

DOI: 10.59715/pntjimp.3.1.13

## Nghiên cứu giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến trong chẩn đoán phân biệt u thần kinh đệm bậc cao và bậc thấp

Đào Xuân Hà<sup>1</sup>, Âu Dương Mỹ Vân<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhân dân 115, Thành phố Hồ Chí Minh

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định vai trò của giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến trong chẩn đoán phân biệt u thần kinh đệm (UTKĐ) bậc thấp và bậc cao.

**Phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Nhân dân 115 từ 01/01/2020 đến 30/6/2022, với 61 bệnh nhân UTKĐ (chia thành 2 nhóm theo giải phẫu bệnh: là 24 u bậc thấp và 37 u bậc cao). Thiết kế nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca. Đối chiếu kết quả mô bệnh học, xác định giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC) tại trung tâm u; vùng thâm nhiễm xung quanh; ranh giới giữa vùng thâm nhiễm - mô não bình thường; chất trắng bình thường đối bên. Các giá trị này được so sánh giữa hai nhóm u và giá trị điểm cắt được tính toán bằng cách sử dụng đường cong ROC.

**Kết quả:** Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giá trị ADC đo tại trung tâm u và vùng thâm nhiễm ( $p < 0,05$ ), với giá trị ADC của nhóm u bậc thấp cao hơn u bậc cao. Với giá trị điểm cắt ADC tại trung tâm u và vùng thâm nhiễm quanh u lần lượt là  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (độ nhạy = 73% và độ đặc hiệu = 91,7%) và  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (độ nhạy = 88,6% và độ đặc hiệu = 53,9%) có thể giúp phân biệt UTKĐ bậc cao và bậc thấp. Giá trị ADC ranh giới vùng thâm nhiễm - mô não bình thường và chất trắng bình thường đối bên không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm.

**Kết luận:** Các giá trị ADC ở trung tâm u và vùng thâm nhiễm quanh u có thể giúp phân biệt UTKĐ, với giá trị ADC của nhóm u bậc thấp cao hơn u bậc cao. Giá trị ADC ranh giới vùng thâm nhiễm - mô não bình thường và chất trắng bình thường đối bên không có vai trò phân biệt UTKĐ bậc thấp và bậc cao.

**Từ khóa:** U thần kinh đệm, bậc thấp, bậc cao, cộng hưởng từ khuếch tán, giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến, ADC.

### Abstract

#### Role of the apparent diffusion coefficient value in differentiating between low - and high - grade glioma tumors

**Objectives:** To determine the apparent diffusion coefficient (ADC) values to quantify the differences between low - and high - grade glioma tumors.

**Methods:** The study was performed at People's Hospital 115 from 01/01/2020 to 30/6/2022, with 56 patients with glioma tumors (low grade = 24 and high grade = 37). The descriptive retrospective cross - sectional study was performed. Compare with histopathological results, we measure the ADC values in the tumor center, tumor infiltration, boundary area between tumor with normal tissue, and contralateral normal-appearing white matter. These values were compared between the two groups, and cut - off values were calculated using the receiver operating characteristic curve.

**Ngày nhận bài:**

28/10/2023

**Ngày phản biện:**

29/11/2023

**Ngày đăng bài:**

20/01/2024

**Tác giả liên hệ:**

Đào Xuân Hà

**Email:** daoxuanha96@

gmail.com

**ĐT:** 0905207708

**Results:** There was significant differences between the mean ADC values measured in the tumor center and the infiltration between high - and low - grade tumors ( $p < 0.05$ ), with the ADC values of low - grade tumors were larger than high - grade ones. The ADC values in the boundary area between tumors with normal tissue and contralateral normal - appearing white matter did not significantly differ in the groups. With the ADC cut - off at tumor center and infiltration were  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (sensitivity = 73% and specificity = 91,7%) and  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (sensitivity = 88,6% and specificity = 53,9%), DWI can distinguish low - and high - grade glioma tumors, respectively.

**Conclusions:** The ADC values in the tumor center and tumor infiltration can differ between low - and high-grade glioma tumors, with the ADC value of low - grade tumors is higher than that of high - grade tumors. The ADC values in the boundary area and contralateral normal - appearing white matter have no diagnostic values in grading the glioma tumors.

**Keywords:** Glioma, low - grade, high - grade, diffusion - weighted imaging, apparent diffusion coefficient, ADC.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh đệm chiếm 31% trong tất cả các khối u nguyên phát ở não, và 81% các khối u ác tính ở não [1]. Theo phân loại năm 2007 của Tổ chức Y tế Thế giới, u độ I và II được gọi là u bậc thấp với khả năng ác tính thấp; và u độ III, IV là u bậc cao với tiềm năng ác tính cao và tiên lượng xấu hơn [2]. Việc phân bậc chính xác u thần kinh đệm có vai trò quan trọng trong chiến lược điều trị và tiên lượng sống còn của bệnh nhân, bởi nhóm u bậc cao sẽ được điều trị khác với u bậc thấp. Cộng hưởng từ thường quy còn nhiều hạn chế trong phân biệt giữa hai nhóm u [3]. Cộng hưởng từ khuếch tán dựa trên sự khuếch tán của nước trong mô, cung cấp thông tin về vi cấu trúc trong mô, giúp đánh giá mật độ tế bào u tại vị trí tổn thương, có thể giúp phân bậc u thần kinh đệm. Hiện tại, giá trị ngưỡng cắt của hệ số khuếch tán biểu kiến cho từng vị trí khác nhau của u chưa được nhiều nghiên cứu thực hiện, điều sẽ góp phần phân bậc u chính xác trước phẫu thuật, đồng thời có thể so sánh giữa các vị trí giúp gợi ý vị trí chẩn đoán tốt nhất. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định vai trò của giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến trong chẩn đoán phân biệt u thần kinh đệm bậc thấp và bậc cao.

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Nhân dân 115 từ 01/01/2020 đến 30/6/2022. Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân được chẩn đoán UTKĐ, có chỉ định chụp CHT trước phẫu thuật và có kết quả giải phẫu bệnh thuộc các phân nhóm của UTKĐ (sử dụng hệ thống

phân loại UTKĐ theo TCYTTG năm 2007). Thiết kế nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca. Bản đồ ADC được đo đạc và kết quả mô bệnh học của 61 bệnh nhân UTKĐ (24 u bậc thấp và 37 u bậc cao) được ghi nhận để phân tích. Các bệnh nhân được chia thành hai nhóm với bậc thấp (u độ I và II) và bậc cao (u độ III và IV) dựa trên kết quả mô bệnh học. Hình ảnh được thu thập khi sử dụng máy CHT GE Healthcare 1,5 Tesla và máy CHT Siemens 1,5 Tesla.

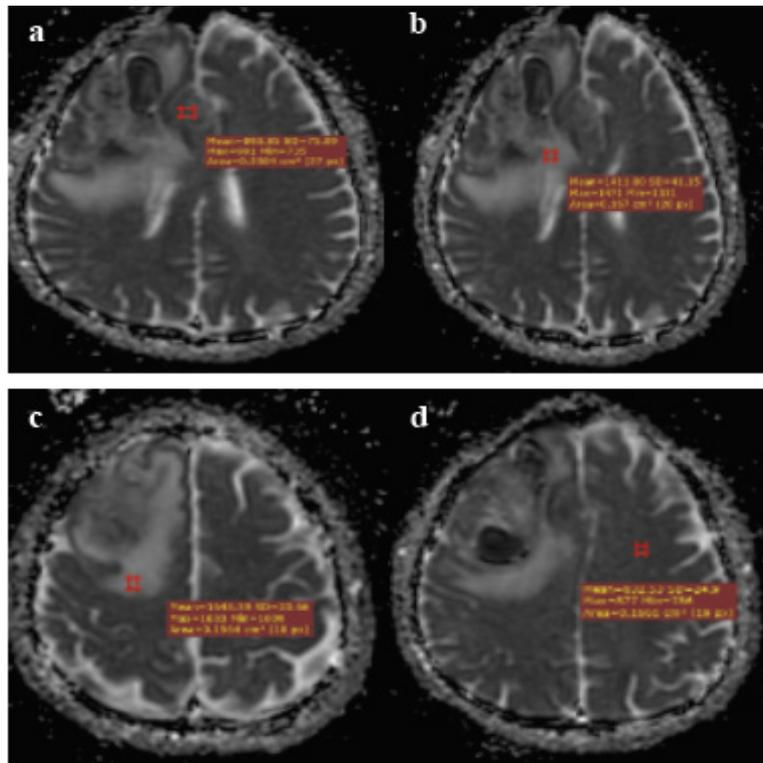
Bốn vùng cần khảo sát (ROI- Regions of interest) trên bản đồ ADC bao gồm:

- Trung tâm u (ADC1): Sử dụng các ROI hình tròn hoặc hình bầu với diện tích trung bình 10 - 20  $\text{mm}^2$ , sao cho diện tích ROI lớn nhất ở trung tâm u, tương ứng với mô đặc bất thuốc có tín hiệu thấp nhất (có thể cảm nhận được bằng mắt thường) trên bản đồ ADC, cao nhất trên hình DWI  $b = 1000 \text{ s}/\text{mm}^2$  và không bao gồm các vùng xuất huyết, hoại tử nang, đóng vôi có thể ảnh hưởng đến kết quả đo được. Trong trường hợp khối u không đồng nhất hoặc kích thước quá nhỏ, có thể sử dụng ROI nhỏ hơn. Sau đó, giá trị ADC thu được là trung bình cộng của các giá trị ADC thấp nhất.

- Vùng thâm nhiễm quanh u (ADC2) (chỉ thực hiện đối với các tổn thương có phù): Được thực hiện tương tự tại vùng tăng tín hiệu trên T2W, FLAIR, ADC và không bất thuốc tương phản.

- Ranh giới giữa vùng thâm nhiễm - mô não bình thường (ADC3) (chỉ thực hiện đối với các tổn thương có phù): Được thực hiện tương tự tại vị trí xa nhất của vùng thâm nhiễm, nơi tiếp giáp với mô não bình thường.

- Chất trắng bình thường đối bên (ADC4): Được thực hiện tương tự tại chất trắng của bán cầu đối bên tổn thương.

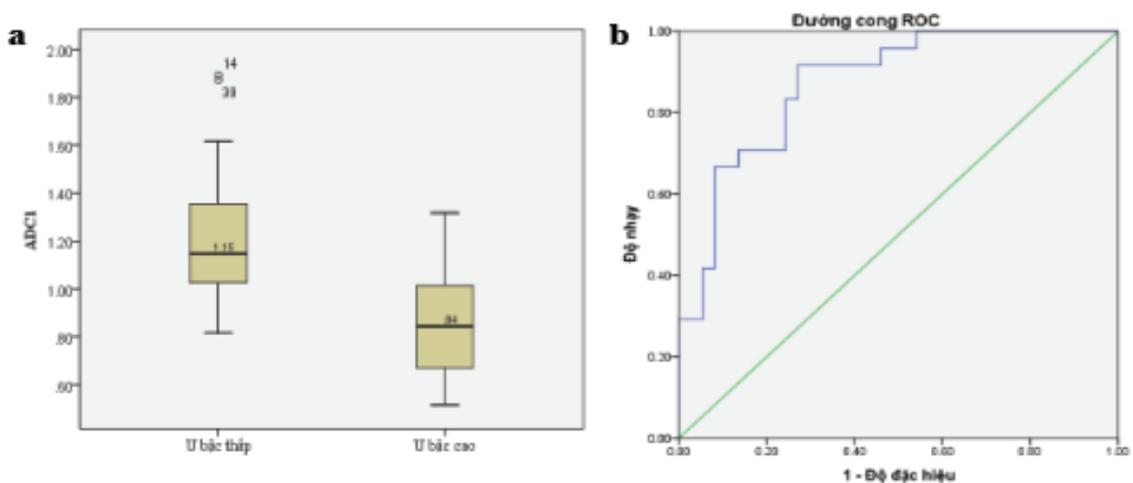


**Hình 1:** (a) ADC tại trung tâm u; (b) ADC vùng thâm nhiễm quanh u; (c) ADC ranh giới vùng thâm nhiễm - mô não bình thường; (d) ADC chất trắng bình thường đối bên.

Dữ liệu thu thập sẽ được phân tích bằng phần mềm SPSS 20. Sử dụng kiểm định Mann - Whitney U để so sánh giá trị ADC giữa các vùng khác nhau của hai nhóm u. Đường cong ROC được sử dụng để đánh giá khả năng chẩn đoán của giá trị ADC giúp phân biệt UTKĐ bậc thấp và bậc cao. Dùng chỉ số Youden để xác định giá trị có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất, từ đó xác định điểm cắt giá trị ADC.

### 3.KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/01/2020 đến 30/6/2022, có 61 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 24 bệnh nhân u bậc thấp và 37 u bậc cao. Độ tuổi trung bình =  $44,2 \pm 14,9$  tuổi. Trong đó, có 43 nam (70,5%) và 18 nữ (29,5%), tỉ lệ nam: nữ = 2,4/1.

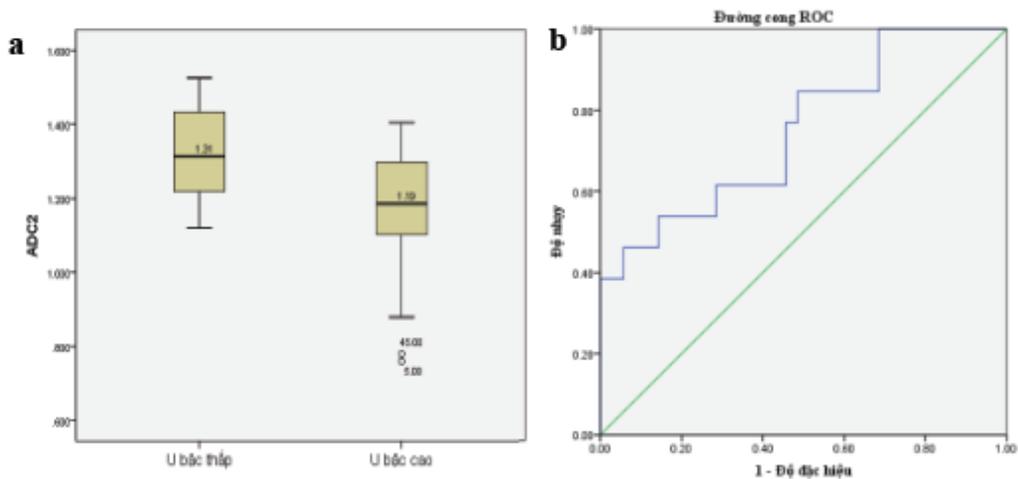


**Hình 2:** (a) So sánh giá trị ADC trung tâm u (ADC1) giữa hai nhóm u. (b) Đường cong ROC của giá trị ADC1 trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ bậc cao và bậc thấp.

Giá trị ADC trung tâm u (ADC1) ở nhóm u bậc thấp cao hơn đáng kể so với nhóm u bậc cao ( $p < 0,001$ ) (Hình 2) (Bảng 2). Giá trị ADC đo tại vùng này có vai trò tốt trong chẩn đoán phân biệt u bậc thấp và u bậc cao với AUC là 0,81 (Bảng 1). Với điểm cắt ADC trung tâm u là  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , có thể phân bậc hai nhóm u với độ nhạy 72,97%, độ đặc hiệu 91,67%, giá trị tiên đoán dương 93,1%, giá trị tiên đoán âm 68,75%, độ chính xác 80,33%.

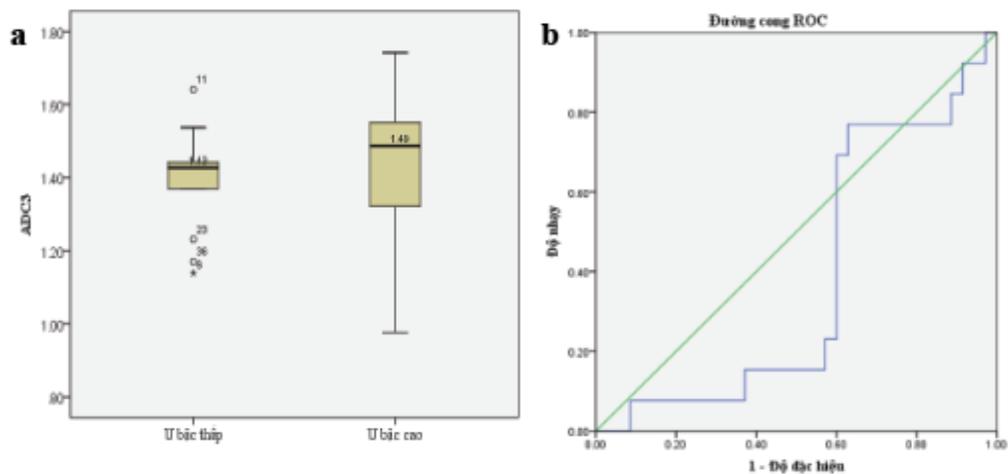
**Bảng 1:** Đặc điểm diện tích dưới đường cong (AUC) của giá trị ADC1, ADC2, ADC3, ADC4

| ROC  | AUC  | Sai số chuẩn | Giá trị p | Khoảng tin cậy 95% |
|------|------|--------------|-----------|--------------------|
| ADC1 | 0,81 | 0,06         | 0,001     | 0,68 - 0,93        |
| ADC2 | 0,75 | 0,08         | 0,007     | 0,59 - 0,91        |
| ADC3 | 0,40 | 0,09         | 0,302     | 0,23 - 0,57        |
| ADC4 | 0,45 | 0,10         | 0,602     | 0,26 - 0,64        |



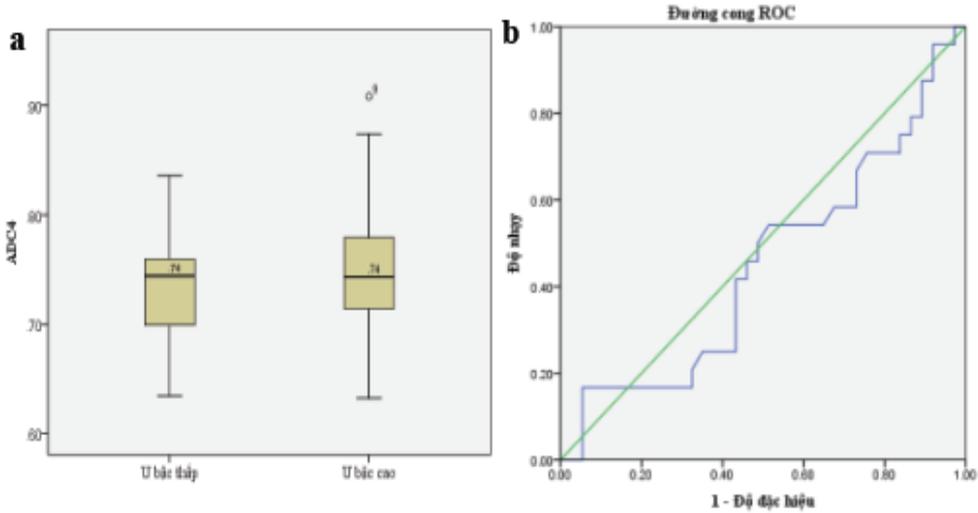
**Hình 3:** (a) So sánh giá trị ADC vùng thâm nhiễm quanh u (ADC2) giữa hai nhóm u. (b) Đường cong ROC của giá trị ADC2 trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ bậc cao và bậc thấp.

Giá trị ADC vùng thâm nhiễm quanh u (ADC2) ở nhóm u bậc thấp cao hơn đáng kể so với nhóm u bậc cao ( $p = 0,007$ ) (Hình 3) (Bảng 2). Giá trị ADC đo tại vùng này có vai trò khá tốt trong chẩn đoán phân biệt u bậc thấp và u bậc cao với AUC là 0,75 (Bảng 1). Với điểm cắt ADC vùng thâm nhiễm quanh u là  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , có thể phân bậc hai nhóm u với độ nhạy 88,57%, độ đặc hiệu 53,85%, giá trị tiên đoán dương 83,78%, giá trị tiên đoán âm 63,64%, độ chính xác 79,17%.



**Hình 4:** (a) So sánh giá trị ADC ranh giới vùng thâm nhiễm - mô não bình thường (ADC3) giữa hai nhóm u. (b) Đường cong ROC của giá trị ADC3 trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ bậc cao và bậc thấp.

Chẩn đoán phân biệt UTKĐ dựa trên các giá trị ADC ranh giới vùng thâm nhiễm- mô não bình thường (ADC3) còn nhiều hạn chế do không có sự khác biệt đáng kể về giá trị ADC3 giữa hai nhóm u ( $p = 0,302$ ) (Hình 4) (Bảng 2). Giá trị ADC đo tại vùng này không có vai trò phân biệt hai nhóm u với AUC dưới 0,6 (Bảng 1).



**Hình 5:** (a) So sánh giá trị ADC chất trắng bình thường đối bên (ADC4) giữa hai nhóm u.

(b) Đường cong ROC của giá trị ADC3 trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ bậc cao và bậc thấp.

Chẩn đoán phân biệt UTKĐ dựa trên các giá trị ADC chất trắng bình thường đối bên (ADC4) còn nhiều hạn chế do không có sự khác biệt đáng kể về giá trị ADC4 giữa hai nhóm u ( $p = 0,506$ ) (Hình 5) (Bảng 2). Giá trị ADC đo tại vùng này không có vai trò phân biệt hai nhóm u với AUC dưới 0,6 (Bảng 1).

**Bảng 2:** Đặc điểm giá trị ADC1, ADC2, ADC3, ADC4 giữa hai nhóm u

| Giá trị thống kê | TV ± khoảng tứ phân vị | GTNN | GTLN |
|------------------|------------------------|------|------|
| ADC1 (bậc thấp)  | 1,15 ± 0,34            | 0,82 | 1,89 |
| ADC1 (bậc cao)   | 0,84 ± 0,35            | 0,52 | 1,32 |
| ADC2 (bậc thấp)  | 1,31 ± 0,22            | 1,12 | 1,53 |
| ADC2 (bậc cao)   | 1,19 ± 0,20            | 0,76 | 1,40 |
| ADC3 (bậc thấp)  | 1,43 ± 0,15            | 1,14 | 1,64 |
| ADC3 (bậc cao)   | 1,47 ± 0,27            | 0,98 | 1,74 |
| ADC4 (bậc thấp)  | 0,74 ± 0,06            | 0,63 | 0,63 |
| ADC4 (bậc cao)   | 0,74 ± 0,07            | 0,84 | 0,91 |

TV: trung vị; GTNN: giá trị nhỏ nhất; GTLN: giá trị lớn nhất

#### 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị ADC trung tâm u (ADC1) và vùng thâm nhiễm quanh u (ADC2) ở nhóm u bậc thấp cao hơn so với nhóm u bậc cao ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây của tác giả Bùi Minh Tiến (2020), Momemi (2021), Soliman (2021), .... [4] [5] [6]. Khác biệt giá trị ADC là do ở u bậc cao có sự tăng mật độ

tế bào, tăng phân bào và tỉ lệ nhân trên tế bào chất, đi kèm với giảm không gian ngoại bào dẫn đến hạn chế khuếch tán nước, cường độ tín hiệu cao trên DWI và tín hiệu thấp trên ADC. Ngoài ra, u bậc cao có xu hướng thâm nhiễm và xâm lấn mô xung quanh, làm gia tăng mật độ tế bào u ở những khu vực này (đặc biệt là những vùng gần tổn thương) dẫn đến hạn chế khuếch tán. Do đó việc phát hiện các tổn thương tân

sinh không chỉ giới hạn trong vùng tổn thương bất thuốc, mà còn nằm ở các vùng thâm nhiễm xung quanh, là nguyên nhân gây tái phát trong hầu hết các trường hợp.

Giá trị ADC ranh giới mô u-mô não bình thường (ADC3) không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa ở hai nhóm ( $p = 0,302$ ), tương đồng với nghiên cứu của Momeni (2021) và Wang (2018) [5, 7]. Mặc dù vậy, u bậc cao có xu hướng phù mạch nhiều hơn và sự khuếch tán nước ngoại bào phức tạp và không đồng nhất hơn.

Giá trị ADC đo tại vùng chất trắng bình thường đối bên (ADC4) không có ý nghĩa phân biệt giữa hai nhóm u ( $p = 0,506$ ). Ngược lại, tác giả Horváth (2016) báo cáo giá trị ADC cao hơn đáng kể ở vùng chất trắng bình thường đối bên của u bậc cao so với u bậc thấp ( $p = 0,002$ ). Điều này được giải thích do sự thâm nhiễm của tế bào u làm phá hủy bó sợi thần kinh hoặc đường đi chất trắng bình thường, dẫn đến mở rộng không gian ngoại bào, phân tử nước khuếch tán tự do, do đó làm tăng giá trị ADC [8 - 10].

Các nghiên cứu đều cho thấy có sự khác biệt về giá trị ADC giữa các vùng khác nhau của u. Giá trị ADC tăng dần từ vùng nhu mô lành đến trung tâm u đến vùng thâm nhiễm quanh u và vùng ranh giới u-mô não bình thường. Sự thay đổi này được giải thích do mật độ tế bào tân sinh; nghĩa là, có nhiều tế bào ác tính ở vùng cạnh khối u hơn vùng xa trung tâm u [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với điểm cắt ADC1 là  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , có thể phân biệt hai nhóm với độ nhạy 72,97%, độ đặc hiệu 91,67%, giá trị tiên đoán dương 93,1%, giá trị tiên đoán âm 68,75%, độ chính xác 80,33%. Tác giả Bùi Minh Tiến (2020) nghiên cứu 43 UTKĐ, với điểm cắt  $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , có thể phân biệt với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 83,3%, 85,7% [4]. Tác giả Momemi (2021) với 56 trường hợp UTKĐ, với điểm cắt ADC1 là  $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , có thể phân biệt với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 100%, 96% [5]. Giá trị ADC trong nghiên cứu chúng tôi có phần thấp hơn so với các nghiên cứu khác do chúng tôi chỉ đề cập giá trị ADC thấp nhất của mô đặc u; việc nhận định mô đặc có tín hiệu thấp nhất trên bản đồ ADC gặp vài khó khăn do phải tránh đo vào các vùng hoại tử, tạo nang, xuất huyết,

phù xung quanh nên chúng tôi chỉ đo giá trị ADC của vùng u nhỏ nhất. Ngược lại, các tác giả thực hiện ROI trên toàn bộ tổn thương u nhằm đánh giá sự không đồng nhất của tổn thương, do đó gây chênh lệch kết quả.

Với giá trị điểm cắt ADC2 là  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , nghiên cứu cho thấy có thể phân biệt hai nhóm với độ nhạy 88,57%, độ đặc hiệu 53,85%, giá trị tiên đoán dương 83,78%, giá trị tiên đoán âm 63,64%, độ chính xác 79,17%. Tác giả Momeni (2021) cũng cho thấy với điểm cắt  $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  có độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 64% [5]. Khi so sánh với giá trị ADC1 thì ADC1 có giá trị chẩn đoán cao hơn với độ chính xác 80,3% so với 79,2% của ADC2.

Hạn chế của đề tài là cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, phân bậc UTKĐ dựa vào bảng phân loại cũ của TCYTTG 2007, vị trí đặt ROI trên các vùng khác nhau của tổn thương dựa trên quan sát chủ quan của người đọc, có thể ảnh hưởng đến giá trị ADC đo được. Cuối cùng, chúng tôi gặp khó khăn trong việc xác định vùng thâm nhiễm quanh u với ranh giới giữa mô u- mô não bình thường, đặc biệt là ở các u bậc thấp với viền phù ít, dẫn đến có sự chồng lấp trong kết quả đo được.

## 5. KẾT LUẬN

Các giá trị ADC ở trung tâm u và vùng thâm nhiễm quanh u có thể giúp phân bậc UTKĐ, với giá trị ADC của nhóm u bậc thấp cao hơn u bậc cao. Với giá trị điểm cắt ADC tại trung tâm u và vùng thâm nhiễm quanh u lần lượt là  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (độ nhạy = 73% và độ đặc hiệu = 91,7%) và  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (độ nhạy = 88,6% và độ đặc hiệu = 53,9%) có thể giúp phân bậc UTKĐ bậc cao và bậc thấp. Giá trị ADC ranh giới vùng thâm nhiễm - mô não bình thường và chất trắng bình thường đối bên không có vai trò phân biệt UTKĐ bậc thấp và bậc cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res*. 2015;163:1-14. doi:10.1007/978-3-319-12048-5\_1
2. Thompson G, Lawrie TA, Kernohan A, Jenkinson MD. Interval brain imaging for adults with cerebral glioma. *Cochrane Database*

- Syst Rev. Dec 24 2019;12(12):Cd013137. doi:10.1002/14651858.CD013137.pub2
3. 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. *AJNR Am J Neuroradiol.* Nov-Dec 2003;24(10):1989-98.
  4. Bùi Minh Tiến, Nguyễn Thị Thùy Linh, Lê Văn Phước. Vai trò của kỹ thuật hình ảnh nhậy từ và khuếch tán trên cộng hưởng từ trong phân độ mô học u sao bào. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2020;25(1):68-73.
  5. Momeni F, Abedi-Firouzjah R, Farshidfar Z, et al. Differentiating Between Low- and High-grade Glioma Tumors Measuring Apparent Diffusion Coefficient Values in Various Regions of the Brain. *Oman Med J.* Mar 2021;36(2):e251. doi:10.5001/omj.2021.59
  6. Soliman RK, Essa AA, Elhakeem AAS, Gamal SA, Zaitoun MMA. Texture analysis of apparent diffusion coefficient (ADC) map for glioma grading: Analysis of whole tumoral and peri-tumoral tissue. *Diagn Interv Imaging.* May 2021;102(5):287-295. doi:10.1016/j.diii.2020.12.001
  7. Wang S, Meng M, Zhang X, et al. Texture analysis of diffusion weighted imaging for the evaluation of glioma heterogeneity based on different regions of interest. *Oncol Lett.* May 2018;15(5):7297-7304. doi:10.3892/ol.2018.8232
  8. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* May 2003;24(5):937-41.
  9. Inglese M, Brown S, Johnson G, Law M, Knopp E, Gonen O. Whole-brain N-acetylaspartate spectroscopy and diffusion tensor imaging in patients with newly diagnosed gliomas: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol.* Nov-Dec 2006;27(10):2137-40.
  10. Horváth A, Perlaki G, Tóth A, et al. Biexponential diffusion alterations in the normal-appearing white matter of glioma patients might indicate the presence of global vasogenic edema. *J Magn Reson Imaging.* Sep 2016;44(3):633-41. doi:10.1002/jmri.25202
  11. Lemerrier P, Paz Maya S, Patrie JT, Flors L, Leiva-Salinas C. Gradient of apparent diffusion coefficient values in peritumoral edema helps in differentiation of glioblastoma from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* Jul 2014;203(1):163-9. doi:10.2214/ajr.13.11186