v malých skupinách většinou podél myelinizovaných vláken traktů v bílé hmotě, v perivaskulárních, perineuronálních a subpiálních prostorách a tyto buňky mohou být histopatologicky zastižitelné dokonce i několik centimetrů od anatomicky definovaného vlastního nádoru nebo i v kontralaterální hemisféře (10, 11). Pro glioblastom je dále typická také vysoká exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), proto bývá v glioblastomu pozorována zvýšená vazodilatace, neovaskularizace a vysoká mikrovaskulární permeabilita cév (12, 13). Míra neovaskularizace podmiňuje biologickou agresivitu nádoru. Konvenční dynamické MR zobrazení s podáním kontrastní látky využívá u nádorů mozku efektu porušené hematoencefalické bariéry. Proto kontrastní syčení není přítomné v celém nádoru, ale pouze v oblastech se zachovaným cévním zásobením a současně porušenou hematoencefalickou bariérou. Díky tomu se glioblastom ve většině případů zobrazuje jako nehomogenně

se sytící prstenčité ložisko s lemem nepravidelné šíře okolo centrální nekrózy.

Difúzní infiltrace nádorovými buňkami v mozkové tkáni v blízkosti tumoru sice nezpůsobuje poruchu hematoencefalické bariéry a únik kontrastní látky do intersticia mozkové tkáně, neprojeví se tedy kontrastním syčením, ale může vést k vaskulárním změnám (vazodilatace, neovaskularizace), které se projeví zvýšenou perfuzí (14, 15). Změny perfuzních parametrů v okolí glioblastomu jsou detekovatelné dynamickým postkontrastním zobrazením a jsou nepřímou známkou jeho infiltrativního růstu (16). Uvedené změny pravděpodobně předcházejí rozvoji makroskopicky definovaného ložiska tumoru s porušenou hematoencefalickou bariérou. Tento předpoklad je podpořen záchytem sedmi případů ve sledovaném souboru, kdy v místě lokálního zvýšení perfuzních parametrů došlo na kontrole s časovým odstupem k růstu glioblastomu (obr. 3).

Výsledky naší analýzy odpovídají předpokládaným změnám perfuzních parametrů v souvislosti s postižením glioblastomem. Perfuzní změny v bílé hmotě v okolí nádoru byly lépe reprezentovány hodnotami iAUC, které charakterizují vaskulární perfuzi, zatímco K^{trans} charakterizuje cévní permeabilitu, respektive v mozku poruchu hematoencefalické bariéry (17). Horší výsledky u hodnot K^{trans} jsou pravděpodobně

způsobeny i velmi nízkými vypočítanými hodnotami tohoto parametru při neporušené hematoencefalické bariéře, které mohou vést k chybám měření.

Zvýšená krevní perfuze v okolí glioblastomu byla popsána u několika menších skupin pacientů vyšetřovaných pomocí DSC-MR (dynamic susceptibility weighted contrast-enhanced imaging) (19, 20).

Matematické modely používané při DSC-MR předpokládají plnou integritu hematoencefalické bariéry a nemohou být využity ke stanovení permeability, a proto také není permeabilita (porucha hematoencefalické bariéry) v této situaci zohledněna. Ve srovnání s tím pak DCE-MR má výhodu ve schopnosti kvantifikace mikrovaskulární permeability, a tím charakteristiky nádorové tkáně.

Kvantitativní hodnocení mikrovaskulární permeability mozkových nádorů získané s pomocí DCE-MR zobrazení koreluje s histologickým gradingem tumoru (21) a pomáhá v nalezení nejvhodnější lokalizace cílené biopsie. V případě léčených mozkových nádorů DCE-MR může pomoci odlišit pseudoprogresi od recidivy/progrese glioblastomu (22). DCE-MR zobrazení umožňuje oproti DSC-MR lepší kvantifikaci perfuzních parametrů s menším objemem kontrastní látky (17, 18).

S cílem minimalizovat vliv artefaktů a standardizovat metodiku měření byla v naší studii využita větší plocha ROI pro hodnocení perfuzních parametrů. V některých případech

však bylo obtížné takovou standardizovanou ROI najít tak, aby splnila všechny požadavky definované v protokolu (průměr, vzdálenost, bílá hmota neobsahující šedou hmotu ani cévy). Nízká negativně prediktivní hodnota testu byla nejspíše ovlivněna vysoce heterogenním růstem glioblastomů, kde jednotlivé oblasti nádoru mohou mít rozdílné a rozličně biologické charakteristiky pohybující se mezi infiltrativním a neinfiltrativním růstem (11) a variabilními změnami vaskularizace a cirkulace. Můžeme si však dovolit konstatovat, že v běžné praxi nález dokonce malé oblasti se zvýšenou hodnotou iAUC v peritumorální bílé hmotě vede k významnému podezření na postižení glioblastomem.

ZÁVĚR

Rozdílné perfuzní charakteristiky v peritumorální tkáni glioblastomů a mozkových metastáz jsou detekovatelné dynamickým postkontrastním T1 váženým zobrazením na MR. Hodnoty iAUC získané T1 dynamickým postkontrastním vyšetřením lépe než K^{trans} korelují s předpokládanými změnami v peritumorální bílé hmotě a jsou spolehlivější v detekci glioblastomu. Vzárustající hodnota iAUC v peritumorální bílé hmotě s vysokou pravděpodobností svědčí pro glioblastom, nízká hodnota jej spolehlivě nevylučuje.

LITERATURA

- Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1): 48–54.
- Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 674–681.
- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75(1): 5–14.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97–109.
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(10): 1985–1996.
- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(9): 494–503.
- Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 187–194.
- Raore B, Schniederjan M, Prabhu R, et al. Metastasis infiltration: an investigation of the postoperative brain-tumor interface. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): 1075–1080.
- Giese A, Westphal M. Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery* 1996; 39(2): 235–250.
- Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 2007; 114(5): 443–458.
- Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16(6): 1413–1438.
- Johansson M, Brännström T, Bergenheim AT, Henriksson R. Spatial expression of VEGF-A in human glioma. *J Neurooncol* 2002; 59(1): 1–6.
- Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia* 1995; 15(3): 339–347.
- Hardee ME, Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol* 2012; 181(4): 1126–1141.
- Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2* weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211(3): 791–798.
- Lemée JM, Clavreul A, Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol* 2015; 17(10): 1322–1332.
- Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94(12): 1187–1204.
- Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR imaging of gliomas: an update. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 970586.
- Wang S, Kim S, Chawla S, et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2011; 32(3): 507–514.
- Ma JH, Kim HS, Rim NJ, Kim SH, Cho KG. Differentiation among glioblastoma multiforme, solitary metastatic tumor, and lymphoma using whole-tumor histogram analysis of the normalized cerebral blood volume in enhancing and perienhancing lesions. *Am J Neuroradiol* 2010; 31(9): 1699–1706.
- Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(5): 891–899.
- Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2015; 125(1): 183–190.