

2

Tumores del sistema nervioso central

A. Hilario Barrio, E. Salvador Álvarez, P. Martín Medina y A. Ramos González



CONTENIDOS

NERVIOSO CENTRAL

TUMORES DE ESTIRPE GLIAL

- Análisis morfológico y diagnóstico prequirúrgico
 - Resonancia magnética convencional
 - Resonancia magnética difusión
 - Resonancia magnética perfusión
 - Resonancia magnética espectroscópica
- Seguimiento de los tumores tratados
 - Resonancia magnética posquirúrgica
 - Criterios Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group
 - Pseudoprogresión
 - Pseudorrespuesta
 - Radionecrosis

BIBLIOGRAFÍA

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) suponen aproximadamente el 2% de las neoplasias malignas.¹ La incidencia anual de los tumores primarios del SNC estandarizada por la edad es de 3,7 por 100.000 en hombres y 2,6 por 100.000 en mujeres. En la edad adulta, los tumores de estirpe glial son las neoplasias primarias malignas más frecuentes del SNC.^{2,3}

Tradicionalmente, el diagnóstico histológico de los tumores del SNC se ha basado en conceptos de histogénesis con diferentes grados de diferenciación celular.^{4,5} La nueva clasificación de los tumores del SNC,⁴ publicada en 2016, aporta como novedad el uso de parámetros moleculares junto a los rasgos histológicos para definir la mayoría de las entidades neoplásicas. Esta nueva clasificación supone un avance a la hora de diagnosticar los tumores del SNC, proporcionando una clasificación dinámica basada en hallazgos fenotípicos y genotípicos, cuyos principales avances son: 1) agrupar los tumores con similares marcadores pronósticos, y 2) servir como guía terapéutica de aquellos tumores genética o biológicamente similares.⁴

TUMORES DE ESTIRPE GLIAL

Los tumores de estirpe glial son lesiones de naturaleza infiltrativa que muestran en el estudio histológico un espectro tumoral continuo, con áreas variables de celularidad, mitosis, proliferación vascular y necrosis, que representan diferentes grados tumorales dentro de la misma lesión.

Análisis morfológico y diagnóstico prequirúrgico

Resonancia magnética convencional

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para determinar la localización del tumor, su origen intraparenquimatoso o extraxial, así como la relación con el sistema ventricular de las neoplasias primarias y secundarias. Las secuencias T1 con contraste deben realizarse al menos en dos planos perpendiculares entre sí, aunque es preferible el empleo de las secuencias volumétricas con contraste, ya que sirven como neuronavegación cerebral en el quirófano o para la planificación de radioterapia (RT). Es importante, además, disponer de secuencias T1 sin y con contraste en el mismo plano, y realizar secuencias T2-FLAIR con contraste si existe sospecha de extensión o diseminación meníngea.

Los gliomas de bajo grado son tumores por lo general homogéneos y sin edema, con efecto de masa mínimo o ausente, y que muestran además escaso o nulo realce tras la administración de contraste.⁶⁻⁹ Los gliomas de alto grado suelen ser neoplasias heterogéneas, con necrosis y hemorragia tumoral; asocian efecto de masa, edema peritumoral e intenso realce tras la administración de contraste.¹⁰⁻¹³ Aunque la etiología del realce tumoral en RM es multifactorial, la captación de contraste se debe principalmente a la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), y no a la proliferación vascular del tumor. Esta captación de contraste se ha considerado tradicionalmente un marcador de malignidad en gliomas difusos. Sin embargo, alrededor del 20% de los gliomas de bajo grado (sobre todo los astrocitomas pilocíticos) captan contraste en RM, mientras que casi un tercio de los gliomas no captantes son malignos (en su mayoría gliomas anaplásicos o de grado III).^{14,15} Por tanto, en ocasiones es complejo realizar una aproximación diagnóstica prequirúrgica basándonos exclusivamente en los hallazgos de la RM convencional.^{8,16} Disponemos de técnicas de RM avanzada que aportan información funcional del tumor que complementa los hallazgos de la RM convencional, y son: la difusión (celularidad), perfusión (proliferación vascular) y espectroscopia (metabolitos).

En neuroncología, el aumento de la demanda metabólica se debe al rápido crecimiento y recambio celular del tumor. La hipoxia e hipoglucemia que se producen estimulan la actividad antiogénica del tumor a través de la producción de citoquinas, lo que se traduce en una mayor proporción de vasos inmaduros.^{17,18} Esta proliferación microvascular se conoce como neoangiogénesis tumoral y puede cuantificarse a través del cálculo del volumen sanguíneo cerebral (VSC).^{13,17,19}

Resonancia magnética difusión

La difusión por RM se basa en la detección del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en tres compartimentos: espacio extracelular, espacio intracelular y espacio intravascular.²⁰ El grado de restricción a la difusión es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas. Por tanto, los tumores altamente celulares tendrán restricción de la difusión y bajos valores del coeficiente de difusión aparente (CDA).

En el diagnóstico de los tumores gliales, muchos autores²⁰⁻²⁵ han demostrado que existe una relación inversa entre los valores del CDA, por un lado, y la celularidad y el grado tumoral, por el otro. Los gliomas

de alto grado muestran mayor celularidad, lo que supone una limitación al movimiento molecular del agua, lo que, a su vez, se traduce en una hiperintensidad de señal en difusión y en un descenso de los valores del CDA. Por el contrario, en los gliomas de bajo grado existe un aumento del contenido de agua en el espacio intersticial, no presentando limitación al movimiento de las moléculas de agua, por lo que el CDA estará elevado y no existirá restricción en difusión.^{10,12,26-28}

Muchos autores han demostrado que la difusión sirve además como: 1) factor predictor de progresión tumoral,²⁹ 2) biomarcador pronóstico de supervivencia en astrocitomas malignos,^{29,30-31} y 3) marcador precoz de respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia global en gliomas malignos.³²⁻³⁴

Existen tres técnicas principales para realizar estudios de perfusión por RM: 1) imagen de susceptibilidad magnética ponderada en T2 o T2*, 2) perfusión dinámica ponderada en T1, y 3) Arterial Spin Labelling (ASL). Todos estos métodos se basan en los cambios de señal que acompañan el paso de un trazador por el sistema cerebrovascular, que puede ser endógeno (la propia sangre preparada con magnetización en ASL) o exógeno (quelatos de gadolinio en perfusión T1 y T2 o T2*³⁵).

La técnica más utilizada es la imagen de susceptibilidad magnética ponderada en T2*, que se basa en la propiedad paramagnética de los contrastes de gadolinio, los cuales a su paso por los capilares sanguíneos producen una pérdida transitoria de la intensidad de señal.³⁵⁻³⁷ Del acortamiento T2* se deriva una curva de concentración de contraste en tejido-tiempo, sobre la que se calcula el VSC, que se define como la fracción del volumen tisular ocupado por sangre en un vóxel.³⁶

En los gliomas difusos, el VSC se correlaciona con el grado tumoral y con los hallazgos histopatológicos de proliferación vascular.^{17,38} Debido a que una mayor vascularización se corresponde con un mayor grado tumoral, a medida que aumenta el grado tumoral en los astrocitomas, el VSC tiende también a aumentar.^{19,25,39-40} Sin embargo, los oligodendrogliomas pueden presentar un aumento del VSC independientemente del grado histológico.⁴¹⁻⁴³ Esto se debe a que contienen una densa red de capilares ramificados que producen un patrón vascular que recuerda a un asta de ciervo.^{41,44-45}

Resonancia magnética de perfusión

La perfusión T2* no sólo permite realizar una gradación tumoral prequirúrgica en los gliomas difusos,^{3,46-47} sino que es capaz de identificar las áreas de mayor agresividad tumoral, las cuales pueden ser utilizadas para dirigir las biopsias estereotáxicas y monitorizar la respuesta del tumor al tratamiento.^{41,48} El VSC también se ha postulado como un marcador de pronóstico de la supervivencia en los gliomas difusos. La asociación del VSC con la supervivencia del tumor se basa en la teoría de que la proliferación vascular define la agresividad biológica de los gliomas, y se considera un factor importante en la gradación histológica del tumor^{3,46} y en su pronóstico.^{31,49-51}

La perfusión T1 es una técnica que recientemente se ha empezado a utilizar en el estudio de los gliomas. Se basa en las variaciones de la relajividad, de tal manera que el paso del medio de contraste produce una reducción del tiempo de relajación T1 y un aumento de la señal T1.⁵² Esta técnica permite realizar una valoración cualitativa de la vascularización tumoral mediante el análisis de la morfología de la curva.⁵² Permite, además, realizar un análisis cuantitativo a través del cálculo de los siguientes parámetros de permeabilidad: 1) K^{trans} (constante de transferencia entre los compartimentos intravascular y extravascular), 2) Vp (volumen plasmático), 3) Ve (volumen extracelular), y 4) Kep (constante de transferencia).^{52,53} El Vp se considera un marcador de neoangiogénesis tumoral.⁵⁴⁻⁵⁶ En los últimos años se han publicado múltiples estudios relacionando la gradación tumoral y la supervivencia de los gliomas difusos con los parámetros de permeabilidad vascular.^{53,57-58} Se ha demostrado que los parámetros K^{trans} , Ve y Vp sirven para diferenciar

entre los tumores de alto y bajo grado.^{36,59-60} Asimismo, los parámetros de permeabilidad también se han postulado como un marcador de supervivencia.⁶¹

Resonancia magnética espectroscópica

La RM espectroscópica proporciona información sobre la composición metabólica de un tejido y permite cuantificar los marcadores del metabolismo tumoral (glucosa), del recambio de membranas y la proliferación celular (colina; Cho), de integridad neuronal (N-acetil-aspartato; Naa), de homeostasis energética (creatina; Cr) y de necrosis (lípidos o lactato).⁶² Aporta una información invisible en RM convencional con cambios bioquímicos que preceden a los cambios morfológicos.

Numerosos estudios han demostrado que la RM espectroscópica permite diferenciar entre gliomas de alto y bajo grado,⁶² aportando información que pronostica en los gliomas de alto grado.⁶³ Los gliomas de alto grado muestran aumento de la relación Cho/Naa y lípidos (marcador de malignidad). El lactato no es específico de los tumores de alto grado y puede estar elevado en los oligodendrogliomas de bajo grado.^{62,64}

Seguimiento de los tumores tratados

Resonancia magnética posquirúrgica

La RM posquirúrgica, que debe programarse en las primeras 24-48 horas tras la cirugía, tiene una utilidad doble: por un lado, evitar las captaciones posquirúrgicas que comienzan a aparecer a las 48 horas y, por otro, identificar las zonas de infarto.

Para determinar los posibles restos tumorales, lo más útil es comparar las secuencias T1 antes y después de la administración del contraste.

Esta exploración es de gran importancia ya que permite conocer el grado de resección tumoral y las áreas de isquemia (hasta en el 66% de las RM posquirúrgicas). Aproximadamente, el 50% de las zonas de infarto posquirúrgico mostrarán captación en los 2-3 meses posteriores a la cirugía, lo que no debe confundirse con una progresión tumoral.

Después, y en función de la disponibilidad de cada centro, se programa el primer control de RM a las 3-4 semanas de finalizar la RT y, posteriormente, cada 2-3 ciclos de temozolomida (TMZ).

Criterios Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group

En los últimos años se ha generalizado el uso de los nuevos criterios propuestos por «Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group» (criterios RANO) para los gliomas de alto y bajo grado, descritos pensando en los pacientes en ensayos clínicos.⁶⁵

En el seguimiento de las lesiones tumorales debe compararse tanto el área que capta contraste como la hiperintensidad de señal no captante de morfología infiltrativa. Dentro de la zona de captación tumoral, se considera enfermedad medible cuando la lesión mide al menos 10 mm. Las captaciones lineales, las masas de límites mal definidos o con tamaño inferior a 10 mm deben considerarse enfermedad no medible.

El tamaño del tumor captante se establece a partir del producto de dos diámetros máximos perpendiculares entre sí. En caso de que existan múltiples lesiones medibles, se evaluarán al menos las dos lesiones de mayor

tamaño (máximo 5 lesiones) y la medida del tumor captante consistirá en la suma de los productos de los diámetros máximos perpendiculares de cada lesión.⁶⁵ Sin embargo, existen una serie de consideraciones especiales que deben tenerse en cuenta: 1) cuando la captación tumoral se localiza alrededor de un quiste o en los márgenes de la cavidad quirúrgica sólo se considera enfermedad medible cuando existe un componente nodular de al menos 10 mm (el quiste o la cavidad no deben incluirse nunca en la medición), y 2) las lesiones satélites situadas a <1 cm de la lesión principal deben ser consideradas como una sola lesión midiendo la totalidad.⁶⁵

Criterios de respuesta radiológica

- Progresión de la enfermedad (PE). Se requiere que se cumpla al menos uno de los siguientes supuestos: 1) aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros máximos de todas las lesiones medibles respecto al estudio basal o a uno previo en el que el tumor fuera de menor tamaño; 2) crecimiento $\geq 25\%$ de las lesiones no medibles; 3) aparición de nuevas lesiones; 4) aumento significativo de la infiltración no captante en T2-FLAIR respecto al estudio basal o a un estudio previo en el que el tumor fuera de menor tamaño, y 5) deterioro clínico no atribuible a otras causas. En todos estos supuestos, la dosis de corticoides que toma el paciente debe ser estable o en aumento. En caso de deterioro grave o fallecimiento se considerará progresión aunque no haya confirmación radiológica. Si los cambios radiológicos no son concluyentes, se permite continuar con el tratamiento y realizar un control estrecho a las 4 semanas. Si se demuestra crecimiento tumoral en los estudios sucesivos, la fecha de la progresión será la del primer examen radiológico en que se sospechó.
- Respuesta completa (RC). Requiere que se cumplan todas las condiciones siguientes: 1) desaparición de todas las lesiones que captan contraste, tanto medibles como no medibles, durante al menos 4 semanas. En caso de que no se realice RM de confirmación, a las 4 semanas debe considerarse como enfermedad estable; 2) ausencia de nuevas lesiones; 3) estabilidad o mejoría de las lesiones no captantes en T2-FLAIR, y 4) el paciente no debe tomar corticoesteroides, salvo que se requieran como terapia sustitutiva de hipofunción suprarrenal.
- Respuesta parcial (RP). Requiere que se cumplan todas las condiciones siguientes: 1) reducción $\geq 50\%$ en la suma de los productos de los diámetros máximos de todas las lesiones medibles respecto al estudio basal, mantenida durante al menos 4 semanas. Si no se realiza RM de confirmación a las 4 semanas, debe considerarse como enfermedad estable; 2) ausencia de lesiones nuevas; 3) ausencia de progresión de las lesiones captantes no medibles; 4) estabilidad o mejoría de las lesiones no captantes en T2-FLAIR, 5) estabilidad o mejoría clínica, y 6) esteroides en dosis iguales o menores que en el estudio basal.
- Enfermedad estable (EE). Se considera EE si no se cumplen los criterios de PE, RC o RP y requiere las siguientes condiciones: 1) estabilidad de las lesiones no captantes en T2-FLAIR; 2) corticoesteroides en dosis iguales o menores que en el estudio basal, y 3) estabilidad o mejoría clínica. En caso de que se aumente la dosis de corticoides por aparición o empeoramiento de síntomas, pero sin empeoramiento radiológico, se debe realizar seguimiento con RM cada 4 semanas. Si finalmente se objetiva progresión radiológica, la fecha de progresión será aquella en la que se requirió aumento en la dosis de esteroides.

Cambios postratamiento

El tratamiento estándar del glioblastoma, el tumor maligno primario más frecuente, consiste en: cirugía (resección del mayor volumen tumoral posible) + quimiorradioterapia con TMZ + 6 ciclos de quimioterapia secuencial con TMZ, lo que ha demostrado un aumento de la supervivencia global.⁶⁶

Pseudoprogresión

La pseudoprogresión es un término exclusivamente radiológico que se refiere a una reacción inflamatoria subaguda. En RM existe un aumento de la lesión captante en los 3 meses siguientes (60% de los casos) al tratamiento con quimiorradioterapia, normalmente sin deterioro clínico⁶⁷ y seguido de mejoría espontánea o estabilización sin cambios en el tratamiento.⁶⁸⁻⁷⁰

Se produce a nivel local una reacción inflamatoria tisular, con edema y aumento de la permeabilidad vascular, lo que se traduce en crecimiento o aparición *de novo* de la captación tumoral.⁶⁸

El estado de metilización del promotor MGMT (metilguanina-ADN-metiltransferasa) se ha visto que es un factor pronóstico en pacientes con glioblastoma (GBM), con un aumento de la supervivencia global. Los GBM metilados (disminución de la expresión del MGMT) se benefician del tratamiento con TMZ (Temozolamida) y desarrollan con más frecuencia pseudoprogresión.^{68,71}

Debido a la dificultad de diferenciar una progresión tumoral de los cambios de pseudoprogresión post-RT, los criterios RANO recomiendan no incluir pacientes en ensayos clínicos para fármacos de segunda línea si aún no han transcurrido 12 semanas desde la RT y la recidiva ha ocurrido dentro del campo de irradiación.

El diagnóstico diferencial entre pseudoprogresión y progresión tumoral se basa en el análisis histológico o en estudios de seguimiento. La RM convencional no es capaz de distinguir entre ambas,⁶⁸ aunque la existencia de captación ependimaria es un marcador útil de progresión tumoral.⁷² Los datos radiológicos que orientan a pseudoprogresión son: 1) valores más altos de CDA (valor umbral $645 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$,⁷³ 2) $VSC < 1,75$,^{74,75} 3) altura relativa del pico y valores más altos del porcentaje de recuperación de la intensidad de señal,⁷⁶ y 4) valores más bajos de K^{trans} , V_e y V_p .⁷⁷⁻⁷⁸

Pseudorrespuesta

La pseudorrespuesta es un término radiológico atribuible a los gliomas tratados con fármacos antiangiogénicos en los que desaparece el tumor captante, pero aumenta la infiltración tumoral no captante en secuencias T2-FLAIR.

Los fármacos antiangiogénicos producen una rápida disminución de la captación de contraste, con una alta tasa de respuesta del tumor al tratamiento, mejorando la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Sin embargo, el beneficio de las terapias antiangiogénicas sobre la supervivencia global es limitado.⁶⁸ La disminución de la captación de contraste sugiere un cambio en la permeabilidad vascular, con una normalización de la BHE más que una verdadera reducción tumoral.⁶⁸ Por tanto, en los pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos será necesario realizar una RM de confirmación a las 4 semanas de haberse objetivado una respuesta radiológica.

En los estudios de RM perfusión veremos normalización del volumen sanguíneo cerebral⁷⁹ y disminución de los valores de K^{trans} ⁸⁰ en los glioblastomas tratados con bevacizumab por el efecto antiangiogénico. La difusión no se ve alterada por los cambios de la permeabilidad,⁷⁹ mostrando las áreas de progresión tumoral restricción con disminución del CDA. Los valores del CDA se correlacionan además con la supervivencia global.⁸¹

Radionecrosis

La radionecrosis es una complicación tardía de la RT que acontece normalmente entre 3 y 12 meses después del tratamiento (85% en los 2 primeros años).⁸² Su incidencia oscila entre un 3-24% y aumenta

en los casos de dosis altas de radiación, radiocirugía o cuando se administra conjuntamente la quimio y la RT.⁸²

Es una reacción tisular local con rotura de la BHE, edema y efecto de masa. En RM convencional aparece, al igual que la recurrencia tumoral, como una lesión captante localizada en el campo de irradiación del tumor primario. Sin embargo, debemos sospechar radionecrosis cuando: 1) existe un realce de nueva aparición en un tumor previamente no captante; 2) aparece una zona de captación a distancia del tumor primario pero dentro del campo de irradiación; 3) existen cambios en la sustancia blanca periventricular, y 4) la lesión captante adopta una morfología en «pompas de jabón» o «queso suizo».⁸³

En la secuencia de difusión, no existirá limitación al movimiento molecular del agua; y a diferencia de la recurrencia tumoral en la que existe un aumento de la celularidad, la radionecrosis mostrará altos valores del CDA.⁸⁴

En la RM perfusión T2*, los valores de VSC estarán más elevados en la recurrencia tumoral.⁸⁵

La RM espectroscópica de una radionecrosis mostrará un gran pico de lípidos/lactato.⁸⁶ Los ratios Cho/Naa y Cho/Cr son además significativamente menores en la necrosis posradioterapia.⁸⁷



BIBLIOGRAFÍA

1. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol.* 2010; 9:717-26.
2. Warmuth C, Günther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003; 228:523-32.
3. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, et al. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol.* 2005; 60:493-502.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger A, Von Deimling D, Figarella-Branger W, Cavenee H, Ohgaki H, Wiestler P, Kleihues DW, Ellison D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:803-820.
5. Nikiforova MN, Hamilton RL. Molecular diagnostics of gliomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:558-68.
6. Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, Terbrugge K. Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29:1872-77.
7. Tervonen O, Forbes G, Scheithauer BW, Dietz MJ. Diffuse «fibrillary» astrocytomas: correlation of MRI features with histopathologic parameters and tumor grade. *Neuroradiology.* 1992; 34:173-78.
8. Pierallini A, Bonamini M, Bozzao A, Pantano P, Stefano DD, Ferone E, et al. Supratentorial diffuse astrocytic tumors: proposal of an MRI classification. *Eur Radiol.* 1997; 7:395-99.
9. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology.* 1992; 34:463-69.
10. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28:735-46.
11. Okamoto K, Ito J, Takahashi N, Ishikawa K, Furusawa T, Tokiguchi S, et al. MRI of high-grade astrocytic tumors: early appearance and evolution. *Neuroradiology.* 2002; 44:395-402.
12. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 22:1081-88.

13. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Tran Minh V-A, Cotton F. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology*. 2006; 48:150-59.
14. McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP, et al. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *J Neurosurg*. 2007; 106:660-66.
15. Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002; 59:947-49.
16. Barker FG, Chang SM, Huhn SL, Davis RL, Gutin PH, McDermott MW, et al. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer*. 1997; 80:936-41.
17. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*. 2002; 223:11-29.
18. Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, Reid H, Zhu X-P, Li K-L. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23:7-14.
19. Sadegui N, D'Haene N, Decaestecker C, Levivier M, Metens T, Maris C, et al. Apparent diffusion coefficient and cerebral blood volumen in brain gliomas: relation to tumor cell density and tumor microvessel density based on stereotactic biopsies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29:476-82.
20. Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, Terbrugge K. Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1872-77.
21. Fan GG, Deng QL, Wu ZH, Guo QY. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumor grading? *Brit J Radiol*. 2006; 79:652-58.
22. Holodny AI, Makeyev S, Beattie BJ, Riad S, Blasberg RG. Apparent diffusion coefficient of glial neoplasms: correlation with fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and gadolinium-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31:1042-48.
23. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction grade and prognosis. *Radiology*. 2006; 241:839-46.
24. Kim HS, Kim YS. A prospective study of the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28:1693-99.
25. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Lagares A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volumen in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33:701-07.
26. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005; 235:985-91.
27. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 9:53-60.
28. Kitis O, Altay H, Calli C, Yuntan N, Akalin T, Yurtseven T. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *European Journal Radiology*. 2005; 55:393-400.
29. Gupta A, Young RJ, Karimi S, Sood S, Zhang Z, Mo Q, et al. Isolated diffusion restriction precedes the development of enhancing tumor in a subset of patients with glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:1301-06.
30. Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, et al. Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2007; 243:493-99.
31. Hilario A, Sepulveda JM, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Hernandez-Lain, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35:1096-102.
32. Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, Johnson TD, Meyer CR, Mukherji SK, et al. Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2005; 102:16759-64.
33. Pope WB, Qiao XJ, Kim HJ, Lai A, Nghiemphu P, Xue X, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free and overall survival in patients with recurrent GBM treated with bevacizumab: a multicenter study. *J Neuro-Oncol*. 2012; 108:491-8.
34. Pope WB, Lai A, Mehta R, Kim HJ, Qiao J, Young JR, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:882-89.

35. Guzman de Villoria JA, Fernandez-Garcia, Mateos-Perez JM, Desco M. Estudio de perfusion cerebral mediante técnicas de susceptibilidad magnética: técnica y aplicaciones. *Radiologia*. 2012; 54:208-20.
36. Luybaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol*. 2001; 38:19-27.
37. Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magnetic resonance imaging. Clinics of North America*. 2003; 11:403-13.
38. Law, Yang S, Babb JS, Knopp EZ, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25:746-55.
39. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:1989-98.
40. Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, Thomas B, Radhakrishnan VV, Gupta AK, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol*. 2009; 94:87-96.
41. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR, et al. 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*. 2004; 25:214-21.
42. Xu M, See SJ, Ng WH, Arul E, Back MF, Yeo TT, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery*. 2005; 56:919-26.
43. Khalid L, Carone M, Dumrongpisutikul N, Intrapiromkul J, Bonekamp D, Barker PB, et al. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33:852-7.
44. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005; 25:1669-88.
45. Maia ACM, Malheiros SMF, da Rocha AJ, da Silva CJ, Gabbai AA, Ferraz FAP, et al. MR cerebral blood volumen maps correlated with vascular endotelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26:777-83.
46. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27:475-87.
47. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. 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*. 2006; 27:859-67.
48. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Kasow DL, et al. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology*. 2002; 224:797-803.
49. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2008; 247:490-8.
50. Bisdas S, Kirkpatrick M, Giglio P, Welsh C, Spampinato MV, Rumboldt Z. Cerebral blood volume measurements by perfusion-weighted MR imaging in gliomas: ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease?. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:681-88.
51. Jiang Z, Le Bas J-F, Grand S, Salon C, Pasteris C, Hoffmann D, et al. Prognostic value of perfusion MR imaging in patients with oligodendroglioma: a survival study. *J Neuroradiol*. 2011; 38:53-61.
52. Larsson HB, Hansen AE, Berg HK, Rostrup E, Haraldseth O. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27:754-62.
53. Jia Z, Geng T, Xie T, Zhang J, Liu Y. Quantitative analysis of neovascular permeability in glioma by dynamic contrast-enhanced MR imaging. *J Clin Neurosci*. 2012; 19:820-3.
54. Alcaide-Leon P, Pareto D, Martinez-Saez E, Auger C, Bharatha A, Rovira A. Pixel by pixel comparison of volume transfer constant and estimates of cerebral blood volume from dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36:871-6.
55. Artzi JM, Liberman G, Naday G, et al. Human cerebral blood volume measurements using dynamic contrast enhancement in comparison to dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology*. 2015; 57:671-8.

56. Santarosa C, Castellano A, Conte GM, Cadioli M, Iadanza A, Terreni MR, et al. Dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging for glioma grading: preliminary comparison of vessel compartment and permeability parameters using hotspot and histogram analysis. *Eur J Radiol.* 2016; 85:1147-56.
57. Awasthi R, Rathore RK, Soni P, Sahoo P, Awasthi A, Husain N, et al. Discriminant analysis to classify glioma grading using dynamic contrast-enhanced MRI and immunohistochemical markers. *Neuroradiology.* 2012; 54:205-13.
58. Mills SJ, Soh C, O'Connor JP, Rose CJ, Buonaccorsi G, Cheung S, et al. Enhancing fraction in glioma and its relationship to the tumoral vascular microenvironment: A dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31:726-31.
59. Arevalo-Perez J, Kebede AA, Peck KK, Diamond E, Holodny A, Rosenblum M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in low-grade versus anaplastic oligodendrogliomas. *J Neuroimaging.* 2016; 26:366-71.
60. Jung SC, Yeom JA, Kim JH, Ryoo I, Kim SC, Shin H, et al. Glioma: Application of histogram analysis of pharmacokinetic parameters from T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging to tumor grading. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35:1103-10.
61. Nguyen TB, Cron GO, Mercier JF, Foottit C, Torres CH, Chakraborty S, et al. Preoperative prognostic value of dynamic contrast-enhanced MRI-derived contrast transfer coefficient and plasma volumen in patients with cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36:63-69.
62. Wang Q, Zhang H, Zhang J, Wu C, Zhu W, Li F, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high- from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2016; 26:2670-84.
63. Majós C, Bruna J, Julia-Sapé M, Cos M, Camins A, Gil M, et al. Proton MR Spectroscopy Provides Relevant Prognostic Information in High-Grade Astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:74-80.
64. Li X, Vigneron DB, Cha S, Graves E, Crawford F, Chang SM, et al. Relationship of MR-Derived Lactate, Mobile Lipids, and Relative Blood Volume for Gliomas in Vivo. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26:760-9.
65. Wen PY, MacDonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1963-72.
66. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352:987-96.
67. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, et al. Incidence of early pseudoprogression in cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer.* 2008; 113:405-10.
68. Hygino da Cruz Jr LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:1978-85.
69. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant glioma. *Lancet Oncol.* 2008; 9:453-61.
70. Yoo R-E, Choi SH. Recent Application of Advances MR Imaging to Predict Pseudoprogression in High-grade Glioma Patients. *Magn Reson Med Sci.* 2016;15:165-77.
71. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amista P, et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1275-79.
72. Young RJ, Gupta MD, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosis pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology.* 2011; 76:1918-24.
73. Chu HH, Hong Choi S, Ryoo I, Kim SC, Yeom JA, Shin H, et al. Differentiation of True Progression from Pseudoprogression in Glioblastoma Treated with Radiation Therapy and Concomitant Temozolomide: Comparison Study of Standard and High-b-Value Diffusion-weighted Imaging. *Radiology.* 2013; 269:831-40.
74. Gahramanov S, Varallyay C, Tyson RM, Lacy C, Fu R, Netto JP, et al. Diagnosis of pseudoprogression using MRI perfusion in patients with glioblastoma multiforme may predict improved survival. *CNS Oncol.* 2014; 3:389-400.
75. Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL, et al. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:382-7.

76. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Chan TA, Zhang Z, et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clinical Imaging*. 2013; 37:41-49.
77. Yun TJ, Park CK, Kim TM, Lee SH, Kim JH, Sohn CH, et al. Glioblastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015; 274:830-40.
78. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015; 125:183-90.
79. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA, Wen PY. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immune/targeted therapy—detecting illusive disease, defining response. *Frontiers in Neurology*. 2015; 6:1-16.
80. Stadlbauer A, Pichler P, Karl M, Brandner S, Lerch C, Renner B, et al. Quantification of serial changes in cerebral blood volume and metabolism in patients with recurrent glioblastoma undergoing antiangiogenic therapy. *Eur J Radiol*. 2015; 84:1128-36.
81. Zhang M, Gulotta B, Thomas A, Kaley T, Karimi S, Gavrilovic I, et al. Large-volume low apparent diffusion coefficient lesions predict poor survival in bevacizumab-treated glioblastoma patients. *Neuron Oncol*. 2016; 18:735-43.
82. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Current Opinion in Neurology*. 2009; 22:633-38.
83. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AO, Voulgaris S, Argyropoulou MI, Fotopoulos AD. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J Neurooncol*. 2009; 95:1-11.
84. Zhang H, Ma Li, Shu C, Wang Y-B, Dong L-Q. Diagnostic accuracy of diffusion MRI with quantitative ADC measurements in differentiating glioma recurrence from radiation necrosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 351:65-71.
85. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21:901-9.
86. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. *Radiographics*. 2012; 32:1343-59.
87. Zeng QS, Li CF, Liu H. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68:151-8.