

LINFOMAS DEL SNC: PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Elena Salvador Álvarez, Amaya Hilario Barrio, Laura Koren Fernández, Patricia Martín Medina, Aurelio Hernández Lain, Ana Ramos Gonzalez

Objetivos Docentes

Los linfomas del SNC, primarios (LPSNC) y secundarios (LSSNC) son tumores raros, agresivos y de mal pronóstico. Tienen gran relevancia por su aumento en la incidencia en los últimos años de LPSNC en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes.

El comportamiento es diferente en pacientes *inmunocompetentes* e *inmunodeprimidos* y es importante conocer sus patrones radiológicos característicos para poder orientar el diagnóstico de una manera precoz y facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

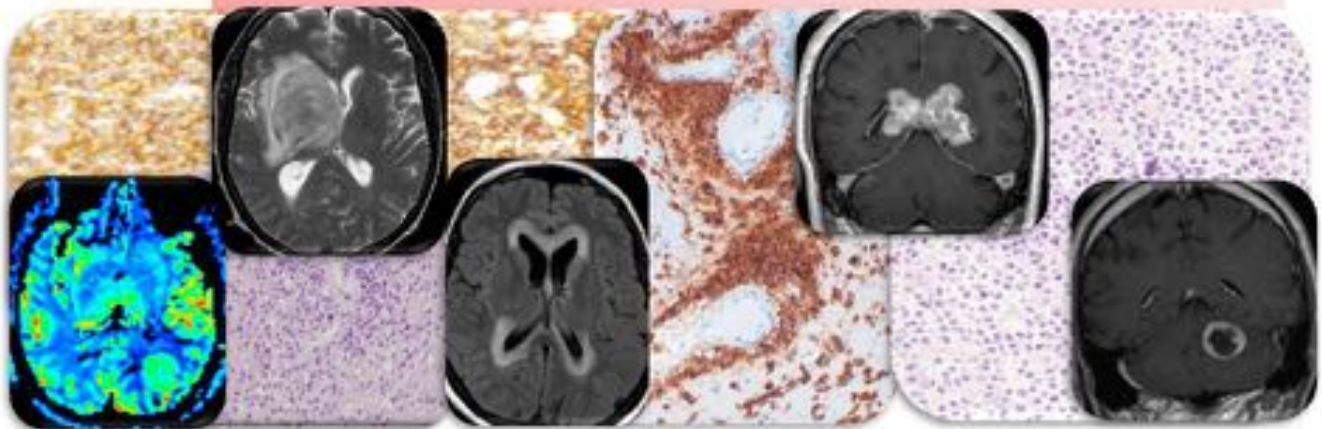
Así mismo los LPSNC tienen unas manifestaciones diferentes a los LSSNC, por lo que es importante conocer las diferentes maneras de expresión en RM tanto en secuencias convencionales como con las técnicas de RM avanzada.

El estudio mediante imagen (RM) juega un papel importante en:

- En la **diferenciación** del linfoma de SNC de otras lesiones cerebrales.
- En la **aproximación diagnóstica** para promover la biopsia cerebral.
- En la **monitorización** de la respuesta al tratamiento

Imágenes en esta sección:

LINFOMAS DEL SNC: PRIMARIOS Y SECUNDARIOS



Elena Salvador Álvarez, Amaya Hilario Barrio, Laura Koren Fernández, Patricia Martín Medina, Aurelio Hernández Lain, Ana Ramos González

Fig. 1: portada

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN:

Los linfomas del SNC son una enfermedad frecuente en los diagnósticos diferenciales de las masas cerebrales. No obstante son tumores raros, muy agresivos y de mal pronóstico. Se consideran una enfermedad multifocal al diagnóstico, porque presentan una extensa infiltración microscópica superando los límites de la lesión (1).

A diferencia de la mayor parte de los tumores malignos cerebrales, no tiene neovascularización, por lo que en el tratamiento no son útiles las terapias basadas en los fármacos antiangiogénicos. (1,2)

EPIDEMIOLOGÍA Y OTROS DATOS:

Hoy en día se ha visto un incremento de LPSNC en pacientes inmunocompetentes, de los cuales el 5-15% tienen una historia previa de cáncer (2).

En pacientes con inmunodeficiencias congénitas y en pacientes VIH existe un incremento del riesgo, aunque con la nuevas terapias antirretrovirales (HAART) se ha constatado una disminución en la incidencia de linfoma en estos pacientes (2). No obstante ante un diagnóstico de LPSNC obliga siempre a descartar VIH. Los pacientes inmunocomprometidos suelen tener un grado histológico mayor, y corresponden a pacientes más jóvenes y con un peor pronóstico. (1,2)

En cuanto a la etiología de los LPSNC, se sabe que en los *pacientes inmunodeprimidos*, el **virus Epstein Barr (VEB)** esta íntimamente involucrado en el desarrollo del linfoma, siendo el Linfoma el tumor cerebral primario mas frecuente en este grupo de pacientes,

En los *pacientes inmunocompetentes* se desconoce el origen, no existe una clara correlación con el VEB ni con el herpes virus. (3,4)

CLASIFICACIÓN: (1,2,3)

Los linfomas en el SNC pueden ser **primarios o secundarios**, siendo mas frecuente éstos últimos (*Fig. 2*).

Los LPSNC son mas frecuentes linfomas no Hodgkin (LNH), constituyen solo un 5 % de todos los LNH. Se consideran primarios del SNC cuando no se encuentra en el estudio de extensión inicial ni durante su evolución ninguna afectación extraneural concomitante

DIAGNÓSTICO:

La histología es el diagnóstico definitivo, por lo tanto es imprescindible para el diagnóstico la realización de biopsia cerebral. Por ello es importante conocer que el LPSNC tiene una respuesta a los corticoides en menos de 48h provocando una marcada reducción del tamaño tumoral y del edema peritumoral, así con una mejoría clínica espectacular, debido a que alteran la morfología celular. Esto conlleva la existencia de falsos negativos en las biopsias, por lo que están contraindicados antes de la biopsia. El tiempo de remisión con tratamiento corticoideo es variable y se han publicado lapsos de tiempo de hasta 2.5 años (1). Se muestra ejemplo en *Fig. 3*.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS:

La localización de los linfomas puede ayudar en su diagnóstico. La localización más frecuente es los hemisferios cerebrales, son tumores que suelen ser **muy centrales, periventriculares, o bien periféricos**. Es típico que se presenten como una masa central periventricular con extensión al cuerpo calloso, localización muy característica del linfoma.(1,2,3)

Según la frecuencia:

- Hemisféricas: 38%
- Ganglios basales y talámicas 16%
- Cuerpo Calloso 16%
- Cerebelo y tronco 20%
- Ventriculos 9%

Suelen presentarse como lesiones únicas, aunque hasta en un 40% pueden ser múltiples.

El tipo de captación es variable en pacientes inmunocompetentes, aunque es frecuente que sean lesiones con captaciones sólidas y homogéneas.

Es raro la presencia de calcio, necrosis y hemorragia y suelen asociar escaso edema.

Debido a que son tumores muy celulares presentan una apariencia típica en secuencias T2 como lesiones hipointensas, debido a la alta relación núcleo/citoplasma.

Es frecuente la presencia de diseminación leptomenígea. Y es importante conocer que en ocasiones la única manifestación puede ser la presencia de hidrocefalia, (1,2,3).

En la *fig. 4* se muestran los hallazgos típicos de los linfomas.

En los pacientes **inmunodeprimidos**, los hallazgos son mas variables. Suelen aparecer como lesiones múltiples, pero la localización es la misma que en masas únicas con las localizaciones típicas del linfoma. Suelen ser lesiones más pequeñas y con rápido crecimiento, por lo que el tumor supera el abastecimiento de sangre y comienza necrosarse lo que conlleva un realce anular de contraste que puede ser irregular y nodular. Puede haber hemorragia intratumoral (2,3,5,6). (*Fig 5 y Fig 6*).

Con las técnicas de **RM avanzada:**

- **DIFUSION:**

Debido a que el linfoma es un tumor con alta celularidad, con una alta relación núcleo/citoplasma, presentan una intensa restricción con valores bajos en los mapas de ADC.

Se ha descrito en algunas publicaciones que en el caso de los linfomas los valores medios de ADC corresponden a valores comprendidos en un rango de $0.71 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{s}$, con valor medio de ADC $< 0,9 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{s}$, estableciéndose estos valores como orientativos para el diagnóstico de linfomas (1,7,8).

Además en el año 2010, el grupo de San Francisco (Barajas et al) publicó un estudio relacionando los valores de ADC con el pronóstico de los pacientes con linfoma.

Encontraron que los valores obtenidos en los mapas de ADC en los linfomas, previo al tratamiento, tenían un valor predictivo en el pronóstico. Estableciendo que los valores de ADC_{25%} (< 692) y ADC_{min} (< 384) eran valores predictores de una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global menor. Por lo que concluyeron que los valores de ADC pretratamiento tenían un valor importante para predecir la respuesta al tratamiento en estos pacientes y la supervivencia. (2,9). (*Fig 7 y 8*)

- **PERFUSIÓN: (fig 9)**

La perfusión en los linfomas muestra valores bajos de VSCr con respecto a otros tumores, como los glioblastomas (GBM). En los linfomas el valor medio de VSCr oscila entre 1 y 2 según los artículos, a diferencia del GBM que suele ser alrededor de 4. Esto se explica por la ausencia de neovascularización en los linfomas.

Además presentan un curva de perfusión característica con aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base, que se debe al efecto de acortamiento de T1 que infraestima el VSCr. Esto es debido al extravasado del contraste al espacio intersticial (2,10). (*Fig.9*)

Mostramos algunos ejemplos *Fig 10 y 11.*

En el año 2013 el grupo de Filadelfia (Valles et al) publican un estudio en el que revalidan los valores pretratamiento de ADC min. : $384 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ en tumor captante, como valor predictivo de corto periodo de tiempo libre de enfermedad en pacientes inmunocompetentes.

Y por primera vez publican una primera evidencia como biomarcador pronóstico de los valores de rCBV en pacientes inmunocompetentes. Pacientes con valores bajos de rCBV < 1.43 pretratamiento presentan una menor supervivencia y un menor periodo de tiempo libre de enfermedad. Concluyendo que valores de ADC y rCBV tienen un valor sinérgico y aditivo en el valor pronóstico (10).

- **ESPECTROSCOPIA:**

El patrón es similar al de otros tumores malignos. Característicamente los linfomas presentan un pico lípidos que en la mayoría de las ocasiones se relaciona con la presencia de un pico en el TE largo, que corresponde con la presencia de Lactato. A diferencia de otros tumores como el GBM la presencia de lípidos se presentan en una masa sólida, sin componente de necrosis tumoral (11,12,13).

Es también frecuente la presencia de un aumento en la relación de Col/Cre y de Col/NAA. (fig. 12)

- **PERMEABILIDAD:**

El LPSNC muestra un aumento significativo del volumen de transferencia constante (K trans) y de los valores de flujo constante (Kep) , comparado con otros tumores (GBM), lo que implica una **alta permeabilidad** vascular en el linfoma. En el linfoma existe una importante alteración y destrucción vascular (crecimiento angiocéntrico del tumor) , con adelgazamiento células endoteliales, fenestraciones en endotelio de capilares y ausencia de endotelio entre luz y la membrana basal, lo que explica este aumento de la permeabilidad (14). (Fig 13).

LINFOMAS SECUNDARIOS:

A pesar de que la afectación secundaría del SNC en los linfomas, es más frecuente que la primaria, la afectación del SNC en pacientes con linfomas, es infrecuente debido a la gran efectividad de los tratamientos de QT y a la profilaxis intratecal que se realiza en estos pacientes.

Suele aparecer a los 5-12 meses del diagnóstico en el caso de los LNH, y hasta en el 50% de los casos, el linfoma primario es desconocido.

Es más frecuente la afectación del SNC en el caso de los LNH (2-27%), y es más frecuente la afectación secundaria en pacientes con *inmunodeficiencias* (VIH+). También es más frecuente cuando existe una afectación extralinfática del linfoma primario (1).

En un tercio de los casos la **afectación es parenquimatosa central**, con un comportamiento radiológico similar al LPSNC aunque con mayor frecuencia se dan lesiones **múltiples**.

En en el resto (dos tercios de los casos) la afectación se produce en forma de una diseminación linfomatosa leptomenígea indistinguible de la diseminación metastásica leptomenígea de otros tumores(1,2,15).

Ejemplo *Fig. 14.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

En **pacientes inmunodeprimidos**, cuyas lesiones son :

- Les múltiples
- Captación anular
- +/- edema

El diagnóstico diferencial principal es la **Toxoplasmosis**. El dato que más nos ayuda a diferenciar estas dos lesiones es la **difusión**, las lesiones del toxoplasma no presentan restricción de la difusión, mientras que el linfoma como ya hemos visto tiene una alta restricción. según algunas publicaciones, describen que los valores de ADC >1.6 son de toxoplasmosis (Fig. 15). La espectroscopia también puede ayudar en el diagnóstico diferencial de estas lesiones ya que la presencia de lactato es mas frecuente y característica del linfoma (16).

En secuencias convencionales, secuencias T2, se ha descrito un signo "**Target Sign**" con **3 halos**, que se ve en la mayoría de las lesiones de toxoplasma, aunque no es específico, de la toxoplasmosis que puede ayudar en el diagnóstico diferencial (17) (Fig. 16).

En **pacientes inmunocompetentes**, cuyas lesiones son :

- Lesión únicas
- Supratentoriales
- +/- edema

El diagnóstico diferencial principal es el **GBM**. El dato que más nos ayuda a diferenciar estas dos lesiones es la **perfusión**. Como ya se ha descrito previamente el linfoma presenta valores de VSCr menor que los encontrados en los GBM, con un valor medio de VSCr que oscila entre 1 y 2 según los artículos, a diferencia del GBM, que suele ser alrededor de 2-4 rCBV . Además los linfomas presentan una curva muy característica con aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base (*mucho leakage*) (2,14,18). (Fig. 17).

La difusión en estos casos no ayuda al diagnóstico diferencial, porque aunque se han descrito que los valores de ADC en el linfoma son más bajos ($ADC < 0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$) que en el GBM, no siempre es tan fácil porque también los GBM pueden ser muy celulares y tener valores muy bajos ADC, similares a los del linfoma (7, 8, 9). (Fig .18).

Imágenes en esta sección:

CLASIFICACIÓN



PRIMARIOS

- **Afectación restringida al SNC**
- 4-12% afectac sistémica oculta
- 1-3% tumores malignos del SNC
- 1% de todos los LNH
- LNH. Fenotipo B.
 - Céls grandes
- <4% Fenotipo de cél T (Burkitt)

SECUNDARIOS

- **Afectación del SNC en el contexto de la afectación sistémica**
- Raro
- <0,5% en LH
- Mayor en los casos de LNH 2-27% en función del grado histológico de agresividad.
- **FdR:** VIH y afectación sistémica extranodal

INMUNOCOMPETENTES



INMUNODEPRIMIDOS

AJNR Am J Neuroradiol 2011
Br J Radiol 2014

Fig. 2: En la imagen se recogen las principales características de los linfomas primarios y secundarios.

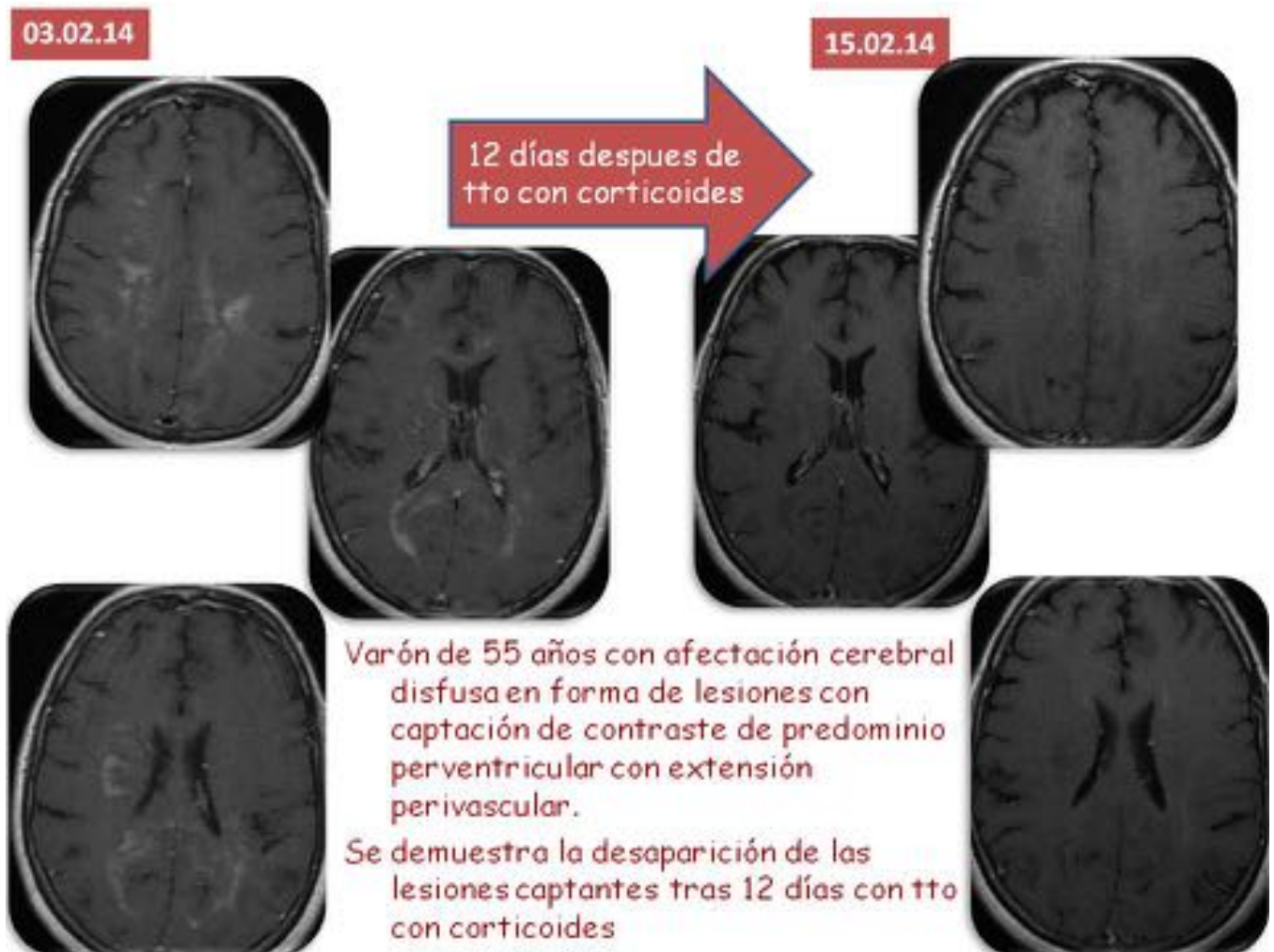


Fig. 3: Ejemplo del efecto de los corticoides.

HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS DE LOS LPSNC

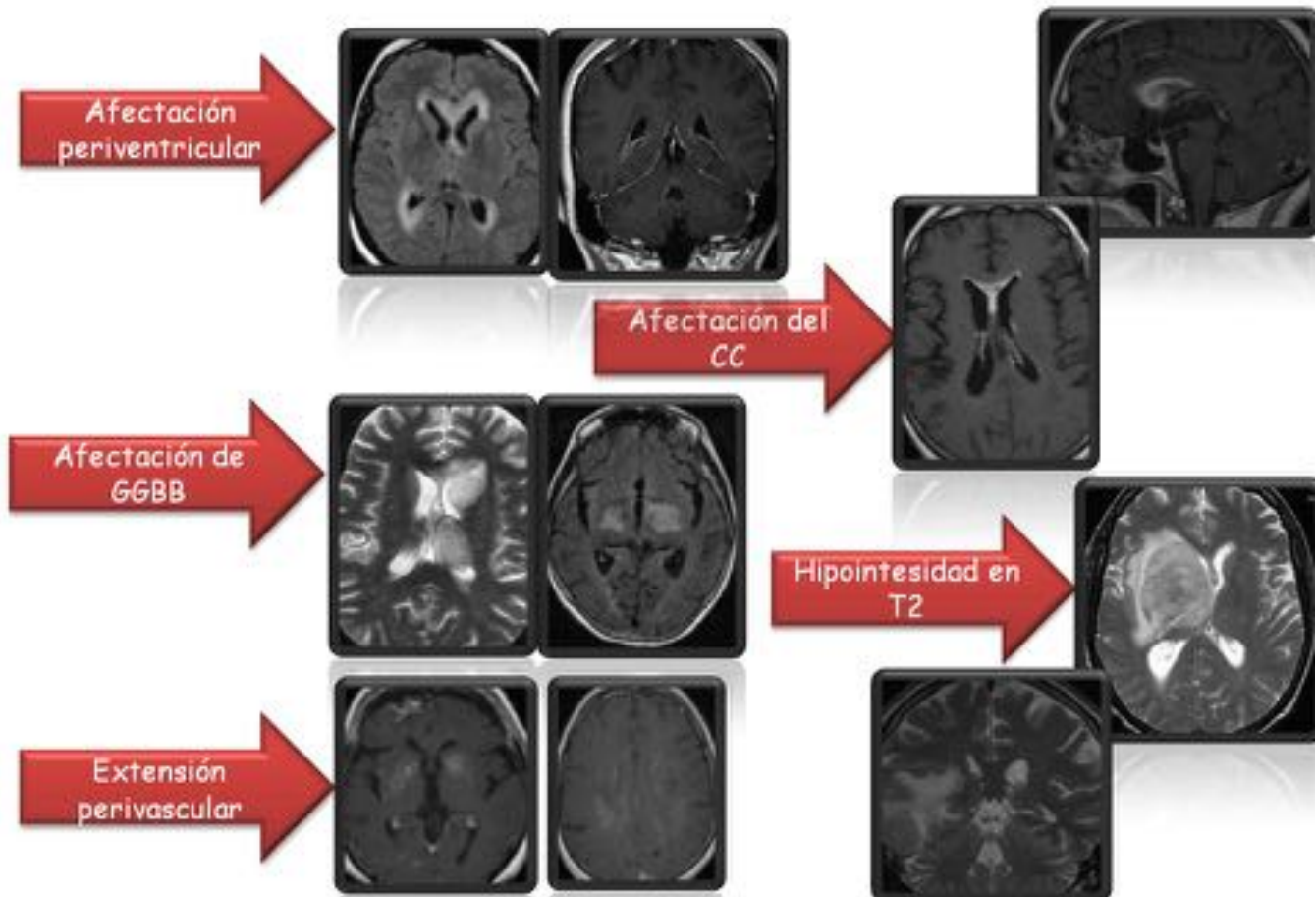
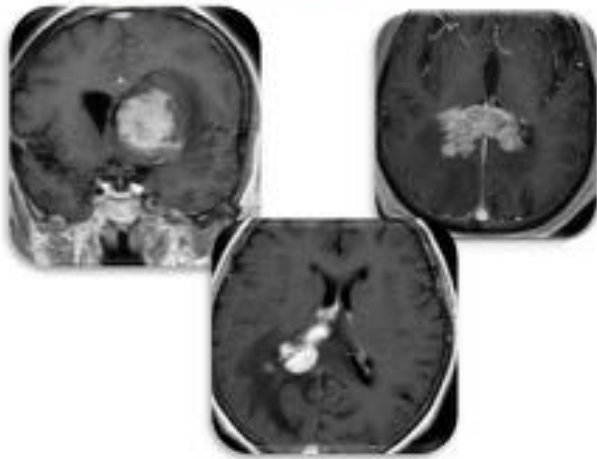


Fig. 4: Características principales en RM de los linfomas primarios del SNC.

HALLAZGOS EN RM

INMUNOCOMPETENTES

- 1/3 masa única ,2/3 multifocal
- Captación intensa y homogénea
- Rara: hemorragia, quístico y calcificaciones.



INMUNODEPRIMIDOS

- Lesiones múltiples y más pequeñas
- Captación anular con componente quístico/necrótico
- Rápido crecimiento

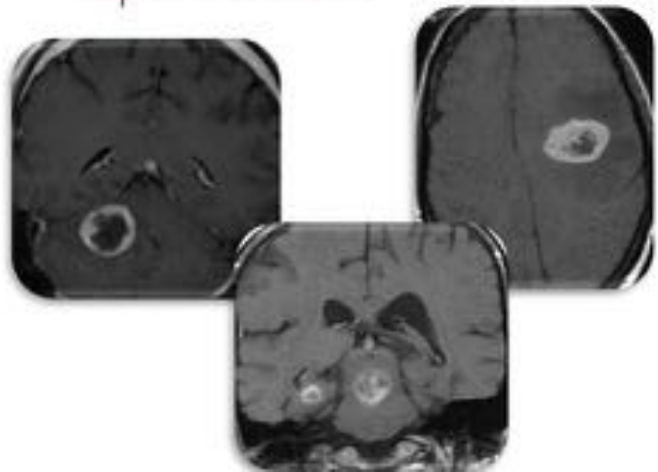


Fig. 5: Hallazgos diferenciales en RM en linfomas en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes.

DIFERENCIAS

- Hipo/Isointensos en T2
- Extensión Subependimaria /angicéntricos
- Rara la hemorragia
- No calcifican (Tto)

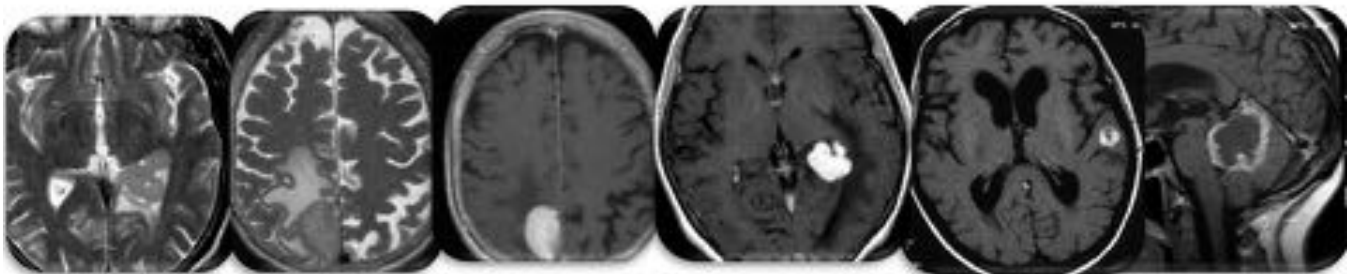
AMBOS

- Masas únicas (60%)
- Rara la necrosis
- Captación intensa y homogénea en 75%
- Menos edema

NO
INMUNODEP

- Multifocales (50%)
- Necrosis central
- Captación heterogénea
 - En anillo 60%
- Más edema

INMUNODEP



Y.Z. Tang et al. Clinical Radiology 66 (2011)

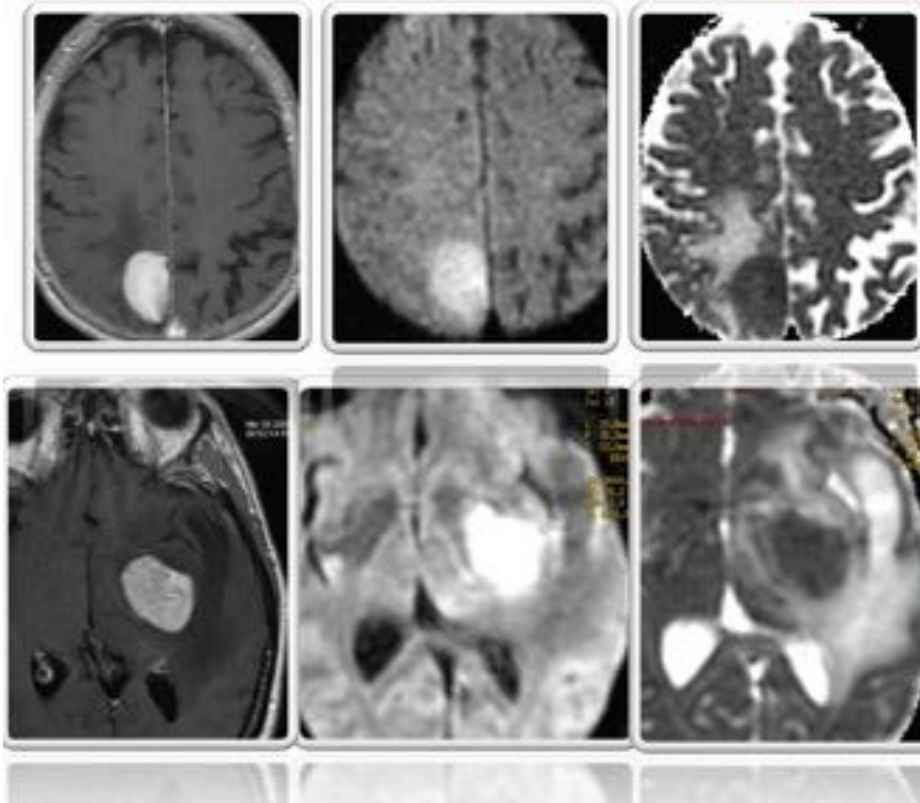
Fig. 6: Diferencias del linfoma en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.

LPSNC DIFUSIÓN

•Hiper celularidad: ↑ ratio nucleo/citoplasma

→ ↑ DIFUSIÓN

→ ↓ ADC



• ADC <0,9 es frec en linfomas
(ADC: $0.71 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{s}$)

Horger M et al AIR
Guo et al Radiology 2002

Valores de CDA predecir el pronóstico:
•ADC 25% < $692 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
•ADC min < $384 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$

Barajas et al. AJNR 2010

Fig. 7: Se muestran dos ejemplos de linfomas cerebrales en los que se ve en secuencias de difusión una intensa restricción, donde se ve una marcada hiperintensidad con valores bajos de ADC, donde se muestra una marcada hipointensidad.

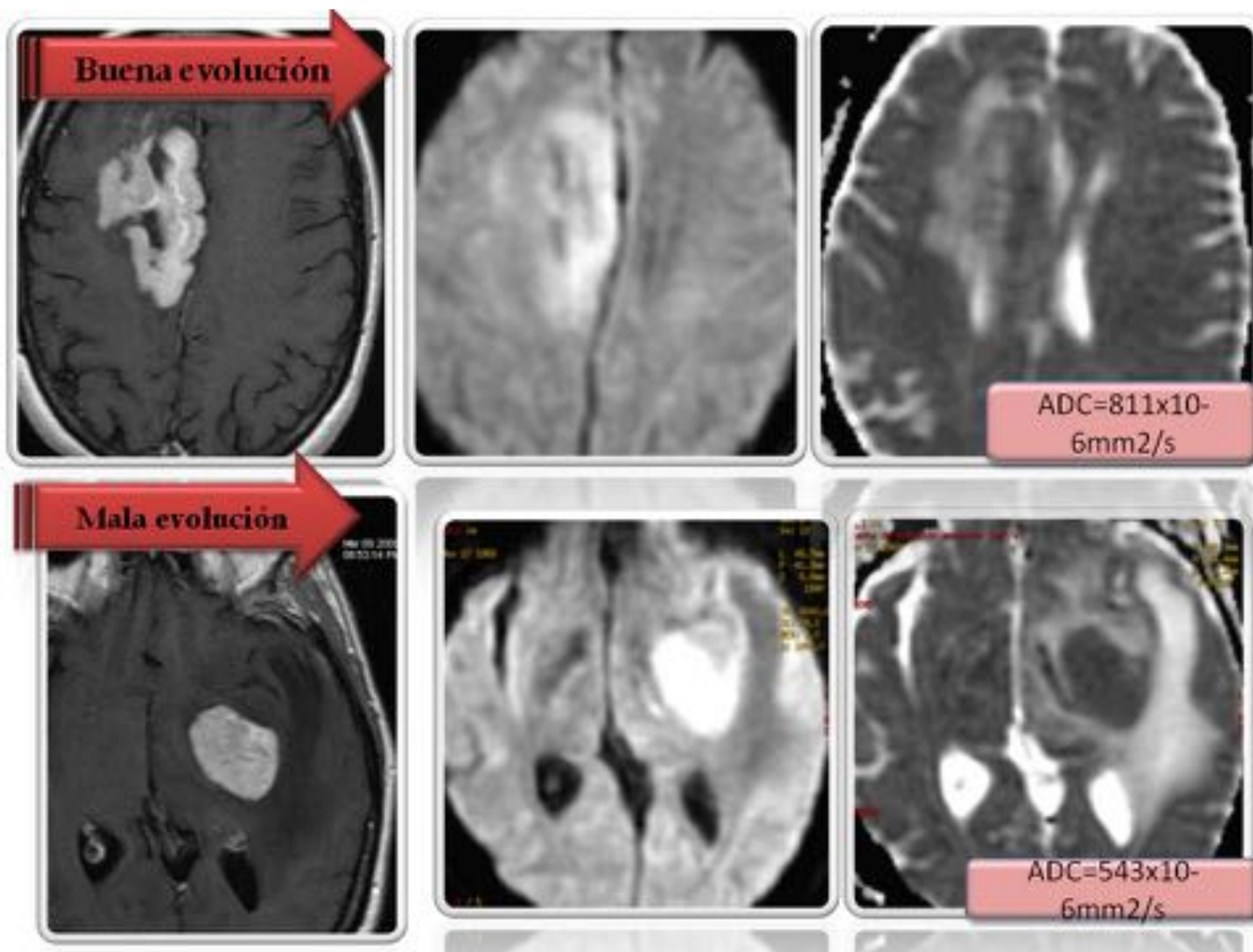


Fig. 8: En la imagen se muestran dos ejemplos de linfoma cerebral. Ambos muestran una restricción de la difusión con bajos valores de ADC. El paciente de arriba (con valores de ADC mayores) tres años después del diagnóstico sigue vivo con buena respuesta al tratamiento, y el paciente de abajo (con valores mas bajos de ADC) falleció a los 8 meses del diagnóstico.

PERFUSIÓN EN LOS LPSNC

- NO NEOVASCULARIZACIÓN

↓ PERFUSIÓN

La perfusión en los linfomas es **baja** (1 - 2 según los artículos)

CURVA CARÁCTERÍSTICA:

- Extravasado del contraste al espacio intersticial
- Aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base
- Efecto de acortamiento del T1
- Infraestima el rVSC

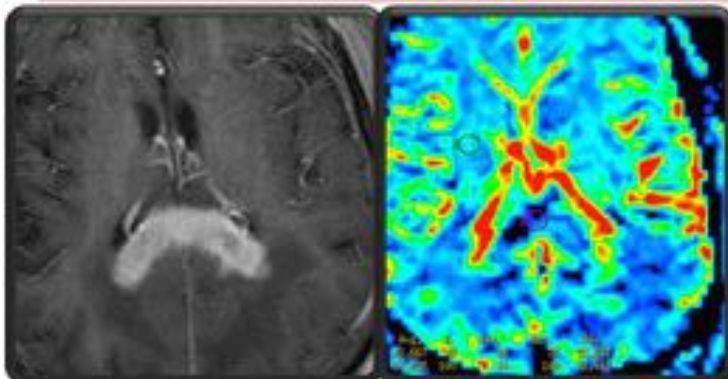
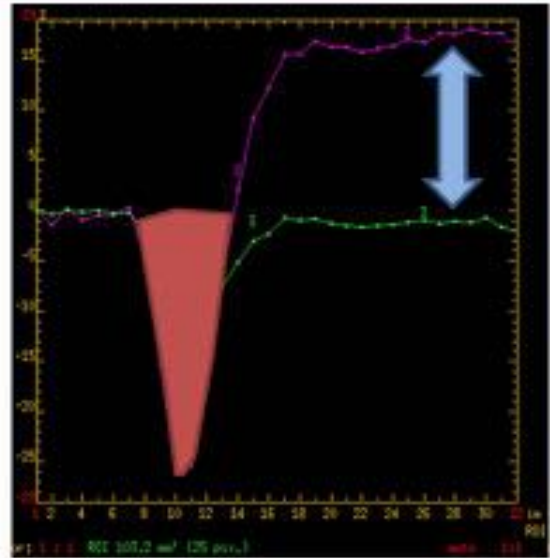


Fig. 9: La perfusión en los Linfomas

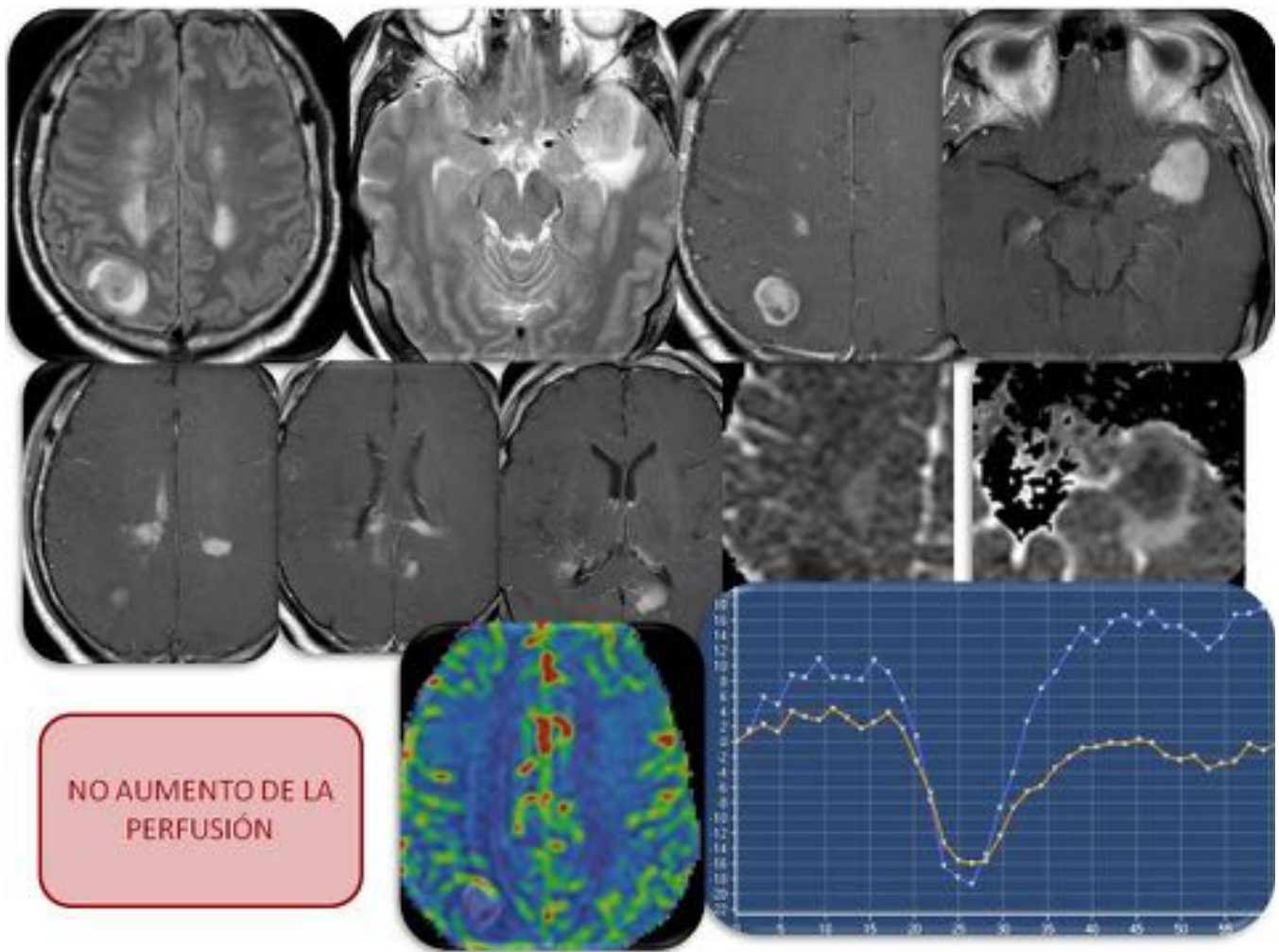


Fig. 10: Se muestra ejemplo de paciente con LPSNC con múltiples lesiones cerebrales con captación de contraste, que muestra en mapas de perfusión una ausencia de aumento de la perfusión, y una curva característica de aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base, debido a un efecto de acortamiento del T1 lo que infraestima el rVSC; típico en los linfomas.

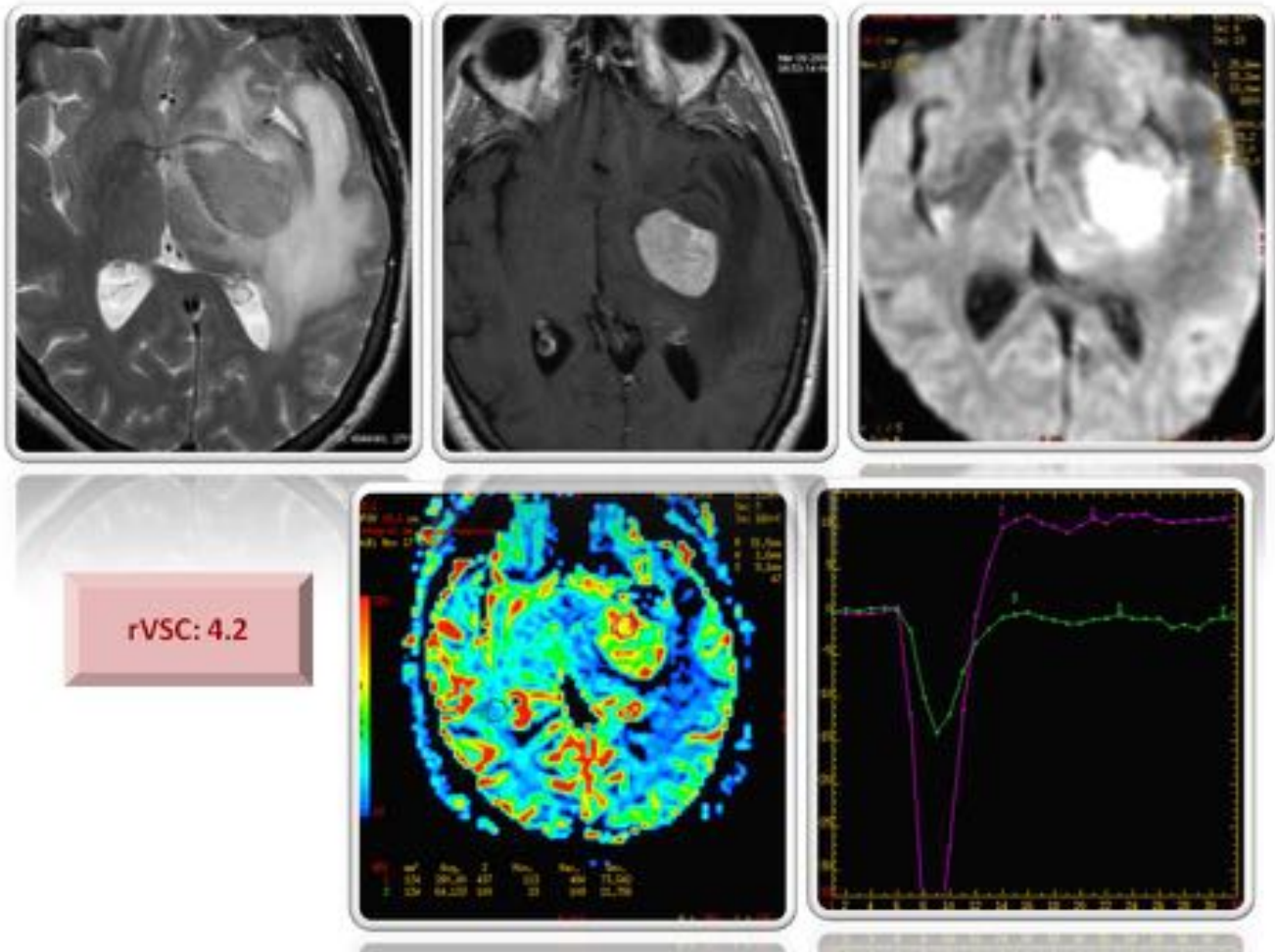


Fig. 11: Se muestra ejemplo de Linfoma con aumento de la perfusión, ya mostrado previamente, que demuestra un aumento de la perfusión en los mapas, con valor de VSCr de 4.2 (aumentado), pero que en las curvas de perfusión se muestra un comportamiento típico en los linfomas con aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base.

ESPECTROSCOPIA

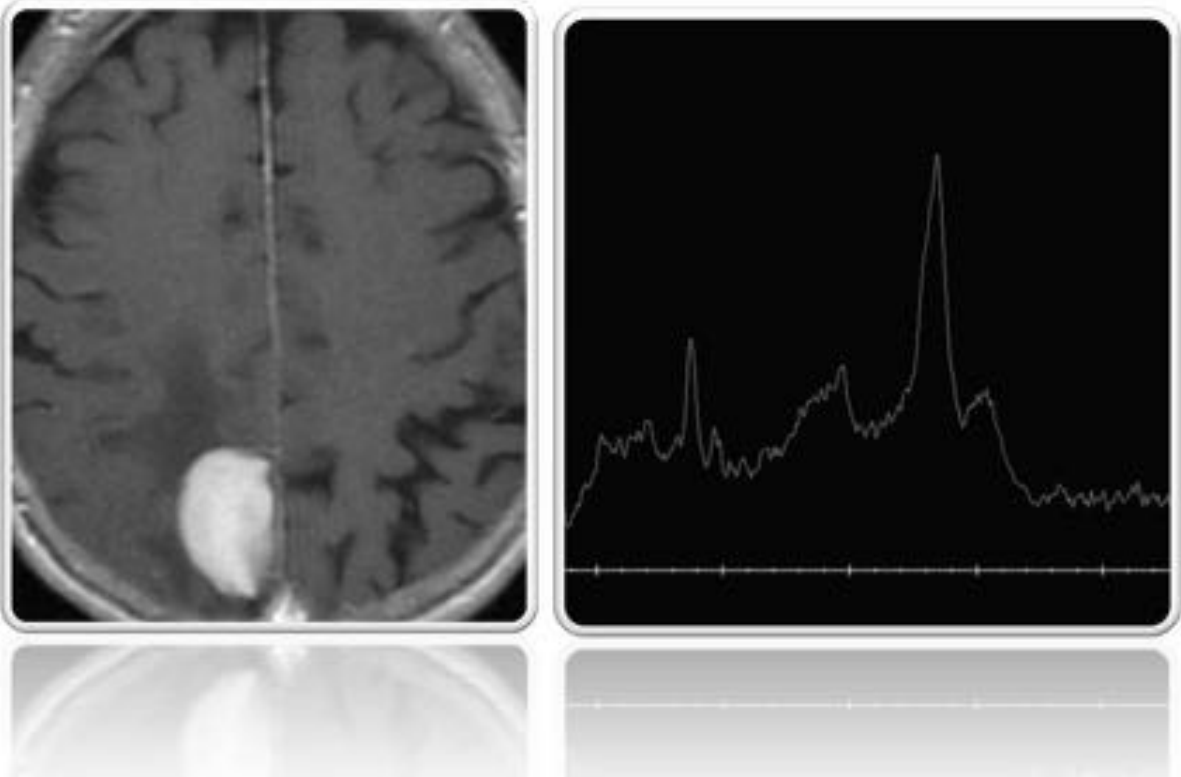


Fig. 12: Ejemplo de linfoma con estudio de espectroscopia univoxel con TE corto (35msg)

PERMEABILIDAD

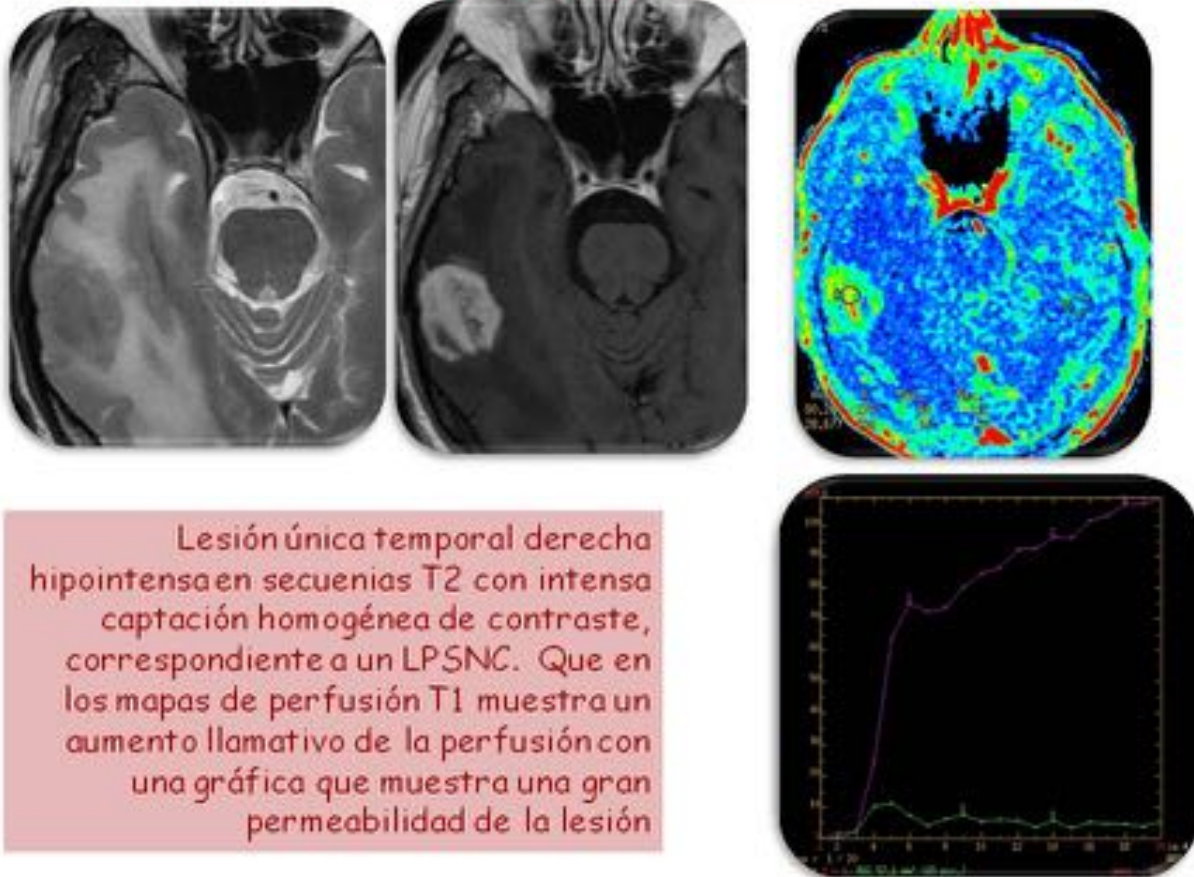


Fig. 13: Comportamiento de los Linfomas en secuencias de Perfusión T1, donde se muestra una alta permeabilidad.

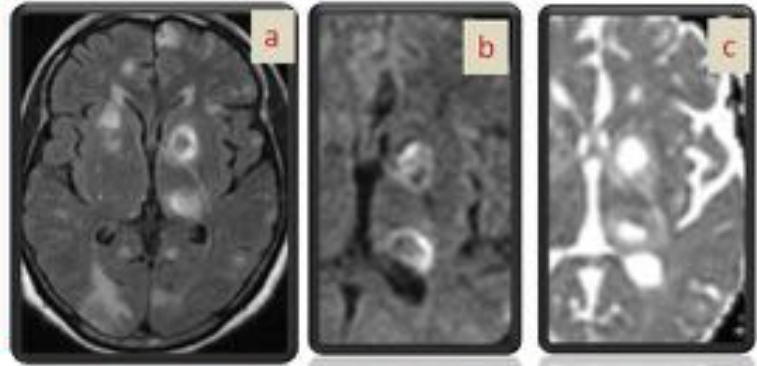
LINFOMA SECUNDARIO



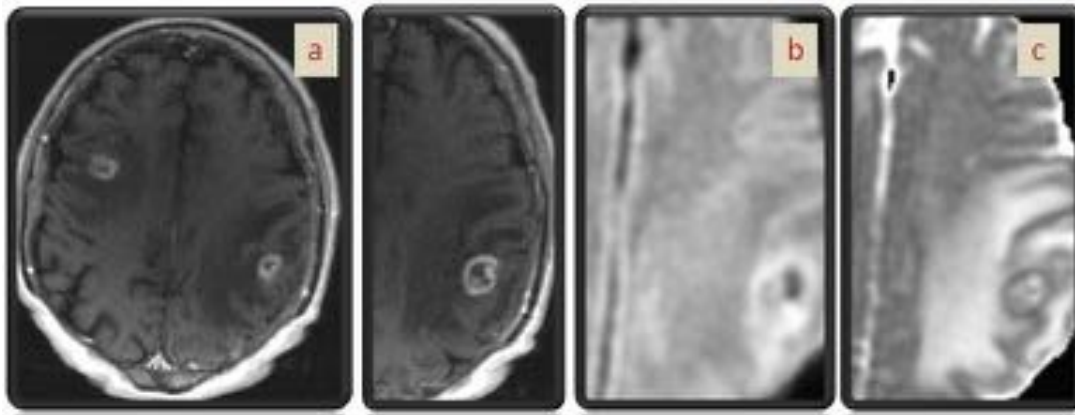
Fig. 14: Ejemplo de LSNC.

CASO A

A: Paciente con lesiones múltiples con captación anular de contraste (a), que en las secuencias de difusión (b) muestran una hiperintensidad de señal anular que no se relaciona con en los mapas de ADC (c) con áreas de restricción. Se trataba de una **toxoplasmosis cerebral**



B: Paciente con lesiones múltiples con captación anular de contraste (a), que en las secuencias de difusión (b) muestran una restricción con un halo hipointenso en los mapas de ADC (c). Se trataba de un **Linfoma cerebral** en paciente VIH.

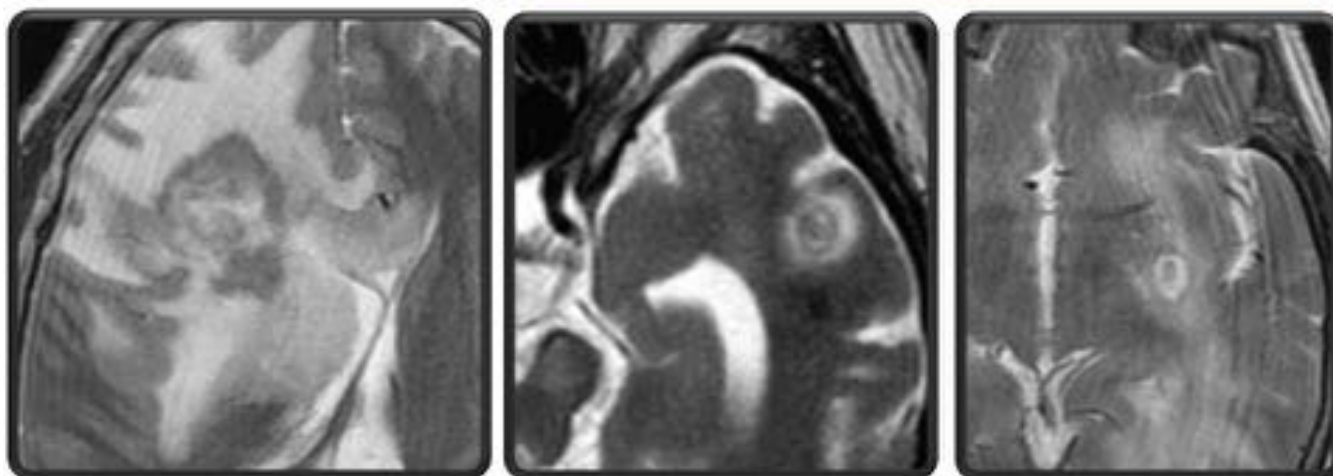


CASO B

Fig. 15: Diagnóstico diferencial del Linfoma cerebral y la Toxoplasmosis, en pacientes inmunodeprimidos con lesiones cerebrales múltiples.

T2W target sign: 3 zonas

NO ESPECÍFICO PARA LA TOXOPLASMOSIS!!!



En las lesiones de toxoplasma que se muestran en estos casos, se muestra el "target sign con 3 zonas" claramente diferenciadas, una zona central hipointensa con un halo exterior hiperintenso y mas externamente un área lineal hipointensa.

*Masamed R. Clinical Radiology (2009)
J. Magn. Reson Imaging 2013*

Fig. 16: Signo del triple halo, característico del Toxoplasma, pero no específico. Se muestran tres ejemplos.

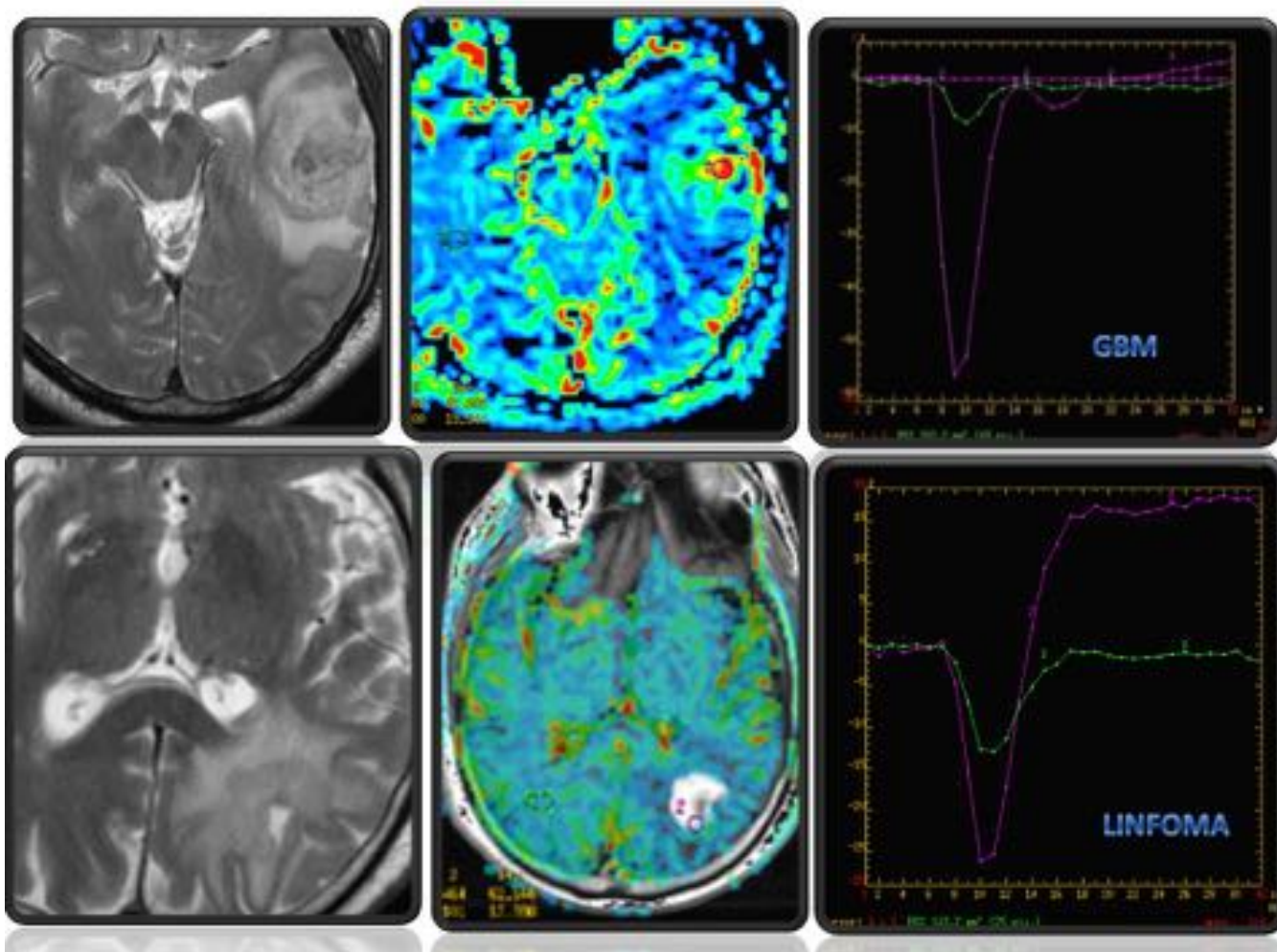


Fig. 17: Diagnóstico diferencial de Linfoma y GBM. La perfusión es la herramienta fundamental para hacer el diagnóstico diferencial entre estos dos tipos de lesiones. Los linfomas suelen tener valores de VSCr de entre 1 y 2, mientras que los valores de VSCr en GBM suele ser mayor, entre 3-4. Además el linfoma suele presentar una curva característica en relación con un gran extravasado del contraste al espacio intersticial lo que da lugar a un aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base.

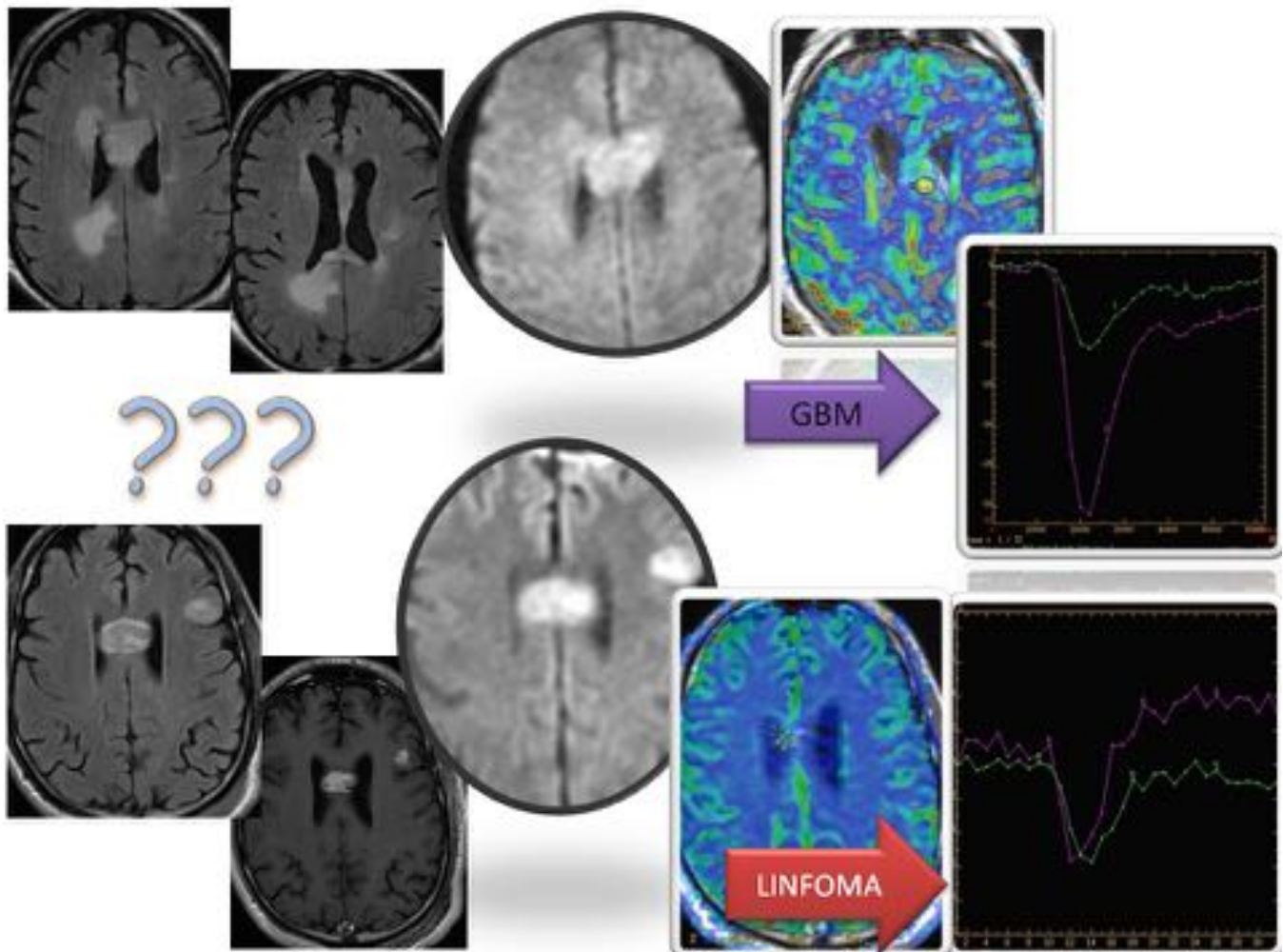


Fig. 18: Diagnóstico diferencial entre Linfoma y GBM. Se muestran dos ejemplos muy similares en secuencias convencionales, con ávida captación de contraste e intensa restricción de la difusión, que únicamente muestran diferencias en secuencias de perfusión.

Conclusiones

- El LPSNC y el LSSNC presentan unos patrones característicos en la RM.
- La presentación de los linfomas en RM en pacientes inmunocompetentes es diferente que en pacientes inmunodeprimidos.
- Hoy en día las técnicas de RM avanzada facilitan el diagnóstico de los linfomas cerebrales y nos permiten diferenciarlos de otro tipo de lesiones cerebrales.
- Importante retirar el tratamiento corticoideo previo a la realización de RM craneal y previo a la biopsia cerebral, ya que ocasiona falsos negativos debido a la alteración celular que produce, dando lugar a una franca mejoría en imagen y clínica de las lesiones.

PARA RECORDAR:

Linfomas en RM convencional:

- Inmunocompetentes: Masas únicas e Hipointensas T2
- Inmunodeprimidos: Múltiples
- Secundarios: Leptomeníngeo

Linfomas en RM avanzada:

- **DWI:** Restringida la difusión
- **RM-Perfusión:** Hipoperfusión
- **ADC y rCBV** valor sinérgico en el pronóstico
- **Espectroscopia:** Aumento de lípidos en la porción sólida
- **Permeabilidad:** Alta

Bibliografía / Referencias

BIBLIOGRAFÍA:

1. Imaging of primary central nervous system lymphoma. Y.Z. Tang et al. Clinical Radiology 2011; 66: 768-777.
2. Central Nervous System Lymphoma:Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging. I.S. Haldorsen et al. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32:984–92.
3. Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. S Partovi et al. Br J Radiol 2014;87:20130684.
4. Primary Central Nervous System Lymphoma. Nimish A et al.Semin Radiat Oncol 2007; 17:223-229.
5. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: A retrospective review of MRI features. Tom Sutherland et al. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2012; 56: 295–301.
6. Atypical Imaging Features of Epstein-Barr Virus–Positive Primary Central Nervous System Lymphomas in Patients without AIDS. H.Y. Lee et al.AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34:1562–67.
7. Horger M, Fenchel M, Nagele T, et al. Water diffusivity: comparison of primary CNS lymphoma and astrocytic tumour in infiltrating the corpus callosum. AJR Am J Roentgenol 2009;193:1384-7.
8. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. Radiology 2002;224:177-83.
9. Diffusion-Weighted MR Imaging Derived Apparent Diffusion Coefficient Is Predictive of Clinical Outcome in Primary Central Nervous System Lymphoma. R.F. Barajas et al. AJNR Am J Neuroradiol 2010;131:60–66.
10. Combined Diffusion and Perfusion MR Imaging as Biomarkers of Prognosis in Immunocompetent Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma. F.E. Valles et al. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34:35–40 .
11. Central Nervous System Lymphoma Characterization by Diffusion-Weighted Imaging and MR Spectroscopy T. Thomas Zacharia et al. J Neuroimaging 2008;18:411-417.
12. Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy. Sophie Taillibert et al. J Neurooncol 2008; 86:225–229.
13. Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma.J. J. Raizer et al. Journal of Neuro-Oncology 2005 71: 173–180.

14. Evaluation of Microvascular Permeability with Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Differentiation of Primary CNS Lymphoma and Glioblastoma: Radiologic-Pathologic Correlation. P. Kickingereder et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35:1503–08.
15. Parenchymal lymphoma of the brain on initial MR imaging: A comparative study between primary and secondary brain lymphoma. E. Senocak et al. *European Journal of Radiology* 2011; 79: 288–294.
16. Differentiation of Toxoplasmosis and Lymphoma in AIDS Patients by Using apparent Diffusion Coefficients. Daniel L. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:633–637.
17. Cerebral Toxoplasmosis: case review and description of a new imaging sign. R. Masamda et al. *Clinical Radiology* 2009; 64,560-563.
18. Differentiation of Primary Central Nervous System Lymphomas and Glioblastomas: Comparisons of Diagnostic Performance of Dynamic susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging without and with Contrast-Leakage Correction. C.H. Toh, K et al. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34:1145–49.