

Evaluation of Solid Brain Metastases in Lung Cancers with Diffusion MRI

İsmail Okan Yıldırım¹, Ayşe Aktaş¹

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği; Ankara

Abstract

The primary malignant tumors that mostly metastasis to the brain are lung cancers, breast cancers, colorectal cancers, renal cell cancer and melanomas. The most important factors that act in the planning and the prognosis of lung cancers are cellular type and staging. Tumors have different metastasis power with respect to the histologic types. The ADC values obtained from the diffusion weighted imaging in brain tumors were evaluated as the basic marker of the tumor cellularity. The aim of this study is to compare the quantitative ADC values in solid brain metastases with lung cancer cases according to the histologic types, solidarity and multiplicity using diffusion weighted images. In our study, the ADC and the metastatic ADC values were compared with normal parenchyma according to the histopathologic types regarding the edema around the metastasis of the brain, but a statistically significant difference was not detected. However, in cases with multiple brain metastases had lower ADC values and rates when compared with single metastases and it was found statistically significant. In conclusion, the tumor cellularity of the brain metastases in lung cancers may be independent from histopathologic diagnosis, and that the detection of lower ADC values in multiple metastases when compared with single metastases makes us think that multiple metastases have higher degree of tumor cellularity. These findings demonstrate that in lung cancer cases with multiple metastases, the tumor grade would be more important and that the lower ADC values would be due to this situation.

Key Words: Lung cancers, brain metastasis, diffusion MRI

(Rec.Date: Jul 18, 2013 Accept Date: Jul 31, 2013)

Corresponding Author: İsmail Okan Yıldırım, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-Mail: ioyildirim@gmail.com

Phone: +90 312 3569000-1681

Akciğer Kanserli Hastalarda Solid Beyin Metastazlarının Difüzyon MRG ile Değerlendirilmesi

İsmail Okan Yıldırım¹, Ayşe Aktaş¹

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği; Ankara

Özet

Beyine en sık yayılım yapan primer maligniteler akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, renal hücreli kanser ve melanomdur. Akciğer kanserlerinde tedavinin planmasında ve prognoz belirlenmesinde en önemli faktörler hücre tipi ve evrelemedir. Tümörler histolojik tiplerine göre farklı metastaz gücüne sahiptirler. Beyin tümörlerinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile elde edilen ADC değerlerinin tümör selüleritesinin temel göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı akciğer kanserli olgularda solid beyin metastazlarının histopatolojik tiplerine ve soliter ve multipl özelliklerine göre difüzyon ağırlıklı görüntüler kullanarak kantitatif ADC değerlerini karşılaştırmaktır. Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda beyin metastazlarından, metastaz çevresindeki ödemden, ADC değerleri ve metastaz ADC değerinin normal parankim göre ADC oranları histopatolojik tiplerine göre karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Bununla beraber multipl beyin metastazı olan hastalarda, tek metastazı olan hastalara göre ADC değerleri ve ADC oranları düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuç olarak akciğer kanserli hastalardaki beyin metastazlarındaki tümör selüleritesinin histopatolojik tanıdan bağımsız olabileceğini, bununla beraber multipl metastazlarda, tek metastazı olan lezyonlara göre düşük ADC değerlerinin saptanması, multipl metastazların tümör selüleritesinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun multipl metastaz yapan akciğer kanserlerinde histopatolojik tanıdan ziyade tümör greydinin daha ön planda olabileceğini, düşük ADC değerlerinin bu duruma bağlı olduğunu sanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, beyin metastaz, difüzyon MRG

(Rec.Date: Jul 18, 2013 Accept Date: Jul 31, 2013)

Corresponding Author: İsmail Okan Yıldırım, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-Mail: ioyildirim@gmail.com

Phone: +90 312 3569000-1681

Giriş ve Amaç

Kanser hastalarının yaklaşık %40' ında görülen beyin metastazları hastalardaki morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Beyine en sık yayılım yapan primer maligniteler akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, renal hücreli kanser ve melanomdur [1]. Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazının varlığı ve metastatik odak sayısı hastaya uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir [2]. Akciğer kanserlerinde tedavinin planmasında ve prognoz belirlenmesinde en önemli faktörler hücre tipi ve evrelemedir. Yaşam süresi, akciğer kanserinin evresi ve tümör tanısının ne kadar erken konulduğu ile ilgilidir [3]. Yeni etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, kanserli hücrenin davranış ve biyolojisinin anlaşılması ile ilişkilidir. Son yıllarda akciğer kanseri moleküler biyolojisindeki çalışmalara hız verilmiş ve bu konuda önemli bir bilgi birikimi sağlanmıştır. Yeni damar yapımı (neoangiogeneze, neovaskülarizasyon) vücutta fizyolojik olarak yara iyileşmesi, embriyogeneze, menstruel siklus vb. durumlarda da gerçekleşmektedir. Ancak kontrolsüz angiogeneze tümör büyümesinde önemli bir yer kaplamaktadır [4]. Akciğer kanserlerinde tedavinin yetersiz olmasının en büyük nedeni tümör invazyonu ve metastazdır. Metastaz, primer tümörün en erken oluşum evresinden itibaren başlar ve zaman içinde tümörün büyümesine paralel olarak büyür. Tümörler histolojik tiplerine göre farklı metastaz gücüne sahiptirler. Bir çok epitel kökenli tümörde, tümör hücresinin yayılımının tümörün damarlanmasıyla kısa bir süre sonra meydana geldiği bilinmektedir [5].

Diffüzyon MRG'nin en önemli kullanım alanı inmeyi görüntüleyebilmesidir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) hücre yapısı ve dokuların biyolojik özellikleri hakkında değerli bilgiler verir. Dokuların biyolojik karakterlerini değerlendirmek için non invaziv görüntüleme yöntemidir. Diffüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. ADC (apparent diffusion coefficient) haritası, ölçülen diffüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. ADC biyolojik yapılarda diffüzyon katsayısı yerine kullanılır. Dokulardaki hücre yoğunluğunun artışı ile diffüzyon hızı azalır. Tümör sellülaritesi ve nükleus/sitoplazma oranı arttıkça diffüzyon kısıtlılığında artmaktadır. Buna bağlı olarak ADC değerleri hücre yoğunluğunun artması veya tümörün agresifliğinin de bir göstergesi olarak kullanılabilir [6,7].

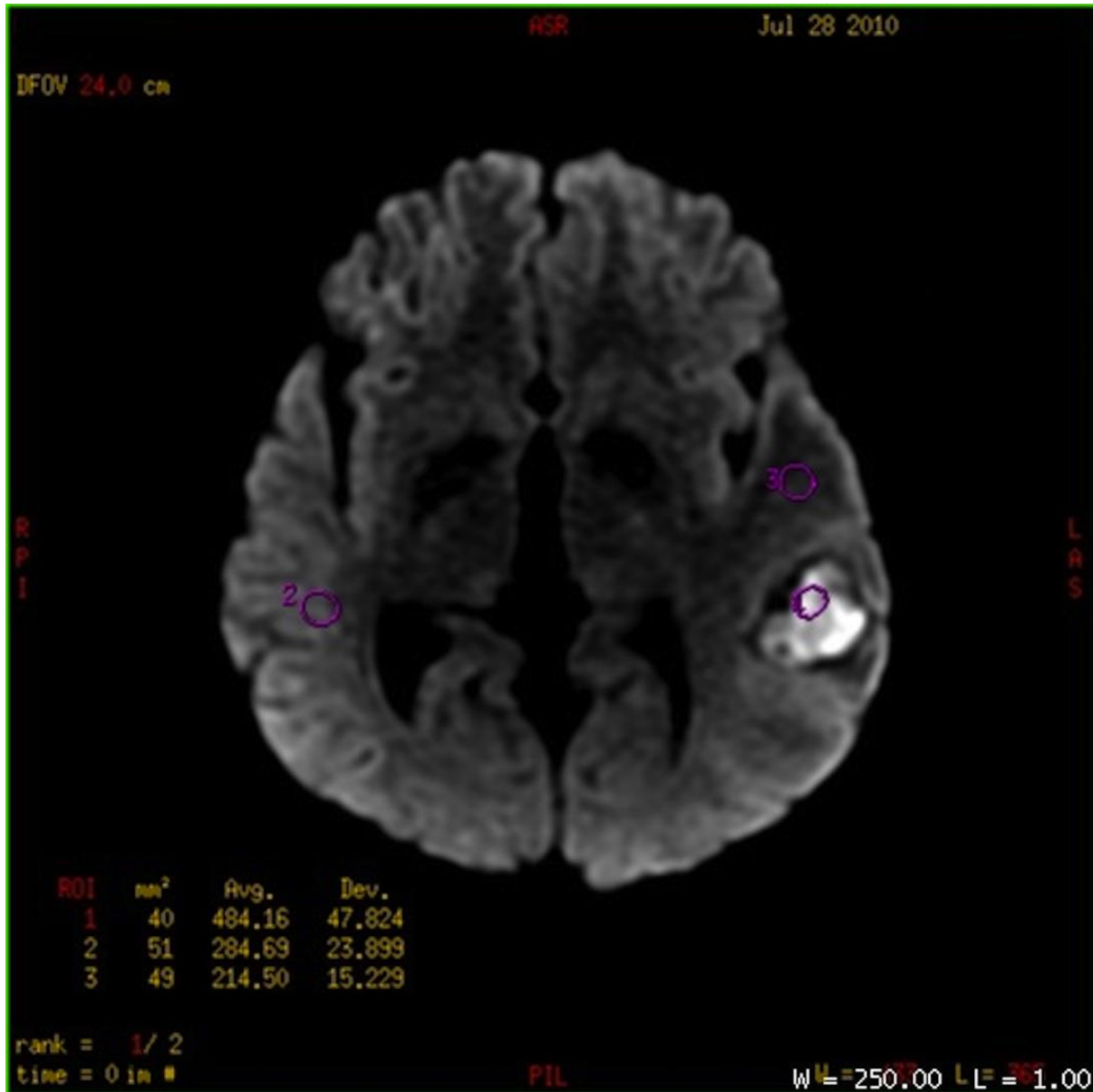
Bu çalışmanın amacı akciğer kanserli olgularda solid beyin metastazlarının histopatolojik tiplerine ve soliter ve multipl özelliklerine göre difüzyon ağırlıklı görüntüler kullanarak kantitatif ADC değerlerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

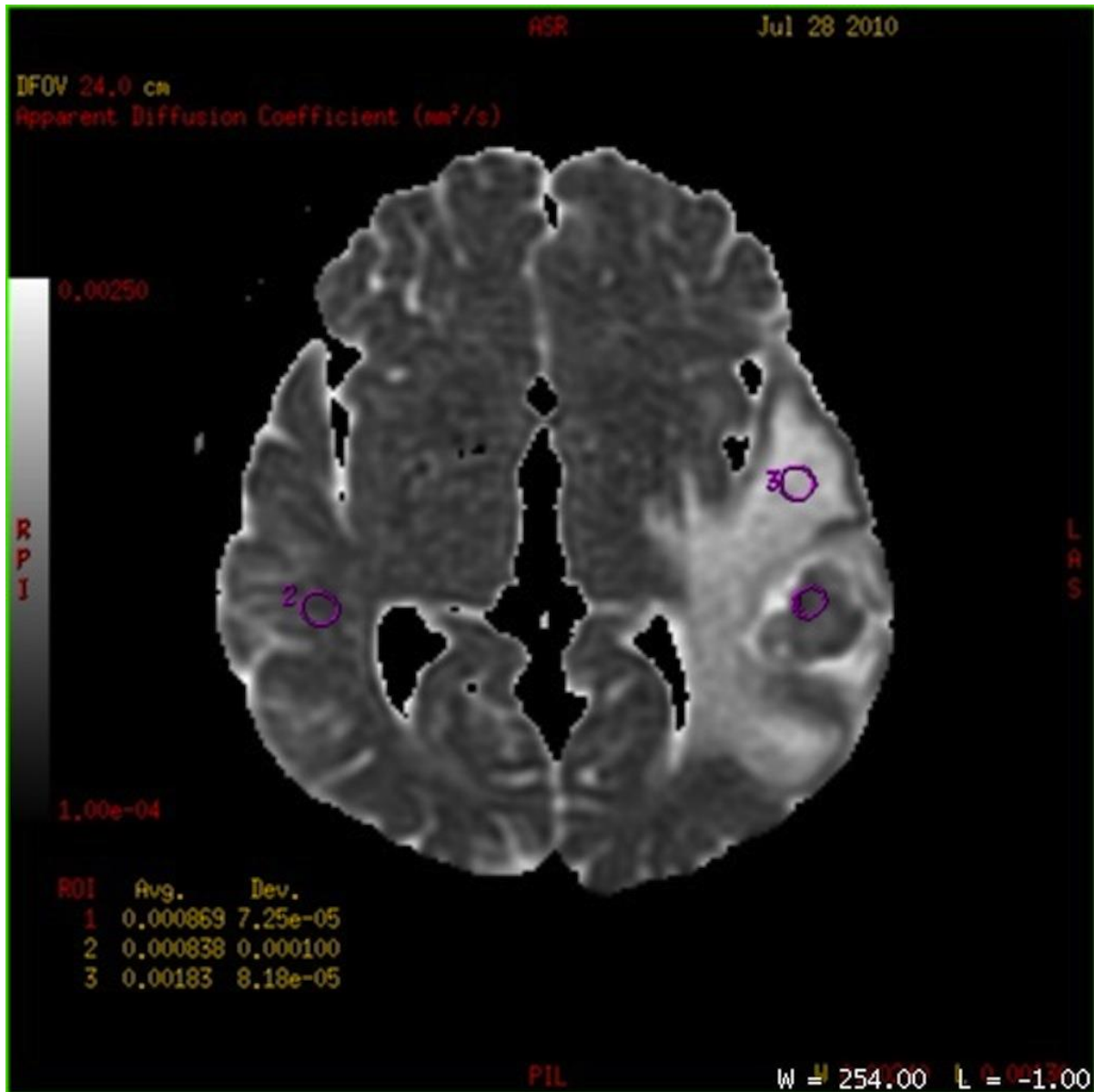
Çalışmaya kliniğimize haziran 2010-şubat 2011 tarihleri arasında sitolojik ve/veya histopatolojik değerlendirilmeler sonucunda akciğer kanseri tanısı almış ve beyine solid metastaz yapmış 60 olgu alındı. Olguların 50 (%83,4)'ü erkek, 10 (%16,6)' u kadındı ve yaş ortalamaları 63,8 (40-87)'di. Olgularımızın 29 (%48,3)'unda multiple, 31 (51,7)'inde tek metastaz mevcuttu. Tüm hastalar için MRG sekansları 1.5 T MRG cihazı kullanılarak elde edildi (General Electric, Signa excite high speed scanner, Milwaukee, WI, USA). Sagittal T1A, aksiyal T1A, T2A ve FLAIR sekanslar, koronal düzlemde T2 ağırlıklı sekanslar elde edildi. 0.1 mmol/kg gadolinium verilmesini takiben aksiyel, sagittal, koronal düzlemde T1 ağırlıklı sekanslar standart olarak uygulandı. DA görüntüler single-shot spin echo, echo planar imaging (EPI) sekansı kullanılarak elde edildi. Gradient b faktörü 1000 mm²/saniye idi. DA görüntüler için kullanılan parametreler: TR: 5000ms; TE: minimum; FOV: 24x24cm; NEX: 2; kesit kalınlığı: 5mm idi. DA görüntüleme için inceleme süresi 25 saniye idi. Tüm DA görüntüler iş istasyonuna (Advantage Windows, software version 2.0, GE Medical Systems) gönderildi. ADC haritaları elde edildi. Hastalarımızın hepsi için önce kontrastlı MRG görüntüleri incelenerek en çok kontrastlanan bölgeler tespit edildi. Bu bölgeler gözönüne alınarak ROI (Region of Interest)'ların yerleştirme işlemleri ADC haritaları üzerinde yapıldı. ADC haritaları MRG sistemi tarafından otomatik alınarak olarak hesaplandı ve milimetrekare/saniye olarak ifade edildi (Şekil 1). Tüm metastazik lezyonlarda 3 farklı bölgeye ROI yerleştirilerek ölçümler yapıldı.

Multiple metastazı olan hastalarda ise kistik ve solid lezyonlar birliktelik gösteriyordu bunun için kistik lezyonlar çalışma dışı bırakıldı Multipl metastazı olan hastalarda toplam 3 solid metastazdan elde edilen ADC değerleri ölçülerek ortalama değerleri alındı. Ayrıca beyindeki metastaz çevresindeki ödem için ADC değerleri hesaplandı. Bununla beraber metastazın bulunduğu lokalizasyonun simetriğinden diğer hemisfer subkortikal beyaz cevherden parankim ADC değerleri saptandı (Şekil 2). Daha sonra metastaz ve normal beyin parankim ADC değerleri oranlanarak ADC oranları elde edildi. Metastazdan, metastaz çevresindeki ödemden elde edilen ADC değerleri ve ADC oranı; lezyonların histopatolojik tanılarına, tek

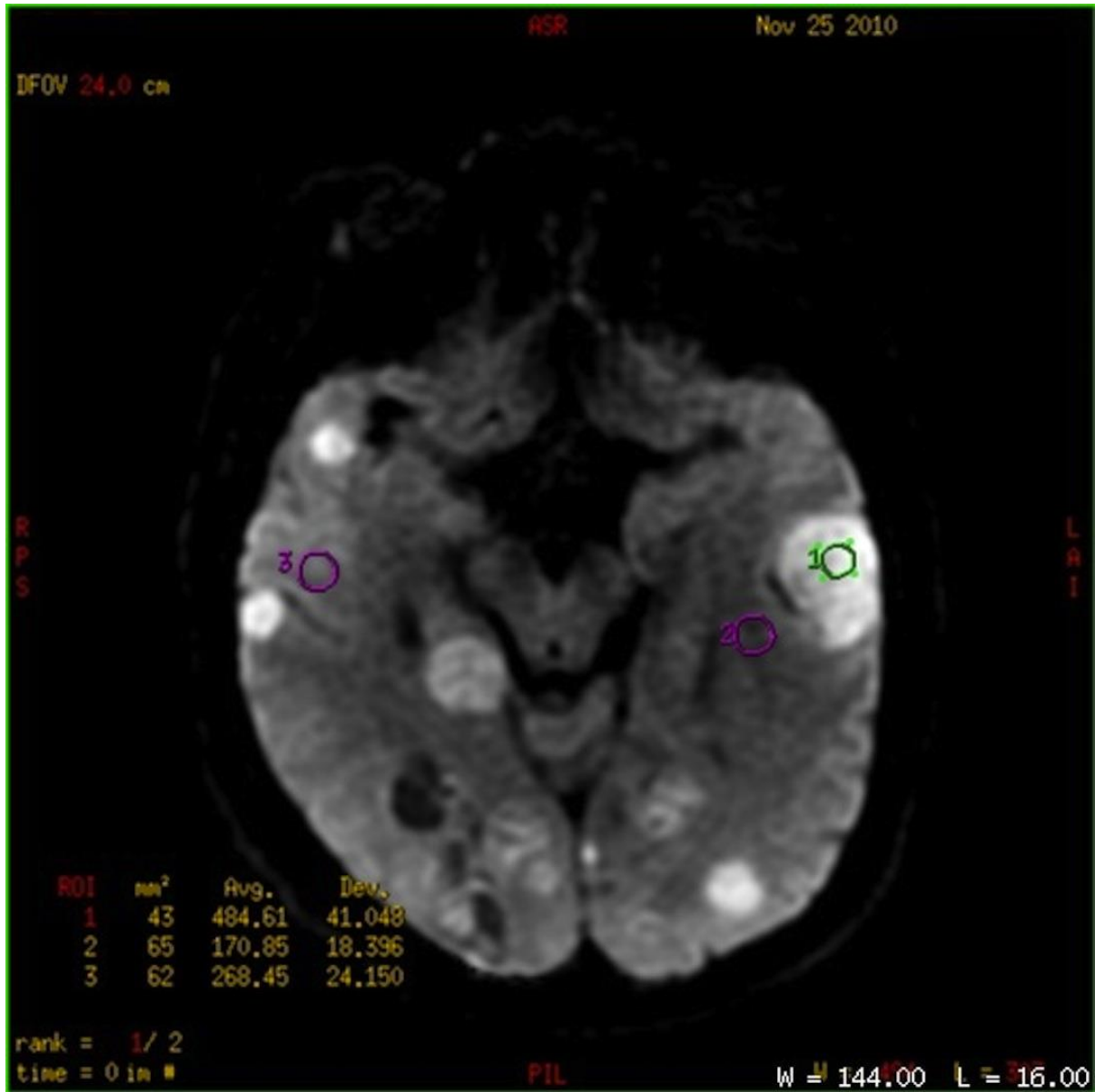
ve multiple olmalarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların ortalamaları karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. 0,05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



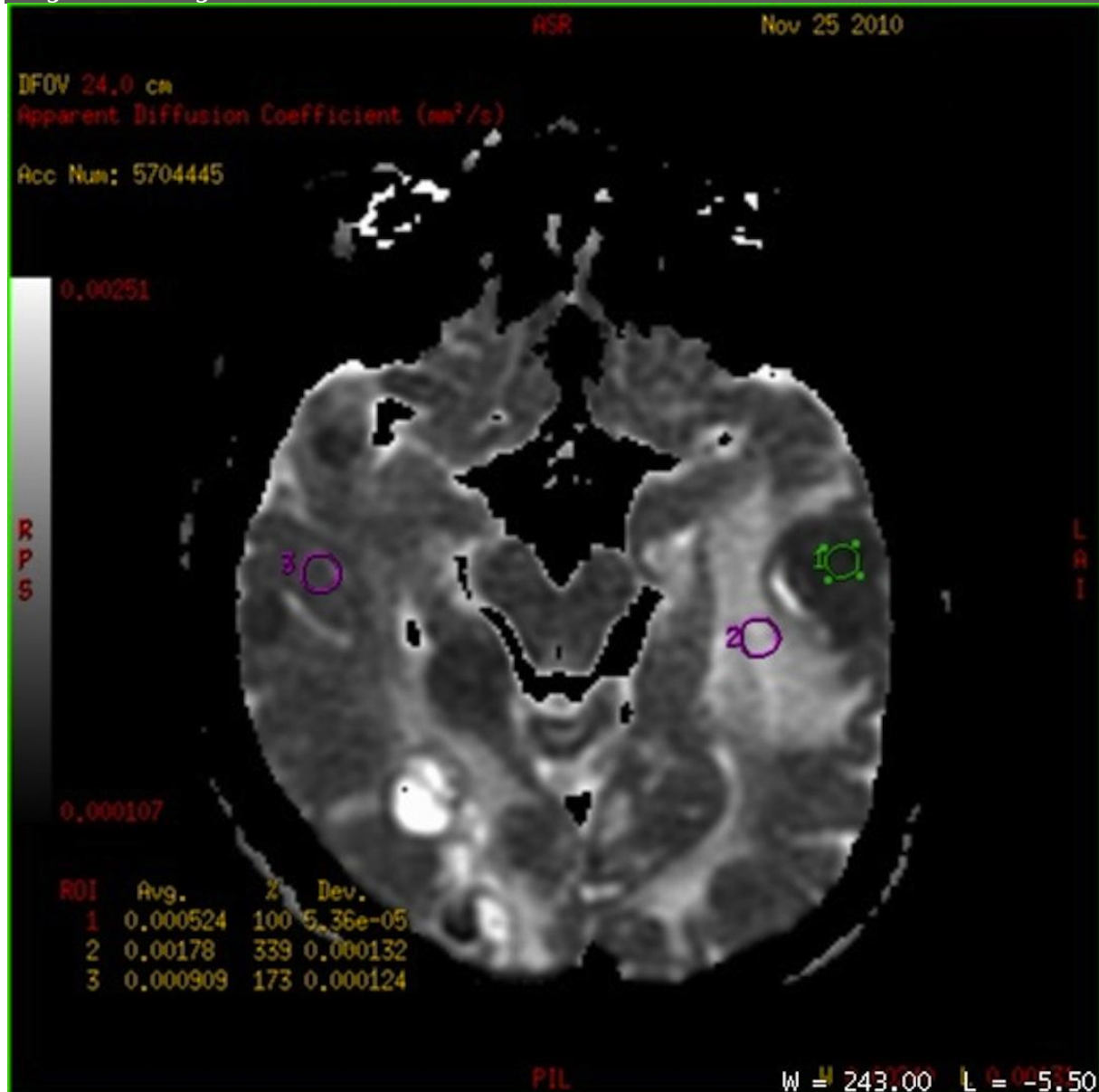
Şekil 1 A. KHAK tanılı hastada sol temporaldeki tek metastaza ait Difüzyon ağırlıklı aksiyel MRG'de lezyon hiperintens olduğu izlenmekte.



Şekil 1 B. ADC haritasında ROI'ların yerleşimi izlenmekte. Metastaz ADC değeri $0,86 \times 10^{-3}$, ödem ADC değeri $1,83 \times 10^{-3}$, normal parankim ADC değeri $0,83 \times 10^{-3}$ olarak ölçüldü.



Şekil 2 A. KHAK tanılı multipl beyin metastazı olan hastaya ait DAG'de solid metastazların hiperintens olduğu izlenmektedir. Yer yer kistik metastazlar da mevcut.



Şekil 2 B. ADC haritasında ROI'ların yerleşimi izlenmekte. Metastaz ADC değeri $0,52 \times 10^{-3}$, ödem ADC değeri $1,78 \times 10^{-3}$, normal parankim ADC değeri $0,91 \times 10^{-3}$ olarak ölçüldü.

Bulgular

Beyin metastazı tespit edilen olgular sitolojik/histopatolojik olarak tanılarına göre öncelikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) akciğer kanseri olarak sınıflandırıldı. KHAK tanısı alan olgu sayısı 18 (%30) ; KHDAK tanısı alan olgu sayısı 42 (%70) idi. KHDAK olan 42 hastanın 18 (%42,8)'i adenokarsinom, 10 (%23,8)'u yassı hücreli karsinom ve 14 (%33,4) hastada histopatolojik tip ayrımı yapılamadı. Beyine metastaz

yapan 31(%51,6) hastada multipl, 29(%48,4) hastada tek metastaz mevcuttu. Öncelikle akciğer kanserlerinin beyin metastazları KHAK ve KHDAK olarak iki grup olarak incelendi. Solid karakterdeki beyin metastazı, metastaz çevresindeki ödemin ADC değerleri ve metastaz ve normal parankimden elde edilen ADC değerlerinin orantısal sonuçları karşılaştırıldı. KHADK'li hastalardaki beyin metastazlarından ölçülen ortalama ADC değerleri $0,72 \pm 0,17 \times 10^{-3}$, metastaz çevresindeki ödemden ölçülen ortalama ADC değeri $1,5 \pm 0,37 \times 10^{-3}$ ve ADC oranı 0,82 olarak saptandı. KHAK için bu değerler sırasıyla $0,69 \pm 0,14 \times 10^{-3}$, $1,6 \pm 0,34 \times 10^{-3}$ ve ADC oranı 0,79 olarak heasplandı (Tablo1). Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Tablo 1. KHDAK ve KHAK Tanılı Hastalardaki Beyin Metastazların Ortalama ADC Değerleri

	Metastaz ADC	Ödem ADC	ADC Oranı
KHADK (n=42)	$0,72 \pm 0,17 \times 10^{-3}$	$1,5 \pm 0,37 \times 10^{-3}$	0,82
KHAK (n= 18)	$0,69 \pm 0,14 \times 10^{-3}$	$1,6 \pm 0,34 \times 10^{-3}$	0,79

*ADC Oranı (Metastaz ADC / Normal Beyin Parankim ADC)

Metastatik lezyonlar, adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve KHAK gibi histopatolojik olarak alt gruplar olarak sınıflandırıldı. Adenokarsinom için ortalama ADC değerleri sırasıyla $0,73 \pm 0,18 \times 10^{-3}$, $1,57 \pm 0,29 \times 10^{-3}$, ADC oranı 0,82 olarak ölçüldü. Yassı hücreli karsinom için bu değerlerler sırasıyla $0,71 \pm 0,16 \times 10^{-3}$, $1,59 \pm 0,37 \times 10^{-3}$, ADC oranı 0,815 olarak ölçüldü (Tablo2). Üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Tablo 2. Akciğer Kanserli Hastaların Histopatolojik Tanılarına Göre Beyin Metastazların Ortalama ADC Değerleri

	Metastaz ADC	Ödem ADC	ADC Oranı
Adenokarsinom (n=18)	$0,73 \pm 0,18 \times 10^{-3}$	$1,57 \pm 0,29 \times 10^{-3}$	0,82
Yassı hüç. karsinom (n=10)	$0,71 \pm 0,16 \times 10^{-3}$	$1,59 \pm 0,37 \times 10^{-3}$	0,815
KHAK (n= 18)	$0,69 \pm 0,14 \times 10^{-3}$	$1,6 \pm 0,34 \times 10^{-3}$	0,79

Beyin metastazları tek ve multipl olmalarına göre metastaz ve metastaz çevresindeki ödemden elde edilen ADC değerleri ve ADC oranları histopatolojik tanıdan bağımsız olarak karşılaştırıldı. Tek metastazdan elde edilen değerler sırası ile $0,83 \pm 0,08 \times 10^{-3}$, $1,58 \pm 0,27 \times 10^{-3}$ ve ADC oranı $0,95 \pm 0,10$ olarak saptandı. Bu değerler multipl metastazlar için sırası ile $0,58 \pm 0,13 \times 10^{-3}$, $1,6 \pm 0,43 \times 10^{-3}$ ve ADC oranı $0,67 \pm 0,15$ olarak saptandı.(tablo3) Her iki grubun karşılaştırılmasında multipl lezyonlardan elde edilen ADC değerleri ve ADC oranları istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Metastaz çevresindeki ödemden elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3. Beyindeki Tek ve Multipl Metastazlara ait Ortalama ADC Değerleri

	Metastaz ADC	Ödem ADC	ADC Oranı
Tek Metastaz	$0,83 \pm 0,08 \times 10^{-3}$	$1,58 \pm 0,27 \times 10^{-3}$	$0,95 \pm 0,10$
Multipl Metastaz	$0,58 \pm 0,13 \times 10^{-3}$	$1,6 \pm 0,43 \times 10^{-3}$	$0,67 \pm 0,15$
p	<0,001	0,859	<0,001

Tartışma

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, beyin parankim hastalıkları, tümör, kist ve abse gibi patolojilerde su moleküllerinin hareketliliği hakkında değerli bilgiler sağlar ve moleküler görüntüleme olanağı sunar [8]. Abselerde DAG'de yüksek sinyal intensitesi, düşük ADC değerleri gösterilmiş olup bu durum kısıtlanmış difüzyon olarak değerlendirilmiştir [9]. İnmedeki difüzyon kısıtlanması aynı prensiple kanser görüntülemeye örnek olmuş ve inmedeki ölü hücreler ile malign hücreler arasında benzer mekanizmanın olduğu düşünülmüştür. Beyin tümörlerinde ADC değerlerinin tümör selüleritesinin temel göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Epidermoid, lenfoma ve primitif nöroektodermal tümör gibi bazı tümör tiplerinde difüzyon kısıtlanması tanıda etkin olarak uygulanabilmekle beraber, beyin tümörlerinin alt tip ayırımında hala ciddi kısıtlamalar bulunmaktadır. Primer serebral lenfomanın, yüksek greydli astrositomdan ayırıcı tanısında serebral lenfomada tespit edilen düşük ADC değerleri tanıda değerli katkılar sağlamıştır [10,11]. Başka bir çalışmada pilositik astrositomların, ependimom ve medulloblastomdan daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu tespit edilmiş ve ADC değerlerinin çocukluk çağı tümörlerinin tiplendirilmesinde önemli katkılar sağladığı bulunmuştur [12]. Kısıtlanmış difüzyonun, skuamoz hücreli kanserlerin metastazlarında, radyasyon nekrozunda ve glioblastomlarda izlendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [13,14]. ADC değerlerinin primer lenfoma ile yüksek greydli gliomların ayırımında ve beyin metastazlarının yüksek greydli gliomlardan ayrılabilceğini vurgulayan birçok çalışma mevcuttur [10,11,15,16].

Primer hastalığı akciğer meme, özefagus, over kanserleri olan hastaların beyin metastazlarında, adenokarsinom metastazlarında DAG'de daha düşük sinyal intensitesinde olduğunu, KHAK metastazında ve büyük hücreli nöroendokrin metastazlarında DAG'de yüksek sinyalli olduğu ve ADC değerlerinin tümör selüleritesinden etkilendiğini tespit edilmiştir [17]. Benzer başka bir çalışmada akciğer meme, kolon ve testiküler karsinomlu hastaların difüzyon kısıtlaması gösteren beyin metastazlarında histopatolojik olarak ADC değerleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır [18].

Bizim çalışmamızda, akciğer kanserli hastalarda beyin metastazlarından, metastaz çevresindeki ödemden ADC değerleri ve metastaz ADC değerinin normal parankim ADC değerlerine oranları histopatolojik tiplerine göre karşılaştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Bununla beraber multipl beyin metastazı olan hastalarda, tek metastazı olan hastalara göre ADC değerleri ve ADC oranları düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç olarak, akciğer kanserli hastalardaki beyin metastazlarındaki tümör selüleritesinin histopatolojik tanıdan bağımsız olabileceğini, bununla beraber multipl metastazlarda, tek metastazı olan lezyonlara göre düşük ADC değerlerinin saptanması multipl metastazların tümör selüleritesinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun beyine multipl metastaz yapan akciğer kanserlerinin histopatolojik tanıdan ziyade tümör greydinin daha ön planda olabileceği, düşük ADC değerlerinin bu duruma bağlı olduğunu sanmaktayız.

Kaynaklar

1. Ewend MG, Carey LA, Morris DE, Harvey RD, Hensing TA. Brain metastases. Curr Treat Options Oncol. 2001;2(6):537-47.
2. Mogulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. Haydaroglu A. editor Akciger Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000:57-76.
3. Read C, Janes S, George J, Spiro S. Early lung cancer: screening and detection. Prim Care Respir J. 2006;15(6):336-6.
4. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997;17;386(6626):671-4.
5. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. N Engl J Med. 1971;18;285(21):1182-6.
6. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging. 1999;9(1):53-60.
7. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of brain. Radiology. 2000;217:331-45.
8. Reiche W, Schuchardt V, Hagen T, Il'yasov KA, Billmann P, and Weber J. Differential diagnosis of intracranial ring enhancing cystic mass lesions-Role of diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion-tensor imaging (DTI). Clin Neurol Neurosurg. 2010;112(3):218-25.

9. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, Kitamura M, Naruse S, Higuchi T, Ueda S, Sato H. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging*. 1996;14(9):1113-6.
10. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, and Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 2002;224(1):177-83.
11. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, Takaba J, Tominaga A, Hanaya R, Yoshioka H, Hama S, Ito Y, Kajiwara Y, Yahara K, Saito T, Thohar MA. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
12. Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(6):1362-9.
13. Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, Duncan JA. Diffusion-weighted MR imaging of rim-enhancing brain masses: is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(3):709-12.
14. Reddy JS, Mishra AM, Behari S, Husain M, Gupta V, Rastogi M, Gupta RK. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol*. 2006;66(3):246-50.
15. Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Zhang WG, O'Rourke DM, Judy KD, Melhem ER, Poptani H. Differentiation between glioblastomas and solitary brain metastases using diffusion tensor imaging. *Neuroimage*. 2009;1;44(3):653-60.
16. Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, Wan YL. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):471-5.
17. Hayashida Y, Hirai T, Morishida S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, Makino K, Nakamura H, Ikushima I, Yamura M, Kochi M, Kuratsu JI, Yamashita Y. Diffusion-weighted Imaging of Metastatic Brain Tumors: Comparison with Histologic Type and Tumor Cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(7):1419-25.
18. Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis O, Yünter N, Akalin T, Islek S. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):117-20.