

Для цитирования: Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б. Взаимосвязь между значениями измеряемого коэффициента диффузии и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга: систематический обзор. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 110–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-110-117
For citation: Stepanov I.A., Shameeva M.A., Kruchinin D.B. Association between apparent diffusion coefficient and Ki67 in brain tumors: a systematic review. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 110–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-110-117

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЗНАЧЕНИЯМИ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ И ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ Ki67 В ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

И.А. Степанов, М.А. Шамеева, Д.Б. Кручинин

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: edmoilers@mail.ru

Аннотация

Введение. Определенные гистологические варианты опухолей имеют корреляционную зависимость между значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности MIB-I (Ki67). Результаты исследований, изучающих взаимосвязь между значениями ИКД и индексом Ki67 в опухолях головного мозга, неоднозначны и противоречивы. **Цель исследования** – выполнить систематический обзор клинических исследований, в которых изучалась взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга. **Материал и методы.** Выполнен поиск клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 г. по январь 2020 г., в которых изучали взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга. **Результаты.** В систематический обзор включены 17 ретроспективных когортных нерандомизированных клинических исследований. Среднее значение коэффициента достоверной корреляционной зависимости между ИКД и митотическим индексом Ki67 в группе менингиом составило -0,493. Указанная зависимость чаще встречалась в группах типичических (MI) и атипичических (MII) менингиом головного мозга. Коэффициент статистически значимой корреляции между изучаемыми параметрами в группе глиом головного мозга в среднем составил -0,443. Зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 отмечалась в группе глиом как низкой (GI–II), так и высокой (GIII–IV) злокачественности. У больных с аденомами гипофиза, первичными лимфомами и метастазами головного мозга взаимосвязь между изучаемыми параметрами достоверно не подтверждена. **Заключение.** Применение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии с последующим подсчетом значений ИКД может быть рекомендовано к использованию в клинической практике для оценки пролиферативного потенциала церебральных менингиом и глиом.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, измеряемый коэффициент диффузии, индекс пролиферативной активности MIB-I (Ki67), опухоли головного мозга, метастазы.

ASSOCIATION BETWEEN APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT AND Ki67 IN BRAIN TUMORS: A SYSTEMATIC REVIEW

I.A. Stepanov, M.A. Shameeva, D.B. Kruchinin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia
Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya Street, 1. E-mail: edmoilers@mail.ru

Abstract

Certain histological variants of tumors have a correlation between the values of the apparent diffusion coefficients (ADC), cell density and the proliferative activity index MIB-I (Ki67). The results of studies on the relationship between the values of the ADC and the Ki67 index in brain tumors are ambiguous and largely contradictory. **The purpose of this study** was to perform a systematic review based on the results of clinical studies that examined the relationship between ADC values and the Ki67 proliferative activity index in brain tumors. **Material and Methods.** Clinical studies were searched in the databases Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary published from January 2000 to January 2020, which studied the relationship between ADC values and the Ki67 proliferative activity index in brain tumors. **Results.** A systematic review included 17 retrospective cohort nonrandomized clinical studies. The average value of the coefficient of reliable correlation between ADC and the mitotic index Ki67 in the group of meningiomas was -0.493. The indicated dependence was more often found in groups of typical (MI) and atypical (MII) brain meningiomas. The average coefficient of statistically significant correlation between the studied parameters in the group of brain gliomas was -0.443. The relationship between the ADC values and the Ki67 proliferative activity index was observed both in the glioma group of low (GI–II) and high (GIII–IV) grade of malignancy. In groups of patients with pituitary adenomas, primary lymphomas and brain metastases, the relationship between the studied parameters was not reliably confirmed. **Conclusion.** The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques with subsequent calculation of ADC values can be recommended for use in the clinical practice of oncologists in order to assess the proliferative potential of brain meningiomas and gliomas.

Key words: diffusion-weighted magnetic resonance imaging, apparent diffusion coefficient, proliferative activity index MIB-I (Ki67), brain tumors, metastases.

Введение

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ) представляет собой современный инструментальный неинвазивный метод, основанный на измерении степени диффузии свободных молекул воды в различных органах и тканях [1, 2]. Количественной мерой степени диффузии молекул воды в ткани служит измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). При этом множество значений ИКД для данной биологической структуры позволяет построить функциональную карту диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) [3]. Многочисленными исследованиями наглядно продемонстрирована перспективность использования методики ДВ МРТ в клинической онкологии [4–9]. ДВ МРТ позволяет провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных объемных образований путем подсчета значений ИКД [10]. Так, средние значения ИКД злокачественных лимфом, плоскоклеточного рака кожи и железистой карциномы области головы и шеи составляют $0,66 \times 10^{-3}$ мм²/сек, $1,13 \times 10^{-3}$ мм²/сек и $1,16 \times 10^{-3}$ мм²/сек соответственно, в то время как ИКД доброкачественных солидных объемных образований указанных анатомических областей в среднем составляет $1,56 \times 10^{-3}$ мм²/сек [11].

Подсчет ИКД позволяет достоверно предположить клиническую эффективность проводимой химио- и лучевой терапии у пациентов с некоторыми злокачественными неоплазиями [12, 13]. Экспериментально подтверждено статистически значимое снижение значений ИКД колоректального рака при применении цитостатических лекарственных средств [14]. Y.S. Sun et al. отметили, что снижение значений ИКД в опухолевой ткани ассоциировано с

уменьшением количества жизнеспособных клеток и их митотической активности [15]. Аналогичные результаты получены в отношении рака яичника, легких, пищевода и желудка, а также метастатических очагов печени [16, 17].

Как известно, определенные гистологические варианты опухолей имеют корреляционную зависимость между значениями ИКД, клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности MIB-I (Ki67). Так, для гипофарингеальных карцином характерна выраженная обратная корреляционная зависимость между значениями ИКД и клеточной плотностью опухолевой ткани [18]. Мелкоклеточный рак легких имеет обратную корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом Ki67 [19]. Однако корреляционная зависимость между значениями ИКД, клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности Ki67 характерна не для всех неоплазий, особенно в отношении опухолей головного мозга. Также стоит отметить, что результаты исследований, изучающих взаимосвязь между значениями ИКД и индексом Ki67 в опухолях головного мозга неоднозначны и во многом противоречивы.

Цель исследования – выполнить систематический обзор клинических исследований, в которых изучалась взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга.

Материал и методы

Выполнен поиск клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 г. по январь 2020 г., в которых изучалась взаимосвязь между значениями ИКД и индексом пролифера-

тивной активности Ki67 в опухолях головного мозга. Поиск литературных данных осуществлен тремя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в систематический обзор решение принималось коллегиально.

На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов: DWI, diffusion-weighted imaging, ADC, apparent diffusion coefficient, MIB-I, Ki67, mitotic index, proliferation index, mitosis index, correlation, relationship, association для англоязычных систем; ДВ МРТ, диффузионно-взвешенная МРТ, ДВИ, диффузионно-взвешенное изображение, ИКД, измеряемый коэффициент диффузии, MIB-I, Ki67, индекс пролиферативной активности, индекс митоза, митотический индекс, корреляция, зависимость, взаимосвязь – для системы eLibrary и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе оценивали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения в список литературы на наличие релевантных исследований.

С целью изучения взаимосвязи между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 в опухолях головного мозга, определены следующие критерии соответствия литературных источников:

- включенные исследования: исследования, изучающие корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 у пациентов с различными опухолями головного мозга;
- объекты исследования: взрослые пациенты с первичными и вторичными опухолями головного мозга;
- дизайн исследований: ретроспективные когортные нерандомизированные клинические исследования.

Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [20]. Исследователями изучена взаимосвязь между значениями ИКД и индексом Ki67 у взрослых пациентов с различными типами и видами неоплазий головного мозга.

Результаты

Согласно критериям соответствия, в настоящий систематический обзор включены 17 ретроспективных когортных нерандомизированных клинических исследований, изучающих корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 у 664 взрослых пациентов с первичными и вторич-

ными опухолями головного мозга [21–37]. Общая характеристика исследований, включенных в настоящий систематический обзор, представлена в таблице. Во всех исследованиях, соответствующих критериям включения, отражены данные о степени и достоверности корреляции между изучаемыми инструментальным и иммуногистохимическим параметрами.

Среднее значение коэффициента достоверной корреляционной зависимости между ИКД и митотическим индексом Ki67 в менингиомах головного мозга составило -0,493 [22, 27, 30, 36]. Стоит отметить, что указанная зависимость чаще встречалась в группах типических (MI) и атипических (MII) менингиом головного мозга. С другой стороны, в исследованиях Z. Fatima et al. [26] и D.T. Ginat et al. [37] показано, что между исследуемыми параметрами отсутствует статистически значимая корреляция.

Коэффициент статистически значимой корреляции между значениями ИКД и индексом Ki67 в глиомах головного мозга в среднем составил -0,443 [23, 28, 29, 33]. При этом зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 отмечалась в группах глиом как низкой (GI–II), так и высокой (GIII–IV) степеней злокачественности. Лишь в работе R.K. Gupta et al. [24] указанная взаимосвязь не нашла своего подтверждения.

Анализ результатов изучаемых клинических исследований показал, что достоверная корреляционная зависимость между ИКД и митотическим индексом Ki67 в аденомах гипофиза подтверждена только в исследовании В. Tamrazi et al. [34], которые наглядно показали, что между изучаемыми инструментальным и иммуногистохимическим параметрами имеет место статистически значимая прямая корреляция ($r=0,77$, $p=0,003$). С другой стороны, О.М. Mahmoud et al. [32] данная зависимость не найдена.

В ранее опубликованном нами исследовании, посвященном изучению зависимости между ИКД и индексом митоза Ki67 у пациентов с метастазами в головной мозг, отмечена достоверная отрицательная корреляция ($r=-0,774$, $p=0,014$) [21]. С другой стороны, А.С. Berghoff et al. [31] получили совершенно противоположные результаты ($r=-0,3$, $p=0,09$).

Для лимфом головного мозга характерно наличие статистически значимой отрицательной корреляционной зависимости между исследуемыми параметрами ($r=-0,546$, $p=0,001$) [25]. Тем не менее в исследовании Y. Zhang et al. [35] не подтверждена зависимость между значениями ИКД и индексом митотической активности Ki67 у больных с первичными лимфомами головного мозга.

Обсуждение

Определенные гистологические варианты опухолей, в том числе и головного мозга, имеют

корреляционную зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67. Механизмы, позволяющие объяснить взаимосвязь между данными инструментальным и иммуногистохимическим параметрами, достоверно неизвестны. Ki67 представляет собой негистоновый ядерный белок, который синтезируется на протяжении всего клеточного цикла, за исключением фазы покоя G₀, и отвечает за пролиферативную активность клетки [38]. Известно, что размер клеточного ядра увеличивается в процессе митоза [39]. Подтверждена взаимосвязь между значениями ИКД и размером/объемом ядра клетки, что может объяснять увеличение степени диффузии свободных молекул воды [18, 40]. Наличие большого количества митотических мембран и тубулярных внутриклеточных структур также может способствовать увеличению степени диффузии свободных молекул воды [41]. Однако повышение концентрации цитоплазматических

белков также может служить причиной повышения вязкости цитоплазмы и, как следствие, приводить к снижению интенсивности диффузии свободных молекул воды в клетке и уменьшению значения ИКД [42].

В литературе обсуждается перспективность применения методики ДВ МРТ с подсчетом ИКД в качестве предиктора эффективности химио- и лучевой терапии, а также общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Отмечено, что высокие уровни ИКД ассоциируются с достоверно лучшими показателями общей выживаемости пациентов с единичными метастазами в головной мозг [31]. L. Sunwoo et al. [33] также подтвердили, что ИКД статистически значимо коррелирует с выживаемостью без прогрессирования у больных с глиобластомой. Применение методики ДВ МРТ с последующим подсчетом ИКД у пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы имеет корреляционную зависимость с

Таблица/Table

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор
General characteristics of the studies included in the systematic review

Исследование/ Study	Дизайн исследования/ Study design	Исследуемая когорта пациентов/ Studied cohort of patients	Коэффициент корреляции, r/ Correlation coefficient, r	Значение/ p-value
В.А. Бывальцев и соавт., 2019 [23]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=39) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients with gliomas of different grades of malignancy	-0,43 (для глиом низкой степени злокачественности), -0,66 (для глиом высокой степени злокачественности)/ -0.43 (for low-grade gliomas), -0.66 (for high-grade gliomas)	0,006 (для глиом низкой степени злокачественности), 0,004 (для глиом высокой степени злокачественности)/ 0.006 (for low-grade gliomas), 0.004 (for high-grade gliomas)
В.А. Бывальцев и соавт., 2017 [22]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=37) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=37) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,02 (для типичных менингиом), -0,14 (для атипичных менингиом), -0,35 (для анапластических менингиом)/ -0.02 (for typical meningiomas), -0.14 (for atypical meningiomas), -0.35 (for anaplastic meningiomas)	0,003 (для глиом низкой степени злокачественности), 0,001 (для глиом высокой степени злокачественности), 0,077 (для глиом высокой степени злокачественности)/ 0.003 (for low grade gliomas), 0.001 (for high grade gliomas), 0.077 (for high grade gliomas)
В.А. Бывальцев и соавт., 2017 [21]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=23) с метастазами в головной мозг/ Patients (n=23) with brain metastases	-0,774	0,014
Y. Bai et al., 2017 [29]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=44) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=44) with gliomas of different grades of malignancy	-0,441	0,003
В. Tamrazi et al., 2016 [34]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Макроаденомы гипофиза (n=17)/ Macroadenomas of the pituitary gland (n=17)	-0,77	0,003

O. Baskan et al., 2016 [30]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=44) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=44) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,326	0,001
Y. Zhang et al., 2016 [35]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=28) с первичными лимфомами головного мозга/ Patients (n=28) with primary brain lymphomas	-0,268	0,169
S. Schob et al., 2016 [25]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=21) с первичными лимфомами головного мозга/ Patients (n=21) with primary brain lymphomas	-0,546	0,01
Surov et al., 2015 [27]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=49) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=49) with meningiomas of different grades of malignancy	00,05 (для типических менингиом), -0,748 (для атипических и анапластических менингиом)/ -0.05 (for typical meningiomas), -0.748 (for atypical and anaplastic meningiomas)	0,001 (для типических менингиом), 0,053 (для атипических и анапластических менингиом)/ 0.001 (for typical meningiomas), 0.053 (for atypical and anaplastic meningiomas)
R. Yan et al., 2015 [28]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=65) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=65) with gliomas of different grades of malignancy	-0,619	<0,001
Y. Tang et al., 2014 [36]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=68) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=68) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,34	0,0039
Z. Fatima et al., 2013 [26]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=44) с менингиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=44) with meningiomas of different grades of malignancy	-0,17	0,51
L. Sunwoo et al., 2013 [33]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=26) с глиобластомой/ Patients (n=26) with glioblastoma	-0,17	0,036
A.S. Berghoff et al., 2013 [31]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=65) с одиночными метастазами в головной мозг/ Patients (n=65) with solitary brain metastases	-0,3	0,09
O.M. Mahmoud et al., 2011 [32]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=24) с аденомами гипофиза/ Patients (n=24) with pituitary adenomas	-	>0,05
D.T. Ginat et al., 2010 [37]	Моноцентровое ретроспективное когортное исследование/ Monocenter retrospective cohort study	Пациенты (n=52) с атипическими и анапластическими менингиомами головного мозга/ Patients (n=52) with atypical and anaplastic meningiomas of the brain	-0,051	0,7
R.K. Gupta et al., 2000 [24]	Мультицентровое ретроспективное когортное исследование/ Multicenter retrospective cohort study	Пациенты (n=18) с глиомами головного мозга различной степени злокачественности/ Patients (n=18) with gliomas of different grades of malignancy	-0,45	0,41

выживаемостью без прогрессирования, а также клинической эффективностью использования высоких доз метотрексата [35].

Результаты настоящего систематического обзора позволяют предположить, что для определенных типов опухолей головного мозга характерно наличие статистически значимой корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki67. Применение методики ДВ МРТ с последующим подсчетом значений ИКД позволяет предположить пролиферативный потенциал церебральных менингиом и глиом. Тем не менее данный метод диагностики не подтвердил свою ценность в отношении аденом гипофиза, первичных лимфом и метастазов головного мозга. Важно подчеркнуть, что методика ДВ МРТ с подсчетом значений ИКД имеет строго ограниченную валидность. Полученные нами данные во многом согласуются с результатами систематического обзора и метаанализа A. Surov et al. [43], в котором изучалась корреляционная зависимость между ИКД и индексом Ki67 при опухолях различных локализаций. Однако в отличие от этого метаанализа в настоящий систематический обзор включено значительно большее количество клинических исследований и пациентов с первичными и вторичными опухолями головного мозга, что повышает достоверность полученных нами результатов.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, в настоящий систематический обзор включены

лишь ретроспективные когортные исследования с незначительным количеством респондентов, что не могло не повлиять на результаты статистического анализа полученных данных. Во-вторых, в обзоре не представлены данные о корреляционной зависимости между различными типами ИКД – ИКД_{миц?}, ИКД_{средний} и ИМКД_{макс}. В-третьих, в объединенный анализ данных включались исследования, в которых подсчет значений ИКД проводился с применением различных авторских методик, что также не могло не повлиять на результаты статистического анализа данных.

Заключение

Результаты систематического обзора наглядно демонстрируют, что для менингиом и глиом головного мозга характерно наличие статистически значимой корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом митотической активности Ki67. В отношении аденом гипофиза, церебральных первичных лимфом и метастазов указанная зависимость не нашла своего подтверждения. Таким образом, методика ДВ МРТ с последующим подсчетом значений ИКД может быть использована для оценки пролиферативного потенциала церебральных менингиом и глиом. Для более объективной оценки эффективности ДВ МРТ при различных опухолях головного мозга требуется проведение крупных мультицентровых рандомизированных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mannelli L., Nougaret S., Vargas H.A., Do R.K. Advances in diffusion-weighted imaging. *Radiol Clin North Am.* 2015; 53(3): 569–581. doi: 10.1016/j.rcl.2015.01.002.
2. Guadilla I., Calle D., López-Larrubia P. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Methods Mol Biol.* 2018; 1718: 89–101. doi: 10.1007/978-1-4939-7531-0_6.
3. Salama G.R., Heier L.A., Patel P., Ramakrishna R., Magge R., Tsiouris A.J. Diffusion Weighted/Tensor Imaging, Functional MRI and Perfusion Weighted Imaging in Glioblastoma-Foundations and Future. *Front Neurol.* 2018 Jan 22; 8: 660. doi: 10.3389/fneur.2017.00660.
4. Barral M., Eveno C., Hoeffel C., Boudiaf M., Bazeries P., Foucher R., Pocard M., Dohan A., Soyfer P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer. *J Visc Surg.* 2016 Nov; 153(5): 361–369. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2016.08.004.
5. Messiou C., Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI—a new view of myeloma. *Br J Haematol.* 2015 Oct; 171(1): 29–37. doi: 10.1111/bjh.13509.
6. Vu L.N., Morelli J.N., Szklaruk J. Basic MRI for the liver oncologists and surgeons. *J Hepatocell Carcinoma.* 2018; 5: 37–50. doi: 10.2147/JHC.S154321.
7. Manoharan D., Das C.J., Aggarwal A., Gupta A.K. Diffusion weighted imaging in gynecological malignancies present and future. *World J Radiol.* 2016 Mar 28; 8(3): 288–97. doi: 10.4329/wjr.v8.i3.288.
8. Zakaria R., Jenkinson M.D. Diffusion weighted MRI is a promising imaging biomarker in brain metastases. *J Neurooncol.* 2015 Jan; 121(2): 421–2. doi: 10.1007/s11060-014-1642-8.
9. Huang J., Luo J., Peng J., Yang T., Zheng H., Mao C. Cerebral schistosomiasis: diffusion-weighted imaging helps to differentiate from brain glioma and metastasis. *Acta Radiol.* 2017 Nov; 58(11): 13711377. doi: 10.1177/0284185116687173.
10. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., Chenevert T.L., Thoeny H.C., Takahara T., Dzik-Jurasz A., Ross B.D., Van Cauteren M., Collins D., Hammoud D.A., Rustin G.J., Taouli B., Choyke P.L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009 Feb; 11(2): 102–25. doi: 10.1593/neo.81328.
11. Wang J., Takashima S., Takayama F., Kawakami S., Saito A., Matsushita T., Momose M., Ishiyama T. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology.* 2001 Sep; 220(3): 621–30. doi: 10.1148/radiol.2202010063.
12. Kyriazi S., Collins D.J., Messiou C., Pennert K., Davidson R.L., Giles S.L., Kaye S.B., Desouza N.M. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging—value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology.* 2011 Oct; 261(1): 182–92. doi: 10.1148/radiol.11110577.
13. Bollineni V.R., Kramer G., Liu Y., Melidis C., deSouza N.M. A literature review of the association between diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness in pelvic cancer. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jun; 41(6): 496–502. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.010.
14. Papaevangelou E., Almeida G.S., Jamin Y., Robinson S.P., deSouza N.M. Diffusion-weighted MRI for imaging cell death after cytotoxic or apoptosis-inducing therapy. *Br J Cancer.* 2015 Apr 28; 112(9): 1471–9. doi: 10.1038/bjc.2015.134.
15. Sun Y.S., Cui Y., Tang L., Qi L.P., Wang N., Zhang X.Y., Cao K., Zhang X.P. Early evaluation of cancer response by a new functional biomarker: apparent diffusion coefficient. *Am J Roentgenol.* 2011 Jul; 197(1): W23–9. doi: 10.2214/AJR.10.4912.
16. Goense L., Heethuis S.E., van Rossum P.S.N., Voncken F.E.M., Lagendijk J.J.W., Lam M.G.E.H., Terhaard C.H., van Hillegersberg R., Ruurda J.P., Mook S., van Lier A.L.H.M.W., Lin S.H., Meijer G.J. Correlation between functional imaging markers derived from diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET/CT in esophageal cancer. *Nucl Med Commun.* 2018; 39(1): 60–67. doi: 10.1097/MNM.0000000000000771.
17. Kovač J.D., Galun D., Đurić-Stefanović A., Lilić G., Vasin D., Lazić L., Mašulović D., Šaranović Đ. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and solitary hypovascular liver metastases: is the differential diagnosis using diffusion-weighted MRI possible? *Acta Radiol.* 2017 Dec; 58(12): 1417–1426. doi: 10.1177/0284185117695666.
18. Driessen J.P., Caldas-Magalhaes J., Janssen L.M., Pameijer F.A., Kooij N., Terhaard C.H., Grolman W., Philippens M.E. Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association

between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology*. 2014 Aug; 272(2): 456–63. doi: 10.1148/radiol.14131173.

19. Karaman A., Durur-Subasi I., Alper F., Araz O., Subasi M., Demirci E., Albayrak M., Polat G., Akgun M., Karabulut N. Correlation of diffusion MRI with the Ki67 index in non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol*. 2015 Aug 21; 49(3): 250–5. doi: 10.1515/raon-2015-0032.

20. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7): e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.

21. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Каныгин В.В., Ступак В.В. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике и прогнозировании выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг. *Вестник РАМН*. 2017; 72(6): 442–449. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Kanigin V.V., Stupak V.V. The role of diffusion-weighted MRI in differential diagnosis and prediction of survival in patients with brain metastases. *Ann of the Russ Acad Med Sci*. 2017; 72(6): 442–449. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn890.

22. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Антипина С.Л. Возможность диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 19–26. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Antipina S.L. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 19–26. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26.

23. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Значение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в предоперационной оценке степени злокачественности глиом головного мозга. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100(2): 102–110. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I. The Value of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Evaluation of the Grade of Brain Gliomas. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100(2): 102–110. (in Russian)]. doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-2-102-110.

24. Gupta R.K., Cloughesy T.F., Sinha U., Garakian J., Lazareff J., Rubino G., Rubino L., Becker D.P., Vinters H.V., Alger J.R. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neurooncol*. 2000 Dec; 50(3): 215–26. doi: 10.1023/a:1006431120031.

25. Schob S., Meyer J., Gawlitza M., Frydrychowicz C., Müller W., Preuss M., Bure L., Quäschling U., Hoffmann K.T., Surov A. Diffusion-Weighted MRI Reflects Proliferative Activity in Primary CNS Lymphoma. *PLoS One*. 2016 Aug 29; 11(8): e0161386. doi: 10.1371/journal.pone.0161386.

26. Fatima Z., Motosugi U., Waqar A.B., Hori M., Ishigame K., Oishi N., Onodera T., Yagi K., Katoh R., Araki T. Associations among q-space MRI, diffusion-weighted MRI and histopathological parameters in meningiomas. *Eur Radiol*. 2013 Aug; 23(8): 2258–63. doi: 10.1007/s00330-013-2823-0.

27. Surov A., Gottschling S., Mawrin C., Prell J., Spielmann R.P., Wienke A., Fiedler E. Diffusion-Weighted Imaging in Meningioma: Prediction of Tumor Grade and Association with Histopathological Parameters. *Transl Oncol*. 2015 Dec; 8(6): 517–23. doi: 10.1016/j.tranon.2015.11.012.

28. Yan R., Haopeng P., Xiaoyuan F., Jinsong W., Jiawen Z., Chengjun Y., Tianming Q., Ji X., Mao S., Yueyue D., Yong Z., Jianfeng L., Zhenwei Y. Non-Gaussian diffusion MR imaging of glioma: comparisons of multiple diffusion parameters and correlation with histologic grade and MIB-1 (Ki67 labeling) index. *Neuroradiology*. 2016; 58(2): 121–32. doi: 10.1007/s00234-015-1606-5.

29. Bai Y., Lin Y., Zhang W., Kong L., Wang L., Zuo P., Vallines I., Schmitt B., Tian J., Song X., Zhou J., Wang M. Noninvasive amide proton transfer magnetic resonance imaging in evaluating the grading and cellularity of gliomas. *Oncotarget*. 2017 Jan 24; 8(4): 5834–42. doi: 10.18632/oncotarget.13970.

30. Baskan O., Silav G., Bolukbasi F.H., Canoz O., Geyik S., Elmaci I. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in meningiomas. *Br J Radiol*. 2016; 89(1057): 20140842. doi: 10.1259/bjr.20140842.

31. Berghoff A.S., Spanberger T., Ilhan-Mutlu A., Magerle M., Huttrer M., Woehrer A., Hackl M., Widhalm G., Dieckmann K., Marosi C., Birner P., Prayer D., Preusser M. Preoperative diffusion-weighted imaging of single brain metastases correlates with patient survival times. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55464. doi: 10.1371/journal.pone.0055464.

32. Mahmoud O.M., Tominaga A., Amaty V.J., Ohtaki M., Sugiyama K., Sakoguchi T., Kinoshita Y., Takeshima Y., Abe N., Akiyama Y., El-Ghoriary A.I., Abd Alla A.K., El-Sharkawy M.A., Arita K., Kurisu K., Yamasaki F. Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol*. 2011 Nov; 80(2): 412–7. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.05.023.

33. Sunwoo L., Choi S.H., Park C.K., Kim J.W., Yi K.S., Lee W.J., Yoon T.J., Song S.W., Kim J.E., Kim J.Y., Kim T.M., Lee S.H., Kim J.H., Sohn C.H., Park S.H., Kim I.H., Chang K.H. Correlation of apparent diffusion coefficient values measured by diffusion MRI and MGMT promoter methylation semiquantitatively analyzed with MS-MLPA in patients with glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37(2): 351–8. doi: 10.1002/jmri.23838.

34. Tamrazi B., Pekmezci M., Aboian M., Tihan T., Glastonbury C.M. Apparent diffusion coefficient and pituitary macroadenomas: pre-operative assessment of tumor atypia. *Pituitary*. 2017 Apr; 20(2): 195–200. doi: 10.1007/s11102-016-0759-5.

35. Zhang Y., Zhang Q., Wang X.X., Deng X.F., Zhu Y.Z. Value of pretherapeutic DWI in evaluating prognosis and therapeutic effect in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma given high-dose methotrexate-based chemotherapy: ADC-based assessment. *Clin Radiol*. 2016 Oct; 71(10): 1018–29. doi: 10.1016/j.crad.2016.05.017.

36. Tang Y., Dundamadappa S.K., Thangasamy S., Flood T., Moser R., Smith T., Cauley K., Takhtani D. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in grading meningioma. *Am J Roentgenol*. 2014 Jun; 202(6): 1303–8. doi: 10.2214/AJR.13.11637.

37. Ginat D.T., Mangla R., Yeane G., Wang H.Z. Correlation of diffusion and perfusion MRI with Ki67 in high-grade meningiomas. *Am J Roentgenol*. 2010 Dec; 195(6): 1391–5. doi: 10.2214/AJR.10.4531.

38. Booth D.G., Earnshaw W.C. Ki67 and the Chromosome Periphery Compartment in Mitosis. *Trends Cell Biol*. 2017 Dec; 27(12): 906916. doi: 10.1016/j.tcb.2017.08.001.

39. Schellhaus A.K., De Magistris P., Antonin W. Nuclear Reformation at the End of Mitosis. *J Mol Biol*. 2016 May 22; 428(10 Pt A): 1962–85. doi: 10.1016/j.jmb.2015.09.016.

40. Surov A., Meyer H.J., Höhn A.K., Behrmann C., Wienke A., Spielmann R.P., Garnov N. Correlations between intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters and histological findings in rectal cancer: preliminary results. *Oncotarget*. 2017 Mar; 8(13): 21974–983. doi: 10.18632/oncotarget.15753.

41. Mitchison J.M. Growth during the cell cycle. *Int Rev Cytol*. 2003; 226: 165258. doi: 10.1016/s0074-7696(03)01004-0.

42. Valentine M.T., Perlman Z.E., Mitchison T.J., Weitz D.A. Mechanical properties of *Xenopus* egg cytoplasmic extracts. *Biophys J*. 2005; 88(1): 680–9. doi: 10.1529/biophysj.104.048025.

43. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADCmean. *Oncotarget*. 2017 Aug; 8(43): 75434–44. doi: 10.18632/oncotarget.20406.

Поступила/Received 20.01.2020
Принята в печать/Accepted 24.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанов Иван Андреевич, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-5316. ORCID: 0000-0001-9039-9147.

Шамеева Мария Анатольевна, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0002-3085-2998.

Кручинин Денис Борисович, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0001-9604-5614.

ВКЛАД АВТОРОВ

Степанов Иван Андреевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шамеева Мария Анатольевна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Кручинин Денис Борисович: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Фонда содействия инновациям (проект № 14419ГУ/2019).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan A. Stepanov, MD, Postgraduate, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

Maria A. Shameeva, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

Denis B. Kruchinin, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Ivan A. Stepanov: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Maria A. Shameeva: study conception, drafting of the manuscript.

Denis B. Kruchinin: statistical analysis, drafting of the manuscript.

Funding

The study was carried out with the support of the Innovation Promotion Foundation (project No. 14419GU/2019).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.