



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Imagerie des métastases cérébrales<sup>☆</sup>



### Brain metastases imaging

C. Delmaire<sup>a</sup>, J. Savatovsky<sup>b</sup>, T. Boulanger<sup>c</sup>, F. Dhermain<sup>d</sup>, E. Le Rhun<sup>e,f,g,h,i</sup>,  
P. Métellus<sup>i,j,k,l</sup>, S. Gerber<sup>m</sup>, B. Carsin-Nicole<sup>n</sup>, G. Petyt<sup>o</sup>

<sup>a</sup> Service de neuroradiologie, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

<sup>b</sup> Service de neuroradiologie, fondation Rothschild, 78, rue de Picpus, 75012 Paris, France

<sup>c</sup> Service de radiologie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

<sup>d</sup> Service de radiothérapie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

<sup>e</sup> Neuro-oncologie, département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

<sup>f</sup> Oncologie médicale, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

<sup>g</sup> Laboratoire Prism, université Lille 1, bâtiment SN3 1<sup>er</sup> étage, 59655 Villeneuve-d'Ascq cedex, France

<sup>h</sup> Inserm U1192, 59655 Villeneuve-d'Ascq cedex, France

<sup>i</sup> Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC), 13273 Marseille cedex 09, France

<sup>j</sup> Département de neurochirurgie, CHU La Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

<sup>k</sup> Centre de recherche en oncologie et oncopharmacologie (CRO2), faculté de médecine Timone, université Aix-Marseille, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

<sup>l</sup> Inserm U911, faculté de médecine Timone, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

<sup>m</sup> Service de neuroradiologie, hôpital Saint-Joseph, 185, rue Raymond-Losserand, 75674 Paris cedex 14, France

<sup>n</sup> Service de neuroradiologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

<sup>o</sup> Service de médecine nucléaire, centre Oscar-Lambret, CHRU de Lille, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 25 novembre 2014

Accepté le 26 novembre 2014

Mots clés :

IRM

TEP

MIBI

Métastases cérébrales

Médecine nucléaire

#### RÉSUMÉ

La stratégie thérapeutique en cas de découverte de métastases encéphaliques repose sur le diagnostic positif des lésions et sur leur description. L'imagerie joue un rôle crucial dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique des lésions. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est supérieure à la tomodensitométrie pour établir le diagnostic précoce des lésions de petite taille ainsi que leur caractérisation topographique précise. L'examen tomodensitométrique avec injection ne sera indiqué qu'en cas de contre-indication à l'IRM ou si l'IRM ne peut être obtenue dans un délai compatible avec la prise en charge oncologique du patient. En routine clinique, l'évaluation radiologique des métastases est principalement faite par l'analyse visuelle des images. Une attention particulière doit donc être portée au protocole d'imagerie dans le but d'optimiser la détection des lésions de petite taille et d'étudier de façon reproductible leur évolutivité. Le protocole IRM recommandé inclut des séquences : 1) *spin echo* (SE) T1 sans injection de produit de contraste, 2) diffusion, 3) écho de gradient (EG) T2 ou de susceptibilité magnétique, 4) perfusion, 5) FLAIR après injection de produit de contraste, 6) T1 après injection en favorisant les séquences 3D *spin echo*. La place de l'imagerie nucléaire reste limitée dans la recherche de localisations cérébrales. La place de la scintigraphie au MIBI ou de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

#### ABSTRACT

The therapeutic management of brain metastases depends upon their diagnosis and characteristics. It is therefore imperative that imaging provides accurate diagnosis, identification, size and localization information of intracranial lesions in patients with presumed cerebral metastatic disease. MRI exhibits superior sensitivity to CT for small lesions identification and to evaluate their precise anatomical location. The CT-scan will be made only in case of MRI's contraindication or if MRI cannot be obtained in an

Keywords:

MRI

PET

MIBI

Nuclear medicine

Brain metastasis

<sup>☆</sup> Travail soutenu par l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocéf) – groupe métastases SNC. Le référentiel Anocéf métastases cérébrales est disponible sur le site : [www.anocéf.org](http://www.anocéf.org).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [philippe.metellus@mail.ap-hm.fr](mailto:philippe.metellus@mail.ap-hm.fr) (P. Métellus).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.008>

1278-3218/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

acceptable delay for the management of the patient. In clinical practice, the radiologic metastasis evaluation is based on visual image analyses. Thus, a particular attention is paid to the imaging protocol with the aim to optimize the diagnosis of small lesions and to evaluate their evolution. The MRI protocol must include: 1) non-contrast T1, 2) diffusion, 3) T2\* or susceptibility-weighted imaging, 4) dynamic susceptibility contrast perfusion, 5) FLAIR with contrast injection, 6) T1 with contrast injection preferentially using the 3D spin echo images. The role of the nuclear medicine imaging is still limited in the diagnosis of brain metastasis. The Tc-sestamibi brain imaging or PET with amino acid tracers can differentiate local brain metastasis recurrence from radionecrosis but still to be evaluated.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

## 1. Introduction

La stratégie thérapeutique en cas de découverte de métastases encéphaliques repose sur le diagnostic positif des lésions et sur leur description (nombre, taille, topographie). Le taux de contrôle local de la lésion au décours d'un traitement par chirurgie d'exérèse ou irradiation est supérieur lorsque la lésion est de petite taille lors de sa découverte. L'imagerie joue donc un rôle crucial dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique des lésions. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est supérieure à la tomographie par émission de positons (TEP) pour établir le diagnostic précoce des lésions de petite taille ainsi que leur caractérisation topographique précise. En routine clinique, l'évaluation radiologique des métastases est principalement faite par l'analyse visuelle des images tandis que la réponse au traitement au cours des essais thérapeutiques est, quant à elle, basée sur les mesures linéaires de la prise de contraste.

Dans ce contexte, une attention particulière doit être portée au protocole d'imagerie dans le but d'optimiser la détection des lésions de petite taille et d'étudier leur évolution et leur réponse au traitement. Des recommandations ont ainsi été élaborées par l'Association de neuro-oncologie d'expression française (Anocef), au sein d'un groupe de travail constitué par des professionnels de l'imagerie oncologique sur la base de l'état des connaissances scientifiques. Ces recommandations ont pour objectif d'améliorer et de standardiser le bilan des métastases encéphaliques.

## 2. Imagerie par résonance magnétique

### 2.1. Caractérisation des lésions

En imagerie, les métastases cérébrales intéressent les hémisphères cérébraux dans 80% des cas et sont typiquement localisées à la jonction substance grise/substance blanche [1]. Elles sont multiples dans environ 50% des cas au moment de leur découverte [2]. Leurs caractéristiques en IRM restent peu spécifiques : elles se présentent typiquement comme des lésions bien limitées, en hyposignal en T1, hypersignal en T2, et se rehaussent après injection de manière nodulaire ou annulaire en raison d'une composante nécrotique fréquente [1]. Les lésions métastatiques de mélanome prennent le plus souvent un aspect en hypersignal spontané en T1 et hyposignal en T2 en raison de l'effet paramagnétique de la mélanine. Les remaniements hémorragiques sont retrouvés principalement dans les métastases cérébrales de mélanome, de choriocarcinome, de cancer du rein et de la thyroïde et du rétinoblastome et sont visibles sous forme d'un hypersignal spontané en T1 lorsque le saignement est récent. Les miliaires carcinomateuses sont décrites dans les cancers du poumon, du sein et de la thyroïde.

En imagerie de diffusion, la majorité des lésions nécrotiques ont une augmentation du coefficient de diffusion de l'eau (ADC) au sein de la nécrose. Certaines métastases (sein, poumon, côlon, testicule) peuvent se présenter sous forme d'une lésion nodulaire avec un ADC diminué [3]. Dans le suivi après radiothérapie, une diminution

de l'ADC liée à une hypercellularité et une diminution relative de l'espace extracellulaire serait en faveur d'une récurrence tumorale et non d'une radionécrose [4].

En imagerie de perfusion, le volume sanguin cérébral relatif (*relative cerebral blood volume* [rCBV]) traduisant la néoangiogenèse est le plus souvent augmenté dans les portions rehaussantes des tumeurs. Il apparaît très augmenté dans les métastases hypervasculaires (rein) [5]. Une augmentation du volume sanguin cérébral relatif sans retour à la ligne de base, qui traduirait une rupture ou une absence de barrière hématoencéphalique, est un argument en faveur du diagnostic de lésion métastatique plutôt que de celui de glioblastome [6]. Une diminution du volume sanguin cérébral relatif est observée au sein de l'œdème périlésionnel dans les métastases alors qu'il est augmenté dans les glioblastomes témoignant de l'infiltration tumorale le long des faisceaux de substance blanche. L'imagerie de perfusion est également particulièrement utile lors du suivi thérapeutique pour différencier évolution lésionnelle et radionécrose [7].

L'œdème périlésionnel est inconstant souvent disproportionné par rapport à la taille lésionnelle.

Une prise de contraste leptoméningée nodulaire ou linéaire sur les séquences T1 ou FLAIR après injection de gadolinium, associée à des prises de contraste des nerfs crâniens doit faire évoquer le diagnostic de méningite carcinomateuse. Il est à noter qu'une lésion corticale peut entraîner une prise de contraste méningée adjacente. Les métastases dures (pachyméningées) et les extensions méningées d'une localisation osseuse de voisinage vont s'accompagner d'une prise de contraste méningée pathologique.

### 2.2. Protocole recommandé

Le même protocole est recommandé pour le bilan initial et le suivi des métastases cérébrales. L'imagerie doit être réalisée en IRM comprenant des séquences :

- séquence sans injection *spin echo* T1 (SET1) ;
- séquence axiale en diffusion ;
- séquence axiale écho de gradient T2 (EGT2) ou de susceptibilité magnétique (SWI, SWAN, VenoBold) ;
- séquence de perfusion avec injection de 0,1 mmol/kg de gadolinium ;
- séquence FLAIR après injection de produit de contraste (bi- ou tridimensionnelle) ;
- séquences T1 post-injection en favorisant les séquences 3D T1 *spin echo*.

L'ordre des séquences est important et idéalement, il convient d'attendre 10 minutes entre l'injection et la réalisation des séquences T1 injectées afin de favoriser l'imprégnation du produit de contraste.

Actuellement, l'accès croissant à des IRM de haut champ magnétique 3T dans le bilan clinique des patients se développe. Ces IRM

présentent de nombreux avantages, tels que d'améliorer le rapport signal sur bruit et la résolution spatiale, et d'augmenter l'intensité du signal après injection de produit de contraste.

Il est important que les IRM de surveillance soient réalisées sur des machines de même niveau de champ magnétique, selon les mêmes modalités de réalisation et idéalement doivent être interprétées par le même spécialiste.

### 2.3. Comment optimiser la détection des lésions ?

#### 2.3.1. Séquence 3D T1 après injection de produit de contraste

Les séquences utilisées tridimensionnelles en haute résolution doivent être optimisées en privilégiant les séquences en *spin echo* (SE) ou équivalentes (type SPACE, VISTA, CUBE) permettant la détection des petites lésions métastatiques, et ce en raison d'un meilleur ratio contraste-sur-bruit après injection [8,9]. Le cas échéant, en particulier sur les imageurs 1,5T, des séquences 2D SE seront réalisées en 3 mm d'épaisseur de coupe sans gap dans au moins deux plans dont le plan axial (dont l'orientation précise doit être constante d'un examen à l'autre, en prenant un plan de référence par exemple CA-CP, chiasmato-commissural, ou bicalleux). La réalisation d'une séquence 2D SE après injection n'est pas nécessaire si une séquence 3D SE est réalisée mais est recommandée si la séquence 3D est réalisée en écho de gradient (séquences SPGR, FSPGR, MPRage, BRAVO, TFE, FFE). L'intérêt des séquences tridimensionnelles repose essentiellement sur la détection de lésions de petite taille (inférieure ou égale à 5 mm). La caractérisation des lésions de taille supérieures à 5 mm serait identique selon qu'on utilise les séquences tri- ou bidimensionnelles [10]. Il est à noter que les faux positifs après injection sont principalement représentés par les vaisseaux piaux et sont plus fréquents sur les séquences 3D TSE [9].

#### 2.3.2. Séquence de susceptibilité magnétique (SWI, SWAN, VenoBold)

Les séquences exploitant la susceptibilité magnétique offrent l'avantage de détecter de façon supérieure les microsaignements ainsi que les structures vasculaires de petite taille liées à la néoangiogenèse tumorale [11]. Son rôle dans le diagnostic différentiel des métastases et dans le suivi au cours du traitement reste cependant à explorer.

#### 2.3.3. Séquence 3D FLAIR après injection de produit de contraste

La séquence 3D FLAIR après injection de produit de contraste améliore la détection des métastases corticales de petite taille (moins de 10 mm) et des lésions leptoméningées [12].

#### 2.3.4. Quelle dose de gadolinium employer ?

En raison du risque de fibrose systémique néphrogénique décrit chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la double dose de produit de contraste ne peut être recommandée de façon systématique et reste à discuter en cas de doute diagnostique pouvant conduire à un changement thérapeutique et ce après avoir respecté les précautions liées au produit en cas d'insuffisance rénale [13]. L'utilisation des séquences optimisées T1 après injection telles que décrites précédemment, et l'utilisation de produits de contraste à haute concentration et haute relaxivité permettant une augmentation de l'intensité du signal du rehaussement sont à privilégier [13,14].

### 2.4. Séquences en évaluation utilisées dans des centres spécialisés

Les séquences de spectroscopie et de perfusion *dynamic contrast enhancement* (DCE) T1 font l'objet d'études et sont parfois utilisées

en milieu spécialisé, notamment pour augmenter la spécificité de l'IRM dans le diagnostic initial ou le suivi.

#### 2.4.1. Séquence de spectroscopie

La spectroscopie par résonance magnétique a montré son intérêt dans le diagnostic différentiel des métastases et des gliomes de haut grade. Le ratio choline (cho)/créatine (cr) apparaît moins élevé dans la région péri-tumorale des métastases que celui mesuré dans le gliome de haut grade. Le pic de lipide observé dans les lésions nécrotiques est plus élevé dans la pathologie métastatique. Mais ces marqueurs ne semblent pas être actuellement discriminants à eux seuls en raison d'un chevauchement important entre les lésions.

#### 2.4.2. Séquence IRM de perfusion pondérée en T1

Appelée DCE-MRI dans la littérature anglo-saxonne, a récemment été développée et permet d'étudier la néoangiogenèse et la perméabilité de la barrière hématoencéphalique [15]. Elle permet de quantifier la capacité du gadolinium à diffuser du compartiment plasmatique vers le compartiment extravasculaire extracellulaire (K<sub>trans</sub>), la fraction de volume plasmatique (V<sub>p</sub>), la fraction de volume extravasculaire extracellulaire (V<sub>e</sub>), et la capacité du gadolinium à diffuser du compartiment extravasculaire extracellulaire vers le compartiment plasmatique (V<sub>e</sub>). La perfusion T1 se prête particulièrement à l'étude des tumeurs qui sont caractérisées par une importante néoangiogenèse et des néo-capillaires pathologiques accroissant la diffusion des molécules entre les secteurs plasmatique et interstitiel. Dans la pathologie métastatique encéphalique, la barrière hématoencéphalique est le principal obstacle à l'efficacité des chimiothérapies sur les métastases. La perfusion T1 pourrait donc être un biomarqueur de la réponse au traitement et pourrait expliquer certains cas de réponse dissociée des métastases cérébrales chez un même patient [16].

### 3. Recommandation en cas de contre-indication à l'IRM

En cas de contre-indication à l'IRM ou si l'IRM ne peut être obtenue dans un délai compatible avec l'état clinique du patient ou que sa réalisation est susceptible de retarder la prise en charge oncologique, un scanner cérébral avec injection peut être réalisé. Le délai entre l'injection de produit de contraste et la réalisation de l'acquisition doit être de cinq minutes au minimum.

### 4. Imagerie nucléaire

La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la fixation physiologique du cortex cérébral est intense et peut gêner la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales. La TEP au (<sup>18</sup>F)-FDG (fluorodésoxyglucose) garde cependant un intérêt majeur pour la recherche de la lésion primitive d'une lésion métastatique cérébrale isolée et l'évaluation de la maladie systémique, mais le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au (<sup>18</sup>F)-FDG réalisées pour la détection de métastases cérébrales dans le bilan d'extension des tumeurs solides rend indispensable la réalisation d'une IRM cérébrale. La place de la scintigraphie au MIBI ou de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose au cours du suivi des patients est en cours d'évaluation [17].

Les scintigraphies classiques utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le (<sup>99m</sup>Tc)-sestamibi et la (<sup>99m</sup>Tc)-tetrofosmin, ainsi que le thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales [18]. Ces examens semblent également présenter un intérêt dans le diagnostic différentiel de radionécrose [19]. Les possibilités de fusion d'images avec l'IRM ou la tomодensitométrie devraient permettre d'en

améliorer l'efficacité [20]. Toutefois, le sestamibi étant un substrat de la glycoprotéine P, la fixation des tumeurs exprimant le gène *MDRD* risque d'être sous-estimée [21].

Les acides aminés marqués sont des traceurs spécifiques des acides aminés et le cerveau sain ne présente pas de fixation du radiotraceur. Leur indication principale est le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale. La TEP à la (<sup>11</sup>C)-méthionine en particulier a donné des résultats prometteurs dans cette indication (sensibilité = 82 % ; spécificité = 75 %) [22], mais la demi-vie courte de l'isotope limite l'utilisation de ce traceur aux centres équipés d'un cyclotron. D'autres acides aminés fluorés sont en cours d'évaluation dans cette indication. Ainsi, une étude intéressante sur la TEP à la fluoroéthyltyrosine (FET), principal traceur des acides aminés, met en évidence une sensibilité allant jusqu'à 95 % et une spécificité de 91 % pour le diagnostic différentiel entre métastase cérébrale récurrente et radionécrose [23]. Le fluorodésoxyglucose ne présente quant à lui qu'un intérêt très limité dans cette indication [24].

La choline aurait-elle aussi une bonne sensibilité dans la détection de métastases cérébrales du cancer du poumon mais cet aspect est très peu étudié [25].

Enfin, la détection d'une lésion tumorale sous-jacente à une hémorragie cérébrale a aussi été décrite en scintigraphie classique [26].

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### Remerciements

Groupe de travail métastases SNC Anocéf (par ordre alphabétique) : Antoine Carpentier (Paris), Frédéric Dhermain (Paris), Émilie Le Rhun (Lille), Emmanuel Mandonnet (Paris), Philippe Métellus (Marseille), Georges Noël (Strasbourg), Nicolas Reyns (Lille), Sophie Taillibert (Paris).

Participation au référentiel (par ordre alphabétique) : Sabine Caron (Lille), Jean-Marc Constans (Amiens), Nicolas de Champfleur (Montpellier), Damien Galanaud (Paris), Sylvie Grand (Rennes), Solène Querellou-Lefranc (Brest).

#### Références

- [1] Gaudino S, Di Lella GM, Russo R, Lo Russo VS, Piludu F, Quaglio FR, et al. Magnetic resonance imaging of solitary brain metastases: main findings of nonmorphological sequences. *Radiol Med* 2012;117:1225–41.
- [2] Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 2008;112:1827–34.
- [3] Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis O, Yuntun N, Akalin T, et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol* 2010;74:117–20.
- [4] Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics* 2012;32:1343–59.
- [5] Kremer S, Grand S, Berger F, Hoffmann D, Pasquier B, Remy C, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI: differentiating melanoma and renal carcinoma metastases from high-grade astrocytomas and other metastases. *Neuroradiol* 2003;45:44–9.
- [6] Cha S, Lupo JM, Chen MH, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1078–84.
- [7] Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002;222:715–21.
- [8] Bluml S, Schad LR, Scharf J, Wenz F, Knopp MV, Lorenz WJ. A comparison of magnetization prepared 3D gradient-echo (MP-RAGE) sequences for imaging of intracranial lesions. *Magn Reson Imaging* 1996;14:329–35.
- [9] Nagao E, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Yamashita K, Kamano H, et al. 3D turbo spin-echo sequence with motion-sensitized driven-equilibrium preparation for detection of brain metastases on 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:664–70.
- [10] Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N, Moriya J, Kamada K, et al. Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR-FSE and 3D-GRE sequences. *Eur Radiol* 2007;17:2345–51.
- [11] Sehgal V, Delproposto Z, Haddad D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, et al. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:41–51.
- [12] Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, et al. Multicontrast single-slab 3D MRI to detect cerebral metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:27–32.
- [13] Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dorfler A, Lee SK, Picozzi P, et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:803–17.
- [14] Kim ES, Chang JH, Choi HS, Kim J, Lee SK. Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: intraindividual comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1055–8.
- [15] Jain R. Measurements of tumor vascular leakiness using DCE in brain tumors: differential applications. *NMR Biomed* 2013;26:1042–9.
- [16] Jakubovic R, Sahgal A, Soliman H, Milwid R, Zhang L, Eilaghi A, et al. Magnetic resonance imaging-based tumour perfusion parameters are biomarkers predicting response after radiation to brain metastases. *Clin Oncol* 2014;26:704–12.
- [17] Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GH, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:449–57.
- [18] Shinoura N, Yamada R, Takahashi M, Nakamura O. Use of Tc-99m MIBI SPECT for characterization of metastatic brain tumors: implications for surgery. *Clin Nucl Med* 2006;31:538–40.
- [19] Matsunaga S, Shuto T, Takase H, Ohtake M, Tomura N, Tanaka T, et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:47–52.
- [20] Cecchin D, Chondrogiannis S, Puppa AD, Rotilio A, Zustovich F, Manara R, et al. Presurgical (99m)Tc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. *Nucl Med Commun* 2009;30:660–8.
- [21] Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol* 2006;77:177–83.
- [22] Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of <sup>11</sup>C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008;49:694–9.
- [23] Galdiks N, Stoffels G, Filss CP, Piroth MD, Sabel M, Ruge MI, et al. Role of O-(2-(<sup>18</sup>F)-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med* 2012;53:1367–74.
- [24] Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, Novotny Jr J, Liscak R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:96–100.
- [25] Pieterman RM, Que TH, Elsinga PH, Pruim J, van Putten JW, Willemsen AT, et al. Comparison of (<sup>11</sup>C)-choline and (<sup>18</sup>F)-FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. *J Nucl Med* 2002;43:167–72.
- [26] Alexiou GA, Bokharhi JA, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2006;78:207–8.