

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ-ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Δ/ντής: Καθηγητής Νικόλαος Γκουρτσογιάννης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

(DIFFUSION WEIGHTED MRI)

ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ»

ΣΟΦΙΑ ΓΚΟΥΡΤΣΟΓΙΑΝΝΗ

Ιατρός Ακτινολόγος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2010

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπων:

Μαρής Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Ραϊσάκη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βελεγράκης Γεώργιος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Επταμελής Επιτροπή

1. Επιβλέπων: Μαρής Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, ΠΚ

2. Μέλος 3μελούς: Ραϊσάκη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, ΠΚ

3. Μέλος 3μελούς: Βελεγράκης Γεώργιος, Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, ΠΚ

4. Μέλος 7μελούς: Πρασόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής Ακτινοδιαγνωστικής, ΠΘ

5. Μέλος 7μελούς: Κουρούμαλης Ηλίας, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, ΠΚ

6. Μέλος 7μελούς: Τζαρδή Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογοανατομίας, ΠΚ

7. Μέλος 7μελούς: De Bree Elco, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, ΠΚ

Δημοσιεύσεις βασιζόμενες στα αποτελέσματα της μελέτης:

Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol.* 2008 Mar; 18(3): 486-92.

Papanikolaou N, Gourtsoyianni S, Yarmenitis S, Maris T, Gourtsoyiannis N. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions: value of normalization with spleen. *Eur J Radiol.* 2010 Feb; 73(2): 305-309

Αφιερωμένη στους γονείς μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή είναι αποτέλεσμα της αρμονικής συνεργασίας με συναδέλφους κυρίως του Εργαστηρίου Ιατρικής Απεικόνισης, της Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας και του Τμήματος Παθολογοανατομίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Για αυτό τον λόγο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Χειρουργικής Ογκολογίας κ.Δ.Τσιφτσή, τον Επιμελητή Α΄ της Κλινικής κ. Μ. Χριστοδουλάκη καθώς και την ομάδα των συνεργατών τους για την πρόθυμη και αμέριστη βοήθεια τους στην μελέτη και παρακολούθηση των ασθενών της κλινικής τους. Θερμά ευχαριστώ και την Επίκουρη Καθηγήτρια κα Τζαρδή για την πολύτιμη συνεργασία και συμβολή της.

Θέλω ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου, κ.Νικόλαο Γκουρτσογιάννη και τον Δρ. Νίκο Παπανικολάου για τις επιστημονικές τους συμβουλές και την συνεχή και ακούραστη καθοδήγηση τους καθ' όλη την διάρκεια της διατριβής.

Τον επιβλέποντα, Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κ. Θωμά Μαρή ευχαριστώ θερμά για την ανεκτίμητη συμβολή στην υλοποίηση του πειραματικού σκέλους, την αποτελεσματική πρακτική και ηθική υποστήριξη του σε όλες τις αντιξοότητες που εμφανίστηκαν στην διάρκεια εξέλιξης των μελετών και την καθοριστική συμμετοχή του στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θα ήταν παράληψη μου να μην ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή κ.Σ. Γιαρμενίτη για τα επικοδομητικά του σχόλια που βοήθησαν την πρόοδο της μελέτης και τους δασκάλους μου στην Ακτινολογία, στο Εργαστήριο Ιατρικής Απεικόνισης του ΠΑΓΝΗ, συνολικά, για τον καθοριστικό ρόλο τους στη διαμόρφωση της επιστημονικής μου σκέψης.

Σοφία Γκουρτσογιάννη

Ηράκλειο, Ιούνιος 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
I. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΜΣ.....	11
Εισαγωγικά στοιχεία	
Τοπική υποτροπή-Προγνωστικοί παράγοντες	
Ο ρόλος του ακτινολόγου	
Συμβατικό πρωτόκολλο εξέτασης καρκίνου του ορθού με ΜΣ	
Ερμηνεία των απεικονιστικών ευρημάτων	
Επανασταδιοποίηση με ΜΣ μετά μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας	
Ηπατικές μεταστάσεις	
II. Η ΑΚΟΛΟΥΘΙΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΑ.....	25
Βασικές αρχές	
Η ακολουθία μοριακής διάχυσης στην απεικόνιση του ήπατος	
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	32
I. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	33
Εισαγωγικά	
Σκοπός μελέτης	
Υλικό- Κατασκευή ομοιώματος	
Μετρήσεις	
Τεχνική απεικόνισης ΜΣ	
Βασικές μετρήσεις χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης T1 και T2	
Βασικές μετρήσεις φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC)	
Επιδράσεις αλλαγών διαφόρων παραμέτρων της ακολουθίας SEEP1 στις μετρήσεις ADC	
Χειρισμός δεδομένων ΜΣ και ανάλυση των ποσοτικών εικόνων	
Στατιστική ανάλυση	

Αποτελέσματα Αποτελέσματα από ακολουθίες μοριακής διάχυσης κλινικών πρωτοκόλλων Συμπερασματικά	
II. ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	56
Αντικείμενο κλινικής μελέτης	
A. Ανίχνευση και χαρακτηρισμός καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών με χρήση ακολουθίας μοριακής διάχυσης.....	57
Εισαγωγικά – Τρέχουσα γνώση	
Σκοπός μελέτης	
Ασθενείς και μέθοδος	
Στατιστική Ανάλυση	
Αποτελέσματα	
Συμπερασματικά	
B. Τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού με χρήση ακολουθίας μοριακής διάχυσης.....	73
Εισαγωγικά – Τρέχουσα γνώση	
Υλικά	
Μετρήσεις	
Στατιστική Ανάλυση	
Αποτελέσματα	
Γενικό συμπέρασμα - Συζήτηση.....	87
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	90
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ.....	97
ΑΝΑΤΥΠΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ.....	102

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού έχει αλλάξει ριζικά την τελευταία δεκαετία, τόσο με την εισαγωγή της προεγχειρητικής ακτινοβολίας της περιοχής, όσο και με την εδραίωση της ολικής εκτομής του μεσοορθού (total mesorectal excision, TME) ως χειρουργικής αντιμετώπισης. Οι αλλαγές αυτές έχουν συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών καθώς και σε σημαντική μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής. Κυρίαρχο ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση έχει παίξει η εισαγωγή της προεγχειρητικής απεικονιστικής σταδιοποίησης του καρκίνου του ορθού με εξέταση Μαγνητικού Συντονισμού (ΜΣ).

Με την εισαγωγή των εξειδικευμένων πηνίων συνέργειας και με την δυνατότητα λήψης εικόνων υψηλής ευκρίνειας, που μπορεί να επιτευχθεί από τα λογισμικά νεότερης τεχνολογίας μαγνητικών τομογράφων, η εφαρμογή του ΜΣ ως εξέταση εκλογής τόσο για την τοπική όσο και για την απομακρυσμένη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού έχει δώσει καλύτερα αποτελέσματα από οποιαδήποτε άλλη απεικονιστική ή κλινική μέθοδο.

Η απεικόνιση με ΜΣ έχει αποδειχθεί εξέταση εκλογής για την ακριβή και λεπτομερή ανατομική χαρτογράφηση της έκτασης του όγκου του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού και έχει κριθεί απαραίτητη τόσο για τον προγραμματισμό της κατάλληλης χειρουργικής προσέγγισης όσο και για την επιλογή των ασθενών που μπορούν να επωφεληθούν από προεγχειρητική επαγωγική θεραπεία (ακτινοθεραπεία με/χωρίς χημειοθεραπεία), καθώς είναι σε θέση να προσδιορίσει με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα τους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής.

Με συμβατικές ακολουθίες έμφασης T2 είναι πλέον εφικτή η ευκρινής απεικόνιση της μεσοορθικής περιτονίας και η πρόβλεψη του περιμετρικού ορίου εκτομής (circumferential resection margin, CRM), πληροφορίες μέγιστης σημασίας, οι οποίες επιτρέπουν την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τον βαθμό επικινδυνότητας τοπικής υποτροπής και τους εντάσσουν στο κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται συμφωνία μέχρι και 92% μεταξύ των απεικονιστικών ευρημάτων του ΜΣ και του

παθολογοανατομικού πορίσματος στην πρόβλεψη του CRM. Ός εκ τούτου σύμφωνα με τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά αναγνωρίζονται τρεις κατηγορίες ασθενών ανάλογα με τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής: *ασθενείς χαμηλού κινδύνου*, με επιφανειακό καρκίνο του ορθού (στάδιο I), οι οποίοι μπορούν να αντιμετωπιστούν αποκλειστικά χειρουργικά, *ασθενείς μέσης επικινδυνότητας*, με χειρουργήσιμους όγκους και με ευρύ CRM που θα εποφελούνταν από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας προεγχειρητικά, και *ασθενείς υψηλού κινδύνου*, με προχωρημένο καρκίνο και στενό ή επηρεασμένο CRM, που χρειάζονται μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας, με ή χωρίς χημειοθεραπεία προεγχειρητικά, και εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση.

Αυτό που δεν είναι εφικτό με τις συμβατικές ακολουθίες ΜΣ είναι η διαφοροποίηση μεταξύ των ακτινωτών προσεκβολών του πρωτοπαθούς όγκου στο περιορθικό λίπος που οφείλονται αποκλειστικά στην ανάπτυξη ινώδους ιστού, από αυτές που οφείλονται σε ανάπτυξη ίνωσης που περικλείει νεοπλασματικό ιστό. Στην δεύτερη περίπτωση διαφοροποιείται το στάδιο από T2 σε T3. Επομένως η ακριβής πρόβλεψη του σταδίου T δεν είναι εφικτή σε όλες τις περιπτώσεις.

Όσο αφορά στη σταδιοποίηση N (λεμφαδενικό στάδιο), στον καρκίνο του ορθού η πλειοψηφία των μεταστατικών λεμφαδένων, βάσει ανατομικών μελετών και πιο πρόσφατων σε παρασκευάσματα ορθού μετά από ολική εκτομή του μεσοορθού, εντοπίζεται σε απόσταση 3 cm από τον πρωτοπαθή όγκο και έχουν μέγεθος μικρότερο από 5 mm σε διάμετρο.

Είναι γνωστό όμως ότι εκτός από τους μεσοορθικούς λεμφαδένες που αφαιρούνται όταν ακολουθηθεί TME, στις περιπτώσεις εντόπισης του όγκου στο περιφερικότερο τμήμα του ορθού, ενδέχεται να παρουσιάζουν νεοπλασματική διήθηση και οι έξω λαγόνιοι λεμφαδένες, συμπεριλαμβανομένων των θυρεοειδικών καθώς και των υπογαστρικών λεμφαδένων. Χάρη στις εικόνες υψηλής ευκρίνειας λεμφαδένες διαμέτρου 2- 3 mm μπορούν να απεικονιστούν αλλά αξιολογούνται μόνο με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά με κυρίαρχο κριτήριο αυτό του μεγέθους, το οποίο δεν έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου ο διαχωρισμός μεταξύ αντιδραστικών και μεταστατικών λεμφαδένων δεν είναι εφικτός. Στο ερώτημα αυτό δεν έχει δώσει μέχρι σήμερα απάντηση ούτε η απεικόνιση με χρήση ειδικών παραμαγνητικών ουσιών ούτε άλλη διαθέσιμη απεικονιστική μέθοδος.

Η ακολουθία μοριακής διάχυσης έχει εδραιωθεί στην απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος και πρόσφατα, με την ανάπτυξη των αλγόριθμων παράλληλης απεικόνισης έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και σε ενδοκοιλιακά όργανα. Οι εικόνες μοριακής διάχυσης σε αντίθεση με αυτές των συμβατικών ακολουθιών εξαρτώνται από την αρχιτεκτονική του κάθε ιστού και είναι σε θέση να ανιχνεύσουν πρώιμες αλλαγές, και ως εκ τούτου έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για τον πληρέστερο χαρακτηρισμό ιστικών βλαβών. Η ένταση του σήματος στην ακολουθία διάχυσης σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος του εξωκυττάριου χώρου. Στις περισσότερες καλοήθεις βλάβες υπάρχει αύξηση του εξωκυττάριου χώρου, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC), σε αντίθεση με τις κακοήθεις βλάβες όπου η κυτταροβρίθεια προκαλεί μείωση του εξωκυττάριου χώρου και έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της διάχυσης και την μείωση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης.

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού κινδυνεύουν τόσο από τοπική υποτροπή όσο και από την εμφάνιση δευτεροπαθών εντοπίσεων στο ήπαρ. Οι ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελούν περίπου το 50% των δευτεροπαθών εντοπίσεων στο ήπαρ.

Η σταδιοποίηση M (παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων) του καρκίνου του ορθού είναι εφικτή και με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η υπολογιστική τομογραφία και η υπερηχοτομογραφία με ενδοφλέβια χρήση σκιαγραφικού. Καμία από τις παραπάνω μεθόδους όμως δεν έχει αποδειχθεί ακριβέστερη από την μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση κατασταλτικής παραμαγνητικής ουσίας SPIO, η οποία παρουσιάζει και τα μεγαλύτερα ποσοστά ευαισθησίας. Η ειδικότητα της όμως είναι περιορισμένη επειδή δεν είναι πάντα εφικτή η διαφοροποίηση μεταξύ λεπτών αγγείων και μικρών κύστεων, αιμαγγειωμάτων και μεταστάσεων.

Επιπρόσθετα για την σωστή αντιμετώπιση και θεραπεία του καρκίνου του ορθού απαιτείται η αναγνώριση όλων των μεταστάσεων ανεξαρτήτως μεγέθους. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι είναι εφικτή η απεικόνιση όλων των εστιακών βλαβών στο ήπαρ με ακολουθίες

διάχυσης και ότι είναι δυνατή η διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων εστιακών βλαβών με βάση τις μετρήσεις του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης με επιτυχία. Ο βαθμός συμμετοχής της μοριακής διάχυσης στην αντίθεση της εικόνας εκφράζεται από την παράμετρο b . Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία μεταξύ των ερευνητών ως προς τον αριθμό και το εύρος των τιμών b που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης στα ενδοκοιλιακά όργανα, ενώ πρόσφατα δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες έτσι ώστε να έρθουν σε συμφωνία οι ερευνητές που χρησιμοποιούν την ακολουθία μοριακής διάχυσης στην απεικόνιση των ενδοκοιλιακών οργάνων. Όσο αφορά την ακολουθία μοριακής διάχυσης για την απεικόνιση των εστιακών/διάχυτων βλαβών του ήπατος η κατάσταση σύμφωνα με τελευταία ανασκόπηση τείνει να ομαλοποιηθεί.

Το αντικείμενο της παρούσας διατριβής ήταν να διερευνήσει την δυνατότητα των τεχνικών μοριακής διάχυσης του ΜΣ να προσδιορίσουν την λεπτομερή έκταση του καρκίνου του ορθού με μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε τοπικό, λεμφαδενικό και μεταστατικό επίπεδο.

Για τον σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν δύο βελτιστοποιημένες ακολουθίες έμφασης μοριακής διάχυσης η Spin Echo Echo Planar Imaging-SE EPI και η Inversion Recovery Echo Planar Imaging-IR EPI αντίστοιχα, τόσο για την μελέτη των εστιακών ηπατικών βλαβών όσο και για την ανάδειξη του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού. Στο αρχικό στάδιο της μελέτης έγινε λήψη εικόνων και των δύο εξεταζόμενων οργάνων (ήπαρ, ορθό) εφαρμόζοντας και τις δύο ακολουθίες και χρησιμοποιώντας διάφορες τιμές b καθώς και μελέτη αυτών σε δύο απεικονιστικά επίπεδα (εγκάρσιο και στεφανιαίο).

Στην πορεία κρίθηκε σκόπιμος ο ποιοτικός έλεγχος των ακολουθιών αυτών και για αυτόν τον λόγο κατασκευάστηκε παράλληλα ομοίωμα με υλικά που παρείχαν ιδιότητες σήματος ΜΣ και τιμές φαινομενικού συντελεστή διάχυσης που προσομοιάζαν αυτές των εξεταζόμενων ιστών (ηπατικό παρέγχυμα, εστιακές βλάβες που συναντώνται σε αυτό και εντερικό τοίχωμα). Για αυτό τον σκοπό 12 δοκιμαστικοί σωλήνες που περιείχαν διάλυμα διαφορετικών συγκεντρώσεων σακχαρόζης τοποθετήθηκαν εντός πλαστικού δοχείου με περιεχόμενο 10 λίτρα ισοτονικού ορού και 10 ml γαδολινίου. Διάφορες τεχνικές παράμετροι δοκιμάστηκαν

εφαρμόζοντας μια γενική ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης με πολλές τιμές b . Με αυτό τον τρόπο ήταν εφικτή η επιλογή και σύγκριση διαφορετικών συνόλων τιμών b και η δημιουργία διαφορετικών παραμετρικών χαρτών χρησιμοποιώντας ειδικά κατασκευασμένο λογισμικό σε ανεξάρτητο σταθμό εργασίας.

Το ομοίωμα εξετάστηκε επανειλημένα με τις ίδιες τεχνικές παραμέτρους σε περίοδο 6 μηνών. Τοποθετήθηκαν περιοχές ενδιαφέροντος σε όλα τα διαλύματα και καταγράφηκε ο συντελεστής διακύμανσης των τιμών τους. Με αυτό τον τρόπο έγινε ποιοτικός έλεγχος των ακολουθιών διάχυσης που αναπτύχθηκαν για την μελέτη.

Για τον προσδιορισμό τιμών αναφοράς του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος και των επιμέρους καλοήθων και κακοήθων εστιακών βλαβών (κύστεις, αιμαγγειώματα, αδενώματα, εστιακή οζώδης υπερπλασία, μεταστάσεις από διάφορους πρωτοπαθείς καρκίνους, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) εφαρμόστηκαν οι βελτιστοποιημένες ακολουθίες διάχυσης στα πρωτόκολλα απεικόνισης διακοσίων διαδοχικών ασθενών που παραπέμφθηκαν στην μονάδα μαγνητικής τομογραφίας για εξέταση άνω κοιλίας με ΜΣ.

Τριάντα οκτώ ασθενείς απεικονίστηκαν με ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης SE EPI σε στεφανιαίο επίπεδο και σε αυτούς συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ευρύ φάσμα καλοήθων και κακοήθων μονήρων και διάχυτων εστιακών βλαβών του ήπατος. Στους συγκεκριμένους ασθενείς μετρήθηκαν οι τιμές ADC τόσο των εστιακών βλαβών όσο και του ηπατικού παρεγχύματος στους παραμετρικούς χάρτες που προέκυψαν από το ενσωματωμένο λογισμικό του μαγνητικού τομογράφου του τμήματος. Ακολούθησε μελέτη η οποία ανέδειξε τιμές κατώφλι για την διαφοροποίηση των πιο συχνών καλοήθων και κακοήθων εστιακών βλαβών του ήπατος με βάση το μηχάνημα μας και την συγκεκριμένη ακολουθία.

Στην συνέχεια σε 51 ασθενείς ακολούθησε ποσοτική αξιολόγηση και σε παραμετρικούς χάρτες που κατασκευάστηκαν επιλέγοντας διαφορετικές τιμές b και χρησιμοποιώντας ειδικά κατασκευασμένο λογισμικό σε ανεξάρτητο σταθμό εργασίας για την πιστοποίηση της διαφοροποίησης των καλοήθων από τις κακοήθεις βλάβες του ήπατος με χρήση των τιμών

ADC τους και διερευνήθηκε η αξία της κανονικοποίησης των τιμών ADC χρησιμοποιώντας την τιμή ADC του σπληνός ως ιστός αναφοράς.

Από αυτή την μελέτη προέκυψε ότι είναι δυνατή η διαφοροποίηση καλοήθων από κακοήθεις ηπατικές βλάβες είτε χρησιμοποιώντας 2 είτε 4 τιμές b ενώ η κανονικοποίηση με τον σπλήνα δεν αποδείχθη ότι προσφέρει ουσιαστικά παραπάνω στον χαρακτηρισμό.

Παράλληλα πενήντα διαδοχικοί ασθενείς με κλινικά αποδεδειγμένο πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία του ορθού με λήψη εικόνων υψηλής ευκρίνειας και εφαρμογή βελτιστοποιημένων ακολουθιών μοριακής διάχυσης για την ανάδειξη του πρωτοπαθούς όγκου και την τοπική σταδιοποίηση του.

Καταγράφηκε η τιμή ADC του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και η τιμή του φυσιολογικού παρακείμενου τοιχώματος του ορθού στους παραμετρικούς χάρτες που δημιουργήθηκαν από την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης με το λογισμικό του μηχανήματος. Ο καρκίνος του ορθού απεικονίστηκε σε όλες τις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος με υψηλό σήμα στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προέκυψαν με την υψηλότερη τιμή b και με χαμηλό σήμα στον αντίστοιχο παραμετρικό χάρτη διαφοροποιώντας τον κατα αυτό τον τρόπο από το μη προσβεβλημένο εντερικό τοίχωμα που παρουσίαζε σε όλες τις περιπτώσεις μεγαλύτερη μέση τιμή ADC από τον όγκο, ενισχύοντας το ποσοστό βεβαιότητας του διαγνώστη και προσφέροντας ακριβή χαρτογράφηση του όγκου. Ωστόσο δεν κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός των διαφορετικών βαθμών διαφοροποίησης (χαμηλής-μέσης-καλής) με βάση τις τιμές ADC.

Στην συνέχεια ακολούθησε καταγραφή της παρουσίας μεσοορθικών λεμφαδένων με υψηλό σήμα σε εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης με υψηλές τιμές b και των τιμών ADC τους. Οι μεσοορθικοί λεμφαδένες ήταν πιο περίβλεπτοι με την ακολουθία μοριακής διάχυσης συγκριτικά με τις συμβατικές ακολουθίες ΜΣ. Δεν κατέστη δυνατός όμως ο χαρακτηρισμός των λεμφαδένων σε αντιδραστικούς ή διηθημένους από την νόσο με βάση την ένταση σήματος τους (ποιοτική ανάλυση). Η πλειοψηφία των μεσοορθικών λεμφαδένων παρουσίαζε υψηλό σήμα στις εικόνες μοριακής διάχυσης με υψηλές τιμές b και είχε χαμηλή τιμή ADC, παρόμοια με αυτή του πρωτοπαθούς όγκου σε αρκετές περιπτώσεις ενώ η αφαίρεση τους δεν ανέδειξε σε αρκετές από τις περιπτώσεις παρουσία διηθημένων λεμφαδένων.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της εξέτασης ΜΣ 16 ασθενείς παρουσίασαν τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού (locally advanced rectal cancer, LARC) και υποβλήθηκαν σε μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας προεγχειρητικά (chemoradiation therapy, ChRT). Με το πέρας της επαγωγικής θεραπείας επανεξετάστηκαν με ΜΣ και μελετήθηκε η τυχόν μεταβολή της τιμής του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης του πρωτοπαθούς όγκου. Επιπρόσθετα καταγράφηκε ο αριθμός των μεσοορθικών λεμφαδένων με περιορισμό διάχυσης, και ο αριθμός των μεσοορθικών λεμφαδένων στην ακολουθία έμφασης T2. Στην συνέχεια ακολούθησε συγκριτική μελέτη των τιμών ADC του πρωτοπαθούς όγκου πριν και μετά το πέρας της επαγωγικής θεραπείας και συσχετισμός αυτών με το παθολογοανατομικό πόρισμα για την τυχόν ανάδειξη των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με βάση των τιμών ADC τους. Μελετήθηκε η δυνατότητα με βάση τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά χαρακτηριστικά της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης να επιβεβαιωθεί η πλήρης ανταπόκριση στην θεραπεία αν αυτή υφίσταται. Για αυτό τον σκοπό όμως απαιτείται περαιτέρω μελέτη λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση (n= 4) στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Συμπερασματικά απεδείχθηκε ότι η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης είναι σε θέση να απεικονίσει με επιτυχία τόσο τις εστιακές βλάβες του ήπατος όσο και τον πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού. Η εν λόγω ακολουθία έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα στον χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών και στον διαχωρισμό του εντερικού τοιχώματος προσβεβλημένου από καρκίνο και μή. Παρείχε συμπληρωματικό ρόλο στις συμβατικές ακολουθίες ΜΣ ενισχύοντας το ποσοστό βεβαιότητας του διαγνώστη για την ακριβή χαρτογράφηση του καρκίνου του ορθού και την ανάδειξη των μικρών στην πλειοψηφία μεσοορθικών λεμφαδένων, ενώ δεν κατέστη δυνατός στην παρούσα μελέτη ο απόλυτος διαχωρισμός μεταξύ μεταστατικών και αντιδραστικών πυελικών λεμφαδένων με βάση τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά της ακολουθίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού με τον ΜΣ

Εισαγωγικά στοιχεία

Η διαχείριση των ασθενών με πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού έχει αλλάξει σημαντικά την τελευταία δεκαετία, τόσο με την εδραίωση της ολικής εκτομής του μεσοορθού (total mesorectal excision, TME), δηλαδή της αφαίρεσης του ορθού και του μεσοορθικού λίπους συμπεριλαμβανομένης της λεπτής μεσοορθικής περιτονίας, ως χειρουργικής αντιμετώπισης, όσο και με την μεγάλη πρόοδο στην επαγωγική (neoadjuvant) θεραπεία. Οι αλλαγές αυτές έχουν συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών καθώς και σε σημαντική μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής. Κυρίαρχο ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση έχει παίξει και η εισαγωγή της προεγχειρητικής απεικονιστικής σταδιοποίησης του καρκίνου του ορθού με εξέταση Μαγνητικού Συντονισμού (ΜΣ).

Ο καρκίνος του ορθού αποτελεί περίπου το ένα τρίτο των καρκίνων του παχέος εντέρου, στις περισσότερες περιπτώσεις η οντότητα του είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με αυτή του ορθοκολικού καρκίνου και ως εκ τούτου κατέχει την 3η θέση μεταξύ των πιο συχνών καρκίνων στους άνδρες, μετά τον καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα, και την 2η θέση στις γυναίκες, μετά τον καρκίνο του μαστού, στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ αντιπροσωπεύει το 11,7% του συνόλου των θανάτων και στα δύο φύλα [1]. Το 2004, 40.570 νέες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού αναφέρθηκαν στις ΗΠΑ, ενώ το ποσοστό ήταν 1 περίπτωση στα 6.704 άτομα (0,01%), σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία. Στην Ευρώπη το ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου του ορθού ανά 100.000 πληθυσμό είναι 23,6% για τους άντρες και 12,7% για τις γυναίκες, σύμφωνα με τη Βρετανική Έρευνα για τον Καρκίνο (Cancer Research UK), με 14.130 νέες περιπτώσεις καρκίνου ορθού στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2006 [2].

Το ορθό ευθειαζόμενο έχει μήκος 12-15 εκατοστά. Η αρχή του βρίσκεται στο ύψος του I 3 σπονδύλου και το τέλος του είναι ο πρωκτός. Διακρίνονται δύο μοίρες, η ιερά (ενδοπυελική) μοίρα και η περινεϊκή (πρωκτική). Η ιερά είναι μακρύτερη και ευρύτερη και εκτείνεται μέχρι το πυελικό έδαφος ενώ η περινεϊκή βρίσκεται εντός των μυών του πυελικού εδάφους. Το άνω τριτημόριο της ιεράς μοίρας καλύπτεται από περιτόναιο προσθίως και πλάγια ενώ το μέσο

τριτημόριο μόνο από μπροστά. Το περιτόναιο ανακάμπει στους άνδρες στην ουροδόχο κύστη και στις γυναίκες στην μήτρα σχηματίζοντας έτσι το ευθυκυστικό ή ευθυμητρικό κόλπωμα. Το κάτω τριτημόριο, η λήκυθος, δεν έχει άμεση σχέση με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η οδοντωτή γραμμή (ανατομικό όριο) ή ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος (χειρουργικό όριο) διαχωρίζει το ορθό από τον πρωκτό. Το τοίχωμα του ορθού σχηματίζεται από 4 χιτώνες, τον ορογόνο, τον μυϊκό, τον υποβλεννογόνο και τον βλεννογόνο. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από δύο στιβάδες, την έξω επιμήκη και την έσω κυκλωτή. Η κυκλωτής στιβάδα παχύνεται στην περινεϊκή μοίρα και σχηματίζει τον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού. Ο καρκίνος του ορθού μπορεί να αναπτυχθεί σε όποιο σημείο σε απόσταση 15 εκατοστών από τον πρωκτικό δακτύλιο σύμφωνα με μετρήσεις που έχουν γίνει με άκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο και σύμφωνα με αυτές το ορθό χωρίζεται σε 3 τμήματα, το άνω τριτημόριο (>10-15 εκατοστά), το μέσο τριτημόριο (5-10 εκατοστά) και το κάτω τριτημόριο (< 5 εκατοστά).

Η ακριβής αιτιολογία του καρκίνου του ορθού δεν είναι ακόμα σαφής αλλά σε χώρες με υψηλή οικονομική ανάπτυξη αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου II, το ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η οικογενής πολυποδίαση και η ηλικία.

Ο καρκίνος του ορθού παρουσιάζεται συνήθως με αιμορραγία και / ή με αναφερόμενο ιστορικό αλλαγής των εντερικών συνηθειών. Στην πλειοψηφία των ασθενών διαγιγνώσκεται από βιοψίες που λαμβάνονται κατά την διάρκεια της ενδοσκόπησης (κολονοσκόπηση/ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση). Ο πιο κοινός ιστολογικός τύπος πρωτογενούς καρκίνου του ορθού είναι το αδενοκαρκίνωμα με διαφορετικό βαθμό διαφοροποίησης (καλής-μέσης- και χαμηλής διαφοροποίησης), καθώς και διάφορα είδη που ταξινομούνται ως βλενώδη ή μη βλενώδη. Η υποομάδα των πιο σπάνιων όγκων του ορθού αποτελείται από τον εκ πλακωδών κυττάρων καρκίνο, το κακόηθες καρκινοειδές, τους νευροενδοκρινικούς όγκους εκτός καρκινοειδούς, το λέμφωμα και το μελάνωμα [3]. Η πλαστική λινίτις έχει περιγραφεί επίσης στο ορθό μετά από τοπική εξάπλωση από καρκίνο της ουροδόχου κύστης και του προστάτη.

Όταν τεθεί η διάγνωση του καρκίνου του ορθού από βιοψία ο ασθενής συνήθως παραπέμπεται σε εξειδικευμένη διατηματική ομάδα ιατρών που ασχολείται με τον ορθοκολικό καρκίνο (Multi Disciplinary Team, MDT). Η ομάδα αυτή αποτελείται από Χειρουργό Παχέος Εντέρου, Κλινικό Ογκολόγο, Ακτινοθεραπευτή, Ακτινολόγο και Παθολογοανατόμο και έχει αποστολή της την διαχείριση του ασθενούς από την προεγχειρητική του αξιολόγηση, την διαγνωστική μεθοδολογία προσέγγισης, την σταδιοποίηση και την επιλογή της αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής. Όσο πιο ακριβής είναι η προεγχειρητική αξιολόγηση του κινδύνου από την δακτυλική εξέταση του ορθού, την ενδοσκόπηση και τις απεικονιστικές εξετάσεις, τόσο πιο σωστά μπορεί η εξειδικευμένη ιατρική ομάδα να επιλέξει την πλέον αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδο για τον κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις πιθανότητες για θεραπεία με επιθετική αγωγή καθώς και την αυξημένη νοσηρότητα ή θνησιμότητα από αυτή.

Τοπική Υποτροπή-Προγνωστικοί παράγοντες

Η μεγαλύτερη ανησυχία μετά την εγχείριση για καρκίνο του ορθού είναι το υψηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής, το οποίο κυμαίνεται από <10% έως 50%, με μέσο ποσοστό υποτροπής 29% [4]. Η τοπική υποτροπή οφείλεται σε ατελή αφαίρεση του πρωτογενούς καρκίνου. Έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται άμεσα με την μικρότερη απόσταση μεταξύ του πρωτοπαθούς καρκίνου και της μεσοορθικής περιτονίας, που συχνά αναφέρεται ως περιμετρικό όριο εκτομής (CRM). Όσο μικρότερη είναι αυτή η απόσταση, τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό της τοπικής υποτροπής [5,6]. Αν και η τοπική υποτροπή έχει μικρό αντίκτυπο στο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Η εισαγωγή της ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME), δηλαδή της αφαίρεσης του ορθού και του μεσοορθικού λίπους κατά μήκος της μεσοορθικής περιτονίας, ως θεραπευτική χειρουργική προσέγγιση για τον πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού, έχει μειώσει σημαντικά την πιθανότητα για τοπική υποτροπή σε λιγότερο από 10% σε ορισμένα κέντρα, ακόμη και χωρίς επαγωγική θεραπεία [7]. Επιπρόσθετα σχετικά πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στα θεραπευτικά σχήματα αντιμετώπισης του καρκίνου του ορθού ελαττώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και αυξάνει την σχετιζόμενη με τον καρκίνο

επιβίωση [4]. Η Σουηδική μελέτη για τον καρκίνο του ορθού, τυχαιοποίησε πάνω από 1000 ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του ορθού (μέχρι στάδιο III), σε 2 θεραπευτικά σκέλη, μία ομάδα που έλαβε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (5 x 5 Gy), ακολουθούμενη από συμβατική χειρουργική επέμβαση μέσα σε μια εβδομάδα και μία δεύτερη ομάδα που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση μόνο [8]. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν αρκετά ευνοϊκά για τους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, με μείωση της τοπικής υποτροπής μετά 12 χρόνια παρακολούθησης, από 26% στην χειρουργική ομάδα στο 9% στην ομάδα με προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση.

Το βασικό ερώτημα ως προς το εάν η βελτίωση της χειρουργικής επέμβασης, δηλαδή της TME, εξακολουθεί να συνεισφέρει στον καλό τοπικό έλεγχο δώθηκε από την ολλανδική TME μελέτη η οποία συνέκρινε το σκέλος TME μόνο με αυτό της βραχείας διάρκειας RT (5 x 5 Gy) + TME [9]. Παρά το γεγονός ότι η μελέτη αυτή δεν ήταν σχεδιασμένη για την ειδική ανάλυση αυτής της υποομάδας, η στατιστική ανάλυση απλής μεταβλητής έδειξε ότι το ποσοστό τοπικής υποτροπής μεταξύ των διαφόρων σταδίων της νόσου ποικίλλει. Νόσος σταδίου I (T1,2N0M0), η οποία παρουσίαζε ήδη χαμηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής μετά TME, της τάξεως του 0,7%, ωφελήθηκε ελάχιστα από την προσθήκη βραχείας προεγχειρητικής RT. Από την άλλη πλευρά νόσος σταδίου III (TXN + M0) επωφελήθηκε περισσότερο από την βραχεία προεγχειρητική ακτινοβολία αλλά το ποσοστό τοπικής υποτροπής παρέμεινε ακόμη 11%, παρά την προσθήκη της προεγχειρητικής RT. Η τελευταία ομάδα συχνά αποτελεί τους τοπικά προχωρημένους καρκίνους του ορθού (Locally Advanced Rectal Cancers, LARC). Για τους LARC ένα μακρύ σχήμα χημειοθεραπείας, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (ChRT) είναι αποτελεσματικό για την υποσταδιοποίηση εκτεταμένων T3 και T4 όγκων, βελτιώνοντας τις R0 εκτομές (πλήρεις εκτομές, με όρια ελεύθερα καρκινικών κυττάρων στην εξέταση με μικροσκόπιο) στις επεμβάσεις του ορθού, καθώς και αυξάνοντας τον αριθμό των χειρουργικών επεμβάσεων που επιτρέπουν την διατήρηση των σφιγκτήρων σε χαμηλά εντοπιζόμενους όγκους. Ο Sauer και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με LARC, η ακτινοβολία ήταν πιο αποτελεσματική με μειωμένη τοξικότητα και βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς, όταν

η χημειοακτινοθεραπεία δώθηκε πριν από τη χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την μετεγχειρητική αγωγή [10].

Ως εκ τούτου, 3 υποομάδες ασθενών μπορούν να προσδιοριστούν και να ταξινομηθούν ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχουν για τοπική υποτροπή: α) *οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου*, δηλαδή ασθενείς με πρώιμο ή επιφανειακό καρκίνο του ορθού που αντιμετωπίζεται αποκλειστικά με χειρουργική επέμβαση χωρίς καμία προηγούμενη θεραπεία, β) *οι ασθενείς μέσης επικινδυνότητας*, δηλαδή ασθενείς με εγχειρήσιμο νεόπλασμα με ευρύ περιμετρικό όριο εκτομής, οι οποίοι θα ωφεληθούν από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας και χειρουργική αντιμετώπιση (5X 5 & TME) και γ) *οι ασθενείς υψηλού κινδύνου*, δηλαδή ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο και στενό ή επηρεασμένο CRM ($CRM \leq 2 \text{ mm}$ ή $CRM = 0$) που θα ωφεληθούν από ένα μακρύ σήμα χημειοακτινοθεραπείας (ChRT) πριν από τη χειρουργική επέμβαση [11].

Ο ρόλος του ακτινολόγου

Ο ρόλος του ακτινολόγου είναι ο εντοπισμός των παραπάνω ομάδων μέσω της απεικόνισης πριν από τη θεραπεία, έτσι ώστε να μπορεί να σχεδιαστεί αποτελεσματικά η περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς, ανάλογα με τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Αυτό επιτυγχάνεται με τον εντοπισμό ασθενών στον απεικόνιστικό έλεγχο των οποίων αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου με κακή πρόγνωση. Τέτοιοι είναι: α) ογκώδεις T3 και T4 καρκίνοι β) στενό ή επηρεασμένο CRM, γ) παρουσία μεταστατικών λεμφαδένων εντός και εκτός του μεσοορθού (N +) και δ) όγκοι κατώτερου τριτημορίου με παρουσία εξωβλεννογονικής φλεβικής διήθησης (EMVI).

α) Ο ακτινολόγος οφείλει να προσδιορίσει αν ο καρκίνος είναι χειρουργήσιμος, δηλαδή είναι σταδίου T1-T3 ή πρωτογενώς ανεγχείρητος, δηλαδή σταδίου T3 ή T4. Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού όσο αφορά το T και το N στάδιο σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση TNM καταγράφεται στον Πίνακα 1.

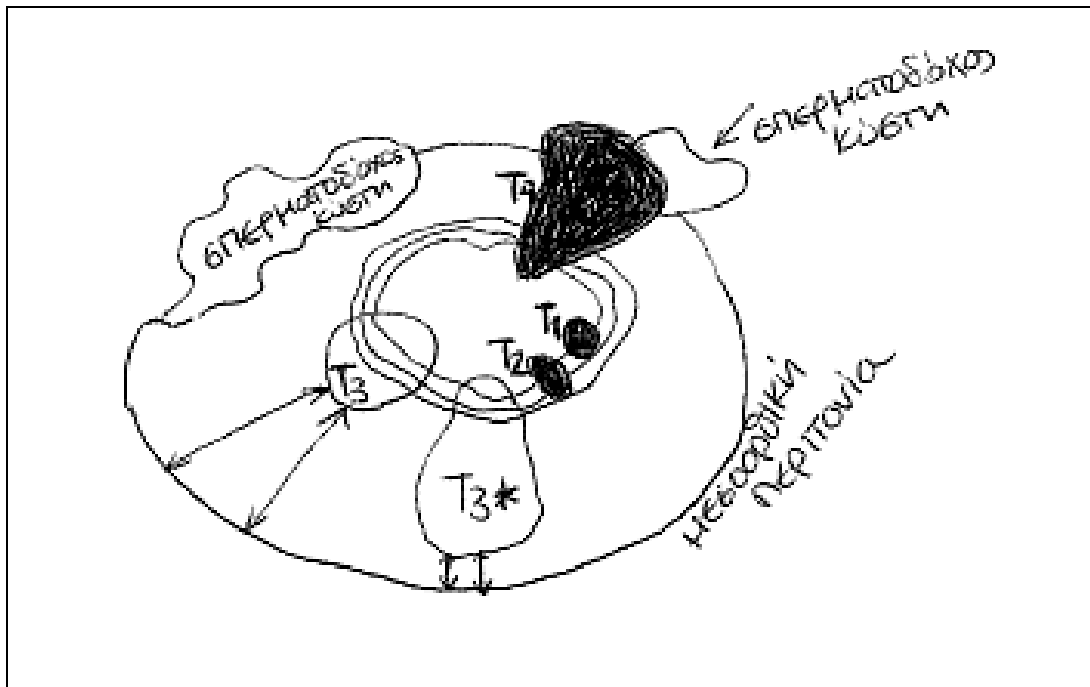
Πίνακας 1: T και N στάδια κατά την TNM κατηγοριοποίηση του καρκίνου του ορθού

T στάδιο	
Tx	μη αξιολογήσιμος πρωτοπαθής καρκίνος
T0	μη ανιχνεύσιμος πρωτοπαθής καρκίνος
T1	καρκίνος διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα
T2	καρκίνος διηθεί αλλά δεν επεκτείνεται εκτός του μυικού τοιχώματος καρκίνος διηθεί τον ορογόνο χιτώνα
T3	T3a <1 mm, T3b 1-5 mm, T3c > 5-15 mm, T3d >15 mm πέραν του εντερικού τοιχώματος
T4	διήθηση παρακείμενων οργάνων και δομών
N στάδιο	
N0	κανένας ύποπτος λεμφαδένας
N1	1-3 ύποπτοι επιχώριοι λεμφαδένες
N2	4 ύποπτοι επιχώριοι λεμφαδένες

Ο ΜΣ δεν είναι σε θέση να ξεχωρίσει τον υποβλεννογόνο χιτώνα, είναι σε θέση να αναγνωρίσει ένα ενιαίο μυικό εντερικό τοίχωμα και ως εκ τούτου δεν επιτρέπει την διαφοροποίηση μεταξύ T1 και T2 σταδίου, κάτι που επιτυγχάνεται με τον διορθικό υπέρηχο ο οποίος έχει μεγαλύτερη ευαισθησία[12]. Σε αυτό το σημείο οφείλει να σημειωθεί ότι στην κατηγοριοποίηση κατα TNM δεν συμπεριλαμβάνεται το CRM ως παράμετρος (Εικόνα 1).

Εικόνα 1

Σχηματική αναπαράσταση του περιμετρικού ορίου εκτομής (CRM) έναντι του σταδίου T. Το ισχύον σύστημα σταδιοποίησης του T σταδίου δεν ξεχωρίζει τους όγκους με ευρύ όριο εκτομής από αυτούς με στενό/διηθημένο όριο εκτομής(*). Η μικρότερη απόσταση από τον όγκο στην μεσοορθική περιτονία (βέλη) αποτελεί τον πιο δυνατό προγνωστικό παράγοντα για την τοπική υποτροπή. Παρόλο που παρουσιάζουν το ίδιο στάδιο T οι δύο βλάβες T3 σταδίου έχουν διαφορετικό CRM, διατρέχουν διαφορετικό ρίσκο για τοπική υποτροπή και ως εκ τούτου χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης.



Οι ασθενείς με εκτεταμένο T3 όγκο με επηρεασμένο CRM ή T4 όγκο θα υποβληθούν σε μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας εάν δεν συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, ώστε να επιτευχθεί πλήρης εκτομή με θεραπευτική χειρουργική επέμβαση. Όγκοι σταδίου T4 μπορούν εύκολα να αναγνωριστούν με εξέταση υψηλής ευκρίνειας ΜΣ όταν υπάρχει διήθηση των παρακείμενων οργάνων της πυέλου (μήτρα, τράχηλος, ουροδόχος κύστη, σπερματοδόχες

κύστες και προστάτης) ή δομών (πυελικό τοίχωμα, ιερό οστού, πρωκτικός σφιγκτήρας) ή διήθηση του περιτοναίου.

β) Ο ΜΣ έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής ότι είναι η πιο ακριβής απεικονιστική μέθοδος για την ανάδειξη και την πρόβλεψη της συμμετοχής της μεσοορθικής περιτονίας και για την ακριβή μέτρηση του περιμετρικού ορίου εκτομής [13]. Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη επανομαζόμενη MERCURY απέδειξε ότι ο ΜΣ είναι 88% ακριβής για την πρόβλεψη του επηρεασμένου CRM με ευαισθησία 59%, ειδικότητα 92%, θετική προγνωστική αξία (PPV) 54% και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 94 % [14].

γ) Η λεμφική διασπορά του ανώτερου τριτημορίου του ορθού γίνεται κατά μήκος των άνω αιμορροϊδικών αγγείων με κατεύθυνση προς την άλυσση των λεμφαδένων των κάτω μεσεντέριων αγγείων, ενώ το κατώτερο τριτημόριο του ορθού παρουσιάζει μια πρόσθετη έξω λεμφαδενική εξάπλωση κατά μήκος των μέσων αιμορροϊδικών αγγείων στα έξω λαγόνια αγγεία. Ανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μεταστατικοί λεμφαδένες εντοπίζονται σε απόσταση 3 cm από τον πρωτοπαθή όγκο και μπορεί να είναι μικρότεροι από 5 mm σε διάμετρο. Πρόσφατη μελέτη [15] έδειξε ότι οι θετικοί για κακοήθεια μεσοορθικοί λεμφαδένες εντοπίζονται κυρίως στο οπίσθιο πλάγιο τμήμα του μεσοορθού, στο ύψος του όγκου ή άνωθεν αυτού. Θετικοί λεμφαδένες περιφερικά του όγκου είναι σπάνιοι και εμφανίζονται σε ασθενείς με πιο εγγύς λεμφαδενικές μεταστάσεις. Θετικοί εκτός του μεσοορθού λεμφαδένες εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο ορθού του κατώτερου τριτημορίου με παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στο μεσοορθό. Με την ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) αφαιρούνται οι μεσοορθικοί λεμφαδένες, αλλά η παρουσία λεμφαδένων έξω από το μεσοορθό, για παράδειγμα, στην περιοχή του υπογαστρίου, στα έξω λαγόνια καθώς και την θυρεοειδική περιοχή οφείλουν να αναφερθούν, προκειμένου να συμπεριληφθούν στο πεδίο ακτινοβολίας και να αφαιρεθούν από τον χειρουργό, αν θεωρηθούν ότι εμπλέκονται. Παρόλο που οι υψηλής ευκρίνειας εικόνες ΜΣ επιτρέπουν την αναγνώριση λεμφαδένων με διάμετρο έως και 2 mm, η αξιόπιστη ανίχνευση των μεταστατικών λεμφαδένων δεν είναι δυνατή μέχρι τώρα. Ο χαρακτηρισμός των λεμφαδένων βασίζεται σε μορφολογικά κριτήρια, με κυρίαρχο αυτό του μεγέθους, και ακολουθούν το σχήμα, το περίγραμμα των ορίων και η ένταση του

σήματος. Μετάανάλυση έδειξε [16] ότι μόνο ο ΜΣ με χορήγηση ειδικής για τους λεμφαδένες σκιαγραφικής ουσίας με εξαιρετικά μικρά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (ultrasmall particles of iron oxide, USPIO) μπορούν να επιτευχθούν ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας αρκετά υψηλά για κλινική λήψη αποφάσεων, λόγω των πρόσθετων λειτουργικών κριτηρίων που βοηθούν στη βελτίωση των επιδόσεων της μαγνητικής τομογραφίας για χαρακτηρισμό των κακοήθων λεμφαδένων.

δ) Η EMVI εκτός από κακός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης έχει αναγνωριστεί και ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της μεταστατικής νόσου [17]. Η εξέταση ΜΣ υψηλής ευκρίνειας έχει 80% ακρίβεια στην πρόβλεψη της EMVI σε σύγκριση με την ιστοπαθολογική εξέταση. Η EMVI είναι παρούσα στο 30% των καρκίνων του ορθού και οι MRI-EMVI θετικοί ασθενείς όγκων έχουν χειρότερο αποτέλεσμα και κατά 50% κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστάσεις σε σύγκριση με το 12% για EMVI αρνητικούς ασθενείς [18].

Συμβατικό πρωτόκολλο εξέτασης καρκίνου του ορθού με ΜΣ

Η εξέταση του ορθού με ΜΣ χρησιμοποιώντας διορθικό πηνίο έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της στην σταδιοποίηση καρκίνων με μικρό όγκο, ιδιαίτερα όταν η λήψη κλινικής απόφασης αφορά κατά πόσο μπορεί να γίνει τοπική αφαίρεση του καρκίνου. Το μείζον θέμα σε αυτή την περίπτωση είναι να αναγνωριστεί η διήθηση του μυϊκού τοιχώματος. Ο ΜΣ με χρήση διορθικού πηνίου είναι σε θέση να διακρίνει τα επιμέρους στρώματα του τοιχώματος του εντέρου [18], ωστόσο, παραμένει μια απαιτητική τεχνική τόσο για τους ασθενείς όσο και για τον εξεταστή. Η ακριβής τοποθέτηση του διορθικού πηνίου έχει βαθμούς δυσκολίας ιδιαίτερα σε όγκους του ανώτερου τριτημορίου ή / και σε όγκους που προκαλούν στένωση [19]. Συνεπώς, η απεικόνιση με ΜΣ και χρήση εξωτερικών επιφανειακών πηνίων συνέργιας φάσεων προτιμάται και αποτελεί το πρότυπο για την αρτιότερη τεχνικά απεικόνιση του καρκίνου του ορθού. Για την εξέταση του ορθού με ΜΣ δεν απαιτείται προετοιμασία του εντέρου ούτε χορηγούνται στην πλειοψηφία των περιστατικών σπασμολυτικά. Ωστόσο σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών η χορήγηση τους θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη,

συγκεκριμένα σε ασθενείς με όγκους του ανώτερου τριτημορίου και σε αυτούς με παρουσία χαμηλής εντόπισης ελίκων λεπτού εντέρου στο οπίσθιο τμήμα της πυέλου, οι οποίες προκαλούν ψευδοκαταχωρήσεις (artifacts) που οφείλονται στην περίσταση και παρεμποδίζουν την απεικόνιση του παρακείμενου εντερικού τοιχώματος του ορθού.

Η ενδοαυλική διάταση δεν κρίνεται αναγκαία αφού σε χαμηλά πρόσθια εντοπιζόμενους T2 όγκους του ορθού μπορεί ακόμη και να οδηγήσει σε εσφαλμένα θετική στην πρόβλεψη για συμμετοχή του CRM διάγνωση, λόγω υπερβολικής διάτασης του εντερικού τοιχώματος και του γύρω μεσοορθικού διαμερίσματος. Το απεικονιστικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει κυρίως ακολουθίες έμφασης T2 οι οποίες επιτρέπουν καλή σκιαγραφική αντίθεση μεταξύ όγκου, μεσοορθικού λίπους και μεσοορθικής περιτονίας. Πρώτα λαμβάνεται η ακολουθία έμφασης T2 με τεχνική Turbo Spin Echo σε οβελιαίο επίπεδο με σκοπό τον εντοπισμό της βλάβης και με βάση αυτή προγραμματίζονται οι «αληθινές» εγκάρσιες και στεφανιαίες λήψεις, με προσανατολισμό κάθετο και παράλληλο προς τον άξονα του όγκου αντίστοιχα. Λαμβάνονται εικόνες υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας, με πάχος τομής 4 mm ή μικρότερο και με εξεταστικό πεδίο (Field Of View) που καλύπτει το πρωκτικό κανάλι ουραία και το ακρωτήριο των μαιευτήρων κεφαλικά, πρόσθια την ηβική σύμφυση και οπίσθια το ιερό οστό.

Επιπρόσθετα λαμβάνεται ακολουθία έμφασης T1 σε εγκάρσιο επίπεδο σε όλη την έκταση της λεκάνης για την απεικόνιση των λεμφαδένων κατά μήκος της λαγονίου αλύσου. Για την πρωτογενή αναγνώριση και σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού δεν απαιτείται η λήψη εικόνων μετά την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας αφού όπως έχει περιγραφεί δεν βελτιώνει την διαγνωστική απόδοση για την πρόβλεψη του T σταδίου και του CRM [19, 20], εκτός εαν μπορεί να χορηγηθεί ειδική παραμαγνητική ουσία για την καλύτερη ανίχνευση των εμπλεκόμενων λεμφαδένων. Ο συνολικός χρόνος εξέτασης του ορθού με ΜΣ δεν υπερβαίνει τα 25 λεπτά.

Ερμηνεία των απεικονιστικών ευρημάτων

Στις εικόνες έμφασης T2 το αδενοκαρκίνωμα αναγνωρίζεται ως ενδιάμεσης έντασης σήματος βλάβη που επεκτείνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων ενδοαυτικά. Στην ακολουθία έμφασης T1 παρουσιάζει ίσης έντασης σήμα με το υπόλοιπο ορθό. Η μεσοορθική περιτονία απεικονίζεται στην ακολουθία έμφασης T2 ως μια λεπτή ταινία με ενδιάμεση ένταση σήματος που περιβάλλει το μεσοορθικό λίπος κυκλοτερώς. Τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα του ορθού παρουσιάζουν χαρακτηριστική υψηλή ένταση σήματος στις εικόνες έμφασης T2, παθογνωμονική της παρουσίας βλέννης. Οι μεσοορθικοί λεμφαδένες ανεξάρτητα από το μέγεθος (σε εικόνες υψηλής ευκρίνειας ακόμα και λεμφαδένες με διάμετρο 1 χιλιοστό μπορούν να απεικονιστούν), παρουσιάζουν μια ομοιογενή ενδιάμεση ένταση σήματος, εκτός από τους λεμφαδένες του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος, στο οποίο είναι πολύ μεγαλύτεροι σε μέγεθος και παρουσιάζουν υψηλή ένταση σήματος παρόμοιο με αυτό του πρωτοπαθή όγκου. Μέγεθος που υπερβαίνει τα 5 mm, μη διακριτά όρια, καθώς και παρουσία ετερογενούς σήματος είναι πολύ αξιόπιστες ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ διηθημένων από τον καρκίνο λεμφαδένων [21, 22]. Η EMVI αναγνωρίζεται ως κυματοειδής επέκταση του όγκου στο μεσοορθικό λίπος.

Επανασταδιοποίηση με ΜΣ μετά μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας (ChRT)

Ο ρόλος της απεικόνισης στην επανασταδιοποίηση των τοπικά προχωρημένων καρκίνων του ορθού (LARC) μετά την ολοκλήρωση του μακρού σχήματος ChRT εξακολουθεί να μην είναι σαφής και πολλά εξαρτώνται από τη στρατηγική που ακολουθείται από το χειρουργό. Προεγχειρητικά χορηγείται χημειοακτινοθεραπεία σε ασθενείς με χαμηλά εντοπιζόμενο καρκίνο του ορθού, λόγω του υψηλού κινδύνου συμμετοχής του περιμετρικού ορίου εκτομής, όπως και στις περιπτώσεις με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης διηθημένων μεσοορθικών και μη λεμφαδένων. Η κατά το παθολογοανατομικό πόρισμα πλήρη ανταπόκριση του όγκου μετά την ολοκλήρωση της επαγωγικής θεραπείας οδήγησε στο ερώτημα αν μια πιο συντηρητική χειρουργική επέμβαση μπορεί να εφαρμοστεί στους καλά ανταποκρινόμενους [23], ή ακόμη

αν είναι επιτρεπτό να εφαρμοστεί σχήμα «περιμένουμε και βλέπουμε» (wait and see policy) σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση (γΤ0) μετά τη θεραπεία [24]. Σε αυτή την περίπτωση είναι επιτακτική ανάγκη να επανεξετάζεται ο ασθενής μετά την ολοκλήρωση της επαγωγικής θεραπείας. Η επανασταδιοποίηση με ΜΣ οφείλει να λαμβάνει χώρα προεγχειρητικά στις 6 με 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του σχήματος ChRT. Ο Huh και συν [25] συνέκριναν τον διορθικό υπέρηχο (endorectal ultrasound, ERUS) με την υπολογιστική τομογραφία (Computer Tomography, CT) σε ότι αφορά την εκτίμηση του βάθους διήθησης κατά την επανασταδιοποίηση μετά την επαγωγική θεραπεία και ανέφεραν συνολική ακρίβεια της τάξεως του 38,3% για τον ERUS και 46,3% για την CT, αποδεικνύοντας ότι και οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι είναι ανακριβείς για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ο Vliegen και συν [26] έδειξαν ότι μετά την ChRT ο ΜΣ μπορεί να προβλέψει την μη διηθημένη μεσοορθική περιτονία (NPV 100%), αλλά η θετική προγνωστική αξία (PPV) ήταν μόνο 50-60%.

Το πρόβλημα προκύπτει όταν μετά το πέρας της χημειοακτινοθεραπείας παραμένει χαμηλής έντασης σήματος ινωτικός ιστός στις εικόνες T2 προσανατολισμού στην εξέταση ΜΣ. Στις περιπτώσεις αυτές, η διαφοροποίηση του «ινωτικού» ιστού με και χωρίς νεοπλασματικές εστίες στην ακτινοβολημένη περιοχή παραμένει ένα δύσκολο έργο για τους ακτινολόγους. Αλλά, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως η ανάπτυξη ενός στρώματος λίπους μεγαλύτερο των 2 mm και η ανάπτυξη δεσμοπλαστικής αντίδρασης / ακτινωτών προσεκβολών την περίοδο μετά ChRT θεωρούνται προγνωστικά χαρακτηριστικά μη διήθησης και ελεύθερου ορίου εκτομής.

Ο ρόλος της εξέτασης ΜΣ μετά ChRT για την αξιολόγηση της λεμφαδενικής νόσου είναι ακόμα ύπο διερεύνηση. Μέχρι στιγμής φαίνεται ότι μετά την ChRT οι συμβατικές ακολουθίες ΜΣ είναι σε θέση να προσδιορίσουν τους ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη εξαφάνιση των λεμφαδένων, αλλά δεν είναι ακριβείς στο να κάνουν διακρίσεις μεταξύ καλοήθων και κακοήθων λεμφαδένων. Και σε αυτή την περίπτωση, όπως και στην προ θεραπείας απεικόνιση, χωρίς πρόσθετες λειτουργικές πληροφορίες ΜΣ, ο χαρακτηρισμός των λεμφαδένων με βάση το μέγεθος και μόνο δεν είναι αξιόπιστος για την λήψη θεραπευτικών

αποφάσεων, στις περιπτώσεις που το λεμφαδενικό στάδιο καθορίζει την επιλογή τοπικής εκτομής και ολικής αφαίρεσης του μεσοορθού [27]. Ούτε η εξέταση PET-CT μετά ChRT αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της μη διήθησης των ορίων εκτομής [28]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που υιοθετούν το PET -CT ως πολύτιμη απεικονιστική μέθοδο για την επιλογή ασθενών με καλή ανταπόκριση [29].

Ηπατικές μεταστάσεις

Το ήπαρ αποτελεί το πιο συχνό όργανο μεταστατικής νόσου του καρκίνου του ορθού. Οι καρκίνοι του ορθού μεθίστανται στο ήπαρ μέσω του πυλαίου φλεβικού συστήματος, αλλά προσλαμβάνουν την αγγείωση τους από την ηπατική αρτηρία. Στα περισσότερα κέντρα η απεικονιστική παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων γίνεται με Υπολογιστική Τομογραφία με λήψεις στον χρόνο της μέγιστης σκιαγράφησης του ηπατικού παρεγχύματος (πυλαία φάση), κατά την οποία αναγνωρίζεται η πλειοψηφία των μεταστάσεων οι οποίες είναι ως επί το πλείστον υποαγγειούμενες.

Η ανταπόκριση ή μη των μεταστάσεων στην χημειοθεραπευτική αγωγή βασίζεται μέχρι σήμερα στην αλλαγή των διαστάσεων τους σε διαδοχικές εξετάσεις. Με την εφαρμογή νεότερων απεικονιστικών μεθόδων δίνεται η δυνατότητα ανίχνευσης πρώιμων αλλαγών των μεταστάσεων πριν ακόμη σημειωθούν αξιοσημείωτες αλλαγές στις διαστάσεις τους. Η ακολουθία μοριακής διάχυσης του Μαγνητικού Συντονισμού πιστεύεται ότι είναι σε θέση να ανιχνεύσει τόσο αλλαγές στην αιμάτωση όσο και στην κυτταροβρίθεια μιας μετάστασης. Με τέτοιες νεότερες απεικονιστικές εξελίξεις έχουμε την δυνατότητα να ελέγξουμε την συμπεριφορά των μεταστάσεων μετά την θεραπεία όταν πιθανώς οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι σε θέση να στοιχειοθετήσουν αξιοσημείωτες αλλαγές.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του ορθού έχουν καλύτερη πενταετή επιβίωση όταν αυτές αφαιρεθούν ολοκληρωτικά σε σχέση με την ανεγχείρητη νόσο. Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι σε θέση τόσο να μειώσει το μέγεθος της μετάστασης όσο και να αλλάξει την σταδιοποίηση της ηπατικής νόσου κατά τέτοιο τρόπο ώστε να γίνει χειρουργήσιμη. Γι αυτό τον λόγο απαιτείται ακριβής ανίχνευση και εντόπιση των μεταστάσεων

πριν και μετά το πέρας της χημειοθεραπείας έτσι ώστε να εντοπιστούν οι ασθενείς οι οποίοι μπορούν να επωφεληθούν από το χειρουργείο. Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στην χημειοθεραπεία πριν την χειρουργική επέμβαση έχουν καλύτερη έκβαση από τους ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση της νόσου κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας. Έτσι προκύπτει η ανάγκη για μια απεικονιστική μέθοδο η οποία θα μπορεί να προβλέψει την επίδραση της χημειοθεραπείας στις ηπατικές μεταστάσεις. Η αναγνώριση των ασθενών που έχουν φτωχή ανταπόκριση στην χημειοθεραπευτική θεραπεία μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής, αποφεύγοντας την άσκοπη φαρμακευτική τοξικότητα και αυξάνοντας την πιθανότητα υποστροφής του όγκου.

Στα περισσότερα κέντρα η ανταπόκριση των μεταστάσεων τεκμηριώνεται ακόμη βάση μετρήσεων της ποσοστιαίας μείωσης του μεγέθους τους μετά την χημειοθεραπεία. Η μέτρηση των διαστάσεων των μεταστάσεων στην υπολογιστική τομογραφία (ΥΤ) και στον μαγνητικό τομογράφο με συμβατικές ακολουθίες δεν είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση πρώιμων αλλαγών με την θεραπεία και είναι ακατάλληλες για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων των καινούργιων θεραπευτικών ουσιών.

Η ακολουθία μοριακής διάχυσης, τα χαρακτηριστικά της οποίας αναλύονται στην συνέχεια, έχει χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικά πρωτόκολλα με επιτυχία στην εξέταση του ήπατος με Μαγνητικό Συντονισμό και έχει αποδειχθεί ικανή να διαφοροδιαγνώσει με βάση ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά μεταξύ καλόηθων και κακόηθων εστιακών ηπατικών βλαβών.

II.Η ακολουθία μοριακής διάχυσης στην κοιλιά

Βασικές αρχές

Ο ρόλος και η εφαρμογή της ακολουθίας μοριακής διάχυσης έχει πλέον εδραιωθεί στα απεικονιστικά πρωτόκολλα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ο κυρίαρχος ρόλος της είναι αυτός της ανίχνευσης του ισχαιμικού εμφράκτου, ενώ χρησιμοποιείται πλέον και για τον χαρακτηρισμό των όγκων του ΚΝΣ και των ενδοκρανιακών λοιμώξεων με επιτυχία.

Με τις πρόσφατες τεχνολογικές κατακτήσεις, όπως αυτή της εξέλιξης των αλγόριθμων παράλληλης απεικόνισης, η ακολουθία ΜΣ μοριακής διάχυσης (DW MRI) παρουσιάζει καλές προοπτικές για κλινική εφαρμογή και στην κοιλιά, ιδιαίτερα στο ήπαρ.

Η ακολουθία μοριακής διάχυσης είναι ιδιαίτερα ελκυστική γιατί έχει την δυνατότητα να παρέχει τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική χρήσιμη πληροφορία συμπληρωματική στις συμβατικές ακολουθίες ΜΣ. Είναι σχετικά γρήγορη στην λήψη και μπορεί να ενταχθεί με ευκολία στα ήδη ανεπτυγμένα πρωτόκολλα απεικόνισης της κοιλιάς. Επιπρόσθετα δεν απαιτεί την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και ως εκ τούτου υπάρχει δυνατότητα επαναλείψιμότητας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης.

Εξακολουθούν όμως να υπάρχουν προκλήσεις με την συγκεκριμένη ακολουθία και δεν έχει ακόμη εδραιωθεί ως απολύτως έγκυρη όσο αφορά την απεικόνιση του ήπατος που είναι και το όργανο που έχει απασχολήσει περισσότερο και στο οποίο έχει δοκιμαστεί από διάφορες ομάδες ερευνητών.

Η διάχυση είναι μια φυσική διεργασία που προκύπτει από την τυχαία θερμική κίνηση των μορίων των υλικών που βρίσκονται κατά κανόνα στην υγρή ή στην αέρια φάση. Συγκεκριμένα για το νερό η διάχυση αναφέρεται στην τυχαία θερμική κίνηση των μορίων του (ελεύθερη διάχυση) σε συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης [30,31]. Η κίνηση αυτή ονομάζεται κίνηση Brown και πρακτικά αναφέρεται στην ελεύθερη διάχυση των μορίων του νερού σε συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης.

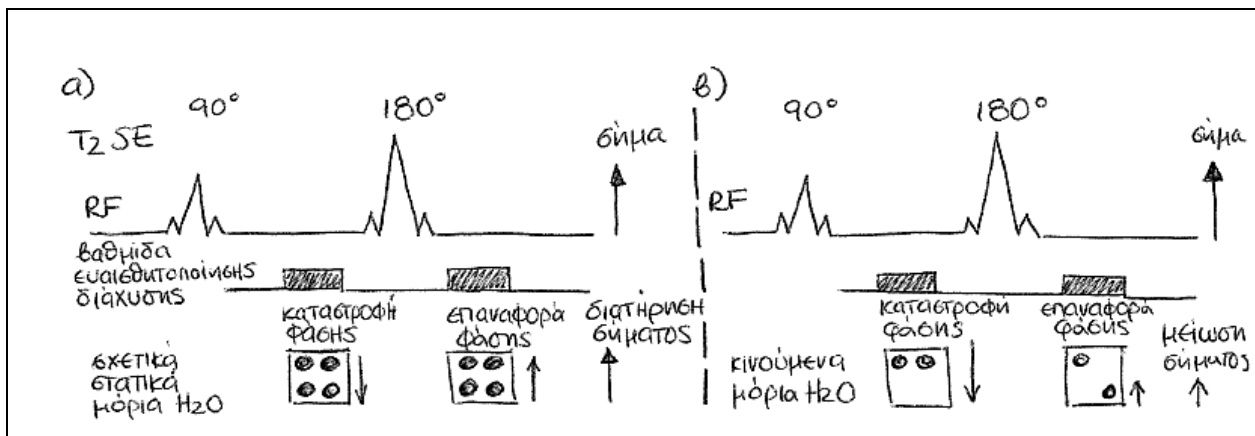
Στους βιολογικούς ιστούς η κίνηση των μορίων του νερού δεν είναι απολύτως τυχαία (ελεύθερη) λόγω της αλληλεπίδρασης με τις κυτταρικές μεμβράνες και τα μακρομόρια. Η κίνηση των μορίων του νερού στους ιστούς κατατάσσεται σε ενδοαγγειακή, ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια [32]. Η έκταση της κυτταροβρίθειας και η παρουσία ανέπαφων κυτταρικών μεμβράνων προσδιορίζουν την αντίσταση που θα αντιμετωπίσουν τα μόρια του νερού στην κίνηση τους.

Σε ένα δοχείο που περιέχει νερό τα μόρια υφίστανται ελεύθερη διάχυση λόγω θερμικής διέγερσης. Σε ιστούς με υψηλή περιεκτικότητα κυττάρων η ελεύθερη κίνηση των μορίων του νερού περιορίζεται, ενώ σε ιστούς με χαμηλή περιεκτικότητα σε κύτταρα η κίνηση των μορίων του νερού γίνεται πλέον πιο ελεύθερη. Η σκιαγραφική αντίθεση των εικόνων στις ακολουθίες έμφασης μοριακής διάχυσης (diffusion weighted imaging-DWI) αντλείται από την διαφορά στην κινητικότητα των πυρήνων υδρογόνου που βρίσκονται συνδεδεμένοι μέσα στο μόριο του νερού μεταξύ των ιστών [33]. Στους ιστούς με έντονη κυτταροβρίθεια όπως οι καρκινικοί, η ελίκωση του εξωκυττάριου χώρου σε συνδυασμό με την αυξημένη πυκνότητα των υδροφοβικών κυτταρικών μεμβράνων οδηγεί σε περιορισμό της ελεύθερης διάχυσης των πυρήνων υδρογόνου των μορίων του νερού [34,35]. Αντίθετα, στους κυστικούς ή νεκρωτικούς ιστούς η διάχυση των πυρήνων υδρογόνου του μορίου του νερού είναι σχετικά ελεύθερη. Ως εκ τούτου η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης είναι μοναδική λόγω της ικανότητας της να παρέχει πληροφορία η οποία αντικατοπτρίζει την κυτταροβρίθεια των ιστών και την ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών [36].

Οι Stejskal και Tanner το 1965 [37] ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν ένα πείραμα στον ΜΣ το οποίο μπορούσε να παρακολουθήσει και να μετρήσει την ελεύθερη διάχυση του νερού. Μετέτρεψαν μια ακολουθία έμφασης T2 εφαρμόζοντας ένα συμμετρικό ζευγάρι βαθμίδων ευαισθητοποίησης διάχυσης (diffusion sensitizing gradients) πριν και μετά από έναν κλασικό παλμό επανεστίασης 180° . Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης που χρησιμοποιείται ευρέως κλινικά είναι πρακτικά μια υπεργρήγορη ακολουθία έμφασης T2 με χρήση της τεχνικής Spin Echo EchoPlanar Imaging (SE-EPI) [33] και της τεχνικής παράλληλης απεικόνισης για

επιπλέον μείωση του χρόνου εξέτασης. Η εν λόγω ακολουθία απαρτίζεται από έναν παλμό ραδιοσυχνότητας (RadioFrequency pulse, παλμός RF) 90° που ακολουθείται από έναν παλμό ραδιοσυχνότητας 180° . Η ποσοτική εκτίμηση της διάχυσης του νερού είναι εφικτή εάν αρχικά εφαρμοστεί μια βαθμίδα ευαισθητοποίησης διάχυσης για την καταστροφή των σχετικών φάσεων των πυρήνων υδρογόνου (dephasing diffusion sensitizing gradient) πριν τον 180° RF παλμό. Στην συνέχεια εφαρμόζεται μια συμμετρική βαθμίδα ευαισθητοποίησης διάχυσης για την επαναφορά των σχετικών φάσεων των αντίστοιχων πυρήνων υδρογόνου (rephasing diffusion sensitizing gradient) μετά τον παλμό RF 180° (Εικόνα 2).

Εικόνα 2



Σε ένα απλουστευμένο μοντέλο η επίδραση της πρώτης βαθμίδας (βαθμίδα καταστροφής φάσεων - dephasing) ακυρώνεται από την δεύτερη βαθμίδα (βαθμίδα επαναφοράς φάσεων - rephasing) στους ιστούς με περιορισμένη ή παρεμποδιζόμενη κίνηση του νερού, όπως στους κυτταροβριθείς καρκινικούς ιστούς [38]. Ως εκ τούτου είναι πολύ μικρή η επίπτωση στην συνολική καμπύλη μαγνητικής απόσβεσης T2 (T2 decay) με αποτέλεσμα το σήμα T2 και κατά συνέπεια το τελικό σήμα στις εικόνες έμφασης διάχυσης του ιστού να διατηρούνται. Σε ιστούς που επιτρέπεται ανεμπόδιστη κίνηση του νερού (χαμηλή περιεκτικότητα σε κύτταρα) τα μόρια του νερού έχουν την δυνατότητα να διανύσουν μια σημαντική απόσταση στο χρονικό διάστημα μεταξύ της εφαρμογής των βαθμίδων καταστροφής και επαναφοράς των φάσεων των πυρήνων υδρογόνου. Ως αποτέλεσμα δεν θα επανέλθουν σε φάση όλοι οι πυρήνες

υδρογόνου των μορίων του νερού, θα σημειωθεί σοβαρή μεταβολή της συνολικής καμπύλης μαγνητικής απόσβεσης T2, με αποτέλεσμα το σήμα T2 και κατά συνέπεια το τελικό σήμα στις εικόνες έμφασης διάχυσης του ιστού να μειώνονται σημαντικά [38]. Η κίνηση των πυρήνων υδρογόνου των μορίων του νερού συνεπάγεται μία μείωση στην ένταση του τελικού σήματος στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης. Όσο μεγαλύτερη είναι η μοριακή κινητικότητα των μορίων του νερού τόσο μικρότερη είναι η ένταση του σήματος στις εικόνες έμφασης διάχυσης.

Ο όρος b στις ακολουθίες έμφασης μοριακής διάχυσης αναφέρεται στην ένταση των συμμετρικών βαθμίδων ευαισθητοποίησης διάχυσης. Η τιμή $b = 0$ (sec/mm^2) αντιστοιχεί πρακτικά στην απουσία τέτοιων βαθμίδων, οπότε η ένταση σήματος των ιστών στην ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης θα είναι η ίδια με αυτή στην ακολουθία έμφασης T2. Οι χαμηλές τιμές b ($50\text{-}100 \text{ sec}/\text{mm}^2$) έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια σήματος στα μόρια του νερού με ιδιαίτερη ευκολία στην κίνηση, όπως αυτά που βρίσκονται ενδοαγγειακά. Αυτό συμβαίνει γιατί έχουν την δυνατότητα να διανύσουν γρήγορα μεγαλύτερη απόσταση μέχρι να εφαρμοστεί η βαθμίδα επαναφοράς των φάσεων και δεν είναι σε θέση να επανακτήσουν την αρχική τους φάση μετά το πέρας αυτής. Οι εικόνες έμφασης διάχυσης που προκύπτουν με την εφαρμογή των χαμηλών τιμών b ονομάζονται εικόνες έμφασης διάχυσης με χαρακτηριστική ένδειξη μαύρου ρέοντος αίματος «black blood» λόγω της απώλειας σήματος από την γρήγορη ροή του αίματος ενδοαγγειακά [36]. Αντίθετα, στους κυτταροβριθείς ιστούς η κίνηση εμποδίζεται και τα μόρια του νερού διατηρούν το υψηλό τους σήμα ακόμη και σε υψηλές τιμές b ($500\text{-}1000 \text{ sec}/\text{mm}^2$).

Όπως προαναφέρθηκε ένας από τους κυρίαρχους λόγους που κάνουν την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης ελκυστική είναι η δυνατότητα να παρέχει τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική πληροφορία. Η ποιοτική πληροφορία προέρχεται από την άμεση ανάγνωση των εικόνων έμφασης μοριακής διάχυσης που έχουν προκύψει από την υψηλότερη τιμή b , που είναι συγκεκριμένη για κάθε ιστό, σε συνδυασμό με τον παραμετρικό χάρτη φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient map, ADC map) και τις συμβατικές ακολουθίες MΣ.

Η ποσοτική πληροφορία παρέχεται από την ανάγνωση των τιμών του παραμετρικού χάρτη του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης που προκύπτει με κατάλληλη γραμμική προσαρμογή στις τιμές των εικονοστοιχείων των εικόνων έμφασης διάχυσης (εικόνες βάσης). Η εκτίμηση γίνεται τοποθετώντας μια περιοχή ενδιαφέροντος (region of interest, ROI) στην βλάβη στον παραμετρικό χάρτη ADC και καταγράφοντας την μέση τιμή. Η τελική τιμή ADC μετράται σε μονάδες $\times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ και παρουσιάζει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τον χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών, την διάγνωση της ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης και ως δείκτης ανταπόκρισης στην αντικαρκινική θεραπεία.

Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης εκτελείται με τουλάχιστον 2 τιμές b, μια 0 sec/mm^2 και μια με υψηλότερη τιμή b από 500-1000 sec/mm^2 ανάλογα με το μέρος του σώματος που απεικονίζεται. Η απώλεια σήματος των μορίων του νερού στις διάφορες τιμές b μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό διαφόρων βλαβών, με συσχετισμό πάντα με τις συμβατικές ακολουθίες ΜΣ. Ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης αντιπροσωπεύει την κλίση μιας ευθείας γραμμής που παράγεται από την γραμμική προσαρμογή των τιμών του λογαρίθμου της σχετικής έντασης σήματος του ιστού (άξονας Y) σε σχέση με τις τιμές της παραμέτρου b (άξονας X). Ο μαθηματικός τύπος για τον υπολογισμό του ADC όταν χρησιμοποιούνται μόνο δύο τιμές b είναι : $\text{ADC} = \ln(SI_0 / SI) / b$, όπου SI_0 είναι η ένταση σήματος για την τιμή $b=0$ και SI για την υψηλότερη τιμή b. Όσο περισσότερες τιμές b χρησιμοποιούνται, και αυξάνονται τα σημεία, τόσο πιο έγκυρος και επαναλήψιμος γίνεται ο υπολογισμός του ADC.

Η δημιουργία του παραμετρικού χάρτη φαινομενικού συντελεστή διάχυσης από τις εικόνες έμφασης διάχυσης των τιμών b είναι μια ημιαυτόματη διαδικασία η οποία είναι διαθέσιμη ως εφαρμογή σε σχεδόν όλα τα συστήματα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ή στους ειδικούς σταθμούς επεξεργασίας εικόνας. Περισσότερο εξελιγμένες αναλύσεις, στις οποίες επιτρέπεται η επιλογή των τιμών b που θα σχηματίσουν τον παραμετρικό χάρτη, μπορούν να γίνουν με την βοήθεια ανεξάρτητων λογισμικών σε ειδικούς σταθμούς εργασίας. Με αυτό τον τρόπο δίνεται η δυνατότητα υπολογισμού των πραγματικών τιμών ADC, που είναι ανεξάρτητες

της αιματικής διήθησης (micro-perfusion), εξαιρώντας επιλεκτικά τις χαμηλές τιμές b από το σύνολο της στοίβας των εικόνων βάσης.

Η ακολουθία μοριακής διάχυσης στην απεικόνιση του ήπατος

Το ήπαρ εξαιτίας της ποικιλίας εστιακών και διάχυτων βλαβών που παρουσιάζει, των οποίων ο αναίμακτος μη παρεμβατικός χαρακτηρισμός παρουσιάζει εξαιρετικό ερευνητικό ενδιαφέρον, είναι το όργανο που έχει μελετηθεί πιο πολύ με την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης την τελευταία δεκαετία. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών παραμένει μια διαγνωστική πρόκληση για την οποία πολλές απεικονιστικές μέθοδοι και τεχνικές έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης με πολυφασική εξέταση υπολογιστικής τομογραφίας με χορήγηση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας, την εξέταση ΜΣ, την CT πυλαιογραφία και μελέτες ποσοτικοποίησης αιματικής διήθησης με χρήση ενισχυτικών ουσιών για υπερήχους.

Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης τεχνικής single-shot spin echo (SE) echo –planar imaging (EPI) με την εφαρμογή καταστολής του σήματος του λίπους (fat suppression) είναι η πιο συχνή ακολουθία για την απεικόνιση του ήπατος [33]. Η απεικόνιση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ενώ ο ασθενής κρατάει την αναπνοή του, στην προσπάθεια να παγώσει κάθε κίνηση ή κατά τη διάρκεια ελεύθερης αναπνοής και με την απόκτηση πολλαπλών σημάτων για να μειωθούν τα αποτελέσματα της κίνησης. Η λήψη εικόνων κατά την διάρκεια ελεύθερης αναπνοής μπορεί να συνδιαστεί με αναπνευστικό [39] ή/και καρδιακό συγχρονισμό (triggering)[40]. Ο αναπνευστικός συγχρονισμός μπορεί να λάβει χώρα μέσω ενσωματωμένου λογισμικού πλοήγησης (navigator) ή χρησιμοποιώντας εξωτερικό σύστημα αναπνευστικού συγχρονισμού. Η λήψη της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης κατά το κράτημα μιας αναπνοής είναι πιο σύντομη, ολόκληρο το ήπαρ μπορεί να εκτιμηθεί σε 2 κρατήματα αναπνοών, διάρκειας 20-30 δευτερολέπτων έκαστο, ανάλογα με το μέγεθος του ήπατος και τις παραμέτρους της ακολουθίας.

Τα μειονεκτήματα της απεικόνισης κατά το κράτημα μιας αναπνοής είναι ο χαμηλός λόγος σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio, SNR), η μεγαλύτερη ευαισθησία σε

ψευδοκαταχωρήσεις, η χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα και ο περιορισμός στην επιλογή του αριθμού των τιμών b [33]. Σε αντίθεση η λήψη εικόνων με την single shot SE EPI κατά την διάρκεια ελεύθερης αναπνοής είναι μια ευπροσάρμοστη τεχνική η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε διαφορετικές πλατφόρμες ΜΣ. Το ήπαρ μπορεί να απεικονιστεί σε 3-6 λεπτά, με λεπτότερες τομές και με περισσότερες τιμές b και με αυτό τον τρόπο μπορούν να αποκτηθούν εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης υψηλής ευκρίνειας. Πρόσφατη έρευνα του Tauli και συν [39] έδειξε ότι η ακολουθία μοριακής διάχυσης με χρήση τεχνικής εξωτερικού αναπνευστικού συγχρονισμού υπερέχει της ακολουθίας που λαμβάνεται με τεχνική κρατήματος αναπνοής στην αναγνώριση των εστιακών βλαβών του ήπατος με ευαισθησία 93.7% έναντι 84.3% αντίστοιχα.

Στον αριστερό ηπατικό λοβό η καρδιακή κίνηση έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή φάσης των πυρηνικών μαγνητήσεων με συνέπεια την δημιουργία ψευδοκαταχωρήσεων κίνησης. Αυτές είναι εντονότερες στις εικόνες έμφασης διάχυσης με υψηλές τιμές b και ειδικότερα κατά την απεικόνιση με τεχνικές κρατήματος αναπνοής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών ADC στον αριστερό ηπατικό λοβό.

Στο ήπαρ λόγω του σχετικά σύντομου χρόνου μαγνητικής αποκαταστάσης T_2 του φυσιολογικού παρεγχύματος, περι τα 46 ms σε μηχανήματα 1.5 T [41], οι υψηλές τιμές b για την απεικόνιση του δεν πρέπει να υπερβαίνουν αυτή της τιμής των 1000 sec/mm^2 . Απαραίτητη κρίνεται η χρήση χαμηλών τιμών $b < 100-150 \text{ sec}/\text{mm}^2$, οι οποίες μηδενίζουν το σήμα από τα ενδοηπατικά αγγεία και δημιουργούν τις προαναφερθείσες «black blood» εικόνες (μαύρου ρέοντος αίματος), οι οποίες βελτιστοποιούν την ανίχνευση των εστιακών βλαβών του ήπατος. Οι υψηλότερες τιμές $b \geq 500 \text{ sec}/\text{mm}^2$ χρησιμεύουν για τον χαρακτηρισμό των εστιακών ηπατικών βλαβών. Σε πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης [33] για την απεικόνιση του ήπατος με ακολουθία μοριακής διάχυσης συνιστάται η λήψη εικόνων με χαμηλές και υψηλές τιμές b (π.χ $b=0$, $b \leq 100$ και $b \geq 500 \text{ sec}/\text{mm}^2$). Επιπρόσθετες τιμές b μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ερευνητικά πρωτόκολλα, κλινικές μελέτες ή όταν ο πρωταρχικός σκοπός είναι να αποκτηθούν ακριβείς τιμές ADC (π.χ για την μελέτη της κίρρωσης του ήπατος) γιατί όπως έχει προαναφερθεί αυξάνοντας τον αριθμό των τιμών b , των σημείων των δεδομένων, μειώνεται το λάθος στην εκτίμηση της τιμής του ADC.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Εισαγωγικά

Ένας από τους κύριους προβληματισμούς που αναπτύχθηκε στο πρώτο συναινετικό άρθρο (consensus paper) σχετικά με την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης ΜΣ (DW MR) στην απεικόνιση του καρκίνου [42] ήταν αυτό της διασφάλισης της ποιότητας των πρωτοκόλλων εξέτασης. Ένα κρίσιμο σημείο στις μελέτες απεικόνισης με χρήση ακολουθιών έμφασης μοριακής διάχυσης είναι η ακριβής μέτρηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Η τιμή ADC αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό του κάθε ιστού ή υλικού με ενυπάρχουσα μικροδομή. Σύμφωνα με τον Yoshikawa και συν [43] οι τιμές ADC των συμπαγών κοιλιακών οργάνων και των εστιακών και διάχυτων αλλοιώσεων που μπορούν να παρουσιαστούν σε αυτά κυμαίνονται μεταξύ 80 και $350 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Ως εκ τούτου, υλικά με ισοδύναμες μοριακές διαχύσεις με τους ιστούς είναι σε θέση να αποδώσουν τιμές ADC εντός του εύρους των μετρούμενων τιμών των ιστών και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την προσομοίωση των ιστών. Με αυτό τον τρόπο η ακρίβεια/επαναληψιμότητα της μέτρησης ADC καθώς και των διαφόρων ακολουθιών έμφασης διάχυσης (DWI) μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας υλικά με τιμές ADC που προσομοιάζουν αυτές των ιστών για την κατασκευή ενός πρωτοκόλλου ελέγχου της ποιότητας απεικόνισης διάχυσης. Ο Tofts και συν [44] πρότειναν την αξιολόγηση των μετρήσεων ADC χρησιμοποιώντας αλκάνια. Τα αλκάνια είναι υλικά που παρουσιάζουν εξαιρετική δυνατότητα προσομοίωσης της τιμής ADC των ιστών, αλλά εκτός από το γεγονός ότι είναι ακριβά, είναι και επικίνδυνα στο χειρισμό. Ο Laubach και συν [45] ήταν ο πρώτος που πρότεινε τη δημιουργία ομοιώματος βασιζόμενο είτε σε διαλύματα σακχαρόζης ή σε διαλύματα γέλης αγαρόζης. Η επιλογή διαλύματος γέλης αγαρόζης με προσθήκη παραμαγνητικής ουσίας είναι ιδανική όσο αφορά τις μετρήσεις μαγνητικής αποκατάστασης ΜΣ. Η μαγνητική αποκατάσταση T1 και T2 είναι δυνατόν να προβλεφθεί ανεξάρτητα αλλάζοντας την συγκέντρωση των παραμαγνητικών ιόντων (T1 αλλαγές) ή την κατά όγκο συγκέντρωση (w/v) (%) του διαλύματος γέλης αγαρόζης

(T2 αλλαγές) [46]. Ωστόσο, τα διαλύματα γέλης σε γενικές γραμμές δεν θεωρούνται κατάλληλα υλικά για την δημιουργία ενός ομοιώματος που αποσκοπεί στον έλεγχο του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC), καθώς η προετοιμασία τους απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις και εξοπλισμό και η μακροπρόθεσμη σταθερότητα τους είναι ευάλωτη στις συνθήκες αποθήκευσης.

Από την άλλη, τα διαλύματα σακχαρόζης φαίνεται να καλύπτουν τις περισσότερες προϋποθέσεις που οφείλει να καλύπτει ένα υλικό ικανό για την προσομοίωση των τιμών ADC των ανθρώπινων ιστών. Η τιμή ADC της σακχαρόζης παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με την κατά βάρος w/w (%) συγκέντρωση. Διάλυμα σακχαρόζης με εύρος συγκέντρωσης 5 έως 30 w / w (%) είναι δυνατό να αποδώσει τιμές ADC εύρους 200 έως 100 $\times 10^{-5}$ mm²/s, αντίστοιχα, σε θερμοκρασία δωματίου 21⁰C [45]. Τα διαλύματα σακχαρόζης μπορούν να προετοιμαστούν εύκολα και δεν επηρεάζονται από τις συνθήκες αποθήκευσης. Υψηλότερες τιμές ADC που να κυμαίνονται από 200 έως 400 $\times 10^{-5}$ mm²/s μπορούν να αποκτηθούν με τη χρήση διπλά απεσταγμένου νερού και από υδατικά διαλύματα ακετόνης αντίστοιχα [46]. Η κατασκευή ενός ομοιώματος που περιέχει ακετόνη, απεσταγμένο νερό και διάφορα διαλύματα σακχαρόζης με αυξανόμενες συγκεντρώσεις θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένα εξαιρετικό μέσο προσομοίωσης των τιμών ADC των ιστών, αν παραλειφθεί φυσικά η επίδραση της μικροαιμάτωσης.

Σκοπός μελέτης

Ένα σημαντικό ζήτημα που δεν έχει διερευνηθεί πλήρως στην τρέχουσα βιβλιογραφία είναι η επιλογή του μοντέλου ή αλγόριθμου για τον ακριβή υπολογισμό του ADC. Στις περισσότερες εφαρμογές χρησιμοποιείται η καθιερωμένη μέθοδος των δύο σημείων που χρησιμοποιεί δύο τιμές b. Όταν όμως χρησιμοποιούνται περισσότερες από δύο τιμές b για τον υπολογισμό της τιμής ADC τότε προκύπτει πλέον η ανάγκη για την χρήση ενός αλγόριθμου προσαρμογής στα αριθμητικά δεδομένα. Ο γενικός αλγόριθμος είναι ένας τυπικός αλγόριθμος γραμμικής προσαρμογής που εφαρμόζεται λαμβάνοντας υπόψη όλα τα αριθμητικά δεδομένα δηλαδή όλες τις τιμές b. Το πρόβλημα τόσο στους κλασικούς αλγόριθμους γραμμικής προσαρμογής

όσο και στις απλές μεθόδους δύο σημείων b έγκειται στο γεγονός ότι όλα τα δεδομένα (σημεία b) θεωρούνται ότι λαμβάνονται στις ίδιες συνθήκες μέτρησης. Για παράδειγμα ο λόγος σήματος προς θόρυβο θεωρείται ο ίδιος τόσο στις χαμηλές όσο και στις υψηλές τιμές b . Αυτό δεν είναι συμβαίνει πάντα, ιδιαίτερα σε υψηλές τιμές b όπου το απεικονιστικό υπόστρωμα (offset) και ο τυχαίος απεικονιστικός θόρυβος της στοίβας των εικόνων είναι σημαντικά. Μια εναλλακτική λύση στο παραπάνω πρόβλημα είναι η χρήση τεχνικών σταθμισμένης (weighted) και όχι γραμμικής προσαρμογής στα αριθμητικά δεδομένα για τον υπολογισμό του ADC. Αναμένεται, παραμένει όμως ακόμη να αποδειχθεί, ότι μια τεχνική σταθμισμένης γραμμικής προσαρμογής θα συμβάλει σημαντικά στην ποιότητα των μετρήσεων ADC, θα αποφέρει δηλαδή καλύτερο συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) και επαναληψιμότητα στον χρόνο.

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να αναπτύξει ένα εύκολο στην κατασκευή, ομοίωμα που θα επέτρεπε τον έλεγχο της ποιότητας της ακολουθίας μοριακής διάχυσης στην κοιλιά και θα έδινε την δυνατότητα να ελεγχθούν οι δύο αλγόριθμοι γραμμικής προσαρμογής, δηλαδή ο σταθμισμένος και ο συμβατικός, σχετικά με την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα των μετρήσεων των τιμών ADC στην κοιλιά. Σημειώνεται, ότι στην πλειοψηφία των κατασκευαστών συστημάτων ΜΣ χρησιμοποιούνται οι συμβατικοί αλγόριθμοι για τον υπολογισμό του ADC. Επιπρόσθετα έγινε ποιοτικός έλεγχος των ακολουθιών μοριακής διάχυσης που χρησιμοποιούνται σε κλινικά πρωτόκολλα στην ογκολογική απεικόνιση της κοιλιάς με ΜΣ στο τμήμα μας.

Υλικό-Κατασκευή ομοιώματος

Η σημαντικότερη αρχή στον σχεδιασμό και την κατασκευή ενός ομοιώματος για την προσομοίωση τεχνικών μοριακής διάχυσης είναι τα υλικά να είναι κατασκευασμένα από υλικό που θα παρέχει ιδιότητες σήματος ΜΣ και τιμές φαινομενικού συντελεστή διάχυσης ανάλογες με εκείνες των εξεταζόμενων ιστών της κοιλιάς (ηπατικό παρέγχυμα, εστιακές βλάβες που συναντώνται σε αυτό και στο εντερικό τοίχωμα). Η συνολική κατασκευή του ομοιώματος πρέπει να έχει όσο το δυνατόν μικρότερο κόστος. Στην περίπτωση μας χρησιμοποιήθηκε ένα

μαλακό πλαστικό δοχείο με διαστάσεις 28 x 42 x 18 cm (πλάτος x μήκος x ύψος), στο οποίο τοποθετήθηκαν 10 λίτρα ισοτονικού διαλύματος φυσιολογικού ορού. Το διάλυμα αυτό προσομοιάζει με αρκετά καλή προσέγγιση τις μετρούμενες ηλεκτρικές αγωγιμότητες των ιστών και επιπλέον χρησιμεύει ως μια άριστη ανέξοδη επιλογή για την ωμική φόρτιση του πηνίου εκπομπής (πηνίο σώματος). Στο αρχικό διάλυμα των 10 λίτρων αραιώθηκαν 10 ml παραμαγνητικού διαλύματος γαδολινίου Diethylenetriamine Pentaacetic Acid (Gd-DTPA, Magnevist™, Schering, Γερμανία). Με αυτό τον τρόπο μειώνεται αισθητά η σταθερά χρόνου μαγνητικής αποκατάστασης T1 του συνολικού διαλύματος με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση του μετρούμενου σήματος στα χρησιμοποιούμενα επιφανειακά πηνία λήψης. Το πλαστικό δοχείο με το παραμαγνητικό διάλυμα Gd-DTPA χρησιμοποιήθηκε σαν η δεξαμενή εμβαπτισμού σε όλα τα επόμενα πειράματα μοριακής διάχυσης.

Ένα ομοίωμα με δείγματα διαφορετικών τιμών μοριακής διάχυσης κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας έντεκα (11) γυάλινους δοκιμαστικούς σωλήνες των 25 ml οι οποίοι περιείχαν διαλύματα διαφορετικών συγκεντρώσεων σακχαρόζης (w/w). Οι δοκιμαστικοί σωλήνες τοποθετήθηκαν σε συγκεκριμένες θέσεις σε σχέση με το ομοίωμα διάχυσης και εμβαπτίσθηκαν μέσα στην δεξαμενή (Πίνακας 2, Εικόνα 3).

Ένας επιπλέον δοκιμαστικός σωλήνας που περιείχε διπλά απεσταγμένο νερό χρησιμοποιήθηκε ως υλικό αναφοράς και τοποθετήθηκε στην αριθμημένη θέση 1 του ομοιώματος διάχυσης (Πίνακας 2, Εικόνα 3). Οι θέσεις των δοκιμαστικών σωλήνων στο ομοίωμα διάχυσης και οι σχετικές συγκεντρώσεις τους σε σακχαρόζη παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Τόσο η δεξαμενή όσο και το ομοίωμα διάχυσης, που εμβαπτίσθηκε μέσα στην δεξαμενή, παρέμειναν αποθηκευμένα στο δωμάτιο του συστήματος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για 24 ώρες πριν από τις μετρήσεις για τη σταθεροποίηση της θερμοκρασίας των δειγμάτων. Τα παραπάνω υλικά, όταν μετρηθούν σε θερμοκρασία 21 °C (μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος στην αίθουσα) χρησιμεύουν ως εξαιρετικά δείγματα για την προσομοίωση των τιμών φαινομενικού συντελεστή των ανθρώπινων ιστών. Οι τιμές ADC τους καλύπτουν ένα εύρος από 250 έως $40 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες του ομοιώματος διάχυσης τοποθετήθηκαν στο εσωτερικό της δεξαμενής με κλίση 15° σε σχέση με το επίπεδο που

ορίζεται από την επιφάνεια του εξεταστικού τραπεζιού του συστήματος. Αυτή η κλίση θεωρείται καίριας σημασίας προκειμένου να αποφευχθεί η παρουσία φυσαλίδων αέρα που παράγουν σοβαρές παραμορφώσεις στις τελικές εικόνες του παραμετρικού χάρτη ADC.

Εικόνα 3: α) Δεξαμενή εμφατισμού με περιεχόμενο ομοίωμα διάχυσης τοποθετημένη στο εξεταστικό τραπέζι, β) Θέσεις δοκιμαστικών σωλήνων στο ομοίωμα διάχυσης.



α



β

Πίνακας 2: Θέση φιαλιδίου, είδος διαλύματος, τιμές μαγνητικής αποκατάστασης T1, T2 και ονομαστικές τιμές ADC του κάθε διαλύματος

Phantom vial position	Material	Measured T1 (ms)	Measured T2 (ms)	Nominal ADC (X 10 ⁻⁵ mm ² /s)
Position 1	Distilled water	2634	1953	228.8
Position 2	Sucrose 1 % (w/w)	2589	1595	220.5
Position 3	Sucrose 2 % (w/w)	2557	1034	214.6
Position 4	Sucrose 5 % (w/w)	2418	1412	202.1
Position 5	Sucrose 9 % (w/w)	2223	1429	188.1
Position 6	Sucrose 13 % (w/w)	1795	1087	173.1
Position 7	Sucrose 17 % (w/w)	1666	889.3	156.3
Position 8	Sucrose 23 % (w/w)	1341	737.2	127.1
Position 9	Sucrose 33 % (w/w)	888.1	283.2	89.8
Position 10	Sucrose 41 % (w/w)	568.5	161.6	63.9
Position 11	Sucrose 50 % (w/w)	318.3	61.1	55.3
Position 12	Sucrose 57 % (w/w)	168.9	59.7	39.8

Μετρήσεις

Τεχνική απεικόνισης ΜΣ

Η σάρωση του ομοιώματος διάχυσης έγινε στο σύστημα απεικόνισης ΜΣ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης έντασης 1,5 T (Sonata Vision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), που είναι εξοπλισμένο με ένα σύστημα βαθμίδων υψηλής απόδοσης (ισχύς βαθμίδων: 40 mT/m, ρυθμός ανόδου (Slew rate) : 200 mT / m / ms). Για την εκπομπή του αρχικού σήματος διέγερσης χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μετρήσεις ένα σταθερό τετραπολικό πηνίο σώματος. Για την ανίχνευση του τελικού σήματος χρησιμοποιήθηκαν: (α) ένα επιφανειακό πηνίο σώματος συνέργειας φάσεων τεσσάρων στοιχείων (Four-Element Phased Array Body Coil) και (β) ένα πηνίο σπονδυλικής στήλης συνέργειας φάσεων έξι στοιχείων (Six Element Phased Array Spine Coil). Χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό κύκλωμα ανίχνευσης ραδιοσυχνοτήτων με χρήση τεσσάρων ανεξάρτητων καναλιών για την επιτάχυνση των λήψεων ειδικά στις τεχνικές παράλληλης απεικόνισης (Parallel Imaging).

Για τις ποσοτικές μετρήσεις του χρόνου μαγνητικής αποκατάστασης T1 και T2, καθώς και της ακολουθίας μοριακής διάχυσης (ADC), έγινε λήψη μιάς εγκάρσιας τομής πάχους 8 χιλιοστών στην μεσότητα του μεγαλύτερου άξονα των δοκιμαστικών σωλήνων του ομοιώματος διάχυσης. Σε όλες τις ποσοτικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ένα ορθογώνιο εξεταστικό πεδίο (FOV) που κάλυπτε μια επιφάνεια 113 X 300 mm². Η πραγματική μήτρα ανακατασκευής της εικόνας ήταν 48 X 128 εικονοστοιχεία, αναφορικά με τις διαστάσεις του εξεταστικού πεδίου, που αντιστοιχεί σε μία τελική τετραγωνική μήτρα ανακατασκευής εικόνας με διαστάσεις εικονοστοιχείων 2,34 X 2,34 mm. Ο μεγαλύτερος απεικονιστικός άξονας του ομοιώματος διάχυσης, που στην προκειμένη περίπτωση είχε κατεύθυνση αριστερά προς τα δεξιά, επιλέχθηκε όλες τις φορές σαν ο άξονας κωδικοποίησης της συχνότητας. Δεν χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές παράλληλης απεικόνισης ούτε τεχνικές μερικού μετασχηματισμού Fourier στις ακολουθίες ποσοτικών μετρήσεων T1, T2 και ADC.

Βασικές μετρήσεις χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης T1 και T2

Για την ποσοτική εκτίμηση των τιμών T1 των φιαλιδίων του ομοιώματος διάχυσης εφαρμόστηκε μία δυσδιάστατη (2D) ακολουθία παλμών με τεχνική Turbo-Inversion-Recovery-Spin-Echo (TIRSE). Έγινε λήψη μιας εγκάρσιας τομής αναφοράς σε 11 διαφορετικά χρονικά διαστήματα TI, δηλαδή στα 25, 30, 50, 100, 300, 500, 700, 1000, 1500, 2000 και 3000 ms. Οι σχετικές με την σκιαγραφική αντίθεση παράμετροι της ακολουθίας TIRSE ήταν TR/TE/TI1/TI11/FA: 5000ms/8.8ms/25ms/3000ms/90⁰. Το εύρος ζώνης λήψης ήταν 500 Hz / εικονοστοιχείο και η παράμετρος Echo Train Length (ETL) που αναφέρεται στον αριθμό των γραμμών του K-χώρου που λαμβάνονται σε χρονικό διάστημα ενός TR ήταν 5. Έγινε χρήση της μέσης τιμής των σημάτων από δειγματοληψία δύο μετρήσεων για την βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο. Ο χρόνος σάρωσης για κάθε διάστημα TI ήταν περίπου 3 λεπτά.

Για την ποσοτική εκτίμηση της παραμέτρου T2 των φιαλιδίων του ομοιώματος διάχυσης εφαρμόστηκε μια δυσδιάστατη (2D) ακολουθία σειράς παλμών πολλαπλών ήχων με τεχνική MESE-PHAPS [47]. Έγινε λήψη μιας εγκάρσιας τομής αναφοράς σε 32 συμμετρικά επαναλαμβανόμενα διαστήματα TE, δηλαδή στα 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480, 510, 540, 570, 600, 630, 660, 690, 720, 750, 780, 810, 840, 870, 900, 930 και 960 ms. Οι σχετικές με την σκιαγραφική αντίθεση παράμετροι της ακολουθίας MESE-PHAPS ήταν TR/TE1/TE32/FA: 5000ms/30ms/960ms/90⁰. Το εύρος ζώνης λήψης ήταν 700 Hz / εικονοστοιχείο. Έγινε χρήση της μέσης τιμής των σημάτων από δειγματοληψία δύο μετρήσεων για την βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο.

Ο συνολικός χρόνος σάρωσης για την ακολουθία MESE-PHAPS ήταν περίπου 10 λεπτά.

Βασικές μετρήσεις φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC)

Για την ποσοτική εκτίμηση των τιμών ADC των φιαλιδίων του ομοιώματος διάχυσης εφαρμόστηκε μια δυσδιάστατη (2D) ακολουθία παλμών με τεχνική Spin Echo Echo Planar Imaging (SEEPI). Έγινε λήψη μιας εγκάρσιας τομής αναφοράς χρησιμοποιώντας 14 διαφορετικές τιμές b, δηλαδή : 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 700, 1000

και 1500 sec/mm^2 . Οι βαθμίδες ευαισθητοποίησης διάχυσης εφαρμόστηκαν ανεξάρτητα στις τρεις κάθετες μεταξύ τους διευθύνσεις δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο εικόνες έμφασης διάχυσης επιλεκτικά σε τρεις ορθογώνιες κατευθύνσεις για κάθε τιμή b . Η τελευταία εικόνα έμφασης διάχυσης για την συγκεκριμένη τιμή b ορίστηκε από το ίχνος της μήτρας του τανυστή της διάχυσης (άθροισμα των διαγώνιων στοιχείων D_{xx} , D_{yy} και D_{zz} της μήτρας του τανυστή της διάχυσης). Σημαντικά λιγότερες γεωμετρικές παραμορφώσεις ήταν παρούσες μόνο όταν η βαθμίδα κεφάλι-πόδια (Z άξονας) είχε επιλεγεί ως η βαθμίδα επιλογής της τομής. Ως εκ τούτου, ο εγκάρσιος προσανατολισμός της τομής αναφοράς ήταν η καλύτερη επιλογή. Οι παράμετροι σκιαγραφικής αντίθεσης της ακολουθίας SEEPI ήταν TR/TE/FA: 1500ms/94ms/90°. Το εύρος ζώνης λήψης ήταν 1445 Hz / εικονοστοιχείο και η παράμετρος Echo Planar Imaging (EPI) ήταν 48. Η παράμετρος Echo Spacing, που πρακτικά αναφέρεται στον πραγματικό χρόνο που μεσολαβεί για την λήψη δύο συνεχόμενων γραμμών του K-χώρου, ήταν 0,78 ms. Χρησιμοποιήθηκε τεχνική καταστολής του λίπους με την εφαρμογή παλμών χημικού προκορεσμού προκειμένου να εξαλειφθούν οι σοβαρές παραμορφώσεις χημικής μετατόπισης εξαιτίας της παρουσίας του λίπους σε όλες τις ακολουθίες SEEPI. Έγινε χρήση της μέσης τιμής των σημάτων από δειγματοληψία δύο μετρήσεων για την βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο. Ο συνολικός χρόνος σάρωσης για την ακολουθία SEEPI ήταν περίπου 2 λεπτά.

Επιδράσεις αλλαγών διαφόρων παραμέτρων της ακολουθίας SEEPI στις μετρήσεις ADC

Η επίδραση διαφόρων παραμέτρων εξετάστηκε στην ακολουθία SEEPI, 14 τιμών b , που χρησιμοποιήθηκε για την λήψη της τομής αναφοράς. Αυτές οι παράμετροι αναφέρονται : (α) στην επίδραση του μεγέθους του εξεταστικού πεδίου (FOV), (β) στην επίδραση των διαφόρων τιμών TE, (γ) στην επίδραση της τοποθέτησης και του προσανατολισμού των βαθμίδων κωδικοποίησης φάσης, (δ) στην επίδραση της δειγματοληψίας με χρήση τεχνικών μετασχηματισμού Fourier μερικής πλήρωσης του K-χώρου (partial K-space fourier sampling) καθώς και (ε) στην επίδραση διαφόρων τεχνικών παράλληλης απεικόνισης στην διαγνωστική αξία των εικόνων.

Χειρισμός δεδομένων ΜΣ και ανάλυση των ποσοτικών εικόνων

Όλα τα ποσοτικά δεδομένα T1, T2 και μοριακής διάχυσης μεταφέρθηκαν και αναλύθηκαν σε ξεχωριστό σταθμό εργασίας. Οι βασικές T1 και T2 μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος (region of interest, ROI, 60 εικονοστοιχείων) ενώ οι μετρήσεις ADC πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση βασιζόμενη σε στοιχεία όγκου εικόνας. Δημιουργήθηκαν διαφορετικοί παραμετρικοί χάρτες ADC χρησιμοποιώντας διαφορετικούς αλγόριθμους προσαρμογής, δηλαδή: (α) αλγόριθμος σταθμισμένης γραμμικής προσαρμογής (Weighted Linear, WL), (β) αλγόριθμος συμβατικής γραμμικής προσαρμογής (Conventional Linear, CL) και (γ) αλγόριθμος προσαρμογής της κατασκευάστριας εταιρίας (Vendor Specific, VS). Τρεις ομάδες τιμών b χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή τριών διαφορετικών παραμετρικών χαρτών με κάθε μοντέλο προσαρμογής (WL, CL και VS) δηλαδή: Ομάδα Α: 2 σημείων b 0,1500, Ομάδα Β: 4 σημείων b 400,500,1000,1500 και Ομάδα Γ: 14 σημείων b 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 700, 1000, 1500. Οι αλγόριθμοι σταθμισμένης και συμβατικής γραμμικής προσαρμογής (WL και CL) για την δημιουργία των αντίστοιχων παραμετρικών χαρτών ADC πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα ειδικό λογισμικό επεξεργασίας εικόνας που αναπτύχθηκε από την ομάδα του εργαστηρίου στην πλατφόρμα του ερευνητικού συστήματος RIS/PACS της εταιρίας EVORAD (www.evorad.com, EVORAD, Αθήνα, Ελλάδα). Ο αλγόριθμος προσαρμογής της κατασκευάστριας εταιρίας (VS) για την δημιουργία του αντίστοιχου παραμετρικού χάρτη ADC έγινε με την χρήση ειδικού λογισμικού επεξεργασίας εικόνας που παρέχεται από την κατασκευάστρια εταιρία.

α) Σταθμισμένη γραμμική προσαρμογή για τον υπολογισμό των τιμών ADC

Με την χρήση της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης (SEEP1 DWI) δεκατεσσάρων (14) τιμών b, παράγεται μια στοίβα από 14 αντίστοιχες εικόνες έμφασης διάχυσης που όλες αναφέρονται σε μία επιλεγμένη εγκάρσια τομή αναφοράς. Οι τιμές ADC προέκυψαν για κάθε στοιχείο όγκου εικόνας από την προσαρμογή μιάς εκθετικής καμπύλης απόσβεσης στις εντάσεις των σημάτων των στοιχείων όγκου εικόνας των 14 εικόνων έμφασης διάχυσης -στις αντίστοιχες τιμές b (καμπύλη απόσβεσης ADC). Με αυτό τον τρόπο δημιουργήθηκε ένας

δυσδιάστατος παραμετρικός χάρτης τιμών ADC με βάση τα στοιχεία όγκου εικόνων έμφασης διάχυσης αναφορικά με την εγκάρσια τομή αναφοράς. Όλες οι καμπύλες απόσβεσης ADC προσαρμόσθηκαν με την χρήση ενός μοντέλου απόσβεσης σήματος μονο-εκθετικού τύπου με ταυτόχρονη παρουσία σήματος απεικονιστικού υποστρώματος (Background offset, Bg) (Εξίσωση 1). Το καθαρό τελικό σήμα του κάθε στοιχείου όγκου εικόνας (x, y, z) σαν συνάρτηση (α) της παραμέτρου TE/T2, (β) των τιμών b και (γ) της παραμέτρου ADC παρουσιάζεται μετά από τους κατάλληλους λογαριθμικούς μετασχηματισμούς (εξισώσεις 1, 2) στην γραμμική σχέση που περιγράφεται από την εξίσωση (3):

$$S(b_i)_{xyz} = Bg + S_0(b_0)_{xyz} \cdot e^{-(TE/T2)_{xyz}} e^{-(b_i \cdot ADC)_{xyz}} \Leftrightarrow \quad (1)$$

$$\ln[S(b_i)_{xyz} - Bg] = \ln[S_0(b_0)_{xyz}] + \ln[e^{-(TE/T2)_{xyz}}] + \ln[e^{-(b_i \cdot ADC)_{xyz}}] \quad (2)$$

$$\ln[S(b_i)_{xyz} - Bg] = \ln[S_0(b_0)_{xyz} e^{-(TE/T2)_{xyz}}] - (ADC_{xyz}) \cdot b_i \quad (3)$$

Όπου, (i) είναι ο δείκτης που αντιστοιχεί στην i^{στη} εικόνα έμφασης διάχυσης της στοίβας. Ο όρος $\ln[S_0(b_0)_{xyz} e^{-(TE/T2)_{xyz}}]$ αποτελεί έναν αριθμητικό παράγοντα κορεσμού του σήματος εξαιτίας της T2 αποκατάστασης (SE-EPI T2) για το στοιχείο όγκου εικόνας (xyz). Ο παράγοντας αυτός είναι ανάλογος του πραγματικού σήματος και αντίστροφα ανάλογος του λόγου TE/T2 του απεικονιζόμενου στοιχείου όγκου εικόνας (xyz). Ο όρος (Bg), όπως προαναφέρθηκε, αντιπροσωπεύει το πραγματικό απεικονιστικό υπόστρωμα όλης της στοίβας των εικόνων έμφασης διάχυσης. Σε όλες τις προσαρμογές ο συντελεστής συσχέτισης (r²) ήταν > 0.85.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι ενώ οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviations, SD's) στις μετρήσεις των σημάτων $S(b_i)_{xyz}$ των στοιχείων όγκου εικόνων με βάση την εξίσωση 1 είναι ίδιες για όλες τις τιμές b, οι τυπικές αποκλίσεις (SD's) στην λογαριθμική ένταση σήματος των στοιχείων όγκου εικόνας (Εξ.2, Εξ.3) αυξάνονται με την τιμή b. Οι προκύπτουσες άνισες SD's λόγω του λογαριθμικού μετασχηματισμού οδηγούν άμεσα στην αναγκαιότητα χρήσης μιας σταθμισμένης και όχι μιας συμβατικής γραμμικής προσαρμογής στα συγκεκριμένα αριθμητικά δεδομένα. Σε μια τέτοια προσαρμογή κάθε σημείο $Y_i = \ln[S(b_i)_{xyz} - Bg]$ (καθαρό τελικό σήμα)

στις εξισώσεις 2 και 3 σταθμίζεται αντίστροφα ανάλογα με βάση την δικιά του τετραγωνισμένη τυπική απόκλιση $[1 / SD(Y_i)]^2$ (Σχ. (5, 6, 7) [48].

Ο όρος (Bg) αναφέρεται στο απεικονιστικό υποστρώμα (Εξ. 1, 2, και 3) και μετρήθηκε από μια μη σηματοφόρο περιοχή ενδιαφέροντος εκτός της πραγματικής εικόνας (Bg-ROI). Αυτή η περιοχή ενδιαφέροντος τοποθετείται κατά προτίμηση εκτός της επιφάνειας της εικόνας που καλύπτεται από το σύνολο των «γραμμών» του άξονα κωδικοποίησης φάσης, αποφεύγοντας παράλληλα όλες τις επιπρόσθετες πιθανές ψευδο-καταχωρήσεις [49]. Η τιμή του όρου (Bg) υπολογίστηκε σαν ο μέσος όρος των σημάτων από τις αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος (Bg-ROI) στις εικόνες των τεσσάρων υψηλότερων τιμών b της στοίβας των εικόνων έμφασης διάχυσης, δηλαδή b= 500, 700, 1000 και 1500. Τα ίδια σήματα από τις περιοχές ενδιαφέροντος (Bg-ROI) των τεσσάρων υψηλότερων τιμών b χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της μέσης τιμής του τυχαίου απεικονιστικού θορύβου της στοίβας των εικόνων έμφασης διάχυσης ($SDBg_{av}$). Ο τυχαίος απεικονιστικός θόρυβος ($SDBg_{av}$) εκτιμάται σαν η μέση τυπική απόκλιση των τεσσάρων περιοχών ενδιαφέροντος (Bg-ROI) που τοποθετήθηκαν στις εικόνες βάσης των 4 υψηλότερων τιμών b. Αυτό μπορεί να εκφραστεί μαθηματικά μέσω της εξίσωσης 4:

$$SDBg_{av} = \frac{1}{4} \sum_{b=500}^{b=1500} (PA_f \cdot R_f \cdot SDBg_b) \quad (4)$$

Όπου, $SDBg_b$ είναι η μετρούμενη τυπική απόκλιση του απεικονιστικού υποστρώματος η οποία λαμβάνεται απευθείας από την περιοχή (Bg-ROI) που τοποθετείται στην εικόνα έμφασης διάχυσης με τιμή b. Ο παράγοντας R_f ($R_f = 1.5267$) είναι ο παράγοντας διόρθωσης Rayleigh και προκύπτει όταν γίνονται γενικά μετρήσεις τυπικής απόκλισης σε περιοχές ενδιαφέροντος η στοιχεία όγκου εικόνων ΜΣ με πολύ μικρό η μηδενικό σήμα. Τα αρχικά δεδομένα των εικόνων ΜΣ μετασχηματίζονται με την χρήση του αντίστροφου μετασχηματισμού Fourier-ετσι ώστε να δημιουργηθεί μια τελική εικόνα σημάτων ΜΣ στην οποία χρησιμοποιούνται μόνο θετικές τιμές. Έτσι, η κατανομή του θορύβου για μικρές η μηδενικές τιμές σημάτων ΜΣ παύει πλέον να ακολουθεί την συμμετρική γκαουσιανή (Gaussian) κατανομή και ακολουθεί την ασύμμετρη κατανομή Rayleigh λόγω της κυριαρχίας των θετικών τιμών. Ο παράγοντας R_f πρακτικά

αντισταθμίζει αυτή την ασυμμετρία [49-51]. Ο παράγοντας PA_f ($PA_f = 1.6$) είναι ο συντελεστής διόρθωσης για την χρήση των πηνίων συνέργειας φάσεων (Phased Array correction factor). Ο παράγοντας αυτός εισάγεται για την διόρθωση της μετρήσιμης τυπικής απόκλισης του απεικονιστικού υποστρώματος ($SDBg_b$) λόγω της χωρικής διαμόρφωσης του σήματος λήψης από την χρήση πηνίων συνέργειας φάσεων τεσσάρων καναλιών [52].

Ο όρος $SDBg_{av}$ είναι ισοδύναμος με την αληθινή γκαουσιανή (Gaussian) τυπική απόκλιση (σ), που πρακτικά περιγράφει τον πραγματικό απεικονιστικό θόρυβο της στοίβας εικόνων έμφασης διάχυσης, όπως αυτή παρουσιάζεται στην σχετική βιβλιογραφία [49-52]. Αυτή η παράμετρος, όπως προαναφέρθηκε, υπολογίζεται από τις εικόνες έμφασης διάχυσης των τελευταίων τεσσάρων τιμών b .

Οι τιμές των σημάτων $(Y_i)_{xyz} = \ln[S(b_i)_{xyz} - Bg]$ από κάθε στοιχείο όγκου εικόνας (xyz) στην καμπύλη απόσβεσης ADC (Εξ. 3) σταθμίζονται $(WY_i)_{xyz}$ αντίστροφα ανάλογα από τις δικές τους τετραγωνισμένες τυπικές αποκλίσεις $[1/SD(Y_i)_{xyz}]^2$ (Εξ. 5, 6, 7) [50] πριν από κάθε προσαρμογή για το τελικό υπολογισμό της τιμής ADC. *Με άλλα λόγια, οι τιμές των σημάτων της καμπύλης απόσβεσης ADC συνεισφέρουν με διαφορετική βαρύτητα για τον τελικό υπολογισμό του ADC.* Η τιμή $SD(Y_i)_{xyz}$ ουσιαστικά εξαρτάται από τον πραγματικό απεικονιστικό θόρυβο της στοίβας των εικόνων έμφασης διάχυσης ($SDBg_{av}$) (Εξ. 4). Ο σχετικός συντελεστής στάθμισης (w) παρουσιάζεται στην εξίσωση (7).

$$(Y_i)_{xyz} = \ln[S(b_i)_{xyz} - Bg] \quad , \quad SD(Y_i)_{xyz} = \frac{\sqrt{2} SDBg_{av}}{S(b_i)_{xyz} - Bg} \quad (5)$$

$$(WY_i)_{xyz} = w (Y_i)_{xyz} \quad (6)$$

$$w = \left[\frac{1}{SD(Y_i)_{xyz}} \right]^2 \xleftarrow{(Eq 5)} w = \frac{1}{2} \left[\frac{S(b_i)_{xyz} - Bg}{SDBg_{av}} \right]^2 \quad (7)$$

Όπου η τιμή του $SDBg_{av}$ υπολογίζεται από την εξίσωση 4. Η παραπάνω ανάλυση έγινε για όλα τα στοιχεία όγκου εικόνας της στοίβας των εικόνων έμφασης διάχυσης έτσι ώστε να δημιουργηθεί ο παραμετρικός χάρτης ADC. Ο τελικός υπολογισμός της τιμής ADC σε κάθε στοιχείο όγκου εικόνας (xyz) είναι απλά η κλίση της ευθείας που προκύπτει από την σταθμισμένη γραμμική προσαρμογή των μετρούμενων σημάτων στις αντίστοιχες τιμές b. Είναι φανερό ότι οι τιμές b με υψηλότερους λόγους σήματος προς θόρυβο, ποιοτικά καλύτερες μετρήσεις, συνεισφέρουν περισσότερο στον υπολογισμό των κλίσεων των προσαρμογών δηλαδή στις τελικές μετρήσεις ADC. Το δυναμικό εύρος των παραμετρικών χαρτών ADC που προέκυψαν ήταν 12 bit (4096 Gray levels) τα οποία αντιστοιχούν σε μια κλίμακα μετρήσεων ADC $0 - 4096 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Στα στοιχεία όγκου εικόνας με μη μετρήσιμες τιμές ADC αποδόθηκε η τιμή μηδέν. Σε όλη την παρακάτω περιγραφή η σταθμισμένη μέθοδος προσαρμογής για τον υπολογισμό των τιμών ADC θα αναφέρεται σαν Μέθοδος Γ.

β) Συμβατική γραμμική προσαρμογή για τον υπολογισμό των τιμών ADC

Η γενική ιδέα παραμένει η ίδια με αυτή της μεθόδου σταθμισμένης γραμμικής προσαρμογής (Μέθοδος Γ) με την διαφορά ότι σε αυτή την μέθοδο δεν εφαρμόζεται στάθμιση. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι τιμές των σημάτων $(Y_i)_{xyz} = \ln[S(b_i)_{xyz} - Bg]$ από κάθε στοιχείο όγκου εικόνας (xyz) στην καμπύλη απόσβεσης ADC (Εξ. 3) χρησιμοποιούνται όπως είναι χωρίς σταθμιστικό παράγοντα πριν από κάθε προσαρμογή για το τελικό υπολογισμό της τιμής ADC. Όλες οι τιμές των σημάτων της καμπύλης απόσβεσης ADC συνεισφέρουν με την ίδια βαρύτητα για τον τελικό υπολογισμό του ADC. Τα σήματα από τις χαμηλές τιμές b (υψηλό SNR) και τις υψηλές τιμές b (χαμηλό SNR) συνεισφέρουν το ίδιο στον υπολογισμό της κλίσης της ευθείας που προκύπτει από την εν λόγω προσαρμογή και ως εκ τούτου στην μέτρηση του ADC. Αυτό εκφράζεται μαθηματικά με την αντικατάσταση της τιμής $w=1$ στις σχέσεις 6 και 7. Το δυναμικό εύρος των παραμετρικών χαρτών ADC που προέκυψαν ήταν 12 bit (4096 Gray levels). Στα στοιχεία όγκου εικόνας με μη μετρήσιμες τιμές ADC αποδόθηκε η τιμή μηδέν. Σε όλη την παρακάτω περιγραφή η συμβατική μέθοδος προσαρμογής για τον υπολογισμό των τιμών ADC θα αναφέρεται σαν Μέθοδος Β.

γ) Μέθοδος προσαρμογής της κατασκευάστριας εταιρίας για τον υπολογισμό των τιμών ADC

Αυτή η μεθοδολογία χρησιμοποιείται απλά για σύγκριση. Παρέχεται από την κατασκευάστρια εταιρία και στην πραγματικότητα διαθέτουμε ελάχιστα στοιχεία για τις υποκείμενες διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των παραμετρικών χαρτών ADC. Σύμφωνα με τα προεπιλεγμένα πρωτόκολλα της κατασκευάστριας εταιρίας, μια καλή εκτίμηση του «θορύβου» για τον υπολογισμό των χαρτών ADC όταν χρησιμοποιούνται πηνία συνέργειας φάσεων είναι μια τιμή 15 (ελεύθερες μονάδες). Αυτή η τιμή χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις διαδικασίες προσαρμογής της κατασκευάστριας εταιρίας για τον υπολογισμό των παραμετρικών χαρτών ADC. Σε όλη την παρακάτω περιγραφή η μέθοδος προσαρμογής της κατασκευάστριας εταιρίας για τον υπολογισμό των τιμών ADC θα αναφέρεται σαν Μέθοδος Α.

Για την όποια μέθοδο προσαρμογής η μέση τιμή ADC του περιεχομένου κάθε δοκιμαστικού σωλήνα αποκτήθηκε καθορίζοντας στον σχετικό χάρτη ADC μια κυκλική περιοχή ενδιαφέροντος 60 εικονοστοιχείων (εμβαδόν: 0.82 cm^2 , όγκος: 0.66 cm^3) μέσα στα όρια του κάθε δοκιμαστικού σωλήνα. Επιπρόσθετα καταγράφηκε και η τυπική απόκλιση των ίδιων κυκλικών περιοχών ενδιαφέροντος SD(ADC). Και στις δύο μεθόδους, σταθμισμένη (Μέθοδος Γ) και συμβατική (Μέθοδος Β), οι αποδεκτές τιμές των εικονοστοιχείων για την μέση τιμή ADC ήταν του εύρους $1 - 400 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Στις μεθόδους Γ και Β, οι μηδενικές τιμές ADC στα κυκλικά ROI's εξαιρέθηκαν από τις μετρήσεις των μέσων τιμών ADC και SD (ADC). Οι παραπάνω μετρητικοί περιορισμοί δεν εφαρμόστηκαν στην μέθοδο προσαρμογής της κατασκευάστριας εταιρίας (Μέθοδος Α). Στην μέθοδο Α, οι μέσες τιμές ADC και SD(ADC) των φιαλιδίων υπολογίστηκαν απευθείας από τους παραμετρικούς χάρτες ADC που κατασκευάστηκαν από το λογισμικό επεξεργασίας εικόνας της κατασκευάστριας εταιρίας.

Οι τρεις μέθοδοι προσαρμογής (Α, Β και Γ) συγκρίθηκαν ως προς την ακρίβεια του υπολογισμού των τιμών ADC σε σχέση με τις ονομαστικές τιμές ADC που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Το συνολικό ομοίωμα (δεξαμενή και δοκιμαστικοί σωλήνες) απεικονίστηκε πολλές φορές στον χρόνο. Μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κάθε μήνα για ολικό διάστημα 6 μηνών. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις περιοχής ενδιαφέροντος για την εκτίμηση του

συντελεστή μεταβλητότητας (ROICV%) βραχυπρόθεσμης επαναληψιμότητας (STT-ROICV%), καθώς και μακροπρόθεσμης επαναληψιμότητας (LTT-ROICV%) για την εκτίμηση της επαναληψιμότητας στον υπολογισμό των τιμών ADC με τις τρεις διαφορετικές μεθόδους προσαρμογής (A, B και Γ). Επιπρόσθετα το ομοίωμα διάχυσης απεικονίστηκε με τις ακολουθίες έμφασης μοριακής διάχυσης που χρησιμοποιούνται στα πρωτόκολλα ογκολογικής απεικόνισης της κοιλιάς στο τμήμα και έγιναν συγκρίσεις. Η ποσοτική απεικόνιση μοριακής διάχυσης στο τμήμα μας πραγματοποιείται με την χρήση μιας εγκάρσιας πολυτομικής ακολουθίας τεχνικής Single Shot Spin Echo EPI (SEEPI) και μιας εγκάρσιας πολυτομικής ακολουθίας τεχνικής Single Shot Inversion Recovery Spin Echo EPI (IR SEEPI), οι τεχνικές παραμέτροι τους αναφέρονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Οι πιο σημαντικές παράμετροι των κλινικών ακολουθιών μοριακής διάχυσης που χρησιμοποιούνται στο Εργαστήριο Ιατρικής Απεικόνισης του Πανεπιστημίου Ηρακλείου

Παράμετροι	SE_EPI	IR SE_EPI
Repetition time (ms)	2000	2900
Echo Time (ms)	78	67
Field of View (mm x mm)	230x230	400x240
Matrix	128x128	192X78
Number of slices	18	16
b-values (s/mm ²)	0,50,500,1000	0, 50 ,500,1000
Slice thickness (mm)	4	4
Scan Time (min:sec)	3:38	5:09
NEX	10	10
Partial Fourier	7/8	7/8
Filter	no	No
voxel (mm)	1.9x1.9x4	2.1x2.1x4

Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων από τις μετρήσεις των παραμέτρων ΜΣ έγινε με χρήση του λογισμικού MedCalc (MedCalc Software, 9030 Mariakerke, Βέλγιο). Όλες οι μετρήσεις εκφράστηκαν με την μορφή μέση τιμή \pm SD. Η κανονικότητα των δειγμάτων των δεδομένων δοκιμάστηκε χρησιμοποιώντας την στατιστική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για την ανάδειξη της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δεδομένων έγινε χρήση τεχνικών

ANOVA. Ακολούθησε συσχέτιση των μετρήσιμων παραμέτρων με την βοήθεια στατιστικών τεχνικών συμβατικής γραμμικής προσαρμογής, όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο.

Αποτελέσματα

Η θεωρητική σχέση που καλύπτει τις τιμές ADC για το διπλά απεσταγμένο νερό και τις διάφορες συγκεντρώσεις σακχαρόζης υπολογίστηκε από βιβλιογραφικά δεδομένα που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν από τον Laubach και συν [45]. Η διατύπωση της γενικής εξίσωσης είναι: $\ln(\text{ADC}) = 5,3844 - 0,02543 * (\text{SC})$. Όπου, η τιμή ADC εκφράζεται σε $10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ και η SC (συγκέντρωση σακχαρόζης) σε % w/w.

Πίνακας 4: Αριθμός φιαλιδίου, είδος διαλύματος και οι τιμές ADC του όπως μετρήθηκαν με τις τρεις διαφορετικές μεθόδους

Vial position	Sucrose Conc. (w/w)	Nominal ADC (X 10 ⁻⁵ mm ² /s)	(A). Vendor Specific Method (<i>error</i>)	(B). Standard Regression Method (<i>error</i>)	(Γ). Weighted Regression Method (<i>error</i>)
Pos 1	0 %	228.8	214.8 (4.1%)	253.9 (23.1%)	228.8 (11.0%)
Pos 2	1 %	220.5	207.5 (2.4%)	241.6 (19.3%)	220.5 (8.8%)
Pos 3	2 %	214.6	200.0 (0.5%)	232.0 (16.6%)	214.6 (7.8%)
Pos 4	5 %	202.1	189.1 (0.6%)	215.7 (14.7%)	202.0 (7.4%)
Pos 5	9 %	188.1	174.9 (0.7%)	194.2 (11.8%)	188.0 (8.3%)
Pos 6	13 %	173.1	163.8 (2.9%)	179.7 (12.9%)	173.1 (8.7%)
Pos 7	17 %	156.3	146.8 (1.3%)	161.7 (11.6%)	156.0 (7.7%)
Pos 8	23 %	127.1	121.7 (1.5%)	128.6 (4.1%)	127.1 (2.9%)
Pos 9	33 %	89.8	86.7 (1.6%)	90.6 (2.9%)	89.8 (2.0%)
Pos 10	41 %	63.9	61.6 (2.8%)	64.4 (7.5%)	63.9 (6.6%)
Pos 11	50 %	55.3	39.5 (38.3%)	52.1 (82.7%)	55.3 (93.6%)
Pos 12	57 %	39.8	28.1 (551.6%)	37.6 (772.6%)	39.8 (822.7%)

Στα μεγάλα εξεταστικά πεδία (FOV) αναγνωρίστηκαν σοβαρές γεωμετρικές παραμορφώσεις. Η επίδραση ήταν ελάχιστη όταν χρησιμοποιήθηκαν μικρότερα εξεταστικά πεδία με ή χωρίς την ενεργοποίηση παραλληλόγραμμης απεικόνισης (rectangular mode activation). Η επίδραση αυτή σχετίζεται με την ευαισθησία των ακολουθιών EPI στις αλλαγές της μαγνητικής επιδεκτικότητας οι οποίες είναι πιο έντονες στις δι-επιφάνειες επαφής των διαφόρων υλικών, π.χ. δι-επιφάνεια επαφής αέρα-ιστού. Οι μετρήσεις ADC διέφεραν σημαντικά ($p < 0,05$) όταν χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι δειγματοληψίας με χρήση τεχνικών μετασχηματισμού Fourier μερικής πλήρωσης του K-χώρου ή κλασσικές τεχνικές παράλληλης απεικόνισης. Τα χαμηλότερα στοιχεία πειραματικού σφάλματος παρατηρήθηκαν όταν δεν χρησιμοποιήθηκε δειγματοληψία με χρήση τεχνικών μετασχηματισμού Fourier μερικής πλήρωσης του K-χώρου (2,3%) καθώς και όταν χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές παράλληλης απεικόνισης με συντελεστή επιτάχυνσης GRAPPA <4 (2,5%).

Η θέση και ο προσανατολισμός των βαθμίδων κωδικοποίησης φάσης δεν έδειξαν να επηρεάζουν τους υπολογισμούς ADC σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Οι διαφορές μεταξύ των τιμών ADC όλων των δειγμάτων ελέγχου των δοκιμαστικών σωλήνων θεωρήθηκαν σημαντικές (ANOVA, $p < 0,01$), όταν χρησιμοποιήθηκε η συμβατική τεχνική προσαρμογής (μέθοδος Β) και με τις τρεις διαφορετικές μεθόδους (2 σημεία, 4 σημεία, 14 σημεία). Οι μετρήσεις ADC που πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο των 14 σημείων έδειξε καλύτερη ακρίβεια με μέση τιμή ROICV (%) = 2% σε σύγκριση με τις μεθόδους 2 σημείων και 4 σημείων, μέση τιμή ROI-CV (%) = 4.2%. Οι τιμές STT-ROICV (%) και LTT-ROICV (%) ήταν διαφορετικές σε όλο το φάσμα των μετρήσεων ADC. Η μέθοδος των 14 σημείων παρουσίασε την καλύτερη τιμή STT-ROICV (%) και LTT-ROICV (%), 4,2%, σε σύγκριση με αυτή των 2 σημείων στην οποία ήταν 6,7% και των 4 σημείων στην οποία ήταν 5%.

Οι διαφορές στις τιμές ADC όλων των δειγμάτων ελέγχου των δοκιμαστικών σωλήνων θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (ANOVA, $p < 0,01$), όταν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των 14 σημείων και με τις τρεις διαφορετικές μεθόδους προσαρμογής (Α, Β και Γ). Οι post-hoc μετα-αναλύσεις ανά ζεύγη έδειξαν καλύτερη διάκριση όταν έγινε χρήση της μεθόδου Γ ($p < 0,01$). Οι μετρήσεις ADC που πραγματοποιήθηκαν με την χρήση της μεθόδου Γ έδειξαν

καλύτερη επαναληψιμότητα, μέση ROICV (%) = 3.6 σε σχέση με τις μεθόδους A και B, μέση ROI-CV (%) = 8,5. Οι τιμές STT-ROICV (%) και LTT-ROICV (%) θεωρήθηκαν σταθερές σε όλο το φάσμα των μετρήσεων ADC, όταν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Γ (1,13%). Στις στατιστικές δοκιμασίες Bland-Altman αναδείχθηκε 4% αύξηση των μέσων τιμών ADC όταν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Γ και μια τυχαία στατιστική διακύμανση εντός των διαστημάτων εμπιστοσύνης στο επίπεδο 95%, ενδεικτικό ότι και οι τρεις μέθοδοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αξιόπιστα.

Αποτελέσματα από ακολουθίες μοριακής διάχυσης κλινικών πρωτοκόλλων

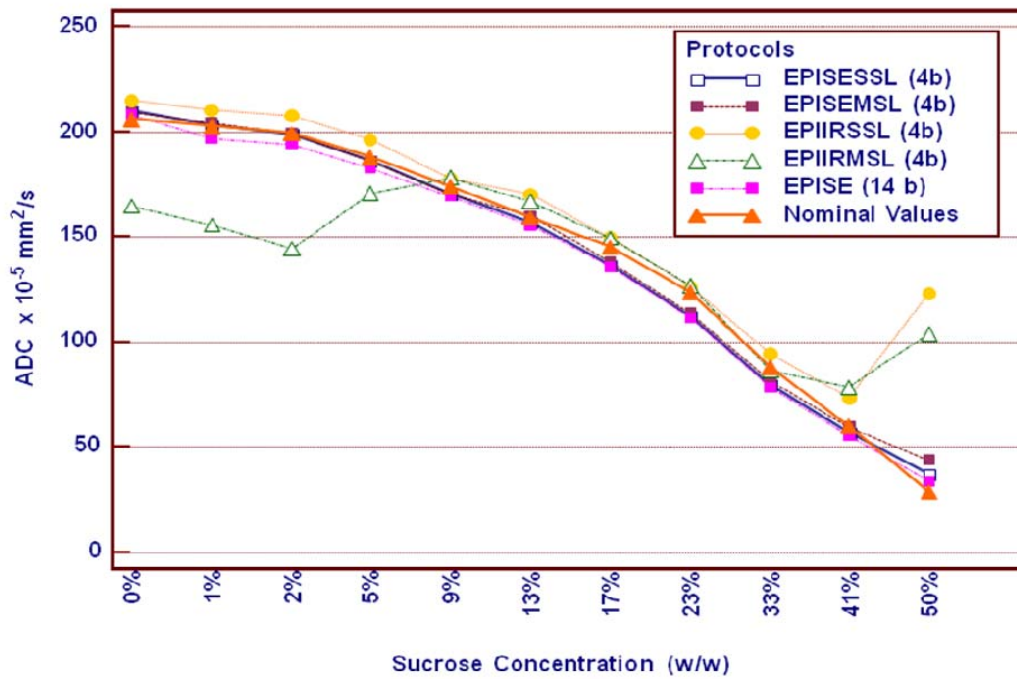
Για την διασφάλιση της ποιότητας έγινε έλεγχος των κλινικών ακολουθιών μοριακής διάχυσης που αναπτύχθηκαν στο τμήμα για την μελέτη του ήπατος και του ορθού. Οι κλινικές πολυτομικές ακολουθίες μοριακής διάχυσης τεχνικής Single Shot Spin Echo EPI (SE EPI) και τεχνικής Single Shot Inversion Recovery Spin Echo EPI (IR SE EPI) με τέσσερις τιμές b δοκιμάστηκαν στο ομοίωμα διάχυσης (παράμετροι ακολουθιών Πίνακας 3).

Με βάση τους παραμετρικούς χάρτες που προέκυψαν από το μηχάνημα MΣ του τμήματος με τις δυο ακολουθίες μετρήθηκαν οι τιμές ADC των διαφορετικών συγκεντρώσεων σακχαρόζης και συγκρίθηκαν με τις ονομαστικές τιμές τους και αυτές που προκύπτουν με την γενική ακολουθία SE EPI με 14 τιμές b που χρησιμοποιήθηκε για τις αρχικές μετρήσεις του ομοιώματος διάχυσης. Η ακολουθία IR EPI (πράσινο χρώμα, Διάγραμμα 1) έδειξε μεγάλη απόκλιση στα διαλύματα με συγκέντρωση σακχαρόζης έως και 5% που αποδίδουν υψηλές τιμές ADC (έως $200 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$) και στα διαλύματα με συγκέντρωση σακχαρόζης >33% που αποδίδουν χαμηλές τιμές ADC (περίπου $90 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$) κοντά σε αυτές που εμφανίζουν και οι βλάβες ενδιαφέροντος (ηπατικές μεταστάσεις, καρκίνος ορθού). Ως εκ τούτου οι μετρήσεις που λαμβάνονται με αυτή την ακολουθία θεωρήθηκαν ανακριβείς. Η ακολουθία SE EPI (μπορντώ χρώμα, Διάγραμμα 1) έδειξε μεγάλη συμφωνία με την γενική ακολουθία SE EPI με τις 14 τιμές b που χρησιμοποιήθηκε για τις αρχικές μετρήσεις του ομοιώματος διάχυσης και ελάχιστη απόκλιση από τις ονομαστικές τιμές.

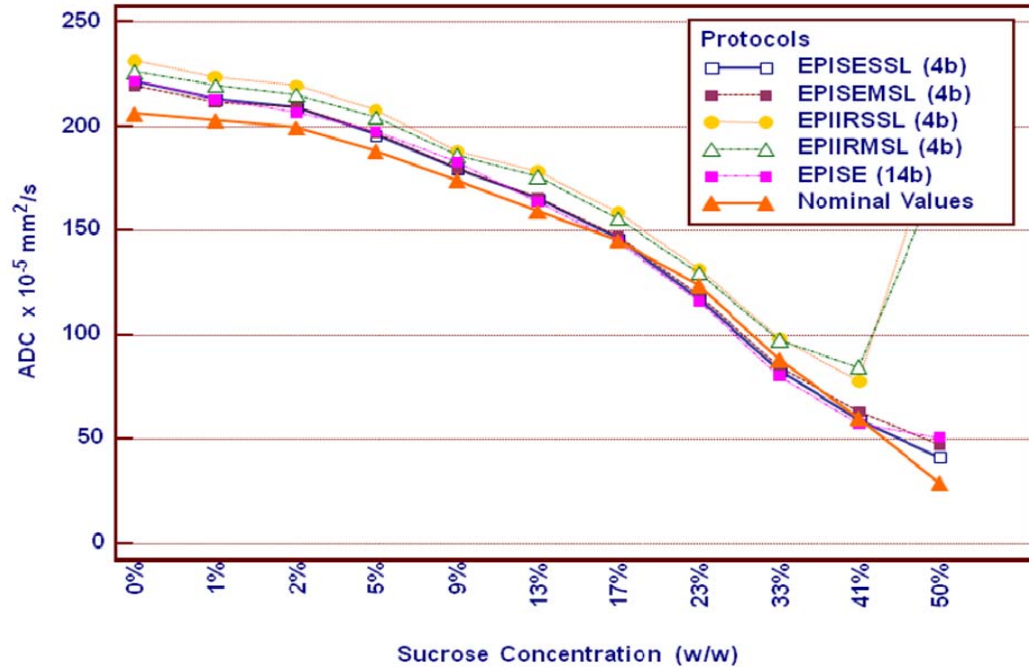
Στην συνέχεια ακολούθησαν μετρήσεις στους παραμετρικούς χάρτες που προέκυψαν μετά από εφαρμογή της μεθόδου Γ στα δεδομένα των κλινικών ακολουθιών μοριακής διάχυσης

(Διάγραμμα 2). Με όλες τις ακολουθίες οι τιμές ADC για όλα τα διαλύματα του ομοιώματος ήταν ελάχιστα υψηλότερες.

Διάγραμμα 1: Μετρήσεις σε παραμετρικούς χάρτες ADC που προέκυψαν με την Μέθοδο Α



Διάγραμμα 2: Μετρήσεις σε παραμετρικούς χάρτες ADC που προέκυψαν με την Μέθοδο Γ



Η απόκλιση των μετρήσεων με την ακολουθία IR EPI (πράσινο χρώμα, Διάγραμμα 2) στα διαλύματα με συγκέντρωση σακχαρόζης που αποδίδουν υψηλές τιμές ADC ελαχιστοποιήθηκε αλλά παρέμεινε σημαντική για τα διαλύματα με συγκέντρωση σακχαρόζης >33% που αποδίδουν χαμηλές τιμές ADC κοντά σε αυτές που εμφανίζουν και οι βλάβες.

Συμπερασματικά

Σύμφωνα με τις μελέτες που έγιναν με το προτεινόμενο βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο για τις μετρήσεις των τιμών ADC του ομοιώματος προέκυψαν τα εξής: (α) Συνιστάται η επιλογή μικρών εξεταστικών πεδίων που καλύπτουν τον όγκο της εκόνας με ελάχιστη παρουσία περιβάλλοντος αέρα, (β) Κρίνεται σκόπιμη η χρήση βαθμίδων κωδικοποίησης φάσης προσανατολισμένων παράλληλα στον μικρότερο απεικονιστικό άξονα της απεικονιζόμενης

εικόνας, (γ) Δεν είναι απαραίτητη η δειγματοληψία με χρήση τεχνικών μετασχηματισμού Fourier μερικής πλήρωσης του K-χώρου και (δ) Συνιστάται χρήση παράλληλης απεικόνισης όταν κρίνεται σκόπιμη με συντελεστή επιτάχυνσης GRAPPA < 4.

Η μέθοδος ποσοτικοποίησης μοριακής διάχυσης με χρήση δεκατεσσάρων (14) σημείων b και τεχνικών σταθμισμένης γραμμικής προσαρμογής για τον υπολογισμό του ADC, δείχνει να αποτελεί ένα αξιόλογο και ακριβή τρόπο για την μέτρηση της πλειοψηφίας των τιμών ADC που συναντώνται στους ανθρώπινους ιστούς.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Αντικείμενο κλινικής μελέτης

Το αντικείμενο της παρούσας διατριβής ήταν να διερευνήσει την δυνατότητα της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης του ΜΣ να προσδιορίσει την λεπτομερή έκταση του καρκίνου του ορθού με μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε τοπικό, λεμφαδενικό και μεταστατικό επίπεδο. Για αυτό τον σκοπό αναπτύχθηκαν δύο βελτιστοποιημένες ακολουθίες έμφασης μοριακής διάχυσης, η Spin Echo Echo Planar Imaging-SE EPI και η Inversion Recovery Echo Planar Imaging-IR EPI αντίστοιχα, τόσο για την μελέτη των εστιακών ηπατικών βλαβών όσο και για την ανάδειξη του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού και ενσωματώθηκαν στα απεικονιστικά πρωτόκολλα του ήπατος και του ορθού με ΜΣ. Σε αυτό το σημείο οφείλει να διευκρινιστεί ότι η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης με τεχνική IR EPI απέδωσε πολύ καλής ποιότητας εικόνες τόσο στο ήπαρ όσο και στο ορθό, με λιγότερες ψευδοκαταχωρήσεις σε συγκριση με την SE EPI λόγω του ενσωματωμένου παλμού αντιστροφής που βοηθάει στην αποδοτικότερη καταστολή του λίπους και εξαιρετικά ποιοτικά αποτελέσματα στην αναγνώριση των βλαβών. Ωστόσο λόγω της μεγάλης απόκλισης τόσο στις χαμηλές όσο και στις υψηλές τιμές ADC που παρουσίασε στο πειραματικό μέρος της μελέτης κρίθηκε ανακρίβης για τον ποσοτικό χαρακτηρισμό και δεν συμπεριλήφθηκε στην κλινική μελέτη. Η κλινική μελέτη απαρτίζεται από δύο μέρη, α) το πρώτο αφορά στην ανίχνευση και στον χαρακτηρισμό των καλοήθων και των κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών και β) το δεύτερο αφορά στην τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού.

A. Ανίχνευση και χαρακτηρισμός καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών με χρήση ακολουθίας μοριακής διάχυσης

Εισαγωγικά-Τρέχουσα γνώση

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η ακολουθία μοριακής διάχυσης τείνει να εδραιωθεί ως συμπληρωματική ακολουθία στα κλινικά πρωτόκολλα απεικόνισης του ήπατος με ΜΣ για τον εντοπισμό των εστιακών ηπατικών βλαβών. Σύγκριση με συμβατικές ακολουθίες έμφασης T2 για την αναγνώριση των εστιακών ηπατικών βλαβών έδειξε ότι παρέχει μεγαλύτερη ειδικότητα (0.91-0.92) συγκριτικά με αυτές (0.47- 0.67) και ειδικά για μεταστατικές βλάβες με διαστάσεις <1 εκατοστού [53]. Σημαντικό ρόλο σε αυτή την επιτυχία έχει η απεικόνιση με χαμηλές τιμές b <150 sec/mm². Ενδεικτικά η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης παρουσιάζει ποσοστά ευαισθησίας 87.7% έναντι 70.1% της ακολουθίας έμφασης T2 για όλες τις εστιακές ηπατικές βλάβες και 86.4 % έναντι 62.9% για τις ηπατικές μεταστάσεις [33].

Ειδικές κατασταλτικές παραμαγνητικές ουσίες έχουν αποδειχθεί ικανές στην ανάδειξη των ηπατικών βλαβών με υψηλά ποσοστά ανιχνευσιμότητας. Η χρήση της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης είναι πολύ ελκυστική στις περιπτώσεις ασθενών με υψηλό ρίσκο νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης. Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης απεδείχθη πιο ευαίσθητη σε σχέση με την εξέταση ΜΣ με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής κατασταλτικής ουσίας SPIO (superparamagnetic iron oxide), που θεωρείται η πλέον ειδική στην ανάδειξη των ηπατικών μεταστάσεων, στην ανάδειξη ηπατικών μεταστάσεων απο ορθοκολικό καρκίνο διαμέτρου <1 εκατοστού [54]. Πρόσφατα γεννήθηκε η ιδέα του συνδυασμού των δύο τεχνικών, δηλαδή της ακολουθίας μοριακής διάχυσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κατασταλτικής παραμαγνητικής ουσίας SPIO. Με αυτό τον τρόπο το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα καθώς και η πλειονότητα των καλοήθων βλαβών του ήπατος που περιέχουν κύτταρα Kupffer προσλαμβάνουν την σκιαγραφική ουσία σε αντίθεση με τις κακοήθεις βλάβες. Έτσι αυξάνεται η διαγνωστική ακρίβεια της ακολουθίας μοριακής διάχυσης [55]. Όλο και περισσότεροι ερευνητές αναγνωρίζουν τον συμπληρωματικό ρόλο της ακολουθίας μοριακής διάχυσης για τον εντοπισμό των ηπατικών βλαβών, ιδιαίτερα όλων των μικρών σε διαστάσεις βλαβών και ειδικά αυτών που εντοπίζονται στην περιφέρεια. Για τον

λόγο αυτό η ακολουθία έμφασης διάχυσης ενσωματώνεται ολοένα και περισσότερο στα πρωτόκολλα απεικόνισης του ήπατος με ΜΣ.

Ο χαρακτηρισμός των ηπατικών βλαβών γίνεται με την εκμετάλλευση τόσο των ποιοτικών όσο και των ποσοτικών ιδιότητες της ακολουθίας μοριακής διάχυσης. Για τον ποιοτικό χαρακτηρισμό γίνεται ανάγνωση των παραγόμενων εικόνων που έχουν ληφθεί με την υψηλότερη τιμή b . Είναι σημαντικό να λάβει κανείς υπόψη ότι μια βλάβη μπορεί να παρουσιάζει περιορισμό της διάχυσης δηλαδή αύξηση της έντασης του σήματος στις εικόνες έμφασης διάχυσης με την υψηλότερη τιμή b όχι μόνο λόγω της επιρροής στην διάχυση των μορίων του νερού αλλά και λόγω της μεγάλης τιμής του χρόνου της μαγνητικής αποκατάστασης T_2 . Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται T_2 shine through και συναντάται α) απεικόνιση της χοληδόχου κύστεως λόγω του υγρικού φυσιολογικού περιεχομένου της, β) σε κυστικές βλάβες και γ) σε αιμαγγειώματα. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο συσχετισμός των βλαβών με αυξημένη ένταση σήματος στις εικόνες έμφασης διάχυσης με υψηλότερες τιμές b , με τους αντίστοιχους παραμετρικούς χάρτες ADC και τις συμβατικές μορφολογικές ακολουθίες ΜΣ. Με τον τρόπο αυτό μπορούν συνεργιστικά να διαχωριστούν και τα διαφορετικά στοιχεία που απαρτίζουν την κάθε βλάβη δηλαδή κυστικά ή/και νεκρωτικά τμήματα έναντι των συμπαγών τμημάτων.

Όσο αφορά τον ποσοτικό χαρακτηρισμό, οι καλοήθεις εστιακές ηπατικές βλάβες αποδίδουν στην πλειοψηφία τους υψηλότερες τιμές ADC από τις κακοήθεις με βαθμό επικάλυψης των τιμών που διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ερευνητών. Αυτό οφείλεται κυρίως στις διαφορετικές παραμέτρους των ακολουθιών μοριακής διάχυσης, με κυρίαρχη την επιλογή των τιμών b , που χρησιμοποιούνται απο τους διάφορους ερευνητές. Στην βιβλιογραφία περιγράφονται διαφορετικές τιμές κατωφλίου τιμής ADC για τον διαχωρισμό καλοήθων από κακοήθων εστιακών βλαβών ($1,4-1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), με ευαισθησία που κυμαίνεται από 74% έως 100% και ειδικότητα από 77% έως 100% [53,56-59]. Καλοήθεις βλάβες όπως το αιμαγγείωμα χαρακτηρίζονται από διόγκωση του εξωκυττάριου χώρου σε σύγκριση με το φυσιολογικό παρέγχυμα ενώ οι κύστεις περιέχουν κυρίως ελεύθερα κινούμενα πρωτόνια. Κατά συνέπεια τέτοιες βλάβες χαρακτηρίζονται από ελεύθερη διάχυση άρα και υψηλές τιμές

ADC. Στην πλειονότητα των κακοήθων βλαβών, με εξαίρεση τις νεκρωτικές περιοχές όπου η απώλεια της αρχιτεκτονικής του ιστού οδηγεί σε αύξηση της τιμής ADC, η κυτταροβρίθεια έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση του εξωκυττάριου χώρου η οποία οδηγεί σε περιορισμό της διάχυσης άρα και σε χαμηλές τιμές ADC.

Σκοπός μελέτης

Σκοπός του πρώτου τμήματος της κλινικής μελέτης ήταν η εισαγωγή της ακολουθίας μοριακής διάχυσης με τεχνική αναπνευστικού συγχρονισμού στην απεικόνιση του ήπατος και η καταγραφή των ποσοτικών μετρήσεων ADC του φυσιολογικού παρεγχύματος και των ηπατικών εστιακών βλαβών που προέκυψαν α) από το σύστημα απεικόνισης ΜΣ του τμήματος και β) από παραμετρικούς χάρτες που κατασκευάστηκαν με ελεύθερη επιλογή τιμών b χρησιμοποιώντας ειδικά κατασκευασμένο λογισμικό σε ανεξάρτητο σταθμό εργασίας. Στην συνέχεια διερευνήθηκε κατά πόσο οι τιμές που προέκυψαν μπορούν να χαρακτηρίσουν και να διαφοροποιήσουν τις πιο συχνές καλοήθεις και κακοήθεις εστιακές ηπατικές αλλοιώσεις. Επιπλέον ελέγχθηκε η αξία της κανονικοποίησης των τιμών ADC του ηπατικού παρεγχύματος και των ηπατικών βλαβών αναφορικά με την τιμή ADC του σπληνός σαν ιστός αναφοράς.

Υλικά

Για τον προσδιορισμό των τιμών αναφοράς ADC του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος και των επιμέρους καλοήθων και κακοήθων εστιακών βλαβών (κύστεις, αιμαγγειώματα, αδενώματα, εστιακή οζώδης υπερπλασία, μεταστάσεις από διάφορους πρωτοπαθείς καρκίνους, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) εφαρμόστηκε η βελτιστοποιημένη ακολουθία διάχυσης στο πρωτόκολλο απεικόνισης διακοσίων διαδοχικών ασθενών που παραπέμφθηκαν στην μονάδα μαγνητικής τομογραφίας για εξέταση άνω κοιλίας με ΜΣ. Το κλινικό ερώτημα αφορούσε τον αποκλεισμό/επιβεβαίωση παρουσίας και χαρακτηρισμό παθολογίας στο ήπαρ, επινεφρίδια, σπλήνα, πάγκρεας ή τα νεφρά. Η τελική διάγνωση τέθηκε από τα απεικονιστικά ευρήματα των ακολουθιών έμφασης T2 και έμφασης T1 μετά την χορήγηση ενισχυτικής παραμαγνητικής ουσίας καθώς και από την κλινική παρακολούθηση. Οι ασθενείς σχημάτισαν

τρεις (3) ομάδες σύμφωνα με την τελική τους διάγνωση. Στην ομάδα Α συμπεριλήφθησαν ασθενείς που παρουσίασαν τις πιο συχνές καλοήθεις ηπατικές βλάβες, όπως η ηπατική κύστη και το αιμαγγείωμα. Στην ομάδα Β συμπεριλήφθησαν ασθενείς με κακοήθεις εστιακές βλάβες, όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και οι μεταστάσεις. Στην περίπτωση παρουσίας πολυάριθμων ηπατικών μεταστάσεων χρησιμοποιήθηκαν μόνο τρεις (3) για τον ποσοτικό χαρακτηρισμό. Τα κριτήρια επιλογής βασίστηκαν στο μέγεθος, στην μορφολογία και στον εντοπισμό. Έτσι, επιλέχθηκαν οι μεγαλύτερες σε μέγεθος, με την μικρότερη μετάσταση να έχει διάμετρο 1.3 εκ, πιο διακριτές βλάβες στον δεξιό ηπατικό λοβό. Στην ομάδα Γ συμπεριλήφθησαν ασθενείς χωρίς εστιακές ηπατικές αλλοιώσεις.

Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν στο σύστημα απεικόνισης ΜΣ έντασης 1.5 Τ (Sonata Vision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, το οποίο είναι εξοπλισμένο με υποσύστημα βαθμίδων υψηλής απόδοσης (ισχύς βαθμίδων 40 mT/m και ρυθμός ανόδου 200 mT/m/ms). Χρησιμοποιήθηκαν δύο επιφανειακά πηνία κοιλίας συνέργειας φάσεων τεσσάρων στοιχείων και ένα επιφανειακό πηνίο σπονδυλικής στήλης συνέργειας φάσεων έξι στοιχείων. Έγιναν λήψεις σε στεφανιαίο επίπεδο με χρήση της ακολουθίας SS SE EPI (Single shot Spin echo Echo planar imaging). Στις λήψεις εφαρμόστηκε τεχνική αναπνευστικού συγχρονισμού και έγινε χρήση τεσσάρων τιμών b (0,50,500,1000 s/mm²). Οι τεχνικές παραμέτροι της ακολουθίας περιγράφονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Πιο σημαντικοί παράμετροι της SS SE EPI

<i>Παράμετροι ακολουθίας</i>	
Μέσος ενεργός χρόνος επανάληψης TR (ms)	1300
Χρόνος ηχούς TE (ms)	67
Συντελεστής επιτάχυνσης GRAPPA	3
Πάχος τομής (mm)	8
Εξεταστικό πεδίο (mm x mm)	400 x 400
Πραγματική μήτρα ανακατασκευής εικόνας (pixel)	128 x128
Κατεύθυνση άξονα κωδικοποίησης φάσης	Πόδια-κεφάλι

Μετρήσεις

Σε 38 ασθενείς με τεχνικά άρτιες εικόνες μοριακής διάχυσης (10 άντρες, 28 γυναίκες, ηλικιακό εύρος 22-78 έτη, μέση ηλικία 58.12 έτη) έγιναν μετρήσεις ADC τόσο των εστιακών βλαβών όσο και του ηπατικού παρεγχύματος στους παραμετρικούς χάρτες που προέκυψαν από το ενσωματωμένο λογισμικό της κατασκευάστριας εταιρίας του συστήματος απεικόνισης ΜΣ του τμήματος. Οι μετρήσεις ADC πραγματοποιήθηκαν τοποθετώντας περιοχές ενδιαφέροντος τόσο στο ηπατικό παρέγχυμα, με αποφυγή των ορατών αγγειακών δομών, όσο και στις εστιακές ηπατικές βλάβες. Στην περίπτωση διαφορετικού σήματος στην περιφέρεια και στο κέντρο των βλαβών στον παραμετρικό χάρτη ADC πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις και στις δύο περιοχές. Ακολούθησε μελέτη η οποία ανέδειξε τιμές κατωφλίου για την διαφοροποίηση των πιο συχνών καλόθων και κακόθων εστιακών βλαβών του ήπατος με βάση το σύστημά μας και την συγκεκριμένη ακολουθία.

Στην συνέχεια οι εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης του ήπατος 51 ασθενών (16 άνδρες, 35 γυναίκες, ηλικιακό εύρος 22-78 έτη, μέση ηλικία 55 έτη) μεταφέρθηκαν στην πλατφόρμα του ερευνητικού συστήματος RIS/PACS της εταιρίας EVORAD (www.evorad.com, EVORAD, Αθήνα, Ελλάδα) και χρησιμοποιώντας ειδικό λογισμικό επεξεργασίας εικόνων δημιουργήθηκαν δύο διαφορετικοί παραμετρικοί χάρτες για κάθε ασθενή. Ένας επιλέγοντας και τις τέσσερις τιμές b, (μέθοδος 4 σημείων) και ένας επιλέγοντας μόνο τις υψηλές τιμές b (500, 1000 s/mm²), (μέθοδος 2 σημείων), πάντοτε χρησιμοποιώντας την τεχνική σταθμισμένης γραμμικής προσαρμογής (weighted linear regression analysis). Σε αυτή την υποομάδα ασθενών συμπεριλήφθησαν ασθενείς που ολόκληρος ο σπλήνας απεικονιζόταν στο εξεταστικό πεδίο και αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ιστορικό και ευρήματα σπληνεκτομής. Ο σπλήνας επιλέχθηκε σαν ιστός αναφοράς για την διερεύνηση της αξίας της κανονικοποίησης των τιμών ADC καθώς εμπεριέχεται στο εξεταστικό πεδίο στην εξέταση του ήπατος και γενικά η αρχιτεκτονική του δεν υπόκειται σε αλλαγές α) λόγω μεταβολών σωματικών συνηθειών, β) λόγω διήθησης από λίπος και γ) λόγω γήρανσης. Ο φυσιολογικός σπλήνας παρουσιάζει υψηλή ένταση σήματος στις εικόνες με υψηλές τιμές b λόγω της αυξημένης αιμάτωσης του και άρα παρουσιάζει περιορισμό της διάχυσης. Αυτό έχει αποδειχθεί και ποσοτικά στην μελέτη του Yoshikawa και συν [43] όπου ο σπλήνας έχει αναγνωρίσει ως το συμπαγές όργανο με την

μικρότερη φυσιολογική τιμή ADC από όλα τα άλλα συμπαγή όργανα. Στην μελέτη του Kim et al [56] σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο οι τιμές ADC του σπλήνα δεν διέφεραν από αυτές εθελοντών ή ασθενών χωρίς ηπατική δυσλειτουργία, γεγονός που υποδεικνύει ότι η σπληνομεγαλία οφειλόμενη σε πυλαία υπέρταση δεν επηρεάζει την τιμή ADC του σπλήνα και ότι η τιμή παραμένει ανεπηρέαστη από την ηπατική παθολογία. Οι μετρήσεις των απόλυτων τιμών ADC πραγματοποιήθηκαν ζωγραφίζοντας κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος (ελάχιστος αριθμός εικονοστοιχείων 125) στους ειδικά κατασκευασμένους παραμετρικούς χάρτες στο ηπατικό παρέγχυμα και στις εστιακές ηπατικές βλάβες. Οι κανονικοποιημένες τιμές ADC προέκυψαν από τον λόγο της απόλυτης τιμής ADC του φυσιολογικού παρεγχύματος με αυτή του σπλήνα και της απόλυτης τιμής ADC της κάθε εστιακής βλάβης προς αυτή του σπλήνα. Οι κανονικοποιημένες τιμές ADC υπολογίσθηκαν με χρήση και των δύο μεθόδων, δηλαδή: (α) των δύο και (β) των τεσσάρων σημείων αντίστοιχα.

Στατιστική ανάλυση

Για την ανάδειξη της στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές μεταξύ των τιμών ADC των τριών ομάδων χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Mann Whitney. Για την ανάδειξη των τιμών κατωφλίου τιμών ADC στον διαχωρισμό κακοήθων από καλοήθεις βλάβες χρησιμοποιήθηκε ανάλυση ROC (receiver operating characteristic). Για την στατιστική διερεύνηση των τιμών ADC που προέκυψαν από τις μεθόδους των δύο και των τεσσάρων σημείων στο ηπατικό παρέγχυμα και στις εστιακές ηπατικές βλάβες χρησιμοποιήθηκε η στατιστική διαδικασία Student paired t-test. Το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ορίσθηκε για την τιμή $p < 0.05$. Η ίδια στατιστική δοκιμασία εφαρμόστηκε για την διερεύνηση της πιθανότητας διαφοροποίησης μεταξύ κακοήθων και καλοήθων ηπατικών βλαβών χρησιμοποιώντας τις μεθόδους των δύο και των τεσσάρων σημείων αντίστοιχα.

Αποτελέσματα

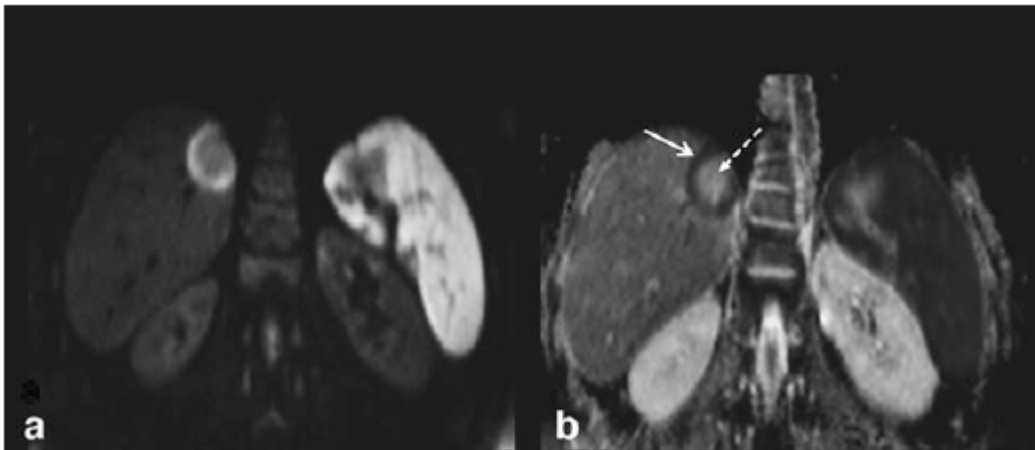
Στην μελέτη των 38 ασθενών όλες οι εστιακές ηπατικές βλάβες με μέση τιμή μέγιστης διαμέτρου βλάβης 8.3 mm, αναγνωρίστηκαν στα τμήματα V-VIII του δεξιού ηπατικού λοβού. Η μέση τιμή του μετρούμενου σήματος στο ήπαρ για την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης με τεχνική αναπνευστικού συγχρονισμού ήταν (32.15 ± 4.3). Σε 13 ασθενείς δεν αναγνωρίστηκαν ηπατικές εστιακές αλλοιώσεις (Ομάδα Γ). 7 αιμαγγειώματα αναγνωρίστηκαν σε 7 ασθενείς και 15 κύστεις σε 11 ασθενείς. Ένας ασθενής παρουσίασε 4 κύστεις και ένας δεύτερος 2 κύστεις ενώ δύο ασθενείς είχαν από μία κύστη και ένα αιμαγγείωμα. Σε δύο ασθενείς με γνωστή κίρρωση από ηπατίτιδα Γ και Β αντίστοιχα, αναγνωρίστηκε ηπατοκυτταρικός καρκίνος, ο οποίος επιβεβαιώθηκε στους απεικονιστικούς επανελέγχους. Τέλος σε 7 ασθενείς ανευρέθησαν 13 μεταστατικές βλάβες από διαφορετικούς πρωτοπαθείς καρκίνους. Οι έξι από αυτούς είχαν ιστορικό καρκίνο του σιγμοειδούς, του ορθού, του παγκρέατος, του λεπτού εντέρου, του πνεύμονα και του μαστού αντίστοιχα.

Ένας ασθενής έπασχε από καρκίνο αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας. Οι καλοήθεις κύστεις παρουσίασαν σημαντική μείωση της έντασης του σήματος τους στις εικόνες που παράχθηκαν με τιμή b 1000 s/mm^2 . Στον αντίστοιχο παραμετρικό χάρτη ADC όλες οι κύστεις εμφάνισαν αυξημένη τιμή με μέση τιμή $\text{ADC} = 2.55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Τα αιμαγγειώματα έδειξαν μια παρόμοια συμπεριφορά έντασης σήματος με τις κύστεις στις εικόνες που παράχθηκαν με υψηλές τιμές b . Στους παραμετρικούς χάρτες ADC όμως εμφάνισαν ανομοιογενή παρουσία στην πλειονότητα τους οφειλόμενα πιθανότατα στην παρουσία ίνωσης ή θρόμβου. Η μέση τιμή ADC των αιμαγγειωμάτων ήταν $1.90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Οι μεταστάσεις παρουσίασαν διατήρηση της υψηλής έντασης σήματος τους σε όλες τις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης, εύρημα συμβατό με περιορισμό της διάχυσης ο οποίος επιβεβαιώθηκε στους παραμετρικούς χάρτες ADC. Η μέση τιμή ADC των μεταστάσεων ήταν $0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ενώ του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν $1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Αναγνωρίστηκαν δύο διαφορετικά απεικονιστικά πρότυπα μεταστάσεων στους παραμετρικούς χάρτες ADC.

Οι μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, μαστό και πνεύμονα παρουσίασαν ένα δακτυλιοειδές πρότυπο με χαμηλή τιμή ADC στην περιφέρεια (μέση τιμή: $1.048, \pm 0.22$) και υψηλή τιμή ADC στο κέντρο (μέση τιμή: 1.43 ± 0.13). Η τελευταία αντιστοιχεί σε κεντρική

νέκρωση, όπως επιβεβαιώθηκε από τις μορφολογικές ακολουθίες της εξέτασης του ήπατος με ΜΣ. Στις μεταστάσεις με δακτυλιοειδές πρότυπο οι μετρήσεις έγιναν στην περιφέρεια (Εικ. 4).

Εικόνα 4: Ηπατική μετάσταση από ορθοκολικό καρκίνο. (a): Υψηλής έντασης σήμα στην περιφέρεια της βλάβης με κεντρική περιοχή χαμηλής έντασης σήματος στην εικόνα έμφασης διάχυσης με τιμή $b=1000$. (b): Εικόνα παραμετρικού χάρτη ADC όπου η περιφέρεια της βλάβης αναγνωρίζεται με χαμηλή τιμή ADC, πιθανότατα αναπαριστά περιοχή ενεργού καρκίνου. Το κεντρικό τμήμα της βλάβης παρουσιάζει υψηλή τιμή ADC, συμβατή με παρουσία νέκρωσης. (Από τους Gourtsoyianni S, et al. Eur Radiol 2008)



Οι μεταστάσεις από τους υπόλοιπους πρωτοπαθείς καρκίνους παρουσίασαν ομοιογενώς χαμηλή τιμή ADC.

Στους 13 ασθενείς χωρίς εστιακές ηπατικές βλάβες (Ομάδα Γ) η μέση τιμή ADC του ηπατικού παρεγχύματος ήταν $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Η μέση τιμή ADC του ηπατικού παρεγχύματος στους 16 ασθενείς με καλοήθεις εστιακές ηπατικές βλάβες (Ομάδα Α) ήταν $1.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ενώ στους 9 ασθενείς με κακοήθεις εστιακές ηπατικές βλάβες (Ομάδα Β) ήταν $1.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Οι διαφορές στην μέση τιμή ADC του ηπατικού παρεγχύματος μεταξύ των τριών ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (ομάδα Α έναντι Β, $p=0.054$, ομάδα Β έναντι Γ, $p=0.18$, και Ομάδα Α έναντι Γ, $p=0.065$).

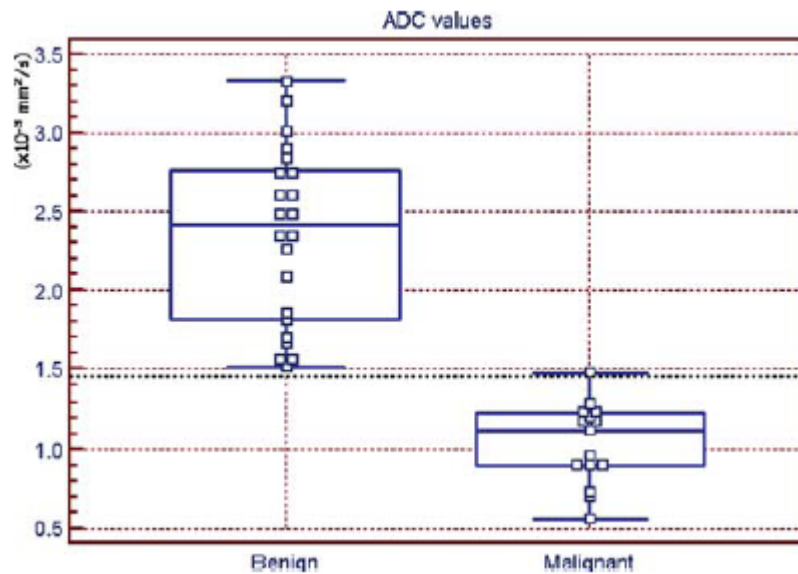
Η μέση τιμή ADC των 22 καλοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών που αναγνωρίστηκαν σε 18 ασθενείς ήταν $2.55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Η μέση τιμή ADC των 16 κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών που αναγνωρίστηκαν σε 9 ασθενείς ήταν $1.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Τιμές ADC και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval) στις παρενθέσεις του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος στις διάφορες ομάδες, των καλοήθων και κακοήθων ηπατικών βλαβών.

	ADC X $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (95% CI)
Φυσιολογικό παρέγχυμα Ομάδα Α (n=16)	1.30 (1.25-1.34)
Φυσιολογικό παρέγχυμα Ομάδα Β (n=9)	1.31 (1.20-1.41)
Φυσιολογικό παρέγχυμα Ομάδα Γ (n=13)	1.25 (1.21-1.29)
Καλοήθεις ηπατικές βλάβες (n=22)	2.55 (2.35-2.74)
Κακοήθεις ηπατικές βλάβες (n=13)	1.04 (0.90-1.17)

Η διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής ADC των καλοήθων και των κακοήθων εστιακών βλαβών ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.0001$) (Διάγραμμα 3).

Διάγραμμα 3: Γράφημα Box plot των τιμών ADC των καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών. Η διακεκομμένη γραμμή αναπαριστά την βέλτιστη τιμή κατώφλι ADC $1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ του διαχωρισμού μεταξύ καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών. (Από τους Gourtsoyianni S, et al. Eur Radiol 2008)



Σύμφωνα με την ανάλυση καμπύλης ROC, οι τιμές ADC ήταν σε θέση να διαφοροποιήσουν μεταξύ καλοήθων και κακοήθων ηπατικών βλαβών με διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 1.0 (95% CI: 0.904 έως 1.000), ευαισθησία και ειδικότητα 100% χρησιμοποιώντας ως τιμή κατώφλι την τιμή $1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Οι μεταστάσεις παρουσίασαν σημαντικά μικρότερες τιμές ADC συγκριτικά με τις κύστες ($p < 0.0001$) και τα αιμαγγειώματα ($p < 0.0001$). Οι κύστες παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ADC συγκριτικά με τα αιμαγγειώματα ($p < 0.0001$). Για την διαφοροποίηση μεταξύ αιμαγγειωμάτων και μεταστάσεων, η ανάλυση ROC έδειξε ότι οι τιμές ADC είχαν διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 1.0 (95% CI: 0.830 έως 1.000), ευαισθησία και ειδικότητα 100% χρησιμοποιώντας ως τιμή κατώφλι την τιμή $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Στην δεύτερη μελέτη, αυτή που αφορούσε 51 ασθενείς στους οποίους δημιουργήθηκαν σύμφωνα με την μέθοδο των 2 και των 4 σημείων δύο παραμετρικοί χάρτες ADC, 13 κακοήθεις βλάβες αναγνωρίστηκαν σε 7 ασθενείς με έξι διαφορετικούς πρωτοπαθείς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του τραχήλου (n=3), του ορθοκολικού καρκίνου (n=2), του καρκίνου του παγκρέατος (n=3), του χολαγγειοκαρκινώματος (n=1), του καρκινοειδούς του λεπτού εντέρου (n=3), του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (n=1) και του καρκίνου αγνώστου πρωτοπαθούς (n=1). Ασθενείς με μεταστατικές βλάβες μετά θεραπεία δεν συμπεριλήφθησαν στην ποσοτική μελέτη. Ο ασθενής με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ήταν ο μόνος με επιβεβαιωμένη ηπατική κίρρωση. 14 καλοήθεις βλάβες αναγνωρίστηκαν σε 14 ασθενείς, 8 από τις οποίες ήταν απλές ηπατικές κύστες, τέσσερις αιμαγγειώματα, ένα κυσταδένωμα και μία περίπτωση ηπατικής νευροινωμάτωσης. Η μέση απόλυτη τιμή ADC του ηπατικού παρεγχύματος χωρίς εστιακές βλάβες με την μέθοδο των 4 σημείων ήταν $1.615 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και με την μέθοδο των 2 σημείων ήταν $1.237 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, σημειώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.0001$) χρησιμοποιώντας την στατιστική δοκιμασία Student paired t-test (Διάγραμμα 4).

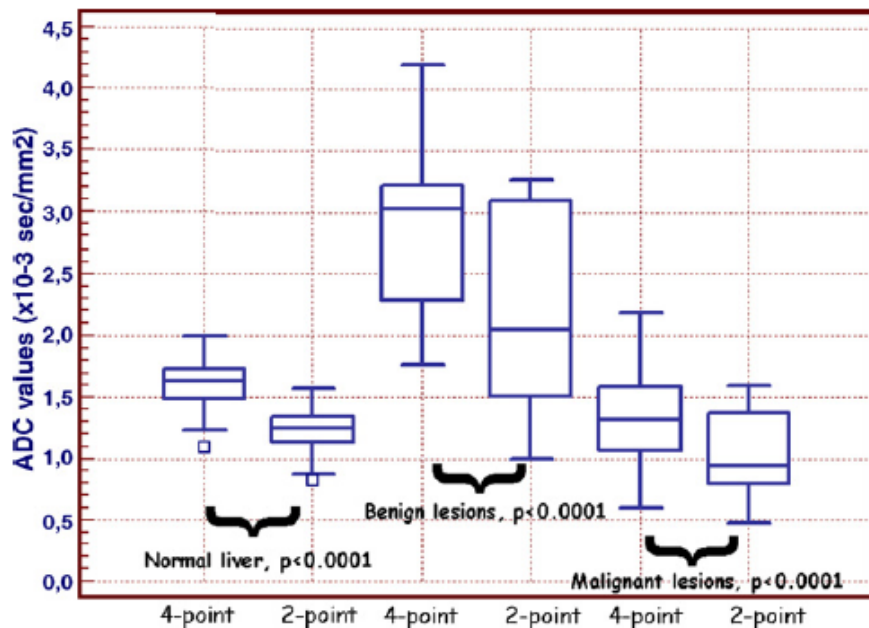
Η ίδια ανάλυση εφαρμόστηκε και για την μέση κανονικοποιημένη τιμή του ηπατικού παρεγχύματος χωρίς εστιακές βλάβες. Η τιμή με την μέθοδο των 4 σημείων ήταν $1.52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και αυτή με την μέθοδο των 2 σημείων ήταν $1.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0.0061$) (Διάγραμμα 5). Η μέση απόλυτη τιμή των καλοήθων ηπατικών βλαβών καταγράφηκε με την μέθοδο των 4 σημείων $2.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και $2.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ με την μέθοδο των 2 σημείων, σημειώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.0034$). Η μέση απόλυτη τιμή των κακοήθων ηπατικών βλαβών καταγράφηκε με την μέθοδο των 4 σημείων $1.307 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και $1.011 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ με την μέθοδο των 2 σημείων, σημειώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.0001$).

Με την μέθοδο των 4 σημείων σημειώθηκαν σημαντικά υψηλότερες απόλυτες τιμές ADC από ότι με την μέθοδο των 2 σημείων (Διάγραμμα 4). Οι κανονικοποιημένες τιμές των καλοήθων ηπατικών βλαβών δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά με τις δυο μεθόδους, με μέση κανονικοποιημένη τιμή με την μέθοδο των 4 σημείων την $2.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και την $2.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ με την μέθοδο των 2 σημείων ($p = 0.788$).

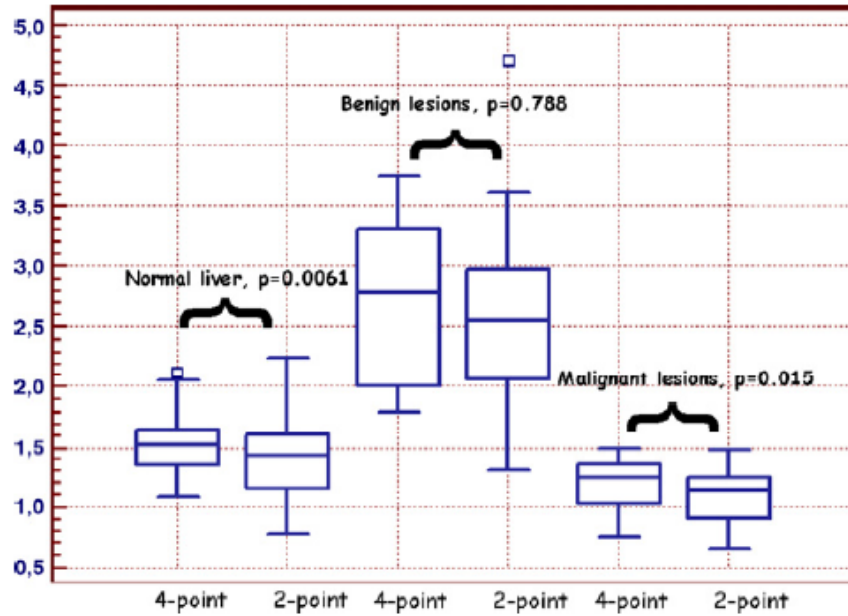
Οι κανονικοποιημένες τιμές ADC των κακοήθων ηπατικών βλαβών παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά με τις δυο μεθόδους, με μέση κανονικοποιημένη τιμή με την μέθοδο των 4 σημείων $1.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και $1.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ με την μέθοδο των 2 σημείων ($p=0.015$)(Διάγραμμα 5). Οι διαφορές των απόλυτων και των κανονικοποιημένων τιμών ADC των καλοήθων έναντι των κακοήθων βλαβών με τις δύο μεθόδους απεδείχθη σημαντική ($p < 0.0001$)(Διαγράμματα 6 και 7).

Ο ασθενής με την αποδεδειγμένη κίρρωση ήπατος παρουσίασε μια μέση απόλυτη τιμή ADC του ηπατικού παρεγχύματος $1.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ με την μέθοδο των 4 σημείων και $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ με την μέθοδο των 2 σημείων, σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος.

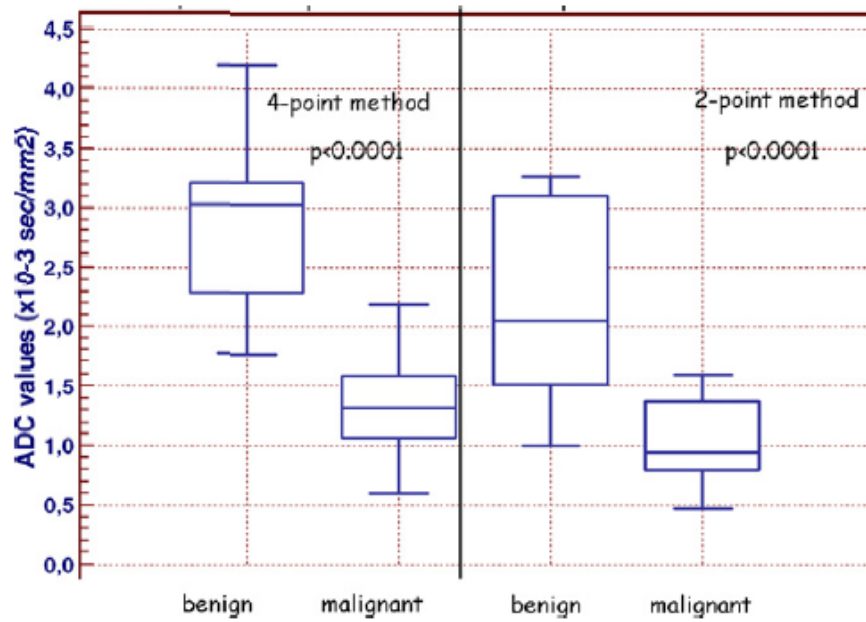
Διάγραμμα 4: Μέθοδος 4 σημείων έναντι 2 σημείων για ποσοτικοποίηση των απόλυτων τιμών ADC του ηπατικού παρεγχύματος, καλοήθων και κακοήθων ηπατικών βλαβών (Από τους Papanikolaou N, et al. Eur J Radiol 2010)



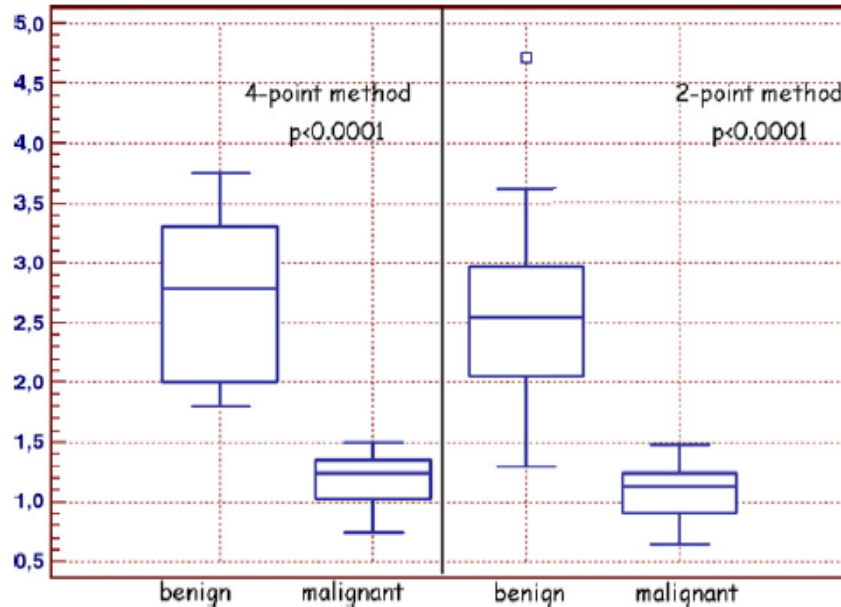
Διάγραμμα 5: Μέθοδος 4 σημείων έναντι 2 σημείων για ποσοτικοποίηση των κανονικοποιημένων τιμών ADC του ηπατικού παρεγχύματος, καλοήθων και κακοήθων ηπατικών βλαβών (Από τους Papanicolaou N, et al. Eur J Radiol 2010)



Διάγραμμα 6: Διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών βασιζόμενη στις απόλυτες τιμές ADC που προέκυψαν από την μέθοδο των 4 και των 2 σημείων (Από τους Ραρανικόλαου Ν, et al. Eur J Radiol 2010)



Διάγραμμα 7: Διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών βασιζόμενη στις ομαλοποιημένες τιμές ADC που προέκυψαν από την μέθοδο των 4 και των 2 σημείων (Από τους Paranikolaou N,et al. Eur J Radiol 2010)



Συμπερασματικά

Από το πρώτο σκέλος της μελέτης προέκυψε ότι είναι εφικτή η απεικόνιση όλων των εστιακών ηπατικών βλαβών με την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης. Η διαφορά των τιμών ADC των πιο συχνών καλοήθων και κακοήθων εστιακών ηπατικών βλαβών ήταν στατιστικά σημαντική όπως αποδείχθηκε από την μελέτη με ανάλυση καμπύλης ROC. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι σε συμφωνία με αυτά άλλων σύγχρονων ερευνητών. Τόσο για τις τιμές των μεταστατικών βλαβών όσο και για αυτή του ηπατοκυτταρικού καρκίνου [57]. Επιπλέον με αυτή την μελέτη επιβεβαιώθηκε η δυνατότητα των τιμών ADC να διαχωρίσουν τις καλοήθειες από τις κακοήθειες ηπατικές βλάβες με εθαισθησία και ειδικότητα 100%. Η χρήση

της τεχνικής αναπνευστικού συγχρονισμού, η οποία επιτρέπει αυξημένες τιμές σημάτων ακόμη και σε υψηλές τιμές b ενδέχεται να εξηγεί τα τόσο καλά αποτελέσματα της μελέτης αυτής.

Άρα η ποσοτική μελέτη της ακολουθίας μοριακής διάχυσης κρίνεται χρήσιμη για τον διαχωρισμό των εστιακών ηπατικών βλαβών σε καλοήθεις και κακοήθεις. Από την δεύτερη μελέτη προέκυψε ότι είναι δυνατή η διαφοροποίηση των καλοήθων από τις κακοήθεις ηπατικές βλάβες είτε χρησιμοποιώντας 2 είτε 4 τιμές b ενώ η κανονικοποίηση με τον σπλήνα δεν αποδείχθη ότι προσφέρει ουσιαστικά παραπάνω στον χαρακτηρισμό.

B. Τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού με χρήση ακολουθίας μοριακής διάχυσης

Εισαγωγικά –Τρέχουσα γνώση

Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης έχει δώσει πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα όσο αφορά στην μη παρεμβατική ανάδειξη και διαχωρισμό του καρκινικού ιστού από τον φυσιολογικό ιστό του αντίστοιχου οργάνου. Αυτό ισχύει για διάφορα όργανα της κοιλιάς και της πύελου, με κυρίαρχο στην πύελο αυτό του τραχήλου [60]. Η απεικονιστική διαφοροποίηση επιτυγχάνεται καθώς στους ιστούς με κυτταροβρίθεια και ανέπαφες κυτταρικές μεμβράνες, όπως ο καρκινικός ιστός, παρατηρείται περιορισμός της διάχυσης. Σε αντίθεση ο υγιής ιστός από τον οποίο προέρχεται η βλάβη δεν υφίσταται αλλαγή στην αρχιτεκτονική του άρα, δεν αλλάζει η ένταση του σήματος στην ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης, γεγονός που επιτρέπει τον διαχωρισμό του από τον προσβεβλημένο καρκινικό ιστό.

Η απεικόνιση του καρκίνου του ορθού με την χρήση της ακολουθίας μοριακής διάχυσης έχει απασχολήσει τους ερευνητές το τελευταίο διάστημα. Αρχικά το ενδιαφέρον ήταν στραμμένο στην διερεύνηση της δυνατότητας εντοπισμού του καρκίνου του ορθού με την συγκεκριμένη ακολουθία κατά τον πρώτο απεικονιστικό έλεγχο τοπικής σταδιοποίησης. Στην συνέχεια απασχόλησε και εξακολουθεί να απασχολεί ο ρόλος της συγκεκριμένης ακολουθίας στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών που υποβάλλονται σε μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας.

Στην πύελο και ιδιαίτερα στο ορθό η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης που έχει επικρατήσει είναι αυτή με τεχνική SE EPI (Spin Echo Echo Planar Imaging) σε εγκάρσιο επίπεδο με ελεύθερη αναπνοή του ασθενούς.

Σύμφωνα με τον Ichikawa και συν [61] η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης έχει επαρκή διαγνωστική ικανότητα, ευαισθησία 91% και ειδικότητα 100% για τον εντοπισμό του καρκίνου του ορθού. Η ευαισθησία μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, ανάλογα με την εμπειρία του διαγνώστη, έως και 95.6% όταν η ανάγνωση των εικόνων της ακολουθίας μοριακής διάχυσης συνδιαστεί με αυτές της συμβατικής ακολουθίας έμφασης T2 [62]. Στην διεθνή βιβλιογραφία

υπάρχουν πλέον μερικές μελέτες οι οποίες αναφέρονται σε μετρήσεις του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης του καρκίνου του ορθού [63,64]. Μία πολύ πρόσφατη, εκτός από αυτή της ομάδας μας, αναφέρεται στις τιμές του φυσιολογικού τοιχώματος του ορθού [65,66].

Η μέση τιμή ADC για τον καρκίνο του ορθού σύμφωνα με τον Nasu και συν [64] είναι $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και σύμφωνα με τον Hosonuma και συν [63] $1.194 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δύο μελέτες κάνουν χρήση διαφορετικών αριθμητικών τιμών και πλήθους τιμών b για την ποσοτική μελέτη της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης.

Ένα άλλο ερώτημα που απασχολεί τους διάφορους ερευνητές που ασχολούνται γενικά με την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης είναι το κατά πόσο η διαφορά στην κυτταροβρίθεια των ιστών μπορεί να συσχετίζεται με την ιστολογική σύσταση και την βιολογική επιθετικότητα του όγκου. Στον καρκίνο του ορθού δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της τιμής ADC και του βαθμού διαφοροποίησης σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα [64].

Ένα ερευνητικό πεδίο στο οποίο πιστεύεται ότι η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης μπορεί να προσφέρει είναι αυτό της αξιολόγησης της ανταπόκρισης των ασθενών που υποβάλλονται σε μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας.

Μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή, κατά κύριο λόγο σε χημειοθεραπευτικά σχήματα, κατά των διάφορων μορφών καρκίνου συνοδεύεται από αύξηση των τιμών ADC των όγκων πριν από οποιαδήποτε μετρήσιμη αλλαγή στις διαστάσεις του όγκου [67] με συμβατικές ακολουθίες ΜΣ. Η τιμή ADC ενδέχεται να παρουσιάσει παροδική μείωση τις πρώτες 24-48 ώρες από την αρχή της θεραπείας, εύρημα που αποδίδεται σε οξεία κυτταρική διόγκωση ή πιθανή μείωση του διάμεσου χώρου. Για τις ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο έχει παρατηρηθεί ότι αυτές με υψηλές τιμές ADC πρό θεραπείας εμφανίζουν μικρή ανταπόκριση γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πιο νεκρωτικοί όγκοι που παρουσιάζονται με υψηλές τιμές ADC είναι χημειοανθεκτικοί [68]. Όσο αφορά στον καρκίνο του ορθού έχει περιγραφεί σε μικρή ομάδα ασθενών (n=14) ότι καρκίνοι με χαμηλή τιμή ADC βάσης, πριν την έναρξη επαγωγικής θεραπείας, παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση [69] από αυτούς με αρχικά υψηλή τιμή ADC.

Η καταγραφή του σταδίου N είναι μια εξίσου σημαντική πληροφορία που απαιτείται από την απεικονιστική τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού με τον ΜΣ. Τόσο η παρουσία όσο και ο αριθμός των προσβεβλημένων από καρκίνο πυελικών λεμφαδένων τροποποιεί την πρόγνωση και το θεραπευτικό σχεδιασμό του ασθενούς. Ο χαρακτηρισμός των λεμφαδένων βασιζόμενος σε μορφολογικά κριτήρια, με κυρίαρχο αυτό του μεγέθους δεν έχει επιφέρει αξιόπιστα αποτελέσματα. Μόνο η απεικόνιση με χορήγηση ειδικής για τους λεμφαδένες παραμαγνητικής ουσίας με εξαιρετικά μικρά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIO) έχει επιφέρει ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας αρκετά υψηλά για κλινική λήψη αποφάσεων [16], η οποία όμως στην ουσία δεν είναι διαθέσιμη στην αγορά.

Η απεικόνιση των λεμφαδένων με την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και δυσκολίες. Περιορισμός της διάχυσης με χαμηλές τιμές ADC συναντάται τόσο σε κυτταρικές αλλαγές λόγω κακοήθειας, όσο και σε περιπτώσεις φλεγμονής και αντιδραστικής υπερπλασίας. Επιπρόσθετα οι μεταστατικοί λεμφαδένες μπορούν να μην είναι πλήρως διηθημένοι από τον καρκίνο. Άρα οι αναφερόμενοι ως θετικοί στην νόσο λεμφαδένες μπορούν να περιέχουν υγιείς περιοχές με υψηλές τιμές ADC και μεταστατικές περιοχές με χαμηλές τιμές ADC (μικρομεταστάσεις). Επιπλέον για την ταυτοποίηση τους απαιτείται χειρουργική αφαίρεση των πυελικών λεμφαδένων και ιστολογικός συσχετισμός, ο οποίος παρουσιάζει με την σειρά του δυσκολίες. Η εκτεταμένη χειρουργική αφαίρεση δεν ενδείκνυται στις περισσότερες περιπτώσεις, αφορά κυρίως την έξω λαγόνιο άλυσσο, και είναι μια επέμβαση με μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών.

Στην βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μια μελέτη μέχρι στιγμής σχετικά με τον ποσοτικό, με βάση την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης, χαρακτηρισμό των πυελικών λεμφαδένων στον ορθοκολικό καρκίνο [70]. Οι ερευνητές χρησιμοποιούν 2 τιμές b (0,800), η μέση τιμή που προκύπτει για τους μεταστατικούς λεμφαδένες είναι $1.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και για τους καλοήθεις $1.85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Με τιμή κατώφλι ADC την $1.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ προκύπτει ποσοστό ευαισθησίας 75.4 %, ποσοστό ειδικότητας 74.5 % με ειδικότητα 74.6%, μεγαλύτερη από αυτή του μεγέθους.

Σκοπός μελέτης

Σκοπός του δεύτερου τμήματος της κλινικής μελέτης ήταν η εισαγωγή της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης με ελεύθερη αναπνοή για την καλύτερη ανάδειξη του καρκίνου του ορθού και την διαφοροποίησή του από το μή διηθημένο εντερικό τοίχωμα. Στην συνέχεια διερευνήθηκε η δυνατότητα διαχωρισμού των ιστολογικών βαθμών διαφοροποίησης του καρκίνου του ορθού με βάση τις τιμές ADC. Επιπλέον μελετήθηκε η τυχόν μεταβολή (α) της τιμής ADC του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας και (β) του αριθμού των μεσοορθικών λεμφαδένων στην ακολουθία έμφασης T2 και στην ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης. Τέλος έγινε συσχετισμός των μετρήσεων (α) και (β) με το παθολογοανατομικό πόρισμα.

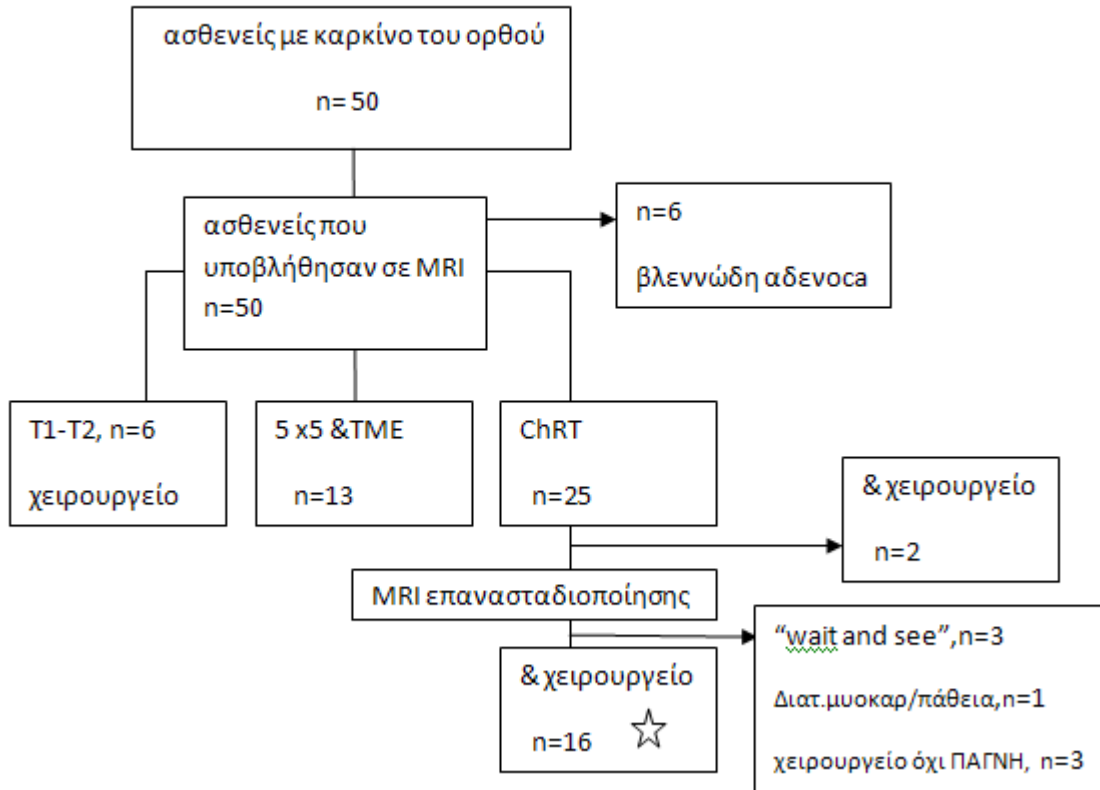
Ασθενείς και μέθοδος

Συνολικά εξετάστηκαν 50 ασθενείς, 20 γυναίκες και 30 άνδρες, με ηλικιακό εύρος 41-82 έτη (μέση ηλικία= 65 έτη), οι οποίοι προσήλθαν στην μονάδα ΜΣ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου για τοπική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού με εξέταση ΜΣ. Η ομάδα μελέτης συμπεριέλαβε ασθενείς με γνωστό καρκίνο του ορθού από βιοψίες που αποκτήθηκαν κατά τον ενδοσκοπικό έλεγχο. Η μέγιστη έκταση του ογκού όπως μετρήθηκε στις οβελιαίες και στις εγκάρσιες εικόνες της ακολουθίας έμφασης T2 ήταν 2.8 έως 10 εκατοστά. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής που διέτρεχαν με βάση τα ευρήματα των μορφολογικών (συμβατικών) ακολουθιών ΜΣ του πρωτοκόλλου απεικόνισης του ορθού (T στάδιο, περιμετρικό όριο εκτομήσστις εικόνες ακολουθίας υψηλής ευκρίνειας έμφασης T2). Ασθενείς με απεικονιστικό στάδιο T1 –T2 και ευρύ περιμετρικό όριο εκτομής υποβλήθησαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού άμεσα (n=6). Δεκατρείς (13) ασθενείς λόγω παρουσίας μεσοορθικών λεμφαδένων και περιμετρικού ορίου εκτομής έως και 2 χιλιοστά από την μεσοορθική περιτονία αποφασίστηκε να υποβληθούν σε βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας 5 Gy επί 5 ημέρες. Εικοσιπέντε (25) ασθενείς με απεικονιστικό στάδιο T4 ή T3 με επηρεασμένο όριο εκτομής υποβλήθησαν σε μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας (5040 cGy & Xeloda). Είκοσι τρείς ασθενείς από την τελευταία ομάδα απεικονίστηκαν και 6-8

εβδομάδες μετά το πέρας της επαγωγικής θεραπείας, πριν το χειρουργείο, με εξέταση ΜΣ. Σε 16 από αυτούς πραγματοποιήθηκε το χειρουργείο στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου και ήταν διαθέσιμο το παθολογοανατομικό πόρισμα.

Οι λόγοι που δεν πραγματοποιήθηκε το χειρουργείο ήταν οι ακόλουθοι: α) αδυναμία λόγω διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας (n=1), β) μετά από επιθυμία του ασθενούς-συγγενικού περιβάλλοντος λόγω μη εντόπισης νόσου στην εξέταση επανελέγχου (απεικονιστική ανταπόκριση) και προχωρημένης ηλικίας ασθενούς όπου υιοθετήθηκε η μέθοδος “wait and see”, n=3 και γ) λόγω αλλαγής κλινικού ιατρού-νοσοκομείου. Η κατανομή των ασθενών καταγράφεται στο Διάγραμμα 8. Ως εκ τούτου σε 16 ασθενείς μπόρεσαν να πραγματοποιηθούν συγκριτικές μελέτες που αφορούσαν τον ίδιο ασθενή πριν και μετά το πέρας της επαγωγικής θεραπείας. Σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση επιβεβαιώθηκε ο ιστολογικός τύπος.

Διάγραμμα 8:



Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν στο σύστημα απεικόνισης ΜΣ έντασης 1.5 T (Sonata Vision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, το οποίο διαθέτει σύστημα βαθμίδων υψηλής απόδοσης, ισχύς βαθμίδων 40 mT/m και ρυθμός ανόδου 200 mT/m/ms, με χρήση δύο επιφανειακών πηνίων σώματος συνέργειας φάσεων τεσσάρων στοιχείων και ένα επιφανειακό πηνίο σπονδυλικής στήλης συνέργειας φάσεων έξι στοιχείων. Η ακολουθία SS SE EPI (Single shot Spin echo Echo planar imaging) εφαρμόστηκε σε εγκάρσιο επίπεδο, με προσανατολισμό ίδιο με αυτό της ακολουθίας έμφασης T2 για την απεικόνιση του ορθού («αληθινές» εγκάρσιες), με τέσσερις τιμές b (0,50,500,1000 s/mm²).

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκε η χαμηλότερη και η υψηλότερη τιμή ADC του πρωτοπαθούς όγκου τοποθετώντας τουλάχιστον 5 διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος (ROI's των 0.3-0.5 cm²) σε ολόκληρη την μάζα του όγκου. Από αυτές υπολογίστηκε η μέση τιμή ADC του πρωτοπαθούς όγκου. Στην συνέχεια σε 26 ασθενείς καταγράφηκε η χαμηλότερη τιμή ADC του φυσιολογικού τοιχώματος του ορθού. Το φυσιολογικό τοίχωμα μετρήθηκε σε απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστό από το κεφαλικότερο σημείο της βλάβης. Οι μετρήσεις έλαβαν χώρα στους παραμετρικούς χάρτες που προέκυψαν από το ενσωματωμένο λογισμικό του συστήματος απεικόνισης ΜΣ του τμήματος.

Στους 16 ασθενείς που επαναεξετάσθηκαν με ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης μετρήθηκε η χαμηλότερη τιμή ADC του όγκου και υπολογίστηκε το ποσοστό μεταβολής της τιμής ADC (%) τους από τον τύπο: ((τιμή ADC επανασταδιοποίησης –τιμή ADC βάσης)/τιμή ADC βάσης) X 100. Στην συνέχεια καταγράφηκε ο αριθμός των λεμφαδένων που αναγνωρίστηκαν σε όλους τους ασθενείς αποκλειστικά στο μεσοορθό τόσο στις εικόνες έμφασης T2 όσο και στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προέκυψαν με χρήση της υψηλότερης τιμής b (1000 s/mm²). Στους 16 ασθενείς που επαναεξετάσθηκαν μετά το πέρας της επαγωγικής θεραπείας, πριν το χειρουργείο, η καταγραφή έγινε και στις δύο εξετάσεις. Επιπλέον έγινε σύγκριση του αριθμού των λεμφαδένων με υψηλό σήμα στις εικόνες που προέκυψαν με την υψηλότερη τιμή b και του αριθμού των θετικών λεμφαδένων σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα. Για αυτό τον σκοπό χρησιμοποιήθηκαν οι εξετάσεις και των 36 ασθενών που έγιναν πιο κοντά χρονικά στο χειρουργείο, δηλαδή στους 16 που επανεξετάσθηκαν η σύγκριση έγινε με την δεύτερη εξέταση (επανάλεγχος).

Στατιστική ανάλυση

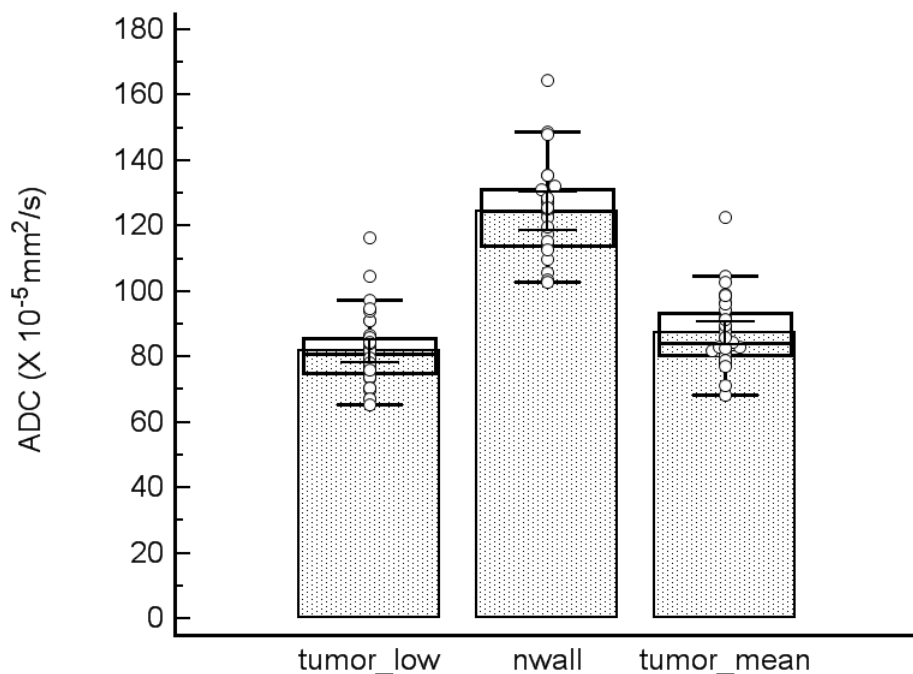
Για την ανάδειξη της στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές μεταξύ των τιμών ADC του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού και του φυσιολογικού τοιχώματος του ορθού αντίστοιχα χρησιμοποιήθηκε στατιστική δοκιμασία student paired t-test με κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας: $p < 0.05$). Η ίδια στατιστική διαδικασία εφαρμόστηκε για την διερεύνηση της μεταβολής της τιμής ADC πριν και μετά την επαγωγική θεραπεία, ενώ για την διερεύνηση της πιθανότητας μεταβολής μεταξύ των διαφορετικών βαθμών διαφοροποίησης των καρκίνου του ορθού σύμφωνα με τις τιμές ADC χρησιμοποιήθηκε η στατιστική Student t-test. Για την διερεύνηση της συμφωνίας του αριθμού των λεμφαδένων που αναγνωρίστηκαν σε κάθε ασθενή στις ακολουθίες έμφασης T2, στις ακολουθίες έμφασης μοριακής διάχυσης και στο παθολογοανατομικό πόρισμα πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση συμφωνίας συντελεστών συσχέτισης (concordance correlation coefficient).

Αποτελέσματα

Σε τριανταέξι (36) ασθενείς αναγνωρίστηκε χωροκατακτητική εξεργασία στο ορθό η οποία παρουσίαζε ενδιάμεση ένταση σήματος στις εικόνες έμφασης T2, υψηλό σήμα στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προέκυψαν με την μεγαλύτερη τιμή b και χαμηλής έντασης σήμα στον αντίστοιχο παραμετρικό χάρτη ADC. Οι ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένο βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα του ορθού (n=6) παρουσίασαν στην πλειονότητα τους καταστολή του σήματος τους στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προέκυψαν με την μεγαλύτερη τιμή b και υψηλής έντασης σήμα στον αντίστοιχο παραμετρικό χάρτη ADC με μέση τιμή ADC : $(179 \times 10^{-5} \pm 52) \text{ mm}^2/\text{s}$. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν συμπεριλήφθησαν στην στατιστική ανάλυση για να αποφευχθεί η στατιστική πόλωση των αποτελεσμάτων αφού εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές ADC από τα μη βλεννώδη αδενοκαρκινώματα. Τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα παρουσιάζουν παθολογική αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία έμφασης T2. Η μέση χαμηλή τιμή του καρκίνου του ορθού στους 36 ασθενείς ήταν $81.7 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($65.5 - 116.3 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$), ενώ η μέση τιμή που προέκυψε από τις

χαμηλότερες και υψηλότερες τιμές του καρκίνου ήταν $87.3 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($68.4 - 122.7 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$). Η χαμηλή μέση τιμή του φυσιολογικού τοιχώματος του ορθού στους 26 ασθενείς ήταν $124.4 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($102.9 - 164.7 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$) (Διάγραμμα 9). Η στατιστική ανάλυση paired t – test ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τόσο των χαμηλών όσο και των μέσων τιμών ADC του πρωτοπαθούς όγκου και του φυσιολογικού τοιχώματος ($p < 0.0001$).

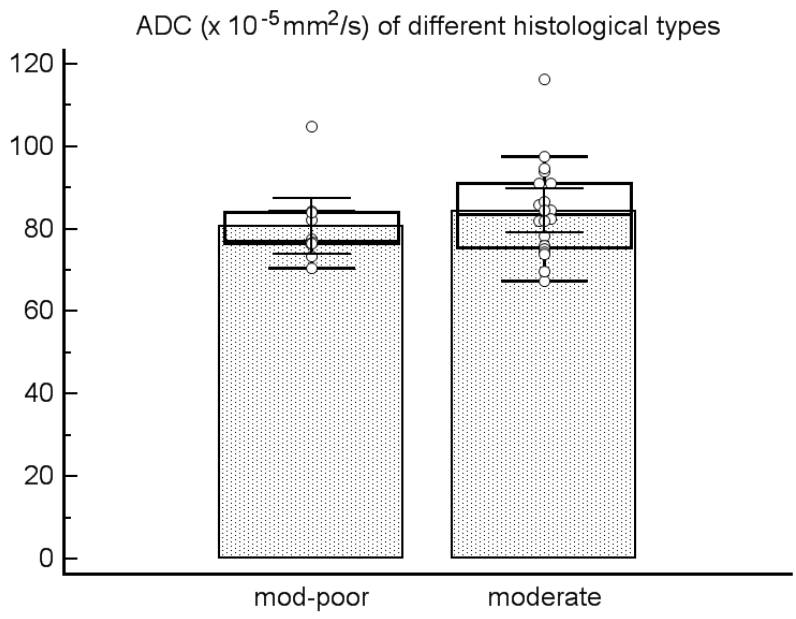
Διάγραμμα 9:



Από τους 36 ασθενείς, οι τρεις σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα είχαν πλήρη ανταπόκριση στην επαγωγική θεραπεία και δεν μπόρεσε να ταυτοποιηθεί ο βαθμός διαφοροποίησης του πρωτοπαθούς καρκίνου. Από τους υπόλοιπους 33 ασθενείς, οι 20 είχαν καρκίνο μέσης διαφοροποίησης, 10 είχαν μέσης προς χαμηλής διαφοροποίησης, 2 χαμηλής και ένας ασθενής καλής προς μέσης. Οι ασθενείς με μέση διαφοροποίηση είχαν μέση χαμηλή τιμή ADC $84.4 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ ενώ οι ασθενείς με μέση προς χαμηλή διαφοροποίηση 80.6×10^{-5}

mm²/s. Δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μεγαλύτερων ομάδων ασθενών της ομάδας, δηλαδή της μέσης και της μέσης προς χαμηλής διαφοροποίησης, (p=0.3756)(Διάγραμμα 10).

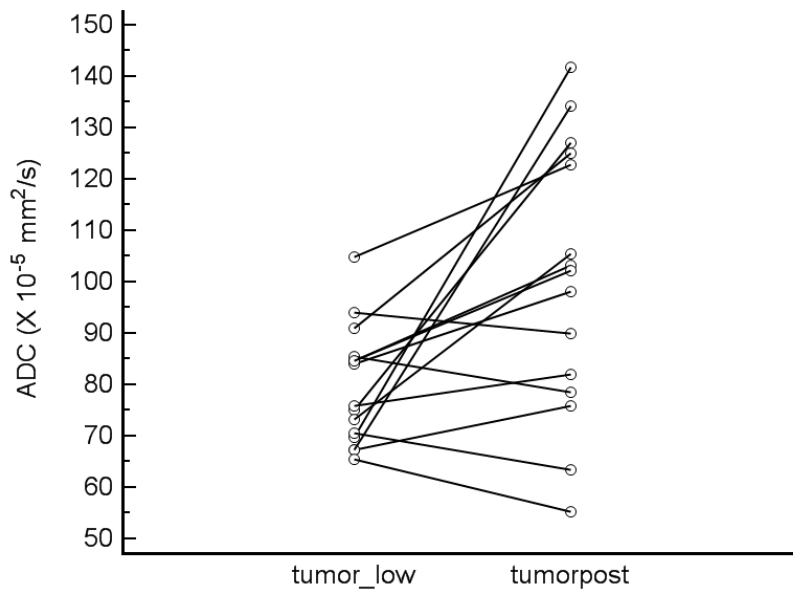
Διάγραμμα 10:



Μια ασθενής από τους 16 ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε εξέταση ΜΣ πριν και μετά το πέρας της επαγωγικής θεραπείας παρουσίασε απεικονιστική ανταπόκριση στην εξέταση ΜΣ πρό του χειρουργείου και ως εκ τούτου δεν κατέστη δυνατή η μέτρηση του ADC στην εξέταση επανασταδιοποίησης. Τα απεικονιστικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από το παθολογοανατομικό πόρισμα (πλήρης ανταπόκριση). Η τιμή ADC βάσης του συγκεκριμένου αδενοκαρκινώματος ήταν 82.1 X 10⁻⁵ mm²/s. Ως εκ τούτου έγινε συγκριτική μελέτη των τιμών ADC πριν και μετά την επαγωγική θεραπεία σε 15 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού.

Στην ομάδα των 15 ασθενών σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα προέκυψαν τρεις ακόμη ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση στην επαγωγική θεραπεία στους οποίους όμως η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης δεν ήταν σε θέση να το επιβεβαιώσει. Και στους τρεις αναγνωρίστηκαν περιοχές με περιορισμό της διάχυσης στις εικόνες επανασταδιοποίησης. Από την μελέτη αυτή προέκυψαν 15 ασθενείς με χαμηλότερες τιμές ADC εύρους 65 – 116 $\times 10^{-5}$ mm^2/s και μέση τιμή 81.7 $\times 10^{-5}$ mm^2/s πριν την επαγωγική θεραπεία και χαμηλότερες τιμές ADC επανασταδιοποίησης εύρους 55.3- 141.8 $\times 10^{-5}$ mm^2/s και μέση τιμή 100.4 $\times 10^{-5}$ mm^2/s τεκμηριώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.0082$)(Διάγραμμα 11).

Διάγραμμα 11:



Όπως αναγνωρίζεται και από το διάγραμμα 11 και επιβεβαιώνεται από τον υπολογισμό του ποσοστού μεταβολής της τιμής ADC (%) (Πίνακας 7) το 33% των ασθενών δεν παρουσίασαν ουσιαστική αλλαγή στην τιμή ADC του πρωτοπαθούς όγκου πριν και μετά την επαγωγική

θεραπεία, ενώ δύο από αυτούς σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα είχαν σαφή ανταπόκριση στην θεραπεία.

Πίνακας 7: Ποσοστό μεταβολής ADC (%), αριθμός μεσοορθικών λεμφαδένων με περιορισμό διάχυσης στην εξέταση επανασταδιοποίησης και αριθμός μεταστατικών λεμφαδένων σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επαγωγική θεραπεία

#	ποσοστό μεταβολής ADC (%)	αριθμός + λεμφαδένων DWI	αριθμός + λεμφαδένων παθ/μικό πόρισμα
1	100	6	2
2	17	0	0
3	69	0	0
4	22	3	2
5	37	1	0
6	44	1	1
7	17	5	2
8	13	1	1
9	χωρίς αλλαγή	0	0
10	χωρίς αλλαγή	1	0
11	10 μείωση	3	0
12	χωρίς αλλαγή	0	0
13	99	0	0
14	χωρίς αλλαγή	6	5
15	20	2	2

Στους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε επαγωγική θεραπεία και χειρουργήθηκαν είτε άμεσα είτε μετά από βραχύ σχήμα ακτινοβολίας ο αριθμός των μεσοορθικών λεμφαδένων που αναγνωρίστηκαν στην ακολουθία έμφασης T2 ήταν παραπλήσιος του αριθμού των λεμφαδένων που παρουσίασαν περιορισμό της διάχυσης (Πίνακας 8), τιμή δείκτη συμφωνίας συντελεστών συσχέτισης (concordance correlation coefficient) 0.89 (Διάγραμμα 12). Η τιμή όμως του δείκτη συμφωνίας συντελεστών συσχέτισης (concordance correlation coefficient)

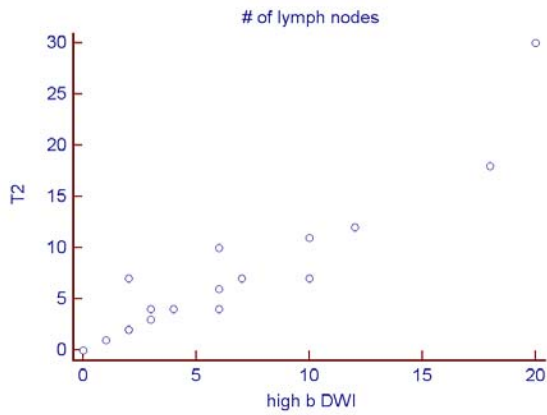
μεταξύ του αριθμού των μεσοορθικών λεμφαδένων με περιορισμό διάχυσης και του αριθμού θετικών λεμφαδένων στο παθολογοανατομικό πόρισμα ήταν -0.0275 , ενδεικτικό ασυμφωνίας (Διάγραμμα 13).

Στους 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαγωγική θεραπεία (Πίνακας 7), η τιμή δείκτη συμφωνίας συντελεστών συσχέτισης (CCC) του αριθμού των μεσοορθικών λεμφαδένων που αναγνωρίστηκαν στην ακολουθία έμφασης T2 και του αριθμού των λεμφαδένων που παρουσίασαν περιορισμό της διάχυσης έδειξε μέτρια συμφωνία, 0.7704 . Η τιμή του δείκτη συμφωνίας συντελεστών συσχέτισης (CCC) μεταξύ του αριθμού των μεσοορθικών λεμφαδένων με περιορισμό διάχυσης και του αριθμού θετικών λεμφαδένων στο παθολογοανατομικό πόρισμα ήταν 0.6481 , επίσης ενδεικτικό μέτριας συμφωνίας (Διάγραμμα 14).

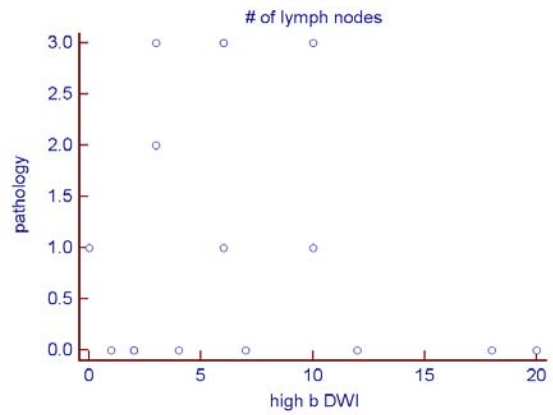
Πίνακας 8: Αριθμός μεσοορθικών λεμφαδένων στις εικόνες έμφασης T2, στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προέκυψαν με την υψηλότερη τιμή b και στο παθολογοανατομικό πόρισμα των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε επαγωγική θεραπεία

#	T2	high b DWI	Pathology
1	4	3	3
2	4	4	0
3	10	6	1
4	7	2	0
5	18	18	0
6	>30	20	0
7	12	12	0
8	7	7	0
9	2	2	0
10	0	0	1
11	3	3	2
12	6	6	3
13	4	6	3
14	11	10	3
15	7	10	1
16	1	1	0
17	2	2	0

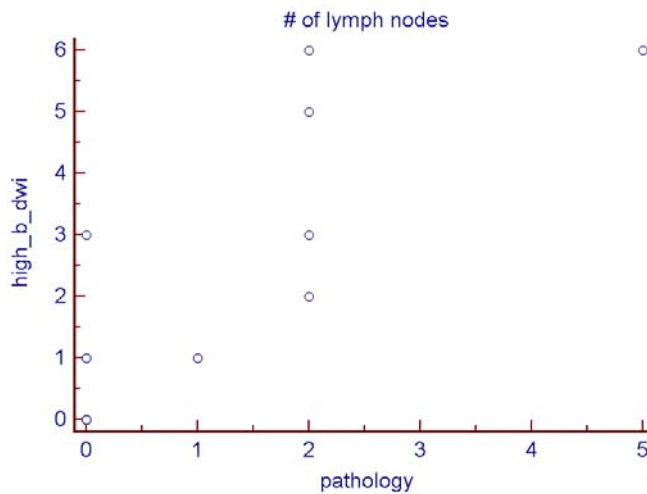
Διάγραμμα 12:



Διάγραμμα 13:



Διάγραμμα 14: Συμφωνία αριθμού μεσοορθικών λεμφαδένων στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προέκυψαν με την υψηλότερη τιμή b και στο παθολογοανατομικό πόρισμα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επαγωγική θεραπεία



ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης απεικονίζει την τυχαία κίνηση των μορίων του νερού στο σώμα. Στους ιστούς με έντονη κυτταροβρίθεια και ανέπαφες μεμβράνες, όπως ο καρκινικός ιστός, η κίνηση των μορίων του νερού περιορίζεται. Αυτό θεωρητικά δεν ισχύει για τον ιστό από τον οποίο προέρχεται η βλάβη, στην περίπτωση μας το τοίχωμα του ορθού, και έτσι ανέκυψε η υπόθεση ότι η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη ανίχνευση του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού. Η έρευνα αυτή απέδειξε ότι με βάση τα ποσοτικά χαρακτηριστικά της (μετρούμενη τιμή ADC) η συγκεκριμένη ακολουθία μπορεί να διαχωρίσει το ανέπαφο εντερικό τοίχωμα, που εμφανίζεται με υψηλότερη τιμή ADC, από το τοίχωμα του ορθού που είναι προσβεβλημένο από τον καρκίνο, υποστηρίζοντας την αρχική υπόθεση.

Οι εικόνες της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης μπορούν να αποκτηθούν σχετικά γρήγορα, δεν απαιτείται η χορήγηση ενισχυτικής παραμαγνητικής ουσίας και η ακολουθία μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί στο συμβατικό απεικονιστικό πρωτόκολλο για τον καρκίνο του ορθού. Οι μελέτες που αναφέρονται σε ποσοτικές μετρήσεις ADC του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού είναι λιγιστές.

Οι τιμές ADC που προέκυψαν από την συγκεκριμένη μελέτη για τον καρκίνο του ορθού, μέση χαμηλή τιμή ADC : $0.817 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, είναι πιο χαμηλές από αυτές της βιβλιογραφίας. Μέση τιμή ADC για τον καρκίνο του ορθού σύμφωνα με τον Hosonuma και συν [63] είναι η $1.194 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ενώ σύμφωνα με τον Nasu και συν [64] είναι η $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Η διαφορά οφείλεται στην χρήση διαφορετικών αριθμητικών τιμών και πλήθους τιμών b από τους ερευνητές, δύο τιμές b έναντι 4 στην μελέτη μας, για την ποσοτική μελέτη της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης και στο γεγονός ότι συμπεριέλαβαν και τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα στην στατιστική ανάλυση.

Στον καρκίνο του ορθού δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της τιμής ADC και του βαθμού διαφοροποίησης σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα [63], γεγονός που επιβεβαίωσε

και η παρούσα μελέτη στο βαθμό που ήταν δυνατό, καθότι η ομάδα των ασθενών παρουσίασε στην πλειονότητα της καρκίνους με μέση προς χαμηλή και μέση διαφοροποίηση.

Βασιζόμενοι στο γεγονός ότι οι πιθανές αλλαγές στην τιμή ADC του καρκίνου μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στο θεραπευτικό σχήμα, ελέγχθηκε σε 16 ασθενείς η αλλαγή της τιμής ADC του καρκίνου του ορθού πριν και μετά την επαγωγική θεραπεία. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που έχουν προσπαθήσει να εκτιμήσουν την ανταπόκριση του καρκίνου του ορθού στην χημειοακτινοθεραπεία (ChRT) χρησιμοποιώντας τα ποσοτικά χαρακτηριστικά της ακολουθίας μοριακής διάχυσης [69,71,72]. Οι μελέτες των Kremser και συν [71] και Hein και συν [72] προέρχονται από το ίδιο κέντρο κάνουν χρήση τριών τιμών b, με μεγαλύτερη την 1100 s/mm², αναφέρουν μείωση των τιμών ADC κατά την 2^η 3^η και 4^η εβδομάδα ChRT λόγω ανάπτυξης κυτταροτοξικού οιδήματος και ίνωσης.

Η παρούσα μελέτη εστίασε στην μελέτη των τιμών 6 εβδομάδες μετά την επαγωγική θεραπεία, λίγες μέρες πριν το χειρουργείο. Η μελέτη των Dzik-Jurasz και συν [69] έδειξε ότι οι ασθενείς με καλή ανταπόκριση παρουσίασαν αύξηση της τιμής ADC του καρκίνου μετά την ChRT, δηλώνοντας ότι για να μιλήσει κάποιος για ανταπόκριση πρέπει να έχουμε αύξηση της τιμής ADC. Στην παρούσα μελέτη ενώ υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών ADC πριν και μετά την επαγωγική θεραπεία, με μέση τιμή ADC του πρωτοπαθούς καρκίνου μετά μεγαλύτερη από πριν, 33% των ασθενών δεν παρουσίασαν ουσιαστική αλλαγή στην τιμή ADC του πρωτοπαθούς όγκου πριν και μετά την επαγωγική θεραπεία, ενώ δύο από αυτούς σύμφωνα με το παθολογοανατομικό πόρισμα είχαν σαφή ανταπόκριση στην θεραπεία.

Από την μελέτη του αριθμού των μεσοορθικών λεμφαδένων στην ακολουθία έμφασης T2, στην ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης και το παθολογοανατομικό πόρισμα προέκυψαν τα εξής : Οι δυο ακολουθίες έχουν καλή, όχι όμως απόλυτη, συμφωνία ανάδειξης όλων των μεσοορθικών λεμφαδένων, είτε διηθημένων από την νόσο είτε αντιδραστικών. Η ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης παρουσιάζει μάλιστα καλύτερη ανιχνευσιμότητα των μεσοορθικών λεμφαδένων. Από την συσχέτιση με το παθολογοανατομικό πόρισμα αποδεικνύεται ότι οι μεσοορθικοί λεμφαδένες που παρουσιάζουν περιορισμό της διάχυσης

δεν είναι πάντα μεταστατικοί. Οι λεμφαδένες που λάμπουν δηλαδή στις εικόνες έμφασης μοριακής διάχυσης που προκύπτουν με την υψηλότερη τιμή b δεν είναι πάντα μεταστατικοί.

Η καλύτερη συμφωνία που προέκυψε μεταξύ της ακολουθίας έμφασης μοριακής διάχυσης και του παθολογοανατομικού πορίσματος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαγωγική θεραπεία από ότι σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο σε μικρό χρονικό διάστημα οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι η πλειονότητα της δεύτερης ομάδας υποβλήθηκε σε βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας το οποίο έχει επίπτωση στον αριθμό των μεσοορθικών λεμφαδένων.

Μελλοντική κατεύθυνση αποτελεί η απεικόνιση των ασθενών που υποβάλλονται σε βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας πριν και μετά από αυτό με ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης για την παραπάνω τεκμηρίωση. Στην παρούσα μελέτη δεν ήταν δυνατός ο διαχωρισμός μεταξύ μεταστατικών και μη λεμφαδένων σύμφωνα με την τιμή ADC λόγω της μεγάλης επικάλυψης των τιμών των λεμφαδένων στο σύνολό τους.

Οφείλει να αναφερθεί το γεγονός ότι δεν ήταν εφικτός ο συσχετισμός των λεμφαδένων που αναγνωρίστηκαν απεικονιστικά με το παθολογοανατομικό παρασκεύασμα στην παρούσα φάση, κάτι που αποτελεί κύριο μελλοντικό μέλημα.

Μελλοντική κατεύθυνση αποτελεί και η χρήση ειδικής για τους λεμφαδένες παραμαγνητικής κατασταλτικής ουσίας με εξαιρετικά μικρά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου (USPIO) σε συνδυασμό με την ακολουθία έμφασης μοριακής διάχυσης για την ανάδειξη πιθανών μικρομεταστάσεων στους λεμφαδένες.

Βιβλιογραφία

1. GLOBOCAN (2002). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer European Network of Cancer Registries. <http://www-dep.iarc.fr> Accessed in 19/10/2009
2. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats> Accessed in 19/4/2010
3. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 2007 Feb; 22(2):183-9.
4. Pahlman L. Neoadjuvant and adjuvant radio- and radio-chemotherapy of rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2000,15:1-8,review
5. Wibe A, Rendedal P, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *BJS* 2002,89,327-334
6. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999
7. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-1482
8. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005 Aug 20;23(24):5644-50
9. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I et al. Preoperative radiotherapy combined with totalmesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*,2001;345:638-46
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study Group Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40
11. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004; 232(2): 335-46

12. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):254-65
13. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357(9255): 497-504
14. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observation study. *BMJ* 2006; 333;779
15. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Kessels AG, Beets GL. Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: preoperative assessment with MR imaging. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jul;34(7):776-81
16. Will O, Purkayasthas S, Chan C et al. Diagnostic precision of nanoparticle –enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta analysis. *Lancet Oncol*. 2005; 7: 52-60
17. Brown G. Staging rectal cancer: endoscopic ultrasound and pelvic MRI *Cancer Imaging*. 2008 Oct 4;8 Suppl A:S43-5
18. Vogl T, Pegios W, Mack M et al. Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR Imaging. *AJR*. 1997;168:1427-1434
19. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging- a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 232 (3):773-83
20. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, et al. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology*. 2005 Jan;234(1):179-88
21. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high spatial resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-7
22. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004;52(1):78-83

23. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Baldarelli M, De Sanctis A, Lezoche G. Long term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg.* 2005;92 (12):1546-52
24. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2006 Sep;8 Suppl 3:21-4
25. Huh JW, Park YA, Jung EJ, Lee KY, Sohn SK. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg.* 2008 Jul; 207(1):7-12
26. Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology.* 2008 Feb;246(2):454-62
27. Lahaye M, Beets G, Engelen S, et al. MRI for restaging after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. Part II: What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology.* 2009 Jul;252(1):81-91
28. Vliegen RF, Beets-Tan RG, Vanhauten B, et al. Can an FDG-PET/CT Predict Tumor Clearance of the Mesorectal Fascia after Preoperative Chemoradiation of Locally Advanced Rectal Cancer? *Strahlenther Onkol.* 2008 Sep; 184(9):457-464
29. Capirci C, Rampin L, Erba P et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1583-1593
30. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7:1-30
31. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45:169-184
32. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI- a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(4):220-233
33. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR Imaging of the liver. *Radiology* 2010; 254(1):47-66.
34. Nicholson C, Phillips JM. Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol* 1981;321:225-257

35. Szafer A, Zhong J, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted imaging intissues:theoretical models.NMR Biomed 1995;8:289-296
36. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am J Roentgenol 2007;188:1622-1635
37. Stejskal EO,Tanner JE.Spin diffusion measurements: spin echo in the presence of a time dependent field gradient.J Chem Phys 1965;42:288-292
38. Qayyum A. Diffusion –weighted imaging in the abdomen and pelvis: Concepts and applications.Radiographics 2009;29(6):1797-810
39. Taouli B, Sandberg A, Stemmer A, et al.Diffusion-weighted imaging of the liver: comparison of navigator triggered and breathhold acquisitions. J Magn Reson Imaging 2009;30:561-568
40. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. Magn Reson Med Sci 2007;6:2
41. De Bazelaire CM,Duhamel GD, Rofsky NM,Alsop DC.MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T:preliminary results.Radiology 2004;230:652-659
42. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion- weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. Neoplasia 2009;11(2):102-25
43. Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, et al. ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. AJR Am J Roentgenol 2006;187(6):1521-30
44. Tofts PS, Lloyd D, Clark CA, Barker GJ, Parker GJM, McConville P, Baldock C, Pope JM. Test liquids for quantitative MRI measurements of self-diffusion coefficient in vivo. Magnetic Resonance in Medicine 2000; 43:368-374.
45. Laubach HJ, Jakob PM, Loevblad KO, Baird AE, Bovo MP, Edelman RR, Warach S. A phantom for diffusion-weighted imaging of acute stroke. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1998; 8:1349-1354.
46. Walker P, Lerski RA, Mathur-De Vré R, Binet J, Yane F. Preparation of agarose gels as reference substances for NMR relaxation time measurement. EEC Concerted Action Program. Magnetic Resonance Imaging, 6(2):215-222, (1988).
47. Graumann R, Oppelt A, Stetter E. Multiple-Spin-Echo Imaging with a 2D Fourier Method, Magn. Reson. Med. 1984; 3:707-721.

48. Bevington PR. Data reduction and error analysis for the physical sciences. New York: McGraw-Hill 1969; 69-77, 102-110
49. Henkelman RM. Measurements of signal intensities in the presence of noise in MR images. Medical Physics 1985; 12(2): 232-233.
50. Gudbjartsson H, Patz S. The Rician distribution of noisy MRI data. Magnetic Resonance in Medicine 1995; 34:910-914.
51. Henkelman RM. Erratum: Measurements of signal intensities in the presence of noise in MR images. Medical Physics 1986; 13(4): 544.
52. Constantinides CD, Atalar E, McVeigh ER. Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays. Magnetic Resonance in Medicine 1997; 38:852-857.
53. Bruegel M, Gaa J, Waldt S, et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo planar MRI and five T2 weighted turbo spin echo sequences. AJR Am J Roentgenol 2008; 191:1421-1429
54. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic metastases: diffusion weighted sensitivity encoding versus SPIO-enhanced MR Imaging. Radiology 2006; 239:122-130
55. Naganawa S, Sato C, Nakamura T, et al. Diffusion Weighted images of the liver: comparison of tumor detection before and after contrast enhancement with superparamagnetic iron oxide. J Magn Reson Imaging 2005; 21:836-840
56. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion weighted single shot echoplanar MR imaging for liver disease. AJR Am J Roentgenol 1999; 173:393-398
57. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single shot echo planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. Radiology 2003; 226:71-78
58. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanis A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. Eur Radiol 2008; 18:486-492

59. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion weighted MR imaging: comparison with standard breath hold T2 weighted imaging. *Radiology* 2008;246:812-822
60. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparisons with the normal uterine cervix. *Eur Radiol* 2005;15(1):71-78
61. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, et al. High b value diffusion weighted MRI in colorectal cancer. *AJR* 2006;187:181-184
62. Rao S-X, Zeng M-S, Chen C-Z, et al. The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2 weighted imaging for rectal cancer detection. *EJR* 2008;65:299-303
63. Hosonuma T, Tozaki M, Ichiba N, et al. Clinical usefulness of diffusion weighted imaging using low and high b –values to detect rectal cancer. *Magn Reson Med Sci*.2006;5(4):173-7
64. Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N. Diffusion weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity encoding technique. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(10):620-6
65. Soyer P, Lagadec M, Sirol M, et al. Free breathing diffusion weighted single shot echo planar MR imaging using parallel imaging (GRAPPA 2) and high b value for the detection of primary rectal adenocarcinoma. *Cancer Imaging* 2010;10:32-39
66. Gourtsoyianni S, Yarmenitis S, Papanikolaou N, Taflampas P, Christodoulakis M, Tzardi M, Tsiftsis D, Gourtsoyiannis N. Diffusion weighted imaging of the rectum: Comparison of ADC measurements of rectal tumor with those of normal rectal wall using two different diffusion sequences. *Annals of Oncology* 2008;19(Supplement 1):i10-i25
67. Sharma U, Danishad KK, Seenu V, Jaganathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed* 2009;22:104-113
68. Koh DM, Scurr E, Collins D et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J R oentgenol* 2007;188:1001-1008

69. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *The Lancet* 2002;360:307-8
70. Yasui O, Sato M, Kamada A. Diffusion-weighted imaging in the detection of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2009 Jul;218(3):177-83
71. Kremser C, Judmaier W, Hein P, Griebel J, Lukas P, de Vries A. Preliminary results on the influence of chemoradiation on apparent diffusion coefficients of primary rectal carcinoma measured by magnetic resonance imaging. *Strahlenther Onkol*. 2003;179(9):641-9
72. Hein P, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *EJR* 2003 (45):214-222

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΟΦΙΑ ΓΚΟΥΡΤΣΟΓΙΑΝΝΗ

Διεύθυνση: ΕΙΡΗΝΗΣ 65-65, ΑΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, 15341, ΑΘΗΝΑ

Τηλ 2106010241-6945877335

e-mail: sgty76@gmail.com

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **Πτυχίο Ιατρικής**, 23 Ιουνίου 2001, Βαθμός πτυχίου Λίαν Καλώς (3,64/5), Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πέτς, Αγγλόφωνο Πρόγραμμα, Πέτς Ουγγαρίας.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **Εκπαίδευση στο Τμήμα Αξονικού Τομογράφου** του Νοσοκομείου Beth Israel Deakness Medical Center, Harvard Medical School, Boston, από 7 Νοεμβρίου 2005 έως 6 Ιανουαρίου 2006.
- **Εκπαίδευση στην Ογκολογική Απεικόνιση με υποτροφία του Ευρωπαϊκού Σχολείου Ακτινολογίας** στο Νοσοκομείο St. Bartholomew, Barts and the London NHS, από 24 Σεπτεμβρίου 2008 έως 24 Δεκεμβρίου 2008.
- **Εκπαίδευση στο Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου** του Νοσοκομείου Memorial Sloan- Kettering Cancer Center, New York, από 1^η Ιανουαρίου 2010 έως 31 Μαρτίου 2010 .
- **Εκπαίδευση στο Τμήμα Αξονικού Τομογράφου** του Νοσοκομείου Beth Israel Deakness Medical Center, Harvard Medical School, Boston, από 1 Ιανουαρίου 2010 έως 31 Δεκεμβρίου 2010 (Research Fellowship).

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ- ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

- Τρίμηνη Υποχρεωτική Εκπαίδευση στην Παθολογία, Καρδιολογία, Γενική Χειρουργική, από 25 Σεπτεμβρίου 2002 έως 24 Δεκεμβρίου 2002, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Άμφισσας, Φωκίδα
- Αγροτική Ιατρός, από 30 Δεκεμβρίου 2002 έως 23 Ιουλίου 2003, Περιφερικό Ιατρείο Χρισσού, Φωκίδα
- Ειδίκευση στην Ακτινολογία, από 1 Μαΐου 2004 έως 31 Οκτωβρίου 2005, Ινστιτούτο Κλινικής Ακτινολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Μονάχου, Γερμανία
- Ειδίκευση στην Ακτινολογία, από 12 Ιανουαρίου 2006 έως 23 Οκτωβρίου 2009, Τμήμα Ακτινοδιαγνωστικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Comparison of 2D and 3D sequences for MRCP-Clinical value of the different techniques.** Wallnoefer AM, Herrmann KA, Beuers U, Zech CJ, Gourtsoyianni S, Reiser MF, Schoenberg SO. *Radiologe*. 2005 Nov; 45(11): 993-4, 996-1003. Review. German.
2. **Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions.** Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. *Eur Radiol* 2008 Mar; 18(3): 486-92.
3. **Crohn's disease lymphadenopathy: MR imaging findings.** Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Amanakis E, Bourikas L, Roussomoustakaki M, Grammatikakis J, Gourtsoyiannis N. *Eur J Radiol*. 2009 Mar; 69(3):425-8.
4. **Routine use of modified CT Enterography in patients with acute abdominal pain.** Gourtsoyianni S, Zamboni GA, Romero JY, Raptopoulos VD. *Eur J Radiol*. 2009 Mar; 69(3):388-92.
5. **Evaluation of a patient-specific Monte Carlo software for CT dosimetry.** Myronakis M, Perisinakis K, Tzedakis A, Gourtsoyianni S, Damilakis J. *Radiat Prot Dosimetry* 2009 Feb; 133(4):248-55.
6. **Value of customized scan timing determined by tracking liver enhancement in oncology patients.** Zamboni G, Gourtsoyianni S, Sourlas E, Raptopoulos V. *J Comput Assist Tomogr* 2009 Mar- Apr; 33(2):253-8.
7. **The effect of preoperative chemoradiotherapy on lymph node harvest after total mesorectal excision for rectal cancer.** Taflampas P, Christodoulakis M, Gourtsoyianni S, Leventi K, Melissas J, Tsiftsis DD. *Dis Colon Rectum* 2009 Aug; 52(8):1470-4
8. **Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions: value of normalization with spleen.** Papanikolaou N, Gourtsoyianni S, Yarmenitis S, Maris T, Gourtsoyiannis N. *Eur J Radiol*. 2010 Feb;73(2):305-9

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Differentialdiagnose unklarer neurologischer Stoerungen bei immunsupprimierten Patienten unter Cyclosporin–Therapie** S.Gourtsoyianni, Michaely HJ, Wagner S, Schoenberg SO, Reiser M. 86.Deutscher Roentgen Kongress, May 2005, Berlin, German
2. **Image quality in the magnetic resonance cholangiopancreatography: Comparison of high resolution 3D-TSE with parallel imaging techniques, 2D-half-Fourier-single shot TSE (HASTE) and rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) sequences** A. Wallnoefer, C. Zech, K. Herrmann, U. Beuers, W. Hundt, S. Gourtsoyianni, M. Reiser, S. Schoenberg ESGAR 2005, 28-31 May 2005, Florence, Italy
3. **MR imaging features of mesenteric lymphadenopathy in patients with small intestinal Crohn disease** S.Gourtsoyianni, N.Papanikolaou, A.Karantanas, J.Grammatikakis, J.Koutroubakis, N.Gourtsoyiannis. ECR 2006, 3-7 March 2006, Vienna, Austria
4. **Value of customized iv bolus injection to scan delay determined by liver parenchyma enhancement tracking in Oncology patients using 16 row and 64 row MDCT.** G.Zamboni, S.Gourtsoyianni, B.Siewert, V.Raptopoulos. SCBT/MR 2006, 3-7 April, Phoenix, Arizona
5. **Apparent diffusion coefficient measurements of the liver: differentiation between benign and malignant focal lesions** S.Gourtsoyianni, N.Papanikolaou, S.Yarmenitis, T.Maris, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2006, 19-23 June 2006, Crete, Greece (Top 50 Presenter Award)
6. **Impact of z-axis dose modulation on CT exam image quality and choice of mA** G.Zamboni, D.Brennan, S.Gourtsoyianni, M.Kataoka, J.Kruskal, V.Raptopoulos. ESGAR 2006, 19-23 June 2006, Crete, Greece
7. **Magnetization transfer ratio measurements in the small intestinal wall using a fast gradient echo sequence** N.Papanikolaou, S.Gourtsoyianni, J.Grammatikakis, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2006, 19-23 June 2006, Crete, Greece
8. **Comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease** S.Gourtsoyianni, N.Papanikolaou, J.Grammatikakis, M.Roussomoustakaki, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2006, 19-23 June 2006, Crete, Greece
9. **Abdominal diffusion studies utilizing a novel inversion recovery echo planar imaging sequence** N.Papanikolaou, T.Maris, S.Gourtsoyianni, S.Yarmenitis, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2007, 12-15 June 2007, Lisbon, Portugal
10. **Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions: value of normalization with spleen** S.Gourtsoyianni, N.Papanikolaou, S.Yarmenitis, T.Maris, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2007, 12-15 June 2007, Lisbon, Portugal (Top 20 Presenter Award)
11. **Routine use of CT Enterography in patients with acute abdominal pain** S.Gourtsoyianni, G.Zamboni, J.Romero, V.Raptopoulos. RSNA 2007, 25-30 November, Chicago, Illinois

12. **Diffusion weighted imaging of the rectum: Comparison of ADC measurements of rectal tumor with those of normal rectal wall using two different diffusion sequences** S.Gourtsoyianni, S.Yarmenitis, N.Papanikolaou, P.Taflampas, M.Christodoulakis, M.Tzardi, D.Tsiftsis, N.Gourtsoyiannis European Multicenter Colorectal Cancer Congress EMCCC 2008, February, Berlin, Germany
13. **Gadolinium enhancement of mesenteric lymph nodes in different Crohn disease subtypes** S.Gourtsoyianni, N.Papanikolaou, J.Grammatikakis, L.Bourikas, M.Roussomoustakaki, N.Gourtsoyiannis. ECR 2008, 7-11 March 2008, Vienna, Austria
14. **Split iv- bolus technique in abdominal CT of emergency room patients with acute abdominal pain** G. Zamboni, S.Gourtsoyianni, J. Romero, V. Raptopoulos. ESGAR 2008, 10-13 June 2008, Istanbul, Turkey
15. **Comparison of a standard and a weighted linear regression analysis method for the calculation of the apparent diffusion coefficient of the liver and spleen** T. Maris, S. Gourtsoyianni, N. Papanikolaou, K. Karolemeas, S.D. Yarmenitis, N. Gourtsoyiannis. ESGAR 2008, 10-13 June 2008, Istanbul, Turkey
16. **Diffusion weighted imaging of the rectum: Comparison of apparent diffusion coefficient measurements of rectal tumor with those of normal rectal wall using two different sequences** S.Gourtsoyianni, N.Papanikolaou, S.D.Yarmenitis, D.Tsiftsis, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2008, 10-13 June 2008, Istanbul, Turkey
17. **Comparison of three methods for the construction of liver and spleen apparent diffusion coefficient color parametric maps** T. Maris, S. Gourtsoyianni, K. Karolemeas, N. Papanikolaou, S. Yarmenitis, N. Gourtsoyiannis. ECR 2009, 6-10 March 2009, Vienna, Austria
18. **Value of diffusion weighted MR imaging for predicting tumour response to chemoradiation therapy in patients with advanced rectal cancer** D.M.J. Lambregts, C. Matos, S. Gourtsoyianni, A. Kessels, G.L. Beets, M. Maas, J.E. Wildberger, R.G.H. Beets-Tan. ECR 2009, 6-10 March 2009, Vienna, Austria
19. **Intraoperative contrast enhanced US in the management of the resection of liver metastases** M.Krokidis, S.D.Yarmenitis, S.Gourtsoyianni, E.Amanakis, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2009, 23-26 June 2009, Valencia, Spain
20. **Comparison of Gd-EOB-DTPA MRI and diffusion weighted imaging in the detection and characterization of focal liver lesions** M.Krokidis, S.Gourtsoyianni, S.D.Yarmenitis, N.Papanikolaou, N.Gourtsoyiannis. ESGAR 2009, 23-26 June 2009, Valencia, Spain
21. **Easily adopted abdominal DWI quality control phantom** S.Gourtsoyianni, T.Maris. ECR 2010, 4-8 March 2010, Vienna, Austria

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΕΣ ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Imaging for Preoperative Staging of Rectal Cancer** 3rd International Symposium Colorectal Games, 16-17 May 2008, Rethymnon, Crete, Greece
2. **Diffusion- weighted abdominal MRI: Techniques and Applications (workshop)** ESGAR 2008, 12th of June 2008, Istanbul, Turkey

3. **MRI of the rectum** -Radiology in Greece, Radiology International, Inc, 4th of May 2009, Crete,Greece
4. **Diffusion weighted abdominal MRI: Characterization and post treatment evaluation- Rectum** ESGAR 2009, 24th of June 2009, Valencia, Spain
5. **Diffusion-weighted imaging of the abdomen: A new tool for oncologic imaging? - Pelvic cancers and lymph node imaging: The PET competitor?** (Special Focus Session), ECR 2010, March 5th 2010, Vienna, Austria
6. **Crohn's disease:Techniques and results- MRI and MR- related tools (Refresher course)**, ECR 2010, March 8th 2010, Vienna, Austria
7. **Diffusion imaging of abdominal masses: Multi-organ image interpretation**, ESGAR 2010, June 4th 2010, Dresden, Germany

Sofia Gourtsoyianni
Nickolas Papanikolaou
Spyros Yarmenitis
Thomas Maris
Apostolos Karantanas
Nicholas Gourtsoyiannis

Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions

Received: 23 March 2007
Revised: 3 July 2007
Accepted: 26 September 2007
Published online: 10 November 2007
© European Society of Radiology 2007

Abstract The purpose of this study was to measure apparent diffusion coefficient values of normal liver parenchyma and focal liver lesions utilizing a respiratory gated diffusion sequence with multiple b-values and to investigate whether apparent diffusion coefficient (ADC) measurements may be utilized to characterize and differentiate between malignant and benign focal hepatic lesions. Thirty-eight consecutive patients underwent MRI of the liver including diffusion-weighted imaging (DWI). A single-shot echo planar imaging sequence was applied in coronal orientation with multiple b-values (0, 50, 500, 1,000 s/mm²) and respiratory gating. ADC values were recorded on corresponding maps utilizing region of interest measurements in patients with benign (group A), malignant (group B) focal lesions and liver parenchyma (group C). Statistical analysis was applied to check whether differences in mean ADC values were significant ($p < 0.05$). No focal lesions were detected in 11 patients, with a mean ADC value (CI 95%) of liver parenchyma 1.25×10^{-3} mm²/s ($1.21 \times$

10^{-3} mm²/s– 1.29×10^{-3} mm²/s). Differences in mean ADC of liver parenchyma between group A and B were not significant ($p = 0.054$, 1.30×10^{-3} mm²/s and 1.31×10^{-3} mm²/s, respectively). Mean ADC value (95% CI) of 22 benign lesions found in 18 patients was 2.55×10^{-3} mm²/s (2.35×10^{-3} mm²/s– 2.74×10^{-3} mm²/s), while the mean ADC value (95% CI) of 16 malignant lesions recorded in 9 patients was 1.04×10^{-3} mm²/s (0.9×10^{-3} mm²/s– 1.17×10^{-3} mm²/s). The difference between mean ADC values of benign and malignant focal lesions was statistically significant ($p < 0.0001$). Respiratory gated diffusion-weighted imaging in the liver is technically feasible. Apparent diffusion coefficient measurements can be useful in differentiating malignant from benign focal liver lesions.

Keywords Diffusion-weighted imaging · Liver · Magnetic resonance · Tissue characterization · Respiratory gating

S. Gourtsoyianni · N. Papanikolaou ·
S. Yarmenitis · A. Karantanas ·
N. Gourtsoyiannis (✉)
Department of Radiology,
University Hospital of Heraklion,
71110 Stavrakia,
Heraklion/Crete, Greece
e-mail: gournick@med.uoc.gr
Tel.: +30-2810-392541
Fax: +30-2810-542095

T. Maris
Department of Medical Physics,
University Hospital of Heraklion,
Medical School of Crete,
Heraklion/Crete, Greece

Introduction

Diffusion-weighted imaging (DWI) is widely appreciated as an indispensable tool in the examination of the central nervous system and is used nowadays routinely not only for the detection of acute ischemic stroke, but also for the characterization and differentiation of brain tumors and intracranial infections [1–3]. Only recently, several efforts

were undertaken to apply DWI in the abdomen, especially for the detection of malignant lesions in organs such as the prostate, the bladder and the rectum [4–8].

One of the most important technical challenges in abdominal DWI is to minimize geometrical distortions and susceptibility artifacts that are generated due to the presence of bones and air. Recently, with the advent of parallel imaging algorithms, such a task can be accom-

Table 1 The most important parameters of single shot diffusion echo planar imaging sequence applied with respiratory gating are shown

Sequence parameters	
Acquisition duration* (ms)	1,300
Echo time (ms)	67
GRAPPA factor	3
Slice thickness (mm)	8
Field of view (mm×mm)	400×400
Matrix	128×128 (interpolated to 256×256)
Phase encoding direction	Foot-head

*Acquisition duration is the actual scanning time during apnea between two successive respiratory cycles

plished to a certain extent [9]. Breath-hold echo planar sequences were applied for diffusion studies of the abdomen [9–11]; however, certain limitations in terms of spatial resolution and signal-to-noise ratio (SNR) were present due to acquisition time constraints. Respiratory gated sequences have the advantage of increased SNR due to multiple averages that can be acquired. This increased SNR may be exploited in favor of increased spatial resolution. The differential diagnosis between malignant and benign focal liver lesions remains a diagnostic challenge, for which different modalities and methodologies within modalities have been proposed, including multi-phasic contrast-enhanced CT [12] and MRI [13], CT portography [14] and perfusion studies using dedicated US contrast agents [15]. Diffusion is a novel contrast mechanism that is directly related to the size of extracellular space. Therefore, it is possible to identify lesion hypercellularity based on the diffusion pattern that it exhibits on DW images [16, 17]. Benign lesions such as hemangiomas

are characterized by an enlargement of the extracellular space compared to normal tissue, while cysts contain mostly free moving protons. As a result such lesions are expressed with free diffusion and elevated apparent diffusion coefficient (ADC) values. In the majority of malignant lesions, hypercellularity results in shrinkage of the extracellular space, leading to restricted diffusion and thus decreased ADC values, with the exception of necrotic areas where the loss of tissue architecture may lead to elevation of ADC values.

The aim of this study was to: (1) introduce a respiratory gated diffusion sequence and obtain quantitative measurements of the apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal liver lesions and (2) investigate whether ADC values obtained with the respiratory gated diffusion sequence can be used to characterize and differentiate between malignant and most commonly encountered benign focal liver lesions.

Materials and methods

The study comprised 38 consecutive patients, 10 males and 28 females, with an age range of 22–78 years and a mean age of 58.12 years, who were referred for an abdominal MRI examination of the liver. The clinical question was to rule out presence of pathology in the liver, adrenal glands, spleen, pancreas or kidneys. The final diagnosis was established by MR imaging findings (T2-weighted and dynamic post-gadolinium T1-weighted images) and clinical follow-up. Patients were classified into three groups according to final diagnosis. Group A was comprised of patients with the most commonly encountered benign focal liver lesions, such as liver cysts and hepatic hemangiomas. Group B consisted of

Fig. 1 Coronal DWI with multiple b values and ADC map on a patient with a large liver cyst. **a** The lesion exhibits high signal intensity on b=0 (**a**) and b=50 (**b**), while the signal is significantly decreased on the b=1,000 (**c**). ADC map (**d**) confirms that the lesion exhibits an elevated ADC value relative to normal liver parenchyma mainly due to the presence of free moving water

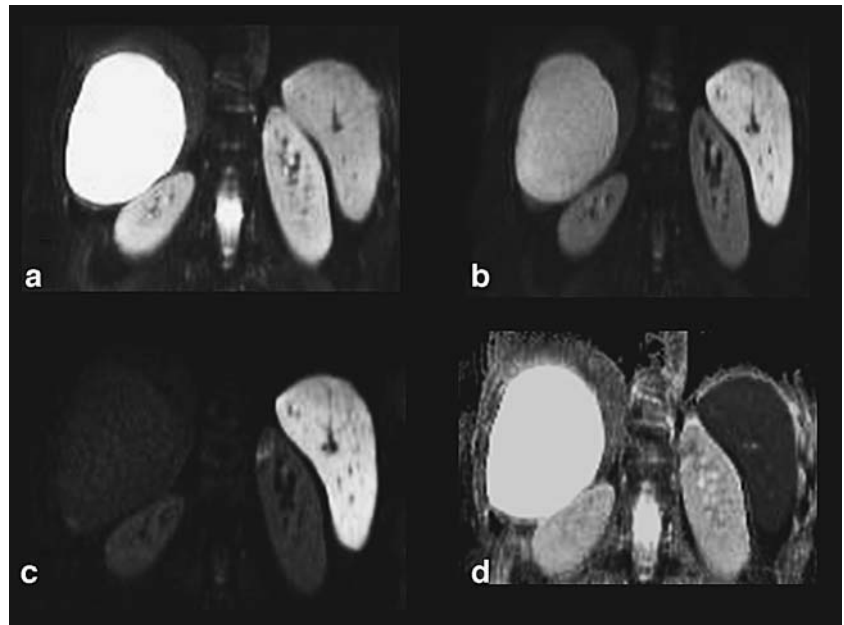


Table 2 Mean ADC values and 95% CI shown in parenthesis of focal liver lesions

Lesions (number)	Mean ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) 95% CI
Cysts (n=15)	2.55 (2.27–2.84)
Hemangiomas (n=7)	1.90 (1.56–2.24)
HCC (n=2)	1.38 (0.23–2.52)
Metastases (n=13)	0.99 (0.86–1.11)

patients with malignant focal liver lesions, including liver metastases and hepatocellular carcinoma. In cases with multiple metastatic lesions, only four of them were selected for quantitative measurements. Selection criteria when multiple lesions were present were based on size, morphology and location. The four largest in size, with the smallest measuring 1.4 cm in diameter, most conspicuous lesions located in the right liver lobe were selected. Group C consisted of patients without any liver abnormalities.

MRI examination protocol

All patients were examined on a 1.5-T MR scanner (SonataVision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) with a high performance gradient system capable of reaching a maximum amplitude of 40 mT/m and a slew rate of 200 mT/m/ms, using two four-element phased array body coils and a six-element spine array coil. In addition to our standard upper abdomen protocol comprising axial three-dimensional spoiled gradient echo (VIBE) sequence (pre and post contrast at 30 s, 60 s, 120 s and 5 min), axial T2-weighted turbo spin echo with fat saturation and respiratory triggering technique, a coronal SS EPI sequence was applied with four different b values

(0, 50, 500 and 1,000 s/mm²). Significantly fewer geometrical distortions were present on coronal orientation; therefore, this plane was selected. Respiratory gating was utilized in order to overcome motion artifacts. Echo time of 67 ms was achieved by means of parallel imaging GRAPPA algorithm and an acceleration factor of 3. Cardiac or pulse synchronization was not mandatory, due to utilization of a single shot EPI sequence. The most important sequence parameters are shown in Table 1. Signal-to-noise ratio (SNR) of the normal liver was measured utilizing the equation:

$$\text{SNR}_{\text{liver}} = \frac{SI_{b1000}}{\text{noise}_{b1000}}$$

where SI_{b1000} corresponds to the mean signal intensity recorded by means of four ROIs placed at the periphery of the right liver lobe on b1000 image, and noise_{b1000} is equal to the standard deviation of a measurement performed in the air (upper left corner) on the b1000 image.

Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were generated on the main MR console using dedicated post-processing software (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). ADC values were calculated according to the following formula:

$$SI_b = SI_{b0} * \exp(-b * \text{ADC})$$

where SI_b corresponds to the signal intensity measured on a specific b-value image, while SI_{b0} is the signal intensity on the b0 image. ADC measurements were performed by placing ROIs on ADC maps on different focal liver lesions as well as on areas of parenchyma. In case of different

Fig. 2 Coronal SE EPI diffusion images in a patient with pancreatic carcinoma and liver metastasis. Three b-values are shown, b=0 (a), b=50 (b) and b=1,000 (c). The metastatic lesions (arrow) exhibit high signal intensity on the heavily diffusion-weighted image (c) and low signal intensity on the ADC map (d). These imaging features can be explained in the basis of restricted diffusion due to hypercellularity of the lesion

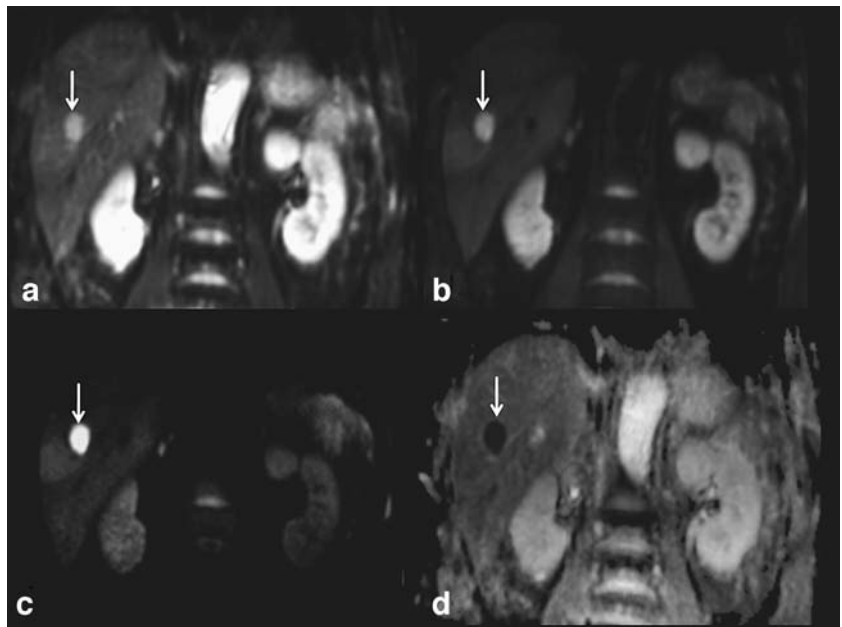
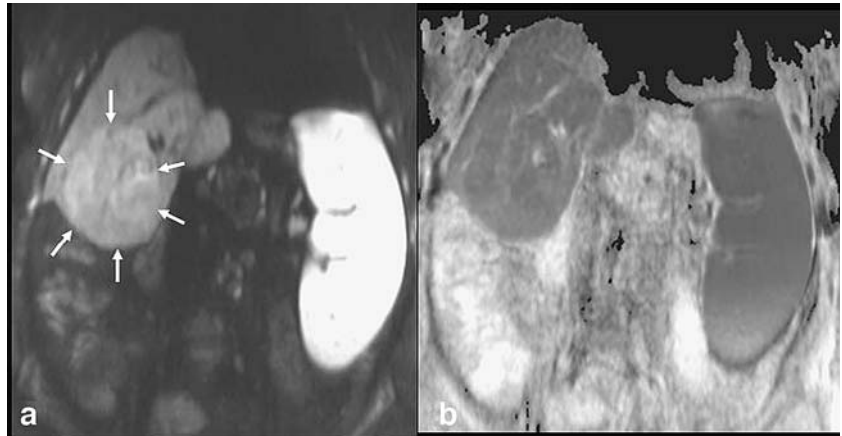


Fig. 3 Coronal SE_EPI diffusion image (a) and ADC map (b) in a patient with hepatocellular carcinoma. The lesion (arrows) is presented with similar ADC value to liver parenchyma with some areas with increased cellularity presented with high signal intensity on b1000 and low ADC values



signal behavior in the periphery and center of lesions on ADC maps, measurements were performed in both sites. In cases with parenchyma ROIs were placed so as to avoid visible vessels. Mean ADC values of focal liver lesions and normal liver parenchyma were recorded, and the Mann-Whitney test was applied to check whether mean ADC values between most commonly encountered benign (group A) and malignant (group B) lesions, as well as between liver parenchyma measured in all three groups were statistically significant. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to define the ADC cutoff value for differentiating benign from malignant focal liver lesions and hemangiomas from metastases.

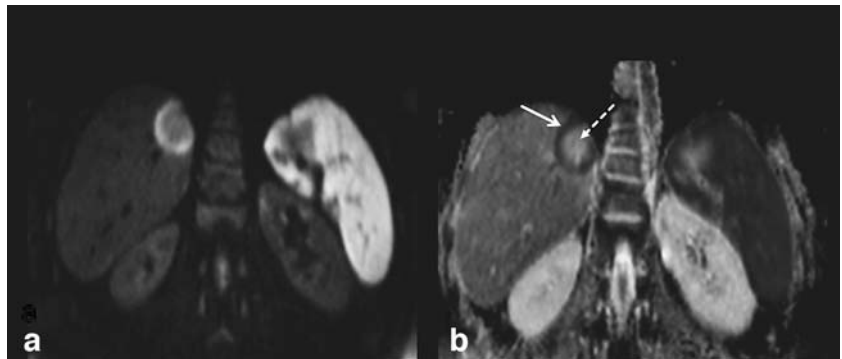
Results

All focal liver lesions were located at segments V–VIII of the right liver lobe with a mean size of 8.3 mm in maximum diameter. Mean SNR of the liver measured on the respiratory gated diffusion sequence applied in the current study was 32.15 (standard deviation: 4.3). No abnormality was found in liver parenchyma in 11 patients. Seven hemangiomas were depicted in 7 patients, and 15 cysts were shown in 11 patients. One patient presented with four cysts and another with two, while two patients had both a cyst and a hemangioma. Two patients, both with known cirrhosis due to hepatitis C and B, respectively, were found

to have hepatocellular carcinoma, which was proven by follow-up studies. Finally, 13 metastatic lesions were demonstrated in 7 patients, resulting from different primary malignancies including 1 patient with an unknown primary. The sigmoid colon, rectum, pancreas, small bowel, lung and breast were the sites of primary carcinomas in six patients. Benign cysts demonstrated a significant signal loss in the b value of 1,000 s/mm² that was compatible with increased ADC on the corresponding map in all cases (Fig. 1). Mean ADC value of cysts was found to be 2.55×10^{-3} mm²/s (Table 2). Hemangiomas showed a similar signal behavior with the cysts on DWI, while ADC maps demonstrated an inhomogeneous appearance in some of the cases, most probably corresponding to fibrosis or the presence of thrombus. Mean ADC value of hemangiomas was found to be 1.9×10^{-3} mm²/s (Table 2).

Metastatic lesions exhibited increased signal intensity in all four b values, compatible with restricted diffusion as confirmed on ADC maps (Fig. 2). Mean ADC value of metastases was found to be 0.99×10^{-3} mm²/s, while that of HCC was 1.38×10^{-3} mm²/s (Fig. 3; Table 2). Two different imaging patterns were recognized on ADC maps. Metastatic lesions from colorectal, breast and lung primaries presented with a ring-like pattern featuring a low ADC in the periphery (mean value: 1.048, standard deviation: 0.22), and a high ADC value in the center (mean value: 1.43, standard deviation: 0.13). The latter corresponded to central necrosis (Fig. 4), as confirmed on T2-weighted and

Fig. 4 Patient with colorectal carcinoma and liver metastasis. A bright peripheral rim with a central area of low signal intensity is demonstrated on the image with b=1,000 (a). ADC map (b) shows the peripheral rim with low ADC value most probably representing active tumor areas (arrow), while the central area exhibits a high ADC value compatible with necrosis (dotted arrow)



post gadolinium T1-weighted images. In ring-like lesions ADC values were measured at the periphery. Metastatic lesions from pancreatic, small bowel malignancies and unknown primary presented with a homogeneously low ADC value.

In 13 patients without focal liver lesions (group C), the mean ADC value of liver parenchyma was $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. The mean ADC values of liver parenchyma in 16 patients presented with benign liver lesions (group A) and 9 patients presented with malignant liver lesions (group B) were $1.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively (Table 3). Differences in mean ADC values of liver parenchyma between all groups were not significant (group A versus B, $p=0.054$, group B versus C, $p=0.18$, and group A versus C, $p=0.065$).

Mean ADC value of 22 benign lesions found in 18 patients was $2.55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, while mean ADC value of 16 malignant lesions found in 9 patients was $1.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Table 3). The differences between mean ADC values of benign and malignant focal liver lesions were statistically significant ($p<0.0001$) (Fig. 5). According to ROC curve analysis, ADC measurements were capable of differentiating between benign and malignant liver lesions with a diagnostic accuracy of 1.0 (95% CI: 0.904 to 1.000), sensitivity and specificity of 100% using a cutoff ADC value of $1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Metastatic lesions presented with significantly lower ADC values compared to cysts ($p<0.0001$) and hemangiomas ($p<0.0001$) (Fig. 6). Cysts presented with significantly higher ADC values than hemangiomas ($p<0.001$). For the differentiation between hemangiomas and metastatic lesions, ROC curve analysis revealed that ADC measurements had a diagnostic accuracy, as given by the area under the curve, of 1.000 (95% CI: 0.830 to 1.000) with a sensitivity and a specificity of 100% using a cutoff ADC value of $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Discussion

With the ongoing advent of technology, nowadays radiologists are able to provide clinicians with more

Table 3 Mean ADC values and 95% CI shown in parenthesis of liver parenchyma, benign and malignant liver lesions

	Mean ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)	95% CI
Liver parenchyma group A (n=16)	1.30	(1.25–1.34)
Liver parenchyma group B (n=9)	1.31	(1.2–1.41)
Liver parenchyma group C (n=13)	1.25	(1.21–1.29)
Benign liver lesions (n=22)	2.55	(2.35–2.74)
Malignant liver lesions (n=13)	1.04	(0.9–1.17)

Group A: patients with benign focal liver lesions
Group B: patients with malignant focal liver lesions
Group C: patients with no focal liver lesions

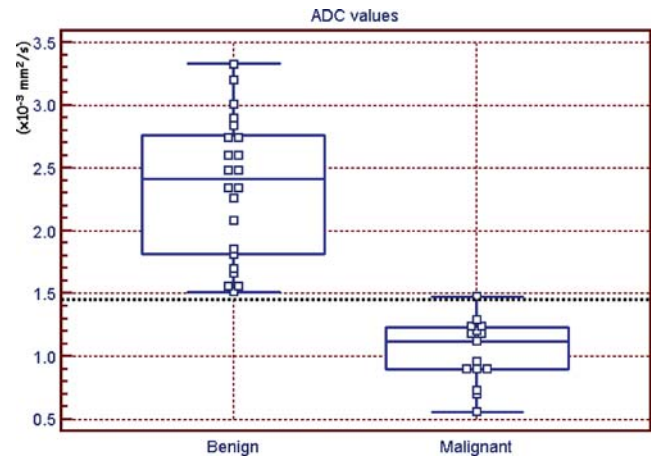


Fig. 5 Box plot of ADC values calculated for 22 benign and 15 malignant lesions. Dotted line represents the optimal cutoff ADC value of $1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ to differentiate benign from malignant liver lesions

information regarding liver pathology than ever before. On the other hand the imaging assessment of routine clinical cases is becoming more demanding and complex mainly due to the fact that novel therapeutic treatments are applied and there is a shift towards a new paradigm. Non-invasive imaging will intervene earlier in the patient pathway providing detailed information on tumor grade, prognosis and appropriate treatment as well as in assessing therapeutic response.

Diffusion is a novel contrast mechanism that recently has gained significant attention in oncologic imaging [18]. This new technique has so far been shown to be capable of detecting subtle alterations in the microarchitecture of the tissue and therefore has the potential to improve lesion characterization [19]. Several technical limitations prohibiting routine application of diffusion in the liver have been overcome by recent technical advances. The main purpose of

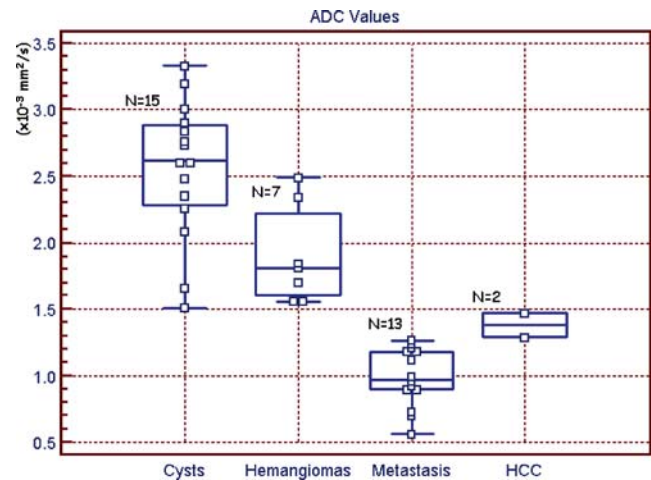


Fig. 6 Box plot showing the ADC values for each type of focal liver lesions

the current study was to assess the feasibility of the technique and evaluate its potential in differentiating malignant from benign lesions based on ADC measurements.

Previous studies reported the capability of diffusion in differentiating benign from malignant focal liver lesions by measuring the ADCs [20, 21]. All studies showed lower ADC values in malignant than in benign lesions, some of them with significant overlap. However, different b-values were utilized to calculate ADCs, leading to confusion on the optimal number and range of b-values that should be used to quantify the ADC. The DWI sequence utilized in the current study comprised multiple b-values, both low and high, to be able to improve the accuracy of the ADC quantification. It is well known that ADC quantification based on low to moderate b values (<500 s/mm²) suffers from perfusion effects, while to overcome this limitation higher b-values should be considered. However, a certain limitation to that extent is the poor signal-to-noise ratio (SNR) that can be achieved on high b-value DWI images. In the current study, the sequence implementation with multiple averages and respiratory gating resulted in adequate SNR even in high b-value images. In addition, the signal pattern of liver lesions presented on ADC maps was taken into consideration when measuring ADC values. In case of a ring-like appearance of lesions on ADC maps, ADC measurements from the periphery of the lesions rather than the center were included in the statistical analysis to reduce any potential overlap with most commonly encountered benign lesions due to the higher ADC values measured in the central areas of such lesions. Although the patient sample examined in the current study was rather inhomogeneous, ADC measurements were significantly different between benign and malignant

focal liver lesions as proved by ROC curve analysis. Our findings are in close agreement with others [17] regarding the mean ADC values calculated for metastatic lesions and HCCs. However, in the current study, hemangiomas presented with lower ADC values. The latter can be explained by the smaller b-values utilized by other studies [17]. The results of this study confirmed the potential of ADC measurements to differentiate benign from malignant liver lesions with a sensitivity and specificity of 100%. The utilization of a respiratory gated sequence offering increased SNR even in high b-value images might explain the higher sensitivity and specificity values that resulted in this study.

A study limitation is the lack of cases with focal nodular hyperplasia (FNH). Their absence in the current study outweighed the differences of ADC values between malignant and benign lesions due to the fact that FNH, being a hypercellular lesion, is expected to present with low ADC values. It remains to be examined on larger series whether it will be possible to predict the type of metastasis based on diffusion imaging characteristics of the lesion, especially in case of metastases due to unknown primary.

Conclusions

Quantitative measurements of ADC values can be performed successfully on maps based on coronal diffusion-weighted images using a maximum b value of 1,000 when parallel imaging and respiratory gating are used. Quantification of ADC values can be useful in differentiating malignant from most commonly encountered benign focal liver lesions.

References

- Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J et al (1990) Diffusion weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 11:423–429
- Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP (2006) Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 239(3):632–649
- Dorenbeck U, Butz B, Schlaier J, Bretschneider T, Schuierer G, Feuerbach S (2003) Diffusion weighted echo-planar MRI of the brain with calculated ADCs: a useful tool in the differential diagnosis of tumor necrosis from abscess? *J Neuroimaging* 13(4):330–338
- Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S (2007) Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 25(1):146–152
- Matsuki M, Inada Y, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Katsuoka Y (2007) Diffusion-weighted MR imaging for urinary bladder carcinoma: initial results. *Eur Radiol* 17(1): 201–204
- Thoeny HC, De Keyser F (2007) Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 17(6):1385–1393
- Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N (2004) Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol* 34(10):620–626
- Squillaci E, Manenti G, Cova M, Di Roma M, Miano R, Palmieri G, Simonetti G (2004) Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res* 24(6):4175–4179
- Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Ohno Y, Ku Y, Seo Y, Fujii M, Sugimura K (2006) ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *Am J Roentgenol* 187(6):1521–1530
- Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H (1999) Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 210:617–623

11. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H (1999) Diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging for liver disease. *Am J Roentgenol* 173:393–398
12. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T (2001) Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 13(3):397–401
13. Pirovano G, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, Grazioli L, Manfredi R, Greco A, Holzknrecht N, Daldrop-Link HE, Rummeny E, Hamm B, Arneson V, Imperatori L, Kirchin MA, Spinazzi A (2000) Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *Am J Roentgenol* 175(4):1111–1120
14. Matsuo M, Kanematsu M, Inaba Y, Matsueda K, Yamagami T, Kondo H, Arai Y, Hoshi H (2001) Pre-operative detection of malignant hepatic tumours: value of combined helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography. *Clin Radiol* 56(2):138–145
15. von Herbay A, Vogt C, Haussinger D (2004) Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist. *J Ultrasound Med* 23(2):207–215
16. Koh DM, Scurr E, Collins DJ, Pirgon A, Kanber B, Karanjia N, Brown G, Leach MO, Husband JE (2006) Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 16(9):1898–1905
17. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y (2003) Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 226(1):71–78
18. Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, Xia G, Outwater E, Ranger-Moore J, Gillies RJ, Stopeck A (2004) Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 6(6):831–837
19. Szafer A, Zhong J, Anderson AW, Gore JC (1995) Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models. *NMR Biomed* 8:289–296
20. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M (1997) Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 204:739–744
21. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T (1998) Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *Am J Roentgenol* 170:397–402



Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen

Nickolas Papanikolaou^a, Sofia Gourtsoyianni^a, Spyros Yarmenitis^a,
Thomas Maris^b, Nicholas Gourtsoyiannis^{a,*}

^a Dept of Radiology, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Greece

^b Dept of Medical Physics, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 May 2008

Received in revised form 15 October 2008

Accepted 23 October 2008

Keywords:

Liver

MRI

Diffusion-weighted imaging

Apparent diffusion quantification

ABSTRACT

Purpose: To compare two quantification techniques of apparent diffusion coefficient (ADC), both in normal liver parenchyma and focal lesions, and to investigate any potential value of normalization.

Materials and methods: Fifty-six consecutive patients underwent MRI examination of the liver, including a single shot spin-echo echo planar imaging diffusion sequence with four *b*-values (0, 50, 500 and 1000 s/mm²). ADC maps were reconstructed based on a two-point method (*b*-values: 500 and 1000 s/mm²) and a four-point method (*b*-values: 0, 50, 500 and 1000 s/mm²). Comparison of absolute ADC measurements of the liver, benign and malignant focal lesions was performed between the two- and four-point techniques. The same analysis was done on normalized ADC values (absolute ADC values divided by spleen ADC values).

Results: The difference between mean two-point and four-point ADC values of normal liver (absolute: 1.237×10^{-3} , 1.615×10^{-3} mm²/s, normalized: 1.40, 1.52, respectively) was statistically significant ($p < 0.0001$ and $p = 0.0061$). Significantly higher absolute ADC values of benign and malignant lesions were recorded with the four-point method (2.860×10^{-3} and 1.307×10^{-3} mm²/s) over the two-point method (2.243×10^{-3} , and 1.011×10^{-3} mm²/s) ($p < 0.0001$ in both) while the same differences in normalized values were proven statistically non-significant for benign lesions ($p = 0.788$) and statistically significant for malignant lesions ($p = 0.015$). Both differences in absolute and normalized ADC values of benign versus malignant lesions based on two- and four-point methods were found to be significant ($p < 0.0001$).

Conclusion: ADC quantification of the liver may be performed with a two-point method (*b*-values of 500 and 1000 s/mm²), while normalization of ADC measurements with the spleen is not further improving lesion characterization.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Recent technical advances in MRI have made clinical applications of diffusion-weighted imaging (DWI) in the abdomen feasible. Several researchers have tried to establish the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) measurements in the evaluation of liver disease [1–3], while the interest in DWI is increasing after whole body applications for cancer screening have shown to be of value [4,5]. Of notable importance is additionally the potential of DWI through pre- and post-treatment ADC quantification, to predict the response of colorectal hepatic metastases to chemotherapy [6].

However, there is no consensus regarding the choice of *b*-values, among different investigators and different MR scanners. *b*-Values chosen for abdominal imaging applications may vary both in number and values, with some investigators using only two different *b*-values and others using three or more. The range of *b*-values is often optimized according to the signal-to-noise ratio that is available on the utilized MR scanner, due to the fact that any increase of *b*-value is followed by a drop of signal-to-noise ratio.

The purpose of the current study was to compare ADC measurements performed in normal liver parenchyma and focal hepatic lesions using two different quantification techniques, one based on the acquisition of four *b*-values (0, 50, 500 and 1000 s/mm²) and another using only two high *b*-values (500 and 1000 s/mm²) and to investigate whether there is any potential value normalizing ADC measurements of the normal liver parenchyma and focal liver lesions with spleen.

* Corresponding author.

E-mail address: gournick@med.uoc.gr (N. Gourtsoyiannis).

2. Materials and methods

The study included 56 consecutive patients, 16 males and 40 females, with an age range of 22–78 years (mean age of 55 years) who were referred for an MR examination of the liver. The study group comprised of patients with benign liver lesions, patients with malignant liver lesions and patients with non-lesion-bearing parenchyma. The final diagnosis was based on MR imaging findings (T2-weighted and dynamic post-gadolinium T1-weighted images) and clinical follow up. In cases with multiple lesions only three of them were included in quantitative measurements. Selection criteria when multiple lesions present, were based on size, morphology and location, namely the three largest in size, most conspicuous lesions located in the right liver lobe were selected. The minimal size of focal liver lesions measured was 1.3 cm in diameter.

All patients were examined on a 1.5-T MR scanner (SonataVision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) with a high-performance gradient system capable of reaching a maximum amplitude of 40 mT/m and a slew rate of 200 mT/(m s), using two 4-element phased array body coils and a 6-element spine array coil. In addition to our standard upper abdomen protocol comprising axial three dimensional spoiled gradient echo (VIBE) sequence (pre- and post-contrast at 30 s, 60 s, 120 s and 5 min), axial T2-weighted Turbo Spin Echo with fat saturation and respiratory triggering technique, a coronal SS EPI sequence was applied with four different b -values (0, 50, 500 and 1000 s/mm²). Significantly less geometrical distortions were present on coronal orientation, therefore this plane was selected. Respiratory gating was utilized in order to overcome motion artefacts. Echo time of 67 ms was achieved by means of parallel imaging GRAPPA algorithm and an acceleration factor of 3. Diffusion sequence was performed prior to any administration of paramagnetic contrast agent. The most important sequence parameters are shown in Table 1.

DWI images of each patient were transferred by network to a separate workstation comprising of a in-house image processing toolbox on Evorad RIS/PACS system (Evorad, Athens, Greece). Two different ADC maps were created for each patient, one by choosing all four b -values (four-point method) and one by choosing only the 500 and 1000 s/mm² b -values (two-point method) using weighted linear regression analysis fits. Background signal was assessed by placing a ROI in the periphery of the diffusion images in a non-signal-producing region outside actual image avoiding any prominent artefact (Fig. 1). All ADC signal decay curves were analyzed assuming a mono-exponential decay behaviour with the presence of signal offset (actual image background). ADC signal decay data were fitted to the following equations

$$S_b = S_0 e^{-b \text{ADC}} + B_g \Leftrightarrow \quad (1a)$$

Table 1

The most important parameters of single shot diffusion echo planar imaging sequence applied with respiratory gating are shown.

Sequence parameters	
Acquisition duration ^a (s)	1.3
Echo time (ms)	67
Parallel imaging factor	3
Slice thickness (mm)	8
Field of view (mm × mm)	400 × 400
Matrix	128 × 128 (interpolated to 256 × 256)
Phase encoding direction	Foot-head
Acquisition time (four b -values) (min:s)	2:22
Acquisition time (two b -values) (min:s)	1:04

^a Acquisition duration is the actual scanning time during apnea between two successive respiratory cycles.

$$\ln[S_b - B_g] = \ln S_0 - b \text{ADC} \quad (1b)$$

In the above Eqs. (1a) and (1b) the term (S_0) is the Spin Echo-EPI T2 signal saturation factor for a specific voxel which corresponds to the actual signal obtained when the b -value equals 0 ($b=0$). The term (S_b) is the actual signal intensity obtained from a specific voxel when the b -value equals b ($b=b$). Finally the term (B_g) represents the calculated image background offset figure referred for the whole b -value base images stack.

The term B_g in the above equations was calculated from a non-signal producing region of interest (B_g -ROI) positioned at the periphery of the diffusion-weighted base images outside the actual image avoiding any prominent artifact. Its value was estimated as an average of the two latest b -value (B_g -ROI) signals obtained from the background ROI (B_g -ROI) signal intensity versus b -value curve. The method for the calculation of the (B_g) factor is identical when using either the four-point or the two-point method.

Eqs. (1a) and (1b) serve as a general mathematical model describing signal decaying processes in the presence of symmetric balanced diffusion gradients when a mono-exponential decay behavior with the presence of signal offset (B_g) is assumed. A weighted linear regression fit is performed in the first case (four-point method) by using all four b -values (0, 50, 500 and 1000) s/mm² and in the second case (two-point method) by simply using the two last b -values (500 and 1000) s/mm². In all performed fits with either method the parameters (ADC) and (S_0) were calculated. (ADC) and (S_0) are simply referred to as the slope and the Y-axis extrapolation point (Y-intercept) of a linear line placed on a semilogarithmic scale graph represented by Eq. (1b). For all fits r^2 was >0.85.

Absolute ADC measurements were performed by means of circular ROIs (minimum number of pixels was 125) placed on ADC maps generated with both techniques, in normal liver parenchyma, in benign and malignant focal liver lesions. Normalized ADC measurements were performed by dividing absolute ADC measurements of the normal liver parenchyma with that of spleen ADC measurements of focal liver lesions with ADC values of the spleen with both techniques (two- and four-point estimation methods). In case of ring-like lesions ADC values were measured at the periphery of the lesion.

Statistical analysis comprised of a paired student t -test to check whether differences of ADC values performed in liver parenchyma and liver focal lesions based on a two- and four-point diffusion techniques were statistically significant (threshold of statistical significance: $p < 0.05$). The same statistical test was applied to investigate whether differentiation between malignant and benign focal liver lesions based on two-point and four-point methods was possible.

3. Results

In 5 patients out of 56, diffusion was technically insufficient due to highly variable respiratory pattern of the patient resulting in non-diagnostic images. In two exams spleen was out of the field of view, while in one patient spleen had been removed.

Fifteen malignant focal liver lesions were present in eight patients. One patient presented with known rectal cancer metastases (post-treatment) and was excluded from the quantitative measurements. This led to 13 malignant focal liver lesions present in 7 patients from 6 different primaries, including neck carcinoma ($n=3$), colorectal carcinoma ($n=2$), pancreatic carcinoma ($n=3$), cholangiocarcinoma ($n=1$), small bowel carcinoid ($n=3$) (Fig. 2) and hepatocellular carcinoma ($n=1$), and one case with unknown primary malignancy. The patient with hepatocellular carcinoma was the only one with known liver cirrhosis.

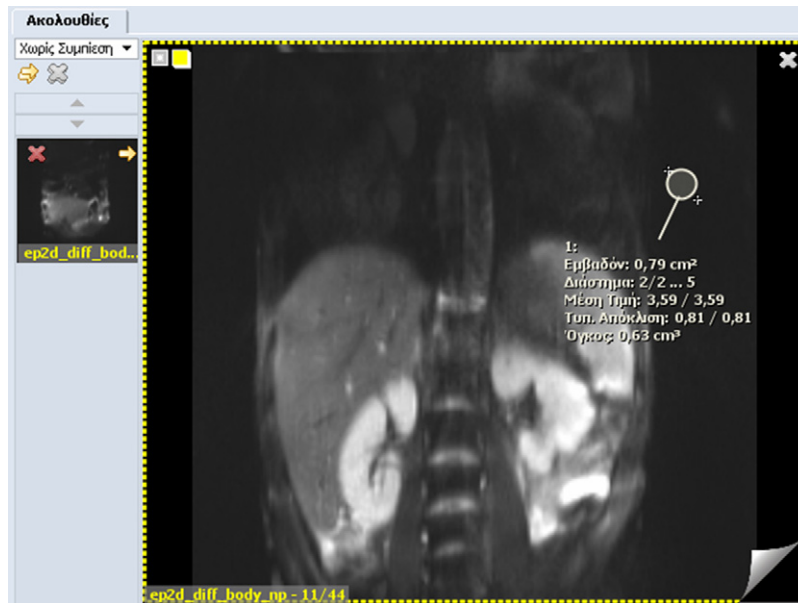


Fig. 1. Coronal DWI image showing the region of interest placed on air to record the background signal.

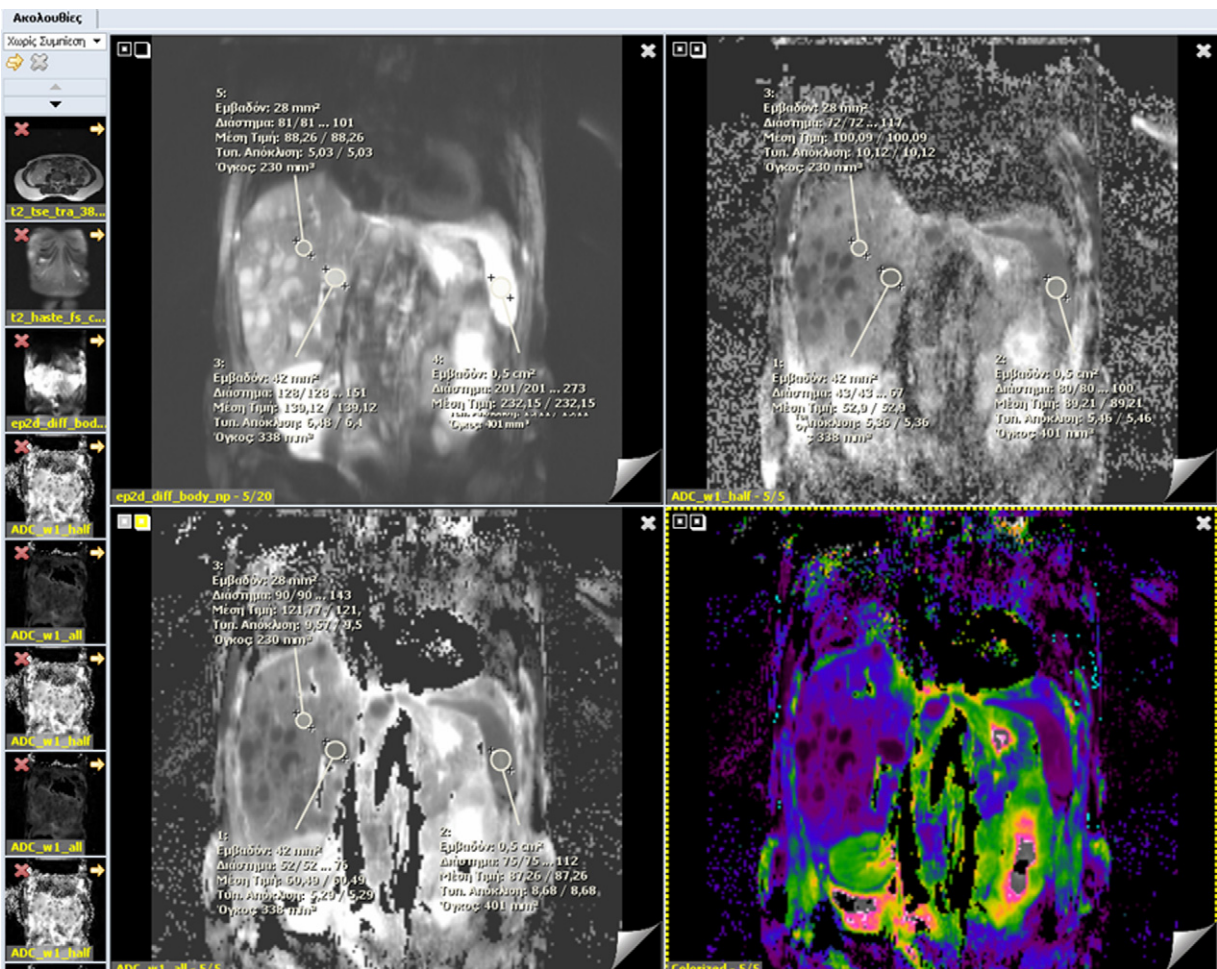


Fig. 2. Coronal DWI image (b0) (upper left), ADC map based on four-point technique (upper right), ADC map based on two-point technique (lower left) and color-coded ADC map based on the two-point technique (lower right) of a patient with carcinoid tumor and multiple metastatic lesions of the liver. The region of interest for ADC quantification of the hepatic lesions and spleen is also shown.

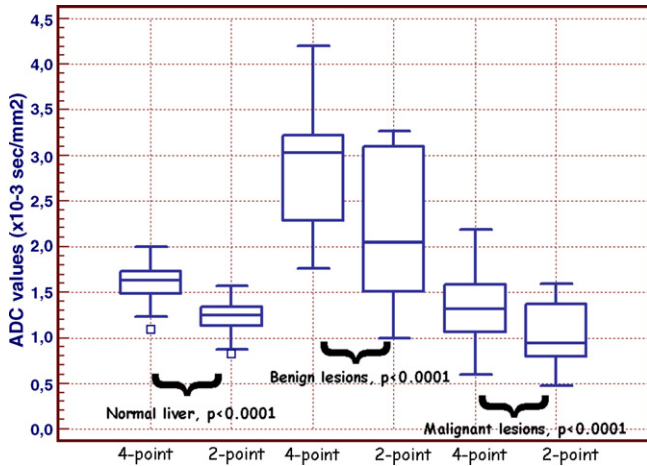


Fig. 3. Four-point versus two-point techniques for quantification of absolute ADC values of liver parenchyma, benign and malignant liver lesions.

Fourteen benign liver lesions were present in fourteen patients. Eight of them were simple cysts, four hemangiomas, one cystadenoma and one lesion was found to be liver neurofibromatosis.

Mean absolute ADC value of non-lesion bearing liver parenchyma was $1.615 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with the four-point method and $1.237 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with the two-point method, leading to statistically significant difference ($p < 0.0001$) using a paired *t*-test analysis (Fig. 3). The same applied for mean normalized value of non-lesion bearing liver parenchyma, value with four-point method being 1.52 and 1.40 with two-point method ($p = 0.0061$) (Fig. 4). Mean absolute value of benign lesions recorded with the four-point method was 2.86×10^{-3} and $2.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with the two-point method, leading to statistically significant difference ($p = 0.0034$). Mean absolute value of malignant lesions was $1.307 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with the four-point method and $1.011 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with the two-point method, leading to statistically significant difference ($p < 0.0001$). Significantly higher absolute ADC values of benign and malignant lesions were recorded with the four-point method compared to the two-point method (Fig. 3). As far as normalized values were concerned for benign lesions there was no statistically significant difference between the two different methods, with a mean normalized value of benign lesions recorded with the four-point method 2.65 and 2.6 with the two-point method ($p = 0.788$) while there was

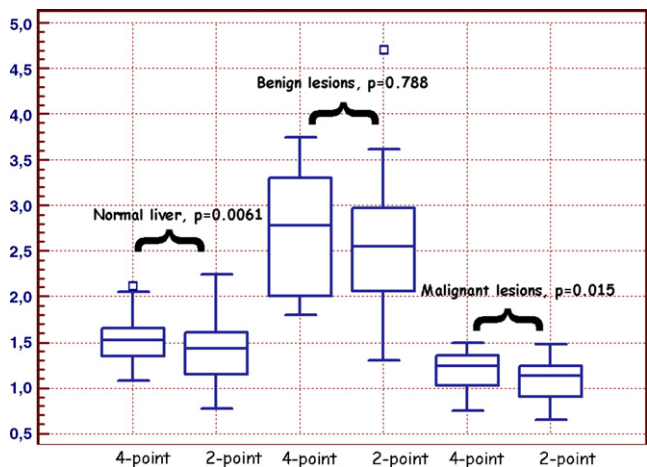


Fig. 4. Four-point versus two-point techniques for quantification of normalized ADC values of liver parenchyma, benign and malignant liver lesions.

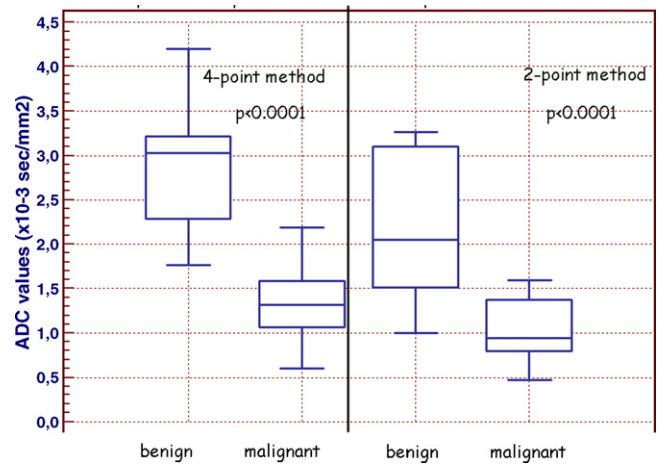


Fig. 5. Differentiation between malignant and benign focal liver lesions based on two-point and four-point estimation techniques of absolute ADC values.

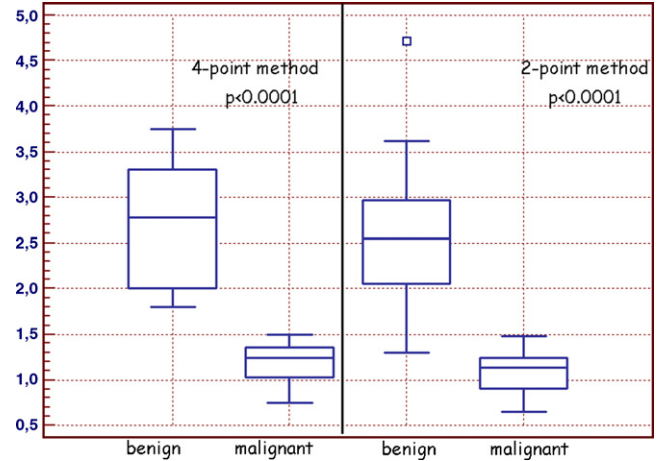


Fig. 6. Differentiation between malignant and benign focal liver lesions based on two-point and four-point estimation techniques of normalized ADC values.

statistically significant difference regarding malignant lesions with a mean normalized value of malignant lesions recorded with the four-point method of 1.18 and 1.07 with the two-point method ($p = 0.015$) (Fig. 4).

Differences in absolute and normalized ADC values of benign versus malignant lesions based on two- and four-point methods were found to be significant ($p < 0.0001$, student *t*-test on independent samples) (Figs. 5 and 6).

The patient with known cirrhosis presented with an absolute ADC value of liver parenchyma with the four-point method of $1.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and with the two-point method of $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, significantly lower than the mean value of normal liver parenchyma, but no conclusions can be drawn from a single case.

4. Discussion

One of the greatest challenges to widespread adoption of DWI in the body for tumor assessment is lack of standardization [7]. In a recent study [1], two different diffusion sequences were used with *b*-values 0 and 500 s/mm^2 and 0, 134, 267 and 400 s/mm^2 , while in another study [2] *b*-values of 0, 150 and 500 s/mm^2 were applied. As a consequence there is a difference on reported ADC values of similar lesions.

Furthermore, Yamada et al. [8] demonstrated that quantification of ADC based on low b -values, can lead to significant contamination by capillary flow within hepatic parenchyma. By reconstructing ADC maps using diffusion images with b -values >150 s/mm² the contribution of capillary perfusion in normal liver parenchyma could be negated allowing for derivation of a flow insensitive ADC [2]. Based on the previous suggestions parametric maps based on high b -values only were calculated and compared with parametric maps based on four different b -values, ranging from 0 to 1000 s/mm². The results of the present study support the utilization of two b -values (500 and 1000 s/mm²) as sufficient for discriminating malignant from benign focal liver lesions. Compared to the utilization of four b -values, this scheme is less computationally demanding while it is faster both in terms of acquisition and post-processing time.

In addition, we looked for an internal standard tissue to investigate the potential value of normalization. Spleen is positioned within the field of view obtained for a liver examination and is not subjected to any change in accordance to body habitus, fatty infiltration or aging [9]. The spleen has been proven to be a most reliable internal standard and has been used as such in studies where quantitative analysis using ratios is required like when assessing degree of loss of signal intensity in adrenal masses on in and out of phase images in MRI, introducing ASR (adrenal lesion to spleen ratio) [9–11]. Normal spleen presents with high signal intensity on images with high b -values due to hypervascularity that results in a restricted diffusion pattern. The latter has been proven quantitatively by another study [12] where the spleen was found to exhibit the lowest ADC value of all visceral organs ($1.26 \pm 0.23 \times 10^{-3}$ mm²/s). In the study performed by Kim et al. [13] ADCs of the spleen in patients with chronic liver disease did not differ from those of volunteers or patients without liver dysfunction which suggested that splenomegaly caused by portal hypertension did not affect ADC of the spleen and that ADC value of spleen remains unaffected by liver pathology.

The most important limitations of the current study can be summarized into relative small patient sample with focal liver lesions and the lack of sub-categorization in case of benign lesions (cysts and hemangiomas).

5. Conclusions

Our results showed that both absolute and normalized mean ADC values were significantly different between malignant and

benign focal liver lesions. The current study indicates that liver ADC quantification may be performed adequately using a two-point method utilizing moderate and high b -values (b -values of 500 and 1000 s/mm²) allowing for reduction in acquisition time of diffusion sequence. Utility of normalization, on the other hand, is proven to be of questionable value for the two-point scheme, with moderate and high b -values, since it does not improve further the differentiation between benign and malignant focal liver lesions.

References

- [1] Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226:71–8.
- [2] Koh DM, Scurr E, Collins DJ, et al. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2006;16:1898–905.
- [3] Moteki T, Horikoshi H. Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted echo planar MR with three values of gradient b-factors. *JMRI* 2006;24:637–45.
- [4] Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Cauteeren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004;22(4):275–82.
- [5] Li S, Sun F, Jin ZY, Xue HD, Li ML. Whole-body diffusion-weighted imaging: technical improvement and preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(4):1139–44.
- [6] Koh DM, Scurr E, Collins D, et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR* 2007;188:1001–8.
- [7] Koh DM, Collins D. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in Oncology. *AJR* 2007;188:1622–35.
- [8] Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999;210:617–23.
- [9] Mitchell DG, Crovella M, Matteucci T, Petersen RO, Miettinen MM. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1992;185(2):345–51.
- [10] Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *AJR* 1995;165(3):579–83.
- [11] Tsushima Y, Ishizaka H, Matsumoto M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. *Radiology* 1993;186(3):705–9.
- [12] Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell D, et al. ADC measurements of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR* 2006;187:1521–30.
- [13] Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR* 1999;173:393–8.