

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Vettor Roberto

TESI DI LAUREA

**Applicazione della nuova sequenza CAIPIRINHA-VIBE nello
studio RM del fegato**

Relatore
Prof. Emilio Quaia

Correlatrice
Dott. Federica Vernuccio

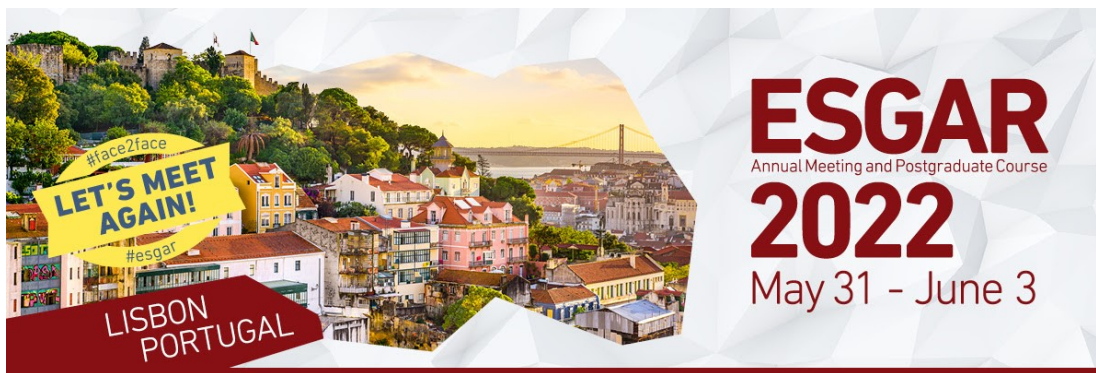
Laureando
Margherita Maria Orvieto

Anno Accademico
2021 – 2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 IMAGING DELLE PATOLOGIE EPATICHE	5
1.1.1 Tomografia Computerizzata	7
1.1.2 Risonanza Magnetica	8
1.1.3 Biopsia	9
1.2 CIRROSI ED EPATOCARCINOMA	10
1.2.1 Sorveglianza dell'epatocarcinoma	11
1.2.2 Diagnosi non invasiva di epatocarcinoma	14
1.2.3 Criteri TC/RM per la diagnosi di epatocarcinoma	16
1.3 STUDIO RM DEL FEGATO	22
1.3.1 Principi di base del funzionamento RM e principali tipi di sequenze	25
1.3.2 Protocollo di studio	39
1.3.3 Mezzi di contrasto	39
1.3.4 La localizzazione del segnale MR e il K spazio	46
1.3.5 Imaging parallelo e introduzione alla sequenza CAIPIRINHA	51
1.3.6 L'ottimizzazione del protocollo di risonanza magnetica	55
1.3.7 Artefatti in risonanza magnetica	58
1.3.9 Limiti tecnici e nuove tecniche di acquisizione	58
2. SCOPO DELLO STUDIO	60

3.	MATERIALI E METODI	61
4.	RISULTATI	63
5.	DISCUSSIONE	70
6.	CONCLUSIONI	74
7.	BIBLIOGRAFIA	75



Lo studio verrà presentato con il titolo “Comparison of CAIPIRINHA-VIBE and conventional-VIBE sequences in liver MRI” il giorno 03/06/2022 all’ESGAR 2022 Annual Meeting di Lisbona.

RIASSUNTO

Confronto tra le sequenze CAIPIRINHA-VIBE e sequenze convenzionali VIBE nel fegato in risonanza magnetica

Scopo dello studio

Stabilire se una sequenza T1W-VIBE acquisita tramite metodo CAIPIRINHA possa migliorare la qualità dell’immagine rispetto ad una sequenza convenzionale T1W-VIBE.

Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo abbiamo incluso pazienti che si sono sottoposti alla RM del fegato per scopi clinici, con la convenzionale sequenza T1W-VIBE nella fase diretta e la sequenza CAIPIRINHA-VIBE sia in fase diretta che in fase arteriosa. Una radiologa con sub-specializzazione in ambito addominale ha stabilito la qualità dell’immagine (contrast-to-noise ratio [CNR], artefatti da respiro, risoluzione spaziale, qualità complessiva dell’immagine, adeguatezza della fase arteriosa epatica). Nei casi in cui era disponibile un precedente esame RM del fegato, è stata effettuata anche l’analisi della sequenza convenzionale T1W-VIBE in fase arteriosa. È stata confrontata la qualità dell’immagine tra la sequenza convenzionale T1W-VIBE e la sequenza CAIPIRINHA-VIBE nelle fasi diretta e arteriosa.

Risultati

Il nostro studio ha incluso 28 pazienti (16 uomini e 12 donne, con età media 59 anni). Di questi, 6 avevano effettuato un precedente esame RM con la sequenza convenzionale T1W-VIBE.

Nella fase diretta, sia la sequenza convenzionale T1W-VIBE che la sequenza CAIPIRINHA-VIBE hanno mostrato un CNR buono o eccellente rispettivamente in 26/28 (89.3%) e in 24/28 (85.7%) pazienti ed una qualità globale buona o eccellente rispettivamente in 25/28 (89.3%) e 26/28 (92.9%) dei casi. Il mantenimento del respiro trattenuto durante l'acquisizione è sempre stato sempre adeguato con CAIPIRINHA-VIBE mentre è stato inadeguato in 1/28 (4%) dei pazienti con la sequenza convenzionale T1W-VIBE.

In fase arteriosa, il timing dell'acquisizione è risultato adeguato in tutti i pazienti con la sequenza CAIPIRINHA-VIBE, mentre è stato inadeguato in 2/6 (33%) con la sequenza convenzionale T1W-VIBE. CNR, risoluzione spaziale e qualità complessiva delle immagini sono stati almeno sufficienti in tutti i pazienti.

Conclusioni

La sequenza CAIPIRINHA-VIBE sembra ridurre gli artefatti da respiro e migliorare l'adeguatezza della fase arteriosa epatica se confrontata con la sequenza convenzionale T1W-VIBE, mantenendo al contempo una simile qualità di immagine.

ABSTRACT

Comparison of CAIPIRINHA-VIBE and conventional-VIBE sequences in liver MRI

Purpose

The aim of this study was to assess whether a short breath-hold technique T1-VIBE sequence acquired using CAIPIRINHA method can improve image quality compared with a conventional long breath-hold T1-VIBE.

Materials and Methods

We retrospectively included consecutive patients undergoing liver MRI, with conventional T1W-VIBE on precontrast phase and CAIPIRINHA-VIBE both on precontrast and arterial phases. A radiologist subspecialized in abdominal imaging assessed image quality (CNR, breath hold artifacts, spatial resolution, overall imaging quality, adequacy of hepatic arterial phase). If prior liver MRI was available, analysis of conventional T1W-GRE on arterial phase was also performed. Image quality was then compared between conventional T1W-VIBE and CAIPIRINHA-VIBE on precontrast and arterial phase.

Results

Our study included 28 patients (16M, 12W, mean age, 59 years old). Of these, 6 had prior liver MRI performed with conventional T1W-VIBE.

On precontrast, both the conventional T1W-VIBE and the CAIPIRINHA-VIBE sequences showed good to excellent CNR in 26/28 (89.3%) patients and 24/28 (85.7%) and overall quality in 25/28(89.3%) and 26/28 (92.9%), respectively; breath hold was always adequate with CAIPIRINHA-VIBE while it was inadequate in 1/28 (4%) patients with conventional T1W-VIBE.

On arterial phases, timing of acquisition was adequate in all patients with CAIPIRINHA-VIBE, while it was inadequate in 2/6 (33.3%) patients imaged with conventional T1W-VIBE; CNR, spatial resolution and overall quality of images were at least sufficient in all patients

Conclusion: CAIPIRINHA-VIBE seems to reduce breath hold artifacts and improve adequacy of hepatic arterial phase compared to conventional T1W-VIBE, while maintaining similar image quality.

1. INTRODUZIONE

1.1 IMAGING DELLE PATOLOGIE EPATICHE

L'uso della radiologia per la valutazione di lesioni epatiche focali e diffuse è incrementato drammaticamente negli ultimi anni. L'imaging epatico può essere impiegato con varie modalità, per lo screening, diagnosi e follow-up di patologie epatiche [1]. L'utilizzo dell'ecografia per lo screening dei pazienti a rischio di epatocarcinoma (HCC) è fondamentale per fare diagnosi precoce di HCC in modo da mettere in atto terapie curative ed aumentare la sopravvivenza dei pazienti [2]. In certi casi, l'imaging permette di evitare l'uso di procedure invasive, rendendolo uno strumento clinico molto valido [1]. Ad esempio, proprio la diagnosi di HCC in paziente cirrotico può essere effettuata in una buona percentuale di casi in modo non invasivo tramite imaging piuttosto che tramite l'anatomia patologica [3].

La caratterizzazione delle lesioni epatiche può essere effettuata attraverso l'integrazione di informazioni che derivano da anamnesi, esami sierologici, ed imaging.

La prima suddivisione delle lesioni epatiche che possiamo effettuare è in focali o diffuse; tra le focali possiamo trovare: lesioni benigne che non necessitano di trattamento o di follow-up (ad esempio angioma e iperplasia nodulare focale), lesioni benigne che necessitano trattamento oppure follow-up (ad esempio l'adenoma epatico e l'ascesso), infine lesioni maligne, tra cui l'HCC. Le lesioni diffuse possono essere divise in patologie vascolari, patologie infiammatorie, e patologie da accumulo. Tra le patologie diffuse, la steatosi epatica sta diventando di sempre più frequente riscontro per l'incremento dei pazienti con NAFLD (quadro che comprende obesità, insulino resistenza, diabete, iperlipidemia e ipertensione), quadro che più recentemente viene denominato MAFLD o metabolic associated fatty liver disease. Il fegato steatosico si presenta in ecografia con un'iperecogenicità del parenchima epatico rispetto alla corticale renale [4].

Le metodiche di imaging principali per la diagnosi delle lesioni epatiche sono l'ecografia epatica, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM). Quando si deve scegliere la prima modalità di imaging per valutare la patologia del fegato, bisogna considerare la situazione clinica del paziente e la disponibilità delle varie tecniche. L'ecografia e la TC rimangono spesso le prime modalità di imaging usate.

È importante notare anche il ruolo fondamentale delle tecniche di imaging non invasive per quanto riguarda il trapianto di fegato sia per i donatori che per i pazienti candidati a trapianto. Ogni tecnica possiede precise indicazioni per il periodo preoperatorio e postoperatorio. Il ruolo principale della RM risiede nel rilevare complicazioni a livello biliare [5].

Più recentemente, numerosi studi sono stati pubblicati in merito all'applicazione della radiomica, e dell'intelligenza artificiale per la diagnosi non invasiva delle lesioni epatiche. La radiomica mira ad estrarre caratteristiche quantitative dalle immagini – altresì dette texture features – utilizzando algoritmi di caratterizzazione dei dati. L'ipotesi della radiomica è che le texture features estratte possano essere utili per la caratterizzazione anatomopatologica delle lesioni, per predire la prognosi e la risposta terapeutica. La radiogenomica rappresenta l'evoluzione della correlazione radiologia-patologia dal livello anatomico-patologico a quello genetico. Le evidenze scientifiche più recenti suggeriscono che l'informazione quantitativa basata sulle immagini della struttura del tumore possa essere correlata all'espressione genica sottostante e, in ultimo, alla biologia del tumore stesso.

L'ecografia è la modalità di indagine di I livello che si usa per studiare lesioni epatiche sia focali che diffuse, grazie alla sua facilità di esecuzione, basso costo, e non invasività.

Per fare degli esempi di lesioni epatiche diffuse, nella steatosi epatica troviamo una iperecogenicità generalizzata. In paziente asintomatico non-cirroto, la diagnosi di

angioma può essere fatta con la sola ecografia, identificando una lesione singola, iperecogena, ben definita e omogenea senza la necessità di ulteriori approfondimenti.

Questa tecnica è soggetta però a delle limitazioni, dovute alla prossimità del fegato con il diaframma (che rende difficile visualizzare interamente il fegato), al fatto che sia fortemente operatore dipendente e alla minore accuratezza in pazienti sovrappeso/obesi o con meteorismo intestinale.

L'ecografia può inoltre essere combinata con altre tecniche e strumenti, presentando un ruolo significativo nella diagnosi e trattamento di svariate patologie, ad esempio:

1. Ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), ha una sensibilità del 95,8% e una specificità del 83,1% nel diagnosticare le lesioni focali in pazienti con fegato sano. Questa tecnica dà informazioni riguardo all'architettura dei vasi, alla presenza di microcircolo all'interno delle lesioni focali epatiche e riesce a dare delle informazioni importanti per la diagnosi differenziale tra tumori di natura benigna e quelli di natura maligna.
2. Biopsia epatica percutanea sotto guida ecografica.
3. Drenaggio percutaneo tramite guida ecografica, può essere d'aiuto per drenare raccolte come gli ascessi.
4. Elastografia: è un metodo non invasivo per valutare la fibrosi epatica [4].

1.1.1 Tomografia Computerizzata

La TC nel fegato può essere utilizzata con differenti protocolli, senza contrasto o con mezzo di contrasto endovenoso, e questi ultimi possono essere monofasici, bifasici o trifasici; ognuno di questi protocolli è importante per la valutazione di differenti patologie epatiche [4].

I protocolli trifasici sono composti da una fase arteriosa, una fase venosa e una fase tardiva. La fase arteriosa epatica si definisce come la presenza del contrasto nell'arteria epatica e nella vena porta ma non nelle vene sovraepatiche, e viene acquisita 25-30 secondi dopo l'iniezione del contrasto.

La fase venosa è caratterizzata dalla presenza di contrasto anche nelle vene epatiche, e viene acquisita 70-80 secondi dopo l'iniezione di contrasto. La fase tardiva viene acquisita circa 120 secondi dopo l'iniezione di contrasto. Nel paziente oncologico in follow-up generalmente si acquisisce solo la fase venosa epatica, a causa dell'importante quantità di radiazioni che comporta lo studio trifasico.

La TC senza mezzo di contrasto (fase diretta) può essere usata per individuare grasso, calcificazioni o calcoli nel fegato e nel sistema biliare [6]. La presenza di steatosi epatica si può valutare mediante TC senza contrasto. In uno studio senza mezzo di contrasto la presenza di steatosi epatica si definisce quando la densità del fegato misura almeno 10 Hounsfield units (HU) in meno rispetto alla milza, ed il fegato è quindi ipodenso rispetto alla milza, oppure quando la densità del fegato ha un valore assoluto inferiore a 40HU. La TC senza contrasto può essere utile nella valutazione e rilevamento di ferro e depositi di calcio nel fegato.

I protocolli trifasici sono quelli usati solitamente in pazienti con cirrosi per la ricerca di eventuali HCC. L'HCC è una lesione ipervascolarizzata che prende il contrasto durante la fase arteriosa ed ha un rapido wash-out in fase portale. Facendo un confronto con la RM, quest'ultima possiede una migliore sensibilità e specificità nelle lesioni epatiche; tuttavia, la TC si usa più frequentemente, perché è meno costosa e più accessibile [4].

1.1.2 Risonanza Magnetica

La RM ha dei vantaggi e degli svantaggi rispetto all'ecografia e alla TC.

L'assenza di radiazioni ionizzanti, la possibilità di utilizzare mezzi di contrasto epatocitospecifici, l'abilità di fornire informazioni migliori e più accurate riguardo alle lesioni epatiche, rendono la RM la migliore tecnica di imaging per il fegato.

Gli svantaggi sono il costo superiore rispetto alle altre tecniche, il maggior tempo necessario per le sequenze, e la necessità della cooperazione del paziente, il quale deve trattenere il respiro e rimanere il più fermo possibile,

altrimenti ci saranno artefatti da movimento[4]. La qualità diagnostica delle immagini, la riproducibilità della qualità dell'immagine in ogni sequenza ed in ogni paziente, richiede l'uso di sequenze che siano veloci e costanti e che evitino la formazione di artefatti. Il movimento è ancora il più comune e importante ostacolo per l'acquisizione di immagini di alta qualità. La respirazione, la peristalsi intestinale e le pulsazioni vascolari sono i più comuni artefatti da movimento [6].

Il protocollo MRI consiste di multiple sequenze, sia prima che dopo l'iniezione del mezzo di contrasto [4] ed i vantaggi nell'utilizzo dei mezzi di contrasto a base di gadolinio sia extracellulari che epatobiliari per l'imaging epatico sono ben documentati nell'ESGAR consensus statement [7].

1.1.3 Biopsia

La biopsia epatica si rende talora necessaria se il suo risultato determina il passaggio da un trattamento conservativo ad un trattamento medico o chirurgico. La biopsia percutanea del fegato non è però scevra da potenziali rischi quali emorragie, disseminazione della neoplasia, dolore, peritonite; sebbene rari, questi vengono considerati dal team multidisciplinare nella valutazione rischio-beneficio prima di procedere all'effettuazione della stessa, specie per la caratterizzazione di lesioni focali epatiche [8] .

1.2 CIRROSI ED EPATOCARCINOMA

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta il 75-85% dei tumori primari del fegato. L'incidenza di HCC è aumentata di più del 75% negli ultimi 30 anni [2]. I paesi con maggiore incidenza di HCC sono l'Asia dell'est e Africa [3].

L'HCC tipicamente si sviluppa a partire da un fegato cirrotico, dove l'infiammazione cronica e la fibrosi inducono alterazioni genomiche che rendono gli epatociti vulnerabili a trasformazioni maligne [2]. L'HCC è la conseguenza della progressione dei noduli di rigenerazione epatici in noduli displastici e in noduli displastici di alto grado, che esitano in HCC [4].

La presenza di cirrosi è il fattore di rischio più importante per HCC [2]. Infatti, un terzo dei pazienti con cirrosi sviluppano il cancro al fegato nella loro vita, con un'incidenza annua dell'8% nel follow-up a lungo termine [3]. Il 90% degli HCC si sviluppa da un fegato cirrotico. Comuni patologie epatiche croniche che aumentano il rischio per HCC sono: l'epatite B (HBV), l'epatite C (HCV), l'epatopatia alcolica (ALD), la steatoepatite non alcolica (NASH) [2]. Globalmente l'epatite B e l'epatite C sono le cause predominanti di HCC [9]. Dal punto di vista eziologico è importante notare che la cirrosi da NAFLD rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di HCC e che tale eziologia è in crescente aumento. Il 10-30% dei NAFLD progrediscono in cirrosi, con una incidenza annua di HCC dell'1-2% [3].

L'ecografia è molto sensibile per fare diagnosi di cirrosi, soprattutto quando si trovano sia i cambiamenti dell'architettura epatica, sia la presenza di ipertensione portale.

L'ecografia è diagnostica e patognomonica nella diagnosi di ipertensione portale, la quale si manifesta con: dilatazione della vena porta (oltre i 13cm), dilatazione delle vene splenica e mesenterica superiore, presenza di circoli collaterali tra la circolazione portale e sistemica, e splenomegalia.

All'ecografia è possibile, inoltre, apprezzare i cambiamenti nell'architettura di un fegato cirrotico, ossia la presenza di noduli sulla superficie e l'ecostruttura disomogenea.

L'elastografia è la tecnica più valida nel diagnosticare la cirrosi e la significativa fibrosi in modo non invasivo. L'elastografia mostra la stiffness del parenchima epatico.

1.2.1 Sorveglianza dell'epatocarcinoma

La diagnosi precoce di HCC permette ai pazienti di approfittare delle terapie curative che possono migliorarne la sopravvivenza, come la resezione epatica e il trapianto di fegato. Le linee guida correnti stabiliscono per i pazienti ad alto rischio di HCC, come quelli con cirrosi, una sorveglianza con ecografia ogni 6 mesi. Gli strumenti di imaging che possono essere utilizzati per la diagnosi precoce di HCC sono l'ecografia, la TC e la RM.

Secondo la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) e la EASL (European Association for the Study of the Liver) lo screening deve essere fatto con ecografia ogni 6 mesi per ogni paziente che abbia un rischio di HCC maggiore di 1,5% all'anno. La sorveglianza per HCC è raccomandata in tutti i pazienti con cirrosi dovuta ad epatite virale (epatite B o epatite C) o patologie non virali quali ad esempio epatopatia alcolica (ALD) e NAFLD (*Figura 1*).



Figura 1. Programma di sorveglianza.

L'ecografia epatica è raccomandata come la principale modalità di screening per HCC da molte linee guida internazionali. I vantaggi dell'ecografia sono

molti: il basso costo, la grande disponibilità e la buona tollerabilità; inoltre, ha una grande evidenza di dati a supporto del suo ruolo per la sorveglianza di HCC. Uno dei limiti dell'ecografia nella diagnosi di HCC è che può essere interpretata in modo molto eterogeneo. Questo problema è stato affrontato parzialmente con l'adozione dei criteri ecografici stabiliti da LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System). I criteri stabiliti da LI-RADS (US-1, lesioni chiaramente benigne o nessuna lesione; US-2, lesioni non chiaramente benigne con diametro <10 mm; US-3, lesioni non chiaramente benigne con diametro >10 mm o nuova trombosi della vena porta) offrono una guida ai clinici rispetto alla necessità di fare altri test di imaging, o alla necessità di una sorveglianza più frequente per i pazienti. Gli studi iniziali sembrano aver validato l'uso dei criteri di LI-RADS, anche se in questo momento non vengono ancora raccomandati nel management dei pazienti. Le limitazioni nell'uso dell'ecografia come screening per HCC sono la scarsa capacità nel fare diagnosi di lesioni iniziali, il fatto di non riuscire a distinguere chiaramente una forma precoce di HCC da un nodulo displastico; infine, come abbiamo già detto, il fatto che sia operatore dipendente.

Le limitazioni dell'ecografia potrebbero essere scavalcate dalla superiorità tecnica di TC e RM, che hanno entrambe alta sensibilità e specificità per la diagnosi di HCC. La RM ha una sensibilità e specificità altissime nella diagnosi di HCC, ma non può essere usata come metodica di screening in quanto non è sempre disponibile, sono presenti controindicazioni ed ha un costo elevato. Recentemente si sono sviluppati dei protocolli per l'uso della risonanza magnetica abbreviata aMR per fare screening di HCC. La aRM mantiene l'accuratezza diagnostica della RM, accorciando i tempi di acquisizione; per questo in futuro potrebbe rappresentare una adeguata alternativa all'ecografia per lo screening di HCC.

Nella tabella I vengono riassunte le principali differenze tra le tecniche di imaging per l'approccio al paziente a rischio di HCC.

Imaging	Vantaggi	Svantaggi	Innovazioni emergenti
Ecografia (US)	Facile da effettuare, accessibile, buon rapporto costo-efficienza	Minore sensibilità rispetto alla RM e operatore-dipendenza	CEUS e criteri LI-RADS
TC	Sensibilità maggiore della US, più veloce ed economica della RM	Utilizzo del mezzo di contrasto nefrotossico ed esposizione alle radiazioni	Strategie per la riduzione del contrasto e della dose di radiazioni
RM	Maggiore sensibilità rispetto alla US	Costosa, non facilmente disponibile, maggiore durata	RM abbreviata con un tempo di imaging minore

Tabella I: tecniche di imaging per l'approccio al paziente a rischio di HCC

L'alfafetoproteina è il principale marker sierologico per individuare l'HCC. Elevati livelli di alfafetoproteina possono essere trovati nel 60-80% degli HCC usando come soglia per la diagnosi 20ng/mL.

Malgrado la sua utilità diagnostica, la AASLD e la EASL non raccomandano la misurazione dell'alfafetoproteina come test assestante per lo screening di HCC. L'AFP è espressa in altri tipi di cancro e in altre patologie come l'epatite cronica, la cirrosi epatica, patologie neurodegenerative e cancro testicolare non seminomatoso. In più ha una sensibilità e specificità non adeguate allo screening, un basso valore predittivo positivo, un'inadeguata accuratezza diagnostica per gli stadi precoci di HCC. Malgrado queste limitazioni l'AFP continua ad essere il biomarker più usato per HCC, per il

suo basso costo, grande disponibilità, facilità di misurazione, e la sua dimostrata associazione con HCC. In conclusione, AFP non può essere utilizzata da sola come strumento per lo screening di HCC [2].

1.2.2 Diagnosi non invasiva di epatocarcinoma

Negli ultimi 20 anni, l'imaging non invasivo ha giocato un ruolo molto importante nella diagnosi di HCC. Il carcinoma epatocellulare è l'unica neoplasia che ha caratteristiche tali da permettere una diagnosi accurata senza una biopsia.

L'HCC possiede caratteristiche molto peculiari di imaging dinamico visibili in CEUS, TC e RM. Queste sono dovute al fatto che, mentre il tessuto parenchimale sano, i noduli rigenerativi e i noduli displastici sono vascolarizzati dalla vena porta, l'HCC è vascolarizzato dall'arteria epatica. Nella progressione patologica di HCC dallo stadio iniziale allo stadio avanzato, il flusso portale nel tumore diminuirà, invece la proliferazione delle arterie e dei capillari darà luogo ad un aumento del flusso dell'arteria epatica [10].

L'HCC ha differenti presentazioni in ecografia [4]. All'ecografia gli HCC <30 mm appaiono tipicamente ipoecogeni; invece, lesioni >30mm tendono ad essere più eterogenee e poco definite. Molti HCC risultano ipervascolarizzati al color doppler. Alla CEUS (ecografia epatica con mezzo di contrasto) gli epatocarcinomi presentano un enhancement nella fase arteriosa e un washout nella fase venosa portale. L'HCC può venire apprezzato nella MR o TC multifasica con contrasto, con un aumento dell'enhancement in fase arteriosa ed un washout in fase portale e con un enhancement della capsula [10]. In pazienti cirrotici, la presenza di noduli con caratteristiche di imaging distintive di HCC garantisce una diagnosi accurata di HCC.

La tomografia computerizzata multifasica (TC) e la risonanza magnetica (MRI) sono entrambe usate per la diagnosi non invasiva di HCC in pazienti con cirrosi; infatti, le caratteristiche distintive di HCC si possono osservare in entrambe [11].

La TC viene acquisita senza e con mezzo di contrasto e deve essere multifasica. Le 4 fasi che dovrebbero essere incluse sono: (1) fase diretta, (2) fase arteriosa, (3) fase portale, (4) fase tardiva. La TC per i noduli > 2cm ha una sensibilità alta (90%), ma che scende significativamente per lesioni tra 1 cm e 2 cm.

La RM può essere usata con due diversi mezzi di contrasto nel contesto della diagnosi di HCC: il mezzo di contrasto extracellulare, il quale ha lo stesso comportamento dei mezzi di contrasto iodati che si usano per la TC, e i mezzi di contrasto epatocito-specifici, tra cui il gadobenato dimeglumina e l'acido gadoxetico. I mezzi di contrasto epatospecifici possono essere usati inizialmente come agenti dinamici, poi successivamente penetrano negli epatociti. Anche se l'uso diagnostico della RM con mezzi di contrasto epatocito specifici sta aumentando, quello extracellulare rimane il mezzo di contrasto di riferimento per la diagnosi di HCC. Come abbiamo già detto per la TC, anche la RM deve essere svolta con mezzi di contrasto e deve essere multifasica. In più, la RM offre delle ulteriori sequenze che possono essere utili nella diagnosi di HCC, come ad esempio sequenze pesate in T2 e le sequenze di diffusione, le quali possono essere usate per stabilire la presenza dei criteri ancillari di HCC secondo LI-RADS.

La sensibilità della RM è eccellente per le lesioni con dimensione > 2cm (prossima al 100%), decresce per lesioni di 1cm-2cm (84%). Si è dimostrata superiore alla TC per la diagnosi di tumori di 1cm-2cm, in quanto la TC presenta una sensibilità del 47% per queste lesioni [10].

Un ulteriore vantaggio della RM eseguita con mezzo di contrasto epatocellulare, come l'acido gadoxetico, è la capacità di distinguere lesioni anche piccole grazie alla loro ipointensità durante la fase epatobiliare. Ricordiamo però che la RM ha anche degli svantaggi diagnostici importanti tra cui la maggiore complessità tecnica, la maggiore suscettibilità agli artefatti, la meno costante qualità delle immagini. Per queste ragioni le

performance diagnostiche della TC multifase e della RM nella pratica clinica rimangono paragonabili.

Nei pazienti in cui la TC o RM trovano un nodulo con solo alcuni degli aspetti caratteristici di HCC, bisogna fare diagnosi differenziale tra HCC, neoplasia maligna diversa da HCC, e lesione non maligna [11].

1.2.3 Criteri TC/RM per la diagnosi di epatocarcinoma

L'imaging gioca un ruolo fondamentale nella valutazione di HCC, come abbiamo precedentemente affermato. L'HCC può essere diagnosticato con sicurezza sulla base solo dell'imaging con una specificità pari o superiore al 95% [12].

Il sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting And Data System) è stato introdotto nel 2011 ed approvato dalla ACR (American College of Radiologist). È un sistema completo e standardizzato per la classificazione delle lesioni epatiche in pazienti a rischio di HCC [4]. In più LI-RADS fornisce linee guida per i radiologi per l'interpretazione e la segnalazione delle immagini, e dà suggerimenti per il management dei pazienti [10].

Secondo LI-RADS, ogni lesione epatica è categorizzata secondo la sua probabilità di essere benigna, maligna, ed HCC:

- LR-1 è definitivamente benigna
- LR-2 è probabilmente benigna
- LR-3 è una lesione con una probabilità intermedia di essere HCC
- LR-4 è probabilmente HCC
- LR-5 è definitivamente HCC.

Il termine LR-M si usa per una lesione probabilmente o definitivamente maligna ma non specifica per HCC; per LR-TIV si intende invece una invasione vascolare neoplastica (tumor in vein). Si assegna LR-NC alle lesioni che non possono essere categorizzate, a causa di una cattiva qualità dell'immagine o assenza di immagini chiave.

Le categorie LR-3, LR-4, LR-5, sono assegnate sulla base di una combinazione di criteri radiologici maggiori. I criteri radiologici maggiori sono usati per assegnare la categoria iniziale, la quale può poi essere corretta verso la categoria precedente o successiva in base ai criteri ancillari. Una eccezione importante è che i criteri ancillari non possono far passare da una LR-4 ad una LR-5; infatti può essere assegnato un LR-5 solo sulla base dei criteri maggiori. I criteri ancillari sono anche utili per aumentare la sicurezza nella diagnosi.

LI-RADS è stata sviluppata per essere applicata a TC multifase o RM eseguita con mezzi di contrasto extracellulari o epatobiliari.

L'algoritmo diagnostico di LI-RADS deve essere applicato quando si incontra una lesione epatica in una RM/TC di un paziente ad alto rischio per HCC. L'algoritmo è usato come approccio step-by-step per assegnare le categorie. Se sono presenti limitazioni tecniche, tanto che non si può nemmeno determinare se la lesione sia probabilmente benigna o probabilmente maligna, si assegna la categoria LR-NC. Nei successivi steps si determina se la lesione è definitivamente benigna (LR-1) o probabilmente benigna (LR-2). Il passo successivo è determinare la presenza di targetoid imaging features, i quali fanno rientrare la lesione nella categoria LR-M. Una volta che sono stati esclusi LR-NC, LR-TIV, LR-1, LR-2, LR-M, si usa l'imaging dinamico TC/RM per stabilire se la lesione è LR-3, LR-4, LR-5. La decisione finale sulla scelta della categoria può essere poi aggiustata sulla base dei criteri ancillari.

L'HCC, come abbiamo già detto, è un tumore ipervascolarizzato, che riceve il suo rifornimento sanguigno dall'arteria epatica invece che dalla vena porta; questo peculiare shift della vascolarizzazione è responsabile del caratteristico aspetto di HCC all'imaging TC/RM con contrasto: enhancement precoce e washout [12].

I criteri radiologici maggiori richiesti per fare diagnosi di LR3, LR4, LR5 sono i seguenti:

- 1) Enhancement in fase arteriosa non ad anello (nonrim APHE): in fase arteriosa c'è un enhancement di tutta o parte della lesione rispetto al fegato. L'enhancement arterioso non è tuttavia ad anello.
- 2) Washout non periferico in fase portale e/o tardiva: il washout è definito come la riduzione relativa dell'enhancement della lesione dalla fase arteriosa alla fase portale e/o tardiva. Il washout non deve essere però ad anello periferico. Il washout deve essere presente in fase portale e/o tardiva, altrimenti non è considerabile come uno dei criteri maggiori. L'enhancement in fase arteriosa non deve essere necessariamente presente per caratterizzare il washout. La riduzione dell'enhancement è considerata washout sia se interessa una parte della lesione, sia se interessa la lesione interamente.
- 3) Capsula dotata di enhancement: si vede un enhancement del margine della lesione nella fase portale, fase tardiva o fase di transizione.
- 4) Dimensione della lesione: la dimensione deve essere misurata in un'immagine dove i margini siano ben demarcati senza distorsione anatomica. LI-RADS divide le dimensioni delle lesioni in tre categorie: meno di 10mm, da 10 a 20mm, più di 20mm. Per assegnare ad una lesione il grado di LR-5, la sua dimensione deve essere maggiore o uguale a 10mm.
- 5) Aumento dimensionale nel tempo oltre la soglia: è definito come un aumento dimensionale della massa del 50% o più in un tempo di 6 mesi o minore. Quando si valuta un aumento dimensionale in una precedente TC o RM è essenziale usare lo stesso tipo di sequenza, la stessa fase e lo stesso piano di sezione. Se l'aumento dimensionale è presente ma minore del 50% si può considerare un criterio ancillare [12].

Questi 5 elementi sono presenti, in maniera variabile, nelle linee guida riguardanti la diagnosi ed il trattamento dell'HCC [11].

Secondo la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) e la EASL (European Association for the study of the Liver), la diagnosi di HCC può essere basata o sull'istologia in seguito alla biopsia o su criteri di imaging non invasivi. I criteri di imaging non invasivi sono a loro volta basati su tre condizioni che devono essere presenti:

- (1) Paziente con cirrosi
- (2) Presenza di un nodulo epatico >10mm
- (3) il nodulo deve possedere l'aspetto vascolare caratteristico di enhancement in fase arteriosa e washout in fase venosa/portale allo studio con mezzo di contrasto (quindi si prendono in considerazione soltanto i primi due criteri maggiori di LI-RADS per fare diagnosi non invasiva di HCC).

Nel caso manchi uno di questi criteri, non si può fare diagnosi di HCC e devono essere eseguite ulteriori indagini. Nel paziente con cirrosi, una lesione focale >1 cm che presenta il classico wash-in in fase arteriosa e wash-out in fase portale o tardiva è un HCC. Invece nel paziente senza una storia di epatopatia, per una lesione che presenta il classico wash-in in fase arteriosa e wash-out in fase portale o tardiva, oltre all'HCC, devono essere prese in considerazione altre diagnosi che hanno un aspetto simile all'imaging, ad esempio adenoma epatocellulare e metastasi [10].

I criteri fondamentali per AASLD ed EASL, quali enhancement e washout, sono però rilevabili solo nel 50% degli epatocarcinomi di dimensioni comprese tra 1 e 2 cm. Nel rimanente 50% degli epatocarcinomi tra 1 e 2 cm, il comportamento vascolare più frequente sarà o quello di enhancement senza washout, oppure quello di assenza di enhancement ma presenza di wash-out [11].

Tra i criteri ancillari di LI-RADS ricordiamo:

- La presenza di iperintensità nelle sequenze pesate in T2 e nelle sequenze pesate in diffusione
- La ipointesità delle lesioni nella fase epatobiliare nelle sequenze RM che usano mezzo di contrasto epatospecifico [10].

Uno dei maggiori discriminanti per distinguere una neoplasia maligna con specifiche caratteristiche imaging di HCC (ossia un LR-5) da una neoplasia maligna senza specifiche caratteristiche imaging di HCC (ossia un LR-M) è il sottotipo di iperenhancement in fase arteriosa (APHE, arterial phase hyperenhancement).

LI-RADS descrive due sottotipi di APHE:

- (1) Il rim APHE, ossia enhancement in fase arteriosa più pronunciato nella periferia della lesione, il quale fa parte delle targetoid features di enhancement dinamico in LR-M.
- (2) Il nonrim APHE, ossia iperenhancement in fase arteriosa che non è più pronunciato nella periferia della lesione, il quale è uno dei criteri maggiori per la diagnosi di HCC ed è richiesto per assegnare ad una lesione la categoria LR-5 [13]. Senza il nonrim enhancement in fase arteriosa, la lesione non può essere caratterizzata come LI-RADS 5, il che andrà a influire la candidabilità del paziente per un potenziale trapianto di fegato [14].

Quindi, caratterizzare il sottotipo di APHE è un passaggio essenziale per categorizzare le osservazioni come LR-5 o LR-M e per decidere il trattamento del paziente, che differisce in modo sostanziale tra un epatocarcinoma e neoplasia maligna che non sia un epatocarcinoma.

Il timing e la qualità della fase arteriosa epatica sono importanti per una adeguata identificazione di APHE e la distinzione tra rim e nonrim APHE. LI-RADS raccomanda che APHE sia caratterizzato nella fase arteriosa epatica tardiva (fase durante la quale l'arteria epatica è completamente vascolarizzata, la vena porta è moderatamente vascolarizzata e le vene sovraepatiche devono

ancora prendere contrasto). Purtroppo, può essere difficile dal punto di vista tecnico raggiungere una fase arteriosa epatica tardiva con un timing ottimale nella pratica clinica.

Recentemente l'acquisizione della fase arteriosa epatica con timing ottimale può essere raggiunta in RM grazie all'uso di sequenze che riescono ad acquisire più fasi arteriose (mHAP, multi-hepatic arterial phase). Attraverso l'uso di queste sequenze, quindi, è possibile migliorare la caratterizzazione di APHE in pazienti a rischio di HCC. Il problema è che potrebbe esserci un aspetto variabile di APHE nelle varie fasi arteriose, che vanno da quelle molto precoci a quelle molto tardive, con una valutazione variabile di rim APHE piuttosto che di nonrim APHE da parte del radiologo [13].

1.3 STUDIO RM DEL FEGATO

La definizione e diagnosi differenziale delle patologie epatiche gioca un ruolo importante in quasi tutte le discipline mediche. A causa del suo ottimo contrasto tissutale e della disponibilità di mezzi di contrasto epatospecifici, l'imaging con RM è il metodo di scelta per la diagnosi di lesioni epatiche sia focali che diffuse, consentendo in molti casi di evitare approcci più invasivi, come la biopsia epatica. In aggiunta alle sue straordinarie capacità di individuazione e differenziazione delle lesioni, la RM può garantire informazioni prognostiche e consentire una precoce valutazione della risposta alla terapia per le lesioni maligne usando tecniche funzionali, specialmente l'imaging di diffusione [15]. La RM è oggi in conclusione una modalità di imaging robusta, matura e multi-parametrica, nella quale le applicazioni cliniche si sono ampiamente espanse dalla sola indagine morfologica ad un imaging avanzato [16].

La RM offre svariate tecniche avanzate per la valutazione quantitativa delle *lesioni diffuse* del fegato, come la steatosi epatica e l'accumulo di ferro [17]. Il riferimento per la quantificazione della steatosi epatica è la biopsia epatica; tuttavia, questa è invasiva ed è soggetta ad errori di campionamento. La RM è in grado di separare i segnali dell'acqua dal grasso grazie alle loro differenti caratteristiche di risonanza; le tecniche Dixon implementate nei protocolli base del fegato provvedono una alternativa alla biopsia per la quantificazione del grasso epatico. La RM è la tecnica non invasiva più accurata per quantificare la severità della steatosi epatica. In ambito di fibrosi epatica, è stata introdotta una nuova tecnica: la MR elastography, la quale ha maggiore sensibilità e specificità rispetto alla elastografia US [15].

Il metabolismo del ferro è una condizione fisiologica strettamente regolata. L'eccesso di ferro può essere causato dall'aumentato assorbimento a causa di una deregolazione metabolica o ripetute trasfusioni; il sovraccarico di ferro può portare ad un danno epatico cronico e cirrosi. La biopsia del fegato anche in questo caso è la metodica di riferimento per la quantificazione del ferro epatico, ma si tratta sempre di una metodica invasiva e soggetta ad errori di

campionamento. La RM è molto sensibile alla presenza del ferro grazie alle sue proprietà paramagnetiche. La presenza di ferro può essere valutata in modo quantitativo con sequenze FSE (fast spin-echo) pesate in T2 o sequenze GRE (gradient-echo) pesate in T2* [17] .

La RM magnetica può essere usata per identificare la maggior parte delle lesioni focali benigne e maligne del fegato [15] . Con l'aumento dell'utilizzo delle modalità di imaging trasversali, le lesioni focali epatiche sono molto spesso rilevate in modo casuale, o trovate nelle indagini RM di sorveglianza, soprattutto in pazienti con sottostanti problemi oncologici. Dato il fatto che la maggior parte delle lesioni epatiche focali di piccole dimensioni sono benigne in pazienti senza una storia clinica di cancro, la successiva e immediata valutazione e caratterizzazione definitiva di una lesione benigna offre chiari benefici, oltre alla serenità sia per il paziente che per il medico [18].

Le lesioni focali benigne del fegato possono originare da tutti i tipi di cellule epatiche: epatociti, cellule mesenchimali, colangiociti. Le loro caratteristiche all'imaging possono a volte dare difficoltà nella diagnosi differenziale con lesioni maligne secondarie e primarie. L'uso della RM con mezzi di contrasto extracellulari ed epatobiliari può aiutare in modo non invasivo nella corretta interpretazione e definizione della natura epatocellulare, mesenchimale o infiammatoria delle lesioni; permettendo di scegliere la migliore opzione di trattamento [15].

La più comune lesione benigna epatica è l'emangioma epatico. Gli emangiomi possono essere categorizzati in tipici ed atipici. L'emangioma tipico in RM è ipointenso in T1 e iperintenso il T2 [4]. L'iperintensità nella RM pesata in T2 aiuta nel differenziare gli emangiomi dalle neoplasie solide [19]. Altra lesione benigna epatica è l'iperplasia nodulare focale, la quale è caratterizzata dall'iperproliferazione locale degli epatociti. L'istologia dell'FNH è molto simile al normale parenchima epatico [18]. La cicatrice centrale è caratteristica di questa lesione, ma può essere assente fino al 50%

dei casi in FNH e può essere ritrovata anche in altre lesioni, sia benigne che maligne [19]. Gli *adenomi epatocellulari* sono invece rare lesioni tumorali benigne con una origine epatocellulare. Malgrado siano tumori benigni, è importante che vengano identificati perché c'è il rischio che vadano incontro a sanguinamento e degenerazione maligna.

L'imaging dinamico è una indagine necessaria per la RM del fegato. Il fegato è indagato con sequenze pesate in T1 (come la sequenza VIBE, ossia sequenza T1-pesata 3D GRE) prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto. L'imaging dinamico multifasico del fegato, in particolar modo la fase arteriosa, ha un ruolo fondamentale nell'individuare e caratterizzare sia le lesioni epatiche sopradescritte (emangioma epatico, iperplasia nodulare focale, adenoma epatocellulare) sia l'HCC, come abbiamo precedentemente affermato nella sezione riguardante i criteri LI-RADS [19]. Per questo è di fondamentale importanza avere una tecnica di imaging che permetta di catturare una fase arteriosa adeguata alla valutazione dell'enhancement della lesione [14]. Se l'immagine è catturata troppo precocemente o troppo tardi nella fase arteriosa, ciò può portare ad un enhancement della lesione non chiaro o anche ad un nessun enhancement della lesione. Nelle sequenze convenzionali di RM, a causa della presenza di una singola fase arteriosa, la migliore fase arteriosa per visualizzare una lesione può sfuggire. Vari metodi possono essere utilizzati per "catturare" l'ottimale fase arteriosa. Quello utilizzato più comunemente è il best guess method, il quale consiste nello stimare che la fase arteriosa inizi 18-20 secondi dopo l'iniezione del contrasto [20]. Il problema di questo metodo è che molti studi hanno dimostrato come il tempo in cui avviene l'enhancement della fase arteriosa epatica vari considerevolmente tra i diversi pazienti [21]. È stato dimostrato come l'acquisizione di una doppia/tripla fase arteriosa attraverso le tecniche multiphasic arterial phase MRI consenta una maggiore sensibilità nel catturare una fase arteriosa adeguata rispetto all'acquisizione di una singola fase arteriosa [23, 24].

Il principale svantaggio della RM è che richiede un tempo relativamente lungo per catturare tutti i dati necessari per arrivare all'immagine [23]. La localizzazione spaziale del segnale RM è una delle principali ragioni per questo lungo tempo di scansione. Gli step principali per ogni sequenziamento (l'emissione della radiofrequenza, la codifica del gradiente, l'acquisizione dei dati) devono essere ripetuti molte volte per generare un'immagine. Il tempo necessario per acquisire un'immagine può andare da centinaia di millisecondi o meno per alcune sequenze (come nella fast gradient echo o echo planar imaging EPI) fino ad arrivare a svariati minuti per sequenze spin echo o sequenze di diffusione [24].

I tempi prolungati sono poco confortevoli per i pazienti e rendono più probabile il movimento, che causa artefatti nell'immagine. I lunghi tempi di acquisizione rendono difficile acquisire immagini di strutture sempre in movimento, come il cuore, o strutture nelle quali il contrasto cambia nel tempo, per esempio il sangue che scorre in una angio-RM [23].

1.3.1 Principi di base del funzionamento della RM e principali tipi di sequenze

L'uso della RM probabilmente continuerà ad aumentare esponenzialmente nei prossimi anni; quindi, una comprensione dei fondamenti fisici di questa modalità è di primaria importanza. Segue una descrizione delle sequenze di RM maggiormente utilizzate nell'imaging clinico di routine e gli specifici vantaggi delle diverse tecniche di pesatura per la visualizzazione dei diversi tessuti.

Il funzionamento della RM è basato sulla attività elettromagnetica dei nuclei di idrogeno. Anche altri atomi potrebbero essere usati (a patto che abbiano un numero di protoni dispari, o un numero di neutroni dispari, o un numero di massa dispari) ma l'idrogeno è il più utilizzato in quanto è presente in abbondanza nel corpo. L'idrogeno, avendo un numero di massa dispari, possiede uno spin, ossia il movimento di rotazione del nucleo di idrogeno

attorno al proprio asse (se il numero di massa fosse pari, metà dei nucleoni avrebbero uno spin in una direzione, e l'altra metà nella direzione opposta, quindi non si avrebbe uno spin netto). Questo movimento di spin del nucleo di idrogeno, che è carico elettricamente, induce un campo magnetico (il quale è indicato con il momento magnetico) l'idrogeno, insomma, si comporta come un piccolo magnete (vedi figura 2).

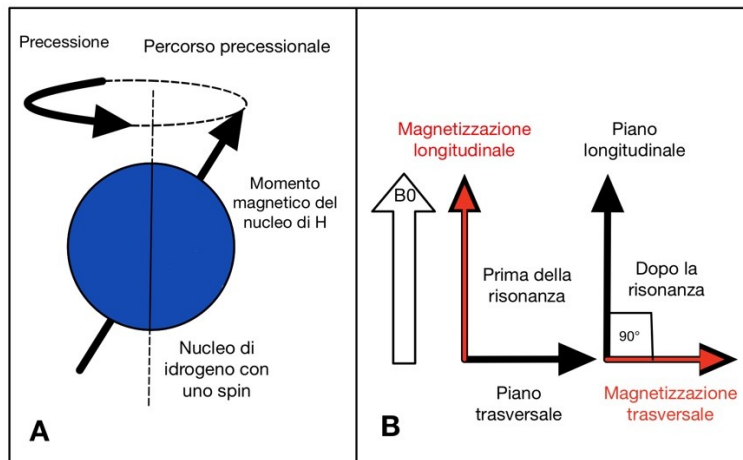


Figura 2: in figura A vediamo il modo di precessione del nucleo di H. In figura B vediamo la magnetizzazione longitudinale e trasversale

Se i nuclei di H sono posti in un forte campo magnetico esterno B_0 , l'interazione dei campi magnetici (il campo magnetico indotto dallo spin del nucleo ed il campo magnetico B_0 applicato esternamente) produce un movimento di precessione, ossia i momenti magnetici dei nuclei di idrogeno si muovono con movimento circolare attorno a B_0 . La velocità della precessione è chiamata frequenza di precessione o frequenza di Larmor, ed ha come unità di misura gli Hz.

In assenza di un campo magnetico applicato, i momenti magnetici degli atomi di idrogeno sono orientati casualmente e non producono quindi nessun effetto magnetico.

Quando gli atomi sono posti nel campo magnetico esterno (B_0) i momenti magnetici degli atomi di idrogeno si pongono con orientamento parallelo o antiparallelo rispetto al campo magnetico esterno; i momenti magnetici sono quindi posizionati rispettivamente nella stessa direzione o nella direzione

opposta rispetto B_0 . Il vettore netto di magnetizzazione (NMV) del paziente è quindi parallelo al campo magnetico B_0 sull'asse longitudinale o asse Z. (vedi figura 3).

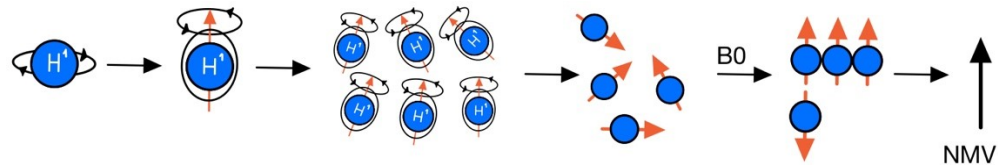


Figura 3: a causa del movimento di spin degli atomi di H, questi inducono il loro campo magnetico, la cui direzione è rappresentata da una freccia arancione. Gli atomi di H inizialmente precessano oscillando a vari angoli, ma poi quando sono esposti al campo magnetico esterno B_0 , si allineano con esso. La somma di tutti i momenti magnetici è chiamata vettore netto di magnetizzazione

Quando viene applicato un impulso di radiofrequenza RF, il vettore netto di magnetizzazione varia di un certo angolo (detto “flip angle”). Considerando un flip angle di 90° , il NMV passa completamente sull'asse trasversale (o asse xy), c'è ora una completa magnetizzazione trasversale e nessuna magnetizzazione longitudinale (vedi figura 2).

Quando è finito l'impulso della RF, il vettore di magnetizzazione longitudinale ricomincia ad aumentare, e il vettore di magnetizzazione trasversale diminuisce; fino a che il NMV si riallinea con l'asse di B_0 . È importante ricordare che, perché avvenga la risonanza di nuclei di idrogeno, la RF deve essere applicata alla stessa frequenza di precessione dei momenti magnetici dei nuclei di idrogeno (frequenza di Larmor). L'impulso di eccitazione della RF dà energia ai nuclei di idrogeno. Questo crea la magnetizzazione nel piano trasversale e mette in fase i singoli momenti magnetici dei nuclei di idrogeno. La risultante magnetizzazione trasversale precessa alla frequenza di Larmor dell'idrogeno nel piano trasversale.

Durante il tempo T1 o tempo di recupero (recovery time), c'è un recupero della magnetizzazione longitudinale e i nuclei di idrogeno rilasciano energia nell'ambiente. Durante il tempo T2 o tempo di decadimento (decay time), c'è un defasamento della magnetizzazione trasversale a causa della diversa velocità di precessione dei protoni e delle interazioni spin-spin tra i protoni. Durante T2* la magnetizzazione trasversale si defasa a causa delle

disomogeneità del campo magnetico. Infatti, il campo magnetico non è lo stesso in tutti i punti. Siccome l'ampiezza del segnale ricevuto è proporzionale alla grandezza della componente trasversale, il segnale nelle bobine decresce durante il rilassamento T2. Questo processo è chiamato free induction decay; "free" indica come il sistema non sia più costretto ad uscire dalla sua situazione di equilibrio causata dalla RF, "induction" indica il meccanismo con il quale il segnale è rilevato, e "decay" indica che il segnale decresce in ampiezza nel tempo, vedi *figura 4*.

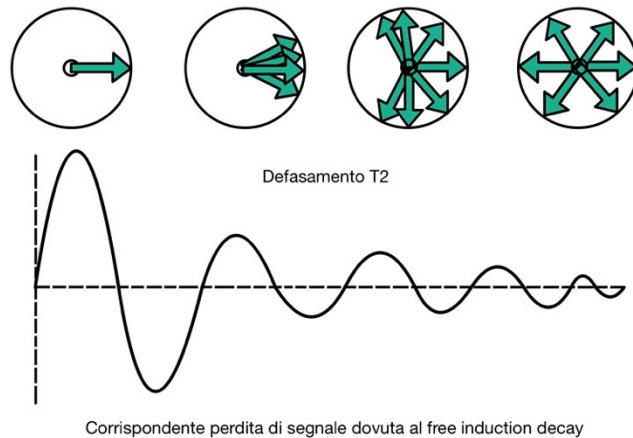


Figura 4: defasamento e free induction decay

Le differenze in T1, in T2 e in densità protonica nei vari tessuti creano le differenze di contrasto.

I due parametri chiave usati per la creazione del contrasto sono il tempo di ripetizione e il tempo di echo. Il tempo di ripetizione (TR) è il tempo tra l'applicazione di un impulso di radiofrequenza e l'inizio dell'impulso di RF successivo. Il tempo di Echo è il tempo tra l'applicazione dell'impulso di RF e il picco di segnale (echo) rilevato [25].

Differenze tra sequenze pesate in T1 e in T2

Le sequenze T1 pesate sono sequenze dove il contrasto dipende prevalentemente dalle differenze nel tempo di rilassamento T1 tra grasso e acqua. La quantità di contrasto T1 è determinata dal tempo di ripetizione (TR). Perché un'immagine sia pesata in T1, il tempo di ripetizione deve essere così breve da garantire che né il vettore dell'acqua né il vettore del grasso

abbiano avuto tempo sufficiente per allinearsi pienamente con il campo magnetico esterno B_0 . Se il TR è troppo lungo, entrambi i vettori di acqua e grasso saranno allineati con B_0 , e avranno recuperato interamente la loro magnetizzazione longitudinale; quando ciò succede le differenze nei tempi di rilassamento T1 non possono essere dimostrate. Le immagini pesate in T1 sono utilizzate per mostrare l'anatomia e, se viene usato il mezzo di contrasto, anche la patologia dei tessuti. Il tempo T1 del grasso è breve, il tempo T1 dell'acqua è lungo; per questo il grasso avrà un elevato segnale e sarà iperintenso nelle sequenze pesate in T1; invece, l'acqua avrà un basso segnale e sarà ipointensa nelle sequenze pesate in T1.

Le sequenze pesate in T2 sono quelle dove il contrasto dipende prevalentemente dalle differenze nei tempi di decadimento T2 di grasso ed acqua. La quantità di contrasto è controllata dal tempo di Echo (TE). Per ottenere una immagine pesata in T2, il TE deve essere abbastanza lungo da permettere ai vettori di acqua e grasso di defasarsi. Se il TE è troppo corto, né il vettore del grasso né il vettore dell'acqua avranno avuto tempo di defasarsi, quindi le differenze nei tempi di decadimento T2 non saranno dimostrate. Le immagini pesate in T2 garantiscono la migliore descrizione della malattia, perché molte patologie hanno un alto contenuto di acqua, e sono quindi iperintense nelle immagini pesate in T2. Il T2 del grasso è breve, il T2 dell'acqua è lungo; per questo l'acqua avrà un elevato segnale e sarà iperintensa nelle sequenze pesate in T2, il grasso invece avrà un basso segnale e sarà ipointenso nelle sequenze pesate in T2.

Se noi incrementiamo il TE di una sequenza, questa viene pesata maggiormente in T2; ciò viene fatto nella colangio-RM, per ottenere una descrizione accurata dei dotti biliari e dei dotti pancreatici. Aumentare il TE è anche utile per l'imaging RM degli emangiomi e delle cisti.

Sequenze pesate in densità protonica

Quando il TR è lungo, e il TE è breve, non sono distinguibili le differenze del recupero della magnetizzazione e del signal decay tra acqua e grasso; per questo il contrasto ottenuto è dovuto prevalentemente alle differenze in densità protonica tra i tessuti. I tessuti con più protoni hanno una maggiore intensità di segnale, e quelli con meno protoni hanno una minore intensità di segnale. Le immagini pesate in densità protonica possono individuare sia l'anatomia che l'entità della malattia [26].

Ci sono due principali tipi di sequenze in RM, le Spin Echo (SE) e le Gradient Echo (GRE). La differenza fondamentale tra le due è nel modo di rifasare i momenti magnetici dei nuclei di idrogeno per produrre un eco. Mentre le sequenze SE utilizzano una RF a 180° , le GE utilizzano dei gradienti per produrre un eco.

Le sequenze possono essere bi-dimensionali, se si acquisisce una sezione alla volta, o tri-dimensionali, se in una singola acquisizione si ottengono multiple sezioni [25].

Le sequenze SE

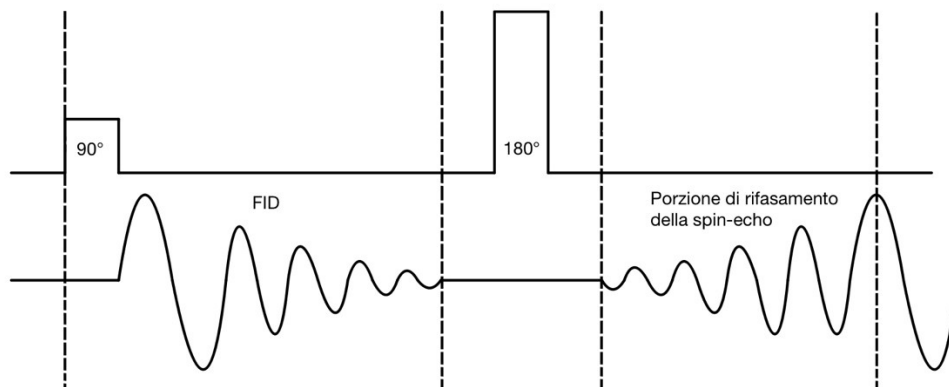


Figura 5: sequenza SPIN-ECHO

Nelle sequenze Spin Echo (vedi figura 5), un impulso di 90° sposta il vettore netto di magnetizzazione nel piano trasversale; quando l'impulso della RF è

spento, non otteniamo un echo ma un FID (free induction decays). Successivamente un altro impulso di RF è usato per rifasare i momenti magnetici degli atomi di idrogeno, è di solito di 180° ed è detto impulso di rifasamento. Grazie a quest'ultimo impulso che sposta il vettore netto di magnetizzazione in posizione opposta a quella precedente; al tempo TE, i momenti magnetici dei nuclei di idrogeno sono in fase. A questo punto è presente una magnetizzazione trasversale, ed è quindi raggiunto il massimo segnale che viene ricevuto dalla bobina (receiver coil). Questo segnale è chiamato Spin Echo.

Le sequenze Spin Echo non sono sensibili alla disomogeneità del campo magnetico, sono quindi relativamente immuni dagli artefatti da suscettibilità magnetica. Le sequenze convenzionali Spin Echo sono molto lente, e quindi non sono utilizzate di frequente. Tuttavia, il tempo di acquisizione può essere ridotto attraverso l'uso di sequenze Fast/Turbo Spin Echo .

La differenza sostanziale è che nelle sequenze turbo SE, dopo un singolo impulso a 90° , vengono applicati multipli impulsi di rifasamento a 180° ; ognuno di questi crea un Echo e l'insieme di tutti questi è chiamato echo train. Il numero impulsi di rifasamento a 180° che vengono prodotti ogni TR, corrispondono al numero di echoes prodotti nel echo train e al numero di linee del K-spazio riempite di dati; questo numero viene anche detto turbo factor, e determina quanto più veloce è la sequenza confrontata con la spin-echo tradizionale.

In una convenzionale sequenza spin echo viene riempita solo una riga del k-spazio per ogni TR; nelle TSE invece più di una riga di K-spazio viene riempita ogni TR, in modo da riempire il k-spazio più velocemente e diminuire il tempo di scansione [25].

Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo [HASTE]

Le sequenze HASTE fanno parte delle tecniche di imaging ultraveloci pesate in T2 il cui uso è ben consolidato nell'imaging RM per la valutazione del fegato.

Come abbiamo detto in precedenza, le sequenze spin echo convenzionali riempiono una riga del k-spazio ogni TR; le sequenze fast spin-echo invece riempiono molteplici righe del k-spazio ogni TR. La sequenza HASTE è una estensione estrema delle fast spin-echo, nella quale tutti gli echi (segnali) vengono acquisiti in un singolo TR. Viene acquisito metà dello spazio k, la metà mancante può poi essere ricostruita grazie alla simmetria dello spazio k.

I vantaggi di questa tecnica sono:

- Non è sensibile agli artefatti da suscettibilità magnetica (grazie ai multipli impulsi di rifasamento a 180°)
- Comporta una riduzione del tempo di scansione (perché tutti i dati sono acquisiti in una volta sola) con conseguente diminuzione degli artefatti da movimento [27].

Le sequenze Gradient Echo

Le sequenze Gradient Echo differiscono dalle sequenze Spin echo in due modi:

- (1) Usano impulsi di RF che sono variabili, e quindi anche i flip angles dei NVM sono variabili. Al contrario, nelle sequenze Spin Echo, l'impulso di radiofrequenza determinava un flip angle di 90° .
- (2) Usano gradienti invece di impulsi di RF per rifasare i momenti magnetici dei nuclei di idrogeno e quindi per formare un echo.

Tipicamente nelle GE viene utilizzato un flip angle minore di 90° , quindi il NMV si muove di un angolo minore rispetto alle sequenze SE. Ne consegue che ci vorrà meno tempo per il NMV per raggiungere il pieno rilassamento T1 (recovery time) una volta che è stato spento l'impulso della RF. Il tempo di rilassamento T1 sarà quindi raggiunto con un tempo di ripetizione minore,

rispetto alle SE. Il minore TR porta ad un accorciamento dei tempi di acquisizione [28].

Quando nessun gradiente è applicato, tutti i momenti magnetici degli atomi di idrogeno precessano alla stessa frequenza perché subiscono lo stesso campo magnetico (anche se ciò non è del tutto vero a causa delle disomogeneità del campo magnetico). Quando viene applicato il gradiente di defasamento (gradiente negativo), questo altera la forza del campo magnetico in modo lineare lungo l'asse del gradiente, viene quindi alterata la frequenza di precessione dei vari nuclei di idrogeno; per questo avviene il defasamento. I gradienti che defasano vengono anche detti "spoilers". Il gradiente di rifasamento (gradiente positivo) permette a tutti i momenti magnetici di essere allo stesso posto nello stesso momento, e quindi di tornare in fase. La bobina riceve il massimo segnale, e questo segnale è chiamato gradient-echo. Lo schema della sequenza gradient-echo viene raffigurato in *figura 6*.

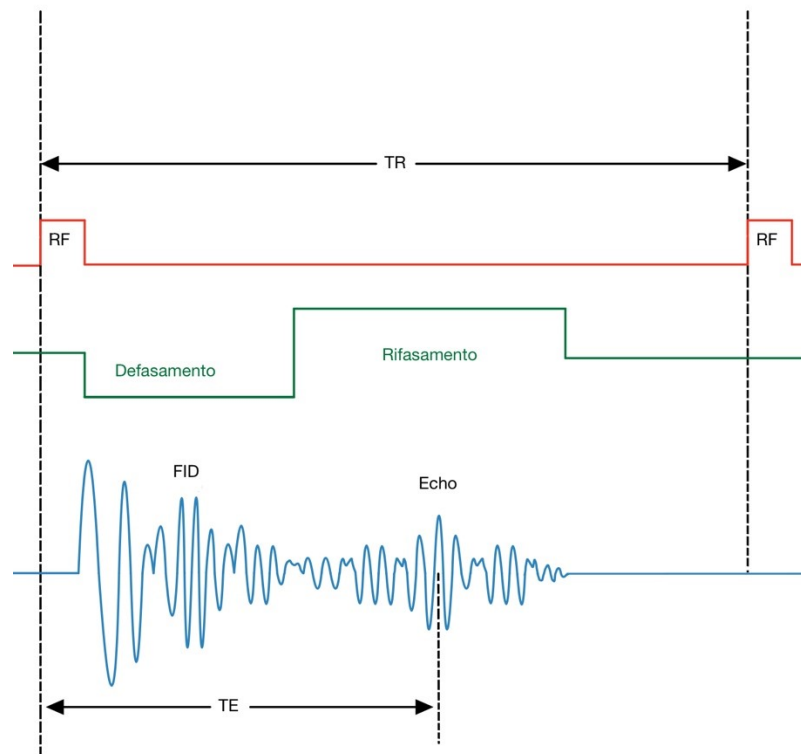


Figura 6: sequenza GRADIENT-ECHO

Dato che i gradienti non permettono di riorientare le inomogeneità di campo magnetico, le sequenze GRE con un lungo TE sono pesate in T2* piuttosto che pesate in T2 come le sequenze SE. Le sequenze GRE sono sensibili alle inomogeneità del campo magnetico. Siccome il campo magnetico varia a seconda della posizione, alcuni nuclei di idrogeno precessano più velocemente di altri; perciò, quando i singoli momenti magnetici si sommano per ottenere il vettore netto di magnetizzazione, c'è una progressiva diminuzione nell'ampiezza del NMV nel tempo. Questo porta ad una diminuzione progressiva dell'intensità del segnale. Questa caratteristica delle sequenze GRE è sfruttata per individuare le emorragie; siccome il ferro nell'emoglobina produce un campo magnetico, causa un defasamento dei nuclei di idrogeno del tessuto [25].

Nella tabella II vengono sintetizzate le principali differenze tra sequenze spin-echo e gradient-echo

Criterio	SE	GRE
Meccanismo di rifasamento	Radiofrequenza	Variazione dei gradienti
Flip angle	Solo 90°	variabile
Efficienza nel ridurre le inomogeneità magnetiche	Molto efficiente (vera pesatura in T2)	Non molto efficiente (pesatura in T2*)
Tempo di acquisizione	Lungo (sequenze lente)	Breve (sequenze veloci)

Tabella II: differenze principali tra SE e GRE

Nelle sequenze GRE un impatto significativo nella pesatura dell'immagine è dato dallo *steady state*.

Come è stato spiegato nei precedenti paragrafi, prima dell'applicazione dell'impulso di RF, i NMV del grasso e dell'acqua sono allineati con B₀; quando si applica una RF a 90°, i vettori dell'acqua e del grasso sono girati

(flipped) nel piano trasversale. Quando si spegne la RF, i vettori cominciano a rilassarsi e ritornare paralleli a B_0 .

Se il TR è minore del tempo di rilassamento T1 (recovery time) del tessuto, allora il successivo impulso di RF girerà i vettori oltre i 90° (perché non sono riusciti ad allinearsi totalmente con B_0). I primi impulsi di RF determinano differenti gradi di magnetizzazione trasversale, questi impulsi determinano un segnale che viene ignorato e sono detti impulsi preparatori o dummy pulses. Dopo un certo numero di TR viene raggiunto il cosiddetto steady state, ossia i vettori recuperano sempre la stessa magnetizzazione longitudinale in un TR e sono sempre girati (flipped) nello stesso punto dalla RF di 90° ; quindi si crea la stessa magnetizzazione trasversale ad ogni TR. Una volta che viene raggiunto lo steady state, il segnale può essere ricevuto dalla bobina o receiver coil.

I TR utilizzati per creare steady state così brevi che la magnetizzazione nei tessuti non fa a tempo a raggiungere il tempo T1 recovery time e il tempo T2 decay time prima dell'applicazione di un nuovo impulso di radiofrequenza. Di conseguenza, nello steady state, il contrasto dell'immagine non è dovuto alle differenze tra T1 e T2 dei tessuti ma al rapporto tra il T1 recovery time e il T2 decay time. Tessuti dove il T1 e il T2 sono simili (come, ad esempio, il grasso e l'acqua che hanno rispettivamente un breve T1 e T2 ed un lungo T1 e T2) l'intensità di segnale è alta ed i tessuti saranno iperintensivi. In tessuti dove sono dissimili (come il muscolo) l'intensità di segnale è bassa e i tessuti saranno ipointensivi.

Allo steady state la magnetizzazione trasversale non ha il tempo di decadere nel tempo tra le varie RF, per questo la magnetizzazione trasversale si accumula nel tempo e viene chiamata magnetizzazione trasversale residua. La magnetizzazione trasversale residua rende le sequenze GRE simili alle sequenze pesate in T2.

Le sequenze GRE sono classificate in:

- 1) Coherent o rewound GRE
- 2) Incoherent o spoiled GRE.

Entrambe le sequenze di solito implicano la creazione dello steady state.

La differenza fondamentale tra le due è che nelle sequenze coherent è presente una magnetizzazione trasversale residua quando si applica il nuovo impulso di radiofrequenza. Al contrario, nelle sequenze spoiled, la magnetizzazione trasversale residua che deriva dai precedenti TR viene eliminata tramite un gradiente spoiler, in modo che il suo contributo nel contrasto dell'immagine sia minimo. Le immagini non saranno quindi simili alle sequenze pesate in T2 a causa della magnetizzazione residua perché questa viene eliminata. Le sequenze spoiled producono immagini pesate in T1 o in densità protonica.

I vantaggi delle spoiled GRE sono molti:

- I tempi di scansione sono minori, quindi consentono l'acquisizione di sequenze a respiro trattenuto
- Possono essere usate con il mezzo di contrasto (gadolinio)
- Hanno un buon SNR e dettaglio anatomico nelle immagini in 3D [25].

Echo Planar Imaging EPI

L'echo planar imaging è una rapida tecnica di acquisizione che comincia con uno o più impulsi RF seguiti da un gradiente di frequenza o readout gradient che oscilla rapidamente.

Si ottiene un diverso contrasto dell'immagine se si comincia la sequenza con:

- Una RF variabile, gradient-echo EPI (GRE-EPI)
- Una RF a 90° seguita da una a 180°, spin-echo EPI (SE-EPI)

Le sequenze SE-EPI cominciano con una RF a 90° e una RF a 180° o impulso di rifasamento (come nelle convenzionali sequenze SE), queste sono seguite da un gradiente di frequenza che oscilla rapidamente da una ampiezza positiva ad una ampiezza negativa formando un "treno" di gradient echoes. Ogni

oscillazione (positiva o negativa) del gradiente di frequenza corrisponde al riempimento di una riga del k-spazio. La sequenza è rappresentata in *figura 7*.

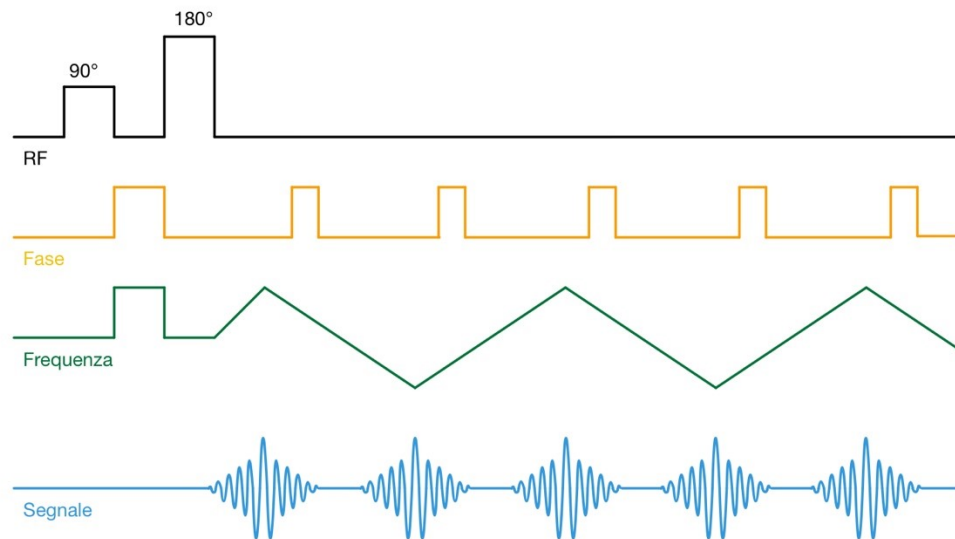


Figura 7: sequenza spin-echo EPI

L'applicazione degli impulsi di rifasamento aiuta a "pulire" l'immagine dagli artefatti da inomogeneità di campo magnetico e da chemical shift.

Le sequenze SE-EPI hanno solitamente un tempo di scansione maggiore, ma anche una migliore qualità dell'immagine, rispetto alle GE-EPI.

Le sequenze EPI possono essere distinte anche in:

- (1) single-shot echo-planar imaging, nelle quali il k-spazio viene riempito in una volta sola in un unico TR.
- (2) Multishot echo-planar imaging, nelle quali il k-spazio viene riempito in due o più TR [29].

L'echo-planar imaging è ora la tecnica di scelta per l'imaging di diffusione DWI, per il quale viene tipicamente utilizzata la sequenza SE-EPI [25].

DWI (diffusion weighted imaging)

Le sequenze di diffusione sono una tecnica di imaging funzionale ben consolidata [30]. Un esempio di applicazione clinica del DWI in ambito epatico è la differenziazione di lesioni solide da cisti ed emangiomi[10]. Il DWI ha inoltre un grande potenziale diagnostico nella diagnosi di HCC [9].

Limitazioni di questa tecnica sono la limitata risoluzione spaziale e l'elevata suscettibilità agli artefatti, come quelli provocati dal battito cardiaco [10]. Le sequenze DWI possono essere effettuate in modo relativamente facile nelle più moderne macchine di RM, in un breve lasso di tempo e senza il bisogno del mezzo di contrasto [30]. È quindi di grande interesse per i pazienti che non possono utilizzare il mezzo di contrasto con gadolinio a causa delle controindicazioni [10]. Come abbiamo detto in precedenza, l'imaging di diffusione viene di solito accoppiato alle sequenze SE-EPI [25].

Le sequenze DWI quantificano il movimento dei protoni dell'acqua all'interno del tessuto e forniscono informazioni sulla cellularità del tessuto e sull'integrità delle membrane cellulari [10]. Nelle DWI il contrasto è determinato dall'ADC (apparent diffusion coefficient), ossia il movimento netto delle molecole che diffondono attraverso l'area del tessuto per secondo. Queste sequenze si basano sull'applicazione di due gradienti [16].

Lesioni ad alta cellularità, come i tumori, fanno diminuire la diffusione dell'acqua. Infatti, l'acqua extracellulare non può diffondere in tessuti ipercellulati, ciò porta ad una riduzione dell'ADC. Nei tessuti dove l'ADC è basso le molecole sono praticamente ferme (perché la loro diffusione è limitata, restricted diffusion) e quindi non ci sarà un movimento netto dei nuclei dei loro atomi di H tra l'applicazione dei gradienti; il primo gradiente defasa i nuclei, ed il secondo li rifasa. Ne consegue che viene vista un'elevata intensità di segnale RM. Al contrario, nei tessuti dove l'ADC è alto, le molecole sono in movimento (perché diffondono, unrestricted diffusion) e quindi sarà presente un netto movimento dei nuclei dei loro atomi di H tra l'applicazione dei gradienti; il primo gradiente defasa i nuclei, ma il secondo gradiente non riesce a rifasarli, perché si muovono nel frattempo. Ne consegue un decremento dell'intensità di segnale [25].

1.3.2 Protocollo di studio

La RM del fegato è una modalità ben consolidata con capacità multi-parametriche. Però per sfruttarla pienamente è d'obbligo saper padroneggiare le tecniche e ottimizzare i protocolli di imaging [16].

I protocolli di studio per la RM con mezzo di contrasto consistono nell'uso di diversi tipi di sequenze prima e dopo l'iniezione del mezzo di contrasto:

Imaging prima dell'infusione del mezzo di contrasto:

- (a) Sequenze gradient-ECHO (GRE) pesate in T1 con opposizione di fase (dual phase)
- (b) Sequenze fast spin-ECHO (SE) pesate in T2 con soppressione del grasso
- (c) Colangio RM (MRCP), la quale non viene eseguita sempre ma solo in caso ci siano da studiare le vie biliari

L'Imaging dopo l'infusione del mezzo di contrasto consiste in sequenze gradient-ECHO (GRE) pesate in T1 [31].

I metodi di acquisizione di queste sequenze possono essere standard o in imaging parallelo.

1.3.3 Mezzi di contrasto

I mezzi di contrasto che sono attualmente utilizzati per la RM del fegato sono:

- (1) Mezzi di contrasto extracellulari
- (2) Mezzi di contrasto epatospecifici

L'imaging RM con mezzi di contrasto del fegato e delle vie biliari viene fatto di routine per il rilevamento e la caratterizzazione delle lesioni e per mappare le strutture anatomiche vascolari e biliari [32].

(1) Mezzi di contrasto extracellulari.

I mezzi di contrasto extracellulari sono stati utilizzati per il maggior tempo in ambito clinico, e sono tuttora i più ampiamente utilizzati e i meglio documentati. Questi sono composti da gadolinio, chelato con un composto

organico. Il gadolinio ha la proprietà di accorciare in particolar modo il tempo di rilassamento T1, il che porta ad un aumento dell'intensità di segnale nelle immagini pesate in T1.

La farmacocinetica dei mezzi di contrasto a base di gadolinio è simile a quella dei mezzi di contrasto iodati che si usano nella TC: il mezzo di contrasto circola nei vasi, e poi successivamente si distribuisce al compartimento extracellulare. Viene poi eliminato prevalentemente per via renale.

I mezzi di contrasto extracellulari sono considerati sicuri a basso dosaggio, ma possono essere nefrotossici ad alto dosaggio. Nei pazienti con normale funzione renale, gli effetti collaterali sono poco comuni e generalmente non severi (mal di testa, nausea, vomito). Invece i pazienti con disfunzioni renali sono a rischio di fibrosi nefrogenica sistemica; il rischio aumenta di pari passo al grado di danno renale e la dose cumulativa di gadolinio.

L'imaging RM con mezzi di contrasto extracellulari di basa su un imaging dinamico eseguito correttamente. Tuttavia, raggiungere il corretto timing per l'inizio dell'imaging dopo l'iniezione del contrasto, può essere difficile da raggiungere con accuratezza; specialmente in pazienti che non sono in grado di trattenere il respiro o con insufficienza cardiaca. La maggior parte delle volte si utilizzano tempi di scansionamento prefissati per l'imaging dinamico, il che può portare a volte ad un enhancement arterioso non ottimale. Per le sequenze del fegato in fase arteriosa, è richiesto un imaging rapido, il che limita la risoluzione spaziale dell'immagine. È richiesta inoltre la collaborazione del paziente soprattutto nell'imaging dinamico con sequenze a respiro trattenuto, per limitare gli artefatti da movimento e da respiro [32].

(2) Mezzi di contrasto epatospecifici.

I mezzi di contrasto epatospecifici che sono usati in RM sono il gadobenato dimeglumina (Gd-BOPTA) e l'acido gadoxetico (Gd-EOB-DTPA) [4].

Questi mezzi di contrasto sono assorbiti dagli epatociti funzionanti e sono escreti nella bile [32]. Sono composti a base di gadolinio; quindi, accorciano il tempo di rilassamento T1, questo porta ad un aumento dell'intensità di segnale del parenchima epatico sano nelle immagini pesate in T1 [7].

Hanno caratteristiche specifiche come specifici recettori e trasportatori per l'uptake epatico, differenti percentuali di escrezione biliare o renale, somministrazioni, ed effetti collaterali. Questi mezzi di contrasto epatospecifici sono d'aiuto per identificare e caratterizzare meglio le piccole lesioni epatiche, soprattutto HCC ben differenziato [4].

Le differenze principali tra i due mezzi di contrasto epatospecifici sono:

- (1) diversa percentuale di escrezione biliare, 50% per l'acido gadoxetico e 3-5% per il gadobenato di meglumina; ciò comporta un maggiore enhancement dell'albero biliare con l'uso di acido gadoxetico.
- (2) il timing della fase epatobiliare, 10-20 minuti per l'acido gadoxetico e da 45 minuti a 3 ore dall'iniezione del mezzo di contrasto per il gadobenato dimeglumina.

Per queste ragioni, l'acido gadoxetico è il mezzo di contrasto epatospecifico più utilizzato in RM [10]. Nell'ESGAR consensus statement sull'imaging epatico in RM, tuttavia, si specifica che non ci sono dati che indichino la superiorità di un mezzo di contrasto rispetto al precedente [7].

L'acido gadoxetico consente la valutazione sia del comparto vascolare sia della funzione epatobiliare. Una volta somministrato, l'acido gadoxetico circola attraverso il sistema vascolare e permette l'acquisizione delle

sequenze dinamiche. Dopo approssimativamente 5 minuti nel fegato sano (il tempo sarà maggiore nel fegato cirrotico), quasi il 50% della dose di acido gadoxetico somministrato, è stata assorbita dagli epatociti funzionanti attraverso il trasportatore OATP8, e successivamente escreta nel sistema biliare attraverso i trasportatori MRP1 e MRP3. Nelle acquisizioni di immagini 10-20 minuti dopo l'iniezione, si nota la presa di contrasto durante la fase epatobiliare che rende il parenchima epatico iperintenso [10].

Il gadobenato dimeglumine possiede due proprietà: durante le fasi iniziali dopo la somministrazione del mezzo di contrasto si comporta come i convenzionali mezzi di contrasto a base di gadolinio, quindi, si distribuisce nei vasi e nello spazio extracellulare; successivamente però subisce l'uptake da parte degli epatociti funzionanti, il che permette di identificare le lesioni con origine epatocellulare [33].

Gli esami RM con mezzo di contrasto epatospecifico hanno una loro utilità nella diagnosi precoce di HCC.

Nell'HCC c'è una correlazione tra l'espressione di OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide) e la presa di contrasto in fase epatobiliare. Quindi la RM con mezzo di contrasto epatospecifico potrebbe essere considerata un tipo di imaging molecolare, perché riflette l'espressione di OATP1B3 in HCC. L'espressione di OATP1B3 (e quindi la presa di contrasto in fase epatobiliare) decresce gradualmente dallo stadio di nodulo displastico passando all'HCC avanzato; è importante notare che la sua espressione diminuisca già a partire da stadi molto precoci della carcinogenesi, il che contribuisce a fare diagnosi precoce di HCC.

In uno studio RM con acido gadoxetico, la maggior parte degli HCC mostrano un enhancement in fase arteriosa, il segnale decresce poi in fase portale e fase di transizione.

Gli HCC ipervascolarizzati (che sono la maggioranza) sono generalmente ipointensi nella fase epatobiliare, in quanto c'è una diminuzione dell'espressione di OATP1B3; il 10% degli HCC invece mostrano una iperintensità, dovuta all'overespressione di OATP1B3 [34]. Per le lesioni iperintense nella fase epatobiliare, i criteri ancillari LI-RADS stabiliscono di prendere in considerazione altre sequenze, come sequenze pesate in T2 o sequenze di diffusione, per poter distinguere HCC da lesioni benigne come l'iperplasia nodulare focale [10]. Gli HCC iperintensi sono caratterizzati da una minore aggressività e una migliore prognosi rispetto agli HCC ipointensi. Gli HCC iperintensi possono essere classificati come un sottotipo genetico di HCC, i cui epatociti hanno una espressione molecolare simile a quella degli epatociti maturi [34].

Nell'ESGAR consensus statement per l'imaging del fegato con RM, si suggerisce che nei pazienti cirrotici, la fase arteriosa e venosa potrebbero non essere sufficienti per fare diagnosi di HCC, e dovrebbero essere integrati anche con la fase epatobiliare. È stato dimostrato inoltre che il rilevamento di noduli di HCC <1cm in uno studio RM multifasico può essere migliorato se si prende in considerazione il pattern di ipointensità nella fase epatobiliare [7].

I mezzi di contrasto epatobiliari sono particolarmente utili nel determinare se una lesione ha origine epatocellulare (come adenoma o iperplasia nodulare focale) o no (come metastasi, cisti, emangioma) [32]. Anche nell'ESGAR consensus statement per l'imaging del fegato con RM, è stato concordato che l'uso dei mezzi di contrasto epatobiliari sia utile nello studio delle lesioni benigne del fegato e per fare diagnosi differenziale tra una lesione benigna epatocellulare, una metastasi, e un tumore primitivo del fegato in pazienti non cirrotici [7].

L'escrezione biliare dei mezzi di contrasto epatospecifici permette l'enhancement delle strutture biliari, ciò premette l'identificazione di

lesioni che contengono canalicoli biliari [33]. Con i mezzi di contrasto epatospecifici è possibile anche ottenere una colangio-RM a 20 minuti dopo l'infusione, se il paziente non possiede alterazioni epatobiliari o ostruzioni biliari [7]. Durante il decorso postoperatorio, l'escrezione biliare di hbGBCA (hepatobiliary gadolinium based contrast agents) può essere utile nel determinare condizioni come leak biliari e la pervietà delle anastomosi nelle vie biliodigestive.

Nella tabella III viene riassunto quanto precedentemente detto sulle lesioni epatiche più comuni

	Imaging dinamico	Fase epatobiliare
Iperplasia nodulare focale	Lesione ipervascolarizzata, iso o iperintensa rispetto al fegato in fase venosa portale.	Iso o iperintensa rispetto al fegato normale
Adenoma epatico	Lesione ipervascolarizzata, ma spesso non possiede un enhancement così vivido come l'FNH	Generalmente ipointenso
Metastasi	Di solito sono lesioni ipovascolarizzate quindi ipointense.	Ipointensità
Emangioma cavernoso	Di solito presenta il caratteristico enhancement nodulare periferico con progressione centripeta	Ipointenso

Tabella III: riassunto della presentazione di emangioma epatico, adenoma epatico, iperplasia nodulare focale e metastasi all'imaging dinamico e nella fase epatobiliare successivamente alla somministrazione di mezzi di contrasto epatospecifici.

Rispetto alla RM con mezzi di contrasto extracellulari, l'uso dell'acido gadoxetico ha severe limitazioni, tra cui il fatto che la qualità delle fasi dinamiche viene limitata da artefatti di movimento e a volte difficoltà date

dal respiro [10]. Nella pratica clinica e in alcuni studi osservazionali viene riportata, successivamente alla somministrazione di acido gadoxetico, una aumentata incidenza di artefatti nelle immagini RM dinamiche in fase arteriosa a causa della difficoltà di respiro. Tuttavia, i dati a riguardo sono piuttosto contraddittori [22]. Inoltre, la piccola dose di mezzo di contrasto può creare difficoltà nel catturare la fase arteriosa adeguata.

Entrambi questi problemi (artefatti da movimento e difficoltà nel catturare una fase arteriosa adeguata) possono essere minimizzati attraverso l'uso di un protocollo ottimizzato di RM, nel quale venga somministrata una dose on-label (quindi non troppo alta) di acido gadoxetico e una sequenza di RM che consenta l'acquisizione di multiple fasi arteriose e un limitato tempo di breath hold, possibilmente minore a 20 secondi; un esempio sono le sequenze 3D-enhanced T1 weighted acquisite tramite CAIPIRINHA [22].

L'uso dei mezzi di contrasto con gadolinio è stato associato alla fibrosi nefrogenica sistemica (NSF, nephrogenic systemic fibrosis). Per evitare quest'ultima si selezionano con cautela i pazienti con sufficiente clearance renale, e si usano preferenzialmente i mezzi di contrasto macrociclici invece di quelli lineari [33].

Come funzionano i mezzi di contrasto in RM

Nelle patologie di solito sono presenti un gran numero di nuclei di acqua; quindi, le immagini pesate in T2 mostrano un buon contrasto intrinsecamente tra la patologia e il tessuto normale. Per aumentare l'evidenza del contrasto, possono essere utilizzati i mezzi di contrasto, i quali cambiano i tempi di rilassamento di certi tessuti. Questo effetto è chiamato relassività, e permette una migliore visualizzazione dei tessuti che sono influenzati dal mezzo di contrasto. I mezzi di contrasto quindi si vedono in quanto indirettamente alterano i tempi di rilassamento degli atomi di acqua.

I mezzi di contrasto possono variare il tempo T1 o il tempo T2. Quelli che accorciano il tempo di recupero T1 sono chiamati mezzi di contrasto T1; quelli che accorciano il tempo di decadimento T2 sono chiamati mezzi di contrasto T2. Il grado di accorciamento temporale dipende dalla concentrazione dell'agente.

Per la maggior parte vengono usati mezzi di contrasto T1, tra cui il più usato è il gadolinio. Il gadolinio è un metallo raro che nella sua forma naturale è altamente tossico; il suo uso diventa sicuro quando viene chelato con altre molecole, ad esempio il DTPA. Le molecole di gadolinio chelate sono relativamente grandi e sono legate a ioni metallici [35].

1.3.4 La localizzazione del segnale MR e il k-spazio

Il segnale indotto dalla magnetizzazione trasversale dei nuclei di idrogeno ha una frequenza che è uguale alla frequenza di Larmor, a prescindere da dove origina. Siccome tutti i momenti magnetici dei nuclei di H precessano alla stessa frequenza, tutti i segnali oscillano alla stessa frequenza, così il sistema non è in grado di localizzarli spazialmente. In altre parole, la RM non è in grado di capire da dove provengano i singoli segnali, in quanto questi hanno tutti la stessa frequenza. Per produrre un'immagine, la RM deve calcolare quanto segnale proviene da ogni punto nel paziente (questo punto è chiamato voxel). Il modo più semplice per fare questo è di localizzare prima una sezione, e poi, in quella sezione localizzare il segnale in ogni punto bidimensionalmente (questo punto è chiamato pixel). Il processo si chiama codificazione spaziale, ed è svolta dai gradienti.

Per localizzare i singoli segnali, il campo magnetico principale è alterato in modo lineare (è graduato), e quindi in modo che sia prevedibile. Questo campo magnetico graduato è generato da gradient coils. I gradient coils sono dei conduttori che causano un cambiamento lineare nella forza del campo magnetico lungo i loro assi, quando una corrente ci passa attraverso (legge di Faraday). La quantità di corrente che passa attraverso il gradient coil determina

la forza e l'inclinazione del gradiente. La direzione della corrente che passa attraverso i gradient coils determina la sua polarità. La polarità del gradiente dipende da quale estremità del campo magnetico ha un campo magnetico maggiore di B_0 , e quale estremità ha invece un campo magnetico minore di B_0 . Alla metà dell'asse del gradiente, il campo magnetico è lo stesso del campo magnetico principale B_0 , ed è chiamato isocentro magnetico.

La frequenza di precessione dei nuclei di H, come ci insegna l'equazione di Larmor, aumenta all'aumentare del campo magnetico, e diminuisce al diminuire del campo magnetico. Quindi i momenti magnetici dei nuclei di idrogeno che sono sottoposti ad un campo magnetico maggiore incrementano la loro frequenza di precessione. I momenti magnetici dei nuclei di idrogeno che sono soggetti ad un campo magnetico minore rallentano la loro frequenza di precessione. Il risultato è che la posizione di un nucleo di idrogeno localizzato lungo un gradiente può essere identificata dalla frequenza di precessione del suo momento magnetico. I cambiamenti del campo magnetico, e quindi nella frequenza di precessione, imposti dai gradienti sono piuttosto piccoli; di solito meno dell'1%.

I gradienti inducono anche un cambiamento di fase dei momenti magnetici degli atomi di idrogeno. Questo succede perché, a mano a mano che la frequenza dei momenti magnetici aumenta, questi aumentano di fase, rispetto ai momenti magnetici degli altri nuclei di idrogeno. Allo stesso modo, a mano a mano che la frequenza dei momenti magnetici diminuisce, loro diminuiscono di fase, rispetto ai momenti magnetici degli altri nuclei di idrogeno.

L'ampiezza dei gradienti determina di quanto varia il campo magnetico principale lungo l'asse del gradiente. Un gradiente molto inclinato altera maggiormente la forza del campo magnetico tra due punti rispetto ad un gradiente poco inclinato. Quindi un gradiente molto inclinato altera maggiormente la frequenza di precessione dei momenti magnetici dei nuclei di

idrogeno tra due punti, rispetto ad un gradiente poco inclinato. In altre parole, un gradiente molto inclinato causa una maggiore differenza nella frequenza di precessione e quindi nella fase dei momenti magnetici dei nuclei di idrogeno situati lungo il gradiente. Un gradiente poco inclinato causa invece differenze più piccole nella frequenza di precessione, e quindi nella fase, dei nuclei di H tra due punti.

Vengono applicati tre tipi di gradienti, che seguono le assi dell'imaging (x-, y-, e z-).

- Il gradiente z altera il campo magnetico lungo l'asse z del magnete, che va dalla testa ai piedi del paziente.
- Il gradiente y altera il campo magnetico lungo l'asse y del magnete, che va dalla parte posteriore alla parte anteriore del paziente.
- Il gradiente x altera il campo magnetico lungo l'asse x del magnete, che va dalla destra alla sinistra del paziente.

All'isocentro, si trova il punto centrale delle assi di tutti e tre i gradienti, il campo magnetico, e quindi anche la frequenza di precessione e la fase, rimangono inalterate in questo punto, anche quando vengono applicati i gradienti [36].

I tre gradienti sono:

- Il gradiente di sezione seleziona la sezione target dell'impulso di RF.
- Il gradiente di fase causa un cambiamento di fase dei protoni, così che il computer di sistema possa individuare e codificare la fase dello spin.
- Il gradiente di frequenza causa un cambiamento nella frequenza dei protoni, così da aiutare la RM ad individuare la localizzazione dei nuclei. Siccome questo shift della frequenza di solito avviene quando c'è la lettura dell'eco, è anche chiamato "readout gradient".

Una volta che il processore di sistema della RM ha tutte le informazioni (la frequenza e la fase di ogni spin) può elaborare l'esatta posizione e ampiezza del segnale. L'informazione è poi immagazzinata nel k-spazio [25].

Il K spazio

il k-spazio si può definire come un mezzo di deposito di dati. I dati che devono essere depositati sono tutte le frequenze spaziali di tutti gli echi, di tutte le sezioni, che sono prodotte con la codifica spaziale durante la scansione. Ricordiamo che la codifica spaziale seleziona una sezione singola e produce un cambio di frequenza dei momenti magnetici dei nuclei lungo un asse della sezione, e un cambiamento di fase lungo l'altro asse. Il sistema ora ha un modo di localizzare un segnale individualmente nell'immagine misurando la frequenza e la fase dei momenti magnetici dei nuclei.

Il k-spazio è rettangolare ed è composto da due assi che sono perpendicolari l'uno con l'altro. L'asse orizzontale (asse x) corrisponde alla frequenza, è l'asse verticale (asse y) corrisponde alla fase. Vedi *figura 8*.

Nel metodo più semplice di riempimento del K-spazio, i dati sono depositati in linee orizzontali che sono parallele all'asse della frequenza e perpendicolari all'asse della fase del k-spazio. L'obiettivo è far sì che i dati delle frequenze spaziali siano localizzati correttamente in ogni riga del K-spazio.

Ci sono diversi modi per riempire il k-spazio. Il computer usa differenti sistemi in base ai parametri che inseriamo nel protocollo di scansione. Il metodo più semplice è detto riempimento cartesiano. In questo metodo, il k-spazio è riempito in modo lineare, dall'alto verso il basso o dal basso verso l'alto.

- Le porzioni centrali del k-spazio contengono i dati che hanno una elevata ampiezza di segnale e una bassa risoluzione
- Le porzioni più esterne del k-spazio contengono i dati che hanno una minore ampiezza di segnale e una maggiore risoluzione. Vedi *figura 8*.

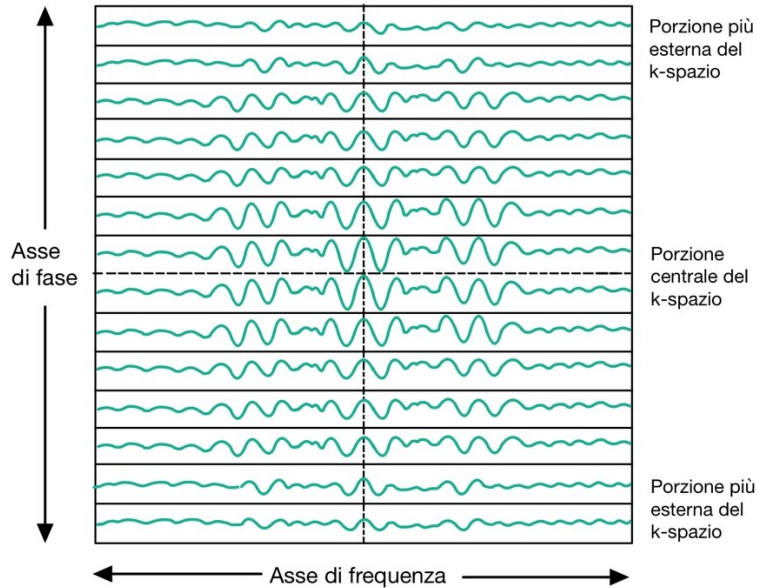


Figura 8: assi di fase e di frequenza del k-spazio. Porzione centrale e porzioni più esterne del k-spazio

Il segnale e la risoluzione sono importanti fattori che determinano la qualità dell'immagine. Se tutto il k-spazio viene riempito durante l'acquisizione, l'immagine mostra sia segnale che risoluzione. Tuttavia, ci sono molte differenti permutazioni di riempimento del k-spazio dove viene alterata la proporzione relativa tra le linee centrali e quelle più esterne. Sotto queste circostanze, la qualità dell'immagine è significativamente influenzata [25].

È importante notare che quando diminuisce la matrice di fase (il numero di pixel lungo l'asse della fase nell'immagine), le righe più esterne vengono eliminate e solo le righe centrali del k-spazio vengono riempite di dati. Questa convenzione viene usata perché il segnale e il contrasto sono più importanti della risoluzione nelle immagini RM. Quando è richiesta anche risoluzione, ciò si raggiunge incrementando la proporzione di righe più esterne, che contengono i dati relativi alla risoluzione. Per passare dai punti del k-spazio che contengono l'informazione derivante dalla codifica spaziale (data point) ai pixel dell'immagine è necessaria l'applicazione della trasformata di Fourier (FFT) [37].

1.3.5 Imaging parallelo e introduzione alla sequenza CAIPIRINHA

Per imaging parallelo si intende una famiglia di tecniche ormai ben consolidate per accelerare le acquisizioni in RM grazie all'uso di bobine phased-array, ossia più unità di bobine poste in parallelo dove ciascuna bobina riceve indipendentemente dalle altre [38].

I vantaggi dell'imaging parallelo nella clinica includono una veloce acquisizione, che può essere usata per ridurre i tempi di respiro trattenuto o breath hold, il che porta alla riduzione degli artefatti da movimento [23]. Per esempio, può essere usato per accelerare le sequenze di RM in 3D, nelle quali si esegue la scansione di un notevole volume invece di sezioni in sequenza [24]. Per diminuire il tempo di acquisizione, come spiegheremo più avanti, viene ridotto il numero di righe del k-spazio acquisite [39]. Un altro uso potrebbe essere quello di migliorare la qualità dell'immagine (risoluzione spaziale) e allo stesso tempo mantenere costante il tempo di acquisizione [40].

Un ulteriore importante vantaggio dell'imaging parallelo è la sua ampia applicabilità: può essere applicato a praticamente ogni tipo di sequenza [39].

Tutti questi vantaggi avvengono al costo di una diminuzione del rapporto segnale rumore, ma per molti pazienti i benefici superano abbondantemente questo lato negativo e possono migliorare in modo significativo la qualità diagnostica dell'imaging RM per gli studi all'addome [41].

Possiamo quindi affermare che oggi le tecniche di imaging parallelo giocano un ruolo sostanziale nella routine clinica [40].

Le sequenze contrast-enhanced SPGR (spoiled gradient-echo) 3D con saturazione del grasso sono usate di solito per identificare e caratterizzare le lesioni parenchimali nel fegato. Raggiungere una completa copertura con una adeguata risoluzione spaziale e temporale può essere difficoltoso a volte; questo è vero soprattutto per lesioni che hanno un enhancement nella fase arteriosa e poi un rapido wash-out, come i piccoli carcinomi epatocellulari, l'iperplasia nodulare focale, e certe lesioni metastatiche. L'imaging parallelo nel fegato può essere usato per ridurre i tempi di acquisizione in modo da ottimizzare la durata

della fase arteriosa e minimizzare di artefatti che si verificano in seguito a ad uno scarso breath holding [38].

L'imaging parallelo funziona acquisendo una parte ridotta dei dati K-spazio con un apparato di bobine riceventi phase array. Questi dati sottocampionati possono essere acquisiti più velocemente, ma il sottocampionamento porta a degli artefatti da aliasing nelle immagini. Uno degli svariati algoritmi di imaging parallelo può poi essere usato per ricostruire immagini prive di artefatti [23].

Ogni tecnica di imaging parallelo combina quindi (1) uno specifico schema di acquisizione dei dati del k-spazio con un (2) rispettivo metodo di ricostruzione.

- (1) L'acquisizione nell'imaging parallelo opera riducendo la quantità di dati necessaria a formare un'immagine. Nel piano cartesiano, questo si ottiene di solito sottocampionando in modo uniforme il k-spazio. Questo risulta nei cosiddetti "artefatti da aliasing" nell'immagine.
- (2) I metodi di ricostruzione nell'imaging parallelo mirano a compensare la mancanza di codifiche spaziali. Può essere diviso in due gruppi:
 - (a) Algoritmi che combinano immagini sottocampionate da singole bobine per farle diventare un'immagine unica. Un esempio è la SENSE
 - (b) Algoritmi che combinano le informazioni sulla frequenza di ogni bobina a livello di k-spazio prima che sia applicata la trasformata di Fourier. Esempi sono la GRAPPA e la CAIPIRNIHA.

L'imaging parallelo è una delle opzioni che manipola il riempimento del k-spazio [40]. Un altro esempio potrebbe essere l'acquisizione radiale (il k-spazio è campionato in segmenti radiali che ruotano attorno il centro del k-spazio) [38].

L'imaging parallelo, in altre parole, è una tecnica che riempie lo spazio K in modo più efficiente rispetto all'imaging convenzionale. Riesce ad ottenere questo riempiendo più righe del k-spazio ad ogni TR (come succede anche nelle

sequenze TSE). Le righe sono acquisite assegnando a ciascuna di loro una bobina. Le bobine phased array possono acquisire i dati contemporaneamente. Le sequenze che correggono l'aliasing a livello di k-spazio riempiono delle righe centrali extra del k-spazio durante la scansione. I dati provenienti da queste righe sono usati per produrre immagini a bassa risoluzione (la risoluzione è bassa a causa di ciò che abbiamo detto precedentemente nella sezione del k-spazio) prive di aliasing per ogni bobina. Per riempire le addizionali righe centrali del k-spazio è necessario un maggiore lasso di tempo [36].

Sfortunatamente, il concetto di PAT (parallel acquisition technique) è intrinsecamente associato ad una perdita del rapporto segnale rumore (SNR) se confrontato con l'immagine totalmente codificata.

Il rapporto segnale rumore è ridotto:

- (1) Della radice quadrata del fattore di accelerazione (R), semplicemente perché vengono acquisiti meno dati
- (2) Del cosiddetto fattore geometrico o g-factor, che dipende fortemente dalle capacità di codifica della relativa bobina che riceve il segnale.

Secondo la formula: $SNR_{parallelo} = \frac{SNR}{g\sqrt{R}}$

Il fattore di accelerazione R corrisponde al numero di bobine phase array.

Per questo il concetto di PAT è spesso limitato alle applicazioni con un SNR sufficientemente alto di base, come i metodi di imaging volumetrico [40].

Un'altra limitazione dell'imaging parallelo è la presenza di artefatti da ricostruzione, anche se molti di questi possono essere minimizzati prestando attenzione alla tecnica, alcuni sono inevitabili e possono significativamente ridurre la qualità dell'immagine (soprattutto nel caso di R particolarmente elevati). Un esempio consiste negli artefatti di aliasing. L'aliasing si può verificare se le acquisizioni di calibrazione sono posizionate in modo scadente (si risolve con una centratura più accurata dell'acquisizione di calibrazione)

oppure se il FOV è troppo piccolo per l'acquisizione in parallelo (questo può essere risolto aumentando il FOV) [38].

La sequenza CAIPIRINHA (Controlled Aliasing In Parallel Imaging Results IN Higher Acceleration), fa parte delle tecniche di imaging parallelo. Come tutte le tecniche di imaging parallelo quindi, si serve di bobine phased array per ridurre il tempo di scansione, risultando molto utile per le sequenze in apnea e per le scansioni dinamiche.

Questa sequenza sottocampiona il k-spazio attraverso una riduzione dell'acquisizione delle righe nella periferia (e non al centro) del k-spazio. Come GRAPPA, opera poi una ricostruzione a livello di k-spazio (prima dell'applicazione della trasformata di Fourier) per evitare fenomeni di aliasing ai bordi dell'immagine. La sequenza CAIPIRINHA però, rispetto a GRAPPA, è in grado di garantire una qualità dell'immagine significativamente maggiore, con minori artefatti da imaging parallelo, e un superiore SNR.

Ricordiamo che le porzioni centrali del k-spazio contengono i dati che garantiscono una elevata ampiezza di segnale; invece, le righe periferiche del k-spazio contengono i dati che garantiscono una elevata risoluzione.

La combinazione di CAIPIRINHA con la tecnica Dixon modificata per la soppressione del grasso ha condotto ad un nuovo robusto approccio per l'imaging dinamico dell'addome superiore (fegato), che offre un'elevata risoluzione sia spaziale che temporale. Questo approccio fornisce affidabili informazioni dinamiche, che non sono soggette a problemi di timing per il bolo di contrasto, con un miglioramento dell'individuare le lesioni e nella visualizzazione della cinetica del contrasto per le lesioni focali epatiche. In particolare, parlando di imaging dinamico, questa sequenza permette di acquisire più fasi arteriose distinte, in modo da coprire interamente la finestra temporale della fase arteriosa epatica ed assicurare che la fase arteriosa sia adeguata per la valutazione delle lesioni epatiche. Una fase arteriosa tardiva adeguata alla valutazione delle lesioni focali epatiche prevede la presenza di enhancement dell'arteria epatica, della vena porta ma non delle vene

sovraepatiche. Qualora sia opacizzata la sola arteria epatica, la fase arteriosa sarà considerata troppo precoce per la valutazione delle lesioni focali epatiche, mentre la presenza di opacizzazione delle vene sovraepatiche indicherà una fase arteriosa eccessivamente tardiva [42].

1.3.6 L'ottimizzazione del protocollo di risonanza magnetica

Il protocollo viene visto comunemente come un modo per esaminare una certa patologia o area, possiamo per esempio avere il protocollo per il cervello o il protocollo per i tumori, però i protocolli dovrebbero essere visti in senso più ampio di questo.

Il protocollo si può definire come un insieme di differenti parametri che vengono scelti dall'operatore. Le caratteristiche dell'immagine e dell'acquisizione variano al variare di questi parametri.

L'ottimizzazione del protocollo ci permette di massimizzare la qualità dell'immagine e di acquisire le immagini nel tempo di scansione più breve possibile. I protocolli vengono giudicati da quanto sono performanti nel mostrare l'anatomia e la patologia.

Sono presenti quattro principali caratteristiche che determinano l'ottimizzazione del protocollo:

- (1) Alto rapporto segnale rumore (SNR)
- (2) Buon rapporto contrasto rumore (CNR)
- (3) Elevata risoluzione spaziale
- (4) Breve tempo di scansione.

In un mondo ideale tutte quattro queste caratteristiche sono raggiunte in ogni immagine, tuttavia questo solitamente non è possibile. L'ottimizzazione dei parametri in favore di una di queste quattro caratteristiche, di solito vuol dire compromettere le altre. L'abilità risiede nel decidere quale è il più importante per la patologia del singolo paziente.

Il rapporto segnale rumore (SNR)

Per SNR si intende il rapporto tra l'ampiezza del segnale ricevuto e l'ampiezza che ha di solito il rumore di sottofondo.

- Il segnale è il voltaggio indotto nella bobina dalla magnetizzazione trasversale dei nuclei di idrogeno che precessano in fase, al tempo TE.
- Il rumore rappresenta le frequenze che esistono in modo casuale nello spazio e nel tempo

Il segnale è cumulativo e prevedibile. Avviene al tempo TE (o vicino al tempo TE) e a specifiche frequenze che sono alla frequenza di Larmor (o vicine a questa). Dipende da molti fattori che possono essere alterati.

Il rumore invece non è prevedibile ed è rilevato dall'intero volume di bobine. Potrebbe essere paragonato al fischio di una radio quando la stazione non è sintonizzata perfettamente. Il rumore è costante per ogni paziente e dipende dalla costituzione del paziente, dall'area che viene esaminata, e dall'intrinseco rumore del sistema.

Lo scopo dell'ottimizzazione del SNR è di ottenere una maggiore contribuzione dal segnale ed una minore contribuzione dal rumore. Siccome il segnale è prevedibile e il rumore non lo è, questo di solito significa mettere in atto provvedimenti che aumentino il segnale, piuttosto che riducano il rumore.

Per questo, tutti i fattori che influenzano l'ampiezza del segnale, influenzano il SNR. Esempi di questi fattori sono:

- L'intensità del campo magnetico
- La densità protonica
- Il tipo di bobina
- TR, TE e flip angle.

Il rapporto contrasto rumore CNR

Il rapporto contrasto rumore è definito come la differenza del rapporto segnale rumore SNR tra due aree adiacenti. È controllato dagli stessi fattori che influiscono sul SNR. Il CNR è probabilmente il più critico fattore che influisce sulla qualità dell'immagine; infatti, determina direttamente l'abilità dell'occhio

nel distinguere aree ad elevato segnale da aree con basso segnale. Una delle strategie per aumentare il CNR è l'uso dei mezzi di contrasto; infatti, lo scopo dei mezzi di contrasto è incrementare il CNR tra la patologia (che prende contrasto) e la normale anatomia (che non prende contrasto) [43].

La risoluzione spaziale

La risoluzione spaziale è l'abilità di distinguere due punti come separati e distinti, ed è controllata dalla dimensione del voxel (punto tridimensionale nel paziente). Piccoli voxel si traducono in una elevata risoluzione spaziale in quanto le piccole strutture sono facilmente differenziate. Grandi voxel si traducono in una bassa risoluzione spaziale, in quanto le piccole strutture non sono determinate così bene.

Il volume del voxel è determinato da:

- Spessore della sezione
- FOV
- Numero di pixel o matrice dell'immagine

I termini risoluzione e matrice sono spesso confusi, anche se la matrice è uno dei parametri che determina la risoluzione, esse non sono la stessa cosa. La risoluzione si riferisce alla grandezza di ogni pixel, invece la matrice è il numero di pixel che sono presenti nella sezione. La grandezza di ogni pixel (risoluzione) moltiplicata per il numero di pixel dell'immagine (matrice) determina le dimensioni del FOV.

Sezioni più sottili aumentano la risoluzione spaziale, invece sezioni più spesse riducono la risoluzione spaziale. Tuttavia, le sezioni più sottili determinano voxel di dimensioni minori, quindi contenenti meno momenti magnetici dei nuclei di idrogeno, comporteranno dunque un decremento del segnale.

Ad un FOV costante, una elevata matrice divide il FOV in più pixel rispetto ad una bassa matrice. Aumentare la matrice dell'immagine porta quindi ad avere pixel più piccoli e quindi una migliore risoluzione spaziale. Ciò porta ad avere voxel di dimensioni minori e quindi una diminuzione di SNR.

Ad una matrice costante, un grande FOV determina dei pixel di dimensioni maggiori. Aumentare il FOV, quindi, fa diminuire la risoluzione spaziale. Un grande FOV determina voxel più grandi e quindi una maggiore SNR [44].

1.3.7 Artefatti in RM

Tutte le immagini in RM presentano degli artefatti, alcuni artefatti compromettono l'immagine e possono oscurare oppure mimare la patologia. È quindi molto importante capire le loro cause e capire come compensarli. Altri artefatti sono benefici, vengono creati deliberatamente per dimostrare il flusso, visualizzare la patologia o caratterizzare le lesioni. Alcuni artefatti sono irreversibili e possono essere solo ridotti piuttosto che eliminati. Altri possono essere del tutto evitati. Esempi di artefatti sono:

- Aliasing: artefatto prodotto quando i dati sono sottocampionati
- Artefatto da respiro o da non corretto breath-hold: artefatto da movimento della parte anteriore dell'addome lungo l'asse della fase (asse più corto dell'immagine) [38].

1.3.8 Limiti tecnici e nuove tecniche di acquisizione

I progressi tecnologici sempre più crescenti in ambito di Risonanza Magnetica, e comprendenti lo sviluppo di scanner sempre più performanti in termini di Amplitude e Slew-Rate, l'introduzione di sequenze sempre più rapide, lo sviluppo di tecniche di Imaging Parallelo sempre più efficienti e robuste da permettere fattori di accelerazione R sempre più elevati senza incorrere ad artefatti tipici da sottocampionamento dei dati del K-spazio e infine le innovative correzioni degli artefatti da movimento da un non corretto Breath-Hold sino all'introduzione di software di Intelligenza Artificiale, hanno portato ad esponenziali miglioramenti ed ottimizzazioni dell'imaging in Risonanza Magnetica. Infatti, uno dei limiti principali della RM è il lungo tempo di sequenziamento per generare l'immagine; dovuto in parte alla localizzazione spaziale del segnale [45].

Un'adeguata sincronizzazione della fase arteriosa è un fattore fondamentale e spesso imprescindibile per la diagnosi differenziale delle lesioni. Tuttavia, nell'imaging RM del fegato catturare una fase arteriosa "perfetta" è stata sempre una sfida a causa della finestra temporale ristretta, che non consente margini di errore.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare una nuova sequenza, introdotta recentemente presso la nostra U.O. Istituto di Radiologia, la CAIPIRINHA (Controlled Aliasing In Parallel Imaging Results IN Higher Acceleration), che permette di ottenere più fasi in una singola acquisizione complessiva mediante tecniche di imaging parallelo, in modo da coprire nella sua interezza la finestra temporale della fase arteriosa epatica.

L'imaging parallelo è una tecnica che permette di acquisire contemporaneamente più segnali e richiede l'uso di bobine phased array. L'imaging parallelo consente di accelerare l'acquisizione riducendo il tempo di scansione e quindi risulta molto utile per le sequenze in apnea e per le scansioni dinamiche. Tramite imaging parallelo il k-spazio viene sottocampionato (riduzione dell'acquisizione delle linee alla periferia del k-spazio) avendo quindi un numero minore di passi di codifica di fase, ma ripristinando successivamente un FOV completo per evitare fenomeni di aliasing ai bordi dell'immagine. Difatti, le immagini ottenute dalle varie bobine vengono elaborate da un algoritmo in grado di ricostruire l'immagine finale. CAIPIRINHA è quindi una tecnica di acquisizione dati che riduce notevolmente le apnee ed è utilizzabile insieme a 3D T1 VIBE in una singola e breve apnea.

L'obiettivo principale del nostro lavoro è stato valutare l'accuratezza in termini di risoluzione spaziale e di contrasto e artefatti da movimento della sequenza T1 VIBE acquisita mediante CAIPIRINHA, confrontandola con quella acquisita mediante protocollo standard.

3. MATERIALI E METODI

Popolazione di studio

In questo studio sono stati inclusi retrospettivamente pazienti sottoposti a studio RM del fegato senza e con mezzo di contrasto per scopi clinici dal 01/10/2021 al 31/12/2021 presso l'Istituto di Radiologia e per i quali fossero disponibili sequenze T1-pesate GRE acquisite con sequenza VIBE e con sequenza CAIPIRINHA-VIBE sia in fase diretta che in fase arteriosa. Gli esami di Risonanza Magnetica sono stati eseguiti con uno Scanner RM ad alto campo, 1.5T (Siemens MAGNETOM Avanto). Per lo studio RM del fegato viene utilizzata una bobina di superficie posizionata direttamente sull'area di interesse, consentendo di sfruttare in pieno il rapporto segnale rumore/distanza bobina. Si tratta di una bobina solo di ricezione mentre l'impulso RF viene trasmesso dalla bobina Q-Body.

Tecnica di Esame MRI

Il protocollo di studio e la corretta scelta delle sequenze d'impulsi rivestono un ruolo di notevole importanza nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche. Il protocollo prevede la valutazione del parenchima epatico mediante sequenze T1 e T2 pesate, in condizioni basali e nelle fasi post-contrastografiche, arteriosa, portale e tardiva, ed epatospecifica (quest'ultima in caso di utilizzo di Acido Gadoxetico, Gd-EOB-DTPA).

L'esame richiede una stretta collaborazione del paziente per permettere l'acquisizione di immagini a buona risoluzione, ad alto contenuto diagnostico ma soprattutto senza artefatti da non corretto breath-hold. Per tale ragione i pazienti che si apprestano ad eseguire una risonanza magnetica del fegato devono essere ben istruiti sulle tecniche di apnea respiratoria, durante le quali, in tempi complementari, lo scanner raccoglierà i dati complessi relativi alle magnetizzazioni M_x e M_y (convenzionalmente). Altre sequenze, inoltre, verranno eseguite attraverso la sincronizzazione respiratoria del paziente (trigger respiratorio). Quest'ultima tecnica risulta molto robusta ma richiede più tempo rispetto alla tecnica breath-hold.

Tutti i pazienti sono stati studiati in decubito supino con le braccia posizionate (preferibilmente) sopra la testa, facendo in modo che le mani non si tocchino, in modo da evitare circuiti chiusi, quindi loop elettrici.

La sequenza *GRE Rapid Acquisition 3D T1-spoiled Imaging con soppressione del grasso mediante metodo SPAIR (l'evoluzione prevede il metodo DIXON)*, note con il nome di VIBE negli scanner Siemens (e-THRIVE in Philips), LAVA (in GE), Quick-3D (in scanner Toshiba/Canon) rappresenta la sequenza utilizzata per lo studio dinamico post-contrastografico del fegato.

In particolare, nel nostro studio, sono stati inclusi pazienti in cui era stata acquisita la fase diretta (precontrastografica) sia mediante la classica sequenza VIBE che mediante la sequenza CAIPIRINHA-VIBE, ed in cui la fase arteriosa era stata acquisita mediante la sequenza CAIPIRINHA-VIBE.

Analisi delle Immagini

Una radiologa con notevole esperienza nell'interpretazione dell'imaging epatico ha esaminato le sequenze VIBE e CAIPIRINHA-VIBE visualizzando le immagini dei pazienti in modo random e senza sapere se stesse valutando l'acquisizione mediante sequenza VIBE o mediante CAIPIRINHA-VIBE esprimendo il proprio giudizio sul rapporto contrasto/rumore (CNR), sulla risoluzione spaziale, sull'artefatto da non corretto breath-hold e sulla qualità globale dell'immagine; inoltre, nel caso in cui fossero disponibili precedenti esami RM con fase arteriosa acquisita mediante classica *GRE Rapid Acquisition 3D T1-spoiled Imaging*, la stessa radiologa ha effettuato una valutazione del rapporto contrasto/rumore (CNR), della risoluzione spaziale, dell'artefatto da non corretto breath-hold, della qualità globale dell'immagine e della sincronizzazione della doppia fase arteriosa, sempre essendo all'oscuro di quale set di immagini fosse stato acquisito mediante sequenza *GRE Rapid Acquisition 3D T1-spoiled Imaging* classica e quale mediante CAIPIRINHA-VIBE.

A tale scopo è stata utilizzata una scala valutativa qualitativa con punteggi da 1 a 5: 1 (insufficiente), 2 (mediocre), 3 (sufficiente), 4 (buona) e 5 (eccellente). Le stesse

schede valutative sono state utilizzate per il giudizio dei 6/28 esami RM precedenti acquisiti con la convenzionale fase arteriosa singola, ai fini comparativi.

Per la valutazione della fase arteriosa è stata effettuata altresì una valutazione dell'adeguatezza della fase arteriosa in termini di sincronizzazione della fase arteriosa, sia mediante assegnazione di punteggio con scala qualitativa sia mediante giudizio sull'adeguatezza della fase arteriosa acquisita per la valutazione di eventuale lesione focale. In particolare, una fase arteriosa tardiva adeguata per la valutazione delle lesioni focali epatiche prevede la presenza di enhancement dell'arteria epatica, della vena porta ma non delle vene sovraepatiche. Qualora sia opacizzata la sola arteria epatica, la fase arteriosa sarà considerata troppo precoce per la valutazione delle lesioni focali epatiche, mentre la presenza di opacizzazione delle vene sovraepatiche indicherà una fase arteriosa eccessivamente tardiva. I mezzi di contrasto utilizzati per acquisire gli esami RM nel presente studio sono il Gadoxetato disodico oppure il Gadoterate dimeglumina sulla base del quesito clinico.

4. RISULTATI

Popolazione dello studio

In questo studio sono stati inclusi 28 pazienti (16 maschi e 12 femmine di età compresa tra i 28-89 anni, età media 59 ± 15 anni) sottoposti a studio RM del Fegato con la sequenza CAIPIRINHA-LAVA sia nella fase diretta che nella fase arteriosa. Di questi pazienti, 6/28 disponevano di esami RM precedenti eseguiti con la classica singola fase arteriosa, utile ai fini comparativi.

Confronto VIBE T1-pesate in fase diretta

Dal confronto delle immagini GRE T1-pesate precontrastografiche, è emerso che con la sequenza CAIPIRINHA-VIBE (Tabella IV), il CNR, la qualità per eventuali artefatti da non corretto breath-hold, la risoluzione spaziale, e la qualità globale sono sempre risultati almeno sufficienti, mentre con la sequenza standard, vi è stato 1/28 esami giudicati insufficienti per la presenza di artefatti da respiro, ed 1 esame giudicato mediocre sia per la risoluzione spaziale che come qualità globale delle immagini con la sequenza *VIBE-T1 pesata* classica.

Gli esami sono stati giudicati buoni o eccellenti:

- in termini di qualità globale in 25/28 esami con la sequenza *VIBE-T1 pesata* classica, ed in 26/28 esami con la sequenza CAIPIRINHA-VIBE;
- in termini di artefatti da respiro in 25/28 esami con la sequenza *VIBE-T1 pesata* classica, ed in 27/28 esami con la sequenza CAIPIRINHA-VIBE.

Fase diretta	Contrast to Noise ratio		Artefatti da respiro		Risoluzione Spaziale		Qualità Globale	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Insufficiente	0	0	1	0	0	0	0	0
Mediocre	0	0	0	0	1	0	1	0
Sufficiente	2	4	2	1	1	4	2	2
Buona	11	14	4	3	6	9	6	9
Eccellente	15	10	21	24	20	15	19	17

Tabella IV. Valutazione qualitativa dei 28 esami (56 sequenze) acquisite in fase diretta (precontrastografica). A: sequenza *VIBE-T1* classica; B: sequenza CAIPIRINHA-VIBE.

Confronto VIBE T1-pesate in fase arteriosa

In tabella V sono riportate comparativamente le valutazioni degli 6/28 esami di cui si disponeva della fase arteriosa convenzionale acquisita in almeno un precedente esame di RM.

La fase arteriosa è stata considerata:

- inadeguata in 2/6 (33%) esami con sequenza *VIBE-T1* classica ottenendo una valutazione di insufficienza in 2/6 esami, di sufficienza in 1/6 esami, e di eccellenza in 3/6 esami;
- adeguata in 6/6 (100%) gli esami mediante sequenza CAIPIRINHA-VIBE ottenendo una valutazione eccellente (punteggio pari a 5) in tutti i casi, sebbene in un esame acquisito con CAIPIRINHA-VIBE vi siano stati eccessivi artefatti da respiro che ne hanno in parte pregiudicato la qualità diagnostica.

In termini di CNR e risoluzione spaziale la fase arteriosa è stata considerata buona o eccellente con entrambe le sequenze.

Fase arteriosa	Contrast to Noise ratio		Artefatti da respiro		Risoluzione Spaziale		Qualità Globale		Sincronizzazione /Adeguatezza	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Insufficiente	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
Mediocre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sufficiente	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
Buona	5	4	2	1	3	3	2	2	0	0
Eccellente	1	2	4	4	3	3	2	3	3	6

Tabella V. Comparazione tramite scala qualitativa di 6 esami (12 sequenze) acquisite in fase arteriosa. A: sequenza *VIBE-T1* classica; B: sequenza CAIPIRINHA-VIBE

Vediamo in *figura 9* un confronto tra la fase arteriosa acquisita con sequenza VIBE classica (immagine A) e le fasi arteriose acquisite con sequenza CAIPIRINHA-VIBE (immagine B e C) in termini di sincronizzazione.

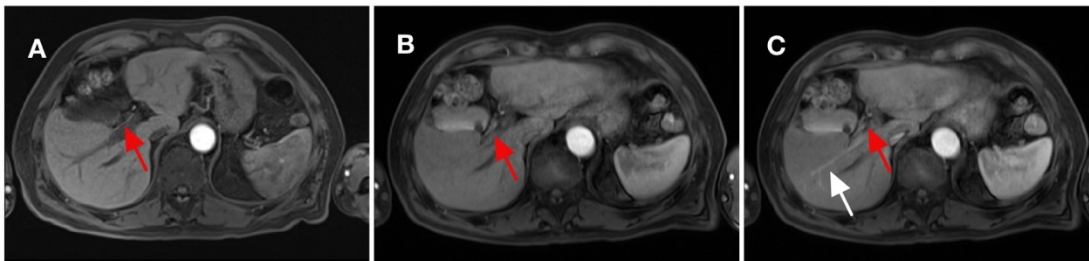


Figura 9: l'immagine A è stata acquisita mediante sequenza VIBE classica, si nota come la fase arteriosa sia troppo precoce in quanto prende contrasto solo l'arteria epatica (freccia rossa); l'immagine B e C sono le due fasi arteriose acquisite mediante sequenza CAIPIRINHA-VIBE, l'immagine C rappresenta la fase arteriosa adeguata in quanto si vede un enhancement sia dell'arteria epatica (freccia rossa) che della vena porta (freccia bianca)

Vediamo un esempio analogo in *figura 10*, dove si confrontano la fase arteriosa acquisita con sequenza VIBE classica (immagine A) e le fasi arteriose acquisite con sequenza CAIPIRINHA-VIBE (immagine B e C).

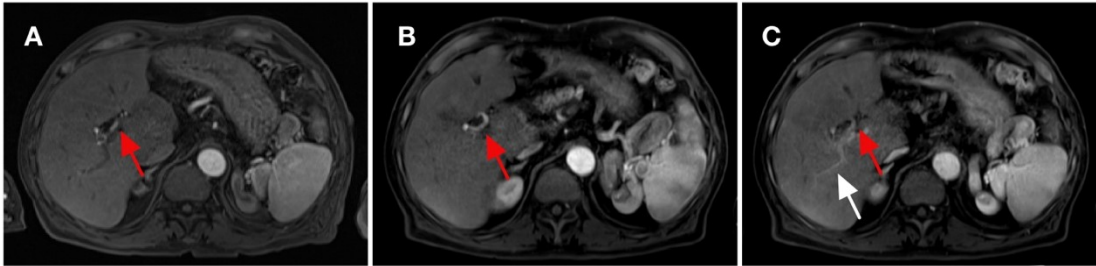


Figura 10: l'immagine A è stata acquisita mediante sequenza VIBE classica, si nota come la fase arteriosa sia troppo precoce perché il contrasto è presente solo in arteria epatica (freccia rossa); le immagini B e C sono le fasi arteriose acquisite mediante sequenza VIBE-CAIPIRINHA, l'immagine C rappresenta la fase arteriosa adeguata in quanto si vede un enhancement sia dell'arteria epatica (freccia rossa) che della vena porta (freccia bianca)

In figura 11 vediamo degli esempi di non corretto breath-hold. Le immagini da A ad F mostrano la differenza tra le due fasi arteriose postcontrastografiche acquisite con sequenza VIBE-CAIPIRINHA. Le immagini G ed H mostrano invece la differenza tra le sequenze precontrastografiche acquisite con la sequenza VIBE classica e la sequenza VIBE-CAIPIRINHA.

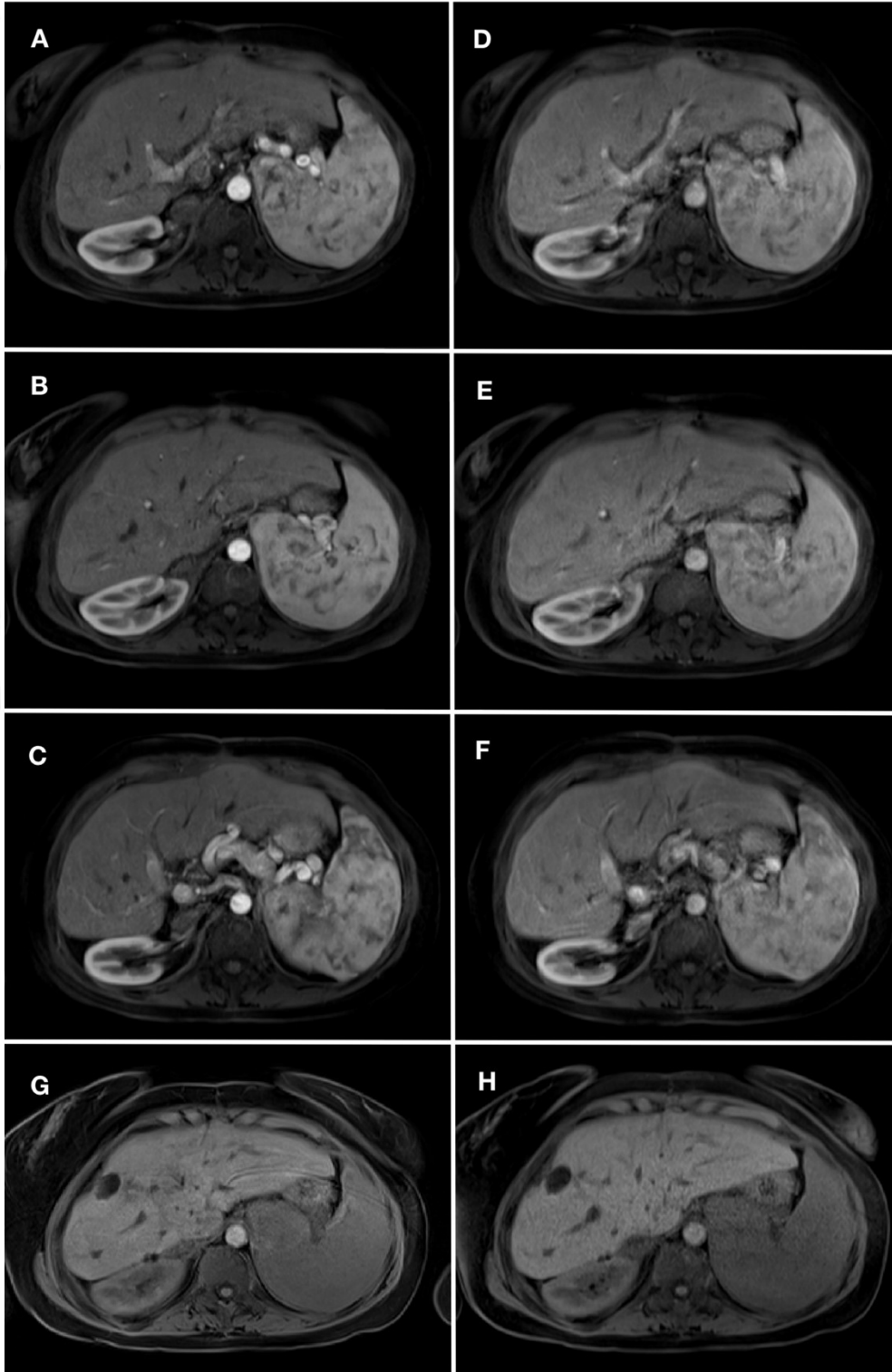


Figura 11: le immagini dalla A alla F sono le fasi arteriose acquisite tramite sequenza VIBE-CAIPIRINHA. Le immagini A, B, C sono sequenze della fase arteriosa risultata adeguata per quanto riguarda gli artefatti da movimento. Le immagini D, E, F sono invece della fase arteriosa compromessa da artefatti da movimento. Le immagini G e H sono invece precontrastografiche. L'immagine G è stata acquisita con sequenza VIBE classica ed è compromessa da artefatti da movimento (punteggio 3/5 per breath-hold). L'immagine H è stata acquisita tramite sequenza VIBE-CAIPIRINHA e non mostra artefatti da movimento, il breath hold è stato giudicato 5/5.

In *figura 12*, viene mostrato l'unico caso in cui il breath-hold in fase arteriosa è risultato insufficiente in una acquisizione con sequenza CAIPIRINHA-VIBE, in entrambi i set di immagini.

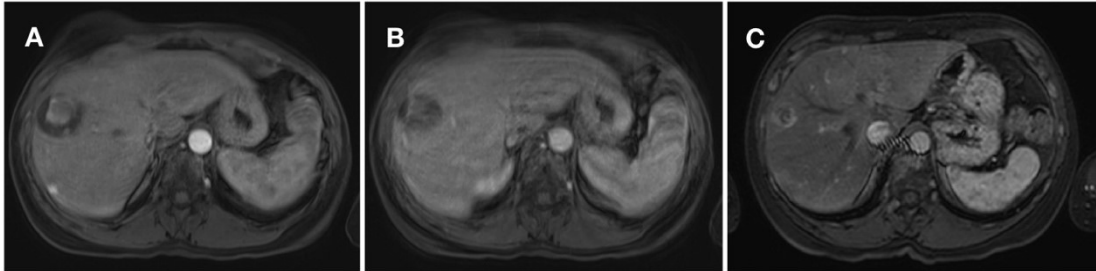


Figura 12: Le immagini A e B rappresentano le due fasi arteriose acquisite mediante sequenza VIBE-CAIPIRINHA; in entrambe sono presenti artefatti da respiro. L'immagine C rappresenta la precedente indagine postcontrastografica con sequenza VIBE classica migliore per quanto riguarda gli artefatti da movimento.

5. DISCUSSIONE

In questo studio, l'affidabilità e l'efficienza della sequenza VIBE-CAIPIRINHA nella sincronizzazione della fase arteriosa è risultata eccellente in 6/6 casi (100%).

Anche se limitati dal basso numero di paziente inclusi, i nostri risultati confermano la probabile superiorità della sequenza VIBE-CAIPIRINHA rispetto alla sequenza *VIBE-T1* classica, specialmente per la sincronizzazione della fase arteriosa, che è risultata superiore in 3/6 casi con VIBE-CAIPIRINHA rispetto alla sequenza classica. In particolare, la sincronizzazione della fase arteriosa con la sequenza *VIBE-T1* classica è stata giudicata insufficiente e quindi inadeguata in 2/6 casi (33%) e sufficiente in 1/6 casi. Il miglioramento della sincronizzazione della fase arteriosa ha notevoli risvolti pratici per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche. Difatti, avere un'adeguata fase arteriosa rappresenta il presupposto per la visualizzazione dell'enhancement tipico dell'epatocarcinoma, e la visualizzazione dell'enhancement in fase arteriosa è conditio sine qua non per giungere alla diagnosi non invasiva di tale neoplasia in pazienti cirrotici. Nel paziente non cirrotico, invece, avere un'adeguata fase arteriosa significa riuscire a riconoscere l'enhancement globulare periferico dell'angioma, l'elevato enhancement arterioso dell'iperplasia nodulare focale e la differenziazione di questa dall'adenoma epatocellulare. In entrambi i casi, quindi sia nel caso di pazienti cirrotici che in pazienti sani, la possibilità di avere un metodo di acquisizione che aumenti le probabilità di un'adeguata sincronizzazione della fase arteriosa rappresenta un fondamentale presupposto per caratterizzare le lesioni focali epatiche.

Il contrast to noise ratio CNR e la risoluzione spaziale nella sequenza VIBE-CAIPIRINHA acquisita in fase arteriosa è risultata buona o eccellente per tutti i casi presi in esame, non abbiamo trovato differenze rispetto alla sequenza *VIBE-T1* classica. Questa tecnica non limita il campionamento delle righe centrale (dati "utili" responsabili per la risoluzione del contrasto) del k-spazio, ma li campiona più spesso, garantendo una uguale performance per quanto riguarda la risoluzione di contrasto malgrado i minori tempi di acquisizione. In uno studio simile, pubblicato da *Abdominal Radiology* nel 2017, è stata messa a confronto una sequenza CAIPIRINHA-VIBE che cattura tre fasi arteriose del fegato (triple phase imaging) in un unico breath-hold con una tecnica che cattura una unica fase arteriosa (single arterial phase technique) di

tipo VIBE. Questo studio ha dimostrato risultati simili ai nostri, ossia che l'uso del multiarterial phase imaging permette di catturare una fase arteriosa adeguata più frequentemente permettendo anche di preservare la qualità dell'immagine per quanto riguarda gli artefatti da movimento respiratorio rispetto alla sequenza VIBE classica. Il CNR è risultato massimo nelle immagini acquisite con triple phase imaging, rispetto alle immagini acquisite con single-phase imaging [14]. Al contrario, nel nostro studio, non abbiamo trovato differenze a livello di CNR tra le fasi arteriose acquisite con la sequenza CAIPIRINHA e la sequenza classica, e probabilmente ciò è correlato all'esiguità campionaria del nostro studio.

Attraverso l'uso di sequenze multiarterial phase è possibile acquisire un numero di fasi arteriose anche molto superiore alle due che abbiamo utilizzato nel nostro studio. In un precedente studio del 2020 [21], attraverso una sequenza che combina CAIPIRINHA, Dixon e TWIST (sequenza MA-CDT-VIBE) sono state ottenute 5 subfasi arteriose ottenute in un unico breath hold. Più fasi arteriose garantiscono più informazioni sull'enhancement dinamico. Nella sequenza MA-CDT-VIBE, alcune immagini hanno mostrato però artefatti respiratori significativi, soprattutto in prossimità delle fasi arteriose più tardive; la tecnica CAIPIRINHA Dixon VIBE (utilizzata anche nel nostro studio) mostra degli artefatti da respiro minori. Nelle sequenze MA-CDT-VIBE è possibile anche aumentare il numero delle subfasi arteriose aumentando il breath hold (in un precedente studio sono state ottenute 14 subfasi arteriose); tuttavia aumentare il breath hold può portare ad artefatti da movimento respiratorio che influenzano la qualità dell'immagine e riducendo il potere diagnostico dell'intera sequenza. Bisogna considerare anche che la maggior parte dei pazienti affetti da epatocarcinoma hanno una capacità di breath hold spesso limitata.

Prendendo in considerazione la risoluzione spaziale nella fase *precontrastografica*, la sequenza con CAIPIRINHA VIBE è risultata eccellente in 15/28 casi (53%) con una valutazione qualitativa più bassa rispetto alla *VIBE TI* classica in 5/28 dei casi. La spiegazione per questo risultato risiede nel ridotto tempo disponibile per acquisire i dati del k-spazio e nella modalità di campionamento del k-spazio che inevitabilmente risulta in una riduzione del campionamento dei dati alla periferia (questi dati sono responsabili della risoluzione spaziale).

Valutando gli artefatti da breath-hold nella fase precontrastografica, la sequenza CAIPIRINHA-VIBE è risultata eccellente in 24/28 casi e buona in 3/28 casi. La sequenza classica invece è risultata eccellente in 21/28 dei casi e buona in 4/28 dei casi. Il breath hold è sempre stato adeguato con CAIPIRINHA-VIBE mentre è stato inadeguato in 1/28 (4%) dei pazienti con la sequenza convenzionale T1W-VIBE. Dal confronto, quindi, la CAIPIRINHA-VIBE è risultata migliore. La spiegazione è chiaramente attribuita alla differente durata della singola apnea respiratoria, che è inferiore per la sequenza CAIPIRINHA-VIBE. Ricordiamo però che in un esame in fase arteriosa acquisito con la sequenza CAIPIRINHA-VIBE è stato trovato un breath-hold insufficiente e gli eccessivi artefatti da respiro ne hanno in parte pregiudicato la qualità diagnostica.

L'incidenza degli artefatti da respiro (insieme al breath hold failure e la dispnea acuta transiente) è stata valutata in tre fasi arteriose acquisite con una sequenza accelerata tramite CAIPIRINHA usando come mezzo di contrasto il gadoxetato disodio in uno studio del 2018 [23]. Lo studio si proponeva di fare chiarezza riguardo alla correlazione tra l'aumentata incidenza di artefatti da movimento durante la fase arteriosa successivamente alla somministrazione di gadoxetato disodico. Lo studio conclude che l'incidenza di artefatti da movimento sia aumentata solo durante la terza fase arteriosa (in quanto la capacità di breath hold, dopo 16-18 secondi dall'iniezione del mezzo di contrasto, viene meno) permettendo l'acquisizione di almeno una fase arteriosa non compromessa da artefatti da movimento insieme ad un adeguato timing di acquisizione. Un ottimizzato protocollo RM che includa una dose on-label di gadoxetato disodio, una velocità di iniezione minore, e l'uso dell'algoritmo CAIPIRINHA per l'acquisizione di multiple fasi arteriose, può essere utile per minimizzare gli artefatti di movimento [22].

Il nostro studio presenta dei limiti, tra cui sicuramente il ridotto campione di pazienti e la natura retrospettiva. I risultati preliminari ottenuti sono promettenti e richiedono una conferma prendendo in considerazione un campione più ampio, uno studio clinico sulle lesioni focali epatiche per valutare i benefici diagnostici della sequenza CAIPIRINHA-VIBE nel complesso e specificatamente con l'uso di gadoxetato disodio, in quanto la

sequenza classica con gadoxetato disodio è spesso ostacolata da difficoltà nella cattura della fase arteriosa corretta e artefatti da movimento a causa della dispnea transiente.

6. CONCLUSIONE

La sequenza CAIPIRINHA-VIBE sembra offrire numerosi vantaggi per quanto riguarda l'imaging dinamico del fegato, primo fra tutti la possibilità di ottenere una multipla fase arteriosa. Tale sequenza consente inoltre una soluzione per i pazienti che possiedono un limitato breath-hold, grazie alla sua velocità di acquisizione; ciò consente in molti casi di evitare artefatti da non corretto breath-hold o artefatti da movimento. La sequenza CAIPIRINHA-VIBE sembra ridurre gli artefatti da breath hold e migliorare l'adeguatezza della fase arteriosa epatica se confrontata con la sequenza convenzionale T1W-VIBE, mantenendo al contempo una simile qualità dell'immagine.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] E. K. O'Neill, J. R. Cogley, and F. H. Miller, "The ins and outs of liver imaging," *Clinics in Liver Disease*, vol. 19, no. 1. W.B. Saunders, pp. 99–121, 2015. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.006.
- [2] N. Adeniji and R. Dhanasekaran, "Current and Emerging Tools for Hepatocellular Carcinoma Surveillance," *Hepatology Communications*, vol. 5, no. 12. John Wiley and Sons Inc, pp. 1972–1986, Dec. 01, 2021. doi: 10.1002/hep4.1823.
- [3] C. A. Philips, S. Rajesh, D. C. Nair, R. Ahamed, J. K. Abduljaleel, and P. Augustine, "Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update," *Cureus*, Nov. 2021, doi: 10.7759/cureus.19274.
- [4] Azizaddini S, Mani N. Liver Imaging. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32491392.
- [5] R. Girometti, M. Pancot, G. Como, and C. Zuiani, "Imaging of liver transplantation," *European Journal of Radiology*, vol. 93, pp. 295–307, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.014.
- [6] Ersan Altun MD, P. Mohamed El-Azzazi MD, and Richard C. Semelka MD, "Liver imaging: MRI with CT correlation," 2015.
- [7] E. Neri *et al.*, "ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents," *European Radiology*, vol. 26, no. 4, pp. 921–931, Apr. 2016, doi: 10.1007/s00330-015-3900-3.
- [8] E. H. T. Pang, A. C. Harris, and S. D. Chang, "Approach to the Solitary Liver Lesion: Imaging and When to Biopsy," *Canadian Association of Radiologists Journal*, vol. 67, no. 2. Canadian Medical Association, pp. 130–148, May 01, 2016. doi: 10.1016/j.carj.2015.07.005.
- [9] C. Schraml *et al.*, "Imaging of HCC-current state of the art," *Diagnostics*, vol. 5, no. 4, pp. 513–545, 2015, doi: 10.3390/diagnostics5040513.
- [10] N. Vietti Violi, S. Lewis, S. Hectors, D. Said, and B. Taouli, "Radiological Diagnosis and Characterization of HCC," 2019, pp. 71–92. doi: 10.1007/978-3-030-21540-8_4.
- [11] L. R. Roberts *et al.*, "Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis," *HEPATOLOGY*, vol. 67, no. 1, 2018, doi: 10.1002/hep.29487/supinfo.
- [12] M. M. Elmohr, V. Chernyak, C. B. Sirlin, and K. M. Elsayes, "Liver Imaging Reporting and Data System Comprehensive Guide: MR Imaging Edition,"

Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, vol. 29, no. 3. W.B. Saunders, pp. 375–387, Aug. 01, 2021. doi: 10.1016/j.mric.2021.05.012.

- [13] G. M. Cunha *et al.*, “Multi-arterial phase MRI depicts inconsistent arterial phase hyperenhancement (APHE) subtypes in liver observations of patients at risk for hepatocellular carcinoma,” *European Radiology*, vol. 31, no. 10, pp. 7594–7604, Oct. 2021, doi: 10.1007/s00330-021-07924-8.
- [14] N. S. Ikram *et al.*, “Multiple arterial phase MRI of arterial hypervascular hepatic lesions: improved arterial phase capture and lesion enhancement,” *Abdominal Radiology*, vol. 42, no. 3, pp. 870–876, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00261-016-0948-8.
- [15] L. Grazioli, R. Ambrosini, B. Frittoli, M. Grazioli, and M. Morone, “Primary benign liver lesions: Benign focal liver lesions can origin from all kind of liver cells: Hepatocytes, mesenchymal and cholangiocellular line,” *European Journal of Radiology*, vol. 95. Elsevier Ireland Ltd, pp. 378–398, Oct. 01, 2017. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.08.028.
- [16] H. Donato, M. França, I. Candelária, and F. Caseiro-Alves, “Liver MRI: From basic protocol to advanced techniques,” *European Journal of Radiology*, vol. 93, pp. 30–39, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.028.
- [17] A. Agostini *et al.*, “Magnetic Resonance Imaging of the Liver (Including Biliary Contrast Agents)—Part 2: Protocols for Liver Magnetic Resonance Imaging and Characterization of Common Focal Liver Lesions,” *Seminars in Roentgenology*, vol. 51, no. 4, pp. 317–333, Oct. 2016, doi: 10.1053/j.ro.2016.05.016.
- [18] A. Ba-Ssalamah, S. Baroud, N. Bastati, and A. Qayyum, “MR imaging of benign focal liver lesions,” *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, vol. 18, no. 3, pp. 403–419, Aug. 2010. doi: 10.1016/j.mric.2010.08.001.
- [19] W. Schima, D.-M. Koh, and R. Baron, “Focal Liver Lesions,” 2018, pp. 173–196. doi: 10.1007/978-3-319-75019-4_17.
- [20] B. Chavhan, L. Farras Roca, and A. C. Coblenz, “Liver magnetic resonance imaging: how we do it”, doi: 10.1007/s00247-021-05053-4/Published.
- [21] L. F. Guo, G. Gao, and Z. Yuan, “Detection of dysplastic liver nodules in patients with cirrhosis using the multi-arterial CAIPIRINHA-dixon-TWIST-volume-interpolated breath-hold examination (MA-CDT-VIBE) technique in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging,” *Medical Science Monitor*, vol. 26, Jun. 2020, doi: 10.12659/MSM.922618.

- [22] L. Grazioli *et al.*, “Evaluation of incidence of acute transient dyspnea and related artifacts after administration of gadoxetate disodium: a prospective observational study,” *Radiologia Medica*, vol. 123, no. 12, pp. 910–917, Dec. 2018, doi: 10.1007/s11547-018-0927-y.
- [23] A. Deshmane, V. Gulani, M. A. Griswold, and N. Seiberlich, “Parallel MR imaging,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 36, no. 1, pp. 55–72, Jul. 2012. doi: 10.1002/jmri.23639.
- [24] J. Hamilton, D. Franson, and N. Seiberlich, “Recent advances in parallel imaging for MRI,” *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 101. Elsevier B.V., pp. 71–95, Aug. 01, 2017. doi: 10.1016/j.pnmrs.2017.04.002.
- [25] R. Bitar *et al.*, “MR pulse sequences: What every radiologist wants to know but is afraid to ask,” *Radiographics*, vol. 26, no. 2, pp. 513–537, Mar. 2006. doi: 10.1148/rg.262055063.
- [26] J. T. Westbrook Catherine, “Basic principles, Image weighting and contrast,” in *Mri in Practice*, Wiley Blackwell, Ed. 2018, pp. 36–41.
- [27] Z. Rumboldt and M. Marotti, “Magnetization transfer, HASTE, and FLAIR imaging,” *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, vol. 11, no. 3. W.B. Saunders, pp. 471–492, 2003. doi: 10.1016/S1064-9689(03)00058-8.
- [28] Westbrook Catherine and Talbot John, “Spin-echo pulse sequences, Gradient-echo pulse sequences,” in *Mri in Practice*, Wiley Blackwell, Ed. 2018, p. 90.
- [29] Mehdi Poustchi-Amin, MD Scott A. Mirowitz, MD Jeffrey J. Brown, MD Robert C. McKinstry, and P. T. L. M. MD, “Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist.” [Online]. Available: www.rsna.org
- [30] A. D. Culverwell, M. B. Sheridan, J. A. Guthrie, and A. F. Scarsbrook, “Diffusion-weighted MRI of the liver - Interpretative pearls and pitfalls,” *Clinical Radiology*, vol. 68, no. 4, pp. 406–414, Apr. 2013. doi: 10.1016/j.crad.2012.08.008.
- [31] <https://radiopaedia.org/>.
- [32] M. K. Seale, O. A. Catalano, S. Saini, P. F. Hahn, and D. v. Sahani, “Hepatobiliary-specific MR contrast agents: Role in imaging the liver and biliary tree,” *Radiographics*, vol. 29, no. 6, pp. 1725–1748, Oct. 2009, doi: 10.1148/rg.296095515.

- [33] A. Frydrychowicz, “Review of Hepatobiliary Contrast Agents: Current Applications and Challenges.”
- [34] A. Kitao *et al.*, “Gadoxetic acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background,” *European Radiology*, vol. 30, no. 6, pp. 3438–3447, Jun. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06687-y.
- [35] C. Westbrook and J. Talbot, “Contrast agents,” in *MRI in practice*, Wiley Blackwell, p. 56.
- [36] Westbrook Catherine and Talbot John, “Spatial encoding,” in *Mri in Practice*, Wiley Blackwell, Ed. 2018, pp. 129–134.
- [37] C. Westbrook and J. Talbot, “K-space,” in *Mri in practice*, pp. 185–186.
- [38] S. Y. Huang, R. T. Seethamraju, P. Patel, P. F. Hahn, J. E. Kirsch, and A. R. Guimaraes, “Body MR imaging: Artifacts, k-space, and solutions,” *Radiographics*, vol. 35, no. 5, 2015, doi: 10.1148/rg.2015140289.
- [39] J. F. Glockner, H. H. Hu, D. W. Stanley, L. Angelos, and K. King, “Parallel MR imaging: A user’s guide,” *Radiographics*, vol. 25, no. 5, pp. 1279–1297, Sep. 2005, doi: 10.1148/rg.255045202.
- [40] F. Breuer, M. Blaimer, M. Griswold, and P. Jakob, “CAIPIRINHA-Revisited.” [Online]. Available: www.siemens.com/magnetom-world
- [41] D. Jason, A. Margolis, R. Bammer, and L. C. Chow, “Parallel Imaging of the Abdomen,” 2004. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/topicsinmri>
- [42] V. M. Runge, “Current Technological Advances in Magnetic Resonance With Critical Impact for Clinical Diagnosis and Therapy,” 2013. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/investigativeradiology>
- [43] C. Westbrook and J. Talbot, “Protocol optimization,” in *MRI in practice*, pp. 209–210.
- [44] C. Westbrook and J. Talbot, “Protocol optimization,” in *MRI in practice*, pp. 232–233.
- [45] J. Hamilton, D. Franson, and N. Seiberlich, “Recent advances in parallel imaging for MRI,” *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 101. Elsevier B.V., pp. 71–95, Aug. 01, 2017. doi: 10.1016/j.pnmrs.2017.04.002.