

**ANTONIO CARLOS MARTINS MAIA JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DE PERFUSÃO POR  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO PRÉ-  
OPERATÓRIO DE ANAPLASIA EM TUMORES SUPRATENTORIAIS  
COM ASPECTO SUGESTIVO DE GLIOMA SEM IMPREGNAÇÃO PELO  
AGENTE PARAMAGNÉTICO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
CONVENCIONAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para  
a obtenção do Título de Doutor em Ciências

**SÃO PAULO**

**2005**

**ANTONIO CARLOS MARTINS MAIA JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DE PERFUSÃO POR  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO PRÉ-  
OPERATÓRIO DE ANAPLASIA EM TUMORES SUPRATENTORIAIS  
COM ASPECTO SUGESTIVO DE GLIOMA SEM IMPREGNAÇÃO PELO  
AGENTE PARAMAGNÉTICO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
CONVENCIONAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para  
a obtenção do Título de Doutor em Ciências

**Orientadora: Profa. Dra. Suzana Maria Fleury Malheiros**

**Co-orientador: Prof. Dr. Antônio José da Rocha**

**SÃO PAULO**

**2005**

Maia Junior, Antonio Carlos Martins

Avaliação da contribuição do estudo de perfusão por ressonância magnética para o diagnóstico pré-operatório de anaplasia em tumores supratentoriais com aspecto sugestivo de glioma sem impregnação pelo agente paramagnético na ressonância magnética convencional / Antonio Carlos Martins Maia Junior. - São Paulo, 2005. xiii, 78f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Neurologia.

Título em inglês: The role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the preoperative grading supratentorial nonenhancing gliomas.

1. Tumores gliais. 2. Perfusão por ressonância magnética. 3. Imagem por ressonância magnética.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROGIRURGIA**

**Chefe do Departamento:**

**Profa. Dra. Débora Amado Scerni**

**Coordenador do Curso de Pós-graduação:**

**Prof. Dr. Esper Abrão Cavalheiro**

**SÃO PAULO**

**2005**

**ANTONIO CARLOS MARTINS MAIA JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DE PERFUSÃO POR  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO PRÉ-  
OPERATÓRIO DE ANAPLASIA EM TUMORES SUPRATENTORIAIS  
COM ASPECTO SUGESTIVO DE GLIOMA SEM IMPREGNAÇÃO PELO  
AGENTE PARAMAGNÉTICO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
CONVENCIONAL**

Presidente da banca: Profa. Dra. Suzana Maria Fleury Malheiros

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

Prof. Dr. Henrique M. Lederman

Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

Profa. Dra. Carmen Lúcia Penteado Lancellotti

**Suplentes**

Prof. Dr. Hélio Rodrigues Gomes

Prof. Dr. Leandro Tavares Lucato

Aprovada em / /

Esta tese foi realizada na Disciplina de Neurologia, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, durante o curso de pós-graduação em Neurologia. Auxílio financeiro: CAPES, CNPq e FAPESP.

À minha esposa por todo o carinho, dedicação e principalmente compreensão que me tem dedicado estes anos todos, me propiciando a tranqüilidade necessária para completar este trabalho.

À minha filha por cada sorriso e pelo amor incondicional que me trouxe a alegria nos momentos de maior dificuldade.

À minha mãe pelo amor e dedicação que sempre ofereceu aos filhos, incentivando e mostrando o caminho que permitiria um futuro melhor.

Ao meu pai que não pôde estar aqui para acompanhar a colheita dos frutos de meu esforço, mas certamente o fez de algum lugar.

Aos meus irmãos pelo amor que sempre dedicaram ao irmão mais velho.

Aos meus avós, em especial à Maria, por tudo que representou em minha vida, o que a tornou insubstituível.

À Família Colla, que me recebeu como um filho e revigora a cada dia o significado da palavra família.

## **Agradecimentos**

Ao Profa. Dra. Suzana Maria Fleury Malheiros, exemplo de dedicação profissional, pela inestimável orientação neste trabalho e pelas oportunidades oferecidas para o aprimoramento de minha carreira profissional.

Ao Prof. Dr. Antônio José da Rocha pela amizade fraternal e pelo exemplo a ser seguido por todos aqueles que almejam tornar-se o melhor na profissão.

Ao Prof. Dr. Ayrton Massaro, entusiasta por novas tecnologias, que sempre me incentivou e abriu novos horizontes ao meu desenvolvimento profissional.

Ao Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai que me acolheu na Disciplina de Neurologia e tornou possível meu convívio com os integrantes desta equipe, com quem muito aprendi, e continuo aprendendo.

Ao Prof. Dr. João Norberto Stávale, ao Prof. Dr. Fernando Antonio Patriani Ferraz, e todo grupo do tumor da Disciplina de Neurocirurgia desta instituição, que apoiaram esta iniciativa e possibilitaram a realização deste trabalho.

Ao Dr. Armando Alaminos Bouza pela utilização do software para fusão de imagens, passo fundamental na metodologia deste trabalho.

Ao Dr. Dany Jasinowodolinski pela amizade e confiança depositada no meu trabalho, desde o início da minha carreira, o que impulsionou minha ascensão profissional.

Ao Prof. Dr. Henrique Lederman pela confiança e pelas oportunidades oferecidas no início de minha carreira profissional, que me possibilitaram estar onde hoje estou.

Ao Centro de Medicina Diagnóstica Fleury que possibilitou a realização dos exames de ressonância magnética, disponibilizando o acesso à tecnologia de ponta utilizada neste estudo.

Aos Drs. Flávio Braga, Carlos Toyama, Carlos Jorge da Silva, Hae Won Lee e Marcelo de Maria Félix pela ajuda indispensável no dia a dia do Setor de Neurorradiologia do Centro de Medicina Diagnóstica Fleury.

A todos os demais colegas médicos e funcionários do Centro de Medicina Diagnóstica Fleury pela oportunidade de desfrutar desse ambiente de trabalho.

À Dra. Maria Paula Pelaez pela estimada ajuda na documentação dos estudos histológicos.

## Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Lista de abreviaturas e símbolos.....	xi
Resumo.....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Classificação dos tumores do sistema nervoso central.....	4
2.2 Epidemiologia.....	6
2.3 Diagnóstico.....	8
2.3.1 Quadro clínico.....	8
2.3.2 Diagnóstico por Imagem.....	9
2.3.3 Seqüências de perfusão por RM.....	15
2.3.3.1 Limitações técnicas das seqüências de perfusão por RM.....	20
2.3.3.2 Aplicações clínicas das seqüências de perfusão por RM em neuro-oncologia	20
3 PACIENTES E MÉTODO.....	24
3.1 Seleção de pacientes.....	24
3.2 Estudos de perfusão por RM.....	24
3.3 Procedimento cirúrgico.....	26
3.4 Estudo anátomo-patológico.....	27
3.4 Análise estatística.....	29
4 RESULTADOS.....	30
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	57
7 ANEXOS.....	58

8 REFERÊNCIAS.....	62
Abstract.....	70
Artigo publicado.....	71
Bibliografia consultada.....	78

## Lista de figuras

Figura 1	Representação gráfica da distribuição ponderal dos subtipos histológicos dos tumores primários do SN.....	8
Figura 2	Representação gráfica ilustrativa do cálculo do rCBV.....	19
Figura 3	Fusão dos mapas de rCBV com imagens de tomografia computadorizada adquiridas após a fixação do arco de estereotaxia como guia para obtenção dos focos de biópsia dirigida.....	28
Figura 4	Astrocitoma difuso.....	33
Figura 5	Astrocitoma difuso com hiperperfusão.....	34
Figura 6	Astrocitoma anaplásico.....	35
Figura 7	Oligodendroglioma.....	36
Figura 8	Astrocitoma difuso com área focal de anaplasia e mapa de rCBV heterogêneo.....	37
Figura 9	Representação gráfica dos dados da tabela 3.....	39
Figura 10	Curva ROC gerada a partir dos dados da tabela 3.....	40

## Lista de tabelas

Tabela 1	Distribuição dos pacientes quanto à idade.....	30
Tabela 2	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo.....	30
Tabela 3	Achados histológicos dos pacientes com mapas de rCBV heterogêneos.....	32
Tabela 4	Valores médios de rCBV e seu desvio padrão em cada subgrupo histológico .....	38

## Lista de abreviaturas e símbolos

BHE	Barreira hemato-encefálica
CBF	<i>Cerebral blood flow</i> – Fluxo sanguíneo cerebral
CBTRUS	<i>Central Brain Tumor Registry of United States</i> - Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos
CBV	<i>Cerebral blood volume</i> - Volume sanguíneo cerebral
Cho	Colina
Cr	Creatina
EP	Eco-Planar
FDG	<i>Fluorodeoxyglucose</i>
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
FOV	<i>Field of view</i>
GE	Gradiente eco
Gd	Gadolínio
MET	<i>amino acid L-methionine</i>
MTT	<i>Mean transit time</i> – Tempo médio de trânsito
NAA	N-acetilaspártato
NEX	Número de excitações
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> - Tomografia por emissão de positrons
rCBV	<i>Relative cerebral blood volume</i> - Volume sanguíneo cerebral relativo

RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROIs	<i>Regions of Interest</i> - Regiões de interesse
Rx	Raios-X
SE	<i>Spin eco</i>
SN	Sistema nervoso
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> - Tomografia computadorizada por emissão de photon- único
T	Tesla
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> - Fator de crescimento endotelial vascular

## Resumo:

**Objetivo:** O diagnóstico de glioma de baixo grau não pode ser baseado exclusivamente em imagens convencionais de RM e, particularmente nos tumores localizados em áreas eloqüentes, a adequada seleção de alvos para biópsias estereotáxicas é crucial, devido ao alto risco de erros de amostragem. Nosso objetivo é utilizar as seqüências de perfusão por RM, com a finalidade de avaliar a microcirculação dos tumores supratentoriais que não apresentam impregnação pelo agente paramagnético no exame de RM convencional. **Método:** Entre fevereiro de 2001 e fevereiro de 2004 foram incluídos em nosso estudo todos os pacientes adultos com lesão expansiva supratentorial sugestiva de glioma de baixo grau, sem impregnação pelo gadolínio na RM convencional, avaliados no setor de neuro-oncologia da Disciplina de Neurologia da UNIFESP. Foram realizados estudos pré-operatórios de perfusão por RM da primeira passagem do gadolínio pela rede capilar cerebral utilizando seqüência spin-eco eco-planar. O volume sangüíneo cerebral relativo (rCBV) das lesões foi expresso em relação à substância branca contralateral de aparência normal. Nos pacientes que apresentavam lesões com mapas de perfusão heterogêneos foram realizadas biópsias estereotáxicas dos focos de maior rCBV antes da ressecção cirúrgica da lesão. **Resultados:** Dos 21 pacientes incluídos (16 homens, média etária de 36 anos; variação de 23 a 60 anos) 10 apresentaram diagnóstico de astrocitoma difuso (grau II da OMS) e 11 foram agrupados como outros gliomas de baixo grau (oligoastrocitomas e oligodendrogliomas) ou gliomas anaplásicos. Nos pacientes com mapas de rCBV heterogêneos os focos de alta perfusão corresponderam a áreas de oligodendroglioma ou astrocitoma anaplásico na biópsia estereotáxica, enquanto a histologia predominante do restante do tumor era de astrocitoma de baixo grau. Os valores de rCBV dos astrocitomas difusos foram significativamente menores do que aqueles observados nos demais grupos ( $p < 0,01$ ). O valor de corte de rCBV que permitiu melhor discriminação entre os astrocitomas difusos e os demais foi de 1,2 (80% sensibilidade e 100% especificidade). **Conclusão:** A seqüência de perfusão por RM é um método útil, que pode contribuir para minimizar os erros de amostragem nos procedimentos de biópsia estereotáxica em gliomas que não apresentam impregnação pelo gadolínio e pode ser utilizada como critério adicional aos critérios morfológicos anteriormente descritos para a gradação pré-operatória dos tumores gliais.

## 1 INTRODUÇÃO

A gravidade dos tumores do sistema nervoso central pode ser explicada, em parte, pelo papel fundamental do sistema nervoso e pela morbidade decorrente da perda ou disfunção neuronal. Estes aspectos justificam, de certa forma, as limitações presentes no diagnóstico e tratamento destas neoplasias ainda hoje.

Os gliomas são tumores do tecido neuroepitelial que têm como principais representantes os astrocitomas, os oligodendrogliomas e os gliomas mistos. São neoplasias que apresentam agressividade biológica variável, todavia, mesmo aqueles denominados de baixo grau são freqüentemente letais, em conseqüência do seu potencial de infiltração pelos tecidos adjacentes e propensão à transformação maligna na evolução natural da doença.

A ressonância magnética (RM) é considerada como método de escolha na avaliação por imagem dos tumores cerebrais (1), permitindo a caracterização de sua topografia, dimensões, efeito expansivo, grau de edema peritumoral e impregnação pelo gadolínio (Gd), agente de contraste paramagnético. No entanto, as características morfológicas dos tumores gliais nas seqüências convencionais de RM não fornecem dados inequívocos quanto ao diagnóstico histológico, bem como ao grau de malignidade (2-7). A quebra de barreira hemato-encefálica (BHE) em tumores gliais, por exemplo, usualmente considerada um indicador de malignidade, não tem acurácia adequada para predizer o grau histológico dos tumores, se considerarmos que 20% dos gliomas de baixo grau apresentam impregnação pelo Gd (8) e aproximadamente um terço dos gliomas sem impregnação são tumores de alto grau histológico (9,10). Conseqüentemente a graduação histológica pré-operatória dos tumores gliais não pode ser baseada exclusivamente nos estudos convencionais de RM.

Os tumores gliais são neoplasias que freqüentemente apresentam acentuada heterogeneidade histológica (1,8,10-13) e devem ser classificados, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), com base na sua porção de maior malignidade. Neste contexto, os tumores gliais que comprometem áreas eloqüentes e não são acessíveis a ressecções amplas, representam um grande desafio. Nestes pacientes, a seleção de alvos para realização de biópsias estereotáxicas é crucial, devido ao alto risco de erros de amostragem que subestimem sua graduação histológica (1,12).

A proliferação microvascular é um dos mais relevantes critérios de graduação histológica dos tumores gliais (7,14) e suas implicações não estão restritas ao diagnóstico, mas são também relevantes no planejamento terapêutico e acompanhamento de gliomas de alto grau histológico (15-20). As seqüências funcionais de RM com análise da perfusão tecidual cerebral têm sido utilizadas na avaliação por imagem da angiogênese tumoral e na tentativa de graduação pré-operatória das neoplasias gliais (7,21-23), com potencial aplicação na redução dos riscos de erros de amostragem de biópsias estereotáxicas (2,7,14,21-25). Entretanto, sua utilidade havia sido comprovada, anteriormente, apenas em séries que incluíram tumores com diferentes graus de malignidade e aspectos morfológicos capazes de auxiliar na graduação e eleição de eventuais focos de biópsia, tais como a quebra de BHE, edema perilesional, presença de áreas de necrose ou de lesões focais distintas do tumor primário.

Nosso estudo demonstra a aplicabilidade da seqüência de perfusão por RM para o diagnóstico pré-operatório de anaplasia em tumores supratentoriais com aspecto sugestivo de glioma difuso sem impregnação pelo agente paramagnético na RM convencional.

## **1.1 Objetivo**

Nossa proposta foi avaliar prospectivamente a contribuição das seqüências de perfusão por RM para o diagnóstico pré-operatório de anaplasia em pacientes adultos com tumores supratentoriais com aspecto sugestivo de glioma sem impregnação pelo agente paramagnético na RM convencional, utilizando a seguinte estratégia:

1. Análise dos valores de volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV) através de seqüência de perfusão por RM;
2. Utilização dos mapas coloridos de rCBV para dirigir os procedimentos de biópsia estereotáxica e ressecção cirúrgica;
3. Correlação dos valores de rCBV com os achados histológicos dos fragmentos de biópsia e material de ressecção cirúrgica.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Classificação dos tumores do sistema nervoso central

O sistema de classificação dos tumores do sistema nervoso central proposto pela OMS tem o intuito de normatizar a nomenclatura e, com base na premissa de que o comportamento biológico do tumor se correlaciona com o tipo celular, este sistema pode estimar o prognóstico e indicar a melhor opção terapêutica.

De acordo com a OMS (26) os tumores do SN são classificados em sete grandes grupos que incluem os tumores primários e os secundários ou metastáticos, a saber:

1. Tumores neuroepiteliais;
2. Tumores das meninges;
3. Tumores dos nervos periféricos;
4. Tumores de células germinativas;
5. Tumores da região selar;
6. Linfomas e tumores hematopoiéticos;
7. Tumores metastáticos.

A classificação dos tumores neuroepiteliais do sistema nervoso central é detalhada no anexo 1.

Dentre os tumores neuroepiteliais destacam-se os gliomas, que incluem os tumores de origem astrocitária, os oligodendrogliais e os gliomas mistos (com componente astrocitário e oligodendrogliar).

Os astrocitomas incluem um grupo de neoplasias com diferentes aspectos histológicos, tendência à progressão, potencial de crescimento e invasão de tecidos adjacentes e podem ser assim subdivididos:

1. Astrocitomas difusos;
2. Astrocitomas anaplásicos;
3. Glioblastomas.

A OMS utiliza um sistema de graduação com algarismos romanos em substituição aos numerais arábicos propostos por St. Anne-Mayo (27). Há relação direta entre a graduação histológica, o grau de anaplasia e a agressividade biológica da neoplasia. As lesões grau I da OMS são os astrocitomas pilocíticos e um pequeno número de lesões com semelhanças a processos hamartomatosos. Os astrocitomas bem diferenciados são denominados grau II, enquanto os pouco diferenciados são denominados astrocitomas anaplásicos grau III e os glioblastomas grau IV.

Os astrocitomas têm aspecto histológico variável segundo o grau de diferenciação. Os astrocitomas difusos são compostos por astrócitos neoplásicos bem diferenciados dispostos sobre uma matriz tumoral frouxa, freqüentemente microcística. A celularidade é moderadamente aumentada e ocasionalmente podem ser caracterizadas algumas atipias nucleares. Geralmente não são observados sinais de atividade mitótica, embora a presença de uma única mitose isolada, não seja considerada suficiente para definir anaplasia. Não há necrose ou sinais de proliferação microvascular.

Os astrocitomas anaplásicos se caracterizam por marcado aumento da celularidade, com numerosas atipias nucleares e sinais de atividade mitótica. Já os glioblastomas são gliomas pouco diferenciados, com células pleomórficas, acentuada atipia nuclear e atividade mitótica. Há proeminente proliferação microvascular e/ou necrose, critérios essenciais para este diagnóstico histológico.

Os tumores oligodendrogliais incluem os oligodendrogliomas, classificados como grau II da OMS e os oligodendrogliomas anaplásicos, com achados histológicos focais ou difusos de anaplasia, classificados como grau III da OMS. Os oligodendrogliomas são neoplasias de moderada celularidade, compostas por células de núcleo arredondado e homogêneo e citoplasma claro. Podem ser observados ainda microcalcificações, focos de degeneração cística ou mucóide e uma densa rede capilar. A presença de atipias nucleares ou mitoses ocasionais não são consideradas critérios de anaplasia. Já a atividade mitótica pronunciada, a caracterização de proliferação

microvascular ou necrose são consideradas sinais de pior prognóstico e caracterizam os oligoastrocitomas anaplásicos grau III da OMS.

Os gliomas mistos incluem neoplasias compostas de ao menos duas linhagens celulares distintas, com diferenciação astrocitária, oligodendroglial e/ou ependimária. Os exemplos mais freqüentes deste grupo são os oligoastrocitomas (grau II da OMS) e os oligoastrocitomas anaplásicos (grau III da OMS).

Um aspecto crucial na classificação dos tumores gliais é o reconhecimento da heterogeneidade histológica dos mesmos. Embora as características anaplásicas sejam geralmente difusas, não é infreqüente a ocorrência de áreas de alto e baixo grau dentro do mesmo tumor em diferentes amostras (26). Da mesma forma, o diagnóstico de glioma misto também representa um desafio e está diretamente relacionado à representatividade da amostra examinada. Neste contexto, o diagnóstico baseado em biópsias estereotáxicas deve ser interpretado com cautela, em decorrência do potencial risco de erros de amostragem.

## **2.2 Epidemiologia**

Os tumores primários do sistema nervoso (SN) são relativamente raros. Dados epidemiológicos norte-americanos estimam uma incidência de cerca de 41.130 novos casos de tumores primários do SN em 2004 segundo o Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos (Central Brain Tumor Registry of United States - CBTRUS) (28), dos quais cerca de 18.400 são malignos.

Dados da Sociedade Americana do Câncer (29) estimam que os tumores primários do SN estejam entre as 10 maiores causas de óbito relacionadas a neoplasias, com 12.600 mortes/ano (28). A incidência de novos casos diagnosticados é de 11 a 12 por 100.000 habitantes/ano, dos quais 6 a 7 por 100.000 habitantes/ano são malignos. Ao considerarmos somente a população adulta (> 20 anos) esta taxa sobe a 18,1 casos por 100.000 habitantes/ano. A prevalência estimada de tumores malignos do SN é de 29,5 por 100.000 habitantes (28). Por razões desconhecidas, a população idosa tem uma maior incidência de gliomas malignos.

Entre os tumores primários do SN as neoplasias de origem neuroepitelial são as mais comuns, incluindo os astrocitomas, oligodendrogliomas e gliomas mistos, entre outros. Os gliomas representam 44% destas neoplasias (30).

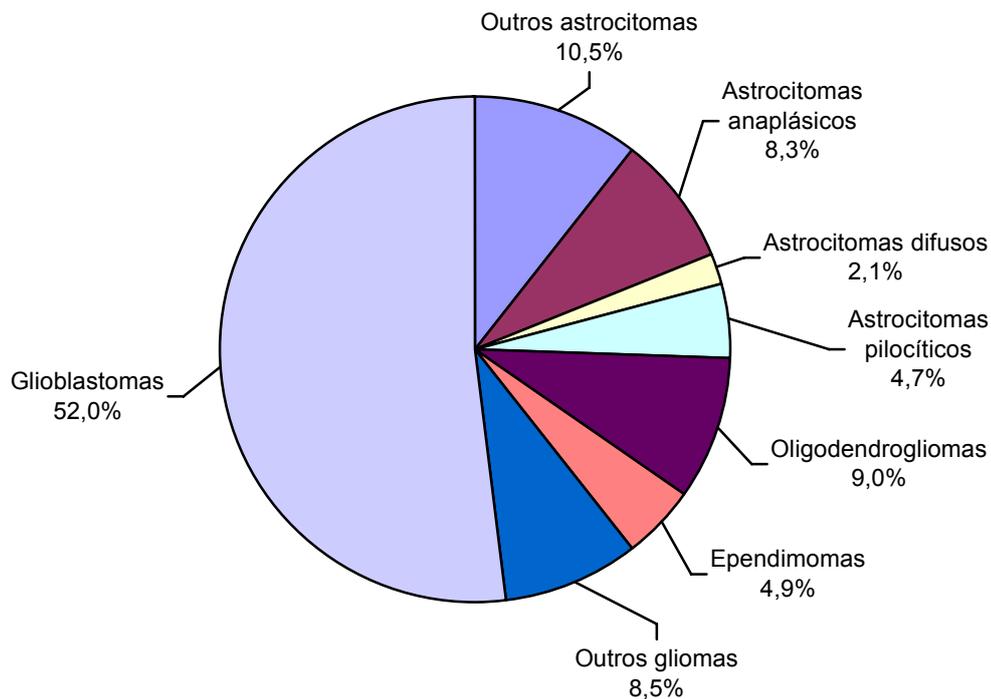
Os astrocitomas difusos representam cerca de 10-15% dos tumores de origem astrocitária, com incidência estimada em 0,1 novos casos/100.000 habitantes/ano (31). Apresentam maior incidência na população adulta jovem, com idade mediana de 45 anos, menor que a idade mediana de incidência dos astrocitomas anaplásicos (51 anos) e dos glioblastomas (64 anos) (28).

O glioblastoma é o segundo tumor primário mais comum do sistema nervoso central, representando cerca de 21% das neoplasias intracranianas e cerca de 50-60% dos tumores astrocitários. Tem incidência estimada em 3 novos casos/100.000 habitantes/ano (32).

Os oligodendrogliomas são tumores mais raros que os astrocitomas. Segundo o Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos a incidência desta neoplasia é de 0,37 novos casos/100.000 habitantes/ano (28). Os tumores oligodendrogliais representam cerca de 9% dos gliomas. Comprometem principalmente adultos, entre 40-50 anos (mediana de 41 anos).

A estimativa da incidência dos oligoastrocitomas e os oligoastrocitomas anaplásicos, também denominados gliomas mistos, tem como principal limitação a variabilidade de critérios morfológicos utilizados em sua classificação. Estima-se que este grupo de neoplasias represente cerca de 1% dos tumores do SN, com incidência anual estimada em 0,15/100.000 habitantes (28).

A distribuição percentual dos subtipos histológicos das neoplasias gliais pode ser observada na figura 1.



**Figura 1.** Distribuição ponderal dos subtipos histológicos dos tumores primários do SN (adaptado de CBTRUS, 2004) (28).

## 2.3 Diagnóstico

### 2.3.1 Quadro clínico

O quadro clínico dos tumores do SN é variável e depende da localização, tamanho e velocidade de crescimento do tumor. Os sinais e sintomas podem refletir o aumento da pressão intracraniana, como cefaléia, náuseas, vômitos e paralisia do VI nervo craniano, a topografia das lesões, como crises epiléticas ou sinais localizatórios focais como hemiparesia ou afasia.

Crises epiléticas costumam ser a primeira manifestação clínica na maioria dos pacientes com gliomas de baixo grau (33). Nestes pacientes, a ocorrência de déficits focais é menos freqüente (cerca de 30%), assim como são raros os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana (10%) (33). Tipicamente são crises focais, podendo haver

generalização secundária, com perda da consciência. Quadros de hemiparesia ou afasia pós-ictal podem indicar a topografia da lesão. Algumas vezes, entretanto, a apresentação pode ser aguda ou subaguda, como na hemorragia intratumoral, hidrocefalia ou disseminação leptomeningea. Já os gliomas de alto grau histológico tendem ao rápido crescimento e as manifestações neurológicas de hipertensão intracraniana, bem como os déficits focais, são mais freqüentes e podem se manifestar de forma rapidamente progressivas.

### **2.3.2 Diagnóstico por Imagem**

Os estudos de imagem têm papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento dos tumores do sistema nervoso central.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio representou um grande avanço na avaliação dos tumores do SN, substituindo procedimentos invasivos como a pneumoencefalografia e angiografia cerebral e, ainda hoje, tem o seu papel na neuroimagem, apesar da significativa contribuição dos outros métodos atualmente disponíveis. Trata-se de um método bastante acessível atualmente, de custo relativamente baixo, de rápida execução, baixo risco para o paciente e com sensibilidade e especificidade satisfatórias.

Essas características tornaram-na o método inicial na avaliação por imagem de muitos processos patológicos. Em relação aos tumores do SN, a TC permite uma adequada avaliação topográfica dessas lesões, possibilitando a distinção entre processos intra e extra-axiais, supra e infratentoriais, informações importantes na elaboração de diagnósticos diferenciais. É um método com excelente sensibilidade na detecção de calcificações e sinais de hemorragia aguda. Neste contexto, a TC tem sua principal indicação nos casos de manifestações clínicas agudas ou quando a exposição do paciente ao campo magnético seja contra-indicada. A tomografia apresenta limitação na avaliação do compartimento infratentorial e, em menor grau, dos lobos temporais, devido à presença de artefatos de atenuação dos feixes de Rx secundários às estruturas ósseas adjacentes. Outra limitação da tomografia é o diagnóstico diferencial dos gliomas de baixo grau e alto grau.

Os gliomas de baixo grau apresentam-se aos estudos de TC como lesões focais hipoatenuantes, mal delimitadas e homogêneas. Pequenos focos de calcificação ou mesmo de hemorragia podem ser caracterizados em até 20% dos casos (34).

Os astrocitomas anaplásicos apresentam-se também hipoatenuantes em relação ao parênquima cerebral adjacente, porém com coeficientes de atenuação pouco mais heterogêneos. Já a aparência dos glioblastomas aos estudos de imagem reflete suas características macroscópicas e microscópicas. Classicamente são lesões de grandes dimensões, que se apresentam aos cortes de TC como lesões expansivas hipoatenuantes, de limites imprecisos, com características infiltrativas, circundada por área de hipoatenuação de extensão variável de edema e/ou infiltração tumoral.

Daumas-Duport e colaboradores (35) estudaram a correlação topográfica dos achados de imagem de TC de 100 gliomas supratentoriais em adultos, incluindo astrocitomas difusos, oligodendrogliomas e tumores mistos, com os achados histológicos. Os autores demonstraram correlação entre o realce pelo meio de contraste iodado e a taxa de proliferação microvascular. A quebra de BHE somente ocorreu em porções sólidas do tumor e não houve correlação entre o realce pelo contraste e sinais de malignidade histológica, embora a quebra de BHE fosse uma constante dos glioblastomas desta série. As áreas de hipoatenuação adjacentes ao tumor representaram edema peritumoral ou, por vezes, focos de infiltração celular, não sendo possível a este método de imagem distinguí-los.

Com o advento da RM o diagnóstico tornou-se mais precoce, devido à maior sensibilidade deste método para detecção de alterações parenquimatosas focais (36). A RM com a utilização do agente de contraste paramagnético é o método de escolha para avaliação por imagem de pacientes quando há suspeita clínica de uma lesão expansiva do sistema nervoso central, permitindo a melhor definição das características morfológicas da lesão, incluindo sua topografia, dimensões, extensão do edema e impregnação pelo agente paramagnético (37-41). Os aparelhos de alto campo magnético permitem a avaliação detalhada da anatomia cerebral e adequada caracterização morfológica das lesões parenquimatosas.

Nos estudos de RM, os astrocitomas de baixo grau se apresentam como lesões focais com mínimo efeito expansivo, usualmente de localização superficial, com isossinal ou discreto hipossinal nas seqüências pesadas em T1, com hipersinal nas

seqüências pesadas em T2. Eles podem apresentar extensão cortical ou ainda pequenos focos de componente cístico. Tipicamente são tumores que não apresentam significativo efeito expansivo ou edema perilesional.

O aspecto de imagem à RM dos astrocitomas anaplásicos é bastante variável, podendo apresentar aspectos morfológicos tanto dos astrocitomas difusos quanto dos glioblastomas. Neste contexto, são lesões que usualmente apresentam sinal algo mais heterogêneo que os astrocitomas difusos, mas sem evidências de áreas de necrose, aspecto habitualmente caracterizado nos glioblastomas. A presença de quebra de BHE e o padrão de impregnação são extremamente variáveis. Não há critérios morfológicos que permitam a inequívoca diferenciação entre os astrocitomas difusos e os astrocitomas anaplásicos

Como já comentado, os glioblastomas são tumores agressivos, que aos estudos de RM apresentam-se como lesões de características infiltrativas, com sinal heterogêneo nas diversas seqüências, sendo habitualmente caracterizados focos de necrose ou degeneração cística, com marcado hipossinal nas seqüências pesadas em T1. Focos de hemorragia são freqüentes, caracterizados como focos de hipossinal nas seqüências pesadas em T2. Um extenso halo de hipersinal em T2 é usualmente identificado, podendo representar tanto o edema vasogênico peritumoral quanto a infiltração microscópica do tumor, principalmente através dos tratos de substância branca.

Os oligodendrogliomas tipicamente envolvem a superfície cortical e substância branca subcortical, comumente nos lobos frontal e temporal (42). Ocasionalmente determinam erosão da calvária, que denota seu crescimento lento. Aos estudos de RM, os oligodendrogliomas podem apresentar sinal heterogêneo, com predominante isossinal ou discreto hipossinal nas seqüências pesadas em T1 e com hipersinal nas seqüências pesadas em T2. A heterogeneidade de sinal por vezes observada reflete as alterações císticas, presença de produtos da degradação da hemoglobina decorrentes de hemorragias e calcificações.

As características morfológicas dos tumores gliais fornecem dados relevantes na tentativa de graduação pré-operatória. Desde as primeiras publicações de Damadian e colaboradores (43) diversos autores tentaram estabelecer critérios de graduação baseados em características morfológicas dos tumores em seqüências convencionais.

Em 1990 Dean e colaboradores (4) propuseram um sistema de classificação morfológica dos tumores gliais do grupo dos astrocitomas baseada em estudos convencionais por RM. Dentre os critérios que se mostraram estatisticamente significantes os autores destacaram o efeito expansivo e a presença de cistos ou necrose. Entretanto os autores não utilizaram o agente de contraste paramagnético endovenoso em toda série e a quebra de BHE não foi considerada como fator de discriminação entre os grupos.

Em 1994 Asari e colaboradores (44) obtiveram relativo sucesso aplicando uma técnica de graduação baseada em nove critérios, a saber: heterogeneidade de sinal, presença de degeneração cística ou necrose, hemorragia, extensão hemisférica contralateral, efeito expansivo, definição das bordas, presença de *signal void*, grau e heterogeneidade de impregnação pelo Gd. Os autores apresentaram uma série de 41 pacientes com astrocitomas supratentoriais, dos quais 13 eram astrocitomas difusos, 14 astrocitomas anaplásicos e 14 glioblastomas e relatam diferenças significativas entre os tumores de baixo grau e os tumores anaplásicos. Os gliomas de baixo grau apresentaram-se mais homogêneos, sem sinais de degeneração cística ou necrose, com menor efeito expansivo e bordos melhor definidos, com mínima ou ausente impregnação pelo Gd. A heterogeneidade de sinal, presença de degeneração cística ou necrose e *signal void* foram os critérios que auxiliaram na distinção dos gliomas anaplásicos dos glioblastomas.

Uma crítica a estes estudos é que os autores não diferenciaram a presença de cistos da necrose tumoral. Reconhecidamente, estas entidades têm significado patológico distinto e, por vezes, sua diferenciação é factível aos estudos de RM. Neste contexto, em 1997 Pierallini e colaboradores (45) propuseram um sistema de classificação de dados morfológicos de astrocitomas supratentoriais no intuito de prever a graduação histológica dos mesmos. Sua série incluiu 91 pacientes com diagnóstico histológico confirmado de astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico ou glioblastoma. Utilizando-se dos mesmos critérios morfológicos que os autores já citados, procurando diferenciar por RM a presença de cistos tumorais de necrose, Pierallini e colaboradores obtiveram diferenças significativas entre os diferentes subtipos histológicos. Os critérios de impregnação pelo Gd e presença de necrose foram considerados os que melhor poderiam prever a ocorrência de anaplasia. A

sobreposição dos resultados dos demais critérios morfológicos não permitiu a distinção entre os subgrupos histológicos.

Outros autores reproduziram estes achados. Utilizando-se dos mesmos critérios de graduação propostos anteriormente, Burkhard e colaboradores (46) obtiveram sucesso relativo na graduação de 88% dos gliomas supratentoriais de 48 pacientes, dos quais 33 eram astrocitomas de alto grau. Dos nove critérios analisados, apenas atingiram significância estatística a presença de necrose e a presença e heterogeneidade da impregnação pelo Gd.

Visto que impregnação pelo Gd decorrente da quebra de BHE merece atenção especial na tentativa de graduação histológica dos tumores gliais, devemos salientar que o padrão de impregnação dos gliomas de baixo grau após a administração endovenosa do agente paramagnético é variável, usualmente ausente, porém focos de impregnação nodular e até mesmo anelar podem ser observados em até 40% dos casos (4,8,47), o que impede a utilização deste critério isoladamente como marcador de anaplasia. Os oligodendrogliomas, por sua vez, são lesões que não infreqüentemente apresentam quebra de barreira hemato-encefálica, com realce discreto após a administração endovenosa do meio de contraste (48,49).

O realce dos glioblastomas usualmente é exuberante, tipicamente heterogêneo, em decorrência das áreas de necrose distribuídas pelo tumor. É importante ressaltar, entretanto, a ocorrência relativamente freqüente, de até 40%, dependendo da série estudada (9,10,48,50,51), de astrocitomas anaplásicos e, mais raramente, de glioblastomas multiformes, com aspecto de imagem semelhante aos gliomas de baixo grau, que não realçam após contraste. Além disto, os estudos de imagem subestimam as reais dimensões dos glioblastomas, pois não é possível a diferenciação entre edema e infiltração tumoral, assim como pode ser subestimada a disseminação microscópica através do espaço subaracnóide.

As limitações da RM convencional na graduação histológica pré-operatória se tornam ainda mais críticas, portanto, nos pacientes que não apresentam quebra de BHE e conseqüente impregnação pelo Gd.

Mihara e colaboradores (52) publicaram estudo cujo objetivo foi a avaliação retrospectiva das características de imagem de oito gliomas supratentoriais de alto grau

(2 glioblastomas e 6 astrocitomas anaplásicos) sem impregnação pelo Gd. Os autores relataram que, embora a heterogeneidade de sinal das lesões e seu efeito expansivo possam fornecer informações que sugiram a agressividade biológica da lesão, não há dados que permitam inequívoca distinção entre eles.

Barker e colaboradores (10) avaliaram 31 pacientes com tumores cerebrais sem impregnação pelo Gd e relataram a ocorrência de anaplasia (astrocitomas e oligoastrocitomas anaplásicos) em 32% de sua casuística. Os autores demonstraram uma relação direta entre a faixa etária dos pacientes e a incidência de anaplasia, concluindo, entretanto, que não é possível a determinação de uma idade segura abaixo da qual o diagnóstico de glioma de baixo grau pudesse ser assumido.

Neste contexto, Scott e colaboradores (51) estudaram 314 pacientes não selecionados com neoplasias gliais supratentoriais, 58 das quais sem realce ao meio de contraste nos estudos pré-operatórios. Os autores relataram que destes, 33% eram malignos ao estudo anátomo-patológico, também com maior frequência em pacientes de maior faixa etária.

Em outro estudo, Ginsberg e colaboradores (9) avaliaram retrospectivamente 40 pacientes adultos com idades variando entre 18 a 70 anos que apresentavam neoplasias supratentoriais sem impregnação nos exames de RM. Os exames histopatológicos foram revisados em todos os pacientes, com a ressalva de que 8 deles tinham apenas material proveniente de biópsia estereotáxica. Entre os 40 pacientes analisados, os autores encontraram 16 (40%) classificados como glioma anaplásicos, incluindo astrocitomas, gliomas mistos (oligoastrocitomas) e oligodendrogliomas, o que evidencia claramente que a ausência de realce na RM nos tumores supratentoriais em adultos não é suficiente para garantir o diagnóstico de tumores de baixo grau de malignidade.

Daumas-Duport e colaboradores (48) defendem a hipótese de que a impregnação dos tumores pelo Gd aos estudos de RM é detectada apenas quando o grau de neovascularização atinge um nível suficientemente elevado. Esta seria uma possível explicação para os achados de ausência de realce em gliomas de alto grau.

É importante ressaltar que o percentual de erro diagnóstico nos tumores que não apresentam realce pode ser ainda maior, considerando-se os potenciais erros de

amostragem nos pacientes nos quais a ressecção ampla não é possível e cuja única opção é a biópsia estereotáxica (9,10). Frente à reconhecida heterogeneidade histológica dos gliomas e na ausência de realce para orientar o local da biópsia, a possibilidade de se retirar uma amostra de uma região de transição não é desprezível.

### **2.3.3 Seqüências de perfusão por RM**

Os avanços tecnológicos permitiram que os estudos de RM deixassem de ser métodos de exclusiva avaliação anatômica para se tornarem ferramentas com potencial de avaliação de parâmetros funcionais cerebrais. As seqüências convencionais de RM não têm resolução temporal suficiente para avaliar os efeitos de susceptibilidade magnética determinados pela primeira passagem do agente de contraste paramagnético em vários planos de corte. O desenvolvimento de novas técnicas, como as seqüências eco-planar (EP), permitiram a aquisição de imagens em 20–100 milissegundos. Esta resolução temporal minimiza os artefatos de movimento e permite a avaliação de processos fisiológicos.

Embora primariamente desenvolvida para avaliação cerebral, sua aplicação têm sido difundida a outras regiões de interesse, como estruturas abdominais e o coração. As relevantes aplicações clínicas desta seqüência apressaram sua disponibilização pelos diversos fabricantes, tornando-a facilmente acessível.

As principais seqüências baseadas em aquisições EP rotineiramente utilizadas na avaliação de patologias do sistema nervoso central são as seqüências de difusão, as seqüências de perfusão e os estudos funcionais de MR por ativação cortical.

Dentre estas, destacam-se os estudos de perfusão cerebral, técnica não-invasiva de avaliação de parâmetros hemodinâmicos, como o volume sanguíneo cerebral (CBV – *Cerebral Blood Volume*), fluxo sanguíneo cerebral (CBF - *Cerebral Blood Flow*) e tempo médio de trânsito (MTT – *Mean Transit Time*). A avaliação por imagem destes parâmetros hemodinâmicos tem mostrado grande potencial no diagnóstico e tratamento de algumas doenças do sistema nervoso central, com potenciais aplicações na avaliação de infartos agudos e outros processos vasculares, avaliação de processos neurodegenerativos, e, particularmente, gradação histológica pré-operatória de neoplasias primárias, bem como avaliação dos efeitos da terapêutica nestas condições.

Os estudos de perfusão tecidual por RM são possíveis através da mensuração seriada da concentração de um agente traçador no órgão de interesse. Há basicamente dois tipos de traçadores para uso em exames de imagem, a saber:

- **Traçadores endógenos:** Neste modelo utiliza-se um traçador que tem a capacidade de livre difusão entre os compartimentos intravascular e tecidual. Trata-se de um modelo similar ao utilizado nos estudos de tomografia por emissão de positrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de photon-único (SPECT). Após a infusão endovenosa do traçador é mensurado seu acúmulo na região de interesse, que é influenciado basicamente pelo fluxo sanguíneo regional e pela meia-vida do agente traçador (53). As aplicações clínicas dos traçadores endógenos são ainda limitadas, em consequência do seu longo tempo de aquisição e acentuada sensibilidade a artefatos de movimentação do paciente.
- **Traçadores exógenos:** Neste modelo utiliza-se um traçador que teoricamente ficaria restrito ao compartimento intravascular, sem difusão ao espaço extravascular. São traçadores exógenos as soluções salinas, contrastes radiográficos iodados e radiofármacos. Recentemente, com os avanços tecnológicos, a utilização de Gd como traçador exógeno tornou-se possível para uso em RM.

Villringer, Rosen e colaboradores (54,55) desenvolveram um dos primeiros métodos de estudo de perfusão por RM com a utilização de Gd, agente de contraste convencional nos estudos de RM. Neste método a passagem do agente traçador através da rede capilar do órgão de interesse determina uma alteração temporária do campo magnético do tecido, que pode ser mensurada através da alteração do sinal de RM. O desenvolvimento de técnicas de aquisição ultra-rápidas, como a seqüência eco-planar, permitiu a mensuração seriada da variação do sinal do tecido cerebral determinada pela passagem do agente traçador através de sua rede capilar, com adequada resolução temporal.

A relação sinal de RM/tempo pode ser matematicamente convertida em dados de concentração relativa do traçador/tempo (56), permitindo o cálculo relativo de alguns parâmetros hemodinâmicos. O CBV é o volume de sangue que irriga o parênquima cerebral, habitualmente mensurado em mililitros por 100 gramas de tecido. O CBF é o

volume de sangue por unidade de tempo que passa através da região de interesse, habitualmente mensurado em mililitros por minuto por 100 gramas de tecido cerebral. O MTT calcula o tempo médio que o sangue leva para passar através de uma região de interesse, habitualmente expresso em segundos.

Os parâmetros hemodinâmicos descritos são dependentes de uma série de variáveis, que incluem as características da infusão endovenosa do traçador, o volume infundido, a taxa de infusão e suas propriedades paramagnéticas. Além disto, características individuais também influenciam os resultados, como o volume vascular corporal total e a fração de ejeção cardíaca. Como resultado, os parâmetros hemodinâmicos não podem ser diretamente comparados entre diferentes pacientes e podem variar em exames realizados no mesmo paciente em momentos diferentes. Neste contexto tornou-se prática a utilização de técnicas semi-quantitativas de avaliação através de mensurações relativas, utilizando-se de valores internos de referência, como a substância branca de aparência normal (23,57-59). Esta técnica permitiu comparações inter e intra-pessoal (59). Portanto os parâmetros hemodinâmicos de fluxo e volume sanguíneo cerebral são denominados relativos – rCBV e rCBF.

A passagem do Gd pela rede capilar provoca um gradiente de susceptibilidade magnética local entre o conteúdo do vaso sanguíneo e o tecido adjacente. Embora o espaço vascular represente apenas uma pequena fração do volume sanguíneo tissular total (4-5%), a compartimentalização do Gd determina efeito paramagnético tanto nos *spins* intravasculares quanto naqueles do tecido adjacente, dentro do mesmo *voxel* (56), o que determina uma queda temporária da intensidade de sinal do tecido cerebral.

Zierler e colaboradores (60) demonstraram que, na ausência de recirculação ou extravasamento do agente de contraste paramagnético, o CBV é proporcional à área da curva de concentração do traçador em relação ao tempo. Por sua vez, a concentração do Gd é proporcional à alteração da taxa de relaxamento transversal ( $\Delta R_2$ ), que pode ser calculada segundo a equação:

$$\Delta R2 = [-\ln(SIt/SI0)/TE],$$

onde:

SIt representa a intensidade de sinal do elemento pictórico no tempo t,

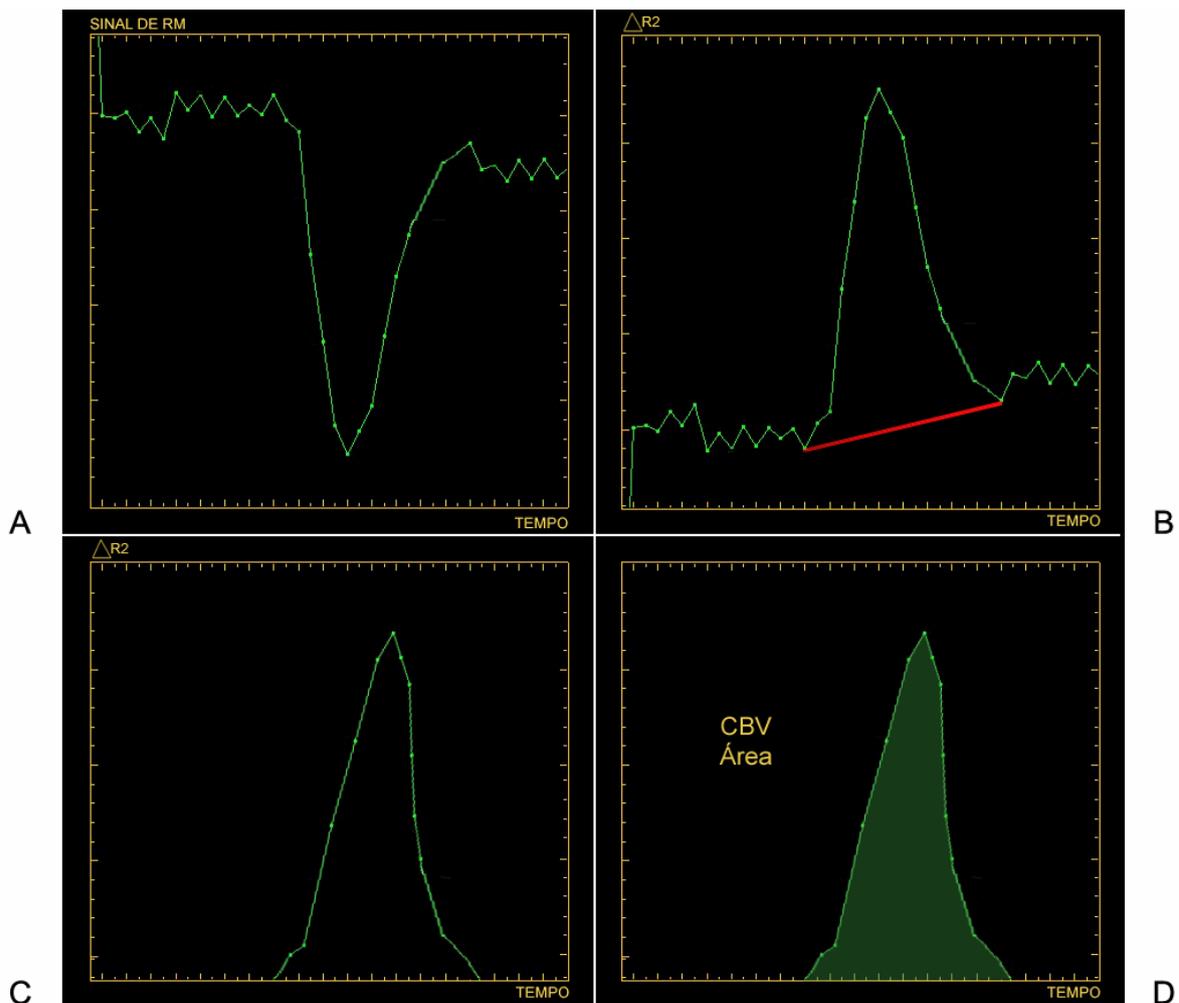
SI0 representa a intensidade de sinal na fase pré-contraste e,

TE representa o tempo de eco (55).

Podem ser utilizadas técnicas spin-eco (SE) pesadas em T2 ou técnicas gradiente eco (GE), denominadas T2\*. A técnica SE tem como principais vantagens a minimização dos artefatos de interfaces entre o parênquima cerebral e estruturas ósseas ou aéreas, além de apresentar melhor sensibilidade na avaliação dos efeitos de susceptibilidade magnética determinados pela passagem do Gd em vasos de pequeno calibre, como capilares, com menos artefatos determinados por vasos de grosso calibre, como artérias e veias de drenagem cortical. Sua principal desvantagem é a necessidade de um maior volume de infusão endovenosa de Gd para determinar equivalente alteração de campo magnético quando comparado à seqüência T2\*.

A quebra de barreira hemato-encefálica, freqüentemente observada em tumores de alto grau com conseqüente extravasamento do meio de contraste ao interstício tumoral, determina a elevação da intensidade de sinal do tumor por encurtamento do T1 do tecido. Como o algoritmo de cálculo do rCBV assume uma linha de base constante, a área acima da linha de base é interpretada como volume sanguíneo negativo e é subtraída da área abaixo da linha de base, com conseqüente risco de subestimar o rCBV (61,62). Dentre as possíveis soluções para este problema está a utilização de agentes traçadores como a esprodiamina, que determina um efeito de decaimento de sinal ainda mais forte que o próprio Gd, com efeito T1 praticamente desprezível (61). Este agente traçador não é disponível para a prática clínica. Novos meios de contraste como as nanopartículas de óxido férrico monocristalino poderão ter papel num futuro próximo. Outra possível solução, ainda que paliativa, é aumentarmos o tempo de repetição (TR), o que reduz o efeito T1, com conseqüente redução da resolução temporal, aumento do tempo de exame e redução da capacidade de cobertura tecidual. Uma terceira solução é a injeção de pequeno volume de Gd antes do início do exame (0.05 mmol/Kg), no intuito de pré-saturar o interstício e efetivamente

e elevar a linha de base antes da aquisição dinâmica. Uma quarta solução é a limitação do cálculo integral, excluindo-se dados da curva acima da linha de base. Este método, embora prático, pode ainda subestimar o CBV de tumores com quebra de BHE visto que o extravasamento do Gd ocorre durante as fases iniciais da injeção, ainda antes do sinal atingir a linha de base (63). A figura 2 demonstra a técnica de limitação do cálculo integral.



**Figura 2.** Diagrama ilustrativo do cálculo do rCBV. **(A)** Curva de decaimento de sinal de RM decorrente da primeira passagem do agente de contraste paramagnético na rede capilar cerebral. **(B)** Curva de alteração da taxa de relaxamento transversal ( $\Delta R2$ ), baseada na alteração de sinal. A linha vermelha é a linha de correção. **(C)** Curva corrigida de  $\Delta R2$ . São excluídos dados da curva acima da linha de base. **(D)** Cálculo do rCBV, proporcional à área sob a curva (sombreada).

Os focos de elevado rCBV representam as regiões hipervascularizadas no interior de um processo expansivo tumoral, entretanto a estimativa da vascularização

de cada elemento pictórico pode não ser possível pela baixa relação sinal-ruído da seqüência. É preferível o cálculo de valores de rCBV através de regiões de interesse (ROIs) de uma determinada área de parênquima cerebral. Em lesões de grandes dimensões múltiplos valores de rCBV em diversos ROIs podem ser mensurados. O tamanho dos ROIs é variável, dependendo do tamanho da lesão, porém usualmente utilizam-se ROIs de 1 a 5 mm de diâmetro. Desta forma a área de maior rCBV dentro de uma lesão heterogênea pode facilmente ser caracterizada.

### **2.3.3.1 Limitações técnicas das seqüências de perfusão por RM**

Algumas limitações técnicas dos estudos de perfusão por RM merecem destaque. A presença de substâncias que alteram a homogeneidade do campo magnético como produtos de degradação da hemoglobina, cálcio, melanina, metais e lesões próximas a interfaces com seios paranasais e estruturas ósseas podem prejudicar a aquisição de imagens. No intuito de corrigir estas alterações de homogeneidade pode-se reduzir a espessura dos cortes, embora isto reduza a relação sinal-ruído, determinante da qualidade da imagem obtida e a extensão da cobertura possível.

O custo da realização destes exames também não pode ser desprezado, visto que há necessidade de investimentos em hardware, com uso de gradientes de alto desempenho.

Merecem atenção, ainda, os efeitos do uso de esteróides nos estudos de perfusão por RM. A utilização destes fármacos pode determinar a redução do CBV mensurável, tanto em estudos de RM, como de PET (64-66). A redução da permeabilidade da BHE com o uso de esteróides já foi documentada (64). O mecanismo pelo qual o esteróide afeta o CBV não foi totalmente esclarecido, mas presumivelmente está relacionado à vasoconstrição (65).

### **2.3.3.2 Aplicações clínicas das seqüências de perfusão por RM na neuro-oncologia**

O aumento da demanda metabólica da neoplasia é determinado pelo crescimento do tumor, com elevada taxa de multiplicação e *turn-over* celular. A hipóxia

e hipoglicemia celular levam à produção de citocinas angiogênicas, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que induzem a formação de novos vasos sanguíneos ou neoangiogênese (67,68). A elevação da densidade capilar determina um aumento do fluxo e do volume sanguíneo do leito tumoral (67).

Como resultado da angiogênese é formada uma complexa rede de vasos anômalos no espaço peritumoral. Os estudos histológicos demonstram que estes vasos tumorais são imaturos, com elevada permeabilidade, secundária a grandes espaços entre as células endoteliais, membrana basal incompleta e sem camada muscular lisa (22). As citocinas liberadas podem ainda ter efeito modulador no aumento da permeabilidade vascular (67). A célula tumoral pode, também, determinar um dano direto à BHE, o que pode resultar em um aumento da permeabilidade. Os vasos tumorais são mais tortuosos, o que pode aumentar a distância e, conseqüentemente, o tempo de trânsito do sangue no leito tumoral. Fica claro, portanto, que não é somente o aumento da trama vascular que determina as alterações observadas nos estudos de perfusão por RM, mas sim a presença de vasos anômalos, com morfologia alterada e que interagem de forma anormal com seu meio.

As principais aplicações clínicas dos estudos de perfusão por RM em neuro-oncologia são:

• **Avaliação das margens do tumor para planejamento terapêutico:** As seqüências convencionais de RM não permitem a diferenciação de edema e infiltração tumoral. Os gliomas têm como característica o crescimento por infiltração dos tratos de substância branca adjacente e, portanto, usualmente se estendem além dos limites da porção do tumor com quebra de BHE. Neste contexto, Earnest e colaboradores (47) demonstraram através de mapas de rCBV a extensão do tumor, não somente além da porção com impregnação aos estudos de RM, mas além ainda das porções com hipersinal em T2. A avaliação das margens dos tumores gliais tem, portanto, importância fundamental no planejamento cirúrgico e de tratamento radioterápico.

• **Diferenciação entre radionecrose e recorrência do tumor:** Os estudos convencionais de RM não permitem a inequívoca distinção entre a recorrência do tumor e a necrose induzida pelo tratamento radioterápico. Esta questão é de suma importância, visto que a proposta terapêutica é diferente para cada uma destas condições. A característica expansiva da radionecrose associada ao dano à BHE

induzido pela radiação ionizante, que determina o extravasamento do Gd ao espaço intersticial, tornam esta lesão indistinguível da recorrência do tumor. A análise evolutiva temporal usualmente também não é útil, visto que a radionecrose usualmente ocorre de 6 meses a vários anos após a exposição radiológica, o mesmo período no qual a possibilidade de recorrência é mais provável. Deve-se ainda considerar a possibilidade de coexistência de lesões (69,70). A necrose induzida pelo tratamento radioterápico usualmente apresenta redução dos valores de rCBV, enquanto na recorrência do tumor estes valores se apresentam elevados. Sugahara e colaboradores (71) estudaram a aplicação das seqüências de perfusão por RM na avaliação de lesão de características expansivas após o tratamento cirúrgico e radioterápico e, utilizando-se de seqüências GE, demonstraram que valores de rCBV superiores a 2,6 eram indicativos de recorrência do tumor e valores de rCBV menores que 0,6 representaram apenas radionecrose. Os autores relatam, entretanto, sobreposição de valores intermediários e nestes casos, exames de medicina nuclear, incluindo SPECT e PET podem fornecer informações adicionais.

• **Avaliação terapêutica com drogas anti-angiogênicas:** O desenvolvimento de terapias anti-angiogênicas abre uma nova frente de aplicação dos estudos de perfusão por RM. A habilidade deste método em avaliar a microcirculação tem acelerado o processo de desenvolvimento e testes de novas drogas anti-angiogênicas. Cha e colaboradores (24) demonstraram a aplicação da seqüência de perfusão por RM na avaliação do tratamento clínico de gliomas recorrentes com o uso de talidomida e carboplatina. Os autores relatam ainda uma boa correlação dos estudos de perfusão por RM com a avaliação clínica dos pacientes e resposta à terapia empregada.

• **Gradação pré-operatória tumoral:** Diversos grupos têm demonstrado utilidade das seqüências de perfusão por RM na avaliação pré-operatória dos tumores cerebrais (2,15,21,23-25,58,67,72-78). Os autores demonstraram que os gliomas de alto grau apresentam valores de rCBV maiores, quando comparados com aqueles de baixo grau histológico. A exceção a esta regra são os oligodendrogliomas, que podem apresentar focos de alto rCBV a despeito do grau histológico (61,74,79,80). Tumores altamente vascularizados como os meningiomas, metástases de melanoma e carcinoma renal usualmente também demonstram altos valores de rCBV (61). Por outro lado, os tumores densamente celulares, como os linfomas e meduloblastomas tendem a apresentar baixos valores de rCBV, embora o efeito terapêutico do uso de esteróides

não possa ser descartado, visto que Ernst e colaboradores (81) demonstraram altos valores de rCBV em linfomas de pacientes ainda não tratados.

• **Guia para biopsias dirigidas:** Os procedimentos de biópsia estereotáxica guiados por estudos de imagem são baseados na premissa de que as porções do tumor com quebra de BHE e conseqüente realce pelo meio de contraste correspondem à porção neoplásica de maior graduação histológica. Conforme comentado anteriormente, este critério, isoladamente, não deve ser utilizado como categórico na graduação histológica dos tumores gliais, visto que até 40% dos tumores sem realce aos estudos de imagem apresentam sinais de anaplasia aos estudos histológicos (9,10,51), o que pode determinar erros de amostragem e subestimar o grau histológico. Neste contexto, a seqüência de perfusão poderia fornecer dados adicionais aos estudos convencionais de RM, permitindo a caracterização de focos de elevado rCBV na ausência de impregnação pelo Gd, que podem ser eleitos para biópsia dirigida, com adequada correlação com a análise histológica.

## **3 PACIENTES E MÉTODO**

### **3.1 Seleção de pacientes**

Entre fevereiro de 2001 e fevereiro de 2004, foram estudados prospectivamente todos os pacientes adultos provenientes do ambulatório de neuro-oncologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, com diagnóstico de lesão expansiva supratentorial sugestiva de glioma de baixo grau, sem impregnação pelo agente de contraste paramagnético nos estudos convencionais de RM. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição (anexo 2). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.2 Estudos de perfusão por RM**

Os pacientes foram submetidos a estudo de perfusão por RM no Centro de Medicina Diagnóstica Fleury, sem ônus. Estes estudos foram avaliados por dois radiologistas, o autor e o Prof. Dr. Antônio José da Rocha.

Os estudos de perfusão foram realizados com seqüências SE-EP ponderadas em T2. Foram realizadas ainda seqüências T1 SE, antes e após a administração endovenosa do agente de contraste paramagnético, ambas no plano axial, usando equipamento HORIZON ECHOSPEED PLUS (General Electric - Milwaukee, WI) com campo magnético de 1,5 T.

As seqüências SE-EP e T1 SE foram planejadas a fim de incluir toda a extensão da lesão expansiva, em planos de aquisição de imagens paralelos à linha órbito-meatal, obedecendo aos mesmos parâmetros técnicos de FOV, espessura de corte e incremento. Foram utilizados os seguintes parâmetros técnicos:

### Quadro 1 – PARÂMETROS UTILIZADOS NAS SEQÜÊNCIAS SE-EP E T1/SE

SE/EP:	T1/SE :
TR 1700	TR 500
TE 80	TE 15
FREQÜÊNCIA DIREITA/ESQUERDA	NEX 2
FOV 280	FOV 280
ESPESSURA 7,0 mm	ESPESSURA 7,0 mm
INTERVALO 1,0 mm	INTERVALO 1,0 mm
MATRIZ 128 X 128	MATRIZ 256 X 256
TEMPO DE AQUISIÇÃO: 69 segundos	TEMPO DE AQUISIÇÃO: 128 segundos

Os estudos de perfusão foram realizados com a utilização de bomba injetora compatível com o campo magnético, permitindo a infusão endovenosa de 0,3 mmol/kg de Gd, através da veia ante-cubital, seguida de infusão de 20 ml de solução salina, com taxa de infusão de 5 ml/segundo. O início da infusão do Gd antecedeu em 20 segundos o início da aquisição da seqüência, a fim de se obter uma linha de base de intensidade de sinal do tecido cerebral para aplicação das técnicas de cálculo de volume sanguíneo cerebral relativo.

Foram realizadas ainda seqüências convencionais para avaliação topográfica das lesões, conforme a necessidade de cada caso. O tempo total de exame foi de aproximadamente 30 minutos.

As imagens adquiridas foram transferidas para uma estação de trabalho (Sun Ultra 10; Sun Microsystems, Santa Clara, CA) através de PACS e foram processadas com a utilização de um programa comercial (ADW, version 4.0; General Electric Medical Systems).

Ao menos seis mensurações foram realizadas em diferentes áreas de interesse que permitiram a aferição dos valores médios e máximos de rCBV do tumor.

### **3.3 Procedimento cirúrgico**

Os pacientes com lesões com mapa de rCBV homogêneos, hipo ou hiperperfundidas em relação à substância branca de aparência normal, foram submetidos a ressecção cirúrgica ampla da lesão expansiva sempre que possível. Em alguns casos de lesões em áreas eloqüentes foram realizadas ressecções parciais ou biópsias seriadas.

Os pacientes com tumores que apresentavam mapas de rCBV heterogêneos, com focos hiperperfundidos em meio a um maior componente volumétrico hipoperfundido foram submetidos à biópsia estereotáxica do foco de maior perfusão antes da intervenção cirúrgica.

Utilizamos os mapas de rCBV como guia para eleição dos focos de biópsia dirigida através da fusão de imagens destes mapas com imagens de tomografia computadorizada adquiridas após a fixação do arco de estereotaxia. O processo de fusão de imagens que permitiu tal procedimento (Micromar Stereotatic Planning System) foi desenvolvido por Bouza (82) nesta instituição. Consiste em fazer coincidir pelo menos 4 pontos anatômicos bem caracterizados e sobreponíveis, no mesmo nível de corte da RM e TC. Em seguida, através da aplicação do software MSPS, todos os outros cortes vão se superpondo, de modo que toda a seqüência da RM pode ser fundida com os cortes obtidos pela TC. A partir da imagem alvo eleita através dos estudos de RM e fundida na TC, é possível calcular as coordenadas estereotáxicas para a biópsia (Fig. 3).

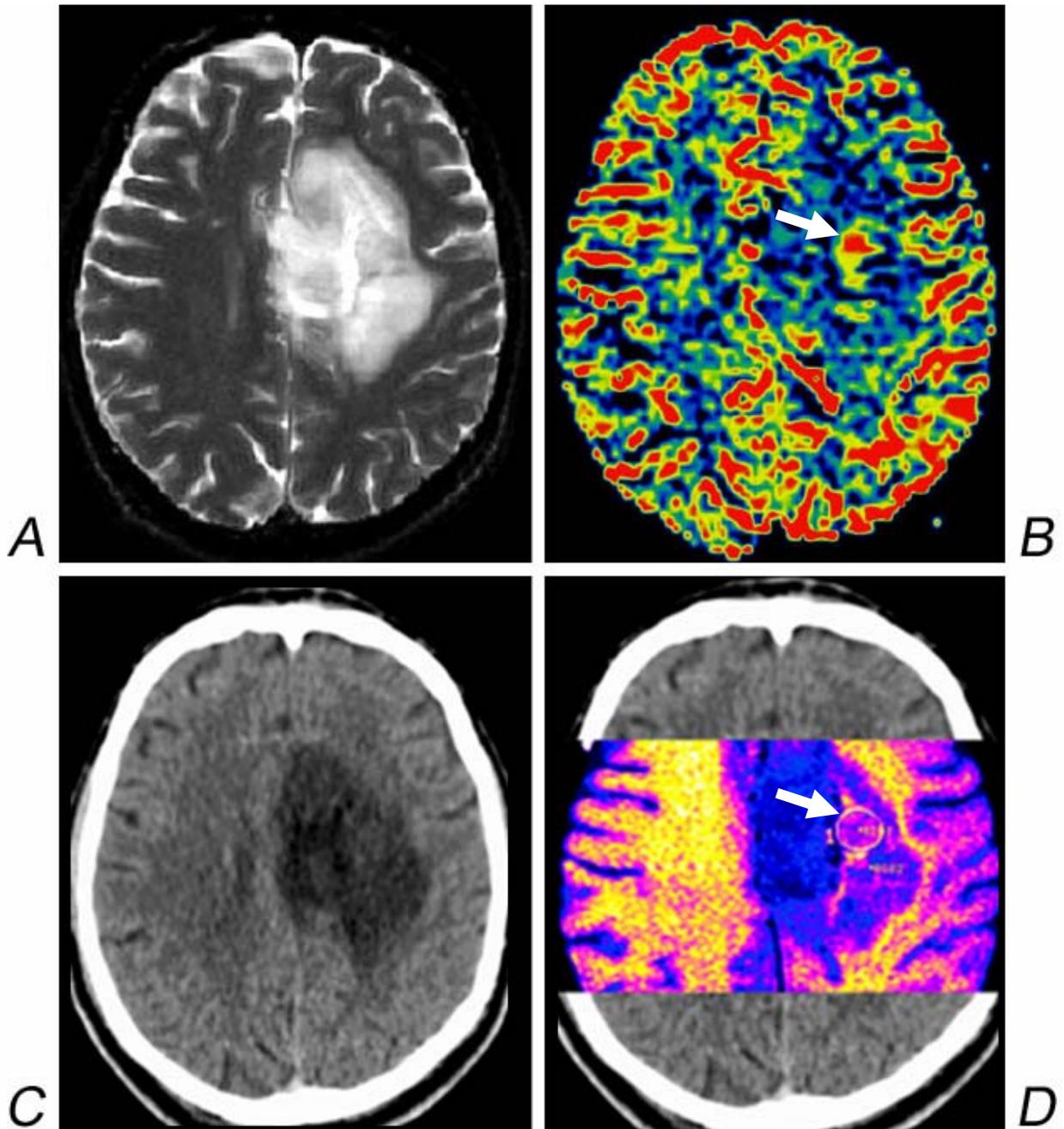
Após a realização da biópsia dirigida para obtenção do fragmento do tumor que representava o foco de maior perfusão, o arco cirúrgico era removido e o tumor ressecado, sempre que possível, por craniotomia. Em alguns casos a ressecção cirúrgica foi feita em um segundo tempo, com intervalo de poucos dias. Nos casos de tumores inacessíveis à ressecção cirúrgica ampla, foram realizadas biópsias nos locais hipoperfundidos ou ressecção parcial.

Todas as biópsias e cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica desta instituição, chefiada pelo Prof. Dr. Fernando A. P. Ferraz.

### **3.4 Estudo anátomo-patológico**

Os espécimes obtidos durante a biópsia ou o procedimento cirúrgico foram fixados em formaldeído 10% e preparados para estudo histológico em coloração hematoxilina-eosina.

O material proveniente da biópsia estereotáxica nos focos de maior perfusão, assim como o restante do material proveniente da ressecção cirúrgica, foi avaliado pelo mesmo patologista desta instituição, Prof. Dr. João Norberto Stávale. O diagnóstico anátomo-patológico foi baseado na classificação da OMS (26). A porção de maior anaplasia dos tumores com achados histológicos heterogêneos foi considerada para a graduação histológica.



**Figura 3.** Oligoastrocitoma (grau II da OMS). **(A)** Formação expansiva fronto-parietal esquerda, de características infiltrativas, com sinal heterogêneo na seqüência ponderada em T2 **(B)** O mapa de rCBV mostra padrão heterogêneo de perfusão. A porção de alto valor de rCBV é documentada em vermelho (seta). **(C)** Imagem axial de TC no mesmo plano de corte da imagem **(A)**. A lesão apresenta-se hipoatenuante em relação ao parênquima cerebral adjacente. **(D)** Fusão de imagens da TC e mapa de rCBV que permite a biopsia dirigida ao foco de maior perfusão (seta).

### **3.5 Análise estatística**

Com o intuito de avaliar a aplicação da seqüência de perfusão por RM na graduação pré-operatória dos tumores gliais sem impregnação pelo agente de contraste paramagnético classificamos nossa amostra em três grupos de acordo com o diagnóstico histológico:

1. Astrocitomas difusos (grau II da OMS);
2. Outros gliomas de baixo grau (Oligodendrogliomas e Oligoastrocitomas – grau II da OMS);
3. Gliomas anaplásicos (Astrocitomas e Oligoastrocitomas anaplásicos – grau III da OMS).

Para correlacionar os valores de rCBV com os diagnósticos histológicos nos diferentes grupos, comparamos os valores máximos e a média dos valores de rCBV com o diagnóstico histológico utilizando o teste de Kruskal-Wallis. A construção de uma curva ROC permitiu a avaliação do desempenho do método e a obtenção de um valor de corte de rCBV que pudesse ser utilizado para distinguir os astrocitomas difusos dos outros dois grupos. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de probabilidade menores que 5% ( $P < 0.05$ ). Os estudos estatísticos foram realizados com a utilização de um programa específico (SPSS, Inc., Chicago, IL).

## 4 RESULTADOS

Dos 23 indivíduos examinados inicialmente, dois foram excluídos do estudo: um deles recusou o procedimento cirúrgico e outro foi submetido a cirurgia somente dezesseis semanas após a realização do estudo de perfusão por RM. Optamos pela exclusão deste último, considerando a possibilidade de alteração da graduação histológica do tumor com a evolução natural da doença neste período. Portanto, 21 indivíduos foram efetivamente incluídos na análise, listados em detalhes no capítulo anexo 3.

Quanto à distribuição por idade, não houve diferenças significativas entre os três grupos histológicos. A distribuição etária é apresentada na tabela 1.

**Tabela 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À IDADE**

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Erro Médio Padrão	p-valor (Teste T)
Astrocitomas difusos	10	34,7	7,86	2,48	0,30
Outros gliomas grau II	4	32,25	6,7	5,65	
Gliomas anaplásicos	7	39,85	14,2	3,4	

A tabela 2 apresenta a distribuição dos pacientes pelo sexo. Foram incluídos 5 pacientes do sexo feminino (23,8%) e 16 do sexo masculino (76,2%).

**Tabela 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS QUANTO AO SEXO**

Sexo					
Feminino		Masculino		Total	
N	%	n	%	N	%
5	23,8	16	76,2	21	100

Todas as lesões com valores de rCBV menores do que os valores observados na substância branca contralateral de aparência normal (média de 0,89), representaram achados histológicos de astrocitomas difusos (grau II da OMS), sem sinais de anaplasia (Fig. 4).

Dois pacientes com diagnóstico de astrocitoma difuso (grau II da OMS) ao estudo histológico apresentaram valores de perfusão consideravelmente maiores do que a substância branca contralateral de aparência normal (casos 7 e 9), com valores médios de rCBV de 1,73 e 1,61 respectivamente (Fig. 5).

Todos os gliomas anaplásicos (grau III da OMS) mostraram valores de rCBV maiores do que a substância branca normal nos mapas de perfusão por RM, variando de 2,78 a 3,79 (média de 3,2) (Fig. 6).

Os pacientes com outros gliomas de baixo grau, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas, mostraram valores máximos de rCBV intermediários, maiores do que aqueles com diagnóstico de astrocitoma difuso e menores do que os pacientes com gliomas anaplásicos, variando de 1,27 a 2,64 (média de 1,8) (Fig. 7).

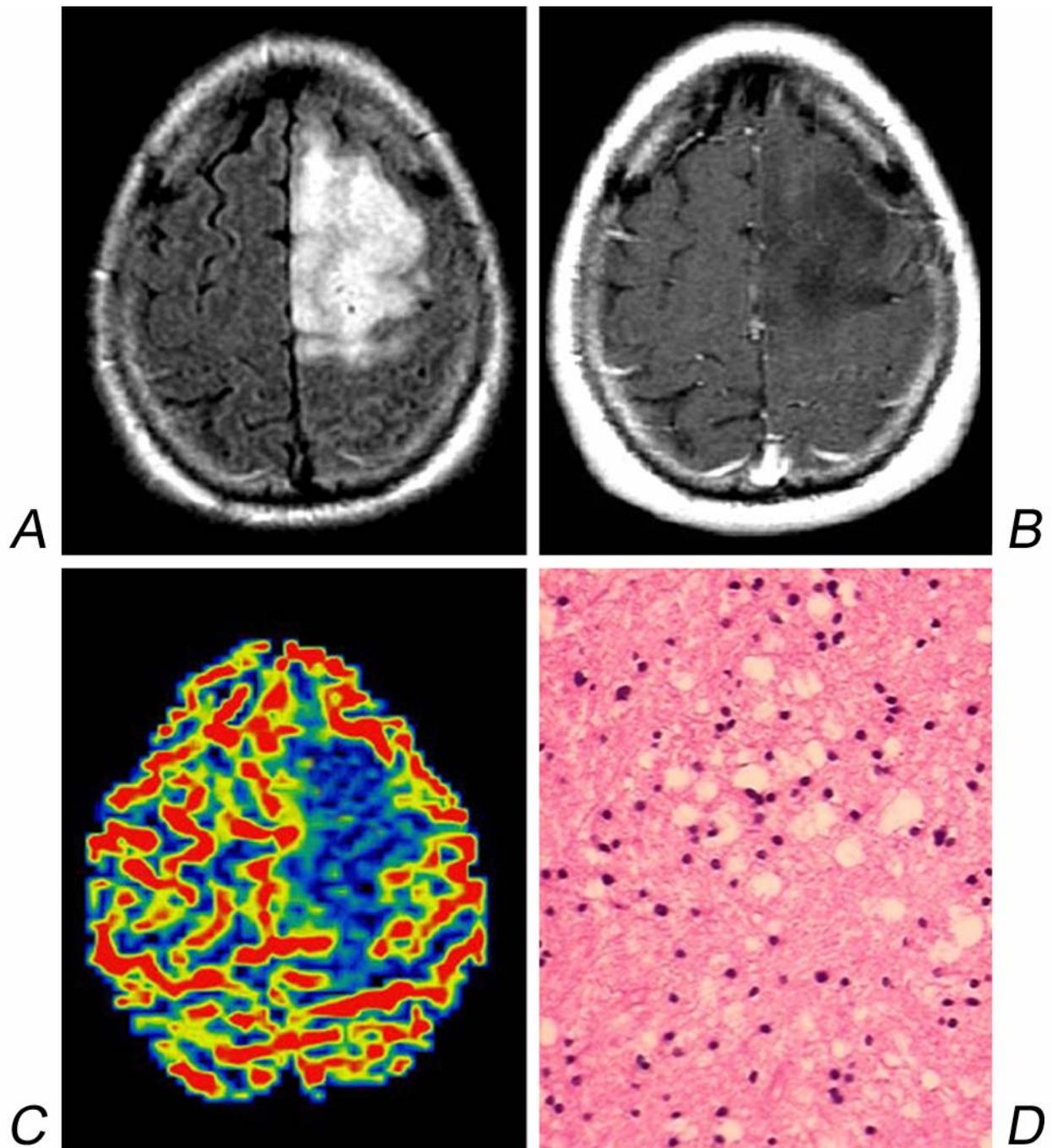
Seis pacientes apresentaram mapas de rCBV heterogêneos e foram submetidos a biópsia estereotáxica antecedendo à exploração cirúrgica. Os fragmentos de tumor obtidos dos focos de alto valor de rCBV permitiram o diagnóstico histológico de oligoastrocitoma em dois pacientes, um deles anaplásico, e astrocitoma anaplásico em quatro outros (Fig. 8).

Os achados histológicos dos pacientes com tumores heterogêneos e a correlação com os valores de rCBV são sumarizados na tabela 3.

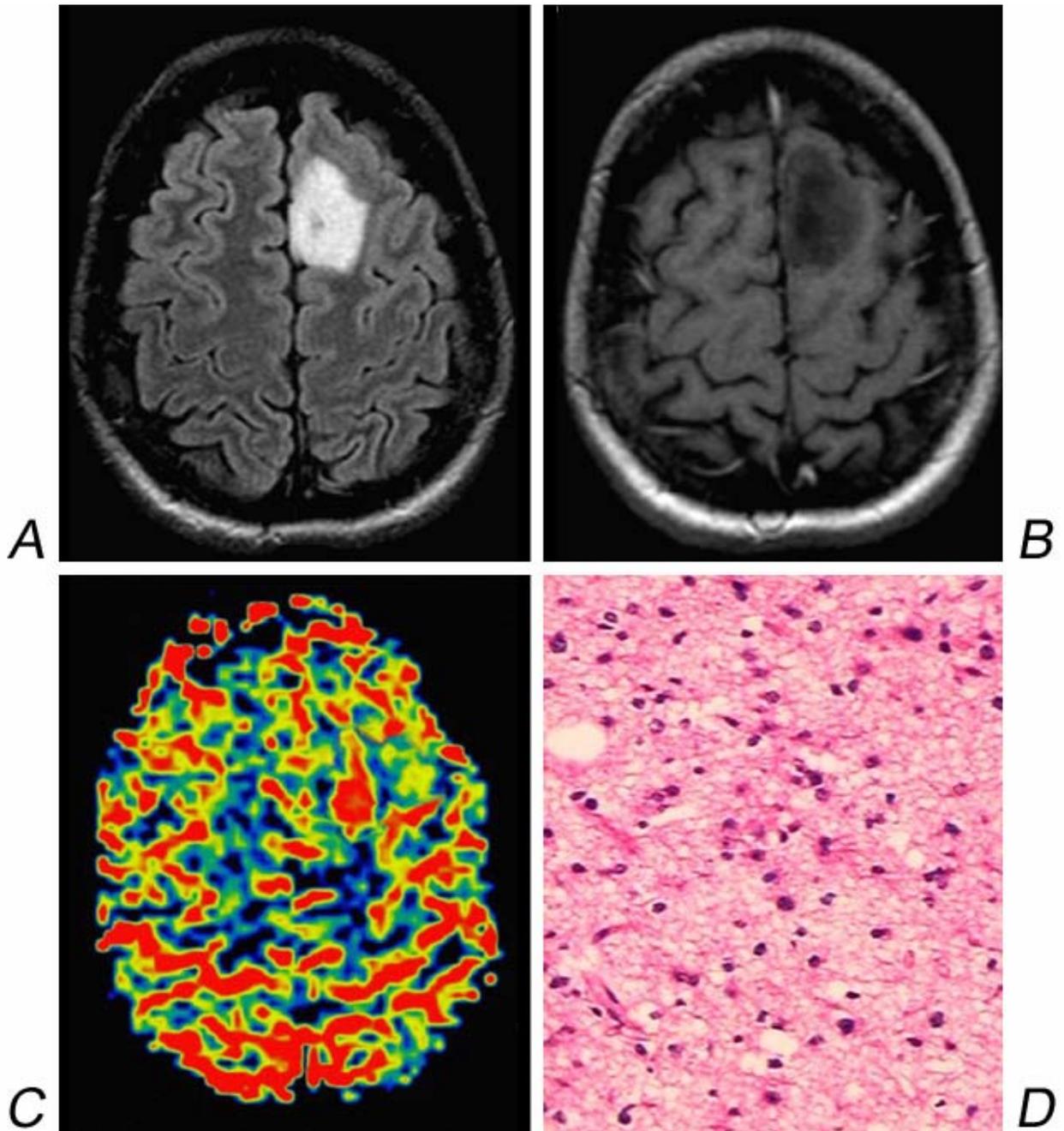
**Tabela 3 – ACHADOS HISTOLÓGICOS DOS PACIENTES COM MAPAS DE rCBV HETEROGÊNEOS**

<b>Caso</b>	<b>Foco analisado</b>	<b>rCBV</b>	<b>Histologia Predominante</b>
12	Área hiperperfundida	1,72	Oligoastrocitoma
	Área hipoperfundida	0,57	Astrocitoma difuso
14	Área hiperperfundida	2,64	Oligoastrocitoma
	Área hipoperfundida	0,53	Astrocitoma difuso
15	Área hiperperfundida	2,78	Astrocitoma anaplásico
	Área hipoperfundida	0,7	Astrocitoma difuso
18	Área hiperperfundida	3,79	Astrocitoma anaplásico
	Área hipoperfundida	0,68	Astrocitoma difuso
19	Área hiperperfundida	3,22	Astrocitoma anaplásico
	Área hipoperfundida	0,67	Astrocitoma difuso
21	Área hiperperfundida	2,99	Oligoastrocitoma anaplásico
	Área hipoperfundida	0,71	Astrocitoma difuso

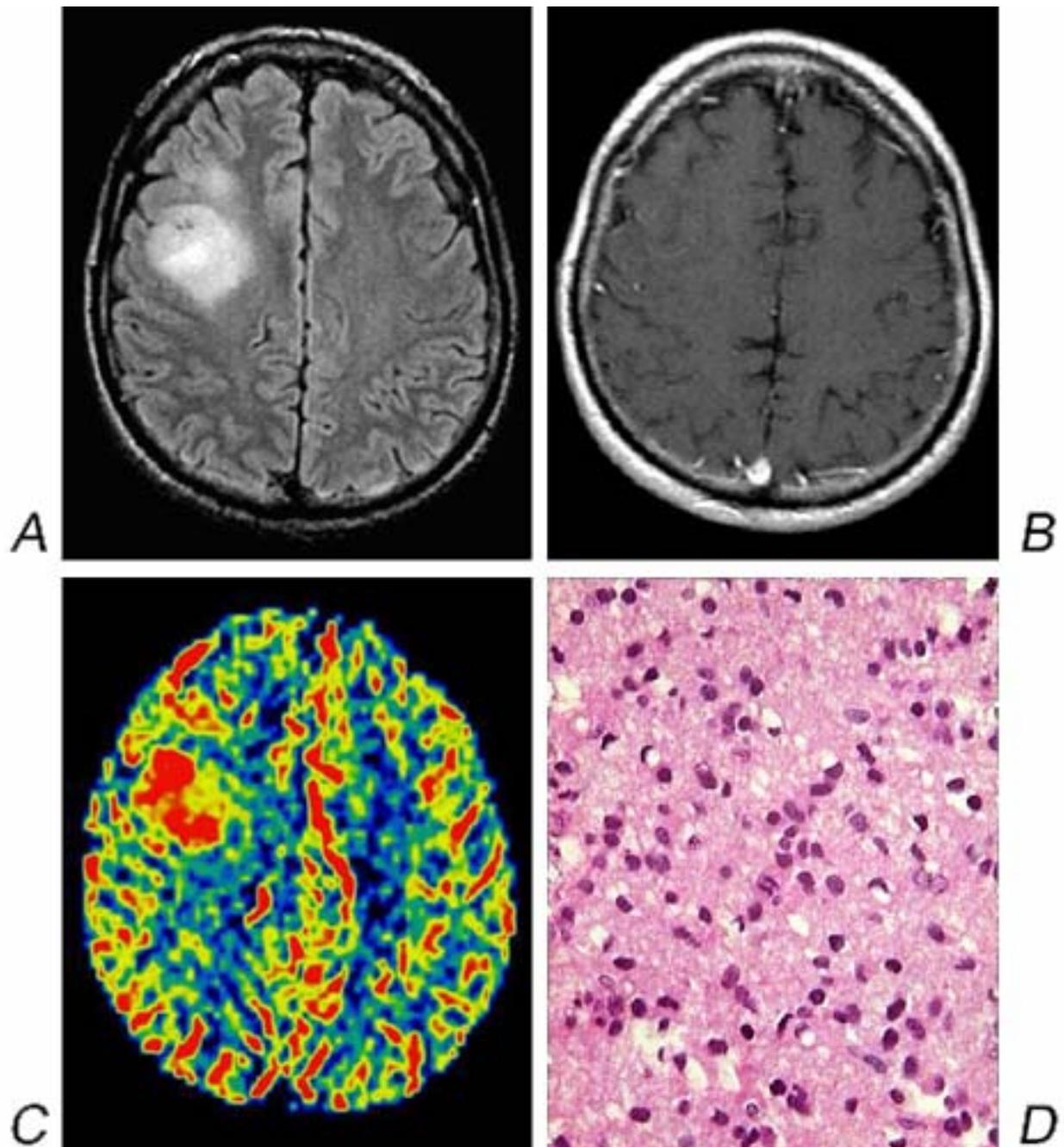
Os focos de hiperperfusão representaram as áreas de maior anaplasia ou de componente oligodendrogliol, enquanto o restante da lesão teve histologia predominante de astrocitoma difuso.



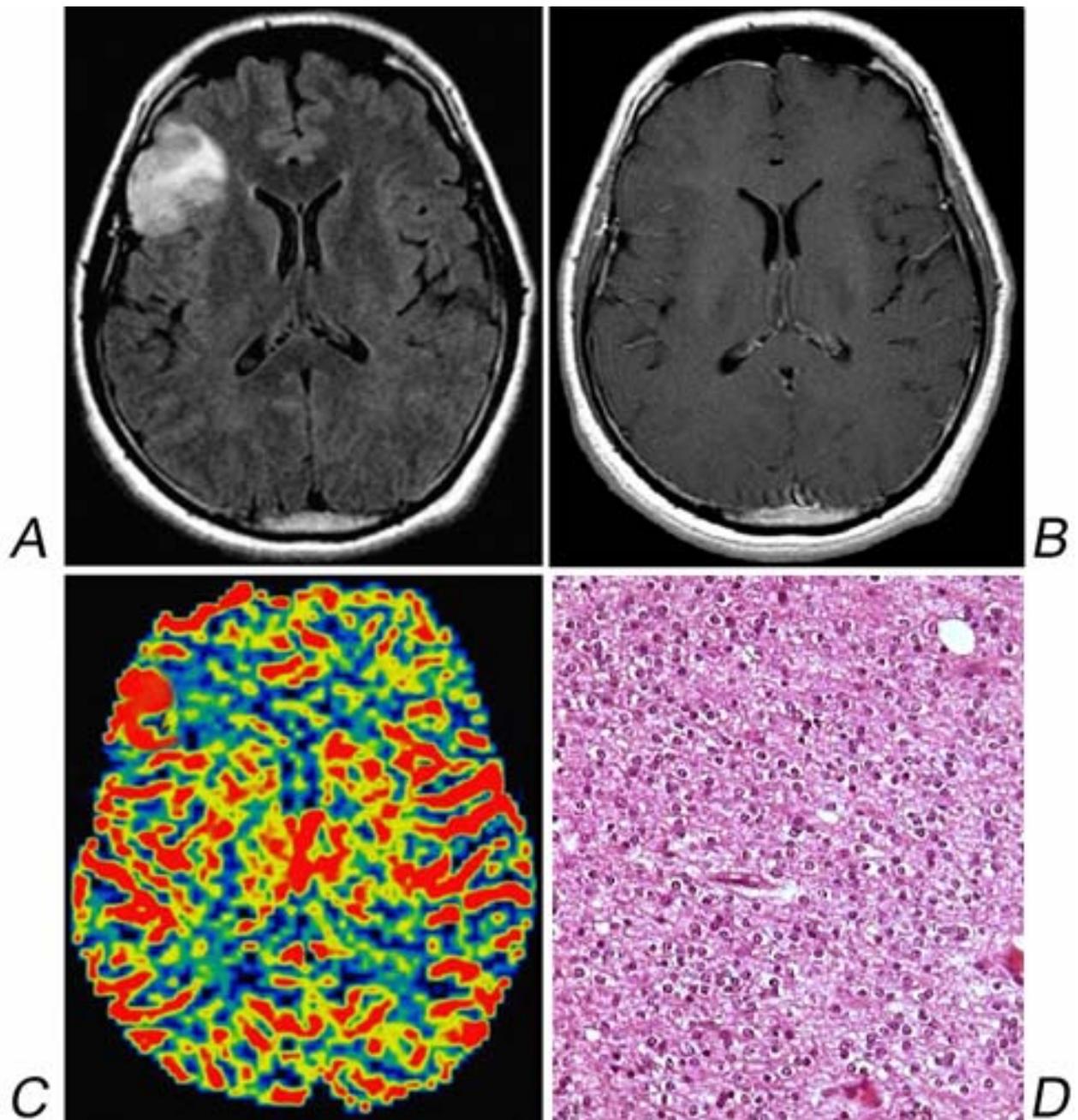
**Figura 4.** Astrocitoma difuso (grau II da OMS) **(A)** Formação expansiva frontal esquerda, de margens imprecisas e características infiltrativas, com hipersinal na seqüência FLAIR **(B)** Imagem axial ponderada em T1 após a infusão do Gd. Não são observados focos de quebra da BHE. **(C)** O mapa de rCBV mostra a que a lesão apresenta baixos valores de rCBV (média de 0,57 e máximo de 0,7). **(D)** Fotomicrografia (H&E 200X). Lesão discretamente hiper celular de margens indistintas, composta por células de morfologia ovalada com núcleos irregulares e hiper cromáticos. Note a presença de microcistos. Não são observadas mitoses.



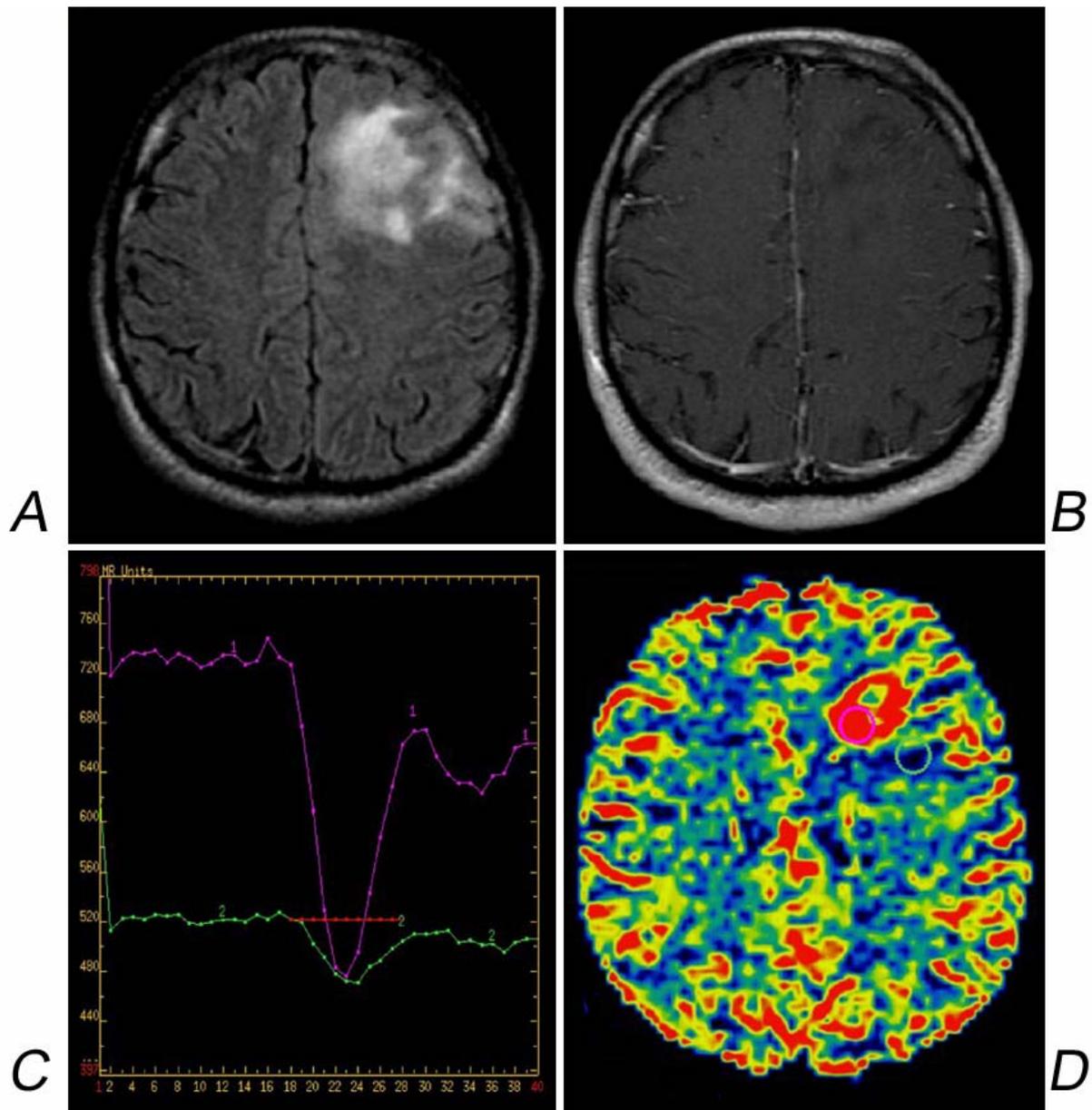
**Figura 5.** Astrocitoma difuso (grau II da OMS) **(A)** Formação expansiva frontal esquerda, de margens definidas, com hipersinal na seqüência FLAIR **(B)** Imagem axial ponderada em T1 após a infusão do Gd. Não são observados focos de quebra da BHE. **(C)** O mapa de rCBV mostra que a lesão apresenta altos valores de rCBV (média de 1,61 e máximo de 1,9). **(D)** Fotomicrografia (H&E 200X). Lesão com discreta hipercelularidade, composta por células com moderado polimorfismo nuclear e com núcleos hiper Cromáticos. O espaço intercelular tem aspecto fibrilar.



**Figura 6.** Astrocitoma anaplásico (grau III da OMS) **(A)** Formação expansiva frontal direita, com margens imprecisas e características infiltrativas, com hipersinal na seqüência FLAIR **(B)** Imagem axial ponderada em T1 após a infusão do Gd. Não são observados focos de quebra da BHE. **(C)** O mapa de rCBV mostra que a lesão apresenta predominantemente altos valores de rCBV (média de 3,45 e máximo de 3,6). **(D)** Fotomicrografia (H&E 400X). Lesão hiper celular composta por células de com marcado polimorfismo nuclear, com núcleos irregulares e hiper cromáticos, citoplasma escasso e presença de figuras de mitose. Não há sinais de necrose.



**Figura 7.** Oligodendroglioma **(A)** Formação expansiva frontal direita, de margens relativamente bem definidas e características infiltrativas, com hipersinal na seqüência FLAIR **(B)** Imagem axial ponderada em T1 após a infusão do Gd. Não são observados focos de quebra da BHE. **(C)** O mapa de rCBV mostra que a lesão apresenta predominantemente altos valores de rCBV, mesmo quando comparada ao córtex cerebral contralateral (média de 1,72 e máximo de 1,88). **(D)** Fotomicrografia (H&E 200X). Lesão moderadamente hiper celular composta por células ovaladas de núcleos regulares e halo perinuclear. Note a delicada rede capilar.



**Figura 8.** Astrocitoma anaplásico. **(A)** Formação expansiva frontal esquerda, de características infiltrativas, com sinal heterogêneo na seqüência FLAIR **(B)** Imagem axial ponderada em T1 após a infusão do Gd. Não são observados focos de quebra da BHE. **(C)** Curvas de relaxamento de T2. Diferentes porções do tumor apresentam curvas distintas de decaimento de sinal. Em rosa a porção antero-medial do tumor apresenta maior rCBV que a porção póstero-lateral da lesão, documentada em verde. **(D)** O mapa de rCBV mostra a representação gráfica da curva de relaxamento. A porção de alto valor de rCBV é documentada em vermelho (rCBV médio de 2,78 e máximo de 3,11) e correspondeu a área focal de astrocitoma anaplásico em meio a um astrocitoma difuso.

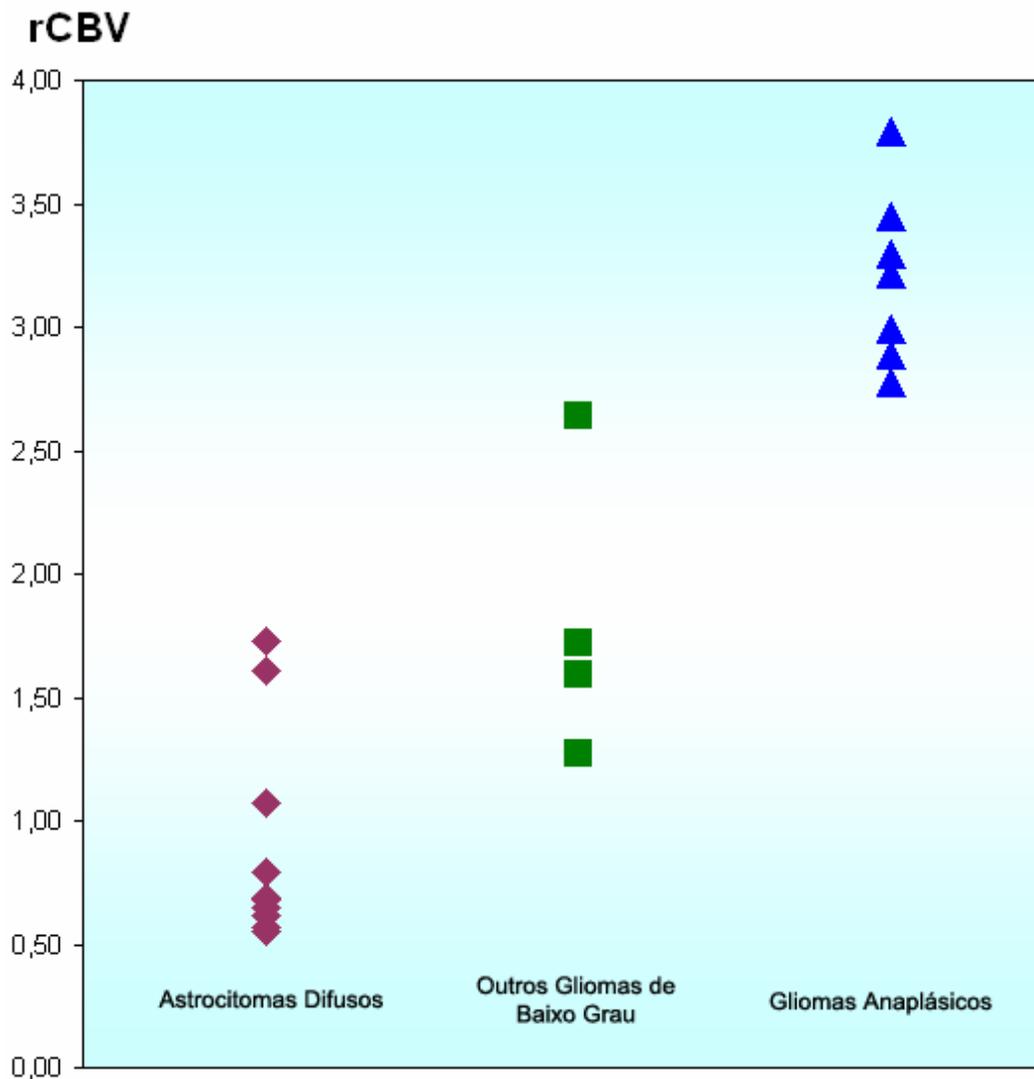
A tabela 4 demonstra os valores médios de rCBV e seu desvio padrão em cada subgrupo histológico.

**Tabela 4 – VALORES MÉDIOS DE rCBV E SEU DESVIO PADRÃO EM CADA SUBGRUPO HISTOLÓGICO**

Grupo	N	rCBV		
		intervalo	Média	Desvio Padrão
Astrocitomas Difusos	10	0,55 - 1,73	0,89 $\Psi$	0,43
Outros Gliomas de Baixo Grau	4	1,27 - 2,64	1,80 $\Psi$	0,58
Gliomas Anaplásicos	7	2,78 - 3,79	3,20 $\Psi$	0,35

$\Psi$  P<0,01 – Teste de Kruskal-Wallis.

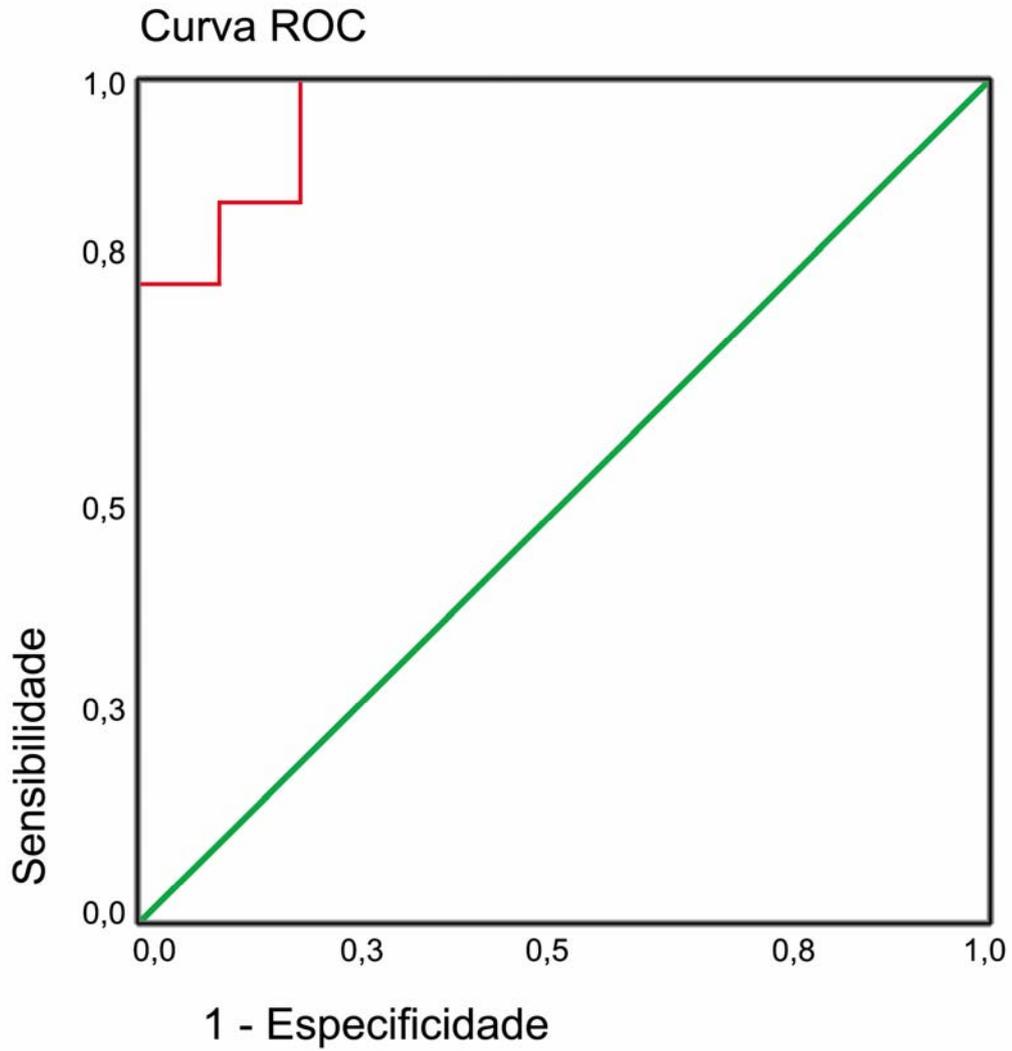
A figura 9 representa a distribuição dos valores de rCBV de acordo com o diagnóstico anátomo-patológico.



**Figura 9.** Gráfico de dispersão relativo aos dados da tabela 3. As diferenças são estatisticamente significantes.  $p < 0,01$  - Teste Kruskal-Wallis

Os mapas de rCBV de pacientes com astrocitomas difusos mostraram valores de perfusão significativamente menores quando comparados aos mapas dos pacientes com outros gliomas de baixo grau ou gliomas anaplásicos ( $p < 0,01$  teste Kruskal-Wallis).

O valor de corte de rCBV que permitiu a melhor discriminação entre os pacientes com astrocitomas difusos e os demais grupos foi de 1,2, com 80% de sensibilidade e 100% de especificidade (Fig. 10).



**Figura 10.** Curva ROC gerada a partir dos dados da tabela 3.

## 5 DISCUSSÃO

O estudo de perfusão por RM nesta série de 21 pacientes foi um método útil para o diagnóstico de anaplasia na avaliação pré-operatória dos tumores supratentoriais com aspecto sugestivo de glioma de baixo grau, que não apresentavam realce na RM convencional.

Os gliomas de baixo grau representam cerca de 10 a 20% dos tumores cerebrais primários em adultos (83,84) e têm sua maior incidência na população jovem entre 30 e 40 anos. A melhor estratégia de tratamento para aos gliomas de baixo grau permanece matéria de controvérsia na literatura médica, particularmente em pacientes jovens assintomáticos, cuja única manifestação clínica é a epilepsia controlada com o uso de medicações ou naqueles casos nos quais há acometimento de áreas eloqüentes (1,12,85-88).

O diagnóstico histológico é crucial para a definição da melhor opção terapêutica e avaliação prognóstica destes pacientes. A gradação histológica dos tumores gliais, a idade de apresentação e as condições clínicas pré e pós-operatórias são os fatores prognósticos de maior relevância, independente da terapêutica instituída (89,90). É importante ressaltar que o diagnóstico histológico pode representar um grande desafio em alguns pacientes, considerando-se que estes tumores são heterogêneos e podem apresentar mais de um componente histológico, como no caso dos gliomas mistos. Além disso, a evolução natural de um glioma de baixo grau para um glioma de alto grau não é infreqüente, e pode ocorrer inicialmente de forma focal, explicando a ocorrência de erros de amostragem quando o diagnóstico é baseado apenas em biópsia estereotáxica (26,91-93).

A realização de biópsias seriadas nos pacientes com diagnóstico inicial pré-operatório de glioma de baixo grau, principalmente nos pacientes mais idosos, pode reduzir esse risco do erro de amostragem. Vários autores demonstraram, porém, que o diagnóstico de glioblastoma é mais provável em cirurgias abertas do que em biópsias (94), e que o diagnóstico baseado em ressecção ampla por cirurgia aberta apresenta discordância que varia de 10 a 38% em diferentes séries (91-93), quando comparado com o diagnóstico realizado por biópsia estereotáxica.

Um exemplo clássico da heterogeneidade destes tumores e do risco de erros de amostragem dependente do tipo de procedimento realizado é o estudo em que Glantz e colaboradores (95) compararam o diagnóstico histológico de uma série consecutiva de 329 astrocitomas de alto grau. Dos 262 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, 82% representavam glioblastomas e 18% astrocitomas anaplásicos enquanto dos 67 pacientes submetidos à biópsia estereotáxica apenas 49% tiveram o diagnóstico de glioblastoma. Esta marcante diferença pode sugerir que a graduação de alguns dos astrocitomas anaplásicos diagnosticados por biópsia dirigida foi subestimada, com importantes implicações na interpretação de estudos clínicos.

Chandrasoma e colaboradores (91) também relataram a baixa acurácia das biópsias dirigidas através de estudos TC em uma série de 30 neoplasias do SN de pacientes submetidos à posterior ressecção cirúrgica. Os autores relataram que em 30% dos casos (9 pacientes) não houve concordância dos achados histológicos nos fragmentos de biópsia e na peça cirúrgica, incluindo 3 pacientes com diagnóstico de glioblastomas, cuja graduação histológica havia sido subestimada (2 casos) ou cujo material obtido caracterizou apenas necrose (1 caso). Os autores relatam ainda outros dois casos de gliomas mistos com grande componente oligodendroglial que não havia sido demonstrado à avaliação inicial pelo material de biópsia.

McGirt e colaboradores (93) realizaram estudo de correlação semelhante em uma série de 43 pacientes com diagnóstico histológico de gliomas. As biópsias foram dirigidas por estudos de RM através de seqüências convencionais, com a utilização de Gd endovenoso. O diagnóstico histológico dos fragmentos de biópsia foi comparado com o diagnóstico definitivo da avaliação do material de ressecção cirúrgica. Nos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico em um intervalo não superior a 60 dias (23 pacientes) houve correlação diagnóstica em 79% dos casos. Quatro pacientes com diagnóstico final de glioblastoma foram graduados erroneamente como astrocitomas anaplásicos e um outro erroneamente diagnosticado como radionecrose.

Jackson e colaboradores (96) realizaram estudo retrospectivo de uma série de 81 pacientes com gliomas submetidos à biópsia estereotáxica seguida de ressecção cirúrgica em um intervalo menor que 60 dias. Os autores relatam discrepâncias entre o diagnóstico histológico preliminar e o definitivo após a ressecção cirúrgica em até 38%, mesmo após revisão do material por experientes neuropatologistas. Os autores

concluem que o procedimento de biópsia dirigida é freqüentemente impreciso, acrescentando risco e custo adicional ao paciente.

Considerando a heterogeneidade histológica característica dos gliomas, o método por nós utilizado, com a fusão de imagens, nos permitiu a obtenção de material distinto para análise histológica nos pacientes com tumores heterogêneos: os focos de maior perfusão por biópsia estereotáxica e o restante do tumor por ressecção cirúrgica e/ou biópsias, minimizando os possíveis erros de representatividade da amostra demonstrados nos estudos anteriores.

Os estudos por RM são acessíveis e consagrados como a melhor opção no diagnóstico por imagem e acompanhamento dos pacientes com tumores cerebrais (1,7,12,86,97). Os aparelhos de 1.5 T, habitualmente utilizados na prática clínica permitem a aquisição de imagens de alta resolução para avaliação anatômica e morfológica dos gliomas. Entretanto, as principais limitações dos estudos por RM incluem a incapacidade de delimitar adequadamente as margens do tumor, discriminar edema de infiltração tumoral e particularmente a incapacidade de inferir a graduação histológica pré-operatória.

A despeito dos avanços tecnológicos e otimização das seqüências e protocolos de RM, a graduação histológica dos tumores gliais baseada apenas em dados de seqüências convencionais não é factível, e sua sensibilidade varia de 55% a 88% (2-7,90). A confirmação histopatológica é, portanto, imprescindível. Recentemente Law e colaboradores (2) avaliaram a capacidade de graduação pré-operatória dos tumores gliais através das seqüências convencionais de RM. Os autores revisaram retrospectivamente uma série de 160 exames pré-operatórios de pacientes com diagnóstico confirmado de glioma na tentativa de graduação histológica e diferenciação entre tumores de baixo e alto grau. Com base em estudos anteriores de avaliação morfológica de tumores gliais (4,5) foram avaliados oito critérios, a saber: impregnação pelo Gd, margens da lesão, efeito expansivo, heterogeneidade de sinal, presença de hemorragia, necrose, extensão do edema e envolvimento do corpo caloso. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo na caracterização de gliomas de alto grau foi de apenas 72,5%, 65,0%, 86,1%, e 44,1%, respectivamente.

A adequada graduação histológica tem importância capital no planejamento terapêutico. Pacientes erroneamente diagnosticados como portadores de gliomas de

baixo grau podem ser tratados conservadoramente, com conseqüente morbidade e mortalidade, enquanto aqueles com a graduação superestimada poderão receber terapias adjuvantes desnecessárias.

Embora a impregnação pelo Gd tenha sido por muito tempo considerada como marcador de anaplasia, na verdade ela envolve dois processos fisiológicos paralelos: a vascularização do tumor, refletida pelo volume de Gd endovenoso que atinge o tecido em análise e a permeabilidade microvascular, traduzida pelo extravasamento do traçador ao espaço intersticial na presença de quebra da BHE (98,99). O extravasamento de Gd só é possível se houver quebra funcional da BHE. As células tumorais malignas usualmente, mas nem sempre, destroem o endotélio capilar cerebral, sítio da BHE.

Porquanto, os estudos convencionais de RM demonstraram-se imprecisos na graduação dos gliomas cerebrais (2-7), e também não permitem a eleição de alvos de biópsia dirigida consistentes, visto que usualmente o principal critério utilizado para eleição do foco a ser biopsiado é a quebra de BHE. Devido às características infiltrativas destas lesões, os focos de alta vascularização e malignidade dos tumores gliais podem estar representados nas regiões adjacentes ao componente com impregnação. Esta limitação é ainda mais crítica se considerarmos a realização de biópsias dirigidas em tumores sem quebra de BHE.

Na tentativa de solucionar estas limitações, nas suas últimas duas décadas, diversos autores têm relatado a utilização de diversos traçadores e diferentes métodos de imagem na avaliação pré-operatória destes pacientes, com o intuito de diagnóstico e graduação histológica, incluindo estudos de SPECT e PET (100-105).

Embora alguns autores tenham demonstrado diferenças significativas entre os valores de captação de tálio entre os gliomas de diferentes graduações histológicas (100,102,103) os estudos de SPECT com tálio-201 não podem ser utilizados como ferramenta diagnóstica ou prognóstica não-invasiva, devido à sobreposição de valores de captação entre os diferentes graus histológicos (106,107) e baixa resolução anatômica.

Recentemente Lam e colaboradores (25) compararam a acurácia dos estudos de perfusão por RM, utilizando-se de mapas de rCBV e estudos de SPECT com tálio-

210. Sua série incluiu 19 pacientes com gliomas diagnosticados por biópsia estereotáxica ou ressecção cirúrgica que foram submetidos a estudo de perfusão por RM e SPECT com tálio-201 na tentativa de gradação pré-operatória. Foram consideradas como valores de referência para a análise comparativa, as taxas de perfusão e captação da substância branca contralateral de aparência normal. Utilizando-se de seqüências eco-planar GE os autores demonstraram diferença significativa dos valores de rCBV entre os tumores de baixo ( $2,958 \pm 2,217$ ) e alto grau ( $9,484 \pm 4,520$ ), não sendo possível, entretanto, a distinção entre os tumores grau II e III ( $p=0,229$ ) ou entre os tumores de grau III e IV ( $p=0,476$ ) desta série. Houve significativa sobreposição dos valores de captação do tálio-201 nos estudos de SPECT entre os tumores de baixo grau ( $1,75 \pm 0,53$ ) e os tumores anaplásicos ( $2,73 \pm 1,45$ ), incluindo dois glioblastomas com valores de captação sobreponíveis aos observados nos gliomas difusos. Os autores concluíram que os mapas de rCBV forneceram dados adicionais aos das seqüências convencionais na tentativa de gradação pré-operatória dos tumores gliais, entretanto o SPECT não forneceu dados que justificassem sua utilização. O SPECT é útil, entretanto, na diferenciação de recorrência de tumores de alto grau histológico de necrose induzida por radiação (108).

Os tumores malignos têm como característica o aumento do consumo de glicose. Embora os mecanismos que determinam este hipermetabolismo da glicose não sejam totalmente compreendidos, alguns autores propuseram uma relação direta entre o consumo de glicose e a alta gradação histológica (101,105). Padma e colaboradores (105) relataram dados de uma série retrospectiva com utilização de exames de FDG-PET na tentativa de gradação pré-operatória dos tumores gliais. Oitenta e seis por cento dos pacientes (143 de 166) com baixa captação tiveram o diagnóstico histológico de glioma de baixo grau enquanto 94% (154 de 165) daqueles que apresentaram altos valores de captação foram classificados como gliomas de alto grau.

Os estudos de FDG-PET também são efetivos na diferenciação da recorrência do tumor e radionecrose em gliomas de alto grau e podem ser utilizados para seleção de focos de eleição para biópsias estereotáxicas em gliomas sem a impregnação pelo agente paramagnético (105,109,110). Levivier e colaboradores (109) compararam os resultados de biópsias dirigidas por TC convencional e estudos FDG-PET em 43 pacientes. De um total de 90 fragmentos analisados apenas 6 não permitiram diagnóstico histológico, todos eles baseados no estudo de TC. Os autores relataram

ainda diferença significativa entre a graduação histológica dos tumores gliais na utilização dos dois métodos, especialmente em tumores com quebra de BHE, sendo a graduação, nas biópsias dirigidas por TC, subestimada. Merece destaque, entretanto, que o FDG-PET é um método de alto custo e de baixa disponibilidade, o que restringe sua utilização em nosso meio.

Diversos aminoácidos também têm sido propostos como agentes traçadores para os estudos de imagem (111). Os aminoácidos são acumulados nas células tumorais em decorrência da elevação do transporte através da membrana celular e sua incorporação às proteínas citoplasmáticas. Neste contexto, a utilização de estudos com *amino acid L-methionine* (MET) para a avaliação de tumores gliais foi proposta por diversos autores (70,112-116). A principal vantagem do MET em relação ao FDG-PET é que o primeiro mostrou-se um bom marcador tumoral e de resposta à radioterapia, com menor avidéz indesejável a processos de natureza inflamatória (106). Além disto, os exames MET oferecem uma resolução e contraste melhores em relação ao FDG-PET em relação à atividade cortical, o que permite uma melhor delimitação do tumor e conseguinte planejamento terapêutico (106). Infelizmente os estudos MET também são caros e limitados a poucos centros de pesquisa, principalmente pela sua meia-vida curta.

A utilização da associação dos métodos descritos foi avaliada por Sasaki e colaboradores(107), que realizaram estudo comparativo de eficácia dos estudos de medicina nuclear na graduação pré-operatória dos gliomas difusos e avaliação da extensão do tumor. Foram incluídos 23 pacientes que realizaram estudos de SPECT com tálio-201, MET com carbono-11 metionina e FDG com flúor-18. Sua série incluiu 7 pacientes com diagnóstico histológico de astrocitoma difuso, 10 pacientes com astrocitomas anaplásicos e 6 glioblastomas. Embora os resultados dos estudos de SPECT mostrassem uma diferença estatisticamente significativa na captação do tálio-201 (grau II:  $1,51 \pm 0,36$ ; grau III:  $2,58 \pm 1,50$ ; grau IV:  $7,65 \pm 3,84$ ), seis tumores anaplásicos tiveram valores de captação superponíveis aos observados em tumores de baixo grau. Os estudos MET mostraram diferenças significativas entre os astrocitomas difusos e os demais grupos (grau II:  $1,49 \pm 0,44$ ; grau III:  $3,29 \pm 1,44$ ; grau IV:  $3,20 \pm 0,92$ ), sem diferenças significativas entre os tumores de alto grau. A captação dos estudos com FDG não mostraram diferenças significativas entre os três grupos (grau II:  $2,90 \pm 0,45$ ; grau III:  $3,86 \pm 1,56$ ; grau IV:  $3,57 \pm 0,83$ ). Quanto à avaliação da extensão

do tumor, os estudos com MET mostraram-se os mais sensíveis. Nos estudos SPECT a extensão da captação foi usualmente igual ou menor que a extensão da impregnação pelo Gd nas seqüências convencionais de RM. Pode-se concluir, portanto, que os estudos de SPECT com tálio-201 podem ser úteis na avaliação dos tumores gliais, embora haja sobreposição dos valores de captação entre os astrocitomas difusos e os astrocitomas anaplásicos. Embora úteis na detecção, avaliação da extensão e distinção dos astrocitomas de alto e baixo grau, os estudos MET não permitem a distinção entre os gliomas grau III e IV e os estudos FDG-PET não permitiram a diferenciação entre os astrocitomas difusos e os anaplásicos. Além disso, como já comentado, o alto custo e baixa disponibilidade impedem o uso desta associação de métodos na prática clínica diária.

O desenvolvimento de novas técnicas de RM motivou uma série de estudos na expectativa da utilização deste método como ferramenta potencialmente útil no diagnóstico e graduação pré-operatórios dos gliomas.

Uma das alternativas aventadas seria o estudo da perfusão por RM, levando-se em conta que a proliferação microvascular é um processo crítico para o crescimento das neoplasias malignas do sistema nervoso central, não necessariamente associada à quebra da BHE (117,118). Os vasos neoformados não somente fornecem nutrientes para o crescimento do tumor como também configuram rotas de disseminação e crescimento do processo através dos espaços perivasculares (24,119,120).

Diversos autores têm confirmado a relação direta entre a agressividade biológica dos tumores gliais e a proliferação microvascular (121-123). Assimakopoulou e colaboradores (123) realizaram estudo comparativo da mensuração da densidade microvascular de 80 astrocitomas supratentoriais (19 tumores grau II, 20 anaplásicos grau III e 41 glioblastomas grau IV) com a utilização de ensaio imunohistoquímico (antígeno-fator VIII) para destaque das células endoteliais. O número de microvasos caracterizados em regiões de alta densidade vascular à análise microscópica do tumor (magnificação de 200x) foi de 14,5 nos astrocitomas difusos (grau II), 42,3 nos astrocitomas anaplásicos (grau III) e 50,2 nos glioblastomas (grau IV). Este estudo reforça a importância da densidade microvascular, tanto na mensuração da angiogênese, como na utilização deste critério morfológico na classificação dos tumores do SN.

Os estudos de perfusão por RM, em especial a utilização de mapas de rCBV permitem a avaliação da microcirculação cerebral baseada na análise da curva de intensidade de sinal/tempo dos efeitos da susceptibilidade magnética determinados pela primeira passagem do traçador (Gd) na microcirculação cerebral. A passagem do Gd determina uma queda temporária da intensidade do sinal do parênquima cerebral, proporcional à concentração o traçador em cada *voxel*, permitindo a mensuração de dados hemodinâmicos. Os mapas de rCBV estimam o nível de neoangiogênese tumoral baseado no decaimento da intensidade de sinal pela concentração do traçador (124).

Diversos estudos prévios relataram as taxas de rCBV de gliomas e alguns demonstraram relação direta entre os valores de rCBV e a gradação histológica destas neoplasias (2,7,21,23,25,58,74,75,78).

Em 1999 Knoop e colaboradores (7) utilizaram seqüências EP-GE para aquisição de imagens que permitiram a construção de mapas de rCBV para avaliação pré-operatória de astrocitomas, utilizando-se destes dados para dirigir procedimentos de biópsia estereotáxica e ressecção volumétrica. Sua série incluiu 29 pacientes, dos quais 3 foram diagnosticados como astrocitomas difusos e os demais tumores de alto grau (astrocitomas anaplásicos e glioblastomas). Os autores caracterizaram diferenças estatísticas significantes nos valores de rCBV entre os dois grupos. Os astrocitomas difusos demonstraram rCBV médio de 1,44 e os tumores de alto grau 5,07. Quatro dos pacientes com lesões de alto grau merecem destaque em sua série, pois não apresentavam impregnação após a administração endovenosa do Gd nas imagens convencionais (13,8% da amostra). O diagnóstico histológico destes pacientes foi de glioblastoma. Embora características como a presença de edema perilesional exuberante (2 pacientes), efeito expansivo (3 pacientes) e lesões à distância (2 pacientes) pudessem sugerir a agressividade do tumor, a ausência de impregnação pelo Gd, não usual para este tipo histológico, dificultava a tentativa de gradação baseada em critérios de imagens convencionais. Os três pacientes com diagnóstico de astrocitoma difuso desta casuística apresentavam impregnação pelo Gd. Nos 11 pacientes que realizaram biópsia estereotáxica, o exame histológico mostrou maior intensidade de hiperplasia vascular nos locais de maior rCBV, enquanto as áreas de maior realce em T1 não corresponderam de forma consistente às áreas com características mais malignas. A relação direta entre a presença de realce após

contraste na RM convencional e o aumento do rCBV foi observada em apenas 19 dos 26 pacientes com gliomas de alto grau, enquanto 7 deles apresentaram aumento do rCBV em áreas de ausência de realce na RM convencional, o que sugere que o uso do rCBV para guiar a localização da biópsia nestes pacientes foi essencial para o diagnóstico correto de anaplasia.

Em outro estudo Sugahara e colaboradores (23) também utilizaram seqüências EP-GE para aquisição de imagens que permitiram a construção de mapas de rCBV para avaliação pré-operatória de 30 pacientes com gliomas. Os autores dividiram os pacientes de sua série em glioblastomas, gliomas anaplásicos sem impregnação pelo Gd, gliomas anaplásicos com impregnação pelo Gd e gliomas de baixo grau. Os valores máximos de rCBV dos glioblastomas e dos gliomas anaplásicos com impregnação pelo Gd foram significativamente maiores que os dos demais grupos, porém, os autores não demonstraram diferenças estatísticas quando compararam os valores de rCBV máximos dos gliomas anaplásicos sem impregnação pelo Gd e os gliomas de baixo grau, pela sobreposição de valores.

Por outro lado Aronen e colaboradores (21) estudaram os efeitos da primeira passagem do agente de contraste paramagnético na microcirculação cerebral através de aquisições EP-SE para construção de mapas de rCBV em 19 pacientes. Os valores máximos de rCBV variaram de 0,82 a 5,40 no grupo dos tumores de alto grau (n = 13) e de 1,01 a 1,21 nos tumores de baixo grau (n = 6), diferenças estatisticamente significantes. Os autores também puderam demonstrar correlação estatística dos valores de rCBV com a atividade mitótica observada nos estudos histológicos e com a vascularização do tumor.

Lee e colaboradores (58) avaliaram 22 pacientes com diagnóstico de glioma comprovado por biópsia estereotáxica ou ressecção cirúrgica. Sua série incluiu 9 glioblastomas, 9 astrocitomas anaplásicos e 4 astrocitomas difusos que foram submetidos a estudo de perfusão por RM com técnica EP-GE. Os mapas de rCBV gerados permitiram a diferenciação dos tumores de alto grau daqueles sem anaplasia com sensibilidade de 100% e especificidade de 75%. Os valores médios de rCBV dos glioblastomas foram de  $4,90 \pm 1,01$ , dos gliomas anaplásicos  $3,97 \pm 0,56$  e dos astrocitomas difusos  $1,75 \pm 1,51$ , com diferenças estatisticamente significantes entre os

grupos. Merece destaque um dos pacientes que apresentava um tumor de baixo grau histológico com elevado rCBV (3,85).

No mesmo estudo já comentado anteriormente, além dos aspectos morfológicos, Law e colaboradores (2) avaliaram a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos estudos de perfusão e espectroscopia por RM comparando-as com as seqüências convencionais na capacidade de graduação pré-operatória dos tumores gliais. Os autores utilizaram seqüências EP-GE para aquisição dos mapas de rCBV. As seqüências de espectroscopia foram adquiridas com TE de 144ms, possibilitando a mensuração das relações de colina (Cho)/creatina (Cr), Cho/N-acetilaspártato (NAA) e NAA/Cr. Ao utilizar apenas os critérios morfológicos das seqüências convencionais, os autores haviam obtido sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 72,5%, 65,0%, 86,1% e 44,1%, respectivamente na caracterização da lesão como sendo de alto grau histológico. Entretanto, ao utilizar estudos de perfusão por RM com um valor de corte de rCBV de 1,75 os autores demonstraram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 95,0%, 57,5%, 87,0% e 79,3%, respectivamente. A utilização combinada dos dados dos mapas de rCBV e relações dos metabólitos das curvas espectrais possibilitou a elevação do valor preditivo positivo para 87,5%. Os autores concluem que a utilização de seqüências de perfusão e espectroscopia por RM pode aumentar a sensibilidade e valor preditivo positivo, combinadas com as seqüências convencionais, na tentativa de graduação histológica dos tumores gliais.

Conclui-se, portanto, que a RM com perfusão pode ser um método útil para o diagnóstico pré-operatório dos tumores gliais e, com base nestas observações, procuramos avaliar a hipótese de que os estudos de perfusão por RM pudessem ser úteis também nos tumores com aspecto de imagem sugestivo de gliomas que não apresentavam realce nos exames de RM convencional.

Todas as séries publicadas anteriormente incluíram pacientes com neoplasias sem e com impregnação pelo Gd aos estudos convencionais de RM, assim como lesões com diferentes graus histológicos e diferentes aspectos morfológicos, como extensão do edema perilesional, lesões multifocais, hemorragia, necrose e efeito expansivo, que podem ser úteis na caracterização morfológica do grau de agressividade destes tumores (2). Nosso estudo foi o primeiro a incluir lesões

relativamente homogêneas do ponto de vista morfológico, sem impregnação pelo agente paramagnético, o que impossibilitava qualquer tentativa de gradação histológica baseada apenas nas imagens convencionais de RM.

Embora nossos rígidos critérios de inclusão tenham limitado o número total de pacientes de nossa casuística, nossos resultados foram positivos e suficientes para demonstrar diferenças significantes entre os grupos avaliados.

Além disto, outro importante diferencial de nosso trabalho foi a utilização de um método de fusão de imagens para eleição de focos de biópsia dirigida seguida de exploração cirúrgica por craniotomia naqueles pacientes cuja lesão apresentava mapa de rCBV heterogêneo. Desta forma, foi possível avaliar a histologia de diferentes porções de uma mesma lesão tumoral e correlacioná-las aos valores de rCBV. A avaliação histológica da peça de ressecção cirúrgica e a confirmação de que a histologia predominante das porções hipoperfundidas difere daquela dos focos de hiperperfusão tecidual reforça a relevância da utilização do método como guia de procedimentos de biópsia dirigida.

As diferenças técnicas entre os estudos anteriores, tais como o uso de seqüências EP-SE e EP-GE também merecem ser comentadas. Schmainda e colaboradores (78) estudaram a colaboração das seqüências eco-planar SE e GE na avaliação dos tumores gliais. Através de programas de análise de imagem desenvolvidos pelos autores foi possível a avaliação simultânea das duas seqüências na gradação pré-operatória dos tumores gliais e ainda a quantificação da relação das taxas de relaxamento ( $\Delta R2^*/\Delta R2$ ) de 73 pacientes com gliomas. A justificativa dos autores para esta abordagem foi a reconhecida diferença de sensibilidade entre as seqüências SE e GE aos efeitos de susceptibilidade magnética e alterações da homogeneidade do campo determinados pela passagem do Gd, o que determina que estas seqüências apresentem melhor desempenho na avaliação de vasos de diferentes calibres. As seqüências SE apresentam melhor sensibilidade para avaliação do volume sanguíneo microvascular (vasos com diâmetro menor que 25 $\mu$ m), enquanto as seqüências GE têm sensibilidade ao volume sanguíneo cerebral total. Os autores relataram significativa relação entre os valores de rCBV obtidos com seqüência GE e o grau da neoplasia ( $p=0,0001$ ). Na avaliação da seqüência SE os mapas de rCBV mostraram significantes apenas quando utilizados como valores de referência os focos

de maior perfusão ( $p=0,0007$ ). Os tumores de baixo grau foram adequadamente classificados em 69% dos pacientes e 96% dos tumores de alto grau foram corretamente classificados. Considerando-se que a densidade microvascular é um dos critérios histológicos mais relevantes para a graduação das neoplasias gliais, optamos por utilizar os mapas de rCBV adquiridos com seqüências SE acreditando que teriam maior utilidade na avaliação destes pacientes, já que apresentam maior sensibilidade ao volume sanguíneo microvascular, além de minimizarem a presença de artefatos determinados por vasos de maior calibre e veias de drenagem, conforme demonstrado anteriormente.

Também já foi discutido anteriormente que a mensuração do rCBV pode ser falseada pelo extravasamento do agente de contraste paramagnético, dificultando a avaliação de lesões como os glioblastomas ou meningiomas que tipicamente apresentam quebra de barreira hemato-encefálica (125). Os efeitos indesejados do encurtamento do T1 dos tecidos decorrente do extravasamento do agente paramagnético sobre as seqüências de perfusão por RM podem ser minimizados com a administração endovenosa prévia ao estudo de 0,05-0,10 mmol/kg do traçador (78). Teoricamente a saturação do interstício peritumoral em regiões de quebra da BHE reduziria os efeitos inconvenientes que o extravasamento do Gd determinaria na linha de base da intensidade de sinal em T2 (126). Em nossos pacientes não realizamos a infusão de pequeno volume de Gd para correção do extravasamento do agente paramagnético ao interstício tissular porque nossa casuística incluiu apenas pacientes com lesões que sabidamente não apresentavam quebra de BHE. Reconhecemos, entretanto, que o extravasamento de pequeno volume de Gd pode ocorrer sem que haja significativa impregnação às seqüências convencionais e, portanto, o efeito de encurtamento do T1 do tecido durante a primeira passagem do agente paramagnético não pode ser totalmente excluído.

Uma importante observação de nosso estudo foi a caracterização de uma lesão expansiva hipoperfundida em relação à substância branca de aparência normal praticamente excluiu a possibilidade de anaplasia ou componente oligodendroglioma. Em nossa série, todos os tumores com baixo rCBV nos estudos de perfusão por RM tiveram o diagnóstico de astrocitomas difusos. O valor preditivo de baixos valores de rCBV ( $<1,2$ ) para o diagnóstico de astrocitoma difuso foi de 100%. Achados similares foram demonstrados por Lev e colaboradores (74) que utilizaram um valor de corte

arbitrário de 1,5. Estes autores avaliaram a utilização de seqüências EP-SE na graduação histológica pré-operatória de tumores gliais através de mapas de rCBV em trinta pacientes adultos. Sua série incluiu 22 pacientes com astrocitomas e 8 pacientes com oligodendrogliomas. Os autores utilizaram um valor de corte arbitrário de rCBV de 1,5, graduando corretamente todos os tumores de alto grau (n=13), sendo que destes 3 (23%) não apresentavam impregnação pelo Gd. Dos nove astrocitomas de baixo grau incluídos nesta casuística 7 (77,7%) foram corretamente classificados, incluindo 1 paciente que apresentava quebra de BHE. Quatro dos oligodendrogliomas eram anaplásicos ao estudo histológico e apresentaram altos valores de rCBV. Dos quatro demais, sem sinais de anaplasia, dois também apresentaram altos valores de rCBV, à semelhança do que ocorreu em nossa amostra. Merece destaque neste estudo o fato de que 41% dos 17 tumores de alto grau não apresentavam significativa impregnação pelo agente paramagnético enquanto 23% dos 13 tumores de baixo grau apresentavam inequívoca quebra da BHE. Os autores concluem que o valor de rCBV de 1,5 apresentou um valor preditivo de 100% em excluir anaplasia nesta série e que valores elevados de rCBV obtidos com a utilização de seqüências EP-SE podem ser encarados como um marcador sensível, embora não específico, de elevada graduação histológica em tumores gliais, o que se assemelha aos nossos achados.

Dois de nossos pacientes (casos 7 e 10) com diagnóstico de astrocitoma difuso apresentaram altos valores de rCBV. Ambos eram jovens (23 e 39 anos), o que também pode ser considerado um fator de prognóstico favorável na evolução dos astrocitomas difusos, com menor risco de anaplasia nestes pacientes (9,51). Vale ressaltar que em nossa amostra não pudemos observar relação entre a idade e o diagnóstico de anaplasia, conforme demonstrado anteriormente na literatura. O número relativamente pequeno de pacientes com gliomas anaplásicos em nossa amostra pode justificar, em parte, estes achados.

Embora intrigantes, os achados de astrocitomas difusos com altos valores de rCBV já haviam sido descritos previamente (2,58,74). Utilizando-se de seqüências SE-EP no mesmo trabalho citado anteriormente Lev e colaboradores (74) incluem em sua casuística dois pacientes com diagnóstico histológico de astrocitoma difuso (grau II da OMS), sem impregnação pelo gadolínio, que apresentam valores de rCBV superiores a 2,0. Utilizando-se de seqüências GE, Lee e colaboradores (58) também relatam um caso de astrocitoma difuso com rCBV de 3,85 enquanto em outro estudo Law e

colaboradores (2) descrevem uma variação de rCBV entre os pacientes com diagnóstico de glioma de baixo grau entre 0,77 e 9,84. Os autores não discutem o significado da observação de astrocitomas de baixo grau que apresentam altos valores de perfusão tecidual. Entendemos que a hiperperfusão não reflete apenas a microproliferação vascular, que por si já seria critério de modificação da graduação histológica. Reconhecendo que o sistema de graduação destas neoplasias não é perfeito, que os astrocitomas são heterogêneos do ponto de vista histológico e que talvez possam representar um continuum de uma mesma patologia, especulamos se esta observação não teria implicações prognósticas. Esta possibilidade deve ser aventada, porém não existem dados que possam comprovar esta hipótese até o momento. Um maior tempo de acompanhamento será necessário para validar a hipótese de associação entre o alto valor de rCBV observado nestes casos e o maior risco de progressão para uma neoplasia de maior graduação histológica ou para permitir a utilização destes dados para estimativa prognóstica.

Os pacientes com oligodendrogliomas e oligoastrocitomas de nossa série mostraram valores de rCBV maiores do que aqueles com diagnóstico de astrocitoma difuso. Tais diferenças podem ser explicadas devido à presença da densa rede capilar dos oligodendrogliomas (79,127). Como os oligodendrogliomas apresentam uma maior tendência a envolvimento cortical, devemos ainda considerar esta possibilidade, visto que a densidade vascular cortical é maior do que a da substância branca. Como os valores de rCBV são expressos em relação à substância branca contralateral de aparência normal, os elevados valores de rCBV observados poderiam ser, em parte, assim explicados. Recentemente, Cha e colaboradores (79) realizaram estudo objetivando a avaliação do papel das seqüências de perfusão por RM na distinção dos dois subtipos mais prevalentes de gliomas infiltrativos de baixo grau: os astrocitomas difusos e os oligodendrogliomas. Os autores utilizaram seqüências EP com técnica GE e relataram os valores de rCBV de 25 pacientes com diagnóstico histológico confirmado de glioma de baixo grau (11 astrocitomas e 14 oligodendrogliomas) demonstrando diferenças significantes entre os dois grupos. Os valores de rCBV máximos do grupo dos gliomas difusos variaram de 0,48 to 1,34 ( $0,92 \pm 0,27$ ) e de 1,29 a 9,24 ( $3,68 \pm 2,39$ ) nos oligodendrogliomas. Os autores concluem que a aplicação deste método pode auxiliar na distinção pré-operatória dos tumores de baixo grau. Os autores destacam ainda que, embora relevante, a questão do

comprometimento preferencialmente cortical dos oligodendrogliomas não explica totalmente os achados de maior rCBV visto que, mesmo utilizando o córtex cerebral contralateral ao tumor como valor de referência interna para mensuração do rCBV, os tumores mostravam-se ainda hipervascularizados.

Por outro lado, na nossa série os oligodendrogliomas e oligoastrocitomas apresentaram valores de rCBV significativamente menores quando comparados aos valores observados nos tumores anaplásicos, o que permitiu a diferenciação entre eles.

Além disto, os focos de hiperperfusão em tumores com mapas de rCBV heterogêneos, eleitos para biópsia dirigida, permitiram a adequada graduação histológica em seis pacientes com áreas focais de anaplasia ou componente oligodendroglial em meio a astrocitomas difusos.

A diferenciação entre os astrocitomas difusos e os oligodendrogliomas grau II da OMS tem grande importância, pois são entidades clinico-patológicas bem definidas, com diferentes características biológicas, prognósticas e terapêuticas (128). Embora uma área focal de oligodendroglioma dentro de um astrocitoma não possa garantir um genótipo favorável (129), estudos moleculares podem ajudar a estabelecer critérios prognósticos e eleger melhores opções terapêuticas para estes pacientes. Já a presença de focos de anaplasia dentro de um astrocitoma difuso tem claras implicações prognósticas e terapêuticas.

A principal contribuição de nosso protocolo foi a confirmação da confiabilidade da utilização dos mapas de rCBV como guias para eleição de focos de biópsia estereotáxica em pacientes com tumores com aspecto sugestivo de glioma de baixo grau sem impregnação pelo agente paramagnético à RM convencional. Apesar das limitações relacionadas ao tamanho de nossa casuística, este processo permitiu o diagnóstico histopatológico correto em todos os seis pacientes que apresentaram mapas de rCBV heterogêneos e que potencialmente poderiam ser erroneamente classificados se o procedimento de biópsia não fosse dirigido. Além disso, nossos achados confirmam que tumores com alto rCBV, mesmo na ausência de realce, podem corresponder a gliomas anaplásicos e devem ser sempre submetidos a procedimento cirúrgico, ressecção ou biópsia, para permitir o diagnóstico histológico correto.

O estudo de perfusão por RM é, portanto, um método de aplicação prática que pode ser extremamente útil na graduação pré-operatória de tumores gliais sem impregnação pelo agente de contraste paramagnético e na seleção de focos de biópsia dirigida, pela sua ampla disponibilidade e relativo baixo custo.

## 6 CONCLUSÕES

1. Em nossa série demonstramos relação direta entre os valores de rCBV e os achados histológicos de anaplasia dos fragmentos de biópsia e material de ressecção cirúrgica, com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos estudados. Os astrocitomas difusos apresentaram valores de perfusão menores que os gliomas anaplásicos. Os tumores com componente oligodendroglial mostraram-se também hiperperfundidos em relação à substância branca de aparência normal, porém com valores intermediários entre os astrocitomas difusos e os gliomas anaplásicos.

2. Todos os tumores hipoperfundidos em relação à substância branca contralateral de aparência normal tiveram o diagnóstico anátomo-patológico de astrocitoma difuso. Na presente série, a caracterização de uma lesão com aspecto sugestivo de glioma que ao estudo de perfusão por RM apresentou baixos valores de rCBV excluiu a possibilidade de anaplasia ou componente oligodendroglial.

3. A técnica de perfusão por RM utilizando os parâmetros técnicos aqui propostos, com a obtenção de mapas coloridos de rCBV, mostrou-se eficiente para dirigir os procedimentos de biópsia estereotáxica e ressecção cirúrgica. Nos tumores com mapas heterogêneos, os fragmentos de tumor oriundos dos focos de alto valor de rCBV permitiram o adequado diagnóstico histológico, pois representaram os focos de maior anaplasia ou de componente oligodendroglial em meio a um astrocitoma difuso.

4. Os estudos de perfusão por RM na avaliação de tumores supratentoriais com aspecto sugestivo de glioma sem impregnação pelo agente paramagnético é um método de aplicação prática que pode ser extremamente útil na graduação pré-operatória e seleção de focos de biópsia dirigida, pela sua disponibilidade e relativo baixo custo.

## **Anexo 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES NEUROEPITELIAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

1. Tumores astrocitários
  1. Astrocitoma (grau II da OMS)
    1. variantes: protoplasmático, gemistocítico, fibrilar e misto
  2. Astrocitoma anaplásico (grau III da OMS)
  3. Glioblastoma multiforme (grau IV da OMS)
    1. variantes: glioblastoma de células gigantes e gliossarcoma
  4. Astrocitoma pilocítico (grau I da OMS)
  5. Astrocitoma subependimário de células gigantes (OMS grau I)
  6. Xantoastrocitoma pleomórfico (grau I da OMS)
2. Tumores oligodendrogliais
  1. Oligodendroglioma (grau II da OMS)
  2. Oligodendroglioma anaplásico (grau III da OMS)
3. Tumores de células endimárias
  1. Ependimoma (grau II da OMS)
    1. variantes: celular, papilar, epitelial, células claras e misto
  2. Ependimoma anaplásico (grau III da OMS)
  3. Ependimoma mixopapilar
  4. Subependimoma (grau I da OMS)
4. Gliomas mistos
  1. Oligoastrocitoma (grau II da OMS)
  2. Oligoastrocitoma anaplásico (grau III da OMS)
  3. Outros
5. Tumores neuroepiteliais de origem incerta
  1. Espongioblastoma polar (grau IV da OMS)
  2. Astroblastoma (grau IV da OMS)
  3. *Gliomatosis cerebri* (grau IV da OMS)

6. Tumores do plexo coróide
  1. Papiloma do plexo coróide
  2. Carcinoma do plexo coróide
7. Tumores neuronais e mistos (neuro-gliais)
  1. Gangliocitoma
  2. Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos)
  3. Ganglioglioma
  4. Ganglioglioma anaplásico
  5. Ganglioglioma desmoplástico infantil
    1. Astrocitoma desmoplástico infantil
  6. Neurocitoma central
  7. Tumor desembrioplástico neuroepitelial
  8. Neuroblastoma olfatório (estesioneuroblastoma)
    1. variante: neuroepitelioma olfatório
8. Tumores do parênquima pineal
  1. Pineocitoma
  2. Pineoblastoma
  3. Misto
9. Tumores com elementos neuroblásticos ou glioblásticos (tumores embrionários)
  1. Meduloepitelioma
  2. Tumores Neuroectodérmicos Primitivos
    1. meduloblastoma
      1. variantes: medulomioblastoma, meduloblastoma melanocítico e meduloblastoma desmoplástico
    2. tumor cerebral primitivo neuroectodérmico
  3. Neuroblastoma
    1. variante: ganglioneuroblastoma
  4. Retinoblastoma
  5. Ependimoblastoma

## ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 2 de março de 2001.  
CEP 0146/01

Ilmo(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) ANTONIO CARLOS MARTINS MAIA JUNIOR  
Disciplina/Departamento: Neurologia/Neurologia e Neurocirurgia da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Avaliação da contribuição da ressonância magnética com estudo de perfusão para o diagnóstico pré-operatório de anaplasia em tumores com aspecto sugestivo de glioma que não apresentam realce na ressonância convencional”.**

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **29/agosto/2001**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **25/fevereiro/2002**.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

“Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa.”

**Anexo 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AOS ACHADOS HISTOLÓGICOS E VALORES DE rCBV**

Pacientes			Histologia	rCBV	
N	Idade	Sexo		Médio	Máximo
1	30	Masculino	Astrocitoma Difuso*	0,65	0,77
2	35	Masculino	Astrocitoma Difuso*	0,55	0,72
3	33	Feminino	Astrocitoma Difuso*	0,57	0,70
4	27	Masculino	Astrocitoma Difuso*	0,69	0,81
5	38	Masculino	Astrocitoma Difuso*	1,07	1,2
6	50	Feminino	Astrocitoma Difuso*	0,79	0,85
7	39	Masculino	Astrocitoma Difuso*	1,73	2,1
8	41	Masculino	Astrocitoma Difuso*	0,62	0,65
9	23	Feminino	Astrocitoma Difuso*	1,61	1,9
10	32	Masculino	Astrocitoma Difuso*	0,68	0,82
11	39	Masculino	Oligodendroglioma*	1,27	1,62
12	26	Masculino	Oligoastrocitoma*	1,72	1,88
13	37	Feminino	Oligoastrocitoma*	1,59	1,97
14	27	Masculino	Oligoastrocitoma*	2,64	2,99
15	42	Masculino	Astrocitoma anaplásicoΨ	2,78	3,11
16	30	Masculino	Astrocitoma anaplásicoΨ	2,89	3,08
17	60	Masculino	Astrocitoma anaplásicoΨ	3,45	3,6
18	41	Feminino	Astrocitoma anaplásicoΨ	3,79	3,9
19	25	Masculino	Astrocitoma anaplásicoΨ	3,22	3,7
20	56	Masculino	Astrocitoma anaplásicoΨ	3,30	3,8
21	25	Masculino	Oligoastrocitoma anaplásicoΨ	2,99	3,19

\* Grau II da OMS      ΨGrau III da OMS

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003;361:323-31.
2. Law M, Yang S, Wang H, 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.
3. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002;44:371-81.
4. Dean B, Drayer B, Bird C, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990;174:411-415.
5. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992;34:463-9.
6. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 1993;79:533-6.
7. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-8.
8. Macdonald DR. Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Semin Oncol* 1994;21:236-48.
9. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol* 1998;49:436-40.
10. Barker FG, 2nd, Chang SM, Huhn SL, et al. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997;80:936-41.
11. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncol* 1999;1:44-51.
12. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:114-23.
13. Jung V, Romeike BF, Henn W, et al. Evidence of focal genetic microheterogeneity in glioblastoma multiforme by area-specific CGH on microdissected tumor cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:993-9.
14. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1915-9.
15. Henry RG, Vigneron DB, Fischbein NJ, et al. Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:357-66.
16. Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996;77:362-72.
17. Pardo FS, Aronen HJ, Kennedy D, et al. Functional cerebral imaging in the evaluation and radiotherapeutic treatment planning of patients with malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:663-9.

18. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, 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.
19. Tomoi M, Maeda M, Yoshida M, et al. Assessment of radiotherapeutic effect on brain tumors by dynamic susceptibility contrast MR imaging: a preliminary report. *Radiat Med* 1999;17:195-9.
20. Wenz F, Rempp K, Hess T, et al. Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:187-93.
21. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994;191:41-51.
22. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:711-6.
23. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1479-86.
24. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:881-90.
25. Lam WW, Chan KW, Wong WL, Poon WS, Metreweli C. Pre-operative grading of intracranial glioma. *Acta Radiol* 2001;42:548-54.
26. Kleihues P, Cayenée W. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics: Tumours of the Nervous System. 2nd edition ed. Lyon: IARC Press - International Agency for Research on Cancer, 2000.
27. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152-65.
28. McCarthy BJ, Kruchko C. Consensus conference on cancer registration of brain and central nervous system tumors. *Neuro-oncol* 2005;7:196-201.
29. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31, 1.
30. Walker A, Robins M, Weinfeld F. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 1985;35:219-226.
31. Davis FG, Preston-Martin S. Epidemiology. Incidence and survival. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. *Russel and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. 6 ed. London: Arnold, 1998:5-45.
32. Lantos PL, VanderBerg SR, Kleihues K. Tumours of the Nervous System. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology*. London: Arnold, 1996:583-879.
33. Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003;2:395-403.
34. Holland BA, Kucharczyk W, Brant-Zawadzki M, Norman D, Haas DK, Harper PS. MR imaging of calcified intracranial lesions. *Radiology* 1985;157:353-6.
35. Dumas-Duport C, Monsaigneon V, Blond S, et al. Serial stereotactic biopsies and CT scan in gliomas: correlative study in 100 astrocytomas, oligo-astrocytomas and oligodendrocytomas. *J Neurooncol* 1987;4:317-28.
36. Graf von Einsiedel H, Loffler W. Nuclear magnetic resonance imaging of brain tumors unrevealed by CT. *Eur J Radiol* 1982;2:226-34.

37. Brant-Zawadzki M, Badami J, Mills C, Norman D, Newton T. Primary intracranial tumor imaging: a comparison of magnetic resonance and CT. *Radiology* 1984;150:435-440.
38. Brant-Zawadzki M, Berry I, Osaki L, Brasch R, Murovic J, Norman D. Gd-DTPA in clinical MR of the brain: 1. Intraaxial lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:1223-30.
39. Bydder GM, Steiner RE, Young IR, et al. Clinical NMR imaging of the brain: 140 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:215-36.
40. Just M, Thelen M. Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors. *Radiology* 1988;169:779-785.
41. Felix R, Schorner W, Laniado M, et al. Brain tumors: MR imaging with gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985;156:681-688.
42. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:361-9.
43. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151-3.
44. Asari S, Makabe T, Katayama S, Itoh T, Tsuchida S, Ohmoto T. Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. *Neuroradiology* 1994;36:308-10.
45. Pierallini A, Bonamini M, Bozzao A, et al. Supratentorial diffuse astrocytic tumours: proposal of an MRI classification. *Eur Radiol* 1997;7:395-9.
46. Riemann B, Papke K, Hoess N, et al. Noninvasive Grading of Untreated Gliomas: A Comparative Study of MR Imaging and 3-(Iodine 123)-L-{alpha}-methyltyrosine SPECT. *Radiology* 2002;225:567-574.
47. Earnest F, 4th, Kelly P, Scheithauer B, et al. Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 1988;166:823-827.
48. Dumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol* 1997;34:37-59.
49. Tice H, Barnes PD, Goumnerova L, Scott RM, Tarbell NJ. Pediatric and adolescent oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1293-300.
50. Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA. Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 1988;38:1371-4.
51. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;59:947-9.
52. Mihara F, Numaguchi Y, Rothman M, Kristt D, Fiandaca M, Swallow L. Non-enhancing supratentorial malignant astrocytomas: MR features and possible mechanisms. *Radiat Med* 1995;13:11-7.
53. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:207-19.
54. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988;6:164-74.
55. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990;14:249-65.

56. 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.
57. Cha S, Lu S, Johnson G, Knopp EA. Dynamic susceptibility contrast MR imaging: correlation of signal intensity changes with cerebral blood volume measurements. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:114-9.
58. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, et al. Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade. *Korean J Radiol* 2001;2:1-7.
59. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, et al. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002;224:797-803.
60. Zierler KL. *Handbook of physiology*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1962.
61. Lev MH, Rosen BR. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1999;9:309-31.
62. Aronen HJ, Perkio J. Dynamic susceptibility contrast MRI of gliomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12:501-23.
63. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR imaging of brain neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1147-57.
64. Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, et al. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 1999;90:300-5.
65. Leenders KL, Beaney RP, Brooks DJ, Lammertsma AA, Heather JD, McKenzie CG. Dexamethasone treatment of brain tumor patients: effects on regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology* 1985;35:1610-6.
66. Badruddoja MA, Krouwer HG, Rand SD, Rebro KJ, Pathak AP, Schmainda KM. Antiangiogenic effects of dexamethasone in 9L gliosarcoma assessed by MRI cerebral blood volume maps. *Neuro-oncol* 2003;5:235-43.
67. Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, Reid H, Zhu XP, Li KL. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:7-14.
68. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic Magnetic Resonance Perfusion Imaging of Brain Tumors. *Oncologist* 2004;9:528-537.
69. Hazle JD, Jackson EF, Schomer DF, Leeds NE. Dynamic imaging of intracranial lesions using fast spin-echo imaging: differentiation of brain tumors and treatment effects. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:1084-93.
70. Szeifert GT, Massager N, Brotchi J, Levivier M. Morphological redifferentiation in a malignant astrocytic tumor after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97:627-30.
71. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, 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*, 2000:901-909.
72. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002;44:656-66.

73. Aronen HJ, Pardo FS, Kennedy DN, et al. High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:2189-200.
74. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, 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;25:214-221.
75. Ludemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, Zimmer C. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol* 2001;11:1231-41.
76. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:783-9.
77. Yang S, Wetzel S, Law M, Zagzag D, Cha S. Dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging of gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:350-5.
78. Schmainda KM, Rand SD, Joseph AM, et al. Characterization of a First-Pass Gradient-Echo Spin-Echo Method to Predict Brain Tumor Grade and Angiogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1524-1532.
79. Cha S, Tihan T, Crawford F, et al. Differentiation of Low-Grade Oligodendrogliomas from Low-Grade Astrocytomas by Using Quantitative Blood-Volume Measurements Derived from Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:266-273.
80. Maia AC, Malheiros SM, da Rocha AJ, et al. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2004;101:970-6.
81. Ernst T, Chang L, Witt M, et al. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology* 1998;208:663-669.
82. Bouza AA. Desenvolvimento de uma técnica para fusão de imagens para planejamento cirúrgico em condições estereotáxicas. *Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia. São Paulo - Brasil: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - EPM, 1999.*
83. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. The brain: tumors. Surgical pathology of the central nervous system and its coverings. 4 ed edition ed. New York: Churchill Livingstone, 2002:161-346.
84. Pobereskin LH, Chaddock JB. Incidence of brain tumours in two English counties: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:464-71.
85. Cairncross JG, Laperriere NJ. Low-grade glioma. To treat or not to treat? *Arch Neurol* 1989;46:1238-9.
86. Frapazz D, Chinot O, Bataillard A, et al. Summary version of standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma. *Br J Cancer* 2003;89:S73-S83.
87. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992;31:431-6.
88. Vecht CJ. Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1259-64.
89. Perry A, Jenkins RB, O'Fallon JR, et al. Clinicopathologic study of 85 similarly treated patients with anaplastic astrocytic tumors. An analysis of DNA content (ploidy), cellular proliferation, and p53 expression. *Cancer* 1999;86:672-83.

90. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, et al. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol* 1999;46:183-8.
91. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. *Neurosurgery* 1989;24:160-5.
92. Feiden W, Steude U, Bise K, Gundisch O. Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue. *Neurosurg Rev* 1991;14:51-6.
93. McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Friedman AH. MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen. *Surg Neurol* 2003;59:277-81; discussion 281-2.
94. Glantz MJ, Burger PC, Herndon JE, 2nd, et al. Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology* 1991;41:1741-4.
95. Glantz MJ, Burger PC, Herndon JE, 2nd, et al. Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology*, 1991:1741-4.
96. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro-oncol* 2001;3:193-200.
97. Bird CR, Drayer BP, Medina M, Rekate HL, Flom RA, Hodak JA. Gd-DTPA-enhanced MR imaging in pediatric patients after brain tumor resection. *Radiology* 1988;169:123-6.
98. Sage MR, Wilson AJ. The blood-brain barrier: an important concept in neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:601-22.
99. Burns EM, Dobben GD, Kruckeberg TW, Gaetano PK. Blood-brain barrier: morphology, physiology, and effects of contrast media. *Adv Neurol* 1981;30:159-65.
100. Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D. Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 1989;71:342-6.
101. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg* 1993;79:853-8.
102. Kallen K, Heiling M, Andersson AM, Brun A, Holtas S, Ryding E. Preoperative grading of glioma malignancy with thallium-201 single-photon emission CT: comparison with conventional CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:925-32.
103. Kim KT, Black KL, Marciano D, et al. Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *J Nucl Med* 1990;31:965-9.
104. Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, et al. Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. *J Nucl Med* 1993;34:2085-9.
105. Padma MV, Said S, Jacobs M, et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol* 2003;64:227-37.
106. Benard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2003;33:148-62.
107. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1261-9.

108. Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander E, 3rd, Loeffler JS, Folkerth R, Holman BL. Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with <sup>201</sup>Tl and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:1187-92.
109. Levivier M, Goldman S, Pirotte B, et al. Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose. *J Neurosurg* 1995;82:445-52.
110. Maciunas RJ, Kessler RM, Maurer C, Mandava V, Watt G, Smith G. Positron emission tomography imaging-directed stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58:134-40.
111. Kubota K, Yamada K, Fukada H, et al. Tumor detection with carbon-11-labelled amino acids. *Eur J Nucl Med* 1984;9:136-40.
112. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, et al. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg* 2001;95:746-50.
113. Hara T, Kondo T, Kosaka N. Use of <sup>18</sup>F-choline and <sup>11</sup>C-choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *J Neurosurg* 2003;99:474-9.
114. Kaplan AM, Bandy DJ, Manwaring KH, et al. Functional brain mapping using positron emission tomography scanning in preoperative neurosurgical planning for pediatric brain tumors. *J Neurosurg* 1999;91:797-803.
115. Massager N, David P, Goldman S, et al. Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients. *J Neurosurg* 2000;93:951-7.
116. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg* 2003;98:1056-64.
117. Alvord E, Shaw C-M, Richards T. The relative rates of cellular proliferation and infiltration and the histologic definition of gliomas. *Can J Neurol Sci* 1993;20.
118. Sage MR. Blood-brain barrier: phenomenon of increasing importance to the imaging clinician. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:887-98.
119. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977;14:53-65.
120. Brem S. The role of vascular proliferation in the growth of brain tumors. *Clin Neurosurg* 1976;23:440-53.
121. Folkerth RD. Histologic measures of angiogenesis in human primary brain tumors. *Cancer Treat Res* 2004;117:79-95.
122. Folkerth RD. Descriptive analysis and quantification of angiogenesis in human brain tumors. *J Neurooncol* 2000;50:165-72.
123. Assimakopoulou M, Sotiropoulou-Bonikou G, Maraziotis T, Papadakis N, Varakis I. Microvessel density in brain tumors. *Anticancer Res* 1997;17:4747-53.
124. Lefournier V, Peoc'h M, Usson Y, et al. [Magnetic resonance cerebral blood volume maps. Comparison with histologic findings in different types of brain lesions]. *J Neuroradiol* 2003;30:3-9.
125. Bruening R, Wu RH, Yousry TA, et al. Regional relative blood volume MR maps of meningiomas before and after partial embolization. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:104-10.

126. Weisskoff RM, Rosen BR. Noninvasive determination of regional cerebral blood flow in rats using dynamic imaging with Gd(DTPA). *Magn Reson Med*, 1992;211-2.
127. Chan AS, Leung SY, Wong MP, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the anaplastic progression of astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:816-26.
128. van den Bent MJ. Diagnosis and management of oligodendroglioma. *Semin Oncol* 2004;31:645-52.
129. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;103:267-75.

## **Abstract**

**Object:** The diagnosis of low-grade glioma (LGG) cannot be based exclusively on conventional MRI and the target selection for stereotactic biopsy is a crucial issue due to the high risk of sampling errors. We hypothesized that perfusion weighted imaging (PWI) could provide information concerning the microcirculation in presumed supratentorial LGG.

**Method:** From February 2001 to February 2004 all adult patients with supratentorial suspected (nonenhancing) LGG on conventional MRI were included. Preoperative MRI used a dynamic first-pass gadopentate dimeglumine-enhanced spin-echo echoplanar perfusion sequence and the tumors' relative cerebral blood volume (rCBV) measurements were expressed in relation to the values observed in the contralateral white matter. In heterogeneous tumors we performed a stereotactic biopsy in the higher perfusion areas before surgical resection.

**Results:** Among 21 patients included (16 men, mean age 36 years; range 23 to 60) 10 had diffuse astrocytomas (grade II WHO) and 11 had different diagnosis and were grouped as other LGG and anaplastic gliomas. In patients with heterogeneous tumors on PWI, the higher rCBV focus showed areas of oligodendroglioma or anaplastic astrocytoma on stereotactic biopsy whereas the surgical specimens were astrocytomas. Diffuse astrocytomas presented mean rCBV values significantly lower when compared to the other two groups ( $p < 0.01$ ). The rCBV ratio cutoff value that permitted the better discrimination between diffuse astrocytomas and the other groups was 1.2 (80% sensitivity and 100% specificity).

**Conclusions:** PWI is a feasible method that can potentially reduce the sampling error of histopathologic diagnosis in presumed LGG, particularly improving the selection of targets for stereotactic biopsy.

## Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging

ANTONIO C. M. MAIA JR., M.D., SUZANA M. F. MALHEIROS, M.D., ANTONIO J. DA ROCHA, M.D., JOÃO N. STÁVALE, M.D., IARA F. GUIMARÃES, M.D., LIA R. R. BORGES, M.D., ADRIALDO J. SANTOS, M.D., CARLOS J. DA SILVA, M.D., JULIETA G. S. P. DE MELO, M.D., ORESTE P. LANZONI, M.D., ALBERTO A. GABBAI, M.D., AND FERNANDO A. P. FERRAZ, M.D.

Centro de Medicina Diagnóstica Fleury; and Departments of Neurology, Neurosurgery, and Pathology, Universidade Federal de São Paulo, Brazil

**Object.** The diagnosis of low-grade glioma (LGG) cannot be based exclusively on conventional magnetic resonance (MR) imaging studies, and target selection for stereotactic biopsy is a crucial issue given the high risk of sampling errors. The authors hypothesized that perfusion-weighted imaging could provide information on the microcirculation in presumed supratentorial LGGs.

**Methods.** All adult patients with suspected (nonenhancing) supratentorial LGGs on conventional MR imaging between February 2001 and February 2004 were included in this study. Preoperative MR imaging was performed using a dynamic first-pass gadopentate dimeglumine-enhanced spin echo-echo planar perfusion-weighted sequence, and the tumors' relative cerebral blood volume (rCBV) measurements were expressed in relation to the values observed in contralateral white matter. In patients with heterogeneous tumors a stereotactic biopsy was performed in the higher perfusion areas before resection.

Among 21 patients (16 men and five women with a mean age of 36 years, range 23-60 years), 10 had diffuse astrocytomas (World Health Organization Grade II) and 11 had other LGGs and anaplastic gliomas. On perfusion-weighted images demonstrating heterogeneous tumors, areas of higher rCBV focus were found to be oligodendrogliomas or anaplastic astrocytomas on stereotactic biopsy; during tumor resection, however, specimens were characterized predominantly as astrocytomas. Diffuse astrocytomas were associated with significantly lower mean rCBV values compared with those in the other two lesion groups ( $p < 0.01$ ). The rCBV ratio cutoff value that permitted better discrimination between diffuse astrocytomas and the other lesion groups was 1.2 (80% sensitivity and 100% specificity).

**Conclusions.** Perfusion-weighted imaging is a feasible method of reducing the sampling error in the histopathological diagnosis of a presumed LGG, particularly by improving the selection of targets for stereotactic biopsy.

**KEY WORDS** • brain neoplasm • cerebral blood volume • glioma • magnetic resonance imaging • perfusion imaging

**B**RAIN tumor enhancement on imaging studies is usually associated with BBB disruption and often regarded as an indicator of malignancy. Nonetheless, tumor enhancement by itself does not always accurately predict tumor grade; consider, for example, that 20% of LGGs enhance following Gd administration<sup>39</sup> and that approximately one third of nonenhancing gliomas are malignant.<sup>5,24</sup> In addition, the presence of anaplastic changes in nonenhancing tumors on MR imaging studies increases significantly with patient age.<sup>5</sup> Consequently, the diagnosis of LGG cannot be based exclusively on conventional MR

imaging results. Furthermore, target selection for stereotactic biopsy of tumors located in eloquent brain regions is a crucial issue given the high risk of sampling errors.<sup>6,19</sup>

Microvascular proliferation is one of the most important criteria in determining glioma malignancy.<sup>30,54</sup> Several authors have demonstrated the relevance of tumoral angiogenesis assessment in disease diagnosis, treatment planning, and follow up in patients with high-grade gliomas.<sup>24,36,43,50,52,57</sup> Analysis of data from previous studies indicates that rCBV measurements derived from perfusion-weighted images can be useful in evaluating tumoral angiogenesis and preoperatively estimating the tumor grade, thus contributing diagnostic information not available with the use of conventional methods.<sup>3,30,45,49</sup>

Data from recent studies have demonstrated the potential application of perfusion-weighted imaging to reduce the risk of sampling errors in stereotactic biopsies.<sup>3,16,30,32,33,45,49,54</sup> We hypothesized that this method might provide information concerning microcirculation in patients with presumed supratentorial LGGs. Our aim was prospectively to study

*Abbreviations used in this paper:* BBB = blood-brain barrier; CBV = cerebral blood volume; FDG = <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; FOV = field of view; LGG = low-grade glioma; Met = <sup>11</sup>C-methionine; MR = magnetic resonance; NSA = number of signals averaged; PET = positron emission tomography; rCBV = relative CBV; SPECT = single-photon emission computerized tomography; WHO = World Health Organization.

## Perfusion-weighted imaging of nonenhancing gliomas in adults

the contribution of perfusion-weighted imaging in the preoperative evaluation of patients with suspected supratentorial LGGs according to conventional MR imaging results (nonenhancing tumors).

### Clinical Material and Methods

The study protocol was approved by our Institutional Review Board and informed consent was obtained from all patients. All adult patients ( $\geq 18$  years) with suspected supratentorial nonenhancing LGG on conventional MR imaging between February 2001 and February 2004 were considered for this study. Twenty-one patients—16 men and five women—with a mean age of 36 years (range 23–60 years) were eligible to participate. Among them 10 had diffuse astrocytomas (WHO Grade II) and the remaining 11 had different diagnoses including other LGGs (one oligodendroglioma and three oligoastrocytomas) and anaplastic gliomas (one anaplastic oligoastrocytoma and six anaplastic astrocytomas).

Each patient underwent imaging studies in a 1.5-tesla magnet (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) with echo planar capability. Conventional brain studies consisted of sagittal and axial  $T_1$ -weighted (TR 500 msec, TE 15 msec, FOV 24 cm, slice thickness 5 mm, NSA 2, matrix  $256 \times 256$ ) and axial FLAIR MR imaging (TR 11000 msec, TE 96 msec, TI 2200 msec, FOV 24 cm, slice thickness 5 mm, NSA 1, matrix  $256 \times 192$ ). After the dynamic echo planar acquisition, axial and coronal contrast-enhanced  $T_1$ -weighted MR images were also obtained. Only a single bolus of contrast material (Magnevist; Berlex, Montville, NJ) was administered for each examination. Eleven axial section levels (7-mm thickness, 1-mm gap) were chosen for echo planar imaging based on lesion extent as estimated on conventional brain images. Before performing the imaging study, an 18-gauge catheter was inserted into a peripheral vein. Axial spin echo–echo planar  $T_2$ -weighted MR images were acquired using the following parameters: TR 1700 msec, TE 80 msec, frequency right/left, matrix  $128 \times 128$ , FOV 28 cm. Forty sequential images per section for each of the 11 sections were obtained during 69 seconds. Intravenous administration of 0.3 mmol/kg (three times the routine clinical dose) Gd-based contrast agent through the antecubital vein at an injection rate of 5 ml/second, followed by a 20-ml saline flush, was accomplished using an MR-compatible power injector. Contrast material delivery was delayed 20 seconds from the start of echo planar imaging, so that the baseline sequence of images could be obtained.

We used spin echo–echo planar images based on their higher sensitivity to microvascular changes (that is, capillary level blood volume).<sup>1,31</sup> Spin echo rCBV maps are thought to demonstrate fewer false elevated values related to larger cerebral vessels, draining veins, and shunt vascularity compared with those on gradient echo perfusion-weighted imaging maps.<sup>37</sup>

All dynamic MR images were transferred to a workstation (Sun Ultra 10; Sun Microsystems, Santa Clara, CA) via ethernet and were evaluated with commercially available software (ADW, version 4.0; General Electric Medical Systems). Data processing details have been previously described by Knopp, et al.<sup>30</sup> The CBV must be expressed

relative to an internal reference such as the normal contralateral white matter; we refer to these values as rCBV. During the first passage of the paramagnetic contrast bolus, there was a signal dropout on  $T_2$ -weighted images. Gadolinium concentration could be inferred from signal intensity changes to obtain a plot of tissular contrast agent concentration over time. The area under this curve is proportional to rCBV.

At least six rCBV measurements were obtained in different regions of interest within the lesion to yield a mean rCBV value. In homogeneous lesions, mean rather than maximal rCBV values were chosen better to reflect the overall degree of tumoral vascularity. On heterogeneous rCBV maps with focal areas of high perfusion, mean rCBV measurements were recorded separately.

Tumors with homogeneous rCBV (low or high ratios related to normal-appearing white matter) were surgically removed. Before resection of heterogeneous tumors we performed stereotactic biopsy in the higher perfusion focus by using Micromar Stereotactic Planning System<sup>10</sup> software to fuse computerized tomography scans and MR images. After this procedure, residual tumor was removed by craniotomy according to clinical judgment. Tumor specimens obtained during surgery were fixed in 10% buffered formaldehyde in preparation for light microscopy examination and were stained with H & E. The histopathological diagnosis was based on the WHO classification scheme.<sup>29</sup>

To analyze rCBV values observed in different gliomas, we classified the tumors into three groups: diffuse astrocytomas (WHO Grade II), other LGGs (oligodendrogliomas or oligoastrocytomas), and anaplastic gliomas (anaplastic astrocytomas or oligoastrocytomas). To assess the relationship between rCBV ratio and histopathological diagnosis, we compared rCBV ratios among the three groups by using the Kruskal–Wallis test. A receiver operating characteristic curve was used to evaluate the performance of this method and to obtain a cutoff value that could be used to distinguish diffuse astrocytomas from the other two lesion groups as well as the sensitivity and specificity of this test. A probability value less than 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. Statistical analysis was performed using a statistical software package (SPSS, Inc., Chicago, IL).

### Results

Our results are summarized in Table 1. All patients harboring anaplastic gliomas demonstrated high rCBV ratios (Fig. 1A–C). Although diffuse astrocytomas were invariably associated with low rCBV ratios (Fig. 1D and E), two diffuse astrocytomas (Cases 7 and 9) showed high rCBV ratios.

Heterogeneous rCBV maps were obtained in six patients. The tumor specimens obtained in the higher rCBV focus during stereotactic biopsy allowed histological diagnosis of two oligoastrocytomas (Fig. 1F–I) and four anaplastic gliomas, whereas the resected samples proved to be predominantly diffuse astrocytomas on histopathological analysis. Table 2 summarizes features in the patients with heterogeneous rCBV maps and the corresponding histopathological diagnosis.

Table 3 shows the mean rCBV  $\pm$  standard deviation in

TABLE 1  
Relative CBV and histopathological diagnosis  
in 21 patients with LGGs\*

Case No.	Age (yrs), Sex	Histological Diagnosis	rCBV Ratio
1	30, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.65
2	35, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.55
3	33, F	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.57
4	27, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.69
5	38, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	1.07
6	50, F	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.79
7	39, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	1.73
8	41, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.62
9	22, F	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	1.61
10	32, M	diffuse astrocytoma <sup>†</sup>	0.68
11	39, M	oligodendroglioma <sup>†</sup>	1.27
12	26, M	oligoastrocytoma <sup>†</sup>	1.72
13	37, F	oligoastrocytoma <sup>†</sup>	1.59
14	27, M	oligoastrocytoma <sup>†</sup>	2.64
15	42, M	anaplastic astrocytoma <sup>†</sup>	2.78
16	30, M	anaplastic astrocytoma <sup>†</sup>	2.89
17	58, M	anaplastic astrocytoma <sup>†</sup>	3.45
18	55, F	anaplastic astrocytoma <sup>†</sup>	3.79
19	25, M	anaplastic astrocytoma <sup>†</sup>	3.22
20	56, M	anaplastic astrocytoma <sup>†</sup>	3.30
21	25, M	anaplastic oligoastrocytoma <sup>†</sup>	2.99

\* World Health Organization Grade II.  
† World Health Organization Grade III.

each tumor group, and the scatterplot graph in Fig. 2 reveals the distribution of rCBV according to histopathological diagnosis. Patients with diffuse astrocytomas had significantly lower mean rCBV values compared with those in patients harboring the other LGGs or anaplastic gliomas (Kruskal-Wallis test,  $p < 0.01$ ).

The rCBV ratio cutoff value that allowed better discrimination between diffuse astrocytomas and the other two lesion groups was 1.2, with 80% sensitivity and 100% specificity (Fig. 3).

### Discussion

Low-grade gliomas constitute 10 to 20% of the primary brain tumors in adults<sup>13,44</sup> and occur more frequently in young adults between the ages of 30 and 40 years. The best treatment for LGG remains controversial, particularly in young asymptomatic patients with controlled epilepsy and tumors involving functionally eloquent brain areas.<sup>6,14,19,20,46,55</sup>

An accurate histopathological diagnosis is crucial to define the best treatment options and the prognosis of these tumors. Despite recent optimization of sequences and protocols, conventional MR imaging is unreliable in predicting a precise diagnosis and grading brain gliomas, and therefore histopathological confirmation is still necessary.<sup>33</sup>

During the last two decades, many authors have reported on the use of different brain tracers and imaging modalities to assess preoperatively glioma diagnosis and grading, including SPECT and PET studies.<sup>9,25,26,28,41,42</sup> Although some authors have demonstrated significant differences between the thallium index in high-grade compared with low-grade gliomas,<sup>9,26,28</sup> SPECT scanning with thallium-201 cannot be used as the sole noninvasive diagnostic or prognostic tool in

TABLE 2  
Features in patients with heterogeneous rCBV maps

Case No.	rCBV Focus	Mean rCBV	Predominant Histological Diagnosis
12	higher	1.72	oligoastrocytoma
	lower	0.57	diffuse astrocytoma
14	higher	2.64	oligoastrocytoma
	lower	0.53	diffuse astrocytoma
15	higher	2.78	anaplastic astrocytoma
	lower	0.7	diffuse astrocytoma
18	higher	3.79	anaplastic astrocytoma
	lower	0.68	diffuse astrocytoma
19	higher	3.22	anaplastic astrocytoma
	lower	0.67	diffuse astrocytoma
21	higher	2.99	anaplastic oligoastrocytoma
	lower	0.71	diffuse astrocytoma

patients with brain tumor because of the overlap between tumor uptake and histopathological grades.<sup>7</sup> Nonetheless, this method may help to differentiate high-grade tumor recurrences from radiation necrosis. Recently, Lam, et al.,<sup>32</sup> compared the accuracy between MR imaging-determined CBV maps and SPECT scanning with thallium-201 in the preoperative grading of intracranial gliomas. They concluded that rCBV maps were useful in predicting tumor grade; however, SPECT scanning with thallium-201 did not improve diagnostic accuracy.

Malignant tumors are characterized by an increase in glucose consumption. Although the mechanism leading to this glucose hypermetabolism is not fully understood, several authors posited a direct relationship between the higher histopathological grade and the increased glucose consumption in these lesions.<sup>25,42</sup> Padma, et al.,<sup>42</sup> reported data from a retrospective analysis of the use of FDG-PET scanning in preoperative glioma grading. Eighty-six percent of patients (143 of 166) with low contrast uptake on scanning had LGGs, and 94% (154 of 165 patients) with high contrast uptake had high-grade gliomas on histopathological examination. Note that FDG-PET scanning is also effective in differentiating recurrent tumor from radiation necrosis in patients with high-grade tumors and can guide the target selection for stereotactic biopsy in patients with nonenhancing tumors.<sup>42</sup> This scanning method is inadequate in defining the extent of tumor involvement as well as recurrence in low-grade lesions, however.<sup>7</sup> In addition, this procedure is expensive and not widely available.

Many amino acids have also been proposed as tumor imaging agents.<sup>31</sup> Increased amino acid transport across the cell membrane and incorporation into proteins are the main mechanisms by which these agents accumulate in tumor cells. The usefulness of Met has been demonstrated in imaging brain tumors.<sup>18,25,27,40,51,53</sup> Note that Met has been shown to be a good marker of tumor response to radiotherapy and that it does not seem to be as avidly taken up in inflammatory tissues as FDG.<sup>7</sup> In LGGs Met offers much better contrast than FDG relative to surrounding gray matter activity. It also delineates the extent of tumors better than other imaging agents and therefore may help in planning therapy.<sup>7</sup> Unfortunately, Met is costly, and because of its short half-life, its use is limited to a few centers.

Magnetic resonance imaging is thoroughly accessible and still the best option for diagnosis and follow-up assess-

Perfusion-weighted imaging of nonenhancing gliomas in adults

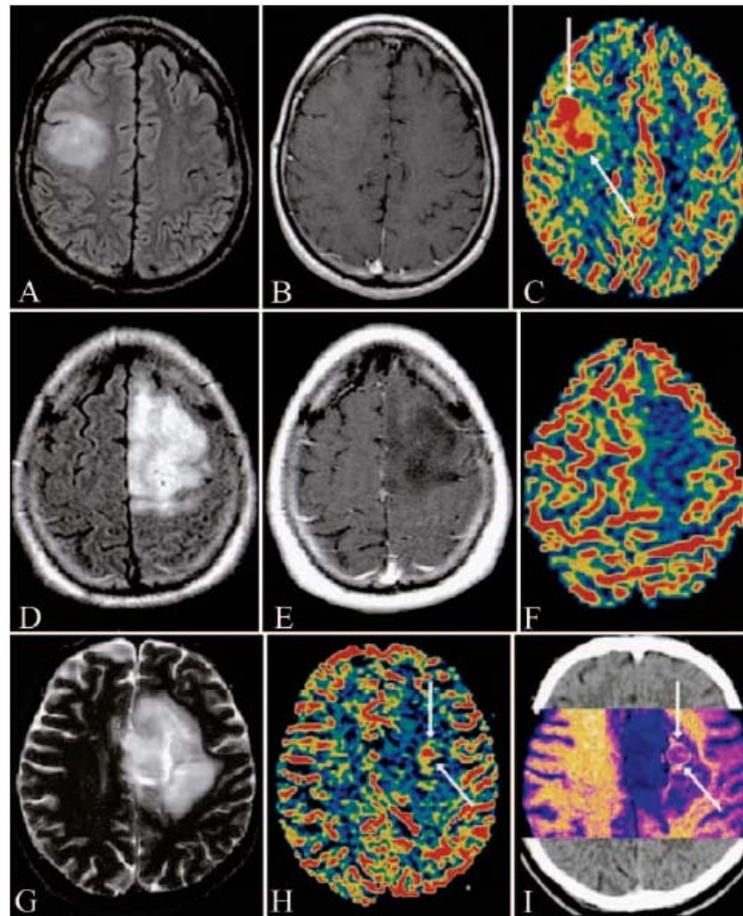


FIG. 1. A–C: Images obtained in a patient with an anaplastic astrocytoma. Axial FLAIR (A) and contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted (B) MR images demonstrating a right frontal nonenhancing lesion. The rCBV map (C) showing a markedly elevated CBV relative to the normal-appearing white matter, which is consistent with biopsy-proved high-grade glioma (arrows). D–F: Images obtained in a patient harboring diffuse astrocytoma. Axial FLAIR (D) and contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted (E) MR images demonstrating a left frontal nonenhancing lesion. The correlative rCBV map (F) exhibits diminished blood volume relative to the normal-appearing white matter. G–I: Images obtained in a patient harboring a nonanaplastic oligoastrocytoma. Axial fast-spin echo T<sub>2</sub>-weighted MR image (G) revealing a heterogeneous left frontal lesion. The rCBV map (H) demonstrates a focal area with high perfusion relative to the remaining tumor and normal-appearing white matter (arrows). Computerized tomography/MR fusion image (I) demonstrating the correct localization of the higher rCBV focus (arrows).

ment of brain tumors.<sup>6,8,19,20,30</sup> Current clinical 1.5-tesla MR imaging systems provide an excellent means of anatomical and morphological studies in gliomas. The main limitations of MR imaging include its inability to delineate tumor boundaries, to discriminate edema from tumor infiltration, and particularly to render histopathological diagnoses preoperatively. Tumor enhancement on MR images has always been considered a marker of malignancy. Actually,

contrast enhancement involves the combination of two parallel physiological processes. Intravenously injected contrast agent arrives in the blood pool of a tissue, reflecting tumor vascularity, and leaks into the interstitial space in the presence of a BBB disruption, reflecting microvascular permeability. Only a disrupted or functionally impaired BBB allows leakage of the contrast agent. Malignant tumor cells often disrupt the cerebral capillary endothelium, site of the

TABLE 3  
Tumor grade and measurements of rCBV in 21 patients\*

Glioma Group	No. of Patients	rCBV		
		Range	Mean	SD
diffuse astrocytoma	10	0.55–1.73	0.89†	0.43
other LGG	4	1.27–2.64	1.80†	0.58
anaplastic astrocytoma	7	2.78–3.79	3.20†	0.35

\* SD = standard deviation.  
† p < 0.01, Kruskal–Wallis test.

BBB. Barker, et al.,<sup>5</sup> evaluated 31 patients with nonenhancing cerebral lesions on initial MR images and reported the occurrence of anaplastic gliomas (anaplastic astrocytomas or oligoastrocytomas) in 32%. They demonstrated a direct relationship between a patient's age and the appearance of anaplastic features, thus indicating that it is impossible to set a safe age below which the diagnosis of LGG could be confidently assumed. In addition, Scott, et al.,<sup>48</sup> studied 314 patients (unselected population) with malignant and low-grade supratentorial glial neoplasms, 58 of which demonstrated no contrast enhancement on preoperative neuroimaging. Nonenhancing gliomas were malignant in approximately one third of patients, especially older ones. Some authors have proposed that this percentage could be even higher because of potential sampling errors in nonenhancing tumor biopsies,<sup>521</sup> especially given that astrocytomas frequently demonstrate considerable histopathological heterogeneity with focal areas of more malignant features spread among regions with a more benign appearance.<sup>19,20</sup>

Conventional MR imaging is therefore unreliable in predicting the diagnosis and grading of brain gliomas<sup>33</sup> and

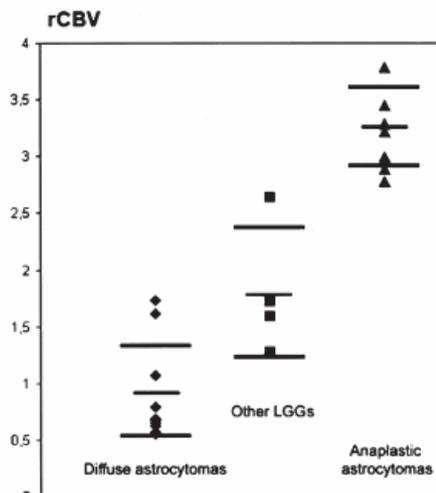


FIG. 2. Scatterplot of measured rCBVs (maximal tumor/normal-appearing white matter CBV ratio) for each tumor type. The ratio is higher in patients with high-grade astrocytomas than the ratio in those with low-grade astrocytomas. Kruskal–Wallis test, p < 0.01.

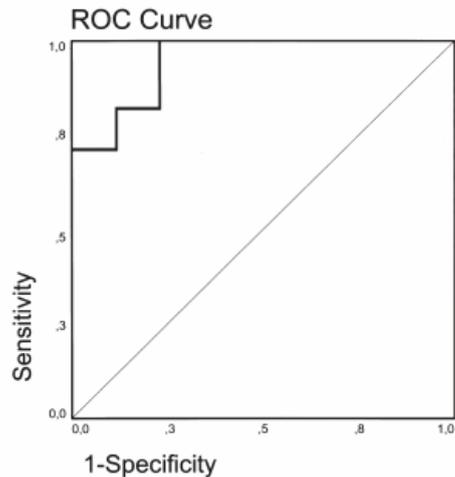


FIG. 3. Plot of the receiver operating characteristic curve generated by varying rCBV cutoff values.

does not provide consistent morphological criteria to select targets for stereotactic biopsy in patients with nonenhancing tumors. Tumor microvascular proliferation is a distinct process not necessarily associated with BBB disruption and a critical step in solid tumor growth, including central nervous system neoplasms.<sup>2,47</sup> The neocapillaries not only provide nutrients for growing tumor cells but also configure a route of spread and infiltration far beyond the site of the parent tumor.<sup>41,215</sup> Many authors have confirmed a direct relationship between microvascular proliferation and glioma malignancy.<sup>22,38</sup> Perfusion-weighted MR imaging and rCBV in particular allows for the evaluation of cerebral microcirculation based on time-intensity curve analysis of the susceptibility effects produced by the first passage of an intravenous bolus of Gd. The Gd passage causes a temporary signal dropout proportional to the concentration of the contrast agent in each voxel, thereby allowing extraction of hemodynamic data from these scans. The rCBV maps estimate the level of tumoral neovascularization based on the decrease in the MR signal.<sup>36</sup>

Authors of previous studies have reported rCBV ratios of gliomas and others have demonstrated a direct relationship between rCBV values and histopathological grading.<sup>30,32–34, 37,38,40</sup> Note, however, that these series have included patients with both enhancing and nonenhancing tumors as well as important information regarding peritumoral edema, distant tumor foci, hemorrhage, necrosis, and mass effect, all of which are helpful in characterizing tumor aggressiveness and hence tumor grade on conventional MR imaging.<sup>33</sup> The patients in our study had relatively homogeneous tumors, and low- and high-grade features could not be accurately differentiated based on conventional MR imaging studies, particularly because of the lack of tumor enhancement. On perfusion-weighted MR imaging, however, all tumors with low rCBV ratios were diffuse astrocytomas. The predictive value of a low (< 1.2) rCBV region of interest for a diffuse astrocytoma was 100%. Despite our relative-

## Perfusion-weighted imaging of nonenhancing gliomas in adults

ly small sample size, our findings are similar to those reported by Lev, et al.,<sup>37</sup> who had an arbitrary rCBV cutoff ratio of 1.5.

Two of our patients (Cases 7 and 10) with diffuse astrocytomas presented with high rCBV ratios. Although intriguing, similar results have already been described.<sup>30,32,33,37</sup> A longer follow up will be necessary to validate the hypothesized association between a high rCBV ratio and the risk of progression to high-grade tumors and that between a high rCBV ratio and a poor prognosis of diffuse astrocytomas.

The patients with oligodendroglioma and oligoastrocytoma in our study showed higher rCBV ratios compared with patients harboring diffuse astrocytomas, probably related to the higher microvascular density.<sup>17</sup> Recently, Lev, et al.,<sup>37</sup> reported different perfusion patterns in diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas, probably associated with the fine capillary network typically observed in oligodendrogliomas. On the other hand, the rCBV ratios in oligodendrogliomas and oligoastrocytomas were significantly lower compared with those in anaplastic tumors.

In our series, anaplastic gliomas exhibited the highest rCBV ratios compared with the other two lesion groups. Moreover, in six patients with heterogeneous rCBV maps the higher perfusion foci were chosen as targets for stereotactic biopsy and led to a correct histopathological diagnosis in all patients.

The main contribution of our protocol was its use in confirming that the samples obtained by stereotactic biopsy were in the tumor's higher rCBV foci. Despite the limitation of our sample size, this process allowed for a correct histopathological diagnosis in all six patients who had presented with heterogeneous rCBV values and could have been misdiagnosed by a random stereotactic biopsy. Although a focal area of oligodendroglioma within an astrocytoma cannot guarantee a favorable genotype,<sup>56</sup> molecular studies may help to establish the prognostic criteria and the best treatment options in patients with such lesions. In addition, the presence of focal anaplastic areas within a diffuse astrocytoma has clear therapeutic and prognostic implications.

### Conclusions

Perfusion-weighted imaging and rCBV measurements provided diagnostic information not available by using conventional methods. Tumors with homogeneous low rCBV values (< 1.2) did not demonstrate high-grade or oligodendroglial features. Gadolinium-based rCBV maps, created using a dynamic spin echo technique, had a 100% predictive value in excluding the presence of anaplastic features in nonenhancing supratentorial tumors. Perfusion-weighted imaging is therefore a less expensive and more widely available method that can potentially reduce the sampling error in the histopathological diagnosis of presumed LGGs, particularly improving target selection for stereotactic biopsy. Its contribution in predicting tumor behavior and prognosis warrants further study.

### References

1. Abu-Hajir M, Rand SD, Krouwer HG, et al: Noninvasive assessment of neoplastic angiogenesis: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Thromb Hemost* 29:309-315, 2003

2. Alvord E, Shaw CM, Richards T: The relative rates of cellular proliferation and infiltration and the histologic definition of gliomas. *Can J Neurol Sci* 20:80, 1993
3. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 191:41-51, 1994
4. Ausprunk DH, Folkman J: Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 14:53-65, 1977
5. Barker FG II, Chang SM, Huhn SL, et al: Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 80:936-941, 1997
6. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al: Primary brain tumours in adults. *Lancet* 361:323-331, 2003
7. Benard F, Romsa J, Hustinx R: Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 33:148-162, 2003
8. Bird CR, Drayer BP, Medina M, et al: Gd-DTPA-enhanced MR imaging in pediatric patients after brain tumor resection. *Radiology* 169:123-126, 1988
9. Black KL, Hawkins RA, Kim KT, et al: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 71:342-346, 1989
10. Bouza ALA: Desenvolvimento de uma técnica para fusão de imagens como complemento ao planejamento cirúrgico em condições estereotáxicas, in *Tese de Mestrado em Neurociências pela Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia*. São Paulo: UNIFESP-EPM, 1999
11. Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, et al: MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* 34:555-566, 1995
12. Brem S: The role of vascular proliferation in the growth of brain tumors. *Clin Neurosurg* 23:440-453, 1976
13. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS (eds): *Surgical Pathology of the Central Nervous System and its Coverings*, ed 4. New York: Churchill Livingstone, 2002, pp 160-378
14. Cairncross JG, Laperriere NJ: Low-grade glioma. To treat or not to treat? *Arch Neurol* 46:1238-1239, 1989
15. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al: Dynamic contrast-enhanced T<sub>2</sub>-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. *AJNR* 21:881-890, 2000
16. Cha S, Lu S, Johnson G, et al: Dynamic susceptibility contrast MR imaging: correlation of signal intensity changes with cerebral blood volume measurements. *J Magn Reson Imaging* 11:114-119, 2000
17. Chan AS, Leung SY, Wong MP, et al: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the anaplastic progression of astrocytoma, oligodendroglioma, and ependymoma. *Am J Surg Pathol* 22:816-826, 1998
18. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, et al: Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg* 95:746-750, 2001
19. DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 344:114-123, 2001
20. Frapazz D, Chinot O, Bataillard A, et al: Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 89: S73-S83, 2003
21. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, et al: The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol* 49: 436-440, 1998
22. Glantz MJ, Burger PC, Hemdon JE II, et al: Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology* 41:1741-1744, 1991
23. Hara T, Kondo T, Hara T, et al: Use of <sup>18</sup>F-choline and <sup>11</sup>C-choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *J Neurosurg* 99: 474-479, 2003
24. Henry RG, Vigneron DB, Fischbein NJ, et al: Comparison of rel-

- ative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. *AJNR* **21**:357-366, 2000
25. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, et al: Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg* **79**:853-858, 1993
  26. Kallen K, Heiling M, Andersson AM, et al: Preoperative grading of glioma malignancy with thallium-201 single-photon emission CT: comparison with conventional CT. *AJNR* **17**:925-932, 1996
  27. Kaplan AM, Bandy DJ, Manwaring KH, et al: Functional brain mapping using positron emission tomography scanning in preoperative neurosurgical planning for pediatric brain tumors. *J Neurosurg* **91**:797-803, 1999
  28. Kim KT, Black KL, Marciano D, et al: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *J Nucl Med* **31**:965-969, 1990
  29. Kleihues P, Cavenee W: **Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System**. Lyon: IARC Press, 2000
  30. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al: Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology* **211**:791-798, 1999
  31. Kubota K, Yamada K, Fukada H, et al: Tumor detection with carbon-11-labelled amino acids. *Eur J Nucl Med* **9**:136-140, 1984
  32. Lam WW, Chan KW, Wong WL, et al: Pre-operative grading of intracranial glioma. *Acta Radiol* **42**:548-554, 2001
  33. Law M, Yang S, Wang H, et al: Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR* **24**:1989-1998, 2003
  34. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, et al: Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade. *Korean J Radiol* **2**:1-7, 2001
  35. Lefournier V, Peoc'h M, Usson Y, et al: Volume sanguin cerebral determine par IRM de perfusion. *J Neuroradiol* **30**:3-9, 2003
  36. Leon SP, Folkherth RD, Black PM: Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* **77**:362-372, 1996
  37. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, et al: Glioma 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* **25**:214-221, 2004
  38. Ludemann L, Grieger W, Wurm R, et al: Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol* **11**:1231-1241, 2001
  39. Macdonald DR: Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Semin Oncol* **21**:236-248, 1994
  40. Massager N, David P, Goldman S, et al: Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients. *J Neurosurg* **93**:951-957, 2000
  41. Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, et al: Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. *J Nucl Med* **34**:2085-2089, 1993
  42. Padma MV, Said S, Jacobs M, et al: Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol* **64**:227-237, 2003
  43. Pardo FS, Aronen HJ, Kennedy D, et al: Functional cerebral imaging in the evaluation and radiotherapeutic treatment planning of patients with malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30**:663-669, 1994
  44. Poberskin LH, Chaddock JB: Incidence of brain tumors in two English counties: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**:464-471, 2000
  45. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, et al: Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR* **178**:711-716, 2002
  46. Recht LD, Lew R, Smith TW: Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* **31**:431-436, 1992
  47. Sage MR: Blood-brain barrier: phenomenon of increasing importance to the imaging clinician. *AJR* **138**:887-898, 1982
  48. Scott JN, Brasher PM, Sevcik RJ, et al: How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* **59**:947-949, 2002
  49. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al: Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR* **171**:1479-1486, 1998
  50. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, 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* **21**:901-909, 2000
  51. Szeifert GT, Massager N, Brotchi J, et al: Morphological redifferentiation in a malignant astrocytic tumor after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* **97** (Suppl 5):627-630, 2002
  52. Tomoi M, Maeda M, Yoshida M, et al: Assessment of radiotherapeutic effect on brain tumors by dynamic susceptibility contrast MR imaging: a preliminary report. *Radiat Med* **17**:195-199, 1999
  53. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al: Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg* **98**:1056-1064, 2003
  54. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al: Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. *AJNR* **22**:1915-1919, 2001
  55. Vecht CJ: Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**:1259-1264, 1993
  56. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, et al: Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol* **103**:267-275, 2002
  57. Wenz F, Rempp K, Hess T, et al: Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR* **166**:187-193, 1996

Manuscript received March 5, 2004.

Accepted in final form July 6, 2004.

Address reprint requests to: Antonio C. M. Maia Jr., M.D., Centro de Medicina Diagnóstica Fleury, R. Cincinnati Braga 282-Paraiso, São Paulo/SP-Brasil, CEP 01333-910. email: antonio.maia@fleury.com.br.

## **Bibliografia consultada**

Houaiss A, Villar MS, Franco, FMM. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. 1ª ed. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Ann Intern Med 1997; 126:36-47.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001. 86p.