

MR ДИФУЗИЯ И ПЕРФУЗИЯ

ЗА ОЦЕНКА СТЕПЕНТА НА ДИФУЗНИТЕ ГЛИОМИ

Проф. Начко Тоцев

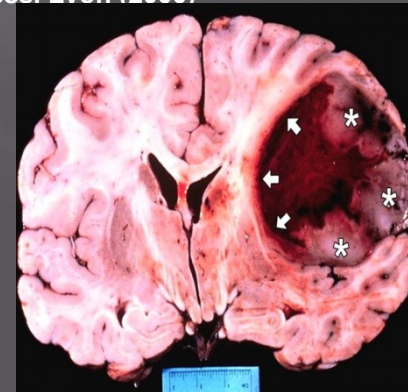
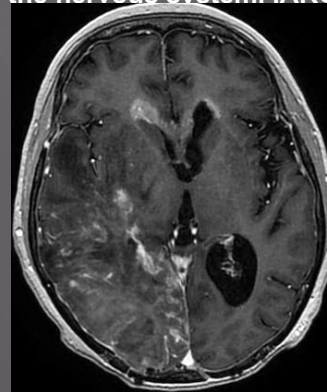
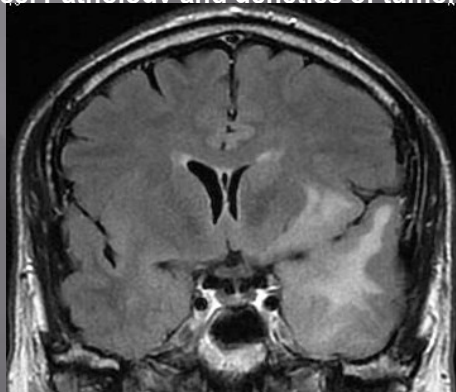
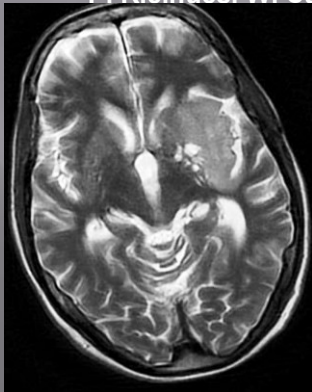
Клиника по Образна Диагностика МУ – Плевен,
УМБАЛ "Георги Странски"



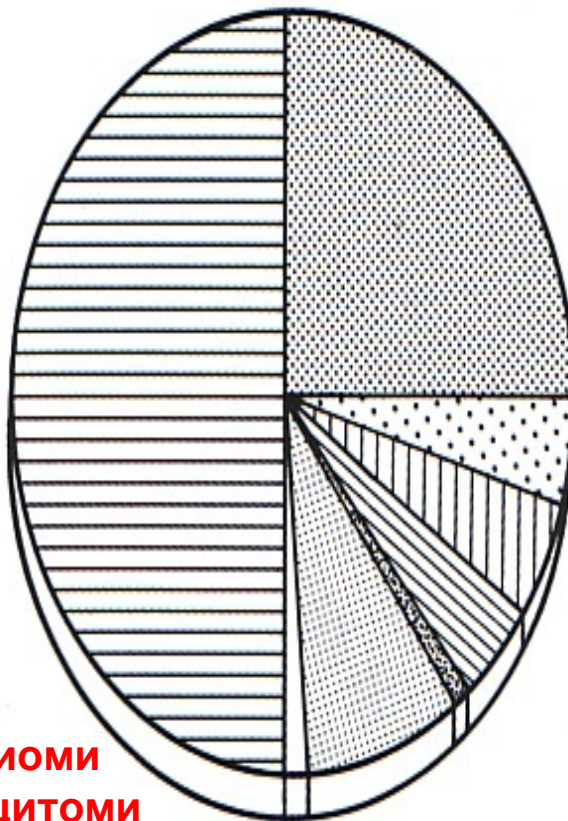
Глиоми:

- Глиомите са най-честите първични неоплазми на мозъка. Те са хетерогенна група от тумори, които се характеризират с инфилтративен растеж и относителна резистентност към лъче- и химиотерапия.
- Глиомите имат годишна заболеваемост от 5-10 случаи на 100000 в западните популации. Те са водещата причина за смърт сред децата и възрастните, диагностицирани с мозъчна неоплазма.
- **Дифузните глиоми са хетерогенна група тумори, които са разширено класифицирани от WHO (World Health Organization) като астроцитомии, олигодендроглиоми и смесени олигоастроцитомии.**

P. Kleihues, W. Cavenee. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. IARC Press. Lyon (2000)



Глиоми











2/3 от всички мозъчни тумори са първични неоплазми

Почти 1/2 от първичните са глиоми

3/4 от всички глиоми са астроцитомии

3/4 от всички астроцитомии- са III, IV ст СЗО

	Glioblastoma multiforme	45% to 50%		Ependymoma	8%
	Anaplastic astrocytoma	20% to 25%		Choroid plexus papilloma	1% to 3%
	Pilocytic astrocytoma	5% to 10%		Benign astrocytoma	10%
	Oligodendroglioma	5% to 10%		Other (e.g., pleomorphic xanthoastrocytoma, subependymal giant cell astrocytoma)	

NEUROEPITHELIAL TUMORS

WHO Classification

- Astrocytic
- Oligodendroglial
- Ependymal
- Choroid Plexus Tumors
- Neuronal
- Neuronal Mixed w/ Glial
- Pineal
- Embryonal (PNET)

WHO Classification-1979,1993, 2000,20072017?

- Дефинира хистологичните субтипове
- Степенува и градира биологичния потенциал.
- Възходяща скала на агресия I - IV.
- Степените изцяло се базират на микроскопския вид на тумора
- Позволява международно сътрудничество

Glioma

Classification

WHO

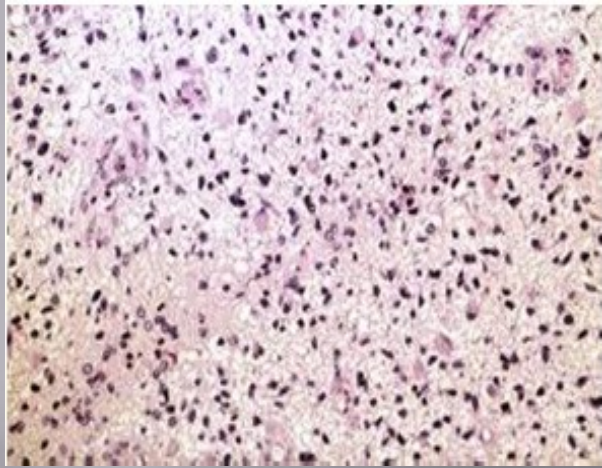
Classification Histologic Subtype

Grade I	Pilocytic astrocytoma
Grade II	Astrocytoma Oligodendroglioma Mixed oligoastrocytoma
Grade III	Anaplastic astrocytoma Anaplastic oligodendroglioma Anaplastic mixed
Grade IV	Glioblastoma

- Majority are primary glioblastoma at the time of diagnosis
- Secondary glioblastoma associated with a slightly improved prognosis

АСТРОЦИТОМ

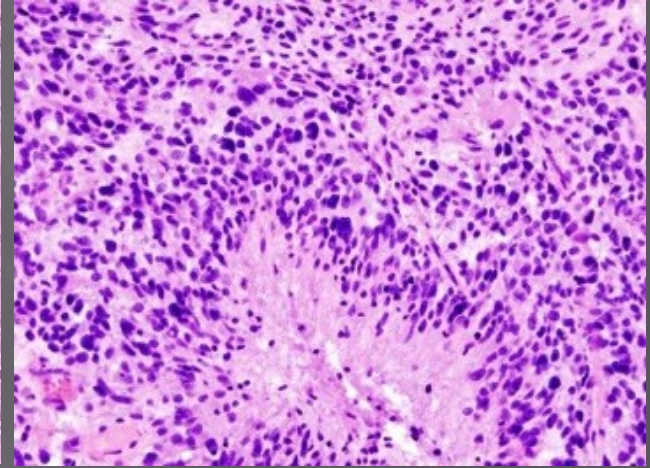
Хистологични степени



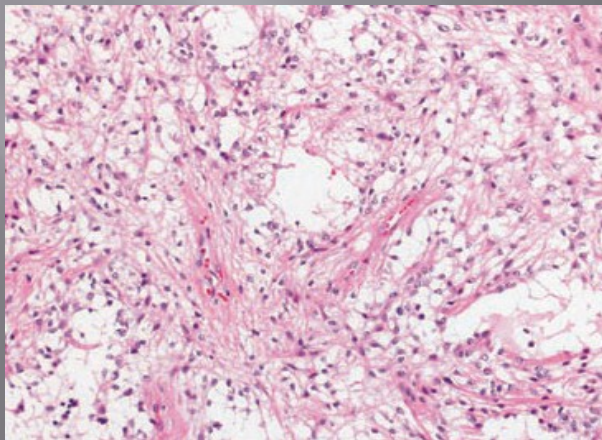
II



III



IV



I

•Grading of gliomas is based on analysis of the most malignant tumour region, and takes into account the number of mitoses, nuclear atypia, microvascular proliferation and presence of necrosis.

L.M. DeAngelis Brain tumors. N Engl J Med, 344 (2001), pp. 114–123

Нискостепенни астроцитомии (Low Grade Gliomas) I-II ст

**Нискостепенни ("benign")
дифузни (фибриларен,
протоплазмен, и др.) II ст**

- Възрастни, мозъчни хемисфери и ствол
- Дифузно инфилтрира мозъка - влакната на бялата материя
- **Continuum, от low-grade към high-grade**
Хромозоми 17 => 9 => 10
Прогрес в хистологията с времето, Gr 1-2 => Gr3 => Gr 4 GBM

Няма контрастно усилване
Няма туморни съдове
Хомогенни

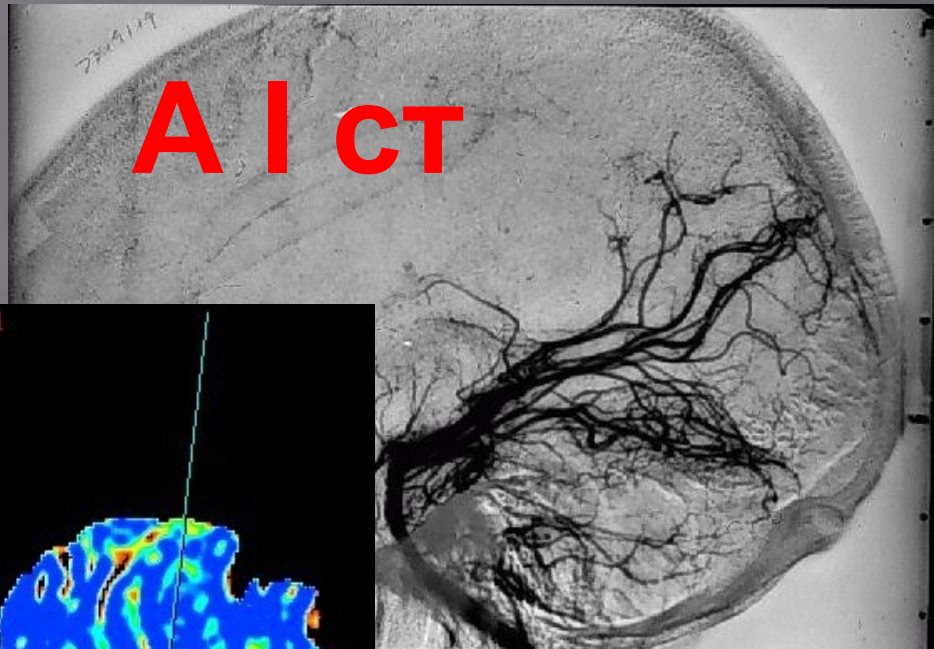
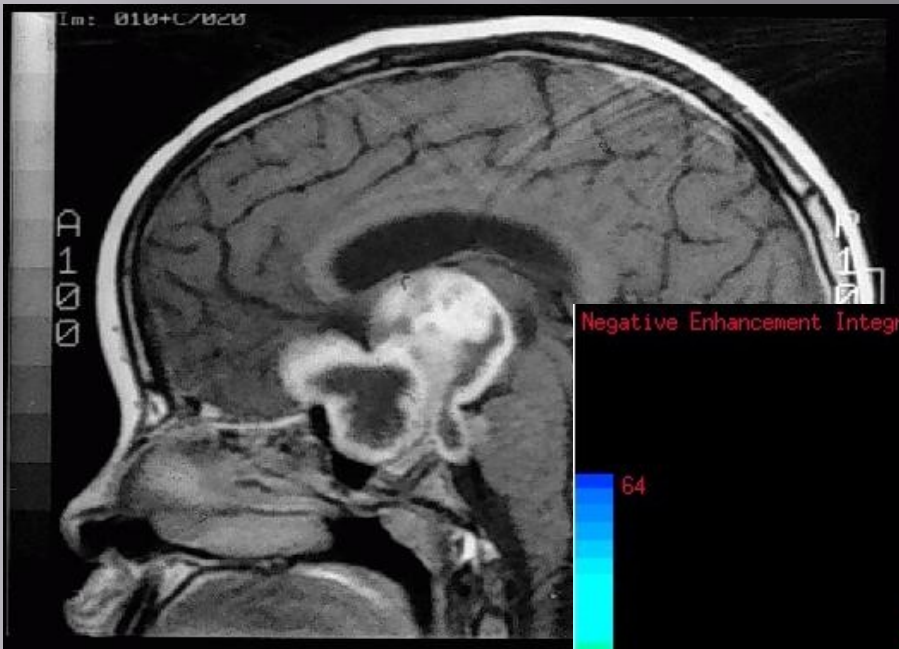
Повишено водно съдържание
КТ-хиподенсни/Т1хипо- /Т2W
хиперинтенсни
микрокисти >>> макрокисти
(макрокисти има при JPA, и др)

Нискостепенни
"special"ограничени I ст

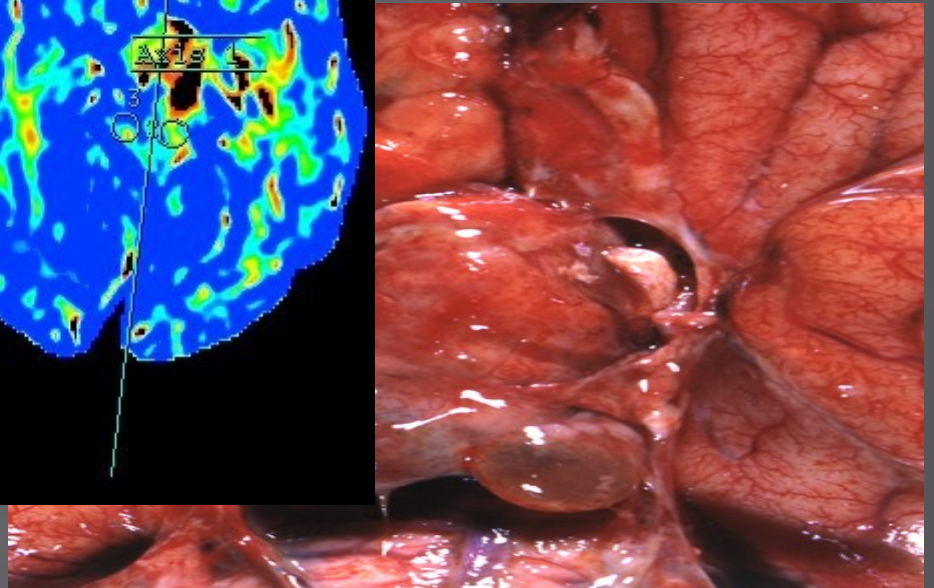
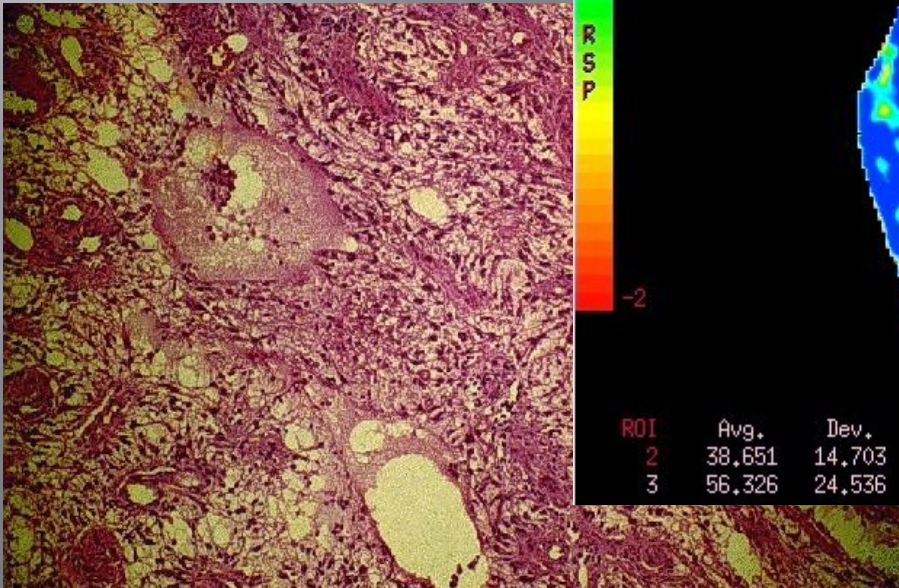
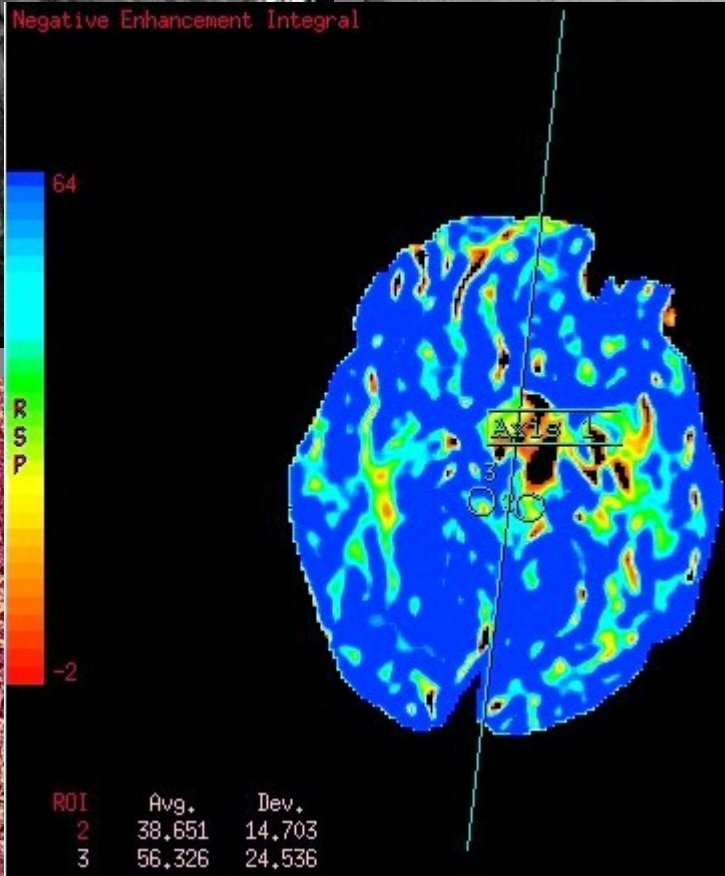
- Деца-(cerebellum, diencephalon, optic tract), морфология - JPA,SGCA, PXA.
- Добре ограничени (все пак няма капсула)
- **Не променят степента си(изкл. PXA)**
- **Большинството имат значителни "кисти"**
"Cyst and Mural Nodule" изглед е "класически".

Калцификати в 5-25%
Патология-бифазен модел-плътна
пилоцитна глия , Rosenthal фибри ;
Рехави микро- и макрокистични зони
Няма некроза

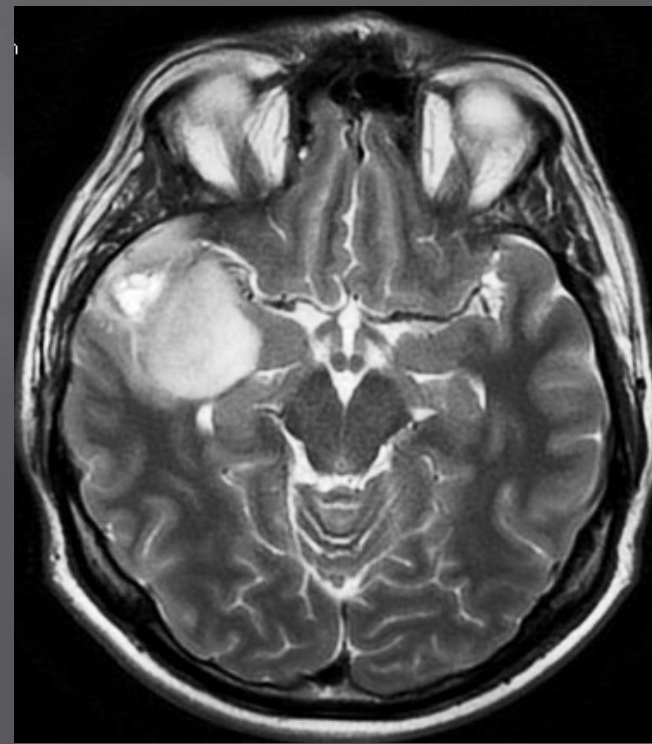
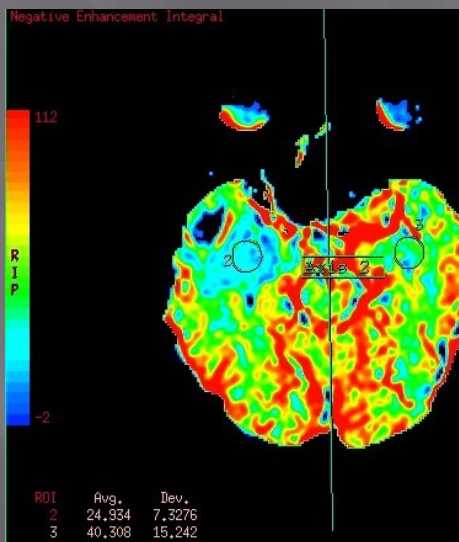
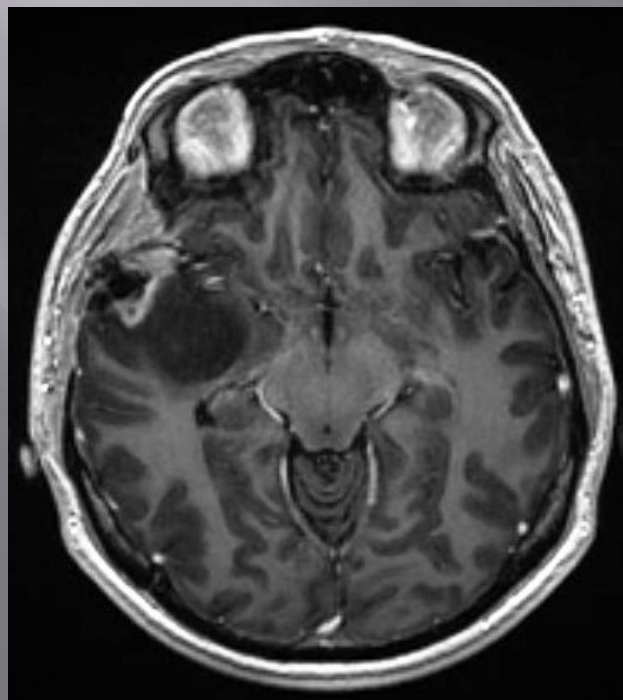
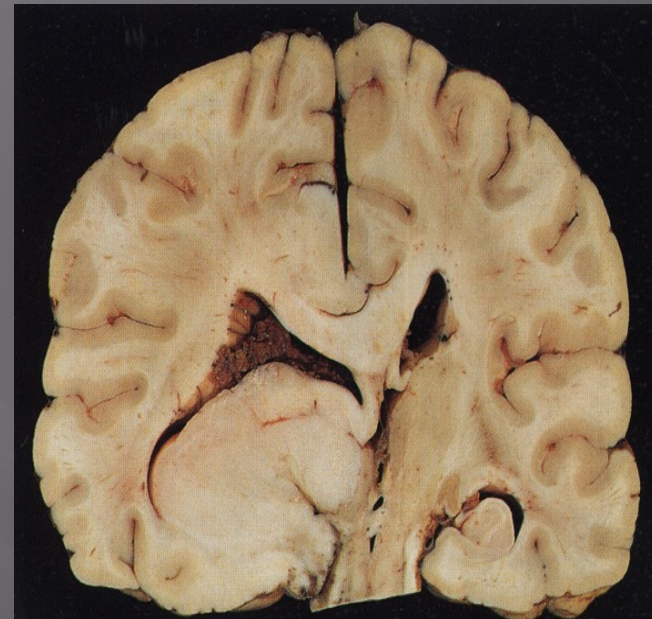
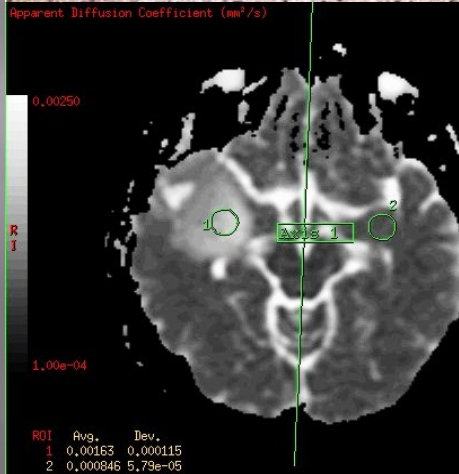
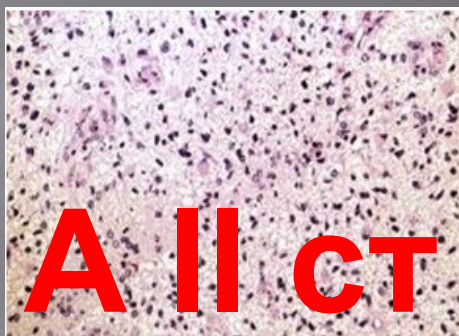
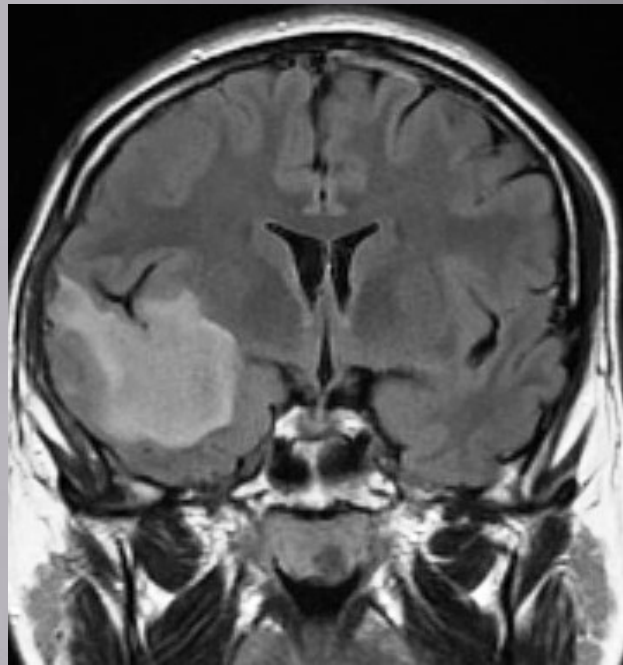
Абнормни капиляри позволяват
усилване



А I CT



Контрастно усилване на образа, без неоваскуларизация ! Ниска перфузия!



Високостепенни астроцитомии III-IV ст:

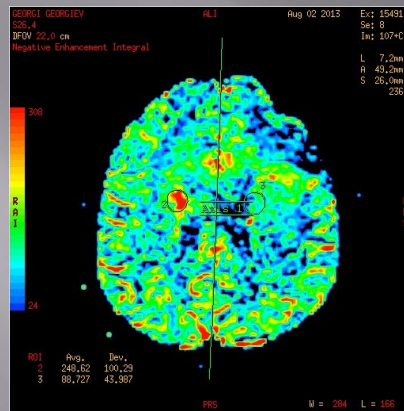
“МАЛИГНЕНИ“ (анапластични) АСТРОЦИТОМИ III ст:

- По-възрастни пациенти
 - >40г.
 - изкл. (PNET)
- Абнормни съдове
(неоваскуларизация)
 - КМБ абнормна
 - Вазогенен едем
 - Контрастно усилване
 - Нерегуларни съдове, шънтове
- Хетерогенни
 - кръвоизливи (стари/нови)
 - Туморна некроза
 - самият тумор

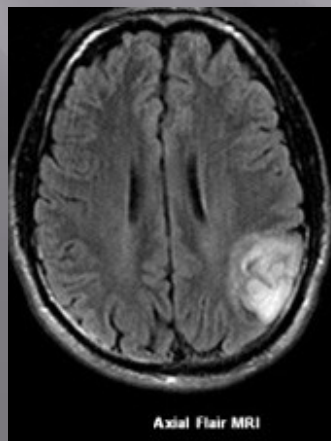
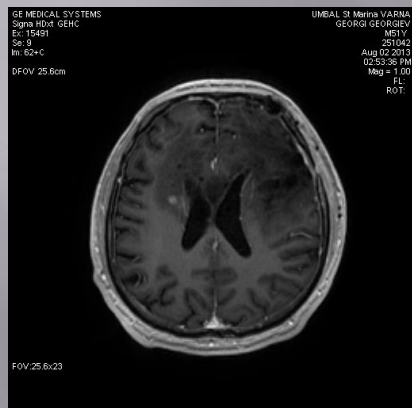
ГЛИОБЛАСТОМ (GBM) IV ст

- Централно ниска плътност
- Пъстра некроза
- Усилващи се контури
- Хиперцелуларен, месест тумор
- С най-високата неоваскуларизация
- Корона от едем, едематозна бяла материя с области от неоплазмена инфилтрация
- Хиперцелуларни псевдопалисадни зони около некротични фокуси

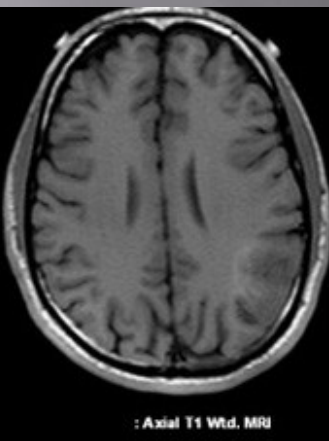
A III ст - Анапластичен астроцитом



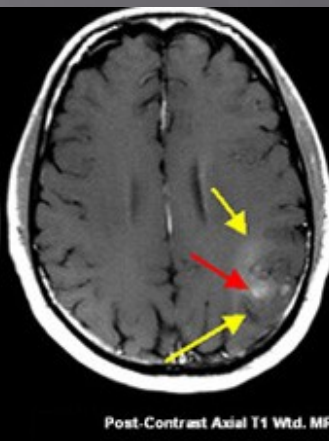
- Плеоморфизъм, разширени ядра, много важно-повишена митотична активност
- **пролиферация**
- Няма некроза или ендотелна пролиферация
- Поява на ново контрастно усилване
- Хетерогенност-зони с нисък ADC, висок rCBV



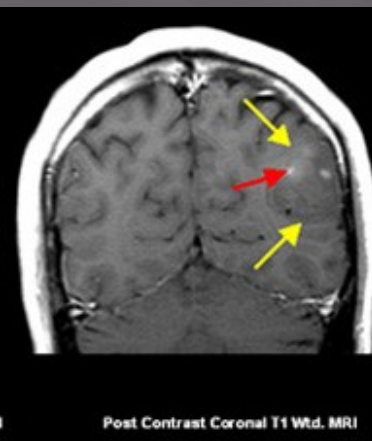
Axial Flair MRI



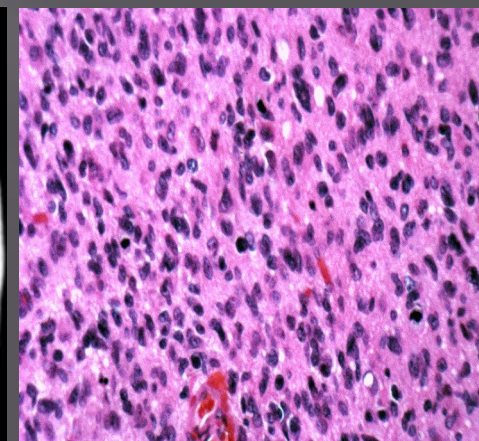
: Axial T1 Wtd. MRI

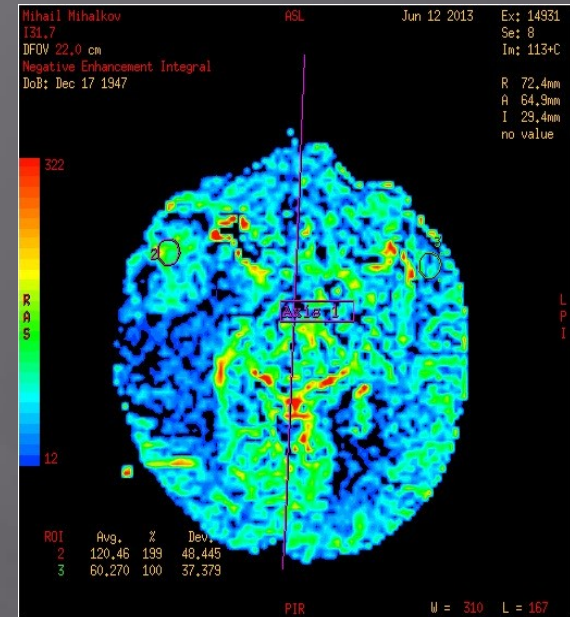


Post-Contrast Axial T1 Wtd. MRI



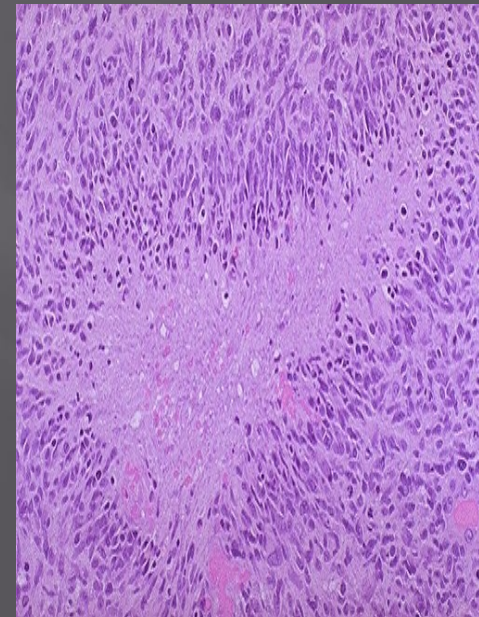
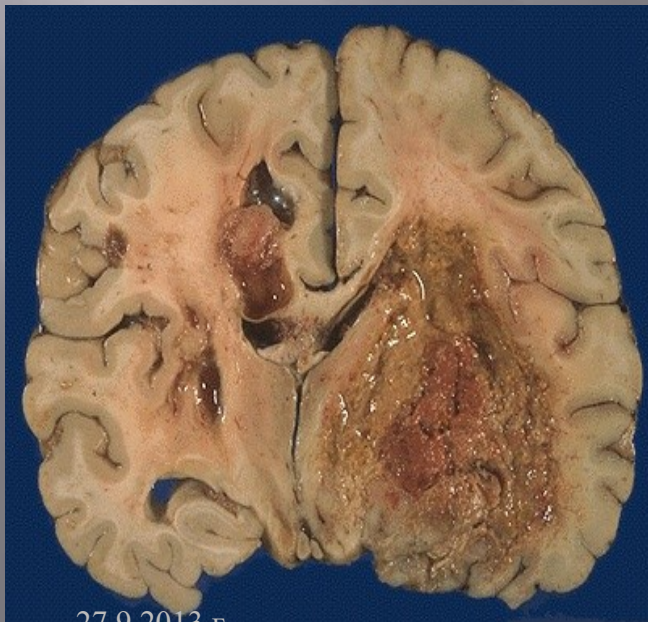
Post Contrast Coronal T1 Wtd. MRI





Хетерогенност, некроза, контрастно усилване, неоваскуларизация, нисък ADC, висок rCBV

GBM IV ст



A low-magnification photomicrograph of a brain section stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a large, irregularly shaped area of abnormal tissue on the left side, which is the diffuse glioma. This area is characterized by a dense population of cells with hyperchromatic nuclei and a loss of normal brain architecture. The tumor cells are seen infiltrating the surrounding normal brain tissue, which is composed of well-organized gyri and sulci. The text 'Invasion' is overlaid in large red letters, and 'as a quintessential feature of diffuse gliomas !' is overlaid in smaller blue letters below it.

Invasion

as a quintessential feature of diffuse gliomas !

Глиоми-прогноза

- **Терапевтичните подходи към мозъчните глиоми се различават значително според степента на тумора.**
- ❖ **High grade (III-IVст) глиомите се подлагат на хирургия и/или лъчетерапия и/или химиотерапия.**
- ❖ **Нискостепенните глиоми (IIст) имат консервативно лечение**
- **Хистологията и градирането на глиомите строго предсказват преживяемостта** (Kleihues and Cavenee, 2000 ; Behin *et al.*, 2003).
 - Средната преживяемост след поставяне на диагнозата е подълга при олигодендроглиомите отколкото при астроцитомите при тумори с еднаква степен (Behin *et al.*, 2003).
 - Пациенти с астроцитом II степен имат средна преживяемост от приблизително 7 години, докато пациенти с анапластични астроцитоми имат два пъти по-ниска преживяемост (McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN).
 - Пациенти с глиобластом имат средна преживяемост между 9-11 месеца (Simpson JR, Horton J, Scott C).

Оценка на тумора-определяне степента по СЗО

- **патолог**

Нискостепенен
Високостепенен
А, ОДГ, ОА, ГБМ

- **радиолог**

неусилващ
усилващ

- **неврохирург**

Използване на CUSA(Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator)
("suckable")
("non-suckable") твърд тумор

James G. Smirniotopoulos, M.D. Professor of Radiology and Neurology
Chairman, Department of Radiology and Nuclear Medicine Services
University of the Health Sciences Bethesda, MD USA

ASTROCYTOMA

Radiologic Grading

TYPE 1 - (Benign, Grade 1-2)

Homogeneous

No Enhancement, No Edema

TYPE 2 - (Anaplastic - Grade 3)

Variable Enhancement, Edema

TYPE 3 - (Glioblastoma - Grade 4)

Heterogeneous

(Necrosis, Blood)

Ring Enhancement, Edema

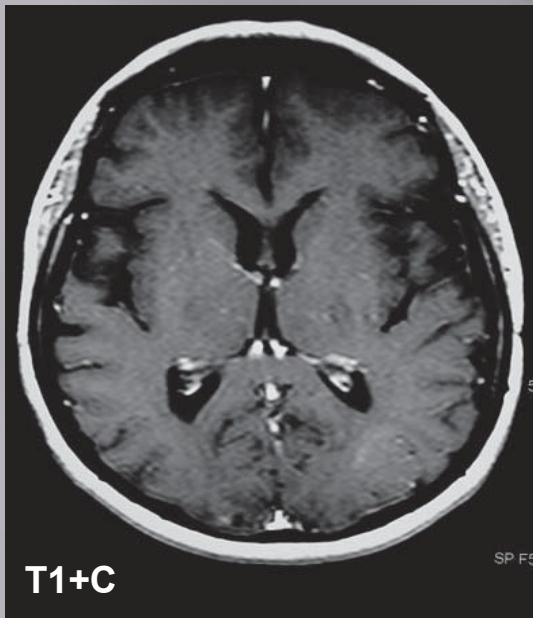
*GLIAL TUMORS MR Grading

Gliomas	Low-grade (I-II)	High-grade (III-IV)
Contrast enhancement	Homogenous	Heterogenous
Contours	Well defined	Poorly defined
Mass efect	Minimal	More mass efect
Edema	Minimal	Vasogenic
Blood	No blood	Hemosiderin

* **Radiology (1990) 174: 411-415**

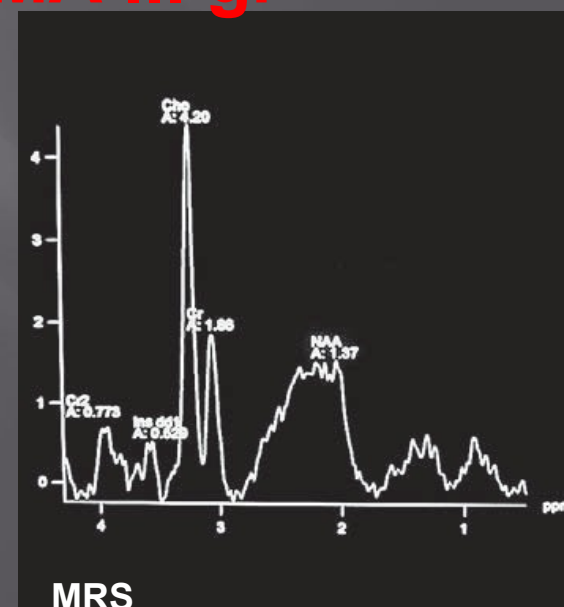
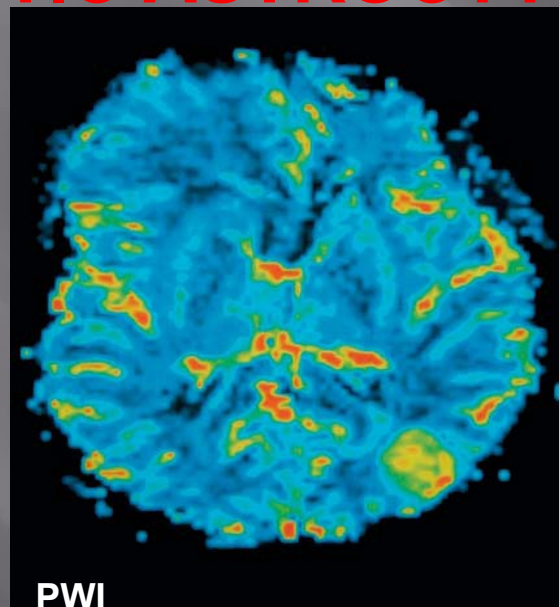
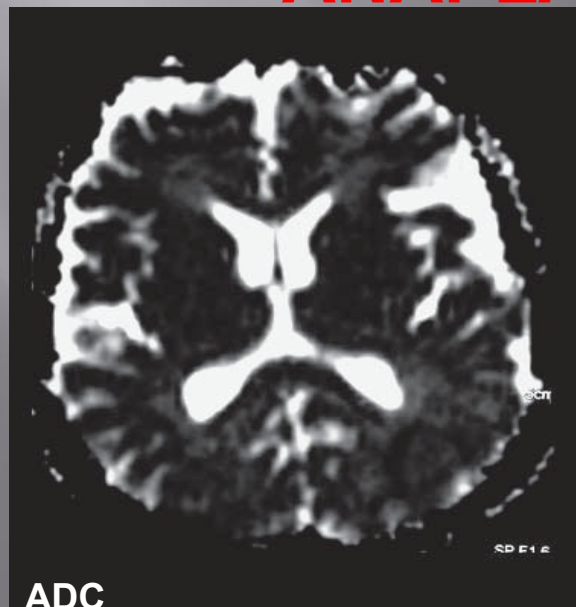
Контрастното усилване при глиомите

- При глиомите усилването обикновено индицира по-висока степен на малигненост. При проследяването на нискостепенен глиом новопоявило се контрастно усилване е белег на малигнена трансформация
- **Ганглиоглиомите и пилоцитните астроцитомии са изключение от това правило: те са нискостепенни тумори, но усилват ярко**



Non-enhancing cortical lesion, with high perfusion, restricted diffusion, high Cho peak, low NAA

ANAPLASTIC ASTROCYTOMA III gr



□ **Контрастно усилване при глиомите:**

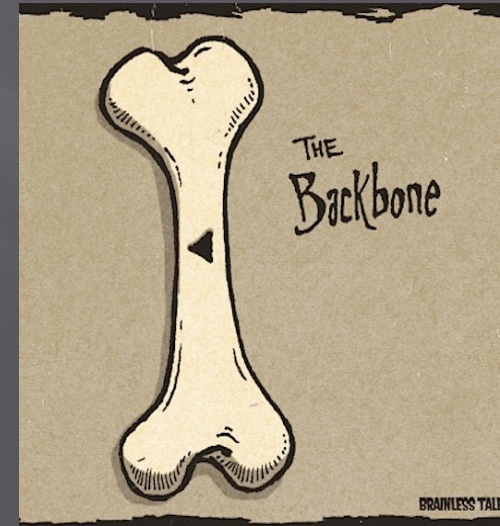
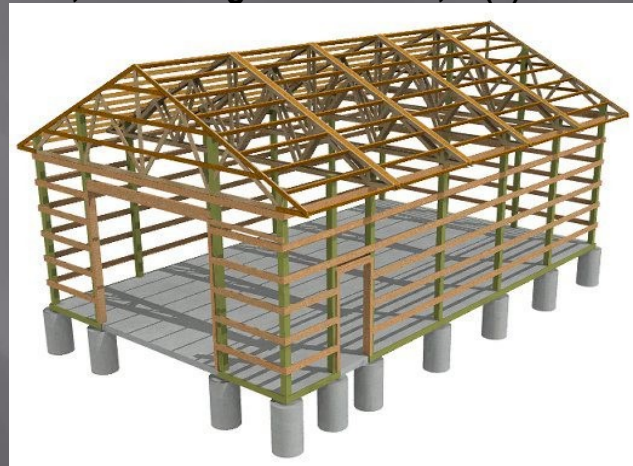
Може да послужи за:

- характеризирането на нова лезия като малигнена
- за диагноза на малигнена трансформация на предишна бенигнена неусилваща лезия
- Неусилващите тумори се считат за II ст СЗО
- **Но** не може да бъде достоверен белег за малигненост, защото повече от 40% от неусилващите лезии са анапластични
ГЛИОМИ (Ginsberg LE, et al (1998)
- Ясна оценка степента на олигодендроглиомите, базирана на образния критерий МР контрастно усилване е невъзможна: 50 % от усилващите олигодендроглиоми са бенигнени (Reiche W, et al (2002) Oligodendrogliomas. Acta Radiol 43(5):474-482)

Съвременна образна диагностика

- Базисните МР образи (вкл. T2 и постконтрастните T1 образи) си остават **“гръбнака”** на образната диагностика на мозъчните тумори, но при значителен брой случаи, тези техники не могат да дадат сигурна и точна диференциална диагноза, градация и мониторинг на един мозъчен тумор

Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, et al. Surg Neurol 1998;49(4):436–40.



Стандартен МР протокол + **DWI, PWI**

❖ **Дифузия DWI (Diffusion Weighted Imaging)**

- Оценка на структурата: плътност (косвено съдим за ядрено-цитоплазмения индекс, съдържание на вода),
- различен вискозитет на течностите (некроза, гной, холестерол)
- разграничаване на цитотоксичен (акутен ИМИ) от вазогенен едем;

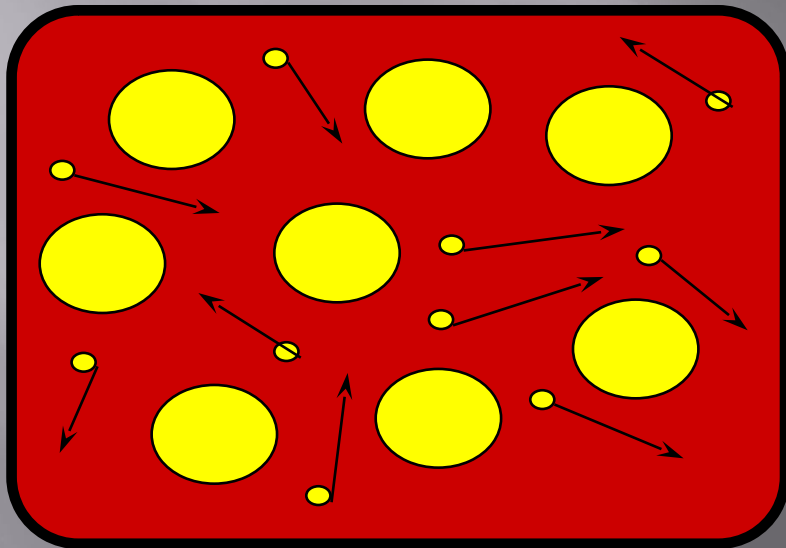
❖ **Перфузия PWI (Perfusion Weighted Imaging)**

- Капилярна плътност (неоваскуларизация, агресивност, степен на тумора)

MR ДИФУЗИЯ

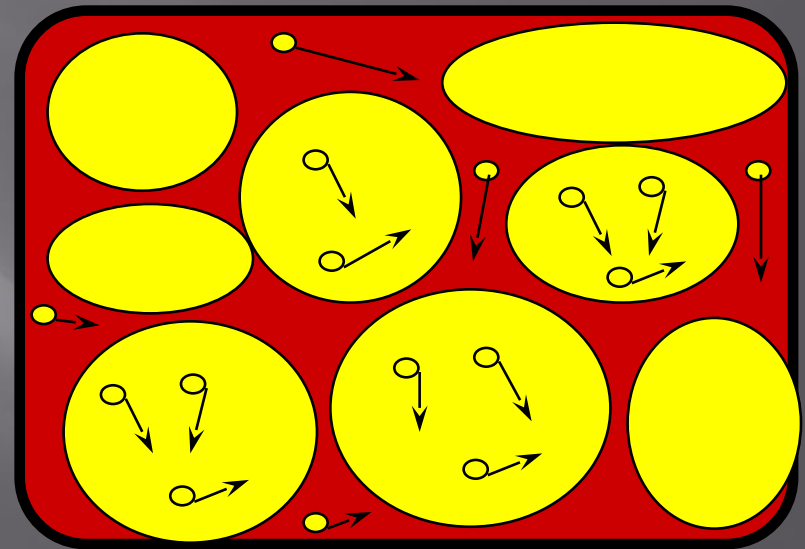
- Специфична пулсова секвенция, позволяваща аквизицията на образи, натоварени в дифузия.
- Секвенцията е открита от Steijskal и Tanner в края на миналия век. Приложението DTI (diffusion tensor) датира от 2005.
- Разграничават се зони с бърза протонна дифузия от зони с бавна протонна дифузия

Случай А
“нормален”



Свободна дифузия
(хипоинтензитет)

Случай В
“Цитотоксичен едем”

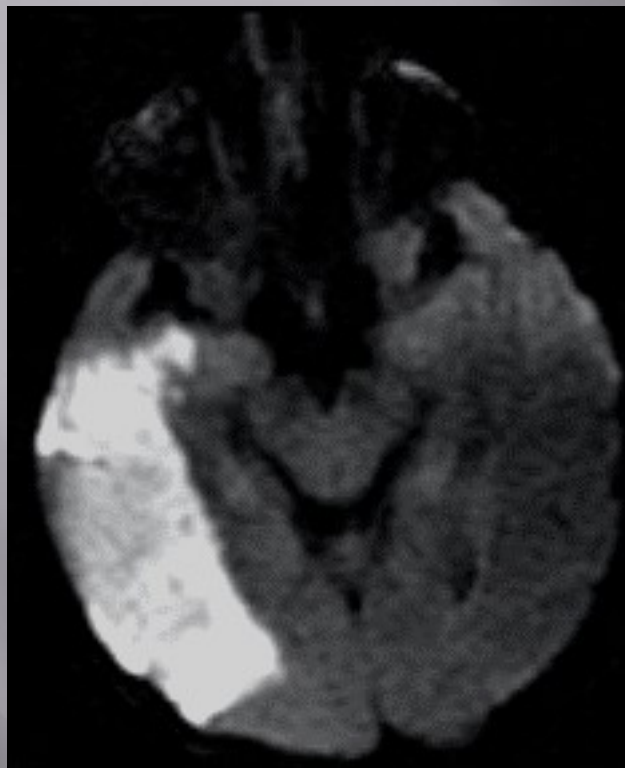


Рестрикция
(хиперинтензитет)

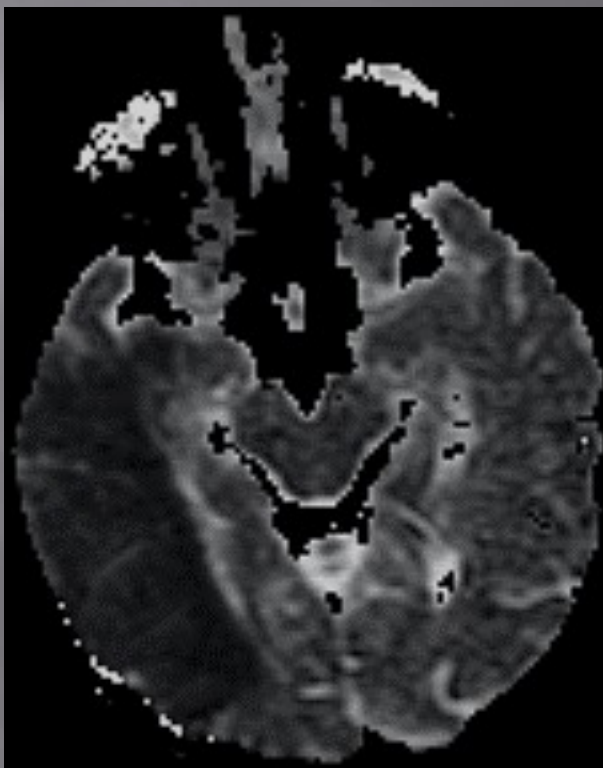
Дифузия-обработка

- При образите с реална дифузия(ADC map) контрастът е противоположен на DWI образите: висок сигнал кореспондира с висока, свободна дифузия а тъмнотата отговаря на ниска, бавна дифузия
- ADC map кореспондира на този образ на реална дифузия; математичен процес инвертира уравнението $S(b) = S(0) \exp(-b \times ADC)$ и калкулира ADC стойността

Математична обробка



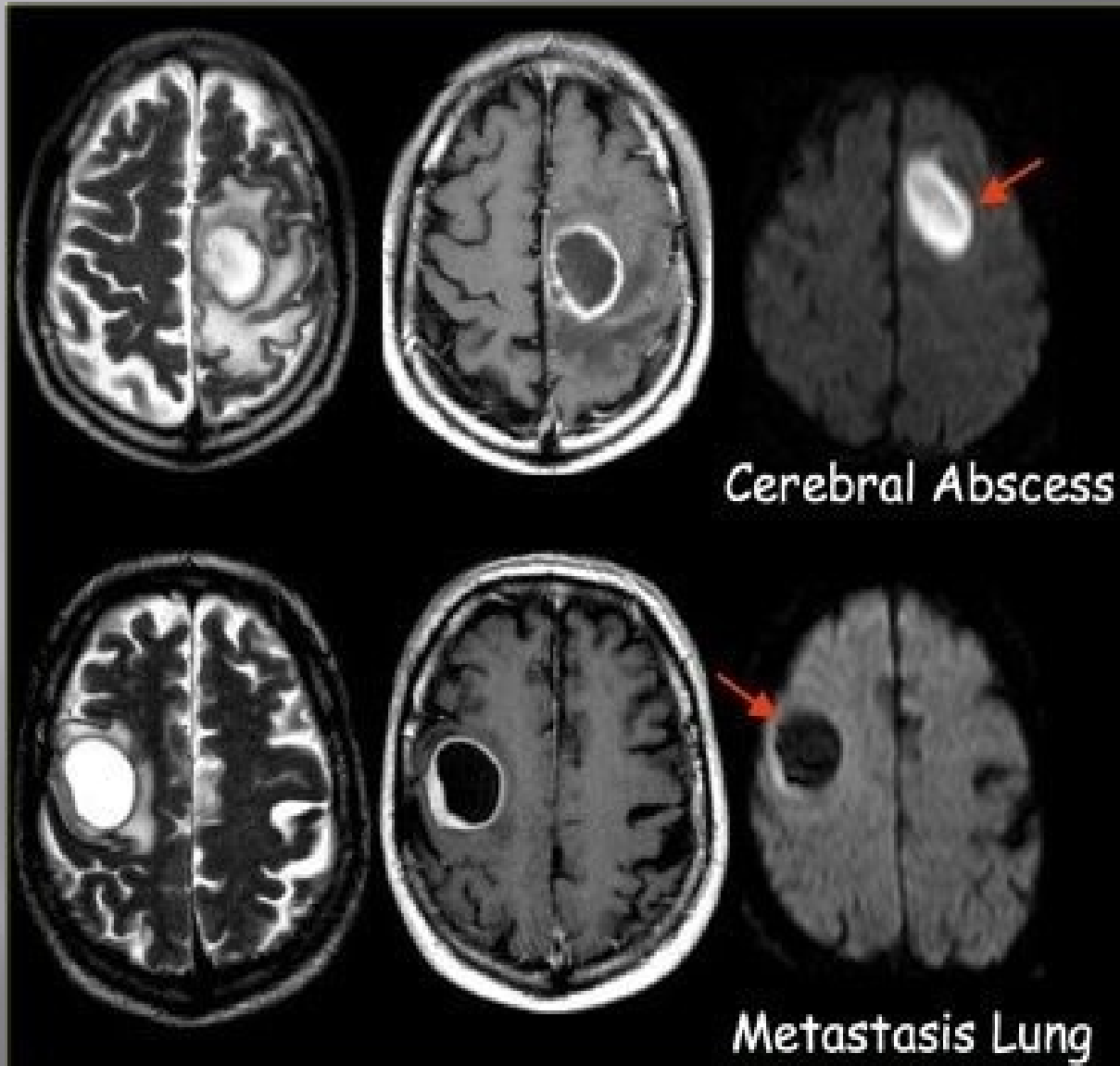
Diffusion-weighted



ADC
map



Exponential ADC



- **Абсцес**

- дифузията е ограничена поради вискозитета на гнойта

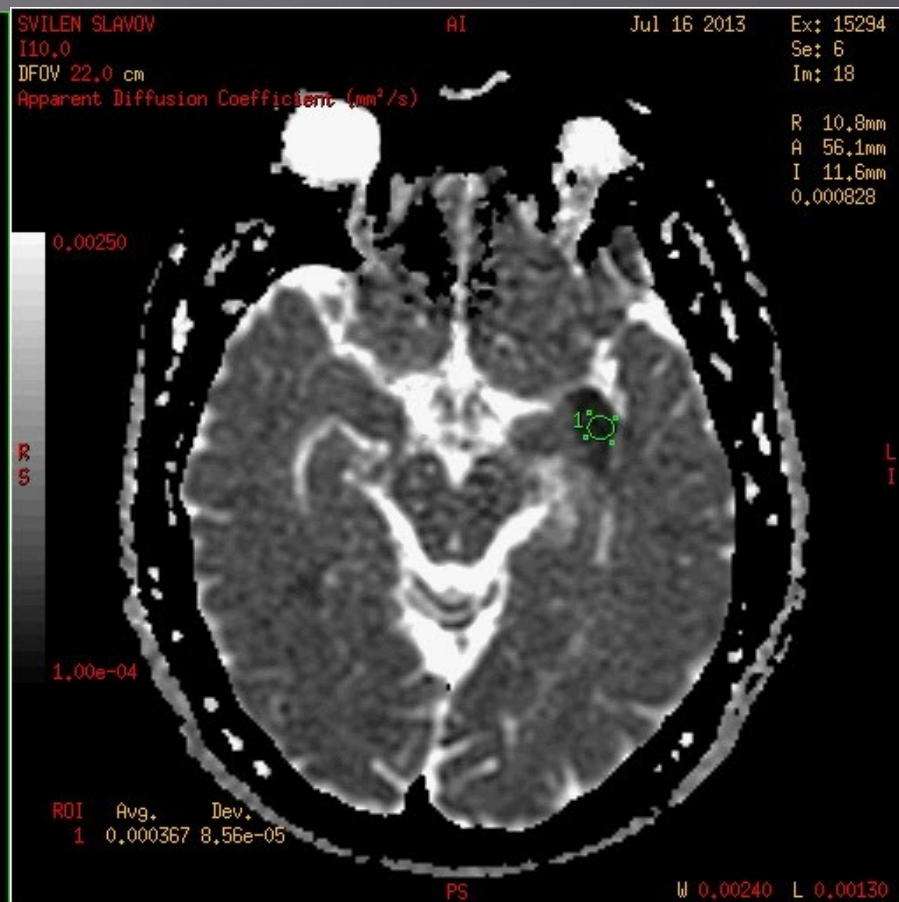
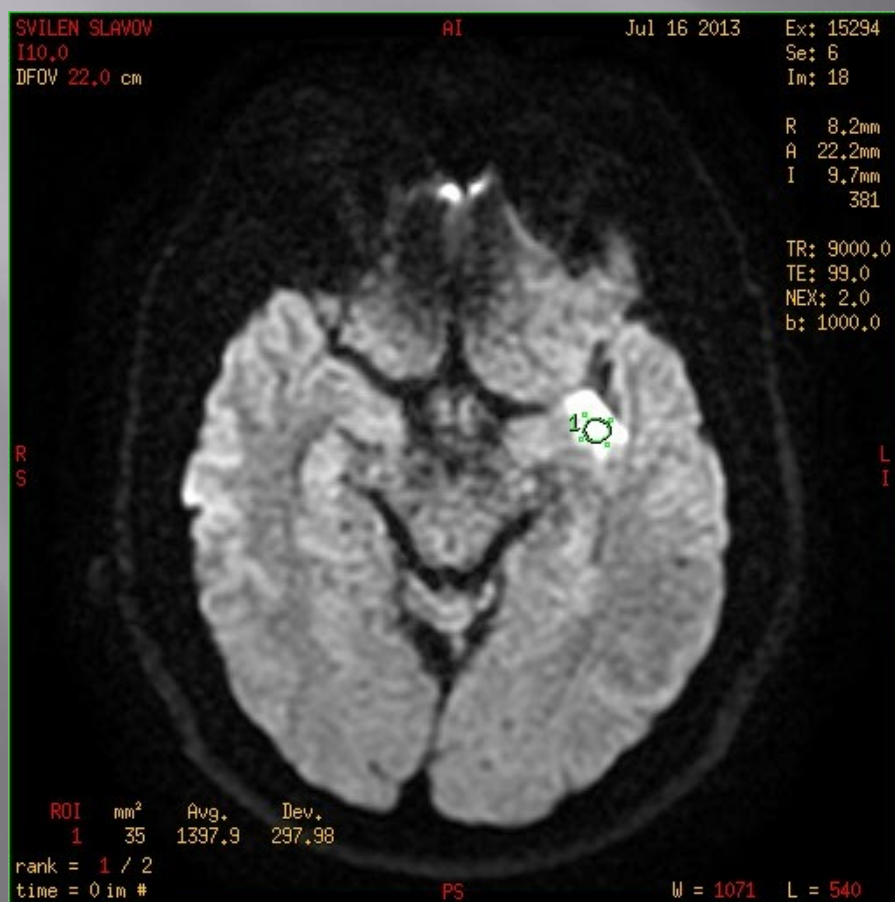
- ВИСОК** сигнал на DWI образите.

- **Тумор**

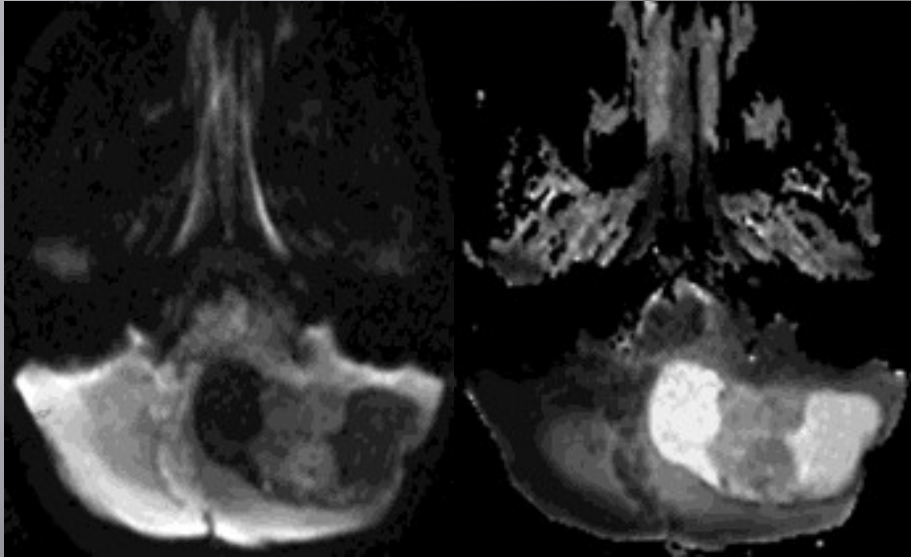
- няма рестрикция на дифузията, дори в некротичните/кистични компоненти.

- НИСЪК** сигнал на DWI образите.

❖ Висок сигнален интензитет на DWI образите/нисък на ADC картата образите индицира рестрикция на способността на водните протони да дифундират. Рестрикция на дифузията се среща при абсцеси, епидермоидни кисти и акутен ИМИ

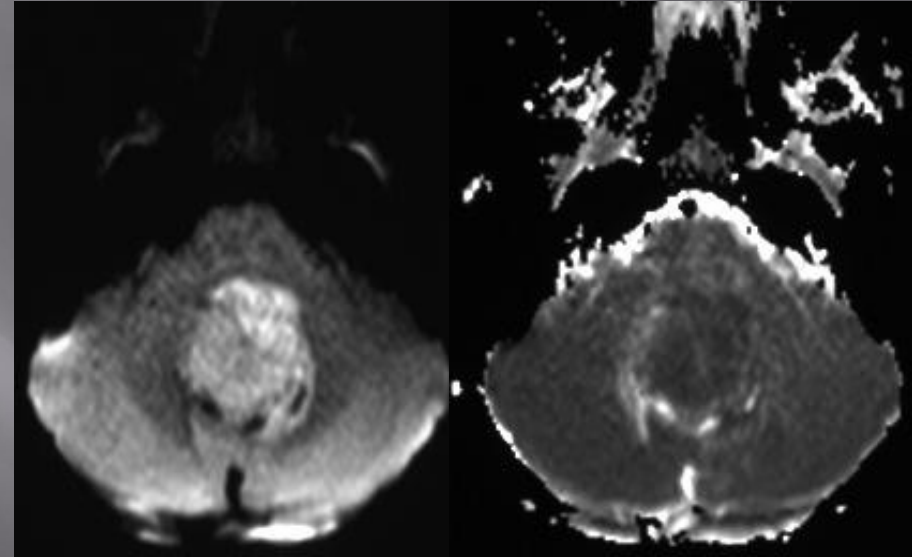


- Тумори с ниско водно съдържание, плътни, с висок ядрено-цитоплазматичен индекс са леко хиперинтенсни на DWI образите - лимфом, PNET (медулобластом), някои глиобластоми



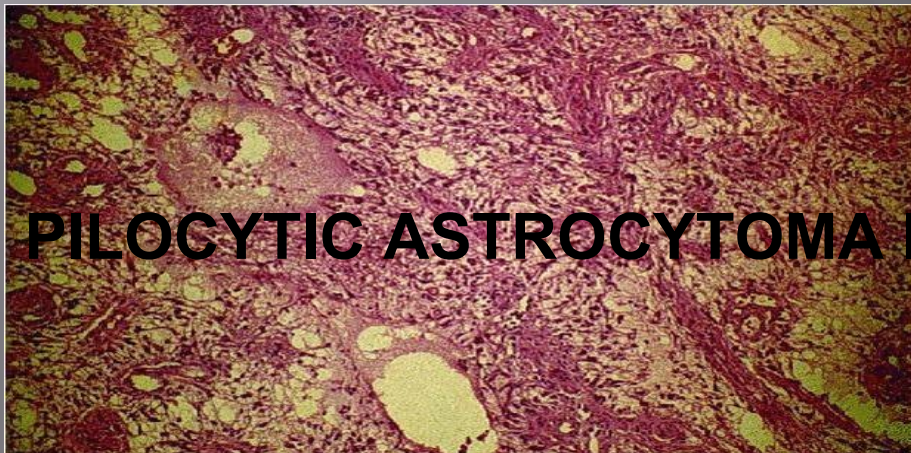
AX DWI ↓

ADC map ↑

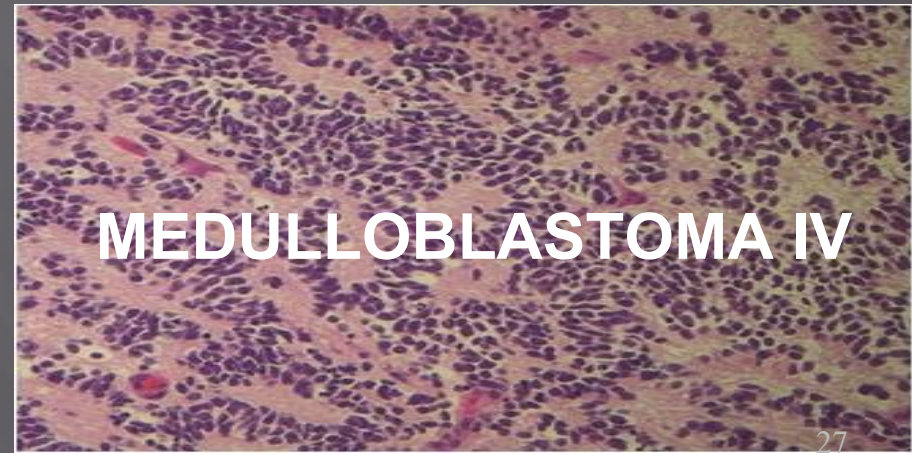


AX DWI ↑

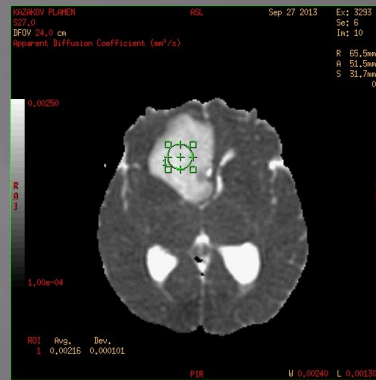
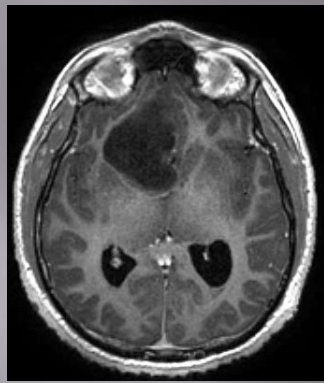
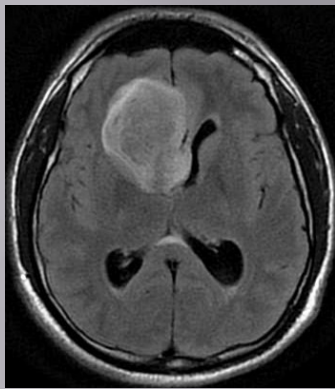
ADC map ↓



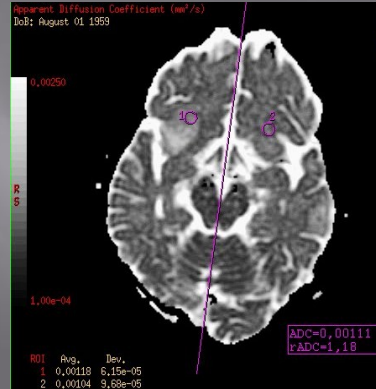
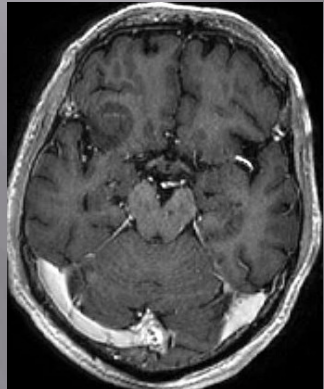
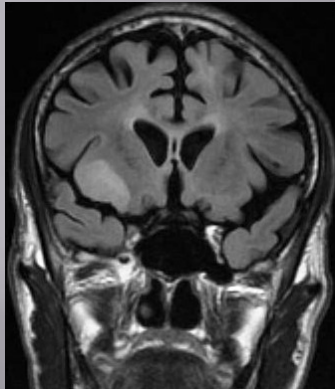
PILOCYTIC ASTROCYTOMA I



MEDULLOBLASTOMA IV

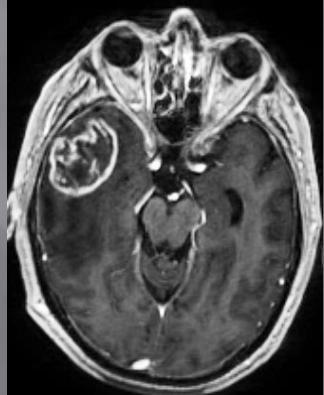
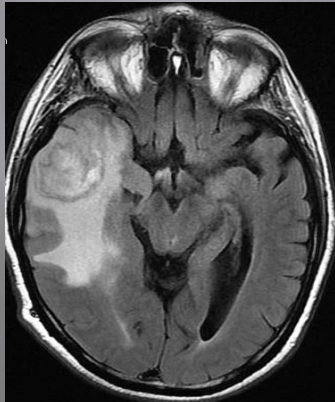


A II



A III

ADC_{IV} < ADC_{III} < ADC_{II}



GBM

T2 FLAIR

3D T1+C

ADC map

Характеризиране на тумора

Диагностична стойност на **DWI**

- ❖ **Minimum ADC(1000) и ADC(3000), и двете намаляват с повишението на туморната степен** (Kang Y, et al. Radiology. 2011 Dec;261(3):882-90.)

NB! Измерването на ADC стойностите трябва да се прави в областите на максимална рестрикция на дифузията, тъй-като хистологично действителната степен на тумора се определя от областите с най-висока степен (Kitis O, et al. Eur J Radiol 2005;55:393–400).

Перфузия - МР

- Използва се $T2^*$ ефекта на **Gd**
- Техники от типа на **multi-, single shot**
- При бързия пасаж на Gd през дадена област от мозъка има рязко падане на сигналния интензитет на $T2^*$ секвенциите. Това се използва за калкулиране на релативната перфузия.

Принципи след инжектиране на контрастен агент

- ***В нормалния мозък***, парамагнитният контрастен агент остава в рамките на церебралната васкулатура поради кръвно-мозъчната бариера.
- **Разликата** в магнитната чувствителност между тъканите и кръвта резултира в локална нехомогенност на магнитното поле в заобикалящите тъкани която е отговорна за спин дефазирането и скъсява трансверзалната релаксационна времева константа $T2^*$ и води накрая до загуба на сигнал.

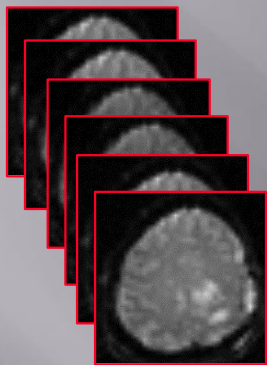
Перфузия

Dynamic Susceptibility Contrast Imaging

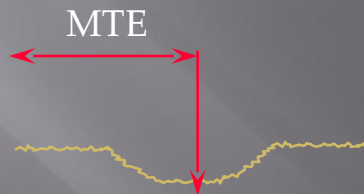
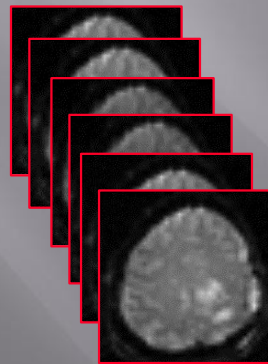
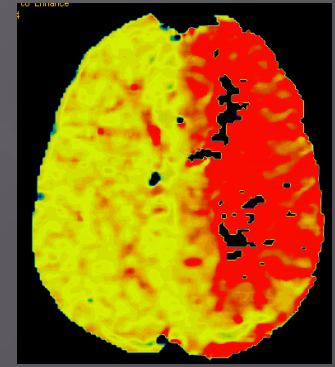
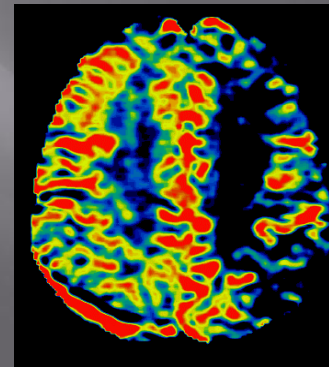
Extract time-intensity curves

Perform mathematical manipulation

Generate functional maps



$- + \times /$



First Pass Contrast bolus

Negative Enhancement Integral Map (NEI)
Qualitative rCBV map

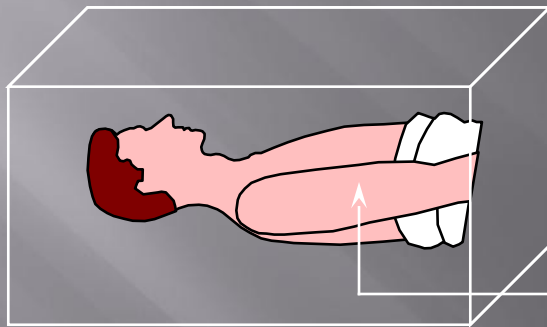
Mean Time to Enhance (MTE) Map
Ischaemic Penumbra

New Jersey Neuroscience Institute

Мозъчна кръвна перфузия чрез **bolus tracking**

Requires very high
speed imaging

power injector - Gadolinium
5ml/sec



Procedure :

- 1 - Start Imaging
- 2 - Inject Contrast*
- 3 - Continue Imaging

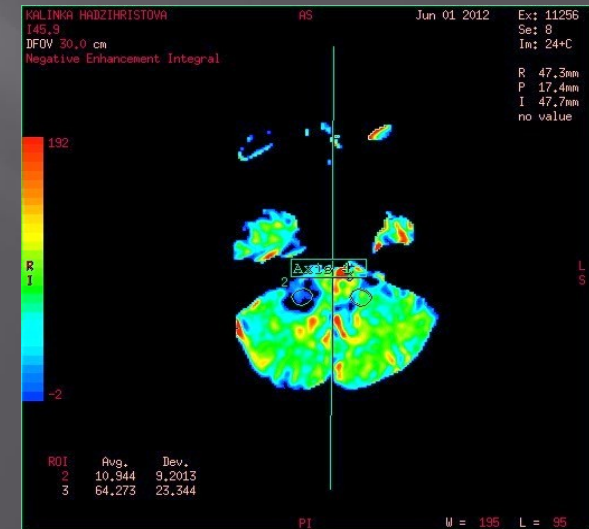
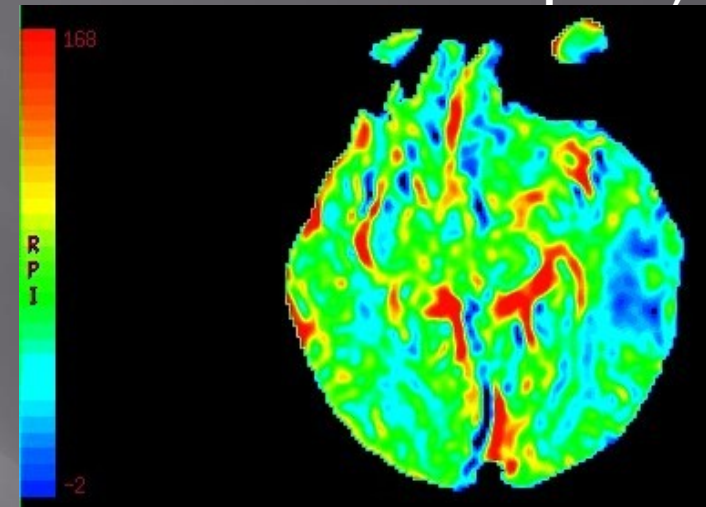
10 slices - 50 images of each slice - TOTAL time 1:34 min

* Push Gadolinium with 20 cc of saline flush

Перфузионна изобразителна техника

SE-EPI е по-малко чувствителна от GRE-EPI но причинява по-малка дисторзия и е по-специфична (тъй-като не е чувствителна към TOF ефекта)

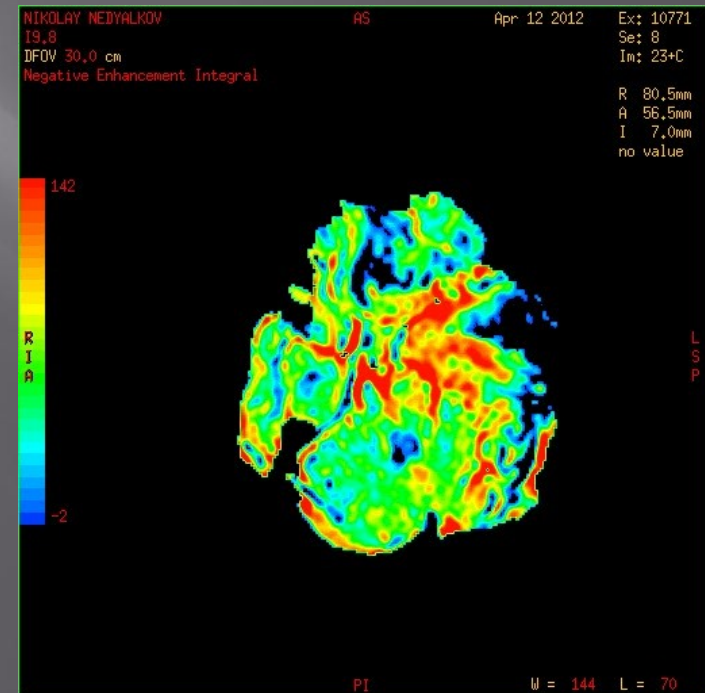
- single shot spin echo EPI
- TR 1900
- TE 80
- FOV 30 x 19
- 192 x 128 матрица
- 55 фази (2сек интервал между фазите), 1мин:46 секунди
- 8thk/0sp
- NEX: 1



Перфузионна изобразителна техника

GRE-EPI е по-чувствителна от SE-EPI но също индуцира повече изкривяване и е по ниско специфична (чувствителна към TOF effect)

- single shot gradient echo EPI
- TR 1500
- TE 60
- Flip angle 90
- FOV 28
- 128 x 96
- 60 фази, 95 секунди



Хемодинамични параметри

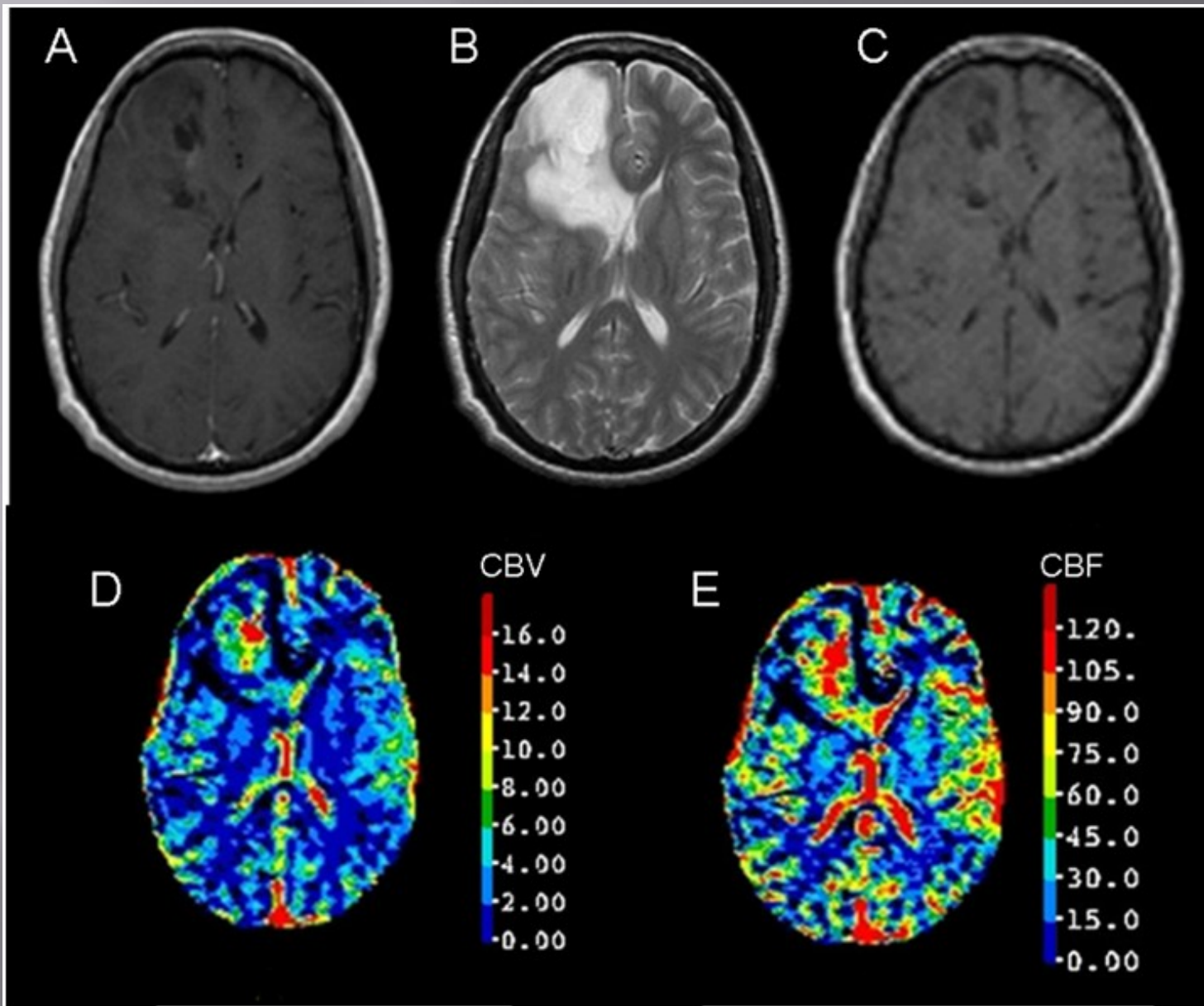
- **CBV (Cerebral Blood Volume)**
- CBF (Cerebral Blood Flow)
- MTT (Mean Transit Time)

Дефиниции

- **rCBF** “ скоростта на доставка на Gd хелати към специфична маса ” (ml / 100g / min)
- **rCBV** - “ обем на дистрибуция на Gd хелати по време на първия пасаж през мозъка ” (% или ml / 100g)
- **MTT** - “ средното време за преминаване през тъканта на определена частица (min or sec)

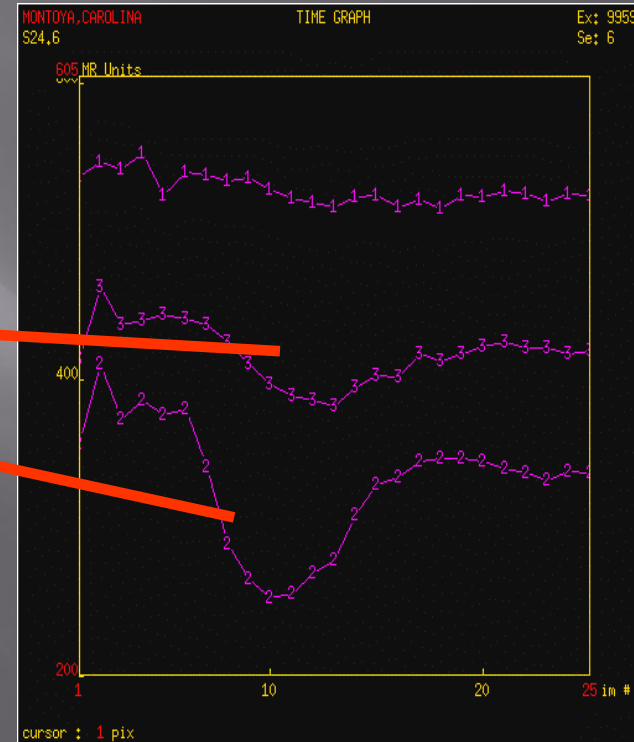
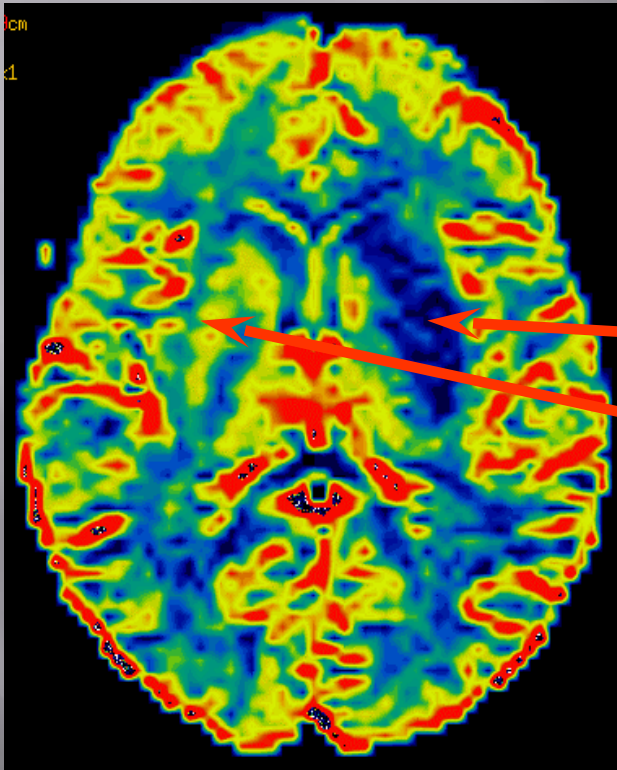
$$\text{MTT} = \text{rCBV} / \text{rCBF}$$

CBV, CBF maps



rCBV

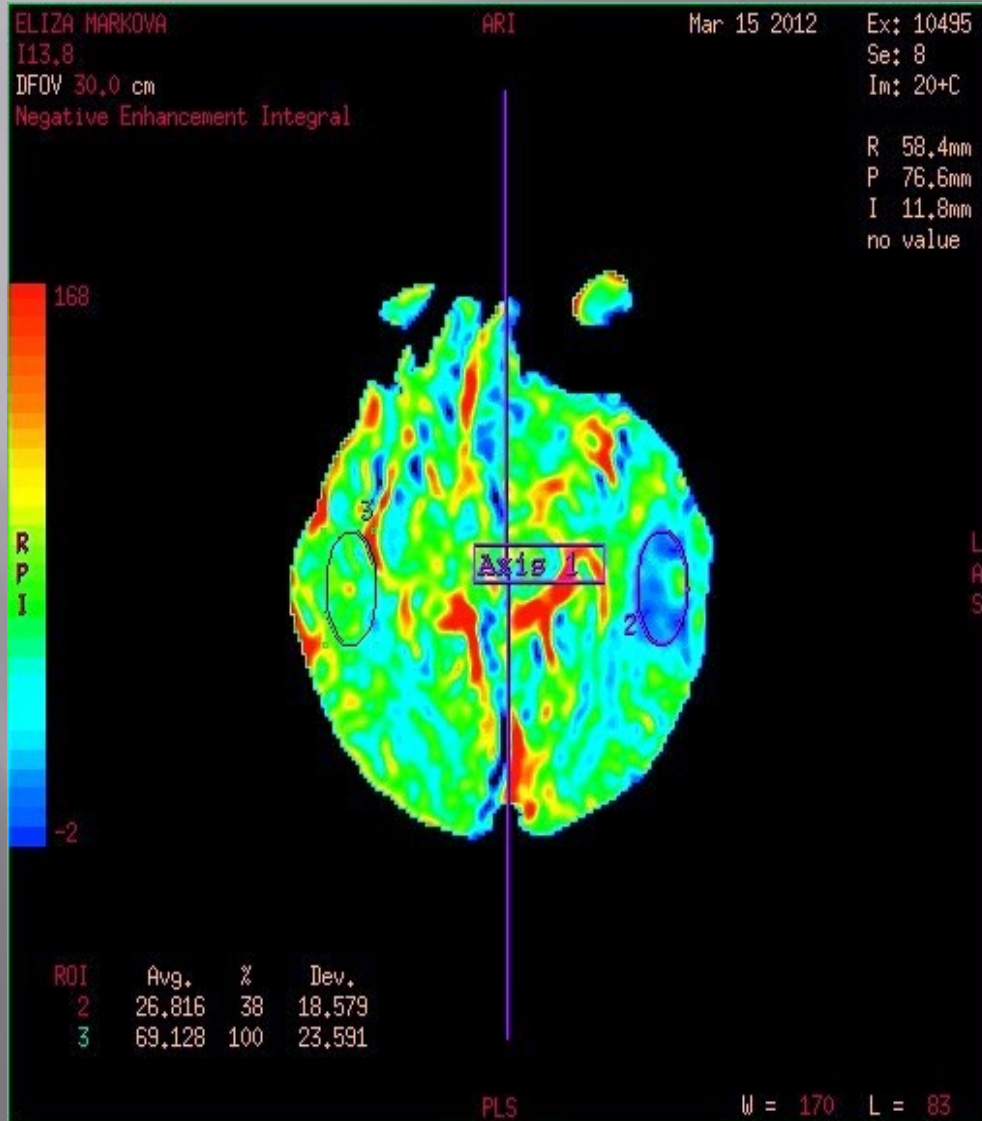
rCBV (regional cerebral blood volume), обработва се с “Negative Enhancement Integral”(NEI) и е свързана с площта под кривата



■ *The most fundamental and valuable perfusion parameter used for tumor imaging is rCBV*

Law M.

rCBV



rCBV (relative cerebral blood volume). Този анализ на перфузията не дава абсолютно измерване на CBV, а по-скоро осигурява съотношение, поради което няма измерителни единици. Затова обикновено се калкулира rCBV, който е отношението на CBV в дадена област към CBV на друга стандартна тъкан, типично нормалното бяло мозъчно вещество контралатерално

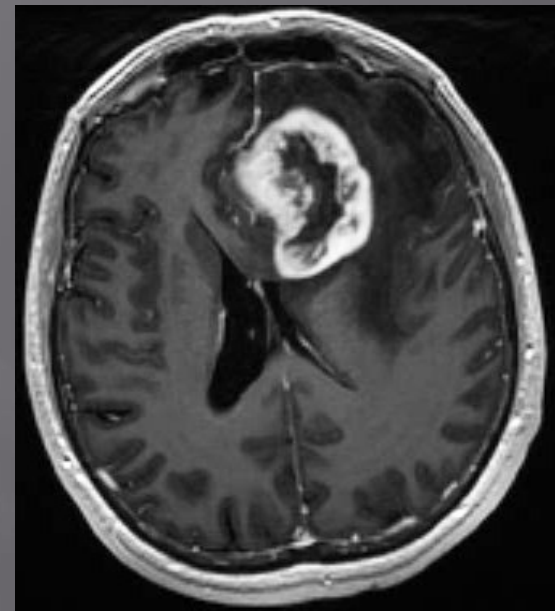
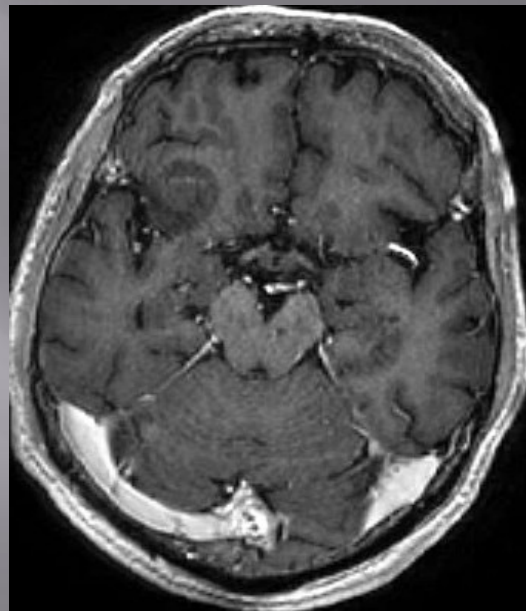
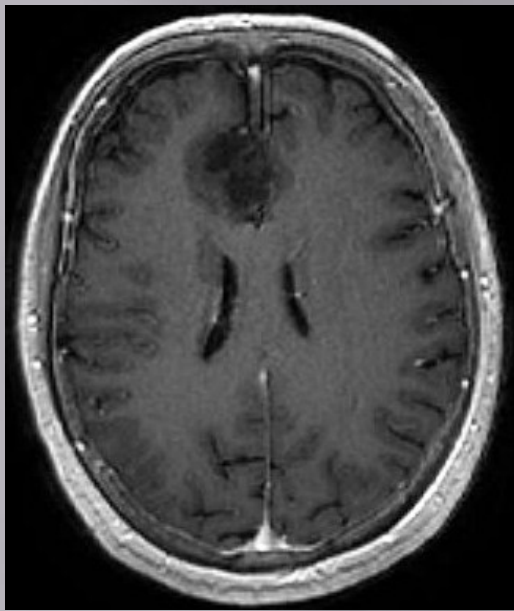
rCBV

- **По-важно!** – **rCBV** е мярка за релативната пропорция на всеки тъканен воксел, който се състои от капилярни съдове и може да се счита за образен аналог на измерването на **микроваскуларната плътност**, която се използва за хистопатологична оценка.
- **Така региони с висок rCBV се счита, че съответстват на области на висока капилярна плътност, което е отражение на туморната агресивност** (Sadeghi N, D'Haene N, Decaestecker C, et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29: 476–82)

Ролята на rCBV

□ **M. Law** публикува данни, които предполагат, че **rCBV от 1.75** е прагова стойност, която предвижда поведението на глиомите. При тези лезии с нисък rCBV има стабилен обем на тумора с времето, докато при тумори с rCBV, по-висок от 1,75 има прогресивно нарастване на обема и това се асоциира с по-лоша прогноза. При последните rCBV е по-добър показател за прогресията дори от хистологията!

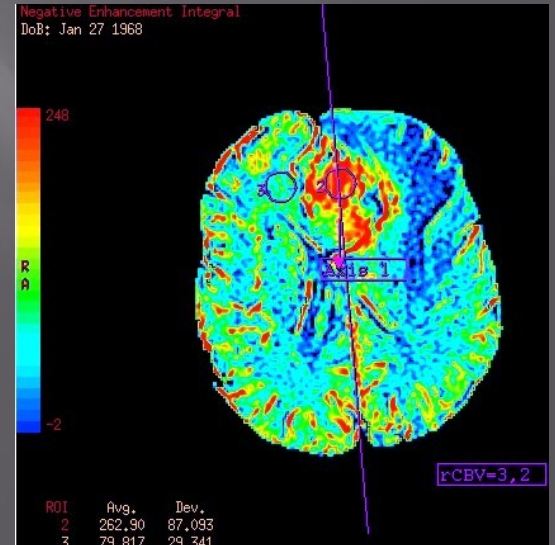
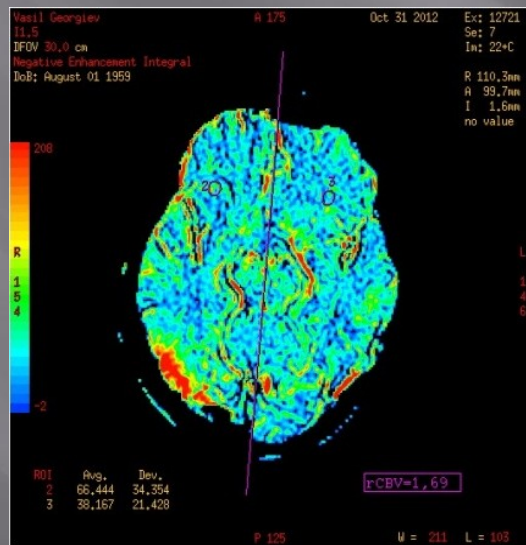
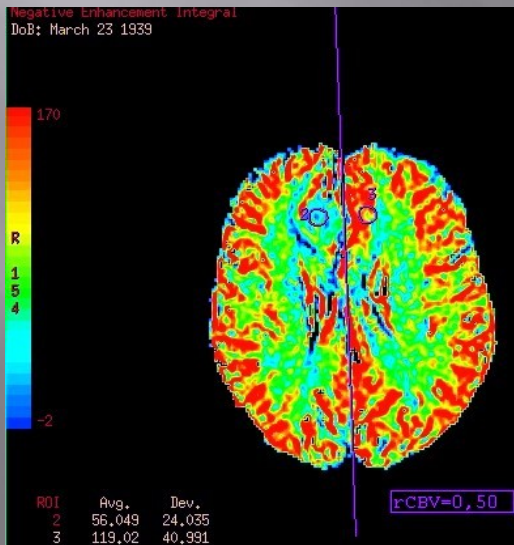
(Law M, Oh S, Babb JS et Al: Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. Radiology 238: 658-667, 2006).



rCBV II ст

< rCBV III ст <

rCBV IV ст



- Постконтрастни T1 образи, CBV карти на глиоми II, III, IV ст

Диагностична стойност на **PWI**

- **MP перфузия може да диференцира високостепенни глиални тумори с неоваскуларна пролиферация и високи стойности на CBV от нискостепенни глиоми, които типично показват пониски нива на CBV** (Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. Blood volume of gliomas, determined by double echo dynamic perfusi-on-weighted MR imaging: a preliminary study. AJNR 2001;22;1915-1919)
- **PWI може да оцени отговора към лечението (CBV намаление), да диференцира рецидив на тумора (висок CBV) от радиационна некроза (нисък CBV) и да отграничи тумор от инфекция (нисък CBV, зависи от етиологията) и от тумороподобни MS лезии (нисък CBV)** (Holmes et al.2004).
-



T1, T2, T2 FLAIR, T1+C

+DWI, PWI (MRS....

- Повечето проучвания показват връзка между целуларитета и ADC, както и между микроваскуларната плътност и rCBV (Maia AC, et al. *AJNR* 2005; Fan GG, *Br J Radiol* 2006).
- МР спектроскопия и МР перфузия, заедно с ADC измерванията се смята, че могат да определят предоперативно степента на **глиомите** (Cha S. *AJNR* 2006;27:475–87; Yang D, *Neuroradiology* 2002;44:656–66; Rollin N, et al. *Neuroradiology* 2006;48:150–59; Fan GG, et al. *Br J Radiol* 2006;79:652–58; Law M, et al. *AJNR* 2003;24:1989–98)

Образна диагностика на глиомите- перспективи...

- От чисто анатомично изображение към физиологична оценка!

Cha S. San Francisco, California, AJNR, 2006

- Оценка на генната експресия и генетичното картиране на глиомите (**genome mapping**) - проектът **TGCA**, специфичности за всеки молекулярен субтип тумор, различна прогноза при еднаква хистология и степен.
- **Monitoring** на терапевтичния отговор с новите антиангиогенни терапии – оценка на реален отговор, **pseudoresponse, pseudoprogression**
- Оценка на посттерапевтични усложнения - **пострадиационна некроза**
- **Новаторски** техники като **diffusion kurtosis imaging, oxugenation imaging** и др,
- МР апарати с ultrahigh-field **5-7 T**.

Благодаря!

за вниманието!

От още младите варненски радиолози.....