

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ДИФУЗИЯ И ПЕРФУЗИЯ ЗА ДИФЕРЕНЦИРАНЕ НА НИСКО- ОТ ВИСОКОСТЕПЕНЕН ГЛИОМ

Радослав Георгиев¹, Боян Балеv¹, Ара Капрелян², Марианна Новакова¹

¹Клиника по образна диагностика, МБАЛ „Св. Марина“ Варна

²Първа клиника по нервни болести, МБАЛ „Св. Марина“ Варна

MAGNETIC RESONANCE DIFFUSION AND PERFUSION FOR DIFFERENTIATION OF LOW GRADE FROM HIGH GRADE GLIOMA

Radoslav Georgiev¹, Boyan Balev¹, Ara Kaprelyan², Marianna Novakova¹

¹Radiology clinic, ²First neurology clinic, University Hospital „St. Marina“ Varna

РЕЗЮМЕ

Глиомите са най-честите първични мозъчни тумори с годишна заболеваемост от 5-10 случая на 100 000 в западните популации. Те са водещата причина за смърт сред децата и възрастните, диагностицирани с мозъчна неоплазма. Глиомите се оценяват по класификацията на СЗО чрез хистопатологични степени от I до IV. Степени I и II се считат за нискостепенни, докато III, IV са високостепенни. Въпреки че са хистологично доброкачествени, повечето от туморите II ст. ще се трансформират в злокачествените III и IV степени в интервала от 5-10 години от поставяне на диагнозата. Тези степени са важни, тъй като определят терапевтичния подход и прогнозата при пациентите с глиоми. Високостепенните глиоми се подлагат на хирургия и/или лъчетерапия, и/или химиотерапия, имат по-лоша прогноза. Нискостепенните глиоми имат понякога консервативно лечение. Конвенционалните МР образи осигуряват важна информация относно наличието на контрастно усилване, едем, далечни туморни фокуси, кръвоизлив, некроза, мас ефект и т.н., които са полезни при характеризирането на туморната агресивност и оттам туморната степен. Съвременните физиологични МР техники като МР дифузия и перфузия дават информация за туморната физиология като микроваскуларитет, ангиогенеза, и целуларитет, всяка от които е също важна при определяне на туморната степен. Дифузионната МР техника оценява структурата на тумора целуларитет, водно съдържимо. Перфузионната МР техника е маркер за капилярната плътност и неоваскуларизация.

ABSTRACT

Gliomas are the most common primary brain tumors with an annual incidence of 5-10 cases per 100,000 in Western populations. They are the leading cause of death among children and adults diagnosed with brain neoplasm. Gliomas are valued at the WHO classification by histopathological grades I to IV. Grades I and II are considered low-grade, while III, IV grades are high grade. Although they are histologically benign tumors most of II grade will transform into malignant grades III and IV in the range of 5-10 years of diagnosis. These grades are important because, they define therapeutic approach and prognosis in patients with gliomas. High grade gliomas were subjected to surgery and / or radiotherapy and / or chemotherapy, have a poor prognosis. Low-grade gliomas have sometimes conservative treatment. Conventional MR images provide important information on the presence of contrast enhancement, oedema, distant tumor foci, hemorrhage, necrosis, mass effect, etc., which are useful in the characterization of tumor aggressiveness and hence tumor grade. Modern techniques such as physiological techniques- MR diffusion and perfusion provide information about tumor physiology as microvasculature, angiogenesis, and cellularity, all of which are also important in determining the tumor grade. MR diffusion technique evaluates the structure of the tumor-cellularity, water content. MR perfusion technique is a marker for capillary density and neovascularisation.

Keywords: gliomas, glioma grade, diffusion weighted and perfusion weighted magnetic resonance imaging

Ключови думи: глиоми, степен на глиома, МР дифузия, МР перфузия

ВЪВЕДЕНИЕ

Глиомите са най-честите първични мозъчни тумори. Представяват хетерогенна група тумори, които са разширено класифицирани от СЗО (Световна здравна организация) като астроцитомите, олигодендроглиомите и смесени олигоастроцитомите (16). Астроцитомите формират най-голямата група глиоми (>75%) и глиобластомът е най-честият тип астроцитен тумор (CBTRUS 2011) (5). Дифузият астроцитом II ст. е добре диференциран и бавнорастящ тумор, който има постоянна тенденция да рецидивира след оперативна резекция и често пъти да прогресира към по-висока степен на малигненост- анапластичен астроцитом (WHO grade III) и евентуално вторичен глиобластом (WHO grade IV) (22; 27).

Олигодендроглиомите също дифузно инфилтрират мозъчния паренхим, но малигнената прогресия към анапластичен олигодендроглиом (WHO grade III) е непостоянна и непоследователна (22).

Олигоастроцитомът е съставен от очевидна смес от два отчетливи неопластични клетъчни типа, морфологично наподобяващи олигодендроглиом и дифузен астроцитом (22).

Понастоящем най-често използваната класификация е на СЗО (37), която разделя астроцитните неоплазми на степени според тяхната степен на малигненост и анаплазия – на I степен (pilocytic astrocytoma), II степен („low-grade“ или „diffuse“ astrocytoma), III степен (anaplastic astrocytoma) и IV степен (glioblastoma). Анапластичният астроцитом и глиобластомът се считат за високостепенни (high-grade) малигнени астроцитомите.

Оценка степента на глиалните тумори

Степенуването на глиомите се базира на анализа на най-малигнения регион на тумора и отчита брой на митозите, нуклеарна атипия, микроваскуларна пролиферация и наличие на некрози (7).

I и II степен тумори, т.нар. нискостепенни тумори, са добре диференцирани, бавнорастящи тумори, хистологично характеризирани се с нисък целуларитет, без или с редки митози или анизонуклеози. Глиомите I степен са т.нар. специални, локализиращи пилцитни астроцитомите, характерни за детската възраст, които не променят степента си и са с добра прогноза. III и IV степен

глиоми, т.нар. високостепенни глиоми, са бързорастящи малигнени лезии, които показват хистологични черти на анаплазия, характеризирани се с висок целуларитет, значителна анизонуклеоза и значителна митотична активност, както и неангиогенеза. Въпреки че са хистологично доброкачествени, повечето от нискостепенните тумори II ст. ще се трансформират в злокачествените III и IV степени в интервала от 5-10 години от поставяне на диагнозата (23).

Епидемиологични данни:

Глиомите имат годишна заболеваемост от 5-10 случая на 100 000 в западните популации. Те са водещата причина за смърт сред децата и възрастните, диагностицирани с мозъчна неоплазма (20).

Заболеваемостта за 2011 (1) само за мозъчните онкологични заболявания е 9,3/100000 при мъжете за всички възрасти и 7,1/100000 при жените. Стандартизирана световна заболеваемост е 6,5/100000 души при мъжете и 4,4/100000 за жените. Заболяват повече възрастни хора, над 60-год. възраст.

За 2011 г. в България 5-год. преживяемост при онкологични заболявания на главния мозък за периода 2000-2007 (1) е както следва: за този период има регистрирани 1067 случая при мъжете, 798 при жените; 5-год. преживяемост в проценти е 15,5% при мъжете и 18,7% при жените или общо 16,9%.

Хистологията и градирането на глиомите строго предсказват преживяемостта (16; 4). Средната преживяемост след поставяне на диагнозата е по-дълга при олигодендроглиомите отколкото при астроцитомите при тумори с еднаква степен (4). Пациенти с астроцитом II степен имат средна преживяемост от приблизително 7 години, докато пациенти с анапластични астроцитомите имат два пъти по-ниска преживяемост (24). Пациенти с глиобластом имат средна преживяемост между 9-11 месеца (34).

Средното време на прогресия от астроцитом II ст. до глиобластом е около 4-5 години (27). Средното време на прогресия от анапластичен астроцитом към глиобластом е около 2 години (26).

Над 2% от смъртността при възрастни се дължи на рака на мозъка, което класира мозъка сред топ 10 на местата, отговорни за раковата смъртност при възрастни (20).

Генетика на глиомите:

Малигнената трансформация при дифузивните глиоми варира от 35 до 89%, като според някои проучвания всички глиоми II ст. СЗО ще се трансформират с времето (29). Прогресията в туморната степен се свързва с определено натрупване от мутации, които променят регулаторните механизми, свързани с клетъчното делене и клетъчния растеж (11; 14). Генетичните промени, които се откриват при глиомите, включват амплификация и/или свръхекспресия на онкогени, загуба на тумор-супресорни гени и ДНК ремонтни гени, чрез мутация, загуба на хетерозиготност или епигенетични механизми, като промотираща хиперметилация (38).

Термините първичен и вторичен глиобластом са използвани за първи път от Scherer през 1940 г. (31). Болшинството от глиобластомите >90% се развиват много бързо с къса клинична история, обикновено под 3 месеца, без клинична или хистопатологична улика за предшестваш по-малко малигнен тумор (първичен или *de novo glioblastoma*). Те обикновено се развиват при по-възрастни пациенти (средно 62 г.) (28). Глиобластомът може да се развие също и чрез прогресия от дифузен астроцитом (WHO gr II) или анапластичен астроцитом (WHO gr III). Тези тумори са наречени „вторични глиобластоми“. Те са много по-рядко срещани от първичните (под 10% от всички глиобластоми) (28) и типично се развиват при по-млади хора (средно 45 г.).

Терапевтични подходи при глиомите:

Има доста противоречия в невроонкологията относно поведението при нискостепенните глиални тумори. С откритието на ЯМР най-подходяща стратегия при някои случаи на пациенти с нискостепенни глиоми е т.нар. „watch and wait“ (39). Причината за това е, че много тумори причиняват много малко симптоми за много години. Това важи за случаите на случайно открити лезии и на тези, които имат гърчова симптоматика, която се овладява с антиконвулсанти (40). Ако туморът е хирургически недостъпен или пациентът отказва оперативна намеса или има съмнения относно ползата от операцията, тогава подходящ курс на поведение се оказва „watch and wait“. Затова при по-млади пациенти, с нискостепенен глиом, които нямат неврологична симптоматика, освен лекарствено контролирани гърчове, се предпочита опцията отлагане на хирургията, лъче-и химиотерапията до поява на клинична и радиологична туморна прогресия (32; 40).

Стандартното лечение при пациенти с ново-диагностициран малигнен глиом включва мак-

симална туморна резекция при запазване на неврологичните функции, последваща лъчетерапия с ограничено поле, с туморни дози от 5500 до 6000 cGy и при повечето пациенти химиотерапия, която започва по време или след лъчетерапията (41).

Ролята на образната диагностика при глиомите:

Съвременната изобразителна техника за оценка на глиалните тумори е магнитният резонанс. Конвенционалната МР образна диагностика – стандартният протокол, с аквизиция на T1, T2, T2 FLAIR образи, нативно и постконтрастно в трите равнини, е важно и в повечето случаи необходимо образно средство за изучаване на макроскопската структура, локализацията и разпространението на един глиален мозъчен тумор.

Контрастното усилване е свързано и зависи от степента на разрушение на КМБ и от туморния микроваскуларитет. При МР се използват гадолиниевы хелати, които скъсяват релаксационното време в T1. Затова на T1 постконтрастните образи повечето тумори стават по-ярки спрямо заобикалящата тъкан. Стандартната доза на гадолиний е 0,1 ммол/кг.

Нискостепенните глиоми (II ст. СЗО) обикновено са бавнорастящи, инфилтриращи мозъка тумори, показващи хипосигнал на T1 и хиперсигнал на T2 и T2 FLAIR образите, с неравни контури, със или без мас ефект, обикновено без перифокален едем, може да има кистични фокуси, като 10 до 30% от тях показват контрастно усилване (22). Гадолиниевото усилване е рядко при дифузивните астроцитомы и обикновено се появява при прогресията към анапластичен астроцитом III ст. СЗО (22). Анапластичните глиоми III ст. СЗО показват контрастно усилване в две трети от случаите (33), по-често нодуларно, по-хетерогенно, по-рядко пръстеновидно – характерно за глиобластомите. Некротичните зони са по-редки отколкото при глиобластомите (22). Почти всички глиобластомы показват контрастно усилване – солидно, хетерогенно, пръстеновидно (3). Поне 90% от тях имат централна хипоинтенсна зона на T1 образите, представляваща некроза (22). 10% от глиобластомите показват мултицентрично контрастно усилване с наличие на „сателитни“ контраст-усилващи зони (35). Инфилтриращи туморни клетки се откриват на различно разстояние дори от зоната на нормален сигнал на T2 образите (13).

Като цяло контрастното усилване не се възприема като надежден индикатор за степента на инфилтративните астроцитомы (3). Някои ниско-

степенни глиоми усилват (ганглиоглиоми, пилоцитен астроцитом, олигодендроглиом). Scott et al (33) демонстрират, че неусилващите глиоми са малигнени в приблизително една трета от пациентите, по-специално при по-възрастните.

Конвенционалното МР изобразяване с употребата на гадолиневи контрастни вещества е незаменимо и утвърдено пособие в характеризирането на мозъчните тумори, но не е достатъчно надеждно при класифицирането и градирането на глиомите, с чувствителност между 55,1 до 83,3% (18).

МР дифузия DWI (diffusion-weighted imaging):

DWI е МР изобразителна техника, при която контрастът между норма и патология се определя от разликите в степента на свободно хаотично Брауново движение на водните молекули. Открита е от Stejskal and Tanner 1965 г. (36). Дифузионните образи са придобити чрез наслагване, за кратко време, на силни полевни градиенти, наречени пулс градиенти, върху основното магнитно поле (B_0). Това води до сенсбилизация на образа към водата по посока на градиентите и отслабване на сигнала по протежение на оста, по която те се прилагат. Чувствителността към движението на водата се определя чрез параметър, наречен gradient factor или b value (sec/mm^2), който отразява интензитета на натоварване в дифузия в получените дифузионни образи. ADC или apparent diffusion coefficient е вариабелен параметър (изразява се в mm^2/sec), който отразява физическите характеристики на тъканите. ADC коефициентът за дадена посока се изчислява на базата на пиксел-по-пиксел чрез нанасяне на интензитетите на сигнала към уравнението на Stejskal-Tanner: $S = S \exp(-b \cdot \text{ADC})$. При постпроцесинга на DWI образите се генерират: дифузионни образи, dwi trace и ADC карти, които са еквивалентни. На дифузионните образи лезии с рестрикция на дифузията на водата са хиперинтенсни спря-

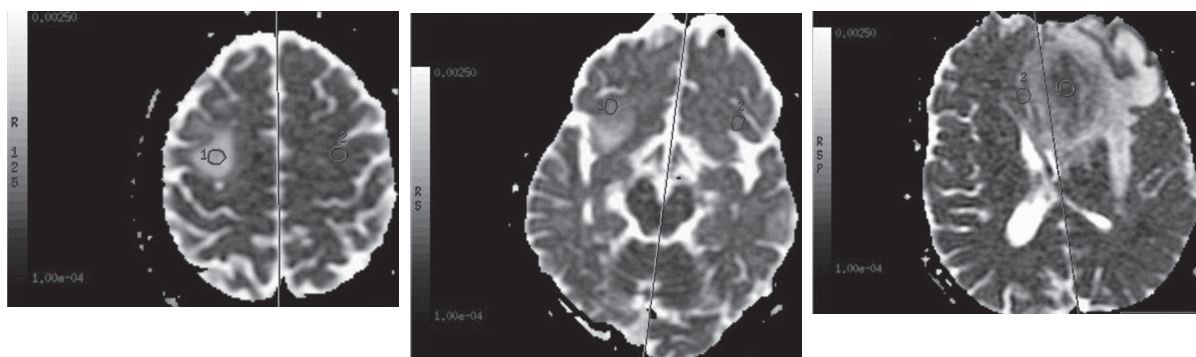
мо нормалната тъкан, докато на ADC картите са хипоинтенсни (8). ADC картите премахват T2 shine through ефекта.

Коефициентът на апарентна дифузия (ADC – apparent diffusion coefficient) основно се определя от плътността на тъканния целуларитет, така че хиперцелуларни тумори имат по-ниски стойности на ADC и повишен сигнален интензитет на дифузионните образи. Средно астроцитомите имат по-високи ADC стойности от анапластичните астроцитомите, но има значително припокриване в диапазона и в минималните ADC стойности (25). Високостепенните глиоми по правило имат по-ниски ADC стойности отколкото ниско-степенните и минималният ADC е по-нисък при глиобластомите отколкото при анапластичните астроцитомите (9). Minimum ADC (1000) и ADC (3000), и двете намаляват с повишението на туморната степен (12). Измерването на ADC стойностите трябва да се прави в областите на максимална рестрикция на дифузията, тъй като хистологично действителната степен на тумора се определя от областите с най-висока степен (15). Минималната ADC стойност на всеки тумор се определя от страна на радиолога чрез слагане на ROI (регион на интерес), използвайки работната станция и достъпен софтуер. На Фиг.1 са показани DWI и ADC карти с измерване на ADC при глиоми II, III, IV степени. Калкулираните стойности на ADC в mm^2/sec са съответно: 0,00146 (II ст.); 0,00110 (III ст.); 0,000713 (IV ст.).

E.J.Lee et al (19) калкулират прагова стойност от $1.055 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \min \text{ ADC}$, която осигурява най-добрата комбинация от чувствителност (87.5%) и специфичност (79%) за диференциране на туморната степен.

МР перфузия PWI (perfusion-weighted imaging):

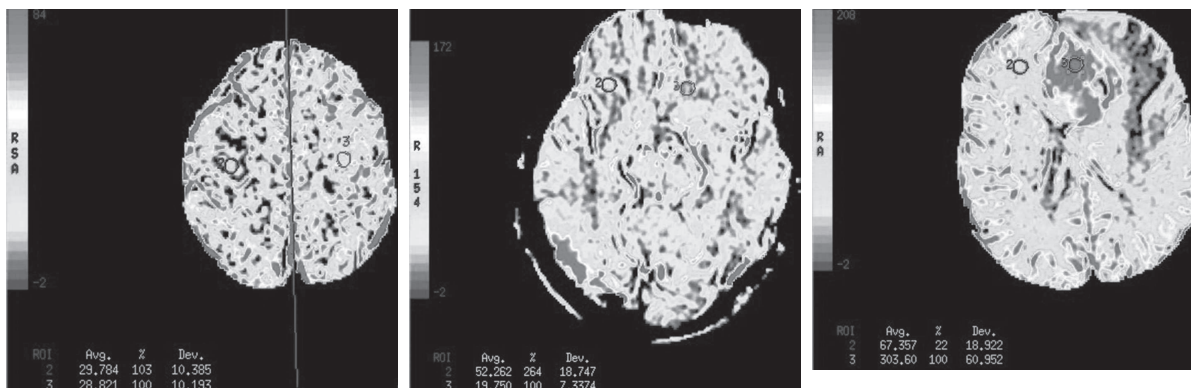
Най-разпространената и установена методика е T2* - weighted dynamic susceptibility imaging (2). Тази техника се възползва от T2* (gradient-



Фиг. 1. ADC тар образи, с калкулиране на ADC при глиоми II, III, IV ст С30.

echo), T2 (spin-echo) чувствителност ефекта на гадолиний, отколкото T1 съкращаване ефекта, рутинно свързан с усилване на контраста на конвенционалните изображения в T1 образите. Еди-

показани CBV карти и изчисления на rCBV при глиоми II, III, IV ст. СЗО. Изчислените стойности за rCBV са съответно: 1,03 (II ст.); 2,65 (III ст.); 4,51 (IV ст.).



Фиг. 2. CBV карти, с калкулиране на rCBV при глиоми II, III, IV ст СЗО

нична или двойна доза на гадолиний (0.2 ммол/кг) обикновено се инжектира чрез 18 или 20 калибър интравенозен катетър с висока скорост (3-7 мл/сек.) с помощта на мощен инжектор, за да даде възможност за плътен болус на контрастното вещество. След първоначална серия от нативни образи следват няколко последователни серии образи, придобити по време на първото преминаване на контрастното вещество през мозъка. Разликата в магнитната чувствителност между тъканите и кръвта резултира в локална нехомогенност на магнитното поле в заобикалящите тъкани, която е отговорна за спин дефазирането и скъсява трансверзалната релаксационна времева константа T2* и води накрая до загуба на сигнал.

Използвайки достъпен софтуер, различни параметри могат да бъдат изчислени за няколко минути от кривите време-интензитет, измерени във всеки пиксел, позволявайки да се реконструират параметрични карти. Най-използваната карта при туморната образна диагностика е картата на CBV (cerebral blood volume – мозъчен кръвен обем), изчислен от площта под кривата.

Тези карти не позволяват количествена оценка на мозъчната хемодинамика, но осигуряват показатели за хемодинамични нарушения, които са много полезни в клиничната практика. Те могат да се интерпретират визуално или полуколичествено чрез изчисление на отношение или разлика между стойностите в регион на интерес (ROI), поставен в абнормната зона и огледален ROI, поставен в контролатералната зона – най-често нормалното бяло мозъчно вещество, и считан за нормална референция. На Фиг. 2 са

DSC PWI може да разграничи високостепенни глиоми с неоваскуларна пролиферация и високи CBV стойности от нискостепенни глиоми, които типично имат по-ниски нива на CBV (18). DSC също може да отличи тумор (висок CBV) от инфекция (нисък CBV, зависи от етиологията) или туморовидна демиелинизираща лезия (нисък CBV) (6; 10).

Максималната стойност на rCBV на всеки тумор се определя от страна на радиолога чрез слагане на ROI (регион на интерес), използвайки работната станция и достъпен софтуер. Калкулиране на rCBV, като се имат предвид максималните стойности в областта на лезията, и сравнение с контролатералната зона в интактния паренхим.

Lev чрез SE перфузия пръв посочва прагова стойност на rCBV за разграничаване на ниско-от високостепенен глиом от 1,5 с чувствителност 97% и специфичност 55% (21).

Law публикува данни, които предполагат, че rCBV от 1.75 е прагова стойност, която предвижда поведението на глиомите. При тези лезии с нисък rCBV има стабилен обем на тумора с времето, докато при тумори с rCBV, по-висок от 1,75, има прогресивно нарастване на обема и това се асоциира с по-лоша прогноза (17).

ИЗВОДИ

Съвременните МР техники като DSC PWI и DWI осигуряват важна физиологична информация, която допълва анатомичната информация от конвенционалното МР изследване (30). Комбинацията от min ADC и max rCBV измерванията подобрява диагностичната точност при пре-

доперативното определяне на туморната степен при глиомите (9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболяемост от рак в България, 2011. Национален раков регистър. Том XXII, vol XXII, 2013, издателство Парадигма.
2. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:462-477.
3. Atlas SW, Lavi E (1996) Intraaxial brain tumors. In: Atlas SW (ed) *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 423–488.
4. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, 2003, 361: 323-331
5. Central Brain Tumor Registry of the United States (2006). <http://www.cbtrus.org>.
6. Cha S, Pierce S, Knopp EA, et al. Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1109–161.
7. De Angelis L.M. Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11;344(2):114-23.
8. Gelderen P van et al. 1994. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med* 31:154-163.
9. Hilario A. et al. The Added Value of Apparent Diffusion Coefficient to Cerebral Blood Volume in the Preoperative Grading of Diffuse Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:701– 07, Apr 2012
10. Holmes TM, Petrella JR, Provenzale JM. 2004. Distinction between cerebral abscesses and high-grade neoplasms by DSC perfusion MRI. *AJR Am J Roentgenol* 183: 1247-1252.
11. Huse JT, Phillips HS, Brennan CW. Molecular subclassification of diffuse gliomas: seeing order in the chaos. *Glia* 2011;59:1190-9.
12. Kang Yusuhn 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*: Volume 261: Number 3—December 2011.
13. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Kall BA, Kispert DB. Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 1987;62:450-9.
14. Kim YH, Nobusawa S, Mittelbronn M, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol* 2010;177:2708-14.
15. Kitis O, Altay H, Calli C, et al. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol* 2005; 55: 393–400.
16. Kleihues P, W. Cavenee. *Pathology and genetics of tumors of the nervous system*. IARC Press, Lyon (2000).
17. Law M, Oh S, Babb JS et Al: Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. *Radiology* 238: 658-667, 2006.
18. Law M, Yang S, Wang H et Al: Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 24: 1989-1998, 2003.
19. Lee EJ, Lee SK, Agid R, Bae JM, Keller A, Terbrugge K. Preoperative grading of presumptive low-grade astrocytomas on MR imaging: diagnostic value of minimum apparent diffusion coefficient. *AJNR* 2008;29:1872-7.
20. Legler J.M., L.A. Ries, M.A. Smith *et al*. Cancer surveillance series: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*, 91 (1999), pp. 1382–1390.
21. Lev Michael H. et al. Glial Tumor Grading and Outcome Prediction Using Dynamic Spin-Echo MR Susceptibility Mapping Compared with Conventional Contrast-Enhanced MR: Confounding Effect of Elevated rCBV of Oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:214–221, February 2004.
22. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds). *WHO Classification of Tumours*

- of the Central Nervous System*. Lyon, France: IARC; 2007,pp 1-306.
23. Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, DePinho RA. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev*. 2001 Jun 1;15(11):1311-33.
 24. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977-1988. *Neurosurgery*. 1992 Oct;31(4):636-642.
 25. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one- versus two-parameter pilot method. *Radiology* 2009;251(3):838-45.
 26. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lutolf UM, Kleihues P (2004). Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 64: 6892-6899.
 27. Ohgaki H, Kleihues P (2005). Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 479-489.
 28. Ohgaki H, Kleihues P (2007). Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 170: 1445-1453.
 29. Romanowski CAJ, Hoggard N, Jellinek DA, Levy D, Wharton SB, Kotsarini C, Batty R, Wilkinson ID. Low grade gliomas. Can we predict tumour behaviour from imaging features? *NRJ* 2008; 21: 41-66.
 30. Sadeghi N. et al. Apparent Diffusion Coefficient and Cerebral Blood Volume in Brain Gliomas: Relation to Tumor Cell Density and Tumor Microvessel Density Based on Stereotactic Biopsies. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:476-82, Mar 2008.
 31. Scherer HJ (1940). Cerebral astrocytomas and their derivatives. *Am J Cancer* 40:159-198.
 32. Schiff, D., Brown, P. D. & Giannini, C. (2007). Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology*, Vol. 69, No. 13, pp. (1366-73).
 33. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, et al. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;59:947-9.
 34. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 May 20;26(2):239-44.
 35. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol* 2005;63(2):162-9.
 36. Stejskal EO, Tanner JE(1965). Spin diffusion measurements: spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42:288-292.
 37. von Deimling A, Burger PC, Nakazato Y, et al. Diffuse astrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC, 2007:25-9.
 38. Walker C. et al. Biology, genetics and imaging of glial cell tumours. *The British Journal of Radiology*, 84 (2011), S90-S106.
 39. Wessels P. H., Weber W. E. J., Raven G., Ramaekers F. C. S., Hopman A. H. N. et al. Supratentorial grade II astrocytoma : biological features and clinical course. *Lancet Neurology* , 2003, 2: 395-403.
 40. Whittle IR. The dilemma of low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl II):ii31-ii36.
 41. Wilson CB, Bramwell V, Bonfill X, et al. Central nervous system tumours. In: Williams C, ed. *Evidence-based oncology*. London: BMJ, 2003:561-4.

Адрес за кореспонденция:

д-р Радослав Георгиев,
Клиника Образна Диагностика и лъчелечение,
УМБАЛ "Св. Марина" Варна,
бул. "Христо Смирненски" 1, п.к.9010, България
e-mail: drradogorgiev@abv.bg