

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Komplexní předoperační zobrazování nádorů mozku

MUDr. Ing. Radek Tupý

Plzeň 2018

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



DIZERTAČNÍ PRÁCE

Komplexní předoperační zobrazování nádorů mozku

MUDr. Ing. Radek Tupý

Plzeň 2018

Dizertační práce doktorského studia

Obor: Radiologie

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.

Konzultant: Doc. MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR 00669806 Fakultní nemocnice v Plzni a projektem výzkumu Univerzity Karlovy - projekt P36.

Abstrakt

Odlišení glioblastomu, metastáz a lymfomu mozku pomocí moderních zobrazovacích metod má zásadní dopad na strategii další diagnostiky a léčby. Na souboru 67 pacientů s glioblastomem a 31 s mozkovou metastázou byla prokázána možnost jejich odlišení na základě hodnocení změn perfuzních parametrů v peritumorální bílé hmotě pomocí T1 dynamického postkontrastního vyšetření magnetickou rezonancí, kdy pozitivní prediktivní hodnota v detekci glioblastomu podle použité metody dosahovala až 91%. Na souboru 36 pacientů s lymfomem mozku byl hodnocen význam submodalit vyšetření zobrazovacími metodami a prokázán přínos komplexního vyšetřovacího protokolu magnetickou rezonancí na zvýšení identifikace lymfomu až na 80%.

Klíčová slova

mozek, glioblastom, lymfom, magnetická rezonance, metastáza

Abstract

The differentiation of glioblastoma, metastases and brain lymphoma using modern diagnostic imaging methods has a major impact on the strategy of further diagnostic examinations and treatment. In a group of 67 patients with glioblastoma and 31 with cerebral metastasis, the ability to differentiate them according to the evaluation of perfusion parameters changes in peritumoral white matter by T1 dynamic post-contrast magnetic resonance imaging was verified, with the positive predictive value in glioblastoma detection up to 91%. In a group of 36 brain lymphoma patients the importance of imaging submodalities and contribution of a complex magnetic resonance imaging protocol to detect lymphoma up to 80% were evaluated.

Key words

brain, glioblastoma, lymphoma, magnetic resonance imaging, neoplasm metastasis

Prohlášení

Předkládám k posouzení a obhajobě dizertační práci zpracovanou na závěr doktorského studia na Lékařské fakultě v Plzni Univerzity Karlovy v Praze.

Prohlašuji, že jsem tuto dizertační práci zpracoval samostatně s použitím odborné literatury a pramenů uvedených v seznamu, který je součástí této dizertační práce.

V Plzni dne:

.....

MUDr. Ing. Radek Tupý

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Ferdovi, Ph.D. za jeho odborné vedení během doktorského studia, udělení mnoha cenných rad a připomínek nejen v rámci vypracování dizertační práce, ale i celkově v mém odborném směřování.

Dále děkuji všem kolegům, kteří mi poskytli potřebné výsledky své odborné práce a pomohli tak realizovat postgraduální doktorandské studium, dizertační práci a spolupracovali na souvisejících výzkumných projektech: doc. MUDr. Hynek Mírka, Ph.D., doc. MUDr. Jan Baxa, Ph.D., MUDr. Eva Ferdová, MUDr. Jan Kastner, doc. MUDr. Vladimír Přibáň, Ph.D., doc. MUDr. Jan Mraček, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D. a doc. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Obsah

Seznam použitých symbolů a zkratek.....	7
1 Úvod.....	10
2 Přehled o současném stavu problematiky.....	11
2.1 Výskyt tumorů mozku.....	11
2.2 Specifika vybraných mozkových tumorů.....	13
2.2.1 Glioblastom.....	13
2.2.1.1 Diagnostika.....	13
2.2.1.2 Terapie.....	14
2.2.2 Mozkové metastázy.....	15
2.2.2.1 Diagnostika.....	15
2.2.2.2 Terapie.....	16
2.2.3 Lymfom mozku.....	17
2.3 Zobrazování magnetickou rezonancí.....	18
2.3.1 Morfologické zobrazení.....	18
2.3.2 Difuzně vážené zobrazení.....	19
2.3.3 Dynamická postkontrastní studie.....	30
2.3.4 MR spektroskopie.....	33
2.3.5 Funkční MR mozku.....	36
2.4 Zobrazování hybridními metodami.....	38
3 Vlastní výzkumná činnost.....	41
3.1 Cíl práce.....	41
3.2 Metodika.....	41
3.2.1 Soubor pacientů.....	41
3.2.2 Technika zpracování dat.....	42
3.2.3 Statistické vyhodnocení.....	44
3.3 Výsledky.....	45
3.4 Diskuze.....	53
4 Závěr.....	57
5 Seznam použité literatury.....	58
6 Přílohy.....	65
7 Vzdělávací a vědecké aktivity autora.....	68
7.1 Vztahující se k tématu dizertační práce.....	68
7.2 Výběr dalších odborných a vědeckých aktivit.....	71

Seznam použitých symbolů a zkratek

1,5T	přístroj magnetické rezonance s magnetickou indukcí 1,5 Tesla
3T	přístroj magnetické rezonance s magnetickou indukcí 3 Tesla
3D	trojrozměrný, prostorový
¹ H	vodík
¹³ C	uhlík
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluordeoxyglukóza
¹⁸ F-FET	¹⁸ F-fluorethyltyrosin
¹⁸ F-FLT	¹⁸ F-fluorthymidin
³¹ P	fosfor
ADC	aparentní difuzní koeficient (Apparent Diffusion Coefficient)
b	faktor difuzního vážení
BOLD	na stupni oxygenace krve závislé zobrazení (Blood Oxygen Level Dependent)
BW	šířka pásma (BandWith)
β ⁺	pozitron
CNS	centrální nervová soustava
ColFA	frakční anizotropie s barevným kódováním směru vektoru (COLored Fractional Anisotropy)
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
ČR	Česká republika
δ	delta (časový úsek)
Δ	delta (časový úsek)
DLBCL	difúzní velkobuněčný B-lymfom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DCE	dynamické postkontrastní zobrazení (Dynamic Contrast Enhanced imaging)
DNA	kyselina deoxyribonukleová (DeoxyriboNucleic Acid)
DSC	dynamické susceptibilně vážené postkontrastní zobrazení (Dynamic Susceptibility weighted Contrast-enhanced imaging)
DTI	zobrazení tenzoru difuze (Diffusion Tensor Imaging)
DWI	difuzně vážené zobrazení (Diffusion Weighted Imaging)
EPI	echoplanární zobrazení (Echo Planar Imaging)
FA	frakční anizotropie (Fractional Anisotropy)

FLAIR	zobrazení s potlačením signálu likvoru (FLuid Attenuated Inversion Recovery)
FLASH	rychlé sekvence s malým sklápěcím úhlem (Fast Low Angle SHot)
GBM	glioblastom (GlioblastoMa)
G_{fe}	gradient frekvenčního kódování (frequency encoding gradient)
G_{pe}	gradient fázového kódování (phase encoding gradient)
GRE	sekvence gradientního echa (GRadient-Echo)
G_{xyz}	gradient ve směru osy x, y, z
Gy	Gray (jednotka absorbované dávky záření)
HASTE	Half-fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo
Cho	cholin
iAUC	plocha pod iniciální částí křivky (Initial Area Under the Curve)
IDH	izocitrát dehydrogenáza
IgH	těžký řetězec imunoglobulinu (Imunoglobulin Heavy chain)
i.v.	intravenózní
K_{ep}	transferová konstanta z extravaskulárního extracelulárního prostoru do vaskulárního extracelulárního prostoru
k_x	směr frekvenčního kódování ve směru osy x
k_y	směr fázového kódování ve směru osy y
K^{trans}	transtransferová konstanta z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního extracelulárního prostoru (transfer konstant)
Lac	laktát
MCL	lymfom plášťové zóny (Mantle Cell Lymfoma)
MDDW	mnohasměrové difuzně vážené zobrazení (Multi-Directional Diffusion Weighted imaging)
MGMT	O^6 -methylguanin-DNA-methyltransferáza
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo
MR	magnetická rezonance
MT	mozková metastáza
MTC	zobrazení s využitím magnetizačního transferu (Magnetization Transfer Contrast)
NAA	N-acetylaspartát
p	hladina statistické významnosti
PET	pozitronová emisní tomografie

ppm	parts per milion
RESOLVE	REadout Segmentation Of Long Variable Echo-trains
RF pulz	radiofrekvenční pulz
ROI	oblast zájmu (Region Of Interest)
RS-EPI	echoplanární zobrazení se segmentací ve směru načítání (Readout.Segmented EchoPlanar Imaging)
RT	radioterapie
S	sekunda
SE	sekvence spinového echa (Spin Echo)
SD	směrodatná odchylka (Standard Deviation)
SNR	pomer signál šum (Signal-to-Noise Ratio)
SS-EPI	echoplanární zobrazení s jedním excitačním pulzem (Single-Shot Echo Planar Imaging)
t	čas
T1	zobrazení vážené T1 relaxačním časem
T2	zobrazení vážené T2 relaxačním časem
T2*	zobrazení vážené T2* relaxačním časem
TE	čas do echa (Time to Echo)
TIRM	sekvence inverzního obnovení (Turbo Inversion Recovery Magnitude)
TR	opakovací čas (Time to Repeat)
TSE	sekvence spinového echa s turbo faktorem (Turbo SpinEcho)
TTP	čas do maxima (Time To Peak)
V_e	objem extravaskulárního extracelulárního prostoru (extravascular extracellular volume fraction)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular EndothelialGrowth Factor)
VIBE	objemové interpolované zobrazení se zadržením dechu (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Komplexní předoperační zobrazování nádorů mozku

1 Úvod

Pro kvalitní diagnostiku a léčbu nádorů mozku je dostupnost vyspělé zobrazovací metody a vyškoleného personálu jednoznačně nenahraditelná. Včasná detekce nádorového postižení mozku a jeho přesnější, byť stále prebioptická klasifikace, přináší zásadní klinický benefit a více efektivní zdravotní péči v podobě možnosti včasné a velmi důležité rozvahy nad dalším směřováním diagnostických a léčebných možností nádorového postižení.

Tato práce se zabývá problematikou diagnostiky a diferenciální diagnostiky intraaxiálních nádorů mozku u dospělých pacientů z pohledu radiologa. Záměrem bylo na souboru pacientů s diagnostikovaným tumorem mozku, kteří podstoupí vyšetření, či soubor vyšetření pomocí zobrazovacích metod, určit význam a přínos jednotlivých zobrazovacích modalit pro strategii plánování a provedení operačního výkonu, případně jiného postupu a ověřit možnosti zobrazovacích metod v oblasti užší diferenciální diagnostiky nejčastěji se vyskytujících intraaxiálních nádorů mozku v korelaci s patologicko-anatomickými nálezy.

S ohledem na výrazný rozsah tématu byla nejužší pozornost zaměřena na výzkum specifických a nejmodernějších zobrazovacích postupů v magnetické rezonanci. Pro multioborový přesah jsou však zde přirozeně zastoupeny i dílčí aspekty problematiky hybridního zobrazování, neurologie, neurochirurgie, onkologie, patologie a patofyziologie.

2 Přehled o současném stavu problematiky

2.1 Výskyt tumorů mozku

Mezi mozkové tumory se řadí všechny neoplastické procesy v intrakraniálním prostoru. Tato velmi početná a různorodá skupina tumorů se dále dělí na dvě základní skupiny podle tkáně ze které vyrůstá na intraaxiální a extraaxiální tumory. V dalším textu jsou, pokud není uvedeno jinak, zmiňovány intraaxiální tumory, tedy procesy vyrůstající v mozkové tkáni nebo z ní a z této skupiny pak cíleně nejčastější maligní tumory dospělého věku. Extraaxiální tumory, t.j. procesy vyrůstající z dalších struktur obsažených v intrakraniálním prostoru, jako jsou mozkové obaly a kost a jiné další méně často se vyskytující tumory mozku, jsou zmiňovány jen okrajově.

Nejběžnějšími mozkovými tumory v dospělosti jsou mozkové metastázy, četnost primárních nádorů mozku mohou převyšovat až třikrát [1] a v posledních desetiletích je pozorován nárůst jejich zachytu nejspíše v důsledku lepších výsledků léčby primárních nádorů s delší dobou přežívání pacientů a zlepšení možností detekce a diagnostiky metastatického postižení mozku. Metastázy se vyskytují u 9 - 17% pacientů s malignitou [39]. Karcinom plic, prsu, kolorekta, ledvin a maligní melanom jsou nejtypičtějšími zdroji těchto metastáz [7, 16].

Celosvětová a věkově standardizovaná incidence všech primárních nádorů mozku se pohybuje v rozmezí 4,3 - 18,6 / 100 000 případů ročně, v ČR takto ročně onemocní téměř 700 pacientů a glioblastom (nejagresivnější podtyp neuroepiteliálních nádorů podle WHO klasifikace nádorů) spolu s extraaxiálním menigeomem patří mezi nejčastější primární nádory mozku [34, 52, 62].

Včasná detekce tumoru a jeho co nejpřesnější kategorizace již v době před operačním zákrokem podmiňuje možnost včasné a velmi důležité rozvahy nad dalším směřováním diagnostických a léčebných možností nádorového postižení, umožňuje volit adekvátní předoperační přípravu a strategii samotného chirurgického výkonu a tím přispívá k více efektivní zdravotní péči. Vlivem soustavně se zlepšující terapie malignit dochází k situacím, kdy se pacienti dožívají nádorových duplicit i multiplicit a i v těchto

případech mohou mít stále možnost účinné terapie. Snaha o odlišení glioblastomu a mozkových metastáz se tak stává častým diferenciatně diagnostickým úkolem zobrazovacích metod již ve chvíli prvního záchytu mozkového tumoru. Totéž se týká problematiky lymfomů, kdy lymfomy mozku jsou vzácné, klinicky ale velmi významné a mají specifické MR charakteristiky, díky nimž lze neurochirurga a klinika navést k jiným, než radikálním resekčním léčebným výkonům. Primární lymfom mozku, respektive primární difúzní velkobuněčný lymfom centrální nervové soustavy (DLBCL CNS) podle WHO klasifikace, představuje přibližně 2-5% všech intrakraniálních tumorů a méně než 1% všech non-hodgkinských lymfomů [60]. Další případy lymfomů mozku pak mohou být součástí systémového postižení, nebo se jedná o izolovaný relaps původně systémového lymfomu, přičemž histologicky jde nejčastěji o výše zmíněný difúzní velkobuněčný lymfom nebo lymfom plášťové zóny (mantle cell lymfom).

2.2 Specifika vybraných mozkových tumorů

2.2.1 Glioblastom

Glioblastom, jak již bylo uvedeno je nejčastější a zároveň nej malignější primární tumor mozku. Má původ v neuroglii, podpůrné tkáni centrální nervové soustavy, řadí se tedy mezi neuroepiteliální tumory. Podle toho zda ve tkáni vzniká de novo, nebo postupnou malignizací méně maligních variant difuzních astrocytárních tumorů se rozděluje na primární a sekundární v užším slova smyslu.

Dle poslední WHO klasifikace tumorů centrální nervové soustavy z roku 2016 se histologicky definovaný glioblastom dále dělí podle molekulárně-genetických markerů na glioblastom bez mutací genu pro izocitrát dehydrogenázu (IDH) - glioblastoma IDH wildtype, kdy chybějící mutace IDH je špatným prognostickým faktorem [75]. Druhým typem je glioblastom s mutací genu pro IDH – glioblastoma IDH mutant. Třetí variantou je glioblastom bez blíže specifikovaného genetického profilu - glioblastoma NOS (not otherwise specified), toto označení je rezervováno pro případy, kdy není možné vyšetření genetického profilu provést, zjištěný genetický profil není kompatibilní s histologickým typem, nebo je nejistota v histologickém typu a buněčné architektuře vlivem kvality vzorku odebrané tkáně [34]. Dalším molekulárně-genetickým markerem, který je dobrým prognostickým faktorem a má výrazný vliv na účinnost chemoterapie je metylace promotoru O⁶-methylguanin-DNA-methyltransferázy (MGMT) [18].

2.2.1.1 Diagnostika

Dosud neexistuje sérový nádorový marker, který by umožňoval laboratorní diagnostiku glioblastomu. Pro detekci glioblastomu má nejvyšší senzitivitu vyšetření magnetickou rezonancí a to i pro ložiska malých rozměrů. Glioblastom se vyznačuje rychlým růstem, díky kterému se klinicky projeví řádově během týdnů až měsíců. Vyšetření mozku magnetickou rezonancí v rámci screeningu je vyčleněno pouze pro osoby s genetickou predispozicí k nádorovému bujení: neurofibromatóza I. typu, Turcotův syndrom a Li Fraumeni syndrom [48]. Proto je glioblastom zpravidla diagnostikován až v době

rozvinuté klinické symptomatologie (epilepsie, projevy nitrolební hypertenze, neurologické deficity).

Po provedení první detekce nádorového procesu mozku by další diagnostické kroky a předoperační příprava by měla probíhat ve specializovaném centru v rámci multidisciplinárního týmu zahrnujícího specialistu neurochirurga, neuroradiologa, neuroonkologa, radioterapeuta a neurologa. Zvláštní pozornost by měla být věnována vyloučení podezření na lymfom mozku, který může mít řadu morfologických charakteristik podobných glioblastomu. Pokud existuje podezření, že ložisko v mozku by mohlo být lymfomem a není přítomen klinicky závažný stav v důsledku nitrolební hypertenze, je kontraindikováno podání kortikosteroidů před odběrem biopsie.

2.2.1.2 Terapie

Provedení chirurgického výkonu závisí na klinickém stavu a celkové kondici pacienta a na velikosti a lokalizaci tumoru. Pouze v případě, že není naděje zlepšení životní expektance, zahajuje se paliativní terapie bez histologické diagnózy. Ve většině případů je proveden chirurgický výkon, buď diagnostický (odběr biopsie), nebo terapeutický resekční. Radikalita resekčního výkonu závisí na velikosti a lokalizaci tumoru, snaha je odstranit co největší objem nádorové tkáně tak, aby nedošlo k významnému zhoršení neurologického deficitu pacienta oproti stavu před chirurgickým výkonem. Na rozsahu resekce tumoru závisí ve velké míře prognóza pacienta [58]. Orientace v operačním poli je, kromě přímé vizuální kontroly pomocí operačního mikroskopu, zajišťována i neuronavigací s využitím obrazové dokumentace plánovacího předoperačního vyšetření magnetickou rezonancí. Neurochirurg speciálním nástrojem, jehož poloha v prostoru je snímána v reálném čase, mapuje resekovanou oblast a vizuální nález koreluje se synchroně naváděnými rekonstrukcemi obrazové dokumentace v trojrozměrném prostředí. Dále neurochirurg využívá během operace cílené ultrasonografické vyšetření a vizualizaci nádorové tkáně glioblastomu fluorescenčním barvivem kyselinou 5-aminolevulovou, která je podána před operačním výkonem u pacientů s podezřením na glioblastom, nebo jiný maligní gliový tumor [57]. Pro ušetření elokventních zón je kromě neuronavigace používána během operačního výkonu elektrofyziologická monitorace pomocí vybavování evokovaných potenciálů elektrodami umístěvanými přímo do operačního pole. U pacientů v celkové anestezii se tímto způsobem mapují motorická centra. V případě potřeby monitorace dalších funkcí a lokalizace jejich center se provádí

operační výkon s bdělou fází (awake), kdy pacient je během výkonu probuzen do bdělého stavu a mohou být u něho sledovány motorické, senzitivní a kognitivní funkce [25]. Míra radikality neurochirurgického výkonu je posuzována vyšetřením magnetickou rezonancí provedeným ve 24 hodinách následujících po operaci [71]. Posuzuje se zde velikost reziduálního makroskopicky zřejmého ložiska a případné komplikace neurochirurgického výkonu.

Pooperační radioterapie je cílená frakcionovaná a respektuje široký bezpečnostní lem v okolí poresekční dutiny s ohledem na infiltrativní růst glioblastomu daleko za hranice morfoloogicky vyjádřeného makroskopického ložiska [41]. Standardní protokol zahrnuje ozáření o celkové dávce 50 - 60 Gy ve frakcích 1,8 - 2 Gy, pro pacienty vyššího věku a horšími prognostickými faktory se používá hypofrakcionovaná dávka o celkové nižší dávce. Za objem tumoru je považováno reziduální ložisko s kontrastním syčením, poresekční ložisko a lem širší až 25 mm se zvýšením signálu v T2 váženém zobrazení [74].

Standardně je radioterapie doplněna cytostatickou léčbou perorálním DNA alkylačním činidlem temozolomidem dobře pronikajícím přes hematoencefalickou bariéru. Účinnost temozolomidu je významně závislá na molekulárně-genetickém markeru metylace MGMT [22, 59]. Terapie temozolomidem u glioblastomů, které nevykazují metylaci MGMT nepřináší benefit, proto jsou glioblastomy s nepříznivými molekulárně-genetickými markery léčeny po chirurgickém výkonu pouze radioterapií [74].

2.2.2 Mozkové metastázy

Péče o pacienty s metastázami mozku se dostala do popředí zájmu díky výraznému rozvoji diagnostických a terapeutických možností u onkologických pacientů se solidními nádory a představuje velmi rozsáhlou a komplexní problematiku. Metastázy mozku jsou častou neurologickou komplikací maligních tumorů dalších orgánů a tkání a představují významnou příčinu morbidit i mortality. Jejich výskyt se zvyšuje v souvislosti s delším přežíváním pacientů s malignitami.

2.2.2.1 Diagnostika

Diagnostický postup u mozkových metastáz je obdobný jako u jiných mozkových tumorů, základem je tedy zobrazení mozku magnetickou rezonancí v odpovídajícím

protokolu. Zobrazovací metody neposkytují patognomické charakteristiky, které vždy dovolí spolehlivě rozlišit mozkové metastázy od primárních tumorů mozku, event. lymfomu. Při použití pokročilých zobrazovacích technik multimodálního vyšetření magnetickou rezonancí a pokročilých metod analýz obrazové dokumentace se specifická vyšetření významně zvyšuje [12]. Vzhledem k pátrání po primárním tumoru event. systémové generalizaci malignity je nutné doplnění dalších vhodných zobrazovacích a jiných diagnostických postupů, nejvyšší senzitivitu vykazují hybridní zobrazovací metody pozitronová emisní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií PET/CT a nebo v kombinaci s magnetickou rezonancí PET/MR, obojí nejčastěji s podáním radiofarmaka ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG) [28]. Cílená biopsie z ložiska mozkové metastázy by měla být provedena v situaci, kdy se nepodaří prokázat origo, léze v mozku nemá na MR vyšetření typické charakteristiky metastázy, systémová malignita je v remisi nebo stabilizovaná a v případě podezření na mozkový absces dle klinického obrazu nebo charakteristik ložiska na vyšetření MR [28]. Mozkové metastázy jsou nejčastěji diagnostikovány u pacientů s již známou malignitou - metachronní metastázy (55%), méně často diagnostikovány současně s primárním tumorem - synchronní metastázy (30%) a nejmenší skupinou jsou metastázy u kterých není origo známo (15%) [53]. Hlavní lokální charakteristiky ovlivňující následný postup jsou počet mozkových metastáz a jejich velikost. Celkově příznivými prognostickými faktory jsou solitární mozkové metastázy, nepřítomnost metastáz jinde v těle, remise či stabilizace primárního tumoru a věk pacienta nižší než 60-65 let. Klinické příznaky metastáz mozku jsou obdobné jako u jiných intrakraniálních expanzivních procesů a jsou kombinací neurologického deficitu odpovídajícího lokalizaci metastázy a příznaků nitrolební hypertenze pokud je vyjádřena.

2.2.2.2 Terapie

Terapeutické přístupy se v zásadě liší podle počtu a velikosti mozkových metastáz, význam má i jejich lokalizace. V případě počtu 1 až 3 nově diagnostikovaných mozkových metastáz, by měla být v první řadě zvažena chirurgická resekce a to zvláště u ložisek větších než 30 mm, nekrotických nebo cystických ložisek, u metastáz v zadní jámě lební, u metastáz způsobujících hydrocefalus a symptomatických metastáz v elokventních zónách. Chirurgický výkon je doporučován v případě, že systémové onemocnění je v remisi, nebo neaktivní. V případě aktivní systémové nemoci se chirurgická resekce volí pokud existuje možnost efektivní systémové léčby a v případech

metastáz relativně radiorezistentních malignit (melanom, karcinom ledvin a kolorektální karcinom). U pacientů s maximálním rozměrem mozkové metastázy do 30 – 35 mm je metodou volby stereotaktická radioterapie a dále by měla být zvážena u metastáz chirurgicky obtížně přístupných, nebo v případě kontraindikací chirurgického výkonu. Adjuvantní celomozkové ozáření po radikálních chirurgických i stereotaktických radioterapeutických resekcích mozkových metastáz není indikováno a doporučuje se sledování vyšetřením magnetickou rezonancí v 3 – 4 měsíčních intervalech. V případech nekompletní chirurgické resekce by měla následovat pooperační stereotaktická radioterapie poresekčního lůžka a rezidua metastázy plánovaná podle obrazové dokumentace pooperačního vyšetření magnetickou rezonancí. Celomozkové ozáření je zvažováno u pacientů s předpokladem krátkého dožití. Terapie rekurentních metastáz mozku je chirurgická resekce, nebo stereotaktická radioterapie. Chemoterapie metastáz mozku je výrazně limitovaná [54].

2.2.3 Lymfom mozku

Kromě cíleného zobrazení mozku pomocí magnetické rezonance je nutné ověřit či vyloučit případné systémové postižení. Nejsenzitivnější metodou je celotělové PET/CT nebo PET/MR, individuálně pak vyšetření biopsie kostní dřeně. Negativní nález v mozkomíšním moku nevylučuje postižení CNS lymfomem, naopak bývá poměrně častý. V případě, že nelze jiným způsobem získat histologické ověření diagnózy lymfomu (např. výrazná infiltrace kostní dřeně, dostupný paket uzlin či ložiskový infiltrát), provádí se cílená navigovaná biopsie ložiska mozku. Terapie není primárně chirurgická. V případě, že je pacien klinicky únosný k podstoupení intenzivní a vysoce dávkované chemoterapie, je tato modalita metodou první volby, případně s individuálním doplněním radioterapie. U pacientů v celkově horším stavu a s komorbiditami je upřednostňována radioterapie, nejčastěji ve formě celomozkového ozáření, případně paliativní kortikoterapie [3].

2.3 Zobrazování magnetickou rezonancí

Zobrazování pomocí magnetické rezonance je z fyzikální podstaty absorpčně-emisní metoda a právě kombinace absorpce a emise a možnost ovlivnění těchto obou parametrů, navíc do jisté míry selektivního, činí z magnetické rezonance metodu s potenciálem ke sledování nejširšího pole vlastností in vivo vyšetřovaných tkání ze všech zobrazovacích metod vůbec. Řada principů zobrazení event. vyšetření (protože ne vždy je výsledkem pouze obrazová informace) magnetickou rezonancí je známa i několik desítek let. Do klinické praxe však mohly být tyto principy přeneseny a zde rutinně využity až s dostatečným rozvojem přístrojové a také výpočetní techniky v posledních desetiletích.

V současnosti se pro komplexní vyšetření tkání magnetickou rezonancí užívá název multiparametrické zobrazení magnetickou rezonancí a v oblasti zobrazování tumorů mozku označuje vyšetření, jehož součástí je morfologické zobrazení (T2, T1 vážené zobrazení, event. po podání kontrastní látky nejlépe ve variantě 3D izotropní sekvence s vysokým prostorovým rozlišením, sekvence s potlačením signálu vody, tuku apod.), difuzně vážené zobrazení, dynamická postkontrastní studie, vodíková spektroskopie a funkční vyšetření mozku. Uvedené metody charakterizují různé vlastnosti tkání, vzájemně se doplňují a tvoří mozaiku, která jako celek přináší komplexní informaci o povaze vyšetřované tkáně [8, 68]. Zvláště v neuroonkologické problematice je tato komplexnost informace zásadní, neboť umožňuje, kromě nalezení a prokázání tumoru, stanovení jeho rozsahu, topograficko-anatomických vztahů a komplikací způsobených jeho růstem, také jej blíže charakterizovat, nepřímou posoudit biologické vlastnosti tumorózní tkáně a u nehomogenních tumorů případně pomoci zvolit nejvhodnější místo pro odběr biopsie [61]. Nutno podotknout, že v těchto oblastech kromě multiparametrického vyšetření magnetickou rezonancí hrají významnou roli také metody nukleární medicíny a to ve vhodné formě hybridního zobrazování [9, 10].

2.3.1 Morfologické zobrazení

Detailní makroskopické morfologické zobrazení přináší stále základní a nosnou informaci. Zvláště v neuroonkologické problematice je využit nejen jeho vlastní diagnostický přínos, ale slouží i jako navigační nástroj při hodnocení dalších submodalit

multiparametrického vyšetření magnetickou rezonancí, které nejsou morfologicky tak přesné. V tomto směru se s výhodou užívá fúze přesného morfologického zobrazení s barevnou mapou informující o distribuci hodnoty některého sledovaného parametru např. s mapou koncentrace metabolitů, veličin popisujících přesuny cirkulujících tekutin, mapou aktivací mozkových center nebo rekonstrukcemi průběhů hlavních traktů v bílé hmotě mozkové. Přesné morfologické zobrazení je dále využitelné pro 3D stereotaktickou navigaci při neurochirurgickém výkonu. Požadavky na morfologické zobrazení jsou v první řadě co nejvyšší možné prostorové rozlišení zobrazení a tkáňový kontrast. Oba tyto parametry již z fyzikálního principu primárně závisí na velikosti magnetické indukce, tedy na „síle“ magnetického pole. Čím větší je magnetická indukce stacionárního magnetického pole přístroje magnetické rezonance, tím se větší množství protonů vodíku z vyšetřovaných tkání dostává do žádoucí interakce s radiofrekvenčními pulzy a díky tomu se zvyšuje naměřený signál ve stejně velkém objemu tkáně za stejně dlouhý čas oproti přístrojům s nižší magnetickou indukcí. Z výše uvedeného vyplývá, že kvalita výsledného obrazu pořízeného magnetickou rezonancí je tedy vždy kompromisem času potřebného k jeho získání. Vyšší magnetická indukce přístroje skýtá větší manévrovací prostor mezi volbou detailnějšího zobrazení nebo zrychlením vyšetření [68].

Základní morfologickou sekvencí zůstávají T2 vážené obrazy a T2 vážené obrazy s potlačením signálu likvoru – fluid attenuated inversion recovery (T2 FLAIR), které podávají hlavní informaci o obsahu molekul vody ve tkáních. Umožňují spolehlivě rozlišit solidní a cystické tumory i podíl těchto složek u solidně cystických útvarů. T1 nativní sekvence přinášejí informaci o obsahu tuku, proteinů a derivátů hemoglobinu v tkáních (prokrvácené tumory, stav po biopsii). Statické postkontrastní T1 vážené sekvence event. s potlačením signálu tuku bezpečně zobrazí rozsah poruchy či absence hematoencefalické bariéry.

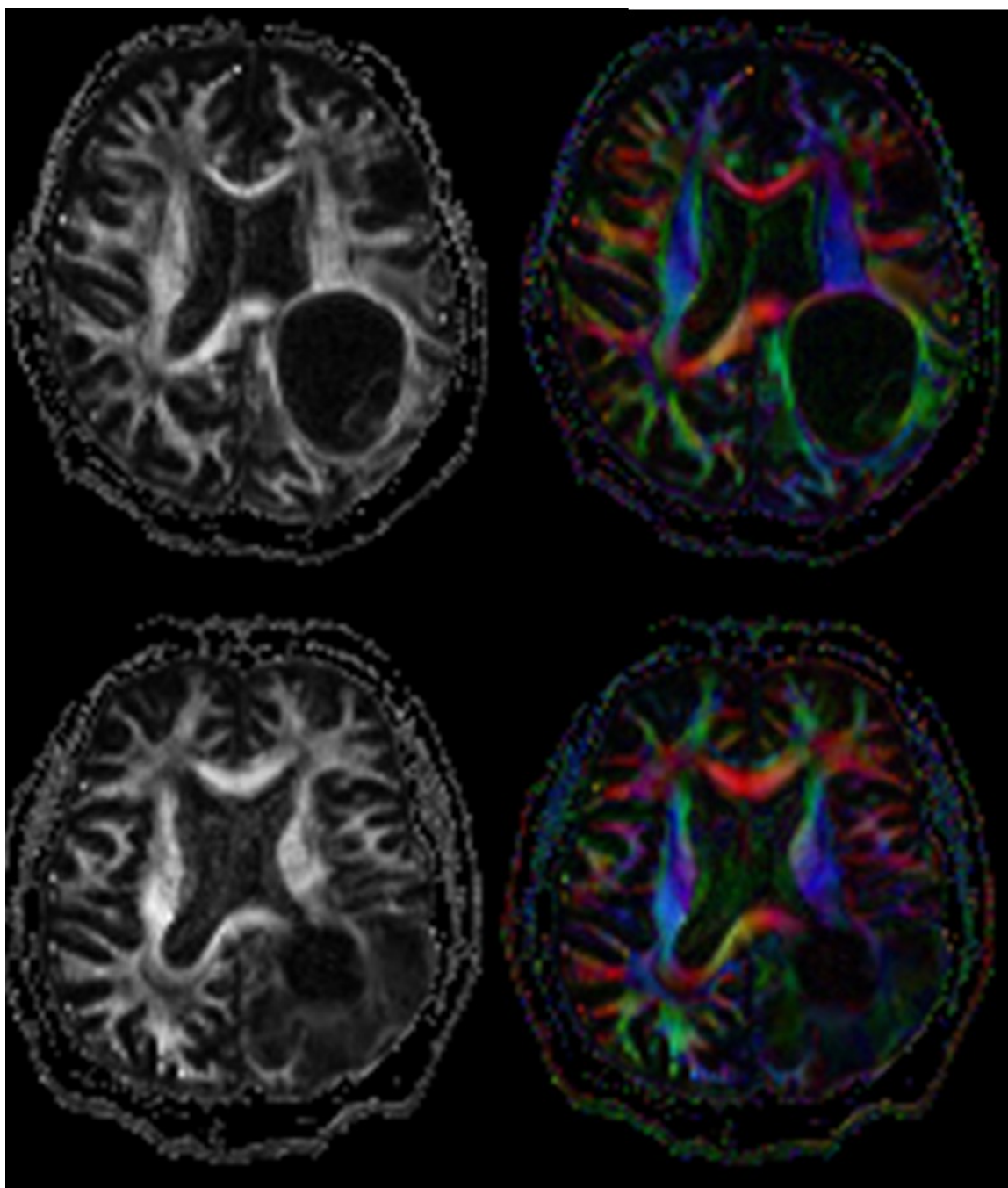
2.3.2 Difuzně vážené zobrazení

Z mnoha studií je zřejmá pozitivní korelace mezi histologicky stanoveným gradem gliového tumoru a restrikcí difuze, tedy negativní korelace grade tumoru a hodnoty ADC [27]. Difuzně vážené zobrazení v primární diagnostice tumorů mozku hraje i významnou diferenciativně diagnostickou úlohu, kdy restrikce difuze je důležitým znakem lymfomů. I když je rozlišení difuzně váženého zobrazení „makroskopické“, protože velikost hrany

voxelu se pohybuje okolo 1 – 2 mm, umožňuje nepřímo charakterizovat vyšetřovanou tkáň v úrovni její mikrostruktury [66].

Na hodnotě difuzivity, neboli velikosti volného tepelného pohybu molekul, která je měřena pomocí magnetické rezonance, se v největší míře podílí pohyb molekul vody v extracelulárním tkáňovém prostoru. Volnost pohybu molekul v extracelulárním prostoru je největší měrou omezována buněčnými membránami. Pro tumorozní tkáň obecně platí, že větší buněčnost tumoru odpovídá většímu omezení volného pohybu molekul vody, tedy i většímu naměřenému signálu difuzně váženým zobrazením (DWI) a naopak menší vypočítané hodnotě aparentního difuzního koeficientu (ADC), hovoříme zde o restrikci difuze. Naproti tomu v oblastech tkání s extracelulárním, tedy intersticiálním edémem dochází vlivem rozšíření mezibuněčných prostor pro tepelný pohyb molekul vody k usnadnění difuze, hovoříme zde o facilitaci difuze. V ložiscích nekrózy, kde došlo k desintegraci buněčných membrán, chybí překážky v cestě difuzního pohybu molekul vody a difuzivita je zde volná (nízký signál v DWI, vysoký v ADC).

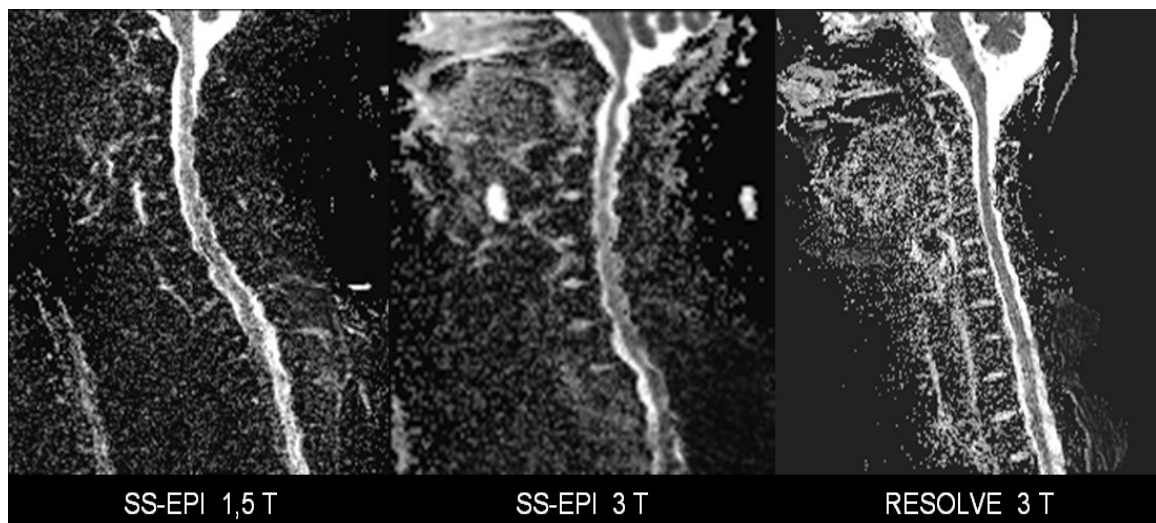
V tkáních s vysoce směrově orientovanými strukturami, jako je např. bílá hmota mozku je přínosná nejen informace o velikosti úhrnné difuze, ale také její preferenční směr. Sekvence, které poskytují data o difuzivitě tkáně s ohledem na její směrovou rozdílnost se nazývají mnohsměrové difuzně vážené zobrazení (MDDW). Získaná data, nejčastěji ve formě difuzního tenzoru (DTI), mohou být využita k rekonstrukci a vizualizaci traktů v bílé hmotě mozku pro potřeby diagnostické a k plánování neurochirurgického výkonu. Rozdílná difuzivita v různých směrech tkáně vyjádřená poměrnou skalární veličinou tzv. frakční anizotropie (FA) koreluje svou velikostí s mírou směrového uspořádání tkáně a u mozkových tumorů může být přínosná k odlišení infiltrativního růstu glioblastomů od expanzivního růstu metastáz [27, 73] (obr. 1).



Obr. 1: Zobrazení mapy frakční anizotropie (FA) vlevo a frakční anizotropie s barevným kódováním preferenčního směru difuze (ColFA) vpravo. Horní řada: metastáza s expanzivním růstem, FA v okolí ložiska zvyšuje svou hodnotu kompresí bílé hmoty. Dolní řada: Glioblastom s infiltrativním růstem, FA v okolí ložiska je díky infiltraci bílé hmoty nízká.

Přínos difuzně váženého zobrazení v neuroonkologické diagnostice je tedy zcela zásadní. Má však svá technická specifika. Vývoj všech zobrazovacích metod klade důraz v první řadě na rostoucí kvalitu výsledného zobrazení, tedy na prostorové rozlišení a tkáňový

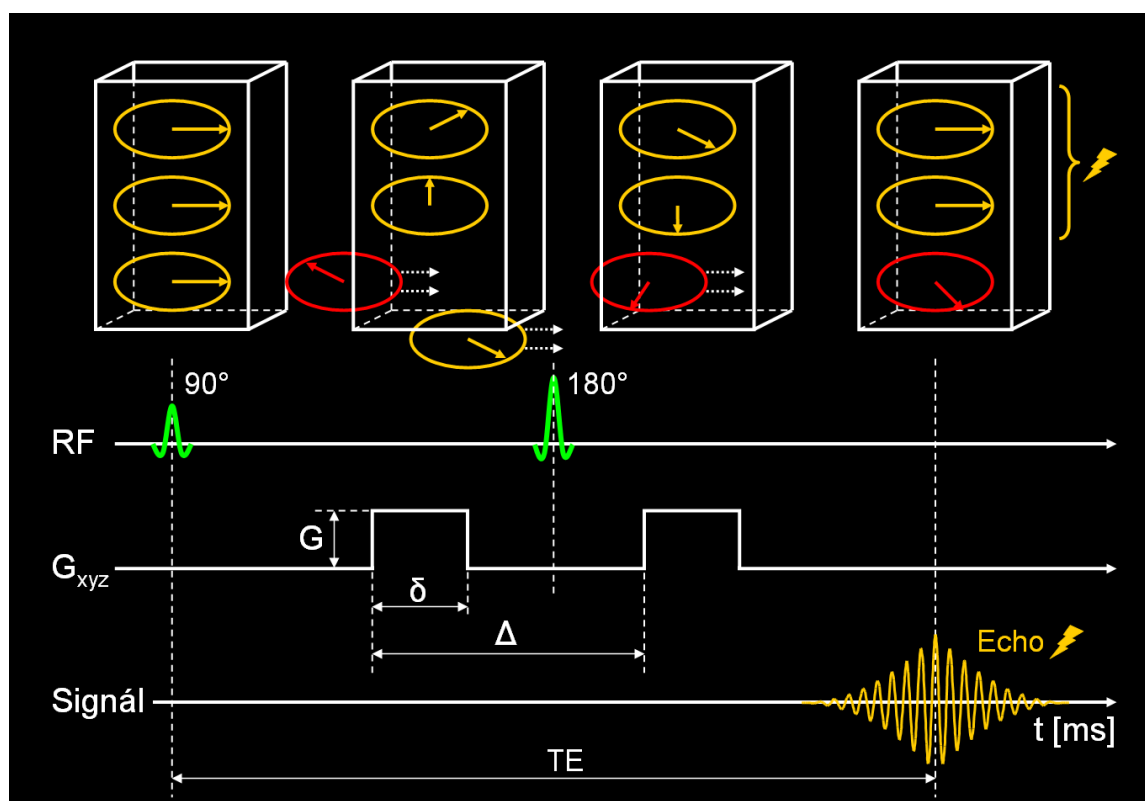
kontrast. Jak již bylo uvedeno, v případě zobrazování magnetickou rezonancí je důležitým parametrem i doba potřebná k provedení vyšetření. Tyto nároky se samozřejmě týkají i difuzně váženého zobrazení. A stejně jako pro morfologické zobrazení i zde platí, že primárním parametrem, který dovolí vyšší kvalitu zobrazení, je velikost magnetické indukce přístroje, neboť na ní závisí množství protonů vodíku, podílejících se na vzniku měřitelného signálu, z něhož je výsledný obraz rekonstruován [55]. Konvenční způsob načítání dat difuzně váženého zobrazení prováděný technikou echoplanárního zobrazení Single-Shot Echo Planar Imaging (SS-EPI) vede k výrazné senzitivě na tkání podmíněné nehomogenity magnetického pole. Dochází tak k deformacím obrazu tzv. distorzím, které narůstají s použitím přístrojů s vyšší magnetickou indukcí. U orgánů a tkání, kde je kladen důraz na přesné anatomické poměry (plánovací vyšetření pro neurochirurgický výkon s využitím 3D stereotaktické neuronavigace) přináší nemožnost spárovat odpovídající oblasti na dvou odlišných zobrazení diagnostické obtíže. Dochází k tomu, že negativní aspekty v zobrazení, které při hodnotách magnetické indukce do 1,5 T mohou být zanedbány, jsou u 3 T přístrojů již limitující [31]. Řešení tohoto problému vyžaduje vývoj nových technik náběru dat (obr. 2).



Obr. 2: *Mapy aparentního difuzního koeficientu (ADC) krční páteře a míchy získané na přístrojích s rozdílnou magnetickou indukcí a použitím rozdílných technik. Nejvyšší míra geometrických distorzí je patrná na prostředním obrázku – SS-EPI na 3T přístroji.*

a) Princip difuzně váženého zobrazení

Standardně se k měření difuzivity používá modifikovaná sekvence spinového echa [56]. Modifikace spočívá ve vřazení dvou symetrických bipolárních gradientních difuzi vázících pulzů v časové posloupnosti před a za refokusační 180° radiofrekvenční (RF) pulz (obr. 3).



Obr. 3: V horní polovině jsou žlutě znázorněny protony vodíku setrvávající ve sledovaném objemu v celém průběhu sekvence, na konci sekvence vysílají měřitelný signál. Dole zjednodušené schéma sekvence difuzně váženého zobrazení, parametry G , δ a Δ charakterizují míru difuzního vážení sekvence a určují tak velikost faktoru difuzního vážení b .

První z obou gradientů vede během svého působení k „řízené“ ztrátě synchronicity precesního pohybu protonů vodíkových jader, po refokusačním pulzu následující gradient vede naopak k „řízenému“ znovuzískání synchronicity precesního pohybu protonů vodíku. Po tomto procesu jsou synchronní precesní pohyby pouze těch protonů, které setrvaly v relativně malém prostoru po celou dobu průběhu sekvence a byly tedy ovlivněny oběma gradientními pulzy, v takovéto situaci je měřitelný nejvyšší

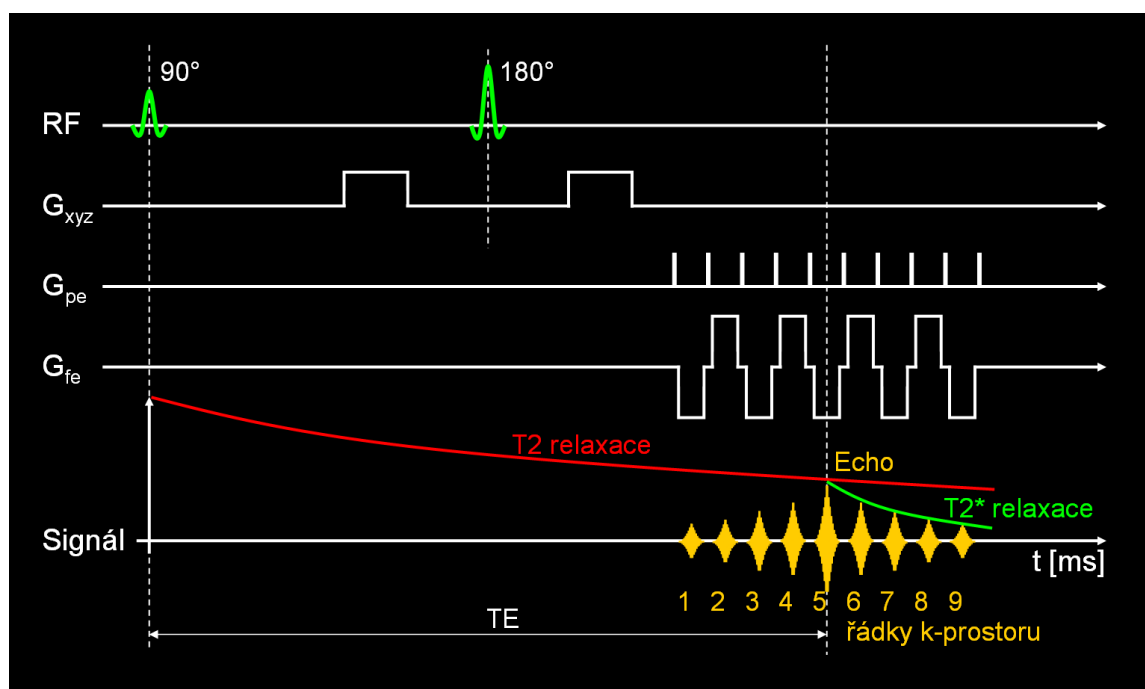
elektromagnetický signál – echo. Naproti tomu protony jader atomů vodíku, které do vyšetřovaného objemu vcestovaly v době již působících gradientů, nebo naopak z vyšetřovaného objemu vycestovaly, nevykazují synchronní precesní pohyb a jejich elektromagnetický signál měřitelný není (obr. 3). Z principu takto koncipované sekvence vyplývá její extrémní citlivost na pohyb vyšetřované tkáně a tendence k tvorbě pohybových artefaktů [66].

b) Difuzně vážené zobrazení s konvenčním náběrem dat SS-EPI

Nejjednodušším a také nejčastěji používaným řešením vysoké citlivosti difuzně vážené sekvence k pohybovým artefaktům je volba metody náběru dat v jednom kroku pro celý zvolený řez, tj. technika SS-EPI [45]. Po jednom průběhu difuzně vážené sekvence (tj. po jediném excitačním 90° a refokusačním 180° RF pulzu), v čase po skončení druhého symetrického difuzi vážícího gradientního pulzu, dojde v rychlém sledu k přepínání gradientů fázového (G_{pe}) i frekvenčního (G_{fe}) kódování a načtení celého k-prostoru řádek po řádku po klikaté trajektorii (obr. 4 a 5).

Doba načtení jednoho řádku k-prostoru se pohybuje v řádech jednotek ms, doba načtení celého k-prostoru jednoho řezu vyšetřované tkáně řádově stovky ms. Během relativně krátké doby náběru dat jednoho řezu se významně neuplatní neovlivnitelné pohyby vyšetřované tkáně a dojde tak k omezení vzniku pohybových artefaktů difuzně váženého zobrazení. Díky metodě náběru dat SS-EPI však sekvence difuzního vážení naproti tomu získává zvýšenou citlivost na nehomogenity magnetického pole. Oblasti nehomogenit magnetického pole jsou v nejvyšší míře přítomné na rozhraních materiálů a tkání s rozdílnou susceptibilitou např. vzduch/měkká tkáň, kost/měkká tkáň, v okolí kalcifikací a paramagnetických a feromagnetických materiálů. Obecně v místech, kde není magnetické pole homogenní, dochází z fyzikálního principu magnetické rezonance ke změnám frekvencí precesních pohybů protonů vodíku. I drobné změny frekvence precesního pohybu se ve výsledku v měřeném signálu projeví vznikem chyb fáze. Fázové chyby postupně s časem narůstají po celou dobu trvání souvislého čtení k-prostoru. U SS-EPI se projevuje kumulace chyby fáze. Fázová chyba vzniklá při čtení každého jednoho řádku se přenesení i do všech řádků následujících, data každého řádku obsahují fázovou chybu o velikosti součtu fázových chyb všech předcházejících řádků, v posledním načteném řádku je fázová chyba největší. Je to způsobeno tím, že mezi načítáním jednotlivých řádků k-prostoru nedochází k nulování fáze (tj. i mazání její

chyby), jak by tomu bylo v případě, kdyby byl pro každý řádek opakován excitační 90° RF pulz. Protože fáze je kódována pozice řádku v k-prostoru, způsobují chyby fáze v rekonstruovaném obraze chyby umístění příslušného signálu, které se projevují geometrickými distorzemi obrazu ve směru fázového kódování. Další limitací SS-EPI je projevení se vlivu T_2^* relaxace, který vzhledem k poměru rychlosti T_2^* a době nutné k načtení dat celého k-prostoru, nelze účinně eliminovat použitím techniky spinového echa (obr. 4).

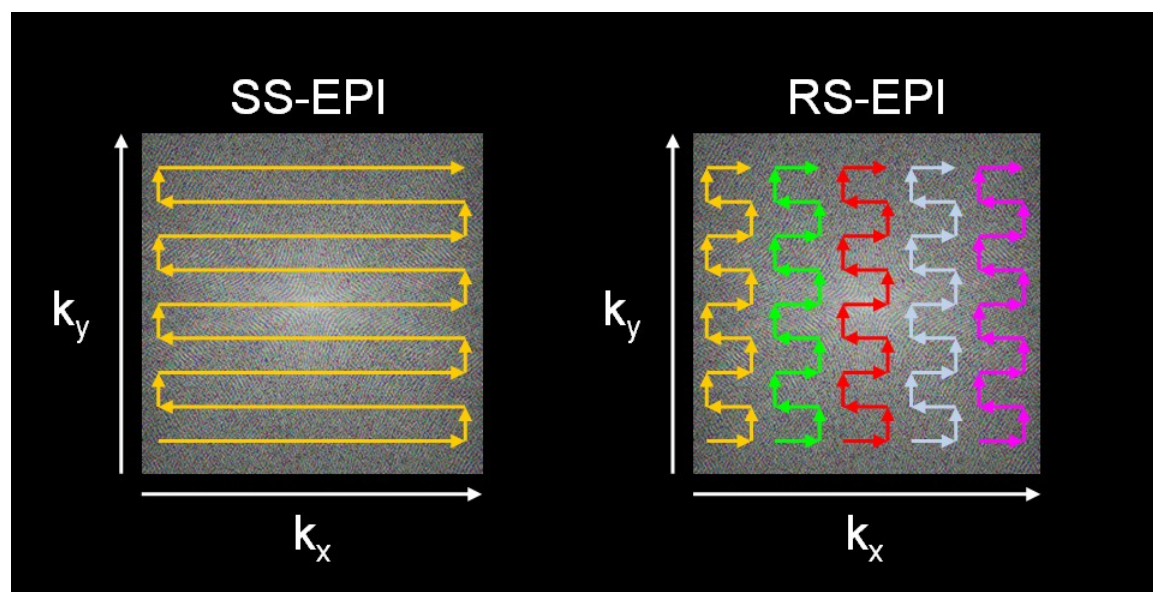


Obr. 4: Zjednodušené schéma sekvence difuzně váženého zobrazení s načítáním dat metodou SS-EPI. G_{xyz} – gradient difuzního vážení, G_{pe} – gradient fázového kódování, G_{fe} – gradient frekvenčního kódování.

Pokles signálu způsobený T_2^* relaxací se v obraze projeví neostrotí jemných detailů (blurring artifact) a je tak omezeno prostorové rozlišení. Delší přípravná fáze difuzně vážené sekvence (způsobená dobou trvání difuzi kódujících gradientů) v kombinaci s relativně dlouhým načítáním dat prodlužuje echo time (TE). Dlouhý TE se projeví poklesem signálu způsobeným T_2 relaxací. U přístrojů s vyšší hodnotou magnetické indukce jsou všechny výše popsané negativní vlivy na kvalitu zobrazení umocněny, protože s rostoucí hodnotou magnetické indukce se zkracuje T_2 i T_2^* relaxace a na rozhraních materiálů s různou susceptibilitou se tvoří výraznější nehomogenity magnetického pole (roste chyba fáze). Metody prostého zkrácení TE a doby načítání

k-prostoru, které by vedly k redukci výše popsaných negativních vlivů u SS-EPI, jsou díky technickým a fyzikálním omezením vždy kompromisem k dalším parametrům ovlivňujícím kvalitu zobrazení: zvětšení šířky pásma (bandwidth BW) snižuje odstup signál šum (signal-to-noise ratio SNR), snížení hustoty vzorkování ve směru fázového kódování zmenšuje velikost matice (matrix size) [19]. Sofistikovanější řešení používají k redukci popsaných negativních vlivů působících na obraz různé způsoby změny načítání dat k-prostoru. V zásadě se dají rozdělit na metody:

1. Zkracující dobu náběru dat redukcí plochy načtené části k-prostoru např. Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo (HASTE).
2. S různou trajektorií načítání k-prostoru např. Blade (Propeller), Spiral.
3. Se segmentací načítání dat k-prostoru např. Phase encode segmented EPI (interleaved EPI), Readout-Segmented EPI (RS-EPI).

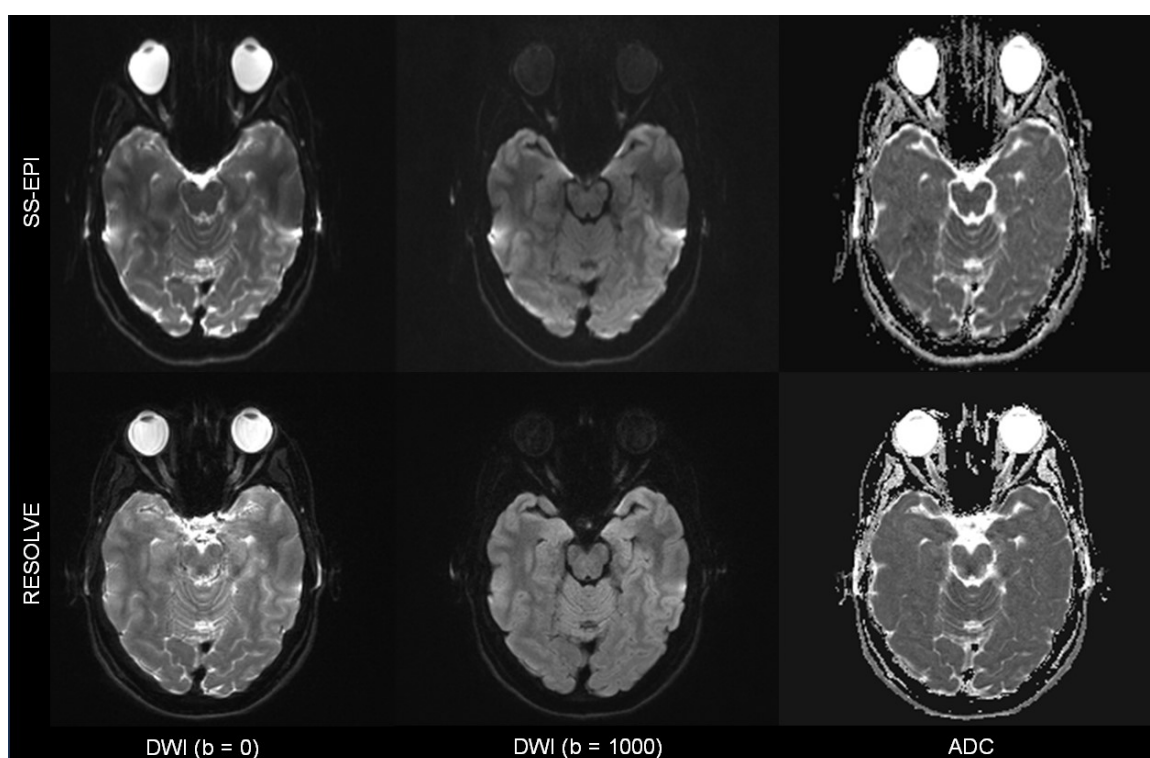


Obr. 5: Trajektorie náběru dat k-prostoru u SS-EPI (jeden RF pulz pro celý k-prostor) a segmentace k-prostoru u techniky RS-EPI (po jednom RF pulzu pro každý segment), k_x je směr frekvenčního kódování, k_y směr fázového kódování.

c) REadout Segmentation Of Long Variable Echo-trains (RESOLVE):

Technika RESOLVE je výsledkem komplexního přístupu řešení problematiky difúzně váženého zobrazení na přístrojích s vyšší hodnotou magnetické indukce. Základem této

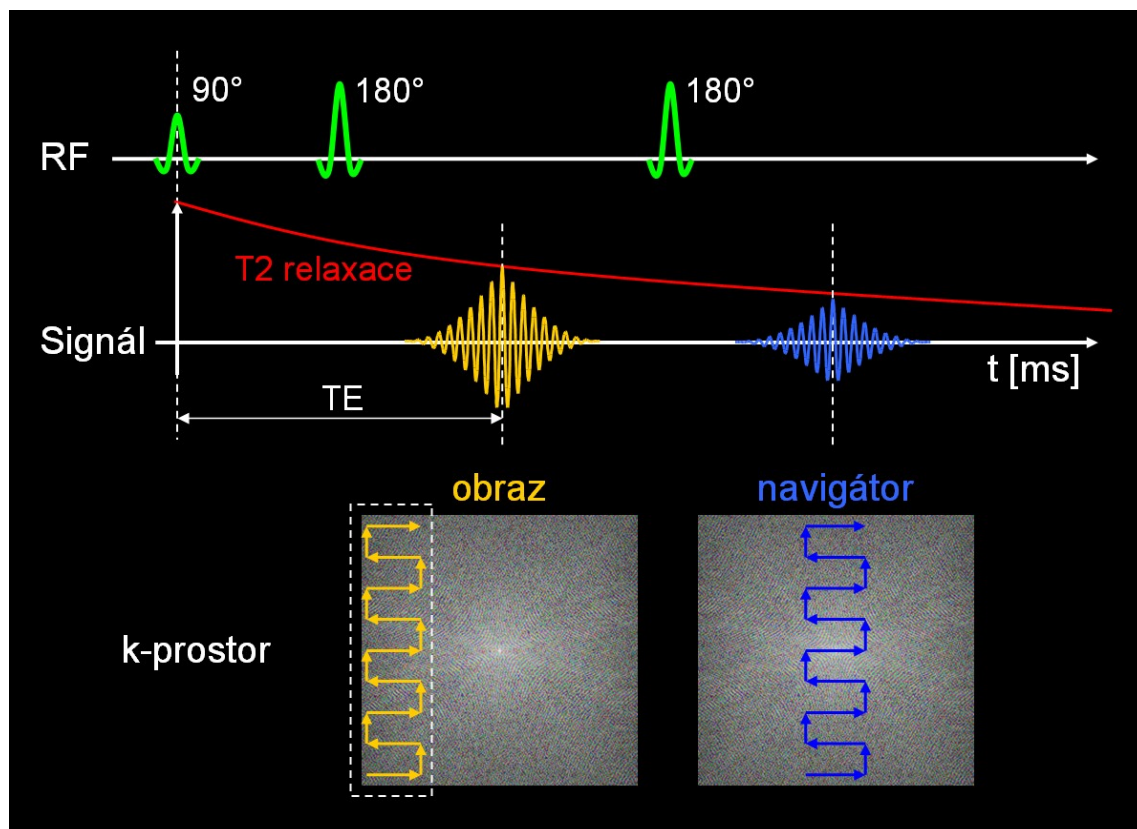
metody je difuzně vážená sekvence s technikou náběru dat RS-EPI. Principem RS-EPI je rozdělení náběru dat k-prostoru jednoho vyšetřovaného řezu na několik segmentů ve směru frekvenčního kódování (obr. 5). Každý segment pokrývá pouze část k-prostoru ve frekvenční oblasti, ale obsahuje kompletní data fázového kódování. Trajektorie náběru dat jednoho segmentu k-prostoru u RS-EPI je v porovnání s trajektorií u SS-EPI kratší a klade menší časové nároky. Díky tomu je možné zkrátit TE sekvence a snížit tak vliv poklesu signálu T2 i T2* relaxací [13, 24]. Kratší trvání náběru dat jednoho segmentu se také zásadně projeví menší chybou fáze a tedy méně významnými geometrickými distorzemi výsledného obrazu (obr. 6).



Obr. 6: Srovnání difuzně váženého zobrazení SS-EPI a RESOLVE na 3T přístroji. Horní řada: geometrické distorze obrazu vedoucí ke změně tvaru lebky a mozku, očních bulbů, nízký signál struktur orbit, oboustranně temporálně hypesignální obrazové artefakty. Dolní řada: ostřejší obraz s minimálními distorzemi a artefakty.

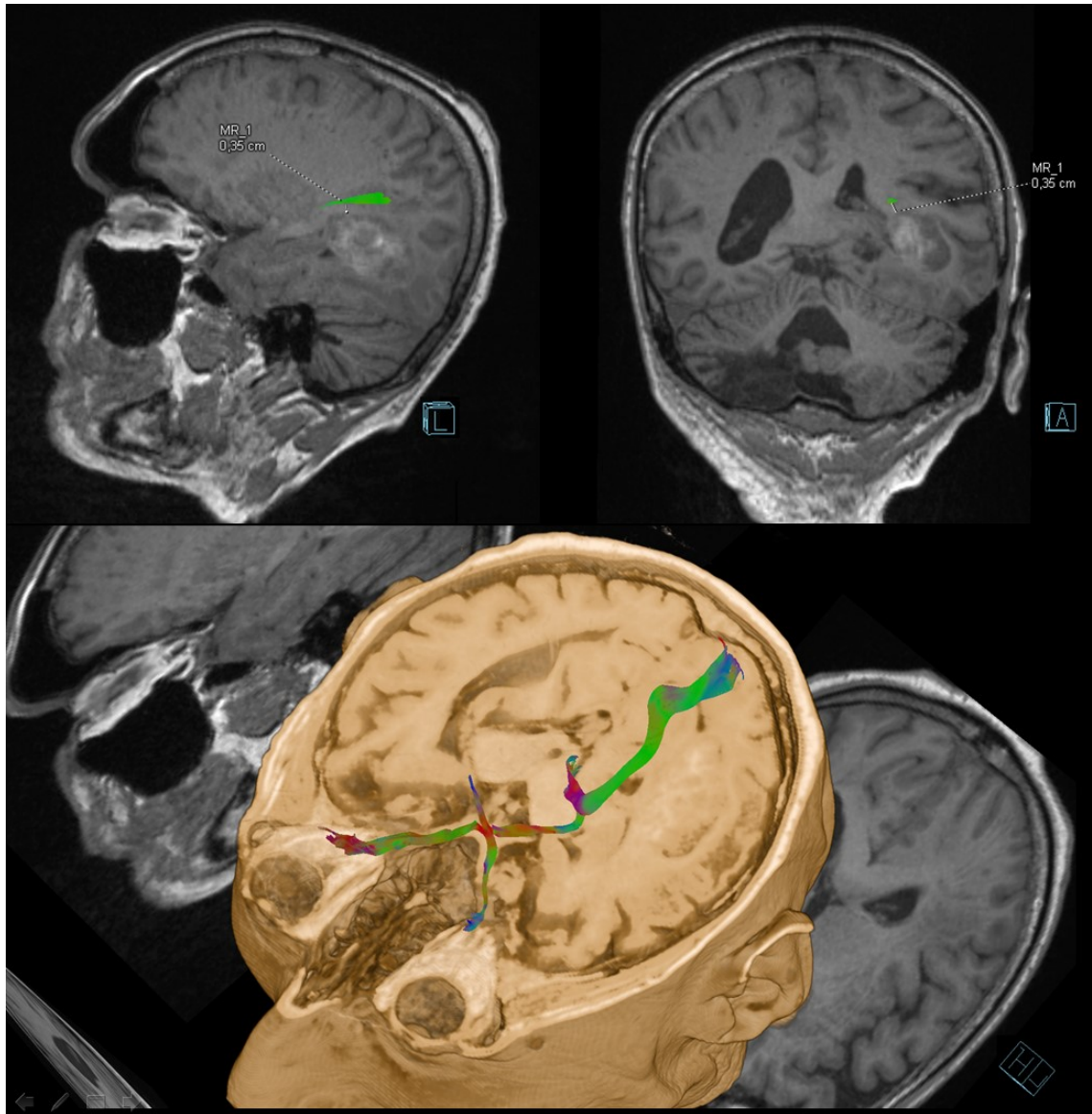
Naproti tomu náběr dat každého jednoho segmentu představuje vlastní běh sekvence difuzního vážení. Počet opakování sekvence (včetně gradientů difuzního vážení) odpovídá počtu segmentů. Doba načtení celého k-prostoru jednoho řezu je tedy u RS-EPI rovna násobku počtu segmentů oproti SS-EPI. Toto celkové prodloužení času zvyšuje u difuzně vážené sekvence s RS-EPI citlivost na fázové chyby způsobené pohybem

vyšetřované tkáně. Pro jejich potlačení se u techniky RESOLVE využívá signál navigátoru [43, 44]. V průběhu sekvence následuje po vzorkování dat obrazového echa každého segmentu k-prostoru druhý refokusační 180° RF pulz k vyvolání druhého echa (již s nižší amplitudou signálu díky T2 relaxaci). Signál druhého echa je využit jako navigátor (obr. 7).



Obr. 7: Zjednodušené schéma sekvence s náběrem dat navigátoru využitelných ke korekcím chyb u techniky RESOLVE.

Gradienty frekvenčního kódování jsou během načítání signálu navigátoru nastaveny tak, aby byl vždy lokalizován do centrálního segmentu k-prostoru bez ohledu na pozici předcházejícího segmentu obrazového. Ve směru fázového kódování je k-prostor navigátoru stejně jako k-prostor obrazu vzorkován v celém rozsahu, pro oba je tedy ve směru fázového kódování splněn Nyquistův-Shannonův teorém.



Obr. 8: Zobrazení tenzoru difuze (DTI) metodou RESOLVE na 3T přístroji u pacienta s tumorem mozku vlevo temporálně. Horní řada: rekonstrukce průběhu optické radiace s měřením její vzdálenosti od tumoru. Dolní řada: 3D rekonstrukce průběhu optické dráhy.

Tato skutečnost vede k matematicky snadnějšímu využití dat navigátoru k dvourozměrné nelineární korekci poškozených dat obrazu [36, 44]. V případě, že jsou obrazová data poškozena pohybovými artefakty do té míry, že není možné je daty navigátoru opravit, disponuje sekvence RESOLVE systémem znovunačtení dat nejvíce poškozených segmentů [40]. Ke zkrácení doby vyšetření je možné použití technik paralelní akvizice dat [14, 23]. Techniku RESOLVE lze použít rovněž v modifikaci vícesměnového difuzního vážené (Mutli-Directional Diffusion Weighted imaging - MDDW) k určení

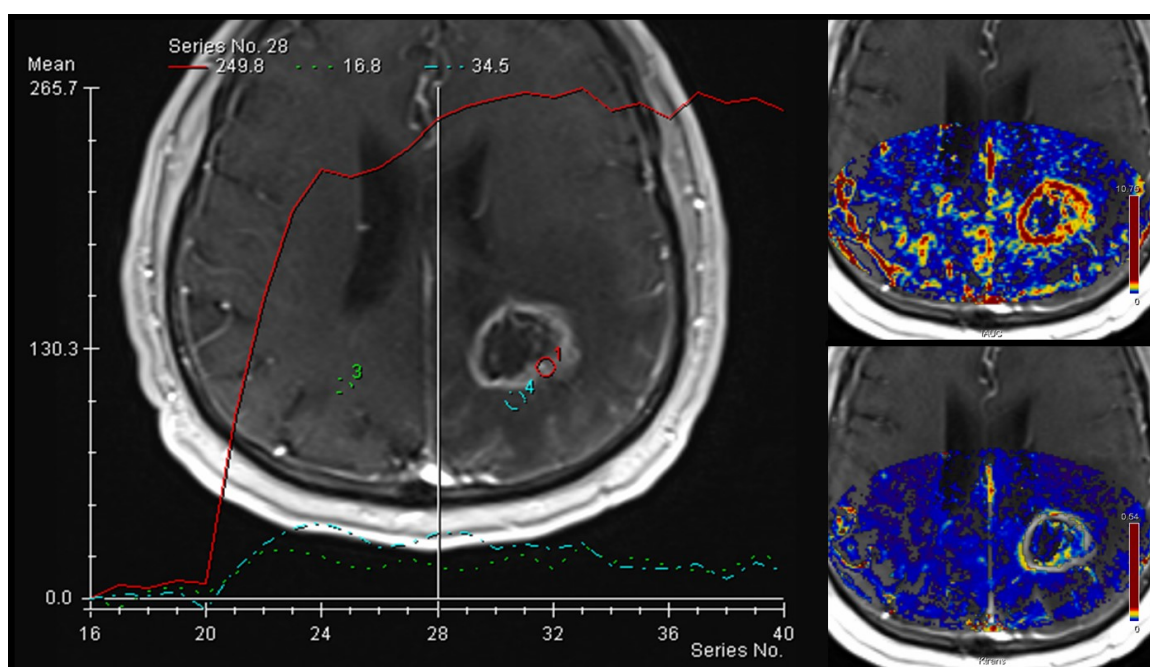
tensoru difuze (Diffusion Tensor Imaging - DTI) a rekonstrukci traktů bílé hmoty - traktografie (obr. 8) [66]. Fúze morfologického zobrazení a traktografie je využitelná na operačních sálech v neurochirurgických navigačních systémech.

2.3.3 Dynamická postkontrastní studie

Záznam časového vývoje signálních charakteristik tkáně po podání bolusu extracelulární kontrastní látky je další metodou, která i při makroskopickém rozlišení zobrazení přináší nepřímo informace o mikrostruktuře tkáně a některých funkčních vlastnostech. Požadavky na toto vyšetření jsou kromě dostatečného prostorového rozlišení a tkáňového kontrastu také časové rozlišení. Dají se použít konvenční perfuzní modely zobrazení mozkové tkáně magnetickou rezonancí využívající T2 efektu gadoliniové kontrastní látky a rychlého načítání dat echoplanární technikou. Druhou možností je využití T1 vážených sekvencí gradientního echa s rychlým akvizičním časem, jimiž lze v časovém rozmezí od podání bolusu kontrastní látky do ustálené distribuce získat sady obrazů, pomocí kterých je možné lépe hodnotit a kvantifikovat některé farmakodynamické parametry důležité pro hodnocení nádorové tkáně. V současnosti je možné využít T1-vážených sekvencí spoiled-gradient echo VIBE (volume interpolated breath hold examination) s akvizicí 20 až 30 sérií v prvních minutách od aktuálního okamžiku intravenózní aplikace kontrastní látky s kontinuálním navázáním jednotlivých akvizicí za sebou, nebo s využitím v centru k-prostoru překrývajících se datových akvizicí Twist, Twist-VIBE apod., časové rozlišení těchto sekvencí se pohybuje mezi 4 až 6 sekundami. Standardizovaná aplikace kontrastní látky pomocí automatického injektoru je zásadní pro následnou analýzu zobrazení. Gadoliniová kontrastní látka je aplikována v dávce 0,1 mmol/kg hmotnosti, průtokem 1,5–2 ml/sec a proplachem 50 ml fyziologického roztoku. Výhodná může být kontrastní látka s vyšší koncentrací (1 molární gadobutrol) nebo vyšší relaxivitou (gadobenat dimeglumin), aby docházelo k výraznějším změnám signální intenzity v čase se strmější bolusovou křivkou.

Přesuny cirkulujících tekutin v tkáni závisí na řadě vzájemně provázaných dějů [64, 73]. Primárně je to přísun krve do tkáně, tedy přítok tepenným řečištěm a průtok kapilárami, důležitým parametrem je úhrnný objem cévního řečiště v daném objemu, dalším výměna tekutiny mezi intravaskulárním extracelulárním a extravaskulárním extracelulárním prostorem (tj. mezi krevní plasmou a tkáňovým mokem) závisící na permeabilitě cévní

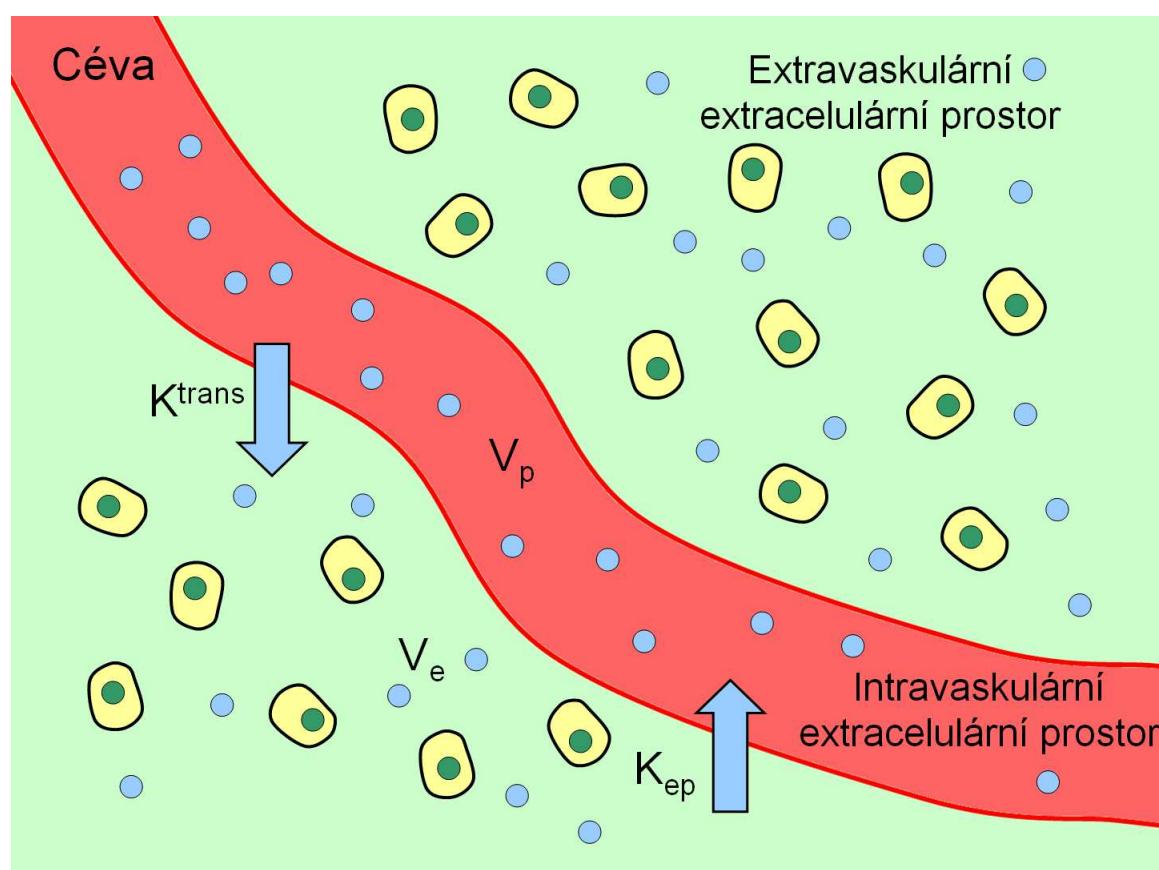
stěny (ebeny. Porušenosti či absence hematoencefalické bariéry), objemu extravaskulárního extracelulárního prostoru a jeho mikrostruktury (stroma). Základním a nejjednodušším vyjádřením dynamického děje je vizualizace průběhu křivky sycení, buď jako relativní hodnoty (obr. 9) nebo s využitím matematických modelů ve formě kalkulované koncentrace podané kontrastní látky (nutným předpokladem je specifikace kontrastní látky, zvláště s ohledem na velikost molekuly). Strmost nárůstu koncentrace kontrastní látky informuje o stavu vaskularizace tkáně. Tato vlastnost je napříč různými druhy tumorů a jejich gradingu výrazně variabilní, Uplatní se proto v primární diagnostice a hodí se i pro srovnávací vyšetření před léčbou a po ní.



Obr. 9: *Dynamická postkontrastní studie mozku s glioblastomem. Vlevo měřené křivky změny intenzity signálu v tkáni tumoru, v blízké bílé hmotě a kontralaterálně ve zdravé bílé hmotě. Vpravo fúze barevných map vypočítaných perfuzních parametrů a morfologického zobrazení, nahoře parametr $iAUC$, dole K^{trans} .*

Kromě pouhého vizuálního hodnocení tvaru křivky kontrastního sycení je možné použít ke snazšímu srovnání semikvantitativní parametry: integrál plochy pod iniciální částí křivky sycení (initial area under curve - $iAUC$), čas do dosažení maxima (time to peak - TTP). S aplikací farmakokinetických modelů, nejčastěji Toftsův dvoukompartmentový model (obr. 10), jsou kalkulovány parametry [64]: přenosová rychlostní konstanta z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního

extracelulárního prostoru (transfer constant – K^{trans}), objem extravaskulárního extracelulárního prostoru (extravascular extracellular volume fraction – V_e), přenosová konstanta z extravaskulárního extracelulárního prostoru zpět do vaskulárního extracelulárního prostoru – K_{ep}), případně s využitím druhé generace modelů parametry další. Kalkulované parametry lze ve formě barevných map zobrazit ve fúzi s morfologickým zobrazením (obr. 9).



Obr. 10: Schéma Toftsova dvoukompartimentového modelu, modře vyznačena kontrastní látka a její přesuny mezi plazmou a tkáňovým intersticiem.

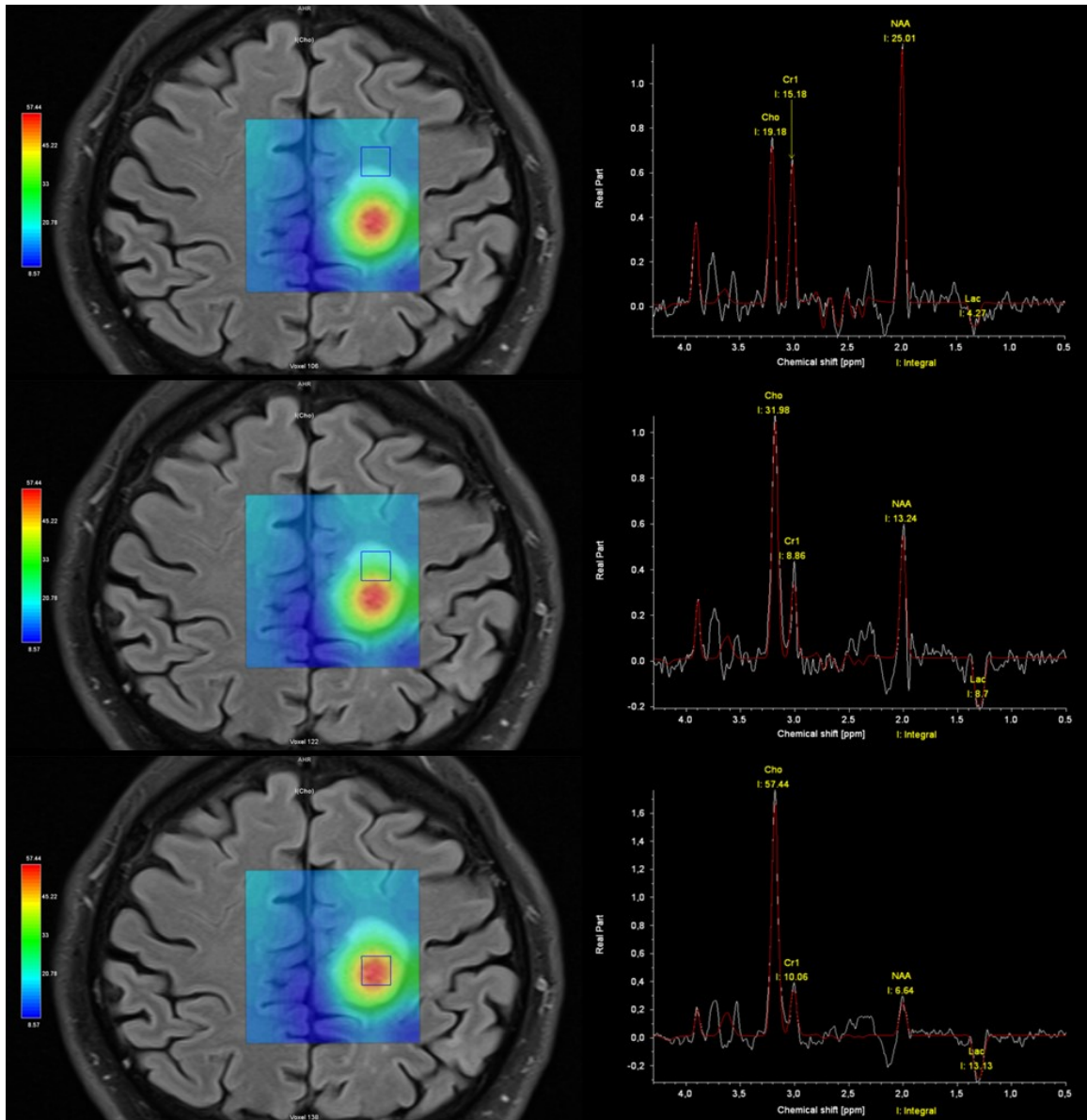
Obečně platí, že maligní, vysoce buněčné tumory vykazují strmý nárůst křivky sycení (tedy i vysokou hodnotu $iAUC$) následovaný různě rychlým vymýváním kontrastní látky a zvýšenou hodnotu K^{trans} . Méně buněčné tumory s tvorbou stromatu, benigní tkáň a zvláště vazivová tkáň nahrazující tumory při terapii vykazují pozvolna narůstající křivku sycení a menší hodnoty K^{trans} [76]. Specifickou problematikou je hodnocení parametrů perfuze a permeability v mozkové tkáni, kdy je nutné zohlednit neprostupnost neporušené hematoencefalické bariéry pro kontrastní látku, nebo naopak její narušení patologickým procesem či úplné chybění [8, 27, 67, 68, 69].

2.3.4 MR spektroskopie

Spektroskopie pomocí magnetické rezonance zůstává nadále jedinou metodou schopnou sledovat koncentraci některých metabolitů v tkáních *in vivo*, selektivně, neinvazivně a nedestruktivně jako součást multiparametrické MR tumorů mozku [15, 76]. Rutinně se v klinické praxi využívá vodíková spektroskopie, další prvky s lichým nukleonovým číslem ^{13}C , ^{31}P jsou experimentální.

Principem metody je chemický posun (chemical shift), kdy protony vodíku vykonávají svůj precesní pohyb s mírně rozdílnou frekvencí podle molekuly v níž jsou vázáni. Projevuje se zde efekt stínění molekuly, která vodíky obklopuje a snižuje tak magnetickou indukci vnějšího magnetického pole působícího na proton vodíku. Přesná analýza frekvencí měřených signálů umožňuje zobrazit frekvenční spektrum tkáně a v něm identifikovat některé metabolity a podle amplitudy jejich signálu stanovit jejich relativní koncentraci. Schopnost odlišení více metabolitů ve spektru roste s hodnotou magnetické indukce, neboť velikost magnetické indukce je přímo úměrná šířce frekvenčního pásma, do kterého se naměřené spektrum rozprostře.

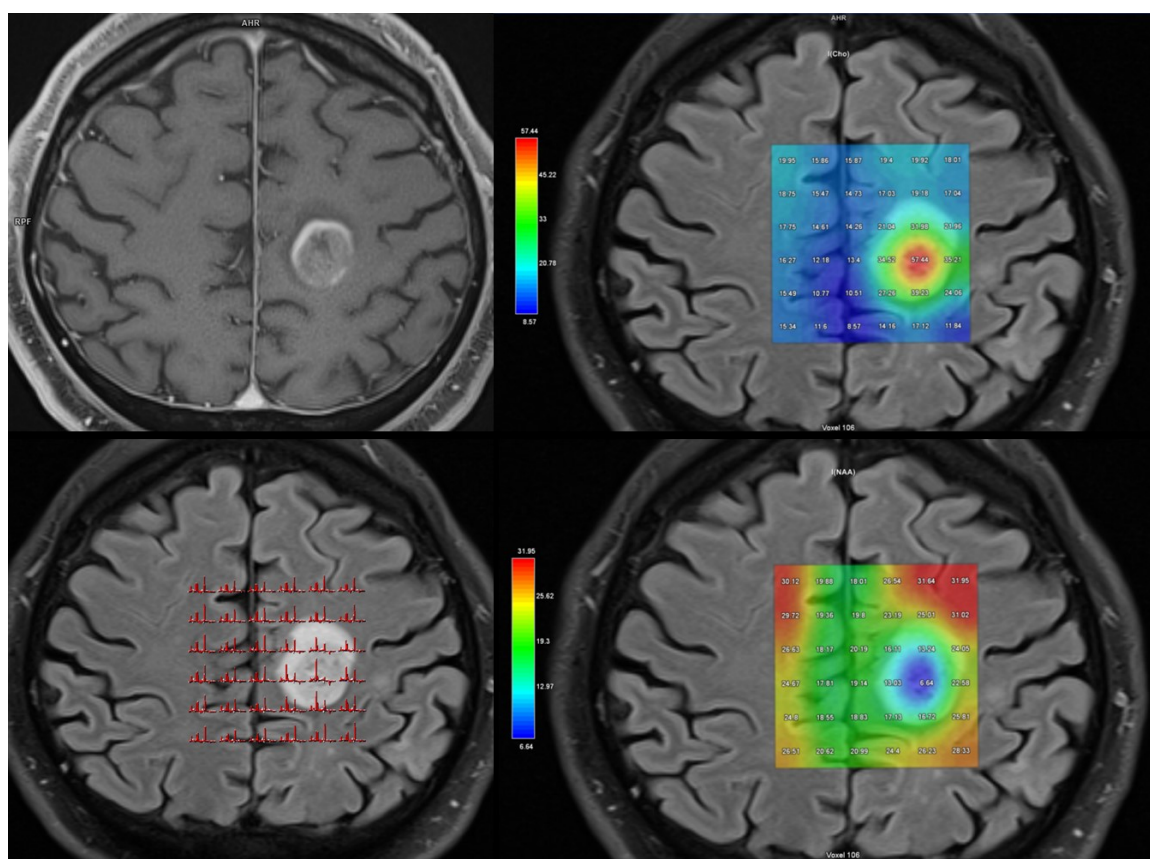
Pro potřeby neuroonkologické problematiky je hlavním sledovaným metabolitem cholin (Cho), na jehož signálu ve spektru na pozici 3,22 ppm (parts per milion) se podílí nejen samotný cholin, ale i směs sloučenin cholinu (fosfocholin, glycerofosfocholin a fosfatidylcholin). Koncentrace sloučenin cholinu ve tkáni je ukazatelem zvýšeného membránového a fosfolipidového metabolismu a také vysoké celularity. Hodnota úhrnné koncentrace cholinu obecně pozitivně koreluje s gradingem tumorů (buněčnost, proliferace, dediferenciace) [27]. U nehomogenních tumorů přináší spektroskopie možnost cílené biopsie. Cholin však není parametr specifický pouze pro tumory a k nárůstu jeho koncentrace dochází nejen v oblastech zvýšené buněčné proliferace, ale i destrukce.



Obr. 11: V levém sloupci glioblastom v precentrálním gyru levé mozkové hemisféry T2 FLAIR vážené zobrazení ve fúzi s barevnou mapou koncentrace cholinu a s vyznačením konkrétního voxelu, v pravém sloupci příslušná spektra označených voxelů. V centru tumoru je nejvyšší koncentrace cholinu a laktátu a nejnižší koncentrace N-acetylaspartátu.

V některých orgánech se při hodnocení s výhodou užívá poměr koncentrací cholinu a dalších metabolitů specifických pro danou tkáň. V mozku je to N-acetylaspartát (NAA) na pozici 2,02 ppm, který je neuronovým markerem a snížení jeho koncentrace odpovídá poškození neuronů. Dalším sledovatelným metabolitem je laktát (Lac) na pozici 1,33 ppm, který je markerem anaerobní glykolýzy a společně s nízkou hodnotou ADC spolehlivě detekuje mozkovou ischemii. Zvýšení podílu laktátu ve spektru v tumoru

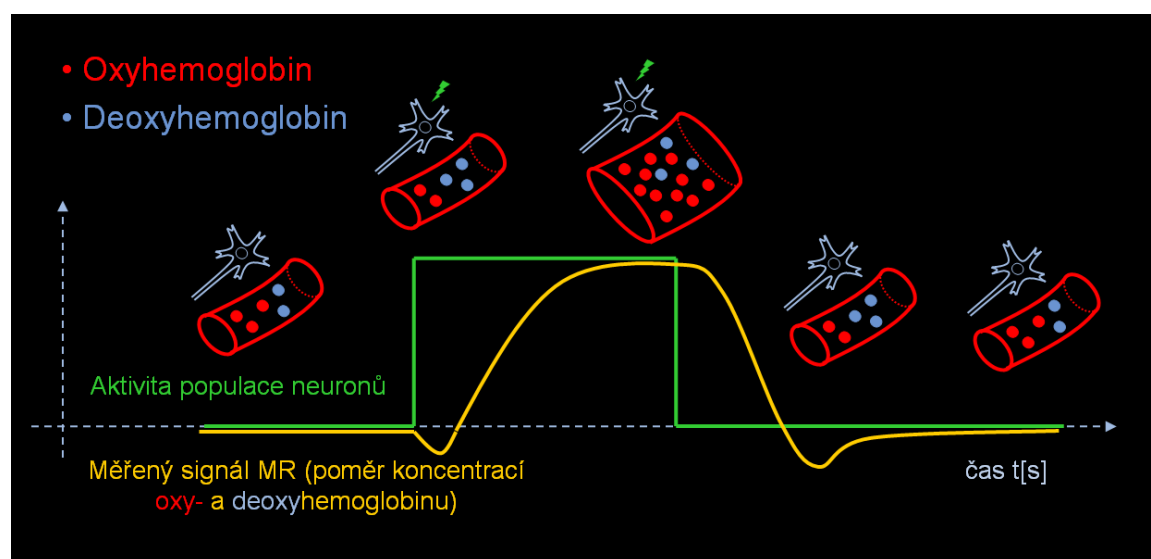
ukazuje na přítomnost hypoxické adaptace v nádorové tkáni a nepřímou tak ukazuje na vzrůstající pravděpodobnost rezistence tkáně k chemoterapii a radioterapii [33]. Zvýšený poměr Lac/Cho společně s nižšími hodnotami perfuzních parametrů zvyšuje senzitivitu i specifitu při odlišení poradiační nekrózy mozku od rekurence glioblastomu [27]. Myo-inositol s pozicí na 3,5 ppm jako prekurzor fosfatidylinositolu – hlavního fosfolipidu, který obsahuje inositol bývá zvýšen v nízkostupňových gliomech a gliových reakcích, naopak jeho snížení je patrné v glioblastomu [15, 38]. Informace spektrální analýzy mají v diagnostice tumorů obecně komplementární funkci a je nutné je důsledně korelovat s ostatními parametry. Výsledné hodnoty získané MR spektroskopii je možné znázornit ve formě spekter pro jednotlivé voxely, nebo formou barevných map koncentrací vybraných metabolitů ve fúzi s morfologickým zobrazením (obr. 11, 12) [8, 68].



Obr. 12: Glioblastom v precentrálním gyru levé mozkové hemisféry. Nahoře vlevo T1 vážené zobrazení s potlačením signálu tuku po podání kontrastní látky, vlevo dole T2 FLAIR vážené zobrazení s fúzí spekter v jednotlivých měřených voxelech, v pravém sloupci T2 FLAR vážené zobrazení s fúzí barevné mapy koncentrace cholinu nahoře a N-acetylaspartátu dole, oba obrázky v měřených voxelech s číselně vyjádřenou úhrnnou koncentrací příslušného metabolitu.

2.3.5 Funkční MR mozku

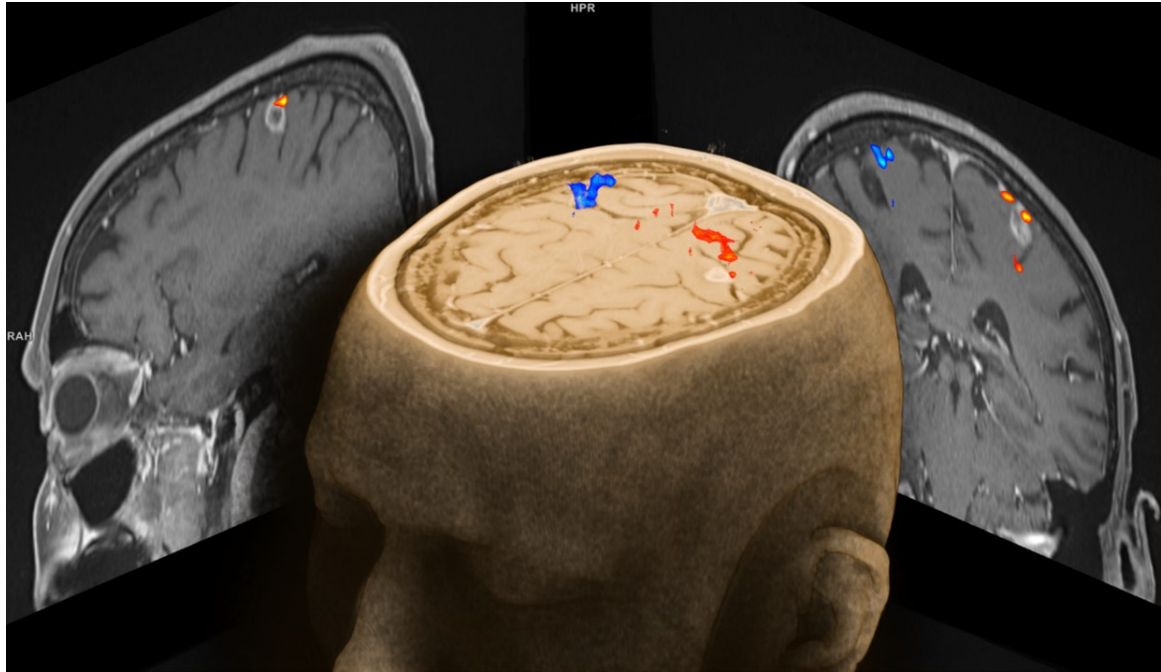
Mapování funkce určitých částí mozku pomocí magnetické rezonance je založeno na sledování změn lokálního prokrvení mozku, ke kterým dochází v místech mozkové aktivity. Oxyhemoglobin je diamagnetický, nezpůsobuje změny v magnetickém poli a neovlivňuje tak měřený signál protonů vodíku v kolující krvi. Naproti tomu deoxyhemoglobin je paramagnetický, lokálně způsobuje zesílení magnetického pole a tím jeho drobné nehomogenity, které vedou k poklesu měřeného signálu protonů vodíků v T2* váženém zobrazení vlivem efektu susceptibility. V oblastech mozku, které vykazují bazální aktivitu je určitý poměr koncentrací oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. V lokalitách, kde jsou neurony aktivované, dochází s několikasekundovou latencí po aktivaci k výraznému nárůstu prokrvení vlivem dilatace cév a zvýší se zde koncentrace oxyhemoglobinu vůči deoxyhemoglobinu (obr 13).



Obr. 13: Schéma časového záznamu aktivace populace neuronů, změn krevní perfuze jejich okolí, změn koncentrací oxy- a deoxyhemoglobinu a odpovídajících změn měřeného signálu pomocí magnetické rezonance.

Signální rozdíly dané změnami poměrů koncentrací oxy- a deoxyhemoglobinu jsou měřitelné a statisticky se vyhodnocují. Tato metoda funkčního zobrazení se nazývá BOLD (blood oxygen level dependent). Výsledkem je zobrazení map s mozkovou aktivitou, které je možné fúzovat s morfologickým zobrazením a získané informace

využít k předoperačnímu plánování výkonu, event. přímo na operačním sále v neurochirurgickém navigačním systému (obr. 14). Hlavním přínosem funkčního zobrazování mozku jsou topograficko-anatomické vztahy s patologickou tkání.



Obr. 14: Ukázka fúze morfologického zobrazení mozku včetně 3D modelu hlavy s oblastmi aktivací při mapování motorických center pravé ruky (červeně) a levé ruky (modře). V těsné blízkosti motorických center pravé ruky je metastáza.

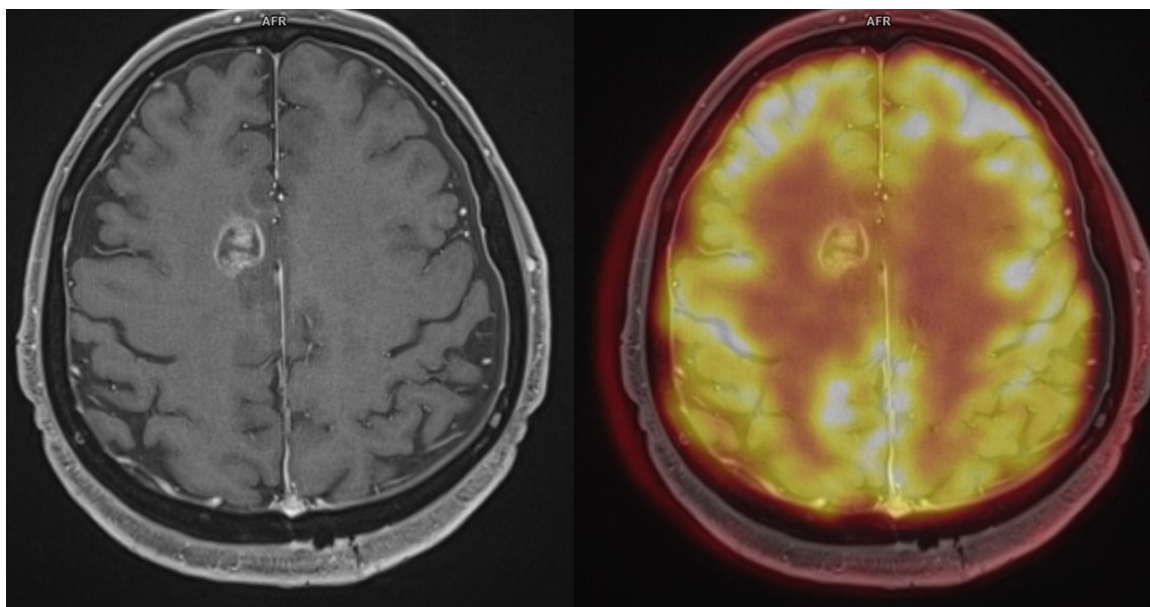
2.4 Zobrazování hybridními metodami

Pojem hybridní zobrazovací metoda je vyhrazený technice vyšetření, která vzniká spojením radiodiagnostické vyšetřovací metody s metodou nukleární medicíny. Pro oblast vyšetření tumorů mozku je nejlépe využitelná kombinace vyšetření magnetickou rezonancí s pozitronovou emisní tomografií (MR/PET). V tomto spojení lze využít všechny výhody multiparametrického vyšetření tkání magnetickou rezonancí, tak jak bylo uvedeno v předchozí kapitole, navíc doplněné dalším parametrem molekulárního zobrazení pomocí PET. Základem pozitronové emisní tomografie je aplikace radiofarmaka do krevního oběhu a následné sledování jeho distribuce závisící na perfuzních parametrech, permeabilitě cévní stěny, úrovni metabolismu a tkáňové specificitě. Radiofarmakum je látka obsahující nosič, obvykle analog látky účastnící se metabolismu tkání a k němu připojený radionuklid. V případě PET je použitý radionuklid (β^+ zářič) uvolňující pozitrony, které mají velmi krátkou dráhu letu a časně anihilují s elektrony za vzniku záření gama letícího z místa anihilace dvěma opačnými směry. Takto vznikající gama záření je detekováno metodou koincidence, díky níž je s výrazně vyšší přesností určeno místo anihilace a tím s vyšším prostorovým rozlišením určena distribuce radiofarmaka v tělesných tkáních. Koncentrace radiofarmaka v různých tkáních závisí na použitém nosiči.

Pro vyšetřování tumorů mozku je využíváno radiofarmakum ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (^{18}F -FDG) fungující jako marker aerobního energetického metabolismu. V mozkové tkáni je ^{18}F -FDG akumulována v šedé hmotě mozkové a úroveň akumulace se zvyšuje s neuronální aktivitou. Vyšší úroveň akumulace ^{18}F -FDG než v šedé hmotě mozkové bývá pozorována vzácně a to hlavně u výrazně nediferencovaných, rychle rostoucích agresivních tumorů (obr. 15) [6, 30].

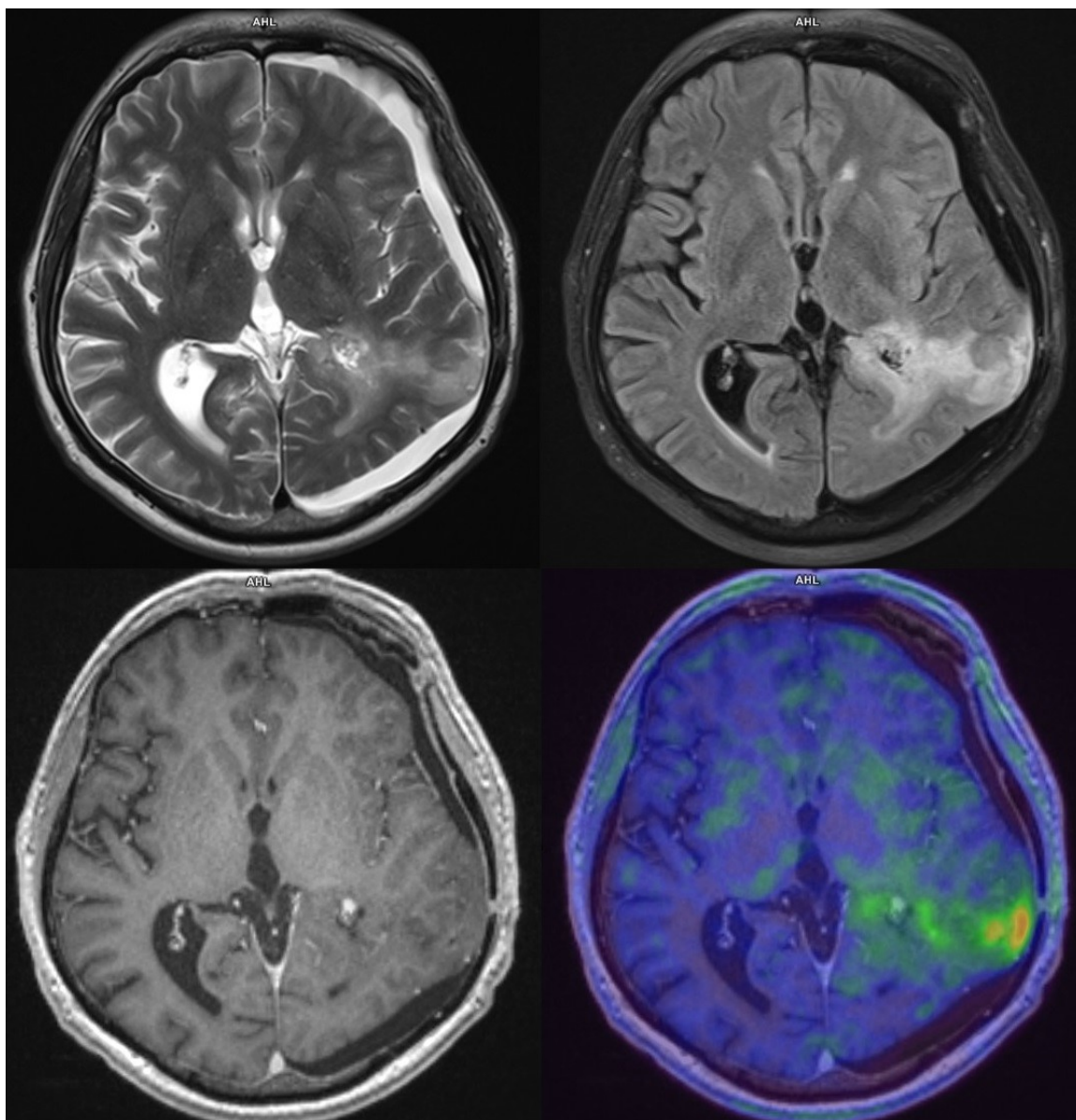
^{18}F -fluorthymidin (^{18}F -FLT) je marker proliferační aktivity buněk, je analogem deoxynukleosidu thymidinu, který je stavební součástí řetězce DNA. Akumuluje se ve tkáních, kde dochází ke zvýšené syntéze DNA, tedy k dělení buněk, proto se také označuje jako nádorově specifické radiofarmakum. Neporušenou hematoencefalickou bariérou ^{18}F -FLT prochází až po konjugaci s glukuronidem v játrech, proto jeho distribuce v tumorech mozku závisí nejen na úrovni proliferační aktivity, ale současně také na porušenosti hematoencefalické bariéry [37]. V oblasti s porušenou

hematoencefalickou bariérou umožňuje detekovat v nehomogenním tumoru místo nejvhodnější k odběru biopsie, u low grade neuroepiteliálních tumorů pak místo s potenciálním upgradem [9, 10, 11].



Obr. 15: Na levém obrázku je nepravidelně prstenčité se kontrastně sytící ložisko glioblastomu v T1 váženém zobrazení ve frontálním laloku pravé mozkové hemisféry, na obrázku vpravo je fúze stejného morfologického zobrazení s barevnou mapou úrovně akumulace ^{18}F -FDG, která je v glioblastomu zvýšená.

^{18}F -fluorethyltyrosin (^{18}F -FET) je markerem proteosyntézy, jeho výhodou je průnik neporušenou hematoencefalickou bariérou a jeho akumulace i v oblastech low grade neuroepiteliálních nádorů, díky tomu je využitelný v upřesnění diferenciálně diagnosticky obtížných nálezů a stanovení rozsahu postižení mozku infiltrujícím nádorem i v místech s neporušenou hematoencefalickou bariérou, kde nedochází ke kontrastnímu sycení (obr. 16) [9, 10].



Obr. 16: Ukázka rezidua difuzního astrocytomu vlevo v angulárním gyru. V horní řadě vlevo je T2 vážené zobrazení, vpravo T2 vážené zobrazení s potlačením signálu likvoru, v dolní řadě vlevo T1 vážené zobrazení po podání kontrastní látky bez průkazu poruchy hematoencefalické bariéry, tedy bez kontrastního sycení, vpravo barevná mapa úrovně akumulace ^{18}F -FET ve fúzi s morfoloickým zobrazením ukazuje akumulaci ^{18}F -FET v ložisku rezidua tumoru i bez defektu hematoencefalické bariéry.

3 Vlastní výzkumná činnost

3.1 Cíl práce

Na souboru pacientů s diagnostikovaným tumorem mozku, kteří podstoupí vyšetření či soubor vyšetření pomocí magnetické rezonance určit význam a přínos zobrazovací modalit pro strategii plánování a provedení operačního výkonu, případně jiného postupu. Ověřit možnosti zobrazovací metody v oblasti užší diferenciální diagnostiky tumorů mozku v korelaci s patologicko-anatomickými nálezy.

3.2 Metodika

Výzkumná činnost byla s ohledem na aktuálnost tématu zaměřena na problematiku dvou hlavních oblastí:

A) Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty - možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz: prospektivní sledování a porovnání dat skupin vyšetření provedených v rámci našeho pracoviště.

B) Zobrazovací charakteristiky pacientů s lymfomem mozku se zaměřením na korelaci CT a MR nálezů: analýza a porovnání částečně retrospektivně získaných dat skupiny pacientů vyšetřených v rámci našeho pracoviště.

3.2.1 Soubor pacientů

A) Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty - možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz:

Skupina 98 dospělých pacientů (40 muži, 58 ženy) s mediánem věku 65 (35 – 84) let s histopatologicky potvrzeným glioblastomem (n = 67) nebo mozkovou metastázou (n = 31) karcinomu plic (n = 12), maligního melanomu (n = 9), karcinomu prsu (n = 5), kolorektálního karcinomu (n = 2), karcinomu ledviny (n = 2) a leiomyosarkomu (n = 1).

Před chirurgickým výkonem podstoupil každý pacient vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) v našem centru v období roku 2012 až 2017. Pacienti bez zřejmých kontrastně se sytících lézí a nebo s akutním zakrvácením do lézí nebyli do analýzy zařazeni.

B) Zobrazovací charakteristiky pacientů s lymfomem mozku se zaměřením na korelaci CT a MR nálezů:

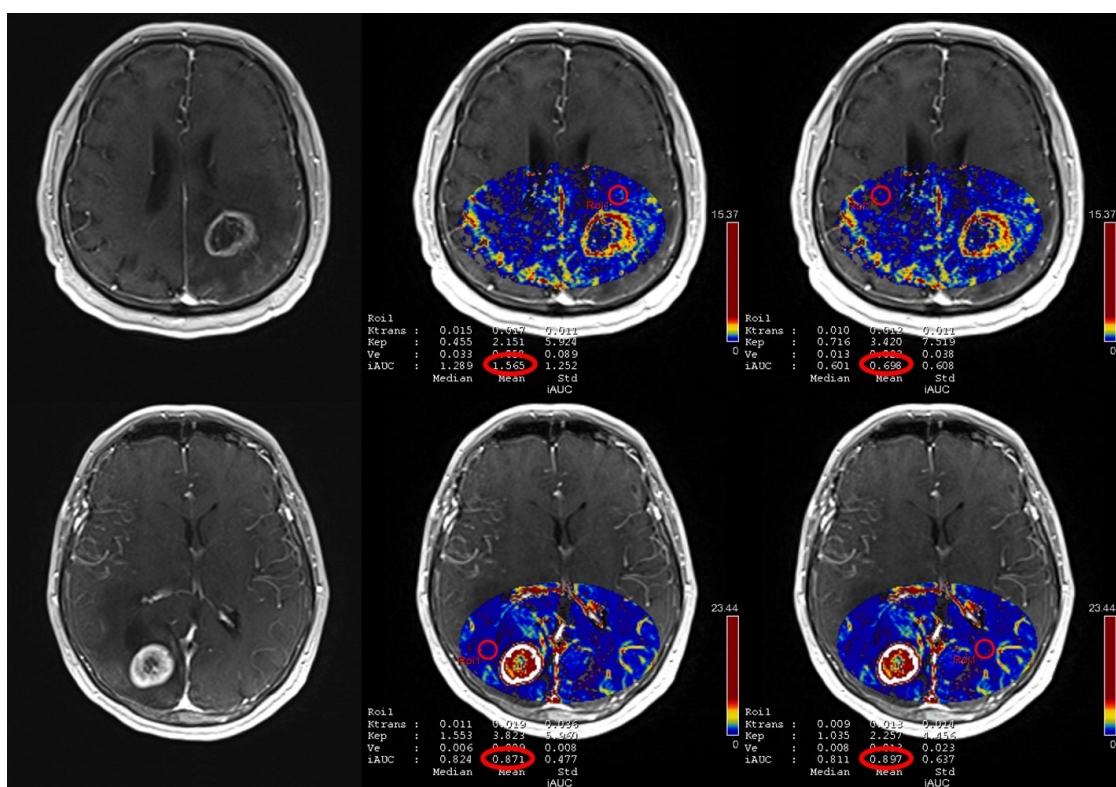
Skupina 36 pacientů s ložiskovým lymfomovým postižením mozku, u kterých bylo realizováno CT a/nebo MR vyšetření v období roku 2005-2017. Medián věku byl 60 (42-82) let a zastoupení mužů bylo 18/36 (50%). Histologicky byl z patologické tkáně mozku odečten infiltrát difúzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) u 30/36 (83,33%) případů, mantle cell lymfom (MCL) u 1/36 a B-Non-hodgkinský lymfom blíže nespecifikovaný u 1/36 pacientů. U 2/36 (5,56%) pacientů byla diagnóza stanovena s ohledem na klinické souvislosti, charakteristiky výsledků zobrazovacích vyšetření a na podkladě histologického vyšetření uzliny a odpovídala systémovému DLBCL a MCL lymfomu se současným postižením mozku. U 2/36 pacientů s původně systémovým DLBCL byla diagnóza recidivy lymfomu s izolovaným postižením mozku stanovena čistě na základě korelací klinických souvislostí, léčebné odpovědi a charakteristik výsledků zobrazovacích vyšetření, když odběr biopsie k verifikaci byl značně rizikový v obou případech z důvodu lokalizace tumoru nebo stavu pacienta. Vyloučeni byli pacienti, u kterých byla prokázána pouze infiltrace mozkových plen a také pacienti s extracerebrálním, ale jinak intrakraniálním postižením.

3.2.2 Technika zpracování dat

A) Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty - možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz:

Vyšetření byla provedena na 3T-MR (Skyra, Siemens, Erlagen, Germany) s použitím 20 kanálové „phased-array“ hlavové cívkou. Standardní vyšetřovací protokol zahrnoval transverzální T2 vážené TSE (turbo spin echo) zobrazení, transverzální T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) vážené zobrazení, sagitální T1 SE (spin echo) vážené zobrazení a transverzální difúzně vážené DWI (diffusion weighted imaging). Dynamická postkontrastní studie DCE (dynamic contrast enhanced) byla provedena po i.v. podání

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



Obr. 17: Zobrazení glioblastomu (horní řada) a metastázy karcinomu prsu (dolní řada); T1 VIBE zobrazení s kontrastním syčením prstenčitých lézí (nalevo), T1 VIBE fúze s mapou iAUC s ROI lokalizací peritumorálně (uprostřed) a kontralaterálně ve zdravé bílé hmotě (napravo).

Kvantitativní perfuzní analýza byla kalkulována s využitím programu Tissue 4D syngo (Siemens). Hodnoty parametru iAUC (initial area under the curve) – dominantně reprezentuje vaskularizaci a parametru K^{trans} (transfer constant) – dominantně reprezentuje permeabilitu, byly měřeny v kruhové oblasti zájmu ROI (region of interest) o průměru 10 mm s lokalizací v peritumorální bílé hmotě se vzdáleností 5 mm mezi hranicí ROI a hranicí kontrastně se sytící léze, přičemž ROI byla volena tak, aby

nezahrnovala šedou hmotu mozkovou a žádnou viditelnou cévu. Naměřené hodnoty v peritumorózní ROI byly dány do poměru (normalizovány) s hodnotami naměřenými na stejném řezu, ale v oblasti ROI v nepostižené zdravé bílé hmotě kontralaterální hemisféry (obr. 17) a tyto poměrné relativní (normalizované) hodnoty iAUC a K^{trans} byly následně statisticky analyzovány. Normální signální charakteristiky zdravé nepostižené kontralaterální oblasti bílé hmoty byly verifikovány kontrolou zobrazení všech sekvencí MR protokolu.

B) Zobrazovací charakteristiky pacientů s lymfomem mozku se zaměřením na korelaci CT a MR nálezů:

CT vyšetření bylo realizováno na přístroji Sensation 64 a Somatom Definition Dual Source (Siemens, Erlagen, Německo). U 31/36 bylo provedeno nativní vyšetření, u 23 z nich navíc vyšetření po intravenózním podání kontrastní látky iomeprol (Iomeron 350, Bracco, Milano, Itálie). MR vyšetření bylo realizováno na přístroji Avanto 1,5T (Siemens, Erlagen, Německo), nebo na přístroji 3T-MR (Skyra, Siemens, Erlagen, Germany). U 30/36 sestával protokol vyšetření z T2 vážených obrazů rychlého spinového echa (TSE T2) v axiální rovině, T2 vážených sekvencí s potlačením signálu vody (T2 FLAIR) v axiální rovině, T1 vážených sekvencí spinového echa (T1 SE), nebo T1 vážených sekvencí gradientního echa (T1 FLASH 2D) v sagitální rovině. U 29/36 navíc vyšetření po intravenózním podání kontrastní látky dagobenát dimeglumin (Multihance, Bracco, Milano, Itálie) T1 váženými obrazy spinového echa (T1 SE MTC) a rychlými T1 váženými sekvencemi T1 FLASH 3D, nebo T1 váženými sekvencemi gradientního echa T1 FLASH 2D a T1 STARVIBE 3D s potlačením signálu tuku, vše v axiální rovině. U 21/36 navíc difuzně vážené obrazy s b faktory 0, 500 a 1000 s/mm² s výpočtem map aparentního difuzního koeficientu (ADC). Vyšetření CT i MR bylo provedeno u 25/36 pacientů.

3.2.3 Statistické vyhodnocení

Kromě základních deskriptivních metod byly statistické analýzy provedeny s využitím unpaired *t*-testu statistického programu GraphPad InStat (GraphPad Software), rozdíly mezi skupinami byly testovány na hladině významnosti 95% a hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné rozdíly.

3.3 Výsledky

A) Dynamické postkontrastní T1 zobrazení 3T-MR peritumorální bílé hmoty - možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz:

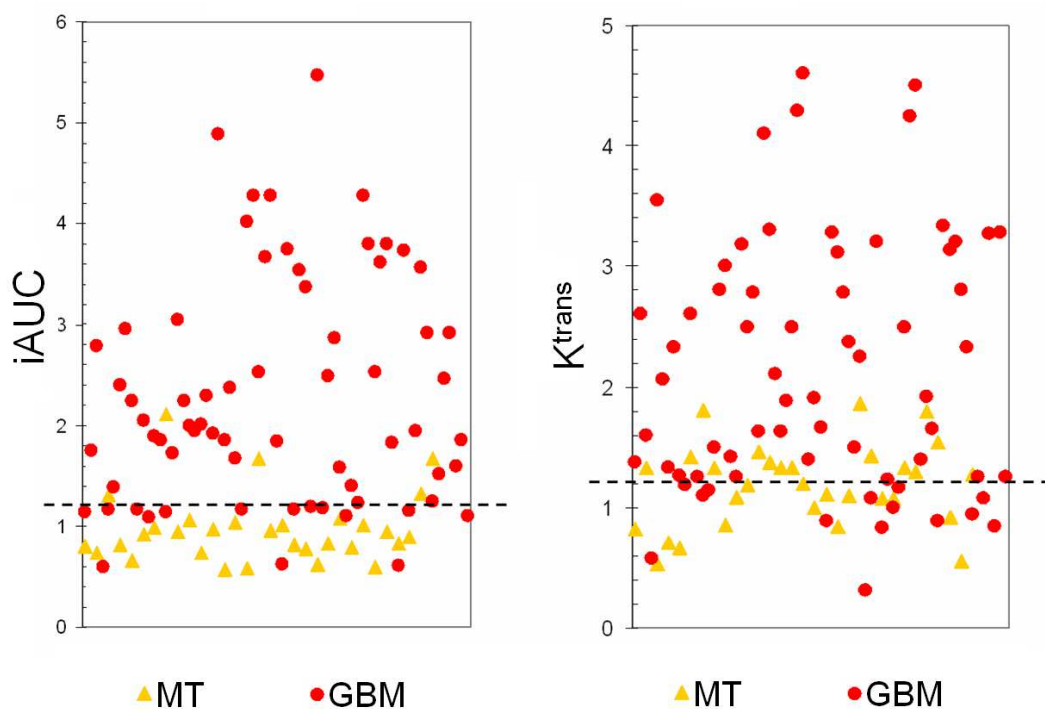
iAUC a K^{trans} byly většinou zvýšené v peritumorální oblasti glioblastomů. V případě metastáz byly iAUC a K^{trans} většinou lehce sniženy nebo obdobné k absolutním hodnotám z kontralaterálních nepostižených zdravých oblastí bílé hmoty (obr. 18 a 19), tabulka 3.1 a v příloze na straně 65 - 67 tabulka 5.1 a 5.2.

Tabulka 3.1 - Popisná statistická data vypočítaných relativních (normalizovaných) hodnot iAUC a K^{trans} u glioblastomů a metastáz

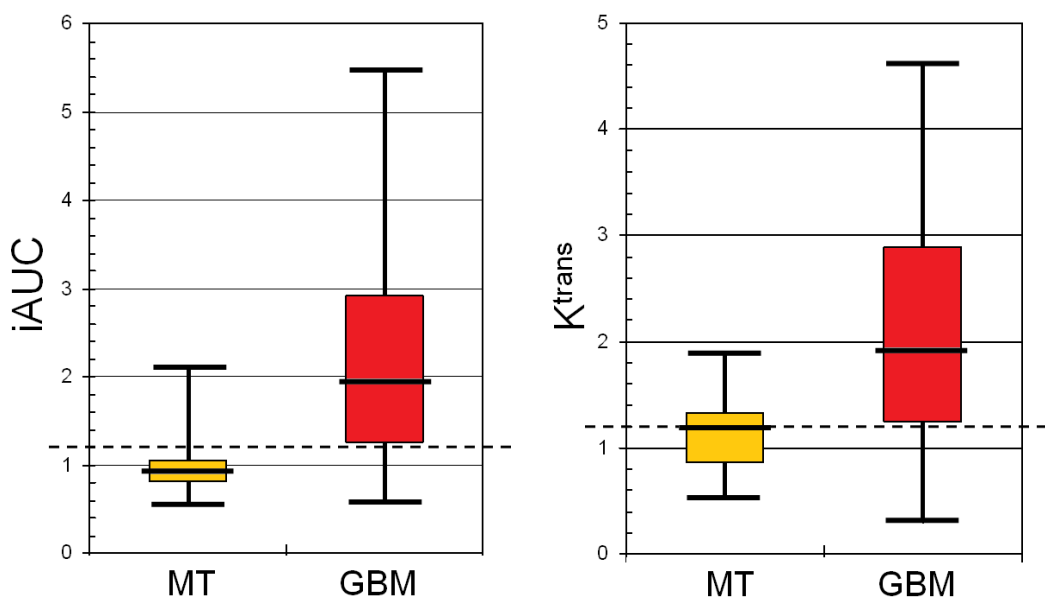
	Glioblastomy		Metastázy	
	iAUC	K^{trans}	iAUC	K^{trans}
Průměr	2,289	2,123	0,963	1,183
Směrodatná odchylka SD	1,114	1,052	0,314	0,347
Maximum	5,465	4,600	2,111	1,867
Percentil 80	3,508	3,172	1,064	1,417
Kvartil Q3	2,936	2,900	1,027	1,354
Medián	1,949	1,909	0,921	1,200
Kvartil Q1	1,312	1,250	0,779	0,958
Percentil 20	1,182	1,193	0,741	0,857
Minimum	0,599	0,310	0,571	0,533

Statisticky významně vyšší poměrové hodnoty relativních (normalizovaných) iAUC a K^{trans} parametrů byly pozorovány v peritumorální bílé hmotě glioblastomů ve srovnání s metastázami: 2,29 (SD=1,11) a 2,12 (SD=1,05) vs. 0,96 (SD=0,31) a 1,18 (SD=0,35), $p < 0,001$ a $< 0,01$. Hodnota 1,2 a více pro relativní (normalizované) iAUC a K^{trans} parametry byla arbitrárně definována jako hodnota rozhodná pro glioblastomy a indikující o 20% vyšší hodnotu analyzovaných parametrů ve srovnání se zdravou bílou hmotou. U glioblastomů a při takovémto hodnocení parametrů iAUC a K^{trans} bylo celkem 52/67 a 53/67 označených případů skutečně pozitivních, s hodnotou senzitivity 77,6%

a 79,1%, specificity 83,9% a 48,4%, s pozitivní prediktivní hodnotou 91,2% a 76,8% a negativní prediktivní hodnotou 63,4% a 51,7% [69].



Obr. 18: Grafické znázornění relativních (normalizovaných) hodnot $iAUC$ a K^{trans} měřených v peritumorózní oblasti mozkových metastáz (MT) a glioblastom (GBM).



Obr. 19: Graf distribuce relativních (normalizovaných) hodnot $iAUC$ a K^{trans} měřených v peritumorózní oblasti mozkových metastáz (MT) a glioblastom (GBM).

B) Zobrazovací charakteristiky pacientů s lymfomem mozku se zaměřením na korelaci CT a MR nálezů:

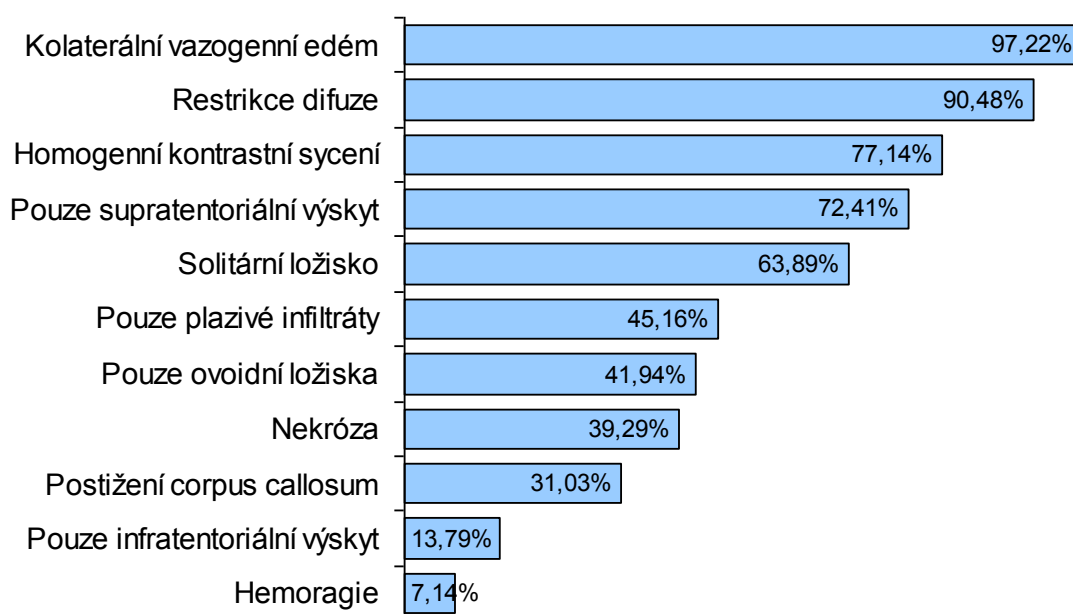
CT vyšetření bylo provedeno u 31/36 pacientů (31/36 nativní, 23/36 postkontrastní) a dostupné k revizi bylo u 24 z nich. MR bylo provedeno u 30/36 pacientů (30/36 nativní, 29/36 postkontrastní, 21/36 difuzně vážené sekvence) a dostupné k revizi bylo u 25. Oboje metodiky byly využity u 25/36 pacientů. Medián počtu zobrazených lymfomových ložisek byl 1 (1 – 8), přičemž v jednom případě šlo u diseminované postižení mozku s přítomností v řádu desítek ložisek (obr. 25). Celkem pouze 1 ložisko lymfomu bylo zastíženo u 23/36 (63,89%) pacientů a 3 a více ložisek pak u 9/36 (25%). Medián velikosti ložisek byl 28 x 30 x 29 (11 x 16 x 20 – 85 x 76 x 65) mm.

Bez rozlišení senzitivity CT a MR vyšetření bylo v souboru v originálním popisu vyšetření a závěru zvažováno diferenciálně diagnosticky na prvním místě postižení lymfomem u 16/36 pacientů, širší diferenciální diagnóza tumorů mozku bez upřesnění pořadí byla u 15/36 pacientů, na prvním místě bylo v diferenciální diagnóze uvažováno o jiné etiologii u 5/36 pacientů. V případě MR vyšetření, součástí jehož protokolu bylo postkontrastní zobrazení a také difuzně vážené sekvence, bylo v originálním popisu a závěru zvažováno diferenciálně diagnosticky na prvním místě postižení lymfomem u 14/21 (66,67%) pacientů, u 3/21 (14,29%) byla uvedena širší diferenciální diagnóza tumorů, u 4/21 (19,05%) bylo chybně na prvním místě dif. dg. uvažováno o gliovém tumoru (tabulka 3.2). V rámci zpětné revize dostupné obrazové dokumentace MR 21 případů s protokolem obsahujícím postkontrastní zobrazení a také difuzně vážené sekvence a se znalostí diagnózy bylo celkem u 17 (81,95%) pacientů konstatováno, že v diferenciální diagnóze mohl být lymfom zvažován na prvním místě.

Tabulka 3.2 - Charakteristiky lymfomů mozku

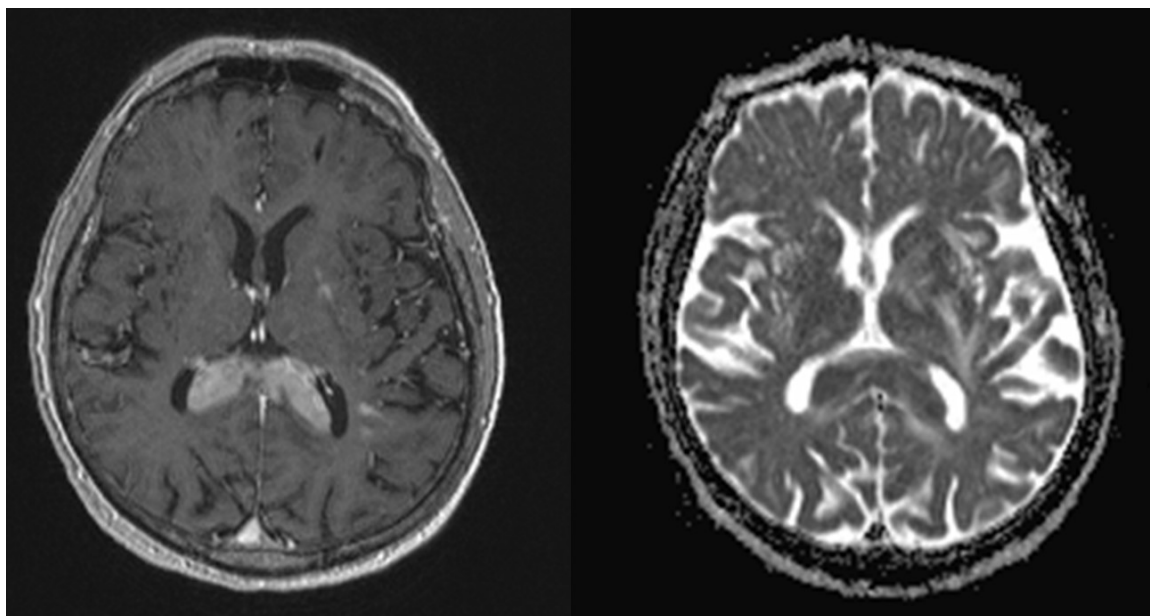
Číslo vzorku	Provedeno CT s k.l.	Provedeno MR	Dostupná obrazová dokumentace MR	MR s kontrastní látkou iv.	DWI	Počet ložisek	Výhradní lokalizace ložisek Supratentoriálně ● Infratentoriálně ●● Obojí ●●●	Kontakt s likvorovými prostory	Postiženo corpus calosum	Charakter kontrastního syčení Homogenní ● Nehomogenní ●● Prstěncité ●●●	Kolaterální edém	Restrikce difuze v ložisku	Typ růstu Plazivý ● Sféry, ovoidy ●● Kombinace obojího ●●●	Nekróza	Krvácení	Originální závěr MR Lymfom ● Širší dif. Dg. ●● Gliom ●●●
1	●	●				1		●		●						●●
2	●					1	●	●	●	●			●		○	●●
3	●	●	●	●	●	1	●●●	●	●	●			●●●	○	○	●
4		●		●		6	●●	●		●			●		○	●●
5		●		●		5		●	●	●					○	●●
6	●	●	●	●		2	●●	●	●	●			●	○	○	●●●
7	●					1				●●						●●
8		●		●		4				●						●●
9	●	●	●	●	●	4	●	●	○	●/●●●	●	●	●●	●	○	●
10	●	●	●	●	●	6	●	○	○	●		●	●●●	●	○	●●●
11	●	●	●	●	●	1		○	○	●		●	●●	●	○	●●
12						1	●	○	○				●●			●●
13		●	●	●	●	1	●	○	○	●			●●	●	○	●
14	●	●	●	●		1	●●	●	○	●			●	○	○	●
15		●	●	●	●	1	●	○	○	●			●	○	○	●
16	●	●	●	●	●	1	●	○	○	●●		●	●●	●	○	●
17	●	●	●	●		2	●	●	○	●			●	○	○	●
18	●					1	●	○	○	●			●●	○		●●
19	●	●	●	●	●	3	●	●	●	●			●●●	○	○	●
20		●	●	●	●	8	●	○	●	●●		●	●●	○	○	●
21		●	●	●	●	1	●	○	○	●		●	●	●	○	●
22		●				5				●/●●						●●
23	●					1				●			●●	●		●●
24	●					1				●●●			●●	●		●●
25	●	●	●	●		1	●●	○	○	●			●	●	○	●●
26		●	●	●	●	1	●	●	●	●		●	●	○	○	●
27	●	●	●	●	●	2	●	●	○	●		●	●	○	○	●
28		●	●	●	●	1	●	●	○	●			●	●	○	●●●
29		●	●	●	●	1	●●	○	○	●	○	●	●	○	○	●
30		●	●	●	●	četná	●●●	●	●	●		●	●●●	●	○	●●
31	●	●	●	●	●	1	●	●	○	●●		○	●●	○	●	●●●
32	●	●	●	●	●	1	●	●	○	●			●●	○	○	●●
33	●	●	●	●	●	2	●	●	○	●●			●	○	●	●●●
34	●	●	●	●	●	1	●	●	●	●			●	○	○	●
35	●	●	●	●	●	1	●●	○	○	●			●●	○	○	●
36	●	●	●	●	●	1	●	●	○	●			●●	○	○	●

Nález na vyšetření MR zahrnovaly tyto charakteristiky (obr 20): kolaterální vazogenní edém 35/36 (97,22%), homogenní kontrastní sycení 27/35 (77,14%), pouze supratentoriální výskyt ložisek 21/29 (72,41%), pouze infratentoriální 4/29 (13,79%), kombinovaný výskyt 4/29 (13,79%), čistě plazivá infiltrace 14/31 (45,16%), čistě ovoidní ložiska 13/31 (41,94%), kombinace obou typů ložisek 4/31 (12,9%), postižení corpus callosum 9/29 (31,03%). Restrikce difuze 19/21 (90,48%), přičemž za splněné kritérium restrikce difuze bylo považováno ložisko s nižší hodnotou aparentního difuzního koeficientu než v bílé hmotě mozkové ve zdravě vyhlížející části mozku, obvykle kontralaterálně. Nekróza 11/28 (39,29%) krom jednoho případu byla centrální a objem nekrotické tkáně byl krom dvou případů vzhledem k objemu vlastního ložiska velmi malý (do 10%). Krvácení do ložisek pouze u 2/28 (7,14%) (obr. 24) [65].

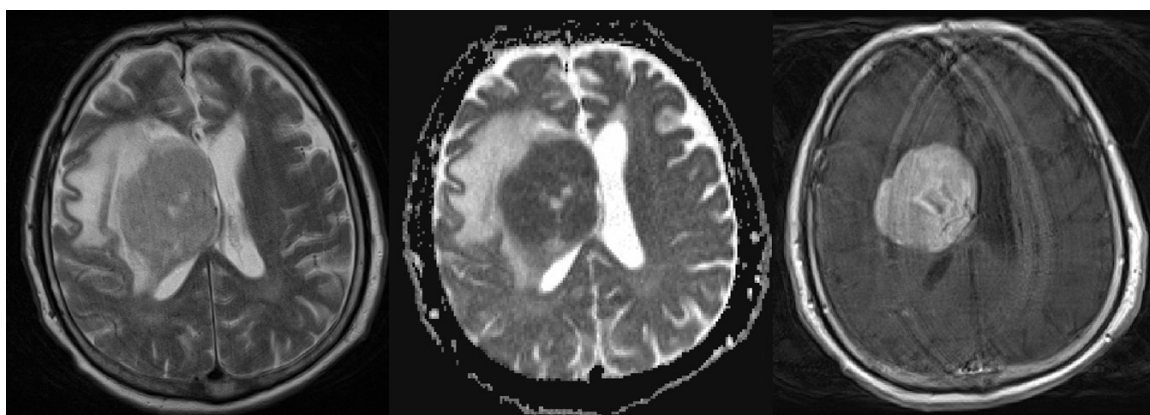


Obr. 20: Graf procentuálního výskytu vybraných znaků lymfomů.

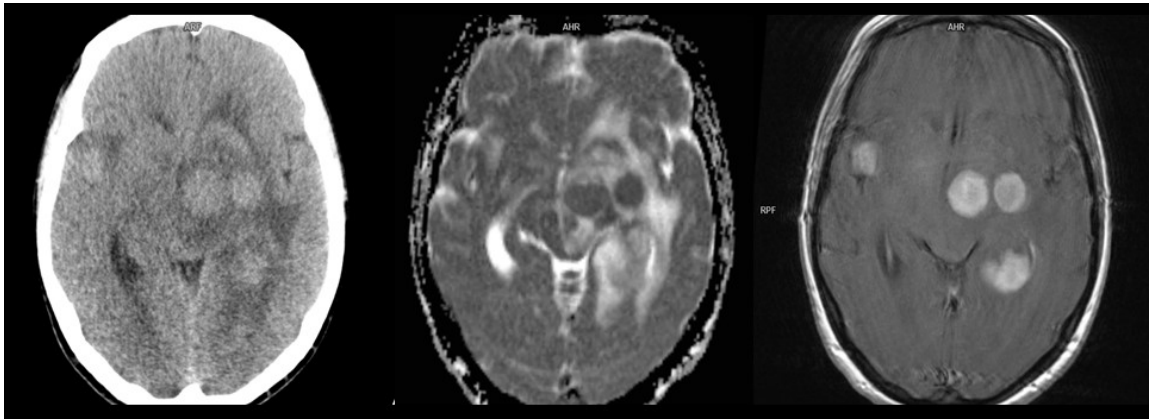
U celkem 22/36 (61,11%) pacientů byla provedena lumbální punkce a pouze u 3/22 (13,64%) byl zastižen pozitivní nález v likvoru s průkazem patologické infiltrace dle cytologie, průtokové cytometrie a molekulárně-geneticky detekované klonality přestavby genu pro těžký řetězec imunoglobulinu IgH (IgH přestavba). Leptomeningeální postižení nebylo dle zobrazovacích vyšetření u těchto pacientů zastiženo. Obrázky 21-26 demonstrují konkrétní nálezy při MR zobrazení lymfomového postižení CNS.



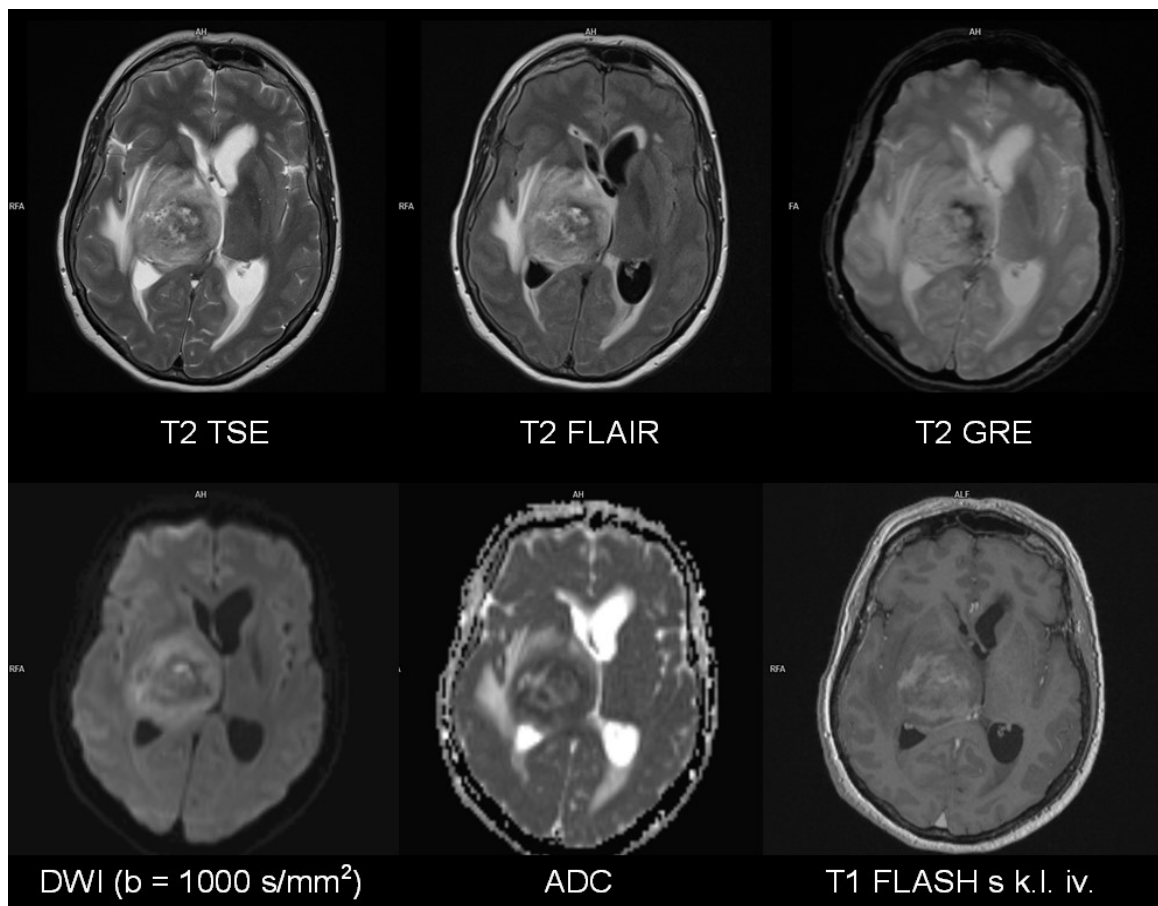
Obr. 21: Magnetická rezonance, vlevo T1 FLASH s kontrastní látkou i.v., kontrastně se sytící infiltrát lymfomu ve splenium corporis callosi a periventrikulárně, vpravo mapa aparentního difuzního koeficientu, restrikce difúze v rozsahu infiltrátu lymfomu a facilitace difúze v rozsahu vazogenního edému v okolí lymfomu.



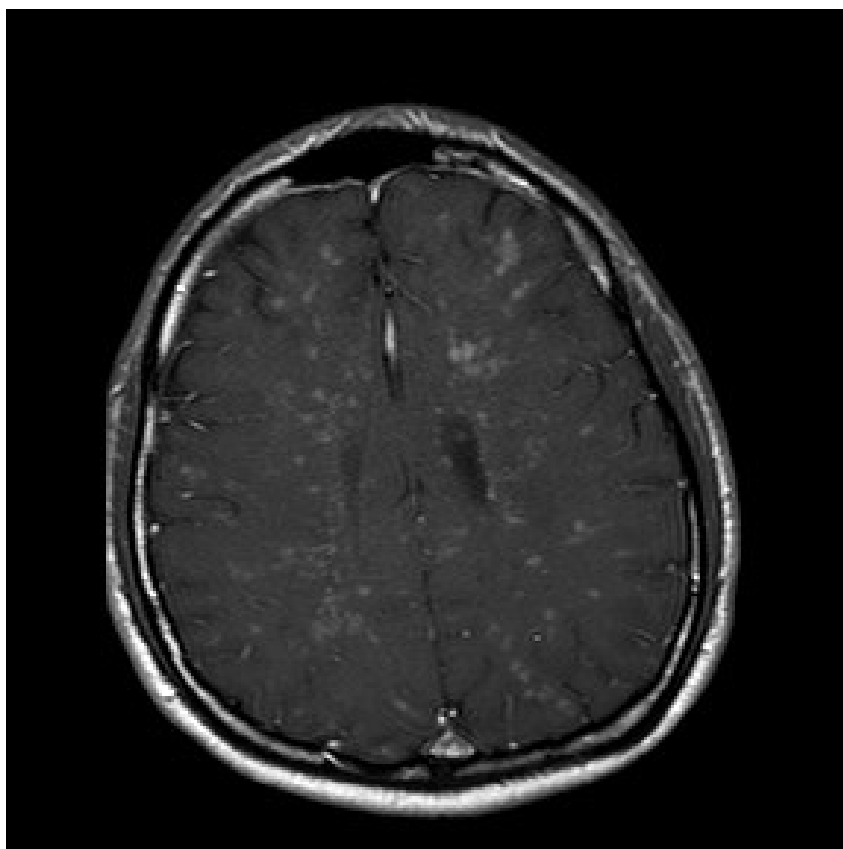
Obr. 22: Magnetická rezonance, zleva doprava: T2 TSE, mapa aparentního difuzního koeficientu, T1 SE MTC s kontrastní látkou i.v. periventrikulárně v pravé mozkové hemisféře kulovitý lymfom kontrastně se sytící s restrikcí difúze a s drobnou centrální nekrózou, v okolí vazogenní edém, na obrázku vpravo jsou navíc pohybové artefakty.



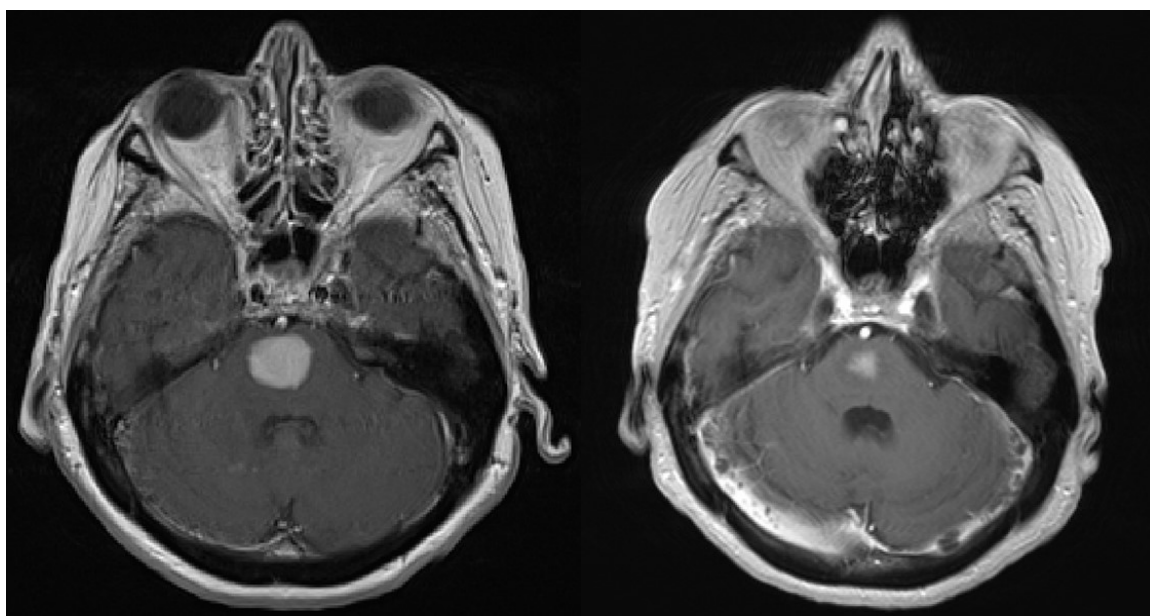
Obr. 23: Zleva doprava: nativní CT, mapa aparentního difuzního koeficientu, T1 FLASH s kontrastní látkou i.v. v obou mozkových hemisférách několik kulovitých ložisek lymfomu v nativním CT mírně hyperdenzních, na MR s restrikcí difuze a kontrastním sycením, v okolí vazogenní edém.



Obr. 24: Magnetická rezonance, v pravé mozkové hemisféře v thalamu kulovité ložisko s částečným prokrvácením, chabým nehomogenním kontrastním sycením, obtížně detekovatelnou restrikcí difuze v terénu susceptibilních artefaktů – netypický prokrvácený lymfom.



Obr. 25: Magnetická rezonance, T1 SE MTC s kontrastní látkou i.v., mnohočetné drobné kontrastně se sytící infiltráty lymfomu v obou hemisférách.



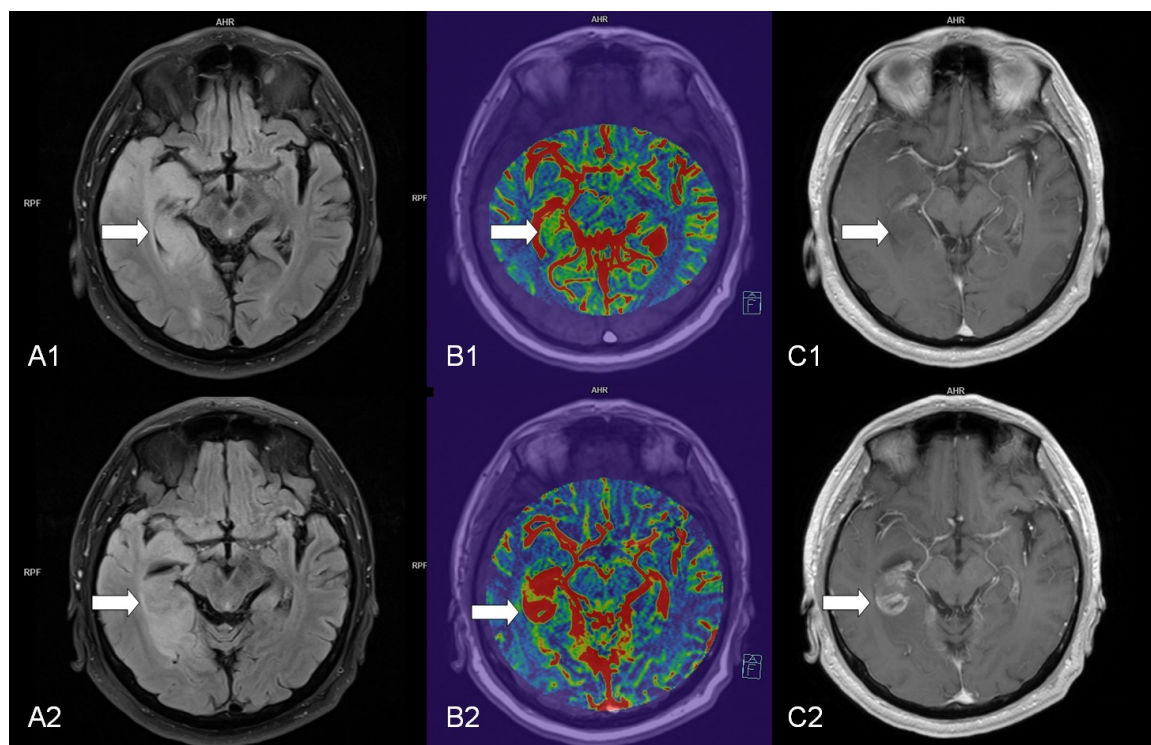
Obr. 26: Magnetická rezonance, SE MTC T1 s kontrastní látkou i.v., vlevo kontrastně se sytící ložisko lymfomu v pontu, na obrázku vpravo infiltrát lymfomu u téhož pacienta zřetelně zmenšený po 10 dnech kortikoterapie.

3.4 Diskuze

Bez ohledu na výraznou heterogenitu primárních tumorů jsou jejich metastázy do mozku většinou ostře ohraničené proti okolní tkáni. Nejhlubší infiltrace maligními metastatickými buňkami do okolní tkáně mozku bývají pozorovány v případě malobuněčného karcinomu plic a melanomu, nicméně vzdálenosti průniku nepřesahují přibližně 1mm od makroskopicky definovaných okrajů metastáz [2, 46]. Obvykle také bývá přítomen v okolí metastáz vazogenní edém, který může vést ke snížení krevní perfuze v závislosti na míře edému. Naproti tomu pro glioblastomy je typický velmi agresivní infiltrativní růst [17]. Maligní buňky glioblastomu infiltrují individuálně nebo v malých skupinách většinou podél myelinizovaných vláken traktů v bílé hmotě, v perivaskulárních, perineuronálních a subpiálních prostorách a tyto buňky mohou být histopatologicky zastižitelné dokonce i několik centimetrů od anatomicky definovaného vlastního nádoru nebo i v kontralaterální hemisféře [4, 47]. Pro glioblastom je dále typická také vysoká exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), proto bývá v glioblastomu pozorována zvýšená vazodilatace, neovaskularizace a vysoká mikrovaskulární permeabilita cév [26, 42]. Míra neovaskularizace podmiňuje biologickou agresivitu nádoru. Konveční nedynamické MR zobrazení s podáním kontrastní látky využívá u nádorů mozku efektu porušené hemato-encefalické bariéry. Proto kontrastní syčení není přítomno v celém nádoru, ale pouze v oblastech se zachovaným cévním zásobením a současně porušenou hemato-encefalickou bariérou. Díky tomu se glioblastom ve většině případů zobrazuje jako nehomogenně se sytící prstenčité ložisko s lemem nepravidelné šíře okolo centrální nekrózy.

Difuzní infiltrace nádorovými buňkami v mozkové tkáni v blízkosti tumoru sice nezpůsobuje poruchu hemato-encefalické bariéry a únik kontrastní látky do intersticia mozkové tkáně, neprojeví se tedy kontrastním syčením, ale může vést k vaskulárním změnám (vazodilatace, neovaskularizace), které se projeví zvýšenou perfuzí [21, 29]. Změny perfuzních parametrů v okolí glioblastomu jsou detekovatelné dynamickým postkontrastním zobrazením a jsou nepřímou známkou jeho infiltrativního růstu [32]. Uvedené změny pravděpodobně předchází rozvoji makroskopicky definovaného ložiska tumoru s porušenou hematoencefalickou bariérou. Tento předpoklad je podpořen

záchytem 7 případů ve sledovaném souboru, kdy v místě lokálního zvýšení perfuzních parametrů došlo na kontrole s časovým odstupem k růstu glioblastomu (obr. 27).



Obr. 27: Zobrazení vývoje ložiska glioblastomu, T2 FLAIR (A), iAUC (B), T1 FLASH s k.l. iv. (C). Horní řada: šipka označuje oblast lokálně zvýšené hodnoty iAUC bez kontrastně se sytícího ložiska. Dolní řada: na kontrole po 3 měsících ve stejné lokalizaci již ložisko zřetelně porušené hematoencefalické bariéry.

Výsledky naší analýzy odpovídají předpokládaným změnám perfuzních parametrů v souvislosti s postižením glioblastomem. Perfuzní změny v bílé hmotě v okolí nádoru byly lépe reprezentovány hodnotami iAUC, které charakterizují vaskulární perfuzi, zatímco Ktrans dominantně charakterizuje cévní permeabilitu, respektive v mozku poruchu hemato-encefalické bariéry [5]. Horší výsledky u hodnot Ktrans jsou pravděpodobně způsobeny i velmi nízkými vypočítanými hodnotami tohoto parametru při neporušené hematoencefalické bariéře, které mohou vést k chybám měření.

Zvýšená krevní perfuze v okolí glioblastomu byla popsána u několika menších skupin pacientů vyšetřovaných pomocí DSC-MR (dynamic susceptibility weighted contrast-enhanced imaging) [35, 73]. Matematické modely používané při DSC-MR předpokládají plnou integritu hemato-encefalické bariéry a nemohou být využity ke

stanovení permeability, a proto také není permeabilita (porucha hemato-encefalické bariéry) v této situaci zohledněna. Ve srovnání s tím pak DCE-MR má výhodu ve schopnosti kvantifikace mikrovaskulární permeability a tím charakteristiky nádorové tkáně. Kvantitativní hodnocení mikrovaskulární permeability mozkových nádorů získané s pomocí DCE-MR zobrazení koreluje s histologickým gradingem tumoru [49] a pomáhá v nalezení nejvhodnější lokalizace cílené biopsie. V případě léčených mozkových nádorů DCE-MR může pomoci odlišit pseudoprogresi od recidivy/progrese glioblastomu [63]. DCE-MR zobrazení umožňuje oproti DSC-MR lepší kvantifikaci perfuzních parametrů s menším objemem kontrastní látky [5].

S cílem minimalizovat vliv artefaktů a standardizovat metodiku měření byla v naší studii využita větší plocha ROI pro hodnocení perfuzních parametrů. V některých případech však bylo obtížné takovou standardizovanou ROI najít tak, aby splnila všechny požadavky definované v protokolu (průměr, vzdálenost, bílá hmota neobsahující šedou hmotu ani cévy). Nízká negativně prediktivní hodnota testu byla nejspíše ovlivněna vysoce heterogenním růstem glioblastomů, kde jednotlivé oblasti nádoru mohou mít rozdílné biologické charakteristiky pohybující se mezi infiltrativním a neinfiltrativním růstem [47] a variabilními změnami vaskularizace a cirkulace. Můžeme si však dovolit konstatovat, že v běžné praxi, nález dokonce malé oblasti se zvýšenou hodnotou iAUC v peritumorální bílé hmotě vede k významnému podezření na postižení glioblastomem.

Možnost včasného stanovení významného podezření na metastázu, glioblastom nebo lymfom má s ohledem na klinické konsekvence pro pacienta velký význam. Primární lymfomy mozku, ale také lymfomová postižení v rámci systémové nemoci nebo relapsu, jsou velmi významnou malignitou s ohledem na poměrně rychlou progresi a klinické následky, ikdyž svojí incidencí patří k vzácnějším afekcím. V každém případě radikální neurochirurgické výkony nejsou metodou volby a lymfomů CNS (v léčbě dominuje intenzivní chemoterapie, radioterapie, kortikoterapie) a v případě podezření na lymfom mozku se upřednostňuje pokud možno pouze cílená biopsie [3], není-li z jiných důvodů indikováno jinak. Biopsie, ale také zobrazovací diagnostika by měla být provedena, před zahájením kortikoidní terapie, při které se může lymfom výrazně zmenšit (obr. 26) a případně až dočasně zmizet (tzv. mizející lymfom “vanishing lymphoma“), což značně ztíží a vzácně až zcela znemožní stanovit spolehlivě diagnózu. Cytologicky pozitivní nebo negativní výsledek vyšetření mozkomíšního likvoru není signifikantní pro diagnostiku lymfomu mozku nebo záchyt leptomeningeální infiltrace. V našem případě

jen 13% vzorků likvoru bylo pozitivních a obdobně nízký záchyt (24%) byl zaznamenán i u jiného souboru [50]. V případě diagnostiky lymfomů mají mít zobrazovací metody, konkrétně MR, významné postavení [70, 77]. Zobrazovací metody CT a MR doporučené pro detekci a stážování lymfomů byly rovněž u našich pacientů využívány a obzvláště v posledních letech se zastoupení současně provedeného MR a CT zvýšilo, respektive se stalo standardně zavedeným postupem. CT vyšetření je však nutno považovat za velmi nespecifické vyšetření sloužící zde pouze k primární detekci ložiskového postižení mozku obecně navíc oproti MR s nižší senzitivitou. Pouze na podkladě nálezů zobrazovacích metod nelze diagnózu lymfomu jednoznačně určit, obzvláště v případech, kdy typické vlastnosti lymfomů na zobrazovacích vyšetření mohou být modifikované. Jako významný faktor, který přispěl k tomu, že ložisko lymfomu nebylo na vyšetření MR s rozšířeným protokolem v našem souboru správně diagnostikováno se ukázalo krvácení do tumoru. Bylo přítomno pouze u dvou případů a oba byly chybně označeny jako gliové tumory. Tato skutečnost je způsobena tím, že krvácení maskuje pro diagnostiku lymfomu zásadní vlastnost a to je jeho homogenní kontrastní sycení a vlivem susceptibilního efektu derivátů hemoglobinu také znemožňuje posouzení difuzivity v ložisku, navíc krvácení do lymfomu bývá vzácné. Netypické modifikace lymfomů mozku jsou častější u pacientů s imunosupresivní léčbou nebo imunodeficitu z jiných příčin [20]. Právě u těchto pacientů může působit obtíže odlišení lymfomu mozku od diferenciatně diagnosticky nejčastěji zvažovaného glioblastomu [51]. Před realizací případné biopsie mozku při podezření na lymfom by mělo být ještě v úvodu doplněno ideálně PET-CT trupu k ověření případného systémového rozsahu malignity a možnosti realizovat odběr patologické tkáně z dostupnější a méně rizikové oblasti.

4 Závěr

Na souborech pacientů s diagnostikovaným tumorem mozku, kteří podstoupili vyšetření či soubor vyšetření pomocí magnetické rezonance, případně dalších zobrazovacích metod, byl určen význam a přínos vyšetření pro bližší upřesnění původu nádoru s dopadem pro strategii plánování a provedení operačního výkonu, případně jiného postupu. Byla také ověřena možnost zvolených metod v oblasti užší diferenciální diagnostice nádorů mozku v korelaci s patologicko-anatomickými nálezy. Nejužší pozornost byla zaměřena na specifické a nejmodernějších zobrazovací postupy v magnetické rezonanci. Práce pomohla více a lépe charakterizovat nálezy u glioblastomu, mozkových metastáz a lymfomů s konkrétními výstupy pro klinickou praxi. Rozdílné perfuzní charakteristiky v peritumorální tkáni glioblastomů a mozkových metastáz jsou detekovatelné dynamickým postkontrastním T1 váženým zobrazením na MR. Hodnoty iAUC získané T1 dynamickým postkontrastním vyšetřením lépe než Ktrans korelují s předpokládanými změnami v peritumorální bílé hmotě a jsou spolehlivější v detekci glioblastomu. Vzrůstající hodnota iAUC v peritumorální bílé hmotě s vysokou pravděpodobností svědčí pro glioblastom, nízká hodnota jej spolehlivě nevylučuje. Role zobrazovacích metod s důrazem na MR je zásadní v časně prebiopické diagnostice lymfomu mozku a metodologicky vhodně vedený soubor vyšetření zobrazovacími metodami má z hlediska stanovení diagnózy lymfomového postižení vysokou vypovídající hodnotu. Za validní MR vyšetření ložiskového procesu mozku je v současné době všeobecně považováno takové, jehož součástí jsou kromě T2 váženého zobrazení, T2 váženého zobrazení s potlačením signálu likvoru a T1 váženého zobrazení také difuzně vážené sekvence, postkontrastní T1 vážené sekvence a to i ve variantě 3D isotropního zobrazení s vysokým rozlišením a nejlépe i dynamické postkontrastní vyšetření, případně MR spektroskopie. Pokud je ložiskový proces lokalizován v elokventní oblasti nebo její blízkosti, měly by být součástí předoperačního plánovacího vyšetření difuzně vážené sekvence ve variantě (MDDW/DTI) pro možnost rekonstrukcí traktů bílé hmoty a také funkční vyšetření mozku. Takto provedené grafické vyšetření má nejvyšší výpovědní hodnotu a v případě realizace neurochirurgického zákroku mohou být obrazová data současně použita neurochirurgem na operačním sále ke stereotaktické navigaci. CT vyšetření je nutno považovat za velmi nespecifické vyšetření sloužící zde pouze k primární detekci ložiskového postižení mozku obecně.

5 Seznam použité literatury

1. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol.* 2012 Sep;14(9): 1171-1177.
2. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppertz RM, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Sep 1;66(1): 187-194.
3. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. 9. vydání. Hradec Králové: HK Credit, 2016. 244 s. ISBN 978-80-86780-55-59.
4. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(5): 443-458.
5. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94(12): 1187-1204.
6. Dankbaar JW, Snijders TJ, Robe PA, Seute T, Eppinga W, Hendrikse J, De Keizer B. The use of (18)F-FDG PET to differentiate progressive disease from treatment induced necrosis in high grade glioma. *J Neurooncol.* 2015 Oct;125(1): 167-175.
7. De Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C, Day L, Lam D, Jette N. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015 Jun;17(6): 776-783.
8. Ferda J, Kreuzberg B, Ferdová E, Baxa J, Vondráková A, Tupý R, Kastner J, Mírka H, Malán A, Ludvík J. *Inovativní zobrazovací metody*. Praha: Galén, 2015, 140 s. ISBN 978-80-7492-186-5.
9. Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Tupý R, Hes O, Mraček J. Lekce z molekulárního zobrazování: hodnocení mozkových nádorů pomocí PET/MR. *Ces Radiol.* 2016; 70(4): 205-218.
10. Ferda J, Ferdová E, Hes O, Mraček J, Kreuzberg B, Baxa J. PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. *Eur J Radiol.* 2017 Sep;94: A14-A25.
11. Ferdová E, Ferda J, Baxa J, Tupý R, Mraček J, Topolčan O, Hes O. Assessment of grading in newly-diagnosed glioma using 18F-fluorothymidine PET/CT. *Anticancer Res* 2015; 35(2): 955–959.
12. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013 May 2;4(Suppl 4):S209-19.

13. Frost R, Porter DA, Miller KL, Jezzard P. Implementation and assessment of diffusion-weighted partial Fourier readout-segmented echo-planar imaging. *Magn Reson Med*. 2012 Aug;68(2): 441-451.
14. Frost R, Jezzard P, Douaud G, Clare S, Porter DA, Miller KL. Scan time reduction for readout-segmented EPI using simultaneous multislice acceleration: Diffusion-weighted imaging at 3 and 7 Tesla. *Magn Reson Med*. 2015 Jul;74(1): 136-149.
15. Gadda D, Mazzone LN, Pasquini L, Busoni S, Simonelli P, Giordano GP. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients and MR Spectroscopy Findings in High-Grade Gliomas. *J Neuroimaging*. 2017 Jan;27(1): 128-134.
16. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005; 75(1): 5-14.
17. Giese A, Westphal M. Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery*. 1996; 39(2): 235-250.
18. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, Eisenhauer E, Belanger K, Brandes AA, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1): 29-38.
19. Graessner J. Bandwidth in MRI? Siemens Healthcare, Hamburg, Germany (www.healthcare.siemens.com)
20. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jun-Jul;32(6): 984-992.
21. Hardee ME, Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol*. 2012; 181(4): 1126-1141.
22. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10): 997-1003.
23. Heidemann RM, Porter DA, Anwender A, Feiweier T, Heberlein K, Knösche TR, Turner R. Diffusion imaging in humans at 7T using readout-segmented EPI and GRAPPA. *Magn Reson Med*. 2010 Jul;64(1): 9-14.
24. Holdsworth SJ, Skare S, Newbould RD, Guzman R, Blevins NH, Bammer R. Readout-segmented EPI for rapid high resolution diffusion imaging at 3 T. *Eur J Radiol*. 2008 Jan;65(1): 36-46.
25. Chacko AG, Thomas SG, Babu KS, Daniel RT, Chacko G, Prabhu K, Cherian V, Korula G. Awake craniotomy and electrophysiological mapping for eloquent area tumours. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Mar;115(3): 329-334.
26. Johansson M, Brännström T, Bergenheim AT, Henriksson R. Spatial expression of VEGF-A in human glioma. *J Neurooncol*. 2002; 59(1): 1-6.

27. Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR imaging of gliomas: an update. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 970586. doi: 10.1155/2013/970586 [Epub 2013 Jun 4]. Review. PubMed PMID: 23862163
28. Klee B, Law I, Højgaard L, Kosteljanetz M. Detection of unknown primary tumours in patients with cerebral metastases using whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9(6): 657-662.
29. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, Miller DC, Kelly PJ, Kricheff II. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*. 1999 Jun;211(3): 791-798.
30. Lam WW, Ng DC, Wong WY, Ong SC, Yu SW, See SJ. Promising role of [18F] fluorocholine PET/CT vs [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in primary brain tumors-early experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 13(2): 156–161.
31. Lavdas I, Miquel ME, McRobbie DW, Aboagye EO. Comparison between diffusion-weighted MRI (DW-MRI) at 1.5 and 3 tesla: a phantom study. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Sep;40(3): 682-690.
32. Lemée JM, Clavreul A, Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol*. 2015; Oct. 17(10): 1322-1332.
33. Li X, Vigneron DB, Cha S, Graves EE, Crawford F, Chang SM, Nelson SJ. Relationship of MR-derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas in vivo. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Apr;26(4): 760-769.
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6): 803-820.
35. Ma JH, Kim HS, Rim NJ, Kim SH, Cho KG. Differentiation among glioblastoma multiforme, solitary metastatic tumor, and lymphoma using whole-tumor histogram analysis of the normalized cerebral blood volume in enhancing and perienhancing lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(9): 1699-1706.
36. Miller KL, Pauly JM. Nonlinear phase correction for navigated diffusion imaging. *Magn Reson Med*. 2003 Aug;50(2):343-53.
37. Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, Mankoff DA, Wells JM, Grierson JR, Link JM, Krohn KA. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine in patients with gliomas. *J Nucl Med*. 2006 Oct;47(10): 1612-1621.
38. Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Sato N, Takeuchi Y, Kyotani K, Mukasa A, Mizukawa K, Sakata J, Yamamoto Y, Hosoda K, Itoh T, Sasaki R, Kohmura E. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol*. 2016 Nov;18(11): 1559-1568.
39. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1): 48-54.

40. Nguyen Q, Clemence M, Ordidge RJ. The use of intelligent re-acquisition to reduce scan time in MRI degraded by motion. In: Proceedings of the 6th Annual Meeting of ISMRM, Sydney, Australia, 1998. (abstrakt 134).
41. Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M, Huang L, Ratliff M, Karimian Jazi K, Kurz FT, Schmenger T, Lemke D, Gömmel M, Pauli M, Liao Y, Häring P, Pusch S, Herl V, Steinhäuser C, Kronic D, Jarahian M, Miletic H, Berghoff AS, Griesbeck O, Kalamakis G, Garaschuk O, Preusser M, Weiss S, Liu H, Heiland S, Platten M, Huber PE, Kuner T, von Deimling A, Wick W, Winkler F. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature*. 2015 Dec 3;528(7580): 93-98.
42. Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia*. 1995; 15(3): 339-347.
43. Porter DA. 2D-navigator-based re-acquisition for motion artefact suppression in multi-shot, diffusion-weighted imaging. In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, Washington, USA, 2006. (abstract 1047).
44. Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med*. 2009 Aug;62(2): 468-475.
45. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics*. 2001 May-Jun;21(3): 767-779.
46. Raore B, Schniederjan M, Prabhu R, Brat DJ, Shu HK, Olson JJ. Metastasis infiltration: an investigation of the postoperative brain-tumor interface. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4): 1075-1080.
47. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1996; 16(6): 1413-1438.
48. Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, Walsh KM, Barnholtz-Sloan J, Ostrom QT, Francis SS, Wiemels J, Jenkins RB, Wiencke JK, Wrensch MR. Understanding inherited genetic risk of adult glioma - a review. *Neurooncol Pract*. 2016 Mar;3(1): 10-16.
49. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(5): 891-899.
50. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, Cheson BD, Kaplan LD. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25): 3061-3068.

51. Schramm P, Xyda A, Klotz E, Tronnier V, Knauth M, Hartmann M. Dynamic CT perfusion imaging of intra-axial brain tumours: differentiation of high-grade gliomas from primary CNS lymphomas. *Eur Radiol.* 2010 Oct;20(10): 2482-2490.
52. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(9): 494-503.
53. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, Heimans J, Hildebrand J, Hoskin P, Kalljo M, Krauseneck P, Marosi C, Siegal T, Vecht C. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2006 Jul;13(7): 674-681.
54. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1;19(2): 162-174.
55. Springer E, Dymerska B, Cardoso PL, Robinson SD, Weisstanner C, Wiest R, Schmitt B, Trattng S. Comparison of Routine Brain Imaging at 3 T and 7 T. *Invest Radiol.* 2016 Aug;51(8): 469-482.
56. Stejskal E O. Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study naisotropic, restricted diffusion and flow. *J. Chem. Phys.* 1965 Nov;43(10), 3597-3603.
57. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5): 392-401.
58. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oettel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3): 564-576; discussion 564-576.
59. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5): 459-466.
60. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4.edition, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008.

61. Tempany CM, Jayender J, Kapur T, Bueno R, Golby A, Agar N, Jolesz FA. Multimodal imaging for improved diagnosis and treatment of cancers. *Cancer*. 2015 Mar 15;121(6): 817-827.
62. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Oct;23(10): 1985-1996.
63. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W, Zhang Z, Young RJ. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015 Oct;125(1): 183-190.
64. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997;7(1): 91–101.
65. Tupý R, Ferda J, Kastner J, Mírka H., Vokurka S. Lymfomy mozku, zobrazovací charakteristiky. *Ces radiol*. 2014;68(1): 64-68.
66. Tupý R, Ferda J, Süß R, Kastner J. Difuzní zobrazení tkání na 3T MRI pomocí techniky RESOLVE (REadout Segmentation Of Long Variable Echo-trains). *Ces radiol*. 2016;70(1): 9-15.
67. Tupý R, Ferda J, Kastner J, Příbáň V, Hes O, Vokurka S. Dynamické postkontrastní zobrazení 3T peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz. *Ces radiol*. 2017;71(3): 183-187.
68. Tupý R, Ferda J. Multiparametrické zobrazení nádorů na 3T magnetické rezonanci. *Ces radiol*. 2017;71(4): 183-187.
69. Tupý R, Mírka H, Mraček J, Příbáň V, Hes O, Vokurka S, Ferda J. Tumor-related Perfusion Changes in White Matter Adjacent to Brain Tumors: Pharmacodynamic Analysis of Dynamic 3T Magnetic Resonance Imaging. *Anticancer Res*. 2018 Jul;38(7): 4149-4152.
70. Valles FE, Perez-Valles CL, Regalado S, Barajas RF, Rubenstein JL, Cha S. Combined diffusion and perfusion MR imaging as biomarkers of prognosis in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jan;34(1): 35-40.
71. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, Macdonald DR, Van den Bent MJ, Chang SM. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1): 234-243; discussion 243-244.
72. Vokurka S, Tupý R, Boudová L, Mraček J, Jindra P, Ferda J, Hrabětová M. [The clinical, histopathological and imaging methods characteristics of Non-Hodgkin lymphomas in patients with brain involvement]. *Klin Onkol*. 2013;26(5): 348-53.

73. Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Knipp DE, Vossough A, O'Rourke DM, Judy KD, Poptani H, Melhem ER. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Mar;32(3): 507-514.
74. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Le Rhun E, Balana C, Chinot O, Bendszus M, Reijneveld JC, Dhermain F, French P, Marosi C, Watts C, Oberg I, Pilkington G, Baumert BG, Taphoorn MJB, Hegi M, Westphal M, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W; European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Gliomas. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6): e315-e329.
75. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8): 765-773.
76. Yao NW, Chang C, Lin HT, Yen CT, Chen JY. Functional assessment of glioma pathogenesis by in vivo multi-parametric magnetic resonance imaging and in vitro analyses. *Sci Rep* 2016;20(6): 26050. doi:10.1038/srep26050. PubMed PMID: 27198662
77. Yap KK, Sutherland T, Liew E, Tartaglia CJ, Pang M, Trost N. Magnetic resonance features of primary central nervous system lymphoma in the immunocompetent patient: a pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Apr;56(2): 179-186.

6 Přílohy

Tabulka 5.1 - Naměřené a vypočítané hodnoty iAUC a K^{trans} u glioblastomů

Číslo vzorku	Peritumorální bílá hmota mozková		Kontralaterální bílá hmota mozková		Výpočet (normalizace) peri / kontralaterální	
	iAUC	K^{trans}	iAUC	K^{trans}	iAUC	K^{trans}
1	0,883	0,011	0,771	0,008	1,145	1,375
2	0,600	0,013	0,344	0,005	1,744	2,600
3	1,880	0,016	0,674	0,010	2,789	1,600
4	1,882	0,012	3,140	0,021	0,599	0,571
5	0,919	0,039	0,786	0,011	1,169	3,545
6	2,240	0,035	1,623	0,017	1,380	2,059
7	0,551	0,024	0,230	0,018	2,396	1,333
8	1,453	0,014	0,492	0,006	2,953	2,333
9	3,589	0,029	1,598	0,023	2,246	1,261
10	1,786	0,013	1,532	0,011	1,166	1,182
11	0,994	0,026	0,487	0,010	2,041	2,600
12	1,068	0,010	0,982	0,008	1,088	1,250
13	1,503	0,011	0,792	0,010	1,898	1,100
14	1,477	0,016	0,799	0,014	1,849	1,143
15	0,552	0,009	0,485	0,006	1,138	1,500
16	0,766	0,014	0,445	0,005	1,721	2,800
17	1,883	0,024	0,619	0,008	3,042	3,000
18	1,565	0,017	0,698	0,012	2,242	1,417
19	1,088	0,010	0,545	0,008	1,996	1,250
20	2,033	0,035	1,043	0,011	1,949	3,182
21	0,439	0,010	0,218	0,004	2,014	2,500
22	4,801	0,050	2,096	0,018	2,291	2,778
23	0,649	0,013	0,339	0,008	1,914	1,625
24	2,323	0,041	0,475	0,010	4,891	4,100
25	1,158	0,033	0,624	0,010	1,856	3,300
26	2,313	0,038	0,977	0,018	2,367	2,111
27	1,602	0,013	0,958	0,008	1,672	1,625
28	2,412	0,034	2,075	0,018	1,162	1,889
29	0,547	0,010	0,136	0,004	4,022	2,500
30	1,284	0,030	0,300	0,007	4,280	4,286
31	1,282	0,023	0,507	0,005	2,529	4,600
32	2,004	0,014	0,547	0,010	3,664	1,400
33	2,144	0,021	0,501	0,011	4,279	1,909
34	5,165	0,035	2,811	0,021	1,837	1,667

35	0,479	0,015	0,774	0,017	0,619	0,882
36	1,679	0,023	0,448	0,007	3,748	3,286
37	4,560	0,053	3,931	0,017	1,160	3,118
38	1,144	0,025	0,323	0,009	3,542	2,778
39	2,930	0,019	0,869	0,008	3,372	2,375
40	0,382	0,009	0,319	0,006	1,197	1,500
41	2,470	0,018	0,452	0,008	5,465	2,250
42	0,470	0,009	0,399	0,029	1,178	0,310
43	1,013	0,014	0,408	0,013	2,483	1,077
44	4,411	0,032	1,541	0,010	2,862	3,200
45	0,853	0,010	0,540	0,012	1,580	0,833
46	2,679	0,021	2,426	0,017	1,104	1,235
47	0,672	0,011	0,480	0,011	1,400	1,000
48	0,423	0,022	0,345	0,019	1,226	1,160
49	0,842	0,020	0,197	0,008	4,276	2,500
50	1,298	0,034	0,342	0,008	3,795	4,250
51	1,282	0,027	0,507	0,006	2,529	4,500
52	1,583	0,028	0,438	0,020	3,615	1,400
53	1,908	0,023	0,503	0,012	3,794	1,917
54	3,874	0,033	2,124	0,020	1,824	1,650
55	0,587	0,016	0,954	0,018	0,615	0,889
56	1,629	0,020	0,437	0,006	3,727	3,333
57	4,150	0,047	3,617	0,015	1,147	3,133
58	1,870	0,032	0,963	0,010	1,942	3,200
59	0,938	0,028	0,263	0,010	3,567	2,800
60	2,491	0,021	0,854	0,009	2,916	2,333
61	0,778	0,018	0,625	0,019	1,245	0,947
62	0,585	0,025	0,386	0,020	1,516	1,250
63	0,952	0,015	0,386	0,014	2,467	1,071
64	3,220	0,049	1,103	0,015	2,919	3,267
65	0,681	0,011	0,427	0,013	1,595	0,846
66	1,112	0,023	0,601	0,007	1,850	3,286
67	2,563	0,020	2,325	0,016	1,102	1,250

Poznámka: Zeleně vyznačen vzorek měřený na obrázku 17, kapitola 3.2.2 str. 43.

Tabulka 5.2 - Naměřené a vypočítané hodnoty iAUC a K^{trans} u metastáz

Číslo vzorku	Peritumorální bílá hmota mozková		Kontralaterální bílá hmota mozková		Výpočet (normalizace) peri / kontralaterální	
	iAUC	K^{trans}	iAUC	K^{trans}	iAUC	K^{trans}
1	1,499	0,014	1,852	0,017	0,809	0,824
2	0,919	0,012	1,241	0,009	0,741	1,333
3	0,802	0,008	0,615	0,015	1,304	0,533
4	2,265	0,015	2,772	0,021	0,817	0,714
5	1,236	0,020	1,860	0,030	0,665	0,667
6	0,223	0,017	0,242	0,012	0,921	1,417
7	1,373	0,029	1,387	0,016	0,990	1,813
8	0,608	0,008	0,288	0,006	2,111	1,333
9	0,400	0,006	0,421	0,007	0,950	0,857
10	3,864	0,026	3,630	0,024	1,064	1,083
11	0,318	0,013	0,432	0,011	0,736	1,182
12	0,871	0,019	0,897	0,013	0,971	1,462
13	0,629	0,011	1,101	0,008	0,571	1,375
14	0,904	0,008	0,868	0,006	1,041	1,333
15	0,701	0,012	1,215	0,009	0,577	1,333
16	1,090	0,012	0,652	0,010	1,672	1,200
17	0,481	0,009	0,502	0,009	0,958	1,000
18	0,865	0,010	0,855	0,009	1,012	1,111
19	1,978	0,021	2,424	0,025	0,816	0,840
20	0,388	0,011	0,502	0,010	0,773	1,100
21	0,773	0,028	1,246	0,015	0,620	1,867
22	0,640	0,010	0,768	0,007	0,833	1,429
23	0,475	0,014	0,443	0,013	1,073	1,077
24	0,470	0,015	0,598	0,014	0,786	1,071
25	0,804	0,012	0,797	0,009	1,009	1,333
26	0,754	0,013	1,259	0,010	0,599	1,300
27	0,325	0,018	0,345	0,010	0,942	1,800
28	0,615	0,017	0,738	0,011	0,833	1,545
29	0,465	0,011	0,523	0,012	0,889	0,917
30	0,603	0,010	0,456	0,018	1,322	0,556
31	0,965	0,014	0,576	0,011	1,675	1,273

Poznámka: Zeleně vyznačen vzorek měřený na obrázku 17, kapitola 3.2.2 str. 43.

7 Vzdělávací a vědecké aktivity autora

7.1 Vztahující se k tématu dizertační práce

Články v odborných časopisech

1. TUPÝ R., FERDA J., KASTNER J., MÍRKA H., VOKURKA S. Lymfomy mozku, zobrazovací charakteristiky. *Česká radiologie*, 2014, vol. 68(1), s. 64-68. ISSN 1210-7883.
2. FERDOVÁ E., FERDA J., BAXA J., TUPÝ R., MRAČEK J., TOPOLČAN O., HES O. Assessment of Grading in Newly-diagnosed Glioma Using 18FFluorothymidine PET/CT. *Anticancer Research*, 2015, vol. 35(2), s. 955-959. ISSN 0250-7005.
3. VOKURKA S., TUPÝ R., BOUDOVÁ L., MRAČEK J., JINDRA P., FERDA J., HRABĚTOVÁ M. Klinické, histopatologické a zobrazovací charakteristiky non-hodgkinských lymfomů u pacientů s postižením mozku. *Klinická onkologie*, 2013, vol. 26(5), s. 348-353. ISSN 0862-495X.
4. TUPÝ R., FERDA J., SÜSS R., KASTNER J. Difuzní zobrazení tkání na 3T MRI pomocí techniky RESOLVE (REadout Segmentation Of Long Variable Echo-trains). *Česká radiologie*, 2016, vol. 70(1), s. 9-15. ISSN 1210-7883.
5. FERDA J., FERDOVÁ E., BAXA J., TUPÝ R., HES O., MRAČEK J. Lekce z molekulárního zobrazování: hodnocení mozkových nádorů pomocí PET/MR. *Česká radiologie*, 2016, vol. 70(4), s. 205-218. ISSN 1210-7883.
6. TUPÝ R., FERDA J., KASTNER J., PŘIBÁŇ V., HES O., VOKURKA S. Dynamické postkontrastní zobrazení 3T peritumorální bílé hmoty – možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz. *Česká radiologie*, 2017, vol. 71(3), s. 183-187. ISSN 1210-7883.
7. TUPÝ R., FERDA J. Multiparametrické zobrazení nádorů na 3T magnetické rezonanci. *Česká radiologie*, 2017, vol. 71(4), s. 183-187. ISSN 1210-7883.
8. TUPÝ R., MÍRKA H., MRAČEK J., PŘIBÁŇ V., HES O., VOKURKA S., FERDA J. Tumor-related Perfusion Changes in White Matter Adjacent to Brain Tumors: Pharmacodynamic Analysis of Dynamic 3T Magnetic Resonance Imaging. *Anticancer Research*, 2018, vol. 38(7). ISSN 0250-7005.

Kapitoly v monografiích

1. FERDA J., KREUZBERG B., FERDOVÁ E., BAXA J., VONDRÁKOVÁ A., TUPÝ R., KASTNER J., MÍRKA H., MALÁN A., LUDVÍK J.. Inovativní zobrazovací metody . Praha: Galén, 2015, 140 s. ISBN 978-80-7492-186-5.

Přednášky

1. Plzeňský lednový den 2013, 24.1.2013, Plzeň, Možnosti zobrazovacích metod v prebioptické diagnostice primárního lymfomu mozku
2. Lékařský seminář FN Plzeň, 26.6.2013, Plzeň MR spektroskopie – principy vyšetření, aplikace při vyšetření mozku
3. Večer Kliniky zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň na Spolku lékařů J. E. Purkyně, 20.11.2013, Plzeň, Možnosti zobrazovacích metod v prebioptické diagnostice primárního lymfomu mozku
4. Imaging visions 2013, Darová, 15.-16.5.2013, Zobrazení peritumorální bílé hmoty tenzory difuze
5. V. Český neuroradiologický kongres, Beroun, 17.-18.10.2013, Možnosti zobrazovacích metod v prebioptické diagnostice primárního lymfomu mozku
6. Plzeňský lednový den 2014, 23.1.2014, Plzeň, Difuzní zobrazení tkání na 3T MRI pomocí techniky RESOLVE
7. Imaging visions 2014, Darová, 14.-15.5.2014, Nové přístupy v zobrazení nádorů pomocí difuzních technik MRI
8. XIII. Plzeňský den, Radiologičtí asistenti, 1.11.2014, Plzeň, Multimodální MR vyšetření mozku
9. Plzeňský lednový den 2015, 22.1.2015, Plzeň, Dynamické postkontrastní T1 zobrazení MRI peritumorální bílé hmoty, možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz
10. Regionální mezioborové sympozium NEURO 2015, 27.2.2015, Železná Ruda, Dynamické postkontrastní T1 zobrazení MRI peritumorální bílé hmoty, možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz
11. European Congress of Radiology, 4.-8.3.2015, Vienna, Dynamic T1-Contrast-Enhanced MR imaging of peritumoral white matter in differentiation between Glioblastoma Multiforme and Metastatic tumour

12. XIX. Zasedání MR sekce, 17.-19.3.2015, Harrachov, Dynamické postkontrastní T1 zobrazení MRI peritumorální bílé hmoty, možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz
13. Inovativní zobrazovací metody, 12.5.2015, Plzeň, Multiparametrické zobrazení nádorů na 3T magnetické rezonanci
14. XIV. Plzeňský den, Radiologičtí asistenti, 7.11.2015, Plzeň, Multiparametrické zobrazení nádorů na 3T magnetické rezonanci
15. Večer Kliniky zobrazovacích metod na Spolku lékařů J. E. Purkyně, 18.11.2015, Plzeň, Dynamické postkontrastní T1 zobrazení MRI peritumorální bílé hmoty, možnosti rozlišení glioblastomu a mozkových metastáz
16. Plzeňské dny zobrazovacích metod 2016, 23.4.2016, Darová, Difuzní zobrazení mozku pomocí techniky RESOLVE
17. Plzeňské dny zobrazovacích metod 2017, 12.-13.5.2017, Darová, Intrakraniální expanzivní procesy - diferenciální diagnostika
18. Plzeňské dny zobrazovacích metod 2018, 11.-12.5.2018, Darová, Speciální techniky zobrazení magnetickou rezonancí: difuzní zobrazení a spektroskopie

7.2 Výběr dalších odborných a vědeckých aktivit

Články v odborných časopisech

1. MAULE P, KLEČKOVÁ J, ROHAN V, TUPÝ R. Automated infarction core delineation using cerebral and perfused blood volume maps. *Computer-Assisted Radiology and Surgery*, 2013, 8(5), 787-797. ISSN 1861-6410.
2. ROHAN V., BAXA J., TUPÝ R., ČERNÁ L., ŠEVČÍK P., FRIESEL M., POLÍVKA J., POLÍVKA J., FERDA J. Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*, 2014, vol. 45(7), s. 2010-2017. ISSN 0039-2499.
3. BAXA J., ROHAN V., TUPÝ R., ČERNÁ L., FLOHR T., POLÍVKA J., FERDA J. Determination of the Middle Cerebral Artery Occlusion Length in Acute Stroke: Contribution of 4D CT Angiography and Importance for Thrombolytic Efficacy Prediction. *Clinical Neuroradiology*, 2015, vol. 25(3), s. 257-265. ISSN 1869-1439.
4. FERDA J., KASTNER J., TUPÝ R., ZEDNÍKOVÁ I., ŇARŠANSKÁ A., HES O. Multiparametrické zobrazení karcinomu prsu na třiteslové magnetické rezonanci. *Česká radiologie*, 2015, vol. 69(1), s. 9-19. ISSN 1210-7883.
5. PITRA T., PIVOVARČÍKOVÁ K., TRÁVNÍČEK I., PROCHÁZKOVÁ K., HES O., MÍRKA H., TUPÝ R., HORA M. Cystické tumory ledvin. *Česká urologie*, 2016, vol. 20(3), s. 204-213. ISSN 1211-8729.
6. SALÁŠEK M., PAVELKA T., WEISOVÁ D., TOMAN M., LOBOVSKÝ L., HARTLOVÁ J., KŘEN J., TUPÝ R., FERDA J. Současné možnosti miniinvazivní fixace poranění zadního pánevního segmentu. *Plzeňský lékařský sborník*, 2016, vol. 82, s. 137-146. ISSN 0551-1038.
7. MÍRKA H, TUPÝ R, ŇARŠANSKÁ A, HES O, FERDA J. Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. *Anticancer Research*, 2017, vol. 37(12), s. 6965-6970. ISSN 0250-7005.
8. PITRA T., PIVOVARČÍKOVÁ K., TUPÝ R., ALAGHEHBANDAN R., BARÁKOVÁ T., TRÁVNÍČEK I., PROCHÁZKOVÁ K., KLATTE T., CHLOSTA P., HES O., HORA M. Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF-III renal cysts: a multicenter study. *World Journal of Urology*. 2018 Jun;36(6): 905-911. ISSN 0724-4983.

Kapitoly v monografiích:

1. VOKURKA S., HRUŠÁK D., SVOBODA T., FIALA P., HOLEČKOVÁ P., HRABĚ V., BERGEROVÁ T., TUPÝ R., BOUDOVÁ L.. Postižení dutiny ústní onkologických pacientů . Praha: Current Media, s.r.o., 2014, 144 s. ISBN 978-80-260-6359-9.
2. BERGEROVÁ T., BOUDOVÁ L., FIALA P., HOLEČKOVÁ P., HORNÝ I., HRABĚ V., HRUŠÁK D., LOHYNSKÁ R., MÁLKOVÁ M., MOLÁČEK J., SVOBODA T., ŠÍPOVÁ S., TUPÝ R., VOKURKA S. Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů . Praha: Current Media, 2016, 225 s. ISBN 978-80-88129-13-4.
3. BAXA J., BENEŠ J., BRŮHA J., FERDA J., HOŠEK P., JANSOVÁ M., JIŘÍK M., JONÁŠOVÁ A., KRÁLÍČKOVÁ M., KŘEČKOVÁ J., KŘEN J., LIŠKA V., LOBOVSKÝ L., LUKEŠ V., TUPÝ R. , ET AL.. Experimental surgery . Plzeň: NAVA s.r.o., 2016, 544 s. ISBN 978-80-7211-490-0.

Přednášky:

1. XX. Zasedání MR sekce, 15.-17.3.2016, Harrachov, Optimalizace protokolů MR zobrazování mozku a páteře
2. Radiologický advisory board, 17.5.2017, Praha, Simultánní postprocessing MR vyšetření v monitoraci pacientů s roztroušenou sklerózou
3. Seminář Neurologické a Radiodiagnostické kliniky FNKV, 9.11.2017, Praha, Diagnostika PML v asymptomatické a symptomatické fázi - kazuistická sdělení
4. Večer Kliniky zobrazovacích metod na Spolku lékařů J. E. Purkyně, 15.11.2017, Plzeň, Magnetická rezonance a progresivní multifokální leukoencefalopatie v souvislosti s moderní léčbou roztroušené sklerózy
5. XXII. Zasedání MR sekce, 13.-15.3.2018, Harrachov, Optimalizace protokolů MR zobrazování břicha a pánve: zobrazení střev a retroperitonea
6. Plzeňské dny zobrazovacích metod 2018, 11.-12.5.2018, Darová,
 - a) Základní fyzikální a technické principy magnetické rezonance
 - b) Základní vyšetřovací sekvence
 - c) Principy MR zobrazování, akvizice dat a rekonstrukce obrazů, teorie K prostoru
 - d) Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci
 - e) Zobrazení tkání: magnetická rezonance versus výpočetní tomografie

Výuka:

1. Certifikovaný kurz magnetické rezonance pro radiologické asistenty LFP UK a FN Plzeň, 21.-25.10.2013, Plzeň (14h)
2. Certifikovaný kurz magnetické rezonance pro radiologické asistenty LFP UK a FN Plzeň, 20.-24.11.2017, Plzeň (16h)
3. Od 09/2017 výuka předmětu Magnetická rezonance 1 a 2 v bakalářském studijním programu Radiologický asistent, prezenční a kombinované studium, FZS ZČU Plzeň.