

MULTIPARAMETRICKÉ ZOBRAZENÍ NÁDORŮ NA 3T MAGNETICKÉ REZONANCI

MULTI-PARAMETRIC IMAGING OF TUMORS USING 3T MAGNETIC RESONANCE

přehledový článek

**Radek Tupý
Jiří Ferda**

Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

Přijato: 15. 11. 2017.

Korespondenční adresa:

MUDr. Ing. Radek Tupý
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: tupyr@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR 00669806 Fakultní nemocnice v Plzni a projektem výzkumu Univerzity Karlovy – PROGRES q39.

Hlavní stanovisko práce

Multiparametrické zobrazení pomocí 3T magnetické rezonance se v onkologii uplatní v primární i diferenciální diagnostice tumorů, v odhadu jejich biologické povahy a v predikci i sledování léčebné odpovědi.

SOUHRN

Tupý R, Ferda J. Multiparametrické zobrazení nádorů na 3T magnetické rezonanci

Multiparametrické zobrazení pomocí 3T magnetické rezonance dovoluje lépe pochopit mechanismy změny struktury, mikrostruktury, látkové výměny i perfuze tkání v souvislosti s vývojem nádorového onemocnění. Kombinací morfologického zobrazení s analýzou farmakokinetiky, difúzně váženým zobrazením a spektroskopií lze blíže specifikovat tkáně a přispět tak k diferenciální diagnóze nádorů, odhadnutí jejich biologického chování i předpovědi odpovědi na terapii, případně odpověď i posoudit.

Klíčová slova: magnetická rezonance, multiparametrické zobrazení, perfuze, mikrostruktura, farmakokinetika.

Major statement

Multi-parametric imaging using 3T magnetic resonance in oncology allows to specify primary and differential diagnosis of tumours, to estimate their behaviour, to predict and follow treatment response.

SUMMARY

Tupý R, Ferda J. Multi-parametric imaging of tumors using 3T magnetic resonance

Multi-parametric imaging using 3T magnetic resonance enables to improve knowledge about mechanisms of the structural, microstructural, metabolic and perfusion changes under conditions of oncogenesis. Such as combination of morphological imaging with an analysis of pharmacokinetics, diffusion weighted imaging and spectroscopy allows to specify tissues in detail and to support to differential diagnosis of tumours, to estimate their behaviour, and to estimate the prognosis of therapy response or to assess it.

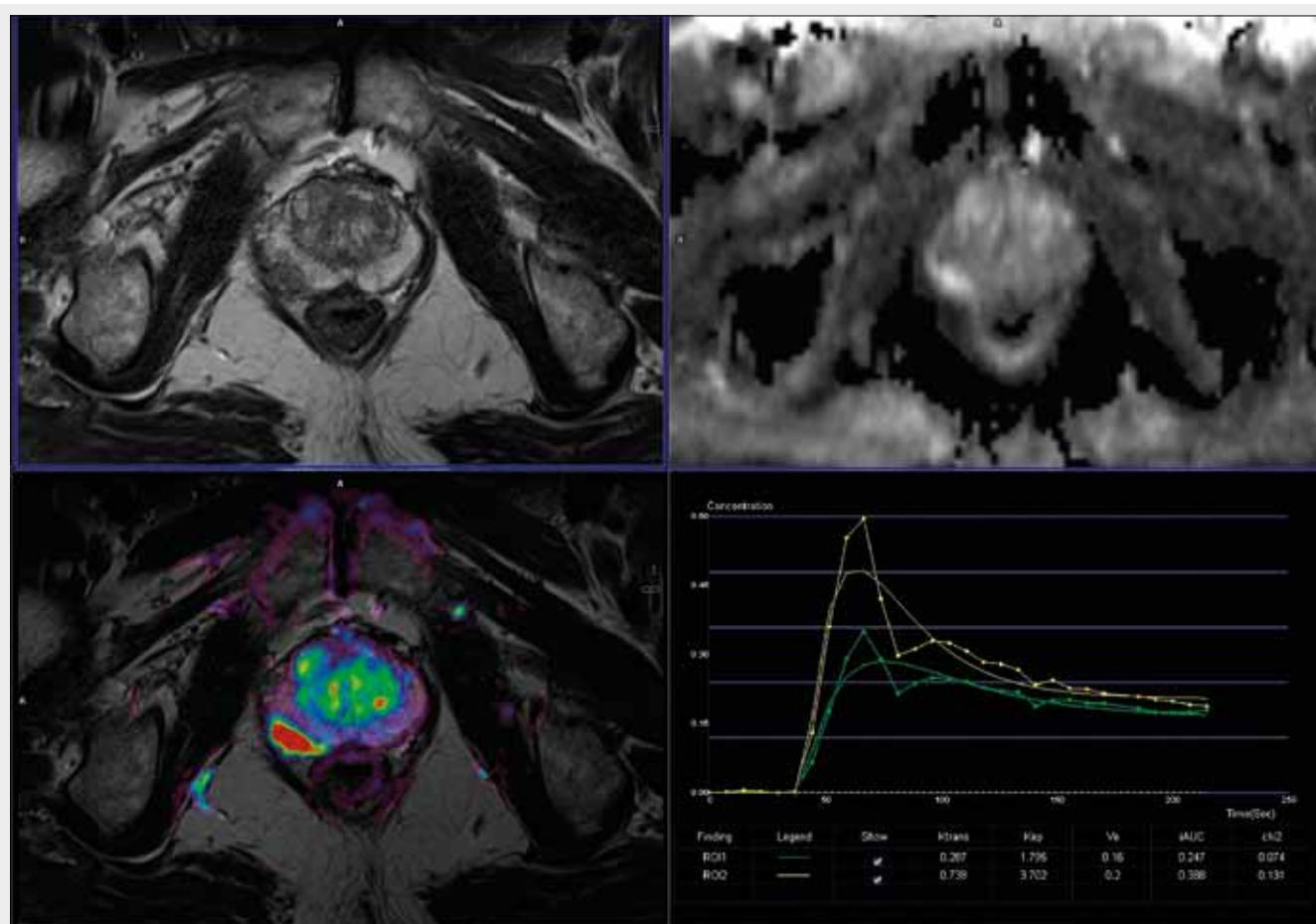
Key words: magnetic resonance imaging, multi-parametric imaging, perfusion, microstructure, pharmacokinetics.

ÚVOD

Zobrazování pomocí magnetické rezonance je z fyzikální podstaty absorpčně-emisní metoda a právě kombinace absorpce a emise a možnost ovlivnění těchto obou parametrů, navíc do jisté míry selektivního, činí z magnetické rezonance metodu s potenciálem ke sledování nejširšího pole vlastností *in vivo* vyšetřovaných tkání ze všech zobrazovacích metod vůbec. Řada principů zobrazení, eventuálně vyšetření (proto-

že ne vždy je výsledkem pouze obrazová informace) magnetickou rezonancí je známa i několik desítek let. Do klinické praxe však mohly být tyto principy přeneseny a zde rutinně využity až s dostatečným rozvojem přístrojové a také výpočetní techniky ve třetím tisíciletí.

V současnosti se názvem multiparametrické zobrazení magnetickou rezonancí označuje vyšetření, jehož součástí



▲ Obr. 1A



Obr. 1. **Multiparametrické zobrazení karcinomu prostaty v periferní zóně vpravo.** A – porovnání TSE T2, difuzního zobrazení (mapy vypočtených hodnot b), farmakokinetické mapy iAUC a křivky syčení nádoru (žlutě) a adenomyotózní přestavby (zeleně) – zleva nahoře směrem dolů vpravo; B – porovnání tkáně v jednotlivých měřeních s hodnotami $b = 50$, $b = 400$, $b = 800$ a ADC (zleva nahoře směrem dolů vpravo)

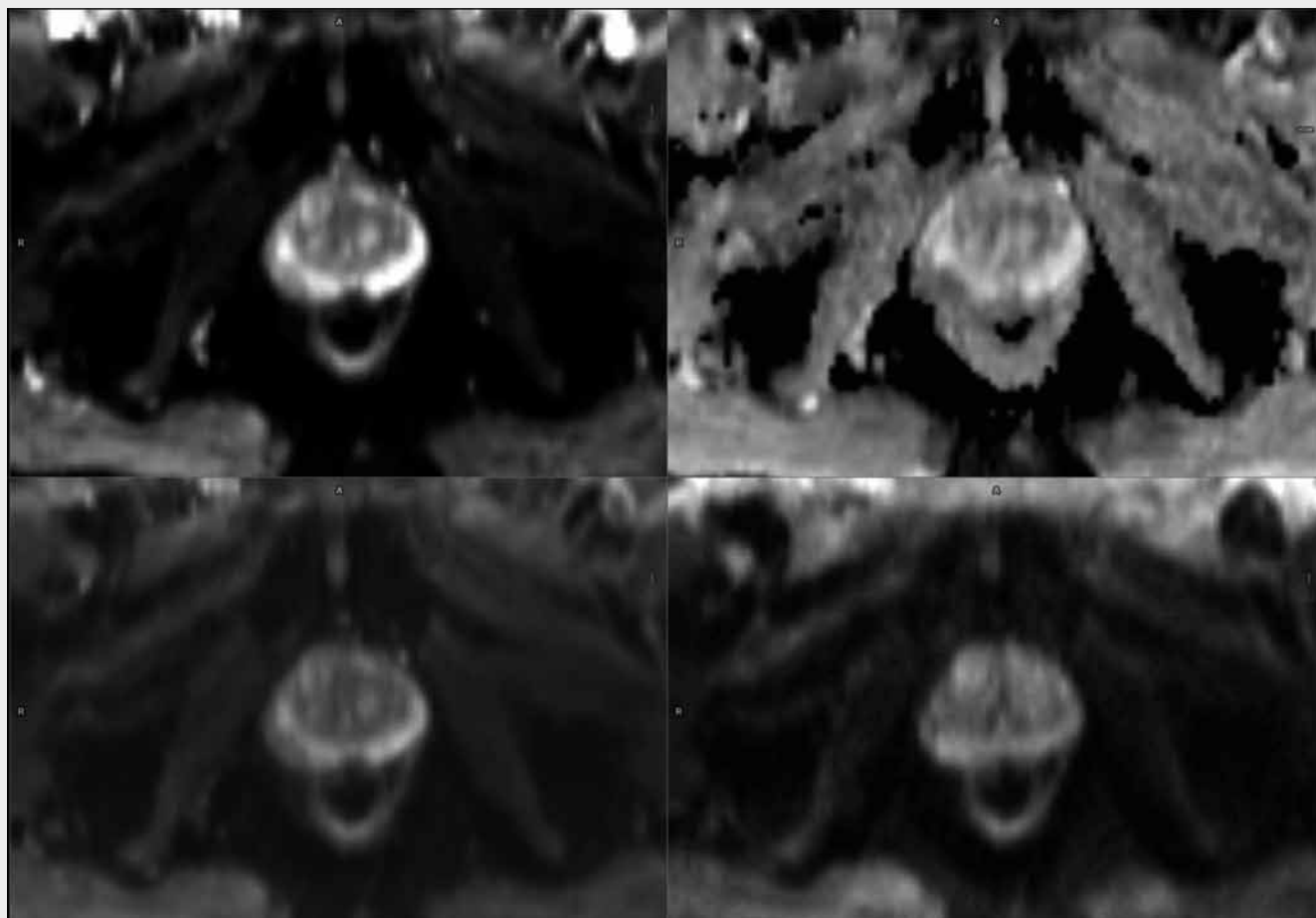
Fig. 1. **Multi-parametric imaging of the prostate carcinoma in peripheral zone.** A – comparison of TSE T2, diffusion weighted imaging (maps of calculated b values), pharmacokinetics analysis (map of iAUC) and enhancement curves of tumorous tissue (yellow) and adenomyomatous hyperplasia (green) – from top left to low right; B – comparison of tissues in particular measurements with b values of 50, 400 and 800 and ADC map – from top left to low right

je morfologické zobrazení (T2-, T1-vážené zobrazení, eventuálně po podání kontrastní látky, s potlačením signálu vody, nebo tuku apod.), difúzně vážené zobrazení, dynamická postkontrastní studie a vodíková spektroskopie. Uvedené metody charakterizují různé vlastnosti tkání, vzájemně se doplňují a tvoří mozaiku, která jako celek přináší komplexní informaci o povaze vyšetřované tkáně. Zvláště v onkologické problematice je tato komplexnost informace zásadní, neboť umožňuje, kromě nalezení tumoru, stanovení jeho lokální pokročilosti a topografickoanatomických vztahů, také nepřímou posoudit biologické vlastnosti tumorózní tkáně (1) a u nehomogenních tumorů zvolit nejvhodnější místo pro odběr biopsie (2). Dalším velkým přínosem je možnost sledování časné odpovědi na moderní protinádorovou léčbu (3–6), která cílí na nádorové buňky mnoha způsoby (antiangiogenní terapie, hormonální terapie, imunoterapie), a saturovat tak potřeby rychle se rozvíjející onkoterapie. Je nutné podotknout, že v této oblasti kromě multiparametrického vyšetření magnetickou rezonancí hrají významnou roli také metody nukleární medicíny – a to ve formě hybridního zobrazování.

MORFOLOGICKÉ ZOBRAZENÍ

Detailní makroskopické morfologické zobrazení přináší stále základní a nosnou informaci. Je využitý nejen jeho vlastní diagnostický přínos, ale slouží i jako navigační nástroj při hodnocení dalších submodalit multiparametrického vyšetření magnetickou rezonancí, které nejsou morfologicky tak přesné. V tomto směru se s výhodou užívá fúze přesného morfologického zobrazení s barevnou mapou informující o distribuci hodnoty některého sledovaného parametru, např. s mapou aparentního difúzního koeficientu, mapou koncentrace metabolitů nebo veličin popisujících přesuny cirkulujících tekutin.

Požadavky na morfologické zobrazení jsou tedy co nejvyšší možné prostorové rozlišení zobrazení a tkáňový kontrast. Oba tyto parametry již z fyzikálního principu primárně závisí na magnetické indukci, tedy na „síle“ magnetického pole. Čím větší je magnetická indukce přístroje, tím větší je naměřený signál ve stejně velkém objemu tkáně za stejně dlouhý čas. Z výše uvedeného vyplývá, že kvalita výsledného obrazu



▲ Obr. 1B

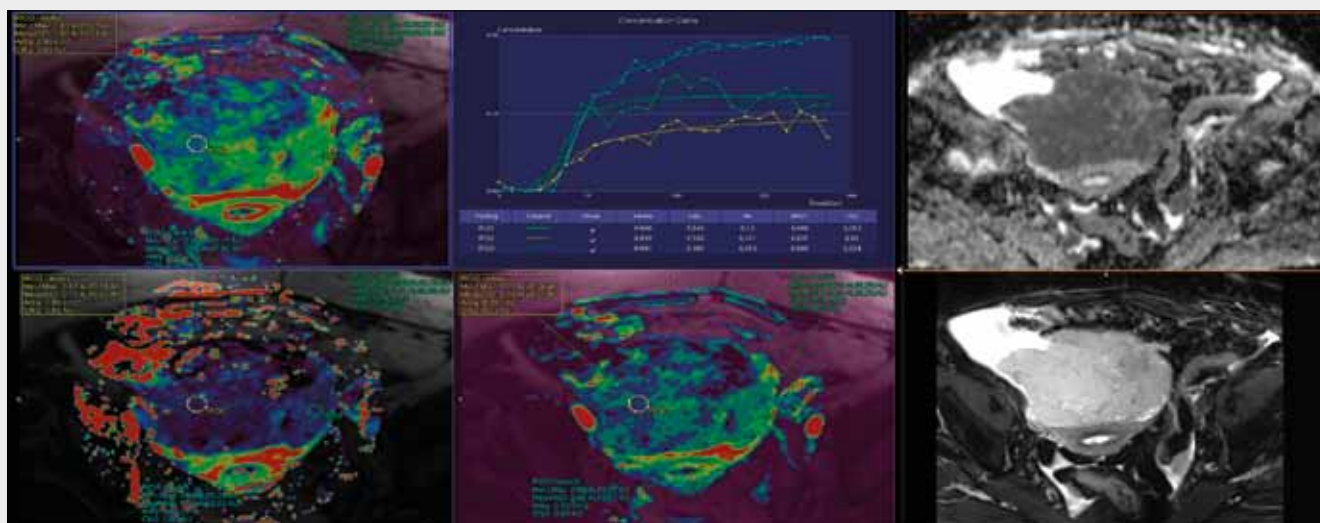
pořízeného magnetickou rezonancí je tedy vždy kompromisem času potřebného k jeho získání. Vyšší magnetická indukce přístroje skýtá větší manévrovací prostor mezi volbou detailnějšího zobrazení nebo zrychlením vyšetření.

Základní morfologickou sekvencí zůstávají T2-vážené obrazy, které podávají hlavní informaci o obsahu molekul vody ve tkáních. Umožňují spolehlivě rozlišit solidní a cystické tumory i podíl těchto složek u solidně cystických útvarů. T2 sekvence jsou v případě tumorů rekta, prostaty a děložního cervixu hlavním nástrojem lokálního stagingu (2). T1 nativní sekvence přináší informaci o obsahu tuku a derivátů hemoglobinu v tkáních (prokrvácené tumory, stav po biopsii). Statické postkontrastní T1-vážené sekvence s potlačením signálu tuku mohou v některých případech upřesnit lokální staging tumoru. U nádorů prsu a mozku je postkontrastní T1-vážené zobrazení suverénně morfologicky nejvýtečnější.

MULTIPARAMETRICKÉ ZOBRAZENÍ

Multiparametrické zobrazení je u magnetické rezonance umožněno díky mnohotvárnosti jednotlivých zobrazovacích, ale i analytických sekvencí a také díky možnostem vytvářet dalším zpracováním obrazů parametrická zobrazení pro hodnocení kvalitativního i kvantitativního charakteru. Informace z čistě morfologického hodnocení z obrazů s vysokým prostorovým nebo kontrastním rozlišením jsou

kombinovány s informacemi o mikrostruktuře tkáně, dále o charakteru prokrvení tkání, charakteru výměny látek mezi intravaskulárním extracelulárním prostorem a extracelulárním extravaskulárním prostorem. Výměna molekul (kontrastní látky) ukazuje na přítomnost neovaskularizace, ukazuje také na rozsah extracelulárního prostoru, přítomnosti extracelulární matrix a v neposlední řadě také na charakter perfuze v tkáni. Jelikož hnacím mechanismem vývoje nádorového onemocnění je přítomnost hypoxie a na ní závislé neoangiogeneze, rychlosti růstu nádoru, vzniku hypoxické rezistence na terapii, jsou informace o perfuzi v nádorové tkáni důležité i pro pochopení charakteru struktury uvnitř nádoru a odhadnutí způsobu jeho reakce na terapii. Kromě jiného výměna látek dovoluje i zčásti odhadnout průnik chemoterapeutik do tkáně a předpovědět jejich efektivitu (7, 8). Kromě výměny látek jsou důležitá i pozorování mikrostruktury tkání při diferenciální diagnostice a také při posuzování odpovědi na protinádorovou léčbu. V nádorové tkáni také dochází ke změně metabolismu, v souvislosti s rychlou obnovou buněčných membrán, tvorbou nových molekul, ale také z důvodu zvýšení úlohy laktátu jako metabolického energetického substrátu v hypoxickém prostředí. Multiparametrické zobrazení proto dovoluje pochopit více mechanismy změny morfologie, perfuze, ale i látkové přeměny při onkogenezi a vývoji nádorového onemocnění, jak přirozené evoluce, tak i v ohledech tlaku selekce vyvolaného protinádorovou léčbou.



▲ Obr. 2

Obr. 2. Multiparametrické zobrazení psamomatózního karcinomu ovaria, porovnání T2 BLADE FS (vpravo dole), ADC mapy (vpravo nahoře) farmakokinetické analýzy (mapa iAUC uprostřed dole, mapa K^{trans} vlevo nahoře, mapa extracelulárního objemu vlevo dole) a křivek syčení nádorové tkáně. Nález ukazuje, že nádor je málo vaskularizovaný, ale vysoce buněčný.

Fig. 2. Multi-parametric imaging of the psammomatous ovarian carcinoma, comparison of T2 BLADE FS (right bottom), ADC map (right top), pharmacokinetics analysis (maps of iAUC middle bottom, K^{trans} left top, extracellular volume left bottom) and enhancement curves of tumorous tissue. Findings showed the low-vascularized, high cellular tumorous tissue.

DIFUZNĚ VÁŽENÉ ZOBRAZENÍ

I když je rozlišení difuzně váženého zobrazení „makroskopické“, protože velikost hrany voxelu se pohybuje okolo 1–2 mm, umožňuje nepřímo charakterizovat vyšetřovanou tkáň v úrovni její mikrostruktury. Na hodnotě difuzivity, neboli velikosti volného tepelného pohybu molekul, která je měřena pomocí magnetické rezonance, se v největší míře podílí pohyb molekul vody v extracelulárním tkáňovém prostoru. Volnost pohybu molekul v extracelulárním prostoru je největší měrou omezoována buněčnými membránami. Pro tumorózní tkáň obecně platí, že větší buněčnost tumoru odpovídá většímu omezení volného pohybu molekul vody, tedy menší naměřené hodnotě aparentního difuzního koeficientu (ADC).

Z mnoha studií je navíc zřejmá pozitivní korelace mezi histologicky stanoveným gradem tumoru a restrikcí difuze, tedy negativní korelace grade tumoru a hodnoty ADC (9–11). Difuzně vážené zobrazení v primární diagnostice významně přispívá k nalezení tumorů drobných rozměrů, zvyšuje senzitivitu i specifitu v detekci uzlinových metastáz a hraje i významnou diferenciálně diagnostickou úlohu, zvláště u tumorů mozku (9, 12, 13). Hodnota difuzivity se ukazuje rovněž jako významný parametr ve sledování odpovědi nádorové tkáně na terapii (4, 6).

Podle účinku terapie dochází buď k destrukci buněčných struktur a zvyšování ADC, nebo na počátku protinádorové terapie, v období, kdy jsou léčbou porušeny buněčné funkce, ale dosud nedošlo k desintegraci buněčných membrán, vede intracelulární edém naopak k dalšímu poklesu hodnoty ADC. Zvyšující se restrikce difuze na počátku terapie tedy nemusejí nutně znamenat selhání terapie, ale pravý opak.

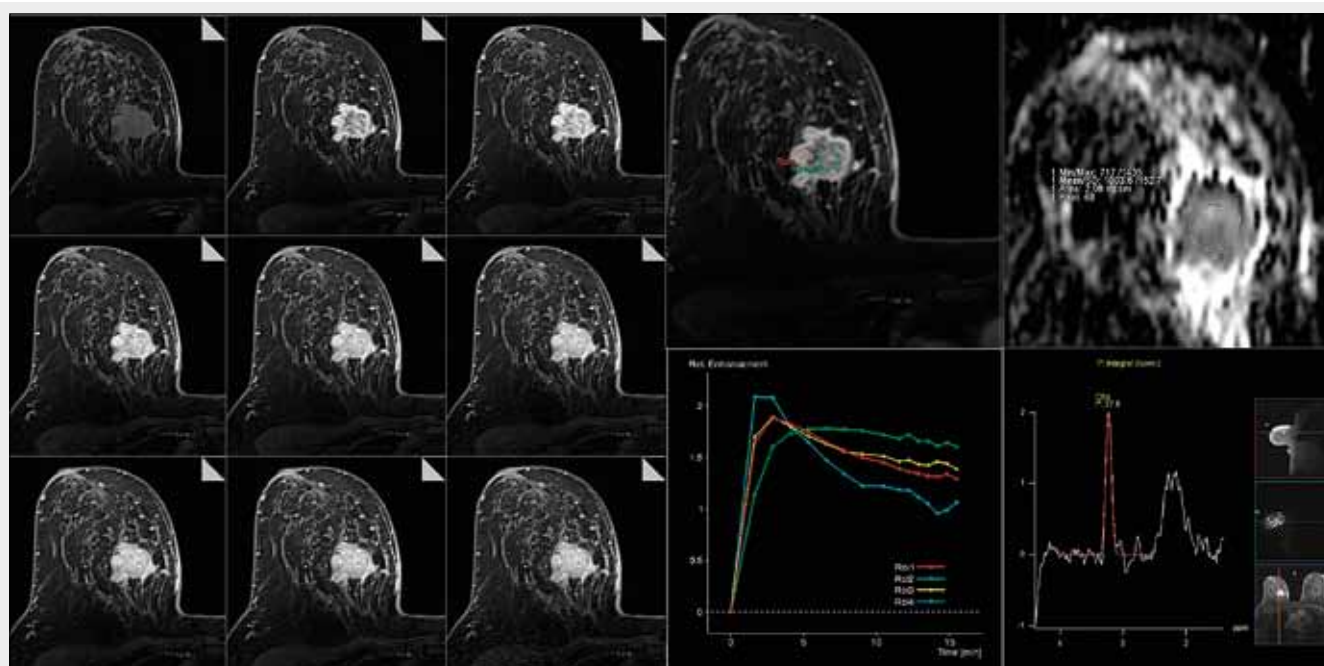
V tkáních s vysoce směrově orientovanými strukturami, jako je např. bílá hmota mozková, je přínosná nejen informace o velikosti úhrnné difuze, ale také její preferenční směr. Získaná data mohou být využita k rekonstrukci a vizualizaci traktů

v bílé hmotě mozkové pro potřeby diagnostické a k plánování neurochirurgického výkonu. Rozdílná difuzivita v různých směrech tkáně vyjádřená skalární veličinou tzv. frakční anizotropie (FA) koreluje svou velikostí s mírou směrového uspořádání tkáně a u mozkových tumorů může být přínosná k detekci infiltrativního růstu glioblastomů (9). Zajímavou vlastností je nárůst hodnoty frakční anizotropie v ložiscích karcinomu prostaty oproti tumorem nepostižené tkáni (14).

Přínos difuzně váženého zobrazení v onkologické diagnostice je tedy zcela zásadní. Má však svá technická specifika. Způsob načítání dat difuzně váženého zobrazení vede k jeho výrazné senzitivě na tkáni podmíněné nehomogenitě magnetického pole. Dochází tak k deformacím obrazu, tzv. distorzím, které narůstají s použitím přístrojů s vyšší magnetickou indukcí. U orgánů a tkání, které jsou pravidelně strukturované, lze příslušné oblasti na morfologicky přesném zobrazení a deformovaném difuzně váženém zobrazení vzájemně spárovat. U orgánů, které mají nepravidelně utvářenou strukturu (např. prsní tkáň) nebo je kladen důraz na přesné anatomické poměry (plánovací vyšetření pro neurochirurgický výkon s využitím neuronavigace), přináší nemožnost spárovat odpovídající oblasti na dvou odlišných zobrazeních diagnostické obtíže. Technickým řešením tohoto problému je segmentované echoplanární zobrazení, například sekvencí RESOLVE (Siemens HealthCare) (15).

DYNAMICKÁ POSTKONTRASTNÍ STUDIE

Záznam časového vývoje signálních charakteristik tkáně po podání bolusu extracelulární kontrastní látky je další metodou, která i při makroskopickém rozlišení zobrazení přináší nepřímo informace o mikrostruktuře tkáně a některých



▲ Obr. 3

Obr. 3. **Multiparametrické zobrazení triple negativního duktálního invazivního karcinomu prsu, vlevo dynamické zobrazení po podání kontrastní látky, vlevo v horní řadě místa oblasti zájmu pro dynamickou analýzu syčení a mapa ADC, v dolní řadě křivky syčení v nádorové tkáni a zcela vpravo dole spektroskopický obraz. Jde o typický obraz vysoce vaskularizované tkáně maligního nádoru s rychlým vymýváním, vysokou úrovní celularizace vyjádřenou restrikcí difuze, ale také s vysokým podílem cholinu v tkáni při vysoké proliferaci nádoru s výstavbou fosfolipidů.**

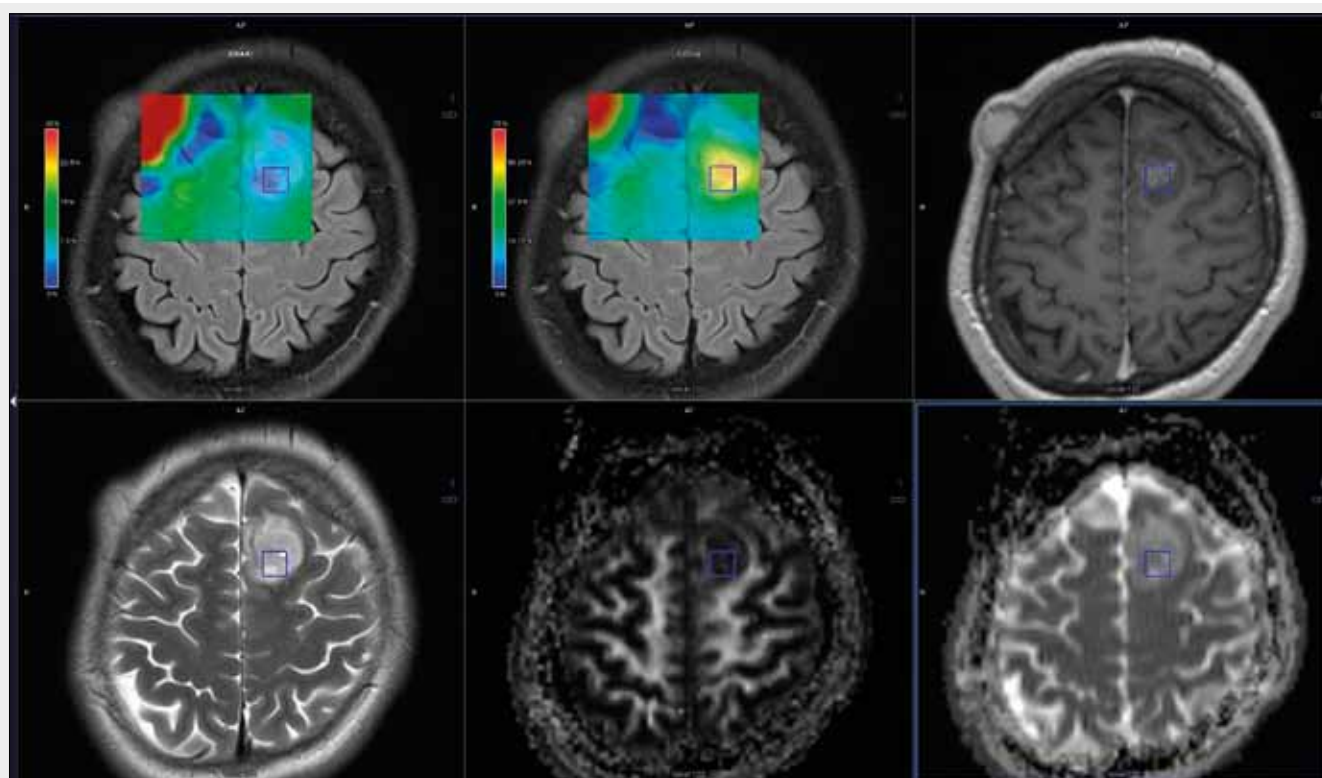
Fig. 3. **Multi-parametric imaging of the triple negative ductal invasive breast carcinoma, the dynamic data acquisition after application of gadolinium based contrast material, on the left in upper row regions of interest to evaluate pharmacokinetics, and diffusion weighted imaging – ADC map, left lower row enhancement curves, the spectroscopy in the left lower corner. Findings showed highly vascularized tumorous tissue with the rapid wash-out, the restriction of diffusion related to highly cellular tissue, and the markedly elevated choline peak showing the increased proliferation activity with phospholipids building.**

funkčních vlastnostech. Požadavky na toto vyšetření jsou kromě dostatečného prostorového rozlišení a tkáňového kontrastu také časové rozlišení. V současnosti používané T1-vážené gradientní sekvence poskytují časové rozlišení mezi 4 až 6 sekundami.

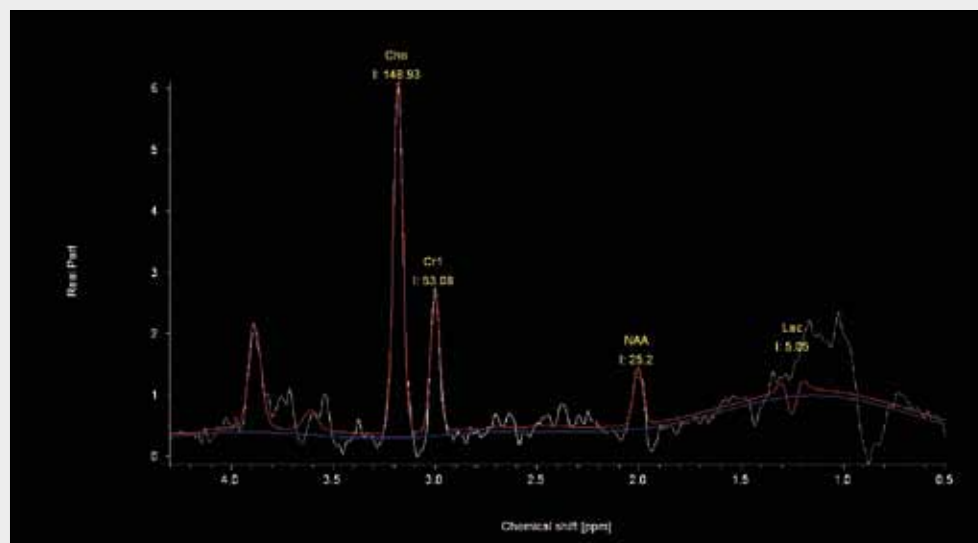
Přesuny cirkulujících tekutin v tkáni závisí na řadě vzájemně provázaných dějů. Primárně je to přísun krve do tkáně, tedy přítok tepenným řečištěm a průtok kapilárami, dalším důležitým parametrem je výměna tekutiny mezi intravaskulárním extracelulárním a extravaskulárním extracelulárním prostorem (tj. mezi krevní plazmou a tkáňovým mokem) závisící na permeabilitě cévní stěny, objemu extravaskulárního extracelulárního prostoru a jeho mikrostruktury (stroma). Základním a nejjednodušším vyjádřením dynamického děje je vizualizace průběhu křivky syčení, buď jako relativní hodnoty, nebo s využitím matematických modelů ve formě kalkulované koncentrace podané kontrastní látky (nutným předpokladem je specifikace kontrastní látky, zvláště s ohledem na velikost molekuly). Strmost nárůstu koncentrace kontrastní látky informuje o stavu vaskularizace tkáně. Tato vlastnost je napříč různými druhy tumorů a jejich gradingu výrazně variabilní, proto v primární diagnostice má spíše doplňkovou funkci, hodí se však pro srovnávací vyšetření před léčbou a po ní.

Kromě pouhého vizuálního hodnocení je možné použít ke snazšímu srovnání semikvantitativní parametry: integrál plochy pod iniciační částí křivky syčení (initial area under cur-

ve – iAUC), čas do dosažení maxima (time to peak – TTP). S aplikací farmakokinetických modelů (nejčastěji Toftsův dvoukompartmentový model) jsou kalkulovány parametry (16): přenosová rychlostní konstanta z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního extracelulárního prostoru (transfer constant – K^{trans}), objem extravaskulárního extracelulárního prostoru (extravascular extracellular volume fraction – V_e), přenosová konstanta z extravaskulárního extracelulárního prostoru zpět do vaskulárního extracelulárního prostoru – K_{ep}), případně s využitím druhé generace modelů parametry další. Obecně platí, že maligní, vysoce buněčné tumory vykazují strmý nárůst křivky syčení (tedy i vysokou hodnotu iAUC) následovaný různě rychlým vymýváním kontrastní látky a zvýšenou hodnotou K^{trans} . Méně buněčné tumory s tvorbou stromatu, benigní tkáně a zvláště vazivová tkáň nahrazující tumory při terapii vykazují pozvolna narůstající křivku syčení a menší hodnoty K^{trans} (3–5). Podle mechanismu účinku protinádorové terapie může být dobrá časná terapeutická odpověď doprovázena obdobně jako u restrikce difuze paradoxním nárůstem K^{trans} vlivem zmenšení extracelulárního prostoru při intracelulárním edému a zvýšenou permeabilitou cév při lokální zánětlivé reakci (radioterapie) (4). Velikost směny tekutiny vyjádřená hodnotou K^{trans} vykazuje dle studií pozitivní korelaci s účinkem onkoterapie. Specifickou problematikou je hodnocení parametrů perfuze a permeability v mozkové tkáni, kdy je nutné zohlednit neprostupnost neporušené hematoencefalické bariéry pro kontrastní látku (9).



▲ Obr. 4A



◀ Obr. 4B

Obr. 4. **Zvrat původně low-grade gliomu v high grade.** A – shora zprava dolů doleva: chemical shift imaging mapa N-acetylaspartátu, mapa cholinu, T1 s podáním k.l., T2, mapa frakční anizotropie difuze a aparentního difuzního koeficientu; B – spektrum. Nález ukazuje na restrikci difuze při zvýšené celularizaci, narušení organizace bílé hmoty v okolí nádoru, zvýšený podíl cholinu, ale i laktátu ve spektru, kdy jde o nález související se zvýšenou výstavbou a odbouráváním fosfolipidů a současně o hypoxii tkáně, kromě toho průnik kontrastní látky potvrzuje porušení hematoencefalické bariéry.

Fig. 4. **Upgrade of originally low-grade glioma into hi-grade one.** A – from top left to bottom right – chemical shift imaging – maps of N-acetylaspartate, choline, T1 image after gadolinium based contrast agent application, T2, map of fraction anisotropy of diffusion, map of apparent diffusion coefficient; B – spectrum. Findings showed restriction of diffusion due to the increased cellular density, impaired organisation of the white matter fibres around lesion, increased portion of choline and slightly also lactate within spectrum related to the increased turn-over of phospholipids and present hypoxia, the contrast enhancement confirmed disruption of the blood-brain barrier.

SPEKTROSKOPIE

Spektroskopie pomocí magnetické rezonance zůstává nadále jedinou metodou schopnou sledovat koncentraci některých metabolitů v tkáních *in vivo*, selektivně, neinvazivně a nede-

struktivně. Rutinně se v klinické praxi využívá vodíková spektroskopie, další prvky s lichým nukleonovým číslem ^{13}C , ^{31}P jsou experimentální.

Schopnost odlišení více metabolitů ve spektru roste s hodnotou magnetické indukce, neboť velikost magnetické induk-

ce je přímo úměrná šířce frekvenčního pásma, do kterého se naměřené spektrum rozprostře. Pro potřeby onkologické problematiky je hlavním sledovaným metabolitem cholin (Cho), na jehož signálu ve spektru na pozici 3,22 ppm (parts per milion) se podílí nejen samotný cholin, ale i směs sloučenin cholinu (fosfocholin, glycerofosfocholin a fosfatidylcholin). Koncentrace sloučenin cholinu v tkáni je ukazatelem zvýšeného membránového a fosfolipidového metabolismu a také vysoké celularity. Hodnota úhrnné koncentrace cholinu obecně pozitivně koreluje s gradingem tumorů (buněčnost, proliferace dediferenciace) (9, 17). U nehomogenních tumorů přináší spektroskopie možnost cílené biopsie. Cholin však není parametr specifický pouze pro tumory a k nárůstu jeho koncentrace dochází nejen v oblastech zvýšené buněčné proliferace, ale i destrukce.

V některých orgánech se při hodnocení s výhodou užívá poměr koncentrací cholinu a dalších metabolitů specifických pro danou tkáň. V mozku je to N-acetylaspartát (NAA) na pozici 2,02 ppm, který je neuronovým markerem a snížení jeho koncentrace odpovídá poškození neuronů, obdobou pro prostatickou tkáň je citrát (Ci) na pozici 2,6 ppm. Dalším sledovatelným metabolitem je laktát (Lac) na pozici 1,33 ppm, který je markerem anaerobní glykolýzy a společně s nízkou hodnotou ADC spolehlivě detekuje mozkovou ischemii. Zvýšený poměr Lac/Cho společně s nižšími hodnotami perfuzních parametrů zvyšuje senzitivitu i specifitu při odlišení

postradiační nekrózy mozku od rekurence glioblastomu (9). Informace spektrální analýzy mají v diagnostice tumorů obecně komplementární funkci a je nutné je důsledně korelovat s ostatními parametry.

ZÁVĚR

Metody magnetické rezonance díky svým možnostem a všeobecné dostupnosti během posledních dvou desetiletí získaly v oblasti onkologické diagnostiky zcela zásadní postavení. Podílejí se na primární diagnostice, kde posouvají záchyt maligních onemocnění do časných stadií, v některých indikacích zcela nahradily jiné dosud využívané metody, jsou nedílnou součástí plánování terapie např. tumorů pánevních orgánů a centrální nervové soustavy. Prokazují svůj potenciál v plnění požadavků na sledování účinků léčby vyvstávajících z rychle se rozvíjející onkologické terapie. Další velmi významný posun v onkologické diagnostice slibuje implementace zobrazování metabolické aktivity s použitím látek značených pomocí partikulí detekovatelných magnetickou rezonancí, eventuálně kombinace metod magnetické rezonance a nukleární medicíny. V budoucnu je pravděpodobný rozvoj zobrazení s využitím metod imunologických a genomických *in vivo* v souladu se záměry a požadavky personalizované medicíny.

LITERATURA

1. **Tempany CM, Jayender J, Kapur T, et al.** Multimodal imaging for improved diagnosis and treatment of cancers. *Cancer* 2015; 121(6): 817–827.
2. **Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, et al.** Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014; 192(3): 648–658.
3. **Kim JH, Kim CK, Park BK, Park SY, et al.** Dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 2012; 22(11): 2533–2539.
4. **Park JJ, Kim CK, Park SY, Simonetti AW, et al.** Assessment of early response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: value of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2014; 32(8): 993–1000.
5. **Intven M, Reerink O, Philippens ME.** Dynamic contrast enhanced MR imaging for rectal cancer response assessment after neo-adjuvant chemoradiation. *J Magn Reson Imaging* 2014. doi: 10.1002/jmri.24718 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25124320
6. **Birlik B, Obuz F, Elibol FD, et al.** Diffusion-weighted MRI and MR- volume-try--in the evaluation of tumor response after preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Magn Reson Imaging* 2015; 33(2): 201–212.
7. **Barwick TD, Taylor A, Rockall A.** Functional imaging to predict tumor response in locally advanced cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2013; 15(6): 549–558.
8. **Tong T, Sun Y, Gollub MJ, et al.** Dynamic contrast-enhanced MRI: Use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging* 2015. doi: 10.1002/jmri.24835 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25652254
9. **Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY.** Advanced MR imaging of gliomas: an update. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 970586. doi: 10.1155/2013/970586 [Epub 2013 Jun 4]. Review. PubMed PMID: 23862163
10. **Li L, Margolis DJ, Deng M, et al.** Correlation of gleason scores with magnetic resonance diffusion tensor imaging in peripheral zone prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2014. doi: 10.1002/jmri.24813. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25469909
11. **Cipolla V, Santucci D, Guerrieri D, et al.** Correlation between 3T apparent diffusion coefficient values and grading of invasive breast carcinoma. *Eur J Radiol* 2014; 83(12): 2144–2150.
12. **Wang S, Kim S, Chawla S, et al.** Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(3): 507–514.
13. **Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, et al.** The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging* 2014 29; 14: 20.
14. **Gürses B, Tasdelen N, Yencilek F, Kılıckesmez NO, et al.** Diagnostic utility of DTI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2011; 79(2): 172–176.
15. **Cohen-Adad J.** High-Resolution DWI in Brain and Spinal Cord with syngo RESOLVE. *Magnetom Flash* 2/2012; 16–23.
16. **Tofts PS.** Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1): 91–101.
17. **Battal B, Akgun V, Karaman B.** Value of 3T 1H-magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of benign and malignant breast tumors. *Acta Radiol* 2014; 55(4): 416–417.