

**OPTIMIZACIÓN DE LA SECUENCIA DE  
DIFUSIÓN EN RM 3T CON MODELO  
MULTIFACTORIAL IVIM EN EL ESTUDIO  
DE LA PRÓSTATA**

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

Paula Pelechano Gómez

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Junio de 2010

- Director: Antonio Martínez Noguera. Professor Titular del Departament de Medicina UAB de la Universitat Autònoma de Barcelona
- Co-director: Luis Martí Bonmatí. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de València

# INDICE

Resumen .....	1
Introducción .....	3
Material y métodos .....	8
Sujetos de estudio .....	8
Adquisición de imágenes .....	9
Post-proceso de la imagen en difusión .....	11
Imagen potenciada en difusión: De las bases físicas a la técnica de difusión basada en la teoría IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion). .....	18
Adquisición de la imagen en difusión. ....	19
Gradientes de difusión. ....	19
Secuencia de pulsos de para el cálculo de la difusión molecular por RM. ....	20
Difusión libre/Difusión en tejidos biológicos: coeficiente de difusión (D)/coeficiente de difusión aparente (ADC). ....	26
Técnica de difusión basada en la teoría IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion). ....	30
Análisis estadístico .....	34
Resultados .....	35
Discusión .....	38
Conclusión .....	49
Bibliografía .....	50

## **RESUMEN**

El objetivo o idea principal del presente trabajo es analizar el movimiento molecular del agua mediante la utilización de la secuencia de difusión en RM 3T con un modelo multifactorial IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) en el estudio de la próstata. Este modelo estudia por separado la caída de la señal debida a la difusión propiamente dicha, de la caída de la señal debida a los núcleos de H del agua libre que se mueven en la red de microcapilares del volumen estudiado.

Estudiamos 20 sujetos (10 pacientes con patología prostática y 10 voluntarios sanos) con un equipo de RM 3T aplicando la secuencia de difusión. Las imágenes se procesaron mediante una herramienta de desarrollo propio que permite la cuantificación de parámetros avanzados de difusión a partir del modelo biexponencial IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) y de difusión convencional con modelo monoexponencial (ADC).

Comparamos los resultados entre los dos grupos, encontrando diferencias significativas cuando se compara la difusión extravascular pura ( $D$ ). Sin embargo, la comparación del coeficiente de pseudo-difusión ( $D^*$ ), de la fracción de perfusión ( $f$ ) y del ADC no mostraron diferencias significativas.

Como conclusión, la implementación del modelo IVIM puede resultar útil en la comparación del tejido prostático sano frente al tejido patológico con diferencias iniciales estadísticamente significativas, siendo superior al cálculo del ADC monoexponencial. Además, para los dos grupos los valores de ADC fueron

significativamente más altos que sus respectivos valores de  $D$ , evidenciando la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC.

## **INTRODUCCIÓN**

La evolución tecnológica de la Resonancia Magnética (RM) ha permitido utilizar equipos de campo magnético más intenso, como los de 3 Teslas, con los que se consigue un incremento significativo en la señal que emiten los tejidos del cuerpo humano. Además, el uso combinado de técnicas de adquisición en paralelo y secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica ecoplanar (EPI) de disparo único han permitido el estudio de órganos abdominales y pélvicos con secuencias de gran utilidad, y desarrolladas inicialmente en cerebro, como la difusión [1]. Entre los órganos o tejidos que más se han beneficiado de este incremento en sensibilidad, cabe destacar la glándula prostática [2]. Entre las limitaciones de los equipos de RM 1,5T en el estudio de órganos abdomino-pélvicos con secuencia de difusión, se encuentran los artefactos causados por el movimiento y aire intestinal, y la disminución de la relación señal ruido (SNR) con respecto a campos más altos.

Estas secuencias han conseguido una mejora en la resolución espacial, una mayor relación señal ruido (SNR), unos tiempos de exploración más cortos y una reducción de los artefactos causados por el movimiento y aire intestinal. Todo esto garantizando una mejor calidad en las imágenes de DW y de los mapas de ADC, obteniendo imágenes con calidad diagnóstica que hacen posible el estudio con fines diagnósticos de la próstata en los equipos de RM 3T [3].

Los mapas de ADC que se obtienen con equipos de 3T muestran mejor los detalles anatómicos de la próstata debido a su alta SNR respecto a los obtenidos con equipos de 1,5 T. Como consecuencia, resulta fácil la detección y localización de los cambios de

señal en la próstata, haciendo posible la detección de lesiones malignas tanto las de pequeño tamaño como las localizadas en la zona de transición con el uso exclusivo de los mapas ADC. Estos avances, suponen una mejora en la evaluación de la localización y extensión de los tumores malignos, ambas importantes en la planificación de la biopsia prostática y así en la reducción de índices de falsos negativos.

En los últimos años son varias las nuevas aplicaciones clínicas de la secuencia de difusión en la detección de lesiones malignas en todo el cuerpo, esto es debido a que ha quedado demostrada la estrecha relación de los valores de ADC con la densidad celular en los tejidos. Distintos estudios han demostrado que la imagen en difusión (DW) permite diferenciar lesiones en el hígado, los riñones así como el cáncer uterino[4-8]. También hay estudios que demuestran diferencias estadísticamente significativas entre el coeficiente aparente de difusión (ADC) entre el tejido prostático maligno y no maligno [9-10]. La disminución en los valores de ADC de la próstata con el desarrollo del cáncer puede atribuirse a la proliferación de elementos celulares agrupados con poco espacio para el almacenamiento de moco o líquido. La extensa estructura ramificada ductal de la próstata normal en comparación con los espacios muy restringidos intracelular e intersticial que se encuentran en el cáncer de próstata producen una diferencia sustancial en el coeficiente de difusión aparente (ADC), y por lo tanto un alto contraste en la imagen entre las dos zonas. Estos estudios concluyen que el cáncer de próstata causa una restricción a la difusión respecto a la del tejido normal, resultando en un aumento de la señal de lesiones malignas en imágenes potenciadas en difusión (DW), y la disminución de los valores de los píxeles en los mapas ADC. Así, las imágenes DW puede ser una herramienta eficaz en la detección y localización del cáncer de próstata.

La imagen DW es una técnica relativamente nueva en el diagnóstico por la imagen de la próstata. Aunque el papel de los estudios de imagen DW en el cáncer de próstata parece prometedor, aún no ha sido establecido de manera rigurosa.

En la literatura reciente, existen discrepancias en los valores publicados del ADC normal de la glándula prostática y de los focos tumorales. Las razones de estas discrepancias pueden ser los distintos parámetros utilizados en estos estudios, tales como diferentes valores de SNR, los protocolos de imagen, las limitaciones técnicas, y los valores b empleados. Entre nuestros objetivos se encuentra establecer los valores en pacientes con cáncer de próstata y sujetos sanos con un equipo de RM 3-Tesla y técnica de imagen en paralelo, optimizando los parámetros de la secuencia. La optimización incluye elegir el valor óptimo b para la próstata y otros parámetros como el grosor de corte, la matriz y los valores de campo de visión, todos estos valores se han adaptado para la próstata. Los valores de b empleados y otros parámetros de la secuencia utilizada se detallan posteriormente.

Otra de las razones que nosotros postulamos sobre las diferencias en los valores de ADC de los distintos estudios publicados, es que sean debidas a la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC. El coeficiente de difusión aparente (ADC) permite el cálculo cuantitativo de la difusión en los medios biológicos. Es un parámetro que refleja la difusión aparente de las moléculas (difusión tisular) y está influenciado por los efectos de la perfusión de las moléculas de agua dentro de los capilares de un mismo vóxel (perfusión capilar tisular). Es por ello que el ADC se considera como un coeficiente aparente al no permitir la diferenciación de los componentes del movimiento de las partículas en el medio extravascular del flujo

microvascular, como consecuencia de ello se tenderá en ocasiones a sobreestimar el valor del ADC al no poder extraer del cálculo la contribución de la microcirculación a la difusión [11].

Con el modelo IVIM (que explicamos más adelante en detalle) se tienen en cuenta los movimientos de traslación microscópicos que tienen lugar en los tejidos biológicos en la difusión molecular del agua y la microcirculación de la sangre en la red capilar (también llamada "perfusión"). La microcirculación de la sangre en la red capilar puede entenderse como un movimiento incoherente a escala del voxel, aparece entonces como un movimiento al azar que puede interpretarse como una pseudodifusión o difusión rápida ( $D^*$ ). Con este modelo podemos estudiar por separado la caída de la señal debida a la difusión propiamente dicha, de la caída de la señal debida a los núcleos de H del agua libre que se mueven en la red de microcapilares del volumen estudiado. Para ello, tras el ajuste matemático de la ecuación que rige el modelo, se pueden extraer dos coeficientes de difusión, uno relacionado con la difusión pura molecular en un entorno celular,  $D$ , otro relacionado con la perfusión tisular,  $D^*$  y, finalmente, la fracción del volumen vascular  $f$  [13-16].

Nuestro primer objetivo es implementar la metodología IVIM mediante el desarrollo de ajustes matemáticos biexponenciales por técnicas de procesado de imagen. En segundo lugar, valorar la utilidad clínica de la técnica de difusión basada en el modelo IVIM, para determinar si los parámetros obtenidos ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) son diferentes entre los pacientes con cáncer de próstata y sujetos sanos. Asimismo, comparar los resultados obtenidos con esta técnica experimental con los valores obtenidos del cálculo

convencional de la difusión, mediante los mapas monoexponenciales del coeficiente de difusión aparente (ADC).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Sujetos de estudio**

Se incluyeron 20 sujetos varones (10 pacientes con patología prostática y 10 voluntarios sanos) con edades comprendidas entre los 48 y los 76 años (media de edad de 65 años (desviación estándar [DE] 5).

Desde el punto de vista clínico los pacientes fueron remitidos para el estudio con RM de próstata por el urólogo por adenocarcinoma de próstata (con diagnóstico histológico previo de neoplasia maligna).

De los sujetos sanos, ninguno había tenido episodios previos de prostatitis ni antecedentes familiares conocidos de adenocarcinoma de próstata, siendo el motivo del estudio la valoración de patología musculoesquelética de la articulación de la cadera a los que previa firma del consentimiento informado se les realizó nuestro protocolo para el estudio de la próstata. Los dos grupos fueron similares en edad, sin que hubieran diferencias estadísticas, edad media de  $64 \pm 10$  años para los pacientes con cáncer y edad media de  $50 \pm 11$  años para los sujetos sanos ( $p > 0,05$ ).

Las contraindicaciones fueron las propias de la RM, pero no se tuvo que excluir a ningún paciente por este motivo.

## **Adquisición de imágenes**

Previa a la realización del estudio, se administró a todos los sujetos una dosis de 20mg de Buscapina® intramuscular para minimizar el movimiento peristáltico. Para conseguir que la vejiga no esté a máxima replección, se solicita al paciente que orinara justo antes del acceso a la sala de exploración.

Todas las adquisiciones se realizaron con un equipo de RM de 3 Teslas (Achieva, Philips Cuidados de la Salud, Holanda) utilizando una antena de superficie de 6 canales acoplados en fase. La región de adquisición se centró en la glándula prostática y las vesículas seminales. La intensidad máxima de gradientes es de 80mT/m con un *slew-rate* de 200mT/m/s. Junto al protocolo convencional de próstata, se adquirieron secuencias especiales de perfusión, espectroscopia y en relación al presente trabajo, secuencias potenciadas en difusión, sensibles al movimiento incoherente de las moléculas de agua.

El protocolo de estudio convencional de próstata consistió en una secuencia sagital T2 turbo espín eco (TSE), una secuencia axial T2 TSE con supresión selectiva de la señal de grasa y una secuencia axial T1 eco de gradiente (GE) con diferentes ángulos de magnetización. Con respecto a técnicas especiales, se adquirieron secuencias de perfusión para el estudio de la farmacocinética de la próstata y secuencias de espectroscopia para el análisis metabólico. Las imágenes imágenes DW para el modelo IVIM se obtuvieron usando secuencias rápidas basadas en la técnica ecoplanar (EPI) de disparo único sin sincronización respiratoria. Se aplicó un pulso de saturación selectiva

de la señal de grasa basado en técnicas espectrales (SPAIR) e inversión rápida de la fase de los gradientes. La secuencia se configuró para obtener una elevada resolución espacial, con un tamaño de vóxel de 2 x 2 x 4 mm. Los parámetros de adquisición empleados fueron: Tiempo de repetición (TR) = 1064 ms, Tiempo de Eco (TE) = 72 ms, 6 valores b (0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup>), grosor de corte 4 mm, espacio entre cortes ( slice gap) de 0 mm, campo de visión (FOV) de 300 mm, matriz de 256x256, con un factor de imagen en paralelo de 3. El tiempo de duración de la secuencia fue de 5 minutos aproximadamente. La orientación y localización de estas imágenes se ordenó de manera idéntica a las imágenes axiales T2 del estudio convencional.

Las imágenes DW se exportaron a una estación de trabajo (Intel Quad Core, 8 Gb memoria RAM) para el postproceso y cálculo de los parámetros de difusión convencional (ADC) y difusión basada en IVIM (D, D\*, f).

## Post-proceso de la imagen en difusión

Las imágenes fueron procesadas mediante una herramienta de desarrollo propio (ver figura 1), que permite la cuantificación de parámetros de difusión convencional con modelo monoexponencial, como el ADC y también parámetros avanzados de difusión a partir del modelo biexponencial (IVIM) que permite el cálculo de los valores  $D$ ,  $D^*$  y  $f$ .

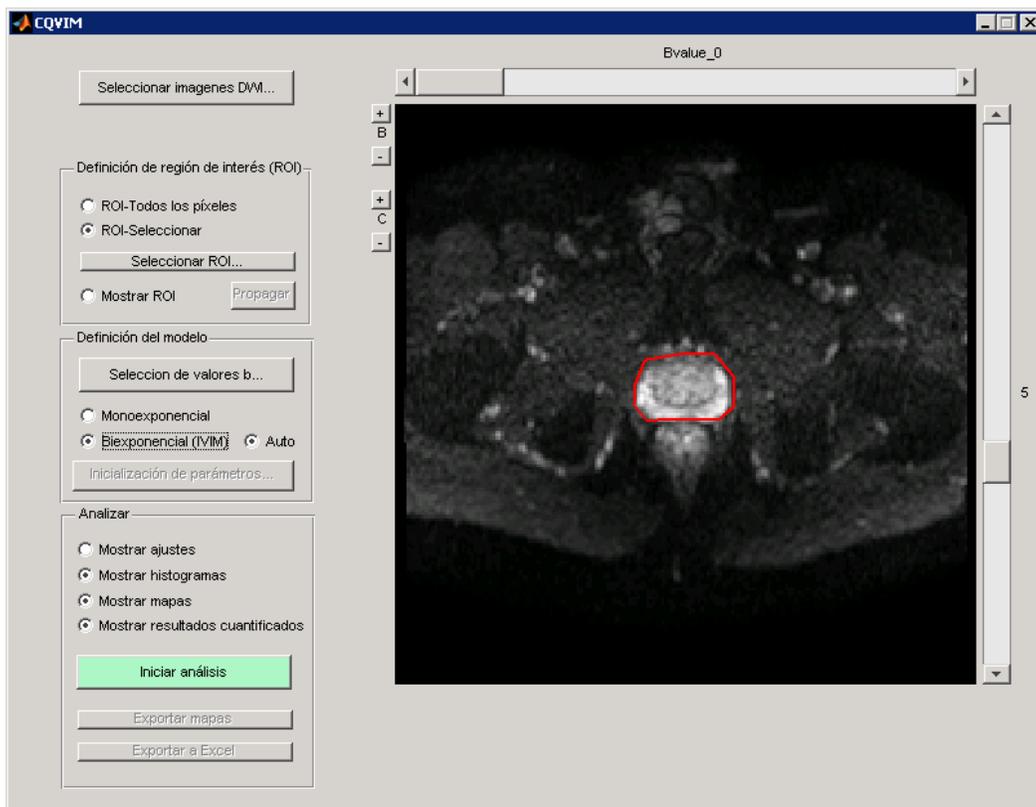


Figura 1. Captura de pantalla de la herramienta. Mediante la interfaz de usuario seleccionamos las opciones deseadas según el análisis a realizar.

El análisis se puede realizar a partir de las mediciones de la señal, calculado sobre una región de interés (ROI) o en un cálculo píxel por píxel. El cálculo píxel por píxel tiene la ventaja de que permite una mejor separación de los componentes heterogéneos dentro

de la anormalidad y una mejor discriminación, basándose en el análisis de histogramas. Nosotros seleccionamos con nuestra herramienta de trabajo el total de la gándula próstata (seleccionada en la figura) y el análisis de los datos lo realizamos pixel a pixel con dos ajustes matemáticos diferentes (figuras 2 y 3), en función de los parámetros a valorar (cálculo del ADC en el modelo monoexponencial o cálculo de los valore

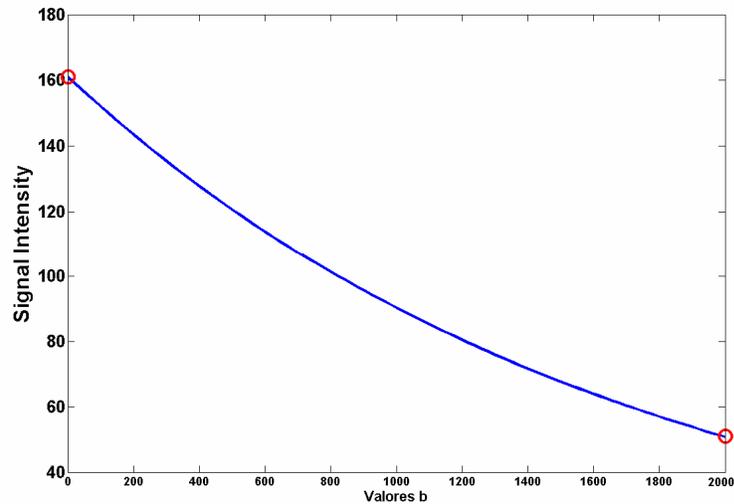


Figura 2. Ajuste de la curva Monoexponencial

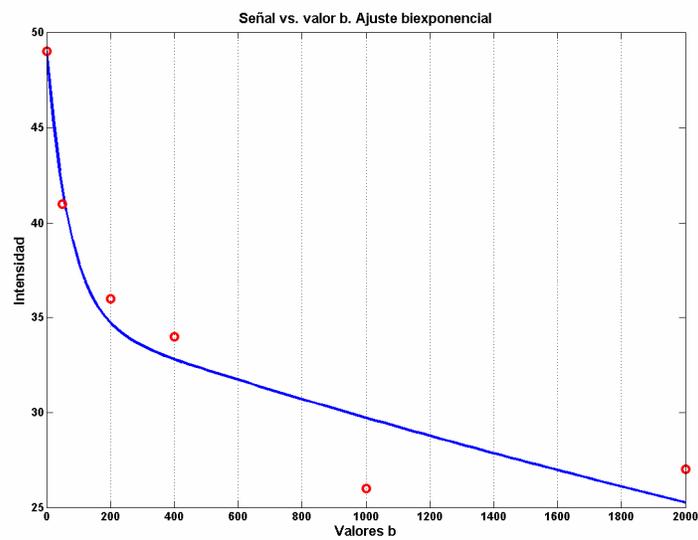


Figura 3. Ajuste de la curva Biexponencial

Nuestra herramienta nos permite trabajar con múltiples valores de  $b$ , esto es necesario para poder aplicar el modelo IVIM y calcular por separado los efectos de la difusión y la perfusión en el vóxel. Además la herramienta nos permite trabajar con altos valores de  $b$ , necesario para eliminar el efecto de brillo por T2 (contaminación T2 o “T2 shine-through”). Los valores de  $b$  que hemos empleado en el ajuste biexponencial son: 0, 50, 200, 400, 1000, 2000  $s/mm^2$ . Para el ajuste monoexponencial sólo son necesarios dos valores de  $b$ , en nuestro caso hemos empleado el 0  $s/mm^2$  y 2000  $s/mm^2$ .

- El cálculo matemático del ajuste monoexponencial con un algoritmo de regresión lineal para el cálculo del ADC se realiza según la ecuación:

$$S = S_0 e^{-b \text{ (ADC)}}$$

- El cálculo matemático del ajuste biexponencial se realiza en dos etapas como se describe a continuación:

En primer lugar, teniendo en cuenta que  $D^*$  es significativamente mayor que  $D$ , la contribución de  $D^*$  a la señal pueden dejarse de lado en valores de  $b$  altos (de más de 200  $s/mm^2$ ). Por tanto  $D$  se obtuvo mediante valores de  $b$  altos ( $b \geq 200 \text{ s / mm}^2$ ) y un ajuste mono-exponencial. Según la ecuación:

$$S = S_0 e^{-b \text{ (D)}} \quad [\text{Eq.1}]$$

En segundo lugar, con el valor  $D$  determinado y la ecuación 2, los valores restantes ( $f$  y  $D^*$ ) se pueden calcular mediante un algoritmo de regresión no lineal basado en la ecuación 2, es decir según un ajuste biexponencial.

$$S/S_0 = f e^{-b(D+D^*)} + (1-f) e^{-bD} \quad [\text{Eq. 2}]$$

Todos los algoritmos implementados se llevaron a cabo con la herramienta MatLab, que permitió la extracción de mapas paramétricos representando a los marcadores obtenidos

( $D$ ,  $D^*$ ,  $f$  y ADC), obteniendo una imagen sintética donde la señal viene dada por los valores específicos de la difusión. Estos mapas paramétricos obtenidos en escala de color se pueden superponer con las imágenes anatómicas con el fin de demostrar claramente la localización espacial de los cambios. También nos permite la obtención de histogramas, los cuales nos servirán de ayuda en el análisis de los datos.

A continuación se muestran los mapas paramétricos en color obtenidos para los parámetros  $D$ ,  $f$  y  $D^*$  en un sujeto sano (figura 4) y en un paciente con cáncer de próstata (figura 5). En la figura 4 no se destacan áreas de restricción de la difusión. En la figura 5 observamos en el mapa paramétrico de la difusión extravascular pura ( $D$ ) un área de restricción de la difusión afectando tanto la porción periférica como la central del lóbulo derecho de la glándula representada en rojo en comparación con el lado contralateral (en azul) que no restringe la difusión. La figura 6 muestra las imágenes anatómicas potenciadas en T2 (a) y la imagen potenciada en difusión (b) para el mismo paciente donde observamos hipointensidad de señal en la porción central y periférica del lóbulo derecho con restricción de la difusión en relación con adenocarcinoma de próstata derecho.

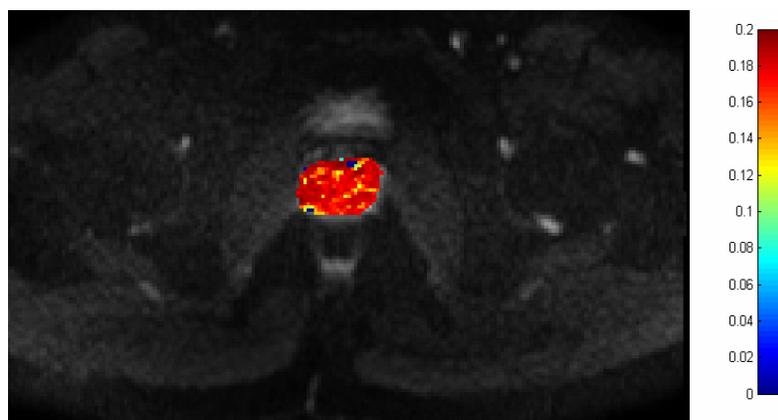
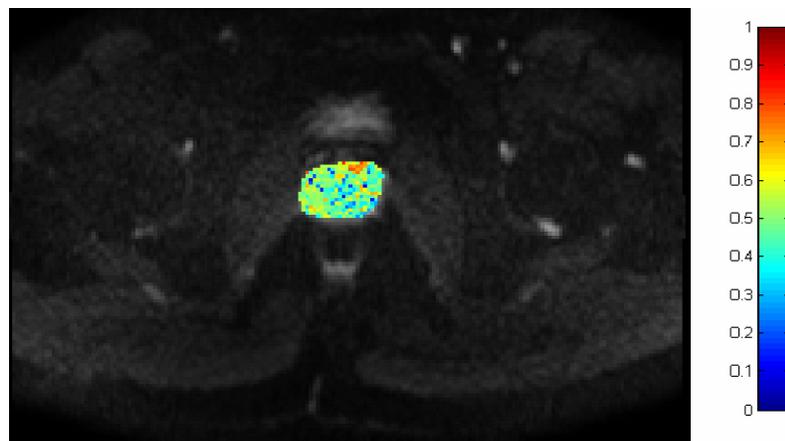
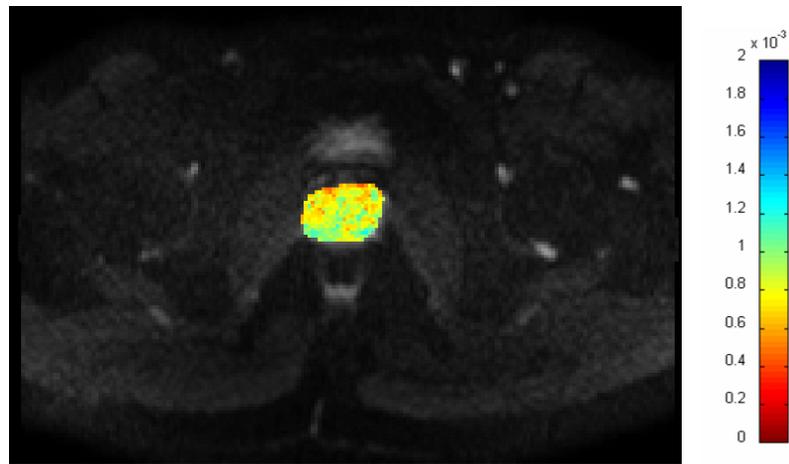
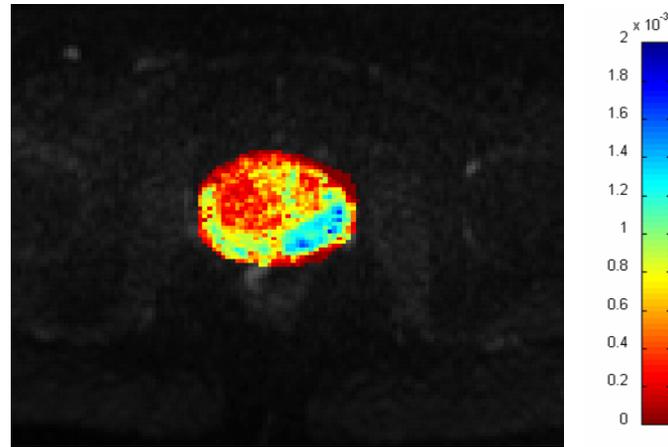
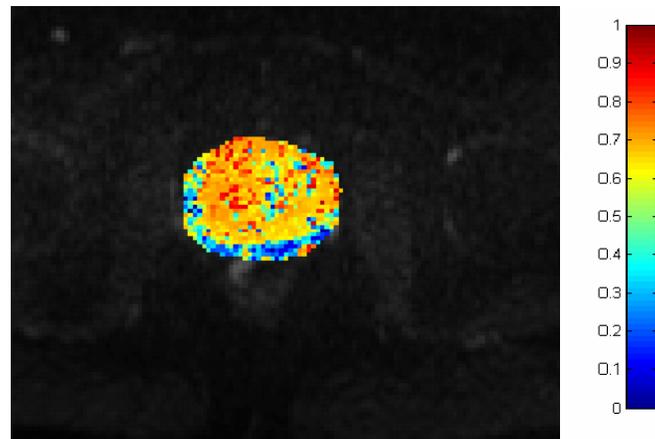


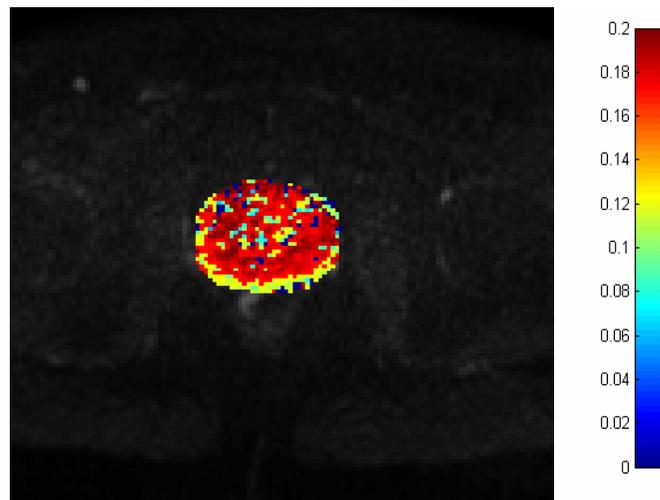
Figura 4. Mapas paramétricos en un sujeto sano.



Mapa D



Mapa f



Mapa D\*

Figura 5. Mapas paramétricos en un paciente con cáncer de próstata.

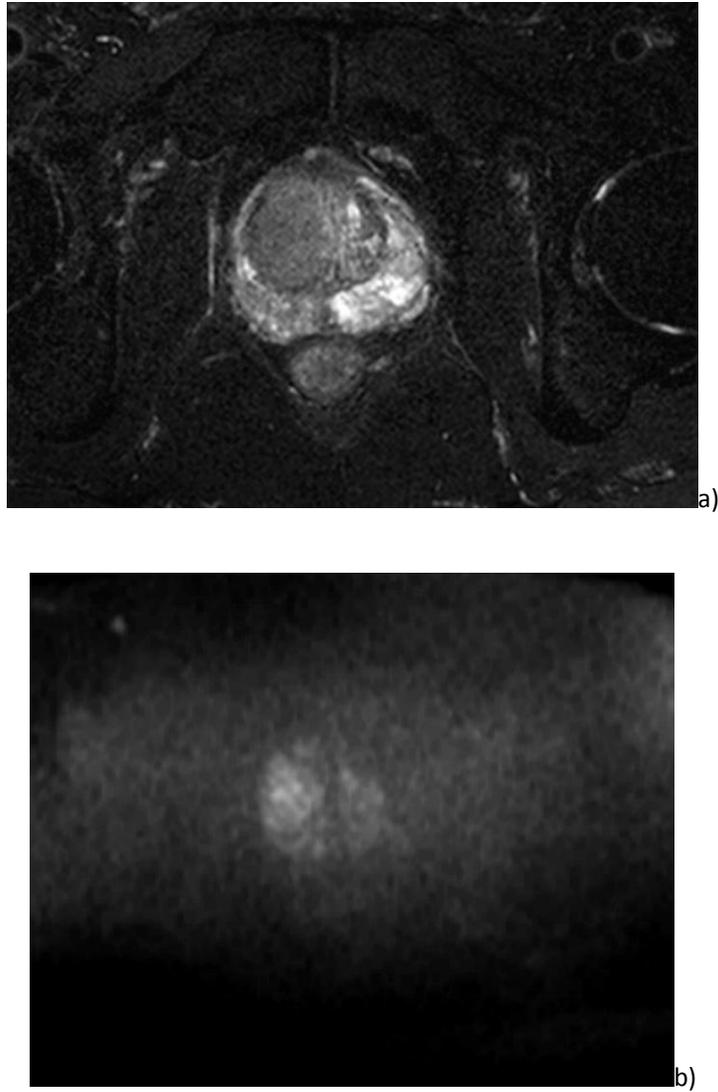


Figura 6. Imágenes anatómicas potenciadas en T2 (a) y la imagen potenciada en difusión (b) para el mismo paciente de la figura 5.

**Imagen potenciada en difusión :**  
**De las bases físicas a la técnica de difusión basada en la teoría IVIM**  
**(IntraVoxel Incoherent Motion).**

La base física de las imágenes potenciadas en difusión radica en la sensibilidad natural de las secuencias que emplean gradientes bipolares para detectar y cuantificar el movimiento de las moléculas de agua.

Como resultado de la agitación térmica, las moléculas presentan un movimiento de traslación al azar conocido como movimiento Browniano de Difusión Molecular. De este modo las moléculas de agua libre están en continuo movimiento trazando trayectorias caóticas, bajo este movimiento las moléculas de agua cambian su orientación y su posición de una forma completamente al azar. La RM combinada con la utilización de gradientes bipolares es sensible a la difusión molecular, siendo la técnica que permite la visualización y el cálculo de la difusión molecular “in vivo” directamente a partir de los movimientos moleculares de traslación de las moléculas de agua [1,4-7]

La medida de este desplazamiento que realizan las moléculas se denomina coeficiente de difusión  $D$  y expresa el desplazamiento neto por unidad de tiempo ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) y el uso de la RM para demostrar este desplazamiento es lo que denominamos imagen de difusión, diffusion-weighted imaging o DWI.

Por tanto, llamamos imagen potenciada en difusión, a la imagen de RM en la que el contraste está motivado fundamentalmente por las diferencias de movimiento molecular entre unos tejidos y otros. Podemos decir que cuando la secuencia que aplicamos es

sensible a la difusión, el movimiento molecular se convierte en el principal factor de contraste.

### **Adquisición de la imagen en difusión.**

La secuencia de difusión, inicialmente descrita por Stejskal y Tanner en 1965, es una adaptación una secuencia potenciada en T2. La secuencia comúnmente empleada es una secuencia SE ultrarrápida basadas en la técnica ecoplanar (EPI) con adquisición de la imagen en paralelo. La secuencia de base Spin-Echo (SE) imagen potenciada en T2 consiste en un pulso inicial de excitación de radiofrecuencia (RF) de  $90^\circ$  y posteriormente se aplica un pulso de  $180^\circ$  [17].

Puesto que los efectos de la difusión se producen a una escala extremadamente pequeña son normalmente invisibles para las secuencias de RM convencionales. La difusión, al estar centrada en lo molecular (tres órdenes de magnitud menos que la resolución de las clásicas secuencias de RM), es muy sensible a pequeños y precoces cambios biofísicos en los tejidos. Esta sensibilidad a los efectos de la difusión se consigue gracias a la aplicación combinada de gradientes sobre las secuencias convencionales.

### **Gradientes de difusión.**

Los gradientes empleados para la adquisición de imágenes en difusión son bipolares, puesto que en ellos la pérdida de señal en un vóxel será debida únicamente al movimiento de los núcleos de H del agua libre. Tengamos en cuenta que la presencia de un gradiente magnético sobre un vóxel , origina de por sí una caída de señal debido a

que entre los extremos del vóxel se perciben campos magnéticos distintos y por tanto existirá un mayor desfase y en consecuencia una caída inherente de señal. Para poder obtener una señal que dependa únicamente de la movilidad de los núcleos de H y quite la influencia del desfase del gradiente sobre los núcleos estáticos recurrimos a los gradientes bipolares [11].

La secuencia SE de base tiene que tener un TE suficientemente largo como para poder intercalar los dos pulsos de gradiente, por eso la SE de base se potencia en T2. En consecuencia, la intensidad de la señal resultante en un vóxel de tejido conteniendo protones móviles es igual a la señal en una imagen potenciada en T2 disminuida en un factor que depende del valor de la difusión.

### **Secuencia de pulsos de para el cálculo de la difusión molecular por RM.**

Para el cálculo de imágenes potenciadas en difusión añadiremos tras el pulso de excitación de la secuencia SE dos extrapulsos de gradiente (gradientes de difusión) de valor G. Un gradiente de desfase previo al pulso de RF de  $180^\circ$ , y un gradiente de refase simétrico tras el pulso de RF de  $180^\circ$ . Según esto la imagen en difusión se basa en que, inmediatamente después de un pulso de excitación, las moléculas de un volumen se encuentran en la misma fase. Cuando a ese volumen le aplicamos un gradiente, las moléculas se desfasan en diferente grado dependiendo de donde se encuentran. Si entonces se aplica otro gradiente opuesto de la misma magnitud tan solo volverán a la fase aquellos protones que se encuentren en la misma posición (difusión restringida), por el contrario, las moléculas que tienen gran movilidad no recuperarán su

fase completamente tras la aplicación del segundo gradiente [1,11,17].A modo de resumen, (Figura 7)

- En los tejidos con movilidad restringida (alta celularidad como los tumores) las moléculas de agua no se mueven largas distancias, y en ellos la aplicación del primer gradiente se ve cancelado por el segundo gradiente. Como resultado, no hay una pérdida en la intensidad de señal, y la señal T2 del tejido se mantiene .Es decir, la baja movilidad de las moléculas se refleja como alta señal en las imágenes de difusión.
- En los tejidos sin movilidad restringida (baja celularidad), las moléculas de agua pueden moverse largas distancias entre la aplicación de los dos gradientes, debido a su movimiento las moléculas de agua no recuperarán su fase completamente tras la aplicación del segundo gradiente. Esto se traduce como una reducción de la señal en imágenes de difusión, resultando en una reducción de la señal T2. Es decir la alta movilidad de las moléculas se refleja en las secuencias de difusión como una pérdida de señal en el volumen del que se han desplazado las moléculas móviles.

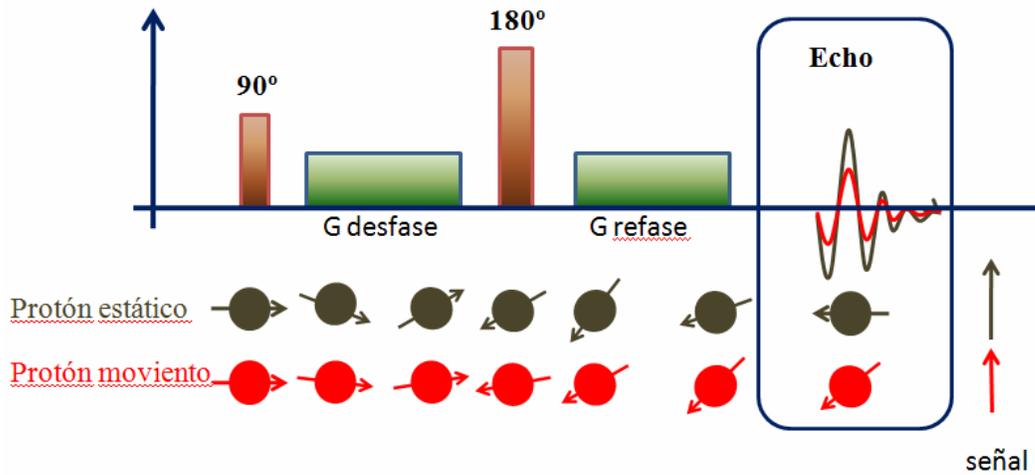


Figura 7. Secuencia de pulsos en difusión: inmediatamente después de un pulso de excitación, las moléculas de un volumen se encuentran en la misma fase. Cuando a ese volumen le aplicamos un gradiente, las moléculas se desfasan en diferente grado dependiendo de donde se encuentran. Si entonces se aplica otro gradiente opuesto de la misma magnitud tan solo volverán a la fase aquellos protones que se encuentren en la misma posición (difusión restringida), por el contrario, las moléculas que tienen gran movilidad no recuperarán su fase completamente tras la aplicación del segundo gradiente reflejándose en una pérdida de señal en la secuencia de difusión.

A la secuencia completa de pulsos en la imagen en difusión se la conoce como secuencia de STEJSKAL y TANNER (Figura 8). En ella los dos pulsos de gradiente se colocan de forma simétrica alrededor del pulso de refase de  $180^\circ$  de la secuencia, separados un intervalo de tiempo  $\Delta$ . La duración de los pulsos de gradiente es regulable por un valor denominado  $\delta$  [1,11].

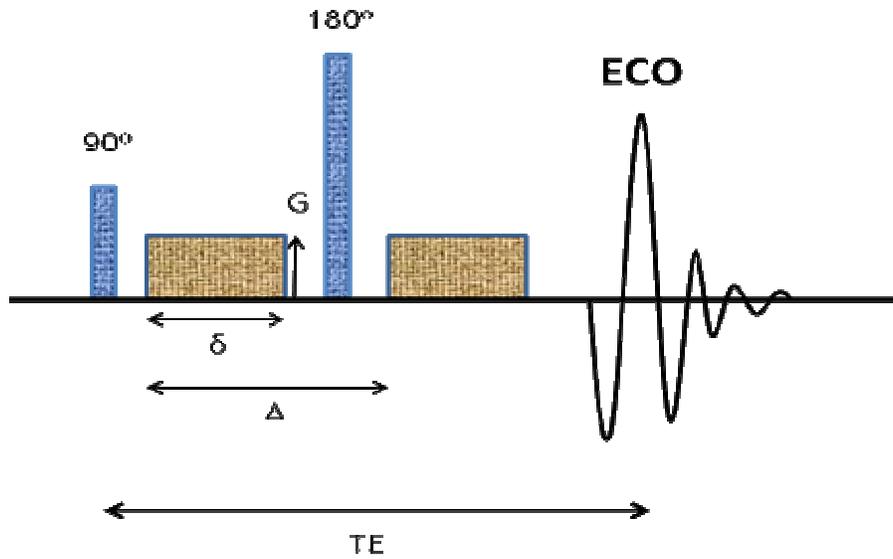


Figura 8. Diagrama de la secuencia de pulsos de Stejskal-Tanner para el cálculo de la difusión molecular por RM.

La ecuación básica que permite relacionar la señal de la imagen potenciada en difusión ( $S$ ) con una imagen potenciada en T2 no sensibilizada a la difusión ( $S_0$ ) fue descrita por Stejskal y Tanner, por la expresión:

$$S = S_0 \cdot e^{-b \cdot D}$$

Donde  $D$  es el coeficiente de difusión, y  $b$  es el conocido valor 'b', que en términos generales, depende de los gradientes de difusión aplicados.

Puede considerarse que las imágenes de difusión se corresponden con imágenes T2 atenuadas por una ley exponencial tomando como variables de entrada el factor de potenciación en difusión  $b$  escogido y el  $D$  del tejido.

La selección del factor  $b$  adecuado tiene por ello una influencia decisiva en las imágenes resultantes, ya que constituye un descriptor de la potenciación.

El valor 'b' de la expresión anterior, se relaciona con la ecuación:

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)$$

Donde,

- $G$  es la amplitud del gradiente.
- $\gamma$  es la constante giromagnética del protón.
- $\delta$  es la duración del pulso de gradiente.
- $\Delta$  el intervalo de aplicación entre los pulsos de gradiente.

Una vez definido este valor 'b' y obteniendo las dos señales  $S$  y  $S_0$  podemos calcular  $D$ . El valor  $b$  determina inversamente cuánta contribución  $T_2$  tiene la imagen obtenida. Es necesario disponer de una imagen basal ( $S_0$ ,  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) ya que la intensidad del vóxel depende del movimiento molecular del agua y del contraste  $T_2$  del propio tejido.

El efecto de brillo por  $T_2$  (contaminación  $T_2$  o "T2 shine-through") indica la contribución del tiempo  $T_2$  al brillo de la imagen de difusión y produce en las imágenes isotrópicas señales hiperintensas provocadas no por un bloqueo de la difusión, sino por una excesiva contribución del  $T_2$  local. Si el valor de  $b$  es pequeño la sensibilidad a los movimientos de la difusión es mínima y el contraste en  $T_2$  domina. Este efecto es menor cuanto más alto resulta el valor  $b$  ( $> 1.000\text{-}1.500 \text{ s/mm}^2$ ) [4-6].

¿Cómo puede aumentarse el valor de  $b$ ?

- Aumentando el valor del gradiente  $G$ .
- Aumentando la duración del gradiente  $\delta$ .
- Aumentando el intervalo entre los gradientes  $\Delta$ .

Las dos últimas aumentan el TE por tanto la potenciación en T2 (“T2 shine-through”), así que, será preferible aumentar el valor  $b$  aumentando la amplitud del gradiente.

Para eliminar la contaminación T2, es preciso obtener imágenes calculadas a partir de imágenes con diferentes valores de  $b$  (preferiblemente con diferentes valores de amplitud del gradiente). Generalmente se obtienen al menos imágenes con tres valores de  $b$ . Conforme aumentamos el valor  $b$  se va produciendo la caída de señal de distintos tejidos, empezando por la sangre circulante y siguiendo consecutivamente con las áreas glandulares, las áreas necróticas y, por último, los tumores. Es decir con valores de sensibilidad a la difusión altos casi solo brillarán los tumores. El contraste de la imagen final viene regulado por el valor  $b$ . Cuanto mayor es el valor de  $b$  mayor es la potenciación en difusión [11].

Esta secuencia es sensible a la difusión únicamente en la dirección en que se aplica el gradiente. Para poder cuantificar la difusión en el espacio, será necesario aplicar los gradientes de difusión como mínimo en tres direcciones del espacio. Esta difusión recibe el nombre de difusión isotrópica, ya que suponemos que no existen barreras que restrinjan el movimiento molecular de traslación.

**Difusión libre/Difusión en tejidos biológicos: coeficiente de difusión (D)/coeficiente de difusión aparente (ADC).**

En las secuencias de difusión se pondera la sensibilidad a los efectos de la difusión mediante la selección de un valor 'b' determinado. Este valor 'b' (s/mm<sup>2</sup>) puede ser manipulado en la adquisición y expresa el grado de potenciación en difusión de la secuencia y determina el comportamiento de la señal observada en las imágenes de difusión. La ecuación que describe la señal observada en el caso de la difusión libre viene dada por la siguiente expresión:

$$S = S_0 e^{-b(D)}, \text{ donde,}$$

D es un parámetro llamado coeficiente de difusión característico de la sustancia y caracteriza la movilidad de las moléculas en el medio considerado. Expresa el desplazamiento neto por unidad de tiempo (mm<sup>2</sup>/s).

b es el llamado factor de difusión que depende del tiempo de activación e intensidad de los gradientes de difusión empleados.

$S_b$  se corresponde con la señal observada en una secuencia con un factor 'b' determinado,

$S_0$  es la señal con un factor 'b' igual a 0, es decir, no sensibilizada a la difusión y con elevado componente T<sub>2</sub>.

Esta ecuación básica de la difusión libre toma como suposición el hecho de que el movimiento se debe únicamente a la variación de concentración que implica la tendencia neta de desplazarse desde los sitios de mayor concentración a la de menor en

un medio infinito. En los medios biológicos el movimiento del agua libre está restringido por la presencia de barreras naturales como las membranas celulares o las largas cadenas proteicas y por tanto no se tienen tales condiciones [1,4,5].

En los tejidos biológicos, el coeficiente de difusión no es la única causa del movimiento molecular, ya que la microcirculación sanguínea en la red de perfusión capilar contribuye aumentando la difusión. En estos tejidos, la RM permite estimar la difusión molecular mediante el cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC). Este parámetro no representa un único tipo de movimiento de las moléculas puesto que sus valores están influenciados por escenarios muy diferentes. Las moléculas de agua pueden encontrarse en el espacio intersticial realizando movimientos relativamente lentos, pero también en el espacio vascular circulando a alta velocidad. Ambos escenarios pueden tener lugar simultáneamente dentro de un mismo vóxel produciendo una situación incoherente [18].

Como consecuencia, se introduce el término «coeficiente de difusión aparente» (CDA). Este parámetro refleja la difusión aparente de las moléculas (difusión tisular) y está influenciado por los efectos de la perfusión de las moléculas de agua dentro de los capilares de un mismo vóxel (perfusión capilar tisular). Es por ello que el ADC se considera como un coeficiente aparente al no permitir la diferenciación de los componentes del movimiento de las partículas en el medio extravascular del flujo microvascular [11].

En base a esto, la atenuación de la señal en medios biológicos a medida debemos expresarla:

$$S = S_0 e^{-b \text{ (ADC)}}$$
, donde,

el ADC es el coeficiente de difusión aparente del tejido incluido en el vóxel. Los valores de ADC expresan la distancia promedio que recorren las moléculas de agua en el vóxel y se relaciona con la densidad celular, la permeabilidad e integridad de sus membranas y la tortuosidad del intersticio intercelular.  $b$  es el llamado factor de difusión,  $S_b$  se corresponde con la señal observada en una secuencia con un factor ' $b$ ' determinado,  $S_0$  es la señal con un factor ' $b$ ' igual a 0, es decir, no sensibilizada a la difusión.

El coeficiente de difusión aparente (ADC) permite un cálculo cuantitativo de la difusión. El valor del ADC puede ser medido y usado como un parámetro cuantitativo. La importancia del ADC viene dada porque a la hora de obtener las imágenes potenciadas en difusión (DWI) existe un componente aportado por la señal de los tejidos con un tiempo de relajación  $T_2$  muy prolongado. Es decir, una lesión puede brillar en secuencia de difusión porque exista verdadera restricción de la misma y/o porque tenga un  $T_2$  muy acentuado (ej edema), fenómeno que conocemos  $T_2$  shine-through. Las lesiones con verdadera restricción de la difusión aparecerán con baja señal en las secuencias de ADC. Por tanto, para evitar este inconveniente obtendremos los mapas ADC [4,6].

Los mapas ADC se obtienen por cálculo pixel a pixel mediante dos imágenes isotrópicas de ADC obtenidas con dos valores  $b$ . La imagen obtenida mediante la

representación en cada pixel del valor calculado de ADC se denomina mapa de ADC. El inconveniente del cálculo de estas imágenes es el postproceso, la ventaja es que no son enmascaradas ni por el T1, ni por el T2, ni por la dirección del gradiente.

Para evitar errores de interpretación de las imágenes de difusión resulta necesario valorar conjuntamente las imágenes anatómicas, las de difusión y los mapas de ADC , dado que tenemos que tener en cuenta que los tumores bien diferenciados y los de alto grado con necrosis van a presentar valores altos de ADC y que, por el contrario, ciertos tejidos normales (bazo, pared intestinal, médula espinal, cerebro o ganglios linfáticos), tumores benignos (miomas) y la fibrosis pueden presentar valores bajos de ADC [5-7].

El cálculo del mapa ADC se realiza de la siguiente manera [11],

Si aplicamos dos valores de b: b1 y b2, obtendremos:

$$S1 = S0e^{-b1(ADC)}$$

$$S2 = S0e^{-b2(ADC)}$$

Ahora podemos calcular el valor del ADC en cada pixel,

$$S1/S2 = e^{(b2-b1)ADC}$$

$$ADC = (\ln S1 - \ln S2) / (b2 - b1)$$

Como se comentó anteriormente, el cálculo de los valores de ADC requiere de al menos dos valores de b. La dependencia de los valores de b elegidos implica variaciones en el cálculo del ADC del vóxel. La manera más exacta de obtener el valor del ADC en un

vóxel sería sobre la gráfica  $\ln S$  función  $b$ , obtenida mediante la adquisición de imágenes isotrópicas con varios valores de  $b$ . La curva obtenida muestra los valores de  $\ln S$  obtenidos con cada valor de  $b$ , observando que para valores bajos de  $b$  ( $< 200 \text{ s/mm}^2$ ) la curva se va apartando de la monoexponencial adoptando a una forma biexponencial (Figura 9). Esta diferencia se explica en la influencia de la microcirculación que puede ser considerada como una pseudodifusión (explicado en el próximo apartado). Por lo que si para el cálculo de ADC tomamos valores bajos de  $b$  tendemos a sobreestimar el ADC.

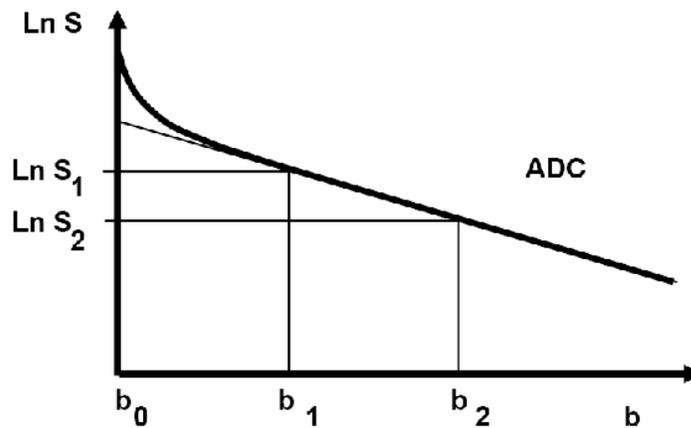


Figura 9. Introducción biofísica a la resonancia magnética aplicada a la clínica [11].

### **Técnica de difusión basada en la teoría IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion).**

En 1988, Le Bihan, et al. [14] desarrollan la técnica de difusión por RM basada en la teoría (IVIM) Intra-Voxel Incoherent Motions, mediante la que se tienen en cuenta los movimientos de traslación microscópicos tanto en el espacio intersticial como en la microvasculatura de manera independiente y a nivel de vóxel. En los tejidos biológicos

estos movimientos consisten en la difusión molecular del agua y la microcirculación de la sangre en la red capilar (también llamada "perfusión"). La microcirculación de la sangre en la red capilar puede contemplarse como un movimiento incoherente a escala del vóxel, aparece entonces como un movimiento al azar que puede interpretarse como una pseudodifusión ( $D^*$ ).

De manera que el modelo IVIM consiste en considerar que el vóxel está formado por dos compartimentos: el formado por el flujo capilar y el estático donde sólo se manifiesta la difusión. Este modelo considera la caída de señal como debida a los fenómenos de difusión y a los de la microcirculación (pseudodifusión).

El objetivo consiste en estudiar por separado la caída de la señal debida a la difusión propiamente dicha, de la caída de la señal debida a los núcleos de H del agua libre que se mueven en la red de microcapilares del volumen estudiado. En efecto la red vascular capilar puede considerarse como un entramado de vasos orientados aleatoriamente en los que circulan núcleos de H en cualquier dirección por lo que al aplicar los pulsos de gradiente, existirá una caída de señal debido al desfase de los núcleos de H de la red capilar [13,15].

Teniendo en cuenta que los desplazamientos en la sangre son mucho mayores que los que ocurren en la difusión dentro del espacio intersticial y que el factor con que el compartimento dependiendo de la microcirculación contribuye al volumen del vóxel es muy pequeño (menos de un 5% en el cerebro) puede demostrarse que con tiempos de medida adecuadas el efecto de la microcirculación desaparecerá y la caída de señal será únicamente debida a los procesos de difusión extravascular. De este modo, el efecto de

la contribución de la microcirculación a la atenuación de la señal tan sólo se manifiesta en valores de  $b$  bajos. Pero a partir de ciertos valores de  $b$  (debido a que  $D^*$  es mayor y que la fracción que corresponde a la microcirculación es pequeña) solo se manifiesta la difusión extravascular pura ( $D$ ) [15,16].

Para poder calcular por separado los efectos de la difusión y la perfusión en un vóxel es necesario analizar la atenuación de la señal de la imagen empleando múltiples valores 'b'. La técnica de difusión basada en IVIM muestrea la caída de la señal en el vóxel conforme aumenta el valor de 'b'. El ajuste de la curva con un modelo matemático biexponencial permite cuantificar por separado la información de la difusión debida a la propagación extravascular ( $D$ ) del componente intravascular de perfusión ( $D^*$ ).

La representación matemática del modelo IVIM viene dada por la ecuación biexponencial

$$S/S_0 = fe^{-b(D+D^*)} + (1-f)e^{-bD} \quad , \text{ donde}$$

- $S/S_0$  es la caída de señal medida en cada vóxel en la imagen de difusión
- $b$  es el factor de difusión. Representa el grado de potenciación en difusión.
- $D$  es el coeficiente de difusión. Parámetro que representa la difusión pura.
- $D^*$  es el coeficiente de pseudo-difusión. Parámetro que representa la microcirculación dentro del vóxel.
- $f$  es la fracción de perfusión. La fracción de la perfusión ( $f$ ) indica la influencia relativa de la primera componente sobre el total de la señal, y por lo tanto está correlacionado con la perfusión o la microcirculación en los capilares del tejido a estudio.

Se trata de una ecuación biexponencial, con el primer componente representando la influencia de la perfusión en la señal de difusión (componente rápido), mientras que el segundo componente representa la influencia de la difusión pura en la señal de difusión (componente lento). La representación gráfica de esta ecuación (Figura 10) muestra la primera parte de la curva con pendiente marcada representando la componente rápida y la segunda parte una representación lineal en relación con la componente de difusión lenta.

Las secuencias de RM adquiridas con múltiples factores  $b$  combinada con la aplicación del modelo IVIM permiten la separación de las componentes rápida y lenta de la difusión, microvascularización y espacio intersticial, respectivamente. Para ello, tras el ajuste matemático de la ecuación que rige el modelo, se pueden extraer dos coeficientes de difusión, uno relacionado con la difusión molecular en un entorno celular,  $D$ , otro relacionado con la perfusión tisular,  $D^*$  y, finalmente, la fracción del volumen vascular  $f$  [13-15].

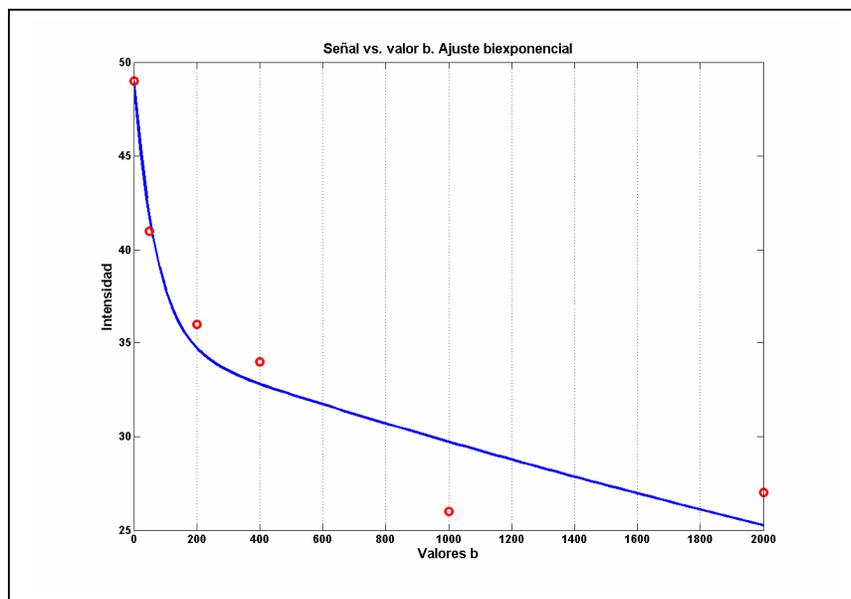


Figura 10. Ajuste de la curva bioexponencial del modelo IVIM

## **Análisis estadístico**

El estudio estadístico se realizó utilizando la plataforma de análisis estadístico SPSS 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Se comprobó que la distribución de los resultados cuantitativos era normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las medidas están expresadas en términos de media y desviación típica (DT). Las medias de los valores se compararon para pacientes con cáncer de próstata y sujetos sanos con la prueba de la t de Student para muestras independientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p por debajo de 0,05.

## **RESULTADOS**

En la tabla 1 se muestra el resumen de los resultados obtenidos en los pacientes con cáncer de próstata y los sujetos sanos. Se recogen los valores promedio de D, D\* y f obtenidos con el modelo IVIM y los valores promedio del ADC, expresados como valor medio y desviación estándar (DE).

	D (mm <sup>2</sup> /s)	D* (mm <sup>2</sup> /s)	f (%)	ADC (mm <sup>2</sup> /s)
CaP	0,691 ± 0,181	14,240 ± 8,867	0,354 ± 0,051	1,361 ± 0,426
Sanos	1,163 ± 0,097	12,931 ± 8,940	0,399 ± 0,044	1,607 ± 0,502

**Tabla 1. Resultados promedios de cáncer de próstata y sujetos sanos.**

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en los resultados entre pacientes con cáncer de próstata y sujetos sanos cuando se compara la difusión extravascular pura (D), siendo mayor para el grupo de sujetos sanos ( $1,163 \pm 0,097$ ) frente a los pacientes con cáncer de próstata ( $0,691 \pm 0,181$ ). Sin embargo la comparación del coeficiente de pseudo-difusión (D\*), de la fracción de perfusión (f) y del ADC entre los dos grupos a estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Como se muestra en la tabla 1, los valores de ADC tanto de los pacientes con cáncer de próstata como de los sujetos sanos fueron significativamente más altos que sus respectivos valores de D ( $p < 0.05$ ). Estos resultados demuestran la contribución del efecto de la perfusión en el modelo IVIM a los valores del ADC.

A continuación mostramos los gráficos de distribución de los valores para cada variable (figura 11). Queda reflejado en el gráfico 1 que existen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la  $D$  entre los dos grupos, sin embargo en la comparación de los otros parámetros  $D^*$ ,  $f$  y ADC se observa solapamiento de los valores debido a que no existen diferencias estadísticamente significativas.

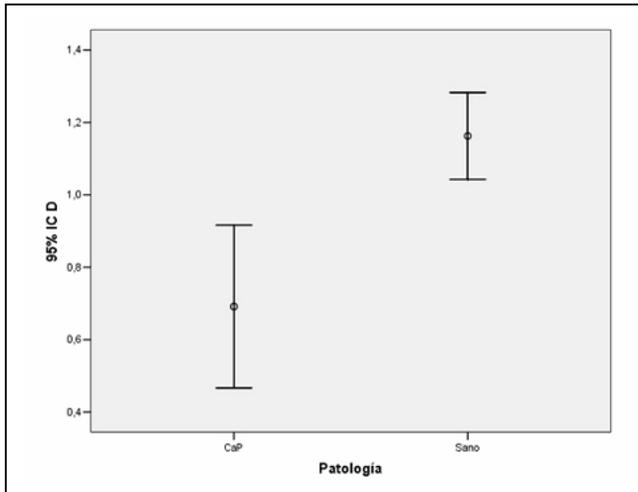


gráfico 1

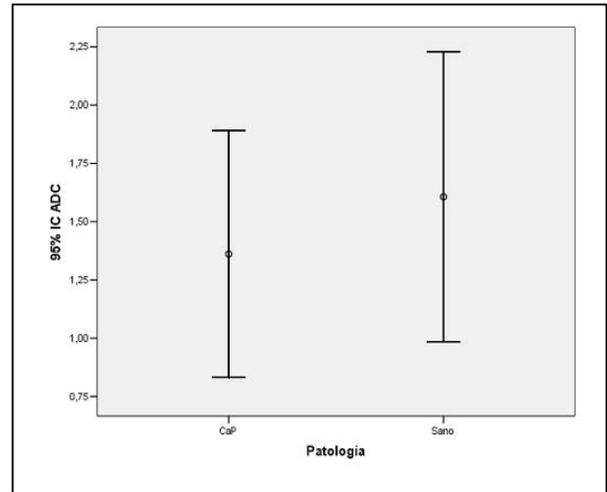


gráfico 2

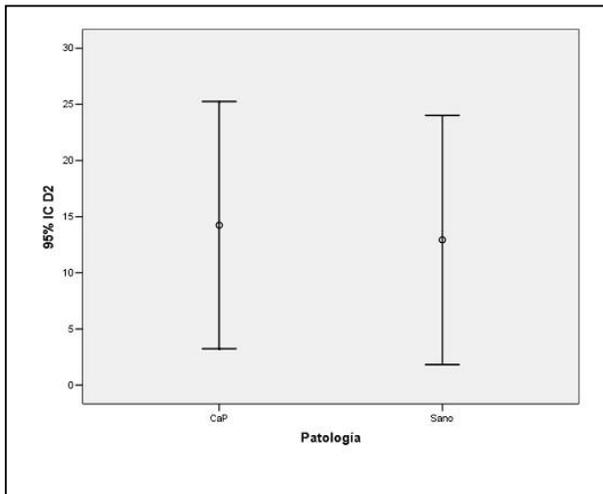


gráfico 3

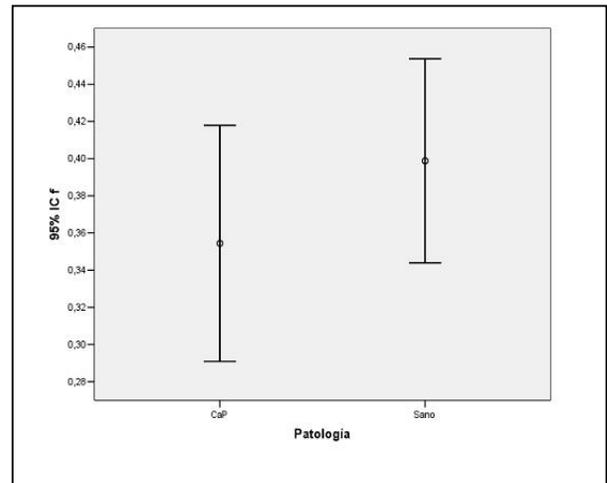


gráfico 4

Figura 11. Distribución de los valores en pacientes con cáncer de próstata y sujetos sanos para cada una de las siguientes variable: D(gráfico 1), ADC (gráfico 2), D\* (gráfico 3), f (gráfico 4).

## DISCUSIÓN

En la actualidad, el cáncer de próstata es la tercera localización tumoral más frecuente en varones españoles (excluyendo los tumores de piel no melanoma), y la tercera causa de muerte por cáncer, en ambos casos por detrás del cáncer de pulmón y el colorrectal. El carcinoma de próstata es un tumor que se presenta en hombres mayores. Anatomopatológicamente, más del 95% son adenocarcinomas, mientras que los restantes son carcinomas de células escamosas o transicionales y sarcomas [19].

Este tipo de cáncer ha registrado un progresivo aumento de su incidencia en los últimos 25 años. El aumento reciente del número de casos de cáncer de próstata fundamentalmente en Europa, se debe a diferentes factores: aumento de la edad media de la población, mejora en la atención sanitaria, campañas de diagnóstico precoz, amplio uso de la determinación del PSA (Antígeno prostático específico en suero) y en relación al objeto del presente trabajo, a los avances en las técnicas de imagen. A pesar del aumento de su incidencia, en la actualidad muchos de los pacientes que se consiguen diagnosticar en estadios iniciales de la enfermedad cuando el tumor está localizado, se benefician de un aumento en las posibilidades de curación. Además los avances en los tratamientos ofrecen la posibilidad del tratamiento del cáncer con nuevas técnicas que permiten focalizarse en la lesión y evitar tratamientos radicales con los consiguientes efectos secundarios derivados de éstos (tales como, incontinencia urinaria y la impotencia sexual) [20].

Con el fin de diagnosticar lesiones en estadios iniciales, en el ámbito radiológico surge la necesidad de desarrollar nuevas herramientas diagnósticas que nos permitan detectar

con mayor precisión las lesiones (aun siendo de pequeño tamaño) cuando el tumor está localizado. Entre las ventajas que se conseguirían con una mejor discriminación del tejido maligno, tanto en las zonas periféricas y en el centro de la próstata se incluyen un mejor estadiaje local, una mayor precisión en la realización de biopsia, mejoría en la determinación del foco de radiación para la radioterapia de intensidad modulada , mejorar el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la detección temprana de recurrencias [21].

Las técnicas de imagen con las que hemos contado hasta la actualidad en el estudio del paciente con cáncer de próstata tales como ecografía y RM convencional (secuencias T2) no han permitido en numerosas ocasiones detectar la enfermedad en estadios iniciales. En la ecografía la mayoría de tumores (>40%) son isoecoicos y las lesiones de la glándula central no se aprecian, presenta una baja sensibilidad 39-52%. En la RM la imagen T2 muestra el tumor como un área hipointensa en una glándula periférica hiperintensa con una sensibilidad del 67-72%.

La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula prostática, sin embargo, hasta el 30% de los cánceres pueden surgir en la zona de transición. El diagnóstico de los cánceres de la zona de transición con las técnicas habituales de imagen por RM es difícil debido a la apariencia muy heterogénea en secuencias T2 de la glándula central típica de la hipertrofia benigna de próstata.

En la secuencia convencional de RM potenciada en T2 el carcinoma de próstata tiene una señal baja (indicando un tiempo de relajación T2 corto para el tumor) en contraste con la alta intensidad de señal del tejido normal en la zona periférica (T2 largo). Sin

embargo, aunque es una secuencia ampliamente empleada para el estudio de la próstata tiene una baja precisión en la detección de tumores malignos puesto que los hallazgos en RM (focos hipointensos en secuencias T2) pueden imitar o ser superponibles a los de la hiperplasia prostática benigna (en la zona de transición) o a la prostatitis (en la zona periférica). Por tanto, limita la utilidad de la secuencia T2 de RM como técnica para diagnosticar el cáncer [22,23].

La RM ha ganado la aceptación clínica en la evaluación preoperatoria de pacientes con carcinoma de próstata en términos de diseminación extracapsular, invasión seminal o del paquete neurovascular, así como en la detección de metástasis en ganglios linfáticos en pacientes con biopsia confirmada de carcinoma de próstata. Sin embargo, su papel en la detección de lesiones se encuentra limitado. Las investigaciones en RM con el desarrollo de nuevas secuencias apuntan hacia la posibilidad del uso de la RM como herramienta para la detección de lesiones y no sólo su uso en la evaluación preoperatoria de carcinomas ya confirmados.

Con el fin de mejorar la precisión en el diagnóstico de tumores malignos se han desarrollado técnicas de imagen funcional en RM, como el estudio dinámico o la espectroscopia, añadidas en muchos centros al protocolo convencional de RM de próstata. En el caso de la espectroscopia se necesita para mejorar la relación señal ruido (SNR) un tamaño de vóxel grande lo que dificulta la detección o localización de lesiones de pequeño tamaño y además es un estudio que requieren tiempos largos de exploración [2,24,25].

Otra de las técnicas funcionales que se está desarrollando y empleando cada vez más en el estudio de la próstata, al menos en diversas investigaciones, es la técnica de difusión. La técnica de difusión permite valorar de forma no invasiva, *in vivo* y a nivel microscópico la movilidad y difusión de los protones de la molécula del agua, tanto intracelular como extracelular y transcelular. La secuencia de difusión refleja el movimiento microscópico aleatorio de las moléculas del agua (movimiento Browniano), el cual se puede alterar de diferente forma por diversas causas benignas y malignas. La técnica es rápida (entre 1–5 min) y no precisa de la administración de ningún contraste exógeno [1].

Durante mucho tiempo las técnicas de difusión se emplearon únicamente en patología intracraneal, especialmente en el accidente vascular cerebral (AVC) agudo y su uso está perfectamente establecido. Los últimos avances tecnológicos en RM (equipos de RM 3T, técnicas de adquisición en paralelo y secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica ecoplanar (EPI) de disparo único) han permitido una expansión en la utilización de la difusión y su correspondiente coeficiente de difusión aparente (CDA) para el examen y diagnóstico de patología en diferentes órganos y sistemas del cuerpo como el abdomen y pelvis (hígado, riñones, cáncer uterino y próstata) [4-8].

Para la aplicación de la secuencia de difusión en el estudio de la glándula prostática en los equipos de RM de 1.5 Tesla se tenían como limitaciones la presencia de aire y la baja relación señal ruido (SNR). Por ello, su uso no ha sido muy extendido.

Los nuevos equipos de RM de alto campo (3T) junto con el uso combinado de técnicas de adquisición en paralelo y secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica ecoplanar

(EPI) de disparo único han conseguido una mejora en la resolución espacial, mayor relación señal ruido (SNR), tiempos de exploración más cortos y reducción de los artefactos causados por el movimiento y aire intestinal. Todo esto garantiza una mejor calidad en las imágenes de DW y de los mapas de ADC que muestran mejor los detalles anatómicos, obteniendo imágenes con calidad diagnóstica que hacen posible el estudio con fines diagnósticos de la próstata en los equipos de RM 3T con el uso de secuencias potenciadas en difusión. Se consigue una fácil detección y localización de los cambios de señal en la próstata, haciendo posible la detección de lesiones malignas tanto las de pequeño tamaño como las localizadas en la zona de transición con el uso de los mapas ADC [3].

Desde que se ha demostrado la estrecha relación de los valores ADC con la densidad celular en los tejidos, en los últimos años son varias las nuevas aplicaciones en la detección de lesiones malignas a lo largo del cuerpo. Distintos estudios han demostrado que la imagen en difusión (DW) permite diferenciar lesiones en el hígado, los riñones así como el cáncer uterino [4-8]. También hay estudios que demuestran diferencias estadísticamente significativas entre el coeficiente aparente de difusión (ADC) entre el tejido prostático maligno y no maligno, con valores menores del ADC en pacientes con cáncer de próstata [9]. Estos estudios concluyen que el cáncer de próstata causa una restricción a la difusión respecto a la del tejido normal, resultando en un aumento de la señal de lesiones malignas en imágenes potenciadas en difusión (DW), y la disminución de los valores de los píxeles en los mapas ADC. Así, las imágenes DW puede ser una herramienta eficaz en la detección y localización del cáncer de próstata [10,26].

Sin embargo, a pesar de las publicaciones sobre el papel prometedor de la imagen potenciada en difusión (DW) en el cáncer de próstata, existen discrepancias en los valores publicados del ADC normal de la glándula prostática y de los focos tumorales.

Entre los motivos de la falta de consenso en los valores de ADC obtenidos encontramos los distintos parámetros utilizados en estos estudios. Otra de las razones que nosotros postulamos sobre las diferencias en los valores de ADC de los distintos estudios publicados, es que sean debidas a la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC. Esto último debido a que el ADC no permite la diferenciación de los componentes del movimiento de las partículas en el medio extravascular del flujo microvascular, por lo que se tenderá en ocasiones a sobreestimar el valor del ADC al no poder extraer del cálculo la contribución de la microcirculación a la difusión. Esto se puede solucionar con la aplicación del modelo IVIM, desarrollado en este trabajo , donde podemos estudiar por separado la caída de la señal debida a la difusión propiamente dicha, de la caída de la señal debida a los núcleos de H del agua libre que se mueven en la red de microcapilares del volumen estudiado [14,16].

El objetivo de nuestro trabajo está en implementar la metodología IVIM mediante el desarrollo de ajustes matemáticos biexponenciales por técnicas de procesado de imagen en el estudio de la próstata. Para ello, previamente se ha pretendido optimizar los parámetros de la secuencia de difusión en el equipo de RM 3T, la optimización incluye elegir el valor óptimo b para la próstata y otros parámetros como el grosor de corte, la matriz y los valores de campo de visión.

La secuencia potenciada en difusión se obtuvo usando secuencias rápidas basadas en la técnica ecoplanar (EPI) de disparo único sin sincronización respiratoria. Con adquisición de la imagen en paralelo con un factor de imagen en paralelo de 3. Se aplicó un pulso de saturación selectiva de la señal de grasa basado en técnicas espectrales (SPAIR) e inversión rápida de la fase de los gradientes. Empleamos 6 valores  $b$  (0, 50, 200, 400, 1000, 2000  $\text{s}/\text{mm}^2$ ). El resto de parámetros empleados se detalló previamente en la metodología.

Esta técnica de difusión tiene el inconveniente de que, al emplearse secuencias rápidas basadas en la técnica ecoplanar (EPI), hay artefactos de susceptibilidad magnética, que en parte se pueden subsanar con la utilización de las secuencias de adquisición de imagen en paralelo. Empleamos una antena de superficie de 6 canales acoplados en fase, sin ser necesario el uso de bobina endorrectal que resulta incómoda para el paciente [3].

En cuanto a la respiración, no usamos sincronización respiratoria ni breath-hold (respiración suspendida). El no usar respiración suspendida, aunque la duración sea discretamente mayor que si la usáramos, nos permite flexibilidad en el uso de múltiples ( $> 5$ ) o altos valores  $b$ .

Los valores de  $b$  que hemos empleado en el ajuste biexponencial son: 0, 50, 200, 400, 1000, 2000  $\text{s}/\text{mm}^2$ . Es necesario utilizar múltiples valores de  $b$  que nos permitan el cálculo matemático según el ajuste biexponencial por técnicas de procesamiento de imagen para la implementación del modelo IVIM. Además la secuencia de difusión para el

estudio de la glándula prostática requiere de la utilización de altos valores de  $b$  para evitar el efecto de brillo T2 en la glándula periférica.

Debido a los efectos del desplazamiento químico la imagen ecoplanar se debe realizar con supresión de la grasa. Las técnicas convencionales de difusión están basadas en gran parte en secuencias inversión-recuperación (IR) como STIR para conseguir una supresión eficiente de la señal de grasa. El principal inconveniente de esa técnica es su baja relación señal a ruido (SNR), así como su elevado tiempo de adquisición. La pérdida en SNR se debe principalmente a que el método se basa en utilización de los tiempos de relajación después de la aplicación de un pulso de inversión de  $180^\circ$ , y además de la señal de la grasa, se suprimen otros tejidos con un tiempo de relajación más corto, disminuyendo así la contribución de la señal de estos tejidos a la imagen. Esto hace que esta técnica sea considerada como un método no selectivo de supresión grasa.

Existen otras técnicas de supresión, que han sido diseñadas específicamente para eliminar la señal de la grasa de manera selectiva. Ejemplos de estas técnicas, también llamadas espectrales, son las configuraciones SPIR y SPAIR, actualmente implementadas en la mayoría de equipos de RM clínica. Estas técnicas permiten adquirir imágenes con supresión grasa muy selectiva, y con una elevada SNR mejorando a su vez el contraste entre tejidos, en comparación con STIR. El principal inconveniente de estas técnicas es su mayor complejidad de configuración y ajuste.

En el presente trabajo, se ha utilizado una supresión selectiva de la señal de la grasa basada en SPAIR, para optimizar la SNR de las imágenes de difusión. Además, se ha

incluido una configuración especial de pulsos de gradiente, que están desarrollados de manera experimental para eliminar pequeños artefactos residuales relacionados con la interfaz grasa-músculo.

La implementación de la técnica IVIM en este trabajo ha sido posible mediante el empleo de una herramienta de desarrollo propio que por técnicas de procesado de imagen permiten los ajustes matemáticos biexponenciales a partir de la ecuación que rige el modelo IVIM. Esta herramienta permite la cuantificación de parámetros avanzados de difusión a partir del modelo biexponencial (IVIM) :  $D$ ,  $D^*$  y  $f$  , así como de parámetros de difusión convencional con modelo monoexponencial: ADC. El análisis pixel a pixel nos permite obtener mapas paramétricos de los datos e histogramas, los cuales nos servirán de ayuda en el análisis de los datos.

Como se explicó detalladamente en este trabajo, el objetivo del empleo de la técnica IVIM consiste en estudiar por separado la caída de la señal debida a la difusión propiamente dicha, de la caída de la señal debida a los núcleos de H del agua libre que se mueven en la red de microcapilares del volumen estudiado (pseudodifusión).

A pesar de que el origen de la técnica de difusión por RM basada en la teoría (IVIM) se remonta a 1988, su aplicación en los estudios abdomino-pélvicos no ha sido posible por los artefactos de movimiento intestinal, la mala relación señal-ruido (SNR) que se obtenía, así como la necesidad de emplear TE largos para alcanzar altos valores de  $b$ .

Gracias a los avances tecnológicos en RM con el empleo de secuencias de difusión rápidas basadas en la técnica ecoplanar (EPI), se pueden alcanzar fuertes amplitudes de

gradiente disminuyendo al mínimo el TE necesario para obtener imágenes potenciadas en difusión. Todos estos avances han permitido la aplicación de la técnica IVIM en estudios abdomino-pélvicos, con la aparición recientemente de un creciente interés en la extracción de la información sobre la perfusión a partir de los datos obtenidos de la difusión a través del modelo IVIM [16].

Nuestros resultados apoyan la teoría del modelo IVIM al demostrar diferencias significativas en el valor de D (difusión pura) que se encuentran entre los paciente con cáncer de próstata frente a los sujetos sanos. Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos  $D^*$  (pseudodifusión) y f (fracción del volumen vascular). Con la aplicación del modelo monoexponencial para el cálculo del ADC no se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos. Por tanto queda demostrada la superioridad del modelo biexponencial IVIM frente al clásicamente empleado modelo monoexponencial (ADC) para diferenciar entre tejido prostático sano y tejido tumoral. Y se demuestra la contribución de la microcirculación en el cálculo del ADC que tenderá en ocasiones a sobreestimar el valor del ADC al no poder extraer del cálculo la contribución de la microcirculación a la difusión.

Otro autores han llegado a conclusiones similares, demostrando la superioridad del modelo biexponencial frente al modelo monoexponencial cuando analizamos la caída de la señal en difusión en el estudio de la próstata empleando múltiples valores de b [27,28].

Entre otras localizaciones donde se han publicado investigaciones sobre la utilidad del empleo del modelo biexponencial con la técnica IVIM destacamos en el hígado para

diferenciar entre metástasis y hemangiomas, y en la comparación entre sujetos sanos y cirróticos [29-32]. y en la glándula pancreática para la delimitación de lesiones sólidas [33].

Todas estas publicaciones con resultados que apoyan la teoría IVIM y por tanto el ajuste matemático con el modelo biexponencial cuando apliquemos las secuencias de difusión, frente a los resultados obtenidos del cálculo del ADC.

Aun así, son pocas las publicaciones que existen hasta el momento, evidentemente para corroborar nuestros resultados preliminares se precisa de estudios multicéntricos y con un mayor número de casos. El bajo número de sujetos en nuestro estudio constituye una de las limitaciones del mismo. Además de ser necesario un mayor número de pacientes, aunque no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre los sujetos a estudio, lo ideal sería una comparación entre sujetos sanos y pacientes cáncer de próstata con edades similares.

## **CONCLUSIÓN**

Se demuestra que la implementación de la técnica de difusión basándonos en el modelo IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion) puede resultar útil en la comparación del tejido prostático sano frente al tejido patológico con diferencias iniciales estadísticamente significativas, siendo superior al cálculo del ADC monoexponencial. Asimismo, IVIM evidencia la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Denis Le Bihan, Robert Turner, Philippe Douek et al. Diffusion MR Imaging: Clinical Applications. *AJR*. September 1992; 159: 591-599,
2. Young Jun Choi, Jeong Kon Kim, Namkug Kim et al. Functional MR Imaging of Prostate Cancer. *RadioGraphics* 2007; 27: 63–77.
3. Gürses B, Kabakci N, Kovanlikaya. et al. Diffusion tensor imaging of the normal prostate at 3 Tesla. *Eur Radiol*. 2008; 18: 716–721.
4. Koh D, Collins Det al. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR*. 2007; 188: 1622–35.
5. Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics* 2009; 29: 1797–1810.
6. Saremi ,Knoll A, BenDavid Oet al. Characterization of Genitourinary Lesions with Diffusion weighted Imaging. *RadioGraphics* 2009 Sep-Oct; 29: 1295-1317.
7. Charlotte S. Whittaker, Andy Coady, Linda Culver et al. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2009; 29: 759–778 .
8. Bachir Taouli, Dow-Mu Koh. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology*. January 2010. Volume 254: Number 1.
9. Desouza N M, FRCR, Reisenberg SA et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *The British Journal of Radiology*, 80 (2007), 90–95.
10. Huadong Miao, Hiroshi Fukatsu, Takeo Ishigaki. Prostate cancer detection with 3-T MRI: Comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *European Journal*

of Radiology 61 (2007) 297–302. Radiology: Volume 252: Number 1—July 2009, 101-108.

11 . Gili J. Curso de Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética aplicada a la clínica. VolumenII.Barcelona Junio2007.14.1-14.16

12 . Marti-Bonmati L, Alberich-Bayarri A, Sanz-Requena R. State of the Art in Liver Imaging – MR Diffusion/Perfusion. Controversies and Consensus in imaging and Intervention.2010- [www.C2I2.org](http://www.C2I2.org)

13 . Denis Le Bihan, Eric Breton, Denis Lallemand et al. MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions: Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders. Radiology 1986; 161: 401-407.

14 .Le Bihan D, Breton E, Lallemand D et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988 Aug; 168(2): 497-505.

15 .Turner R et al. Echo-Planar Imaging of Intravoxel Incoherent Motion. Radiology. 1990; 177: 407-414.

16 .Le Bihan. Intravoxel Incoherent Motion Perfusion MR Imaging: A Wake-Up Call. Radiology. 2008 Dec; 249(3): 748-752.

17 .GarcíaFigueiras R et al. Imagen funcional tumoral. Parte1. Radiología. 2010; 52: 115-25

18 .Takeshi Yoshikawaa,, Yoshiharu Ohno, Hideaki Kawamitsu et al. Abdominal apparent diffusion coefficient measurements: effect of diffusion-weighted image quality and usefulness of anisotropic images. Magnetic Resonance Imaging 26 (2008) 1415–1420.

19 .Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urológicas Españolas 2006; 30 (6): 574-582.

- 20 . Fernández B, Pascual C y García JA.El cáncer de próstata en la actualidad.Psicooncología. 2004; Vol. 1Núms. 2-3:181-190
- 21 .Baris Turkbey, Paul S. Albert, Karen Kurdziel et al. Imaging Localized Prostate Cancer: Current Approaches and New Developments. AJR June 2009; 192: 1471–1480.
- 22 .Gary J. Kelloff, Peter Choyke, Donald S. Coffey. Challenges in Clinical Prostate Cancer: Role of Imaging. AJR 2009; 192, June 2009: 1455–1470.
- 23 .Hedvig Hricak, Peter L. Choyke, Steven C. Eberhardt et al. Imaging Prostate Cancer:A Multidisciplinary Perspective. Radiology: Volume 243: Number 1—April 2007: 2-53.
- 24 .Tobias Franiel, Lutz Lüdemann, Birgit Rudolph et al. Prostate MR Imaging: Tissue Characterization with Pharmacokinetic Volume and Blood Flow Parameters and Correlation with Histologic Parameters. Radiology: Volume 252: Number 1—July 2009:101-108.
- 25 .Tobias Franiel, Lutz Lüdemann, Birgit Rudolph et al. Differentiation of Prostate Cancer From Normal Prostate Tissue: Role of Hotspots in Pharmacokinetic MRI and Histologic Eval. AJR: 194, March 2010; 194: 675–681.
- 26 .Yousef Mazaheri, Hedvig Hricak, Samson W. Fine et al. Prostate Tumor Volume Measurement with Combined T2-weighted Imaging and Diffusion-weighted MR: Correlation with Pathologic Tumor Volume. Radiology: Volume 252: Number 2—August 2009: 449-457.
- 27 .Shinmoto H, Oshio, Tnimoto et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. Magnetic Resonance Imaging. 2009; 27: 355–359.
- 28 .Mulkern R.V, Szot A, Haker et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range b. Magnetic Resonance Imaging. 2006; 24: 563– 568

- 29 .Alexandre Vignaud, Alain Luciani, Alain Rahmouni. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM)\*: A Potential Application in Cirrhosis Assessment. MAGNETOM Flash · 3/2009, 36-39.
- 30 .Kenneth Coenegrachts, Joost Delanote, Leon ter Beek et al. Evaluation of true diffusion, perfusion factor, and apparent diffusion coefficient in non-necrotic liver metastases and uncomplicated liver hemangiomas using black-blood echo planar imaging. European Journal of Radiology 69 (2009) 131–138.
- 31 .Alain Luciani, Alexandre Vignaud, Madeleine Cavet et al. Liver Cirrhosis: Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging—Pilot Study. Radiology: Volume 249: Number 3—December 2008.
- 32 .Yamada, Aung W , Himeno Y et al. Diffusion Coefficients in Abdominal Organs and Hepatic Lesions: Evaluation with Intravoxel Incoherent Motion Echo-planar MR Imaging. Radiology. 1999 March; 210: 617–623.
- 33 .Re Thomas Joseph, Klauss Miriam, Lemke Andreas, Laun Frederik et al. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM)\* *f*-maps of Pancreatic Lesions. MAGNETOM Flash 2/2009, 26-32.