

Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3 T

Neoplasie renali maligne: correlazione tra valori di ADC e cellularità nelle sequenze pesate in diffusione con risonanza magnetica a 3 T

G. Manenti¹ • M. Di Roma¹ • S. Mancino¹ • D.A. Bartolucci¹ • G. Palmieri² • R. Mastrangeli¹
R. Miano³ • E. Squillaci¹ • G. Simonetti¹

¹ Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radiologia Interventistica e Radioterapia, ² Dipartimento di Anatomia Patologica, ³ Dipartimento di Urologia, Policlinico Universitario “Tor Vergata” di Roma, Viale Oxford 81, 00133 Roma, Italy

Correspondence to: G. Manenti, Tel.: +39-06-20902401, Fax: +39-06-20902404, e-mail: guggi@tiscali.it

Received: 6 March 2007 / Accepted: 26 April 2007 / Published online: 28 March 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose. This study aimed at exploring the feasibility of high-field diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) (3 T) and to correlate apparent diffusion coefficient (ADC) values with tumour cellularity in renal malignancies.

Materials and methods. Thirty-seven patients (ten healthy volunteers and 27 patients with suspected renal malignancy) underwent T1-, T2-weighted and T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). Diffusion-weighted images were obtained with a single-shot spin-echo echo-planar imaging (SE-EPI) sequence with a *b* value of 500 s/mm². All lesions were surgically resected, and mean tumour cellularity was calculated. Comparison between tumour cellularity and mean ADC value was performed using simple linear regression analysis.

Results. The mean ADC value in normal renal parenchyma was $2.35 \pm 0.31 \times 10^{-3}$ mm²/s, whereas mean ADC value in renal malignancies was $1.72 \pm 0.21 \times 10^{-3}$ mm²/s. In our population, there were no statistically significant differences between ADC values of different histological types. The analysis of mean ADC values showed an inverse linear correlation with cellularity in renal malignancies ($r = -0.73$, $p < 0.01$).

Conclusions. DW-MRI is able to differentiate between normal and neoplastic renal parenchyma on the basis of tissue cellularity.

Riassunto

Obiettivo. Valutare l'utilità dell'imaging RM ad alto campo (3T) con sequenze pesate in diffusione (DWI) nello studio delle neoplasie renali e correlare i valori del coefficiente apparente di diffusione (ADC) con la cellularità delle neoplasie.

Materiali e metodi. Trentasette pazienti (10 volontari sani e 27 con lesioni renali sospette) sono stati studiati con imaging RM e sequenze T1, T2 pesate e T1 pesate dopo somministrazione di bolo di contrasto paramagnetico. Le immagini pesate in diffusione (DWI) sono state acquisite con sequenza sSH SE-EPI e fattore *b* di 500 s/mm². Per ogni lesione chirurgicamente asportata è stata valutata la cellularità media. L'analisi di regressione lineare semplice è stata utilizzata per valutare la correlazione fra cellularità tumorale e valore ADC.

Risultati. L'ADC medio nel parenchima dei pazienti sani è stato $2,35 \pm 0,31 \times 10^{-3}$ mm²/s. Il valore medio nei tumori renali maligni era di $1,72 \pm 0,21 \times 10^{-3}$ mm²/s. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i valori medi di ADC dei differenti istotipi neoplastici. È stata documentata una correlazione inversa fra il valore medio di ADC e la cellularità media nei tumori renali maligni ($r = -0,73$, $p < 0,01$).

Conclusioni. L'imaging in diffusione consente una distinzione significativa tra parenchima renale normale e neoplastico. È possibile differenziare i tessuti neoplastici sulla base della cellularità.

Keywords Renal neoplasms · Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) · Apparent diffusion coefficient (ADC) · 3-T MRI

Parole chiave Neoplasie renali · Sequenze RM pesate in diffusione · Coefficiente di diffusione apparente (ADC) · RM 3 T

Introduction

Renal adenocarcinoma accounts for 90%–95% of all renal cancers and about 3.5% of all malignancies in adults and is the sixth cause of death by tumour throughout the world. The American Cancer Society has estimated that in 2007 there will be 51,190 new cases and 12,890 deaths by renal tumour, with a male to female ratio for both incidence and mortality of 60:40 [1]. The increase in the number of imaging studies of the urogenital region in recent years is probably the main cause for the rising incidence of tumours diagnosed in the subclinical phase.

High-field magnetic resonance imaging (MRI) systems (3 T) are able to perform morphological examinations with high spatial, temporal and contrast resolution, as well as physiological, metabolic and functional studies. Diffusion-based studies have particularly benefited from this technological development and have become more reliable and accurate owing to the higher signal to noise ratio (SNR) and greater spatial resolution of the examination.

This study reports the results of the application of a single-shot echo-planar diffusion-weighted imaging (DWI) sequence with two b values (0 and 500) on healthy volunteers and patients with renal malignancies previously diagnosed with other techniques and surgically removed at a later date. To our knowledge, no prior study in the literature reports the findings of DWI using 3-T MRI systems.

Diffusion is a process linked to the intrinsic molecular motility of water in a tissue as a consequence of the random motion of microscopic particles, known as brownian motion. By studying molecular diffusion, the ultrastructural characteristics of tissue can be studied in vivo through sampling water molecules and by exploiting the natural sensitivity of MRI to the motion [2]. To date, the only way of measuring molecular diffusion in vivo is the spin-echo (SE) sequence integrated with motion-sensitive gradient pulses (Stejskal-Tanner gradients) [3].

Water transport plays a vital role in the kidney for the functions of reabsorption, concentration and/or dilution of urine. Diffusion is anisotropic in the kidney and therefore not random in the different directions in space, with a predominance of the vector directed from the pelvis to the renal cortex, probably due to the radial orientation of the main renal structures such as tubules and vessels [4, 5]. The specific transport of ions and metabolites and the mechanism of urine concentration produce the different apparent diffusion coefficient (ADC) values in the various renal compartments. A number of studies have assessed the diffusion characteristics of renal parenchyma to detect diseases, such as kidney

Introduzione

L'adenocarcinoma renale costituisce il 90%–95% dei tumori di origine renale e circa il 3,5% di tutti i tumori maligni dell'adulto, rappresentando la sesta causa di morte per neoplasia nel mondo. Secondo l'American Cancer Society nel 2007 ci saranno 51190 nuovi casi e 12890 decessi per neoplasia del rene e della pelvi renale con un rapporto sia di incidenza che di mortalità M:F pari a circa 60:40 [1]. L'aumento del numero di esami di imaging del distretto uro-genitale negli ultimi anni è probabilmente la principale causa di incremento dell'incidenza di tumori che vengono diagnosticati in fase subclinica.

I sistemi di risonanza magnetica ad alto campo (3 T) consentono di effettuare esami morfologici con alta risoluzione spaziale, temporale e contrastografica oltre a studi fisiologici, metabolici e funzionali. Gli studi basati sulla tecnica di diffusione hanno ottenuto particolari vantaggi da questa evoluzione tecnologica, risultando ora più attendibili ed accurati grazie al più elevato rapporto segnale/rumore ed alla maggiore risoluzione spaziale.

Nel presente studio sono riportati i risultati dell'applicazione di una sequenza single-shot echo-planare pesata in diffusione (DWI) con due valori del fattore b (0 e 500), su volontari sani e pazienti con neoplasie renali precedentemente diagnosticate con altre metodiche e successivamente asportate chirurgicamente. Per quanto a noi noto, non sono riportate in letteratura precedenti esperienze con studi in DWI utilizzando sistemi RM a 3 T.

La diffusione è un processo legato alla mobilità molecolare intrinseca dell'acqua in un tessuto in conseguenza del moto casuale di particelle microscopiche, noto come moto browniano. Lo studio di diffusione molecolare permette di esplorare in vivo le caratteristiche ultrastrutturali di un tessuto, campionate dalle molecole di acqua, sfruttando la naturale sensibilità della risonanza magnetica al movimento [2]. Ad oggi l'unica modalità di misurazione in vivo della diffusione molecolare è la sequenza spin-echo integrata da impulsi di gradiente di sensibilizzazione al movimento (gradienti di Stejskal-Tanner) [3].

Il trasporto dell'acqua ha un ruolo precipuo nel rene per le sue funzioni di riassorbimento, concentrazione e/o diluizione delle urine. In questo organo la diffusione è anisotropa poiché non casuale nelle differenti direzioni dello spazio, con una predominanza del vettore diretto dalla pelvi alla corticale renale, probabilmente per l'orientamento radiale delle principali strutture costituenti il parenchima renale

failure, renal artery stenosis and ureteral obstruction, in which the intrinsic motion of water is altered [5–8]. Tissues with different cellular architecture, such as the organised structure of renal parenchyma and/or the anarchic structure of neoplastic tissue, may display different ADC values. This information is fundamental for recognising and characterising renal masses [9].

The aim of this study was to determine the mean ADC value in normal renal parenchyma and renal malignancies using a high-field (3-T) device and assess the possible contribution of DWI to the differential diagnosis between the different histological types of renal carcinoma by analysing the statistical correlation between ADC values and cellular density of the individual tumours.

Materials and methods

Patient population

The patient population was made up of ten healthy volunteers (six men and four women, age range 30–72 years, mean age 50 years) with morphologically and dimensionally normal kidneys on the basis of ultrasound and normal kidney function on the basis of creatininaemia, azotaemia and proteinuria, and 27 patients (16 men and 11 women, age range 45–85 years, mean age 62 years) suffering from expansile kidney lesions previously diagnosed with ultrasound or multislice computed tomography (CT). All subjects underwent MRI of the upper abdomen with the use of a high-field (3-T) device.

Focal expansile renal lesions included 17 clear-cell renal cell carcinoma (RCC), four papillary RCC, three chromophobe RCC (granular variant), one sarcomatoid RCC and two transitional-cell RCC, which were all histologically diagnosed following surgical resection performed 3–12 days after the MRI study. All patients were informed of the study aims and provided informed consent to the diagnostic protocol, which was approved by our centre's ethics committee.

MRI study technique

The MRI was performed with a 3-T superconductive magnet (Achieva, Philips Medical System, Best, the Netherlands) with a maximum gradient intensity of 80 mT/m and a minimum slew rate of 200 mT/m/ms, using a six-element surface coil. Before acquisition of functional DWI sequence, a morphological study of the upper abdomen with standard sequences in baseline conditions was performed. For each patient, therefore, four breath-hold sequences were acquired: axial T1-weighted turbo field echo (TFE), axial T2-weighted single-shot turbo spin echo (TSE), axial T2-weighted single-shot TSE with fat suppression [spectral selection attenuated inversion recovery (SPAIR)] and coronal

quali tubuli e vasi [4, 5]. Il trasporto specifico di ioni e metaboliti ed il meccanismo di concentrazione urinaria determinano i valori di ADC dei diversi compartimenti renali. La valutazione delle caratteristiche di diffusione del parenchima renale è stata utilizzata in vari studi per evidenziare malattie renali quali l'insufficienza renale, la stenosi dell'arteria renale e l'ostruzione ureterale in cui si manifestano alterazioni della mobilità intrinseca dell'acqua [5–8]. Tessuti con differenti architetture cellulari, organizzate come nel parenchima renale sano e/o anarchiche come nel tessuto neoplastico possono presentare diversi valori di ADC. Tali informazioni sono di fondamentale importanza per il riconoscimento e la caratterizzazione delle neoformazioni renali [9].

Gli obiettivi dello studio attuale sono stati di determinare un valore di coefficiente apparente di diffusione (ADC) medio del parenchima renale normale e delle lesioni neoplastiche del rene in alto campo (3 T) e valutare il possibile contributo della DWI nella diagnosi differenziale tra le diverse varianti istologiche del carcinoma renale determinando la correlazione statistica tra i valori di ADC e la densità cellulare delle singole lesioni neoplastiche.

Materiali e metodi

Popolazione di pazienti

Dieci volontari sani (6 maschi e 4 femmine, età compresa tra 30 e 72 anni; età media 50 anni) con reni ecotomograficamente normali per morfologia e dimensioni e normale funzionalità renale sulla base del dosaggio di creatinemia, azotemia e proteinuria e 27 pazienti (16 maschi e 11 femmine, età compresa tra i 45 e 85 anni, età media 62 anni) affetti da lesioni renali espansive precedentemente diagnosticate con ecotomografia e/o TC multistrato, sono stati sottoposti ad esame di risonanza magnetica dell'addome superiore con utilizzo di magnete ad alto campo (3 T).

Le lesioni espansive focali del rene erano 17 carcinomi renali a cellule chiare, 4 carcinomi renali cromofili (variante papillare), 3 carcinomi renali cromofobi (variante granulare), 1 carcinoma renale della variante sarcomatoide e 2 carcinomi a cellule di transizione, tutti diagnosticati istologicamente dopo asportazione chirurgica effettuata entro 3–12 giorni dallo studio di risonanza magnetica. Tutti i pazienti sono stati informati sulle finalità dello studio ed è stato da loro ottenuto il consenso al protocollo diagnostico approvato dal comitato etico del nostro Centro.

Tecnica di studio RM

L'esame RM è stato eseguito con un magnete superconduttivo da 3T (Achieva, Philips Medical System, Best, Olanda)

Table 1 Morphological sequences optimised for the 3T MRI study of the kidneys

	T2 TSE (sSH) coronal	T2 TSE (sSH) axial	T2 TSE (sSH) SPAIR axial	T1 FFE axial	3D T1 FFE SPAIR axial
TR/TE	1,668/80 m	1,566/80 ms	1,448/84 ms	130/2.3 ms	2.8/1.4 ms
Flip angle	-	-	-	80°	10°
Thickness/interval	3.0/0.3 mm	5.0/0.5 mm	5.0/0.5 mm	5.0/0.5 mm	4.0/-0.2 mm
FOV/RFOV	360/100%	370/80%	370/80%	370/80%	370/80%
Matrix (acq/rec)	165/512	225/512	165/512	206/256	192/256
No. of sections	30	30	30	30	100
NSA	1	1	1	2	1
Scan length (s)	47.05	47.05	43.4	33.5	1.23

TSE, turbo spin echo; sSH, single-shot; FFE, fast-field echo; SPAIR, spectral selection attenuated inversion recovery; NSA, number of signal acquired

Tabella 1 Sequenze morfologiche ottimizzate per lo studio dei reni a 3T

	T2 TSE (sSH) coronale	T2 TSE (sSH) assiale	T2 TSE (sSH) SPAIR assiale	T1 FFE assiale	3D T1 FFE SPAIR assiale
TR/TE	1668/80 m	1566/80 ms	1448/84 ms	130/2.3 ms	2,8/1,4 ms
Flip angle	-	-	-	80°	10°
Spessore/intervallo	3,0/0,3 mm	5,0/0,5 mm	5,0/0,5 mm	5,0/0,5 mm	4,0/-0,2 mm
FOV/RFOV	360/100%	370/80%	370/80%	370/80%	370/80%
Matrice (acq/rec)	165/512	225/512	165/512	206/256	192/256
N. sezioni	30	30	30	30	100
NSA	1	1	1	2	1
Tempo di scansione (s)	47,05	47,05	43,4	33,5	1,23

TSE, turbo spin echo; sSH, single-shot; FFE, fast-field echo; SPAIR, spectral selection attenuated inversion recovery; NSA, number of signal acquired

T2-weighted single-shot TSE sequences (Table 1, Fig. 1).

The DWI functional study was performed with a single-shot spin-echo echo-planar imaging (SE-EPI) inversion recovery sequence acquired in the axial plane with sensitivity encoding (SENSE) in a single breath-hold (19 s) with the following parameters: TR/TE 1,365/58 ms, EPI factor 53, FOV/RFOV 320 mm/100%, acquisition matrix 160, reconstruction matrix 256, 18 sections with a 5-mm slice thickness, interval 0 mm and two *b* values (0 and 500 s/mm²) (Table 2). Additional diffusion gradients were executed immediately before and after the 180° pulse in the SE pulse train and applied along the directions of slice selection, frequency encoding and phase encoding, thus all presenting the same characteristics given by the width, duration and time interval between them.

At the end of the functional study, a dynamic study was performed using volumetric (3D) isotropic fast-field echo (FFE) T1-weighted sequences with SPAIR fat-signal suppression [T1-weighted high resolution isotropic volume examination (THRIVE)] in the axial plane. This was done after intravenous administration of 0.2 mmol/kg of 0.5 mol gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA) contrast material (Magnevist, Schering, Berlin, Germany) with an injection rate of 2.0 ml/s, followed by 20 cc of saline solution with an injection rate of 2.0 ml/s (Table 1).

con intensità massima dei gradienti pari a 80 mT/m e tempo di risalita minimo di 200 mT/m/ms, utilizzando una bobina di superficie a 6 elementi. Preliminarmente all'acquisizione della sequenza funzionale pesata in diffusione, è stato effettuato lo studio morfologico dell'addome superiore con sequenze standard nelle condizioni basali. Per ogni paziente sono state quindi acquisite quattro sequenze in apnea inspiratoria: T1 pesata TFE assiale; T2 pesata TSE single shot assiale; T2 pesata TSE single shot con soppressione del grasso (SPAIR) assiale; T2 pesata TSE single shot sul piano coronale (Tabella 1, Fig. 1).

Lo studio funzionale pesato in diffusione è stato eseguito con una sequenza ad inversione del gradiente (inversion recovery) a singolo impulso (single shot) spin echo echo-planare (SE EPI) acquisita sul piano assiale con tecnica del sensitivity encoding (SENSE) in singola apnea inspiratoria (19 s) e con i seguenti parametri: TR/TE 1365/58 ms, fattore EPI 53, FOV/RFOV 320 mm/100%, matrice di acquisizione 160, di ricostruzione 256, 18 sezioni con spessore di strato 5 mm, intervallo 0 mm, due fattori *b* (0 e 500 s/mm²) (Tabella 2). I gradienti di diffusione aggiuntivi utilizzati immediatamente prima e dopo l'impulso a 180° del modulo spin-echo sono stati applicati lungo le direzioni di codifica dello strato, frequenza e fase presentando tutti le stesse ca-

Table 2 Diffusion-weighted imaging (DWI) sequence parameters for the magnetic resonance imaging study of kidneys and renal focal lesions

	DW sSH EPI
TR/TE	
1,365/58 ms	
EPI factor	53
Thickness/interval	5.0/0.0 mm
FOV/RFOV	320/80%
Matrix (acq/rec)	160/256
<i>b</i> value	0–500 mm ² /s
No. of sections	18
NSA	1
Scan length (s)	19

sSH, single-shot; NSA, number of signal acquired

Tabella 2 Parametri della sequenza pesata in diffusione utilizzata per lo studio RM a 3T dei reni e delle lesioni focali renali

	DW sSH EPI
TR/TE	
1365/58 ms	
EPI factor	53
Thickness/interval	5,0/0,0 mm
FOV/RFOV	320/80%
Matrix (acq/rec)	160/256
<i>b</i> value	0–500 mm ² /s
No. of sections	18
NSA	1
Scan length (s)	19

sSH, single-shot; NSA, number of signal acquired

Qualitative and quantitative image analysis was performed on the same console used for acquisitions, with the selection of regions of interest (ROIs) on the ADC map generated for each of the 18 slices obtained on the basis of the algorithm represented by the following equation:

$$\text{ADC mm}^2/\text{s} = [1/1000 \times \ln(\text{IS}(b_0)/\text{IS}(b_1))]$$

where IS(*b*₀) and IS(*b*₁) are the signal intensities obtained with two different *b* values (0 and 500).

Measurement of the mean and standard deviation (SD) of the ADC value of the normal kidney was obtained by tracing three circular ROIs with an overall size of nine pixels at the level of the middle third of the kidney in correspondence with the corticomedullary junction of the anterior, intermediate and posterior portion of both kidneys in the control subjects and of the healthy kidney in cancer patients (Fig. 3). Positioning ROIs on the middle third was dictated by the need to avoid sampling in areas subject to interface susceptibility artefacts at the level of the polar regions. The corticomedullary junction also seems to be less subject to conta-

ratteristiche date dall'ampiezza, durata e intervallo di tempo tra gli stessi.

Al termine dello studio funzionale, è stato effettuato uno studio dinamico trifasico utilizzando sequenze volumetriche (3D) isotropiche T1 pesate FFE con soppressione del grasso SPAIR (THRIVE) sul piano assiale, dopo somministrazione endovenosa a bolo di mezzo di contrasto gadolinio-DTPA 0,5 molare (Magnevist, Schering, Berlino, Germania) 0,2 mmol/kg con flusso 2,0 ml/s, seguito da 20 cc di soluzione fisiologica di spinta a 2,0 ml/s. (Tabella 1, Fig. 2).

L'analisi qualitativa e quantitativa delle immagini è stata eseguita sulla stessa consolle di acquisizione mediante la selezione di regioni d'interesse (ROI) sulla mappa di ADC elaborata per ciascuna delle 18 slice ottenute sulla base di un algoritmo matematico rappresentato dalla seguente equazione:

$$\text{ADC mm}^2/\text{s} = [1/1000 \times \ln(\text{IS}(b_0)/\text{IS}(b_1))]$$

dove IS(*b*₀) e IS(*b*₁) sono le intensità di segnale ottenute con due diversi valori di fattore *b* (0 e 500).

Per la misurazione del valore medio e della relativa deviazione standard dell'ADC del rene normale sono state tracciate 3 ROI rotondeggianti con dimensioni complessive di 9 pixel a livello del III medio del rene in corrispondenza della giunzione cortico-midollare al labbro anteriore, zona intermedia e labbro posteriore bilateralmente nei soggetti di controllo e nel rene sano dei pazienti affetti da neoplasia (Fig. 3). Il posizionamento delle regioni di interesse al terzo medio parenchimale è stato dettato dalla necessità di evitare il campionamento in aree soggette ad artefatti da suscettibilità di interfaccia, a livello delle regioni polari. La giunzione cortico-midollare sembra inoltre meno soggetta ad inquinamenti della diffusione molecolare dalla microperfezione dell'organo.

Per la misurazione del valore medio e della relativa deviazione standard di ADC delle lesioni focali è stata tracciata una singola ROI di 9 pixels per lesioni con diametro massimo inferiore a 3 cm, mentre 3 ROI delle stesse dimensioni sono state tracciate nelle lesioni con diametro massimo maggiore di 3 cm, evitando selettivamente il campionamento di aree necrotiche, emorragiche, calcifiche e cistiche, preliminarmente identificate all'imaging morfologico e contrastografico. (Fig. 4). La dimensione della regione di interesse, in relazione alla matrice utilizzata ed al campo di vista della sequenza ha garantito un campionamento anatomico mirato alla giunzione cortico-midollare renale.

Validazione anatomico-patologica

Tutte le lesioni focali renali sono state asportate con nefrectomia totale o subtotale ed analizzate istologicamente da un patologo esperto non informato dei dati di diffusione RM precedentemente acquisiti (Fig. 5). Successivamente è

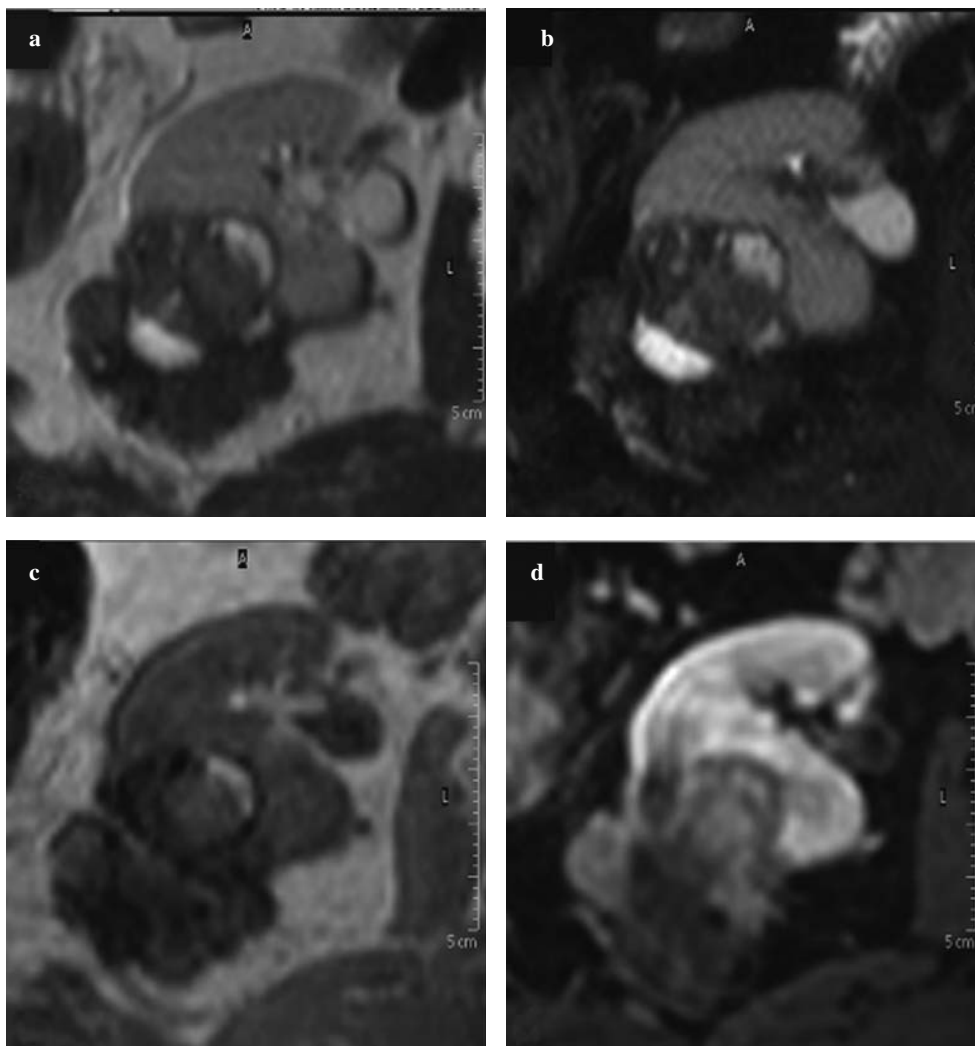


Fig. 1a-d Chromophobe renal cell carcinoma: morphological study. Exophytic lesion with haemorrhagic areas and neoplastic cyst at the midrenal level. **a** T2-weighted sequence. Scan parameters TR/TE 1,668/80 ms; thickness/interval 3.0/0.3 mm; FOV/RFOV 360/100%; matrix 165/512; scan length 47.05 s. **b** T2-weighted turbo spin echo spectral selection attenuated inversion recovery (TSE SPAIR) sequence. Scan parameters: TR/TE 1,448/84 ms; thickness/interval 5.0/0.5 mm; FOV/RFOV 370/80%; matrix 206/256; scan length 43.4 s. **c** T1-weighted fast-field echo (FFE) sequence. Scan parameters: TR/TE 130/2.3 ms; thickness/interval 5.0/0.5 mm; FOV/RFOV 370/80%; matrix 206/256; scan length 33.5 s. **d** T1-weighted FFE SPAIR sequence. Scan parameters: TR/TE 2.8/1.4 ms; thickness/interval 4.0/-2.0 mm; FOV/RFOV 370/80%; matrix 102/256; scan length 1.23 s.

Fig. 1a-d Carcinoma a cellule renali variante cellule cromofobe: studio morfologico. Lesione esofitica con aree emorragiche e cisti neoplastica in sede meso-renale. **a** Sequenza T2 pesata. Parametri scansione: TR/TE 1668/80 ms; spessore/intervallo 3,0/0,3 mm; FOV/RFOV 360/100%; matrice 165/512; durata scansione 47,05 s. **b** Sequenza T2 pesata TSE SPAIR. Parametri scansione: TR/TE 1448/84 ms; spessore/intervallo 5,0/0,5 mm; FOV/RFOV 370/80%; matrice 206/256; durata scansione 43,4 s. **c** Sequenza T1 pesata FFE. Parametri scansione: TR/TE 130/2,3 ms; spessore/intervallo 5,0/0,5 mm; FOV/RFOV 370/80%; matrice 206/256; durata scansione 33,5 s. **d** Sequenza T1 pesata FFE SPAIR. Parametri scansione: TR/TE 2,8/1,4 ms; spessore/intervallo 4,0/-2,0 mm; FOV/RFOV 370/80%; matrice 102/256; durata scansione 1,23 s.

mination of molecular diffusion from kidney microperfusion.

Measurement of the mean and SD of ADC values for focal lesions with a maximum diameter less than 3 cm was performed by drawing a single nine-pixel ROI, whereas for those with a maximum diameter greater than 3 cm, three ROIs of the same size were used, taking care to avoid sampling necrotic, haemorrhagic, calcified and cystic areas previously identified on morphological and contrast-enhanced imaging (Fig. 4). ROI size in relation to the matrix used and

stato eseguito il calcolo della cellularità tumorale mediante valutazione quantitativa eseguita su preparato istologico colorato con ematossilina-eosina utilizzando un microscopio ottico (Nikon Eclipse E 600, Nikon Corporation, Osaka, Giappone) previa digitalizzazione dell'immagine con scanner piano e software di calcolo automatico. Il valore della cellularità è stato calcolato come il numero di nuclei di cellule neoplastiche in 10 campi ad alto ingrandimento (600×) in aree cellulari prive di fenomeni di tipo regressivo-degenerativo (necrosi, emorragia, fibrosi, aree cistiche). Per ri-

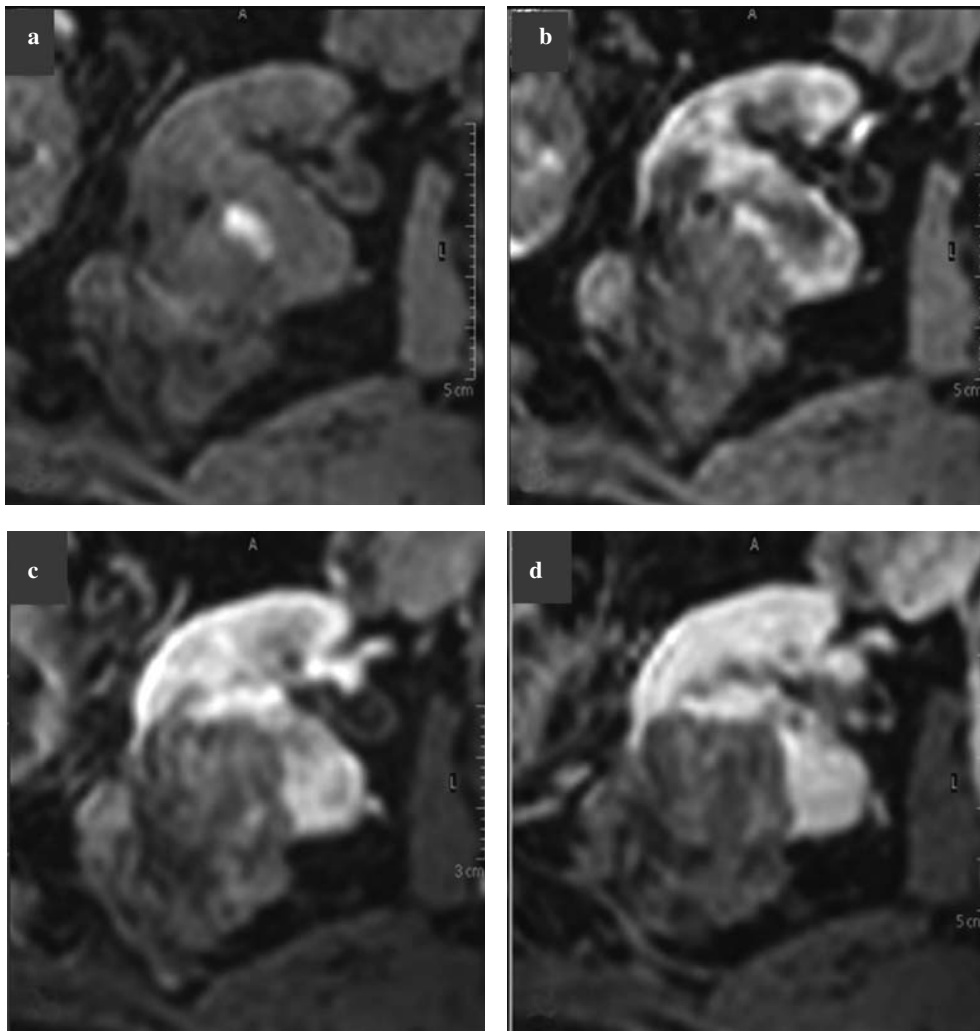


Fig. 2a-d Chromophobe renal cell carcinoma: dynamic study with T1-weighted spectral selection attenuated inversion recovery post-gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid sequences. **a** Baseline acquisition. **b** Arterial phase (18 s). **c** Venous phase (53 s). **d** Delayed phase (184 s).

Fig. 2a-d Carcinoma a cellule renali variante cellule cromofobe: studio dinamico trifasico con sequenze T1 pesate SPAIR post Gd-DTPA. **a** Acquisizione basale. **b** Fase arteriosa (18 s). **c** Fase venosa (53 s). **d** Fase tardiva (184 s).

the field of view (FOV) of the sequence guaranteed anatomical sampling aimed at the corticomedullary junction.

Pathological validation

All focal kidney lesions were resected with total or subtotal nephrectomy and histologically analysed by an expert pathologist unaware of the previously acquired DWI data (Fig. 5). Tumour cellularity was then calculated with a quantitative assessment performed on a histological sample stained with haematoxylin and eosin using a light microscope (Nikon Eclipse E 600, Nikon, Osaka, Japan); images were digitalised with a flatbed scanner, and automatic cell calculation software was used. Cellularity was calculated as the number of neoplastic cell nuclei in ten high-power fields (600 \times) in cellular areas, with no evidence of regressive-degenerative changes (necrosis, haemorrhage, fibrosis, cystic areas). To reduce the risk of over- or underestimating the statistical correlation, three ROIs were used to sample the larger tumours.

durre il rischio di sovra o sottostima della correlazione statistica sono state utilizzate un numero di tre ROI nei campionamenti dei tumori di maggiori dimensioni.

Analisi statistica

Sono stati comparati mediante test t di Student non accoppiato i valori medi di ADC del tessuto sano dei soggetti volontari e del tessuto sano dei soggetti portatori di lesioni focali. Analogamente sono stati comparati mediante test t di Student non accoppiato i valori medi di ADC del tessuto sano e delle lesioni focali renali. L'analisi della varianza dei valori medi di ADC delle 5 differenti varianti istologiche è stata condotta mediante test ANOVA. È stata infine eseguita un'analisi di regressione lineare semplice per il calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson tra i dati di cellularità tumorale e di ADC delle singole lesioni focali. La significatività del campione utilizzato per il calcolo del coefficiente di Pearson è stata valutata me-

Table 3 Mean apparent diffusion coefficient (ADC) values and standard deviation in normal bilateral parenchyma of healthy subjects and normal parenchyma and focal lesions of patients with renal carcinoma

	Healthy parenchyma (volunteers)	Healthy parenchyma (patients)	Focal lesions
ADC mean value ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	2.35 \pm 0.31	2.27 \pm 0.29	1.72 \pm 0.21

Tabella 3 Valori di ADC medi con relativa deviazione standard del parenchima renale sano dei soggetti volontari esaminati, del parenchima renale sano e delle lesioni focali dei pazienti con tumore renale

	Parenchima sano (volontari)	Parenchima sano (pazienti)	Lesioni focali
Valori di ADC medi ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	2,35 \pm 0,31	2,27 \pm 0,29	1,72 \pm 0,21

Statistical analysis

Mean ADC values of volunteers' healthy tissue and healthy tissue of patients with focal lesions were compared using a nonpaired Student's *t* test. Similarly, mean ADC values of healthy tissue and focal kidney lesions were compared using a nonpaired Student's *t* test. Analysis of variance (ANOVA) of mean ADC values of the five different histological variants was performed. Lastly, a simple linear regression analysis was performed to calculate the Pearson correlation coefficient between tumour cellularity data and ADC values of the individual focal lesions. The significance of the sample used to calculate the Pearson coefficient was assessed with Student's *t* test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant for all tests. Data were processed using the SPSS software package version 12.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

Results

We obtained 60 ADC values in normal renal tissue of healthy subjects and 81 ADC values in normal tissue of patients with focal lesions. In the 27 patients examined, 27 expansile focal lesions were found (mean size 40 \pm 14.9 mm), of which 19 were >3 cm (mean 48 \pm 9.8) and eight <3 cm (mean 22 \pm 4.6). The mean ADC value in normal parenchyma of healthy subjects was 2.35 \pm 0.31 $\times 10^{-3}$ mm²/s (range 2.10–2.61 $\times 10^{-3}$ mm²/s). The mean ADC value in healthy parenchyma of patients with focal lesions was 2.27 \pm 0.29 $\times 10^{-3}$ mm²/s (range 2.16–2.54 $\times 10^{-3}$ mm²/s). The mean ADC value of focal renal lesions was 1.72 \pm 0.21 $\times 10^{-3}$ mm²/s (range 1.22–2.15 $\times 10^{-3}$ mm²/s) (Table 3, Fig. 6). The ADC value of individual histological types, calculated as the mean of ADC values of individual lesions belonging to the same histological type, was 1.74 \pm 0.6 $\times 10^{-3}$ mm²/s for clear-cell RCC, 1.81 \pm 0.4 $\times 10^{-3}$ mm²/s for papillary RCC, 1.74 \pm 0.7 $\times 10^{-3}$ mm²/s for chromophobe RCC, 1.71 \pm 0.3 $\times 10^{-3}$ mm²/s for sarcomatoid RCC and 1.44 \pm 0.53 $\times 10^{-3}$ mm²/s for transitional-cell RCC (Table 4). The mean cellularity of re-

diante test *t* di Student. Per tutti i test eseguiti è stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0,05$. I dati sono stati elaborati con il software SPSS versione 12.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois).

Risultati

Sono stati ottenuti 60 valori di ADC nel tessuto renale normale dei soggetti volontari e 81 valori di ADC nel tessuto normale dei soggetti portatori di lesioni focali. Nei 27 pazienti esaminati sono state riscontrate 27 lesioni espansive focali (dimensioni medie 40 \pm 14,9 mm), di cui 19 con dimensioni maggiori di 3 cm (media 48 \pm 9,8 mm) e 8 con dimensioni inferiori a 3 cm (media 22 \pm 4,6 mm). Il valore medio di ADC nel parenchima normale dei volontari sani è risultato pari a 2,35 \pm 0,31 $\times 10^{-3}$ mm²/s (range 2,10–2,61 $\times 10^{-3}$ mm²/s). Il valore medio di ADC nel parenchima sano dei pazienti portatori di lesioni focali è stato 2,27 \pm 0,29 $\times 10^{-3}$ mm²/s (range compreso tra 2,16 e 2,54 $\times 10^{-3}$ mm²/s). Il valore medio di ADC delle lesioni focali renali è risultato pari a 1,72 \pm 0,21 $\times 10^{-3}$ mm²/s (range compreso tra 1,22 e 2,15 $\times 10^{-3}$ mm²/s) (Tabella 3, Fig. 6). Il valore di ADC dei singoli istotipi, calcolato come media dei valori di ADC delle singole lesioni focali appartenenti allo stesso istotipo, è risultato rispettivamente di 1,74 \pm 0,6 $\times 10^{-3}$ mm²/s per il carcinoma renale a cellule chiare; 1,81 \pm 0,4 $\times 10^{-3}$ mm²/s per il carcinoma renale papillare; 1,74 \pm 0,7 $\times 10^{-3}$ mm²/s per il carcinoma renale granulare, 1,71 \pm 0,3 $\times 10^{-3}$ mm²/s per il carcinoma renale variante sarcomatoide e 1,44 \pm 0,53 $\times 10^{-3}$ mm²/s per il carcinoma a cellule transizionali (Tabella 4). Il valore medio della cellularità delle lesioni focali renali è stato di 1812 per 10 campi ad alto ingrandimento (hmFOV) con un range 1190–2541/10 hmFOV.

Il test *t* di Student per la comparazione tra i valori medi di ADC delle lesioni renali focali e quelli del parenchima renale sano ha dimostrato valori di ADC delle lesioni rena-

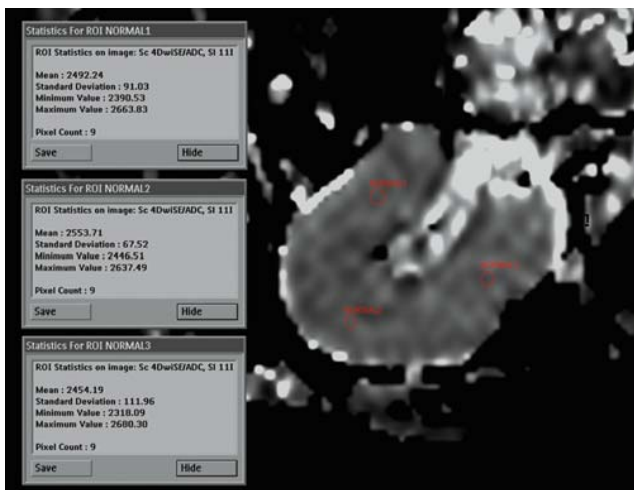


Fig. 3 Positioning of regions of interest at the corticomedullary junction.

Fig. 3 Posizionamento delle ROI a livello della giunzione cortico-midollare renale.

nal focal lesions was 1,812 per ten high-magnitude FOV (hmFOV) with a range of 1,190–2,541 hmFOV.

Student's *t* test used to compare mean ADC values of focal renal lesions and of healthy parenchyma revealed ADC values of focal lesions significantly lower than those of healthy parenchyma ($p < 0.01$). In contrast, Student's *t* test used to compare mean ADC values of healthy tissue in healthy subjects and those of healthy tissue in subjects with renal cancer showed no statistically significant difference ($p > 0.05$).

li focali significativamente inferiori rispetto al parenchima renale sano ($p < 0,01$). Al contrario il test *t* di Student utilizzato nella valutazione comparativa tra i valori medi di ADC del tessuto sano dei soggetti volontari e quello dei soggetti portatori di lesioni renali focali valutati per le aree indenni da lesione non ha documentato differenze statisticamente significative ($p > 0,05$).

Il test ANOVA ad una via per l'analisi della varianza tra i valori medi di ADC nei 6 differenti istotipi non ha documentato differenze statisticamente significative fra le varianti istologiche di carcinoma renale ($p > 0,05$).

Infine, l'analisi della regressione lineare tra il valore medio di cellularità tumorale e quello di ADC delle singole lesioni focali ha dimostrato l'esistenza di una correlazione lineare inversa tra i due valori, con coefficiente di correlazione di Pearson $r = -0,73$ con $p < 0,01$ (Fig. 4).

Discussione

I principi della misurazione RM del moto browniano delle molecole di acqua in fase fluida, denominato diffusione, furono stabiliti nel 1950 da Stejskal e Tanner [10, 11]. Lo sviluppo tecnologico ha permesso l'acquisizione di sequenze per lo studio dell'addome superiore in singola apnea respiratoria, eliminando così gli artefatti dovuti ai movimenti volontari e riducendo significativamente quelli involontari. Le sequenze echo-planari attualmente utilizzate hanno tempi di acquisizione nell'ordine di 30–60 ms, nettamente inferiori a quelli di qualunque altra sequenza RM. La velocità di acquisizione dei dati è stata inoltre ulteriormente incremen-

Table 4 Mean apparent diffusion coefficient (ADC) values and standard deviation for each histological type of focal lesion in the patient group

Histotype	No. of cases	ADC mean value ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
Clear-cell RCC	17	1.74 \pm 0.6
Papillary RCC	4	1.81 \pm 0.4
Chromophobe RCC	3	1.74 \pm 0.7
Sarcomatoid RCC	1	1.71 \pm 0.3
Transitional-cell carcinoma	2	1.44 \pm 0.5

RCC, renal cell carcinoma

Tabella 4 Valori di ADC medi con relativa deviazione standard dei singoli istotipi neoplastici relativi alle lesioni renali focali dei pazienti esaminati

Istotipo	N. casi	Valore medio ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
CCR a cellule chiare	17	1,74 \pm 0,6
CCR papillare	4	1,81 \pm 0,4
CCR cromofobo	3	1,74 \pm 0,7
CCR Sarcomatoide	1	1,71 \pm 0,3
CCR a cellule transizionali	2	1,44 \pm 0,5

CCR, Carcinoma a cellule renali

ANOVA used to assess variance between ADC values in the six different histological types revealed no statistically significant difference between the histological variants of renal carcinoma ($p>0.05$).

Lastly, linear regression analysis between mean tumour cellularity and mean ADC values of individual focal lesions showed an inverse linear correlation between the two values, with a Pearson correlation coefficient $r=-0.73$ with $p<0.01$ (Fig. 4).

Discussion

The principles of MRI measurement of Brownian motion of water molecules in the fluid phase, known as diffusion, were established in 1950 by Stejskal and Tanner [10, 11]. Technological development has enabled acquisition of sequences for studying the upper abdomen in a single breath-hold, thus eliminating artefacts due to voluntary motion and significantly reducing those due to involuntary motion. The currently used echo-planar sequences have acquisition times in the order of 30–60 ms, which are markedly lower than those of any other MRI sequence. The acquisition speed has also been further increased with the application of SENSE: arrays of multiple receiver coils simultaneously sample the signal returning from more than one part of the body surface and then separate the encoded data provided by each element of the coil.

Although the degree of diffusion weighting of a sequence is indicated by the b value, which encompasses the main characteristics of diffusion gradients (amplitude, duration and time interval between gradients), the use of a characteristic b value for tissue under study is still broadly debated in the literature owing to the presence of often conflicting results [12, 13]. The main limitation in the application of DWI sequences to the abdomen when using 1.5-T devices is the impossibility of applying gradients capable of obtaining a very high b value because of the low SNR. This limitation is overcome by using high-field scanners (3 T) in which the SNR is greater. A further advantage of high-field devices in DWI is the greater spatial resolution obtained (5 mm slice thickness) compared with 1.5-T scanners, in which the lowest slice thickness capable of providing a diagnostic image is 7 mm, with the advantage of reducing partial volume artefacts and therefore increasing the precision of calculating the ADC value of neoplastic tissue. There are no DWI studies of renal parenchyma performed with high-field scanners (3 T) published in the literature.

With lower b values (30–100 s/mm^2) the perfusion component and the T2 component of tissues lead to an overestimation of the ADC value, whereas a b value $>1,000$ s/mm^2 leads to formation of highly noisy images, because the T2 of abdominal tissue is lower than that of cerebral tissue. In our study, we used a diffusion sequence with an echo time (TE) of 61 ms and a b value of 500, which is a valid compromise between high diffusion weighting for the same amplitude

tata applicando la tecnica di codifica del segnale SENSE mediante l'utilizzo di bobine multicanale che campionano contemporaneamente il segnale proveniente da più parti della superficie corporea e poi separano i dati di codifica forniti da ciascun elemento della bobina.

L'entità della pesatura in diffusione di una sequenza è indicata dal valore del fattore b che racchiude in sé le principali caratteristiche dei gradienti di diffusione (ampiezza, durata e intervallo di tempo tra i gradienti), ma l'utilizzo di valori di un fattore b caratteristico per il tessuto in esame resta un problema ampiamente dibattuto in letteratura per la presenza di risultati spesso discordanti [12, 13]. La principale limitazione nell'applicazione delle sequenze di diffusione all'addome con sistemi ad 1,5 T è dovuta all'impossibilità di attivare gradienti tali da ottenere valori di fattore b molto elevati a causa del basso rapporto segnale/rumore. Tale limitazione viene compensata con l'utilizzo di tomografi a più elevata intensità di campo (3 T) in cui il rapporto segnale/rumore è maggiore. Un vantaggio ulteriore dell'utilizzo di macchinari ad alto campo nella formazione dell'immagine in diffusione è rappresentato dalla più elevata risoluzione spaziale (spessore di strato 5 mm) rispetto a quelli a 1,5 T, in cui lo spessore di strato più basso per ottenere un'immagine diagnostica è di 7 mm, con il vantaggio di ridurre gli artefatti da volume parziale e quindi di rendere più preciso il calcolo del valore di ADC del tessuto neoplastico. In letteratura non sono riportati studi di diffusione del parenchima renale eseguiti con sistemi ad alto campo magnetico (3 T).

Per bassi valori di fattore b (30–100 s/mm^2) la componente perfusionale e la componente T2 dei tessuti determinano la sovrastima del valore di ADC mentre, valori di fattore b maggiori di 1000 s/mm^2 determinano la formazione

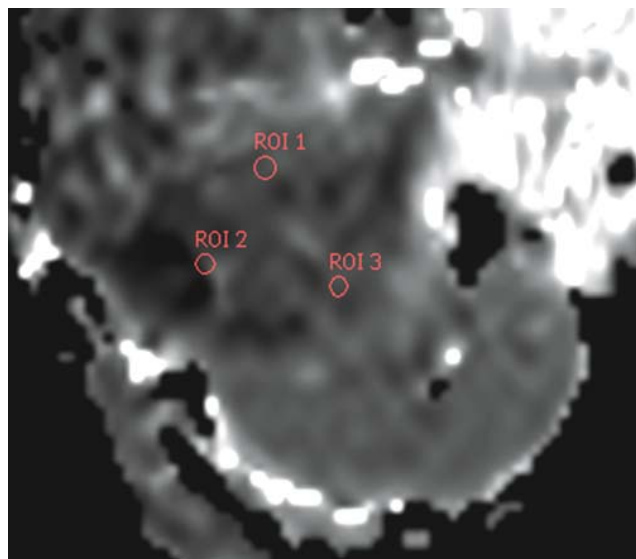


Fig. 4 Positioning of the regions of interest.

Fig. 4 Posizionamento delle regioni di interesse (ROI).

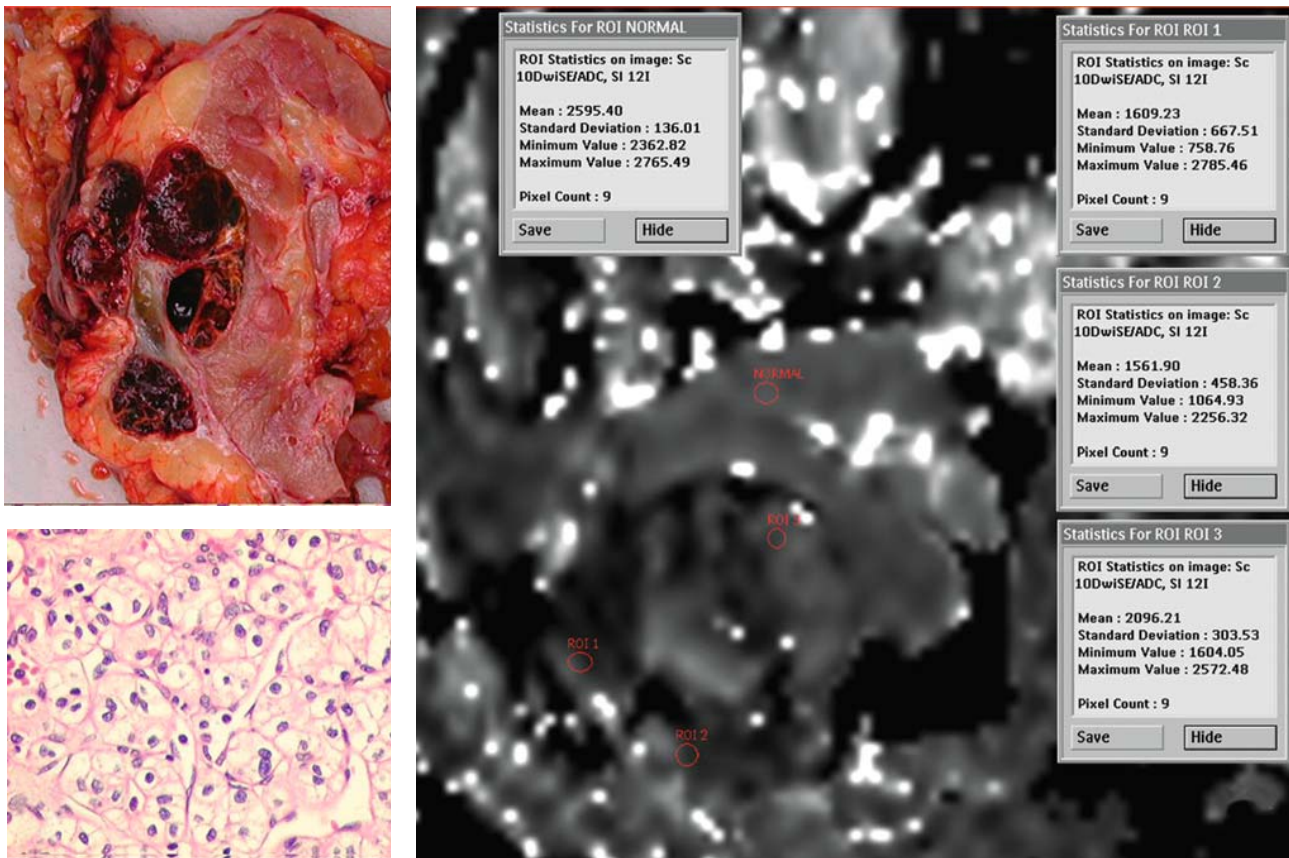


Fig. 5a Gross specimen of chromophobe renal cell carcinoma. **b** Optical microscopy of the lesion. **c** Diffusion-weighted imaging (b value = 500) and region of interest positioning. Scan parameters: TR/TE 1365/58 ms; EPI factor 53; thickness/interval 5.0/0.0 mm; FOV/RFOV 320/80%; matrix 160/256.

Fig. 5a Reperto macroscopico escissionale di carcinoma a cellule renali variante cellule cromofobe. **b** Microscopia ottica della lesione. **c** Studio con sequenza in diffusione con valore di b 500 e posizionamento delle ROI. Parametri della sequenza: TR/TE 1365/58 ms; fattore EPI 53; spessore/intervallo 5,0/0,0 mm; FOV/RFOV 375/80%; matrice 160/256.

and final image quality. The ROIs were positioned at the level of the corticomedullary junction, with preference for the middle kidney region, since this area is less subject to the effects of capillary perfusion [8].

Studies published in the literature over the last 10 years have reported different results regarding the ADC value of healthy renal parenchyma in vivo obtained with different 1.5-T scanners and different diffusion sequences. Muller et al. [14] reported an ADC value of normal renal parenchyma of $3.54 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In a later study, the same authors [15] assessed the same group of dehydrated and subsequently rehydrated patients and obtained ADC values of normal renal parenchyma between $2.88 \pm 0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $3.56 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Namimoto et al. [7], in a later study, reported similar values. Siegel et al. [16], in contrast, reported lower ADC values – between $1.79 \pm 0.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $2.95 \pm 0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Toyoshima et al. [4] reported ADC values in healthy renal parenchyma of $1.68 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, and Fukuda et al. [17] recorded val-

di immagini altamente rumorose, poiché il tempo T_2 dei tessuti addominali è inferiore a quello cerebrale. Nel presente studio è stata utilizzata una sequenza di diffusione con un tempo di eco (TE) di 61 ms ed un valore di fattore b di 500, valido compromesso tra elevata pesatura in diffusione a parità di ampiezza di banda e qualità finale dell'immagine. Le ROI sono state posizionate a livello della giunzione cortico-midollare, preferendo la sede medio-renale, in quanto meno influenzata dagli effetti della perfusione capillare [8].

Nella letteratura dell'ultimo decennio sono stati riportati diversi risultati del valore di ADC del parenchima renale sano in vivo ottenuti con differenti tomografi a 1,5 T e differenti sequenze di diffusione. Muller et al. [14] hanno riportato valori di ADC del parenchima renale normale di $3,54 \pm 0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Lo stesso gruppo, in uno studio successivo [15] ha valutato il medesimo campione di pazienti disidratati e successivamente reidratati ottenendo valori di ADC del parenchima renale normale compresi tra

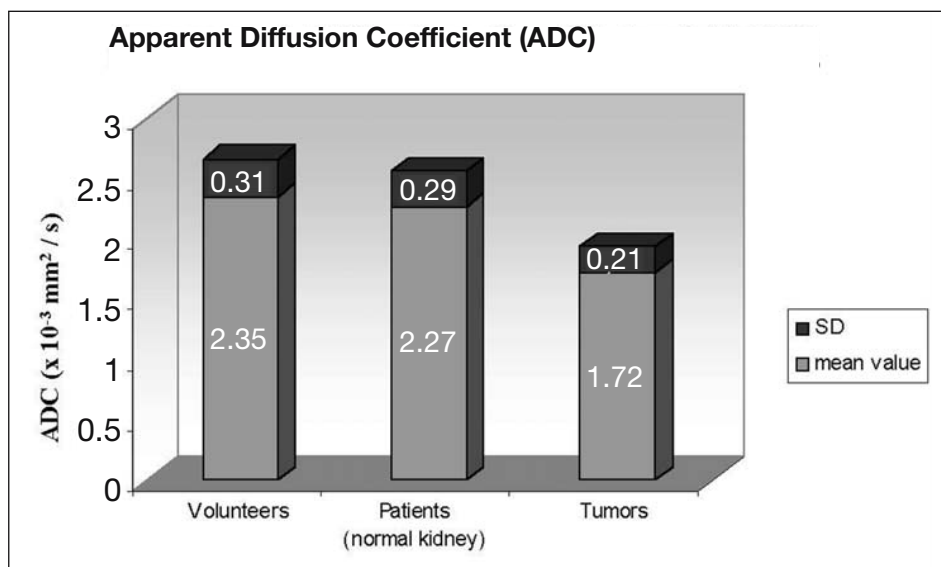


Fig. 6 Mean apparent diffusion coefficient values in the patient population.

Fig. 6 Valori medi di ADC nei pazienti studiati.

ues between 1.50 and $1.53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in the middle renal region using b values between 317 and $932 \text{ s}/\text{mm}^2$. In our study, we recorded a mean ADC value in healthy subjects in conditions of normal hydration of $2.35 \pm 0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a value that is confirmed when compared with previous studies using 1.5-T scanners [8, 11, 12].

Pathological processes alter the structural organisation of parenchyma because of the presence of necrotic and/or regenerative processes, as well as modifications at the cellular level (inflammation, tissue scarring, neoplastic infiltration). These changes indirectly influence the ultrastructure of the intercellular compartment and therefore the number of water molecules present in the tissues as a result of variations in permeability, osmolarity or active transmembrane transport. These features then modify the motility and/or diffusivity of water molecules, both of which are characteristics, which can be indirectly assessed using a DWI MRI study. These principles are at the basis of experiments performed to date in kidney diseases. Namimoto et al. [7] recorded ADC values significantly lower in chronic kidney failure, both at the cortical and the medullary level, than in healthy parenchyma. They also reported values in the case of renal artery stenosis significantly lower than those in the normal kidney. Toyoshima et al. [4] reported mean ADC values of renal parenchyma in nonfunctioning kidneys with hydronephrosis that were much lower than those measured in normally functioning kidneys with hydronephrosis. Chan et al. [5], in contrast, studied how diffusion can differentiate hydronephrosis from pyonephrosis, with much higher ADC values in the first case ($2.98 \pm 0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) than in the second ($0.64 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Verswijvel et al. [6] recorded lower ADC values of healthy renal parenchyma in three patients with acute pyelonephritis, in one case of pyogenic abscess and in one

$2.88 \pm 0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $3.56 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Namimoto et al. [7], in una esperienza successiva, hanno riscontrato valori quantitativamente simili. Siegel et al. [16], riportavano invece valori di ADC minori e compresi tra $1.79 \pm 0.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $2.95 \pm 0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Toyoshima et al. [4] hanno campionato nel parenchima renale sano valori di $1.68 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ mentre Fukuda [17] rappresentava valori di 1,50 e $1.53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in sede medio-renale utilizzando fattori b compresi tra 317 e $932 \text{ s}/\text{mm}^2$. Nella nostra esperienza, a livello del parenchima renale sano dei pazienti volontari, in condizioni di normale idratazione, abbiamo registrato un valore medio di ADC di $2,35 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.; valori che si confermano se confrontati con le precedenti esperienze effettuate con magneti da 1,5 T [8, 11, 12].

I processi patologici alterano l'organizzazione strutturale di un parenchima sia per la presenza di processi necrotici e/o rigenerativi, sia per l'intervento di modificazioni a livello cellulare (infiammazione, tessuto cicatriziale, infiltrazione neoplastica). Tali fenomeni si ripercuotono indirettamente sull'ultrastruttura del compartimento intercellulare e quindi sul numero di molecole di acqua presenti nei tessuti a causa di variazioni di permeabilità, osmolarità o capacità di trasporto attivo trans-membrana. Questi aspetti modificano quindi la mobilità e/o la diffusività delle molecole di acqua, entrambe caratteristiche valutabili indirettamente attraverso studi di diffusione RM. Questi principi sono alla base delle sperimentazioni fin qui effettuate sulla patologia renale. Namimoto et al. [7] hanno registrato valori di ADC significativamente inferiori nell'insufficienza renale cronica, tanto a livello corticale quanto a livello della midollare, rispetto ad analoghi valori del parenchima sano. Secondo le loro rilevazioni, anche in caso di stenosi dell'arteria renale si pre-

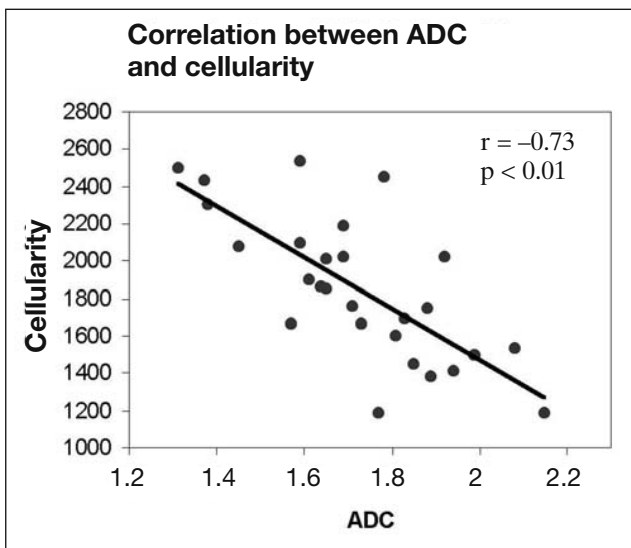


Fig. 7 Correlation between apparent diffusion coefficient and cellularity.

Fig. 7 Correlazione ADC-cellularità.

patient with xanthogranulomatous pyelonephritis. Herneth et al. [18] assessed pathological conditions such as pyelonephritis, acute kidney failure, chronic kidney failure and ureteral obstruction and recorded lower mean ADC values in patients with kidney disease than in healthy volunteers. The value of $1.72 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ obtained in our study in neoplastic tissue confirms a significantly lower ADC value compared with that of the healthy renal parenchyma (Fig. 6) [8, 11, 12].

Restriction to the molecular diffusion of water in neoplastic tissues can be related both to the greater cellular density in the tissues, generated by the high index of neoplastic replication with a consequent reduction in the width of intercellular spaces, and to the ultrastructural alteration of kidney tissue. Reduction in the consistency of movement of water molecules in the three axes in space, with a consequent reduction in MRI signal, is therefore probably due to the anarchic organisation and growth of neoplastic cells, which are not arranged in the typical pattern of vascular–tubular septa oriented radially in a corticomedullary direction.

As the results have already shown, analysis did not reveal a statistically significant difference in the mean ADC value of the individual histological variants of renal carcinoma, such that the different histological types of renal carcinoma cannot be distinguished on the basis of their ADC values. The diffusibility of water in renal parenchyma, which is quantified by the ADC value, can, however, be useful in classifying renal masses on the basis of their relative cellular density, since the mean ADC value is indirectly proportional to the cellularity of the renal lesion, with a Pearson's correlation coefficient of -0.73 (Fig. 7).

sentavano valori di ADC della corticale renale significativamente più bassi rispetto al rene normale. Toyoshima et al. [4] hanno evidenziato che i valori medi di ADC del parenchima renale nei reni con idronefrosi e non funzionanti erano molto più bassi rispetto a quelli valutati nei reni con idronefrosi e normalmente funzionanti. Chan et al. [5] hanno invece valutato come la diffusione possa differenziare tra loro condizioni renali patologiche, quali l'idronefrosi e la pionefrosi, riscontrando valori di ADC molto più elevati per la prima ($2,98 \pm 0,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) rispetto alla seconda condizione ($0,64 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Verswijvel et al. [6] hanno riportato valori di ADC più bassi di quelli del parenchima renale sano in tre pazienti con pielonefrite acuta, in un caso di ascesso da piogeni e in un paziente con pielonefrite xantogranulomatosa. Harriet et al. [18] hanno valutato condizioni patologiche quali pielonefriti, insufficienza renale acuta, cronica e ostruzione ureterale, riscontrando valori di ADC medio minori nei pazienti affetti da patologie renali rispetto ai pazienti volontari sani. Il valore di $1,72 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ottenuto in questo studio nel tessuto neoplastico, conferma una differenza significativamente inferiore al valore di ADC del parenchima renale sano (Fig. 6) [8, 11, 12].

Un valore di restrizione alla diffusione molecolare dell'acqua nei tessuti neoplastici può essere correlato tanto alla maggiore densità cellulare tissutale, generata dall'elevato indice di replicazione neoplastica con conseguente riduzione dell'ampiezza degli spazi intercellulari, quanto alla reale alterazione ultrastrutturale del tessuto renale. La riduzione della coerenza di movimento delle molecole di acqua nei tre assi dello spazio, con conseguente riduzione del segnale RM sarebbe quindi dovuta all'anarchia di organizzazione ed accrescimento delle cellule neoplastiche, non organizzate nella tipica morfologia a setti vasculo-tubulari orientati radialmente in senso cortico-midollare.

Come già dimostrato nei risultati, l'analisi non ha documentato differenze statisticamente significative del valore medio di ADC tra le singole varianti istologiche neoplastiche di adenocarcinoma considerate, per cui non è possibile distinguere i differenti istotipi neoplastici del carcinoma renale sulla base del valore di ADC. La diffusibilità delle molecole d'acqua nel parenchima renale, quantificata attraverso il valore di ADC, può invece rappresentare un utile dato nella classificazione delle masse renali sulla base della relativa densità cellulare, poiché il valore medio di ADC risulta essere indirettamente proporzionale alla cellularity della lesione renale con un coefficiente di correlazione lineare di Pearson pari a $-0,73$ (Fig. 7).

Il numero esiguo di pazienti incluso nello studio non identifica un criterio comune per tutti gli istotipi neoplastici del rene, per cui sono stati analizzati solamente i dati relativi alle differenti varianti di carcinoma a cellule renali. Limite fondamentale della nostra esperienza è relativo al fatto che la ROI sulla quale è stato calcolato l'ADC non

Because of the limited number of patients included in our study, a common criterion for all neoplastic histological types of kidney could not be identified, thus only data regarding the variants of renal cell carcinoma were analysed. A major limitation of our study regards the fact that the ROI used to calculate the ADC did not precisely correspond to the tissue sample analysed by the pathologist for calculating cellularity. Even though mean ADC values from several ROIs for lesions with a diameter >3 cm and a statistically significant correlation was found between mean ADC and cellularity, the overall analysis may have been invalidated by an over- or underestimation of the values reported. In addition, although macroscopic colliquative and necrotic areas were excluded when selecting the ROIs to apply to lesions >3 cm, the mean ADC value may have been influenced by microscopic degenerations, which were not visible in MRI morphological sequences. It therefore cannot be ruled out that enrolling a greater number of renal tumours of limited size in the case series would not have led to a variation in the findings.

Nonetheless, the use of DWI sequences in a single breath-hold and with the technical parameters described above could prove to be a noninvasive, effective and repeatable technique for identifying neoplastic renal lesions in the case of doubt at morphological imaging, which would not significantly change the standard acquisition times of the MRI diagnostic examination. Transfer of this technique to clinical practice, for morphological assessment of expansile renal lesions, could define a new and more accurate method of analysis. Routine application of the technique in diagnostic practice could provide the necessary data for its validation in characterising parenchymal neoplastic lesions.

Conclusions

On the basis of this preliminary experience, diffusion-weighted sequences have proved to be a reliable and repeatable technique for differentiating healthy renal parenchyma from neoplastic tissue. DW-MRI with high-field scanners, while still within the examination times of a normal morphological diagnostic examination, appears to be useful in distinguishing neoplastic lesions from the healthy kidney. MRI diffusion is, in fact, an indirect index of the changes in intercellular spaces, intercellular junctions and quantity of water contained in tissues and can become a useful noninvasive instrument for characterising neoplastic kidney lesions. Larger patient populations, with a greater number of small-sized lesions, are required for consistent validation of the technique.

corrisponde precisamente al campione di tessuto analizzato dall'anatomo-patologo per il calcolo della cellularità. Nonostante siano stati ottenuti valori medi di ADC da più regioni di interesse per le neoplasie di diametro >3 cm e sia stata riscontrata una concordanza statisticamente significativa tra ADC e cellularità media, l'analisi complessiva potrebbe essere inficiata da una sovra o sottostima dei valori riportati. Inoltre, benché siano state escluse le aree necrotiche e colliquative macroscopiche nella selezione delle ROI da applicare nelle lesioni >3 cm, il valore medio di ADC potrebbe essere stato condizionato da degenerazioni microscopiche non visibili nelle sequenze morfologiche di risonanza magnetica. Non è possibile quindi escludere che l'arruolamento nella casistica di un maggior numero di neoplasie renali di dimensioni contenute non avrebbe portato ad una qualche variazione dei risultati.

L'utilizzo della sequenza di diffusione RM in singola apnea respiratoria e con i parametri tecnici da noi descritti potrebbe comunque rappresentare nel futuro uno strumento non invasivo, efficace e ripetibile per l'identificazione della patologia neoplastica renale nei casi dubbi alla valutazione morfologica e senza modificare sensibilmente i tempi standard di acquisizione dell'esame diagnostico di risonanza magnetica. L'estensione dell'utilizzo di questa tecnica in ambito clinico, nella fase di valutazione morfologica delle lesioni espansive renali, potrebbe definire un nuovo e più accurato metodo di valutazione. L'auspicabile applicazione routinaria della tecnica nella pratica diagnostica potrebbe infine fornire i dati necessari alla validazione di questo nuovo espediente tecnologico nella caratterizzazione delle neoplasie parenchimali.

Conclusioni

Sulla base di questa esperienza preliminare, le sequenze pesate in diffusione si sono dimostrate uno strumento affidabile e riproducibile per differenziare il parenchima renale sano dal tessuto neoplastico. La diffusione RM con sistemi ad alto campo, pur rimanendo nei tempi di esecuzione di un normale esame diagnostico morfologico, appare utile nella distinzione delle neoplasie dal rene sano. La diffusione RM rappresenta infatti un indice indiretto della modificazione degli spazi intercellulari, delle giunzioni intercellulari e della quantità di acqua contenuta nei tessuti e può divenire uno strumento utile e non invasivo per la caratterizzazione delle lesioni neoplastiche del rene. Casistiche più ampie, con un maggior numero di lesioni di piccole dimensioni sono necessarie per una coerente validazione della metodica.

References/Bibliografia

1. American Cancer Society (2006) *Cancer Facts & Figures 2007*. American Cancer Society, Atlanta
2. Parker GJM (2004) Analysis of MR diffusion weighted images. *Br J Radiol* 77:176–185
3. Leuthardt EC, Wippod FJ, Oswood MC, Rich KM (2002) Diffusion weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurology* 58:295–402
4. Toyoshima S, Noguchi K, Seto H et al (2000) Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion-weighted MR imaging. Relationship between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiol* 41:642–646
5. Chan JH, Tsui EY, Luk SH et al (2001) MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging* 25:110–113
6. Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G et al (2002) Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JBR-BTR* 85:100–103
7. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K et al (1999) Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echoplanar imaging. *J Magn Reson Imaging* 9:832–837
8. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH et al (2005) Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 235:911–917
9. Squillaci E, Manenti G, Cova M et al (2004) Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res* 24:4175–4179
10. Yamashita Y, Tang Y, Mutsumasa T (1998) Ultrafast MR imaging of the abdomen: echo planar imaging and diffusion weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 8:367–374
11. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M et al (1996) Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 14:1113–1116
12. Cova M, Squillaci E, Stacul F et al (2004) Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol* 77:851–857
13. Squillaci E, Manenti G, Di Stefano F et al (2004) Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. *J Exp Clin Cancer Res* 23:39–45
14. Muller MF, Prasad PV, Siewert B et al (1994) Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 190:475–478
15. Muller MF, Prasad PV, Bimmler D et al (1994) Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology* 193:711–715
16. Siegel CL, Aisen AM, Ellis JH et al (1995) Feasibility of MR diffusion studies in kidney. *J Magn Reson Imaging* 5:617–620
17. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K et al (2000) Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging* 11:156–160
18. Herneth AM, Guccione S, Bednarski M (2003) Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol* 45:208–213