

Natalia Borof<sup>1</sup>,  
Anna Marcinkowska<sup>2</sup>,  
Agnieszka Sabisz<sup>2</sup>,  
Edyta Szurowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wojewódzki Szpital Zespolony, Elbląg  
<sup>2</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny

# Nowoczesne techniki rezonansu magnetycznego w obrazowaniu guzów mózgu

## Advanced magnetic resonance imaging techniques in brain tumors imaging

### STRESZCZENIE

Współczesne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) wraz z nowoczesnymi technikami MR, takimi jak dyfuzja, perfuzja i spektroskopia, a także obrazowanie funkcjonalne pozwalają na dokładną ocenę guzów mózgu wraz z ich szczegółową charakterystyką. Obrazowanie standardowe MR dostarcza głównie informacji anatomicznych i strukturalnych. Nowoczesne techniki obrazowania odzwierciedlają integralność strukturalną (obrazowanie dyfuzyjne), gęstość włóściczek (techniki perfuzyjne) oraz cechy biochemiczne tkanki (spektroskopia MR). Te zaawansowane sekwencje pozwalają uwidocznić mikrostrukturę, unaczynienie i metabolizm guzów mózgu. Techniki te nie tylko wspomagają diagnozowanie obrazowe i planowanie leczenia guzów mózgu, lecz także odgrywają istotną rolę w prowadzeniu terapii oraz monitorowaniu efektów leczenia. W artykule przedstawiono współcześnie stosowane metody obrazowania MR.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 5, 216–224

Słowa kluczowe: guzy mózgu, dyfuzja-MRI, obrazowanie tensora dyfuzji, perfuzja-MRI, spektroskopia MR

### ABSTRACT

Modern MR imaging with advanced techniques such as diffusion, perfusion and spectroscopy as well as functional imaging have improved the characterization of brain tumors. Conventional imaging providing mainly anatomical or structural information. Novelty imaging techniques can reflect structural integrity (diffusion imaging), capillary density (perfusion techniques), and tissue biochemistry (MR spectroscopy). These advanced applications give insight into the microstructure, vascularity and metabolism of brain tumors. These techniques not only aid in the imaging diagnosis and treatment planning of brain tumors, but they also play a role in clinical management and monitoring treatment effect. Contemporary methods of magnetic resonance imaging were described in the article.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 5, 216–224

Key words: brain tumors, diffusion-weighted imaging, diffusion tensor imaging, perfusion MRI, spectroscopy MR

#### Adres do korespondencji:

lek. Natalia Borof,  
Zakład Radiologii, Wojewódzki Szpital  
Zespolony w Elblągu,  
ul. Królewiecka 146, 82–300 Elbląg,  
tel.: (55) 239–59–84, e-mail: nborof@gmail.com

**Guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są grupą nowotworów rozwijających się w tkankach mózgowia i rdzenia kręgowego.** W 2016 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opublikowała aktualną klasyfikację nowotworów OUN wyróżniając 17 grup guzów, wyodrębniając wśród nich guzy pierwotne oraz przerzutowe [1].

W przypadku guzów mózgu stosuje się zarówno klasyfikację WHO, zaliczając zmianę rozrostową do jednej z 17 grup na podstawie histologicznego charakteru guza, jak i stopniowanie oparte na określeniu stopnia złośliwości histologicznej zmiany (I–IV). Określenie stopnia złośliwości służy przewidywaniu biologicznego zachowania nowotworu — dynamiki jego wzrostu oraz naciekania, które stanowią ważną informację będącą podstawą decyzji terapeutycznych oraz oceny rokowania pacjenta. Istotna jest również lokalizacja guza, która może wpływać na funkcjonowanie pacjenta i determinować potencjalne efekty leczenia. **Ze względu na możliwość uszkodzenia istotnych funkcjonalnie struktur mózgowia, poprzez rozrost zmiany czy w trakcie zabiegu chirurgicznego, konieczna jest ocena umiejscowienia guza oraz związanych z tym następstw [1, 2].**

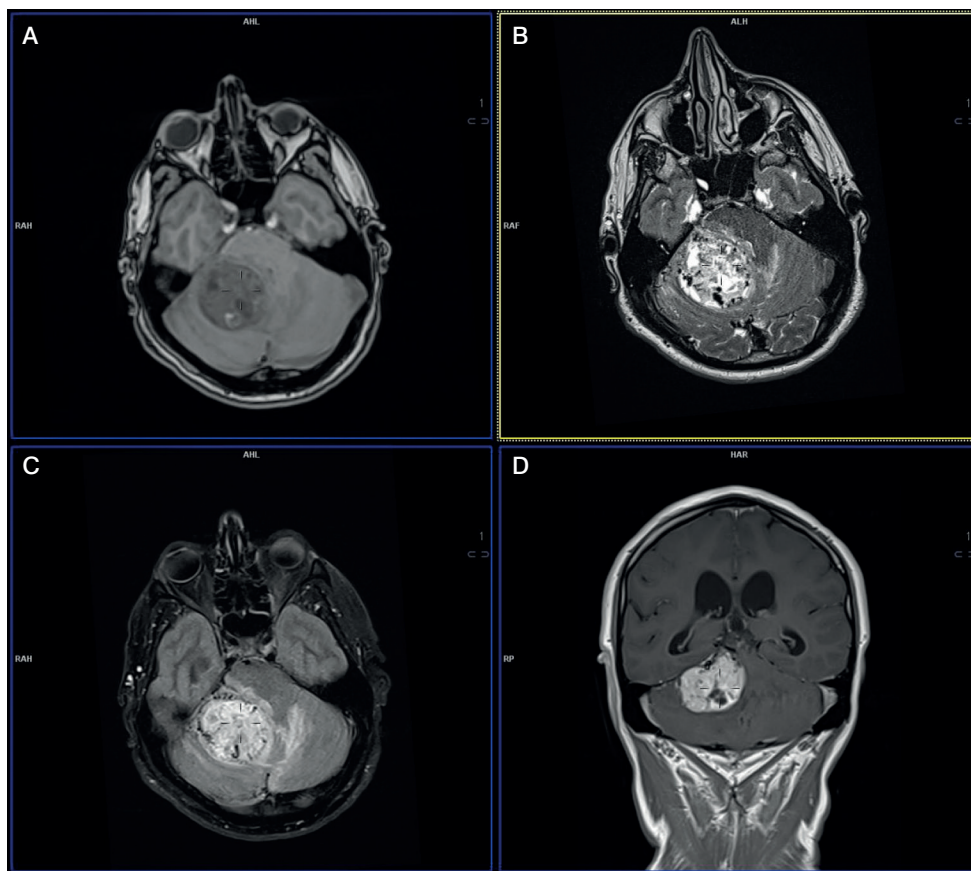
Nowotwory śródczaszkowe ze względu na lokalizację dzieli się na guzy nadnamiotowe, występujące głównie u dorosłych oraz guzy podnamiotowe, które częściej występują u dzieci. Podział ten oparty na badaniach obrazowych jest istotny ze względu na bezpośrednią zależność położenia guza i obecność objawów klinicznych.

Najczęstszym typem nowotworów śródczaszkowych u pacjentów dorosłych są guzy przerzutowe, zaś spośród nowotworów pierwotnych — guzy pochodzenia glejowego. **Szczególną uwagę lekarzy rodzinnych powinna zwrócić liczna grupa pacjentów z chorobami onkologicznymi w wywiadzie, u których istnieje ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu, zwłaszcza w przebiegu raka płuc, piersi, czerniaka, nerki oraz jelita grubego [3].**

## **DIAGNOSTYKA OBRAZOWA**

Współczesna diagnostyka obrazowa zmian rozrostowych ośrodkowego układu nerwowego wykorzystuje badania metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Zaletami MRI jest możliwość uzyskiwania obrazów struktur mózgowia zarówno w dowolnej płaszczyźnie (przekroje poprzeczne, czołowe i strzałkowe), jak również wysokiej rozdzielczości przestrzennej oraz kontrastowej. W obrazowaniu guzów OUN wykonuje się badanie przed i po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego (pochodnych gadolinu), który podnosi wartość diagnostyczną badania. Brak artefaktów przy zastosowaniu techniki MRI na granicy tkanki kostnej i mózgowia umożliwia dokładniejsze diagnozowanie zmian położonych w strukturach tylnej jamy czaszki — w mózdku oraz w pniu mózgu (ryc. 1). **Nieinwazyjność oraz powtarzalność badania MR pozwala na jego wykorzystanie zarówno w diagnozowaniu guzów OUN w trakcie wstępnej oceny charakteru guza (zmiany typowo łagodne lub budzące podejrzenie złośliwości), planowaniu biopsji, kwalifikacji do zabiegu neurochirurgicznego, a także w monitorowaniu po leczeniu — zarówno chirurgicznym, jak i po radioterapii [3].**

W ostatnich latach rozwój nowoczesnych technik obrazowania MR umożliwił ogromny postęp w diagnozowaniu zmian rozrostowych OUN. Współczesne neuroobrazowanie dzięki wykorzystaniu sekwencji MRI o charakterze obrazowania czynnościowego — badania dyfuzyjnego (DWI, *diffusion-weighted imaging*), badania włókien nerwowych (DTI, *diffusion tensor imaging*, traktografia), badania perfuzyjnego (PWI, *perfusion weighted MRI*), spektroskopii (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*) oraz badania funkcjonalnego MR (fMRI), pozwala na wielopłaszczyznową ocenę guza — jego struktury, zarówno cech makroskopowych, jak i współistniejących w obrębie zmian wstecznych, cech



**Rycina 1.** Guz prawej półkuli mózdzku (*hemangiopericytoma*) u 37-letniego pacjenta. **A.** Obraz T1-zależny bez kontrastu w płaszczyźnie poprzecznej; **B.** Obraz T2-zależny w płaszczyźnie poprzecznej; **C.** Obraz w sekwencji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej; **D.** Obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego w płaszczyźnie czołowej

biochemicznych, mikrokrążenia oraz zmian na poziomie komórkowym i molekularnym. Celem niniejszej pracy jest przybliżenie czytelnikowi nowoczesnych technik MRI w obrazowaniu guzów mózgu.

#### **DYFUZJA MRI (DWI)**

**Badanie dyfuzyjne MR (DWI) to sekwencja umożliwiająca obrazowanie swobodnego ruchu molekuł wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej.** Dyfuzja to zjawisko chaotycznego, samoistnego ruchu cząsteczek (tzw. ruchy Browna). **W DWI wykorzystuje się fakt, że procesy patologiczne powodują modyfikację dyfuzji jąder wodoru cząsteczek wody w obrębie tkanek.** Za pomocą dodatkowego gradientu dyfuzyjnego możliwe jest obserwowanie zmiany sygnału

pochodzącego od jąder wodoru, związane z ruchem dyfundujących molekuł wody. Zanikanie sygnału w obrazie DWI dostarcza informacji o mikroskopowych cechach tkanki — jej mikrostrukturze, gęstości komórkowej, spójności i przepuszczalności błon komórkowych oraz wymianie wody między przestrzenią zewnątrzkomórkową i wewnątrzkomórkową. W związku ze wzrostem liczby komórek oraz zmniejszeniem przestrzeni zewnątrzkomórkowej w zmianach nowotworowych obserwuje się ograniczenie przemieszczania protonów wody, czyli restrykcję dyfuzji.

W celu interpretacji zaburzeń dyfuzji w DWI parametrem biofizycznym ilustrującym szybkość oraz swobodę ruchów Browna jest rzeczywisty współczynnik dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) określany

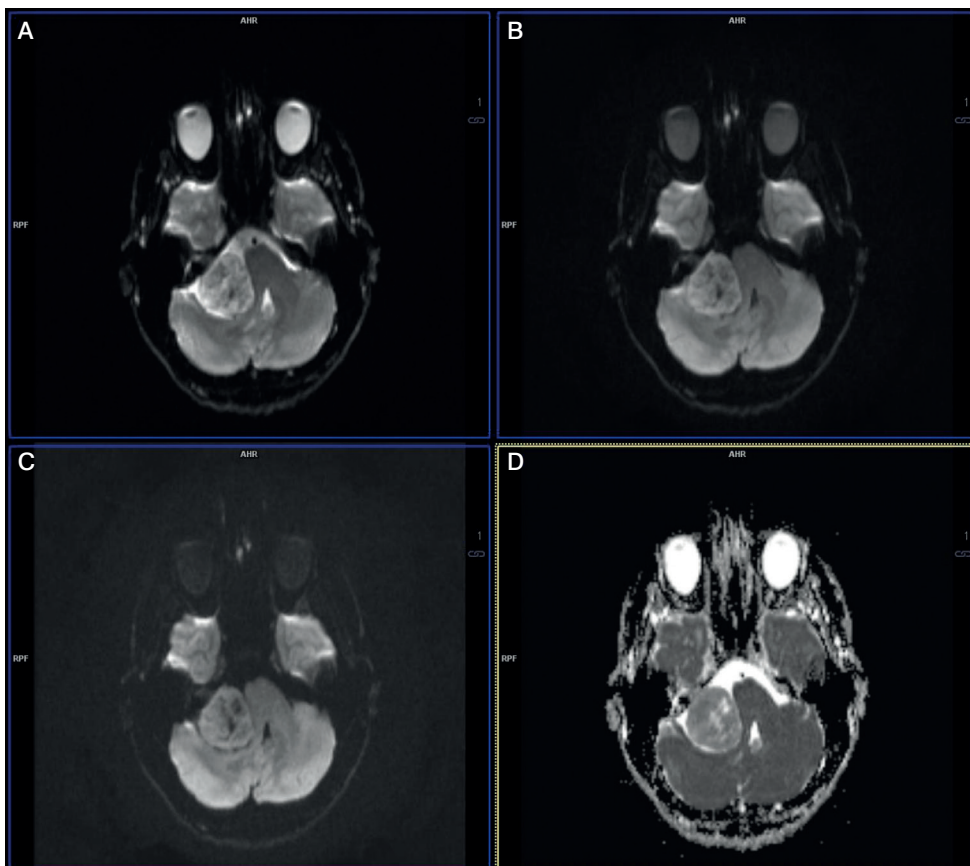
w  $\text{mm}^2/\text{s}$  oraz przedstawiany w postaci map ADC (ryc. 2), obrazujących rozkład dyfuzji w badanych tkankach oraz umożliwiający jej ocenę w zmianach o zwiększonej ilości wody z wysokim sygnałem T2, gdzie występuje objaw prześwitywania zależnego od T2 (*T2 shining-through*). Sygnał obrazów DWI jest proporcjonalny do stopnia restrykcji dyfuzji, zaś wartości na mapach ADC są proporcjonalne do intensywności dyfuzji — stąd zmiany patologiczne o wysokiej gęstości komórkowej (np. chłoniak) obrazowane w DWI to ogniska hiperintensywne, a na mapach ADC to ogniska hipointensywne [4–6].

### TENSOR DYFUZJI (DTI)

W tkankach przeważają przestrzenie anizotropii dyfuzji, w obrębie których ruch molekuł odbywa się w różnych kierunkach o różnym nasileniu. **Obrazowanie DTI polega na**

**uzyskaniu informacji o wartości i kierunku dyfuzji protonów wodoru molekuł wody, co pozwala na szerszą diagnostykę zmian w mikrostrukturze mózgowia *in vivo*.**

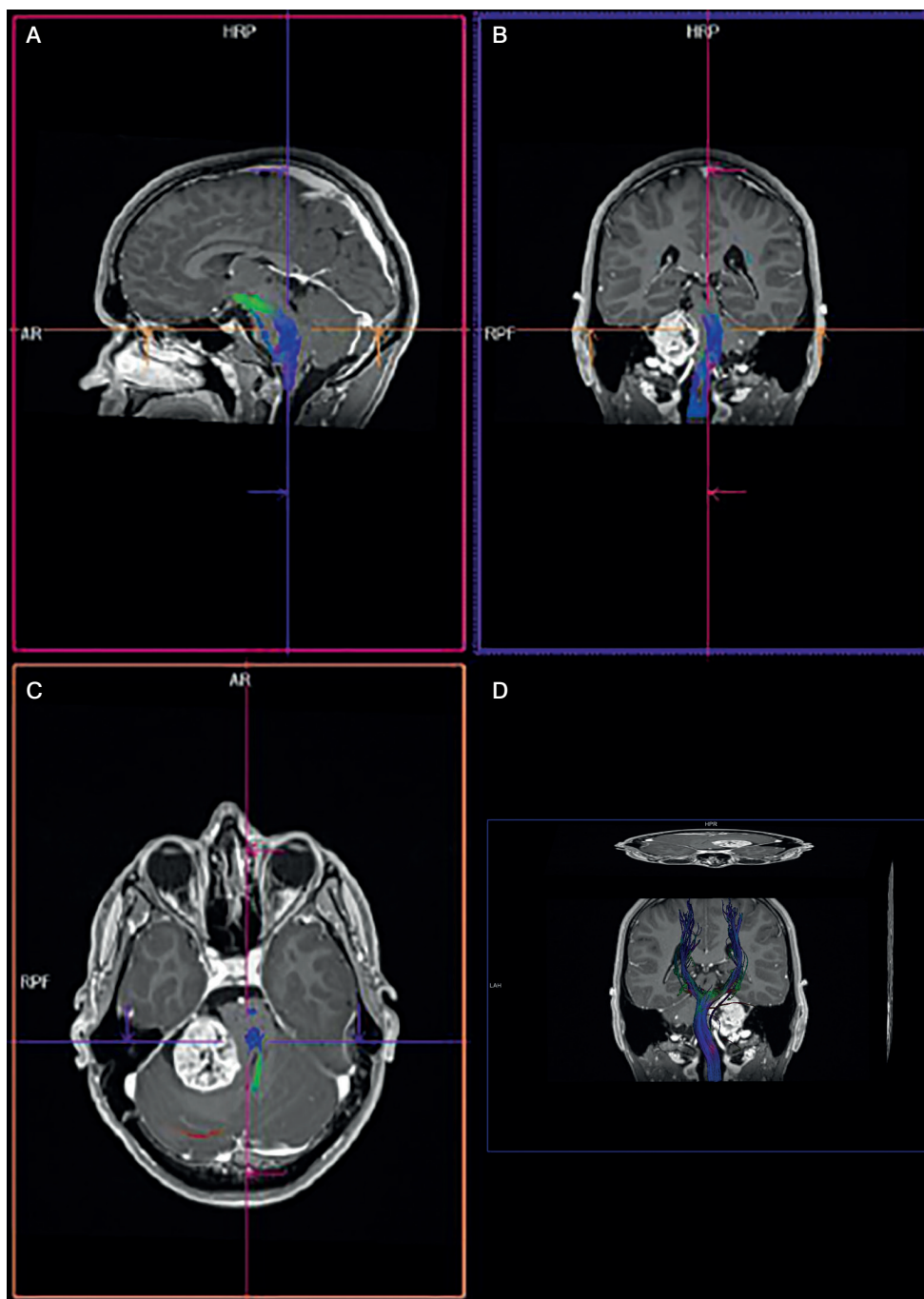
W celu określenia pomiaru wielkości anizotropii badanej struktury używa się pojęcia anizotropii frakcjonowanej (FA, *fractional anisotropy*), tworząc na jej podstawie mapy FA, dostarczające informacji o kierunku dyfuzji. Zgodnie z przyjętymi zasadami na mapach FA w skali szarości obszary o dużej anizotropii przedstawiane są jako jasne, zaś ośrodki izotropowe są czarne. Obrazy parametryczne FA kodowane kolorem ukazują zarówno kierunek maksymalnej składowej tensora dyfuzji przedstawiane jako określony kolor: czerwony (pravo–lewo), zielony (przód–tył), niebieski (górze–dół) oraz wielkość FA, od której zależna jest intensywność danego koloru.



**Rycina 2.** Guz prawego kąta mostowo-mózdkowego u 25-letniego pacjenta w sekwencji DWI. A.  $b = 0 \text{ s}/\text{mm}^2$ ; B.  $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$ ; C.  $b = 1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ ; D. mapa ADC

Zastosowanie DTI umożliwia również generowanie map średniej dyfuzyjności (MD, *mean diffusivity*) oraz wykreślenie trajektorii włókien nerwowych, przedstawianych jako mapy dróg nerwowych istoty białej — traktografia (FT, *fiber tractography*). Jest to jedyna metoda dająca pośredni obraz włókien nerwowych *in*

*vivo*. Rekonstrukcja szlaków nerwowych ukazuje anomalie przebiegu włókien wywołane przez guz, dzięki czemu posiada szerokie zastosowanie w neurochirurgii, gdzie istotna jest ocena stopnia naciekania dróg istoty białej lub ich przemieszczenia przez patologiczną zmianę podczas planowania zabiegu (ryc. 3) [3–6].



**Rycina 3.** Traktografia włókien piramidowych u pacjenta z guzem prawego kąta mostowo-mózdkowego. **A.** Obraz w płaszczyźnie strzałkowej; **B.** Obraz w płaszczyźnie czołowej; **C.** Obraz w płaszczyźnie poprzecznej; **D.** Obraz w płaszczyźnie czołowej

### PERFUZJA MR (PWI)

Podanie środka kontrastującego w standardowej sekwencji MR pozwala zlokalizować obszary o wzmożonym ukrwieniu — nasilonej angiogenezie, która jest wykładnikiem stopnia złośliwości nowotworu oraz jego aktywności biologicznej. **Badanie PWI jest badaniem czynnościowym, które umożliwia zobrazowanie hemodynamiki przepływu mózgowego na poziomie naczyń włosowatych, dostarczając informacji o stanie mikrokrążenia mózgowego.** Rejestruje nieregularność spadku sygnału w tkankach między przestrzenią wewnątrznaczyniową a zewnątrznaczyniową w trakcie przepływu środka paramagnetycznego przez kapilary. Zmiany rozrostowe o bogatym unaczynieniu w sekwencji PWI są obrazowane jako obszary o obniżonym sygnale (ciemne), podczas gdy upośledzenie przepływu krwi nie powoduje spadku sygnału (obszary pozostają jasne).

Do technik wzmocnienia kontrastowego zalicza się perfuzję zależną od zmiany podatności magnetycznej (DSC, *dynamic susceptibility contrast enhanced imaging*), znakowania spinów krwi tętniczej (ASL, *arterial spin labeling*) oraz obrazowanie zależne od poziomu utlenowania krwi (BOLD-MR, *blood oxygenation level-dependent MRI*). W technice DSC wykorzystuje się zmiany sygnału podatności magnetycznej wywołane w czasie pierwszego przejścia bolusa paramagnetycznego środka kontrastowego, natomiast ASL polega na znakowaniu spinów krwi napływającej do badanego obszaru. W sekwencji BOLD ocenia się zróżnicowanie stopnia utlenowania deoksyhemoglobiny (paramagnetyk) i oksyhemoglobiny (diamagnetyk), co powoduje różnice w intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych.

W badaniu perfuzyjnym ocenia się parametry krążenia mózgowego (ryc. 4): objętość krwi mózgowej (CBV, *cerebral blood volume*), przepływ mózgowy (CBF, *cerebral blood flow*), średni czas przejścia (MTT, *mean trans time*) oraz czas osiągnięcia szczytu (TTP, *time-to-*

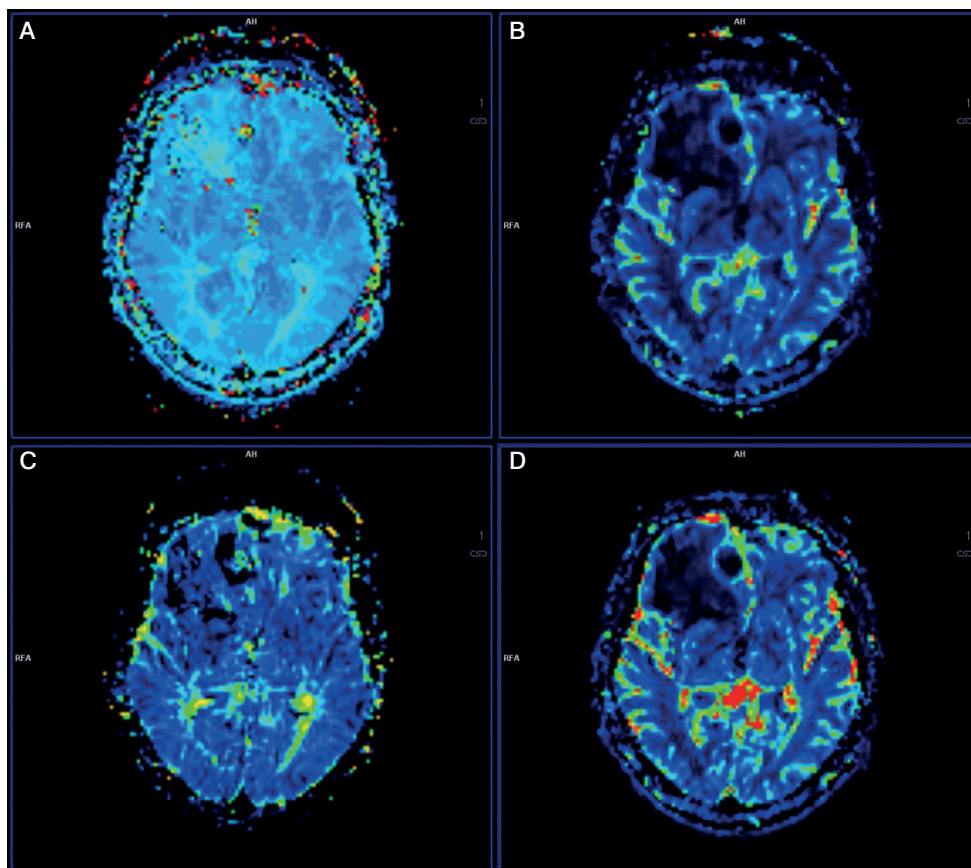
*peak*). Ponadto w celu oceny unaczynienia guza określa się również względną objętość krwi mózgowej (rCBV, *relative CBV*), będącą ilorazem wartości przepływu CBV w obrębie zmiany rozrostowej i prawidłowej istoty białej mózgu. Parametr rCBV koreluje z unaczynieniem guza, a jego wartość wzrasta w guzach o wysokim wskaźniku neoangiogenezy. W metodach perfuzji MR wykorzystuje się zarówno ocenę ilościową, jak i jakościową na podstawie map perfuzji.

**Sekwencję PWI wykorzystuje się do oceny pierwotnych guzów mózgu — określenia angiogenezy i unaczynienia guzów, różnicowania guzów o niskiej i wysokiej złośliwości, wskazania części zmiany o najgęstszej sieci kapilarnej, lokalizacji granicy między guzem a otaczającą go strefą obrzęku oraz oceny bariery krew–mózg. Badanie perfuzji MR może służyć do określenia ewolucji choroby oraz w monitorowaniu leczenia [4, 6].**

### SPEKTROSKOPIA MR (MRS)

**Spektroskopia MR (MRS) umożliwia nieinwazyjne uzyskanie informacji o składzie biochemicznym wybranych tkanek organizmu *in vivo*.** Ocenie poddaje się zarówno rodzaj substancji zawartych w nowotworze oraz ich wzajemne proporcje, co jest odzwierciedleniem określonych elementów struktury komórkowej guza i procesów biochemicznych. **Jest to technika, która, rejestrując sygnał pochodzący od jąder atomowych, pozwala na określenie koncentracji związków chemicznych, które powstały w procesach metabolicznych w tkankach prawidłowych oraz zmienionych procesem chorobowym.**

Najczęściej stosowaną techniką MRS w praktyce klinicznej jest spektroskopia jąder wodoru (H1MRS), która pozwala na analizę profilu metabolitów mózgowych, głównie N-acetyloasparagianu (NAA), kreatyny (Cr) oraz choliny (Cho). Obecnie na podstawie H1MRS możliwe jest zróżnicowanie guza o utkaniu glejowym od guza mezenchymalnego, stopniowanie guzów oraz odróżnienie guza od malacji i blizny naczyniowej.



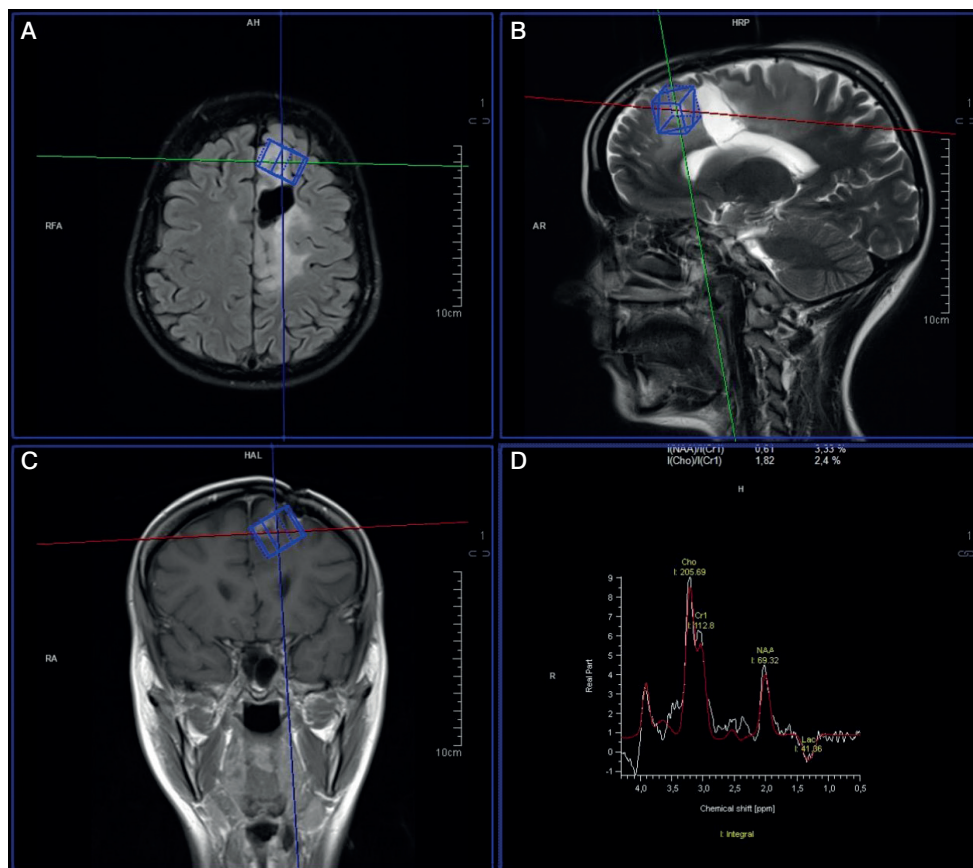
**Rycina 4.** Mapy TTP (A), CBF (B), MTT (C), CBV (D) uzyskane na podstawie perfuzji mózgu 66-letniego pacjenta z guzem przerzutowym z płuc (*adenocarcionoma*)

**W celu prawidłowej oceny guza mózgu istotna jest znajomość widma spektroskopii MR oraz charakterystyki poszczególnych biomarkerów mózgowych.** Kreatyna jest prawidłowym metabolitem komórkowym, a jej stabilne stężenie jest wykorzystywane do obliczania stosunków stężeń z innymi metabolitami (Cho/Cr oraz NAA/Cr), umożliwiając obiektywną ocenę widma (ryc. 5). N-acetylasparaginian (NAA) jest związkiem obecnym tylko w neuronach, stąd uznawany jest jako marker neuronów i określa gęstość komórek nerwowych. Występuje on w zdrowej korze mózgu oraz guzach pochodzenia glejowego, jego obniżony poziom wskazuje na zmniejszenie liczby lub przemieszczenie komórek nerwowych, stąd każda masa przemieszczająca mózgowie i zajmująca jego miejsce, powoduje spadek poziomu NAA. W guzach nieektodermalnych (m.in. przerzuty, oponiaki)

nie stwierdza się obecności NAA, stanowi to kolejną informację w trakcie różnicowania zmian rozrostowych OUN. Cholina jest wskaźnikiem produktów rozpadu mieliny. Stężenie choliny jest podwyższone w przypadku guzów, zaś ocena jej ilości oraz stosunek do kreatyny są używane przy stopniowaniu guzów. Analogicznie opisuje się również pozostałe biomarkery: inozytol (występujący tylko w astrocytach — wskaźnik astrocytarny), glicynę (charakterystyczna dla komórek glejowych — różnicowanie przerzutów i guzów glejowych), a także alaninę, glutaminę, kwas glutaminowy, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), glukozę, kwas mlekowy oraz lipidy [7–9].

#### **PODSUMOWANIE**

**Nowoczesne metody obrazowania MR stanowią istotne uzupełnienie konwencjonalnego**



**Rycina 5.** Spektroskopia MR 32-letniej pacjentki z guzem lewego płata czołowego (*astrocytoma*). Spektroskopia wykonana techniką pojedynczego woksela przy TE = 135 ms. **A.** Obraz w płaszczyźnie poprzecznej; **B.** Obraz w płaszczyźnie strzałkowej; **C.** Obraz w płaszczyźnie czołowej; **D.** Widmo spektroskopowe

rezonansu magnetycznego w diagnostyce, planowaniu lub monitorowaniu leczenia chorób nowotworowych OUN. Współczesne metody neuroobrazowania, poza ukazaniem obrazów anatomicznych wysokiej rozdzielczości, dostarczają również informacji dotyczących charakteru badanych tkanek. **Ocena na poziomie mikrostrukturalnym, biochemicznym oraz czynnościowym guzów mózgu przyspiesza postawienie właściwej diagnozy oraz wcześniejsze wdrożenie leczenia, zwiększając jednocześnie szansę radykalnego usunięcia guza w trakcie zabiegu neurochirurgicznego.**

Ponadto, dzięki szybkiej diagnozie we wczesnym stadium zaawansowania z następnym skutecznym leczeniem operacyjnym możliwe jest zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej oraz rozsiewu choroby nowotworowej. Zastosowanie sekwencji DWI oraz

DTI umożliwia precyzyjne planowanie zabiegu z oszczędzeniem istotnych dróg istoty białej. Możliwość podjęcia wczesnej interwencji neurochirurgicznej pozwala również na modyfikację lub ograniczenie leczenia pooperacyjnego — chemioterapii i radioterapii, co znacząco wpływa na stan ogólny pacjenta oraz wystąpienie powikłań leczenia onkologicznego.

W odróżnieniu od konwencjonalnego badania MR, badanie wieloparametryczne obejmujące DWI/ADC, PWI oraz MRS znajdują zastosowanie nie tylko w diagnostyce pierwotnych guzów mózgu, lecz także w diagnostyce różnicowej między wznową guza po leczeniu a martwicą popromienną, będącą następstwem radioterapii [10–12].

Reasumując, znaczna poprawa jakości obrazowania pozwala na szybsze postawienie



właściwego rozpoznania zmiany rozrostowej OUN, wstępną ocenę stopnia zaawansowania, wyznaczenie optymalnego miejsca biopsji, zwiększenie dokładności planowanego zabiegu neurochirurgicznego z oszczędzeniem

kluczowych struktur mózgowia, a także ocenę efektów leczenia oraz kontrolę w okresie pooperacyjnym. **Wprowadzenie nowoczesnych technik obrazowania MR do praktyki klinicznej umożliwi rozwój diagnostyki guzów OUN.**

### PIŚMIENNICTWO

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–820, doi: [10.1007/s00401-016-1545-1](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1), indexed in Pubmed: 27157931.
2. Mickevicius NJ, Carle AB, Bluemel T, et al. Location of brain tumor intersecting white matter tracts predicts patient prognosis. *J Neurooncol.* 2015; 125(2): 393–400, doi: [10.1007/s11060-015-1928-5](https://doi.org/10.1007/s11060-015-1928-5), indexed in Pubmed: 26376654.
3. Zakaria R, Das K, Bhojak M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: diagnosis to prognosis. *Cancer Imaging.* 2014; 14: 8, doi: [10.1186/1470-7330-14-8](https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-8), indexed in Pubmed: 25608557.
4. Holdsworth SJ, Bammer R. Magnetic resonance imaging techniques: fMRI, DWI, and PWI. *Semin Neurol.* 2008; 28(4): 395–406, doi: [10.1055/s-0028-1083697](https://doi.org/10.1055/s-0028-1083697), indexed in Pubmed: 18843569.
5. Radbruch A, Bendszus M. Advanced MR Imaging in Neuro-oncology. *Clin Neuroradiol.* 2015; 25 Suppl 2: 143–149, doi: [10.1007/s00062-015-0439-2](https://doi.org/10.1007/s00062-015-0439-2), indexed in Pubmed: 26220640.
6. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging.* 2014; 14: 20, doi: [10.1186/1470-7330-14-20](https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-20), indexed in Pubmed: 25609475.
7. Fontana EJ, Benzinger T, Cobbs C, et al. The evolving role of neurological imaging in neuro-oncology. *J Neurooncol.* 2014; 119(3): 491–502, doi: [10.1007/s11060-014-1505-3](https://doi.org/10.1007/s11060-014-1505-3), indexed in Pubmed: 25081974.
8. Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015; 3(1): 8–23, doi: [10.14791/btrt.2015.3.1.8](https://doi.org/10.14791/btrt.2015.3.1.8), indexed in Pubmed: 25977902.
9. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol.* 2009; 92(3): 401–415, doi: [10.1007/s11060-009-9845-0](https://doi.org/10.1007/s11060-009-9845-0), indexed in Pubmed: 19357966.
10. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010; 99(1): 81–88, doi: [10.1007/s11060-009-0106-z](https://doi.org/10.1007/s11060-009-0106-z), indexed in Pubmed: 20058049.
11. Ellingson BM, Bendszus M, Sorensen AG, et al. Emerging techniques and technologies in brain tumor imaging. *Neuro Oncol.* 2014; 16 Suppl 7: vii12–vii23, doi: [10.1093/neuonc/nou221](https://doi.org/10.1093/neuonc/nou221), indexed in Pubmed: 25313234.
12. Leung D, Han X, Mikkelsen T, et al. Role of MRI in primary brain tumor evaluation. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014; 12(11): 1561–1568, indexed in Pubmed: 25361803.