



Диффузионно-куртозисная МРТ в оценке Ki-67/MIB-1 LI глиальных опухолей

Пронин И.Н., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Горяйнов С.А., Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Потапов А.А.

ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Diffusionkurtosis MRI in assesment of Ki-67/MIB-1 LI in Gliomas

Pronin I.N., Tonoyan A.S., Shults E.I., Fadeeva L.M., Zakharova N.E., Goryainov S.A., Bykanov A.E., Pitskhelauri D.I., Potapov A.A.

N.N. Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить корреляцию Ki-67/MIB-1 LI и степень злокачественности глиом головного мозга с параметрами диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ) в опухоли.

Материал и методы. В исследование включено 84 пациента с супратенториальными глиомами головного мозга (35 глиом низкой, 20 глиом III и 29 глиом IV степени злокачественности). Оценена корреляционная связь абсолютных и нормализованных параметров диффузионного тензора (средняя, аксиальная и радиальная диффузия (MD, AD, RD), фракционной и относительной анизотропии (FA и RA)), диффузионного куртозиса (средний, аксиальный и радиальный куртозис (МК, АК, РК), куртозисной анизотропии (КА)) с Ki-67/MIB-1 LI и степенью злокачественности глиом в их наиболее злокачественных участках ($p < 0,05$, коэффициент Спирмена).

Результаты. Параметры ДК-МРТ показали статистически значимую корреляцию с Ki-67/MIB-1 LI и степенью злокачественности глиом. Наличие олигодендроглиального компонента в глиомах (в олигодендроглиомах (ОлДГ) и олигоастроцитомах (ОлАСЦ)) не повлияло на корреляцию параметров ДК-МРТ с Ki-67/MIB-1 LI, однако повлияло на корреляцию параметров ДК-МРТ со степенью злокачественности глиом. При изучении корреляции параметров ДК-МРТ с Ki-67/MIB-1 LI у глиом grade IV максимальная корреляция была найдена у нормализованной куртозисной анизотропии.

Заключение. ДК-МРТ показала высокую чувствительность в выявлении структурных изменений в глиомах, которые наблюдаются при изменении степени злокачественности и Ki-67/MIB-1 LI опухоли. Параметры ДК-МРТ зависят от степени злокачественности Ki-67/MIB-1 LI глиом. Наличие олигодендроглиального компонента в глиомах не влияет на корреляцию параметров ДК-МРТ с Ki-67/MIB-1 LI, однако влияет на корреляцию параметров ДК-МРТ со степенью злокачественности глиом. Комплексный анализ параметров ДК-МРТ в глио-

мах с учетом степени злокачественности, Ki-67/MIB-1 LI и наличия олигодендроглиального компонента в опухоли, проведенный в нашей работе, позволил углубленно изучить параметры ДК-МРТ при различных патологических процессах, развивающихся в опухоли.

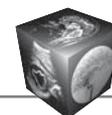
Ключевые слова: диффузионный тензор, диффузионный куртозис, глиома, злокачественность.

Purpose: to assess correlation between Ki-67/MIB-1 LI and WHO grade brain gliomas and parameters of diffusion kurtosis MRI (DK-MRI) in the tumor.

Patients and methods. The study includes 84 patients with supratentorial brain gliomas (35 gliomas with low grade malignancy, 20 gliomas with the 3-rd grade and 29 gliomas with the 4-th grade of malignancy). The study appraised correlation links between absolute and normalized parameters of diffusion tensor (mean, axial and radial (MD, AD, RD), fractional and relative anisotropy (FA and RA) and diffusion kurtosis (mean, axial and radial (МК, АК, РК), kurtosis anisotropy (КА)) with Ki-67/MIB-1 LI and WHO glioma grade in the most malignant regions ($p < 0.05$, Spirman coefficient).

Results. DK-MRI parameters showed statistically significant correlation with Ki-67/MIB-1 LI and WHO glioma grades. Presence of oligodendrogloma (ODG) component in gliomas and oligoastrocytomas (OASs) did not affect the correlation between DK-MRI parameters and Ki-67/MIB-1 LI. However it affected correlation between DK-MRI parameters and WHO glioma grades. When studying correlation between parameters of DK-MRI and Ki-67/MIB-1 LI in IV grade gliomas maximum correlation was detected in case of normalised kurtosis anisotropy (KA).

Conclusion. DK-MRI proved high sensitivity in detecting structural changes in gliomas, which are observed when WHO grade and Ki-67/MIB-1 LI tumors change. DK-MRI parameters depend on WHO grade and Ki-67/MIB-1 LI gliomas. Presence of oligodendrogloma component in gliomas does not affect the correlation between DK-MRI parameters



and Ki-67/MIB-1 LI, but affect the correlation between DK-MRI parameters and WHO glioma grade. Complex analysis of DK-MRI parameters in gliomas with due account for WHO glioma grade, Ki-67/MIB-1 LI and presence of oligodendroglioma component in the tumor carried out in our study made it possible to study in depth the dynamics of DK-MRI parameters during various pathological processes developing in the tumor.

Key words: diffusion tensor, diffusion kurtosis, glioma, malignancy grade.

Введение

По разным оценкам глиальные опухоли составляют более 50% всех первичных опухолей головного мозга у взрослых. Пересмотренная ВОЗ классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) от 2016 г. позволяет прогнозировать биологическую активность новообразований на основе не только гистологических, но также дополнительных генетических маркеров, по-прежнему разделяя глиомы на ЦНС на 4 группы согласно их степени злокачественности [1]. Пролиферативная активность глиом, как и степень их злокачественности, локализация, размеры и распространенность опухоли, радикальность ее хирургического удаления, а также возраст и неврологический статус пациента, крайне важны в прогнозе заболевания и выживаемости [1]. На сегодняшний день разработано несколько методов оценки пролиферативной активности опухо-

лей [2, 3], среди которых определение индекса маркирования Ki-67/MIB-1 (Ki-67/MIB-1 LI) является наиболее достоверным и самым распространенным методом оценки митотической активности [4]. Классификация глиом и диагностика Ki-67/MIB-1 LI главным образом основаны на гистологических и иммуногистохимических признаках опухоли, таких как ядерный атипизм, пролиферация эндотелиальных клеток сосудов, митотическая активность и наличие некроза. При том, что гистопатологическое исследование ткани является основополагающим моментом в постановке окончательного диагноза, для получения материала требуется получение образца ткани в ходе выполнения инвазивных манипуляций, например проведение оперативного вмешательства или стереотаксической биопсии. Кроме того, полученный при хирургическом удалении опухоли материал не всегда соответствует наиболее злокачественным участкам новообразования, так как структура большинства глиом, особенно злокачественных, исключительно гетерогенна. Стереотаксическая биопсия (выполняемая чаще всего на основе КТ) также не всегда способна достичь достаточного количества адекватного с точки зрения анапластической трансформации биопсийного материала, так как используется, как правило, одна траектория, при учете низкой чувствительности КТ-изображений (даже с контрастированием) при выборе мишени.

Для корреспонденции: Шульц Евгений Игоревич – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16. Отделение рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ. Тел.: +7-916-607-36-95. E-mail: eshulsts@nsi.ru

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, заместитель директора ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Тоноян Арам Сергеевич** – младший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Шульц Евгений Игоревич** – врач-рентгенолог отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Фадеева Людмила Михайловна** – ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Захарова Наталья Евгеньевна** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Горяйнов Сергей Алексеевич** – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения нейроонкологии ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Быканов Андрей Егорович** – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения нейроонкологии ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Пицхелаури Давид Ильич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением нейроонкологии ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва; **Потапов Александр Александрович** – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГАУ “Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва.

Contact: Shulsts Evgeny Igorevich – 125047 Moscow, Russia, 4-ya Tverskaya-Yamskaya str., 16. Burdenko Neurosurgery Institute, Neuroradiology department. Phone: +7-916-607-36-95. E-mail: eshulsts@nsi.ru

Pronin Igor Nikolaevich – academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Tonoyan Aram Sergeevich** – neuroradiologist of the Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Shulsts Evgeniy Igorevich** – neuroradiologist of the Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Fadeeva Ljudmila Mihaylovna** – engineer of the Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Zakharova Natalya Evgenevna** – doct. of med. sci., Leading Research Fellow of the Department of Neuroradiology, of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Goryajnov Sergey Alekseevich** – cand. of med. sci., Neurosurgeon of the Department of Neurooncology of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Bykanov Andrey Egorovich** – cand. of med. sci., Neurosurgeon of the Department of Neurooncology of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Pitskhelauri David Ilich** – professor, Head of Neurooncology Department of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow; **Potapov Aleksandr Aleksandrovich** – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow.



Поэтому одним из наиболее важных аспектов современной диагностики являются анализ и применение новых неинвазивных методов в предоперационной оценке степени злокачественности опухоли, с тем чтобы избежать ошибок при взятии материала для гистологического исследования как во время прямой хирургии, так и в ходе проведения стереотаксической биопсии.

Обзор большого количества работ показывает статистически значимое повышение Ki-67/MIB-1 LI с увеличением степени злокачественности астроцитом головного мозга. Принято считать, что при значениях Ki-67/MIB-1 LI выше 10% для астроцитарных опухолей характерен высокий потенциал злокачественности [5]. Показана также статистически значимая корреляция Ki-67/MIB-1 LI с прогнозом, выживаемостью и рецидивом опухоли [5–8]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, Ki-67/MIB-1 LI является более важным маркером в прогнозировании глиом, чем сама степень злокачественности [8, 9].

Стандартная МРТ с внутривенным (в/в) контрастированием демонстрируют хорошую корреляцию с Ki-67/MIB-1 LI: для глиом, накапливающих контрастный препарат, характерны средние значения Ki-67/MIB-1 LI до 8,1%, в то время как для опухолей без контрастного усиления – около 2,0% ($p = 0,0007$) [10]. Тем не менее, по мнению тех же авторов, возможности стандартной МРТ в определении Ki-67/MIB-1 LI ограничены.

В литературе опубликованы работы, посвященные применению диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ) в диагностике степени злокачественности глиом [11–15], ДТИ в диагностике Ki-67/MIB-1 LI глиом [7, 16–24], DKI в диагностике Ki-67/MIB-1 LI глиом [25, 26]. По нашему предположению, значения параметров DKI и ДТИ в глиомах зависят не только от Ki-67/MIB-1 LI, но также от степени злокачественности и олигодендроглиального компонента опухоли. В перечисленных выше работах [25, 26] данный фактор не учитывался, и авторы оценивали связь параметров DKI с Ki-67/MIB-1 LI глиом, не учитывая в группе пациентов наличие глиом разной степени злокачественности и олигодендроглиальных опухолей. Эти факторы снижают достоверность корреляции DKI с Ki-67/MIB-1 LI глиом. Представленная статья является первой работой, где в отличие от уже опубликованных работ, проведена:

- корреляции Ki-67/MIB-1 LI и степени злокачественности глиом с параметрами ДК-МРТ в опухоли с учетом олигодендроглиального компонента (в олигодендроглиомах (ОлДГ) и олигоастроцитомах (ОлАСЦ));

- корреляция Ki-67/MIB-1 LI глиом с параметрами ДК-МРТ только у глиом-IV (для исключения воздействия степени злокачественности на значения параметров ДК-МРТ).

Материал и методы

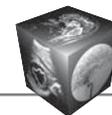
В исследование вошло 84 пациента с супратенториально расположенными глиомами. Диагностику и лечение всех пациентов проводили в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

Все глиомы были первично выявленные, без предшествующей хирургической, лучевой или химиотерапии. Всем пациентам было проведено хирургическое удаление опухоли или стереотаксическая биопсия через 1–2 нед после проведения ДК-МРТ. Во всех случаях диагноз, степень злокачественности и Ki-67/MIB-1 LI глиом были подтверждены иммуногистохимическим исследованием.

Согласно общепринятому подходу, в рамках проведенной работы глиомы III степени (глиомы-III) и глиомы IV степени злокачественности (глиомы-IV) были объединены в глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ), а глиомы II степени (глиомы-II) и глиомы I степени злокачественности (глиомы-I) – в глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ).

В исследование было включено 49 пациента с ГВСЗ (29 глиом-IV и 20 глиом-III) и 35 пациентов с ГНСЗ (32 глиом-II и 3 глиомы-I). Глиомы-IV состояли из 28 глиобластом и 1 глиосаркомы. Глиомы-III включали 15 анапластических астроцитом, 1 анапластическую олигодендроглиому (анОлДГ) и 4 анапластических олигоастроцитомы (анОлАСЦ). Глиомы-II состояли из 23 диффузных астроцитом, 7 ОлАСЦ и 2 ОлДГ. Глиомы-I включали 1 папиллярную глионейральную опухоль, 1 субэпендимарную гигантоклеточную астроцитому и 1 пациента с дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью. Количество мужчин в группе пациентов составило 47, количество женщин – 37; возраст пациентов был в пределах 18–59 лет (средний возраст для ГВСЗ составил $43,8 \pm 14,7$ года, для ГНСЗ – $37,7 \pm 9,6$ года).

Всем пациентам ДК-МРТ проводили на МР-томографе с магнитной индукцией 3,0 Тл, с применением импульсной последовательности эхо-планарное спиновое эхо (SE-EPI), использованием 3 значений фактора диффузии b (0, 1000 и 2500 с/мм²) и 60 направлений диффузионных градиентов для каждого отличного от 0 b -фактора. Для исследования были выбраны следующие значения приведенных ниже параметров: время TR 10 000 мс, время TE 103,4 мс, FOV 240 × 240 мм, матрица изображения 80 × 80 с последующей интерполя-



цией до 256×256 , толщина срезов 3 мм, расстояние между срезами 0 мм, NEX = 1, плоскость сканирования – аксиальная. Время ДК-МРТ составило 22 мин. Дополнительно получены анатомические изображения в аксиальной плоскости, состоящие из T2ВИ (время TR 4300 мс, время TE 85 мс, турбофактор 21, FOV 240×240 мм, матрица изображения 512×512 , толщина срезов 3 мм, расстояние между срезами 0 мм, NEX = 2) и T2-FLAIR ВИ (время TR 9500 мс, время TE 120 мс, время TI 2250 мс, FOV 240×240 мм, матрица изображения 352×325 , толщина срезов 5 мм, расстояние между срезами 0 мм, NEX = 1), полученных до внутривенного контрастирования, и T1ВИ (время TR 875 мс, время TE 85 мс, FOV 240×240 мм, матрица изображения 384×384 , толщина срезов 3 мм, расстояние между срезами 0 мм, NEX = 2), полученных до и после в/в введения Gd-содержащего контрастного вещества в стандартной дозировке. ДК-МРТ проводили до введения контрастного вещества.

Перед тем как приступить к обработке показателей ДК-МРТ, данные диффузии были скорректированы для устранения вихретокового искажения и движения головы, используя программу FSL [27–29]. Направления градиента диффузии были скорректированы соответствующим образом с использованием собственных Matlab скриптов [30] (Matlab, The Math Works, Natick, MA, USA). Фоновый шум был снижен с помощью метода силовых изображений [31, 32]. Полученные параметры ДК-МРТ оценивали согласно данным выработанной ранее методики анализа [33] на основе программы Explore DTI [34]: средняя диффузия (СД), аксиальная диффузия (АД), радиальная диффузия (РД), фракционная анизотропия (ФА), относительная анизотропия (ОА), средний куртозис (СК), аксиальный куртозис (АК), радиальный куртозис (РК), куртозисная анизотропия (КА). Для того чтобы нивелировать возможность необъективности в оценке параметров ДК-МРТ, нами дополнительно использовали подход REKINDL [35].

Зоны интереса выбирались вручную опытным нейрорентгенологом на картах СК в области солидного участка опухоли (рис. 1) и в зоне контралатерального нормального белого вещества (КНБВ) с помощью ITK-SNAP [36] (<http://www.itksnap.org>), учитывая данные анатомических МР-томограмм. После этого зоны интереса автоматически перемещались на карты всех остальных диффузионных параметров. Кистозные и некротические компоненты опухоли, а также перитуморальный отек были исключены из зон интереса.

Известно, что с течением времени большая часть глиом имеет тенденцию к малигнизации

[37]. Большинство глиальных новообразований представляют собой неоднородную структуру и одновременно включают области разной степени злокачественности. Истинная степень злокачественности опухоли в патоморфологии определяется по участку опухоли с максимальной малигнизацией. Исходя из этого, в нашем исследовании в зоны интереса включали только участки опухоли с максимальными значениями СК (см. рис. 1), что согласно нашим предположениям соответствовало участкам опухоли с максимальной злокачественностью. В зоны интереса не были включены зоны опухолевой инфильтрации, содержащие мозговую ткань, которые могли повышать значения куртозиса и анизотропии и уменьшить значения диффузии в опухоли [14] (рис. 2).

Куртозисные и тензорные параметры тканей и структур мозга изменяются в зависимости от локализации в мозге, возраста и даже пола пациента [38–43]. С целью преодоления указанных индивидуальных особенностей проводилась нормализация диффузионных параметров опухоли к соответствующим параметрам КНБВ следующим образом: нормализованный

$$СК = СК (\text{опухоли}) / СК (\text{КНБВ}),$$

и так для каждого параметра соответственно (см. рис. 1, в).

В процессе исследования были выполнены следующие задачи:

1. Исследование корреляции Ki-67/MIB-1 LI глиом с их абсолютными и нормализованными диффузионными параметрами. Корреляцию проводили:

- а) в группе со всеми глиомами;
- б) в группе глиом, не включающих ОлДГ, ОлАСЦ, аОлДГ, аОлАСЦ;
- с) у глиом IV степени злокачественности.

2. Исследование корреляции степени злокачественности глиом с их абсолютными и нормализованными диффузионными параметрами. Корреляцию проводили:

- а) в группе со всеми глиомами;
- б) в группе глиом, не включающих ОлДГ, ОлАСЦ, аОлДГ, аОлАСЦ.

Во всех случаях были применены коэффициент корреляции Спирмена и порог статистической значимости $p < 0,05$. Согласно общепринятым математическим стандартам, корреляция считалась очень слабой при значениях $0 < |r| \leq 0,2$, слабой при значениях $0,2 < |r| \leq 0,5$, средней при значениях $0,5 < |r| \leq 0,7$, сильной при значениях $0,7 < |r| \leq 0,9$, очень сильной при значениях $0,9 < |r| \leq 1$.

Иммуногистохимическое исследование было проведено с использованием моноклональных ан-

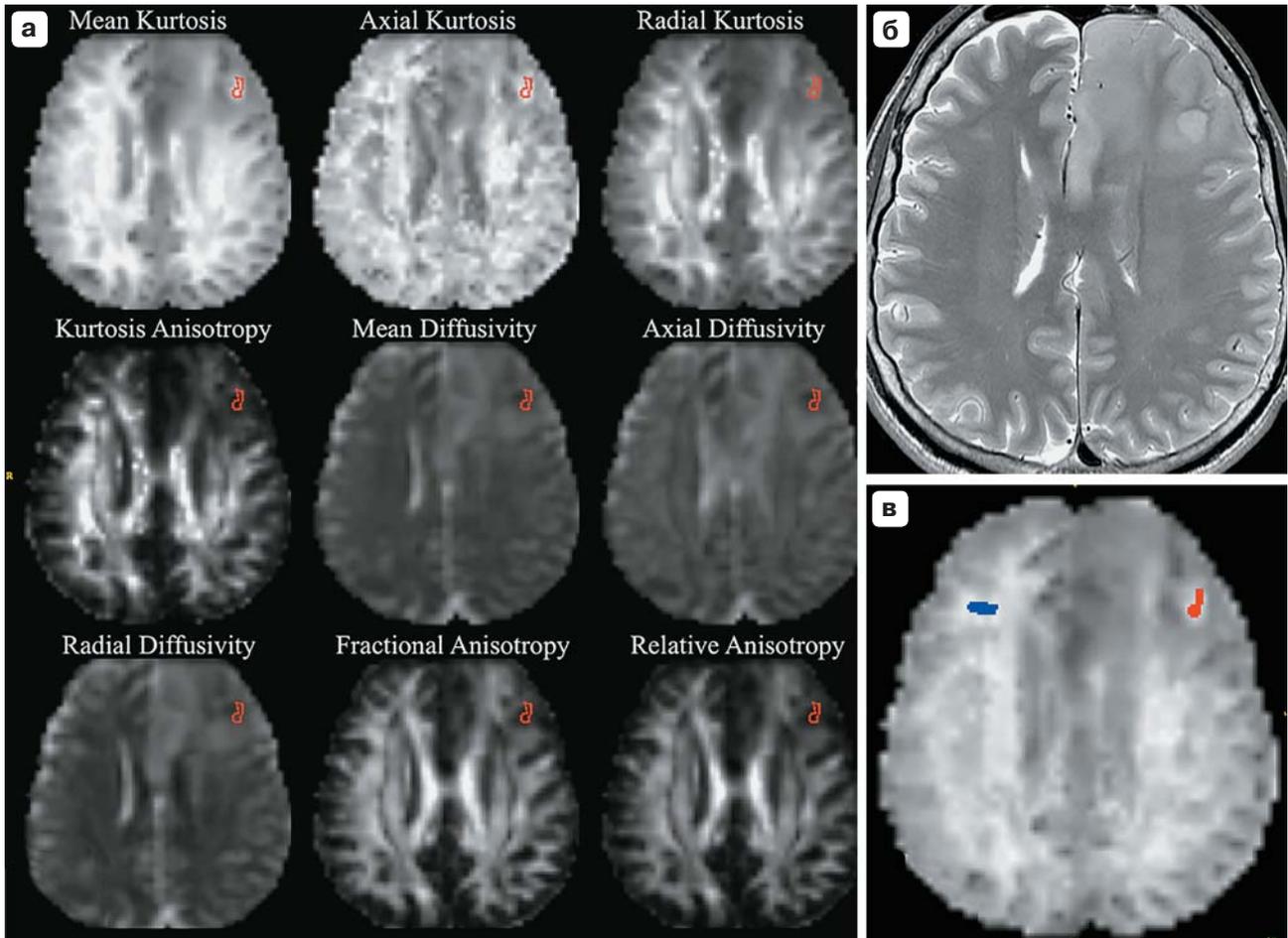
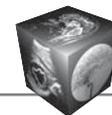


Рис. 1. МР-изображения анапластической астроцитомы левой лобной доли (WHO grade III). а – шкала измерений ДК-МРТ; б – Т2ВИ; в – зоны интереса в опухоли (красный) и в белом веществе на контралатеральной стороне (синий) на картах СК. Зона интереса включает в себя участок опухоли с максимальными значениями СК, которая соответствует максимальной злокачественности (а, в).



Рис 2. МР-изображение диффузной астроцитомы II степени злокачественности на Т2ВИ. Участки опухоли, содержащие остатки мозговой ткани, не включены в зону интереса (указано стрелками), поскольку они могут повысить значения куртозиса и анизотропии и уменьшить значения диффузии.



тител Mouse Anti-Human Ki-67 clon MIB-1 RTU Dako Denmark.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в основном с использованием полуавтоматического иммуностейнера Dako Autostainer Link 48 согласно протоколу, рекомендуемому производителем прибора, в редких случаях вручную.

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ нейрохирургии. У всех пациентов, вошедших в исследование, было взято письменное согласие на проведение диагностических манипуляций.

Результаты

С увеличением пролиферативной активности глиом отмечалось увеличение значений куртозиса (СК, АК, РК) и куртозисной анизотропии (КА, ФА, РА) и уменьшение значений диффузии (СД, АД, РД).

Результаты корреляции Ki-67/MIB-1 LI глиом с их куртозисными и тензорными параметрами в группе со всеми глиомами приведены в табл. 1. В этой группе максимальная корреляция Ki-67/MIB-1 LI была найдена с нормализованным РК ($r = 0,686015$, $p = 0,000001$).

Результаты корреляции Ki-67/MIB-1 LI глиом с их диффузионными параметрами в группе глиом без ОлДГ, ОлАСЦ, аНОлДГ, аНОлАСЦ приведены в табл. 2. В этой группе максимальная корреляция Ki-67/MIB-1 LI была найдена с нормализованными РК ($r = 0,666269$, $p = 0,000001$) и PD ($r = -0,666379$, $p = 0,000001$).

Результаты корреляции Ki-67/MIB-1 LI глиом с их диффузионными параметрами в группе глиом IV степени злокачественности приведены в табл. 3. В этой группе максимальная корреляция Ki-67/MIB-1 LI была найдена с нормализованной КА ($r = 0,755126$, $p = 0,000834$).

Согласно нашим данным, с увеличением степени злокачественности глиом отмечалось увеличение значений куртозиса (МК, АК, РК) и куртозисной анизотропии (КА, ФА, РА) и уменьшение значений диффузии (СД, АД, РД), что не противоречит результатам уже опубликованных работ [11, 13, 14, 26].

Результаты корреляции степени злокачественности глиом с их диффузионными параметрами в группе со всеми глиомами приведены в табл. 4. В этой группе максимальная корреляция степени злокачественности была найдена с нормализованным СК ($r = 0,791246$, $p = 0,000001$).

Результаты корреляции степени злокачественности глиом с их диффузионными параметрами в группе глиом без ОлДГ, ОлАСЦ, аНОлДГ, аНОлАСЦ приведены в табл. 5. В этой группе максимальная

корреляция степени злокачественности была найдена с нормализованным СК ($r = 0,828260$, $p = 0,000001$).

Проведенный анализ подтвердил высказанное другими авторами предположение о том, что возможности стандартной МРТ с в/в контрастированием в диагностике степени злокачественности и пролиферативной активности глиом ограничены [10]. По нашим данным (табл. 6), отмечается слабая положительная корреляция Ki-67/MIB-1 LI с контрастным усилением глиом ($r = 0,4083$, $p = 0,0148$) и умеренная положительная корреляция степени злокачественности с контрастным усилением глиом ($r = 0,523336$, $P = 0,0001$), в то время как выявлена сильная положительная корреляция Ki-67/MIB-1 LI со степенью злокачественности глиом ($r = 0,90293$, $p = 0,0001$).

Обсуждение

Диффузионно-взвешенная и диффузионно-тензорная МРТ в настоящее время широко применяются в предоперационной диагностике глиальных новообразований [7, 16–22, 40, 44–58]. Методика позволяет характеризовать изотропную и анизотропную диффузию, предполагая, что молекулярная диффузия в мозговых тканях характеризуется гауссовским распределением. Однако наличие в тканях мозга большого количества микроструктурных единиц (клеток, клеточных мембран и органелл, разнонаправленных нервных отростков, внеклеточной и внутриклеточной жидкости, мембранных ионных насосов и т.д.) усложняет и затрудняет молекулярную диффузию, которая на самом деле не является гауссовской. Для характеристики негауссовской диффузии в настоящее время стала успешно применяться ДК-МРТ, которая позволяет одновременно оценивать как гауссовский, так и негауссовский компоненты молекулярной диффузии [43, 59]. ДК-МРТ дает нейрорентгенологам целый арсенал количественных параметров, характеризующих микроструктуру мозга: параметры диффузионного тензора (СД, АД, РД, ФА, РА), которые также можно получить при применении ДТ-МРТ, и параметры диффузионного куртозиса (СК, АК, РК, КА) [42, 43, 59].

В литературе существует всего несколько публикаций, посвященных использованию ДК-МРТ в диагностике Ki-67/MIB-1 LI глиом, где авторы нашли статистически значимую положительную корреляцию между куртозисной анизотропией (КА) и Ki-67/MIB-1 LI глиом [25], а также между средним, аксиальным и радиальным куртозисом (СК, АК, РК) с Ki-67/MIB-1 LI глиом [25, 26]. Полученные нами результаты не противоречат этим работам, однако в данных работах проводилась корреляция



Таблица 1. Корреляция Ki-67/MIB-1 LI и диффузионных параметров опухоли в группе со всеми глиомами

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p-порог
Ki-67/MIB-1 LI и СК	0,612629	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и АК	0,609633	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и РК	0,609661	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и КА	0,302513	0,012331
Ki-67/MIB-1 LI и СД	-0,587905	0,000008
Ki-67/MIB-1 LI и АД	-0,606273	0,000006
Ki-67/MIB-1 LI и РД	-0,579729	0,000009
Ki-67/MIB-1 LI и ФА	0,082934	0,158110
Ki-67/MIB-1 LI и РА	0,082934	0,158110
Ki-67/MIB-1 LI и нормСК	0,673975	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормАК	0,595605	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормРК	0,686015	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормКА	0,47322	0,000102
Ki-67/MIB-1 LI и нормСД	-0,662216	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормАД	-0,625424	0,000011
Ki-67/MIB-1 LI и нормРД	-0,674423	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормФА	0,296206	0,001987
Ki-67/MIB-1 LI и нормРА	0,305614	0,002113

параметров ДК-МРТ с Ki-67/MIB-1 LI глиом без учета степени злокачественности глиом и олигодендроглиального компонента в опухоли, которые, по нашему предположению, также влияют на значения параметров ДК-МРТ и, следовательно, могут снижать достоверность полученных результатов. В представленной работе мы попытались преодолеть указанные недостатки, отдельно рассматривая глиомы с учетом олигодендроглиального компонента.

В литературе также опубликован ряд работ, посвященных исследованиям корреляций параметров ДТ-МРТ, а именно СД и ФА, с Ki-67/MIB-1 LI [7, 16–24]. Была найдена статистически значимая отрицательная корреляция между СД и Ki-67/MIB-1 LI [16, 18–20, 24–26] и статистически значимая положительная корреляция между ФА и Ki-67/MIB-1 LI глиом [16, 18–21]. В других исследованиях была показана статистически значимая отрицательная корреляция между минимальной СД и Ki-67/MIB-1 LI глиом [17, 23]. Есть работа, где найдена статистически значимая отрицательная корреляция АД и РД с Ki-67/MIB-1 LI глиом [25]. Упомянутые работы не противоречат нашим результатам. Тем не менее данные литературы относительно корреляции между индексом пролиферативной активности глиальных опухолей и параметрами ДТ-МРТ противоречивы. Некоторые авторы пришли к противоположному заключению, утверждая, что ФА находится в отрицательной

Таблица 2. Корреляция Ki-67/MIB-1 LI и диффузионных параметров опухоли в группе глиом без ОлДГ, ОлАСЦ, аНОлДГ, аНОлАСЦ

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p-порог
Ki-67/MIB-1 LI и СК	0,622603	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и АК	0,608594	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и РК	0,623040	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и КА	0,308903	0,009322
Ki-67/MIB-1 LI и СД	-0,583423	0,000007
Ki-67/MIB-1 LI и АД	-0,596392	0,000006
Ki-67/MIB-1 LI и РД	-0,567336	0,000008
Ki-67/MIB-1 LI и ФА	0,104296	0,161110
Ki-67/MIB-1 LI и РА	0,104296	0,161110
Ki-67/MIB-1 LI и нормСК	0,645968	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормАК	0,565968	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормРК	0,666269	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормКА	0,455127	0,000099
Ki-67/MIB-1 LI и нормСД	-0,651768	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормАД	-0,613793	0,000009
Ki-67/MIB-1 LI и нормРД	-0,666379	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормФА	0,354639	0,001999
Ki-67/MIB-1 LI и нормРА	0,367006	0,002003

корреляции, а СД в положительной корреляции с Ki-67/MIB-1 LI глиом [22]. Другие исследователи не нашли статистически значимой корреляции между параметрами ДТ-МРТ и Ki-67/MIB-1 LI у глиобластом [7], между ФА и Ki-67/MIB-1 LI у глиом [25, 26].

Особенностью нашей работы было исследование корреляций Ki-67/MIB-1 LI и степени злокачественности с диффузионными параметрами в наиболее злокачественных участках глиальных опухолей. Диффузионные параметры измерялись только в солидных участках опухолей с максимальными значениями СК [14], а не во всем объеме глиом. Некроз и кистозные компоненты глиом, перитуморальный отек, участки опухоли, содержащие остатки мозговой ткани, были исключены из зон измерения. Некроз и кистозные компоненты глиом имеют низкие значения куртозиса (СК, АК, РК), анизотропии (КА, ФА, РА) и высокие значения диффузии (СД, АД, РД) из-за наличия молекулярной диффузии, близкой к изотропной гауссовской. Перитуморальный отек мозговой ткани и участки опухоли, содержащие остатки белого вещества мозга, имеют иные показатели куртозиса, диффузии и анизотропии по сравнению с центральной частью глиом из-за наличия остатков нервных волокон [14, 19, 60].

Согласно нашим результатам, ряд параметров ДК-МРТ в глиомах статистически значимо коррелируют с Ki-67/MIB-1 LI (см. табл. 1–3) и степенью

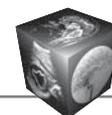


Таблица 3. Корреляция Ki-67/MIB-1 LI и диффузионных параметров опухоли в группе глиом IV степени злокачественности

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p-порог
Ki-67/MIB-1 LI и СК	0,580132	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и АК	0,570960	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и РК	0,543444	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и КА	0,626085	0,000922
Ki-67/MIB-1 LI и СД	-0,275161	0,127483
Ki-67/MIB-1 LI и АД	-0,263696	0,239854
Ki-67/MIB-1 LI и РД	-0,245352	0,134876
Ki-67/MIB-1 LI и ФА	0,098599	0,285493
Ki-67/MIB-1 LI и РА	0,098599	0,285493
Ki-67/MIB-1 LI и нормСК	0,630332	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормАК	0,631970	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормРК	0,646629	0,000001
Ki-67/MIB-1 LI и нормКА	0,755126	0,000834
Ki-67/MIB-1 LI и нормСД	-0,548030	0,001283
Ki-67/MIB-1 LI и нормАД	-0,263696	0,287439
Ki-67/MIB-1 LI и нормРД	-0,543444	0,001346
Ki-67/MIB-1 LI и нормФА	0,239843	0,234987
Ki-67/MIB-1 LI и нормРА	0,239843	0,234987

злокачественности (см. табл. 4, 5). Увеличение Ki-67/MIB-1 LI глиом подразумевает более активное деление опухолевых клеток и более быстрый рост опухоли, что приводит к повышению плотноклеточности опухолевых масс и уменьшению объема внеклеточного пространства. Указанные

факторы затрудняют и ограничивают диффузию молекул воды в опухоли и, по нашему мнению, являются основной причиной увеличения параметров куртозиса (СК, АК, РК) и уменьшения параметров диффузии (СД, АД, РД) при повышении Ki-67/MIB-1 LI. В целом же повышение степени злокачественности в глиомах имеет более комплексный патогенетический механизм и сопровождается не только повышением Ki-67/MIB-1 LI и плотноклеточности, но и увеличением пролиферации эндотелия сосудов и васкуляризации, ядерной атипии, митотической активности, некрозов и т.д. [1], и каждый из этих факторов, по нашему мнению, в свою очередь будет влиять на показатели ДК-МРТ в опухоли.

Значения коэффициентов корреляции между степенью злокачественности и диффузионными параметрами в опухоли в группе со всеми глиомами (см. табл. 4) ниже, чем в группе глиом без ОлДГ, ОлАСЦ, аОлДГ, аОлАСЦ (см. табл. 5). По нашему мнению, это объясняется патоморфологическими особенностями глиом с олигодендроглиальным компонентом, у которых более выражены плотноклеточность, пролиферация эндотелия сосудов и васкуляризация [61–64], и, следовательно, молекулярная диффузия более затрудненная в пределах одной степени злокачественности при сравнении данной подгруппы глиом с диффузными астроцитоматами.

С другой стороны, значения коэффициентов корреляции между Ki-67/MIB-1 LI и диффузионными

Таблица 4. Корреляция степени злокачественности и диффузионных параметров опухоли в группе со всеми глиомами

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p-порог
Степень злокачественности и СК	0,739769	0,000001
Степень злокачественности и АК	0,733051	0,000001
Степень злокачественности и РК	0,729478	0,000001
Степень злокачественности и КА	0,353375	0,011325
Степень злокачественности и СД	-0,663707	0,000009
Степень злокачественности и АД	-0,679052	0,000008
Степень злокачественности и РД	-0,653888	0,000008
Степень злокачественности и ФА	0,019015	0,168940
Степень злокачественности и РА	0,018490	0,178996
Степень злокачественности и нормСК	0,791246	0,000001
Степень злокачественности и нормАК	0,742033	0,000001
Степень злокачественности и нормРК	0,785312	0,000001
Степень злокачественности и нормКА	0,425104	0,001997
Степень злокачественности и нормСД	-0,723157	0,000001
Степень злокачественности и нормаД	-0,695836	0,000011
Степень злокачественности и нормаРД	-0,718403	0,000001
Степень злокачественности и нормаФА	0,182707	0,178346
Степень злокачественности и нормаРА	0,193739	0,284873



Таблица 5. Корреляция степени злокачественности и диффузионных параметров опухоли в группе глиом без ОлДГ, ОлАСЦ, анОлДГ, анОлАСЦ

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p-порог
Степень злокачественности и СК	0,788021	0,000001
Степень злокачественности и АК	0,785564	0,000001
Степень злокачественности и РК	0,778826	0,000001
Степень злокачественности и КА	0,364445	0,013536
Степень злокачественности и СД	-0,692466	0,000007
Степень злокачественности и АД	-0,714503	0,000007
Степень злокачественности и РД	-0,681708	0,000007
Степень злокачественности и ФА	0,019673	0,193436
Степень злокачественности и РА	0,018854	0,197883
Степень злокачественности и нормСК	0,828260	0,000001
Степень злокачественности и нормАК	0,776258	0,000001
Степень злокачественности и нормРК	0,817651	0,000001
Степень злокачественности и нормКА	0,437655	0,004334
Степень злокачественности и нормСД	-0,753588	0,000001
Степень злокачественности и нормаД	-0,730100	0,000153
Степень злокачественности и нормРД	-0,739518	0,000001
Степень злокачественности и нормФА	0,169799	0,245455
Степень злокачественности и нормаРА	0,185210	0,293473

Таблица 6. Корреляция Ki-67/MIB-1 LI со степенью злокачественности глиом

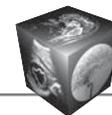
Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p-порог
Степень злокачественности и контрастное усиление Ki-67/MIB-1 LI и контрастное усиление	0,523336	0,0001
Ki-67/MIB-1 LI и контрастное усиление	0,4083	0,0148
Ki-67/MIB-1 LI и степень злокачественности	0,90293	0,0001

ми параметрами в опухоли в группе со всеми глиомами (см. табл. 1), в группе глиом ОлДГ, ОлАСЦ, анОлДГ, анОлАСЦ (см. табл. 2) и в группе с глиомами IV степени злокачественности (см. табл. 3) существенно не отличаются друг от друга (за исключением более высоких показателей коэффициента корреляции между Ki-67/MIB-1 LI и КА в группе с глиомами IV степени злокачественности). Это можно объяснить тем, что в данной корреляции диффузионные параметры в опухоли зависят только от плотноклеточности (и, следовательно, от Ki-67/MIB-1 LI), а остальные факторы, определяющие степень злокачественности, не влияют на коэффициент корреляции. Высокие значения коэффициента корреляции между Ki-67/MIB-1 LI и КА ($r = 0,755126$, $p = 0,000834$) в группе глиом IV степени злокачественности наглядно показывают повышение анизотропии при увеличении плотноклеточности в опухоли, что приводит к уменьшению межклеточных пространств.

В литературе опубликованы исследования, показывающие статистически значимую связь параметров ДК-МРТ со степенью злокачественности глиом, где отмечается повышение параметров диффузионного куртозиса и анизотропии и пони-

жение параметров диффузионного тензора с увеличением злокачественности [11, 13, 14, 26]. Наши данные (см. табл. 4, 5) не противоречат уже полученным другими исследователями результатам. Похожая динамика диффузионных параметров отмечается при увеличении пролиферативной активности глиом (см. табл. 1–3), что соответствует сильной корреляции пролиферативной активности со степенью злокачественности глиом (см. табл. 6). Пролиферативная активность глиом является одним из основных факторов, определяющих степень злокачественности, и влияет на значения диффузионных показателей опухоли. Изучение связи остальных факторов, определяющих степень злокачественности глиом, с параметрами ДК-МРТ также представляет научный интерес и может лежать в основе последующих исследований.

Недостатком нашего исследования может являться факт того, что зоны интереса в глиомах выделялись в участках с максимальными значениями СК, однако не во всех случаях было известно, какой именно участок опухоли подвергался патоморфологическому и иммуногистохимическому обследованию.



Заключение

ДК-МРТ показала высокую чувствительность в выявлении структурных изменений в глиомах, которые наблюдаются при изменении степени злокачественности и Ki-67/MIB-1 LI опухоли. Параметры ДК-МРТ зависят от степени злокачественности и Ki-67/MIB-1 LI глиом. Наличие олигодендроглиального компонента в глиомах не влияет на корреляцию параметров ДК-МРТ с Ki-67/MIB-1 LI, однако влияет на корреляцию параметров ДК-МРТ со степенью злокачественности глиом. Комплексный анализ параметров ДК-МРТ в глиомах с учетом степени злокачественности, Ki-67/MIB-1 LI и наличия олигодендроглиального компонента в опухоли, проведенный в нашей работе, позволил углубленно изучить динамику параметров ДК-МРТ при различных патологических процессах, развивающихся в опухоли.

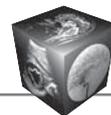
Работа поддержана грантом Российского научного фонда (РНФ) № 14-15-00197

Список литературы / References

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summery. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 803–820.
2. Quinones-Hinojosa A., Sanai N., Smith J.S. et al. Techniques to assess the proliferative potential of brain tumors. *J. Neurooncol.* 2005; 74 (1): 19–30.
3. Prayson R.A. The utility of MIB-1/Ki-67 immunostaining in the evaluation of central nervous system neoplasms. *Adv. Anat. Pathol.* 2005; 12 (3): 144–148.
4. McKeever P.E., Ross D.A., Strawderman M.S. et al. A comparison of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56 (7): 798–805.
5. Hoshino T., Ahn D., Prados M.D. et al. Prognostic significance of the proliferative potential of intracranial gliomas measured by bromodeoxyuridine labeling. *Int. J. Cancer.* 1993; 53 (4): 550–555.
6. Wakimoto H., Aoyagi M., Nakayama T. et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer.* 1996; 77 (2): 373–380.
7. Johannessen A.L., Torp S.H. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol. Oncol. Res.* 2006; 12 (3): 143–147.
8. Saksena S., Jain R., Narang J. et al. Predicting survival in glioblastomas using diffusion tensor imaging metrics. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 32 (4): 788–795.
9. Sallinen P.K., Haapasalo H.K., Visakorpi T. et al. Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA, and S-phase fraction using archival paraffin-embedded samples. *J. Pathol.* 1994; 174 (4): 275–282.
10. Tynnen O., Aronen H. J., Ruhala M. et al. MRI enhancement and microvascular density in gliomas. Correlation with tumor cell proliferation. *Invest. Radiol.* 1999; 34 (6): 427–434.
11. Raab P., Hattingen E., Franz K. et al. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology.* 2010; 254 (3): 876–881.
12. Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J. et al. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiology.* 2012; 263 (2): 492–501.
13. Van Cauter S., Keyzer F., Sima D.M. et al. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol.* 2014; 16 (7): 1010–1021.
14. Тоноян А. С., Пронин И. Н., Пицхелаури Д. И. и др. Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2015; 1: 7–18
Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitshkelauri D.I. et al. Diffusion kurtosis imaging in diagnostics of brain glioma malignancy. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2015; 1: 7–18. (In Russian)
15. Tietze A., Hansen M.B., Ostergaard L. et al. Mean Diffusional Kurtosis in Patients with Glioma: Initial Results with a Fast Imaging Method in a Clinical Setting. *Am. J. Neuroradiol.* 2015; 36 (8): 1472–1478.
16. Beppu T., Inoue T., Shibata Y. et al. Measurement of fractional anisotropy using diffusion tensor MRI in supratentorial astrocytic tumors. *J. Neurooncol.* 2003; 63 (2): 109–116.
17. Inoue T., Ogasawara K., Beppu T. et al. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005; 107 (3): 174–180.
18. Higano S., Yun X., Kumabe T. et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology.* 2006; 241 (3): 839–846.
19. Stadlbauer A., Ganslandt O., Buslei R. et al. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology.* 2006; 240 (3): 803–810.
20. Lee E.J., Lee S.K., Agid R. et al. Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (10): 1872–1877.
21. Kinoshita M., Hashimoto N., Goto T. et al. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *Neuroimage.* 2008; 43 (1): 29–35.
22. Yin Y., Tong D., Liu X. et al. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 in the diagnosis of gliomas. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2012; 34 (5): 503–508.
23. Fudaba H., Shimomura T., Abe T. et al. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging, and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading. *Am. J. Neuroradiol.* 2014; 35 (11): 2091–2098.
24. Alexiou G.A., Zikou A., Tsiouris S. et al. Correlation of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and (99m)Tc-Tetrofosmin brain SPECT with tumour grade and Ki-67 immunohistochemistry in glioma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2014; 116: 41–45.
25. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Корреляция диффузионно-куртозисной МРТ с пролиферативной активностью глиом головного мозга. *Вопросы нейрохирургии.* 2015; 79 (6): 5–14.



- Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I. et al. Correlation of DK-MRI and glioma's proliferation activity. *Voprosi Neurohirurgii*. 2015; 79 (6): 5–14. (In Russian)
26. Jiang R., Jiang J., Zhao L. et al. Diffusion kurtosis imaging can efficiently assess the glioma grade and cellular proliferation. *Oncotarget*. 2015; 6 (39): 42380–42393.
27. Smith S.M., Jenkinson M., Woolrich M.W. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23, Suppl. 1: S208–219.
28. Woolrich M.W., Jbabdi S., Patenaude B. et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 2009; 45 (1, Suppl.): S173–186.
29. Jenkinson M., Beckmann C.F., Behrens T.E. et al., FSL. *Neuroimage*, 2012; 62 (2): 782–790.
30. Leemans A., Jones D.K. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn. Reson. Med*. 2009; 61 (6): 1336–1349.
31. McGibney G., Smith M.R. An unbiased signal-to-noise ratio measure for magnetic resonance images. *Med. Phys*. 1993; 20 (4): 1077–1078.
32. Miller A.J., Joseph P.M. The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images. *Magn. Reson. Imaging*. 1993; 11 (7): 1051–1056.
33. Jensen J.H., Helpert J.A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed*. 2010; 23 (7): 698–710.
34. Leemans A., Sijbers J., Jones D.K. Explore DTI: A graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data, in Proceedings of the 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu. 2009; 3537.
35. Tax C.M., Otte W.M., Max A. et al. REKINDLE: robust extraction of kurtosis INDices with linear estimation. *Magn. Reson. Med*. 2015; 73 (2): 794–808.
36. Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C. et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006; 31 (3): 1116–1128.
37. Kleihues P., Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol*. 1999; 1 (1): 44–51.
38. Falangola M.F., Jensen J.H., Babb J.S. et al. Age-related non-Gaussian diffusion patterns in the prefrontal brain. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008; 28 (6): 1345–1350.
39. Lobel U., Sedlacik J., Gullmar D. et al. Diffusion tensor imaging: the normal evolution of ADC, RA, FA, and eigenvalues studied in multiple anatomical regions of the brain. *Neuroradiology*. 2009; 51 (4): 253–263.
40. Kang X., Herron T.J., Woods D.L. Regional variation, hemispheric asymmetries and gender differences in pericortical white matter. *Neuroimage*. 2011; 56 (4): 2011–2023.
41. Latt J., Nilsson M., Wirestam R. et al. Regional values of diffusional kurtosis estimates in the healthy brain. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013; 37 (3): 610–618.
42. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография: новый метод характеристики структурной организации мозгового вещества (предварительные результаты у здоровых добровольцев). *Радиология-практика*. 2015; 1: 57–67.
- Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I. et al. Diffusion Kurtosis Magnetic Resonance Imaging: a New Method of Brain Microstructure Characterization (Preliminary Results in Healthy Volunteers). *Radiologiya-practika*. 2015; 1: 57–67. (In Russian)
43. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Корреляция диффузионно-куртозисной МРТ с пролиферативной активностью глиом головного мозга. *Вопросы нейрохирургии*. 2015; 79 (6): 5–14.
- Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I. et al. Correlation of DK-MRI and glioma's proliferation activity. *Voprosi Neurohirurgii*. 2015; 79 (6): 5–14. (In Russian)
44. Kiss R., Dewitte O., Decaestecker C. et al. The combined determination of proliferative activity and cell density in the prognosis of adult patients with supratentorial high-grade astrocytic tumors. *Am. J. Clin. Pathol*. 1997; 107 (3): 321–331.
45. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M. et al. 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.
46. Kono K., Inoue Y., Nakayama K. et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *Am. J. Neuroradiol*. 2001; 22 (6): 1081–1088.
47. Zimmerman R.D. Is there a role for diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors or is the “bloom off the rose”? *Am. J. Neuroradiol*. 2001; 22 (6): 1013–1014.
48. Lam W.W., Poon W.S., Metreweli C. Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? *Clin. Radiol*. 2002; 57 (3): 219–225.
49. Tropine A., Vucurevic G., Delani P. et al. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2004; 20 (6): 905–912.
50. Beppu T., Inoue T., Shibata Y. et al. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg. Neurol*. 2005; 63 (1): 56–61.
51. Yuan W., Holland S.K., Jones B.V. et al. Characterization of abnormal diffusion properties of supratentorial brain tumors: a preliminary diffusion tensor imaging study. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2008; 1 (4): 263–269.
52. Wang S., Kim S., Chawla S. et al. Differentiation between glioblastomas and solitary brain metastases using diffusion tensor imaging. *Neuroimage*. 2009; 44 (3): 653–660.
53. Kang Y., Choi S.H., Kim Y.J. et al. Gliomas: Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard- or high-b-value diffusion-weighted MR imaging-correlation with tumor grade. *Radiology*. 2011; 261 (3): 882–890.
54. Liu X., Tian W., Kolar B. et al. MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. *Neuro Oncol*. 2011; 13 (4): 447–455.
55. White M.L., Zhang Y., Yu.F. et al. Diffusion tensor MR imaging of cerebral gliomas: evaluating fractional anisotropy characteristics. *Am. J. Neuroradiol*. 2011; 32 (2): 374–381.
56. Hilario A., Ramos A., Perez-Nunez A. et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *Am. J. Neuroradiol*. 2012; 33 (4): 701–707.
57. Ma L., Song Z.J. Differentiation between low-grade and high-grade glioma using combined diffusion tensor



- imaging metrics. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115 (12): 2489–2495.
58. Server A., Graff B.A., Josefsen R. et al. Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3T. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83 (3): e156–165.
59. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография – новый метод оценки негауссовской диффузии в нейрорадиологии. *Медицинская физика.* 2014; 4: 57–63.
Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhealuri D.I. et al. Diffusion kurtosis magnetic resonance imaging – a new method of non-Gaussian diffusion assessment in neuroradiology. *Meditsinskaya Fizika.* 2014; 4: 57–63. (In Russian)
60. Goebell E., Paustenbach S., Vaeterlein O. et al. Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology.* 2006; 239 (1): 217–222.
61. Schiffer D., Dutto A., Cavalla P. et al. Prognostic factors in oligodendroglioma. *Can. J. Neurol. Sci.* 1997; 24 (4): 313–319.
62. Schiffer D., Dutto A., Cavalla P. et al. The prognostic role of vessel productive changes and vessel density in oligodendroglioma. *J. Neurooncol.* 1999; 44 (2): 99–107.
63. Cha S., Tihan T., Crawford F. et al. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (2): 266–273.
64. Jenkinson M.D., Plessis D.G., Smith T.S. et al. Cellularity and apparent diffusion coefficient in oligodendroglial tumours characterized by genotype. *J. Neurooncol.* 2010; 96 (3): 385–392.