

Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга

Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Хачанова Н.В.,
Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Захарова Н.Е., Потапов А.А.,
Шульц Е.И., Быканов А.Е., Яковленко Ю.Г., Корниенко В.Н.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко", Москва, Россия

Diffusion Kurtosis Imaging in Diagnostics of Brain Glioma Malignancy

Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I., Khachanova N.V.,
Fadeeva L.M., Pogosbekyan E.L., Zakharova N.E., Potapov A.A.,
Shults E.I., Bykanov A.E., Yakovlenko Yu.G., Kornienko V.N.

N.N. Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить возможности диффузионно-куртозисной МРТ в диагностике злокачественности глиом.

Материал и методы. В исследование включен 61 пациент (27 (44%) глиом низкой, 14 (23%) глиом III и 20 (33%) глиом IV степени злокачественности). Абсолютные и нормализованные параметры диффузионного тензора (средняя, аксиальная и радиальная диффузия, фракционная и относительная анизотропия) и диффузионного куртозиса (средний, аксиальный и радиальный куртозис, куртозисная анизотропия) были сравнены между наиболее злокачественными участками глиом различной степени злокачественности ($p < 0,05$, тест Колмогорова–Смирнова).

Результаты. Между глиомами высокой и низкой степени злокачественности все диффузионные параметры, кроме абсолютных фракционной и относительной анизотропии, отличались статистически значимо, а максимальные чувствительность и специфичность были получены для нормализованных среднего куртозиса (85,19 и 85,29%) и радиального куртозиса (85,19 и 85,29%). Между глиомами III и IV степени злокачественности все диффузионные параметры, кроме абсолютных и нормализованных значений фракционной и относительной анизотропии, отличались статистически значимо, а максимальные чувствительность и специфичность были получены для абсолютного среднего куртозиса (92,86 и 90,00%). Между глиомами III и глиомами низкой степени злокачественности статистически значимо отличались нормализованные средний, аксиальный и радиальный куртозис, а максимальные чувствительность и специфичность были получены для нормализованных среднего куртозиса (77,78 и 78,57%) и аксиального куртозиса (77,78 и 78,57%).

Заключение. В дифференциации между группами

параметры диффузионного куртозиса показали более точные результаты по сравнению с параметрами диффузионного тензора.

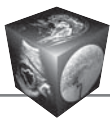
Ключевые слова: диффузионный тензор, диффузионный куртозис, глиома, злокачественность.

Purpose. To assess the diagnostic efficacy of diffusion kurtosis imaging in grading of brain gliomas.

Material and methods. Absolute and normalized to the contralateral normal appearing white matter values of diffusion tensor parameters (mean, axial and radial diffusivities, fractional and relative anisotropies) and diffusion kurtosis parameters (mean, axial and radial kurtosis, kurtosis anisotropy) of tumors were compared in the most malignant solid parts of 27 (44%) low grade gliomas, 14 (23%) grade-III and 20 (33%) grade-IV gliomas ($p < 0.05$ significance level, Kolmogorov–Smirnov test).

Results. Absolute and normalized values of all diffusion parameters (except of absolute fractional and relative anisotropies) were significantly different between high and low grade gliomas, and maximal sensitivity and specificity were found for normalized values of mean kurtosis (85,19% and 85,29%) and radial kurtosis (85,19% и 85,29%). Absolute and normalized values of all diffusion parameters (except of absolute and normalized values of fractional and relative anisotropies) differed significantly among grade-III and grade-IV gliomas, and maximal sensitivity and specificity were found for absolute mean kurtosis (92.86% and 90.00%). Only normalized values of mean, axial and radial kurtosis were significantly different between low grade and grade-III gliomas, and maximal sensitivity and specificity were found for normalized values of mean kurtosis (77.78% and 78.57%) and axial kurtosis (77.78% and 78.57%).

Conclusion. Diffusion kurtosis imaging demonstrated a promising potential to differentiate among glioma grades.



Kurtosis parameters better differed between gliomas grades compared with diffusion tensor parameters.

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

Введение

Глиомы составляют более 50% всех первичных опухолей головного мозга у взрослых. К ним относят опухоли разной этиологии и злокачественности. Принятая ВОЗ классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) позволяет прогнозировать биологическую активность новообразований и дает возможность разделить большое количество опухолей ЦНС на 4 группы согласно их степени злокачественности [1]. Степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ, так же как и возраст и неврологический статус пациента, локализация и нейровизуализационные признаки патологии, радикальность хирургической резекции, индексы пролиферации и генетические повреждения опухоли, крайне важны для прогноза хирургического, химио- и лучевого лечения и выживаемости [1]. Степень злокачественности глиом главным образом основана на гистологических и иммуногистохимических признаках опухоли (плотноклеточность, ядерная атипия, пролиферация эндотелия сосудов, митотическая

активность, наличие некрозов), для объективного определения которых требуется проведение операции или биопсии. Поэтому поиск и внедрение новых высокоинформативных технологий в предоперационной оценке степени злокачественности опухолей являются важной задачей.

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) и диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) дают дополнительную информацию в диагностике степени злокачественности глиом. Тем не менее значения их чувствительности и специфичности в выявлении клеточных изменений, связанных с прогрессированием малигнизации, в настоящий момент противоречивы [2–7]. ДТ-МРТ характеризует только гауссовскую диффузию в тканях мозга. Диффузионно-куртозисная МРТ (ДК-МРТ) является новым направлением диффузионной МРТ, которая одновременно оценивает и гауссовскую, и негауссовскую молекулярную диффузию [8, 9].

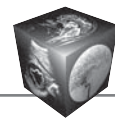
В настоящий момент в базе данных PubMed опубликовано мало работ относительно применения ДК-МРТ в оценке степени злокачественности глиальных новообразований [6, 7, 10]. В нашей работе проведена попытка определения эффективности ДК-МРТ в дифференциации между глиомами различной степени злокачественности.

Для корреспонденции: Тоноян Арам Сергеевич – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Тел.: +7-903-737-01-09. E-mail: atonoyan@nsi.ru

Тоноян Арам Сергеевич – аспирант, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Пронин Игорь Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, заместитель директора ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Пицхелаури Давид Ильич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением нейроонкологии ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Хачанова Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; **Фадеева Людмила Михайловна** – инженер, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Погосбекян Эдуард Леонидович** – физик, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Захарова Наталья Евгеньевна** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Потапов Александр Александрович** – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Шульц Евгений Игоревич** – аспирант, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Быканов Андрей Егорович** – аспирант, отделение нейроонкологии ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Яковленко Юрий Георгиевич** – аспирант, отделение нейроонкологии ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”; **Корниенко Валерий Николаевич** – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”.

Contact: Tonoyan Aram Sergeevich – 125047, Moscow, 4-ya Tverskaja-Jamskaja str., 16, Burdenko Neurosurgery Institute, Neuroradiology department. Phone: +7-903-737-01-09. E-mail: atonoyan@nsi.ru

Tonoyan Aram Sergeevich – postgraduate of Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Pronin Igor Nikolaevich** – doct. of med. sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Main Research Fellow of Department of Neuroradiology, Deputy Director of Burdenko Neurosurgery Institute; **Pitskhelauri David Ilich** – doct. of med. sci., professor, Head of Neurooncology Department of Burdenko Neurosurgery Institute; **Khachanova Natalya Valerevna** – cand. of med. sci., Assistant of Neurology and Neurosurgery Department of Pirogov Russian National Research Medical University; **Fadeeva Ljudmila Mihajlovna** – engineer, Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Pogosebkyan Eduard Leonidovich** – physicist, Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Zakharova Natalya Evgenevna** – doct. of med. sci., Leading Research Fellow, Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Potapov Aleksandr Aleksandrovich** – doct. of med. sci., professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Burdenko Neurosurgery Institute; **Shults Evgeniy Igorevich** – postgraduate of Department of Neuroradiology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Bykanov Andrey Egorovich** – postgraduate of Department of Neurooncology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Yakovlenko Yuriy Georgievich** – postgraduate of Department of Neurooncology of Burdenko Neurosurgery Institute; **Kornienko Valeriy Nikolaevich** – doct. of med. sci., professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Neuroradiology Department of Burdenko Neurosurgery Institute.



Материал и методы

В исследование включен 61 пациент с супратенториальными глиомами головного мозга. Диагностику и лечение всех пациентов проводили в ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». От каждого пациента получено письменное согласие на участие в исследовании.

Все глиомы были первично выявленные, без предшествующей хирургической, лучевой или химиотерапии. Пациенты с иным онкологическим анамнезом были исключены из исследования. Всем пациентам было проведено хирургическое удаление опухоли или стереотаксическая биопсия через 1–2 нед после проведения ДК-МРТ. Во всех случаях диагноз и степень злокачественности опухолей были подтверждены патогистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

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 были включены 34 (56%) пациента с ГВСЗ (IV – 20 (33%) глиом и III – 14 (23%) глиом) и 27 (44%) пациентов с ГНСЗ (II – 24 (39%) глиом и I – 3 (5%) глиомы). Глиомы-IV состояли из 19 глиобластом и 1 глиосаркомы. Глиомы-III включали 12 анапластических астроцитом, 1 анапластическую олигодендроглиому и 1 анапластическую олигоастроцитому. Глиомы-II состояли из 18 диффузных фибриллярных астроцитов, 2 олигоастроцитов и 4 олигодендроглиом. Глиомы-I включали 2 ганглиоцитомы и 1 субэпендимарную гигантоклеточную астроцитому. В группе пациентов было 35 мужчин и 26 женщин; возраст пациентов был в пределах 18–59 лет (средний возраст 43 года).

ДК-МРТ проводили на МР-томографе с магнитной индукцией 3,0 Тл с применением импульсной последовательности эхопланарное спиновое эхо (SE-EPI) и 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 интерполяцией до 256 × 256, толщина срезов 3 мм, расстояние между срезами 0 мм, NEX = 1, плоскость скани-

рования 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 внутривенного введения Gd-содержащего контрастного вещества (в концентрации 0,1 ммоль Gd на 1 кг массы пациента). ДК-МРТ проводили до введения контрастного вещества.

Постобработку полученного массива данных ДК-МРТ осуществляли с использованием ряда программных пакетов: MATLAB (MathWorks, USA, <http://www.mathworks.com/>), FSL (FMRIB Software Library v5.0, Oxford, UK, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>), ExploreDTI (the Netherlands, <http://www.exploredti.com/>), ITK-Snap (USA, <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>), Mango (<http://www.nitrc.org/projects/mango>). В результате обработки был получен ряд количественных параметров диффузионного куртозиса (средний куртозис (СК), аксиальный куртозис (АК), радиальный куртозис (РК), куртозисная анизотропия (КА)) и диффузионного тензора (средняя диффузия (СД), аксиальная диффузия (АД), радиальная диффузия (РД), фракционная анизотропия (ФА), относительная анизотропия (ОА)).

Зоны интереса для измерения диффузионных параметров выделяли вручную в области солидного участка опухоли (рис. 1–3) и в зоне контралатерального нормального белого вещества (КНБВ) (см. рис. 2, г) на картах среднего куртозиса с помощью ITK-SNAP с учетом данных анатомических МР-томограмм (T1ВИ до и после контрастного усиления, T2ВИ и T2-FLAIR ВИ). После этого зоны интереса автоматически перемещались на карты всех остальных диффузионных параметров. Кистозные и некротические компоненты опухоли, перитуморальный отек мозговой ткани были исключены из зоны интереса.

С течением времени большинство глиом малигнизируется в сторону более высокой злокачественности [11]. Многие глиальные опухоли имеют неоднородную структуру, одновременно включая области разной степени злокачественности. В па-

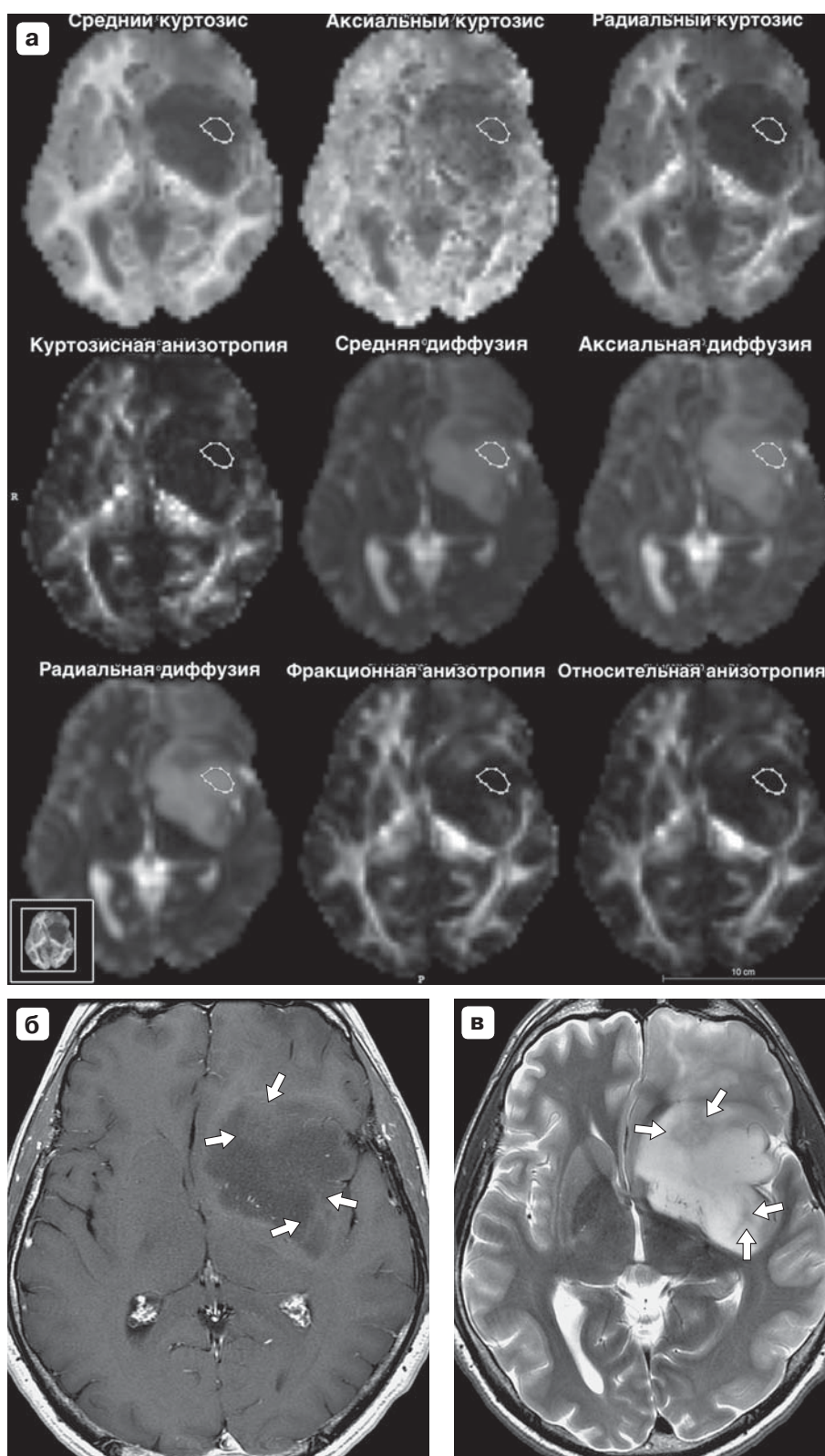


Рис. 1. Диффузная астроцитома II степени злокачественности без накопления контрастного вещества. а – диффузионные параметры; б – T1ВИ после внутривенного контрастирования; в – T2ВИ. Зона интереса включает наиболее однородную часть опухоли (а). Участки опухоли, содержащие остатки мозговой ткани, не включены в зону интереса (б и в – стрелки на T1- и T2ВИ), поскольку они могут повысить значения куртозиса и анизотропии и уменьшить значения диффузии (а).

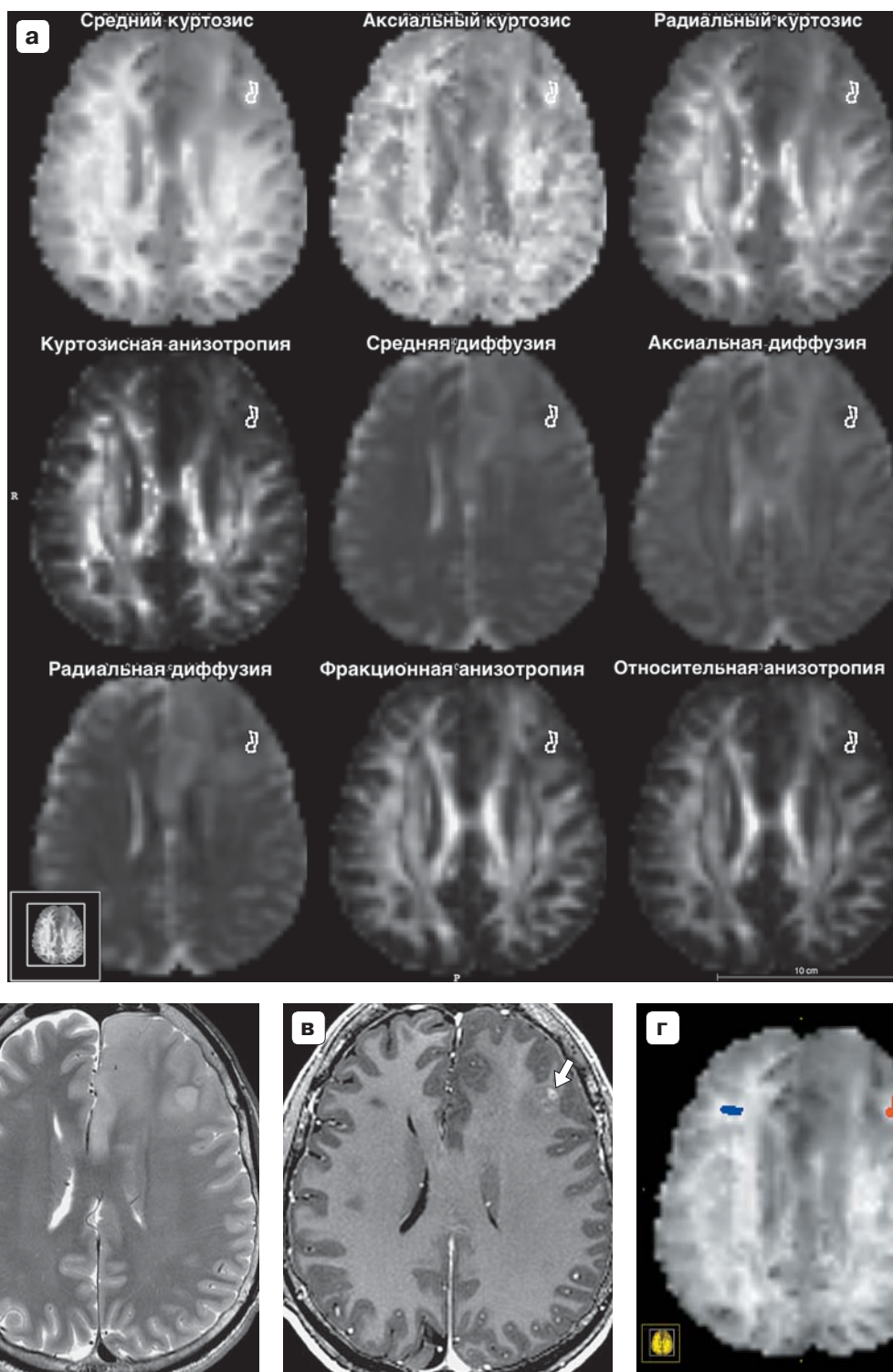
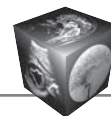


Рис. 2. Анапластическая астроцитома III степени злокачественности левой лобной доли. а – диффузионные параметры; б – T2ВИ; в – T1ВИ с внутривенным контрастным усилением; г – зона интереса вокруг опухоли и контралатерального нормального белого вещества на картах СК. Определяется локальное контрастное усиление опухоли (в – стрелка). Зона интереса включает участок опухоли с максимальными значениями СК, что соответствует контрастному усилению и максимальной злокачественности (а).

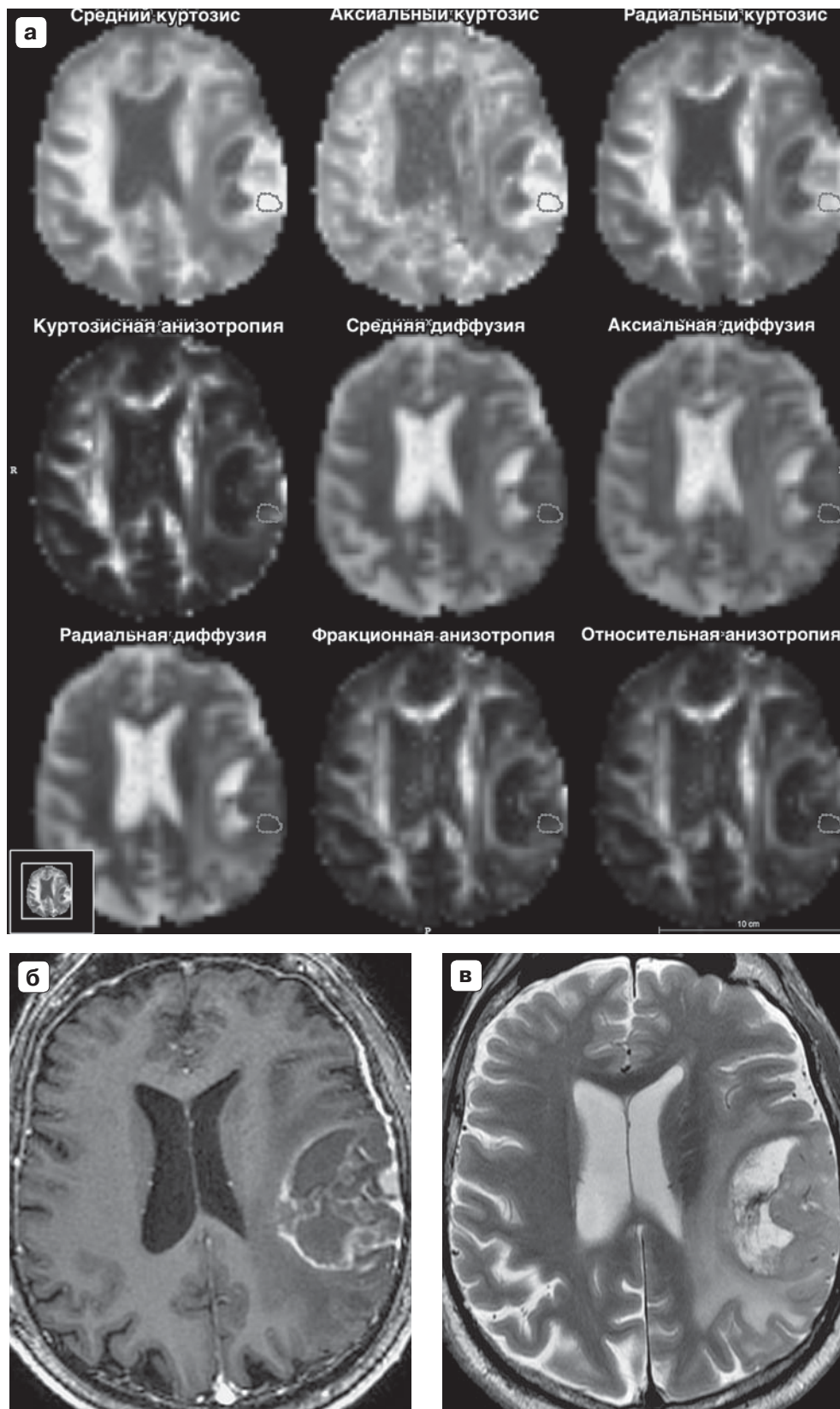


Рис. 3. Глиобластома IV степени злокачественности. а – диффузионные параметры; б – T1ВИ после контрастного усиления; в – T2ВИ. Зона интереса включает солидную часть опухоли с максимальными значениями СК, что соответствует максимальной злокачественности (а). Некроз и перитуморальный отек не включены в зону интереса (а).



Таблица 1. Дифференциация между ГВСЗ и ГНСЗ. Чувствительность и специфичность приведены только для диффузионных параметров, имеющих статистически значимые отличия между группами

Диффузионный параметр	p-порог	ППК ROC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Оптимальный порог	ГВСЗ		ГНС	
						mean	SD	mean	SD
СК	<0,001	0,891	77,78	79,41	0,447	0,762	0,268	0,394	0,095
АК	<0,001	0,889	77,78	79,41	0,455	0,668	0,201	0,383	0,093
РК	<0,001	0,894	77,78	79,41	0,445	0,809	0,321	0,396	0,103
КА	<0,001	0,712	66,67	67,65	0,043	0,069	0,042	0,042	0,021
СД, 10 ⁻³ мм ² /с	<0,001	0,772	70,37	70,59	1,526	1,330	0,499	1,910	0,443
АД, 10 ⁻³ мм ² /с	<0,001	0,771	74,07	73,53	1,684	1,475	0,549	2,077	0,474
РД, 10 ⁻³ мм ² /с	<0,001	0,777	70,37	70,59	1,488	1,257	0,477	1,827	0,431
ФА	>0,05	–	–	–	–	0,110	0,046	0,085	0,029
ОА	>0,05	–	–	–	–	0,064	0,027	0,050	0,017
Норм. СК	<0,001	0,954	85,19	85,29	0,503	0,849	0,268	0,408	0,089
Норм. АК	<0,001	0,889	81,48	82,35	0,705	1,046	0,281	0,594	0,145
Норм. РК	<0,001	0,951	85,19	85,29	0,393	0,730	0,278	0,313	0,075
Норм. КА	<0,005	0,759	70,37	67,65	0,172	0,347	0,249	0,175	0,112
Норм. СД, мм ² /с	<0,001	0,832	74,07	73,53	1,506	1,252	0,429	1,941	0,464
Норм. АД, мм ² /с	<0,001	0,773	74,07	73,53	1,233	1,045	0,362	1,474	0,331
Норм. РД, мм ² /с	<0,001	0,839	77,78	76,47	1,829	1,437	0,530	2,402	0,691
Норм. ФА	<0,01	0,751	66,67	67,65	0,262	0,399	0,223	0,243	0,123
Норм. ОА	<0,01	0,752	66,67	67,65	0,247	0,388	0,225	0,231	0,123

томорфологии истинная степень злокачественности опухоли определяется по участку опухоли с максимальной малигнизацией. По этой причине в нашем исследовании в зоны интереса включали только участки опухоли с максимальными значениями СК (см. рис. 1–3), 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 уменьшать значения диффузии в опухоли (см. рис. 1).

Куртозные и тензорные параметры тканей и структур мозга меняются в зависимости от локализации в мозге, от возраста и даже пола пациента [12–15]. С целью преодоления указанных индивидуальных особенностей проводилась нормализация диффузионных параметров опухоли к соответствующим параметрам КНБВ следующим образом:

нормализованный СК = СК(опухоли) / СК(КНБВ),

и так для каждого параметра соответственно (см. рис. 2).

Абсолютные и нормализованные значения диффузионных параметров опухоли были сравнены между ГНСЗ и ГВСЗ, между ГНСЗ и глиомами-III, между глиомами-III и глиомами-IV с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Был выбран порог статистической значимости $p < 0,05$. Постро-

ены кривые ROC (receiver operating characteristic) для всех абсолютных и нормализованных диффузионных параметров пациентов в статистических группах с целью оценки площади под кривой ROC (ППК ROC) и определения оптимального порога диффузионных параметров в каждой группе.

Результаты и их обсуждение

Результаты сравнения диффузионных параметров между глиомами высокой и низкой степени злокачественности показаны в табл. 1. Все абсолютные и нормализованные диффузионные параметры, за исключением абсолютных ФА и ОА, статистически значимо отличались между ГВСЗ и ГНСЗ ($p < 0,05$). Максимальные значения площади под кривой ROC получены для нормализованных СК и РК (0,954 и 0,951 соответственно). Максимальные значения чувствительности и специфичности получены для нормализованных СК (85,19 и 85,29%) и РК (85,19 и 85,29%).

Результаты сравнения диффузионных параметров между глиомами-III и глиомами-IV приведены в табл. 2. За исключением абсолютных и относительных значений ФА и ОА, все абсолютные и нормализованные диффузионные параметры статистически значимо отличались между глиомами-III и глиомами-IV ($p < 0,05$). Максимальные значения площади под кривой ROC получены для АК (0,943) и нормализованного СК (0,946). Максимальные значения чувствительности и специфичности были получены для СК (92,86 и 90,00%).



Таблица 2. Дифференциация между глиомами-III и глиомами-IV. Чувствительность и специфичность приведены только для диффузионных параметров, имеющих статистически значимые отличия между группами

Диффузионный параметр	p-порог	ППК ROC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Оптимальный порог	Глиомы-III		Глиомы-IV	
						mean	SD	mean	SD
СК	<0,001	0,939	92,86	90,00	0,761	0,527	0,172	0,926	0,189
АК	<0,001	0,943	85,71	85,00	0,644	0,491	0,135	0,792	0,136
РК	<0,001	0,925	85,71	85,00	0,795	0,542	0,184	0,996	0,257
КА	<0,005	0,825	78,57	80,00	0,053	0,040	0,017	0,088	0,043
СД, 10 ⁻³ мм ² /с	<0,001	0,850	78,57	80,00	1,233	1,762	0,476	1,027	0,208
АД, 10 ⁻³ мм ² /с	<0,001	0,854	78,57	80,00	1,330	1,947	0,531	1,145	0,227
РД, 10 ⁻³ мм ² /с	<0,001	0,843	78,57	80,00	1,122	1,669	0,453	0,968	0,202
ФА	>0,1	–	–	–	–	0,100	0,037	0,117	0,051
ОА	>0,1	–	–	–	–	0,058	0,022	0,068	0,030
Норм. СК	<0,001	0,946	85,71	85,00	0,807	0,604	0,154	1,020	0,185
Норм. АК	<0,001	0,929	85,71	85,00	1,034	0,810	0,179	1,211	0,214
Норм. РК	<0,001	0,929	78,57	80,00	0,643	0,494	0,140	0,895	0,227
Норм. КА	<0,005	0,861	78,57	80,00	0,242	0,189	0,078	0,457	0,269
Норм. СД, мм ² /с	<0,001	0,879	78,57	80,00	1,249	1,636	0,371	0,984	0,204
Норм. АД, мм ² /с	<0,001	0,864	78,57	80,00	1,003	1,357	0,337	0,828	0,170
Норм. РД, мм ² /с	<0,001	0,861	78,57	80,00	1,351	1,884	0,470	1,124	0,292
Норм. ФА	>0,05	–	–	–	–	0,350	0,205	0,433	0,234
Норм. ОА	>0,05	–	–	–	–	0,339	0,208	0,422	0,236

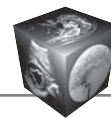
Таблица 3. Дифференциация между ГНСЗ и глиомами-III. Чувствительность и специфичность приведены только для диффузионных параметров, имеющих статистически значимые отличия между группами

Диффузионный параметр	p-порог	ППК ROC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Оптимальный порог	Глиомы-III		ГНСЗ	
						mean	SD	mean	SD
СК	>0,1	–	–	–	–	0,527	0,172	0,394	0,095
АК	>0,05	–	–	–	–	0,491	0,135	0,383	0,093
РК	>0,1	–	–	–	–	0,542	0,184	0,396	0,103
КА	>0,1	–	–	–	–	0,040	0,017	0,042	0,021
СД, 10 ⁻³ мм ² /с	>0,1	–	–	–	–	1,762	0,476	1,910	0,443
АД, 10 ⁻³ мм ² /с	>0,1	–	–	–	–	1,947	0,531	2,077	0,474
РД, 10 ⁻³ мм ² /с	>0,1	–	–	–	–	1,669	0,453	1,827	0,431
ФА	>0,1	–	–	–	–	0,100	0,037	0,085	0,029
ОА	>0,1	–	–	–	–	0,058	0,022	0,050	0,017
Норм. СК	<0,001	0,889	77,78	78,57	0,478	0,604	0,154	0,408	0,089
Норм. АК	<0,005	0,823	77,78	78,57	0,653	0,810	0,179	0,594	0,145
Норм. РК	<0,001	0,876	74,07	78,57	0,377	0,494	0,140	0,313	0,075
Норм. КА	>0,1	–	–	–	–	0,189	0,078	0,175	0,112
Норм. СД, мм ² /с	>0,05	–	–	–	–	1,636	0,371	1,941	0,464
Норм. АД, мм ² /с	>0,1	–	–	–	–	1,357	0,337	1,474	0,331
Норм. РД, мм ² /с	>0,05	–	–	–	–	1,884	0,470	2,402	0,691
Норм. ФА	>0,05	–	–	–	–	0,350	0,205	0,243	0,123
Норм. ОА	>0,1	–	–	–	–	0,339	0,208	0,231	0,123

Результаты сравнения диффузионных параметров между ГНСЗ и глиомами-III представлены в табл. 3. Только нормализованные значения СК, АК, РК статистически значимо отличались между ГНСЗ и глиомами-III ($p < 0,05$). Максимальные значения площади под кривой ROC получены для нормализованного СК (0,889). Максимальные

значения чувствительности и специфичности получены для нормализованных значений СК (77,78 и 78,57%) и АК (77,78 и 78,57%).

На сегодня в литературе опубликовано мало работ, посвященных применению ДК-МРТ в диагностике степени анаплазии глиом головного мозга [6, 7, 10]. Показано, что абсолютные значения



среднего, аксиального и радиального куртозиса и нормализованные значения среднего и радиального куртозиса статистически значимо выше у ГВСЗ по сравнению с ГНСЗ, в то время как значения нормализованного аксиального куртозиса отличаются статистически незначимо [7]. По данным других авторов, абсолютные и нормализованные значения среднего куртозиса статистически значимо отличаются между глиомами-II, глиомами-III и глиомами-IV [6].

По сравнению с вышеупомянутыми исследованиями в проведенном нами исследовании аксиальный и радиальный куртозис применили не только в дифференциации глиом высокой и низкой степени злокачественности, но также ГНСЗ с глиомами-III и глиом-III с глиомами-IV. Мы впервые применили куртозисную анизотропию в дифференциации степени злокачественности глиом. Также впервые включили в зону интереса только участки глиом с максимальными значениями среднего куртозиса, что, на наш взгляд, является более правильным подходом с точки зрения патоморфологии. Число пациентов в проведенном исследовании больше, чем в опубликованных ранее работах [6–7], что повышает достоверность полученных результатов.

В настоящее время опубликован ряд работ относительно применения ДТ-МРТ в диагностике глиом [6, 7, 10, 16–33]. Известно, что СД уменьшается с увеличением злокачественности глиом. Показано, что абсолютные значения СД [10, 32] и ее нормализованные значения [7] статистически значимо ниже у ГВСЗ по сравнению с ГНСЗ. Другие авторы выявили, что абсолютные и нормализованные значения СД статистически значимо отличаются между анапластическими астроцитомами и глиобластомами [6]. Встречаются работы, где выявлена корреляция минимальной СД со злокачественностью глиом. Минимальная СД статистически значимо ниже у ГВСЗ по сравнению с ГНСЗ [24, 27, 30], у глиом-IV по сравнению с глиомами-III [23, 33], у глиом-III по сравнению с глиомами-II [30, 33], у ГВСЗ по сравнению с глиомами-II [30, 33]. Значения нормализованной минимальной СД также статистически значимо отличаются между глиомами-II и глиомами-III, глиомами-II и глиомами-IV, глиомами-II и ГВСЗ [33], ГВСЗ и ГНСЗ [30, 24].

Тем не менее данные литературы относительно корреляции СД со злокачественностью глиом противоречивы. Ряд авторов указывают, что СД неинформативна в определении степени злокачественности глиом [17–19, 21, 22], было показано отсутствие значимой разницы в значениях СД [3, 7, 21, 28, 31] и минимальной СД [28] между глиомами высокой и низкой степени злокачествен-

ности. Другие авторы считают, что нет разницы в значениях минимальной СД между анапластическими астроцитомами и глиобластомами [23, 27].

В литературе есть сведения относительно применения АД и РД в диагностике злокачественности глиом. Абсолютные минимальные АД и РД и нормализованная минимальная РД статистически значимо отличались между глиомами-II и глиомами-III, глиомами-II и глиомами-IV, глиомами-II и ГВСЗ [33], в то время как нормализованная минимальная АД статистически значимо отличалась между глиомами I, II и III степеней злокачественности [33]. Аксиальная и радиальная диффузия статистически значимо отличалась между глиомами высокой и низкой степени злокачественности [25].

Доказано, что ФА статистически значимо отличается между глиомами высокой и низкой степени злокачественности [20, 21, 26, 28, 32]. Минимальная ФА и нормализованная минимальная ФА были статистически значимо ниже у глиом-IV по сравнению с глиомами-III [33], а значения максимальной ФА оказались статистически значимо ниже у ГНСЗ по сравнению с ГВСЗ [28]. Показано, что если плотность опухолевых клеток одинакова в контрастируемой и неконтрастируемой частях глиомы, значения ФА выше в неконтрастируемой части опухоли из-за наличия остатков волокон белого вещества мозга в ней [26]. По мнению некоторых авторов, значения ФА значимо отличаются только в периферических отделах глиом-II и глиом-III, в то время как в центральных отделах опухолей ФА имеет одинаковые значения, что связано с полной деструкцией нервных волокон в центре обоих новообразований [4].

Однако данные литературы относительно корреляции между ФА и злокачественностью глиом также являются неоднозначными. Ряд авторов не выявили статистически значимые отличия ФА между глиомами разных степеней злокачественности [3, 4, 6, 7, 16, 20, 25, 29, 31, 33], что может отражать тот факт, что большинство ГВСЗ образуются из ГНСЗ [34].

Указанные выше разногласия по данным литературы могут быть следствием разного выделения зон интереса для измерений диффузионных параметров, сбора данных и постобработки.

Глиомы имеют тенденцию к малигнизации с течением времени, хорошо известен факт перехода их злокачественности от более низкой степени в более высокую. Этим объясняется большая неоднородность их структуры, где в пределах одной опухоли могут быть фокусы разной степени злокачественности [11]. В патоморфологии истинная степень злокачественности опухоли определяется



согласно опухолевым участкам с максимальной злокачественностью. Именно поэтому в нашей работе в отличие от вышеперечисленных публикаций проведена попытка сравнения наиболее малигнизированных участков глиом между группами, основываясь на данных ДК-MPT. В зоны интереса включены только участки глиом с максимальными значениями СК, что соответствовало их максимальной злокачественности [6, 7, 10]. В литературе есть работы, демонстрирующие хорошую корреляцию минимальной СД глиом со степенью их злокачественности [23, 24, 28, 30, 33]. Молекулярная диффузия в биологических тканях является затрудненной и ограниченной вследствие наличия множества клеточных мембран, органелл и т.д. и не характеризуется как гауссовская. Поэтому для выделения зон интереса мы применили средний куртозис, который характеризует негауссовскую диффузию в отличие от средней диффузии. Некроз и кистозные компоненты глиом, перитуморальный отек, участки опухоли, содержащие остатки мозговой ткани, были исключены из зоны интереса. Некроз и кистозные компоненты глиом имеют низкие значения куртозиса (среднего, аксиального и радиального), анизотропии (куртозисной, фракционной и относительной) и высокие значения диффузии (средней, аксиальной и радиальной) из-за наличия молекулярной диффузии, близкой к изотропной гауссовской. Перитуморальный отек мозговой ткани и участки опухоли, содержащие остатки белого вещества мозга, имеют другие показатели диффузии и анизотропии по сравнению с центральной частью глиом из-за наличия остатков нервных волокон [4, 26].

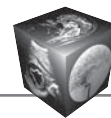
Результаты нашей работы показывают, что во всех группах сравнения с увеличением степени злокачественности глиом наблюдается увеличение абсолютных и нормализованных значений СК, АК, РК, КА, ФА, ОА и уменьшение абсолютных и нормализованных значений СД, АД, РД. Повышение среднего, аксиального и радиального куртозиса и снижение средней, аксиальной и радиальной диффузии с увеличением злокачественности глиом можно объяснить более плотным расположением опухолевых клеток и уменьшением их размеров, уменьшением межклеточного пространства, увеличением пролиферации эндотелия, что затрудняет и ограничивает диффузию молекул. В целом глиомы, где опухолевые клетки расположены примерно с одинаковой плотностью во всех направлениях, имеют низкие значения анизотропии (куртозисной, фракционной и относительной) по сравнению с белым веществом мозга, где эти показатели имеют высокие значения вследствие направленного расположе-

ния нервных волокон. Однако с увеличением степени злокачественности глиом отмечается увеличение куртозисной, фракционной и относительной анизотропии, что можно объяснить как уменьшением объема межклеточной жидкости и появлением направленности внеклеточной диффузии, так и усложнением микроструктуры глиом. Сопоставление КА, ФА и ОА с другими диффузионными параметрами и анатомическими изображениями (T1- и T2ВИ) позволяет выявить в глиомах сохраненные остатки белого вещества мозга (см. рис. 1).

В дифференциации глиом высокой и низкой степени злокачественности, глиом-III и глиом-IV параметры диффузионного куртозиса (СК, АК, РК) имеют более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с параметрами диффузионного тензора (СД, АД, РД), а в дифференциации глиом-III с ГНСЗ только нормализованные СК, АК и РК отличаются статистически значимо. Это объясняется тем, что диффузионный куртозис характеризует негауссовскую молекулярную диффузию, которая свойственна биологическим тканям. Диффузионный тензор характеризует изотропную и анизотропную гауссовскую диффузию, которая практически не встречается в мозговых тканях вследствие наличия клеток, клеточных мембран, органелл, пересекающихся нервных волокон и т.д. Полученные результаты показывают, что диффузионный куртозис более чувствителен к структурным изменениям в биологических тканях по сравнению с диффузионным тензором.

Недостатком нашего исследования может являться факт того, что зоны интереса в глиомах выделяли в участках с максимальными значениями СК, однако не во всех случаях известно, какой именно участок опухоли был направлен для патоморфологического обследования, что является недостатком нашего исследования. Увеличение количества пациентов в будущем повысит достоверность полученных результатов.

Более 90% глиом-IV являются первичными [11], структура их солидного компонента более или менее однородна с точки зрения степени злокачественности и достаточно сильно отличается от глиом-III. С другой стороны, большинство глиом-III образуются вследствие фокальной анаплазии глиом-II [11]. Указанные особенности позволяют предположить, что в целом схожесть гистологической микроструктуры между глиомами-II и глиомами-III намного больше, чем между глиомами-III и глиомами-IV. По нашему мнению, это является причиной того, что чувствительность и специфичность диффузионных параметров в дифференциации глиом-III и глиом-IV выше, чем ГНСЗ и глиом-III.



При проведении ДК-МРТ необходимо применение как минимум двух отличных от нуля значений фактора диффузии b и не менее 15 направлений диффузионных градиентов для каждого отличного от нуля значения b в отличие от ДТ-МРТ, где необходимо применение только одного отличного от нуля значения b и не менее 6 направлений диффузионных градиентов [8, 35]. В остальном импульсные последовательности и сбор данных при ДК-МРТ аналогичны ДТ-МРТ, что подразумевает доступность ДК-МРТ в клинической практике. ДК-МРТ дает возможность одновременно получить параметры как диффузионного тензора, так и диффузионного куртозиса, поэтому ДК-МРТ дает радиологам дополнительную информацию по сравнению с ДТ-МРТ. Следует также отметить, что при использовании модели ДК-МРТ получаемые параметры диффузионного тензора (СД, АД, РД, ФА, РА) являются независимыми от фактора диффузии b и более точными по сравнению с моделью ДТ-МРТ [36, 37].

Заключение

Исследование показало статистически значимые различия параметров диффузионного куртозиса и диффузионного тензора между глиомами различной степени злокачественности. В дифференциации между глиомами-III и ГНСЗ только нормализованные параметры диффузионного куртозиса показали статистически значимые различия, а в целом параметры диффузионного куртозиса показали более высокие значения чувствительности и специфичности в дифференциации между группами по сравнению с параметрами диффузионного тензора, что демонстрирует их более высокую чувствительность к сложным микроструктурным изменениям, происходящим при анаплазии. С помощью ДК-МРТ можно получить целый ряд новых неинвазивных биомаркеров в диагностике опухолей головного мозга, что может быть полезным дополнением к остальным методам нейровизуализации. Применение показателей ДК-МРТ может быть важным в оценке реакции опухолевой ткани на лучевую и химиотерапию.

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

Список литературы / References

- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114 (2): 97–109.
- 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.
- 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.
- 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.
- Zonari P., Baraldi P., Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology.* 2007; 49 (10): 795–803.
- Raab P., Hattingen E., Franz K. et al. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology.* 2010; 254 (3): 876–881.
- Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J. et al., Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiology.* 2012; 263 (2): 492–501.
- Poot D.H., den Dekker A.J., Achten E. et al. Optimal experimental design for diffusion kurtosis imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2010; 29 (3): 819–829.
- Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография – новый метод оценки инегауссовской 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. *Meditinskaya fizika.* 2014; 4: 57–63. (In Russian)
- Van Cauter S., De Keyser 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.
- Kleihues P., Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncol.* 1999; 1 (1): 44–51.
- 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.
- Löbel U., Sedlacik J., Güllmar 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.
- 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.
- 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.
- Wiesmann U.C., Clark C.A., Symms M.R. et al. Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging. *Magn. Reson. Imaging.* 1999; 17 (9): 1269–1274.
- 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.
- 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.



19. Guo A.C., Cummings T.J., Dash R.C. et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 2002; 224 (1): 177–183.
20. 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.
21. Lu S., Ahn D., Johnson G. et al. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology*. 2004; 232 (1): 221–228.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Hilario A., Ramos A., Perez-Núñez 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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–e165.
34. Budde M.D., Xie M., Cross A.H. et al. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J. Neurosci*. 2009; 29 (9): 2805–2813.
35. Hui E.S., Cheung M.M., Qi L. et al. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *Neuroimage*. 2008; 42 (1): 122–134.
36. Veraart J., Poot D.H., Van Hecke W. et al. More accurate estimation of diffusion tensor parameters using diffusion Kurtosis imaging. *Magn. Reson. Med*. 2011; 65 (1): 138–145.
37. Veraart J., Van Hecke W., Sijbers J. Constrained maximum likelihood estimation of the diffusion kurtosis tensor using a Rician noise model. *Magn. Reson. Med*. 2011; 66 (3): 678–686.