Undersökningsprotokoll för patienter i Europeiska SIOP studier för hjärntumörer (2017) *European Society for Pediatric Oncology, Imaging Working Group*

Bildtagning för utvärdering av primära hjärntumörer och möjlig disseminering i CNS är kärnan för vidare omhändertagande av barn. Patienter i behandlingsstudier måste därför möta och följa ett minimum i bildkvalitet för rekrytering till de olika studierna. Den viktigaste frågan är jämförbarhet av pre- och postoperativ MR och efterföljande kontroller. Om baslinjeundersökningen inte uppfyller dessa krav bör undersökningen upprepas antingen pre- eller postoperativt på ett sätt (t.ex. ytterligare sekvenser till standardprotokollet) som kommer att säkerställa jämförbarhet med den preoperativ MR. Detta är särskilt viktigt för hjärntumörer som visar liten eller ingen kontrastuppladdning. I dessa fall måsteT2, T2FLAIR och T1 före kontrastmedel vara jämförbara.
En av de viktigaste utmaningarna vid utformningen av undersökningsprotokoll är variationen i bildkvalitet från olika röntgenavdelningar d v s tillverkare/fältstyrka på MR kameror, tillgänglighet av nyare hårdvara/sekvenser, möjlighet till avancerade tekniker och kunskap i tolkning av dessa, röntgenavdelningens arbetsflöde och personal. För maximal överensstämmelse med ett protokoll måste en balans mellan funktionalitet och bildkvalitet föreligga.

Detta protokoll har utvecklats av den radiologiska gruppen i europeiska SIOP för hjärntumörer och är baserad på konsensus och resultat från tidigare kliniska prövningar. Protokollet har utvecklats under de senaste åren men genomgår fortsatt uppdatering som svar på förändringar i avbildningsmetoder och de särskilda behoven i de olika kliniska prövningarna. Protokollet består av en obligatorisk uppsättning sekvenser som är ett minimikrav och ytterligare sekvenser inklusive mer avancerade MR sekvenser som rekommenderas. Intervall för MR uppföljning samt bedömning av respons på behandlingar kan ändras om nödvändigt i de individuella studierna.

1. MR protokollet

1.1 MR Hjärna

Bassekvenser på 1.5T

Sekvens	Teknik	Plan
T1	2D SE, TSE	Axial (längs med AC-PC axis)
T2	2D SE, TSE	Axial
FLAIR	2D TSE	Axial eller koronal
T1 +kontrastmedel	2D SE, TSE	Axial, koronal, sagittal
DWI med ADC	2D EPI	Axial

Bassekvenser på 3.0T

Sekvens	Teknik	Plan
T1	3D gradient eko	Axial eller sagittal
T2	2D SE, TSE	Axial
FLAIR	2D TSE	Axial eller koronal
T1 +kontrastmedel	2D SE, TSE	Axial, koronar, sagittal
T1 +kontrastmedel	3D gradient eko	Axial eller sagittal
DWI med ADC	2D EPI	Axial

- 3D gradient -eko (GRE) sekvensen är en inversion recovery GRE sekvens (IR-TFE/FFE)
- 2D-sekvenser: snitttjocklek ≤ 4mm och snittavstånd ≤ 1mm (10% av segments tjocklek är önskvärt). För mycket små lesioner överväg en snitttjocklek på 3mm eller mindre.
- 3D sekvensen: Snitttjocklek ≤ 1mm kant i kant. En upplösning på 1 x 1 x 1 mm isotropiska voxlar är önskvärt beroende på kamerans kapacitet.
- Upplösningsparametrar: Field of View – 230 mm (intervall 220-250 mm beroende på huvudstorlek), Matrisstorlek - minimum 256 (512 är önskvärt för bättre upplösning; 96-128 för EPI sekvenser).
- Vissa avdelningar utför T1 FLAIR, T1 inversion recovery (IR) eller T1 gradient eko istället för T1 SE sekvens på grund av dess suboptimala kvalitet på 3.0T kamera. Detta är acceptabelt så länge som den diagnostiska bildkvaliteten inte äventyras och samma sekvens används konsekvent vid uppföljande undersökningar för den enskilda patienten.
- Det finns en ökad oro kring gadolinium-inlagring och användningen varför makrocykliska gadoliniumkontrastmedel rekommenderas.

Sekvenser på 1.5T som kan ge ytterligare information

Sekvens	Teknik	Plan
T1	3D gradient eko	Axial eller sagittal
FLAIR	3D gradient eko	Axial eller sagittal
Tungt T2 viktad	3D eller 3D bFFE**	Axial, koronalellersagittal
Komplimenterande MR	DTI, perfusion och spectroskopi***	Axial

- Snitttjocklek för 3D sekvenser ≤ 1mm kant i kant. En upplösning på 1 x 1 x 1 mm isotropiska voxlar är önskvärt beroende på kamerans kapacitet.
- 3D FLAIR kan användas istället för 2D FLAIR men inte om 2D sekvenser har använts för samma person vid tidigare tillfällen.
- ** Tungt viktade T2w sekvensen över ett begränsat område är användbart i bedömning av lesioner (särskilt vid låg / ingen kontrastuppladdning) i det extraaxiala rummet eller längs parenkymets yta.
- ***Var god se avsnitt 5.

2. Mätning av tumörer

Volymsmätningsverktyg är inte tillgängliga på alla röntgenavdelningar varför man kan beräkna tumörens volym med formeln för ellipsoid volym, A x B x C x 0,5, där A, B och C är de maximala dimensionerna i standard antero-posterior, lateral och cranio-kaudal riktning. 3D-volumetriska beräkningar kan utföras därutöver. Dessa volymsberäkningar är grunden för uppföljande utvärdering och bör göras för att säkerställa högsta möjliga precision.
Det är önskvärt att spara mätningar som nyckelbilder om möjligt.
Om det finns multipla lesioner, måste summan av de 5 största lesionerna erhållas. Detta kommer att behöva ytterligare validering och kan ändras i framtiden.
Observera att riktlinjerna för mätning kan ändras i vissa studier där 2D-mätningar i axiaplanet eller olika mätmetoder för de 3 dimensionerna används.

3. Tidig postoperativ uppföljning

Optimal utvärdering görs inom de första 48 timmarna efter operation. Då ospecifik intrakraniell kontrastuppladdning ofta ses efter 72 timmar måste postoperativ MR utföras inom denna tidsram. Även före 72 timmar kan dock falskt positiv nodulär kontrastuppladdning ses vid homeostatiska material och efter diatermi. Det är därför klokt att noggrant utvärdera T1 viktade bilder före och efter kontrastmedel i kombination med signalförändringar på T2-viktade och FLAIR-sekvenser.

Med ökad användning av intraoperativ MR-avbildning har debatten om validering av den sista intraoperativa avbildningen som baslinjeundersökning diskuterats. Baserat på en studie från ett centrum har man i konsensus kommit överens om att den slutliga intraoperativa MR är acceptabel som baslinje, förutsatt att den kommer från en 3.0T kamera (eftersom den endast validerats för 3.0T), att SIOPe-hjärntumörprotokollet följts, att undersökningen har övervakats av radiolog med erfarenhet av barns hjärntumörer och att utlåtandet har skrivits i samförstånd med operationsansvarig neurokirurg. De preoperativa och slutliga intraoperativa sekvenserna måste vara jämförbara. Vid tillfällen där det har gjorts ytterligare resektion efter den intraoperativa avbildningen, kommer undersökningen inte att räknas som en slutlig intraoperativ avbildning. Ytterligare undersökning, efter den utvidgade resektionen enligt fullständigt SIOPe-protokollet bör göras. Det slutliga beslutet att använda intraoperativa MR ligger hos den nationella referensradiologen / radiologigruppen, eftersom praxis varierar i olika länder.

Jämförbarhet med den preoperativa MR är avgörande för upptäckt av kvarvarande tumör. Storleken på en eventuell rest måste mätas i alla tre planen. Om resten är bäst synlig på T2-viktade bilder, måste ett andra plan som innehåller en T2-viktad eller FLAIR-sekvens användas.

En tumörrest anses vara ett område av kvarstående patologisk signal eller kontrastuppladdning som är jämförbar utseendemässigt med den preoperativ tumören. DWI är bra för att visa lokal kirurgisk eller ischemisk skada, som kan påverka kontrastuppladdningsmönster och utvärdering av tumören på efterföljande undersökningar.

För utvärdering av resttumör på bilder är operationsberättelsen ofta värdefull och bör vara tillgänglig.

Sekvenser för kraniala avbildning: var god se avsnitt 1.

4. Uppföljande MR

Tidpunkt för uppföljande MR bör planeras enligt de individuella studieprotokollen.

Var god se avsnitt 2 angående tumörmätningar.

Om tumören har en homogen kontrastuppladdning, bör T1 användas för mätning av diametrar. Vid heterogena, dåligt eller icke-kontrastuppladdande tumörer kan det vara lämpligt att mäta diametrarna på T2/FLAIR eller PD och T1 före kontrastmedel. Ibland kan terapirelaterad minskning av kontrastuppladdning vara oproportionerlig i förhållanden till tumörvolymen. Den bästa sekvensen kan inte förutsägas från början i dessa tumörer. Under dessa omständigheter är det lämpligt att välja den sekvens som tumören mättes på först eller byta sekvens (t.ex. på grund av en förändring i kontrastbeteende) och jämföra tumördimensioner med samma sekvens på tidigare MR, för att bedöma respons.
I de fall där MR resultaten är tvetydiga för tumör progress/regress(pseudoprogress/ pseudorespons), krävs en tidig uppföljande undersökning för att utvärdera sann progress och respons. När sann progress bekräftas, bör den initiala undersökningen som visade abnormitet anses vara tid för början till progress. Inom pediatrisk neuroonkologi avser pseudorespons främst minskad kontrastuppladdning efter behandling med anti-angiogena läkemedel varför responsbedömningen baseras på mätningar på T2 och FLAIR.

5. Definition för kvarvarande tumör

Utvärdering av tidiga postoperativa undersökningar för kvarvarande tumör kan vara utmanande. Då mycket subtila resttumörer inte alltid syns på bilder, bör förekomst/ grad av kvarvarande tumör göras i samförstånd med operationsberättelsen.

Resttumör kommer att definieras enligt följande (gäller endast för tidig postoperativ MR):

R0: Ingen kvarvarande tumör på postoperativ MR i enlighet med operationsberättelse.

R1: Ingen kvarvarande tumör på MR men beskriven liten resttumör av neurokirurg eller om operationsberättelse saknas.

R2: Liten resttumör på MR med maximal diameter < 5mm i alla plan eller tunn resttumör längs resektionsranden som en ring eller som sträcker sig bortom resektionsranden.

R3: Resttumör är mätbar och ≥ 5mm i alla 3 plan.

R4: Resttumörens storlek är oförändrad eller bara minimalt förändrad i jämförelse med preoperativt status (t.ex. efter biopsi).

En tunn kontrastuppladdning kan vara fysiologisk eller reaktiv vävnad på tidig postoperativ MR och korrelation med icke-kontrast förstärkta sekvenserna för att påvisa tecken på blödning/ vävnadsskada samt detaljerad jämförelse med preoperativ MR kan behövas innan man överväger förekomst av kvarvarande tumör. Om bilden är inadekvat eller utseendet på operationskaviteten är svår att tolka bör begreppet ”oklar/ osäker” användas. I vissa fall kan

tidig uppföljning inom 2-4 veckor med tillägssekvenser, bättre upplösningsparametrar och ytterligare plan vara nödvändigt för ytterligare förtydligande.

6. Definitioner för neuroradiologiskrespons utvärdering:

6.1 Mätbara tumörer

En mätbar lesion är det som på ett tillförlitligt sätt kan följas upp trots små variationer i det avbildade planets vinkel. Definitionen mätbara lesioner är baserat på historisk praxis av att använda 2D mätningar på huvudsakligen 2D sekvenser och främst utifrån RANO-kriterierna. Den nuvarande definitionen bygger på antagandet att 2D sekvenser är de mest använda på de flesta röntgenavdelningar. Detta kan förändras i framtiden när kvaliteten på volumetrisk avbildning blir mer tillförlitlig för tumörmätning och utförs på alla röntgenavdelningar.

Mätbar lesion:

Lesionen är synlig i 3 plan med en diameter på ≥ 10mm i vardera planet. Detta under förutsättning att 2D sekvensens snitttjocklek + intervall är ≤ 5mm. Om snitt-tjocklek + intervall är > 5mm, bör den maximala diametern vara ≥2 gånger snitt-tjocklek + intervall.
Icke mätbara lesioner inkluderar även lesioner som är svåra att avgränsa.
När det finns multipla lesioner används summan av de 4 största lesionerna.

6.2 Respons kriterier

CR (complete response): komplett respons. Utan tecken på resttumör, recidiv eller meningeal spridning.

PR (partial response): partiell respons. Minskning av tumörvolym med ≥ 50% jämfört med tidigare MR.(Utbredningen av meningeal spridning kan endast uppskattas varför PR innebär betydande minskad meningeal spridning).

SD (stable disease): stabil sjukdom. Tumörvolymen minskar med ≤ 50% eller ökar ≤ 25% jämfört med tidigare MR (ingen signifikant förändring i meningeal spridning).

OBS!. MR (minor response); I vissa studier används detta kriterium för minskad tumörvolym på 25-50%.

PD (progressive disease): progressiv sjukdom. Ökad tumörvolym ≥ 25% eller ny lesion.
Som tidigare nämnts i sektion 4 avseende mätbara lesioner, kan man inte alltid förutsäga den lämpligaste sekvensen för framtida mätningar. I dessa fall får mätningar på den nya och mest lämpliga sekvensen jämföras med förnyade mätningar på samma eller liknande sekvens på tidigare undersökningar inklusive baslinje undersökning för lämplig responsutvärdering.

Radioterapi som primärbehandling kan vara associerad med strålinducerad reaktion om det finns mätbar tumörtillväxt efter behandling. Kombinationen kemoterapi och strålbehandling kan leda till temporära effekter på avbildning (ökad kontrastladdande lesion, ökad utbredning på FLAIR/ T2) i upp till 30-40% av fallen, vilket vanligen kallas pseudoprogress och kan misstas för tidig sann progress. Om ny kontrastladdning eller ökning av kvarvarande tumörstorlek uppstår under de första 12 veckorna efter det att strålbehandlingen har slutförts och inom det bestrålade fältet, anses inte detta vara en sann progress om inte annat bekräftats (antingen genom histologi eller på tidig uppföljande MR - efter minst 4-6

veckor). Om det finns bekräftad tillväxt på uppföljande MR, tillskrivs datumet för progress till första gången när tumörtillväxt dokumenterades.

7. Avancerad MR

Det finns ökad erfarenhet av användningen av ett antal avancerade MR-tekniker, och dessa kan ge användbar information till den konventionella MR. De enskilda teknikerna bör betraktas som komplimenterande. Vi har utvecklat och testat protokoll som syftar till att skapa en balans mellan bildkvalitet och undersökningstid och samtidigt ge tillräcklig flexibilitet så att de kan implementeras på de flesta MR-kameror. MR-spektroskopi (MRS) och Diffusion Tensor Imaging (DTI) är väl etablerade under hela åldersintervallet och protokollen för dessa är ganska väl överensstämmande. Emellertid är kontrastförstärkt perfusion mindre väl etablerad hos barn. Vi rekommenderar för närvarande Dynamic Susceptibility Contrast (DSC), även om det fortfarande finns vissa områden med aktiv utveckling i protokollet som är särskilt relaterade till kontrastinjektionen (se avsnitt nedan). De nuvarande protokollen för dessa tre metoder ges i parametertabellen nedan. Vi inser att det finns avdelningar som använder avancerade protokoll och uppmuntrar alla som gör detta eller överväger att kontakta SIOPe - Brain Imaging Group så att vi kan dela erfarenheter och vidareutveckla protokoll. Exempel är: 1) Arterial Spin Labeling (ASL) för mätning av perfusion utan kontrastmedel. Även om detta har genererat ett stort intresse, anser vi att ytterligare erfarenhet krävs vid tillämpningen av denna teknik på barns hjärntumörer, särskilt dess relation till DSC, innan vi rekommenderar ett internationellt protokoll. 2) Multi-b-värde DWI och IVIM-modellen för mätning av perfusion utan kontrastmedelsförstärkning. 3) MRS för att undersöka tumörernas heterogenitet. 4) Cerebral konnektivitet med steady state fMRI-protokoll, särskilt vid diencephala syndrom. Vi är angelägna om att utföra begränsade centerstudier av sådana tekniker.

Datalagring

Det är viktigt att data sparas på ett sätt att det kan analyseras kvantitativt. DICOM-taggar bör inte ändras på ett sätt som gör att data inte kan tolkas, vilket kan hända när bilder skickas till vissa PACS-system eller anonymiseras. Vänligen rådfråga vid osäkerhet.

Kontrastmedelsinjektion

För DSC ska injektion med kontrastmedel (vanligtvis Gd-DTPA eller Gd-DOTA) ske via motorspruta. De flesta röntgenavdelningar kommer inte att använda dessa via en central venkateter varför injektion måste ske via perifer infart. För att minska T1-effekterna rekommenderar vi att man ger en pre-bolusinjektion som är hälften av den totala mängden (dvs 0,05mmol/ kg Gd) minst 2 minuter före huvudinjektionen, vilken också bör vara 0,05mmol / kg Gd, så att den totala dosen är 0,1 mmol/ kg Gd. Injektionshastigheten standardiseras till 3 ml. Detta protokoll har använts framgångsrikt på spädbarn. Även om det kan finnas problem med motorsprutor hos så små barn är protokollet föremål för vidare utveckling, särskilt i denna åldersgrupp.

Multimodal Protocol						22/09/2016		Version 2.3	SIOPE Brain Imaging Group		

Core Multimodal Protocol (Brain)

Modality		MRS			Diffusion				Perfusion			
Description		SVS (short-TE)			DTI				DSC - T2*			
Sequence		PRESS			EPI				GRE			
		Param	Value	Value	Param	Value	Param	Value	Param	Value	Param	Value
Fixed		Field	1.5 T	3 T	Field	1.5T	Field	3T	Field	1.5T	Field	3T
		TR (ms)	1500	2000	FOV (mm)	240	FOV (mm)	211	FOV (mm)	240x240x95	FOV (mm)	240x240x105
		Vector length	2048	2048	Acq matrix	96x96	Acq matrix	96x96	Acq matrix	96x96x19	Acq matrix	96x96x30
		TE (ms)	30		Resolution	2.5 isotropic	Resolution (mm	2.2 isotropic	Orientation	axial	Orientation	axial
					Coverage	whole brain	Coverage	whole brain	Sense	2	Sense	2
					b factor	1000	b factor	1000	Temp resoln	1.49x60	Temp resoln	1.86sx60
Variable		TE (ms)		30 - 35	TR (ms)	min	TR (ms)	min	Sequence	FE-EPI	Sequence	FE-EPI
		VOI (ml)	3.4 - 8 (to fit tumour)	2.2 - 8 (to fit tumour)	TE (ms)	min (fix BW?)	TE (ms)	min (fix BW?)	TE (ms)	40ms	TE(ms)	40ms
		BW (kHz)	2 or 2.5 kHz	2 or 2.5 kHz	Grad dirs	15+	Grad dirs	15+	TR (ms)	min	TR(ms)	min
		Aves(WS)	128 - 256	64 - 196	NSA (b=0)	1(3)	NSA (b=0)	1 (3)	flip angle	20 deg	flip angle	20 deg
		Aves (W)	8 - 16	8 - 16	Speed-up	x2	Speed-up	x2	Injection rate	3ml/sec	Injection rat	3ml/sec
					Partial Fourier		Partial Fourier		Gd-DTPA	0.1mmol/Kg 50% as pre bolus	Gd-DTPA	0.1mmol/Kg 50% as pre bolus
Time (mins)	Set-up		3	3					2		2	
	Acq		3.4 - 6.6	2.3 - 6.7					2		2	
	Total		6.4 - 9.6	5.3 - 9.7	5		3		4		4	
	Total	minimum at 3T - 8.3 mins + DSC										

8. PET

Det finns ett växande intresse och bevis för användningen av PET för bedömning av hjärntumörer hos barn vid diagnos och/ eller uppföljning. Följande avsnitt syftar till att fungera som en vägledning för användning av PET vid pediatriska hjärntumörer. PET kan komplettera MR med en aminosy-syra-tracer som O-(2-[^{18}F]fluoro ethyl-L-tyrosin (FET), L-[methyl-^{11}C]methyl-metionin (MET) eller 6-[^{18}F]fluoro-3,4-dihydroxy-phenylalanin (FDOPA). 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-deoxy-glukos (FDG) är en mindre användbar isotop på grund av det höga upptaget i normal grå substans och kommer inte att nämnas ytterligare. Fyra timmars fasta rekommenderas före isotopinjektion för att garantera stabila metabola förhållanden. Användning av ett huvudstöd rekommenderas för att undvika rörelseartefakter.

Isotop	MBq/kg	Exempel på undersökningstid	Bakgrundsaktivitet (frisk vävnad)	Tumör-bakgrund-ratio	Fysiologiskt upptag
FET	3	20-40 min p.i. eller 0-40 min p.i. (dynamisk)	Kortikal icke-drabbad GM och WM	> 1,6 (eller > 1,8)	Vaskulära strukturer, lillhjärnan, hud, basala ganglierna, corpus pineale, venös anomali
MET	10	10-30 min p.i. /20-40 min p.i.	Kortikal icke-drabbad GM och WM	> 1,3	
FDOPA	3	15-45 min p.i.	Kontralaterala striatum	> 1	Hypofysen, corpus pineale, hud, basala ganglierna, venös anomali
			Kortikal icke-drabbad GM och WM	> 1,6	

P.i: post injektionen, GM: grå substans, WM: vit substans

Iterativ rekonstruktion bör appliceras alternativt filtered back-projection. Korrektion för attenuering, spridning, randoms, dead time och halveringstid bör tillämpas. Användning av rekonstruktioner med spridningsfunktion kan ge upphov till artefakter och rekommenderas inte. Voxelstorlek<3 mm i alla riktningar och en spatiell upplösning <6 mm FWHM rekommenderas.

PET undersökningar co-registreras med en (helst <2 veckor) MR, förslagsvis T1 + -kontrast eller FLAIR. Observera att automatiska co-registreringssystem kan införa fel hos barn. Integrering av information som erhållits från MR och PET bör utföras av specialister i nära samarbete med varandra för att erbjuda kliniker utökad information. Spårämnets upptag rapporteras som maximal tumör-normal bakgrunds-ratio (TBRmax) och metabolt aktiv volym. Vid FDOPA PET ska det maximala tumör--normala striatum-ratiot (TSRmax) också rapporteras. Ökat upptag ses bland annat vid inflammatoriska tillstånd och efter epileptiska anfall.
För dynamisk FET: en analys med extraktion av tumör-tidsaktivitets-kurvor är möjlig och kan jämföras med frisk hjärna. Klassificeringen i ökad, minskad eller platå kan hjälpa vid differentieringen mellan inflammatoriska förändringar och tumör.