

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**MÉTODOS AVANÇADOS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE CRÂNIO NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE
RADIONECROSE E RECIDIVA TUMORAL**

Maria Gabriela Longo

Porto Alegre

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**MÉTODOS AVANÇADOS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE CRÂNIO NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE
RADIONECROSE E RECIDIVA TUMORAL**

Maria Gabriela Longo

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Vedolin

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Longo, Maria Gabriela
MÉTODOS AVANÇADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE
CRÂNIO NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE RADIONECROSE E
RECIDIVA TUMORAL / Maria Gabriela Longo. -- 2015.
86 f.

Orientador: Leonardo Vedolin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Técnicas avançadas de ressonância magnética.. 2.
Radionecrose. 3. Tumores do sistema nervoso central.
I. Vedolin, Leonardo , orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Wolnei Caumo

Dr. Gustavo Isolan

Prof. Marino Bianchi

Dr. Felipe Torres

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Marco e Ana, por serem esses exemplos sólidos que nortemham a
minha vida.

Aos meu irmãos João e Carolina, por essa admiração recíproca, que fazem de
nós uma família cada vez mais unida, apesar de toda a distância.

Aos meus sobrinhos Taís e Gabriel, que mesmo com a pouca idade, nos ensinam
que por maiores que sejam os tropeços que a vida possa dar, sempre há um motivo no
final do dia para uma boa risada!

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo o amor que me ensinaram a ter pela Radiologia e mais ainda pela Neurrorradiologia.

À bolsista Vanessa Giaretta, pelo empenho dedicado e pela motivação no desenvolvimento da pesquisa e na busca pelo conhecimento.

Ao Rodrigo Ribeiro, que apesar do ínfimo contato, conseguiu me ajudar enormemente.

Aos colegas de residência, com um especial carinho ao Márcio Rockenbach, pelo companheirismo e solicitude em todos os momentos.

Aos meus mestres Juliano Perez e Carlo Faccin, que me ensinaram o que existe muito além da Radiologia.

A todos os amigos e professores que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta dissertação.

E por fim ao meu orientador, Leonardo Vedolin, com toda a minha admiração como neurrorradiologista e professor, pelo incansável apoio, incentivo e oportunidades, e por me ensinar a olhar mais longe.

“Once the mind has been stretched by a new idea, it will never again return to its original size.”

Oliver Wendell Holmes Jr.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Muitos estudos reportaram o benefício dos métodos avançados de ressonância magnética (RM) para a avaliação da resposta ao tratamento do tumor cerebral, a fim de distinguir entre recidiva tumoral e radionecrose. No entanto, o tamanho da amostra em cada estudo é relativamente pequeno, o que torna difícil avaliar a validade externa. Nós realizamos uma revisão sistemática e metanálise de dados publicados afim de avaliar a acurácia dos métodos avançados de RM para diferenciação entre a recidiva e a radionecrose. Nosso objetivo foi determinar o valor diagnóstico da difusão (DWI), da perfusão *Dynamic Susceptibility Contrast* (PWI DSC), perfusão *Dynamic Contrast Enhancement* (PWI DCE) e espectroscopia (MRS).

MATERIAL E MÉTODOS: A revisão sistemática incluiu todos os estudos que usaram métodos avançados de RM para detectar recidiva ou radionecrose em pacientes em segmento por tratamento radioterápico para tumor cerebral. A pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE e Embase, das publicações até 31 de Julho de 2015. As sensibilidades e especificidades de cada estudo foram calculadas e a acurácia diagnóstica foi metanalisada, com um intervalo de confiança (IC) de 95%, em um modelo de efeito randômico. Foram realizados testes de heterogeneidade, sobre o efeito dos pontos de corte e modelos de metarregressão. Análises de subgrupos foram feitas com base em conjuntos de estudos com características homogêneas.

RESULTADOS: 49 artigos foram incluídos na análise quantitativa, englobando um total de 1.508 pacientes. Cinco estudos avaliaram DWI, 32 avaliaram PWI e 21 avaliaram MRS. A sensibilidade (SEN) e especificidade (ESP) geral da DWI foi 81,0% (IC 95%: 71,0 a 89,0%) e 68,0% (IC 95%: 52,0 a 82,0%), respectivamente. A SEN e ESP da PWI DSC foi de 83,0% (IC 95%: 80,0 a 86,0%) e 81,0% (IC 95%: 76,0 a 85,0%) e da PWI DCE foi 76,0% (IC 95%: 66,0 a 85,0%) e 85,0% (IC 95%: 74,0 a 93,0%), respectivamente. A SEN e ESP da MRS foi de 76,0% (IC 95%: 71,0 a 80,0%) e 83,0% (IC 95%: 77,0 a 88,0%), respectivamente. O odds ratio diagnóstico (DOR) da DWI, PWI DSC, PWI DCE e MRS foi 14,83; 25,81; 14,45 e 27,39; respectivamente. O maior valor do DOR nos estudos com PWI DSC foi quando o ponto de corte do Volume Sanguíneo Cerebral relativo (rCBV) foi maior ou igual a 1,8 e o maior valor do DOR nos estudos com MRS foi quando o ponto de corte da relação Cho/Cr foi maior ou igual a 1,3. O valor

do DOR nos estudos com MRS foi muito maior nos trabalhos realizados com equipamento de 3T (DOR = 40,07; IC 95%: 15,44 a 104,03) quando comparado aos trabalhos realizados em equipamento com 1,5T (18,69; IC95%: 8,32 a 42,02).

CONCLUSÃO: Esta metanálise demonstrou que os métodos avançados de RM tem uma moderada e alta acurácia na diferenciação da recidiva tumoral da radionecrose usando os métodos de DWI, PWI DSC, PWI DCE e MRS. Algumas análises de subgrupos e testes de efeito do ponto de corte mostraram que alguns cenários têm uma tendência de melhor acurácia.

Palavras-chave: Necrose; Neoplasia Cerebral; Glioblastoma; Recorrência tumoral; Radioterapia.

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE: Several studies reported the benefit of magnetic resonance (MR) advanced methods for the treatment response of brain tumor assessment, for distinguishing tumor recurrence from radionecrosis in gliomas and other brain tumors. However, the sample size in each study is relatively small, which becomes difficult to draw conclusions about external validity. We performed a systematic review and meta-analysis of published data to evaluate the accuracy of the advanced MR methods for differentiating recurrence from radionecrosis. Our objective was to determine the diagnostic value of Diffusion (DWI), Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion (PWI DSC), Dynamic Contrast Enhancement Perfusion (PWI DCE) and Spectroscopy (MRS), and compare the results between the methods

MATERIALS AND METHODS: The systematic review included all studies that used MR advanced methods to detect recurrence or radionecrosis in patients followed by brain tumor radiotherapy. The databases selected were MEDLINE and Embase, for published data prior to July 31, 2015. The sensitivities and specificities of individual studies were calculated and the pooled diagnostic accuracies, with 95% confidence intervals (CI), were assessed under a random-effects model. It was also performed heterogeneity test, threshold effect test and meta-regression models for each MR method. A subgroup analysis was performed based on homogeneous subsets of the studies.

RESULTS: 49 articles were included in the quantitative analysis, comprising 1,508 patients (919 with recurrence and 589 with radionecrosis). Five studies assessed DWI, 32 assessed PWI, and 21 assessed MRS. Overall sensitivity (SEN) and specificity (SPE) of DWI were 81.0% (95% CI: 71.0 to 89.0%) and 68.0% (95% CI: 52.0 to 82.0%), respectively. The SEN and SPE of PWI DSC were 83.0% (95% CI: 80.0 to 86.0%) and 81.0% (95% CI: 76.0 to 85.0%) and PWI DCE were 76.0% (95% CI: 66.0 to 85.0%) and 85.0% (95% CI: 74.0 to 93.0%), respectively. The SEN and SPE of MRS were 76.0% (95% CI: 71.0 to 80.0%) and 83.0% (95% CI: 77.0 to 88.0%), respectively. The overall diagnostic odds ratio (DOR) of DWI, PWI DSC, PWI DCE, and MRS were 14.83, 25.81, 14.45, and 27.39, respectively. The point with the highest DOR in the PWI DSC studies was when the relative Cerebral Blood Volume (rCBV) threshold was equal or higher than 1.8, and the point with the highest DOR in the MRS studies was when the Cho/Cr

threshold was equal or higher than 1.3. The MRS DOR value is much higher in the 3T subgroup (40.07, 95% IC: 15.44 to 104.03), compared to the 1.5T subgroup (18.69, 95% CI: 8.32 to 42.02).

CONCLUSIONS: This meta-analysis showed that MR advanced methods have moderate to high accuracy in differentiating tumor recurrence from radiation necrosis using DWI, PWI DSC, PWI DCE and MRS. Some subgroup analysis and threshold effect tests demonstrated subsets that have a better accuracy trend.

Key words: Necrosis; Brain Neoplasms; Glioblastoma; Neoplasm Recurrence; Radiotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- Figura 1.** Procedimento de busca e seleção da coleta de dados. (página 20)
- Figura 2.** Modelo dos principais efeitos da radiação. (página 27)
- Figura 3.** Esquema representando a perfusão DSC e o cálculo do CBV. (página 34)
- Figura 4.** Esquema representando o k^{trans} . (página 37)

FIGURAS DO ARTIGO

- Figure 1.** Flow chart showing the process of studies retrieved. (página 70)
- Figure 2.** Methodological quality and publish bias assessment. (página 71)
- Figure 3.** Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of DWI for diagnosis of tumor recurrence. (página 72)
- Figure 4.** Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of PWI DSC (T2*) for diagnosis of tumor recurrence. (página 73)
- Figure 5.** Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of PWI DCE (T1) for diagnosis of tumor recurrence. (página 74)
- Figure 6.** Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of MRS for diagnosis of tumor recurrence. (página 75)
- Figure 7.** Algorithm summarizing the principal results of the meta-analysis. (página 76)

LISTA DE TABELAS

TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1. Valores médios do ADC na recorrência tumoral e radionecrose. (página 32)

Tabela 2. Valores médios do rCBV na recorrência tumoral e radionecrose. (página 35)

Tabela 3. Valores médios da relação Cho/Cr na recorrência tumoral e radionecrose. (página 41)

FIGURAS DO ARTIGO

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis of diffusion for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis. (página 77)

Table 2. Characteristics of studies included in the meta-analysis of perfusion-MR DSC (T2*) for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis. (página 78)

Table 3. Characteristics of studies included in the meta-analysis of perfusion-MR DCE (T1) for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis. (página 79)

Table 4. Characteristics of studies included in the meta-analysis of MRS for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis. (página 80)

Table 5. Sub-group analysis of PWI DSC studies. (página 82)

Table 6. Sub-group analysis of PWI DSC based on the rCBV cut-off. (página 82)

Table 7. Meta-regression of potential risk of bias of methodological characteristics affecting the DOR of PWI DSC. (página 83)

Table 8. Sub-group analysis of MRS studies. (página 84)

Table 9. Sub-group analysis of MRS based on the Cho/Cr cut-off. (página 85)

Table 10. Meta-regression of potential risk of bias of methodological characteristics affecting the DOR of MRS. (página 85)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ASL: Arterial Spin Labeling

AUC: Area Under The Curve

BHE: Barreira Hemato-Encefálica

Cho: Colina

CBF: Cerebral Blood Flow

CBV: Cerebral Blood Volume

COR: Característica de Operação do Receptor

Cr: Creatina

DCE: Dynamic Contrast Enhancement

DOR: Diagnostic Odds Ratio

DSC: Dynamic Susceptibility Contrast

DWI: Diffusion-Weighted Imaging

FP: False Positives

FN: False Negatives

HGG: High-Grade Glioma

I²: Inconsistency Index

Lac: Lactato

LGG: Low-Grade Glioma

LR-: Negative Likelihood Ratio

LR+: Positive Likelihood Ratio

MR: Magnetic Resonance

MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy

MVS: Multi-Voxel Spectroscopy

NAA: N-Acetilaspato

PET: Positron-Emission-Tomography

PWI: Perfusion Weighted Imaging

QUADAS – 2: Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies version 2

RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

rCBF: relative Cerebral Blood Flow

rCBV: relative Cerebral Blood Volume

RM: Ressonância Magnética

SE: Standard Errors

SEN: Sensitivity

SNC: Sistema Nervoso Central

SPE: Specificity

SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography

SROC: Summary Receiver-Operating Characteristic Curve

SVS: Single Voxel Spectroscopy

TC: Tomografia Computadorizada

TMZ: Temozolamida

TN: True Negatives

TP: True Positives

WBRT: Whole-Brain Radiotherapy

WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1. Introdução	18
2. Revisão da Literatura	21
2.1. Tumores no Sistema Nervoso Central	22
2.2. Tratamento das Neoplasias Gliais e Metástase	24
2.2.1. As Consequências do Tratamento Radio e Quimioterápico no Parênquima Cerebral	25
2.2.1.1. Pseudoprogessão	26
2.2.1.2. Radionecrose	27
2.3. Ressonância Magnética na Diferenciação entre Recidiva Tumoral e Radionecrose	29
2.3.1. Ressonância Magnética Convencional	30
2.3.2. Estudo de Difusão	32
2.3.3. Estudo de Perfusão	34
2.3.4. Espectroscopia de Prótons	39
3. Justificativa	43
4. Objetivos	44
4.1. Objetivo Principal	44
4.2. Objetivos Secundários	44
5. Referências da Revisão da Literatura	45
6. Prisma	52
7. Artigo	55
1. Introduction	55
2. Materials and Methods	55
2.1. Data Sources and Search Strategy	55
2.2. Study Selection	56
2.3. Data Collection and Quality Assessment	56
2.4. Data Synthesis and Statistical Analysis	56
3. Results	58
3.1. Study Characteristics	58
3.2. Risk of Bias	58
3.3. Quantitative Synthesis	59
3.3.1. DWI	59
3.3.2. PWI DSC	59
3.3.3. PWI DCE	60
3.3.4. MRS	61

4. Discussion	62
5. Conclusion.....	64
6. References	65
7. Figures.....	71
8. Tables	78
8. Considerações Finais	87

1. INTRODUÇÃO

A radioterapia tem se mostrado efetiva no controle da doença metastática intracraniana e no aumento da sobrevida dos pacientes com neoplasia glial de alto grau (5). No entanto, as alterações no parênquima encefálico irradiado podem ser indistinguíveis da recidiva tumoral quando apenas os padrões morfológicos da lesão são avaliados pelos métodos de imagem, particularmente a Ressonância Magnética (RM). Além disso, a radionecrose é uma entidade mais comum do que se imagina, chegando a ter uma prevalência de 25% em estudos de autópsia (6).

A radiação no parênquima encefálico tem três efeitos diferentes, dependendo do período pós-tratamento. No período agudo (durante o tratamento) e subagudo (até 12 semanas após o tratamento), acredita-se que a radiação cause vasodilatação, quebra de barreira hemato-encefálica (BHE) e edema (1). Essas alterações patológicas podem, no período subagudo tardio, modificar a aparência do leito tumoral tratado (achado comumente denominado “pseudo-lesão”), inclusive com aumento da área de realce no estudo por imagem, seja RM ou tomografia computadorizada (TC) de crânio. Já na fase crônica – meses a anos após o tratamento -, secundária ao dano vascular, surge área de necrose e aumento da permeabilidade capilar, levando a transudação de fluidos e edema cerebral (1,6). Este é o momento em que surge a maior dúvida diagnóstica: recidiva tumoral ou radionecrose, uma vez que ambas as lesões apresentam-se de forma indistinguível na avaliação morfológica por exames de imagem (7–9).

Uma das primeiras referências utilizadas na avaliação da resposta ao tratamento em pacientes com neoplasia primária do sistema nervoso central (SNC) foi o critério de MacDonald (10). Neste critério, mensura-se dois diâmetros no eixo axial da região da lesão com realce pelo contraste e considera-se crescimento biológico significativo quando há um aumento de pelo menos 25% da área tumoral em um exame de imagem de seguimento após tratamento adjuvante (4). No entanto, sabe-se que realce do parênquima encefálico em exame de imagem significa quebra de BHE, achado que pode ocorrer na presença de lesão expansiva ou mesmo nas alterações de necrose e inflamação secundárias à radioterapia (1).

Na tentativa de conseguir fazer esta diferenciação entre radionecrose e recidiva tumoral, especialmente para neoplasias gliais, foi criado em 2010, pelo próprio grupo do MacDonald, o critério de RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*). Este novo

critério também é morfológico. No entanto, diferente do critério de MacDonald, mensura qualquer lesão observada nas sequências ponderada em T2/FLAIR no exame de RM e não apenas a área de realce (11).

Mesmo com esta adaptação dos critérios, a diferenciação por imagem entre estas duas entidades – radionecrose e recidiva tumoral – permanece desafiadora. Um estudo feito pelo grupo do Mullins *et al* sugere algumas outras características morfológicas para diferenciar esses dois tipos patologia. Segundo os autores, mesmo usando em conjunto diversas características, a sensibilidade, especificidade e acurácia da RM é inferior a 80% (9).

É neste contexto que surge a importância de se estudar métodos que avaliem não apenas a morfologia da lesão, como também o seu comportamento metabólico. Essa estratégia é possível com o uso sequências avançadas da RM. As três ferramentas mais estudadas para auxiliar no diagnóstico diferencial são a difusão, a perfusão cerebral e a espectroscopia de prótons (5).

A difusão estuda a mobilidade das moléculas de água no meio, neste caso no tecido cerebral. No estudo das neoplasias, o princípio básico da difusão é quantificar a celularidade de uma região, uma vez que esta é inversamente proporcional a difusibilidade das moléculas de água do meio extra-celular (12). A unidade para se mensurar a difusão é o coeficiente aparente de difusão (ADC – *apparent diffusion coefficient*) que mede a mobilidade dos prótons de água. Portanto, espera-se que quanto maior a celularidade numa suspeita de recidiva tumoral, menor será o valor do ADC, comparativamente à radionecrose (5).

Existem três técnicas básicas de aquisição da perfusão por RM: ponderada em T2* (*T2*-weighted dynamic susceptibility – DSE*), ponderada em T1 (*T1-weighted dynamic contrast-enhanced perfusion – DCE*) e uma técnica sem contraste (*arterial spin labeling techniques – ASL*). No estudo perfusional oncológico, as três técnicas se caracterizam pela aquisição seriada de imagens enquanto o sangue passa pela lesão com algum marcador contrastado ou mesmo um traçado magnético endógeno – no caso do ASL. A técnica mais estudada para neurooncologia é o DSE, que explora o efeito de susceptibilidade magnética do gadolínio numa sequência ponderada em T2*. Com esta aquisição é possível estimar o volume de sangue cerebral que passa por uma determinada região do cérebro e se estabelecer uma relação entre o volume numa determinada lesão

em relação ao cérebro normal - rCBV (*relative Cerebral Blood Volume*) (13). Caracteristicamente a lesão neoplásica cursa com aumento do número de vasos, geralmente com vasos imaturos, o que leva ao aumento da perfusão nesta região, ou seja, aumento da rCBV. Por outro lado, a radionecrose se manifesta com redução da densidade capilar e lesão nos vasos já pré-existentes. Logo, mesmo que haja extravasamento do meio de contraste, com quebra de BHE, não há aumento da perfusão cerebral, como ocorre na recidiva, ou seja, o rCBV tende a ser menor (1,13).

A espectroscopia de prótons é uma técnica não invasiva capaz de identificar e quantificar os metabólitos em uma determinada região encefálica. A alteração metabólica geralmente precede a alteração morfológica. Os metabólitos mais estudados na neurooncologia são: N-acetilaspártato (NAA) – marcador de viabilidade neuronal e axonal; creatinina (Cr) – metabólito estável, usado como referência; colina (Cho) – reflete proliferação celular e lactato (Lac) – resultado da glicólise anaeróbica. O metabólito mais utilizado na avaliação de resposta tumoral pós-tratamento é a colina. O pico de Cho é atribuído ao *turnover* da membrana celular, o que reflete a proliferação celular. Por tanto, espera-se que na recidiva tumoral ocorra aumento da Cho, enquanto em áreas necróticas, ocorra redução do sinal (14).

Diversos estudos relataram a utilidade dos métodos avançados de RM para a avaliação da resposta ao tratamento do tumor cerebral, com a capacidade de diferenciar recidiva de radionecrose (1–4). No entanto, é difícil avaliar a validade externa desses trabalhos, uma vez que são estudos com amostras pequenas e o ponto de corte das variáveis diferentes. A avaliação conjunta desses resultados pode trazer informações mais acuradas sobre o papel dos métodos avançados de RM na avaliação do do seguimento pós-radioterapia de pacientes com tumor primário ou metastático do SNC.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos cujo o objetivo era avaliar a diferenciação de métodos avançados de RM de encéfalo para diferenciação entre recidiva tumoral e radionecrose, restrito a estudos em humanos. A estratégia de busca envolveu a base de dados do MEDLINE. Os seguintes termos foram utilizados na busca: [(glial) OR metastasis] AND (necrosis AND brain AND magnetic resonance)). Os procedimentos de busca e seleção são mostrados na figura 1. Foram pré-selecionados 219 títulos. 31 referências foram identificadas manualmente. Selecionou-se 105 abstracts e destes, 65 artigos foram selecionados para a leitura completa e utilizados na revisão da literatura.

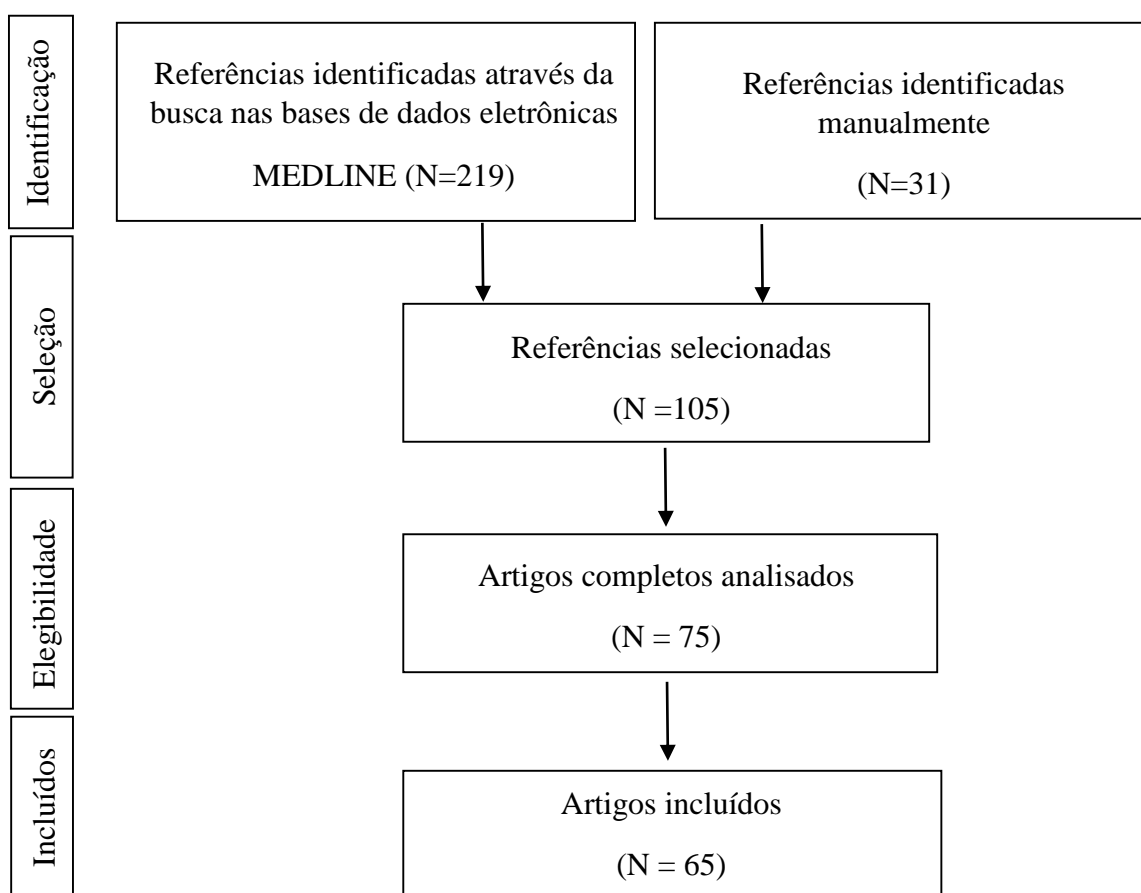


Figura 1. Procedimento de busca e seleção da coleta de dados.

2.1. Tumores no Sistema Nervoso Central

As neoplasias do SNC são divididas em primárias e metastáticas. As neoplasias primárias são divididas em seis grupos: tumores do tecido neuroepitelial; tumores das meninges; tumores dos nervos craniais e espinhais; linfoma e neoplasias hematopoiéticas; tumor das células germinativas; e tumores da região selar (15). As lesões primárias são graduadas de acordo com o padrão histológico, afim de determinar o comportamento biológico da lesão. A classificação mais utilizada é a da organização mundial de saúde de 2007 (2007 *WHO classification*), em que os tumores são classificados em quatro categorias, sendo que as neoplasias grau IV são as de pior prognóstico (16). Há uma tendência de incluir estudos moleculares genéticos na classificação e diagnóstico dos gliomas, afim de acrescentar informações prognósticas e em alguns casos, inclusive, determinar a terapêutica (17,18). Mutações de alguns genes, por exemplo EGFR, PDGFRA, PTEN e NF1, são relacionadas ao glioblastoma primário; entretanto a mutação no IDH1 foi descrita apenas no glioblastoma secundário e o TP53 em ambos os tumores (18). A mutação do IDH1 também foi relacionada a melhores desfechos, principalmente nos pacientes que realizam radio e quimioterapia combinados (17). Outra mutação descrita é a do promotor da metilação da MGMT, esta mutação foi descrita em glioblastomas e os pacientes parecem ter melhor sobrevida e melhor resposta a tratamentos quimioterápicos específicos (17,19).

As lesões metastáticas correspondem a 50% das neoplasias do SNC. O segundo grupo mais comum de lesões são os tumores dos tecidos neuroepiteliais, que correspondem às neoplasias originadas nos neurônios e células gliais (15). O astrocitoma é o subtipo de neoplasia glial mais comum, é nesta categoria em que se encontra o glioblastoma, antes chamado de glioblastoma multiforme, que é a neoplasia primária maligna mais comum do SNC (20).

As metástases no SNC ocorrem em 15 a 40% dos pacientes com câncer, na maioria dos casos os pacientes são assintomáticos. Algumas neoplasias estão mais associadas a desenvolverem metástase no cérebro, dentre elas estão câncer de pulmão, mama e melanoma. Tendo em vista que em 75% dos casos os pacientes são assintomáticos, a detecção dessas lesões deve ser por *screening* com métodos de imagem. Os locais mais comuns são na calota e no parênquima cerebral, embora são descritas metástase com origem meníngea. Das metástases que ocorrem no parênquima cerebral, 80% localiza-se em algum hemisfério cerebral. Em cerca de metade dos casos essas lesões

são solitárias, tornando o diagnóstico diferencial com a neoplasia primária do SNC mais difícil. A RM é um exame muito sensível para o diagnóstico de metástase e método de escolha para a programação do tratamento – cirúrgico e/ou radioterápico (21).

O glioblastoma é responsável por 12 a 15% de todas as neoplasias do SNC (20). Sobrevida média ainda é limitada, apesar de todo o tratamento cirúrgico e radioquimioterápico, sendo cerca de 11 meses atualmente e não tendo nenhuma mudança significativa nos últimos 50 anos (22). O glioblastoma tem um pico de incidência entre os 45 e 70 anos, geralmente acometendo os hemisférios cerebrais – semelhante com o que ocorre nas metástases solitárias (20). Ele é graduado como uma neoplasia grau IV da WHO (16). A maior parte dessas lesões já se originam como glioblastoma, entretanto há uma pequena parcela que surge de uma degeneração de gliomas de menor grau (20). A sua apresentação nos métodos de imagem é muito variável, por isso era inicialmente chamado de multiforme. Geralmente na RM, ele se apresenta como uma massa heterogênea, com áreas de necrose, hemorragia e áreas de realce (15,20).

Alguns métodos avançados de RM, especialmente a espectroscopia e a perfusão, vem sendo utilizados para o diagnóstico da neoplasia no SNC, mostrando bons resultados para diferenciar a lesão neoplásica de outras causas de lesão expansiva. Alguns estudos também tentaram usar estes dois métodos de imagem para fazer o diagnóstico diferencial entre a metástase do glioblastoma, no entanto, sem tanto sucesso (21). Hakyemez *et al.* testaram então se a presença de edema – no caso da metástase – ou a presença de infiltração peritumoral – no caso do glioblastoma – poderiam ser diferenciados pelo estudo perfusional. Os autores encontraram uma sensibilidade de 77,3% e uma especificidade de 96,2% do método (23).

Alguns achados nos métodos avançados de RM, apesar de não serem tão sensíveis, podem ser muito específicos no diagnóstico diferencial das neoplasias do SNC. É o caso do pico de minositol nos astrocitomas grau II, por exemplo. Em um estudo realizado por Castillo *et al.*, foram comparados os picos dos metabólitos das lesões expansivas gliais por espectroscopia. O trabalho demonstrou que existe uma tendência de redução do pico do minositol, com o aumento do grau da lesão. Os astrocitomas de baixo grau tiveram uma média da relação Minositol/Creatinina de 0,82 (\pm 0,25), enquanto os pacientes com astrocitoma anaplásico tiveram uma média de 0,49 (\pm 0,16) e os pacientes com glioblastoma 0,15 (\pm 0,12) (24).

2.2. Tratamento das Neoplasias Gliais e Metástases

O tratamento atual das neoplasias gliais de alto grau e das metástases do SNC consiste em cirurgia, se a lesão for acessível, radioterapia e quimioterapia como tratamento adjuvante ou principal, dependendo do tipo histológico e momento de seguimento do tumor (25).

O tratamento por radiação do glioblastoma é realizado com doses fracionadas focais com 1,8 a 2,0Gy por fração, uma vez ao dia, 5 dias por semana, durante 6 a 7 semanas, para completar uma dose total de 60Gy (22,26). Com os avanços nos métodos de imagem, os campos de irradiação têm ficado cada vez mais precisos, reduzindo a neurotoxicidade do procedimento. Na década de 1990, com a introdução da RM na avaliação desses pacientes, o trabalho de Heesters *et al.* já previa o uso de campos cada vez menores, com no máximo 2 a 3 cm além dos limites tumorais (27).

Nos últimos anos tem se testado tratamentos que aumentem efetivamente a sobrevida desses pacientes. Nieder *et al.* realizaram uma revisão sistemática e metanálise para avaliação do tratamento dos pacientes com gliomas de alto grau. O estudo mostrou que a alteração das frações da radioterapia ou mesmo da dose (de 50-60Gy e 60-70Gy) em nada acrescenta na sobrevida desses pacientes (22). O grande marco no avanço do tratamento dos pacientes com glioblastoma foi com a introdução da quimioterapia adjuvante, particularmente a Temozolamida (TMZ). O benefício desta associação ficou bem estabelecido em um grande ensaio clínico randomizado, multicêntrico, publicado em 2005. Este estudo englobou 573 pacientes com glioblastoma, distribuídos entre 85 centros. Os pacientes foram divididos em dois grupos: radioterapia isolada e radioterapia associada a TMZ. Este trabalho demonstrou uma taxa de sobrevida em dois anos de 26,5% no grupo da associação da radioterapia com TMZ, comparado a 10,4% no grupo que realizou apenas radioterapia (26). É uma taxa de sobrevida ainda muito baixa, mas foi o primeiro grande avanço em muitos anos no tratamento dos gliomas de alto grau.

Classicamente as metástases cerebrais eram tratadas com radioterapia de todo o cérebro (WBRT – *whole-brain radiotherapy*). Atualmente o tratamento dessas lesões tem sido feito com radioterapia focada apresentando melhores resultados. No entanto, as lesões precisam preencher os seguintes critérios: uma a três lesões, com no máximo 3 a 3,5cm no maior diâmetro axial. O protocolo de tratamento é semelhante ao do glioblastoma, mas com uma dose menor – são realizadas 10 frações de 3Gy em 2

semanas, somando uma dose cumulativa de 30Gy (28). Inclusive, estudos comparando a radioterapia esterotáxica com a técnica de WBRT demonstraram uma superioridade da primeira em relação à segunda nos critérios de controle da doença local e cerebral, sem alteração significativa na sobrevida dos pacientes (28,29). Por tanto, por reduzir os efeitos neurotóxicos, a radioterapia esterotáxica acaba sendo a escolha quando o paciente preenche os critérios necessários. No entanto, alguns estudos mais antigos sugerem que a associação das duas técnicas ainda poderiam ser mais benéficas (30–32).

2.2.1. As Consequências do Tratamento Radio e Quimioterápico no Parênquima Cerebral

Os danos no parênquima cerebral, secundários ao tratamento da neoplasia do SNC, podem ser divididos em três grupos, com base no período pós-terapêutico, mas que correspondem a alterações patológicas específicas: agudo (durante o tratamento), subagudo (até 12 semanas após o fim do tratamento) e crônico (meses a anos após o término do tratamento) (1,25).

Os períodos agudo e subagudo após o tratamento radio e quimioterápico eram previamente chamados de necrose inicial (“*early necrosis*”). No entanto, com vistas ao conhecimento patológico atual de que as alterações encontradas no parênquima não são puramente necróticas, a tendência é que se use o termo pseudoprogessão (1,25,33). Por esta razão, iremos dividir aqui as alterações pós-radio e quimioterapia em dois grupos, que nada mais são que um processo patológico contínuo (34): pseudoprogessão e radionecrose.

Estas alterações estão especialmente relacionadas à ação da radioterapia, no entanto parece que a associação com TMZ aumentou muito a sua incidência. Brandsma *et al.* acreditam que a pseudoprogessão possa ocorrer em até 20% dos pacientes tratados com radioquimioterapia e que pelo menos metade dos casos podem ser explicados pelo uso de TMZ (25). Esse dado é um pouco controverso, uma vez que coortes antigas de autópsia, antes mesmo da introdução do TMZ no protocolo de tratamento das neoplasias gliais, já indicavam uma prevalência de cerca de 25% de lesões por radionecrose (6). Enquanto há coortes, tratadas apenas com TMZ, em que a incidência de pseudoprogessão pode atingir até 50% dos pacientes (35).

2.2.1.1.Pseudoprogessão

A pseudoprogessão é caracterizada pelo exame de imagem como uma área de realce logo após o fim da radioterapia (1). Patologicamente é determinada por área de gliose com alterações inflamatórias e radio-induzidas, sem evidência de tumor viável (25). Clinicamente pode ou não causar sintomas e está relacionada com aumento da sobrevida (35).

A presença de sintomas já foi usada como critério de para diferenciação entre a progessão e a pseudoprogessão. No entanto, os estudos têm demonstrado que cerca de 30% dos pacientes com pseudoprogessão irão cursar com sintomas (35,36). Estes, na maioria das vezes, estão relacionados principalmente com o aumento da pressão intracraniana levando a redução do sensório, cefaleia e vômitos (25).

As alterações patológicas inflamatórias da pseudoprogessão são causadas por vasodilatação, quebra de BHE e edema (34). Acredita-se que este efeito sobre a BHE seja em parte responsável pelo melhor prognóstico observado nos pacientes com pseudoprogessão em relação aos pacientes sem pseudoprogessão (35), uma vez há facilitação para a penetração do quimioterápico no SNC. No artigo de Taal *et al.*, os autores demonstram uma taxa de sobrevida em 12 meses de cerca de 27% no grupo que teve progessão, cerca de 75% no grupo que não apresentou pseudoprogessão e cerca de 95% no grupo que apresentou pseudoprogessão (35).

Uma outra variável, que tem sido estudada atualmente e que parece estar relacionada com a incidência de pseudoprogessão, é o status de metilação do promotor da DNA metiltransferase (MGMT) (1,33,37). A enzima de reparo do DNA O⁶-metilguanina-DNA MGMT inibe a morte das células tumorais através de agentes alquilantes. A atividade da MGMT é controlada por um promotor, cuja metilação silencia sua ação na neoplasia, tornando as células incapazes de produzir a MGMT e logo incapazes de reparar o DNA (38).

A deficiência da expressão da MGMT devido a metilação do promotor no glioblastoma leva a um aumento de quebra de BHE pós-radioterapia, aumentando a incidência de pseudolesões pós-tratamento. Além disso, acredita-se que esse subtipo de tumor é mais sensível ao TMZ (1). A prevalência de glioblastomas com o promotor da DNA MGMT metilado varia em torno de 55 a 40% (19,37,38).

O mecanismo exato do aumento da incidência de quebra de BHE pela radiação nos tumores com metilação do promotor e a associação deste achado com a melhor resposta ao tratamento quimioterápico vem sendo estudado. No entanto as evidências mais consistentes indicam que os pacientes que fazem parte grupo de glioblastoma metilado tem maior incidência de pseudoprogressão, maior taxa de sobrevida e maior taxa de resposta ao tratamento (19,33,37,38). Esses achados ficaram evidentes no trabalho de Kong *et al.*, em que os pacientes com promotor da MGMT metilado tiveram uma média de sobrevida de 19,6 meses, quando comparado a 13,4 meses do grupo de pacientes com promotor não metilado (37).

A associação do tratamento com TMZ e a taxa de resposta ao tratamento dos pacientes com glioblastoma com metilação do promotor da DNA MGMT também é foco de pesquisas. As evidências apontam que os tumores com metilação do promotor parecem responder mais a drogas alquilantes. No trabalho publicado por Esteller *et al.* ainda em 2000, 21% dos pacientes do grupo do glioblastoma metilado tiveram progressão da doença pós-tratamento, 16% não tiveram modificação da lesão, 53% tiveram regressão parcial e 11% regressão completa do tumor; enquanto no grupo dos pacientes com glioblastoma não-metilado 82% tiveram progressão de doença, 14% não tiveram modificação da lesão, 4% tiveram regressão parcial e nenhum teve resposta completa. No entanto, neste trabalho a TMZ ainda não sido introduzida e os pacientes foram tratados com cisplatina, que também é uma droga alquilante (38).

Já em 2005, em um grande ensaio clinico randomizado, testou-se a terapia combinada da TMZ com radioterapia, comparando a resposta dos subgrupos com base no status de metilação do promotor. Os resultados foram semelhantes ao do estudo com cisplatina (38), e o grupo de pacientes com o promotor metilado teve uma média de sobrevida de 21,7%, enquanto o grupo do promotor não-metilado de 15,3% (19).

2.2.1.2. Radionecrose

Os achados tardios secundários à radioterapia ocorrem meses a anos após tratamento, geralmente de caráter irreversível e progressivo (25,34). Segundo Brandsma *et al.* estas alterações podem ser relacionadas a leucoencefalopatia, radionecrose, infarto lacunar, oclusão de vasos de grande calibre com síndrome de moyamoya associada, telangectasias ou microangiopatia mineralizante (25,39).

No artigo de Wong *et al.*, os autores revisam os últimos estudos realizados em animais e criam um modelo demonstrando os principais efeitos da radiação no parênquima cerebral. Eles acreditam que logo após a radioterapia, a radiação induz apoptose das células endoteliais e dos progenitores neuronais, além de induzir alterações neuro-inflamatórias e destruição da BHE. Os estudos clonogênicos mostram que, no período subagudo, a morte desses progenitores neurais e das células endoteliais levam a inibição da neurogenesis (que hoje já se sabe, está presente inclusive na idade adulta). Além disso, persistem as alterações neuro-inflamatórias neste período. Em estudos com roedores, essas alterações em conjunto levam a danos neurocognitivos. Por fim, proporcionalmente a dose da radiação (25,34), as alterações tardias levam a hipóxia tecidual, determinando aumento da expressão de moléculas reguladoras da hipóxia – como VEGF – causando aumento da permeabilidade capilar. Persistem também nesta fase crônica as alterações neuro-inflamatórias e a quebra de BHE (34). Estes achados estão resumidos na figura 2.

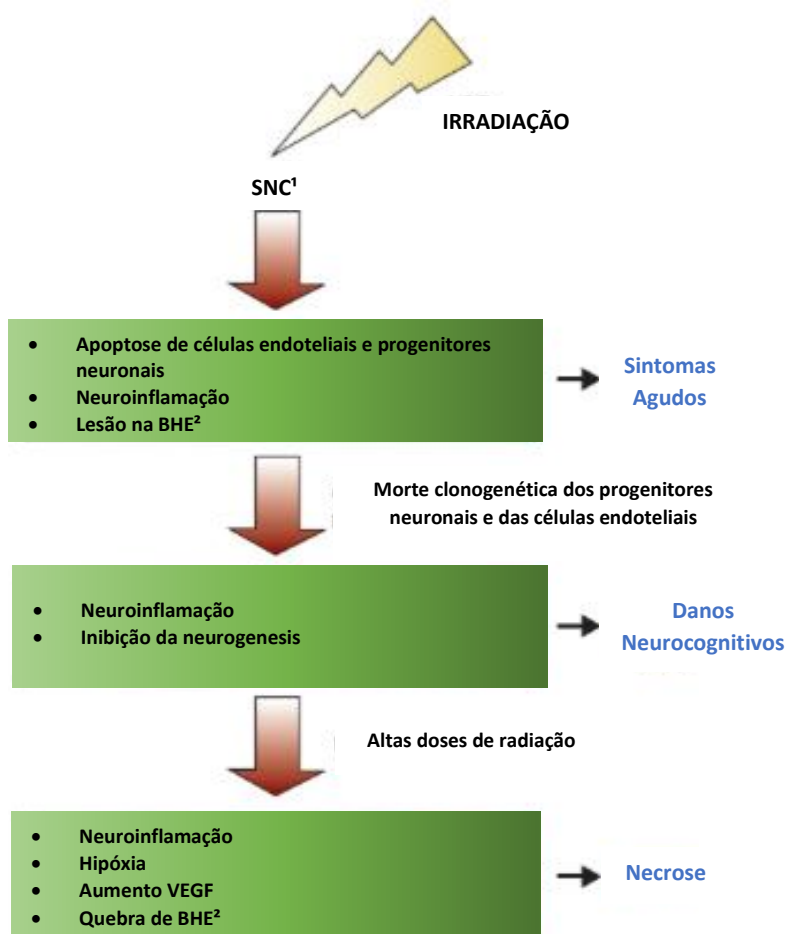


Figura 2. Modelo dos principais efeitos da radiação. As alterações são proporcionais a dose e a partir de uma dose acumulada de 65Gy, a incidência aumenta muito (25). Figura adaptada do artigo de Wong *et al.* (34). ¹SNC: sistema nervoso central; ²BHE: barreira hemato-encefálica.

Em resumo, independente se a origem da lesão por radionecrose seja inicialmente causada por lesão endotelial ou glial, os achados histopatológicos que serão encontrados na injúria por radiação são: atrofia glial, desmielinização, necrose da substância branca e graus variados de lesão vascular, acometendo tanto a substância branca como cinzenta (34,40). Estas alterações são proporcionais a dose de radiação, aumentando muito sua incidência a partir de uma dose acumulada de 65Gy (25,34).

2.3.Ressonância Magnética na Diferenciação entre Recidiva Tumoral e

Radionecrose

Apesar das diferenças histológicas claras entre radionecrose e recidiva tumoral, estas duas entidades podem ter achados de imagem semelhantes. O desafio atual é conseguir, usando as técnicas de neuroimagem avançadas, diferenciar estas duas entidades que tem abordagens terapêuticas e prognóstico distintos. A RM pode mostrar características morfológicas, metabólicas e funcionais das lesões, através de estudos convencionais, por difusão e por técnicas de perfusão e espectroscopia, respectivamente, que auxiliam no diagnóstico diferencial.

Individualmente cada um desses métodos tem sua acurácia para diferenciação entre essas duas entidades. Na prática clínica, eles podem ser acessados em conjunto, possivelmente adicionando valor a interpretação isolada de cada técnica. Kim *et al.* (41) compararam a acurácia da combinação dos métodos de RM para predizer a recorrência do glioblastoma. Eles avaliaram 169 pacientes que foram previamente diagnosticados como tendo recorrência ou radionecrose. Ao final, eles compararam a diferença em se adicionar ao protocolo de avaliação padrão (que englobava uma sequência de *turbo spin-echo* T1 pós-contraste e uma sequência de difusão), sequências de perfusão. Quando foi acrescentada a sequência de susceptibilidade dinâmica (DSC - *Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced*), a área sobre a curva de Característica de Operação do Receptor (COR) aumentou de 0,81 (com o protocolo padrão) para 0,95. Quando foi acrescentada a sequência dinâmica (DCE - *dynamic contrast-enhanced*), a área sobre a curva COR aumentou para 0,97.

O conhecimento dos princípios físicos, vantagens, limitações e aplicabilidade no diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral e radionecrose são importantes para o entendimento do papel atual dos exames de imagem.

2.3.1. Ressonância Magnética Convencional

A RM convencional é baseada nos achados anatômicos e nas alterações morfológicas. Um exame de RM convencional isoladamente é insuficiente para avaliação das alterações no SNC após o tratamento com radiação, pois é incapaz de diferenciar radionecrose de recidiva tumoral. Uma estratégia preconizada ainda hoje em dia é a avaliação seriada das alterações. Entretanto, mesmo essa abordagem tem se mostrado insuficiente pelas mais diversas razões (42).

O reconhecimento dessas duas entidades – radionecrose e recidiva tumoral - e a tentativa de diferenciação entre elas por métodos de imagem é muito antiga. Um dos primeiros trabalhos avaliando o padrão morfológico dessas lesões na RM foi realizado em 1986 por Dooms *et al.*, onde os autores não conseguiram demonstrar diferenças entre as duas patologias (43).

A apresentação clássica dos tumores do SNC pós-radioterapia é de uma lesão com efeito de massa e realce pelo gadolínio (5). Estes achados são inespecíficos e morfolologicamente a recidiva e a radionecrose são muito semelhantes, pois ambas apresentam as seguintes características: origem geralmente no local da lesão primária (mas ambas podem aparecer em localização remota); realce pelo contraste; crescimento com o tempo; edema vasogênico; e efeito de massa (7).

A localização mais comum das alterações por radionecrose é no sítio da irradiação (geralmente leito tumoral ou peritumoral) (5). A substância branca é a região mais vulnerável às lesões da radiação, especialmente a substância branca profunda, cujo suprimento vascular é relativamente pobre. São descritas também lesões por radiação nas fibras arqueadas, entretanto tendo em vista que essas áreas são supridas por vasos corticais, geralmente são áreas com acometimento mais tardio (5,7).

Nem sempre as lesões pós-tratamento irão aparecer no leito da lesão primária, podendo surgir massas em localização remota, inclusive acometendo o trato óptico ou mesmo a via auditiva (7). No estudo do Kumar *et al.*, que avaliou a resposta ao tratamento do glioblastoma, a maior parte das lesões por radionecrose que surgiram remotamente localizavam-se na junção córtico-medular (53%) e corpo caloso (14%). No entanto, neste mesmo estudo, a localização mais comum das lesões com recidiva tumoral, localizavam-se também na junção córtico-medular (81%) (7).

O realce pelo meio de contraste é um marcador de quebra de BHE, que está presente tanto nas neoplasias de alto grau e metástases, como secundária as alterações neurotóxicas da radiação (44). As características do realce já foram foco de vários estudos, na tentativa de diferenciar a radionecrose da recidiva tumoral. O realce sólido parece poder ser característico de ambas as patologias (7,8). No entanto, o padrão do realce anelar, quando presente, já recebeu os mais diversos adjetivos e parece auxiliar no diagnóstico diferencial. Kumar *et al.* caracterizaram o realce que lembra a figura do queijo suíço (“*swiss cheese*”) mais sugestivo de radionecrose, enquanto uma lesão coalescente central seria mais característica de recidiva (7). Reddy *et al.* caracterizaram o realce anelar da radionecrose como semelhante a penas (“*feathery*”) ou treliçado (“*latticework*”), enquanto um realce periférico nodular sugeriria recidiva (8).

Por fim, ambas as entidades podem causar efeito de massa, devido ao edema vasogênico (5). Inclusive, o aumento das lesões metastáticas no período subagudo tardio é um critério de resposta à radioterapia. Caracteristicamente, as lesões radiosensíveis (metástase de pulmão, mama e cólon), apresentam um aumento das suas dimensões geralmente a partir da sexta semana pós-tratamento, que pode durar até 15 meses (45). No estudo de Patel *et al.*, os pacientes que apresentaram aumento das dimensões das lesões após a radioterapia esterotáxica tiveram um aumento da sobrevida (medianas de sobrevida >18,4 meses) em relação aos pacientes que apresentaram estabilidade ou redução das dimensões das lesões (mediana de sobrevida de 9,5 meses) (45). Na avaliação histológica deste estudo, o achado de aumento das lesões estava relacionado com áreas de necrose envoltas por um robusto infiltrado celular inflamatório, representando uma exuberante resposta imune, que foi associada a melhor resposta terapêutica (45).

No entanto, é preciso atentar para a proporção deste aumento, uma vez que a recidiva tumoral também irá cursar com aumento das lesões. No estudo de Huang *et al.*, um aumento maior que 65% do volume de lesão teve uma acuraria de 100% para determinar progressão tumoral nos pacientes com metástase cerebral tratados com uma dose biologicamente efetiva de até 200Gy de radiação (a dose biologicamente efetiva é calculada através de um modelo quadrático linear, incluindo dados da dose fracionada, número de frações e a capacidade de reparo tissular, melhor explicada no artigo original). Este achado inclusive foi mais precoce do que as alterações dos estudos de perfusão e espectroscopia (46).

Como se observa, a avaliação de achados morfológicos individuais é insuficiente para se fazer o diagnóstico diferencial entre radionecrose e recidiva tumoral. No trabalho de Mullins *et al.*, os autores testaram diversos padrões de imagem morfológica na RM, afim de determinar se algum desses padrões poderia estar mais associado a um dos diagnósticos. Nenhum dos padrões de imagem isoladamente mostrou-se mais específico de uma das patologias de forma estatisticamente significativa. No entanto, a associação de alguns achados é mais sugestiva de recidiva de glioblastoma: (a) envolvimento do corpo caloso associado a múltiplos focos de realce; (b) envolvimento do corpo caloso, cruzando a linha média, com múltiplos focos de realce; (c) envolvimento do corpo caloso, com disseminação subependimária e múltiplos focos de realce (9).

2.3.2. Estudo de Difusão

A difusão é uma sequência que tem a capacidade de avaliar o movimento Browniano das moléculas de água. Extrapolase este conhecimento na tentativa de avaliar a estrutura celular, partindo do princípio de que determinadas alterações patológicas poderiam alterar de forma específica e esperada o padrão de difusibilidade dessas moléculas. Quando a sequência é adquirida, são processados mapas de ADC. Este mensura a magnitude da difusão, é um valor numérico absoluto, cujo os valores são expressos em $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. Os valores dos mapas de ADC refletem o movimento translacional das moléculas de água no meio extracelular, logo a celularidade e a presença de edema extracelular afetam esses valores (47).

Muitos estudos demonstram redução do ADC nos pacientes com recidiva tumoral em relação aos pacientes com radionecrose. Acredita-se que a presença de células neoplásicas com núcleos pleomórficos reduz a difusibilidade da lesão – assim como acontece nos tumores de alta celularidade; já a radionecrose é paucicelular, levando ao aumento da água no espaço extracelular e aumentando a difusibilidade (5). No estudo de Bobek-Billewicz *et al.*, os autores compararam o uso do estudo de difusão para o diagnóstico das duas patologias estudadas. Usando um ponto de corte de $1,13 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ para o valor de ADC eles obtiveram uma especificidade muito baixa de 50%, em detrimento de uma sensibilidade moderada de 80% (48).

Matsusue *et al.* também avaliaram os mapas de ADC nas lesões com quebra de BHE pós-radioterapia. A diferença entre os grupos foi muito pequena e não foi

estatisticamente significativa: $1,14 (\pm 0,18) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ no grupo da recidiva e $1,57 (\pm 0,35) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ no grupo da radionecrose (49).

Valores semelhantes foram encontrados no estudo de Fink *et al*: $1,14 (\pm 0,11) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ no grupo da recidiva e $1,43 (\pm 0,2) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ no grupo da radionecrose (50). Sendo assim, apesar dos valores absolutos do ADC entre os estudos serem semelhante e aparentemente reprodutível em diferentes populações, o intervalo entre os valores da recidiva e da radionecrose é muito estreito, o que dificulta o uso na prática clínica.

Na tabela 1 resumimos os valores médios de ADC na recorrência tumoral e radionecrose de alguns estudos de coorte, cujo os objetivos eram avaliar a acurácia da perfusão no diagnóstico diferencial destas duas entidades.

Tabela 1. Valores médios do ADC na recorrência tumoral e radionecrose.

Estudo	ADC* Recorrência \pm DP	ADC* Radionecrose \pm DP
Alexiou <i>et al</i> 2014 (51)	1.27 ± 0.26	2.12 ± 0.79
Costanzo <i>et al</i> 2014 (52)	1.04 ± 0.14	1.42 ± 0.34
Fink <i>et al</i> 2011 (50)	1.14 ± 0.11	1.43 ± 0.2
Bobek-Billewicz <i>et al</i> 2010 (48)	1.06 ± 0.18	1.13 ± 0.13
Matsusue <i>et al</i> 2009 (49)	1.14 ± 0.18	1.57 ± 0.35

ADC: *apparent diffusion coefficient*; *: valores expressos em $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Cha *et al*. analisaram de forma retrospectiva 16 pacientes que tiveram aumento da lesão intracraniana após tratamento com radioterapia por metástase cerebral. O objetivo deste trabalho era não apenas tentar estimar o valor do ADC, com também o padrão do mapa e se lesões com mais camadas seriam mais sugestivas para algum dos diagnósticos. Eles observaram que existiam basicamente três padrões de lesões: com uma camada, com baixo valor de ADC; com duas camadas, com realce periférico e baixo ADC central; e três camadas, com realce periférico, baixo valor de ADC na camada do meio e alto valor de ADC na camada central. Todos os pacientes com radionecrose apresentaram o padrão de três camadas e apenas um paciente do grupo de recidiva apresentou este padrão, os demais apresentaram padrão de uma ou duas camadas. Apesar de ser um estudo pequeno, o padrão do mapa de ADC com três camadas parece ser muito específico da radionecrose (53).

2.3.3. Estudo de Perfusão

O estudo perfusional tem como objetivo avaliar a densidade e permeabilidade vascular, através de medidas de fluxo, volume e coeficiente de permeabilidade capilar de uma determinada região. Há diferentes formas de avaliar a perfusão cerebral pela RM: DSC, DCE ou avaliando o ASL (5,54). Classicamente, a técnica de DSC é realizada em sequências ponderadas em T2*, adquiridas durante a injeção do bolus do meio de contraste; enquanto as técnicas de DCE são analisadas em imagens ponderadas em T1, durante o período de “lavagem” do contraste (54).

A perfusão por DSC tem sido usada com alta sensibilidade para a distinção entre recidiva e a radionecrose. É possível, a partir dos dados fornecidos pelas imagens de DSC, delimitar curvas do percentual de recuperação do sinal T2. Esta alteração de sinal pode ser mensurada em uma determinada região de interesse, quando o meio de contraste passa no interior dos vasos da região, levando a queda do sinal T2 pelo efeito ferromagnético. Estas curvas são então traduzidas em valores clinicamente relevantes, que no caso do estudo dos tumores cerebrais, a variável mais utilizada é o volume sanguíneo cerebral (CBV – *cerebral blood volume*) (figura 3).

O valor de CBV é utilizado como um desfecho secundário para o diagnóstico de neoangiogênese – quanto maior o CBV, maior a densidade vascular. Como o valor absoluto do CBV pode sofrer alterações devido a fatores externos – condições hemodinâmicas do paciente, por exemplo – usamos o valor relativo do CBV (rCBV). O rCBV é determinado por uma relação do CBV da região de interesse - lesão com quebra de BHE, por exemplo – e o CBV da substância branca que não apresenta lesão (1,5,54). Uma das características histológicas que diferencia a radionecrose da recidiva tumoral é a presença da neoangiogênese (5). Por tanto, com base no conhecimento patofisiológico e evidências de estudos observacionais recentes, a recidiva irá apresentar aumento do rCBV em relação a radionecrose (2,3,46,48,50–53,55–58). O desafio é determinar se é possível estimar um valor de rCBV que seja ideal para o diagnóstico diferencial.

Fink *et al.* avaliaram de forma prospectiva 40 pacientes tratados com radioterapia devido à presença de glioma, tanto de baixo como de alto grau. Os autores fizeram uma curva COR e encontraram como valor de rCBV de melhor acurácia de 2,08. Usando este ponto de corte eles a acurácia foi de 87,2% do método para diferenciar entre recidiva de radionecrose (50).

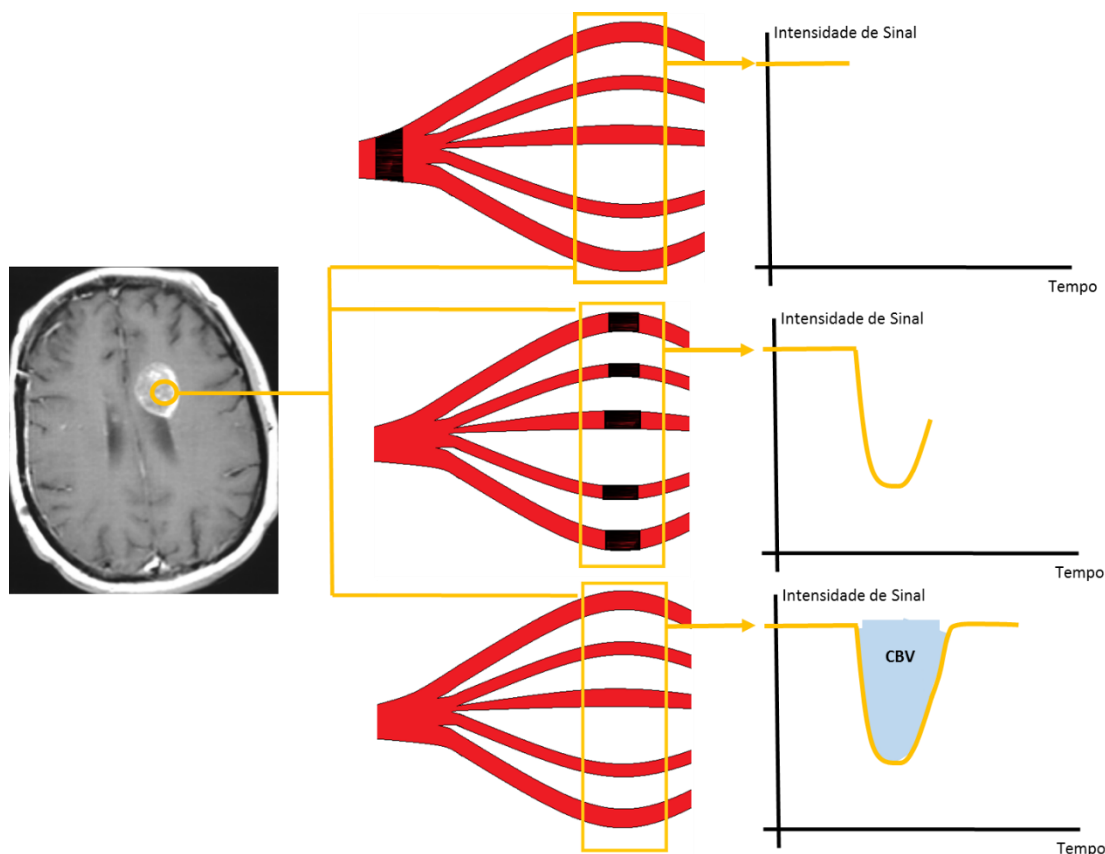


Figura 3. Esquema representando a perfusão DSC e o cálculo do CBV. É determinada uma região de interesse (no caso uma lesão que apresenta realce) e estudado a alteração de sinal em uma sequência ponderada em T2* durante a passagem do meio de contraste. Em vermelho são os vasos e em preto a representação do gadolínio. Há uma queda do sinal durante a passagem do gadolínio pela área de interesse, que normaliza após a sua passagem. A área sobre a curva é o valor do CBV.

Gasparetto *et al.* avaliaram de forma retrospectiva a resposta por imagem de tumores cerebrais com histologia de glioma de alto e baixo grau e metástase. O resultado final foi de uma acurácia de 93% do DSC, usando um valor de *cut-off* do rCBV de 1,8 (59).

Resultados semelhantes foram encontrados por Bobek-Billewicz *et al.*, num trabalho realizado em 2010, apenas com pacientes que tinham como diagnóstico primário de neoplasias gliais. Usando um ponto de corte do rCBV de 1,7, o DSC teve uma acurácia de 90,9% (sensibilidade de 80% e especificidade de 100%) para o diagnóstico diferencial entre recidiva e radionecrose (48).

O estudo de Barajas *et al.*, realizado apenas com pacientes com diagnóstico primário de metástase, teve uma acurácia de 83,3% (sensibilidade de 91,3% e

especificidade de 72,7%), com um *cut-off* do rCBV de 1,5. Este foi um dos poucos estudos realizado apenas para avaliação de metástase (3).

Na tabela 2 resumimos os valores médios de rCBV na recorrência tumoral e radionecrose de alguns estudos de coorte, cujo os objetivos eram avaliar a acurácia da perfusão no diagnóstico diferencial destas duas entidades.

Tabela 2. Valores médios do rCBV na recorrência tumoral e radionecrose.

Estudo	rCBV Recorrência \pm DP	rCBV Radionecrose \pm DP
Costanzo <i>et al</i> 2014 (52)	1.42 \pm 0.34	0.86 \pm 0.37
Alexiou <i>et al</i> 2014 (51)	6.71 \pm 0.41	1.68 \pm 0.42
Shin <i>et al</i> 2014 (55)	4.44 \pm 3.07	2.08 \pm 1.15
Seeger <i>et al</i> 2013 (56)	3.91 \pm 2.81	1.73 \pm 1.57
Cha <i>et al</i> 2013 [‡] (53)	6.3 \pm 3.2	2.8 \pm 1.0
Skvortsova <i>et al</i> 2012 [‡]	1.44 \pm 0.54	0.38 \pm 0.19
Huang <i>et al</i> 2011 [‡] (46)	2.49 \pm 1.73	1.03 \pm 0.23
Fink <i>et al</i> 2011 (50)	3.62 \pm 0.65	1.31 \pm 0.50
Xu <i>et al</i> 2011 (57)	4.36 \pm 1.98	1.28 \pm 0.64
Ozsunar <i>et al</i> 2010 (58)	2.6 \pm 1.8	2.0 \pm 1.5
Bobek-Billewicz 2010 (48)	2.44 \pm 0.73	0.78 \pm 0.46
Kim <i>et al</i> 2009 (60)	5.72 \pm 1.77	2.53 \pm 0.81
Barajas <i>et al</i> 2009 (2)	2.38 \pm 0.87	1.57 \pm 0.67
Barajas ² <i>et al</i> 2009 [‡] (3)	2.38 \pm 0.95	1.54 \pm 0.92

rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Volume*); DP: desvio-padrão; ‡: estudos realizados tumor metastático.

Uma forma interessante de se abordar os resultados da avaliação por DSC nos pacientes pós-radioterapia é tentar estimar se as alterações encontradas podem ter algum valor prognóstico. Mangla *et al.* compararam as variações no rCBV um mês após radioquimioterapia com TMZ. Este trabalho demonstrou que o aumento do rCBV logo após o tratamento é um preditor independente de sobrevida mais curta, com uma mediana de sobrevida de 235 dias para o grupo que teve aumento do rCBV em comparação com 529 para o grupo que teve redução do mesmo. Este trabalho mostrou também que, pacientes com diagnóstico de pseudoprogressão reduziram em média 41% o valor do

rCBV em relação ao estudo pré-tratamento e aqueles com diagnóstico de recidiva, tiveram um aumento de 12% (61).

Um dos problemas da perfusão DSC é o fenômeno de *leakage*, causado pelo aumento do sinal T1 no extravasamento do meio de contraste para o meio extravascular e extracelular. Existe algumas formas de corrigir este efeito: usar algoritmos de correção, reduzir o *flip angle* para 35° ou realizar de uma pré-dose do meio de contraste (54,62). No entanto, é preciso atentar pois a pré-dose aumenta o efeito de susceptibilidade magnética e pode subestimar o valor do CBV (63).

No estudo do Hu *et al*, eles compararam os valores de rCBV com o mesmo propósito de tentar diferenciar radionecrose de recidiva. No entanto, foram realizadas duas pré-doses de gadolínio 6 e 3 minutos antes da aquisição da perfusão. O ponto de corte para o diagnóstico de recidiva foi relativamente inferior aos estudos revisados até aqui – 0,71 – com uma sensibilidade de 91,7% e uma especificidade de 100%. Este foi um estudo piloto, com 13 pacientes apenas, cujo o tamanho limitado da amostra pode ter superestimado o efeito da técnica e estudos com amostragem maior devem ser realizados (63).

Uma outra variável que pode aumentar a taxa de estudos de perfusão DSC falsos positivos é o status de metilação da MGMT. Como mostrado previamente, os glioblastoma com a MGMT metilada tem maior tendência a formar lesões de pseudoprogessão. Essas lesões são um desafio não apenas para a RM convencional, como para o estudo perfusional, uma vez que as pseudolesões têm uma tendência de ter o rCBV mais elevado. No estudo de Kong *et al.*, eles comparam os valores médios de rCBV da recidiva e da pseudoprogessão. No grupo da MGMT não-metilada foi encontrada uma diferença na média dos valores de rCBV entre os dois grupos – 3,25 e 0,87, com $P = 0,009$ respectivamente; enquanto no grupo com MGMT metilada não foi encontrada diferença estatisticamente significativa – 2,34 e 1,56, com $P = 0,258$, respectivamente (37).

A perfusão pela técnica de DCE é realizada com sequências ponderadas em T1. São adquiridas imagens antes, durante e após a injeção do meio de contraste. O sinal de uma determinada região de interesse é captado dando informações sobre o fluxo sanguíneo e extravasamento capilar, sendo traduzindo em diversos parâmetros, a semelhança com o que ocorre com a perfusão DSC. O parâmetro mais comumente

utilizado na avaliação de tumores do SNC, apesar de não ser um consenso entre os estudos, é uma constante de permeabilidade capilar - k^{trans} . O k^{trans} é igual a constante de transferência de volume de plasma sanguíneo para o espaço extravascular e extracelular, tendo como unidade min^{-1} . Se o fluxo é estável, com igual concentração arterial e venosa, a constante será determinada pela permeabilidade da parede do capilar. Sendo assim e com base nos conhecimentos fisiopatológicos, espera-se que as lesões secundárias à recidiva tenham uma constante mais elevada – maior permeabilidade dos neovasos e maior área de parede vascular, por maior densidade de vasos – quando comparados às alterações de radionecrose (figura 4) (64).

No estudo de Hamilton *et al.*, eles encontraram uma sensibilidade de 80% e especificidade de 78% para o diagnóstico de recidiva, usando como ponto de corte um k^{trans} maior ou igual a $0,05\text{min}^{-1}$ (65). Seeger *et al.* encontraram uma sensibilidade de 61,9% e uma especificidade de 80%, usando um *cut-off* para o k^{trans} igual ou superior a $0,058\text{ min}^{-1}$ (56). No trabalho de Bisdas *et al.*, a sensibilidade foi de 100%, com um k^{trans} maior que $0,19\text{ min}^{-1}$. Neste trabalho a média do k^{trans} nos pacientes com recidiva foi de $0,43\text{ min}^{-1}$ e $0,15\text{ min}^{-1}$ nos pacientes com radionecrose (66).

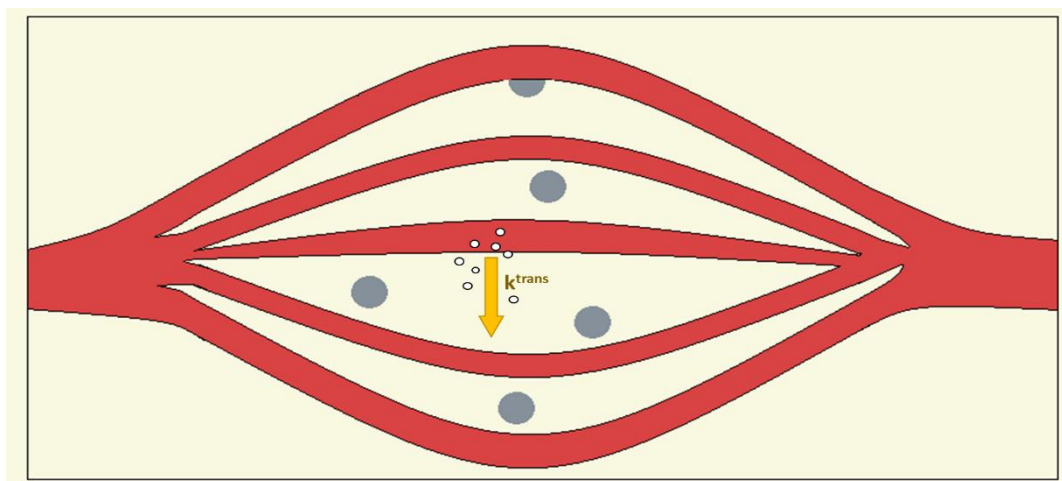


Figura 4. Esquema representando o k^{trans} . k^{trans} é a constante de permeabilidade capilar. Em vermelho representação dos capilares sanguíneos, em cinza representação das células e em amarelo claro o meio extracelular.

Shin *et al.* compararam de forma retrospectiva o estudo perfusional com as técnicas de DCE e DSC de 31 pacientes, sendo que 19 pacientes tiveram o diagnóstico final de recidiva e 12 de radionecrose. Usando como parâmetro o k^{trans} no DCE, a acurácia do teste foi de apenas 45%. Neste mesmo estudo, os autores comparam os resultados do

DSC, mas a acurácia não foi muito superior – 54%. Os resultados da acurácia desse estudo foram um pouco inferiores aos dados que temos visto na literatura, parte disso, pode ser secundário aos elevados pontos de corte do k^{trans} e rCBV usados – $2,1\text{min}^{-1}$ e 2,33, respectivamente (55). Outra observação importante é que o ponto de corte e os valores médios de k^{trans} encontrados entre alguns estudos tem uma variabilidade grande, o que torna a comparação entre os estudos mais difícil.

Por fim, a técnica de ASL não usa meio de contraste para avaliação, mas mensura o fluxo cerebral pelo extravasamento capilar. Sendo assim, nas sequências de ASL não teremos valores de CBV, mas sim os valores de fluxo sanguíneo cerebral (CBF – *cerebral blood flow*) da área estudada. Estes valores também são avaliados de forma relativa em relação a uma área de parênquima normal – rCBF (*relative CBF*) (5,54). No entanto, a técnica de ASL sofre de uma baixa relação sinal-ruído, tendo menor aceitação clínica (54).

Seeger *et al.* estudaram a técnica de ASL para diferenciar radionecrose da recidiva tumoral. Eles avaliaram retrospectivamente um total de 40 pacientes previamente tratados com radioterapia por glioblastoma, 23 que tiveram diagnóstico de recidiva e 17 com diagnóstico de radionecrose. A avaliação por ASL teve uma acurácia de 69%. Os autores determinaram através da curva COR o melhor ponto de corte do rCBF, onde valores maiores ou igual a 2,18 tiveram uma sensibilidade de 53,9% e especificidade de 84,6% para o diagnóstico de recidiva. A média de rCBF entre os pacientes com recidiva foi de 2,41 ($\pm 1,3$) e 1,66 ($\pm 0,5$) para os pacientes com diagnóstico final de radionecrose. Este estudo comparou o ASL com os outros métodos de perfusão e a técnica de DCE teve uma acurácia também de 69%, enquanto a técnica de DSC de 79% (56). No estudo de Ozsunar *et al.*, eles usaram um ponto de corte mais baixo para o rCBF, de 1,3 e tiveram um sensibilidade de 94% e uma especificidade de 50%, com uma acurácia total de 87% (58).

2.3.4. Espectroscopia de Prótons

A RM com espectroscopia começou a ser usada na medicina de forma experimental na década de 1970, quando o uso das sequências gradientes, permitiu a localização anatômica do voxel estudado. Já nos anos de 1980, as primeiras imagens com uso clínico foram realizadas. Atualmente, a avaliação de neoplasia cerebral é uma das principais indicações da espectroscopia na prática clínica.

Existem duas técnicas mais utilizadas para a aquisição da espectroscopia – *single* ou *multi-voxel*. A espectroscopia *single-voxel* (SVS) é adquirida em um voxel previamente selecionado, proporcionando um espectro de maior qualidade, em um campo magnético mais homogêneo – usado preferencialmente na avaliação dos tumores cerebrais. A técnica de *multi-voxel* (MVS) é determinada pela aquisição de diversos voxels simultaneamente, proporcionando uma melhor avaliação espacial – mais utilizada nas patologias metabólicas (14).

Como a técnica de SVS avalia uma região limitada, é possível optar pela utilização de um tempo de eco curto (TE 20 a 40 milissegundos), proporcionando um espectro com mais picos de metabólitos (14). Na técnica de MVS, geralmente se opta por um TE longo, com um espectro de picos mais limitado. Os metabólitos mais importantes na avaliação de neoplasia craniana são: NAA, Cr, Cho e Lac.

O NAA representa o maior pico no encéfalo, em 2.02 ppm. Este é um metabólito exclusivo do sistema nervoso central e periférico, porque é produzido pelas mitocôndrias neuronais. O NAA é indicativo de viabilidade e densidade neuronal, por isso está reduzido nos primeiros meses de vida e a partir do primeiro ano é o maior pico. Em neoplasias que não têm origem em células neuronais – por exemplo, metástases – o NAA está caracteristicamente reduzido (14,67).

O pico de Cr é em 3.02ppm. A Cr é um metabólito inespecífico, fazendo parte do metabolismo celular de diversas células no organismo. Ele é usado na espectroscopia como um ponto de referência, uma vez que tem um valor relativamente estável. Quando se avalia o pico de um metabólito, geralmente usa-se uma relação, uma vez que o valor absoluto é muito variável. Neste contexto, comumente utilizamos o valor da Cr no denominador (14).

A Cho é atribuível ao pico em 3.22ppm. A Cho é produzida na síntese de fosfolipídios – componente predominante da membrana celular, ou seja, está diretamente relacionada a proliferação celular. Em neoplasias com alto *turnover* celular, geralmente de alto grau, há caracteristicamente aumento do pico de Cho (14).

Dos metabólitos citados, o único que não está presente no cérebro saudável é o Lac. Este metabólito tem um pico duplo em 1.33ppm e é produto de uma glicólise anaeróbia, ausente no cérebro adulto. O pico do Lac é inespecífico e presente em qualquer

insulto que leve à hipóxia neuronal, inclusive processo neoplásico necrótico ou a própria necrose isoladamente (14).

No estudo de Matsusue *et al.* as duas relações mais estudadas foram Cho/Cr e Cho/NAA. A acurácia da relação dos metabólitos foi semelhante para o diagnóstico diferencial entre recidiva e radionecrose, entretanto a relação Cho/Cr teve uma sensibilidade de 100%, usando um ponto de corte de 1,29. A média da relação Cho/Cr no grupo da recidiva foi de 1,87; enquanto que no grupo da radionecrose foi de 1,11. A média da relação Cho/NAA foi de 1,56 no grupo da recidiva, enquanto que no grupo da radionecrose foi de 1,16. Como é possível observar é uma diferença muito estreita entre as médias desta amostra (49).

Em um pequeno estudo realizado por Nakajima *et al.* em 2009 (68), com um total de 16 pacientes, 7 com diagnóstico final de recidiva e 9 com diagnóstico final de radionecrose, a média de valores da relação de Cho/Cr foi superior ao estudo de Matsusue (49). No grupo de pacientes com recidiva a média da relação Cho/Cr foi de 3,17, com desvio padrão de 0,83; no grupo da radionecrose foi de 2,25, com desvio padrão de 0,8 (68). Neste mesmo estudo, a relação Lac/Cho foi que teve maior sensibilidade (100%), usando um ponto de corte inferior ou igual a 1,05 para o diagnóstico de recidiva (68).

No estudo de Huang *et al.* a sensibilidade foi muito baixa quando os autores optaram por usar a relação de Cho/nCho – 33%. Este estudo demonstra que esta relação é inaceitável para ser usado como um exame de diagnóstico de lesão neoplásica, onde é preferível aumentar o número de falsos positivos, em detrimento de perder lesões compatíveis com neoplasia tumoral (46).

Fink *et al.*, não apenas avaliaram a acurácia dos estudos de perfusão e difusão, como também estudaram o uso da espectroscopia. Este método teve um bom desempenho no grupo de pacientes estudados, com acurácia em torno de 90% e sensibilidade acima de 90%, independente da relação de metabólitos avaliada. A melhor relação foi da Cho/Cr, quando usado um ponto de corte igual ou superior a 1,54, a sensibilidade encontrada foi de 95,7% e a especificidade de 83,3%. A média da relação Cho/Cr foi de 2,84 ($\pm 0,63$) no grupo da recidiva e 1,42 ($\pm 0,34$) no grupo da radionecrose. A média da relação Cho/NAA foi de 2,87 ($\pm 1,11$) no grupo da recidiva e 0,81 ($\pm 0,41$) no grupo da radionecrose. Neste estudo, apesar da acurácia ter sido semelhante entre as duas relações,

a variabilidade dos valores da Cho/Cr foi menor comparando de forma qualitativa os dados da relação Cho/NAA (50).

No estudo de Bobek-Billewicz, a relação da Cho/Cr também se mostrou muito superior em comparação com a relação da Cho/NAA, sendo a sensibilidade da primeira de 100% com ponto de corte de 1,5 e a sensibilidade da segunda de 50%, com ponto de corte de 1,0. Mais uma vez, uma sensibilidade tão baixa, no caso da relação Cho/NAA que é inadmissível seu uso para o objetivo estudado (48).

Na tabela 3 resumimos os valores médios da relação Cho/Cr na recorrência tumoral e radionecrose de alguns estudos de coorte, cujo os objetivos eram avaliar a acurácia da perfusão no diagnóstico diferencial destas duas entidades.

Tabela 3. Valores médios da relação Cho/Cr na recorrência tumoral e radionecrose.

Estudo	Cho/Cr Recorrência \pm DP	Cho/Cr Radionecrose \pm DP
Seeger <i>et al</i> 2013 (56)	1.66 \pm 0.72	1.3 \pm 0.68
Elias <i>et al</i> 2011 (69)	1.79 \pm 0.85	1.13 \pm 0.41
Fink <i>et al</i> 2011 (50)	2.84 \pm 0.63	1.42 \pm 0.34
Nakajima <i>et al</i> 2009 (68)	3.17 \pm 0.83	2.25 \pm 0.8

Cho: colina; Cr: Creatinina; DP: desvio-padrão.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando as dificuldades encontradas para o diagnóstico diferencial entre a recidiva tumoral e a radionecrose com os métodos de neuroimagem atuais, sabendo que esta diferenciação tem valor prognóstico e terapêutico e considerando que os estudos atuais são de pequeno poder, é de grande importância a realização de uma revisão sistemática e metanálise para avaliar os melhores métodos de RM e tentar identificar os cenários que eles têm melhor aplicabilidade.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Principal

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise dos dados publicados sobre a acurácia dos métodos avançados de RM de crânio para diferenciar recidiva tumoral de radionecrose em pacientes que tiveram tumor cerebral e fizeram algum tipo de tratamento radioterápico.

4.2. Objetivos Secundários

1. Comparar a acurácia diagnóstica entre os métodos avançados de RM de crânio: difusão, perfusão (DSC e DCE) e espectroscopia de prótons.
2. Fazer uma análise de subgrupo entre os estudos com base nas variáveis clinicamente relevantes.
3. Fazer uma metarregressão com os dados da perfusão DSC e espectroscopia de prótons e os valores dos pontos de corte (rCBV e Cho/Cr).

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Hygino Da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen a. G. Pseudoprogression and pseudoresponse: Imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):1978–85.
2. Barajas RFJ, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility- weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology.* 2009;253(2):486–96.
3. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S, et al. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility- weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(2):367–72.
4. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJA, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol.* 2009;256(6):878–87.
5. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, Destrieux C, Chapet S, Cottier J-P. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(10):985–1000.
6. Burger PC, Mahley MS, Dudka L, Vogel FS. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. *Cancer.* 1979;44(4):1256–72.
7. Kumar a J, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000;217(2):377–84.
8. Reddy K, Westerly D, Chen C. MRI patterns of T1 enhancing radiation necrosis versus tumour recurrence in high-grade gliomas. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013;57(3):349–55.
9. Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, Hochberg FH, Gonzalez RG, Lev MH, et al. Radiation necrosis versus glioma recurrence: Conventional MR imaging clues to diagnosis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):1967–72.
10. Macdonald DR1, Cascino TL, Schold SC Jr CJ. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277–80.
11. Wen PY, Macdonald DR, Reardon D a., Cloughesy TF, Sorensen a. G, Galanis E, et al.

- Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963–72.
12. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(6):1081–8.
 13. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist*. 2004;9(5):528–37.
 14. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am*. Elsevier Inc; 2013;23(3):359–80.
 15. Osborn A. Osborn's Brain - Imaging, pathology, and anatomy. Wilkins WK| LW& W, editor. 2012.
 16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97–109.
 17. Cohen AL CH. Glioma biology and molecular markers. *Cancer Treat Res*. 2015;163:13–30.
 18. Appin CL BD. Molecular genetics of gliomas. *Cancer J*. 2014;20(1):66–72.
 19. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997–1003.
 20. David A. Altman, Denis S. Atkinson, Jr DJB. Best Cases from the AFIP - Glioblastoma Multiforme. *Radiographics*. 2007;27:883–8.
 21. Fink KRF and JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4:S209–19.
 22. Nieder C, Andratschke N, Wiedenmann N, Busch R, Grosu AL MM. Radiotherapy for high-grade gliomas. Does altered fractionation improve the outcome? *Strahlenther Onkol*. 2004;180(7):401–7.
 23. B, Hakyemez, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A PM. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol*. 2010;65(1):15–20.
 24. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(9):1645–9.

25. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):453–61.
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *Cancer/Radiothérapie*. 2005;9(3):196–7.
27. Heesters MA, Wijrdeman HK, Struikmans H, Witkamp T MM. Brain tumor delineation based on CT and MR imaging. Implications for radiotherapy treatment planning. *Strahlenther Onkol*. 1993;169(12):729–33.
28. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer*. 2007;110(10):2285–92.
29. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Germanwala A LL. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery*. 2003;52(6):1318–26.
30. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R WM. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3563–9.
31. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A FJ. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):427–34.
32. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665–72.
33. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calbucci F, et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol*. 2008;10(3):361–7.
34. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv*. 2004;4(5):273–84.
35. Taal W, Brandsma D, De Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Sillevs Smitt P a E, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*. 2008;113(2):405–10.
36. de Wit MCY, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt P a E, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*. 2004;63(3):535–7.

37. Kong D-S, Kim ST, Kim E-H, Lim DH, Kim WS, Suh Y-L, et al. Diagnostic Dilemma of Pseudoprogression in the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastomas: The Role of Assessing Relative Cerebral Blood Flow Volume and Oxygen-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation Status. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):382–7.
38. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB HJ. Inactivation Of The Dna-Repair Gene MGMT And The Clinical Response Of Gliomas To Alkylating Agents. *N Engl J Med.* 2000;343(23):1470.
39. Suzuki S, Nishio S, Takata K, Morioka T FM. Radiation-induced brain calcification: paradoxical high signal intensity in T1-weighted MR images. *Acta Neurochir.* 2000;142(7):801–4.
40. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25(2):51–8.
41. Kim HS, Goh MJ, Kim N, Choi CG, Kim SJ, Kim JH. Which Combination of MR Imaging Modalities Is Best for Predicting Recurrent Glioblastoma ? Study of Diagnostic. *Radiology.* 2014;273(3):831.
42. Kang TW, Kim ST, Byun HS, Jeon P, Kim K, Kim H, et al. Morphological and functional MRI, MRS, perfusion and diffusion changes after radiosurgery of brain metastasis. *Eur J Radiol.* 2009;72(3):370–80.
43. Doms GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, Berthiaume Y, Norman D, Newton TH. Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology.* 1986;158(1):149–55.
44. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(3):763–7.
45. Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, Minja FJ, Knisely JPS, Chiang VL. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1885–92.
46. Huang J, Wang A-M, Shetty A, Maitz AH, Yan D, Doyle D, et al. Differentiation between intra-axial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. *Magn Reson Imaging.* 2011;29(7):993–1001.
47. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rosenblum M, et al. Associations among Magnetic Resonance Spectroscopy, Apparent Diffusion Coefficients, and Image-Guided Histopathology with Special Attention to Radiation Necrosis. *Neurosurgery.* 2004;54(5):1111–9.
48. Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzki L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging

and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol.* 2010;48(2):81–92.

49. Matsusue E, Fink JR, Rockhill JK, Ogawa T MK. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology.* 2009;52(4):297–306.
50. Fink JR, Carr RB, Matsusue E, Iyer RS, Rockhill JK, Haynor DR, et al. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *J Magn Reson Imaging.* 2011;35(1):56–63.
51. Alexiou GA, Zikou A, Tsiouris S, Goussia A, Kosta P, Papadopoulos A, et al. Comparison of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-Tetrofosmin brain SPECT for the detection of recurrent high-grade glioma. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(7):854–9.
52. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Popolizio T, Bonavita S, de Cristofaro M, et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach. *Radiol Med.* 2014;119(8):616–24.
53. Cha J, Kim ST, Kim H-J, Kim HJ, Kim B-J, Jeon P, et al. Analysis of the layering pattern of the apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiation of radiation necrosis from tumour progression. *Eur Radiol.* 2013;23(3):879–86.
54. Fatterpekar GM, Galheigo D, Narayana A, Johnson G, Knopp E. Treatment-Related Change Versus Tumor Recurrence in High-Grade Gliomas: A Diagnostic Conundrum—Use of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced (DSC) Perfusion MRI. *Am J Roentgenol.* 2012;198(1):19–26.
55. Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, Jung SL, Kim BS, Jeon SS, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma. *Clin Radiol.* 2014;69(6):e264–72.
56. Seeger A, Braun C, Skardelly M, Paulsen F, Schittenhelm J, Ernemann U BS. Comparison of three different MR perfusion techniques and MR spectroscopy for multiparametric assessment in distinguishing recurrent high-grade gliomas from stable disease. *Acad Radiol.* 2013;20(12):1557–65.
57. Xu J-L, Shi D-P, Dou S, Li Y-L, Yan F. Distinction between postoperative recurrent glioma and delayed radiation injury using MR perfusion weighted imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55(6):587–94.
58. Ozsunar Y, Mullins ME, Kwong K, Hochberg FH, Ament C, Schaefer PW, et al. Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis?. A Pilot Comparison of Arterial Spin-Labeled, Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced MRI, and FDG-PET Imaging. *Acad Radiol.* 2010;17(3):282–90.

59. Gasparetto EL, Pawlak MA, Patel SH, Huse J, Woo JH, Krejza J, et al. Posttreatment recurrence of malignant brain neoplasm: accuracy of relative cerebral blood volume fraction in discriminating low from high malignant histologic volume fraction. *Radiology*. 2009;250(3):887–96.
60. Kim YH, Oh SW, Lim YJ, Park C-K, Lee S-H, Kang KW, et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: Assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;112(9):758–65.
61. Mangla R, Singh G, Ziegelitz D, Milano MT, Korones DN, Zhong J, et al. Changes in Relative Cerebral Overall Survival in Patients Purpose : Methods : Results : 2010;1(2).
62. Hu L, Baxter L, Paine T, Karis J, Feuerstein B, Beeman S, et al. Leakage Corrected rCBV Measurements using Prebolus Dosing: Applications in Differentiating Glioma Recurrence from Post-Treatment Effect at 3T Field Strength. *Proc 16th Sci Meet Int Soc Magn Reson Med*. 2008;Toronto(5):3828.
63. Hu LS, Baxter LC, Smith K a., Feuerstein BG, Karis JP, Eschbacher JM, et al. Relative Cerebral Blood Volume Values to Differentiate High-Grade Glioma Recurrence from Posttreatment Radiation Effect: Direct Correlation between Image-Guided Tissue Histopathology and Localized Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusio. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):552–8.
64. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, L Evelhoch J, Henderson E, Knopp M V, et al. Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusible Tracer: Standardized Quantities and Symbols. *J Magn Reson Imag*. 1999;10(July):223–32.
65. Hamilton JD, Lin J, Ison C, Leeds NE, Jackson EF, Fuller GN, et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion processing for neuroradiologists: model-dependent analysis may not be necessary for determining recurrent high-grade glioma versus treatment effect. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):686–93.
66. Bisdas S, Naegele T, Ritz R, Dimostheni A, Pfannenbergen C, Reimold M, et al. Distinguishing Recurrent High-grade Gliomas from Radiation Injury. *Acad Radiol*. Elsevier Ltd; 2011;18(5):575–83.
67. Majos C, Aguilera C, Alonso J, Julia-Sape M, Castaner S, Sanchez JJ, et al. Proton MR Spectroscopy Improves Discrimination between Tumor and Pseudotumoral Lesion in Solid Brain Masses. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):544–51.
68. Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49(9):394–401.

69. Elias AE, Carlos RC, Smith E a, Frechtling D, George B, Maly P, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol.* 2011;18(9):1101–8.

6. PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	54
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	9
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	54
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	54
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	55
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	55
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	55
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	55
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	55

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	55
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	55
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	56
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	56
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	57
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	56
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	57
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	78 - 82
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	57 – 58, 72
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	73 - 76
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	58 - 61
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	59, 61
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	58 - 61
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	61 - 63

Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	64
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	64, 77
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

7. ARTIGO

Tumor Recurrence or Radiation Necrosis that is the question: A Systematic Review and Meta-Analysis of Advanced Magnetic Resonance Methods

1. Introduction

Radiation therapy has been effective in controlling metastatic intracranial neoplasm and in increasing the survival of patients with a high-grade glial neoplasm (1). Post-treatment surveillance often involves serial magnetic resonance (MR) imaging and a new gadolinium-enhancing lesion in the irradiated brain parenchyma has been a challenge for clinicians and radiologists, as it may represent post-treatment radiation effects, pseudoprogression or tumor recurrence (2). In autopsy series, radionecrosis has been found in almost 25% of patients treated with radiation treatment (3).

Significant progress has been made in neuroimaging modalities to assist in differentiating these entities. As conventional MR techniques based on morphological data can not distinguish these pathological process (2), several MR techniques have been implemented to address this issue. The three most studied tools are diffusion-weighted imaging (DWI), perfusion weighted imaging (PWI) and magnetic resonance of spectroscopy (MRS) (1,4).

Several studies reported the benefit of MR advanced methods for the treatment response of brain tumor assessment, distinguishing recurrence from radionecrosis in gliomas and other brain tumors (5–8). However, the sample size in each study is relatively small, which becomes difficult to draw conclusions about external validity. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of published data to evaluate the accuracy of the advanced MR methods for differentiating recurrence from radionecrosis. Our objective was to determine the diagnostic value of DWI, PWI (Dynamic Susceptibility Contrast – DSC, Dynamic Contrast Enhancement – DCE and Arterial Spin Labeling - ASL) and MRS and compare the results between the methods.

2. Materials and Methods

2.1. Data sources and search strategy

The systematic review included all studies that used MR advanced methods to detect recurrence or radionecrosis in patients followed by brain tumor radiotherapy. The databases selected were MEDLINE and Embase. The search strategy included the followed terms: [(Magnetic Resonance) OR MR OR MRI] AND (necrosis OR radionecrosis) AND brain. It was identified appropriate studies published in English prior to July 31, 2015.

2.2. Study Selection

Two authors (GL and VG) independently screened the search results by title and abstract and evaluated potentially relevant articles. All studies screened in the first phase had their eligibility confirmed by a detailed reading of the complete article text. The disagreements were resolved by consensus. For studies with overlapping data, it was selected the study with the biggest number of subjects.

The inclusion criteria used were: (1) MR advanced method was used to distinguish between recurrence from radionecrosis of treated brain tumors; (2) the diagnostic criteria of recurrence or radionecrosis were clearly stated; (3) values of true positives (TP), false positives (FP), false negatives (FN) and true negatives (TN) could be calculated from the data reported; (4) only English language publications were included.

2.3. Data collection and quality assessment

Two reviewers used a standard form to collect the interest data from the selected studies, including: information on the first author, year of publication, design of the study, sample size, subjects age and sex, time of following the subjects, tumor histology, radiation therapy dose, imaging field strength, reference standard, technic used (DWI, PWI – DSC, DCE or ASL -, MRS), the test result (TP, FP, FN, and TN), and cutoff used for each method.

The methodological quality of studies was evaluated using the Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies version 2 (QUADAS – 2) (9). This is a Cochrane Collaboration's tool, which evaluate the studies' quality and risk-of-bias with a standard method that includes: patient selection, index test, reference standard and flow and timing evaluations.

2.4. Data synthesis and statistical analysis

The diagnostic accuracy of the MR advanced methods for tumor recurrence was estimated based on the sensitivity (SEN), specificity (SPE), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) of the advanced studied method (DWI, PWI or MRS). Based on the existence of significant heterogeneities inherent in the test accuracy meta-analysis, we decided to use a random-effects coefficient of DerSimonian and Laird (10). The SEN and SPE are defined as the number of true-positive decision of recurrence divided by the number of actually positive cases and the number of true-negative decisions of recurrence divided by the number of actually negative cases, respectively. LR+ is defined as the ratio between the probability of finding a positive test for whom has tumor recurrence on the probability of finding a positive test for whom has radionecrosis. The LR- is the ratio between the probability of finding a negative test for whom has recurrence on the probability of finding a negative test for whom has radionecrosis. We also estimated the diagnostic odds ratio (DOR) of each method, with corresponding 95% confidence intervals (CIs). DOR is a single measure of diagnostic test performance that combines both likelihood ratios. A value of 0.5 was added to all cells of studies that contained a count of zero to avoid potential problems in odds calculations for studies with 100% of SEN or SPE. Heterogeneity was assessed by using the Q value test and the inconsistency index (I^2). The Q value test is based on X^2 distribution and assesses whether the observed differences in results are explained by chance. The I^2 statistic estimates the percentage of total variation across studies attributable to heterogeneity rather than chance. I^2 value greater than 50%, with $p < 0.05$ means that significant heterogeneity exists.

The summary receiver-operating characteristic curve (SROC), the area under the curve (AUC) and the Q^* index were calculated, with its respectively standard errors (SE). The SCOR curve is obtained by plotting the SEN of a test on the y-axis against one minus SPE on the x-axis. The Q^* index is the point on the SROC at which SEN and SPE are equal and is the best statistical method assessing diagnostic performance. The AUC is defined as the average value of SEN for all possible values of SPE for all studies. AUC values of 0.50 or less, 0.51 to 0.70, 0.71 to 0.90 or more than 0.90 means that the diagnostic test was meaningless, lower, moderate and high diagnostic accuracy, respectively.

A subgroup analysis was performed based on homogeneous subsets of the studies. The chosen variables based on clinical and/or methodological significance were the

follow: tumor histology (metastasis x gliomas); techniques of spectrum acquisition for MRS studies (SVS x MVS); imaging field strength (1.5 x 3T); and a subset analysis without studies of conference posters. We also performed a sensitivity analysis when the I^2 value was greater than 50%, and the variability of the Q^* was demonstrated before and after the sensitivity analysis. A Spearman rank correlation was performed as a test for the threshold effect of the rCBV and Cho/Cr. A meta-regression was performed for each method (PWI DSC and MRS) adding to the model the value of respective cut-off (rCBV and Cho/Cr).

Finally, we compared the results of each method, based on the value of SEN, SPE, LR+, LR-, DOR and ACU. The statistical analysis was performed using Meta-DiSc statistical software version 1.4 (11) and Stata 14.0.

Publication bias was assessed using a funnel plot of the effect measure (logDOR) versus its standard error. The funnel plot would have a symmetric funnel shape if publication bias were absent. Formal testing for publication bias was conducted by using Egg's test, with $P < 0.1$ indicating significant asymmetry. This statistical analysis was performed using Stata 14.0.

3. Results

3.1. Study characteristics

A total of 101 articles were selected for full-text retrieval, 52 studies were excluded based on the inclusion and exclusion criteria, detailing in Figure 1. Six articles were not available for reading; we tried contacting the authors, without success. Finally, 49 articles were included in the quantitative analysis, comprising 1,508 patients (919 with recurrence and 589 with radionecrosis). From these articles, five studies assessed DWI (12–16) to differentiate recurrence from radionecrosis, 32 assessed PWI (4,6–8,12–32) (28 DSC, 6 DCE, and 2 ASL), and 21 assessed MRS (13,15,16,21,33–44,32), some studies used more than one advanced method. Six of these papers are conferences' abstract. Since there are just two articles with Arterial Spin Labeling (ASL), we decided not to include this method in the meta-analysis.

The characteristics of the included studies are presented in Table 1 for studies that used DWI, Table 2 DSC, Table 3 DCE and Table 4 MRS. Almost half of studies were retrospective (23 in total). The sample size in each study was small; the biggest study had 59 patients (23). The DWI studies compromised 125 patients (90 with recurrence and 35

with radionecrosis), the PWI studies 948 patients (560 with recurrence and 388 with radionecrosis) and MRS studies 561 patients (359 with recurrence and 202 with radionecrosis). 30 studies evaluated just glial neoplasm and 12 included metastasis. 19 studies were performed in the 3T imaging field.

3.2. Risk of bias

The methodological assessment, risk of bias and concerns regarding the applicability of the studies included are summarized in Figure 2A. In general, there are no concerns regarding the applicability of the studies in the meta-analysis and the risk of bias is low or unclear in most studies for many assessed items.

The funnel plot is demonstrated in Figure 2B. Eight of 49 studies fell outside the funnel. However, the Egg's test found no significant differences ($P = 0.19$). This suggests that there was no trend towards higher levels of test accuracy among studies with smaller sample sizes.

3.3. Quantitative synthesis

3.3.1. DWI

Overall, 125 DWI analysis were performed to detect tumor recurrence. The meta-analysis revealed the SEN and SPE were 81.0% (95% CI: 71.0 to 89.0%, $I^2=27.6\%$) and 68.0% (95% CI: 52.0 to 82.0%, $I^2=58.7\%$), respectively (figure 3A). As the I^2 was 58.7%, with $P = 0.046$, in the SPE calculation, we tried to recalculate the SPE without the Alexiou *et al.* (12) data – that was the study most distant from the mean. The new SPE was 63% (95% CI: 45.0 to 79.0%, I^2 35.5%, $P = 0.19$). The cut-off of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) was similar between the studies, ranging from less than 1.13 (15) to 1.30 (16) $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$.

The overall LR+ and LR- were 2.42 (95% CI: 1.27 to 4.63, $I^2=33.4\%$) and 0.29 (95% CI: 0.18 to 0.44, $I^2=0\%$), respectively (figure 3B). The DOR was 14.83 (95% CI: 5.06 to 43.51, $I^2=0\%$) (figure 3C). We generated an SROC curve based on the SEN and SPE of each study. The AUC was 0.88 (SE=0.048), showing a relatively high diagnostic accuracy. When the SEN equaled the SPE, the Q^* metric was calculated as 81.46% (SE=0.048) (figure 3D).

We decided not to proceed a meta-regression analysis with the DWI studies, once there were just five papers with this method.

3.3.2. PWI DSC

864 PWI DSC analysis were performed to detect tumor recurrence. The overall SEN and SPE of PWI DSC (weighted T2*) were 83.0% (95% CI: 80.0 to 86.0%, $I^2=63.1\%$) and 81.0% (95% CI: 76.0 to 85.0%, $I^2=32.4\%$), respectively. Based on the study that brought more inhomogeneity to the model, we performed a sensitivity analysis without Pieper *et al.* (45) study. The final SEN and SPE were 86.0% (95% CI: 83.0 to 89.0%, $I^2=12.1\%$) and 81.0% (95% CI: 77.0 to 85.0%, $I^2=31.9\%$), respectively (figure 4A). There was no significant difference in the AUC and Q^* removing this study from the model. The AUC with all studies and without Pieper *et al.* (45) study were 0.91 (SE=0.020) and 0.92 (SE=0.015), respectively. The Q^* with all studies and without Pieper *et al.* (45) study were 83.78% (SE=0.020) and 85.04% (SE=0.017), respectively (figure 4D). The overall LR+ and LR- of this final model were 3.77 (95% CI: 2.89 to 4.93, $I^2=26.8\%$) and 0.20 (95% CI: 0.15 to 0.26, $I^2=17.9\%$) (figure 4B). The DOR was 25.79 (95% CI: 16.66 to 39.93, $I^2=1.0\%$) (figure 4C).

We also performed subgroup analysis based on published papers, tumor histology (metastasis x gliomas) and imaging field strength (1.5 x 3T). These results were summarized in Table 5. There was no significant difference between the results when just published papers were meta-analyzed. As well, there was no significant difference between the results of studies performed in 1.5 or 3T. The studies performed just with metastasis tumor demonstrated a tendency to have a better accuracy, with SEN 92.0% (95% CI: 84.0 to 97.0%, $I^2=0\%$), DOR 26.99 (95% CI: 11.19 to 78.57, $I^2=0\%$) and Q^* 89.76% (SE=0.034).

Finally, we performed a subgroup analysis based on the cut-off of the rCBV. These results were summarized in Table 6. The cut-off of rCBV ranged between 0.71 and 3.69 in the individual studies. There was a tendency to increase the accuracy of the method with the increase of rCBV cut-off. Using the cut-off of $rCBV \geq 1.0$, AUC = 0.91 (SE=0.017) and $Q^* = 84.01\%$ (SE=0.019), using the cut-off of $rCBV \geq 2.5$, AUC = 0.95 (SE=0.062) and $Q^* = 88.88\%$ (SE=0.082). However, it is not linear. Spearman correlation coefficient turned out to be -0.258 ($P=0.204$), which indicated that there was an absence of a notable threshold effect in the accuracy estimates among individual studies. The cut-off that seems to have the best accuracy is $rCBV \geq 1.8$, when the DOR is 26.66 (95% CI: 14.38 to 49.41, $I^2=6.4\%$), AUC 0.92 (SE=0.022) and $Q^* 85.67\%$ (SE=0.026).

A meta-regression analysis was performed to search for potential risk of bias of methodological characteristics affecting the DOR, using the potential variables described in the methods. The results are summarized in Table 7. No studied variable had a correlation statistical significant.

3.3.3. PWI DCE

Overall, 156 PWI DCE analysis were performed to detect tumor recurrence. The meta-analysis revealed the SEN and SPE were 76.0% (95% CI: 66.0 to 85.0%, $I^2=62.7\%$) and 85.0% (95% CI: 74.0 to 93.0%, $I^2=0\%$), respectively (figure 5A). The cutoff of k^{trans} was very different between the studies, ranging from bigger than 0.05 (29) to 2.1 (18) min^{-1} .

The overall LR+ and LR- were 4.1 (95% CI: 2.37 to 7.08, $I^2=0\%$) and 0.32 (95% CI: 0.19 to 0.53, $I^2=32.7\%$), respectively (figure 5B). The DOR was 14.45 (95% CI: 6.15 to 33.95, $I^2=0\%$) (figure 5C). We generated an SROC curve based on the SEN and SPE of each study. The AUC was 0.88 (SE=0.039), showing a relatively high diagnostic accuracy. When the SEN equaled the SPE, the Q^* metric was calculated as 81.24% (SE=0.040) (figure 5D).

We decided not to proceed a meta-regression analysis with the PWI DCE studies, once there were six papers with this method, and just four of them use k^{trans} as a threshold.

3.3.4. MRS

556 MRS analysis were performed to detect tumor recurrence. The overall SEN and SPE of MRS were 76.0% (95% CI: 71.0 to 80.0%, $I^2=74.6\%$) and 83.0% (95% CI: 77.0 to 88.0%, $I^2=31.6\%$), respectively. Based on the studies that brought more inhomogeneity to the model, we performed a sensitivity analysis without Pieper *et al.* (45) study and than without Piper *et al.* (45) and Huang *et al.* (21) studies. The final SEN and SPE were 83.0% (95% CI: 78.0 to 87.0%, $I^2=38.5\%$) and 84.0% (95% CI: 77.0 to 89.0%, $I^2=21.49\%$), respectively (figure 6A). There was no significant difference in the AUC and Q^* removing these studies from the model. The AUC with all studies, without Pieper *et al.* (45) study and without Piper *et al.* (45) and Huang *et al.* (21) studies were 0.89 (SE=0.030), 0.91 (SE=0.020) and 0.91 (SE=0.020), respectively. The Q^* with all studies, without Pieper *et al.* (45) study and without Piper *et al.* (45) and Huang *et al.* (21) studies were 82.5% (SE=0.030), 83.7% (SE=0.020) and 84.18% (SE=0.020), respectively

(figure 6D). The overall LR+ and LR- of this final model were 4.32 (95% CI: 2.74 to 6.83, $I^2=39.4\%$) and 0.23 (95% CI: 0.16 to 0.33, $I^2=38.8\%$) (figure 6B). The DOR was 27.39 (95% CI: 15.17 to 49.45, $I^2=0\%$) (figure 6C).

We also performed subgroup analysis based on published papers, techniques of spectrum acquisition (SVS x MVS) and imaging field strength (1.5 x 3T). As most studies were with high-grade glioma (HGG) and low-grade glioma (LGG), we decided not to perform a subgroup analysis based on tumor histology. These results were summarized in Table 8. There was no significant difference between the results when just published papers were meta-analyzed. However, there was a tendency for studies performed with Single Voxel Spectroscopy (SVS) and 3T have a greater accuracy. The DOR of SVS and 3T studies were 42.48 and 40.07, respectively; while the DOR of Multi-Voxel Spectroscopy (MVS) and 1.5T studies were 25.16 and 18.69, respectively. As well, the Q^* of SVS and 3T studies were 87.68 and 86.33, respectively; while the Q^* of MVS and 1.5T studies were 83.14 and 81.29.

Finally, we performed a subgroup analysis based on the cut-off of the Cho/Cr. These results were summarized in Table 9. The cut-off of Cho/Cr ranged between 1.05 and 2.6 in the individual studies. The cut-off that seems to have the best accuracy is $\text{Cho/Cr} \geq 1.3$ when the DOR is 50.06 (95% CI: 20.59 to 121.73, $I^2=0\%$), AUC 0.94 (SE=0.020) and Q^* 87.79% (SE=0.025). Spearman correlation coefficient turned out to be -0.0161 ($P=0.954$), which indicated that there was an absence of a notable threshold effect in the accuracy estimates among individual studies.

A meta-regression analysis was performed to search for potential risk of bias of methodological characteristics affecting the DOR, using the potential variables described in the methods. The results are summarized in Table 10. No studied variable had a correlation statistical significant.

4. Discussion

Contrast-enhanced MR is the imaging of choice for follow-up brain tumor. However, the morphological lesion appearance is insufficient to differentiate the recurrence tumor from the radiation change (2,46), and new imaging techniques are required. Our results indicate a moderate-high level accuracy for the MR advanced methods to differentiate recurrence from radionecrosis.

In the Figure 7, we performed an algorithm summarizing the major results of this study. It was developed based on the Likelihood ratio of each technique. None of the technique had an LR+ or LR- considered important – over 10 or lower than 0.1. The best performances were the PWI DSC and MRS, which demonstrated an LR+ of 3.7 and 4.3 and LR- of 0.19 and 0.23, respectively. However, individually none technique had an LR-value low enough to rule out tumor recurrence – the main goal of the exam, as we are dealing with a severe disease.

Following our figure and based on the subgroup analysis of the thresholds, we considered the best values to be used are $rCBV \geq 1.8$ and $Cho/Cr \geq 1.5$ in the PWI DSC and MRS techniques. This choice was based on the DOR value. Moreover, in the MRS studies, there was a superiority of 3T and SVS studies compared with the studies performed with 1.5T and MVS. However, there was no statistically significant difference in the accuracy comparing with the other thresholds. We interpreted that these small variations in the thresholds were related to variability acquisition intrinsic to the method. An interesting recent data that could be a confounder in the follow-up particularly of glial tumors is the methylation status of the MGMT promoter gene. In the study of Kong et al. (23), they demonstrated that in the group of patients with unmethylated MGMT promoter, there was a significant difference of mean rCBV between pseudoprogression and real progression lesions, while, in the methylated MGMT promoter group, no difference was observed. This characteristic could justify a portion of false positives or false negatives in the DSC analysis. This tendency was demonstrated in our study; once there was a difference in the accuracy found comparing the studies just with glial neoplasm with studies that included metastasis, with the DOR 22.12 and 29.66, respectively.

Our study integrates the data of multiple diagnostic accuracy studies, with small sample size testing the diagnostic performance of MR advanced methods in the differentiation of recurrence and radionecrosis. We also speculated the best threshold for both methods PWI DSC and MRS. As the heterogeneity was less than 50% in most of the comparisons, and there is no publication bias, we considered these results are robust.

However, these results have some limitations. Firstly, although most of the comparisons have low heterogeneity, the designs of the studies vary widely (prospective/retrospective, tumor histology, strength field, the threshold used, techniques of the spectrum). Additionally, there is the risk of work-up bias, inherent in any diagnostic accuracy study in which the reference standard is invasive, such as brain biopsy. As not all patients are submitted to the reference standard, only a small number of patients who

have had the result of index test negative shall be submitted to the reference standard, overestimating the SEN and underestimating the SPE. This appears in our study, once the prevalence of radionecrosis was 39% while the prevalence in autopsy series is close to 25% (3). Finally, the sample size of several studies were very small, with questionable power to assess diagnostic accuracy.

With the intention to deal with those methodological problems, we still consider that further studies are important to differentiate radionecrosis from tumor recurrence. The best design in our opinion is to develop a multicentric study, with a standard protocol, studying the value of tools together.

5. Conclusion

This meta-analysis showed that MR advanced methods have moderate to high accuracy in differentiating tumor recurrence from radiation necrosis using DWI, PWI DSC, PWI DCE and MRS. Some subgroup analysis and threshold effect tests demonstrated subsets that have a better accuracy trend.

6. References

1. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, Destrieux C, Chapet S, Cottier J-P. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(10):985–1000.
2. Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, Hochberg FH, Gonzalez RG, Lev MH, et al. Radiation necrosis versus glioma recurrence: Conventional MR imaging clues to diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(8):1967–72.
3. Burger PC, Mahley MS, Dudka L, Vogel FS. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. *Cancer*. 1979;44(4):1256–72.
4. Gasparetto EL, Pawlak MA, Patel SH, Huse J, Woo JH, Krejza J, et al. Posttreatment recurrence of malignant brain neoplasm: accuracy of relative cerebral blood volume fraction in discriminating low from high malignant histologic volume fraction. *Radiology*. 2009;250(3):887–96.
5. Hygino Da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen a. G. Pseudoprogression and pseudoresponse: Imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):1978–85.
6. Barajas RFJ, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility- weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2009;253(2):486–96.
7. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S, et al. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility- weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):367–72.
8. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJA, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol*. 2009;256(6):878–87.
9. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36.

10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177–88.
11. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:31.
12. Alexiou GA, Zikou A, Tsiouris S, Goussia A, Kosta P, Papadopoulos A, et al. Comparison of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-Tetrofosmin brain SPECT for the detection of recurrent high-grade glioma. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(7):854–9.
13. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Popolizio T, Bonavita S, de Cristofaro M, et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach. *Radiol Med*. 2014;119(8):616–24.
14. Fink JR, Carr RB, Matsusue E, Iyer RS, Rockhill JK, Haynor DR, et al. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *J Magn Reson Imaging*. 2011;35(1):56–63.
15. Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzki L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol*. 2010;48(2):81–92.
16. Matsusue E, Fink JR, Rockhill JK, Ogawa T MK. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology*. 2009;52(4):297–306.
17. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):103–11.
18. Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, Jung SL, Kim BS, Jeon SS, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma. *Clin Radiol*. 2014;69(6):e264–72.
19. Cha J, Kim ST, Kim H-J, Kim HJ, Kim B-J, Jeon P, et al. Analysis of the layering pattern of the apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiation of radiation necrosis from tumour progression. *Eur Radiol*. 2013;23(3):879–86.
20. Hu LS, Eschbacher JM, Heiserman JE, Dueck AC, Shapiro WR, Liu S, et al.

- Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression, and radiation necrosis to predict survival. *Neuro Oncol.* 2012 Jul;14(7):919–30.
21. Huang J, Wang A-M, Shetty A, Maitz AH, Yan D, Doyle D, et al. Differentiation between intra-axial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. *Magn Reson Imaging.* 2011;29(7):993–1001.
 22. Xu J-L, Shi D-P, Dou S, Li Y-L, Yan F. Distinction between postoperative recurrent glioma and delayed radiation injury using MR perfusion weighted imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55(6):587–94.
 23. Kong D-S, Kim ST, Kim E-H, Lim DH, Kim WS, Suh Y-L, et al. Diagnostic Dilemma of Pseudoprogression in the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastomas: The Role of Assessing Relative Cerebral Blood Flow Volume and Oxygen-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation Status. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):382–7.
 24. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010;99(1):81–8.
 25. Ozsunar Y, Mullins ME, Kwong K, Hochberg FH, Ament C, Schaefer PW, et al. Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis?. A Pilot Comparison of Arterial Spin-Labeled, Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced MRI, and FDG-PET Imaging. *Acad Radiol.* 2010;17(3):282–90.
 26. Hu LS, Baxter LC, Smith K a., Feuerstein BG, Karis JP, Eschbacher JM, et al. Relative Cerebral Blood Volume Values to Differentiate High-Grade Glioma Recurrence from Posttreatment Radiation Effect: Direct Correlation between Image-Guided Tissue Histopathology and Localized Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(3):552–8.
 27. Kim YH, Oh SW, Lim YJ, Park C-K, Lee S-H, Kang KW, et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: Assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;112(9):758–65.
 28. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: The value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(5):901–9.

29. Hamilton JD, Lin J, Ison C, Leeds NE, Jackson EF, Fuller GN, et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion processing for neuroradiologists: model-dependent analysis may not be necessary for determining recurrent high-grade glioma versus treatment effect. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):686–93.
30. Larsen VA, Simonsen HJ, Law I, Larsson HBW, Hansen AE. Evaluation of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MRI in the differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis. *Neuroradiology*. 2013;55(3):361–9.
31. Narang J, Jain R, Arbab AS, Mikkelsen T, Scarpace L, Rosenblum ML, et al. Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semiquantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR perfusion. *Neuro Oncol*. 2011;13(9):1037–46.
32. Amin A, Moustafa H, Ahmed E, El-Toukhy M. Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid [Tc-99m (V) DMSA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS): initial results. *J Neurooncol*. 2012;106(3):579–87.
33. Anbarloui MR, Ghodsi SM, Khoshnevisan A, Khadivi M, Abdollahzadeh S, Aoude A, et al. Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumors. *Iran J Neurol*. 2014;14(1):29–34.
34. Elias AE, Carlos RC, Smith E a, Frechtling D, George B, Maly P, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol*. 2011;18(9):1101–8.
35. Prat R, Galeano I, Lucas A, Martinez JC, Martin M, Amador R, et al. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection of recurrence or grade increase in gliomas. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. Scotland; 2010 Jan;17(1):50–3.
36. Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49(9):394–401.
37. Smith E a., Carlos RC, Junck LR, Tsien CI, Elias A, Sundgren PC. Developing a

- Clinical Decision Model: MR Spectroscopy to Differentiate Between Recurrent Tumor and Radiation Change in Patients with New Contrast-Enhancing Lesions. *Am J Roentgenol.* 2009;192(2):W45–52.
38. Zeng QS, Li CF, Zhang K, Liu H KX. Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. *J Neurooncol.* 2007;84:63–9.
 39. Zeng QS, Li CF, Liu H, Zhen JH FD. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):151–8.
 40. Palumbo B, Lupattelli M, Pelliccioli GP, Chiarini P MT. Association of ^{99m}Tc-MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) to assess glioma recurrence after radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:88–93.
 41. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation Between Brain Tumor Recurrence and Radiation Injury Using MR Spectroscopy. *Am J Roentgenol.* 2005;185(6):1471–6.
 42. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, Wurm R, Michel R, Stockhammer F, Feussner A, Dudeck O, Wust P, Felix R AH. ¹²³I-IMT SPECT and ¹H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neurooncol.* 2004;70(1):49–58.
 43. Rabinov JD, Lee PL, Barker FG, Louis DN, Harsh GR, Cosgrove GR, et al. In vivo 3-T MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma versus radiation effects: initial experience. *Radiology.* 2002;225(3):871–9.
 44. Kamada K, Houkin K, Abe H, Sawamura Y, Kashiwaba T, K. K, et al. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1997;37(3):250–6.
 45. Pieper, D.R.; Huang, J.; Wang, A.; Yan, D.; Maitz, A.H.; Shetty, A.; Doyle, D.; Park, S.; Chen P. Comparison of MR Spectroscopy, MR perfusion, and Volume Modeling in Distinguishing Brain Tumor Recurrence from Radiation Necrosis. *Int J Radiat Oncol.* Elsevier Ltd; 2010;78(3):S275.
 46. Doms GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, Berthiaume Y, Norman D, Newton TH. Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology.* 1986;158(1):149–55.
 47. Kim HS, Goh MJ, Kim N, Choi CG, Kim SJ, Kim JH. Which Combination of

- MR Imaging Modalities Is Best for Predicting Recurrent Glioblastoma ? Study of Diagnostic. *Radiology*. 2014;273(3):831.
48. Mangla R, Singh G, Ziegelitz D, Milano MT, Korones DN, Zhong J, et al. Changes in Relative Cerebral Overall Survival in Patients Purpose : Methods : Results : 2010;1(2).
 49. Prah, M; Al-Gizawiy, M; Mueller, W; Hoffmann; Schmainda K. Differentiating radiation effect and necrosis from glioblastoma with dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI. *Neuro Oncol*. 2014;16:v152.
 50. Seeger, A; Braun, C; Paulsen, F; Skardelly, M; Ernemann, U; Bisdas S. Comparison of three different MR-perfusion techniques and MR-spectroscopy for distinguishing recurrent high-grade gliomas from radiation injury. *Neuroradiology*. 2013;55:S57.
 51. Skvortsova, T; Savintseva, Z; Brodskaya, Z; Medvedev, SV; Bechtereva N. Direct comparison of [11C]methionine PET with perfusion magnetic resonance imaging for detection of recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:S381.
 52. Kim, YH; Oh, SW; Lim, YJ; Park, CK; Lee, SH; Kang, KW; Jung, HW; Chang K. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: Assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C- methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(9):758–65.
 53. Bisdas S, Naegele T, Ritz R, Dimostheni A, Pfannenbergl C, Reimold M, et al. Distinguishing Recurrent High-grade Gliomas from Radiation Injury. *Acad Radiol*. Elsevier Ltd; 2011;18(5):575–83.
 54. Savintseva Z, Skvortsova T, Gurchin A. Perfusion MRI in differentiating recurrent brain tumors from treatment-induced injury. *Neuroradiology*. 2011; 53: S77-S78.
 55. Yu I, Song CJ, Kim SM, Kim HK, Lee YH. Differentiation of recurrent glioma and radiation necrosis on perfusion MRI. *Neuroradiology*. 2011; 53: S75.
 56. Lyra S, Katsaros VK, Samaras E, Papatheodorou A, Delikanakis N, Gavriliou D, Varsos V, Batakis N. Differentiation by MR spectroscopy between radionecrosis and tumor relapse of surgical removed brain gliomas. *Neuroradiology*. 2009; 51: S103.

6. Figures

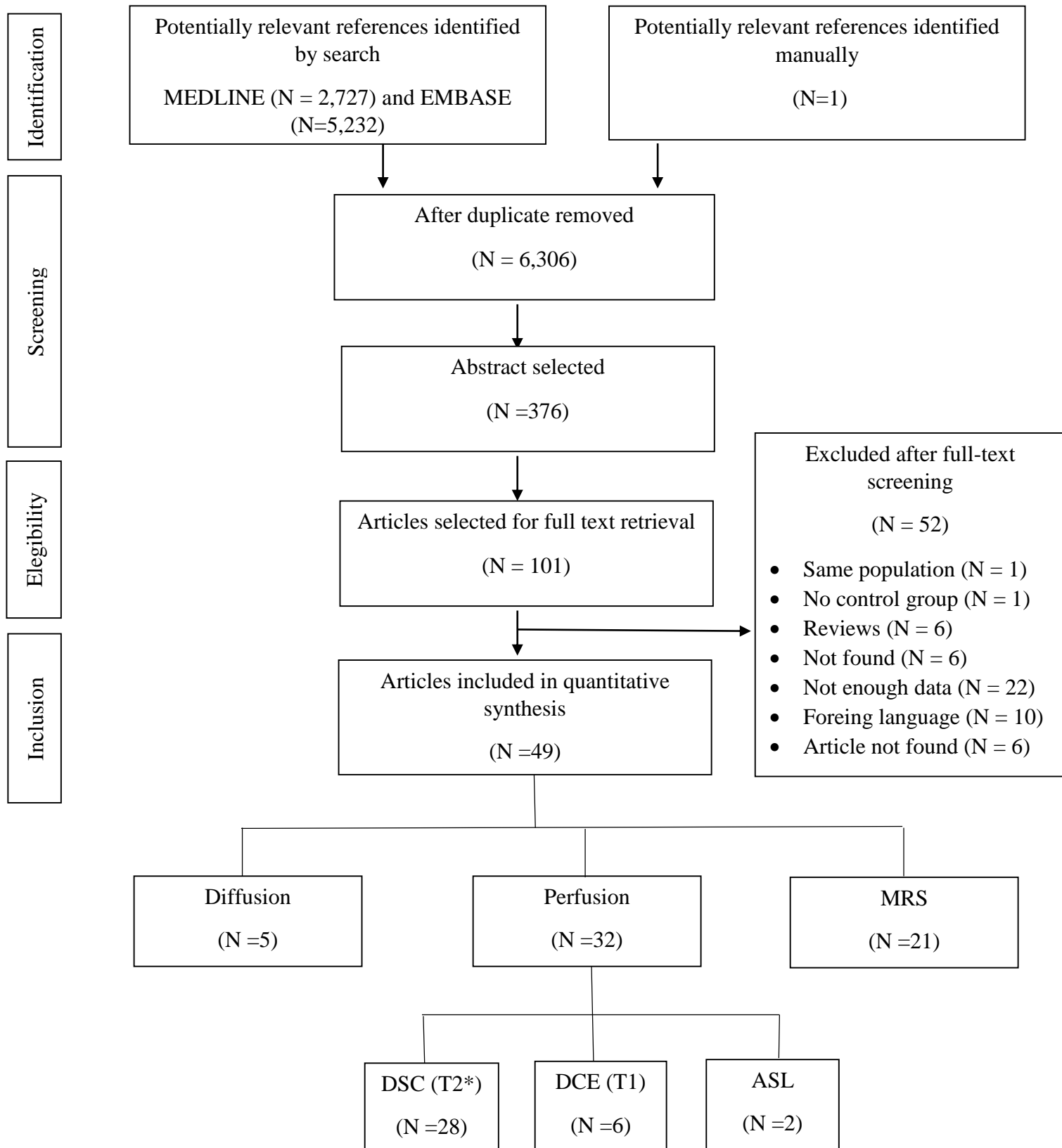


Figure 1. Flow chart showing the process of studies retrieved.

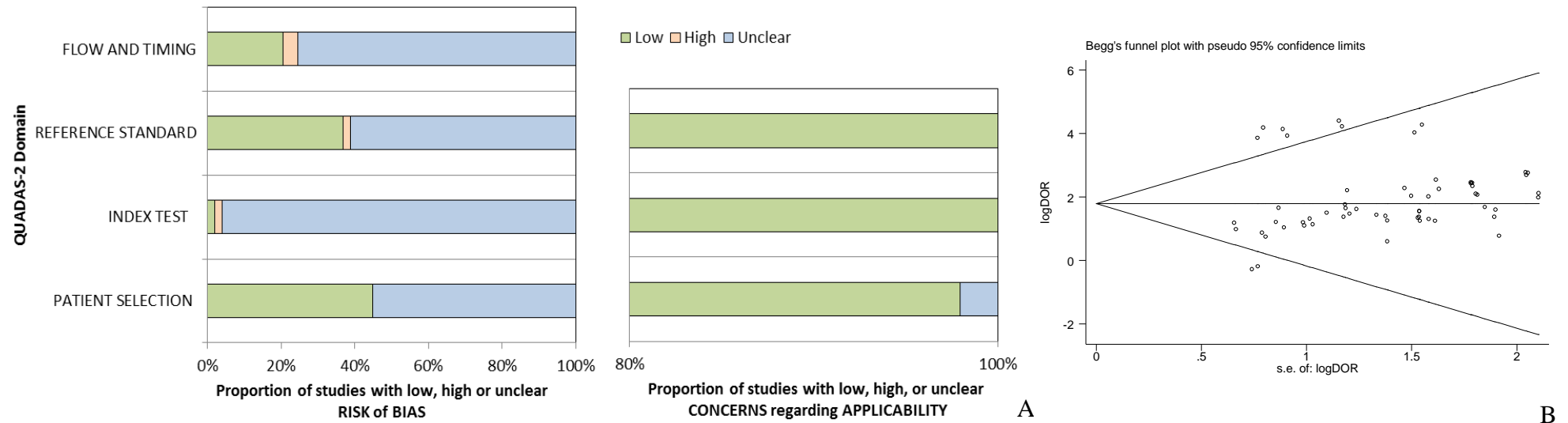


Figure 2. Methodological quality and publish bias assessment. (A) The methodological quality analysis of the 49 eligible studies using QUADAS-2 tool. (B) Funnel plot to assess bias in estimates of diagnostic odds ratio caused by small-study effects.

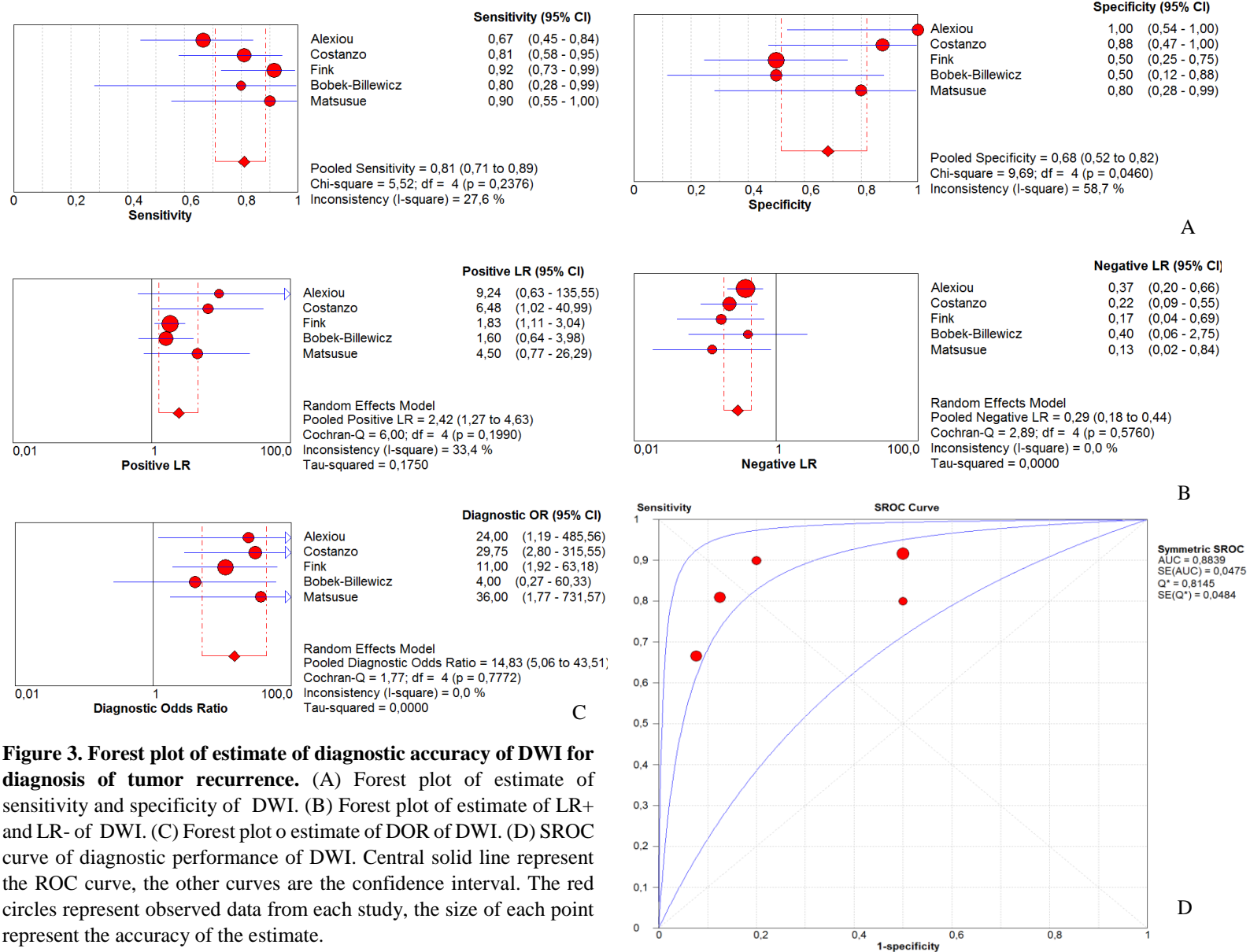


Figure 3. Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of DWI for diagnosis of tumor recurrence. (A) Forest plot of estimate of sensitivity and specificity of DWI. (B) Forest plot of estimate of LR+ and LR- of DWI. (C) Forest plot of estimate of DOR of DWI. (D) SROC curve of diagnostic performance of DWI. Central solid line represent the ROC curve, the other curves are the confidence interval. The red circles represent observed data from each study, the size of each point represent the accuracy of the estimate.

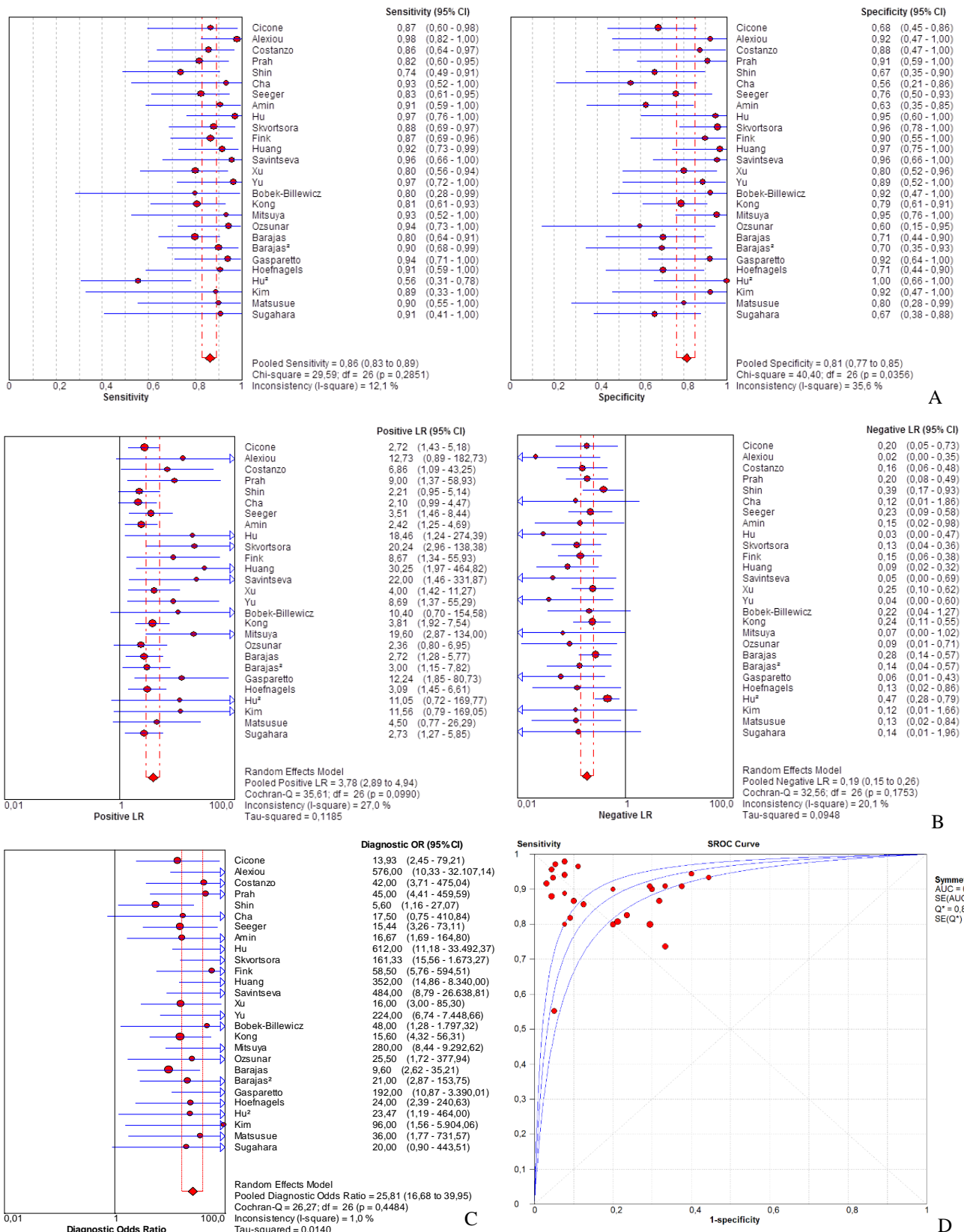


Figure 4. Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of PWI DSC (T2*) for diagnosis of tumor recurrence. (A) Forest plot of estimate of sensitivity and specificity of PWI DSC. (B) Forest plot of estimate of LR+ and LR- of PWI DSC. (C) Forest plot of estimate of DOR of PWI DSC. (D) SROC curve of diagnostic performance of PWI DSC. Central solid line represent the ROC curve, the other curves are the confidence interval. The red circles represent observed data from each study, the size of each point represent the accuracy of the estimate.

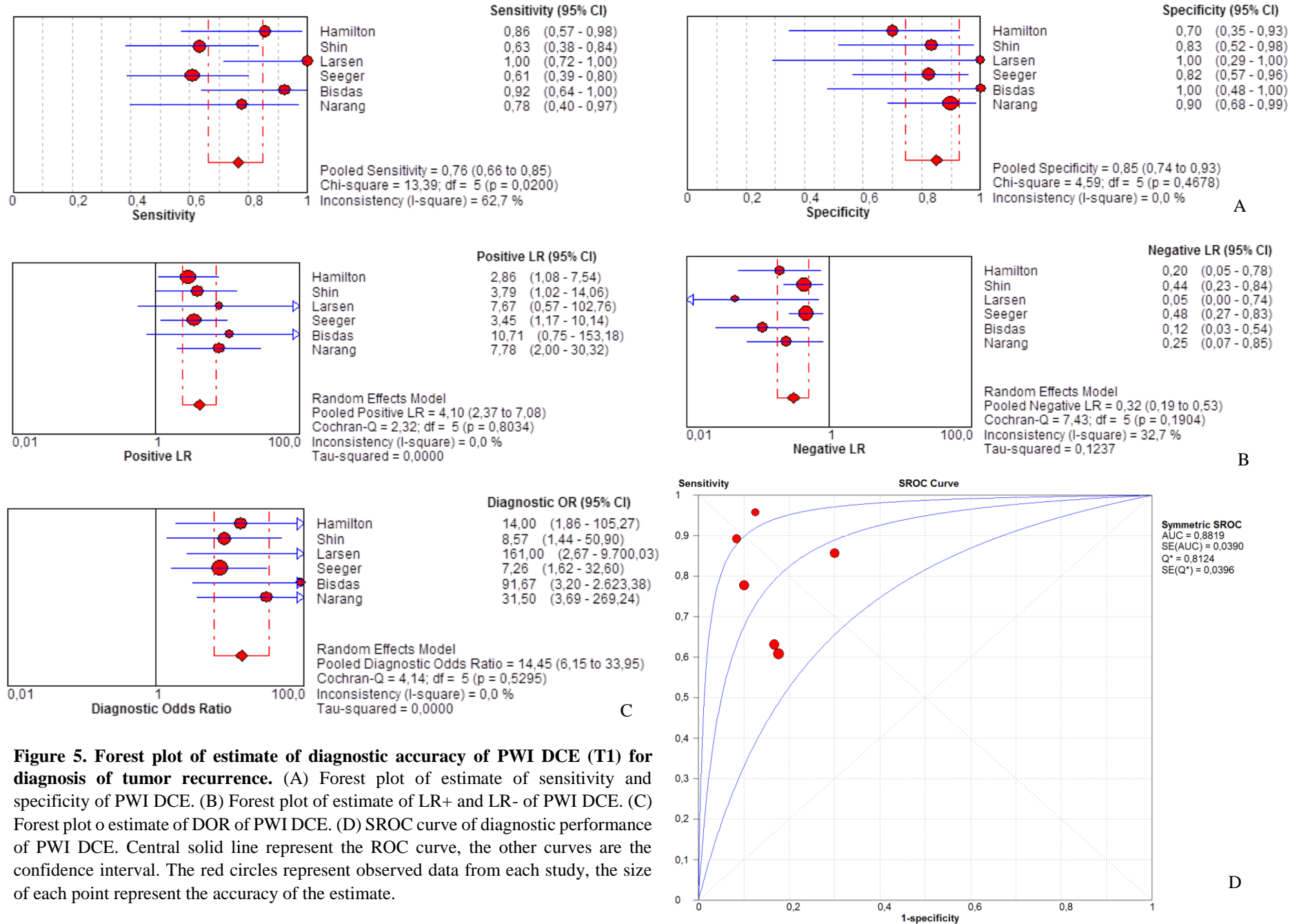


Figure 5. Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of PWI DCE (T1) for diagnosis of tumor recurrence. (A) Forest plot of estimate of sensitivity and specificity of PWI DCE. (B) Forest plot of estimate of LR+ and LR- of PWI DCE. (C) Forest plot of estimate of DOR of PWI DCE. (D) SROC curve of diagnostic performance of PWI DCE. Central solid line represent the ROC curve, the other curves are the confidence interval. The red circles represent observed data from each study, the size of each point represent the accuracy of the estimate.

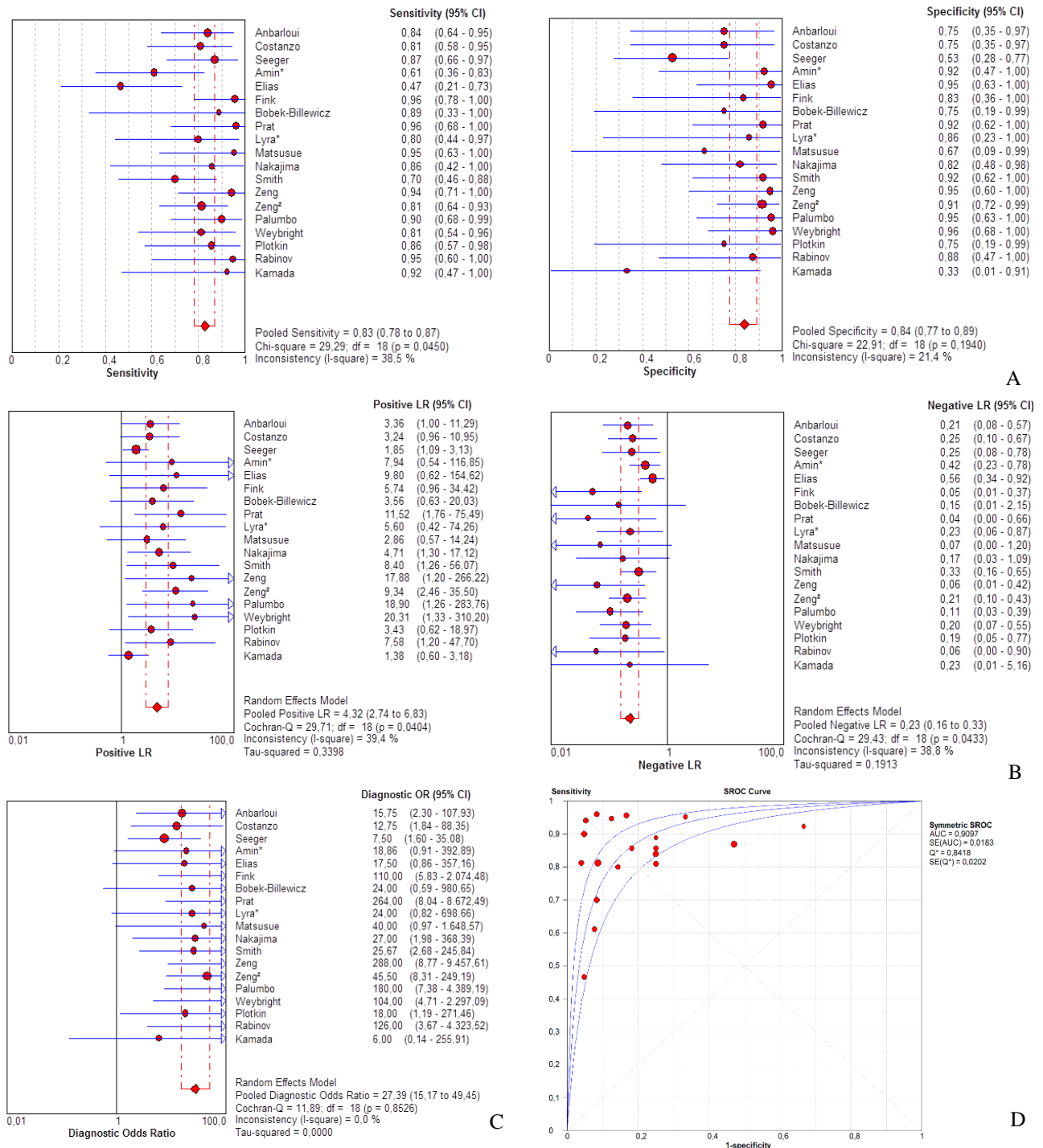


Figure 6. Forest plot of estimate of diagnostic accuracy of MRS for diagnosis of tumor recurrence. (A) Forest plot of estimate of sensitivity and specificity of MRS. (B) Forest plot of estimate of LR+ and LR- of MRS. (C) Forest plot of estimate of DOR of MRS. (D) SROC curve of diagnostic performance of MRS. Central solid line represent the ROC curve, the other curves are the confidence interval. The red circles represent observed data from each study, the size of each point represent the accuracy of the estimate.

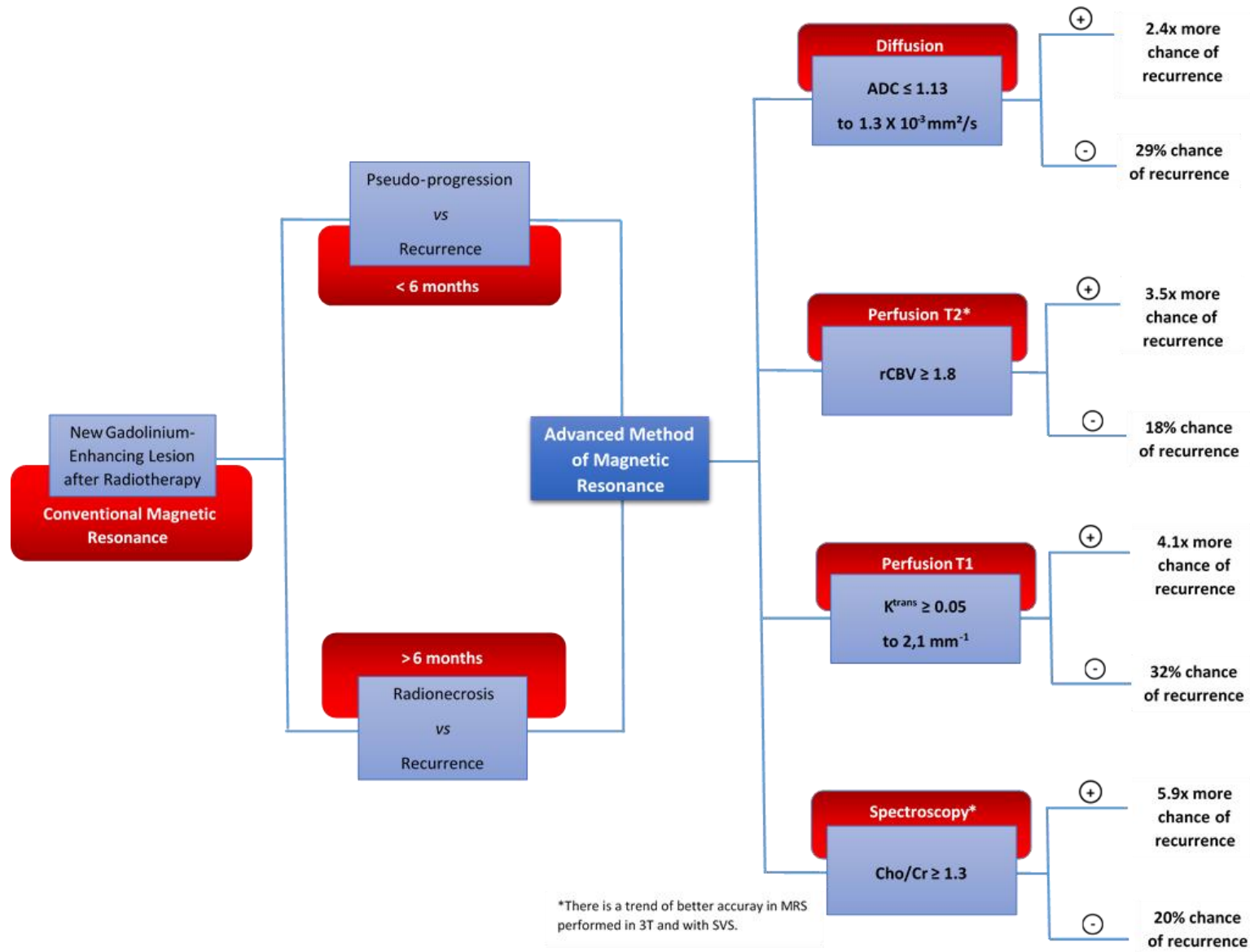


Figure 7. Algorithm summarizing the principal results of the meta-analysis. ADC: Apparent Diffusion Coefficient; rCBV: relative Cerebral Blood Volume.

7. Tables

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis of diffusion for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis.

Author	Year	No. of lesion	Study design	No. of patients	Mean age (yr)	M/F	Histology	Radiation therapy dose (Gy)	Imaging field strength (T)	Interval MR – Imaging (mo)	ADC Cut-off*	No. of recurrence/ radiation necrosis	Confirmation of diagnosis (n) Histology/ FU
Alexiou (12)	2014	30	P	30	61.5	21/9	HGG	60	1.5	12	< 1.27	24/6	2/28
Costanzo (13)	2014	29	P	29	62.5	18/11	HGG	60	3	NA	NA	21/8	NA
Fink (14)	2011	40	P	38	47.6	20/18	HGG/LGG	50.5	3	43	< 1.28	30/10	14/26
Bobek-Billewicz (15)	2010	11	R	8	38.5	3/5	HGG/LGG	NA	1.5/3	NA	< 1.13	5/6	8/3
Matusue (16)	2009	15	R	15	46.9	9/6	HGG/LGG	40	3	46	< 1.3	10/5	3/12

M: male; F: female; P: cohort prospective; R: cohort retrospective; NA: not available; HGG: high-grade glioma; LGG: low-grade glioma; FU: follow-up;

*Values are expressed in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Table 2. Characteristics of studies included in the meta-analysis of perfusion-MR DSC (T2*) for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis.

Author	Year	No. of lesion	Study design	No. of patients	Mean age (yr)	M/F	Histology	Radiation therapy dose (Gy)	Imaging field strength (T)	Interval MR – Imaging (mo)	Cut-off rCBV	No. of recurrence/ radiation necrosis	Confirmation of diagnosis (n) Histology/ FU
Cicone (17)	2015	37	P	37	64	NA	Metastasis	20	1.5	13	2.14	15/22	NA
Alexiou (12)	2014	30	P	30	61.5	21/9	HGG	60	1.5	12	2.2	24/6	2/28
Costanzo (13)	2014	29	P	29	62.5	18/11	HGG	60	3	NA	NA	21/8	NA
Prah* (49)	2014	33	P	33	NA	NA	HGG	NA	NA	NA	1.32	22/11	33/0
Shin (18)	2014	31	R	31	54.5	17/14	HGG/LGG	60	3	7.4	2.33	19/12	NA
Cha (19)	2013	16	R	16	56.0	9/7	Metastasis	NA	3	4.5	2.6	7/9	0/16
Seeger (50)	2013	40	R	40	53.6	24/16	HGG	NA	1.5	10	2.15	23/17	0/40
Amin* (32)	2012	27	NA	27	NA	NA	HGG	NA	NA	6.5	3.7	11/16	8/19
Hu (20)	2012	26	P	25	50.0	18/7	HGG	NA	3	9	1.0	17/9	26/0
Skvortsova* (51)	2012	38	NA	34	41.4	21/13	HGG/LGG/ Metastasis	NA	NA	40	0.9	25/13	16/22
Fink (14)	2011	40	P	38	47.6	20/18	HGG/LGG	50.5	3	43	2.08	30/10	14/26
Huang (21)	2011	33	R	26	58.1	NA	Metastasis	144	1.5	16	2.0	23/10	4/29
Savintseva* (54)	2011	22	R	22	NA	NA	HGG/LGG	NA	NA	27	1.0	11/11	10/12
Xu (22)	2011	35	P	35	45.2	19/16	HGG/LGG	48 – 68.8	3	17	2.15	20/15	23/12
Yu* (55)	2011	23	R	23	NA	NA	HGG	NA	NA	NA	2.48	15/8	NA
Bobek-Billewicz (15)	2010	11	R	8	38.5	3/5	HGG/LGG	NA	1.5/3	NA	1.7	5/6	8/3
Kong (23)	2010	59	P	59	50	NA	HGG	NA	3	16.5	1.49	26/33	4/55
Mitsuya (24)	2010	28	P	27	59.6	NA	Metastasis	20-25	1.5	11.8	2.1	7/21	2/26
Ozsunar (25)	2010	33	P	35	42.0	22/8	HGG/LGG	NA	1.5	NA	1.3	21/11	32/3
Pieper* (45)	2010	37	R	30	NA	NA	HGG/LGG/ Metastasis	200	NA	16	NA	26/11	4/33
Barajas (6)	2009	57	P	57	54.2	33/24	HGG	60	1.5	32.7	1.75	40/17	55/2
Barajas ² (7)	2009	27	R	30	NA	11/16	Metastasis	17.1	1.5	25.4	1.52	20/10	22/8
Gasparetto (4)	2009	30	R	30	53.0	18/12	HGG/LGG/ Metastasis	53.7	1.5	27	1.8	17/13	30/0
Hoefnagels (8)	2009	34	NA	31	55.4	13/21	Metastasis	21	1.5	8.6	2.0	20/14	6/28
Hu ² (26)	2009	40	P	13	47.0	24/16	HGG	63	3	NA	0.71	24/16	40/0
Kim (52)	2009	10	R	10	46.1	8/2	HGG	60.1	1.5/3	19.4	3.69	4/6	3/7

Table 2. Continuation.

Author	Year	No. of lesion	Study design	No. of patients	Mean age (yr)	M/F	Histology	Radiation therapy dose (Gy)	Imaging field strength (T)	Interval MR – Imaging (mo)	Cut-off rCBV	No. of recurrence/ radiation necrosis	Confirmation of diagnosis (n) Histology/ FU
Matsusue (16)	2009	15	R	15	46.9	9/6	HGG/LGG	40	3	46	2.1	10/5	3/12
Sugahara (28)	2000	20	P	20	43.0	10/10	HGG/LGG	61	1.5	27.8	2.6	10/10	6/14

M: male; F: female; P: cohort prospective; R: cohort retrospective; NA: not available; HGG: high-grade glioma; LGG: low-grade glioma; *: abstract from conference; FU: follow-up.

Table 3. Characteristics of studies included in the meta-analysis of perfusion-MR DCE (T1) for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis.

Author	Year	No. of lesion	Study design	No. of patients	Mean age (yr)	M/F	Histology	Radiation therapy dose (Gy)	Imaging field strength (T)	Interval MR – Imaging (mo)	k^{trast} Cut-off (min^{-1})	No. of recurrence/ radiation necrosis	Confirmation of diagnosis (n) Histology/ FU
Hamilton (29)	2015	24	R	24	51.0	20/4	HGG	NA	3.0	24	0.05	15/9	24/0
Shin (18)	2014	31	R	31	54.5	17/14	HGG/LGG	60	3	7.4	2.1	19/12	NA
Larsen (30)	2013	14	NA	14	NA	NA	HGG/LGG	60	3	16	NA	11/3	9/5
Seeger (50)	2013	40	R	40	53.6	24/16	HGG	NA	1.5	10	0.058	23/17	0/40
Bisdas (53)	2011	18	P	18	NA	10/8	HGG	60	3	10	0.19	12/6	NA
Narang (31)	2011	29	R	29	52.0	NA	HGG/LGG Metastasis	55 – 60	3	12	NA	9/20	NA

M: male; F: female; P: cohort prospective; R: cohort retrospective; NA: not available; HGG: high-grade glioma; LGG: low-grade glioma; FU: follow-up.

Table 4. Characteristics of studies included in the meta-analysis of MRS for the differential diagnosis of tumor recurrence from radiation necrosis.

Author	Year	No. of lesion	Study design	No. of patients	Mean age (yr)	M/F	Histology	Radiation therapy dose (Gy)	Imaging field strength (T)	Techniques of spectrum acquisition	Interval MR – Imaging (mo)	Metabolite ratio	Cut-off	No. of recurrence/ radiation necrosis	Confirmation of diagnosis (n) Histology/ FU
Anbarloui (33)	2014	33	P	33		20/13	HGG/LGG/ Metastasis	60	1.5	SVS	16.3 – 11.1	Cho/NAA Cho/Lip	≥1.9 >1	25/8	33/0
Costanzo (13)	2014	29	P	29	62.5	18/11	HGG	60	3	NA	NA	Cho/Cr Cho/NAA	NA	21/8	NA
Seeger (50)	2013	40	R	40	53.6	24/16	HGG	NA	1.5	MVS	10	Cho/Cr	≥1.12	23/17	0/40
Amin* (32)	2011	24	P	24	55.0	13/11	HGG/LGG	NA	1.5	SVS	40.0	Cho/Cr Cho/NAA	≥1.5 ≥1.0	18/6	0/24
Elias (34)	2011	25	R	25	37.7	14/11	HGG/LGG	54 – 70	1.5	MVS	16.9	Cho/Cr Cho/NAA NAA/Cr	≥2.48 ≥1.72 ≤1.14	15/10	10/15
Fink (14)	2011	40	P	38	47.6	20/18	HGG/LGG	50.5	3	MVS	43	Cho/Cr Cho/NAA	≥1.54 ≥1.05	30/10	14/26
Huang (21)	2011	33	R	26	58.1	NA	Metastasis	144	1.5	SVS or MVS	16	Cho/nCho	≥1.2	23/10	4/29
Bobek-Billewicz (15)	2010	11	R	8	38.5	3/5	HGG/LGG	NA	1.5/3	MVS or SVS	NA	Cho/Cr Cho/NAA	≥1.35 ≥1.43	5/6	8/3
Pieper* (45)	2010	37	R	30	NA	NA	HGG/LGG/ Metastasis	200	NA	MVS	16	Cho/Cr Cho/NAA	NA	26/11	4/33
Prat (35)	2010	24	R	24	NA	14/10	NA	NA	NA	NA	10	Cho/NAA	≥1.43	12/12	24/0
Lyra* (56)	2009	13	P	13	NA	NA	HGG/LGG	NA	NA	NA	4 – 18	Cho/NAA	≥2.0	10/3	0/13
Matsusue (16)	2009	15	R	15	46.9	9/6	HGG/LGG	40	3	MVS	46	Cho/Cr Cho/NAA	≥1.29 ≥1.06	10/5	3/12
Nakajima (36)	2009	18	R	18	47	10/6	HGG/LGG	NA	1.5	SVS	NA	Cho/Cr Lac/Cho	≥2.5 ≤1.05	7/11	14/4
Smith (37)	2009	32	R	32	36.0	18/14	HGG/LGG	NA	1.5	MVS	NA	Cho/Cr Cho/NAA	≥1.8 ≥1.9	20/13	13/20
Zeng (38)	2007	28	R	28	40.0	18/10	HGG	NA	3	MVS	NA	Cho/Cr Cho/NAA NAA/Cr	≥1.67 ≥1.7 ≤0.93	17/9	21/7
Zeng ² (39)	2007	55	R	55	44.0	30/25	HGG	NA	3	MVS	NA	Cho/Cr Cho/NAA	NA	32/27	39/16
Palumbo (40)	2006	30	R	30	53.0	22/8	HGG/LGG	60	1.5	SVS	NA	Cho/Cr	≥2.0	20/10	20/10
Weybright (41)	2005	28	R	28	34.0	16/12	HGG/LGG/ Metastasis	54 – 70	1.5	SVS	21.9	Cho/Cr Cho/NAA	≥1.8 ≥1.8	16/12	12/16

Table 4. Continuation.															
Author	Year	No. of lesion	Study design	No. of patients	Mean age (yr)	M/F	Histology	Radiation therapy dose (Gy)	Imaging field strength (T)	Techniques of spectrum acquisition	Interval MR – Imaging (mo)	Metabolite ratio	Cut-off	No. of recurrence/ radiation necrosis	Confirmation of diagnosis (n) Histology/ FU
Plotkin (42)	2004	18	P	18	46.0	13/5	HGG/LGG	NA	3	SVS	9.5	Cho/Cr Cho/NAA NAA/Cr	≥ 1.05 ≥ 0.88 ≤ 1.15	14/4	0/18
Rabinov (43)	2002	17	P	14	40.0	8/6	HGG/LGG	59.4 – 90	3	SVS	28	Cho/nCr	≥ 1.3	9/8	17/0
Kamada (44)	1997	9	R	9	43.0	NA	HGG/LGG	56	1.5	SVS	16	Cho/Cr NAA/Cr Lac/Cho	≥ 2.6 ≤ 1.38 ≤ 0.72	6/3	10/1

M: male; F: female; P: cohort prospective; R: cohort retrospective; NA: not available; HGG: high-grade glioma; LGG: low-grade glioma; SVS: single-voxel spectroscopy; MVS: multi-voxel spectroscopy; * abstract from conference; FU: follow-up.

Table 5. Sub-group analysis of PWI DSC studies.

	SEN % (CI 95%, I² %)	SPE % (CI 95%, I² %)	LR+ (CI 95%, I² %)	LR- (CI 95%, I² %)	DOR (CI 95%, I² %)	AUC (SE)	Q* % (SE)
Full text	86 (82 to 90, 43.9)	81 (76 to 85, 47.9)	3.44 (2.68 to 4.43, 13.3)	0.21 (0.15 to 0.28, 22.8)	21.93 (13.78 to 34.92, 0)	0.90 (0.016)	82.98 (0.019)
Studies with HGG	84 (79 to 89, 58.8)	83 (76 to 89, 46.1)	4.03 (2.73 to 5.96, 16.8)	0.22 (0.14 to 0.33, 41.3)	24.02 (12.85 to 44.89, 2.2)	0.90 (0.022)	83.19 (0.022)
Studies with HGG and HGG/LGG	85 (81 to 89, 46.3)	82 (77 to 87, 41.9)	3.61 (2.73 to 4.77, 9.2)	0.22 (0.17 to 0.3, 21.4)	22.12 (13.49 to 36.26, 0)	0.89 (0.018)	82.81 (0.019)
Studies with metastasis	92 (84 to 97, 0)	79% (69 to 87, 70.7)	3.43 (1.95 to 6.01, 51.1)	0.13 (0.07 to 0.25, 0)	29.66 (11.19 to 78.57, 0)	0.90 (0.055)	89.76 (0.034)
Studies with imaging field strength of 1.5T	90 (85 to 94, 25.3)	79 (72 to 85, 54.5)	3.4 (2.41 to 4.8, 22.5)	0.17 (0.12 to 0.26, 0)	26.39 (12.72 to 54.77, 15.1)	0.91 (0.023)	86.21 (0.032)
Studies with imaging field strength of 3T	82 (75 to 88, 56.2)	81 (72 to 88, 38.3)	3.43 (2.27 to 5.17, 13.3)	0.25 (0.16 to 0.38, 38.9)	18.72 (9.4 to 37.28, 0)	0.88 (0.026)	81.35 (0.027)

SEN: sensibility; SPE: specificity; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; DOR: diagnostic odds ratio; AUC: area under the curve;

Q*: $SEN = 1 - SPE$; SE: standard error; HGG: high-grade glioma; LGG: low-grade glioma

Table 6. Sub-group analysis of PWI DSC based on the rCBV cut-off.

rCBV	SEN % (CI 95%, I ² %)	SPE % (CI 95%, I ² %)	LR+ (CI 95%, I ² %)	LR- (CI 95%, I ² %)	DOR (CI 95%, I ² %)	AUC (SE)	Q* % (SE)
≥ 1.0	88 (84 to 91, 0)	80 (75 to 84, 27.3)	3.48 (2.7 to 4.48, 19.4)	0.19 (0.15 to 0.25, 0)	23.99 (15.10 to 38.12, 2.6)	0.91 (0.017)	84.01 (0.019)
≥ 1.3	87 (83 to 90, 0)	78 (73 to 83, 22.7)	3.28 (2.61 to 4.14, 8.9)	0.2 (0.15 to 0.26, 0)	21.68 (13.69 to 34.32, 0)	0.90 (0.018)	83.28 (0.020)
≥ 1.5	87 (83 to 91, 0)	78 (73 to 83, 28.2)	3.29 (2.52 to 4.3, 16.1)	0.19 (0.14 to 0.26, 0%)	21.97 (13.14 to 36.73, 0.4)	0.91 (0.021)	84.10 (0.023)
≥ 1.8	89 (84 to 92, 0)	79 (73 to 84, 35.2)	3.52 (2.52 to 4.91, 30.8)	0.18 (0.12 to 0.25, 0)	26.66 (14.38 to 49.41, 6.4)	0.92 (0.022)	85.67 (0.026)
≥ 2.0	88 (83 to 92, 0)	78 (72 to 84, 34.3)	3.32 (2.42 to 4.56, 24.8)	0.18 (0.13 to 0.26, 0)	23.43 (12.82 to 42.82, 0.4)	0.91 (0.024)	84.50 (0.027)
≥ 2.5	91 (75 to 99, 0)	67 (51 to 80, 1.3)	2.49 (1.65 to 3.76, 0)	0.13 (0.04 to 0.44, 0)	22.05 (5 to 97.28, 0)	0.95 (0.062)	88.88 (0.082)

SEN: sensibility; SPE: specificity; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; DOR: diagnostic odds ratio; AUC: area under the curve;

Q*: $SEN = 1 - SPE$; SE: standard error

Table 7. Meta-regression of potential risk of bias of methodological characteristics affecting the DOR of PWI DSC.

Variable	Coefficient	95% Confidence Interval	P value
rCBV	0.54	- 0.69 1.76	0.39
Tumor Histology	- 0.13	- 0.75 0.49	0.69
Field	- 0.75	- 1.77 0.27	0.15

DOR: Diagnostic Odds Ratio; PWI DSC: Perfusion Dynamic Susceptibility Contrast; rCBV:

relative Cerebral Blood Volume

Table 8. Sub-group analysis of MRS studies.

	SEN % (CI 95%, I² %)	SPE % (CI 95%, I² %)	LR+ (CI 95%, I² %)	LR- (CI 95%, I² %)	DOR (CI 95%, I² %)	AUC (SE)	Q* % (SE)
Full text	84 (79 to 88, 33.5)	83 (77 to 89, 28.8)	4.30 (2.65 to 6.98, 44.8)	0.21 (0.14 to 0.31, 39.2)	27.93 (15.15 to 51.52, 0)	0.91 (0.020)	84.54 (0.021)
Studies with SVS	88 (78 to 94, 0)	86 (73 to 94, 30.5)	8.82 (1.58 to 14.72, 64.0)	0.16 (0.08 to 0.29, 0)	42.48 (12.12 to 148.92, 0)	0.94 (0.028)	87.68 (0.035)
Studies with MVS	78 (71 to 85, 71.1)	84 (74 to 91, 55.2)	6.00 (2.16 to 16.72, 62.3)	0.28 (0.16 to 0.48, 64.1)	25.16 (10.73 to 58.97, 0)	0.90 (0.029)	83.14 (0.031)
Studies with imaging field strength of 1.5T	77 (70 to 84, 47.8)	81 (72 to 89, 56.1)	3.92 (1.86 to 8.26, 58.9)	0.30 (0.21 to 0.45, 36.9)	18.69 (8.32 to 42.02, 0)	0.88 (0.031)	81.29 (0.031)
Studies with imaging field strength of 3T	88 (81 to 93, 0)	86 (75 to 94, 0)	5.10 (2.78 to 9.36, 0)	0.17 (0.1 to 0.28, 0)	40.07 (15.44 to 104.03, 0)	0.93 (0.025)	86.33 (0.30)

SEN: sensibility; SPE: specificity; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; DOR: diagnostic odds ratio; AUC: area under the curve;

Q*: $SEN = 1 - SPE$; SE: standard error; HGG: high-grade glioma; LGG: low-grade glioma; SVS: single voxel spectroscopy; MVS: multi-voxel spectroscopy.

Table 9. Sub-group analysis of MRS based on the Cho/Cr cut-off.

Cho/Cr	SEN % (CI 95%, I ² %)	SPE % (CI 95%, I ² %)	LR+ (CI 95%, I ² %)	LR- (CI 95%, I ² %)	DOR (CI 95%, I ² %)	AUC (SE)	Q* % (SE)
≥ 1.1	83 (77 to 88, 55.2)	84 (76 to 90, 37.4)	4.77 (2.53 to 8.98, 54.1)	0.21 (0.12 to 0.35, 56.3)	31.5 (14.83 to 66.99, 0)	0.92 (0.022)	85.32 (0.025)
≥ 1.3	82 (75 to 87, 59.3)	89 (82 to 94, 0)	5.94 (2.94 to 12.02, 41.7)	0.20 (0.11 to 0.37, 62.2)	50.06 (20.59 to 121.73, 0)	0.94 (0.020)	87.79 (0.025)
≥ 1.5	79 (72 to 86, 64.6)	90 (81 to 95, 3.5)	6.30 (2.43 to 16.35, 55.5)	0.24 (0.13 to 0.43, 62.1)	43.01 (16.07 to 115.09, 0)	0.93 (0.025)	86.85 (0.031)
≥ 1.8	76 (65 to 84, 53.5)	89 (78 to 96, 34.8)	6.01 (1.64 to 22.06, 69.0)	0.28 (0.15 to 0.52, 54.4)	33.77 (10.44 to 109.24, 0)	0.91 (0.041)	84.17 (0.045)
≥ 2.0	76 (62 to 87, 70.4)	86 (70 to 95, 53.3)	4.51 (0.94 to 21.73, 72.9)	0.24 (0.07 to 0.87, 69)	29.08 (6.28 to 134.71, 0)	0.91 (0.049)	83.92 (0.054)

SEN: sensibility; SPE: specificity; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; DOR: diagnostic odds ratio; AUC: area under the curve;

Q*: $SEN = 1 - SPE$; SE: standard error

Table 10. Meta-regression of potential risk of bias of methodological characteristics affecting the DOR of MRS.

Variable	Coefficient	95% Confidence Interval	P value
Cho/Cr	- 0.58	- 2.55 1.38	0.56
Tumor Histology	0.99	- 0.08 2.08	0.07
Field	- 0.82	- 2.50 0.86	0.34
Techniques of spectrum acquisition	1.08	- 0.54 2.70	0.19

DOR: Diagnostic Odds Ratio; MRS: magnetic resonance spectroscopy

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou:

1. Acurácia moderada a elevada dos métodos avançados de RM para o diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral e radionecrose, especialmente as técnicas de perfusão DSC e espectroscopia;
2. Alguns cenários apresentam um maior valor diagnóstico: estudos de espectroscopia com SVS em aparelhos de 3T, estudo de perfusão em pacientes em segmento de tratamento para metástase cerebral;
3. Individualmente um resultado negativo de qualquer um dos métodos é insuficiente para descartar a presença de recidiva;
4. O ponto de corte com maior valor diagnóstico para o rCBV é maior ou igual a 1,8;
5. O ponto de corte com maior valor diagnóstico para a relação Cho/Cr é maior ou igual a 1,3;
6. Não existe uma relação linear bem estabelecida com o valor do ponto de corte do rCBV e da relação Cho/Cr com a acurácia dos métodos.