

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΠΕΤΣΑΣ

**«Μελέτη με MRI μετακτινικών αλλοιώσεων στα οστά ασθενών
με μεταστατικούς ή πρωτοπαθείς όγκους
που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία»**

ΡΩΜΑΝΟΣ ΟΔΥΣΣΕΥΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ, 2013

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΠΕΤΣΑΣ

**«Μελέτη με MRI μετακτινικών αλλοιώσεων στα οστά ασθενών
με μεταστατικούς ή πρωτοπαθείς όγκους
που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία»**

ΡΩΜΑΝΟΣ ΟΔΥΣΣΕΥΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ, 2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Σολωμού Αικατερίνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής Πανεπιστημίου Πατρών, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
2. **Σιαμπλής Δημήτριος**, Καθηγητής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
3. **Καρδαμάκης Δημήτριος**, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής - Ογκολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- **Σολωμού Αικατερίνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής Πανεπιστημίου Πατρών, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
- **Σιαμπλής Δημήτριος**, Καθηγητής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- **Καρδαμάκης Δημήτριος**, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής - Ογκολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- **Πέτσας Θεόδωρος**, Καθηγητής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Πατρών,
- **Νικηφορίδης Γεώργιος**, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Πανεπιστημίου Πατρών,
- **Καρναπατίδης Δημήτριος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Επεμβατικής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
- **Παναγόπουλος Ανδρέας**, Λέκτορας Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

• ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
• ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
• ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	13
ο ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΥΕΛΟΣ	14
ο ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΥΕΛΟΥ.....	23
ο ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ.....	43
ο ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	55
ο ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ.....	70
• ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	73
ο ΣΚΟΠΟΣ.....	74
ο ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ.....	75
▪ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	83
▪ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	85
▪ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ.....	90
▪ ΣΗΜΕΙΑ – ΣΤΟΧΟΙ.....	95
▪ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	96
ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	98
ο ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	116
ο ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	131
• ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	132
• SUMMARY.....	142
• ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	151



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ολοκληρώθηκε μετά από επίπονη προσπάθεια 5 και πλέον ετών. Θεωρώ πως μαζί με τη διατριβή αυτή φτάνει για εμένα στο τέλος και μια ολόκληρη εποχή. Μια εποχή που ξεκίνησε 18 χρόνια πριν, με την εισαγωγή μου στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών. Ως προπτυχιακός φοιτητής στην αρχή, ως μεταπτυχιακός και ιατρός του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου στη συνέχεια, είχα την τύχη και την τιμή να διδαχθώ από σημαντικούς ανθρώπους, επιστήμονες κύρους, που -όπως διαπιστώνω, εργαζόμενος πλέον στο εξωτερικό- έχουν διαφημίσει την πατρίδα μας με τον καλύτερο τρόπο διεθνώς. Μια επίλεκτη ομάδα από τέτοιους ανθρώπους αποτελούν την επταμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσας διατριβής, γεγονός που με γεμίζει χαρά, αλλά και αίσθημα ευθύνης.

Πριν από όλους, θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στην Επιβλέπουσα τη διατριβή αυτή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, κυρία Αικατερίνη Σολωμού. Η κυρία Σολωμού, από την πρώτη στιγμή που με υποδέχθηκε στο τμήμα μαγνητικής τομογραφίας μέχρι και σήμερα, στάθηκε στο πλάι μου σε όλες τις δύσκολες στιγμές, ήταν πάντοτε εκεί όποτε αναζήτησα τη συνδρομή της, χωρίς να λογαριάζει χρόνο ή κόπο. Η επιστημονική της κατάρτιση και η βαθειά γνώση του αντικειμένου που συνεπάγεται η μακρόχρονη ενασχόλησή της με τη μαγνητική τομογραφία αποτέλεσαν βασικά εφόδια για την αίσια κατάληξη αυτής της προσπάθειας. Πέραν και πάνω από όλα όμως, ήταν τα στοιχεία του χαρακτήρα της που έδωσαν την επιπλέον ώθηση, όσες φορές χρειάστηκε στην πορεία. Ο δυναμισμός, η αφοσίωση και η ικανότητά της να βρίσκει λύσεις στις δύσκολες στιγμές έφεραν την αποστολή αυτή σε αίσιο τέλος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον Καθηγητή κύριο Δημήτριο Καρδαμάκη, συνεμπνευστή της ιδέας της μελέτης αυτής, για τη συμβολή του στο σχεδιασμό και την πολύτιμη αρωγή του στην απρόσκοπτη ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω και προς τον Καθηγητή κύριο Δημήτριο Σιαμπλή, για την αμέριστη συμπαράσταση που παρείχε όσες φορές χρειάστηκε. Με το αλάνθαστο ένστικτό του και τη μοναδική ικανότητά του να διοικεί και να εμπνέει τους νέους συναδέλφους, με καθοδήγησε με ασφάλεια σε σωστές αποφάσεις.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον Καθηγητή κύριο Ιωάννη Δημόπουλο, ο οποίος με δέχθηκε και με καθοδήγησε στα πρώτα μου βήματα ως υποψήφιος διδάκτορας, στα πλαίσια του πρωτοεμφανιζόμενου τότε μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών στις κλινικές και κλινικοεγαστηριακές ειδικότητες.

Ευχαριστώ θερμά και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, Καθηγητές κυρίους Πέτσα Θεόδωρο, Νικηφορίδη Γεώργιο, Καρναμπατίδη Δημήτριο και Παναγόπουλο Ανδρέα, για την άμεση ανταπόκρισή τους στην –δυστυχώς εξ αποστάσεως– επικοινωνία μας.

Πέραν των σεβαστών καθηγητών του τμήματος, υπήρξαν και πολλοί ακόμη φίλοι και συνάδελφοι που βοήθησαν τα μέγιστα στην ολοκλήρωση της προσπάθειας αυτής.

Ο κύριος Παντελής Γεωργιάδης παρείχε ανιδιοτελώς τη βοήθειά του καθ' όλη τη δεύτερη φάση της διατριβής. Η επιστημονική του επάρκεια και η συστηματική του δουλειά βοήθησαν σε κρίσιμες στιγμές να πάμε τη σκέψη μας ένα βήμα παρακάτω.

Ο συνάδελφος και φίλος κύριος Αθανάσιος Διαμαντόπουλος συνέβαλε στην ολοκλήρωση της ανάλυσης των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης.

Οι τεχνολόγοι του τμήματος μαγνητικής τομογραφίας, κύριοι Αναστασόπουλος Ευθύμιος και Λυμπεράτος Σπύρος, βοήθησαν στην ακριβή εκτέλεση ενός μεγάλου αριθμού απαιτητικών εξετάσεων. Η γραμματεία του ακτινολογικού τμήματος και ιδιαιτέρως οι κυρίες Σταματοπούλου Τούλα και Καπλανίδου Θεώνη, με συνέδραμαν κατά τις δύσκολες ώρες της εξ αποστάσεως προσπάθειας οργάνωσης της παρουσίασης της διατριβής αυτής.

Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά οφείλω στη συνάδελφο και σύντροφό μου κυρία Ελένη Κωνσταντάτου, η αδιάκοπη συμπαράσταση της οποίας αποτέλεσε στήριγμα κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διατριβής αυτής.

Σε ολόκληρη την πορεία αυτή, είχα την τύχη να απολαμβάνω την αμέριστη στήριξη της ανωτέρω ομάδας ανθρώπων. Ελπίζω το τελικό αποτέλεσμα της προσπάθειας να δικαιώνει τις προσδοκίες και τους κόπους όλων.

Στην οικογένειά μου, Κυριακούλα, Πέτρο και Ελένη.

Στη μνήμη αυτών που έφυγαν νωρίς.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΥΕΛΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο μυελός των οστών είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του σώματος μετά από τον οστέινο σκελετό, το δέρμα και το σωματικό λίπος (1, 2) και αποτελείται κυρίως από λίπος και νερό (1, 3).

Είναι μαλακός, σπογγώδης, ζελατινώδης ιστός που βρίσκεται στον κοίλο χώρο στο εσωτερικό των οστών (4). Το μέσο βάρος του είναι περίπου 4% του συνολικού σωματικού βάρους, ή 2,6 kg σε έναν ενήλικα βάρους 65 kg.

Θεωρείται ένα δυναμικό όργανο και ο όγκος του σταθερά αυξάνεται με την αύξηση της κοιλότητας του μυελού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και όσο αναπτύσσονται τα οστά (5).

Τα κυτταρικά συστατικά του περιλαμβάνουν βλαστικά κύτταρα, ερυθροκύτταρα, μυελοειδή κύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα (2). Αυτά τα κύτταρα, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της οξυγόνωσης, την ανοσία και την πήξη του αίματος, κατοικούν γύρω από ένα δίκτυο δοκίδων σπογγώδους οστού, το οποίο επενδύεται από δίκτυο ινώδους ιστού. Ο υπόλοιπος διαθέσιμος χώρος καταλαμβάνεται από λίπος (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση της κυτταρικής σύστασης του οστικού μυελού.

Οι γραμμές βλαστοκυττάρων στο μυελό των οστών παράγουν νέα κύτταρα του αίματος και στρωματικά κύτταρα.

Τα βλαστικά κύτταρα είναι μεγάλα, "πρωτόγονα", αδιαφοροποίητα κύτταρα που υποστηρίζονται από ινώδη ιστό, ο οποίος ονομάζεται στρώμα. Υπάρχουν δύο κύρια είδη βλαστικών κυττάρων και, κατά συνέπεια, ο μυελός των οστών αποτελείται από δύο τύπους κυτταρικών ιστών. Ένας τύπος βλαστοκυττάρων εμπλέκεται στην παραγωγή των κυττάρων του αίματος και ο άλλος εμπλέκεται στην παραγωγή στρωματικών κυττάρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του υποστηρικτικού στρώματος.

Ο μυελός των οστών αποτελεί επίσης σημαντικό τμήμα του λεμφικού συστήματος (6).

Κύτταρα αίματος

Όλοι οι τύποι κυττάρων του αίματος προέρχονται από μια κοινή ομάδα αρχέγονων κυττάρων. Τα βλαστικά κύτταρα υπάρχουν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Το κοινό βλαστικό κύτταρο παράγει δύο άλλα βλαστικά κύτταρα, τα μυελοειδή και τα λεμφοειδή. Αυτά με τη σειρά τους διαιρούνται για να οδηγήσουν τελικά σε ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και την πλειοψηφία των λευκών αιμοσφαιρίων του ερυθρού μυελού. Ο μυελός των οστών περιέχει έτσι κύτταρα του αίματος σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης και ανάπτυξης.

Τα ερυθροκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα, θρομβοκύτταρα, και λεμφοκύτταρα, όλα σχηματίζονται στο μυελό των οστών. Τα T-λεμφοκύτταρα δημιουργούνται μέσω λεμφοειδών βλαστικών κυττάρων που μεταναστεύουν στο θύμο και διαφοροποιούνται υπό την επίδραση των ορμονών του αδένος (θυμοποιητίνης και θυμοσίνης).

Ο ρυθμός παραγωγής κυττάρων του αίματος «ελέγχεται» από τις ανάγκες του σώματος. Τα φυσιολογικά κύτταρα του αίματος έχουν περιορισμένο χρόνο ζωής και πρέπει να αντικαθίστανται συνεχώς. Ορισμένες συνθήκες μπορεί να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς επιπλέον παραγωγής κυττάρων του αίματος.

Όταν η περιεκτικότητα των ιστών σε οξυγόνο είναι χαμηλή, εάν υπάρξει απώλεια αίματος ή αναιμία, εάν ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία του αίματος μειωθεί, τα νεφρά παράγουν και εκκρίνουν ερυθροποιητίνη, την ορμόνη που διεγείρει τον οστικό μυελό ώστε να παράξει περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Αντιστοίχως, ο μυελός των οστών παράγει και απελευθερώνει περισσότερα λευκά αιμοσφαίρια ανταποκρινόμενος σε λοιμώξεις, και περισσότερα αιμοπετάλια σε απάντηση σε μια αιμορραγία.

Σε περίπτωση σοβαρής απώλειας αίματος, ο φαιός μυελός μπορεί να ενεργοποιηθεί και να μετατραπεί σε ερυθρό οστικό μυελό.

Με την πρόοδο της ηλικίας, διαρκώς περισσότερος ερυθρός μυελός μετατρέπεται σε φαιό και έτσι η παραγωγή νέων κυττάρων αίματος γίνεται ολοένα και πιο δύσκολη.

Το στρώμα του οστικού μυελού περιέχει μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα. Αυτά είναι πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, με δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε μία ποικιλία κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών, οστεοκλαστών, χονδροκυττάρων, μυοκυττάρων, ινοβλαστών, μακροφάγων, λιποκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων.

Το στρώμα δεν συμμετέχει άμεσα στην πρωτογενή λειτουργία της αιμοποίησης, αλλά παρέχει το μικροπεριβάλλον και τους παράγοντες διέγερσης αποικίας (colony-stimulating factors - CSFs) που απαιτούνται για να διευκολυνθεί η αιμοποίηση από τα παρεγχυματικά κύτταρα.

Τύποι οστικού μυελού

Ο μυελός των οστών μπορεί να ανήκει σε έναν από τους δύο τύπους, τον ερυθρό (κόκκινο) ή το φαιό (ωχρό), ανάλογα με το αν αποτελείται κυρίως από αιμοποιητικά κύτταρα (κόκκινο χρώμα) ή λιπώδη ιστό (φαιοκίτρινο χρώμα). Και οι

δύο τύποι μυελού είναι ιδιαίτερα αγγειούμενοι, εμπλουτιζόμενοι με πολλά αιμοφόρα αγγεία.

Η σωστή κατανόηση της ανάπτυξης του ανθρώπινου μυελού και των χαρακτηριστικών που παρουσιάζει η μετατροπή του ερυθρού σε φαιό μυελό είναι απαραίτητη προκειμένου να αξιολογηθεί με ακρίβεια η κατανομή του ερυθρού μυελού στο ανθρώπινο σώμα ανά πάσα χρονική στιγμή και να διαγιγνώσκονται έτσι οι διαταραχές της φυσιολογικής κατανομής που οφείλονται σε βλάβες του μυελού.

-Ο μυελός των οστών πρωτοεμφανίζεται στην κλείδα κατά το τέλος της εμβρυϊκής ζωής και γίνεται ενεργός περίπου 3 εβδομάδες αργότερα. Αντικαθιστά το ήπαρ ως το μείζον αιμοποιητικό όργανο στις 32-36 εβδομάδες κύησης.

-Κατά τη γέννηση, ο αιμοποιητικός οστικός μυελός είναι παρών σε όλο το σκελετό, αλλά στη συνέχεια διάφορες περιοχές του αρχίζουν να μετατρέπονται σε λιπώδη μυελό. Η μετάβαση λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια περισσότερων από δύο δεκαετιών σε μια ακολουθία προβλέψιμη, αρχίζοντας από την περιφέρεια του σκελετού εκτεινόμενη με ένα συμμετρικό, κεντρομόλο τρόπο στον αξονικό σκελετό (Εικόνα 1α) (7), (8).

-Μετά τη γέννηση, η μετατροπή του μυελού ξεκινά στις τελικές φάλαγγες. Οι επιφύσεις και οι αποφύσεις, όταν οστεοποιούνται, περιέχουν λιπώδη μυελό.

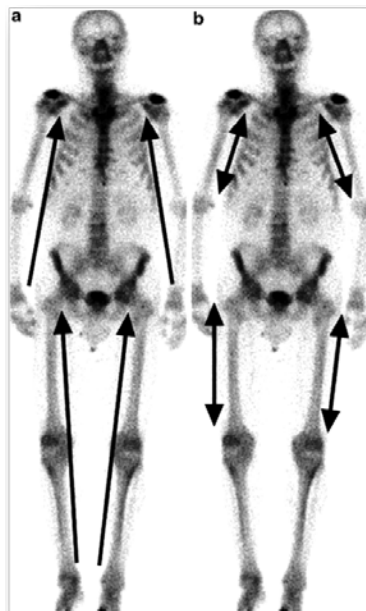
-Στα οστεοποιημένα οστά των βρεφών υπάρχει κυρίως ερυθρός μυελός. Μόλις οι επιφύσεις αρχίζουν να οστεοποιούνται, λιπώδης μυελός εμφανίζεται στο εσωτερικό τους.

-Κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής, μια πρόσθετη διαδικασία μετατροπής του μυελού αρχίζει στα μακρά οστά, αρχής γενομένης από τις διαφύσεις και προχωρώντας προς τις μεταφύσεις (ιδιαίτερα τις άπω μεταφύσεις).

-Στη δεύτερη δεκαετία, ο μυελός των μακρών οστών γίνεται κατά κύριο λόγο φαιός, εκτός από τις περιοχές με υπολειμματικό ερυθρό μυελό στις εγγύς μεταφύσεις.

-Στα τέλη της τρίτης δεκαετίας, η κατανομή του μυελού των οστών φτάνει σε μια κατάσταση ωριμότητας, με τον ερυθρό μυελό να παραμένει σε όλο το αξονικό σκελετό (κρανίου, σπονδυλική στήλη, στέρνο, κλείδες, ωμοπλάτες, λεκάνη) αλλά και στις εγγύς μεταφύσεις του βραχιόνιου και του μηριαίου. Από εκείνο το σημείο,

ξεκινά η σταδιακή μετατροπή του ερυθρού μυελού σε φαιό και στον υπόλοιπο σκελετό. Η ταχύτητά της εξαρτάται από το φύλο του ασθενούς και πιθανές υποκείμενες ιατρικές παθήσεις (7).



Εικόνα 1: Σχετιζόμενη με την ηλικία μετατροπή του οστικού μυελού.

(α) Ο ερυθρός μυελός μετατρέπεται σε φαιό από την περιφέρεια προς τον αξονικό σκελετό.
(β) Η ίδια διαδικασία, σε επίπεδο μακρών οστών, λαμβάνει χώρα από τη διάφυση προς τη μετάφυση του οστού (αμφίδρομα βέλη).

Αντίθετες πορείες παρατηρούνται κατά την επαναμετατροπή του φαιού σε ερυθρό μυελό. (9)

Στο φυσιολογικό μυελό του ενήλικα, ο φαιός μυελός μπορεί να μεταστραφεί σε ερυθρό στην περίπτωση που υπάρξουν λειτουργικές ανάγκες για αυξημένη αιμοποίηση. Καλοήθειες καταστάσεις που δίνουν αυτό το έναυσμα περιλαμβάνουν το βαρύ κάπνισμα, το τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, την παχυσαρκία και τη μέση ηλικία στις γυναίκες (10, 11). Οι χρόνιες παθήσεις που έχουν ως αποτέλεσμα αναιμία (όπως αιμοσφαιρινοπάθειες και χρόνιες λοιμώξεις) συνδέονται επίσης με διάχυτη υπερπλασία του ερυθρού μυελού (12). Η υπερπλασία του αιμοποιητικού μυελού αποτελεί μια απόκλιση από το αποδεκτό πρότυπο κατανομής του οστικού μυελού των ενηλίκων (13). Η διάχυτη υπερπλασία του αιμοποιητικού μυελού μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από τη διάχυτη νόσο του μυελού στη μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI) (14).

Η διαδικασία επαναμετατροπής προχωρά με την ακριβώς αντίστροφη σειρά από εκείνη της αρχικής μετατροπής (Εικόνα 1β), δηλαδή από τον κεντρικό προς τον περιφερειακό σκελετό. Στα μακρά οστά, προχωρά από τις εγγύς μεταφύσεις, στις άπω μεταφύσεις και στη συνέχεια στις διαφύσεις (7). Η μετατροπή γίνεται πιο γρήγορα

στα πλατέα οστά (όπως το στέρνο, τη σπονδυλική στήλη και την ωμοπλάτη), επειδή εκεί διατηρείται κυτταρικός μυελός σε όλη τη διάρκεια της ζωής (7).

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Ο μυελός των οστών μπορεί να προσβληθεί από κακοήθεις όγκους, οι οποίοι μπορεί να προκύψουν :

- από τα μυελοειδή στοιχεία του μυελού (που οδηγεί σε λευχαιμία, λέμφωμα ή μυέλωμα),
- από τα μεσεγχυματικά στοιχεία του μυελού (όπως σε πρωτοπαθές οστεοσάρκωμα) ή
- από μεταστάσεις στο μυελό, κυρίως αιματογενώς. Ένας μη οστικός όγκος μπορεί να φτάσει στο μυελό και με άμεση επέκταση από μια θέση έξω-οστική.

Οι όγκοι εμφανίζονται πιο συχνά στον ερυθρό μυελό, λόγω της πλουσιότερης αγγείωσης του σε σχέση με τον φαιό μυελό.

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα:

-Λευχαιμίες, όπου η διήθηση του μυελού των οστών είναι συνήθως διάχυτη, με αλλοιώσεις στις απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως στην MRI. Νωρίς στην πορεία της νόσου, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να μην αντικαταστήσουν πλήρως τα λιπώδη κύτταρα στο μυελό και έτσι η εξέταση να είναι φυσιολογική.

-Πολλαπλούν μυέλωμα, όπου η ποσότητα του λίπους του μυελού μπορεί ακόμη και να αυξηθεί, επειδή αρχικά τα καρκινικά κύτταρα παράγουν βιοχημικά προϊόντα που αναστέλλουν την αιμοποίηση (15).

-Εστιακό λέμφωμα, όπου η παρουσία ή η απουσία συμμετοχής του οστικού μυελού χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών και την επιλογή συγκεκριμένου τύπου θεραπείας (16).

-Non-Hodgkin λέμφωμα (NHL), όπου η συμμετοχή του μυελού είναι πιο συχνή από ότι στη νόσο Hodgkin (HL) (25-45% των ασθενών στο NHL, έναντι 5-15% στο HL) (17). Επειδή η συμμετοχή του μυελού στο λέμφωμα είναι συχνά πολυεστιακή, αλλά όχι διάχυτη, μια τυφλή βιοψία του μυελού μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική λόγω σφάλματος δειγματοληψίας.

Μεταστατική νόσος:

Οι σκελετικές μεταστάσεις είναι γνωστό πως είναι ιδιαίτερα συνήθεις σε ασθενείς με καρκίνο. Στην πραγματικότητα, σχεδόν το 70% των ασθενών με καρκίνο θα παρουσιάσει οστικές μεταστάσεις σε κάποιο στάδιο (1).

Τα οστά είναι η τρίτη συνηθέστερη εντόπιση των μεταστάσεων των συμπαγών όγκων, ακολουθώντας το ήπαρ και τους πνεύμονες. Ο αξονικός σκελετός, δηλαδή η λεκάνη, η σπονδυλική στήλη και οι πλευρές, είναι αυτός που συνήθως επηρεάζεται, ενώ τα άκρα επηρεάζονται σπάνια (1), (18). Οι μεταστάσεις στον οστικό μυελό παρατηρούνται συχνότερα στον ερυθρό μυελό, αλλά μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε υπάρχει μυελός (19).

Παθοφυσιολογία:

Οστικές μεταστάσεις μπορεί να συσχετισθούν με όλα σχεδόν τα είδη των κακοηθειών. Η πλειοψηφία προέρχεται από πρωτοπαθείς όγκους του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα, του θυρεοειδή αδένος και των νεφρών. Αυτοί οι καρκίνοι αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 80% των περιπτώσεων της μεταστατικής νόσου των οστών που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα. Περαιτέρω, για ορισμένους όγκους, το σκελετικό σύστημα είναι μακράν η συχνότερη δευτεροπαθής εντόπιση (ήτοι 80% στον καρκίνο του προστάτη), καθώς φαίνεται να υπάρχει μια προτίμηση για τις οστικές δομές (20).

Στα παιδιά, οι σκελετικές μεταστάσεις είναι συνήθως αποτέλεσμα πρωτοπαθών όγκων όπως το νευροβλάστωμα, ρετινοβλάστωμα, εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, ηπάτωμα και το σάρκωμα Ewing (21).

Είναι γνωστό ότι ο σχηματισμός των οστών είναι μια λεπτομερώς προγραμματισμένη και ισορροπημένη διαδικασία που περιλαμβάνει τη συνεχή αναδιαμόρφωση των οστών, με τα κύρια στοιχεία που συμβάλλουν να είναι οι οστεοκλάστες και οστεοβλάστες. Αυτή η δυναμική διαδικασία, η οποία ελέγχεται από ειδικούς παράγοντες, μπορεί να διαταραχθεί από την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων στα οστά. Τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να είναι σε θέση να παράγουν ψευδαργυρο-εξαρτώμενες πρωτεΐνες, και επομένως να αποικοδομούν πρωτεΐνες εξωκυτταρικής μήτρας και τη βασική μεμβράνη. Στη συνέχεια μεταναστεύουν από τον πρωτογενή όγκο, προσβάλλουν τους περιβάλλοντες ιστούς και εισέρχονται στο

αίμα και το λεμφικό σύστημα. Η αιματογενής εξάπλωση φαίνεται να είναι η πιο συνηθισμένη οδός διασποράς, είτε μέσω αρτηριακής είτε φλεβικής (δηλ. μέσω του πλέγματος του Batson) οδού.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα αιμοπετάλια μπορεί να συμβάλλουν στην προστασία των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ ειδικά μόρια προσκόλλησης μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην προσβολή του σκελετικού συστήματος από τα καρκινικά κύτταρα (22-27).

Μόλις αυτά τα κύτταρα εγκατασταθούν εντός του μικροπεριβάλλοντος των οστών, μια σειρά από παρακρινείς αλληλεπιδράσεις λαμβάνει χώρα. Ως αποτέλεσμα αυτών, εκδηλώνεται οστεολυτικό ή οστεοβλαστικό τύπου "προσβολή". Μερικά βασικά μοριακά στοιχεία για αυτές τις αλληλεπιδράσεις είναι τα: (PTHrP), (ET-1) και (ETAR), (BMP-7) και (PDGF) (28-34).

Στοχευμένες θεραπείες που θα μπορούσαν να εμποδίσουν την αρχική χημειοταξία των κυττάρων του καρκίνου, την εισβολή ή και την πρόσφυση, σπάζοντας έτσι αυτό το «φαύλο κύκλο», θα μπορούσαν να συμβάλουν στη θεραπεία της νόσου (35).

Εντόπιση και είδη

Η αιματογενής εξάπλωση των σκελετικών μεταστάσεων συνήθως οδηγεί σε πολλαπλές βλάβες μεταβλητού μεγέθους. Ωστόσο, μονήρεις βλάβες μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με καρκίνωμα του νεφρού ή του θυρεοειδούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ακτινολογική διαφοροποίηση από τον πρωτοπαθή όγκο των οστών μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Η μεταβλητότητα στο μέγεθος μπορεί να βοηθήσει στο να διαφοροδιαγνωστεί η μεταστατική νόσος από διάφορες αιματολογικές κακοήθειες, όπως πλασματοκυτταρικό μυέλωμα, καθώς το τελευταίο παρουσιάζει ένα πιο ομοιόμορφο μοτίβο.

Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των σκελετικών μεταστάσεων αντανakλούν στην πραγματικότητα την υποκείμενη παθοφυσιολογία σε μοριακό επίπεδο. Ως εκ τούτου, οι μεταστάσεις μπορούν γενικά να χαρακτηριστούν είτε ως

οστεολυτικές, που οφείλονται σε επαναρρόφηση οστού, είτε ως οστεοσκληρυντικές (ή οστεοβλαστικές) λόγω του σχηματισμού νέου οστού, είτε τέλος ως μικτές.

Το πιο συνηθισμένο πρότυπο των οστικών μεταστάσεων είναι ο οστεολυτικός τύπος, που αντιπροσωπεύει περίπου το 50% των σκελετικών μεταστάσεων. Αυτές οι βλάβες είναι συνήθως καταστρεπτικές και είναι πολύ πιο πιθανό να συσχετισθούν με παθολογικά κατάγματα (36).

Δυστυχώς, όσον αφορά τη διαφορική διάγνωση των οστικών μεταστάσεων, δεν υπάρχουν αυστηροί κανόνες που να συσχετίζουν τον τύπο των μεταστάσεων με τον πρωτοπαθή όγκο. Αμιγώς οστεολυτικές βλάβες συνήθως προκύπτουν από καρκίνωμα των νεφρών, του θυρεοειδούς, της μήτρας και του γαστρεντερικού, αν και αυτό το μοτίβο μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε καρκίνο του μαστού, πολλαπλούν μυέλωμα ή και νευροβλάστωμα, στα παιδιά.

Οι οστεοσκληρυντικές βλάβες είναι λιγότερο συχνές (35% των σκελετικών μεταστάσεων), και παρουσιάζοντας κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, κακοήθειες του εγκεφάλου, στο καρκινοειδές, καθώς και σε περιπτώσεις λεμφώματος.

Οι μικτές, οστεολυτικού-οστεοβλαστικού τύπου μεταστάσεις αντιπροσωπεύουν το 15% όλων των περιπτώσεων και γενικά εμφανίζονται σε καρκινώματα του πνεύμονα, του μαστού, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών, των όρχεων, αλλά μπορεί να είναι παρόντες σε κακοήθειες του παχέος εντέρου, του προστάτη καθώς και του θυρεοειδούς.

Η πλειοψηφία των μεταστάσεων (80%) εμφανίζονται στον αξονικό σκελετό ή το κρανίο. Η συμμετοχή των αιμοποιητικού ενεργού μυελού των οστών μπορεί επίσης να φανεί στο εγγύς τμήμα του μηρού και του βραχίονα.

Η συμμετοχή της σπονδυλικής στήλης είναι πιο συχνή στην οσφυϊκή μοίρα, ακολουθούμενη από τη θωρακική και την αυχενική μοίρα. Οι μεταστάσεις συνήθως εμφανίζονται σε περισσότερα του ενός σπονδυλικά σώματα και στα οπίσθια τμήματα των σπονδύλων, με το τελευταίο να αποτελεί τυπικό γνώρισμα της μεταστατικής νόσου.

Η εντόπιση στη μετάφυση είναι συνήθης στα μακρά οστά, ενώ μπορούν επίσης να ανιχνευθούν βλάβες στη διάφυση και τις επιφύσεις. Αρχικά επηρεάζεται ο μυελός των οστών, ενώ η συμμετοχή του φλοιού λαμβάνει χώρα σε μεταγενέστερο στάδιο.

Λιγότερο συχνές περιοχές που μπορούν να παρουσιάσουν οστικές μεταστάσεις (25%) είναι τα πλευρά και το στήρνο (37). Σπάνιες θέσεις οστικής συμμετοχής που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν τους αγκώνες και τα γόνατα, ακόμη και την άκρα χείρα και τον άκρο πόδα, αναφερόμενες ως "acrometastasis". Αυτά συμβαίνουν σε μόλις 0,007 έως 0,3% των ασθενών με κακοήγη νόσο, με την πτέρνα και τον αστράγαλο να είναι τα πιο κοινά οστά που εμπλέκονται (38).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Από την απεικόνιση του οστού στην απεικόνιση του μυελού των οστών

Το οστό είναι ένα δυναμικό όργανο, που αποτελείται από ανόργανη ουσία, το φλοιώδες και δοκιδωτό δίκτυο και από οργανικό ιστό, που αποτελείται από αγγειακό δίκτυο, το οστεογόνο μεσέγχυμα και το μυελοειδές μεσέγχυμα.

Εδώ και πολλά χρόνια, οι τεχνικές απεικόνισης που χρησιμοποιούν την ιονίζουσα ακτινοβολία, όπως οι απλές ακτινογραφίες, η αξονική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα, έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση των ανόργανων συστατικών των οστών.

Οποιαδήποτε ακτινογραφική εικόνα του οστού στην πραγματικότητα αντανακλά την ισορροπία μεταξύ της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (επαναρρόφηση οστού) και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών (σχηματισμός οστού), η οποία υπό κανονικές συνθήκες είναι κυρίως υπό τον έλεγχο μηχανικών και μεταβολικών παραγόντων.

Ο μυελός των οστών καταλαμβάνει περίπου το 85% της μυελικής κοιλότητας των οστών, ενώ το υπόλοιπο καταλαμβάνεται από το δίκτυο των δοκίδων των οστών (39). Σε αδρή εξέταση, ο μυελός των οστών μπορεί να είναι ερυθρός (λόγω της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των προδρόμων τους), υποδεικνύοντας ενεργότητα του αιμοποιητικού μυελού (40, 41). Μπορεί επίσης να

είναι φαιός, λόγω της παρουσίας καροτενοειδών, διαλυμένων σε σταγονίδια λίπους από λιποκύτταρα (41).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, περίπου το ήμισυ όγκου του οστικού μυελού των ενηλίκων είναι φαιός μυελός, που βρίσκεται κυρίως στον αξονικό σκελετό. Το άλλο μισό είναι ερυθρός μυελός, ο οποίος περιέχει περίπου 60% αιμοποιητικά κύτταρα και 40% λιπώδη κύτταρα (8, 42).

Καθώς ο φαιός μυελός περιέχει ένα μεγάλο αριθμό πρωτονίων λίπους και ο ερυθρός μυελός ένα σημαντικό ποσό πρωτονίων νερού, η MRI προσφέρει την ευκαιρία για τη χαρτογράφηση της κατανομής του ερυθρού και φαιού μυελού. Επιπλέον, η ισορροπία μεταξύ λιπωδών και μη λιπωδών συστατικών του μυελού μεταβάλλεται με τη γήρανση και υπό διάφορες μη φυσιολογικές συνθήκες (13, 39, 43, 44).

Τα τελευταία χρόνια η διάγνωση, η παρακολούθηση και μελέτη της ανταπόκρισης στη θεραπεία των σκελετικών μεταστάσεων έχουν γίνει πιο ακριβείς και αξιόπιστες, λόγω της σημαντικής βελτίωσης των μεθόδων απεικόνισης.

Επιπλέον, η ανάπτυξη της τεχνικής της απεικονιστικά καθοδηγούμενης βιοψίας και άλλων επεμβατικών πράξεων (π.χ. καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες, τοποθέτηση stent, τοποθέτηση στομιών) έχουν βελτιώσει ριζικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις οστικές μεταστάσεις περιλαμβάνουν την απλή ακτινογραφία, το σπινθηρογράφημα οστών (Bone Scintigraphy - BS), την πολυτομική αξονική τομογραφία (Multi-Detector Computed Tomography - MDCT), τη μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI), την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron-Emission Tomography (PET και PET/CT), καθώς και την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου - Single Photon Emission CT (SPECT).

Απλή ακτινογραφία

Είναι μέθοδος οικονομικά αποδοτική και εύκολα εφαρμόσιμη, διαθέτει όμως μειωμένη ευαισθησία, ειδικά για βλάβες μικρότερες από 2cm σε διάμετρο. Επιπλέον,

οι οστεολυτικές αλλαγές είναι εμφανείς σε απλές ακτινογραφίες αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της νόσου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τουλάχιστον το 30-50% του προσβεβλημένου οστού πρέπει να απορροφηθεί πριν η βλάβη γίνει εμφανής. Αν δεν υπάρχει προσβολή φλοιώδους οστού ή καμία αντίδραση σχηματισμού νέου οστού, ακόμα και εκτενείς βλάβες μπορεί να μην είναι εμφανείς (45).

Επί του παρόντος, η απλή ακτινογραφία χρησιμοποιείται στον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης βλαβών που ανιχνεύονται στο σπινθηρογράφημα οστών.

Αναγνωρίζονται κυρίως τρία πρότυπα οστεολυτικών βλαβών στις απλές ακτινογραφίες. Έτσι, οι βλάβες μπορεί να είναι είτε καλά καθορισμένες («γεωγραφική» απεικόνιση) ή ασαφώς αφοριζόμενες, με ένα επιθετικό πρότυπο, το οποίο μπορεί να περιγράφεται και ως «σκωροφαγωμένο» ή ως διηθητικό.

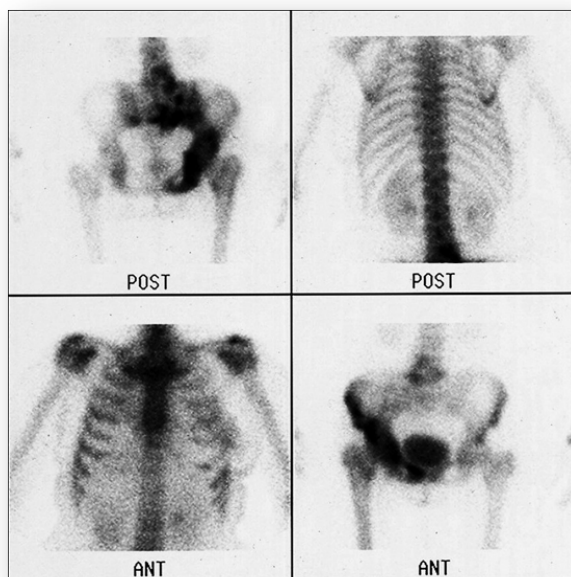
Οι οστεοβλαστικές αλλοιώσεις από την πλευρά τους μπορεί να είναι οζώδεις ή διάχυτες.

Σπινθηρογράφημα οστών

Από την εισαγωγή του στη δεκαετία του 1970, το σπινθηρογράφημα οστών με τεχνήτιο (T - 99m) αποτέλεσε την καλύτερη μέθοδο για την ανάδειξη της παρουσίας σκελετικών μεταστάσεων. Όντας πολύ ευαίσθητη (έως και 95%), οικονομική και με τη δυνατότητα να καλύπτει ολόκληρο το σκελετό, χρησιμοποιήθηκε ως η μέθοδος εκλογής, ειδικά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με γνωστή πρωτοπαθή νόσο (46).

Σε γενικές γραμμές, οι μεταστατικές εναποθέσεις απεικονίζονται ως «hot-spots», ως αποτέλεσμα της αυξημένης οστεοβλαστικής δραστηριότητάς τους (Εικόνα 2).

Σε αντίθεση με τις απλές ακτινογραφίες, αρκεί μια μεταβολή της τάξης του 5-10% στην αναλογία προσβεβλημένου/φυσιολογικού οστού ώστε να καταστεί μια βλάβη ανιχνεύσιμη.



Εικόνα 2:

*Σπινθηρογράφημα
οστών ασθενούς με
καρκίνο μαστού.*

*Παθολογική πρόσληψη
ραδιοφαρμάκου στο
δεξιό λαγόνιο και
ηβικό οστό, τη δεξιά
ιερολαγόνια άρθρωση
και τον Ο5 σπόνδυλο.*

Η έλλειψη ειδικότητας είναι ο πιο σημαντικός περιορισμός της μεθόδου. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει φλεγμονώδεις (οστεομυελίτιδα) ή εκφυλιστικές αλλοιώσεις (αρθρίτιδες), διάφορες μεταβολικές διαταραχές (οστεοπόρωση, οστεομαλακία), καθώς και τους καλοήθεις όγκους των οστών (37, 47).

Είναι γνωστό ότι το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί επίσης να είναι ψευδώς αρνητικό, ιδίως σε περιπτώσεις πολύ επιθετικών μεταστάσεων, όταν υπάρχει εκτεταμένη καταστροφή των οστών χωρίς οποιαδήποτε αντίδραση σχηματισμού νέου οστού (36), ή σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, καθώς και σε άλλες οστεολυτικές βλάβες, λόγω μη πρόσληψης του ραδιοϊσοτόπου (48, 49).

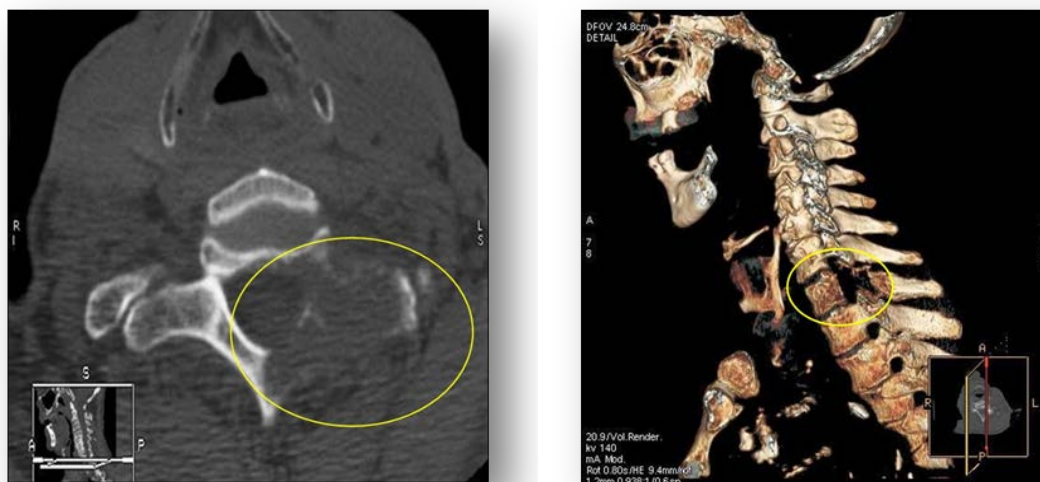
Ένα άλλο μειονέκτημα του σπινθηρογραφήματος είναι ότι δεν μπορεί να απεικονίσει αλλοιώσεις του οστικού μυελού ή την εμπλοκή των παρακείμενων μαλακών ιστών. Η ανατομική λεπτομέρεια που παρέχεται από το σπινθηρογράφημα οστών είναι επίσης περιορισμένη, οπότε είναι συχνά απαραίτητο οι βλάβες να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές απεικόνισης.

Πολυτομική αξονική τομογραφία (MDCT)

Οι εικόνες υψηλής ανάλυσης που παρέχονται από την MDCT μπορούν να απεικονίσουν τα οστά χωρίς επικάλυψη, έτσι ώστε ακόμη και ασήμαντες διαφορές στην οστική πυκνότητα σε μικρές αλλοιώσεις να ανιχνεύονται (50).

Η MDCT μπορεί να αναδείξει εύκολα την έκταση και το πρότυπο της οστικής καταστροφής, τη συμμετοχή του φλοιού ή μια πιθανή μάζα μαλακών μορίων, εκτεινόμενη από την μεταστατική βλάβη, ακόμα και σε περιοχές δύσκολες ανατομικά (Εικόνα 3α).

Επιπλέον η MDCT μπορεί να βοηθήσει στο χειρουργικό σχεδιασμό με τη χρήση πολυεπίπεδων και τρισδιάστατων ανασυνθέσεων (Multi-planar reformats) (51, 52) (Εικόνα 3β). Όλα αυτά τα ευρήματα μπορεί να προκύψουν σε μια απλή εξέταση σταδιοποίησης ασθενών με κακοήθεια.



Εικόνα 3: Αξονική τομογραφία ασθενούς με λυτική αλλοίωση αριστερά στα οπίσθια τμήματα του Θ1 σπονδύλου.

(α) Εγκάρσια τομή αξονικής τομογραφίας (οστικά παράθυρα)

(β) Ανασύνθεση με αλγόριθμο volume rendering – τρισδιάστατη εικόνα με ικανότητα περιστροφής σε διάφορα επίπεδα, με σκοπό την καλύτερη ανάδειξη των οστικών ανωμαλιών.

Είναι πλέον διαθέσιμη σχεδόν σε κάθε νοσοκομείο και ως εκ τούτου είναι μια εύκολα εφαρμόσιμη μέθοδος .

Τα πρότυπα απεικόνισης των μεταστάσεων εμφανίζουν –αναμενόμενα- ομοιότητες με αυτά που παρατηρούνται σε απλές ακτινογραφίες. Η διάγνωση της μιας οστεολυτικής βλάβης στηρίζεται στην ανίχνευση μεταβολών του δοκιδωτού οστού ή του φλοιού, συνήθως με αντικατάσταση από μάζα μαλακού ιστού.

Οι οστεοβλαστικές βλάβες μπορεί να είναι πιο δύσκολο να εντοπιστούν. Εύρημα ενδεικτικό κακοήθειας θα μπορούσε να είναι μια ασαφής περιοχή αυξημένης οστικής πυκνότητας, με ταυτόχρονη απώλεια της σαφήνειας του δοκιδωτού προτύπου. Η πολλαπλότητα των βλαβών είναι χρήσιμο στοιχείο στη διάγνωση των μεταστάσεων (52).

Άλλα ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν την περιοστική αντίδραση διαφόρων τύπων (52, 53), παθολογικά κατάγματα και την παρουσία μάζας πυκνότητας μαλακών μορίων. Οι αλλαγές στον οστικό μυελό είναι πολύ λιγότερο εμφανείς σε σχέση με τη ΜΤ.

Οι συνεχείς τεχνολογικές βελτιώσεις στον τομέα της αξονικής τομογραφίας έχουν οδηγήσει σε μεγαλύτερο οπτικό πεδίο (FOV) και ταχύτερους χρόνους εξέτασης, με υψηλότερη ανάλυση εικόνας .

Ο Outsonimigia και τους συνεργάτες του ανέδειξαν πως η συγχώνευση εικόνων SPECT / CT μπορούν να αυξήσουν τη διαγνωστική εμπιστοσύνη, σε σύγκριση με ξεχωριστές εικόνες σπινθηρογραφήματος και CT, όταν πρόκειται για τη διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων οστικών αλλοιώσεων (54).

Οι σύγχρονοι αξονικοί τομογράφοι επιτυγχάνουν σημαντική μείωση της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, ανάλογα και με την ανατομική περιοχή που εξετάζεται, χωρίς περιορισμούς στην ποιότητα της εικόνας (51).

Επιπλέον, η χρήση της MDCT επιτρέπει την καθοδήγηση βιοψιών με ελάχιστα επεμβατική μέθοδο. Αυτή η καθοδήγηση καθορίζει την ασφαλέστερη και συντομότερη διαδρομή προς την αλλοίωση, εξασφαλίζει την ακριβή τοποθέτηση της βελόνας.

Τέλος, νέες θεραπευτικές δυνατότητες χρησιμοποιούν την τεχνολογία της MDCT, όπως η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (Radio-Frequency Ablation - RFA) υπό καθοδήγηση με αξονικό τομογράφο, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια για την ανακούφιση ασθενών με μεταστάσεις οστών (55).

SPECT, PET, PET/CT

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, το PET έχει καθιερωθεί ως μια σύγχρονη μέθοδος πυρηνικής ιατρικής, ξεπερνώντας σταδιακά τον περιορισμό της χαμηλής εξειδίκευσης του παραδοσιακού σπινθηρογραφήματος οστών.

Λόγω του υψηλού ποσοστού της γλυκόλυσης, που παρουσιάζεται σε υψηλού βαθμού κακοήθειες, το PET μπορεί να απεικονίσει νωρίς κακοήθεις εστίες του μυελού των οστών. Ο ιχνηθέτης που κατά κανόνα χρησιμοποιείται είναι η 18F-φθορο-δεοξυ-γλυκόζη (18F-FDG), διότι αποτελεί δείκτη της ενισχυμένης πρόσληψης γλυκόζης, η οποία είναι χαρακτηριστική των κακοήθων κυττάρων.

Μια άλλη πυρηνική μέθοδος απεικόνισης είναι το SPECT. Σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη μέθοδος για την ανατομική εντόπιση μιας βλάβης. Εικόνες SPECT-CT χρησιμοποιούνται για να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια, σε σύγκριση με ξεχωριστές σειρές σπινθηρογραφήματος και CT όσον αφορά στη διαφοροποίηση καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων των οστών (54).

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI)

Η MRI αποτελεί την πλέον κατάλληλη μέθοδο για την ανίχνευση των μεταστάσεων αλλά και τη μελέτη της πορείας των χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών σχημάτων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου αυξάνουν με την επιλογή των κατάλληλων ακολουθιών.

Περιορισμοί στη χρήση της MRI παρουσιάζονται για ένα μικρό ποσοστό των ασθενών λόγω κλειστοφοβίας, σε ασθενείς που φέρουν καρδιακούς βηματοδότες, σιδηρομαγνητικά θραύσματα μέσα ή γύρω από το μάτι, ή σε όσους φέρουν μέταλλα.

Ο φυσιολογικός μυελός περιέχει τόσο λίπος όσο και νερό (ο φαιός μυελός 80% λίπος και 15% νερό, και ο ερυθρός μυελός 40% λίπος και 40% νερό). Τα T1 και T2 χαρακτηριστικά του μυελού των οστών διαφέρουν ανάλογα με την κυτταρική και το ποσοστό σε νερό, πρωτεΐνες και λίπος. Σε έναν ενήλικα, το λίπος είναι ο κύριος ρυθμιστής του σήματος του μυελού των οστών σε MRI εικόνες. Το λίπος παρουσιάζει μικρό χρόνο χαλάρωσης T1, δείχνοντας έτσι αυξημένης έντασης (φωτεινό) σήμα σε T1 ακολουθίες. Κατά συνέπεια, ο φαιός μυελός των οστών έχει υψηλής έντασης σήματος σε T1-σταθμισμένες εικόνες, ενώ ο ερυθρός μυελός παρουσιάζει ενδιάμεση ένταση σήματος (36).

Σε διηθητικές νόσους, το λίπος εξαφανίζεται, ακολουθώντας ένα διάχυτο, διάσπαρτο ή μονήρες μοτίβο. Η επαρκής ανίχνευση και χαρακτηρισμός των βλαβών εξαρτάται από την κατανομή του λίπους και το νερού στο μυελό των οστών, την έμμεση απεικόνιση των δοκίδων φυσιολογικού οστού, την έμμεση εκτίμηση του οστικού οιδήματος και την κυτταρική πυκνότητα, καθώς και ιστική αγγείωση. Οι ακολουθίες που εμφανίζουν διαφορές μεταξύ του σήματος του λίπους και του νερού αποκτούν έτσι χρησιμότητα (36).

T1-spin-echo (SE) ακολουθίες

Οι T1-spin-echo (SE) ακολουθίες μπορούν να αναδείξουν με ακρίβεια τις διαφορές στην ένταση του σήματος μεταξύ ερυθρού και φαιού μυελού των οστών, αντανakλώντας τις διαφορές στην περιεκτικότητα λίπους / νερού. Ο φαιός μυελός των οστών (που -όπως ήδη αναφέρθηκε- περιέχει 80% λίπος) εμφανίζει υψηλό σήμα, έτσι μια περιοχή χαμηλού σήματος υποδεικνύει την παρουσία βλάβης. Αυτό εξηγεί γιατί αυτή η ακολουθία είναι πολύ χρήσιμη και συνήθως χρησιμοποιείται στην πρώτη γραμμή. Στην περίπτωση του αιμοποιητικού ερυθρού μυελού, ο οποίος περιέχει επίσης νερό και λίπος, το μαγνητικό σήμα είναι χαμηλότερο από το λίπος, αλλά υψηλότερο από τον φυσιολογικό μυϊκό ιστό. Η ύπαρξη σήματος μυελού χαμηλότερου από το μυϊκό ιστό και τους μεσοσπονδύλιους δίσκους στη σπονδυλική στήλη δεν πρέπει να θεωρείται φυσιολογικό.

Σε T1-SE εικόνες, η ένταση του σήματος του ερυθρού μυελού είναι χαμηλότερη από εκείνη του φαιού μυελού, αλλά υψηλότερη από εκείνη των μυών ή

των μεσοσπονδύλιων δίσκων (56). Ετερογένεια σε T1-SE εικόνες, λόγω της παρουσίας περιοχών υψηλής έντασης σήματος, αντικατοπτρίζει εστιακή λιπώδη εκφύλιση και είναι άνευ κλινικής σημασίας (57). Η διάκριση μεταξύ των ετερογενειών του ερυθρού μυελού χωρίς κλινική σημασία και των παθολογικών εστιών διήθησης αποτελεί πολλές φορές σημαντική πρόκληση (Πίνακας 1).

MRI - Χαρακτηριστικά ετερογενειών του ερυθρού μυελού που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα (13)

- Κεντρικό σημείο υψηλής έντασης σήματος σε T1 ακολουθίες
- Συμμετρική κατανομή περιοχών με χαμηλή ένταση σήματος, παράλληλα στο υποφλοιώδες ή υποχόνδριο οστό
- Επιμήκους σχήματος περιοχές με χαμηλή ένταση σήματος
- Ετερογένειες γενικά σε περιοχές με σχετικά κυτταροβριθή ερυθρό μυελό
- Χαμηλό σήμα σε T2 spin-echo και out-of-phase gradient echo εικόνες
- Ενδιάμεση ένταση σήματος σε ακολουθίες με καταστολή του λίπους
- Καθόλου ή ελάχιστη ενίσχυση μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας
- Μη ύπαρξη αντίστοιχων αλλαγών σε αξονική τομογραφία και σπινθηρογράφημα οστών
- Καμμία αλλαγή με την πάροδο του χρόνου

***Πίνακας 1:** MRI - Χαρακτηριστικά ετερογενειών του ερυθρού μυελού που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα (13)*

Κανένα από τα ανωτέρω χαρακτηριστικά δεν μπορεί να αποκλείσει με βεβαιότητα διήθηση του μυελού, αλλά τα περισσότερα από αυτά παρατηρούνται σε υγιείς ασθενείς.

T2 turbo-spin-echo (TSE) ακολουθίες

Οι T2 ακολουθίες παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στην διαφοροποίηση μεταξύ ερυθρού και φαιού μυελού άρα και στην ανάδειξη οστικών βλαβών. Η

διόρθωση αυτών των παλμικών ακολουθιών γίνεται χρησιμοποιώντας μεγάλους χρόνους TR (repetition time) και TE (time echo) ή T2 spin-echo ακολουθίες με καταστολή του λίπους. Οι ανωτέρω τεχνικές έχουν βελτιώσει σημαντικά την απεικόνιση των μεταστάσεων του μυελού των οστών, στο επίπεδο των ακολουθιών Short-Tau-Inversion-Recovery (STIR).

Τα πλεονεκτήματα των T2-TSE ακολουθιών σε σχέση με τις εικόνες από STIR ακολουθίες είναι τα εξής :

- μειώνουν σημαντικά το χρόνο απεικόνισης και
- βελτιώνουν το λόγο σήματος προς θόρυβο.

Τα μειονεκτήματα είναι η εξάρτησή τους από τη μεγάλη ομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου προκειμένου να υπάρξει επαρκής καταστολή του λίπους. Επίσης, απαιτούνται συστήματα υψηλού πεδίου, σε αντίθεση με τις STIR εικόνες που μπορούν να λαμβάνονται σε συστήματα τόσο χαμηλού όσο και υψηλού πεδίου. (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: MRI - οβελιαία τομή, T2-TSE ακολουθία.

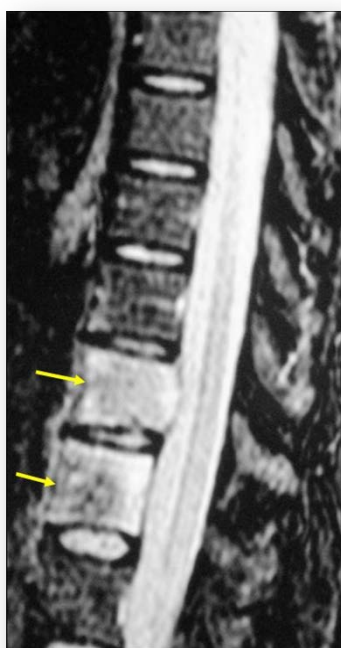
Αναδεικνύεται χαμηλή ένταση σήματος στον προσβεβλημένο σπόνδυλο, ο οποίος παρουσιάζει οπίσθια γωνίωση, χωρίς εικόνα συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα στο επίπεδο αυτό.

Σε T2-SE και TSE εικόνες, ο ερυθρός μυελός παρουσιάζει γενικά ενδιάμεση ένταση σήματος, χαμηλότερη από εκείνη του φαιού μυελού

Τεχνικές καταστολής λίπους

Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούμε ανάστροφο παλμό 180° , προκειμένου να ακυρωθεί το σήμα του λίπους. Θεωρείται εξαιρετικό εργαλείο για την ανίχνευση παθολογίας του μυελού των οστών. Οι ακολουθίες STIR μπορούν να ληφθούν σε οποιαδήποτε μονάδα MRI, ωστόσο είναι χρονοβόρες για αυτό και περιορίζονται σε ορισμένο αριθμό τομών και έχουν χαμηλό λόγο σήματος προς θόρυβο. Αυτό μπορεί εν μέρει να ξεπεραστεί με τη χρήση ταχέων ακολουθιών STIR. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν τη χρήση αυτής της ακολουθίας στην αξιολόγηση των μεταστάσεων, σε ασθενείς όπου ολόσωμη MRI κρίνεται απαραίτητη.

Περιορισμοί που συναντώνται στη χρήση της ακολουθίας STIR είναι ότι ακυρώνει κάθε σήμα πανομοιότυπο με το λίπος, για παράδειγμα η παρουσία αίματος σε κάποιο αιμάτωμα ή ιστών που ενισχύονται μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Ένας άλλος περιορισμός είναι η εφαρμογή της σε ογκολογικούς ασθενείς μετά από θεραπεία, η οποία προκαλεί αλλαγές στο μυελό, όπως οίδημα, ίνωση, νέκρωση και υπερπλασία του ερυθρού μυελού, ο οποίος έτσι δεν μπορεί εύκολα να διαφοροποιηθεί από την ενεργό νόσο (58). Υψηλή ένταση σήματος σε αυτές τις ακολουθίες υποδεικνύει μη καταστολή του λίπους, σηματοδοτώντας έτσι την παρουσία μιας μεταστατικής βλάβης (Εικόνα 5).



Εικόνα 5:

Οβελιαία τομή MRI – STIR ακολουθία.

*Παθολογικό σήμα στα Θ11 και Θ12
σπονδυλικά σώματα, ενδεικτικό της
παρουσίας οιδήματος του μυελού.*

Η καταστολή του λίπους χρησιμοποιείται επίσης για την ανίχνευση μεταστατικών αλλοιώσεων των οστών. Ένας παλμός καταστολής στην ακριβή συχνότητα του λίπους χρησιμοποιείται πριν από το συνήθη παλμό. Αυτή η ακολουθία δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική, διότι περιορίζεται από τις τοπικές ανομοιογένειες του πεδίου. Για την επιτυχή εφαρμογή της απαιτείται πολύ ομοιογενές μαγνητικό πεδίο.

Η ακολουθίες STIR μπορεί να ανιχνεύσουν βλάβες μυελού οστών που μπορεί να χαθούν με τυφλή βιοψία ή με άλλες συμβατικές τεχνικές απεικόνισης, καθώς και νόσο στο σκελετό και τούς μαλακούς ιστούς σε παιδιά (58).

Σε T2-SE σταθμισμένες εικόνες με καταστολή του λίπους και σε STIR ακολουθίες, ο ερυθρός μυελός παρουσιάζει ένταση σήματος υψηλότερη από εκείνη του φαιού μυελού (Πίνακας 2).

Πλεονεκτήματα των ακολουθιών με καταστολή του λίπους στην απεικόνιση του μυελού των οστών με MRI. (59-62)

- Πιο αποτελεσματική απεικόνιση της αντίθεσης (contrast) μεταξύ των ιστών σε εικόνες MRI
- Αυξημένη ανίχνευση εστιακών αλλοιώσεων στον ερυθρό μυελό
- Αυξημένη ανίχνευση ανεπαίσθητων αλλαγών στον ωχρό μυελό
- Μειωμένα artefacts
 - ο Κίνησης
 - ο Chemical shift misregistration
- Περισσότερο διακριτή ενίσχυση της έντασης του σήματος μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας σε T1 εικόνες
- Μείωση του χρόνου εξέτασης

Πίνακας 2: Πλεονεκτήματα των ακολουθιών με καταστολή του λίπους στην απεικόνιση του μυελού των οστών με MRI. (59-62)

Παραμαγνητικές ουσίες

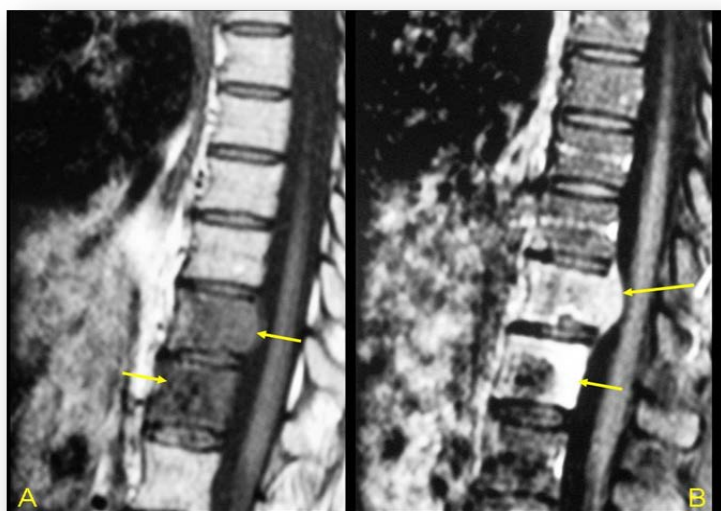
Η χρήση γαδολινίου αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας.

Η χρησιμοποίηση του σκιαγραφικού μέσου γαδολίνιο (gadopentetate διμεγλουμίνη [Magnevist], gadobenate διμεγλουμίνη [MultiHance], gadodiamide [Omniscan], γαδοβερσεταμίδης [OptiMARK], γαδοτεριδόλη [ProHance]) προκαλεί μηδενική ή περιορισμένη αύξηση του σήματος του φυσιολογικού μυελού των οστών σε T1-SE ακολουθίες. Η απουσία της πρόσληψης σκιαγραφικού μέσου πρακτικά αποκλείει τη συμμετοχή του μυελού των οστών, σε αντίθεση με διάφορες παθολογίες, όπως οι οστικές μεταστάσεις, που παρουσιάζουν μια ισχυρή αύξηση σήματος.

Η λήψη μιας T1-SE ακολουθίας πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού είναι υποχρεωτική, δεδομένου ότι η ενίσχυση του σήματος της βλάβης μπορεί να είναι ίση με το σήμα του λιπώδους μυελού και έτσι να καταστεί μη διακριτή. Η πρόσληψη σκιαγραφικού συνήθως αξιολογείται σε T1-SE ακολουθίες. Οι T1 ακολουθίες με προκαταστολή λίπους μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν, με αποτέλεσμα η ενίσχυση των ιστών να γίνεται περισσότερο προφανής (Εικόνα 6).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η απεικόνιση με MRI μετά τη χρήση σκιαγραφικού μπορεί επίσης να έχει ρόλο στην αποκάλυψη των περιοχών με τη μεγαλύτερη δραστηριότητα του όγκου και να αποτελέσει έτσι οδηγό για τη λήψη αποτελεσματικότερης βιοψίας (63).

Πρόσφατα, τα σκιαγραφικά μέσα με βάση το γαδολίνιο έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη της νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (Nephrogenic Systemic Fibrosis - NSF). Η ασθένεια έχει εμφανιστεί σε ασθενείς με μέτρια έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο, αφού δοθεί σκιαγραφικό με βάση το γαδολίνιο για να ενισχυθεί η MRI. Χαρακτηριστικά παρουσιάζονται κλινικά με κόκκινες ή σκουρόχρωμες κηλίδες στο δέρμα, κάψιμο, φαγούρα, οίδημα, σκλήρυνση και σύσφιξη του δέρματος, κίτρινες κηλίδες στο σκληρό χιτώνα των ματιών, δυσκαμψία των αρθρώσεων με δυσκολία στην κίνηση ή την έκταση των άκρων, πόνο βαθιά στην άρθρωση του ισχίου ή ακόμα και νευροπάθεια και μυϊκή αδυναμία. Έτσι οι πολιτικές χορήγησης σκιαγραφικών μέσων θα πρέπει να είναι εξαιρετικά συντηρητικές σε ασθενείς που κινδυνεύουν με (ή έχουν ήδη εγκατεστημένη) νεφρική ανεπάρκεια (64).



Εικόνα 6: Οβελιαίες τομές MRI:

(α) Σε T1-SE ακολουθία αναδεικνύεται χαμηλής έντασης σήμα στα Θ11 και Θ12 σπονδυλικά σώματα, με μικρού βαθμού συμπίεση του πρόσθιου υπαραχνοειδούς χώρου.

(β) Η T1 ακολουθία με καταστολή λίπους μετά τη χορήγηση γαδολινίου αναδεικνύει την ενίσχυση των παθολογικών σπονδύλων.

Ακολουθίες διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging - DWI)

Η DWI είναι μια τεχνική MRI που είναι ευαίσθητη στις τυχαίες κινήσεις του νερού σε χωρικές κλίμακες πολύ κάτω από τις τυπικές διαστάσεις ενός voxel MRI. Έχει πολύ καλή εφαρμογή στην απεικόνιση του εγκεφάλου και τη διάγνωση ασθενειών που περιλαμβάνουν μεταβολές στην κινητικότητα του νερού.

Στη σπονδυλική στήλη, η DWI έχει αποδειχθεί ότι είναι μια εξαιρετικά χρήσιμη μέθοδος για τη διαφορική διάγνωση των καλοήθων και κακοήθων συμπιεστικών καταγμάτων, δεδομένου ότι οι διαφορές στην κινητικότητα του ύδατος μεταβάλλουν τη μικροσκοπική δομή του μυελού των οστών. Η ικανότητά της να διερευνά τη μικροδομή ενός βιολογικού ιστού σε μέγεθος κατώτερο του χλυστού χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ικανότητας διάχυσης του ιστού, χαρακτηριστικό το οποίο είναι ειδικό για τον ιστό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό ιστού. Η όλη διαδικασία μπορεί να γίνει αξιόπιστα όταν είναι διαθέσιμες ποσοτικές μετρήσεις της διάχυσης. Οι περισσότερες από τις ακολουθίες

παλμών που έχουν αναπτυχθεί για την μαγνητική τομογραφία μπορούν να προσαρμοστούν για DWI: spin-echo (SE), turbo-spin-echo (TSE), echo-planar (EPI), καθώς και steady-state free precession (SSFP) ακολουθίες. Φυσιολογικές κινήσεις μπορεί συχνά να επηρεάσουν με τεχνουργήματα (artifacts) τις ακολουθίες DWI (65).

Ακολουθίες χημικής μετατροπής (Chemical shift imaging)

Στις ακολουθίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι διαφορές στη συχνότητα συντονισμού μεταξύ πρωτονίων νερού και λίπους. Κανονικά, η «read-out» βαθμίδωση επικεντρώνεται στην ηχώ, η οποία εμφανίζεται συμμετρικά επί του παλμού 90° , σε σχέση με τον παλμό 180° . Με αυτόν τον τρόπο, το σήμα που παράγεται είναι ανάλογο με το άθροισμα των πρωτονίων νερού και λίπους (in-phase εικόνα). Με τη μετατόπιση του «read-out» παραθύρου, είναι δυνατόν να ληφθούν εικόνες των οποίων η αντίθεση σχετίζεται με τη διαφορά μεταξύ των ποσοτήτων πρωτονίων νερού και λίπους (opposed-phase εικόνες) (66). Αυτό το είδος των αποτελεσμάτων της καταλήγει σε χαμηλή ένταση σήματος για τον ανέπαφο ερυθρό μυελό και υψηλή ένταση σήματος για τον παθολογικό.

Το φαινόμενο αυτό εφαρμόζεται σε gradient-echo ακολουθίες, εξαρτώμενο μόνο από το χρόνο της ηχούς. Όταν τα πρωτόνια του λίπους και του νερού είναι στην ίδια φάση (in-phase), τα σήματά τους προστίθενται και όταν είναι σε αντίθεση φάσης (opposed-phase), αυτές αφαιρούνται. Όταν μια οστική μετάσταση είναι παρούσα, αντικαθιστά το φυσιολογικό μυελό των οστών με λιπώδη και καμία αφαίρεση δεν λαμβάνει χώρα. Η διαφορά από το σήμα που παράγεται από φυσιολογικό μυελό, ο οποίος περιέχει πάντοτε νερό και λίπος, θα δοθεί με έμφαση στις ακολουθίες αντίθεσης φάσης (opposed-phase imaging) (67).

Απεικόνιση του δοκιδωτού οστού

Το δοκιδωτό οστό δεν θα δώσει κανένα ανιχνεύσιμο σήμα σε MRI, λόγω της έλλειψης κινούμενων πρωτονίων. Ωστόσο, το τμήμα αυτό του οστού είναι υπεύθυνο για ετερογένειες στο μαγνητικό πεδίο. Αυτές έχουν ελάχιστο αντίκτυπο στις SE ακολουθίες και έχουν σαν αποτέλεσμα να ακυρώνονται από τον 180° παλμό. Στις

echo ακολουθίες, η ετερογένεια του πεδίου δεν ακυρώνεται, οπότε αναγνωρίζεται σήμα.

Εάν οι οστικές δοκίδες έχουν καταστραφεί, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των οστικών μεταστάσεων, το σήμα θα είναι υψηλότερο σε σύγκριση με τα μη πληγέντα τμήματα του οστού. Αυτός είναι ο έμμεσος τρόπος για να εντοπιστεί η λύση των δοκίδων (68, 69).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΜΕ MRI

Η απεικόνιση των μεταστάσεων ποικίλει ανάλογα με την ισορροπία μεταξύ του όγκου και την ανταπόκριση του οστού-ξενιστή. Οι μεταστάσεις μπορεί να οστεολυτικές, οστεοβλαστικές ή μικτές. Όταν είναι οστεολυτικές, οι μεταστάσεις είναι συνήθως σαφώς αφοριζόμενες, με χαμηλή ένταση σήματος σε T1-SE ακολουθίες και μέτριας ως υψηλής έντασης σήματος σε T2-TSE ακολουθίες. Σε οστεοβλαστικές μεταστάσεις, όπως αυτές από καρκίνο του μαστού και του προστάτη, οι μεταστάσεις μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλή ένταση σήματος τόσο σε T1-SE όσο και σε T2-TSE σταθμισμένες εικόνες, επειδή αναλογικά μικρότερη ποσότητα όγκου είναι παρούσα μεταξύ των σκληρυντικών δοκίδων (οι οποίες στερούνται σήματος στη MRI).

Ένας δακτύλιος υψηλού σήματος που περιβάλλει μια βλάβη («σημείο της άλω») ή η διάχυτα αυξημένη ένταση σήματος μιας αλλοίωσης σε T2-TSE σταθμισμένες εικόνες έχουν αναφερθεί ως δείκτες χρήσιμοι για τη διάγνωση της μεταστατικής νόσου (ευαισθησία 75%, ειδικότητα 99,5%) (70). Το σημείο της άλω μπορεί ενδεχομένως να είναι χρήσιμο στην αξιολόγηση μικρών βλαστικών μεταστάσεων που θα μπορούσαν διαφορετικά να εκληφθούν λανθασμένα για οστικές νησίδες.

Σε αντίθεση, το σημείο του στόχου («bull's eye»), όταν υπάρχει, έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμο εργαλείο στην επιβεβαίωση πως μια περιοχή μυελού με διαταραγμένης έντασης σήμα δεν οφείλεται σε μετάσταση, με μια ειδικότητα που αγγίζει το 99,5%. Το σήμα αποτελείται από μία ή περισσότερες εστίες υψηλού σήματος (λόγω λίπους) παρούσες στο μυελό, εντός μιας περιοχής χαμηλής έντασης σήματος σε T1 – SE ακολουθίες .

Ορισμένοι όγκοι, όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, αναπτύσσονται μεταξύ των δοκίδων στο μυελό χωρίς να προκαλούν αδρή καταστροφή του σπογγώδους οστού ή του φλοιού.

Η MRI είναι ανώτερη της απλής ακτινογραφίας και του σπινθηρογραφήματος οστών στην ανίχνευση τέτοιων ενδο-δοκιδωτών (inter-trabecular) εναποθέσεων του όγκου. Σε μία μελέτη του Taoka και των συνεργατών του με αντικείμενο την ανίχνευση μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη, με τη χρήση MRI, τα αντίστοιχα σπινθηρογραφήματα οστών ήταν θετικά στο 71% των φλοιωδών μεταστάσεων, μόνο στο 34% των υποφλοιωδών μεταστάσεων και 0% των απόλυτα ενδομυελικών μεταστάσεων (71). Η MRI αναδεικνύει σαφώς περισσότερες μεταστάσεις από ότι τα σπινθηρογραφήματα οστών, καθώς πολλές μεταστάσεις δεν έχουν φλοιική συμμετοχή.

Η απεικόνιση με MRI ενδοοστικών νεοπλασμάτων απαιτεί τη λήψη εικόνων σε τουλάχιστον δύο επίπεδα, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες ακολουθίες παλμών (72).

Σε γενικές γραμμές, ένας συνδυασμός από ακολουθίες T1, T2 και καταστολής λίπους ή STIR χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό.

Το οίδημα του μυελού των οστών εμφανίζεται ως μια ασαφώς καθορισμένη, ανομοιογενής περιοχή με ομοιογενή ενδιάμεση ένταση σήματος σε T1-SE ακολουθίες και υψηλής έντασης σήματος σε T2-TSE ακολουθίες και στις ακολουθίες καταστολής λίπους ή τις STIR ακολουθίες (73).

Οι ακολουθίες καταστολής λίπους και STIR είναι ευαίσθητες στο νερό και έτσι αποδεικνύονται χρήσιμες για την απεικόνιση του οιδήματος του μυελού των οστών. Οι T2-TSE ακολουθίες, εάν χρησιμοποιηθούν από μόνες τους, δεν μπορούν να αναδείξουν επαρκώς το οίδημα του μυελού των οστών (74, 75).

Αξίζει να σημειωθεί πως η πλειοψηφία των κακοήθων αλλοιώσεων εμφανίζει επίσης χαμηλής έως ενδιάμεσης έντασης σήμα στις ακολουθίες T1-SE και υψηλό σήμα στις ακολουθίες T2-TSE, καταστολής του λίπους ή STIR (76, 77). Ως εκ τούτου, εάν μια βλάβη περιβάλλεται από οίδημα του οστικού μυελού, η διαφοροποίηση από την υποκείμενη βλάβη μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς και οι δύο περιοχές μπορεί να διαθέτουν παρόμοια χαρακτηριστικά σήματος.

Είναι συχνά χρήσιμο να εξετάζουμε τις T1-SE ακολουθίες για τον προσδιορισμό των ορίων της βλάβης και στη συνέχεια να τις συγκρίνουμε με ακολουθίες ευαίσθητες στο νερό. Αυτό επιτρέπει την αξιολόγηση του όγκου του

οιδήματος σε σχέση με το μέγεθος του όγκου. Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά του σήματος του παρακείμενου του μυελού οιδήματος συχνά έχουν ομοιογενή απεικόνιση, ενώ η υποκείμενη βλάβη έχει συνήθως ένα πιο ετερογενείς πρότυπο σήματος (78, 79).

Το οίδημα του μυελού των οστών συχνά επιδεικνύει ομοιόμορφη ενίσχυση, ενώ ο παρακείμενος όγκος ενισχύεται νωρίτερα με ένα ετερογενές ή ελικοειδές πρότυπο (78, 80). Ωστόσο, ο βαθμός ενίσχυσης του οιδήματος έχει βρεθεί πως ποικίλει και μπορεί να είναι μεγαλύτερος, ισοδύναμος ή και μικρότερος από αυτόν της παρακείμενης βλάβης (78). Η δυναμική απεικόνιση έχει υποστηριχθεί πως βελτιώνει τη διάγνωση τόσο της φύσης όσο και των ορίων των όγκων (81-83). Ο Lang και οι συνεργάτες του εξέτασαν εικόνες από δυναμικές MRI για τη διαφοροποίηση του όγκου από το οίδημα του μυελού των οστών. Βρήκαν ότι καμπύλες ενίσχυσης με κλίση 20% ή μικρότερη από του παρακείμενου όγκου ήταν ενδεικτικές οιδήματος πέριξ του όγκου (84).

Η απεικόνιση με ακολουθίες διάχυσης έχει συμβάλλει στη διαφοροποίηση του οιδήματος από καλοήθες κάταγμα, από τη διήθηση από όγκο των σπονδυλικών σωμάτων. Ένας αριθμός από μελέτες έχουν αναδείξει εξαιρετική ικανότητα διάκρισης μεταξύ καλοήθων και κακοήθων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (85-87). Εκτεταμένο οίδημα του οστικού μυελού σχετιζόμενο με μια μικρή βλάβη είναι συνήθως ένδειξη καλοήθειας, όπως για παράδειγμα σε καλοήθεις όγκους, φλεγμονώδεις βλάβες και κατάγματα εκ κόπωσης. Αντιστρόφως, εάν ελάχιστη ποσότητα οιδήματος εντοπίζεται γύρω από μια μεγάλη βλάβη, αυτό έχει αποδειχθεί πιο πιθανό να συνδέεται με κακοήθεια (73, 88).

Πρωτόκολλο απεικόνισης με MRI

Μια επαρκής στρατηγική θα μπορούσε να περιλαμβάνει T1-SE, T2-TSE και STIR ακολουθίες.

Οι οβελιαίες τομές κυρίως προτιμώνται για την εξέταση της σπονδυλικής στήλης ενώ οι εγκάρσιες τομές είναι χρήσιμες στην περίπτωση που συνυπάρχει συμπίεση του νωτιαίου σωλήνα. Οι στεφανιαίες τομές χρησιμοποιούνται στη μελέτη της πυέλου και του μηριαίου οστού.

T1 ακολουθίες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, όπως και T1 με καταστολή λίπους μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν. Η επιλογή του πηνίου και του πάχους της τομής γίνεται με βάση την ανατομική περιοχή ενδιαφέροντος.

Η MRI απεικόνιση των οστικών μεταστάσεων εξαρτάται από τη σχέση μεταξύ της οστικής απορρόφησης και εναπόθεσης. Η οστεοβλαστική ή οστεολυτική φύση της βλάβης καθορίζει αν το πρότυπό της θα χαρακτηριστεί ως λυτικό, σκληρυντικό ή μικτό. Οι μεταστάσεις συνήθως διηθούν αρχικά τη μυελώδη κοιλότητα, στη συνέχεια το μυελώδες οστό και τελικά το φλοιό (89).

Σε T1 ακολουθίες, εικόνες εστιακής ή διάχυτα χαμηλής έντασης σήματος θεωρούνται μεταστάσεις, απεικονίζοντας την αντικατάσταση του φυσιολογικού μυελού από νόσο.

Σε T2 ακολουθίες οι μεταστάσεις μπορεί να έχουν υψηλή, ενδιάμεση ή χαμηλή ένταση σήματος εξαρτώμενη από τον πρωτοπαθή όγκο.

Σε STIR ακολουθίες οι περιοχές με υψηλό σήμα λόγω υψηλού περιεχομένου σε νερό των καρκινικών κυττάρων τυπικά παριστούν μεταστατικές βλάβες, που αναγνωρίζονται εύκολα εξ αιτίας της αντίθεσης με το σκοτεινό περιβάλλον του κατεσταλμένου μυελού.

Οι T1 ακολουθίες πριν και μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας πρέπει να μελετώνται μαζί. Οι μεταστατικές βλάβες στο λιπώδη μυελό που είναι χαμηλού σήματος σε T1 ακολουθίες παρουσιάζουν ενίσχυση με το σκιαγραφικό. Οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις παρουσιάζουν χαμηλό σήμα τόσο σε T1 όσο και σε T2 ακολουθίες, ενώ το σήμα σε STIR μπορεί να ποικίλει από ουδεμία αλλαγή στην ένταση σήματος σε σκληρυντικές βλάβες, έως αύξηση του σήματος σε όγκους με υψηλό κυτταρικό περιεχόμενο.

Η διαφορική διάγνωση της μεταστατικής οστικής νόσου περιλαμβάνει εκφυλιστικές αλλοιώσεις των σπονδύλων και συγκεκριμένα αλλαγές τύπου Modic 1 (χαμηλή ένταση σήματος σε T1-σταθμισμένες εικόνες και υψηλό σήμα σε T2-σταθμισμένες εικόνες). Αυτό το μοτίβο εκφυλιστικής νόσου βρίσκεται μόνο στο 4% του γενικού πληθυσμού, με τις αλλαγές τύπου 2 (υψηλή ένταση σήματος στην T1-σταθμισμένες εικόνες και ενδιάμεση/υψηλή ένταση σήματος στις T2-σταθμισμένες εικόνες) να είναι αρκετά πιο συχνές (16%) (90). Αυτές οι τύπου 2 εκφυλιστικές

τροποποιήσεις δεν δημιουργούν προβλήματα στη διαφορική διάγνωση. Οι μεταβολές στον παρακείμενο μεσοσπονδύλιο δίσκο, σε συνδυασμό με αλλαγές στην ένταση του σήματος του μυελού των οστών θεωρούνται ένδειξη καλοήθειας (90, 91).

Όσον αφορά τους σπονδύλους, τα κριτήρια που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ανάδειξη κακοήθειας, είναι η επέκταση των μεταβολών του σήματος εντός του αυχένα, η παραοστική εξάπλωση του όγκου, καθώς και η απώλεια της φυσιολογικής μορφολογίας του οπίσθιου σπονδυλικού σώματος. Τα σημεία «του στόχου» ή «της άλω» μπορεί να είναι επίσης χρήσιμα για τη διαφορική διάγνωση.

Τα συμπίεστικά κατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων μπορεί επίσης να προκαλέσει δυσκολίες στη διαφορική διάγνωση. Χαρακτηριστικά υπέρ καλοήθους νόσου είναι η παρουσία πολλαπλών καταγμάτων σε μη συμπίεσμένους σπονδύλους, χωρίς κάποια ειδική διαφοροποίηση της έντασης του σήματος, ασαφώς καθορισμένα όρια μεταξύ των φυσιολογικού και εμπλεκόμενου μυελού, κατακερματισμός του σπονδυλικού σώματος και ρήξη του μεσοσπονδυλίου δίσκου. Κακοήθεια υποδεικνύεται από την συμμετοχή πολλαπλών μη συμπίεσμένων σπονδυλικών σωμάτων, από την εξάπλωση στο οπίσθιο τόξο και την παρουσία κυρτού οπίσθιου περιγράμματος. Οι ακολουθίες διάχυσης είναι χρήσιμες στο να διακρίνουν τη μεταστατική από την οστεοπορωτικού τύπου συμπίεση, αφού το σήμα στην μετάσταση θα είναι υψηλό, ενώ είναι χαμηλότερο από το φυσιολογικό μυελό στην περίπτωση οστεοπόρωσης. Gradient echo ακολουθίες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στη διαφορική διάγνωση. Υψηλό σήμα του συμπίεσμένου σπονδυλικού σώματος εμφανίζεται συχνά σε μεταστάσεις, ενώ χαμηλότερο σήμα σε μη συμπίεσμένους σπονδύλους υποδεικνύει καλοήγη συμπίεση.

Η νεοπλασματικής αιτιολογίας οστεοσκλήρυνση θα πρέπει επίσης να διαφοροδιαγιγνώσκεται από αντιδραστική σκλήρυνση, η οποία εμφανίζεται μετά από κατάγματα, όπως στην περίπτωση των οξέων συμπίεστικών καταγμάτων. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στη διάγνωση, αφού τόσο τα οστεοπορωτικά, όσο και τα μεταστατικά κατάγματα μειώνουν το σήμα του μυελού. Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι τα οξέα συμπίεστικά κατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων εμφανίζουν μη φυσιολογική ένταση σήματος που είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από μετάσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν οι MR ακολουθίες ρουτίνας δεν είναι χρήσιμες για τη διάκριση των οξέων καλοήθων από τα κακοήγη συμπίεστικά

σπονδυλικά κατάγματα ενδείκνυται η χρήση σταθμισμένων ακολουθιών διάχυσης σε συνδυασμό με τη χορήγηση σκιαγραφικού είναι χρήσιμη (92).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για πολλές δεκαετίες, η ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) έχει καθιερωθεί με επιτυχία ως θεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου των οστών (2), επιτυγχάνοντας σημαντική ανταπόκριση του πόνου και συμβάλλοντας στη μείωση των επιπλοκών (3, 93). Αυτό ισχύει τόσο για single-fraction (SF) όσο και multi-fraction (MF) ΑΚΘ, δεδομένου ότι τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης του πόνου που επιτυγχάνονται (μερική και πλήρη ανταπόκριση του πόνου) είναι 58% και 59% αντίστοιχα (3). Επιπλέον, στην ολική ανταπόκριση πόνου (κλίμακα πόνου μηδέν) τα ποσοστά είναι 23% και 24% για SF και MF ΑΚΘ αντιστοίχως (3). Σε περιπτώσεις εκτεταμένης μεταστατικής νόσου του σκελετικού συστήματος, η εφαρμογή ολόσωμης ή ημισωματικής ΑΚΘ προσφέρει σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα του πόνου στο 91% των ασθενών, με το 45% να βιώνει ολική ανταπόκριση του πόνου (94).

Όσον αφορά τη διάρκεια της ανακούφισης από τον πόνο που επιτυγχάνει η ΑΚΘ, στην πιλοτική μελέτη που διεξήχθη από το Radiation Therapy Oncology Group, ολοκληρωτική αντιμετώπιση του πόνου με διάμεση διάρκεια 12 εβδομάδων καταγράφεται σε 54% των ασθενών και τουλάχιστον μερική ανταπόκριση του πόνου σε ποσοστό 90% των ασθενών (95, 96).

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η ΑΚΘ επιτυγχάνει ανακούφιση από τον πόνο είναι αβέβαιος. Η ΑΚΘ καταστρέφει μεγάλο ποσοστό των κυττάρων του όγκου, ακόμη και σε περιπτώσεις σχετικά ραδιο-ανθεκτικών όγκων (97). Αυτό προκαλεί τη συρρίκνωση της μεταστατικής μάζας, γεγονός το οποίο μπορεί στη συνέχεια να επιτρέψει στους οστεοβλάστες να προστρέξουν για την επιδιόρθωση και την εκ νέου οστεοποίηση των μεταστατικών σκελετικών βλαβών (98). Η συρρίκνωση του όγκου από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει την πρόωμη απόκριση του πόνου που

παρατηρείται μέσα σε 24 έως 48 ώρες μετά από ολόσωμη ΑΚΘ σε μέχρι και 25% των ασθενών (99). Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι η ΑΚΘ καταστέλλει κάποιους δείκτες επαναρρόφησης του οστού στα ούρα, το επίπεδο της καταστολής των οποίων συσχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Αυτό το γεγονός μπορεί να υπονοεί πως η αναλγητική δράση της ΑΚΘ επιτυγχάνεται μέσω μιας έμμεσης αναστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Αυτή μπορεί να προκύψει από τη δραστική μείωση της απελευθέρωσης οστεοκλαστικών μεσολαβητών από τα καρκινικά κύτταρα στις θέσεις των οστικών μεταστατικών αλλοιώσεων (100, 101). Αυτό θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός κρίκος για την πιθανή συνεργατική δράση με τα διφωσφονικά.

Η γνώση της χρονολογικής εξέλιξης των αλλαγών του οστικού μυελού κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των μετακτινικών αλλοιώσεων από άλλες διαταραχές του οστικού μυελού (102).

Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν πέραν του ενός μήνα από την έναρξη της θεραπείας θεωρούνται ως καθυστερημένες αλλαγές. Αυτές είναι και οι περισσότερο – και καλύτερα- τεκμηριωμένες στη βιβλιογραφία (103).

Πρώιμο κυτταρικό οίδημα και αγγειακή βλάβη με διάταση των κολποειδών και στη συνέχεια λιπώδη αντικατάσταση και ίνωση καθώς επίσης και προοδευτική κυτταρική μείωση λαμβάνουν χώρα στον ακτινοβοληθέντα οστικό μυελό και θεωρούνται τα κύρια χαρακτηριστικά της ανταπόκρισης του οστικού μυελού στην ακτινοβολία (15-20). Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις στη βιβλιογραφία σε σχέση με τους ακριβείς χρόνους στους οποίους το οίδημα, η αιμορραγία και αργότερα η λιπώδης μεταστροφή εμφανίζονται και εξαφανίζονται στον ακτινοβοληθέντα οστικό μυελό.

Αντίθετα, η κυτταρική εξάντληση και η λιπώδης μεταστροφή γίνονται πιο διακριτές 21 και 28 ημέρες μετά από ΑΚΘ (104).

Οι μεταβολές σήματος του μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την ακτινοβολία θεωρείται πως εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, το εύρος του πεδίου, την απορροφώμενη δόση, την ένταση και την κλασματοποίηση της ακτινοβολίας (105).

Στην οξεία φάση, κατά τις πρώτες ώρες έως και 1-3 ημέρες από την έναρξη της ακτινοβολίας προκύπτουν κυτταρική εξάντληση, οίδημα του μυελού, αγγειακή

συμφόρηση και αιμορραγία. Ο μυελός των οστών αναπτύσσει οίδημα, το οποίο εμφανίζεται με χαμηλό σήμα σε T1 ακολουθίες και υψηλό σήμα σε ακολουθίες καταστολής λίπους και STIR (102, 106). Σε T1 ακολουθίες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, αναδεικνύεται μια παροδικώς αυξημένη ενίσχυση του μυελού των οστών κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης.

Στη συνέχεια (ημέρα 4-10), T1 εστίες υψηλού σήματος και T2/STIR εστίες χαμηλού σήματος μπορεί να χαρακτηρίζουν περιοχές πιθανής αιμορραγίας.

Ο μυελός των οστών μετατρέπεται τελικά σε λιπώδη μυελό, ο οποίος αντιπροσωπεύει στενά το πεδίο ακτινοβολίας και ο οποίος εμφανίζεται πολύ φωτεινός σε T1-σταθμισμένες εικόνες MRI (σήμα παρόμοιο με αυτό του υποδόριου λίπους) και σκοτεινός σε εικόνες με καταστολή του λίπους (Εικ. 1). Αυτή η λιπώδης μεταστροφή του μυελού των οστών εξαρτάται από την εφαρμοζόμενη δόση και μπορεί να ανιχνευθεί με απεικόνιση MRI το συντομότερο 10-14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπευτικής ακτινοβολίας (107). Σε άλλες περιπτώσεις, το οίδημα του οστικού μυελού μπορεί να επιμένει για εβδομάδες και η λιπώδης μεταστροφή να εμφανιστεί μόνο μήνες μετά την ακτινοβολία. Αυτού του τύπου η λιπώδης μετατροπή θεωρείται αναστρέψιμη, όταν οφείλεται σε ακτινοβολία μικρότερη από 30 έως 40 Gy και μη αναστρέψιμη μετά από ακτινοβολία με περισσότερα από 40 Gy.

Το χρονικό πλαίσιο των αλλαγών αυτών μετά από χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας δεν έχει διευκρινιστεί απόλυτα μέχρι στιγμής, αλλά πιθανότατα ποικίλει σε σχέση με ενδεχόμενη πρόσθετη χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) ή θεραπεία με G-CSF (Granulocyte Colony Stimulation Factor), τη θέση και την έκταση της πληγείσας ανατομικής περιοχής, καθώς και την ηλικία του ασθενούς. MRI μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας δείχνουν μια αισθητά μειωμένη ενίσχυση του μεταστραφέντος λιπώδους οστικού μυελού.

Εκτός από αυτές τις αλλαγές στο πεδίο ακτινοβολίας, αρκετοί συγγραφείς αναφέρουν επίσης μια πρόσθετη μικρή, αλλά μετρήσιμη λιπώδη μεταστροφή του γειτονικού στο πεδίο ακτινοβολίας μυελού των οστών. Αυτός ο παρακείμενος οστικός μυελός έδειξε παρόμοιες μεταβολές της έντασης σήματος σε σύγκριση με το μυελό των οστών εντός του πεδίου ακτινοβολίας, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό. Οι ερμηνείες των ευρημάτων αυτών ποικίλουν, καθιστώντας ως πιο πιθανό αίτιο της λιπώδους μεταστροφής την ακτινοβολία διασποράς (106, 108).

Η ενίσχυση του μυελού μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, τόσο εντός όσο και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου μειώνεται σημαντικά με το χρόνο, λόγω μείωσης της κυτταρικότητας και της αγγείωσης και αύξησης του λιπώδους μυελού, σε ανταπόκριση στην ΑΚΘ (108).

Στα παιδιά, η ακτινοβολία μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη ή ακόμα και να σταματήσει τη σκελετική ωρίμανση. Η τοπική ακτινοβολήση μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη στην επιφυσιακή πλάκα του ακτινοβολημένου οστού, μετά από μικρές δόσεις, ακόμα και 1,3 Gy (109). Παράλληλα με τις ανωτέρω περιγραφείσες αλλαγές του μυελού των οστών γενικά, οι μεταφύσεις και οι επιφυσιακές πλάκες των επηρεαζόμενων οστών μπορούν επίσης να παρουσιάσουν οίδημα αρχικά και λιπώδη μεταστροφή στη συνέχεια. Η σοβαρότητα της απομείωσης στην ανάπτυξη των οστών εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς κατά τη στιγμή της ακτινοβολήσης και από τη χορηγούμενη δόση. Οι υψηλές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές παραμορφώσεις. Οι επηρεαζόμενες μεταφύσεις των μακρών οστών μπορεί να εμφανίζουν οριζόντιες ή διαμήκεις περιοχές απώλειας σήματος σε T1 και T2 ακολουθίες MRI, που μοιάζουν με μεταφυσιακές ταινίες και ραβδώσεις στις συμβατικές ακτινογραφίες

Η ακτινοβολήση της σπονδυλικής στήλης μπορεί να προκαλέσει σκολίωση, η οποία τυπικά είναι κοίλη προς το πεδίο ακτινοβολίας, αν μόνο η μία πλευρά της σπονδυλικής στήλης είχε ακτινοβοληθεί. Στα παιδιά, η ακτινοβολήση ολόκληρης της σπονδυλικής στήλης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σκολίωση. Αναγνωρίζεται συνήθως μια σχετική ανεπάρκεια της ανάπτυξης των παρασπονδυλικών μυών, καθώς και διαταραγμένη κάθετη ανάπτυξη του ακτινοβολημένων σπονδύλων. Ανάλογα με την εφαρμοζόμενη δόση, ο οστικός μυελός των σπονδύλων μπορεί να υποβληθεί σε συνήθως παροδική ή (σπάνια) μόνιμη λιπώδη μεταστροφή και ο μυελός των οστών στον περιφερικό σκελετό μπορεί να δείξει μια αντισταθμιστική αυξημένη κυτταροβρίθεια.

Η ακτινοβολήση του εγκεφάλου σε παιδιά με οξεία λευχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της ανάπτυξης λόγω ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο μυελός των οστών εμφανίζεται συνήθως φυσιολογικός (σε περίπτωση υποστροφής της λευχαιμίας) σε εικόνες MRI.

Επίσης, στα παιδιά, η ακτινοβολία του εγγύς μηριαίου οστού μπορεί να προκαλέσει επιφυσιολίσθηση της κεφαλής του μηριαίου. Αυτό μπορεί να διαγνωστεί χωρίς σε εικόνες MRI, από την ασυμμετρία και τυπικά τη διεύρυνση της κεντρικής ή

οπίσθιας-έσω πληγείσας περιοχής, που φαίνεται καλύτερα σε απλή T1 ακολουθία. Μια πιθανή μετέπειτα σύγκλιση της επιφυσιακής πλάκας μπορεί να διαγνωστεί με επακόλουθη MRI, αναπτυσσόμενη τυπικά από το οπίσθιο τμήμα προς τα εμπρός.

Στους ενήλικες, μια βραχυπρόθεσμη επιπλοκή της τοπικής ακτινοβολίας μπορεί να είναι η ανάπτυξη μιας "οστεΐτιδας εξ ακτινοβολήσης», η οποία παρουσιάζεται ως T1-χαμηλού σήματος, T2/STIR υψηλού σήματος, ανομοιογενές οίδημα στις εικόνες MRI στο πεδίο ακτινοβολήσης και η οποία δείχνει μια στενή ζώνη μετάβασης στην παρακείμενη, μη-ακτινοβοληθείσα περιοχή του μυελού των οστών. Δεν υπάρχουν σχετιζόμενες εξω-οστικές μάζες μαλακών μορίων. Η οστεΐτιδα εξ ακτινοβολήσης μπορεί να σχετίζεται με κατάγματα ανεπάρκειας, τα οποία μπορεί μερικές φορές να είναι καλύτερα εμφανή με MR, αλλά μερικές φορές να είναι καλύτερα εμφανή σε συμβατικές ακτινογραφίες. Έτσι, η απεικόνιση μιας πιθανής οστεΐτιδας πρέπει πάντα να περιλαμβάνει τις συμβατικές ακτινογραφίες του προσβεβλημένου οστού. Η οστεΐτιδα από ακτινοβολήση είναι σπάνια στα παιδιά (109).

Λοιπές βραχυπρόθεσμες επιπλοκές της ακτινοβολίας είναι τα κατάγματα ανεπάρκειας και η άσηπτη νέκρωση (Avascular Necrosis - AVN) των ακτινοβοληθέντων οστών.

Τα κατάγματα ανεπάρκειας προκαλούνται από την κανονική πίεση του σωματικού βάρους που φέρουν τα οστά με μειωμένη επαγόμενη ελαστική αντίσταση λόγω της ακτινοβολίας. Ανάλογα με την οξύτητα του κατάγματος και το χρονικό διάστημα μετά την ακτινοβολήση, η MRI μπορεί να δείξει είτε εικόνα οιδήματος ή μια πιο κυρίαρχη εικόνα λιπώδους μετατροπής του μυελού των οστών. Η γραμμή του κατάγματος μπορεί να θεωρηθεί ως μια φωτεινή γραμμή σε T2 και T1-σταθμισμένες εικόνες μετά την ενίσχυση με σκιαγραφικό, εφόσον περιβάλλεται από γειτονικό οίδημα μυελού.

Η AVN προκαλείται λόγω της επαγόμενης από την ακτινοβολία αρτηρίτιδας, την ίνωση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, το μπλοκάρισμα της αρτηριακής ροής ή της φλεβικής απορροής, την αύξηση της ενδομυελικής πίεσης, τη μειωμένη αιμάτωση και, τέλος, την ανοξία και το θάνατο των κυττάρων του μυελού των οστών.

Ως μακροπρόθεσμες επιπλοκές, καλοήθεις ή κακοήθεις όγκοι μπορεί να εμφανιστούν μετά από ακτινοβολήση των οστών. Τα οστεοχονδρώματα είναι οι πιο συχνοί όγκοι που μπορεί να αναπτυχθούν μετά από ολική ακτινοβολήση του

σώματος. Η δόση της ακτινοβολίας που απαιτείται για την ανάπτυξη οστεοχονδρώματος είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία του ασθενούς κατά τον χρόνο της ολικής ακτινοβολήσης. Στα παιδιά, οστεοχονδρώματα αναπτύχθηκαν περίπου στο 6-18% των περιπτώσεων μετά από ολόσωμη ακτινοβολία (Total Body Irradiation - TBI). Ο λανθάνων χρόνος για την ανάπτυξη των όγκων αυτών μετά από TBI είναι εξαιρετικά μεταβλητός, αλλά γενικά μικρότερος από το λανθάνοντα χρόνο για την ανάπτυξη των κακοήθων όγκων. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σαρκωματούδης εκφύλιση ενός οστεοχονδρώματος από ακτινοβολία είναι εξαιρετικά σπάνια, αν και τυχαία περιστατικά έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Άλλοι καλοήθεις όγκοι των οστών που μπορεί να αναπτυχθούν μετά από TBI είναι ινώδεις δυσπλασίες και ανευρυσματικές κύστες των οστών (110).

Η εμφάνιση σαρκώματος είναι μια σπάνια όψιμη επιπλοκή της ακτινοβολίας, η οποία αναπτύσσεται μετά από μια λανθάνουσα περίοδο περίπου 10 ετών, στο πεδίο της προηγούμενης ακτινοβολίας. Τα επαγόμενα από ακτινοβολία σαρκώματα δεν σχετίζονται άμεσα με την τοπική δόση ακτινοβολίας. Οστεοσαρκώματα, ινοσαρκώματα, κακοήγη ινώδη ιστιοκυττώματα, σαρκώματα και άλλα μπορεί να εμφανιστούν (111, 112).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των διφωσφονικών σε ογκολογικούς ασθενείς έχει αυξηθεί και έχουν γίνει αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με μεταστατική οστική νόσο.

Φέρονται να επιφέρουν ύφεση στον πόνο, μείωση στη συχνότητα οστικών συμβάντων, αύξηση του χρόνου μέχρι την πρώτη οστική επιπλοκή και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Επίσης, έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας (113-117).

Σήμερα, χρησιμοποιούμε δύο συστήματα ταξινόμησης των διφωσφονικών. Τα διφωσφονικά ταξινομούνται σε πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς, ή σε αυτά που περιέχουν ή δεν περιέχουν άζωτο στην πλευρική τους αλυσίδα. Η κλοδρονάτη είναι διφωσφονικό πρώτης γενιάς, η παμιδρονάτη είναι διφωσφονικό δεύτερης γενιάς (10-100 φορές πιο δραστικό από την κλοδρονάτη) και το ιβανδρονικό και το ζολεδρονικό οξύ αποτελούν τρίτης γενιάς διφωσφονικά, περιέχουν άζωτο και θεωρούνται ακόμα πιο δραστικά από την παμιδρονάτη (118, 119).

Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την αυξημένη αποδόμηση και απώλεια ασβεστίου από τα οστά (αναστέλλουν την οστική απορρόφηση), αλλά δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι όλοι οι μηχανισμοί δράσης τους. Αν και υπάρχουν ομοιότητες με το πυροφωσφορικό άλας, σε αυτά ο δεσμός φωσφόρο–οξυγόνο–φωσφόρος έχει αντικατασταθεί από το δεσμό φωσφόρος–άνθρακας–φωσφόρος και προστέθηκαν δύο πλευρικές αλυσίδες, η R1 και η R2. Η αλληλουχία φωσφόρος–άνθρακας–φωσφόρος, δρα ως «οστικό άγκιστρο», αναγκαίο για την σύνδεση με τον υδροξυαπατίτη των οστών. Η αλυσίδα R1 όταν περιλαμβάνει ένα υδροξύλιο βελτιώνει τη σύνδεση με τον υδροξυαπατίτη, καθιστώντας τους κρυστάλλους του ανθεκτικούς στην ενζυματική αποδόμηση των οστεοκλαστών. Η αλυσίδα R2 είναι αυτή που καθορίζει την αποτελεσματικότητα του μορίου (120).

Με αυξημένη ικανότητα πρόσδεσης στην οστική μήτρα, η δομή αυτή κάνει τα διφωσφονικά περισσότερο ανθεκτικά στην υδρόλυση από οξέα και στη δράση της πυροφωσφατάσης, άρα και πιο δύσκολα στο μεταβολισμό (121).

Εκτός από τη δράση στους οστεοκλάστες, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα διφωσφονικά έχουν κυτταροστατική και προαποπτωτική δράση σε αρκετές σειρές ανθρωπίνων καρκινικών κυττάρων, όπως μυελώματος, μαστού, προστάτη και παγκρέατος (122, 123).

Άλλες *in vitro* μελέτες έχουν δείξει και άλλες αντινεοπλασματικές δράσεις των διφωσφονικών όπως αποτροπή της προσκόλλησης και διήθησης των καρκινικών κυττάρων στο μεταστατικό υπόστρωμα, αλλά και καταστολή της αγγειογένεσης (124).

Τα διφωσφονικά μπορούν να λειτουργήσουν και προληπτικά σε ασθενείς με μεταστατική οστική νόσο.

Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία, διαφαίνεται ότι ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και διφωσφονικών είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδος για ογκολογικούς ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

Τρεις τρόποι αλληλεπίδρασης έχουν περιγραφεί:

- αθροιστικό αποτέλεσμα (additive effect),
- υπεραθροιστικό αποτέλεσμα (super additive effect),
- συνεργασία στο χώρο (spatial co-operation).

Φυσικά σε κάθε συνδυασμένη θεραπεία καθοριστικό ρόλο παίζει η πιθανή αθροιστική τοξικότητα στους φυσιολογικούς ιστούς (98).

Σήμερα έχει καθιερωθεί η πίστη πως η ακτινοθεραπεία μπορεί να επιφέρει το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε μια συγκεκριμένη επώδυνη μεταστατική εστία, ενώ τα διφωσφονικά δρουν σε όλες τις οστικές βλάβες του σκελετού και μειώνουν την πιθανότητα δημιουργίας νέων οστικών μεταστάσεων (98).

Κάποιες παρενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν μετά από χορήγηση διφωσφονικών, όπως κόπωση, μυαλγίες, πυρετός, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, δεν επηρεάζουν την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας. Είναι σημαντικό όμως να έχουμε υπόψη ότι τα τρίτης γενεάς διφωσφονικά επηρεάζουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα πρώτης και δεύτερης γενεάς (125). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν συσχετιστεί με τη χρήση διφωσφονικών (126). Η κατάσταση αυτή προκαλεί χρόνιο πόνο, δυσλειτουργία και παραμόρφωση. Καμμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί συστηματικά αποτελεσματική. Ταυτόχρονη ΧΜΘ και χορήγηση κορτικοστεροειδών ειδικότερα μπορεί να οδηγήσουν σε ανοσοκαταστολή και ως εκ τούτου να προδιαθέσουν σε συνεχιζόμενη τοπική σήψη ακόμα και μετά από έλασσον τραύμα. (105)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Η ισχαιμική (άσηπτη) νέκρωση (avascular necrosis - AVN) είναι μια καλά αναγνωρισμένη επιπλοκή της θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Αναγνωρίζεται στο 1-10% των ασθενών κατά την αρχική φάση της θεραπείας λευχαιμιών ή λεμφωμάτων, καθώς και στο 10% των μακροχρόνια επιζώντων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών που έλαβαν υψηλές δόσεις στεροειδών για την πρόληψη ή θεραπεία της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft versus host disease - GvHD). Περιπτώσεις AVN έχουν επίσης περιγραφεί μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία (109).

Η AVN προκαλείται από αγγειακή ανεπάρκεια, μειωμένη αιμάτωση του μυελού των οστών, και τελικά, ανοξία και θάνατο των κυττάρων του μυελού των οστών. Οστά με αγγειακή παροχή από τελικά αρτηριόλια και πτωχή ανάπτυξη παράπλευρου αγγειακού δικτύου είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην ανάπτυξη AVN. Τέτοια είναι η κεφαλή του μηριαίου, το άπω μηριαίο και η εγγύς κνήμη, το εγγύς βραχιόνιο οστό, οι αστράγαλοι, το σκαφοειδές και τα μηνοειδή οστά. Συνήθως, ο χόνδρος δεν επηρεάζεται, διότι τρέφεται από το αρθρικό υγρό (127).

Η MRI είναι η πιο ευαίσθητη μη επεμβατική μέθοδος για τη διάγνωση των οστικών εμφράκτων.

Άλλες πιθανές ανωμαλίες που μπορούν να σχετίζονται με την χορήγηση στεροειδών, είναι η παροδική οστεοπόρωση, η οστεομυελίτιδα, ένα λανθάνον ενδοοστικό κάταγμα ή κατάγματα εκ κοπώσεως.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΧΜΘ)

Η ΧΜΘ σε ασθενείς με λευχαιμία έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στην κυτταρική σύνθεση και την αγγείωση του μυελού των οστών (128-130). Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας, η μυελική κοιλότητα διαστέλλεται και γίνεται διαπερατή, οδηγώντας σε οίδημα (105). Στη συνέχεια, μια αισθητή μείωση στην κυτταρικότητα του μυελού των οστών και λιπώδης μεταστροφή του λαμβάνει χώρα. Περίπου 3-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της ΧΜΘ μπορεί να συμβεί μετατροπή από λιπώδη σε αιμοποιητικό μυελό, η οποία συμβαίνει συνήθως με την σειρά αντίστροφη της μεταστροφής του μυελού, αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά. Η αναγέννηση αυτή συχνά λαμβάνει χώρα ακολουθώντας ένα πολυεστιακό μοτίβο.

Στο λέμφωμα Hodgkin, η διήθηση του μυελού των οστών κατά τη διάγνωση είναι σπάνια και αν υπάρχει αναμένεται να υποχωρήσει μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς με υπολειμματικές ενεργές εστίες στο μυελό των οστών χρειάζονται πρόσθετη, ειδική θεραπεία. Τα επιθετικά, υψηλού βαθμού λεμφώματα αντιμετωπίζονται με επιθετικά σχήματα συνδυασμένων θεραπειών. Οι βλάβες του μυελού των οστών σε αυτούς τους ασθενείς αναμένεται να αλλάζουν χαρακτήρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε γενικές γραμμές, ο οστικός μυελός διαγράφει μια πορεία από τον υπερκυτταρικό, υπεραγγειούμενο μυελό σε νορμοκυτταρικό και λιγότερο αγγειούμενο μυελό μετά τη ΧΜΘ. Υπολειπόμενες αλλοιώσεις στο σήμα του οστικού μυελού αναφέρονται μετά το τέλος της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν εστιακό πρότυπο νόσου πριν από τη θεραπεία (131).

Σε ασθενείς με μυέλωμα, νέα ή επιδεινούμενα συμπτωτικά σπονδυλικά κατάγματα μπορεί να εμφανιστούν ως επιπλοκή της ανταπόκρισης στη θεραπεία, σε σπονδύλους με προϋπάρχουσα εκτεταμένη οστική νόσο (130). Αυτό μπορεί να συμβεί καθώς, με την ανταπόκριση στη θεραπεία, η μάζα του όγκου που είχε

αντικαταστήσει το δοκιδώδες οστό, μπορεί να υποστρέψει και ο μη υποστηριζόμενος πλέον σπόνδυλος μπορεί να καταρρεύσει. Μυελοσκλήρυνση και αμυλοείδωση έχουν επίσης αναφερθεί ως συνέπεια της θεραπείας σε ασθενείς με μυέλωμα.

Έχει δειχθεί πως οι φυσιολογικοί ιστοί εμφανίζουν πολύ μικρής έκτασης αλλαγές κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (132).

G-CSF

Τα αποτελέσματα του G-CSF στο μυελό των οστών απαντώνται πλέον συχνά στην MRI, καθώς ο G-CSF χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο, σε συνδυασμό με ΧΜΘ, για την προώθηση της αιμοποιητικής δραστηριότητας (ειδικότερα τη διέγερση της κυτταρικής γραμμής κοκκιοκυττάρων) προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από ΧΜΘ. Πολλαπλές περιοχές ερυθρού μυελού αναπτύσσονται, παράλληλα με την αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων. Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ του αριθμού των κύκλων θεραπείας, του G-CSF και της έκτασης της μετατροπής σε ερυθρό μυελό (105).

Επαναμετατροπή του οστικού μυελού μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας

Μετά από οποιαδήποτε επιτυχή κυτταροτοξική θεραπεία και / ή ακτινοβολία, ο φυσιολογικός μυελός των οστών μπορεί να υποστεί μετατροπή από λιπώδη σε εξαιρετικά υπερκυτταρικό αιμοποιητικό μυελό. Αυτή η μετατροπή λαμβάνει χώρα με τρόπο αντίστροφο σε σύγκριση με την μετατροπή από αιμοποιητικό μυελό σε λιπώδη μυελό που έχει προηγηθεί, δηλαδή η μεταστροφή προχωρά από τον κεντρικό σκελετό προς την περιφέρεια.

Στα μακρά οστά, οι αλλαγές εμφανίζονται πρώτα στις μεταφύσεις και στη συνέχεια στη διάφυση. Η παρουσία κυτταρικού μυελού εντός των επιφύσεων σε ενήλικα ασθενή με αιματολογική κακοήθεια θα πρέπει να θεωρείται πάντα ύποπτη για νεοπλασματική διήθηση, ειδικά όταν το υπόλοιπο του οστικού μυελού δεν έχει υποστεί πλήρη μετατροπή. Αυτό γιατί μετατροπή του μυελού μόνο εντός των επιφύσεων σπάνια συμβαίνει και αυτό συνήθως σε συνδυασμό με εκτεταμένη μετατροπή του αιμοποιητικού μυελού στο σύνολο του οστού.

Η διαδικασία μετατροπής μπορεί να ενισχυθεί με τη χορήγηση G-CSF, ο οποίος ενεργοποιεί τον αιμοποιητικό μυελό και μειώνει την περίοδο της απλασίας μετά από ΧΜΘ (110).

Μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία σε ασθενείς με λέμφωμα είναι η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Για το σκοπό αυτό, ο ασθενής λαμβάνει πρώτα μια θεραπεία συντήρησης, στη συνέχεια τα βλαστικά του κύτταρα συλλέγονται με λευκαφαίρεση, δίδεται υψηλής δόσης ΧΜΘ ή ΑΚΘ και τέλος επανεγχύονται τα προηγουμένως συλλεχθέντα βλαστικά κύτταρά του.

Μετά τη θεραπεία προετοιμασίας οι ασθενείς επιτυγχάνουν πλήρη μυελική απλασία και συνήθως απομονώνονται σε μονάδα μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Θα πρέπει να υποβάλλονται σε MRI μόνο για ζωτικής σημασίας ενδείξεις.

Ωστόσο, μελέτες MRI σε ασθενείς πριν από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών έδειξαν ότι μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν επίμονες εστιακές αλλοιώσεις. Μια αιτία για αυτές τις παρατηρούμενες διαφορές μπορεί να είναι οι περιορισμοί της απεικόνισης με MRI στην ανίχνευση και διαφοροποίηση βιώσιμων και μη βιώσιμων κυττάρων όγκου. Μερικοί ασθενείς με "καθαρό" οστικό μυελό μπορεί να έχουν υπολειμματικά μικροσκοπικά ενεργά καρκινικά κύτταρα.

Μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, η ανάπτυξη διακριτών προτύπων απεικόνισης του οστικού μυελού έχει περιγραφεί (133, 134). Κατά τη διάρκεια της πρώτης μετά την μεταμόσχευση ημέρα, ο μυελός των οστών παρουσιάζει χαρακτηριστικά που πιθανόν οφείλονται σε οίδημα προκαλούμενο από τη θεραπεία. Εντός 3 μηνών από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, ένα χαρακτηριστικό πρότυπο μάλιστα εμφανίζεται σε T1-σταθμισμένες εικόνες MRI της σπονδυλικής στήλης. Κατά την ιστολογική εξέταση, η περιφερειακή ζώνη βρέθηκε να αντιστοιχεί σε ανασύσταση αιμοποιητικού μυελού και η κεντρική ζώνη σε λιπώδη μυελό. Αυτή το πρότυπο μπορεί να διατηρηθεί για αρκετούς μήνες(133, 134). Στη συνέχεια, εξελίσσεται σταδιακά σε έναν ομοιογενή μυελό, αν πρόκειται για επιτυχή

μεταμόσχευση. Χρόνια μετά την μεταμόσχευση, ο μυελός των οστών εμφανίζει τη λιπώδη μετατροπή του ενήλικου μυελού (135).

Η ολόσωμη ακτινοβολήση (total body irradiation - TBI) μπορεί να προκαλέσει μεταβολές του σήματος και επιπλοκές, που περιγράφηκαν ανωτέρω. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές της TBI, που εφαρμόζεται ως μέρος της προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση μυελού, είναι η ανάπτυξη οστεοχονδρωμάτων ή σαρκωμάτων.

Η MRI μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην παρακολούθηση της θεραπείας αυτών των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες, βοηθώντας στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, την ανίχνευση των επιπλοκών της, τη διαφοροδιάγνωση του φυσιολογικού από το νεοπλασματικό υπερκυτταρικό μυελό και την ανακάλυψη εστιών υπολειμματικού ή υποτροπιάζοντος όγκου.

ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ -

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

Σε αυτό το κεφάλαιο εξηγούνται τα βασικά μέρη των συστημάτων αναγνώρισης προτύπων και δίνεται περισσότερη έμφαση στην παραγωγή των χαρακτηριστικών και των αλγόριθμων ταξινόμησης, δεδομένου ότι ο πυρήνας του συστήματος που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε για τους σκοπούς αυτής της διατριβής βασίζεται σε τεχνικές ταξινόμησης προτύπων.

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

Η διαδικασία χαρακτηρισμού των μετακτινικών αλλοιώσεων απαιτεί μια μάλλον περίπλοκη αξιολόγηση των διαφόρων εικόνων MR για αυτό και τυπικά εκτελείται από έμπειρους, εξειδικευμένους ακτινολόγους. Παρά την εγγενώς υποκειμενική φύση πολλών από τις αποφάσεις που σχετίζονται με αυτή τη διαδικασία, ο ειδικός ακτινολόγος πρέπει να είναι σε θέση να εκτελέσει το έργο αυτό με σημαντικό βαθμό ακρίβειας. Ωστόσο, στην προσπάθεια να επιτευχθεί μια πιο αποτελεσματική διάγνωση, οι κλινικοί γιατροί συνεχώς αναζητούν την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια στον χαρακτηρισμό των εκάστοτε αλλοιώσεων (136). Απαντώντας σε αυτή την ανάγκη, οι τεχνικές ανάλυσης εικόνας έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες για την εξαγωγή διαγνωστικών πληροφοριών (136-138). Κάθε σύστημα ταξινόμησης προτύπων αποτελείται από 3 σημαντικά στάδια:

- καθορισμός περιοχής ενδιαφέροντος (Region of Interest - ROI),
- παραγωγή των διαφόρων χαρακτηριστικών υφής και
- επιλογή των χαρακτηριστικών και ταξινόμηση αυτών.

Στις ακόλουθες παραγράφους παρουσιάζονται διάφορες -θεωρητικές και πρακτικές- πτυχές των μεθόδων κατασκευής των συστημάτων ταξινόμησης προτύπων που χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας διατριβής.

Τμηματοποίηση

Προκειμένου να εξαχθούν στοιχεία μόνο από τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI), είναι εξαιρετικά σημαντικό να διαιρεθεί αρχικά η εικόνα της MRI σε

‘meaningful’ («σημαίνοντα» - μετακινική αλλοίωση) και ‘meaningless’ («μη σημαίνοντα» - περιβάλλοντες ιστοί και λοιπό φόντο) μέρη. Η διαδικασία αυτή αναφέρεται ως τμηματοποίηση. Για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής, αναπτύχθηκε μια εξειδικευμένη εφαρμογή οι οποία χρησιμοποιήθηκε για την ημιαυτόματη τμηματοποίηση των εικόνων MRI στα αντίστοιχα ROI. Χρησιμοποιώντας την, ο ακτινολόγος καθορίζει τετράγωνα περιοχές ενδιαφέροντος. Η κάθε ROI καθορίστηκε ημιαυτόματα γύρω από ένα pixel, με ένα απλό κλικ στο ποντίκι.

Παραγωγή χαρακτηριστικών

Από τις τμηματοποιημένες περιοχές ενδιαφέροντος, υπολογίζονται τα χαρακτηριστικά, με τρόπο ώστε να κωδικοποιούν κλινικά σημαντικές πληροφορίες. Για την όσο το δυνατόν πιο ακριβή διάκριση μεταξύ των μετακινικών αλλοιώσεων του οστικού μυελού, χρησιμοποιούνται στην παρούσα διατριβή τα χαρακτηριστικά υφής, δίνοντας τις κατάλληλες πληροφορίες στους αλγορίθμους ταξινόμησης:

Χαρακτηριστικά υφής

Στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης

Τα στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης κωδικοποιούν πληροφορίες που σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης του κάθε επιπέδου/διαβάθμισης του γκρι (ιστόγραμμα) στην περιοχή ενδιαφέροντος (ROI). Τα στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης είναι:

$$1. \text{ Mean value} \quad m = \frac{\sum_i \sum_j g(i, j)}{N} \quad 4.1$$

όπου $g(i, j)$ είναι η ένταση των pixels στη θέση (i, j) και N είναι ο συνολικός αριθμός των pixels του ROI.

$$2. \text{ Standard deviation} \quad std = \sqrt{\frac{\sum_i \sum_j (g(i, j) - m)^2}{N}} \quad 4.2$$

Η τυπική απόκλιση περιγράφει τη διακύμανση των επιπέδων του γκριζου του ROI από τη μέση τιμή.

3. Skewness

$$sk = \frac{1}{N} \frac{\sum_i \sum_j (g(i, j) - m)^3}{std^3} \quad 4.3$$

Η λοξότητα σχετίζεται με την ασυμμετρία της κατανομής γύρω από τη μέση τιμή του τόνου του γκρι.

4. Kurtosis

$$k = \frac{1}{N} \frac{\sum_i \sum_j (g(i, j) - m)^4}{std^4} \quad 4.4$$

Η κύρτωση περιγράφει την ευκρίνεια της κατανομής του τόνου του γκρι σε σύγκριση με την κανονική κατανομή.

Στατιστικά χαρακτηριστικά 2^{ης} τάξης

Αν και τα 1ης τάξης στατιστικά χαρακτηριστικά περιγράφουν την κατανομή των τόνων του γκρι στις περιοχές ενδιαφέροντος, δεν δίνουν καμία πληροφορία σχετικά με τη χωρική κατανομή των διαφόρων τόνων του γκρι εντός των ROIs. Αυτό το είδος των πληροφοριών μπορούν να εξαχθούν από πίνακες συνεμφάνισης και πίνακες γειτνίασης (139, 140).

Χαρακτηριστικά που προέρχονται από πίνακες συνεμφάνισης

Οι πίνακες συνεμφάνισης κωδικοποιούν τη συχνότητα εμφάνισης των ίδιων ζευγών γκρι τόνων των εικονοστοιχείων σε μια απόσταση d (απόσταση μεταξύ εικονοστοιχείων), μέσα σε κάθε ROI (141). Προκειμένου να εξαχθούν πληροφορίες σχετικά με τη χωρική κατανομή και τον προσανατολισμό, τέσσερις υπο-πίνακες συνεμφάνισης μπορούν να υπολογιστούν κατά μήκος 4 κατευθύνσεων σάρωσης θ (0° , 45° , 90° , 135°). Ο κλασσικός ορισμός του δισδιάστατου πίνακα συνεμφάνισης της απόστασης d και της γωνίας θ δίνεται από τη σχέση 8 (139):

$$S(d, \theta)_{XY} = \frac{1}{2} [\Phi(d, \theta)_{XY} + \Phi^T(d, \theta)_{XY}]. \quad \text{Σχ. 1}$$

όπου $S(d, \theta)_{XY}$ είναι ο τετραγωνικός πίνακας διαστάσεων $N_G \times N_G$ (αριθμός τόνων του γκρι), συμμετρική γύρω από το διαγώνιο άξονά της. $\Phi^T(d, \theta)_{XY}$ είναι ο ανάστροφος πίνακας του $\Phi(d, \theta)_{XY}$, που δίνει τον υποπίνακα στην αντίστροφη διεύθυνση.

Τα χαρακτηριστικά που μπορούν αν εξαχθούν από τους πίνακες συνεμφάνισης, είναι (139):

1. Angular Second Moment (ASM)

$$ASM = \sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} (p(i,j))^2 \quad \Sigma\chi. 2$$

Όπου N_g είναι ο αριθμός των επιπέδων του γκρι στην εικόνα, $i, j = 1, \dots, N_g$, και $p(i,j)$ είναι ο πίνακας συνεμφάνισης. Η ASM περιγράφει την ομαλότητα της εικόνας και λαμβάνει ελάχιστες τιμές για ομαλή υφή.

2. Contrast (CON)

$$CON = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} (p(i,j))^2 \right\}, |i-j|=n \quad \Sigma\chi. 3$$

Η CON αυξάνει για υψηλής αντίθεσης ROIs. Ο παράγων n^2 ενισχύει τις μεγάλες διαφορές.

3. Inverse Different Moment (IDM)

$$IDM = \sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} \frac{p(i,j)}{1+(i-j)^2} \quad \Sigma\chi. 4$$

Η IDM αυξάνει για χαμηλής αντίθεσης ROIs, λόγω της εξάρτησης από τον παράγοντα $(i-j)^2$.

4. Entropy (ENT)

$$ENT = \sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} p(i,j) \log(p(i,j)) \quad \Sigma\chi. 5$$

Η ENT είναι ένα μέτρο της τυχαιότητας και λαμβάνει χαμηλές τιμές για ομαλά ROIs.

5. Correlation (COR)

$$COR = \frac{\sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} (ij)p(i,j) - m_x m_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad \Sigma\chi. 6$$

όπου m_x , m_y , σ_x και σ_y είναι οι αντίστοιχες mean values και standard deviations των p_x και p_y , οι οποίες περιγράφονται στις σχέσεις 4.9-4.10. Η COR κωδικοποιεί τις εξαρτήσεις των τόνων του γκρι στα ROIs.

$$p_x(i) = \sum_{j=1}^{N_{rows}} p(i,j) \quad \Sigma\chi. 7$$

$$p_y(i) = \sum_{j=1}^{N_{columns}} p(i, j) \quad \Sigma\chi. 8$$

6. Sum of Squares
(SSQ)

$$SSQ = \sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} (1-m)^2 p(i, j) \quad \Sigma\chi. 9$$

7. Sum Average (SAVE)

$$SAVE = \sum_{i=2}^{2N_g} i p_{x+y}(i) \quad \Sigma\chi. 10$$

όπου p_{x+y} είναι

$$p_{x+y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j), i + j = k, k = 2, 3, \dots, 2N_g \quad \Sigma\chi. 11$$

8. Sum Entropy (SENT)

$$SENT = - \sum_{i=2}^{2N_g} p_{x+y}(i) \log(p_{x+y}(i)) \quad \Sigma\chi. 12$$

9. Sum Variance
(SVAR)

$$SVAR = - \sum_{i=2}^{2N_g} (i - SENT)^2 p_{x+y}(i) \quad \Sigma\chi. 13$$

10. Difference Variance
(DVAR)

$$DVAR = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - SAVE)^2 p_{x-y}(i) \quad \Sigma\chi. 14$$

11. Difference Entropy
(DENT)

$$DENT = - \sum_{i=0}^{N_g-1} p_{x-y}(i) \log(p_{x-y}(i)) \quad \Sigma\chi. 15$$

όπου p_{x-y} είναι

$$p_{x-y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j), |i-j| = k, k = 2, 3, \dots, N_g - 1 \quad \Sigma\chi. 16$$

Χαρακτηριστικά που προέρχονται από πίνακες γειτνίασης

Οι πίνακες γειτνίασης χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη συχνότητα της εμφάνισης ενός συνόλου από διαδοχικά εικονοστοιχεία που έχουν την ίδια τιμή γκρι.

Τα χαρακτηριστικά που μπορεί να εξαχθούν από τους πίνακες γειτνίασης είναι (140):

1. Short Run Emphasis
(SRE)

$$SRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{r(i,j)}{j^2}}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} r(i,j)} \quad \text{Eq. 17}$$

Η SRE διαιρεί κάθε αριθμό run-length με το τετράγωνο του μήκους του. Τείνει στο να δίνει έμφαση στα σύνολα συνεχόμενων στοιχείων μικρού μήκους. Ο παρονομαστής είναι ο συνολικός αριθμός των συνόλων συνεχόμενων στοιχείων της εικόνας και χρησιμοποιείται για κανονικοποίηση.

2. Long Run Emphasis
(LRE)

$$LRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} j^2 r(i,j)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} r(i,j)} \quad \text{Eq. 18}$$

Η LRE πολλαπλασιάζει κάθε αριθμό run-length με το τετράγωνο του μήκους του. Τείνει στο να δίνει έμφαση στα σύνολα συνεχόμενων στοιχείων μεγάλου μήκους. Ο παρονομαστής είναι ο συνολικός αριθμός των συνόλων συνεχόμενων στοιχείων της εικόνας και χρησιμοποιείται για κανονικοποίηση..

3. Gray Level Non-Uniformity (GLNU)

$$GLNU = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_r} r(i,j) \right)^2}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} r(i,j)} \quad \text{Eq. 19}$$

Η GLNU υψώνει στο τετράγωνο τον αριθμό των συνόλων συνεχόμενων στοιχείων της εικόνας για κάθε τόνο του γκρι. Το άθροισμα των τετραγώνων διαιρείται με τον παράγοντα κανονικοποίησης. Αποτελεί ένα μέτρο ανομοιομορφίας των τόνων του γκρι της εικόνας. Όταν τα σύνολα συνεχόμενων στοιχείων είναι ισοκαταναμημένα για όλους τους τόνους του γκρι, τότε η συνάρτηση παίρνει χαμηλές τιμές. Μεγάλοι αριθμοί συνόλων συνεχόμενων στοιχείων συμβάλουν περισσότερο στην συνάρτηση.

4. Run Length Non-Uniformity (GLNU)

$$RLNU = \frac{\sum_{j=1}^{N_r} \left(\sum_{i=1}^{N_g} r(i,j) \right)^2}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} r(i,j)} \quad \text{Eq. 20}$$

Η RLNU υψώνει στο τετράγωνο τον αριθμό των συνόλων συνεχόμενων στοιχείων της εικόνας για κάθε μήκος. Το άθροισμα των τετραγώνων διαιρείται με τον παράγοντα κανονικοποίησης. Αποτελεί ένα μέτρο ανομοιομορφίας των συνόλων συνεχόμενων στοιχείων. Όταν τα σύνολα συνεχόμενων στοιχείων είναι ισοκατανεμημένα για όλα τα μήκη, τότε η συνάρτηση παίρνει χαμηλές τιμές. Μεγάλοι αριθμοί συνόλων συνεχόμενων στοιχείων συμβάλουν περισσότερο στην συνάρτηση.

5. Run Percentage (RP)

$$RP = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} r(i,j)}{P} \quad \text{Eq. 21}$$

Η RP αποτελεί το πηλίκο του συνολικού αριθμού των συνόλων συνεχόμενων στοιχείων με το συνολικό αριθμό των πιθανόν συνόλων συνεχόμενων στοιχείων της εικόνας αν όλα τα σύνολα συνεχόμενων στοιχείων είχαν μήκος 1.

Το δυναμικό εύρος των τιμών του καθενός από αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να είναι σημαντικά διαφορετικό. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει μια μη ισορροπημένη επίδραση των χαρακτηριστικών με τις μεγαλύτερες και χαμηλότερες τιμές κατά το σχεδιασμό συστημάτων ταξινόμησης(142). Για να αντισταθμιστεί αυτή η επίδραση, τα χαρακτηριστικά θα πρέπει να κανονικοποιούνται σε παρόμοια δυναμικά εύρη, όπως για παράδειγμα σε μηδενική μέση τιμή και μονάδα απόκλισης (142), σύμφωνα με τη σχέση:

$$\bar{x}_i = \frac{x_i - \text{mean}}{\text{std}} \quad \text{Eq. 22}$$

όπου x_i and $\bar{x}_i$ είναι οι τιμές των χαρακτηριστικών πριν και μετά την κανονικοποίηση, mean και std είναι η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση του κάθε χαρακτηριστικού, αντίστοιχα.

Επιλογή και ταξινόμηση των χαρακτηριστικών

Ο ταξινομητής, που είναι η διαδικασία της μετατροπής της ποσοτικής εισροής (δηλαδή των χαρακτηριστικών) σε ποιοτική εκροή (δηλαδή σε διάγνωση, πρόγνωση κ.λπ.) θεωρείται το πιο σημαντικό μέρος ενός συστήματος ταξινόμησης προτύπων. Οι

εκροές του ταξινομητή μπορεί να είναι είτε μια διακριτή τιμή, υποδεικνύοντας μία από τις προκαθορισμένες κατηγορίες ή ένα διάνυσμα πραγματικών τιμών, αντικατοπτρίζοντας την πιθανότητα ένα πρότυπο να προήλθε από μια συγκεκριμένη κατηγορία. Για να μεγιστοποιηθεί η απόδοση του ταξινομητή, είναι πολύ σημαντικό να συντονιστούν αποτελεσματικά όλα τα προηγούμενα στάδια (τμηματοποίηση, εξαγωγή και επιλογή χαρακτηριστικών). Η δημιουργία ενός ταξινομητή απαιτεί τρία στάδια: το στάδιο εκμάθησης, το στάδιο της αξιολόγησης των επιδόσεων και το στάδιο των δοκιμών. Αυτά τα στάδια, σε πολλές περιπτώσεις επικαλύπτονται, όπως θα συζητηθεί.

Κατά τη διάρκεια του σταδίου εκμάθησης, ο ταξινομητής εκπαιδεύεται για να μάθει τις διαφορές μεταξύ των γνωστών κατηγοριών επί τη βάση εισροών διανυσμάτων χαρακτηριστικών γνωστής προέλευσης. Με βάση τις εισροές διανυσμάτων χαρακτηριστικών, ο ταξινομητής δημιουργεί μια «μοναδική» περιγραφή της κάθε προκαθορισμένης κατηγορίας ταξινόμησης. Οι εισροές διανυσμάτων χαρακτηριστικών από κάθε κατηγορία αναφέρονται ως «σύνολα κατάρτισης». Όταν η μάθηση ολοκληρωθεί, ο ταξινομητής είναι έτοιμος να σχηματοποιήσει «ετικέτες» ταξινόμησης για νέα δεδομένα, τα οποία δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκπαίδευσή του.

Αν και μπορεί να ακούγεται λογικό ότι ένας μεγαλύτερος αριθμός από χαρακτηριστικά θα έπρεπε να είναι πιο βοηθητικός από ότι ένας μικρότερος αριθμός από χαρακτηριστικά, αυτό δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα, κυρίως λόγω των εξής 3 βασικών παραγόντων (142):

Πρώτον, η πολυπλοκότητα και το υπολογιστικό κόστος του ταξινομητή αυξάνονται δραματικά.

Δεύτερον, αν και ο αριθμός των λανθασμένα ταξινομημένων δεδομένων ενδέχεται να μειωθεί, όταν περισσότερα χαρακτηριστικά προστίθενται για την εκπαίδευση του ταξινομητή, έχει αποδειχθεί ότι το σφάλμα γενίκευσης θα αυξηθεί τελικά (143).

Τρίτον, στην περίπτωση που υπάρχει περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων δεδομένων και μεγάλος αριθμός διαθέσιμων χαρακτηριστικών, είναι πιο πιθανό ότι τα χαρακτηριστικά με μικρή ή καμία διακριτική ισχύ θα προκαλέσουν τελικά αύξηση του θορύβου, υποβαθμίζοντας τη γενίκευση του ταξινομητή σε άγνωστα δεδομένα (144). Ως εκ τούτου, η επιλογή των χαρακτηριστικών είναι πολύ σημαντικό βήμα για

την ανάδειξη των πιο κρίσιμων χαρακτηριστικών και για τη βέλτιστη ρύθμιση της ικανότητας του ταξινομητή στον αξιόπιστο χαρακτηρισμό άγνωστων δεδομένων.

Μια βέλτιστη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών είναι ο αλγόριθμος exhaustive search. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, τα χαρακτηριστικά συνδυάζονται σε όλους τους δυνατούς τρόπους (συνδυασμοί ανά 2, 3, έως και το συνολικό αριθμό των χαρακτηριστικών). Ο ταξινομητής στην συνέχεια σχεδιάζεται χρησιμοποιώντας τον κάθε ξεχωριστό συνδυασμό. Ως καλύτερο διάνυσμα χαρακτηριστικών θεωρείται το υποσύνολο των χαρακτηριστικών που οδηγεί στο ελάχιστο σφάλμα κακής ταξινόμησης.

Μέθοδοι, όπως οι self-consistency, holdout, cross-validation και η διαδοχική παράλειψη κάποιων προτύπων είναι τυπικές επιλογές για την επικύρωση του σφάλματος ταξινόμησης και αξιολόγησης της απόδοσης του ταξινομητή (142, 143).

Η μέθοδος self-consistency εκτιμά την αξιοπιστία του ταξινομητή χρησιμοποιώντας όλα τα διαθέσιμα δεδομένα εκπαίδευσης, πρώτα για την εκπαίδευση και στη συνέχεια για δοκιμή. Το αποτέλεσμα της μεθόδου είναι μία «αισιόδοξα» προκατειλημμένη εκτίμηση της απόδοσης του ταξινομητή, αφού το ίδιο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιείται τόσο για την εκπαίδευση όσο και την εξέταση. Ωστόσο, είναι ένα σημαντικό βήμα για την εκτίμηση της αξιοπιστίας του ταξινομητή στην ορθή κατηγοριοποίηση των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό του.

Σύμφωνα με την μέθοδο holdout, ένα μέρος των δεδομένων επιλέγεται για την εκπαίδευση του ταξινομητή, ενώ τα υπόλοιπα δεδομένα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της απόδοσης του. Εάν μόνο ένα δείγμα δεδομένων μένει εκτός για ταξινόμηση, τότε αναφερόμαστε στην τεχνική leave-one-out (διαδοχικής παράλειψης ενός προτύπου).

Μια άλλη δημοφιλής μέθοδος είναι η k-fold cross-validation (144). Τα δεδομένα τυχαία χωρίζονται σε σετ κατάρτισης (συνήθως $k = 10$) περίπου ίδιου μεγέθους και ένα σετ ελέγχου. Τα σύνολα εκπαίδευσης χρησιμοποιούνται για την κατασκευή του ταξινομητή, ενώ το σύνολο ελέγχου χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόδοσης σε κάθε δυνατό υποσύνολο χαρακτηριστικών. Ως ο καλύτερος συνδυασμός χαρακτηριστικών θεωρείται το υποσύνολο των χαρακτηριστικών που οδηγεί στο ελάχιστο σφάλμα ταξινόμησης. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται πολλαπλές φορές.

Βρίσκοντας το μέσο όρο του σφάλματος δοκιμής κάθε επανάληψης, μπορούν να ληφθούν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Η αξιολόγηση των επιδόσεων ταξινομητή, χρησιμοποιώντας οποιαδήποτε από τις μεθόδους που περιγράφηκαν προηγουμένως, είναι πιο πιθανό να δώσει μια αισιοδοξία προκατειλημμένη εκτίμηση του ποσοστού σφάλματος, εάν υπολογιστεί «εσωτερικά» σε σχέση με τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών.

Με τον όρο «εσωτερικά», εννοούμε πως όλα τα διαθέσιμα δεδομένα χρησιμοποιούνται για την επιλογή χαρακτηριστικό. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το «εσωτερικό» λάθος θα είναι ενδεικτικό της απόδοσης του ταξινομητή σε σχέση με τα δεδομένα εκπαίδευσης μόνο και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει αξιόπιστα ποσοστά σφάλματος σε νέα, αταξινόμητα δεδομένα (144). Στην ιδανική περίπτωση, ο διαχωρισμός των στοιχείων σε ανεξάρτητες σειρές κατάρτισης και σε ένα σύνολο δοκιμών, το οποίο δεν θα χρησιμοποιείται κατά τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών, μπορεί να δώσει πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις του σφάλματος πρόβλεψης σε άγνωστα δεδομένα.

Παρόλα αυτά, για μικρά μεγέθη δειγμάτων δεδομένων, με μεγάλο αριθμό χαρακτηριστικών, και ειδικά όταν δεν έχουμε την πολυτέλεια να παρακρατείται ένα μέρος των δεδομένων για τη δοκιμή, μια «εξωτερική» k-fold cross-validation (external cross-validation) τεχνική θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη αξιόπιστων ποσοστών σφάλματος σε αταξινόμητα δεδομένα (144). Με τη διαδικασία external cross-validation, σε κάθε στάδιο της διαδικασίας cross-validation, η ίδια μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών εφαρμόζεται μόνο στα δεδομένα εκπαίδευσης, εξωτερικά του υποσύνολου δοκιμής, διορθώνοντας με αυτόν τον τρόπο την μεροληψία επιλογής χαρακτηριστικών (143, 144).

Στις ακόλουθες παραγράφους, θα παρουσιαστεί η θεωρία πίσω από αλγορίθμους ταξινόμησης που αναπτύχθηκαν για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής.

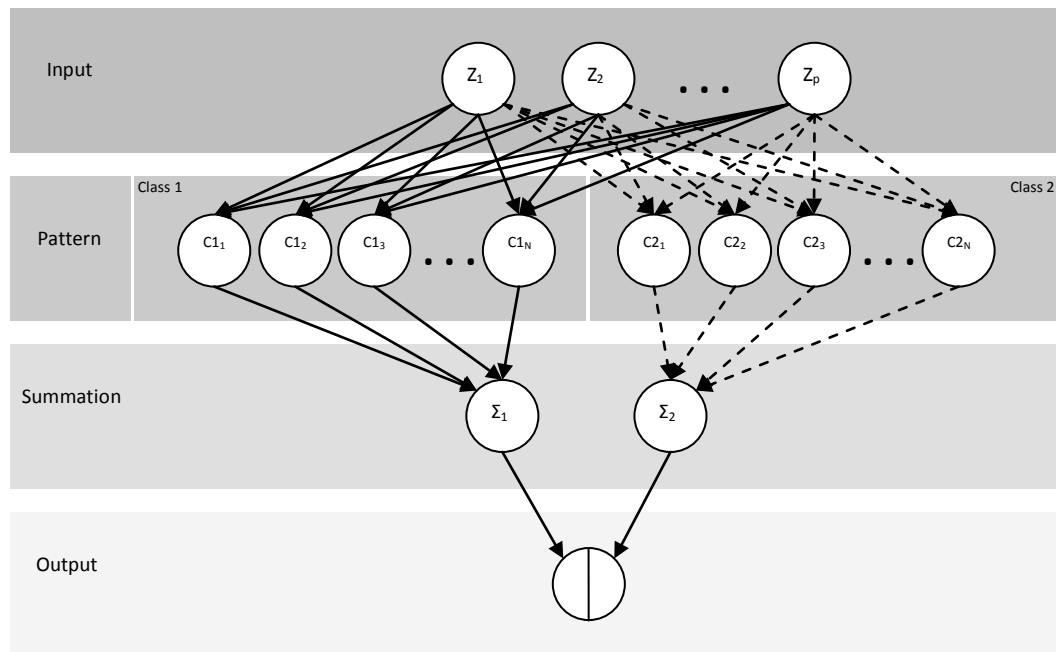
**ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΚΡΑΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ
(PROBABILISTIC NEURAL NETWORK - PNN)**

Ο ταξινομητής PNN (145), εμπεριέχει τόσο την προσέγγιση ταξινόμησης του Bayes όσο και τις συναρτήσεις εκτίμησης της πυκνότητας πιθανοτήτων του Parzen. Η συνάρτηση απόφασης του ταξινομητή PNN περιγράφεται από τη σχέση:

$$d_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{n}{2}} \sigma^n N_k} \sum_{i=1}^{N_k} e^{-\frac{\|x-x_i\|^2}{2\sigma^2}} \quad \text{Eq. 23}$$

όπου x_i είναι το i -οστό πρότυπο κατάρτισης που εισρέει, x είναι το άγνωστο πρότυπο προς ταξινόμηση, N_k είναι ο αριθμός των προτύπων που αποτελούν την τάξη x_k , n είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών υφής που αποτελούν το πρότυπο εισόδου, ενώ σίγμα σ είναι μια ρυθμιστική παράμετρος, που παίρνει τιμές οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0 και 1.

Σύμφωνα με την Εξ. 30, καθώς η απόσταση μεταξύ x και x_i ($\|x-x_i\|$) αυξάνεται, ο εκθετικός όρος προσεγγίζει το 0, υποδεικνύοντας μικρή ομοιότητα μεταξύ δύο διανυσμάτων χαρακτηριστικών. Αντιθέτως, καθώς η απόσταση x και x_i ($\|x-x_i\|$) μειώνεται, ο εκθετικός όρος προσεγγίζει τη μονάδα, υποδεικνύοντας σημαντική ομοιότητα μεταξύ των δύο διανυσμάτων χαρακτηριστικών. Καθώς η τιμή του σ προσεγγίζει το μηδέν, ακόμα και μικρές διαφορές μεταξύ x_i και x θα παρέχουν μηδενική τιμή για τον εκθετικό όρο, ενώ οι μεγαλύτερες τιμές του σ παρέχουν πιο ομαλά αποτελέσματα. Συμπερασματικά, η επιλογή των σίγμα επηρεάζει το σφάλμα εκτίμησης του PNN και προσδιορίζεται πειραματικά δια συγκρίσεως της ακρίβειας που προκύπτει για διαφορετικές τιμές της παραμέτρου αυτής. Το άγνωστο πρότυπο X ταξινομείται στην κατηγορία με την υψηλότερη τιμή της συνάρτησης απόφασης $d_k(x)$.



Σχήμα 2: Η βασική αρχιτεκτονική PNN

Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 2, η βασική αρχιτεκτονική PNN αποτελείται από ένα στρώμα εισροών, ένα στρώμα προτύπων, ένα στρώμα άθροισης και ένα στρώμα εκροής. Η στοιβάδα εισροών αποθηκεύει προσωρινά κάθε διάνυσμα χαρακτηριστικών, το οποίο εισέρχεται στο δίκτυο. Ο αριθμός των νευρώνων (κόμβων), που δομούν το στρώμα εισροών είναι ίση με τη διάσταση του προτύπου που εισρέει. Κάθε πρότυπο που εισρέει αντιστοιχίζεται σε κάθε ένα από τους νευρώνες του στρώματος προτύπων. Κάθε νευρώνας στο στρώμα προτύπων αντιστοιχεί σε ένα πρότυπο κατάρτισης. Στο στρώμα προτύπων, υπολογίζεται η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ της εκάστοτε εισροής και του κάθε προτύπου κατάρτισης.

Η συνάρτηση απόφασης (Εξίσωση 30) εφαρμόζεται στη συνέχεια προκειμένου να παράσχει την εκροή του νευρώνα προτύπου. Το στρώμα άθροισης έχει έναν νευρώνα για κάθε κατηγορία, και υλοποιεί τον αθροιστικό όρο της Εξ. 30 για τις εκροές προτύπων που αντιστοιχούν στην κατηγορία. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, κάθε νευρώνας άθροισης συνδέεται με τους νευρώνες του αντίστοιχου στρώματος προτύπων. Το στρώμα εκροών περιέχει ένα νευρώνα και εκχωρεί το διάνυσμα εκροής σε μια κατηγορία με την εφαρμογή ενός κανόνα ταξινόμησης. Ειδικότερα, το άγνωστο πρότυπο ταξινομείται στην κατηγορία με την υψηλότερη τιμή της συνάρτησης απόφασης $dk(x)$ (145).

Μετασχηματισμός των ελαχίστων τετραγώνων των χαρακτηριστικών (LSFT)

Για να ενισχυθεί η διακριτική ακρίβεια των αλγορίθμων ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διατριβή, τα πρότυπα εκπαίδευσης x_{ij} , πριν από την είσοδό τους στον ταξινομητή, μετασχηματίζονται με τη βοήθεια μιας τεχνικής μη-γραμμικού μετασχηματισμού των ελαχίστων τετραγώνων των χαρακτηριστικών (LSFT), προκειμένου να καταστούν οι κατηγορίες πιο διακριτές, με την ομαδοποίηση των προτύπων κάθε τάξης γύρω από αυθαίρετα προ-επιλεγμένα σημεία. Η προτεινόμενη μέθοδος LSFT είναι μια επέκταση της γραμμικής τεχνικής χαρτογράφησης των ελαχίστων τετραγώνων, που εισήχθη από τους Ahmed και Rao (146). Αρχικά, διανύσματα προτύπων επεκτείνονται με n-οστού βαθμού στοιχεία. Έστω $x = [x_1 x_2 \dots x_d]$ ένα διάνυσμα προτύπων, όπου d είναι ο feature space dimensionality, και x_i , $i = 1, 2, \dots, d$ είναι οι τιμές των χαρακτηριστικών του προτύπου i . Το διάνυσμα χαρακτηριστικών x επαυξήθηκε έως του ν-ιοστού βαθμού στοιχεία, έτσι ώστε, τελικά, το επαυξημένο διάνυσμα χαρακτηριστικών να αποτελείται από όλους τους όρους του πολωνύμου k -τάξεως ($k=1, 2, \dots, n$) της μορφής:

$$\hat{x} = \begin{bmatrix} x_i^p & | i=1, 2, \dots, d, p=1, 2, \dots, n, \\ x_i^p x_j^{q-p} & | i, j=1, 2, \dots, d, i \neq j, p, q=1, 2, \dots, n-1, p < q, \\ x_i^p x_j^q x_k^{r-p-q} & | i, j, k=1, 2, \dots, d, i \neq j \neq k, p, q, r=1, 2, \dots, n-2, p+q < r, \\ \dots & \\ x_{i_1}^{p_1} x_{i_2}^{p_2} \dots x_{i_k}^{p_k-p_1-p_2-\dots} & | i_1, i_2, \dots, i_k=1, 2, \dots, d, i_1 \neq i_2 \neq \dots \neq i_k, p_1, p_2, \dots, p_k=1, 2, \dots, n-k+1, \end{bmatrix}$$

Eq. 24

$$\begin{bmatrix} p_1 + p_2 + \dots < p_k], \\ \dots \\ [x_{i_1} x_{i_2} \dots x_{i_{(n-1)}}^2 & | i_1, i_2, \dots, i_{(n-1)}=1, 2, \dots, d, i_1 \neq i_2 \neq \dots \neq i_{(n-1)}], \\ [x_{i_1} x_{i_2} \dots x_{i_n} & | i_1, i_2, \dots, i_n=1, 2, \dots, d, i_1 \neq i_2 \neq \dots \neq i_n] \end{bmatrix}$$

Η dimensionality του επαυξημένου διανύσματος χαρακτηριστικών ($\hat{x}$) είναι ίση με :

$$\hat{d} = \frac{(d+n)!}{d!n!} - 1.$$

Eq. 25

Για τη σχηματοποίηση ενός LSFT προβλήματος 2-κατηγοριών, έστω χώρος S , με dimensionality ίση με τον αριθμό των κατηγοριών ($K = 2$), και έστω $P_i = [p_{i1} p_{i2}]$, $i = 1, 2$ αυθαίρετα καθορισμένα σημεία στο χώρο S , που αντιστοιχεί σε κάθε κατηγορία i .

Ένας μετασχηματισμός T ζητείται, έτσι ώστε το συνολικό μέσο τετραγωνικό σφάλμα μεταξύ των μετασχηματισμένων επαυξημένων διανυσμάτων $(T\hat{\mathbf{x}}_{ij})$ και $\mathbf{P}_i$ ελαχιστοποιείται ως εξής (υποθέτοντας a-priori ίσες πιθανότητες για κάθε κατηγορία ι):

$$\mathbf{V}_T \left[\sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} (\mathbf{T}\hat{\mathbf{x}}_{ij} - \mathbf{P}_i)' (\mathbf{T}\hat{\mathbf{x}}_{ij} - \mathbf{P}_i) \right) \right] = \mathbf{0} \quad \text{Eq. 26}$$

ή

$$\sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} [\mathbf{V}_T (\hat{\mathbf{x}}'_{ij} \mathbf{T}' \mathbf{T} \hat{\mathbf{x}}_{ij}) - 2 \mathbf{V}_T (\hat{\mathbf{x}}'_{ij} \mathbf{T}' \mathbf{P}_i) + \mathbf{V}_T (\mathbf{P}_i' \mathbf{P}_i)] \right) = \mathbf{0} \quad \text{Eq. 27}$$

όπου K είναι ο αριθμός των κατηγοριών, N_i είναι ο αριθμός των προτύπων της κατηγορίας i , και $\hat{\mathbf{x}}_{ij}$ τα n -τάξεως εκτεταμένα πρότυπα εκπαίδευσης της κατηγορίας i . Εφαρμόζοντας βασική αλγεβρική θεωρία πινάκων στους όρους της εξίσωσης 4.37:

$$\mathbf{V}_T (\hat{\mathbf{x}}'_{ij} \mathbf{T}' \mathbf{T} \hat{\mathbf{x}}_{ij}) = 2 \mathbf{T} (\hat{\mathbf{x}}_{ij} \hat{\mathbf{x}}'_{ij}) \quad \text{Eq. 28}$$

$$\mathbf{V}_T (\hat{\mathbf{x}}'_{ij} \mathbf{T}' \mathbf{P}_i) = \mathbf{P}_i \hat{\mathbf{x}}'_{ij} \quad \text{Eq. 29}$$

$$\mathbf{V}_T (\mathbf{P}_i' \mathbf{P}_i) = \mathbf{0} \quad \text{Eq. 30}$$

Οι σχέσεις(6-9) δίνουν :

$$\sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} [2 \mathbf{T} (\hat{\mathbf{x}}_{ij} \hat{\mathbf{x}}'_{ij}) - 2 \mathbf{P}_i \hat{\mathbf{x}}'_{ij}] \right) = \mathbf{0} \quad \text{Eq. 31}$$

ή

$$\mathbf{T} \sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} \hat{\mathbf{x}}_{ij} \hat{\mathbf{x}}'_{ij} \right) - \sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} \mathbf{P}_i \hat{\mathbf{x}}'_{ij} \right) = \mathbf{0} \quad \text{Eq. 32}$$

Που καταλήγει σε:

$$\mathbf{T} = \left[\sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} \mathbf{P}_i \hat{\mathbf{x}}_{ij} \right) \right] \left[\sum_{i=1}^K \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} \hat{\mathbf{x}}_{ij} \hat{\mathbf{x}}_{ij}^T \right) \right]^{-1}. \quad \text{Eq. 33}$$

Ο πίνακας μετασχηματισμού $\mathbf{T}$ είναι ένας $K \times d$ πίνακας, έτσι ώστε η decision space dimensionality να είναι ίση με τον αριθμό των κατηγοριών μετακτινικών αλλοιώσεων.

Η διαδικασία LSFT εφαρμόστηκε στις διακρίνουσες συναρτήσεις των ταξινομητών που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διατριβή, καταλήγοντας σε LSFT-PNN και LSFT-SVM αλγόριθμους ταξινόμησης. Με την εφαρμογή της LSFT διαδικασίας για την διακρίνουσα συνάρτηση του PNN (Εξ. 30) η προκύπτουσα διακρίνουσα συνάρτηση της LSFT-PNN είναι:

$$d_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{\hat{n}}{2}} \sigma^{\hat{n}} N_k} \sum_{i=1}^{N_k} e^{-\frac{(\mathbf{T}\hat{\mathbf{x}} - \mathbf{T}\hat{\mathbf{x}}_{ij})^T (\mathbf{T}\hat{\mathbf{x}} - \mathbf{T}\hat{\mathbf{x}}_{ij})}{2\sigma^2}} \quad \text{Eq. 34}$$

Παρομοίως, η διακρίνουσα συνάρτηση του SVM-RBF ταξινομητή (Εξ. 38) μετασχηματίστηκε σε:

$$f(x) = \text{sign} \left[\sum_{i=1}^{N_s} a_i y_i \exp \left(-\frac{\|\mathbf{T}\hat{\mathbf{x}}_i - \mathbf{T}\hat{\mathbf{x}}\|^2}{2\sigma^2} \right) + b \right] \quad \text{Eq. 35}$$

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Ήδη από το 1960, ένας σεβαστός αριθμός μελετών, οι περισσότερες βασισμένες σε ιστοπαθολογικές παρατηρήσεις, ασχολήθηκαν με την ανάλυση των σταδίων της ανταπόκρισης του οστικού μυελού μετά από ακτινοβολήση για θεραπευτικούς σκοπούς (147),(148),(149),(150),(151),(152).

Οι Ramsey και Zacharias (1985) πρώτοι περιέγραψαν σε μια μικρή σειρά ασθενών την απεικόνιση με MT αλλοιώσεων του οστικού μυελού οι οποίες οφείλονταν στην ΑΚΘ και όχι στην υποκείμενη κακοήγη νόσο (153).

Ο Remedios και οι συνεργάτες του (1988) μελέτησαν αναδρομικά τις MRI 22 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ΑΚΘ στη σπονδυλική στήλη, για την αντιμετώπιση κυρίως μεταστατικής νόσου. Χρησιμοποίησαν εικόνες από T1 και T2 ακολουθίες MRI και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η λιπώδης εκφύλιση του μυελού μπορεί να συμβεί ακόμα και 9 ημέρες μετά το τέλος της ΑΚΘ (154).

Ο Stevens και οι συνεργάτες του (1989) θέλησαν να αποσαφηνίσουν καλύτερα τη χρονολογική εξέλιξη των γεγονότων. Μελέτησαν 14 ασθενείς με εβδομαδιαίες MRI κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και σε μηνιαία μεσοδιαστήματα στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας T1 και STIR ακολουθίες. Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως μετακινικές αλλοιώσεις μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και 15 ημέρες από την έναρξη της ΑΚΘ, ενώ αναγνώρισαν δύο διαφορετικά πρότυπα λιπώδους διήθησης (102).

Ο Yankelevitz και οι συνεργάτες του (1991) μελέτησαν προοπτικά 12 ασθενείς, χρησιμοποιώντας ποσοτικοποιημένα στοιχεία από T1 ακολουθίες MRI κατά τη διάρκεια έως και 12 μήνες μετά την ΑΚΘ (107).

Ο Blomlie και οι συνεργάτες του (1995) υποστήριξαν την αξία χρήσης συνδυαστικών δεδομένων τόσο από T1 όσο και από STIR ακολουθίες για την εκτίμηση των μετακινικών αλλοιώσεων. Επίσης για πρώτη φορά εισήγαγαν την αντίληψη πως παρόμοιες αλλοιώσεις μπορεί να εμφανίζονται και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (106).

Ο Otake και οι συνεργάτες του (2002) μελέτησαν την ενίσχυση μετά δυναμική χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η ΑΚΘ επηρεάζει τη σκιαγραφική ενίσχυση και πως οι αλλαγές συμβαίνουν –σε μικρότερο βαθμό βέβαια- και εκτός ακτινοβοληθέντος πεδίου (108).

Οι ανασκοπήσεις των Daldrup και των συνεργατών του και του Hwang μετά των συνεργατών του (αμφότερες το 2007) συνόψισαν με επιτυχία τις αλλοιώσεις που μπορεί να απεικονίσει η MT στο μετακτινικό οστικό μυελό και αποτέλεσαν τη θεωρητική βάση για την παρούσα μελέτη (127), (19).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Η MRI είναι η μέθοδος εκλογής όχι μόνο για την ανίχνευση σκελετικών μεταστάσεων, αλλά και για την αξιολόγηση μετακτινικών μεταβολών στο μυελό των οστών, καθώς παρέχει πληροφορίες στο επίπεδο της κυτταρικής και χημικής σύνθεσης. Τα ευρήματα της MRI έχουν μελετηθεί εκτενώς από πολλούς ερευνητές, όσον αφορά την αξιολόγηση πρώιμων και όψιμων μεταβολών που σχετίζονται με διάφορες θεραπείες (102, 107, 154-156).

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν πολλές αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την ανίχνευση με MRI μετακτινικών αλλοιώσεων, εντός και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου(19, 108, 127). Δεν έχει διευκρινιστεί, ωστόσο, μέχρι στιγμής ένα συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα των αλλαγών που επέρχονται στον οστικό μυελό μετά από χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας. Επίσης, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχει καμία μελέτη στη βιβλιογραφία που να έχει χρησιμοποιήσει συστήματα ταξινόμησης με βάση την ανάλυση εικόνας για τη διερεύνηση των μετακτινικών αλλοιώσεων.

Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στις πρώιμες μετακτινικές αλλαγές που μπορούν να ανιχνευθούν με τη MRI. Επιχειρεί δε να συγκρίνει τις καθιερωμένες μεθόδους αναγνώρισης και το χαρακτηρισμό αυτών με τη χρησιμοποίηση ενός αυτοματοποιημένου συστήματος ταξινόμησης, με τελικό σκοπό τον επαρκέστερο καθορισμό και χαρακτηρισμό πρώιμων αλλαγών από την επίδραση της ακτινοβολίας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σχεδιασμός μας αφορούσε την πραγματοποίηση μιας προοπτικής μελέτης με σκοπό την παρακολούθηση 50 διαδοχικών ασθενών που θα προσέρχονταν στο τμήμα ΑΚΘ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών (ΠΓΝΠ) για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων.

Το πρωτόκολλο της συγκεκριμένης μελέτης κατατέθηκε στο τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Πατρών και έλαβε έγκριση την 23/06/2008.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στο τμήμα ΑΚΘ του ΠΓΝΠ προσήλθαν κατά την περίοδο μεταξύ Ιουνίου 2008 και Δεκεμβρίου 2010 50 διαδοχικοί (consecutive) ασθενείς για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων.

Κριτήρια ένταξης ασθενών

Κριτήρια ένταξης ενός ασθενούς στη μελέτη αποτέλεσαν τα εξής:

- Η ιστολογικά επιβεβαιωμένη παρουσία πρωτοπαθούς συμπαγούς όγκου (είτε με βιοψία κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, είτε με απεικονιστικά καθοδηγούμενη βιοψία), καθώς και
- Η παρουσία οστικών μεταστάσεων, τεκμηριωμένη είτε ακτινολογικά (με MDCT ή MRI) είτε με σπινθηρογράφημα οστών.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

- Ασθενείς με γνωστή αιματολογική ασθένεια, που θα μπορούσε να επηρεάσει τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά του οστικού μυελού.
- Ασθενείς με επιπλεγμένη μεταστατική νόσο και ιστορικό παθολογικών καταγμάτων ή συμπίεσης του νωτιαίου μυελού.

- Η παρουσία υπερασβεστιαμίας, υπασβεστιαμίας, νόσου του Paget ή πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.
- Ιστορικό προηγηθείσης ΑΚΘ στην πληγείσα περιοχή.

Συνολικά, στη μελέτη εντάχθηκαν κατ' αρχήν 50 ασθενείς. Από το σύνολο αυτό, κατά τη διάρκεια του follow-up, 15 ασθενείς είτε απεβίωσαν (n=3), είτε εμφάνισαν σοβαρή επιδείνωση της φυσικής τους κατάστασης (n=11), γεγονός που κατέστησε αδύνατη την πραγματοποίηση της επαναληπτικής μαγνητικής τομογραφίας.

Τελικά συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 36 ασθενείς (24 άνδρες - 12 γυναίκες) με ηλικιακό εύρος από 39 έως 80 έτη και μέση ηλικία τα 64 έτη (mean age = 64.44 years, median age = 64 years).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΑΚΘ για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη (n=26) ή στη λεκάνη - ισχία (n=10), συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενή ο οποίος είχε αποδεδειγμένη μεμονωμένη μεταστατική εστία στην κεφαλή του αριστερού μηριαίου οστού. Οι μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη ταξινομήθηκαν περαιτέρω ανάλογα με την εντόπισή τους στην αυχενική μοίρα (n_(ΑΜΣΣ)=0), τη θωρακική μοίρα (n_(ΘΜΣΣ)=16) και την οσφυϊκή μοίρα (n_(ΟΜΣΣ)=10).

Πρωτοπαθής νόσος	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό ασθενών (%)
Καρκίνος (Ca) μαστού	9	25
Καρκίνος (Ca) προστάτη	8	22.22
Καρκίνος (Ca) πνέυμονα	7	19.44
Λοιπές κακοήθειες ⁺	12	33.33

⁺: Λοιπές κακοήθειες: ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, (ΗΚΚ, n=2), καρκίνος του παχέος εντέρου (n=2), καρκίνος του στομάχου (n=2), μελάνωμα (n=2), καρκίνωμα εκ νεφρικών κυττάρων (RCC, n=2), καρκίνος της ουροδόχου κύστεως (n=1) και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (n=1).

Πίνακας 3: Σύνοψη πρωτοπαθών κακοηθειών των ασθενών που έλαβαν ΑΚΘ

Οι οστικές μεταστάσεις προέρχονταν από διάφορα πρωτοπαθή νεοπλάσματα, με την πλειοψηφία να σχετίζεται με καρκίνο του μαστού (n=9) καρκίνο του προστάτη (n=7) ή καρκίνο του πνεύμονα (n=7), όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 3:

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξωτερική ακτινοθεραπεία δέσμης με ένα 6-MV γραμμικό επιταχυντή στην καθορισμένη κάθε φορά θέση θεραπείας. Η συνολική χορηγηθείσα δόση στο βάθος του όγκου κυμαίνονταν από 30 έως 40 Gy, με την ημερήσια δόση να κυμαίνεται από 1.8-2.0 Gy. Οι ασθενείς λάμβαναν ακτινοθεραπεία -υπό κανονικές συνθήκες- 5 ημέρες την εβδομάδα, με συνολική διάρκεια 3 έως 4,5 εβδομάδες.

Σε κάθε περίπτωση προηγήθηκε δισδιάστατος σχεδιασμός της θεραπείας, με τον όγκο-στόχο να οριοθετείται με τη βοήθεια εικόνων αξονικής τομογραφίας (ΑΤ). Πλευρικές και πρόσθιες ακτίνες λέιζερ χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να διασφαλιστεί η επαναληψιμότητα της εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

Η χρήση αναλγητικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για την ανακούφιση από τον πόνο. Έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης ελήφθη από όλους τους ασθενείς.

Ιστολογικά δείγματα του οστικού μυελού δεν ελήφθησαν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, αφού η πραγματοποίηση βιοψίας θα επιβάρυνε περαιτέρω τη φυσική κατάσταση των -ήδη βαρέος πασχόντων- ασθενών.

Οι πλήρεις ογκολογικοί φάκελοι των ασθενών αναζητήθηκαν στα αρχεία του τμήματος ΑΚΘ του ΠΓΝΠ και μελετήθηκαν προκειμένου να προκύψουν πλήρη και ακριβή στοιχεία για όλους τους ασθενείς.

Τα στοιχεία αυτά αφορούσαν δημογραφικούς παράγοντες (ηλικία και το φύλο των ασθενών), την πρωτοπαθή νόσο των ασθενών, αλλά και τις περιοχές δευτεροπαθών οστικών εντοπίσεων, τυχόν παράλληλες θεραπευτικές αγωγές (χρήση ή όχι διφωσφωνικών, σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή άλλων

θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το σήμα του οστικού μυελού στη MT).

Τέλος καταγράφηκαν στοιχεία σχετιζόμενα με την πραγματοποιούμενη ακτινοβολήση (πεδίο ακτινοβολήσης, ημερομηνίες και δόσεις -ημερήσιες και συνολικές- της χορηγηθείσας ΑΚΘ). Αυτά παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα XX.

Οι άρρενες ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ομάδα 1 και τα θήλεα ως ομάδα 2. Ανάλογα με τον ακριβή χρόνο επανελέγχου με MRI, σε σχέση με την έναρξη της ΑΚΘ, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες. Οι ασθενείς με επανελέγχο στις 10-15 ημέρες από την έναρξη της ΑΚΘ εντάχθηκαν στην κατηγορία 1, στις 16-20 ημέρες στην κατηγορία 2, από 21-25 ημέρες στην κατηγορία 3 και τέλος από 26-30 ημέρες στην κατηγορία 4.

Αντίστοιχη κατηγοριοποίηση έγινε και για την ημερήσια δόση ΑΚΘ, όσο και για τη συνολική ληφθείσα δόση ΑΚΘ τη στιγμή του πρώτου επανελέγχου. Έτσι, ασθενείς που έλαβαν ημερήσιες δόσεις 150-200 Gy αποτέλεσαν την ομάδα 1, από 201-250 Gy εντάχθηκαν στην ομάδα 2 και από 251-300 Gy στην ομάδα 3.

Όσον αφορά στη συνολική δόση ΑΚΘ, ασθενείς με δόση 2000-2500 Gy εντάχθηκαν στην ομάδα 1, από 2501-3000 Gy στην ομάδα 2, από 3001-3500 Gy στην ομάδα 3 και τέλος 3501-4000 Gy στην ομάδα 4.

<i>a/a</i>	Φύλο ⁺	Ηλικία (έτη)	Ανατομική περιοχή	Χρόνος επανελέγχου ⁻	Ημερήσια δόση ακτινοβολίας [*]	Συνολική ληφθείσα δόση ακτινοβολίας [^]
1	1	57	ΟΜΣΣ	2	3	3
2	1	57	ΘΜΣΣ	2	3	3
3	2	58	ΘΜΣΣ	4	2	2
4	1	63	ΘΜΣΣ	1	3	1
5	1	63	Λεκάνη-ισχία	1	3	1
6	1	63	Λεκάνη-ισχία	2	3	2
7	1	63	ΘΜΣΣ	2	3	2
8	1	80	ΘΜΣΣ	1	3	2
9	1	80	ΟΜΣΣ	3	3	2
10	1	61	Λεκάνη-ισχία	3	3	3
11	1	72	ΟΜΣΣ	4	2	4
12	1	63	Λεκάνη-ισχία	1	3	2
13	1	57	ΟΜΣΣ	2	3	2
14	1	72	Λεκάνη-ισχία	1	3	2
15	1	39	ΟΜΣΣ	1	3	2
16	1	57	Λεκάνη-ισχία	1	2	2
17	1	63	ΘΜΣΣ	1	1	1
18	1	76	ΘΜΣΣ	2	1	1
19	1	68	Λεκάνη-ισχία	3	2	3
20	2	68	ΟΜΣΣ	1	3	2
21	2	65	ΘΜΣΣ	1	3	2
22	1	65	ΟΜΣΣ	4	1	4
23	1	65	ΘΜΣΣ	4	1	2
24	1	75	Λεκάνη-ισχία	4	1	2
25	1	65	ΘΜΣΣ	4	3	2
26	2	43	ΘΜΣΣ	1	2	1
27	2	61	ΘΜΣΣ	1	2	1
28	2	74	ΘΜΣΣ	4	2	4
29	1	59	Λεκάνη-ισχία	4	3	2
30	2	71	ΘΜΣΣ	4	3	4
31	1	56	Λεκάνη-ισχία	4	2	2
32	1	74	ΘΜΣΣ	3	3	3
33	2	72	ΟΜΣΣ	1	2	2
34	2	78	ΘΜΣΣ	2	3	2
35	2	65	ΟΜΣΣ	1	1	1
36	2	52	ΟΜΣΣ	1	3	2

+ : 1= άρρεν, 2=θήλυ

- : 1=10-15 ημέρες από την έναρξη της ΑΚΘ, 2=16-20 ημέρες, 3=21-25 ημέρες, 4=26-30 ημέρες

* : 1=150-200 Gy, 2=201-250 Gy, 251-300 Gy

^ : 1=2000-2500 Gy, 2=2501-3000 Gy, 3=3001-3500 Gy, 4=3501-4000 Gy

Πίνακας 4: Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΑΚΘ κατά τη διάρκεια της μελέτης.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης πραγματοποιήθηκαν συνολικά 75MRI (36 προ της ακτινοβολήσης, 36 επανέλεγχοι και 3 δεύτεροι επανέλεγχοι όπου αυτό απαιτήθηκε για κλινικούς λόγους). Μελετήθηκαν συνολικά 110 (52 αρχικά, 52 στον επανέλεγχο και 6 στο δεύτερο επανέλεγχο) διακριτές ανατομικές περιοχές, ακτινοβοληθείσες ή μη.

Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο Philips Gyroscan Intera 1T (Gyroscan ACS NT, Philips, Ιατρικό Σύστημα Best, Κάτω Χώρες)

- Ακριβώς πριν την έναρξη της ΑΚΘ (στο εξής θα θεωρήσουμε την ημέρα πραγματοποίησης της πρώτης MRI ως ημέρα 0),
- 12 - 18 ημέρες μετά την έναρξη της ΑΚΘ
- έως και 3 μήνες από την έναρξη της ΑΚΘ, σε όσες περιπτώσεις αυτό κατέστη δυνατό

Προκειμένου να μειωθούν κατά το δυνατόν οι συνέπειες μιας ποικιλίας σφαλμάτων στην ένταση του σήματος της μαγνητική τομογραφία, όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν από τους ίδιους εξειδικευμένους τεχνολόγους, λαμβάνοντας τις ίδιες ακολουθίες και παραμέτρους σάρωσης.

Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση. Ανάλογα με την εντόπιση της μεταστατικής νόσου χρησιμοποιήθηκαν πηνία της θωρακικής ή οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή πηνία σώματος. Ελήφθησαν εικόνες:

- Εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου
- Στις ανατομικές περιοχές παρακείμενα αυτού
- Εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης, με σκοπό οι εικόνες αυτές να λειτουργήσουν ως «μάρτυρες», για την καλύτερη αξιολόγηση των μετακτινικών αλλαγών εντός του πεδίου ακτινοβολήσης.

Σε κάθε περίπτωση, ορίστηκαν τα εντός, παρακείμενα και εκτός της ΑΚΘ πεδία, ως εξής:

- Στις MRI της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ):
 - ο ΑΜΣΣ
 - Ως παρακείμενη, μη ακτινοβοληθείσα περιοχή χρησιμοποιήθηκε η ανώτερη ΘΜΣΣ (Θ1-Θ5)
 - Ως μη ακτινοβοληθείσα περιοχή/μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε η κατώτερη ΘΜΣΣ ή η ΟΜΣΣ
 - ο ΘΜΣΣ
 - Ως παρακείμενες, μη ακτινοβοληθείσες περιοχές χρησιμοποιήθηκαν η κατώτερη ΑΜΣΣ (Α4-Α7) ή/και η ΟΜΣΣ (Ο1-Ο4)
 - Όπου χρειάστηκε, ως μη ακτινοβοληθείσα περιοχή/μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε η περιοχή της λεκάνης-ισχίων
 - ο ΟΜΣΣ
 - Ως παρακείμενη, μη ακτινοβοληθείσα περιοχή χρησιμοποιήθηκε η κατώτερη ΘΜΣΣ (Θ8-Θ12)
 - Ως μη ακτινοβοληθείσα περιοχή/μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε η ανώτερη ΘΜΣΣ (Θ2-Θ7).
- Στις MRI λεκάνης-ισχίων:
 - ο Οι ανατομικές δομές στο στεφανιαίο επίπεδο ταξινομήθηκαν ως εξής: κεντρικά και πλάγια τμήματα του ιερού, το λαγόνιο οστό, η κοτύλη και το ηβικό οστό
 - ο Ως παρακείμενες, μη ακτινοβοληθείσες περιοχές χρησιμοποιήθηκαν κάποιες εκ των ανωτέρω κατά περίπτωση, η ανώτερη ΟΜΣΣ (Ο1 έως Ο3) ή/και η εγγύς διάφυση του ομόπλευρου μηριαίου οστού (106).
 - ο Ως μη ακτινοβοληθείσα περιοχή / μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε η κατώτερη ΘΜΣΣ (Θ8 έως Θ12) ή η αντίπλευρη περιοχή της λεκάνης στις περιπτώσεις ετερόπλευρης ΑΚΘ.

Το απεικονιστικό πρωτόκολλο περιελάμβανε τις εξής ακολουθίες:

- T1-SE (TE / TR 627/12)
- T2-TSE (TE / TR 2710/120)
- Ακολουθίες καταστολής λίπους (TR / TI / TE 1650/90/27) - STIR

- Ακολουθίες T1 (627/12) και T1 με καταστολή λίπους (800/12) μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίως γαδολινίου (Gd-DTPA), σε δοσολογία 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους.

Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής παράμετροι: μέγεθος μήτρας 256 x 256, οπτικό πεδίο (FOV) 39-42cm, με πάχος τομής 4-6mm (μεσοδιαστήματα τομής 0.4-0.6mm). Οι λεπτομερείς παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο της MT περιγράφονται στον Πίνακα 5.

Ελήφθησαν ακολουθίες σε εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο για τη σπονδυλική στήλη, σε εγκάρσιο και στεφανιαίο για τη λεκάνη-ισχία και στεφανιαίο και οβελιαίο για τα μηριαία οστά.

Εξεταζόμενη περιοχή	Ακολουθία	Επίπεδο	TR (ms)	TE	Thickness/Gap (mm)
Σπονδυλική στήλη	T1 - SE	Sagittal Axial	627	12	4
	STIR	Sagittal	1650	90 27	4
	T2 – TSE	Sagittal	2710	120	4
	T1-SE + Gd	Sagittal Axial	627	12	4
	T1 fat sat + Gd	Sagittal	800	12	4
Λεκάνη-ισχία	T1 - SE	Coronal Axial	627	12	6
	STIR	Coronal	1650	90 27	6
	T2 – TSE	Coronal	2710	120	6
	T1- SE + Gd	Coronal Axial	627	12	6
	T1 fat sat + Gd	Coronal	800	12	6

SE =spin echo, TSE= turbo spin echo, STIR= short tau inversion recovery, TE= echo time, Gd=γαδολίνιο, Fat-sat= fat saturation, TR=repetition time

Πίνακας 5: Πρωτόκολλο απεικόνισης με MRI

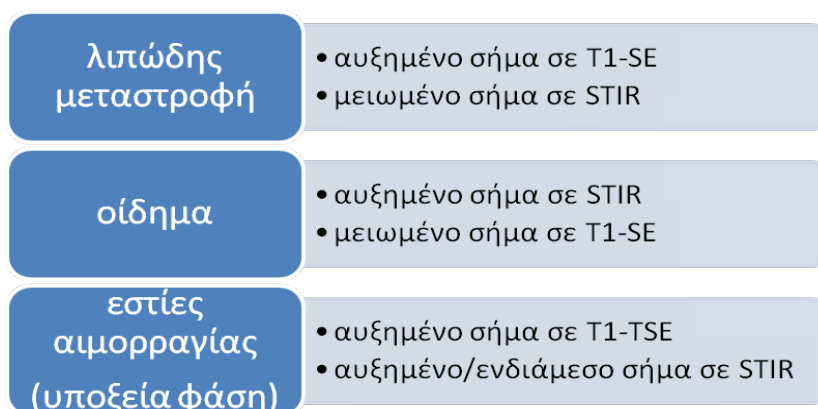
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οπτική αξιολόγηση των εικόνων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ακτινολόγους με εμπειρία στην εκτίμηση μαγνητικών τομογραφιών (Ε.Σ και Ο.Ρ), οι οποίοι δεν είχαν γνώση του ιστορικού του ασθενούς, των κλινικών δεδομένων και της δόσης ακτινοβολίας.

Η επίλυση των όποιων διαφωνιών υπήρξαν έγινε με τη συναίνεση των δύο ακτινολόγων. Προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των δύο ακτινολόγων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (157).

Ποιοτική σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ εικόνων από τις T1-SE, T2-TSE και STIR ακολουθίες πριν και κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, σε κάθε ασθενή. Αναζητήθηκαν ποιοτικές μεταβολές στις ιστικές αλλοιώσεις σε εικόνες MRI μετά την έναρξη της ΑΚΘ, σε σχέση με τη MRI πριν από την ακτινοβολία. Συγκεκριμένα:

- Η παρουσία του χαμηλού σήματος σε T1-SE και υψηλού σήματος σε T2-TSE και STIR εικόνες θεωρήθηκε ως ένδειξη για την παρουσία οιδήματος του οστικού μυελού.
- Η λιπώδης μεταστροφή του μυελού των οστών εκτιμήθηκε ως υψηλό σήμα σε T1-SE και T2-TSE ακολουθίες και χαμηλή ένταση σήματος σε STIR ακολουθίες.
- Η ύπαρξη εστιακών περιοχών αιμορραγίας μπορεί να παρουσιάσει διάφορες εντάσεις σήματος, λόγω των διαφορετικών επιπέδων αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης στους διάφορους χρόνους εξέτασης (102, 107, 154).



Σχήμα 3: Ενδεικτικές αναμενόμενες μεταβολές της έντασης σήματος σε T1-SE και STIR ακολουθίες

Στο σχήμα 3 παρατίθενται ενδεικτικά οι μεταβολές που χρησιμοποιήθηκαν στην ποιοτική ανάλυση των T1-SE και STIR ακολουθιών.

Εκτός της έντασης του μαγνητικού σήματος, αξιολογήθηκε ποιοτικά η ομοιογένεια ή η ετερογένεια του σήματος του οστικού μυελού, καθώς επίσης και η πιθανή παρουσία ή η απουσία οιδήματος στα παρακείμενα μαλακά μόρια και το μεσοσπονδύλιο δίσκο. Θεωρήσαμε ως ένδειξη οιδήματος στις περιοχές αυτές την παρουσία αυξημένου σήματος σε T2-TSE εικόνες, με αντίστοιχα χαμηλό σήμα στις T1-SE ή/και αυξημένο σήμα σε STIR ακολουθίες (137).

Η ένταση σήματος του οστικού μυελού αντιπαρατέθηκε στην ίδια εικόνα με την ένταση σήματος των μη ακτινοβολημένων παρακείμενων μυϊκών ομάδων και του υποδορίου λίπους. Ταξινομήθηκε σε μια 6-βάθμια κλίμακα για εικόνες από T1 ακολουθίες και σε μια αντιστοιχούσα 5-βάθμια κλίμακα για εικόνες από STIR ακολουθίες (Πίνακας 6). Οι κλίμακες 5 και 6 είναι ενδεικτικές λιπώδους μυελού. Η ταξινόμηση σε μια από τις κλίμακες 1-4 είναι ενδεικτική υπερκυτταρικού μυελού, με τις βαθμίδες 1 και 2 να υποδεικνύουν τα μεγαλύτερα ποσοστά ερυθρού μυελού (106, 158).

Βαθμός	Σχετική ένταση σήματος	
	T1	STIR
1	μικρότερο των μυών	-
2	ίδιο με των μυών	αρκετά μεγαλύτερο των μυών
3	μεγαλύτερο των μυών αλλά αρκετά μικρότερο του λίπους	μεγαλύτερο των μυών
4	μεγαλύτερο των μυών αλλά μικρότερο του λίπους	ίδιο με των μυών
5	αρκετά μεγαλύτερο των μυών αλλά μικρότερο του λίπους	μικρότερο των μυών αλλά μεγαλύτερο του λίπους
6	ίδιο με του λίπους	ίδιο με του λίπους

Πίνακας 6: Κλίμακα διαβάθμισης έντασης σήματος σε T1 και STIR εικόνες

(α)



(β)



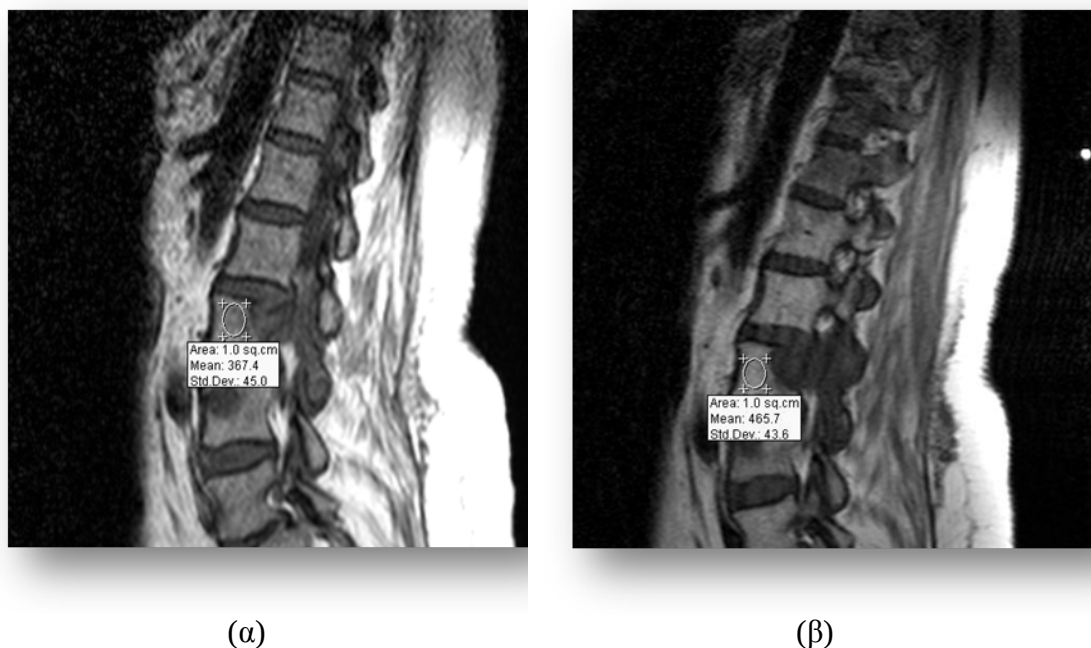
Εικόνα 7: Οβελιαίες τομές MRI - T1-SE ακολουθία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα απεικόνισης (α) πριν και (β) 18 ημέρες μετά από ΑΚΘ στο επίπεδο O1-O3.

Παρατηρείται αύξηση της έντασης σήματος από το επίπεδο της μεσότητας του O4 σπονδυλικού σώματος και άνω. Η μεταβολή είναι εμφανής δια γυμνού οφθαλμού, δεν έχει ανατομικά όρια και οφείλεται στη λιπώδη μεταστροφή του ακτινοβοληθέντος οστικού μυελού.

ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Διάφορες μελέτες στη βιβλιογραφία τεκμηριώνουν πως η απλή οπτική αξιολόγηση τέτοιων μαγνητικών τομογραφιών παρουσιάζει σχετικά χαμηλή ευαισθησία. Η ποσοτική εκτίμηση έχει σαφώς καλύτερη προσέγγιση και έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με διάφορους τρόπους στη βιβλιογραφία (103).

Συγκεκριμένες τομές επιλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις με τη μέθοδο της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) σε T1-SE, T2-TSE και STIR ακολουθίες, ακριβώς στην ίδια θέση.



Εικόνα 8: Οβελιαίες τομές MRI – T1-SE ακολουθία σε ασθενή ο οποίος προσήλθε με μεταστατική νόσο στην ΟΜΣΣ.

(α) Πριν την ΑΚΘ και (β) 18 ημέρες μετά την έναρξη της ΑΚΘ

Επιλέχθηκαν -κατά το δυνατόν- κεντρικά τμήματα των ανατομικών δομών. Οι μετρήσεις στη σπονδυλική στήλη κατά κανόνα έγιναν σε παρα-οβελιαίες τομές, μία ή δύο τομές μακριά από τη μέση οβελιαία τομή, προκειμένου να αποφευχθούν οι περισσότερο αγγειούμενες περιοχές των σπονδυλικών σωμάτων (159). Αποφεύχθηκαν μετρήσεις οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε λανθασμένα αποτελέσματα (5, 160, 161), όπως:

- Κοντά στο φλοιό (γενικά) και το μεσοσπονδύλιο δίσκο (ειδικότερα στις περιπτώσεις όπου μελετήθηκε η σπονδυλική στήλη), προκειμένου να μειωθεί το volume response του φλοιού αλλά και να αποφευχθούν περιοχές πιθανής εκφυλιστικής νόσου
- Οπισθίως και περιφερικά στο σπονδυλικό σώμα, κοντά δηλαδή σε μεγάλες σχετικά αγγειακές δομές (και ιδιαίτερα το basivertebral vein plexus).

- Μακριά από το κέντρο του πηνίου, σε περιοχές όπου δηλαδή ο λόγος σήμα προς θόρυβο ήταν αναπόφευκτα υψηλότερος
- Όπου υπήρξε εμφανής βλάβη του μυελού λόγω διήθησης από τη νόσο
- Σε σπονδύλους με παθολογικά ή οστεοπορωτικά κατάγματα

Ελλειπτικές περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest – ROIs), της τάξης του 0.5cm^2 χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελετηθείσα περιοχή, όπου και μετρήθηκε η ένταση σήματος. Κάθε μέτρηση επαναλήφθηκε 3 φορές για την ανάλυση διακύμανσης των μετρήσεων, καθώς και τον υπολογισμό των μέσων τιμών.

Normalization (Κανονικοποίηση):

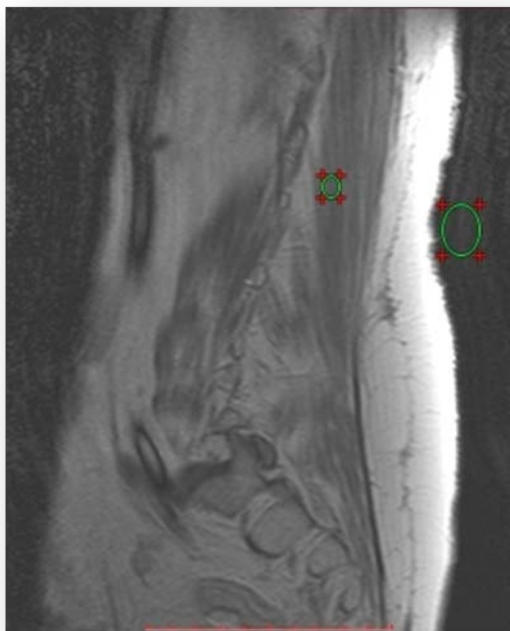
Προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η ένταση του σήματος σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος είναι απαραίτητες κάποιες διορθώσεις, έτσι ώστε να προσαρμόζονται οι πιθανές αποκλίσεις λόγω των tip angles και RF coil response, την τοποθέτηση του ασθενούς σε σχέση με το πηνίο, τις πιθανές κινήσεις του ασθενούς αλλά και τη ροή του αίματος.

Οι διορθώσεις αυτές επιτυγχάνονται με τη διαδικασία της normalization των τιμών της έντασης σήματος, η οποία είναι ευρέως διαδεδομένη στη διεθνή βιβλιογραφία. Από τις διάφορες μεθόδους που έχουν κατά καιρούς προταθεί, στη συγκεκριμένη μελέτη η κανονικοποίηση επετεύχθη:

- με τη μέτρηση εντάσεων σήματος στους παρακείμενους της περιοχής ενδιαφέροντος σπονδυλικούς μυς, καθώς και
- με τον υπολογισμό του θορύβου σε κάθε διενεργηθείσα MRI.

Ως θόρυβος ορίζεται η τυπική απόκλιση του σήματος σε μια περιοχή ROI επιφανείας 250mm^2 ή οποία τοποθετήθηκε έξω από το σώμα του ασθενούς, εντός απόστασης 1cm από το υποδόριο λίπος, σε διάφορα κάθε φορά επίπεδα. Η κάθε μέτρηση επαναλήφθηκε 3 φορές για την ανάλυση του intra-observer variation αλλά και τον υπολογισμό των μέσων τιμών (162-164).

Η ένταση σήματος των παρακείμενων (παρασπονδυλικών, πυελικών ή μηριαίων) μυών μετρήθηκε με τη χρήση ελλειπτικών ROI, ει δυνατόν στην περιοχή με την μεγαλύτερη πυκνότητα μυϊκού ιστού και ομογένεια σήματος για κάθε περίπτωση (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Ενδεικτική απεικόνιση της χρήσης ROIs

(α) για τον υπολογισμό της έντασης σήματος των παρακείμενων (εδώ των παρασπονδυλικών) μυών (μικρό ελλειπτικό ROI αριστερά στην εικόνα)

(β) για τον υπολογισμό του θορύβου της εικόνας (μεγάλο ελλειπτικό ROI δεξιά στην εικόνα)

Η σχετική ένταση σήματος του οστικού μυελού υπολογίστηκε ως ο λόγος της έντασης σήματος σε κάθε περίπτωση, δια την ένταση σήματος των παρακείμενων μυών, πολλαπλασιαζόμενα επί 100.

Στη συνέχεια, για λόγους επαλήθευσης των αποτελεσμάτων, υπολογίστηκε η σχετική ένταση σήματος και σε σχέση με το θόρυβο, ως ο λόγος της διαφοράς του σήματος του οστικού μυελού από το σήμα των παρασπονδυλικών μυών σε κάθε περίπτωση, δια το θόρυβο (δηλαδή την τυπική απόκλιση του σήματος στην ορισθείσα περιοχή παρακείμενα του σώματος του εξεταζόμενου ασθενή).

Με τους τρόπους αυτούς προέκυψαν τιμές από 9-15 διαφορετικά ROI για κάθε εξεταζόμενη περιοχή (ανάλογα με το μέγεθος του ακτινοβοληθέντος πεδίου) (159). Όλες οι μετρήσεις έντασης σήματος πραγματοποιήθηκαν από έναν εξειδικευμένο ακτινολόγο, ο οποίος δεν είχε γνώση του ιστορικού του ασθενούς.

Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι διαφορές της σχετικής έντασης σήματος προ και μετά την ΑΚΘ για κάθε ROI, σε απόλυτη τιμή και ως ποσοστό %. Ορίστηκε ως cut off επίπεδο η διαφορά 15%, προκειμένου να θεωρηθεί μια διαφορά πραγματική.

Με βάση αυτό, οι ασθενείς χωρίστηκαν για κάθε ακολουθία και για κάθε πεδίο σε 3 κατηγορίες:

- (α) Αυτούς που παρουσίασαν αύξηση της σχετικής έντασης σήματος (αύξηση >15%),
- (β) αυτούς που παρουσίασαν μείωση της σχετικής έντασης σήματος (μείωση <-15%)
- (γ) τους ουσιαστικά αμετάβλητους (15%<μεταβολή<-15%).

Έγινε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων για τη σύγκριση των τιμών εντός του πεδίου ΑΚΘ, παρακείμενα του πεδίου και εκτός αυτού. Με βάση τα δεδομένα των μετρήσεων στις τρεις ακολουθίες και χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν κατά την ποιοτική ανάλυση, ο κάθε ασθενής θεωρήθηκε πως παρουσίασε μια εκ των μετακτινικών αλλοιώσεων (οίδημα, αιμορραγία ή λιπώδης μεταστροφή) ή παρέμεινε αμετάβλητος και κατατάχθηκε στην αντίστοιχη κατηγορία.

Στη συνέχεια, με τους ίδιους τρόπους μετρήθηκε η σχετική ένταση σήματος σε T1-SE ακολουθίες μετά τη χορήγηση γαδολινίου πριν και μετά την ΑΚΘ, ακριβώς στα ίδια σημεία όπου μετρήθηκε η ένταση σήματος και στις αντίστοιχες T1-SE ακολουθίες πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού. Υπολογίστηκε η διαφορά μεταξύ των τιμών μετά τη σκιαγραφική ενίσχυση και των αντίστοιχων τιμών προ σκιαγραφικού, η οποία και ονομάστηκε δείκτης ενίσχυσης.

Ακολούθως έγινε στατιστική ανάλυση των μετρήσεων για τον υπολογισμό των διαφορών του δείκτη ενίσχυσης εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, πριν και μετά την ΑΚΘ.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση των μετακτινικών αλλοιώσεων που προέκυψαν με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματα, σε σύγκριση με μια σειρά μεταβλητές. Αυτές αφορούσαν:

- Δημογραφικούς παράγοντες (Ηλικία και φύλο).
- Παράγοντες σχετιζόμενους με τη θεραπεία (Εντόπιση ΑΚΘ, χρόνος επανελέγχου, ημερήσια δόση ΑΚΘ, συνολική δόση ΑΚΘ, χορήγηση διφωσφωνικών)

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Αξιολόγηση ταξινόμησης πολλαπλών σειρών

Επιπλέον της αναφερθείσας ποσοτικής ανάλυσης, χαρακτηριστικά υφής 1^{ης} και 2^{ης} τάξης εξήχθησαν από τις ίδιες εικόνες και εισήχθησαν σε ένα ταξινομητή πιθανοκρατικού νευρωνικού δικτύου, με σκοπό να δημιουργηθεί ένα αυτόματο σύστημα ταξινόμησης για αυτές τις βλάβες.

Εξαγωγή περιοχής ενδιαφέροντος και υπολογισμός των χαρακτηριστικών

Χρησιμοποιώντας τις εικόνες της MRI, τετραγωνικού σχήματος υπο-περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) υποδείχθηκαν μέσα στην περιοχή της βλάβης. Από κάθε τέτοια υπο-περιοχή, εξήχθησαν 36 χαρακτηριστικά υφής.

- 4 χαρακτηριστικά από το ιστόγραμμα της περιοχής, τα οποία εξέφραζαν πληροφορίες που αφορούσαν τη συχνότητα εμφάνισης του κάθε τόνου του γκρι.
- 22 από τους πίνακες συνεμφάνισης, τα οποία αντανakλούσαν τη συχνότητα εμφάνισης του κάθε τόνου του γκρι σε γειτονικά εικονοστοιχεία (pixels).
- Τέλος, 10 από τους πίνακες γειτνίασης, τα οποία περιέγραφαν τη συχνότητα εμφάνισης μιας σειράς από συνεχόμενα pixels με το ίδιο επίπεδο τόνου του γκρι.

Όλα τα χαρακτηριστικά κανονικοποιήθηκαν στην τιμή μηδέν όσον αφορά τη μέση τιμή και την τυπική απόκλισή τους, με βάση την εξίσωση (1)

$$x_i' = \frac{x_i - m}{std} \quad (1)$$

όπου x_i και x_i' είναι οι τιμές του i -οστού χαρακτηριστικού, πριν και μετά την κανονικοποίηση αντίστοιχα και m και std είναι η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση, αντίστοιχα του χαρακτηριστικού· x_i σε σχέση με όλα τα πρότυπα και όλες τις κατηγορίες.

Μέθοδος	Χαρακτηριστικά	
Ιστόγραμμα (στατιστικά 1 ^{ης} τάξης)	Mean Value	Skewness
	Standard Deviation	Kurtosis
Μέση τιμή και εύρος των 0°, 45°, 90° και 135° των πινάκων συνεμφάνισης (στατιστικά 2 ^{ης} τάξης)	Angular Second Moment	
	Contrast	Sum Variance,
	Correlation	Sum Entropy
	Sum Of Squares	Entropy
	Inverse Difference Moment	Difference Variance
		Difference Entropy
	Sum Average	
Μέση τιμή και εύρος των 0°, 45°, 90° και 135° των πινάκων γειτνίασης (στατιστικά 2 ^{ης} τάξης)	Short Run Emphasis	
	Long Run Emphasis	Run Length Non Uniformity
	Gray Level Non Uniformity	Run Percentage

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά υφής που εξήχθησαν.

Μετασχηματισμός χαρακτηριστικών ελαχίστων τετραγώνων (Least squares feature transformation – LSFT) – Ταξινομητής πιθανοκρατικού νευρωνικού δικτύου (Probabilistic neural network classifier – PNN)

Λόγω του μικρού μεγέθους του συνόλου δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη, επιλέχθηκε ο ταξινομητής πιθανοκρατικού νευρωνικού δικτύου. Η συνάρτηση απόφασης του ταξινομητή PNN περιγράφεται από:

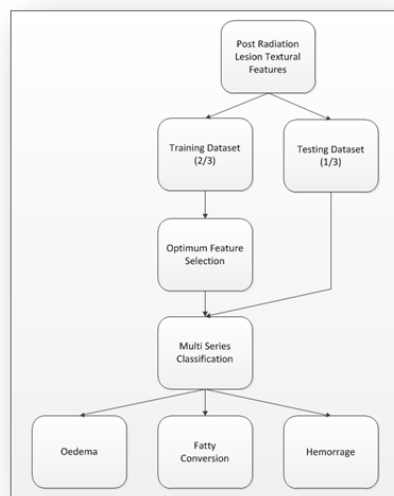
$$d_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{n}{2}} \sigma^n N_k} \sum_{i=1}^{N_k} e^{-\frac{\|x-x_i\|^2}{2\sigma^2}} \quad (2)$$

όπου x_i είναι το i -ιοστό εισερχόμενο πρότυπο εκπαίδευσης, x είναι το πρότυπο προς ταξινόμηση, N_k είναι ο αριθμός των προτύπων που αποτελούν τη x_k τάξη, n είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών υφής που απαρτίζουν το εισερχόμενο πρότυπο, ενώ σ είναι μια ρυθμιζόμενη παράμετρος, που παίρνει τιμές οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0 και 1.

Τα πρότυπα εκπαίδευσης x_i , πριν από την είσοδό τους στον ταξινομητή PNN, μετασχηματίστηκαν με τη βοήθεια μη-γραμμικού μετασχηματισμού ελαχίστων τετραγώνων, ομαδοποιώντας τα πρότυπα της κάθε τάξης γύρω από αυθαίρετα προ-επιλεγμένα σημεία, προκειμένου να καταστούν οι τάξεις πιο διακριτές. Η χρησιμοποιηθείσα μέθοδος LSFT είναι μια επέκταση της τεχνικής γραμμικού μετασχηματισμού ελαχίστων τετραγώνων, που αναπτύχθηκε από τους Ahmed και Rao (146).

Σχεδιασμός του σχήματος ταξινόμησης

Δύο συστήματα ταξινόμησης βασισμένα στους LSFT-PNN σχεδιάστηκαν προκειμένου να γίνει η διάκριση μεταξύ (α) αλλοιώσεων πριν και μετά την ακτινοβολή και (β) μεταξύ των αναγνωριζόμενων μετακτινικών βλαβών (οίδημα, λιπώδης μεταστροφή–και αιμορραγία) (Σχήμα 4).



Σχήμα 4 - Σύστημα ταξινόμησης σχεδιασμένο για τη διάκριση μεταξύ των μετακτινικών αλλοιώσεων.

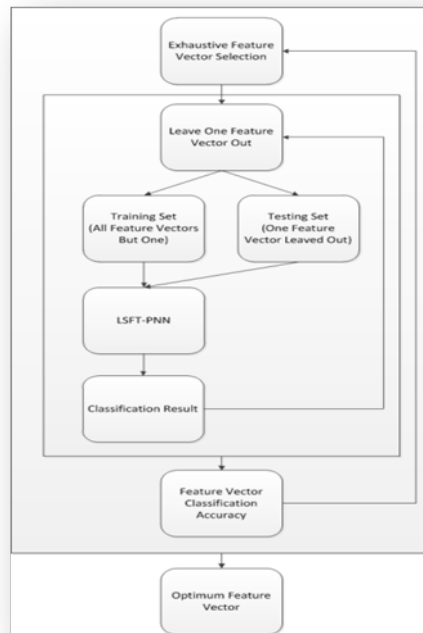
Η μέθοδος εξωτερικής διεξακρίβωσης (External Cross Validation - ECV) χρησιμοποιήθηκε για να αποφεύγονται συνθήκες μεροληψίας(144), οι οποίες μπορεί να προκύψουν όταν χρησιμοποιείται το ίδιο σύνολο δεδομένων στην επιλογή των χαρακτηριστικών και στα στάδια αξιολόγησης.

Ως εκ τούτου, το σύνολο των δεδομένων χωρίστηκε τυχαία σε δύο υποομάδες, η μία από τις οποίες χρησιμοποιήθηκε για τη βέλτιστη σχεδίαση του ταξινομητή (2/3 των δεδομένων) και το άλλο για την αξιολόγηση (1/3 των δεδομένων).

Ο βέλτιστος συνδυασμός χαρακτηριστικών στο στάδιο του σχεδιασμού προσδιορίστηκε με τη χρησιμοποίηση της μεθόδου εξαντλητικής αναζήτησης (Exhaustive Search - ES) (165). Κατά συνέπεια, ο LSFT – PNN ταξινομητής σχεδιάστηκε από όλους τους πιθανούς συνδυασμούς χαρακτηριστικών (έως 5 χαρακτηριστικά) και σε κάθε συνδυασμό οι επιδόσεις του ταξινομητή αξιολογήθηκαν μέσω της τεχνικής διαδοχικής παράλειψης ενός προτύπου (Leave One Out - LOO) μεθόδου (165). Δηλαδή, ο LSFT–PNN ταξινομητής σχεδιάστηκε με την χρήση όλων εκτός ενός διανύσματος χαρακτηριστικών, το οποίο θεωρήθηκε ως άγνωστο και ταξινομήθηκε.

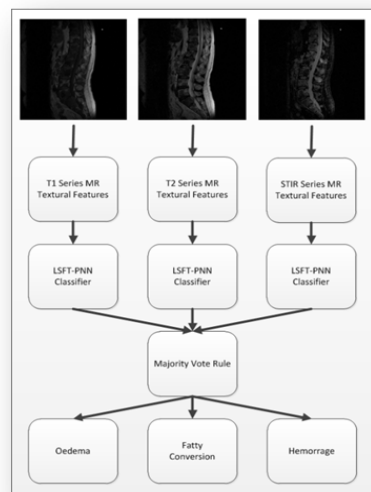
Η διαδικασία επαναλήφθηκε, αφήνοντας κάθε φορά εκτός ένα διαφορετικό διάνυσμα χαρακτηριστικών, μέχρις ότου όλα τα διανύσματα χαρακτηριστικών να έχουν ταξινομηθεί σε μία από τις κατηγορίες των βλαβών.

Έτσι, το διάνυσμα χαρακτηριστικών που κατακρατήθηκε ήταν αυτό που έδωσε την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης με το μικρότερο αριθμό χαρακτηριστικών.



Σχήμα 5: Διαδικασία επιλογής του βέλτιστου διανύσματος χαρακτηριστικών

Προκειμένου να συνδυαστούν οι διαγνωστικές πληροφορίες που περιέχονται στις εικόνες MRI και στις τρεις χρησιμοποιηθείσες ακολουθίες (T1-SE, T2-TSE και STIR), χρησιμοποιήθηκε μια διαδικασία ταξινόμησης πολλαπλών σειρών MRI (Σχήμα 5).



Σχήμα 6 - Διαδικασία ταξινόμησης πολλαπλών σειρών MRI.

Ακολουθώντας, κάθε υπο-περιοχή ενδιαφέροντος από κάθε ακολουθία MRI ανατέθηκε σε έναν ξεχωριστό ταξινομητή LSFT-PNN. Τέλος, η έξοδος του κάθε ταξινομητή χρησιμοποιήθηκε στη διαμόρφωση μιας συνολικής απόφασης, χρησιμοποιώντας τον κανόνα της πλειοψηφίας(165). Έτσι, η τελική απόφαση του συστήματος εκφράστηκε όπως στην Εξίσωση 3.

$$\sum_{i=1}^r D_{ji} = \max_{k=1} \sum_{i=1}^r D_{ki} \quad (3)$$

Όπου r είναι ο αριθμός των ταξινομητών και D_j είναι μια δυαδική τιμή απόφασης για την j -οστή τάξη.

Η συνολική διαδικασία του σχεδιασμού και της αξιολόγησης (ECV) επαναλήφθηκε δέκα φορές, από τις οποίες προέκυψε ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων ταξινόμησης.

Εκτός από τη γραμμική (1ου βαθμού) διαδικασία, μια τετραγωνική (2ου βαθμού) διαδικασία LSFT επίσης χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί η ακρίβεια της ακρίβειας ταξινόμησης του LSFT-PNN ταξινομητή, καθώς υψηλότερου βαθμού μη-γραμμικά στοιχεία εισήχθησαν στη συνάρτηση απόφασής του.

ΣΗΜΕΙΑ ΣΤΟΧΟΙ (ENDPOINTS)

Ως πρωτογενή σημεία στόχοι θεωρήθηκαν:

- Η καταγραφή των ποσοστών των ασθενών που παρουσίασαν μετακτινικές αλλοιώσεις (οίδημα, λιπώδη εκφύλιση και εστίες αιμορραγίας).
- Η επιβεβαίωση της ύπαρξης μετακτινικών μεταβολών παρακείμενα του ακτινοβοληθέντος πεδίου και η διερεύνηση πιθανών μεταβολών εκτός αυτού.
- Η συγκριτική αξιολόγηση δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων μεθόδων, της ποιοτικής και της ποσοτικής αξιολόγησης των εικόνων MRI με τη χρήση ενός νέου υπολογιστικού συστήματος ταξινόμησης, του οποίου διερευνούμε την ακρίβεια.

Ως δευτερογενή σημεία στόχοι θεωρήθηκαν:

- Η καταγραφή των μεταβολών των σημάτων σε όλες τις ακολουθίες MRI πριν και μετά την ΑΚΘ, εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, παρακείμενα του πεδίου, αλλά και εκτός αυτού, με τη χρήση τόσο ποιοτικών και ποσοτικών δεδομένων.
- Η διερεύνηση πιθανών μεταβολών στην ενίσχυση του μυελού μετά τη χορήγηση γαδολινίου πριν και μετά την ΑΚΘ τόσο εντός, όσο παρά, αλλά και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου.
- Η καταγραφή της πιθανής επίδρασης διαφόρων, δημογραφικών και σχετιζόμενων με το θεραπευτικό πρωτόκολλο παραγόντων στην εμφάνιση κάποιας εκ των μετακινικών μεταβολών που διερευνούμε.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι διακριτές μεταβλητές αποδίδονται ως απόλυτες μετρήσεις και ποσοστά επί τοις εκατό (%).

Με βάση την αξιολόγηση με Kolmogorov - Smirnov test και D' Agostino & Pierson normality test διερευνήθηκε αν τα δεδομένα ακολουθούν κανονικές κατανομές ή όχι.

Οι συνεχείς μεταβλητές όπου δεν ακολουθούν κανονικές κατανομές αποδίδονται με τον διάμεσο (median) και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals – CI, που αντιστοιχούν στο 25% και 75% του διαμέσου). Οι συνεχείς μεταβλητές αποδίδονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπικό λάθος (Standard Error; SE).

Όλες οι μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με τη χρήση του μη-συζευγμένου Student paired t-test. Για σύγκριση των δεδομένων με μη κανονικές κατανομές χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική στατιστική δοκιμή Wilcoxon (non - parametric Wilcoxon test).

Για την στατιστική ανάλυση περισσότερων των 2 ομάδων εφαρμόστηκε η δοκιμασία ANOVA. Σε περίπτωση ανίχνευσης στατιστικά σημαντικών διαφορών, η σύγκριση έγινε με την εφαρμογή πολλαπλών συγκρίσεων με τη δοκιμασία Tukey (Tukey post-test multiple comparisons).

Προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των δύο ακτινολόγων (inter-observer correlation analysis) χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Spearman (r) στην περίπτωση όπου τα δεδομένα ακολουθούσαν μη κανονικές κατανομές και το τεστ Pearson όπου τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονικές κατανομές.

Δυναδική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (Binary logistic regression analysis) πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια μιας σταδιακής διαδικασίας επιλογής μεταβλητών, για τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των υπολοίπων μεταβλητών. Η ηλικία, το φύλο, ο χρόνος από την έναρξη της ΑΚΘ, η ημερήσια και η συνολική δόση ακτινοβολίας, η χρήση ή μη διφωσφωνικών επιλέχθηκαν ως εξαρτημένες μεταβλητές (dependent variables), ενώ οι παρουσία ή όχι μετακτινικών αλλοιώσεων επιλέχθηκε ως συμμεταβλητή (covariate). Τα αποτελέσματα διαμορφώθηκαν με αναλογίες πιθανοτήτων και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95%).

Για την περιγραφική και στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα πακέτα λογισμικού Microsoft Office Excel 2007, SPSS έκδοση 18 και Graphpad Prism έκδοση 4.0 ενώ το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως <0.05 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μεταβολές της έντασης του σήματος σε T1-SE ακολουθίες και ακολουθίες καταστολής του λίπους (STIR) αξιολογήθηκαν ποιοτικά από δύο εξειδικευμένους ακτινολόγους. Για κάθε ανατομική περιοχή μελέτης δόθηκε μια τιμή με βάση την κλίμακα διαβάθμισης έντασης σήματος (6-βάθμια για ακολουθίες T1-SE και 5-βάθμια για τις ακολουθίες STIR).

Διαφωνία μεταξύ των δύο ακτινολόγων προέκυψε σε 15 συνολικά περιπτώσεις. 6 περιπτώσεις διαφωνίας αφορούσαν σε εικόνες εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (3 περιπτώσεις διαφωνίας αφορούσαν σε T1-SE ακολουθία, 2 σε STIR ακολουθίες και μία περίπτωση τόσο σε T1-SE όσο και σε STIR ακολουθίες) και 9 περιπτώσεις σε εικόνες παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης (από αυτές, 4 περιπτώσεις αφορούσαν διαφωνία σε T1-SE ακολουθίες, 2 περιπτώσεις σε STIR ακολουθίες και 3 περιπτώσεις τόσο σε T1-SE ακολουθίες όσο και σε STIR ακολουθίες).

Όλες οι διαφωνίες επιλύθηκαν με συναίνεση μεταξύ των δύο ακτινολόγων. Η inter-observer correlation ανάλυση έδειξε $r=0.86$.

Εντός του πεδίου ακτινοβολήσης:

- 8/36 ασθενείς (ποσοστό 22,22%) παρουσίασαν μεταβολές σήματος συμβατές με λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού.
- 7/36 ασθενείς (ποσοστό 19,44%) παρουσίασαν μεταβολές σήματος συμβατές με εστίες αιμορραγίας εντός του οστικού μυελού (σε υποξύ και χρόνιο στάδιο, με βάση την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης).
- 4/36 (ποσοστό 11,11%) παρουσίασαν μεταβολές σήματος συμβατές με οίδημα του οστικού μυελού.
- 17/36 ασθενείς (ποσοστό 47,22%) δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτη μεταβολή

Παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης:

- 4/36 ασθενείς (ποσοστό 11,11%) παρουσίασαν μεταβολές σήματος συμβατές με λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού.
- 3/36 ασθενείς (ποσοστό 8,33%) παρουσίασαν μεταβολές σήματος συμβατές με εστίες αιμορραγίας εντός του οστικού μυελού (σε υποξύ και χρόνιο στάδιο, με βάση την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης).
- 1/36 ασθενείς (ποσοστό 2,78%) παρουσίασαν μεταβολές σήματος συμβατές με οίδημα του οστικού μυελού.
- 28/36 ασθενείς (ποσοστό 77,78%) δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτη μεταβολή

Εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης:

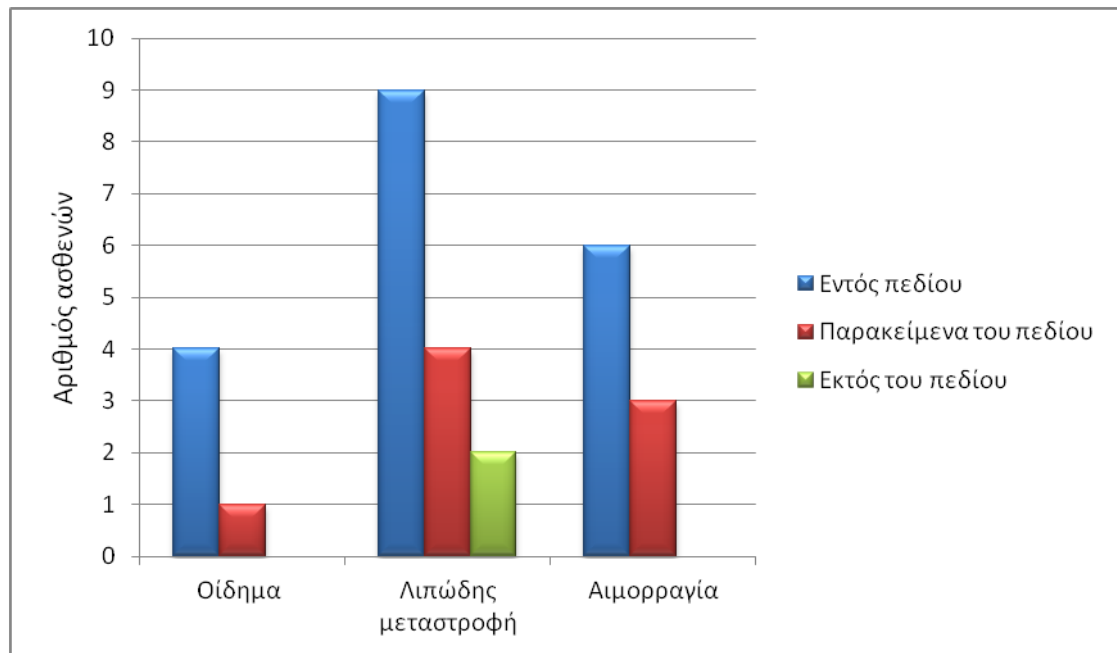
- 2/36 ασθενείς (ποσοστό 5,56%) παρουσίασαν μεταβολή συμβατή με λιπώδη μεταστροφή.
- 34/36 (ποσοστό 94,44%) ασθενείς δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτη μεταβολή.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Μετακτινική μεταβολή	Εντός του πεδίου ακτινοβολήσης		Παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης		Εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης	
	Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)	Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)	Αριθμός (n)	Ποσοστό (%)
Οίδημα	4	11,11	1	2,78	-	-
Λιπώδης μεταστροφή	9	25	4	11,11	2	5,56
Εστίες αιμορραγίας	6	16,67	3	8,33	-	-
Καμμία μεταβολή	17	47,22	28	77,78	34	94,44
Σύνολο	36	100	36	100	36	100

Πίνακας 8: Συχνότητα εμφάνισης διαφορετικών προτύπων μετακτινικών αλλαγών στον οστικό μυελό

Στο Σχήμα 7 παρουσιάζονται και διαγραμματικά τα ανωτέρω αποτελέσματα.



Σχήμα 7: Διαγραμματική απεικόνιση της εμφάνισης των 3 τύπων μετακτινικών μεταβολών εντός του πεδίου ΑΚΘ, παρακείμενα του πεδίου και εκτός αυτού.

ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, έγιναν μετρήσεις της σχετικής έντασης σήματος σε T1-SE, T2-TSE και STIR ακολουθίες. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς μας ταξινομήθηκαν σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με τις μετρήσεις σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, με cut-off επίπεδο τις διαφορές $\pm 15\%$ στη σχετική ένταση σήματος.

Ακολουθίες T1-SE:

Σε T1-SE ακολουθίες, 14/36 ασθενείς (38,89%) παρουσίασαν αύξηση της σχετικής έντασης σήματος σε ποσοστό $>+15\%$. 6/36 ασθενείς (16,67%) παρουσίασαν μείωση της σχετικής έντασης σήματος σε ποσοστό $<-15\%$. Τέλος, 16/36 ασθενείς (44,44%) παρουσίασαν μεταβολές της έντασης σήματος $<+15\%$ αλλά $>-15\%$.

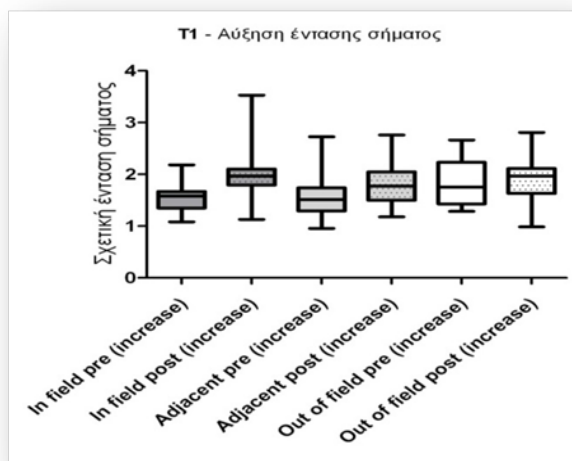
Στον Πίνακα 9 παρατίθενται οι μέσες τιμές της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ακτινοβολία για τους ασθενείς που εμφάνισαν αντίστοιχα αύξηση, μείωση ή και καμία σημαντική μεταβολή σε T1-SE ακολουθίες.

Σχετική ένταση σήματος T1	Αύξηση				Μείωση				Καμία μεταβολή			
	Pre	Post	P value		Pre	Post	P value		Pre	Post	P value	
Εντός πεδίου	1.583	1.964	<0.0001	S	2.610	2.030	0.0004	S	1.956	2.124	0.1792	NS
Παρακείμενα πεδίου	1.512	1.772	0.0044	S	2.309	1.764	0.0020	S	1.974	2.172	0.9567	NS
Εκτός πεδίου	1.753	1.969	0.1419	NS	2.170	1.683	0.1499	NS	1.945	2.073	0.1132	NS

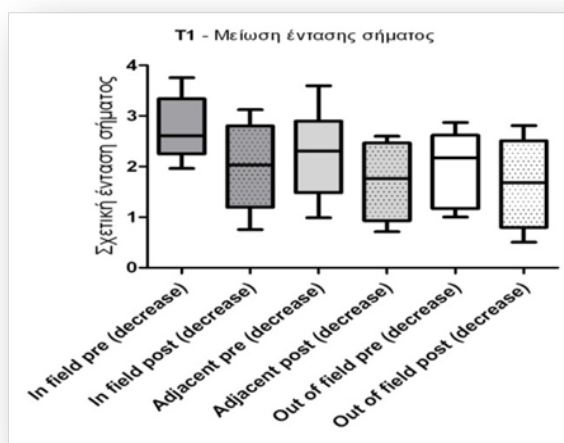
Πίνακας 9: T1-SE ακολουθίες. Συγκριτικά αποτελέσματα μέσων τιμών (mean values) και p-values σε ασθενείς με αύξηση, μείωση ή μη σημαντική μεταβολή της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ.

Στην Εικόνα X παρουσιάζονται τα boxplots των συγκριτικών μετρήσεων σχετικής έντασης σήματος (i) εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (in field), (ii) παρακείμενα αυτού (adjacent) και (iii) εκτός πεδίου (out of field).

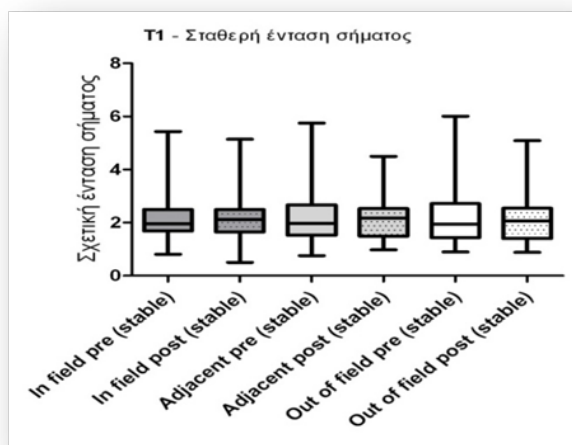
Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τους ασθενείς που εμφάνισαν (α) αύξηση της σχετικής έντασης σήματος, (β) μείωση της σχετικής έντασης σήματος και (γ) σταθερή σχετική ένταση σήματος.



(α)



(β)



(γ)

Εικόνα 7:

T1-SE ακολουθίες:

Ασθενείς που εμφάνισαν

(α) αύξηση της σχετικής

έντασης σήματος

(β) μείωση της σχετικής

έντασης σήματος και

(γ) σταθερή σχετική ένταση

σήματος.

Boxplots των συγκριτικών

μετρήσεων έντασης

σήματος εντός του

ακτινοβοληθέντος πεδίου

(in field), παρακείμενα

αυτού (adjacent) και εκτός

πεδίου (out of field).

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα, προκύπτουν τα εξής:

Για τους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σχετική ένταση σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, τόσο εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (p value <0.0001), όσο και παρακείμενα αυτού (p value = 0.0044).

Αντίστοιχα, για τους ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας, εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, τόσο εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (p value = 0.0004), όσο και παρακείμενα αυτού (p value = 0.0020).

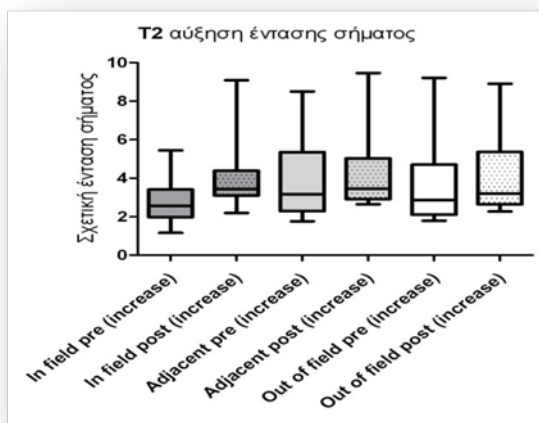
Η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων σχετικής έντασης σήματος για τους ασθενείς της τρίτης κατηγορίας απέδειξε πως δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές πριν και μετά την ΑΚΘ ούτε εντός πεδίου (p value = 0.1792), ούτε και παρακείμενα αυτού (p value = 0.9567).

Εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σχετική ένταση σήματος για καμία από τις ανωτέρω ομάδες ασθενών.

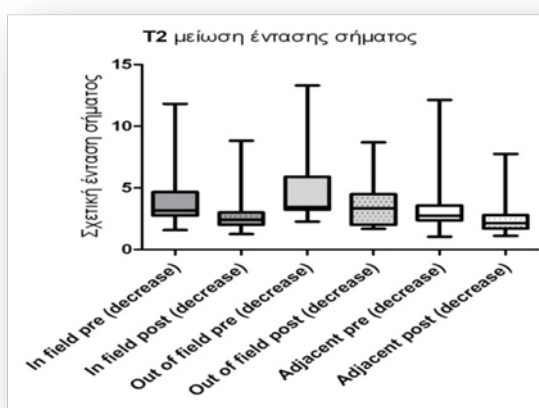
Ακολουθίες T2-TSE:

Σε T2-TSE ακολουθίες, 15/36 ασθενείς (ποσοστό 41,67%) παρουσίασαν αύξηση της σχετικής έντασης σήματος σε ποσοστό $>+15\%$. 9/36 ασθενείς (ποσοστό 25%) παρουσίασαν μείωση της σχετικής έντασης σήματος σε ποσοστό $<-15\%$. Τέλος, 12/36 ασθενείς (ποσοστό 33,33%) παρουσίασαν μεταβολές της έντασης σήματος $<+15\%$ αλλά $>-15\%$.

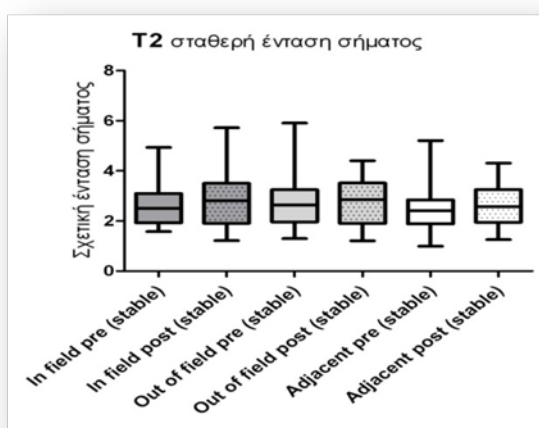
Στην Εικόνα X παρουσιάζονται τα boxplots των συγκριτικών μετρήσεων σχετικής έντασης σήματος (i) εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (in field), (ii) παρακείμενα αυτού (adjacent) και (iii) εκτός πεδίου (out of field). Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τους ασθενείς που εμφάνισαν (α) αύξηση της σχετικής έντασης σήματος, (β) μείωση της σχετικής έντασης σήματος και (γ) σταθερή σχετική ένταση σήματος.



(α)



(β)



(γ)

Εικόνα 8:

T2-TSE ακολουθίες:

Ασθενείς που εμφάνισαν

(α) αύξηση της σχετικής έντασης σήματος

(β) μείωση της σχετικής έντασης σήματος και

(γ) σταθερή σχετική ένταση σήματος.

Boxplots των συγκριτικών μετρήσεων έντασης σήματος εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (in field), παρακείμενα αυτού (adjacent) και εκτός πεδίου (out of field).

Στον Πίνακα 10 παρατίθενται οι μέσες τιμές της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ακτινοβολία για τους ασθενείς που εμφάνισαν αντίστοιχα αύξηση, μείωση ή και καμία σημαντική μεταβολή σε T2-TSE ακολουθίες.

Σχετική ένταση σήματος T2	Αύξηση				Μείωση				Καμμία μεταβολή			
	Pre	Post	P value		Pre	Post	P value		Pre	Post	P value	
Εντός πεδίου	2.570	3.433	<0.0001	S	3.150	2.410	<0.0001	S	2.511	2.819	0.284	NS
Παρακείμενα Πεδίου	3.165	3.442	0.0446	S	2.734	2.146	0.0003	S	2.410	2.570	0.2993	NS
Εκτός πεδίου	2.874	3.194	0.0148	S	3.462	3.345	0.0084	S	2.641	2.853	0.9591	NS

Πίνακας 10: T2-TSE ακολουθίες. Συγκριτικά αποτελέσματα μέσων τιμών (mean values) και p-values σε ασθενείς με αύξηση, μείωση ή μη σημαντική μεταβολή της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ.

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα, προκύπτουν τα εξής:

Για τους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της έντασης του σήματος σε T2-TSE ακολουθίες μεγαλύτερη από 15%, παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σχετική ένταση σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, τόσο εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (p value <0.0001), όσο και παρακείμενα αυτού (p value = 0.0446).

Αντίστοιχα, για τους ασθενείς που παρουσίασαν μείωση της έντασης σήματος σε T2-TSE ακολουθίες μεγαλύτερη από 15%, εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, τόσο εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (p value <0.0001), όσο και παρακείμενα αυτού (p value = 0.0003).

Περαιτέρω ανάλυση των δειγμάτων αυτών όμως αποκάλυψε πως οι μεταβολές εντός του πεδίου και παρακείμενα αυτού δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε σχέση με τις διαφορές των τιμών που παρατηρήθηκαν εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης.

Η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων σχετικής έντασης σήματος για τους ασθενείς που εμφάνισαν μεταβολές (αύξηση ή μείωση) έως και 15%, επιβεβαίωσε πως δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές πριν και μετά την ΑΚΘ ούτε εντός πεδίου (p value = 0.284), ούτε και παρακείμενα αυτού (p value = 0.2993).

Ακολουθίες STIR:

Σε STIR ακολουθίες, 8/36 ασθενείς (ποσοστό 22,22%) παρουσίασαν αύξηση της σχετικής έντασης σήματος σε ποσοστό $>+15\%$. 16/36 ασθενείς (ποσοστό 44,44%) παρουσίασαν μείωση της σχετικής έντασης σήματος σε ποσοστό $<-15\%$. Τέλος, 12/36 ασθενείς (ποσοστό 33,33%) παρουσίασαν μεταβολές της έντασης σήματος $<+15\%$ αλλά $>-15\%$.

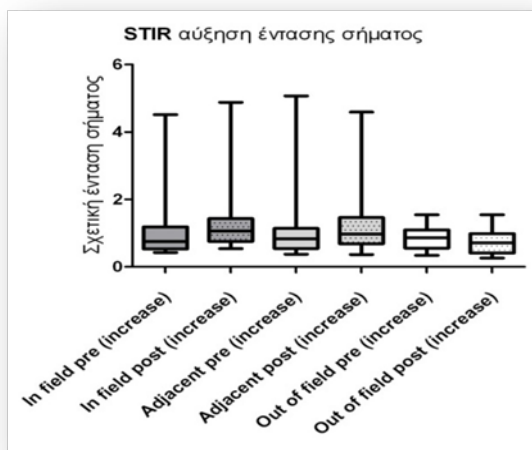
Στον Πίνακα 11 παρατίθενται οι μέσες τιμές της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ακτινοβολία για τους ασθενείς που εμφάνισαν αντίστοιχα αύξηση, μείωση ή και καμία σημαντική μεταβολή σε STIR ακολουθίες.

Σχετική ένταση σήματος STIR	Αύξηση				Μείωση				Καμμία μεταβολή			
	Pre	Post	P value		Pre	Post	P value		Pre	Post	P value	
Εντός πεδίου	0.7501	1.064	0.0005	S	0.822	0.500	<0.0001	S	1.336	1.257	0.8563	NS
Παρακείμενα Πεδίου	0.8394	0.9720	0.1465	NS	0.7736	0.5860	0.0004	S	0.7870	0.7762	0.7642	NS
Εκτός πεδίου	0.8624	0.7189	0.2971	NS	0.9474	0.6191	0.2538	NS	0.9440	0.8490	0.583	NS

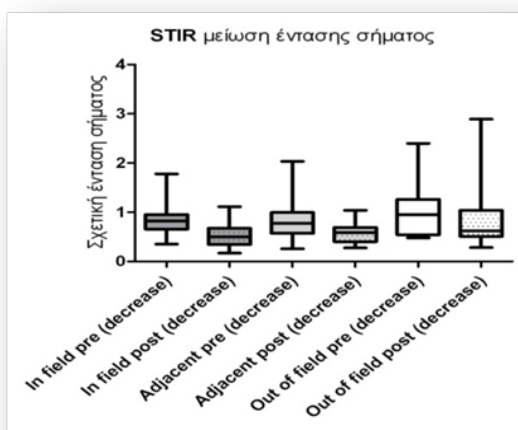
Πίνακας 11: STIR ακολουθίες. Συγκριτικά αποτελέσματα μέσων τιμών (mean values) και p-values σε ασθενείς με αύξηση, μείωση ή μη σημαντική μεταβολή της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ.

Στην Εικόνα X παρουσιάζονται τα boxplots των συγκριτικών μετρήσεων σχετικής έντασης σήματος (i) εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (in field), (ii) παρακείμενα αυτού (adjacent) και (iii) εκτός πεδίου (out of field).

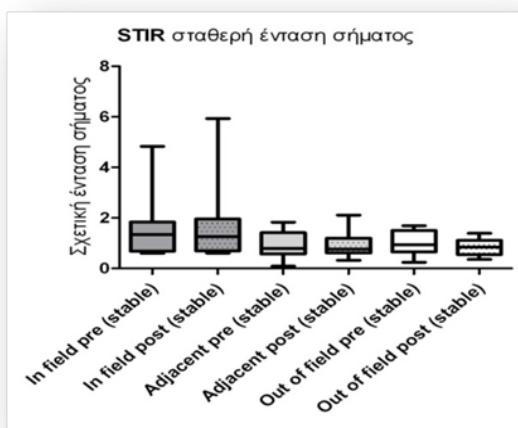
Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τους ασθενείς που εμφάνισαν (α) αύξηση της σχετικής έντασης σήματος, (β) μείωση της σχετικής έντασης σήματος και (γ) σταθερή σχετική ένταση σήματος.



(α)



(β)



(γ)

Εικόνα 9:

STIR ακολουθίες:

Ασθενείς που εμφάνισαν
(α) αύξηση της σχετικής
έντασης σήματος

(β) μείωση της σχετικής
έντασης σήματος και

(γ) σταθερή σχετική ένταση
σήματος.

Boxplots των συγκριτικών
μετρήσεων έντασης σήματος
εντός του ακτινοβοληθέντος
πεδίου (in field),
παρακείμενα αυτού
(adjacent) και εκτός πεδίου
(out of field).

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα, προκύπτουν τα εξής:

Για τους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας, παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σχετική ένταση σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (p value = 0.0005), αλλά όχι και παρακείμενα αυτού (p value = 0.1465).

Αντίστοιχα, για τους ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας, εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ΑΚΘ, τόσο εντός του πεδίου ακτινοβολήσης (p value < 0.0001), όσο και παρακείμενα αυτού (p value = 0.0004).

Η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων σχετικής έντασης σήματος για τους ασθενείς της τρίτης κατηγορίας, απέδειξε πως δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές πριν και μετά την ΑΚΘ ούτε εντός πεδίου (p value = 0.8563), ούτε και παρακείμενα αυτού (p value = 0.7642).

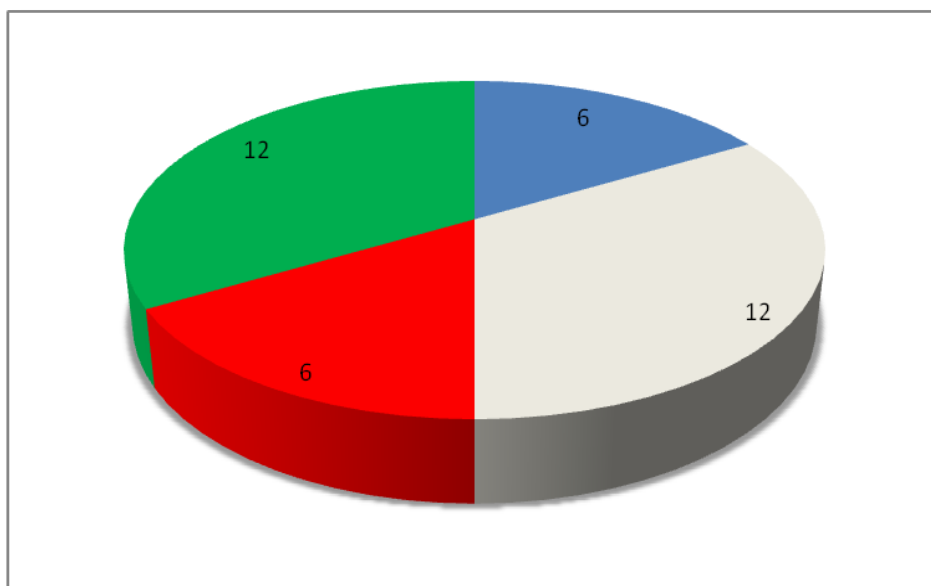
Εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σχετική ένταση σήματος για καμία από τις ανωτέρω ομάδες ασθενών.

ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνδυάζοντας τις μεταβολές της μέσης έντασης σήματος και στις τρεις ακολουθίες (T1-SE, T2-TSE, STIR), καταλήξαμε στα εξής αποτελέσματα για το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν.

Εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου:

- 12/36 ασθενείς (ποσοστό 33,33%) δεν παρουσίασαν καμία μετακινική αλλοίωση.
- 12/36 ασθενείς (ποσοστό 33,33%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού.
- 6/36 ασθενείς (ποσοστό 16,67%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με οίδημα του οστικού μυελού.
- 6/36 ασθενείς (ποσοστό 16,67%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με εστίες αιμορραγίας εντός του οστικού μυελού.



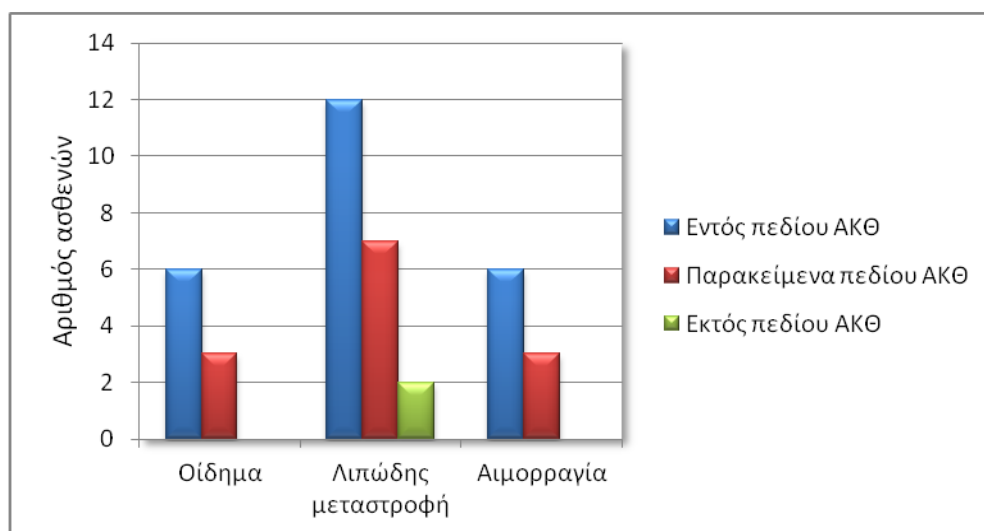
Σχήμα 8: Σχηματική απεικόνιση κατάταξης των μετακτινικών αλλοιώσεων εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, με βάση την ποσοτική μέθοδο αξιολόγησης των εικόνων MT.

Παρακείμενα του ακτινοβοληθέντος πεδίου:

- 23/36 ασθενείς (ποσοστό 63,89%) δεν παρουσίασαν καμία μετακτινική αλλοίωση.
- 7/36 ασθενείς (ποσοστό 19,44%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού.
- 3/36 ασθενείς (ποσοστό 8,33%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με οίδημα του οστικού μυελού.
- 3/36 ασθενείς (ποσοστό 8,33%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με εστίες αιμορραγίας εντός του οστικού μυελού.

Εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου:

- 34/36 ασθενείς (ποσοστό 94,44%) δεν παρουσίασαν καμία μετακτινική αλλοίωση.
- 2/36 ασθενείς (ποσοστό 5,56%) εμφάνισαν μεταβολές συμβατές με λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού.



Σχήμα 9: Διαγραμματική απεικόνιση της κατάταξης των μετακτινικών αλλοιώσεων εντός, παρακείμενα και παρά του ακτινοβοληθέντος πεδίου, με βάση την ποσοτική μέθοδο αξιολόγησης των εικόνων MT.

Μεταβολές του δείκτη ενίσχυσης:

Μελετήθηκε επίσης η ενίσχυση που παρουσίασε μετά τη χορήγηση γαδολινίου ο ακτινοβοληθείς οστικός μυελός, πριν και μετά την ΑΚΘ. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έδειξε πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ενίσχυσης μετά τη χορήγηση γαδολινίου. Μη στατιστικά σημαντικές μεταβολές της ενίσχυσης προέκυψαν και όταν συγκρίναμε ανά ζεύγη την ενίσχυση εντός και παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης, με την ενίσχυση εκτός αυτού.

Πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων:

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν ήταν η ηλικία και το φύλο των ασθενών, η ανατομική περιοχή του πεδίου ακτινοβολήσης, ο χρόνος επανελέγχου με MRI, η ημερήσια δόση ΑΚΘ, η συνολική δόση ΑΚΘ που έλαβαν οι ασθενείς έως την ημέρα το επανελέγχου με MRI και η λήψη ή όχι διφωσφωνικών. Καμία από τις ανωτέρω παραμέτρους δεν έδειξε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση κάποιας από τις μελετηθείσες μετακτινικές αλλοιώσεις.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

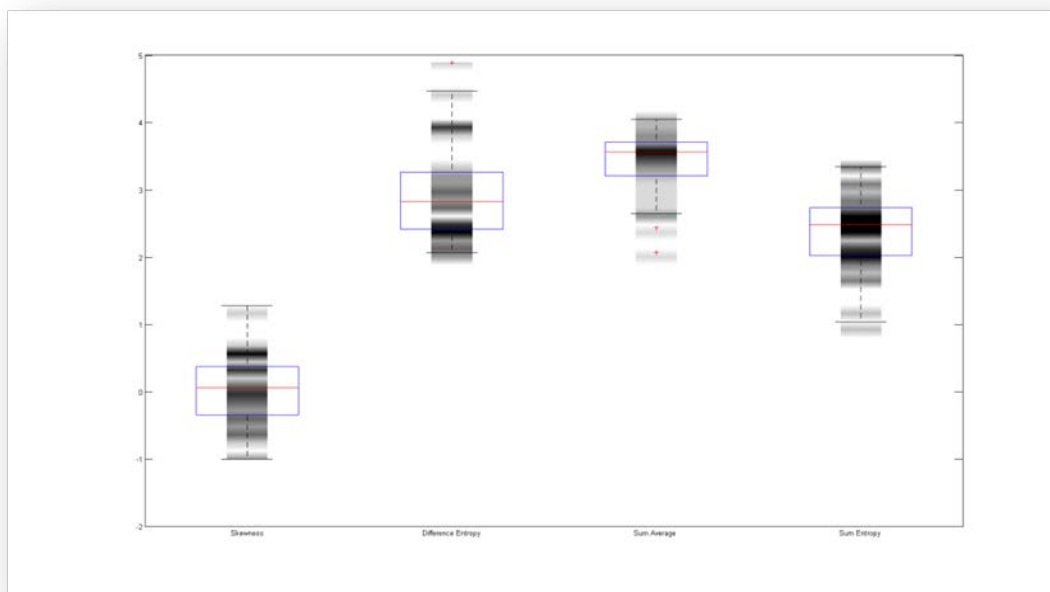
Η μεγαλύτερη συνολικά ακρίβεια ταξινόμησης του συστήματος που σχεδιάστηκε για να διακρίνει μεταξύ των προ της ακτινοβολίας και τις μετακτινικές εικόνες ήταν 93,02%, χρησιμοποιώντας το LSFT-PNN σύστημα ταξινόμησης πολλαπλών ακολουθιών και τη μέθοδο ECV (Πίνακας 12).

Μεμονωμένες ακρίβειες στην διάκριση μεταξύ των προ-ακτινοβολίας και μετά την ακτινοβολία βλαβών ήταν 90,91% και 95,24% αντίστοιχα.

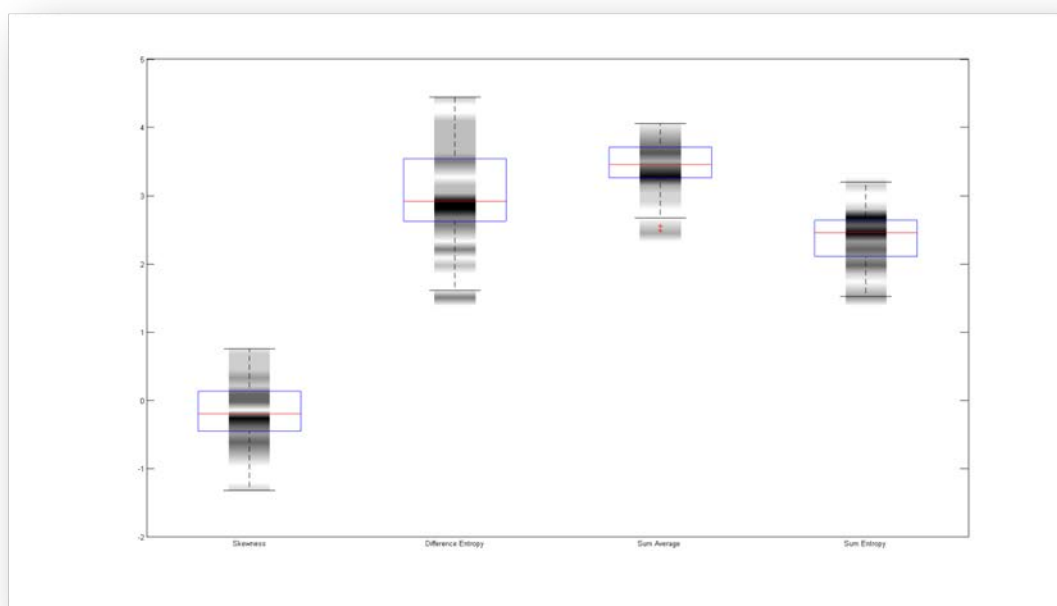
Το καλύτερο διάνυσμα χαρακτηριστικών που χρησιμοποιήθηκαν για το βέλτιστο σχεδιασμό του συστήματος ταξινόμησης, αποτελείτο από τέσσερα χαρακτηριστικά υφής:

- asymmetry
- difference entropy
- mean sum
- sum entropy

Στην Εικόνα 10 παρουσιάζονται τα box-plot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής για τις περιπτώσεις εικόνων πριν (Χα) και μετά (Χβ) την ακτινοθεραπεία. Η κατανομή των τιμών των χαρακτηριστικών επιπροβάλεται στα boxplots, χρησιμοποιώντας μια βαθμιδωτή μπάρα, όπου τα σκοτεινότερα τμήματα αναφέρονται σε υψηλότερες τιμές εμφάνισης. Οι τιμές που σημειώνονται με το σύμβολο (+) είναι οι ακραίες τιμές. Οι οριζόντιες γραμμές μέσα στα πλαίσια δείχνουν τις διάμεσες τιμές.



Εικόνα 10: Boxplot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής για τις περιπτώσεις εικόνων προ της ακτινοβόλησης



Εικόνα 11: Box-plot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής για τις περιπτώσεις μετα-ακτινικών εικόνων

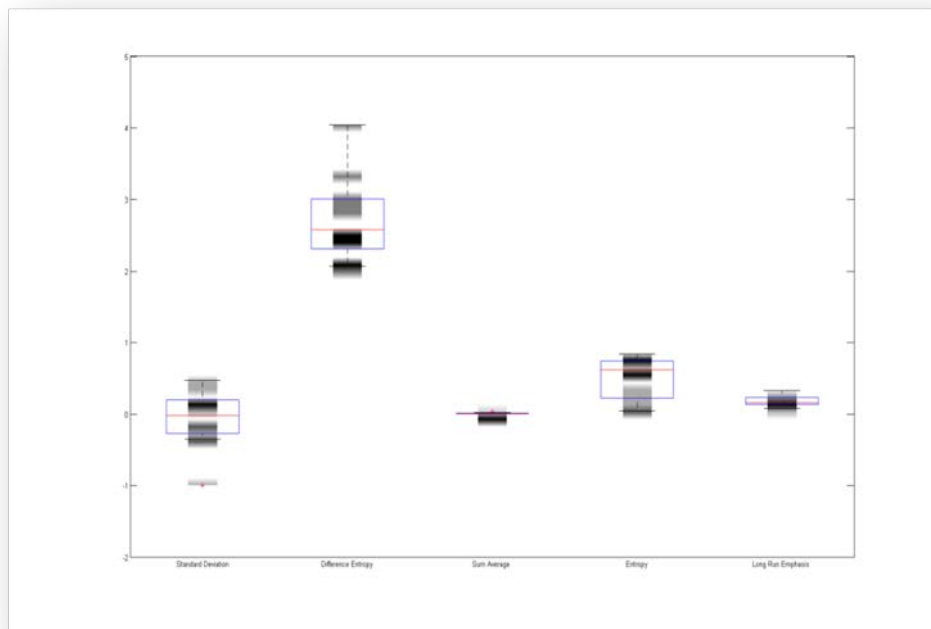
Χρησιμοποιώντας το LSFT-PNN σύστημα ταξινόμησης πολλαπλών ακολουθιών και την τεχνική ECV, η ακρίβεια διάκρισης του συστήματος ταξινόμησης που σχεδιάστηκε για να διακρίνει μεταξύ των τριών κυριότερων τύπων μετακτινικών

βλαβών του οστικού μυελού (οίδημα, λιπώδης μεταστροφή και εστίες αιμορραγίας) ήταν 86,67% (Πίνακας 12).

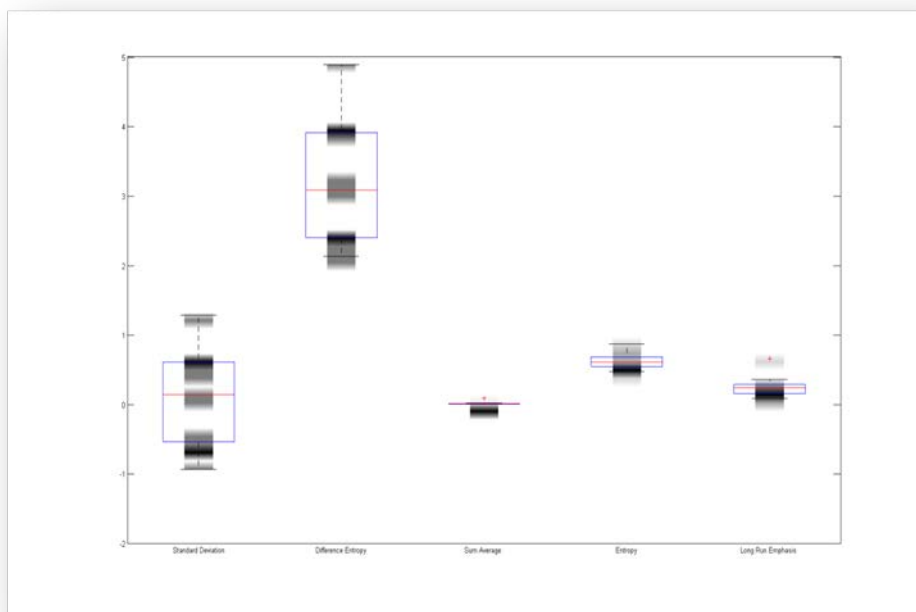
Το βέλτιστο διάνυσμα χαρακτηριστικών, που χρησιμοποιούνται για το καλύτερο δυνατό σχεδιασμό του συστήματος ταξινόμησης, αποτελείται από πέντε χαρακτηριστικά υφής,

- standard deviation
- difference entropy
- mean sum
- entropy
- long run emphasis.

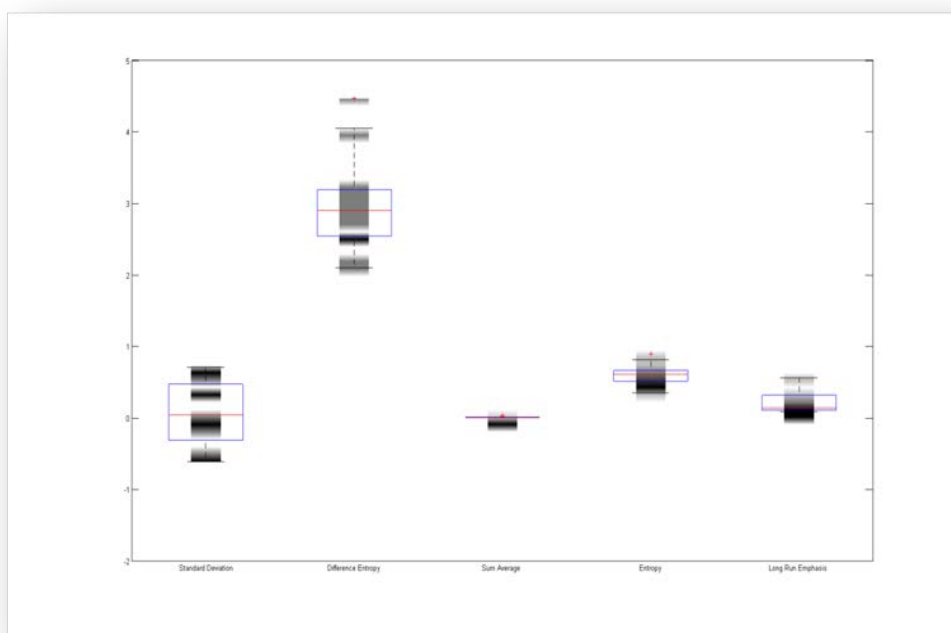
Η Εικόνα Υ παρουσιάζει το box-plot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής στις περιπτώσεις με παρουσία οιδήματος (Εικ. Υα), λιπώδους μεταστροφής (Εικ.Υβ) και αιμορραγίας (Εικ.Υγ).



Εικόνα 12: Box-plot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής στις περιπτώσεις με παρουσία οιδήματος



Εικόνα 13: Box-plot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής στις περιπτώσεις με παρουσία λιπώδους μεταστροφής

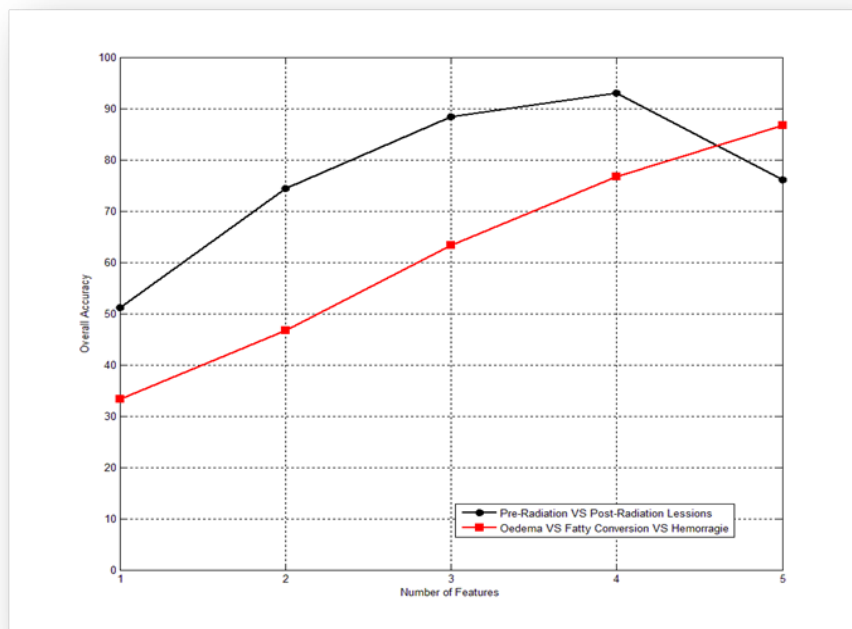


Εικόνα 14: Box-plot των βέλτιστων χαρακτηριστικών υφής στις περιπτώσεις με παρουσία αιμορραγίας

Number of Features	Pre-Radiation vs Post-Radiation	Oedema vs Fatty Conversion vs Hemorrhage
	Overall Accuracy (%)	Overall Accuracy (%)
1	51,16	33,33
2	74,42	46,67
3	88,37	63,33
4	93,02	76,67
5	76,07	86,67

Πίνακας 12. Αποτελέσματα ταξινόμησης με τη χρήση της μεθόδου ECV και του σχήματος ταξινόμησης πολλαπλών ακολουθιών LSFT-PNN (κατά μέσο όρο μετά από 10 επαναλήψεις της ECV διαδικασίας)

Τα αποτελέσματα ταξινόμησης για τη διαδικασία ECV και διάφορους αριθμούς χαρακτηριστικών απεικονίζονται γραφικά στην Εικόνα X. Το γράφημα απεικονίζει τη μέση τιμή της ακρίβειας ταξινόμησης για κάθε συνδυασμό αριθμών χαρακτηριστικών που ελέγχθηκε.



Σχήμα 10: Πολυεπίπεδη διαδικασία ταξινόμησης

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κυρίαρχες αλλοιώσεις κατά την πρόιμη μετακτινική φάση

Ο ρόλος της MRI ως μεθόδου εκλογής για την έγκαιρη ανίχνευση και χαρακτηρισμό των μετακτινικών μεταβολών του οστικού μυελού έχει σαφώς καθιερωθεί (132). Αποτελεί πλέον διαδεδομένη μέθοδο απεικόνισης με ευρεία διαθεσιμότητα και μειούμενο κόστος. Δεν προϋποθέτει την έκθεση του ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία και παράσχει άριστη απεικόνιση του οστικού μυελού, όπως ήδη διεξοδικά αναλύθηκε.

Οι T1 και T2 χρόνοι χαλάρωσης αντανakλούν τις σχετικές ποσότητες ερυθρού, φαιού μυελού και δοκιδώδους οστού. Η κατανομή αυτών των παραμέτρων μπορεί να μεταβληθεί σε διάφορες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων διηθητικών νόσων και της ακτινοθεραπείας(102).

Μια ποικιλία από αλλαγές στις ακτινοβοληθείσες οστικές δομές, ανάλογες με τα μελετηθέντα χρονικά διαστήματα, έχει κατά καιρούς περιγραφεί στη βιβλιογραφία (127, 132). Μια σειρά από ιστολογικές και παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με ακτινοβολία, ο οστικός μυελός γίνεται υποκυτταρικός, διαταράσσεται η αγγειακή αρχιτεκτονική του και λιπώδης μυελός αντικαθιστά προοδευτικά τον αιμοποιητικό οστικό μυελό (4, 148, 166).

Οι προκύπτουσες μεταβολές του σήματος στη MT του οστικού μυελού κατά τη διάρκεια και μετά την ΑΚΘ θεωρούνται χρόνο- και δόσο-εξαρτώμενες. Έχει υπάρξει ασυμφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά το πότε ακριβώς εμφανίζονται και εξαφανίζονται στην πορεία της μετακτινικής περιόδου το οίδημα, οι πιθανές εστίες αιμορραγίας και τελικά η λιπώδης εκφύλιση του μυελού (3, 102, 106, 107).

Ένα σχετικά σαφές χρονικό πλαίσιο για την εμφάνιση αυτών των αλλαγών έχει δοθεί κυρίως από ιστοπαθολογικές μελέτες. Ο Lehar και οι συνεργάτες του (167) περιέγραψαν σημαντική μείωση στην κυτταρικότητα του μυελού τις πρώτες 16 ημέρες μετά από 2000rad (20Gy) εντοπισμένης ΑΚΘ για καρκίνο του μαστού, πνεύμονα και οισοφάγου. Η μελέτη τους όμως δεν αξιολόγησε αλλαγές πέρα από αυτό το χρονικό διάστημα.

Ο Knospe και οι συνεργάτες του (148) περιέγραψαν τα ιστολογικά αποτελέσματα μιας απλής δόσης του 2000 - 10,000 rad (20-100Gy) εντοπισμένης ΑΚΘ στον οστικό μυελό επίμυων, ήδη από τις 24 ώρες έως και 1 χρόνο μετά τη θεραπεία.

- Σε δόση 2000 rad (20Gy) ανέφεραν μια αρχική ομοιόμορφη καταστολή της κυτταροβρίθειας του μυελού, με διάσπαση των κολποειδών, οίδημα και αιμορραγία μέσα στην πρώτη εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας.
- Κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας, ακολούθησε αύξηση στην αιμοποιητική δραστηριότητα και την κυτταροβρίθεια του μυελού, η οποία θεωρήθηκε πως αντιπροσωπεύει εισροή μη ακτινοβολημένων κυττάρων από απομακρυσμένες περιοχές. Ταυτόχρονα, εμφανίστηκε αύξηση σε λιπώδες περιεχόμενο.
- Στους 1-3 μήνες, η κυτταροβρίθεια του μυελού καθώς και ο αριθμός των κολποειδών μειώθηκαν, ενώ άρχισε να παρατηρείται και ενδοστική ίνωση.
- Από τους 6 μήνες άρχισαν να διαφαίνονται σαφή σημεία αναγέννησης, τόσο του αιμοποιητικού μυελου, όσο και των κολποειδών.

Πλέον έχουμε στα χέρια μας και μια σειρά από ακτινολογικές μελέτες που σχολιάζουν το ζήτημα. Ο Sugimura και οι συνεργάτες του (166) ανέφεραν ότι η αύξηση του λιπώδους ιστού σε ακτινοβολημένο οστικό μυελό επιμύων εμφανίστηκε όχι νωρίτερα από $10^{\text{η}}$ μετακτινική ημέρα.

Ο Stevens και οι συνεργάτες του έδειξαν με T1-SE ακολουθίες ότι οι διαδικασίες της λιπώδους αντικατάστασης μπορεί να συμβούν ήδη από την 6η ημέρα της ΑΚΘ. (102)

Με βάση την επικρατούσα σήμερα αντίληψη, από την οξεία φάση ήδη (1-3 ημέρες από ακτινοβολία), ο μυελός των οστών αναπτύσσει οίδημα. Στη συνέχεια (ημέρα 4-10), αναμένεται η ανίχνευση εστιών αιμορραγίας. Λιπώδης μετατροπή του οστικού μυελού μπορεί να παρατηρηθεί ήδη από τις 10-14 ημέρες μετά από την έναρξη της ΑΚΘ (127).

Τα -κατά τα άλλα αντικρουόμενα- συμπεράσματα των μελετών συγκλίνουν ως προς το ότι ο περαιτέρω ακριβής χρονικός προσδιορισμός της εμφάνισης καθεμίας

εκ των μετακτινικών μεταβολών είναι δύσκολος, ενώ επιπλέον δεν φαίνεται να παρέχει κάποια επιπλέον κλινικά σημαντική πληροφορία.

Η παρούσα μελέτη, μολονότι δεν επικεντρώθηκε στη διαλεύκανση αυτού του ερωτήματος, έδειξε πως κατά τον πρώτο μετακτινικό έλεγχο, ήδη από τις 10 ημέρες από την έναρξη της ΑΚΘ μπορούν να εμφανιστούν και οι τρεις πρώιμες μετακτινικές αλλοιώσεις. Όσο απομακρυνόμαστε χρονικά από την έναρξη της ΑΚΘ (πάντα στα πλαίσια της πρώιμης μετακτινικής φάσης, που θεωρείται πως διαρκεί 1 μήνα), τόσο η λιπώδης μεταστροφή αποτελεί την κυρίαρχη παρατηρούμενη αντίδραση του οστικού μυελού.

Η ποσοτική συσχέτιση της χορηγούμενης δόσης με την ένταση των μετακτινικών μεταβολών δεν ήταν τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει και άλλες βραχυπρόθεσμες επιπλοκές της ακτινοβολίας, όπως τα κατάγματα ανεπαρκείας και η άσηπτη οστική νέκρωση (AVN) (168). Η παρούσα μελέτη εστίασε μόνο στα κυρίαρχα πρώιμα αποτελέσματα με βάση τις χορηγούμενες στην καθ' ημέρα πράξη δόσεις ακτινοβολήσης του μυελού των οστών, δηλαδή την παρουσία οιδήματος, εστιών αιμορραγίας και λιπώδους μεταστροφής. Άλλωστε, καμία περίπτωση AVN και κανένα κάταγμα ανεπαρκείας δεν εμφανίστηκε στον πληθυσμό μας κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Επιλογή του κατάλληλου απεικονιστικού πρωτοκόλλου

Είναι πολύ σημαντικό να επιλεγούν οι πιο ευαίσθητες αλληλουχίες MRI για την ανίχνευση ακόμα και των μικρότερων αλλοιώσεων του μυελού. Προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει είτε T1-SE ή T2-TSE εικόνες για τη διερεύνηση αυτών των αλλαγών (132).

Το λίπος είναι ο κύριος συντελεστής για τη διαμόρφωση της έντασης σήματος του φυσιολογικού αιμοποιητικού μυελού των ενηλίκων. Στις εικόνες STIR, η ένταση του σήματος από το λίπος εκμηδενίζεται και το αθροιστικό T1 και T2 αποτέλεσμα από το νερό και τις πρωτεΐνες αποτελεί τη βάση της έντασης του σήματος. Στις T1 - σταθμισμένες εικόνες, ωστόσο, οι παράμετροι απεικόνισης επηρεάζονται από την κυτταροβρίθεια του αιμοποιητικού μυελού (δηλαδή, την περιεκτικότητα σε νερό και

πρωτεΐνες), η οποία παράγει μια πιο πολύπλοκη ένταση σήματος από αυτήν που παρατηρείται σε STIR ακολουθίες.

Όπως συμπέραναν ο Huang και οι συνεργάτες του, η αύξηση της έντασης σήματος του ακτινοβολημένου οστικού μυελού σε STIR ακολουθίες προκαλείται κυρίως από την πρώιμη συμφόρηση των οστών και τη διάταση των κολλοειδών. Αντίθετα, η κυτταρική εξάντληση και η λιπώδης αντικατάσταση φαίνονται καλύτερα σε Spin-Echo (SE) ή Turbo Spin-Echo (TSE) T1 ακολουθίες.

Ο Thiryani και οι συνεργάτες του στην ανασκόπησή τους διαπιστώνουν πως δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένα στοιχεία ικανοποιητικής συσχέτισης ιστοπαθολογικών δεδομένων και απεικόνισης με MT σε περιπτώσεις οιδήματος του οστικού μυελού και αιμορραγίας. Έδειξαν δε πως η αύξηση της περιεκτικότητας της κοιλότητας του μυελού σε νερό, ως αποτέλεσμα της αιμορραγίας, μπορεί να προκαλεί μείωση της έντασης σήματος σε T1 ακολουθίες και αυξημένη ένταση σήματος σε T2-σταθμισμένες εικόνες και STIR ακολουθίες, απεικόνιση παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε οστικό οίδημα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η διάκριση αυτών των όρων ακτινολογικά μπορεί να είναι πολύ δύσκολη (169).

Πολύ συζήτηση έχει γίνει στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την αξία των ακολουθιών για την ανίχνευση πρώιμων μετακτινικών αλλοιώσεων. Στη μελέτη των Stevens et al, οι T2 εικόνες απεδείχθησαν λιγότερο χρήσιμες στην αξιολόγηση των αλλαγών του μυελού σε σύγκριση με T1 ή STIR εικόνες, λόγω της λιγότερο αισθητής αντίθεσης μεταξύ του -αυξημένης έντασης σήματος- ερυθρού μυελού και του μειωμένου σήματος του λιπώδους μυελού στη δεύτερη ηχώ των T2 - σταθμισμένων ακολουθιών (102).

Στην παρούσα μελέτη, οι τιμές της σχετικής έντασης σήματος σε T2-TSE ακολουθίες εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές πριν και μετά την ακτινοβολία, τόσο εντός, όσο και παρά το πεδίο ακτινοβολήσης. Αναδεικνύεται έτσι πως και οι τιμές των T2 -TSE ακολουθιών, μπορούν (παράλληλα με τις «καθιερωμένες» T1-SE και STIR ακολουθίες) να έχουν κάποια χρησιμότητα στην αξιολόγηση των αλλαγών του μυελού των οστών κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ.

Επιπλέον όμως, στις T2-TSE ακολουθίες παρουσιάστηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές μεταβολές και εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης, γεγονός που καταδεικνύει πως η αξιοπιστία των ποσοτικών μετρήσεων στις ακολουθίες αυτές θα πρέπει να θεωρείται περιορισμένη.

Απεικόνιση μετά τη χορήγηση γαδολινίου

Συνδυάσαμε όλα τα δεδομένα από τις T1-SE, T2-TSE και STIR ακολουθίες, με ακολουθίες μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας, προκειμένου να πάρουμε το μέγιστο δυνατό από τις πληροφορίες σε ένα εύλογο χρονικό διάστημα εξέτασης.

Η χορήγηση γαδολινίου στην κλινική πράξη έχει ως σκοπό κατ' αρχήν την καλύτερη ανάδειξη των μεταστατικών εστιών σε σχέση με τον μη προσβεβλημένο οστικό μυελό. Για διαγνωστικούς λόγους και προκειμένου να παραχθεί βέλτιστη απεικόνιση της ενίσχυσης μετά τη χορήγηση γαδολινίου, χρησιμοποιήθηκε επιπλέον και μια T1-SE αλληλουχία με καταστολή λίπους (160).

Επιπρόσθετα, η μετά τη χορήγηση γαδολινίου απεικόνιση μας έδωσε τη δυνατότητα συγκριτικής μελέτης του βαθμού ενίσχυσης του οστικού μυελού πριν και μετά την ΑΚΘ.

Ο Stevens και οι συνεργάτες του ανέδειξαν αυξημένη ενίσχυση του ακτινοβολημένου οστικού μυελού 7 έως 28 ημέρες μετά την ακτινοβολία. Αυτή η ενίσχυση φάνηκε να μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων της παρακολούθησης, γεγονός που αποδόθηκε κυρίως σε αγγειακές βλάβες του ακτινοβοληθέντος μυελού, οι οποίες μπορεί σταδιακά να υποχωρούν (102, 104).

Ο Otake και οι συνεργάτες του έχουν αναδείξει μετακινικές μεταβολές της μετά τη χορήγηση γαδολινίου ενίσχυσης του οστικού μυελού. Αυτές οι μεταβολές όμως δεν απεδείχθησαν στατιστικά σημαντικές στον πρώτο επανέλεγχο που εφαρμόστηκε, 2 εβδομάδες μετά την ΑΚΘ (108). Τα αποτελέσματα της δικής μας ανάλυσης βρίσκονται σε συμφωνία με τη μελέτη αυτή, καθώς ούτε στη δική μας περίπτωση αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στον πρώτο μετακινικό επανέλεγχο.

Μετακινικές αλλοιώσεις παρακείμενα και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου

Μια από τις καινοτομίες της παρούσας μελέτης ήταν η λήψη εικόνων σε όλες τις ακολουθίες τόσο εντός, όσο και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (παρακείμενα και απομακρυσμένα από αυτό). Οι τελευταίες αυτές εικόνες χρησίμευσαν ως

μάρτυρες για την καλύτερη αξιολόγηση των πραγματικών μεταβολών εντός του πεδίου.

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει πως οι μετακτινικές μεταβολές μπορεί να λαμβάνουν χώρα και εκτός του πεδίου ακτινοβολίας. Ο Blomlie και οι συνεργάτες παρατήρησαν πρώτοι αλλαγές της έντασης σήματος σε 58% των ασθενών τους σε T1-SE ακολουθίες και σε 48% των ασθενών σε STIR ακολουθίες σε παρακείμενη, «μη ακτινοβοληθείσα» περιοχή του οστικού μυελού. Οι πρώτες χρονικά αλλαγές μάλιστα παρατηρήθηκαν κυρίως σε STIR ακολουθίες (106).

Στη μελέτη τους αυτή το συμπέρασμα ήταν πως τα ευρήματα αυτά αντικατοπτρίζουν πιθανώς μια έμμεση επίδραση της ακτινοβολίας, ενώ είναι λιγότερο πιθανό αυτό να οφείλεται σε διασπορά της ακτινοβολίας, αφού η δόση της ακτινοβολίας θεωρείται πως μειώνεται στο ~10% και ~5% της συνολικής δόσης 1 και 3cm εκτός του πεδίου ακτινοβολίας, αντίστοιχα (170).

Τα δικά μας αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη, με βάση τις ποιοτικές μας παρατηρήσεις:

- Βρέθηκαν συνολικά αλλοιώσεις στο παρακείμενο της ΑΚΘ πεδίο σε 8/36 ασθενείς (ποσοστό 22.22%), σε σύγκριση με 19/36 (ποσοστό 52.78%) ασθενείς που παρουσίασαν μεταβολές εντός του πεδίου.
- Από τους 19 δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν μετακτινικές μεταβολές εντός πεδίου, οι 8 (ποσοστό 42,11%) εμφάνισαν μεταβολές και παρακείμενα του ακτινοβοληθέντος πεδίου.
- Πιο συγκεκριμένα:
 - ο 1/36 ασθενείς (ποσοστό 2,78%) εμφάνισε οίδημα (4/36, ποσοστό 11,11% εντός του πεδίου),
 - ο 4/36 ασθενείς (ποσοστό 11,11%) παρουσίασαν λιπώδη μεταστροφή (9/36, ποσοστό 25% εντός του πεδίου) και
 - ο 3/36 (ποσοστό 8,33%) εμφάνισαν εστίες αιμορραγίας (6/36, ποσοστό 16,67% εντός του πεδίου).

Με βάση την ποσοτική ανάλυση των σημμάτων:

- Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασε αλλοιώσεις παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης διαμορφώθηκε στο 36.11%, καθώς 13/36 ασθενείς παρουσίασαν αλλοιώσεις.
- 13 από τους συνολικά 24 ασθενείς που εμφάνισαν κάποιου τύπου μετακτινική αλλοίωση εντός του πεδίου είχαν ανιχνεύσιμες μεταβολές και παρακείμενα του ακτινοβοληθέντος πεδίου (ποσοστό 54.17%).
- Πιο συγκεκριμένα:
 - ο 3/36 ασθενείς (ποσοστό 8.33%) εμφάνισε οίδημα (έναντι 6/36 ασθενείς, ποσοστό 16.67% εντός του πεδίου),
 - ο 7/36 ασθενείς (ποσοστό 19.44%) παρουσίασαν λιπώδη μεταστροφή (έναντι 12/36 ασθενείς, ποσοστό 33.33% εντός του πεδίου) και
 - ο 3/36 (ποσοστό 8.33%) εμφάνισαν εστίες αιμορραγίας (έναντι 6/36 ασθενείς, ποσοστό 16,67% εντός του πεδίου).

Οι αλλοιώσεις αυτές έγιναν αντιληπτές σε όλες τις ακολουθίες.

Απομακρυσμένα από το πεδίο ακτινοβολίας δεν αναμέναμε να βρούμε στατιστικά σημαντικές μετακτινικές μεταβολές. Αυτό αποδείχθηκε στην πράξη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Ωστόσο, τόσο κατά την ποιοτική, όσο και κατά την ποσοτική αξιολόγηση ανευρέθησαν 2/36 ασθενείς (ποσοστό 5.56%) με μεταβολές ενδεικτικές μικρού βαθμού λιπώδους μεταστροφής και εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης. Οι ασθενείς αυτοί έδειξαν αντίστοιχες μεταβολές και παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης. Θεωρούμε λοιπόν πως οι μεταβολές αυτές πιθανότατα οφείλονται σε μη ικανοποιητικό ορισμό των πεδίων πέραν του πεδίου ακτινοβολήσης και στην πράξη αντανακλούν μεταβολές στο παρακείμενο της ακτινοβολήσης πεδίο.

Επίδραση δημογραφικών και άλλων παραγόντων στο σήμα του μυελού

Πεδίο συζητήσεων έχει αποτελέσει στη βιβλιογραφία η επίδραση των διάφορων δημογραφικών παραγόντων, αλλά και των παράλληλων θεραπευτικών σχημάτων που ακολουθούνται στις μεταβολές που παρατηρούνται στον οστικό μυελό.

Ο Yankelevitz και οι συνεργάτες του συνέκριναν ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και λέμφωμα και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι τιμές της έντασης

σήματος πριν τη θεραπεία και οι μέγιστες μετακτινικές τιμές ήταν πιθανώς εξαρτώμενες από την αναλογία του φαιού μυελού πριν την ΑΚΘ (107).

Ο Remedios και οι συνεργάτες του με τη σειρά τους υποστήριξαν πως η λιπώδης εκφύλιση μπορεί να είναι περισσότερο χρόνο-εξαρτώμενη από ότι δοσο-εξαρτώμενη (154).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση των δικών μας αποτελεσμάτων, έδειξε πως καμμία από τις συγκεκριμένες μεταβλητές που μελετήθηκαν δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση κάποιας μετακτινικής αλλοίωσης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη σχετική ομοιογένεια του δείγματός μας, ειδικά όσον αφορά στους χρόνους εξέτασης και τις ληφθείσες δόσεις ΑΚΘ (ημερήσιες και συνολικές).

Ποιοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Η πρώτη φάση της προσέγγισής μας έγινε σε δύο στάδια, με τη μέτρηση ποιοτικών χαρακτηριστικών αρχικά, αλλά και με τη στατιστική επεξεργασία ποσοτικών δεδομένων στη συνέχεια.

Στη βιβλιογραφία έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν και άλλες κλίμακες ταξινόμησης των ποιοτικών χαρακτηριστικών με βάση τις STIR ακολουθίες, στις οποίες η ένταση του σήματος του οστικού μυελού διαβαθμίζεται συνήθως σε τρεις κατηγορίες (5). Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η 5-βάθμια κλίμακα (6-βάθμια για τις T1-TSE ακολουθίες), προκειμένου να γίνει δυνατό να ενσωματωθούν περισσότερο λεπτομερείς πληροφορίες στην ανάλυση μας.

Η ποιοτική ανάλυση έχει υποστηριχτεί πως υστερεί συγκριτικά με ποσοτικές μεθόδους. Ο Onu και οι συνεργάτες του απέδειξαν πως έχει χαμηλότερη ευαισθησία στην απεικόνιση διαδικασιών όπως η αγγειακή συμφόρηση, το οίδημα και η ισχαιμία που οδηγούν σε αύξηση της έντασης του σήματος σε T2-TSE και μείωση της έντασης του σήματος σε T1-SE εικόνες (103). Η ποιοτική μελέτη των εικόνων MT στην παρούσα μελέτη έδειξε κατ' αρχήν καλή συμφωνία μεταξύ των μελετητών (inter-observer correlation analysis), γεγονός που δείχνει ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να έχει αξιόπιστη επαναληψιμότητα. Αυτό αποτελεί σημαντικό εύρημα, καθώς η πρακτική αυτή αποτελεί την κύρια μέθοδο εξέτασης των εικόνων MT στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Οι ασθενείς μας πριν την ΑΚΘ ανέδειξαν στη συντριπτική τους πλειοψηφία τους χαμηλό σήμα σε STIR ακολουθίες (ταξινόμηση στην κλίμακα 4,5,6). Αυτό

εξηγείται από την –αναμενόμενη- ύπαρξη μεγάλου ποσοστού λιπώδους φαιού μυελού στα οστά των σχετικά υψηλής μέσης ηλικίας ασθενών που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης.

Κατά τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο μεθόδων (ποιοτικής και ποσοτικής) αποδεικνύεται πως η ποιοτική εξέταση των εικόνων μπορεί να υποεκτιμά σχετικά την ύπαρξη βλαβών. Συγκεκριμένα, ανέδειξε 9/36 ασθενείς (ποσοστό 25%) με λιπώδη μεταστροφή, τη στιγμή που η ποσοτική ανάλυση των σημάτων έδειξε 12/36 ασθενείς αντίστοιχα (ποσοστό 33.33%) και 4/36 (ποσοστό 11.11%) ασθενείς με οίδημα, ενώ η ποσοτική ανάλυση ανέδειξε 6/36 ασθενείς αντίστοιχα (ποσοστό 16.67%). Δεν υπήρξαν διαφορές στην ανάδειξη εστιών ενδεικτικών αιμορραγίας στον οστικό μυελό (6/36 ασθενείς, ποσοστό 16.67%).

Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, με την ποιοτική ανάλυση 17/36 ασθενείς θεωρήθηκαν πρακτικά αμετάβλητοι (ποσοστό 47.22%), ενώ με την ποσοτική μελέτη ο αριθμός των ασθενών αυτών περιορίστηκε στους 12/36 (ποσοστό 33.33%).

Συνοψίζοντας τις διαφορές αυτές, μπορούμε να ισχυριστούμε, σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία πως η ποιοτική μέθοδος μελέτης υπολείπεται σε ευαισθησία της ποσοτικής μέτρησης.

Ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Αναφέρθηκε ήδη το γεγονός πως ο Opu και οι συνεργάτες του τεκμηριώνουν στη μελέτη τους πως η απλή οπτική αξιολόγηση τέτοιων διαδικασιών παρουσιάζει σχετικά χαμηλή ευαισθησία (103). Η ποσοτική εκτίμηση θεωρείται ως σαφώς καλύτερη προσέγγιση και έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με διάφορους τρόπους σε διάφορες μελέτες (171, 172).

Απαραίτητη προϋπόθεση για να πραγματοποιηθούν ποσοτικές μετρήσεις σε εικόνες από συμβατικές ακολουθίες MRI είναι η χρησιμοποίηση μιας μεθόδου normalization των τιμών της έντασης σήματος στις εξετάσεις που πραγματοποιούνται στους ίδιους ασθενείς σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Κατά καιρούς στη βιβλιογραφία έχουν γίνει αποδεκτές μελέτες που χρησιμοποίησαν διάφορες ανατομικές δομές ως αναφορά για το normalization των τιμών του σήματος του οστικού μυελού.

Ο Yankelevitz και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν το υποδόριο λίπος και το παράδειγμα τους ακολούθησαν κατά καιρούς και άλλου μεταγενέστεροι μελετητές (107).

Περιοχές μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε γειτνίαση με τον εξεταζόμενο σπόνδυλο, συνήθως στο πρόσθιο τμήμα του σάκου έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία, με σκοπό την ελαχιστοποίηση της επίδρασης τυχόν ανομοιογένειας του πεδίου, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την normalization της τιμής.

Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι πως η επιφάνεια του ROI θα έπρεπε να είναι αρκετά μικρή ώστε να τοποθετείται στην περιοχή του ENY εντός του σπονδυλικού σωλήνα, αλλά και αρκετά μεγάλη ώστε να περιορίζει την επίδραση του θορύβου στην τελική τιμή. Αυτό σε αρκετές περιπτώσεις αποδείχθηκε αδύνατο στη δική μας μελέτη και ως εκ τούτου εγκαταλείφθηκε κατά τη φάση του σχεδιασμού (157).

Επιπλέον, παρουσιάστηκε μεγάλο εύρος διακυμάνσεων στην ένταση σήματος του υποδόριου λίπους και του ENY, με αποτέλεσμα να μην αποδίδεται σωστά η διαφοροποίηση μεταξύ των ακτινοβοληθέντων και μη περιοχών. Κάτι αντίστοιχο έχει στο παρελθόν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (159) και αποτέλεσε κριτήριο ώστε να μην επιλεγούν οι μέθοδοι αυτοί για την παρούσα μελέτη.

Σε διάφορες μελέτες, ROIs από μεσοσπονδύλιους δίσκους έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως αναφορά (108). Η χρησιμοποίηση της μεθόδου αυτής στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης θα ήταν εξαιρετικά δύσκολη, καθώς -λόγω και της σχετικά υψηλής μέσης ηλικίας των ασθενών- υπήρξε υψηλό ποσοστό εκφυλιστικών αλλοιώσεων, με επίδραση -ανάλογα με το βαθμό εκφύλισης- τόσο στο ύψος, όσο και στο μαγνητικό σήμα των μεσοσπονδυλίων δίσκων.

Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, η χρήση των παρακείμενων σκελετικών μυών και του εξωσωματικού θορύβου για τη διαδικασία normalization θεωρήθηκε η πιο ασφαλής επιλογή. Χρησιμοποιήθηκαν δε και οι δυο μέθοδοι, προκειμένου να υπάρχει μια εσωτερική επαλήθευση των αποτελεσμάτων μας και αύξηση του βαθμού εμπιστοσύνης σε αυτά.

Αυτοματοποιημένο σύστημα ταξινόμησης

Στη δεύτερη φάση της προσέγγισής μας χρησιμοποιήσαμε τις πληροφορίες που μας παρέχει η συμβατική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, σε συνδυασμό με ένα αυτοματοποιημένο σύστημα ταξινόμησης, προκειμένου να βελτιωθεί η ικανότητα ανίχνευσης και χαρακτηρισμός των αλλοιώσεων του οστικού μυελού.

Το σύστημα ταξινόμησης που σχεδιάστηκε και χρησιμοποιήθηκε, μας έδωσε την ευκαιρία να καθορίσουμε και να χαρακτηρίσουμε με ακρίβεια ακόμη και μικρότερες βλάβες στο μυελό των οστών, οι οποίες δεν είναι πραγματικά εμφανείς με άλλες ακτινολογικές μεθόδους. Ο κύριος στόχος μας ήταν να βελτιωθεί η ακρίβεια της μεθόδου στην ανίχνευση των πρόωρων μετακτινικών αλλοιώσεων, καθώς επίσης και να προσδιοριστεί περαιτέρω το χρονικό πλαίσιο αυτών των αλλαγών μετά την ακτινοβολία του μυελού των οστών με χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας.

Τα χαρακτηριστικά υφής των εικόνων προ της ακτινοβολίας απεδείχθη πως διαφέρουν από αυτά των μετακτινικών εικόνων. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη δείχνει πως υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε μια σειρά από χαρακτηριστικά υφής -που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς σκοπούς- και μεταξύ των εικόνων του οστικού μυελού μετά την ΑΚΘ.

Δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία προκειμένου να συγκριθεί άμεσα η ακρίβεια του συστήματος ταξινόμησης που χρησιμοποιήσαμε. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ακρίβεια της μεθόδου (93.02% για την αναγνώριση μεταξύ των προακτινικών και των μετακτινικών εικόνων και 86.67% αντίστοιχα για τη διάκριση μεταξύ των μετακτινικών αλλοιώσεων) μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική, αφού είναι εφάμιλλη με την ακρίβεια αντίστοιχων μεθόδων που έχουν προσφάτως χρησιμοποιηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία για την επίλυση διαφορετικής φύσεως κλινικών και διαγνωστικών προβλημάτων (173-175)

Θεωρούμε πως, στο άμεσο μέλλον, η ανάγκη για ποσοτικοποίηση και αυτοματοποίηση των διαδικασιών διάγνωσης θα ενισχυθεί. Ελπίζουμε δε πως η μελέτη αυτή θα αποτελέσει ένα από τα σημεία αναφοράς για τη αξιολόγηση της ακρίβειας των νέων συστημάτων που θα αναπτυχθούν.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΑΣ

Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά κακή φυσική κατάσταση και σχετικά μικρό προσδόκιμο ζωής. Το γεγονός ότι η μελέτη μας επικεντρώθηκε μόνο στις βλάβες κατά τη χρονική περίοδο αμέσως μετά την έναρξη της ακτινοβολίας, μας επέτρεψε να περιορίσουμε το χρόνο του follow-up, χωρίς σημαντικό αντίκτυπο στα αποτελέσματά μας. Επιπλέον, για τον ίδιο λόγο, ένας σχετικά σημαντικός αριθμός ασθενών δεν συμπεριλήφθη τελικά στη μελέτη.

Οι μικρές διαφοροποιήσεις στα χρονικά μεσοδιαστήματα πραγματοποίησης των MRI θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ένα ακόμη σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης. Αυτό κατέστη αναπόφευκτο κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς οι ασθενείς πολύ συχνά υπέφεραν και δεν μπορούσαν να συνεργάζονται ανά πάσα στιγμή για την πραγματοποίηση μιας τόσο απαιτητικής εξέτασης όπως η MRI.

Δεν υπήρξε ιστοπαθολογική συσχέτιση των βλαβών που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, καθώς αυτό θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο, λαμβάνοντας υπόψη τη φυσική κατάσταση των ασθενών αυτών. Χωρίς την ιστολογική συσχέτιση, είναι δύσκολο να εξηγηθεί πλήρως η ακριβής αιτία των αλλαγών στην ένταση του σήματος. Ο χαρακτηρισμός των βλαβών βασίστηκε στις απεικονιζόμενες αλλαγές της μαγνητικής τομογραφίας (που αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής στην παρούσα φάση), καθώς και στο σύστημα ανάλυσης εικόνας που χρησιμοποιήσαμε, σύμφωνα πάντα με τα πρότερα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Στην –κλινικά προσανατολισμένη– μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκαν μη επεξεργασμένες ακολουθίες MRI, ίδιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στην καθ’ ημέρα κλινική πράξη. Αυτό αποτέλεσε στρατηγική επιλογή κατά το σχεδιασμό της μελέτης, με σκοπό την ανάδειξη ευρημάτων κλινικά αξιοποιήσιμων άμεσα, προς όφελος του ασθενή. Επιπλέον, για το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου ελήφθησαν σοβαρά υπόψη οι χρονικοί περιορισμοί που επιβάλλει η κακή φυσική κατάσταση των ασθενών.

Η χρήση pixel δύο διαστάσεων μπορεί να θεωρηθεί ως ένας ακόμα περιορισμός της μελέτης μας. Η τρέχουσα πλέον τεχνολογία επιτρέπει τη χρήση 3-διάστατων voxels για την πραγματοποίηση υψηλής ακρίβειας ποσοτικών μετρήσεων.

Η χρήση εξειδικευμένων ακολουθιών, ειδικά σχεδιασμένων για την ανάδειξη συγκεκριμένων αλλοιώσεων, με ανάλογη προσαρμογή του συνολικού χρόνου εξέτασης καθώς και η χρησιμοποίηση τρισδιάστατης απεικόνισης θα μπορούσαν να προσφέρουν επιπλέον διαγνωστικές και ποσοτικά μετρήσιμες πληροφορίες.

Η μελέτη μας επιβεβαιώνει την ύπαρξη μετακτινικών αλλοιώσεων εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης. Η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία έχει εξηγήσει τις αλλοιώσεις αυτές με βάση τη θεωρία της διασποράς της ακτινοβολίας. Εξ όσων γνωρίζουμε, συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές διαδικασίες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν συστηματικά το μυελό εκτός πεδίου ακτινοβολήσης δεν έχουν σε βάθος μελετηθεί και θα μπορούσαν να αποτελέσουν στο μέλλον πεδίο έρευνας.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ - ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ ΜΑΣ

Μαγνητική τομογραφία

Νέες τεχνικές MRI, όπως η διάχυση και η φασματοσκοπία έχουν ήδη αναπτυχθεί, με σκοπό τη βελτίωση στην ανάδειξη και την ποσοτικοποίηση της διάχυτης συμμετοχής του οστικού μυελού. Θεωρητικά, οι εικόνες διάχυσης μπορούν να εφαρμοστούν στην ανάδειξη πρώιμου κυτταρικού οιδήματος στον ακτινοβοληθέντα μυελό. Η μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναλύσει την κυτταρικότητα. Παρ' όλα αυτά, αξιόπιστα σχετικά ευρήματα δεν έχουν ακόμη δημοσιευτεί (104).

Στον τομέα της normalization των εικόνων MRI έχει προσανατολιστεί μεγάλο μέρος της βασικής έρευνας τα τελευταία χρόνια. Νέες τεχνικές normalization με τη χρήση πολύπλοκων υπολογιστικών αλγορίθμων έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα. Κάτι τέτοιο ήταν σίγουρα πέρα από τους σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης, αλλά και τεχνικά δύσκολο να υποστηριχτεί από το εργαστήριο μας. Σε κάθε περίπτωση όμως, η πρόσφατη βιβλιογραφία είναι ενδεικτική της κατεύθυνσης που θα ακολουθηθεί στο μέλλον σε ανάλογες περιπτώσεις.

Υβριδικές απεικονιστικές μέθοδοι και μοριακή απεικόνιση

Ήδη καθιερωμένες σε πολλά ερευνητικά ιδρύματα, οι μελλοντικές εξελίξεις θα είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα περιλαμβάνουν "fusion" ή "υβριδικές" απεικονιστικές μεθόδους, όπως το PET-CT και το PET-MR στην παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες.

Επιπλέον, νέα σκιαγραφικά μακρομόρια (MMCM) μπορεί να παρέχουν έγκαιρη διάγνωση της ανταπόκρισης ή όχι στη θεραπεία από τους συνήθεις μικρομοριακούς σκιαγραφικούς παράγοντες. Τα MMCM είναι πιο ευαίσθητα στην ανίχνευση των αλλαγών στην διαπερατότητα των αγγείων από τους μικρομοριακούς σκιαγραφικούς παράγοντες. Τέτοιες αλλαγές στην διαπερατότητα των κολποειδών του οστικού μυελού συμβαίνουν νωρίτερα από ό, τι οι αλλαγές στον όγκο του αίματος και την αγγείωση, που συνήθως αξιολογούνται με τους μικρομοριακούς παράγοντες αντίθεσης.

Η MMCM ενισχυόμενη MRI μπορεί να αποβεί χρήσιμη στη μελέτη της πιθανής συνέργειας μεταξύ των νέων αντι-αγγειογενετικών φαρμάκων και των γνωστών κυτταροτοξικών φαρμάκων ή της ακτινοβολίας. Οι μελέτες MRI της αγγειογένεσης μπορούν να παρακολουθούν αυτές τις αλλαγές που επιφέρει η αντι-αγγειογενετική θεραπεία στην καρκινική μικρο-αγγειακή δομή και να βελτιστοποιούν την επιλογή και το χρονοδιάγραμμα της χορήγησης κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Συστήματα ταξινόμησης

Τα συστήματα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίλυση διαφόρων κλινικών προβλημάτων σε μια σειρά πλέον από μελέτες. Στο μέλλον σκοπός θα πρέπει να είναι:

(α) Η βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς τους, με την ενσωμάτωση «περισσότερης» και «καλύτερης» πληροφορίας σε αυτά τα συστήματα.

- Η περαιτέρω εκπαίδευση αυτών των συστημάτων με μεγάλο όγκο αξιόπιστων (ιδανικά, πιστοποιημένων με βιοψία) πληροφοριών στα πλαίσια επόμενων μελετών θα μας βοηθήσει στην περαιτέρω αξιολόγηση της λειτουργίας τους, με στόχο την τελειοποίηση αυτών σε σύντομο χρονικό διάστημα.

- Η χρήση πληροφοριών από πιο εξελιγμένα πρωτόκολλα MRI θα μπορούσε να βοηθήσει επιπλέον. Είναι πλέον τεχνικά εφικτές νέες τρισδιάστατες ακολουθίες που παρέχουν ασύγκριτα ανώτερη ποιοτικά πληροφορία προς επεξεργασία. Πληροφορίες από νέες τεχνικές MRI (πχ διάχυση, φασματοσκοπία κτλ) μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν.
- Η ένταξη στην ερευνητική προσπάθεια δεδομένων από περισσότερες της μίας απεικονιστικές μεθόδους αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προοπτική. Είτε αυτό αφορά ήδη χρησιμοποιούμενες μεθόδους (πχ CT, PET κτλ), είτε μεθόδους που τώρα αναπτύσσονται ερευνητικά (πχ τεχνικές μοριακής απεικόνισης), το ερευνητικό πεδίο προβλέπεται ευρύ και πολλά υποσχόμενο.

(β) Η προσαρμογή τους στις ανάγκες του κλινικού περιβάλλοντος.

- Η τεχνολογική πρόοδος μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των χρόνων που απαιτούνται για την ολοκλήρωση των πολύπλοκων υπολογισμών. Απώτερος σκοπός θα πρέπει να είναι να μην ξεπερνά αυτός ο χρόνος τα λίγα λεπτά της ώρας, αν θέλουμε τα συστήματα αυτά να αποτελέσουν κάποια στιγμή χρήσιμο εργαλείο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.
- Τέλος, η συγκέντρωση των τεχνικών αυτών κάτω από ένα ενιαίο υπολογιστικό σύστημα που θα παρουσιάζεται σε ένα φιλικό προς το χρήστη (ιατρικό ή παρα-ιατρικό προσωπικό) περιβάλλον απαιτείται ώστε να γίνει δυνατή η ευρεία χρήση τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη –σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία- δείχνει πως σημαντικό ποσοστό των ασθενών που υπόκεινται σε ΑΚΘ θα παρουσιάσουν τουλάχιστον μία από τις συνήθεις μετακτινικές μεταβολές στον οστικό τους μυελό. Η λιπώδης μεταστροφή του μυελού είναι η πιο συχνά αναδεικνυόμενη αλλοίωση στο χρονικό διάστημα που εξετάσαμε.

Η MRI μπορεί να αξιολογήσει αυτές τις πρώιμες μετακτινικές αλλοιώσεις του μυελού των οστών που παρατηρούνται κατά τις πρώτες ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με ακτινοβολία. Η ποιοτική ανάλυση των εικόνων MT υστερεί σε ευαισθησία των ποσοτικών μετρήσεων, με αποτέλεσμα να υπερεκτιμά το ποσοστό των ασθενών που δε παρουσιάζουν μεταβολές.

Όλες οι ακολουθίες MT που χρησιμοποιήθηκαν ανέδειξαν μεταβολές του οστικού μυελού, οι ποσοτικές μετρήσεις με βάση τις T2-TSE ακολουθίες όμως αποδείχθηκαν συγκριτικά λιγότερο αξιόπιστες στην παρούσα μελέτη.

Δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφοροποίηση της μετά τη χορήγηση γαδολινίου ενίσχυσης του οστικού μυελού μετακτινικά.

Από τις μεταβλητές που ελέγχθηκαν (παράγοντες δημογραφικοί ή σχετιζόμενοι με το θεραπευτικό πρωτόκολλο) δεν αναδείχθηκαν κάποιες που να επηρεάζουν την εμφάνιση των πρώιμων μετακτινικών μεταβολών που μελετήθηκαν.

Το προτεινόμενο σύστημα ταξινόμησης με βάση το νευρωνικό δίκτυο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα εξαιρετικά βοηθητικό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό αυτών των βλαβών.

Η διεθνής βιβλιογραφία εξακολουθεί να ασχολείται με την ανάλυση των μετακτινικών μεταβολών του οστικού μυελού. Η πλήρης κατανόηση των παθοφυσιολογικών μετακτινικών μονοπατιών και η ικανότητα να διαφοροποιούνται τα πραγματικά όρια μιας ενδοοστικής βλάβης μπορεί να έχουν σαφείς επιπτώσεις στην αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών. Οι ραγδαίες -τεχνολογικές και όχι μόνο εξελίξεις- στους τομείς της απεικόνισης αλλά και της επεξεργασίας εικόνας θα μπορέσουν να οδηγήσουν την έρευνα στο επιθυμητό επίπεδο τα αμέσως επόμενα χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο μυελός των οστών είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του σώματος, καταλαμβάνοντας τον κοίλο χώρο στο εσωτερικό των οστών. Μπορεί να είναι ερυθρός (κόκκινος) ή φαιός (ωχρός), ανάλογα με το αν αποτελείται κυρίως από αιμοποιητικά κύτταρα ή λιπώδη ιστό. Μπορεί να προσβληθεί από λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα και μεταστατική νόσο αλλά τροποποιείται και από θεραπευτικές προσεγγίσεις διαφόρων τύπων, όπως την ακτινοθεραπεία, τα διφωσφωνικά, τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, τη συστηματική χημειοθεραπεία, τη χορήγηση G-CSF ή και τη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων μυελού.

Τα οστά είναι η τρίτη συνηθέστερη εντόπιση των μεταστάσεων των συμπαγών όγκων, ακολουθώντας το ήπαρ και τους πνεύμονες. Η MRI αποτελεί την πλέον κατάλληλη μέθοδο για την ανίχνευση των μεταστάσεων αλλά και τη μελέτη της πορείας των χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών σχημάτων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου αυξάνουν με την επιλογή των κατάλληλων ακολουθιών. Ήδη από το 1960, ένας σεβαστός αριθμός μελετών, οι περισσότερες βασισμένες σε ιστοπαθολογικές παρατηρήσεις, ασχολήθηκαν με την ανάλυση των σταδίων της ανταπόκρισης του οστικού μυελού μετά από ακτινοβολήση για θεραπευτικούς σκοπούς.

Η διαδικασία χαρακτηρισμού των μετακινικών αλλοιώσεων απαιτεί μια μάλλον περίπλοκη αξιολόγηση των διαφόρων εικόνων MR. Στην προσπάθεια να επιτευχθεί μια πιο αποτελεσματική διάγνωση, οι κλινικοί γιατροί συνεχώς αναζητούν την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια στον χαρακτηρισμό των εκάστοτε αλλοιώσεων. Απαντώντας σε αυτή την ανάγκη, οι τεχνικές ανάλυσης εικόνας χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή διαγνωστικών πληροφοριών. Κάθε σύστημα ταξινόμησης προτύπων αποτελείται από 3 σημαντικά στάδια, τον καθορισμό περιοχής ενδιαφέροντος (ROI), την παραγωγή των διαφόρων χαρακτηριστικών υφής και την επιλογή των χαρακτηριστικών και ταξινόμηση αυτών.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στις πρώιμες μετακινικές αλλαγές που μπορούν να ανιχνευθούν με τη MT. Επιχειρεί δε να συγκρίνει τις καθιερωμένες

μεθόδους αναγνώρισης και το χαρακτηρισμό αυτών με τη χρησιμοποίηση ενός αυτοματοποιημένου συστήματος ταξινόμησης, με τελικό σκοπό τον επαρκέστερο καθορισμό και χαρακτηρισμό πρώιμων αλλαγών από την επίδραση της ακτινοβολίας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Ο σχεδιασμός μας αφορούσε την πραγματοποίηση μιας προοπτικής μελέτης με σκοπό την παρακολούθηση 50 διαδοχικών ασθενών που προσήλθαν στο τμήμα ΑΚΘ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών (ΠΓΝΠ) για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων μεταξύ Ιουνίου 2008 και Δεκεμβρίου 2010.

Κριτήρια ένταξης ενός ασθενούς στη μελέτη αποτέλεσαν η ιστολογικά επιβεβαιωμένη παρουσία πρωτοπαθούς συμπαγούς όγκου και η παρουσία οστικών μεταστάσεων, τεκμηριωμένη είτε ακτινολογικά είτε με σπινθηρογράφημα οστών. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν η ύπαρξη αιματολογικής ασθένειας, η επιπλεγμένη μεταστατική νόσος με ιστορικό παθολογικών καταγμάτων ή συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, η παρουσία υπερασβεστιαϊμίας, υπασβεστιαϊμίας, νόσου του Paget ή πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και το ιστορικό προηγηθείσας ΑΚΘ στην πληγείσα περιοχή. Από το σύνολο των 50 ασθενών, κατά τη διάρκεια του follow-up, 15 ασθενείς είτε απεβίωσαν, είτε εμφάνισαν σοβαρή επιδείνωση της φυσικής τους κατάστασης. Τελικά συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 36 ασθενείς (24 άνδρες - 12 γυναίκες) με ηλικιακό εύρος από 39 έως 80 έτη και μέση ηλικία τα 64 έτη (mean age = 64.44 years, median age = 64 years).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΑΚΘ για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη (n=26) ή στη λεκάνη - ισχία (n=10), συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενή ο οποίος είχε αποδεδειγμένη μεμονωμένη μεταστατική εστία στην κεφαλή του αριστερού μηριαίου οστού. Οι οστικές μεταστάσεις προέρχονταν από διάφορα πρωτοπαθή νεοπλάσματα, με την πλειοψηφία να σχετίζεται με καρκίνο του μαστού (n=9) καρκίνο του προστάτη (n=7) ή καρκίνο του πνεύμονα (n=7). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξωτερική ακτινοθεραπεία δέσμης με ένα 6-MV γραμμικό επιταχυντή στην καθορισμένη κάθε φορά θέση θεραπείας. Η συνολική χορηγηθείσα δόση στο βάθος του όγκου κυμαίνονταν από 30 έως 40 Gy, με την ημερήσια δόση να κυμαίνεται από 1.8-2.0 Gy.

Η χρήση αναλγητικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για την ανακούφιση από τον πόνο (παραπομπή). Έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης ελήφθη από όλους τους ασθενείς. Οι πλήρεις ογκολογικοί φάκελοι των ασθενών αναζητήθηκαν στα αρχεία του τμήματος ΑΚΘ του ΠΓΝΠ και μελετήθηκαν προκειμένου να προκύψουν πλήρη και ακριβή στοιχεία για όλους τους ασθενείς.

Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο Philips Gyroscan Intera 1T (Gyroscan ACS NT, Philips, Ιατρικό Σύστημα Best, Κάτω Χώρες), ακριβώς πριν την έναρξη της ΑΚΘ, 12 - 18 ημέρες μετά την έναρξη της ΑΚΘ και έως και 3 μήνες από την έναρξη της ΑΚΘ, σε όσες περιπτώσεις αυτό κατέστη δυνατό. Ελήφθησαν εικόνες εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, στις ανατομικές περιοχές παρακείμενα αυτού και εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης, με σκοπό οι εικόνες αυτές να λειτουργήσουν ως «μάρτυρες», για την καλύτερη αξιολόγηση των μετακτινικών αλλαγών εντός του πεδίου ακτινοβολήσης. Το απεικονιστικό πρωτόκολλο περιελάμβανε ακολουθίες T1-SE, T2-TSE, ακολουθίες καταστολής λίπους - STIR, καθώς και ακολουθίες T1 και T1 με καταστολή λίπους μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίως γαδολινίου.

Οπτική αξιολόγηση των εικόνων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ακτινολόγους με εμπειρία στην εκτίμηση μαγνητικών τομογραφιών, οι οποίοι δεν είχαν γνώση του ιστορικού του ασθενούς, των κλινικών δεδομένων και της δόσης ακτινοβολίας. Η επίλυση των όποιων διαφωνιών υπήρξαν έγινε με τη συναίνεση των δύο ακτινολόγων. Αναζητήθηκαν ποιοτικές μεταβολές στις ιστικές αλλοιώσεις σε εικόνες MRI μετά την έναρξη της ΑΚΘ, σε σχέση με τη MRI πριν από την ακτινοβολήση, ενδεικτικές της παρουσίας οιδήματος του οστικού μυελού, λιπώδους μεταστροφής ή ύπαρξης εστιακών περιοχών αιμορραγίας.

Για την ποσοτική εκτίμηση των μετακτινικών αλλοιώσεων, επιλέχθηκαν συγκεκριμένες τομές και αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις με τη μέθοδο της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) σε T1-SE, T2-TSE και STIR ακολουθίες, ακριβώς στην ίδια θέση. Οι περιοχές αυτές επιλέχθηκαν με τρόπο ώστε να αποφευχθούν μετρήσεις οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε λανθασμένα αποτελέσματα.

Έγιναν οι απαραίτητες διορθώσεις, με τη κανονικοποίηση των τιμών της έντασης σήματος, χρησιμοποιώντας τις εντάσεις σήματος στους παρακείμενους της

περιοχής ενδιαφέροντος σπονδυλικούς μυς, καθώς και με τον υπολογισμό του θορύβου σε κάθε διενεργηθείσα MRI.

Υπολογίστηκαν οι διαφορές της σχετικής έντασης σήματος προ και μετά την ΑΚΘ για κάθε ROI, σε απόλυτη τιμή και ως ποσοστό %. Ορίστηκε ως cut off επίπεδο η διαφορά 15%, προκειμένου να θεωρηθεί μια διαφορά πραγματική. Με βάση αυτό, οι ασθενείς χωρίστηκαν για κάθε ακολουθία και για κάθε πεδίο σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το αν παρουσίασαν αύξηση, μείωση ή μη ουσιαστικές μεταβολές της σχετικής έντασης σήματος,

Στη συνέχεια, με τους ίδιους τρόπους μετρήθηκε η σχετική ένταση σήματος σε T1-SE ακολουθίες μετά τη χορήγηση γαδολινίου πριν και μετά την ΑΚΘ, ακριβώς στα ίδια σημεία όπου μετρήθηκε η ένταση σήματος και στις αντίστοιχες T1-SE ακολουθίες πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού. Υπολογίστηκε η διαφορά μεταξύ των τιμών μετά τη σκιαγραφική ενίσχυση και των αντίστοιχων τιμών προ σκιαγραφικού, η οποία και ονομάστηκε δείκτης ενίσχυσης. Ακολούθως έγινε στατιστική ανάλυση των μετρήσεων για τον υπολογισμό των διαφορών του δείκτη ενίσχυσης εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, πριν και μετά την ΑΚΘ. Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση των μετακινικών αλλοιώσεων που προέκυψαν με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματα, σε σύγκριση με μια σειρά μεταβλητές.

Επιπλέον της αναφερθείσας ποσοτικής ανάλυσης, χαρακτηριστικά υφής 1^{ης} και 2^{ης} τάξης εξήχθησαν από τις ίδιες εικόνες και εισήχθησαν σε ένα ταξινομητή πιθανοκρατικού νευρωνικού δικτύου, με σκοπό να δημιουργηθεί ένα αυτόματο σύστημα ταξινόμησης για αυτές τις βλάβες.

Χρησιμοποιώντας τις εικόνες της MRI, τετραγωνικού σχήματος υπο-περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) υποδείχθηκαν μέσα στην περιοχή της βλάβης. Από κάθε τέτοια υπο-περιοχή, εξήχθησαν 36 χαρακτηριστικά υφής (4 χαρακτηριστικά από το ιστόγραμμα της περιοχής, 22 από τους πίνακες συνεμφάνισης και 10 από τους πίνακες γειννίας). Όλα τα χαρακτηριστικά κανονικοποιήθηκαν στην τιμή μηδέν όσον αφορά τη μέση τιμή και την τυπική απόκλισή τους.

Λόγω του μικρού μεγέθους του συνόλου δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη, επιλέχθηκε ο ταξινομητής πιθανοκρατικού νευρωνικού δικτύου.

Τα πρότυπα εκπαίδευσης πριν από την είσοδό τους στον ταξινομητή PNN, μετασχηματίστηκαν με τη βοήθεια μη-γραμμικού μετασχηματισμού ελαχίστων

τετραγώνων, ομαδοποιώντας τα πρότυπα της κάθε τάξης γύρω από αυθαίρετα προεπιλεγμένα σημεία, προκειμένου να καταστούν οι τάξεις πιο διακριτές.

Δύο συστήματα ταξινόμησης βασισμένα στους LSFT-PNN σχεδιάστηκαν προκειμένου να γίνει η διάκριση μεταξύ (α) αλλοιώσεων πριν και μετά την ακτινοβόληση και (β) μεταξύ των αναγνωριζόμενων μετακινικών βλαβών (οίδημα, λιπώδης μεταστροφή–και αιμορραγία) (Σχήμα 4).

Η μέθοδος εξωτερικής διεξακρίβωσης (External Cross Validation - ECV) χρησιμοποιήθηκε για να αποφεύγονται συνθήκες μεροληψίας. Ως εκ τούτου, το σύνολο των δεδομένων χωρίστηκε τυχαία σε δύο υποομάδες, η μία από τις οποίες χρησιμοποιήθηκε για τη βέλτιστη σχεδίαση του ταξινομητή (2/3 των δεδομένων) και το άλλο για την αξιολόγηση (1/3 των δεδομένων).

Ο βέλτιστος συνδυασμός χαρακτηριστικών στο στάδιο του σχεδιασμού προσδιορίστηκε με τη χρησιμοποίηση της μεθόδου εξαντλητικής αναζήτησης (Exhaustive Search - ES).

Προκειμένου να συνδυαστούν οι διαγνωστικές πληροφορίες που περιέχονται στις εικόνες MRI και στις τρεις χρησιμοποιηθείσες ακολουθίες (T1-SE, T2-TSE και STIR), χρησιμοποιήθηκε μια διαδικασία ταξινόμησης πολλαπλών σειρών MRI.

Η συνολική διαδικασία του σχεδιασμού και της αξιολόγησης (ECV) επαναλήφθηκε δέκα φορές, από τις οποίες προέκυψε ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων ταξινόμησης.

Εκτός από τη γραμμική (1ου βαθμού) διαδικασία, μια τετραγωνική (2ου βαθμού) διαδικασία LSFT επίσης χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί η ακρίβεια της ακρίβειας ταξινόμησης του LSFT-PNN ταξινομητή, καθώς υψηλότερου βαθμού μη-γραμμικά στοιχεία εισήχθησαν στη συνάρτηση απόφασής του.

Ως πρωτογενή σημεία στόχοι θεωρήθηκαν: η καταγραφή των ποσοστών των ασθενών που παρουσίασαν μετακινικές αλλοιώσεις (οίδημα, λιπώδη εκφύλιση και εστίες αιμορραγίας), η επιβεβαίωση της ύπαρξης μετακινικών μεταβολών παρακείμενα του ακτινοβοληθέντος πεδίου και η διερεύνηση πιθανών μεταβολών εκτός αυτού και η συγκριτική αξιολόγηση δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων μεθόδων,

της ποιοτικής και της ποσοτικής αξιολόγησης των εικόνων MRI με τη χρήση ενός νέου υπολογιστικού συστήματος ταξινόμησης.

Όλες οι μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με τη χρήση του μη-συζευγμένου Student paired t-test. Για σύγκριση των δεδομένων με μη κανονικές κατανομές χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική στατιστική δοκιμή Wilcoxon (non - parametric Wilcoxon test). Για την στατιστική ανάλυση περισσότερων των 2 ομάδων εφαρμόστηκε η δοκιμασία ANOVA. Για την περιγραφική και στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα πακέτα λογισμικού Microsoft Office Excel 2007, SPSS έκδοση 18 και Graphpad Prism έκδοση 4.0 ενώ το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως <0.05 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι μεταβολές της έντασης του σήματος σε T1-SE ακολουθίες και ακολουθίες καταστολής του λίπους (STIR) αξιολογήθηκαν ποιοτικά από δύο εξειδικευμένους ακτινολόγους. Η inter-observer correlation ανάλυση έδειξε καλό επίπεδο συμφωνίας με $r=0.86$. Εντός του πεδίου ακτινοβολήσης 22,22% των ασθενών παρουσίασαν λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού, 19,44% εστίες αιμορραγίας σε υποξύ και χρόνιο στάδιο και 11,11% παρουσίασαν οίδημα του οστικού μυελού. 47,22% των ασθενών δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτη μεταβολή. Παρακείμενα του πεδίου ακτινοβολήσης, 11,11% των ασθενών παρουσίασαν λιπώδη μεταστροφή, 8,33% παρουσίασε εστίες αιμορραγίας και 2,78% παρουσίασαν οίδημα του οστικού μυελού. Εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης, 5,56% των ασθενών παρουσίασαν μεταβολή συμβατή με λιπώδη μεταστροφή, ενώ το 94,44% δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτη μεταβολή.

Τα αποτελέσματα της ποσοτικής ανάλυσης προέκυψαν από την ανάλυση των μέσων τιμών της σχετικής έντασης σήματος πριν και μετά την ακτινοβολία για τους ασθενείς που εμφάνισαν αντίστοιχα αύξηση, μείωση ή και καμία σημαντική μεταβολή σε όλες τις ακολουθίες. Συνδυάζοντας αυτές, καταλήξαμε στα εξής αποτελέσματα για το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν. Εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, ποσοστό 33,33% των ασθενών δεν παρουσίασε καμία μετακινική αλλοίωση, 33,33% εμφάνισαν λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού, 16,67% εμφάνισαν οίδημα του οστικού μυελού και 16,67% εμφάνισαν εστίες αιμορραγίας εντός του οστικού μυελού. Παρακείμενα του ακτινοβοληθέντος πεδίου,

ποσοστό 63,89% των ασθενών δεν παρουσίασαν καμία μετακτινική αλλοίωση, 19,44% εμφάνισε λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού 8,33% εμφάνισε οίδημα του οστικού μυελού και 8,33% εμφάνισαν εστίες αιμορραγίας εντός του οστικού μυελού. Εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, 94,44% των ασθενών δεν παρουσίασαν καμία μετακτινική αλλοίωση, ενώ 5,56% εμφάνισαν λιπώδη μεταστροφή του οστικού μυελού.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ενίσχυσης μετά τη χορήγηση γαδολινίου. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, καμία από τις μελετηθείσες παραμέτρους δεν έδειξε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση κάποια μετακτινική αλλοίωση.

Η μεγαλύτερη συνολικά ακρίβεια ταξινόμησης του συστήματος που σχεδιάστηκε για να διακρίνει μεταξύ των προ της ακτινοβολίας και τις μετακτινικές εικόνες ήταν 93,02%, χρησιμοποιώντας το LSFT-PNN σύστημα ταξινόμησης πολλαπλών ακολουθιών και τη μέθοδο ECV (Πίνακας 12). Μεμονωμένες ακρίβειες στην διάκριση μεταξύ των προ-ακτινοβολίας και μετά την ακτινοβολία βλαβών ήταν 90,91% και 95,24% αντίστοιχα. Το καλύτερο διάνυσμα χαρακτηριστικών που χρησιμοποιήθηκαν για το βέλτιστο σχεδιασμό του συστήματος ταξινόμησης, αποτελείτο από τέσσερα χαρακτηριστικά υφής, την asymmetry, την difference entropy, το mean sum και τη sum entropy

Χρησιμοποιώντας το LSFT-PNN σύστημα ταξινόμησης πολλαπλών ακολουθιών και την τεχνική ECV, η ακρίβεια διάκρισης του συστήματος ταξινόμησης που σχεδιάστηκε για να διακρίνει μεταξύ των τριών κυριότερων τύπων μετακτινικών βλαβών του οστικού μυελού (οίδημα, λιπώδης μεταστροφή και εστίες αιμορραγίας) ήταν 86,67%. Το βέλτιστο διάνυσμα χαρακτηριστικών αποτελείται από πέντε χαρακτηριστικά υφής, τους standard deviation, difference entropy, mean sum, entropy και long run emphasis.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Ο ρόλος της MRI ως μεθόδου εκλογής για την έγκαιρη ανίχνευση και χαρακτηρισμό των μετακτινικών μεταβολών του οστικού μυελού έχει σαφώς καθιερωθεί. Αποτελεί πλέον διαδεδομένη μέθοδο απεικόνισης με ευρεία διαθεσιμότητα και μειούμενο κόστος. Δεν προϋποθέτει την έκθεση του ασθενή σε

ιονίζουσα ακτινοβολία και παράσχει άριστη απεικόνιση του οστικού μυελού, όπως ήδη διεξοδικά αναλύθηκε.

Μια ποικιλία από αλλαγές στις ακτινοβοληθείσες οστικές δομές, ανάλογες με τα μελετηθέντα χρονικά διαστήματα, έχει κατά καιρούς περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Μια σειρά από ιστολογικές και παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με ακτινοβολία, ο οστικός μυελός γίνεται υποκυτταρικός, διαταράσσεται η αγγειακή αρχιτεκτονική του και λιπώδης μυελός αντικαθιστά προοδευτικά τον αιμοποιητικό οστικό μυελό. Ένα σχετικά σαφές χρονικό πλαίσιο για την εμφάνιση αυτών των αλλαγών έχει δοθεί κυρίως από ιστοπαθολογικές μελέτες.

Πλέον έχουμε στα χέρια μας και μια σειρά από ακτινολογικές μελέτες που σχολιάζουν το ζήτημα. Με βάση την επικρατούσα σήμερα αντίληψη, από την οξεία φάση ήδη (1-3 ημέρες από ακτινοβολία), ο μυελός των οστών αναπτύσσει οίδημα. Στη συνέχεια (ημέρα 4-10), αναμένεται η ανίχνευση εστιών αιμορραγίας. Λιπώδης μετατροπή του οστικού μυελού μπορεί να παρατηρηθεί ήδη από τις 10-14 ημέρες μετά από την έναρξη της ΑΚΘ.

Η παρούσα μελέτη έδειξε πως κατά τον πρώτο μετακτινικό έλεγχο, ήδη από τις 10 ημέρες από την έναρξη της ΑΚΘ μπορούν να εμφανιστούν και οι τρεις πρώιμες μετακτινικές αλλοιώσεις. Όσο απομακρυνόμαστε χρονικά από την έναρξη της ΑΚΘ (πάντα στα πλαίσια της πρώιμης μετακτινικής φάσης, που θεωρείται πως διαρκεί 1 μήνα), τόσο η λιπώδης μεταστροφή αποτελεί την κυρίαρχη παρατηρούμενη αντίδραση του οστικού μυελού.

Στην παρούσα μελέτη αναδεικνύεται πως οι τιμές των T2 –TSE ακολουθιών, μπορούν (παράλληλα με τις «καθιερωμένες» T1-SE και STIR ακολουθίες) να έχουν κάποια χρησιμότητα στην αξιολόγηση των αλλαγών του μυελού των οστών κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ. Επιπλέον όμως, στις T2-TSE ακολουθίες παρουσιάστηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές μεταβολές και εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης, γεγονός που καταδεικνύει πως η αξιοπιστία των ποσοτικών μετρήσεων στις ακολουθίες αυτές θα πρέπει να θεωρείται περιορισμένη. Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο δείκτη ενίσχυσης του οστικού μυελού μετά τη χορήγηση γαδολινίου.

Μια από τις καινοτομίες της παρούσας μελέτης ήταν η λήψη εικόνων σε όλες τις ακολουθίες τόσο εντός, όσο και εκτός του ακτινοβοληθέντος πεδίου (παρακείμενα και απομακρυσμένα από αυτό). Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Απομακρυσμένα από το πεδίο ακτινοβολίας δεν αναμέναμε να βρούμε στατιστικά σημαντικές μετακινικές μεταβολές. Οι 2 ασθενείς που εμφάνισαν λιπώδη μεταστροφή εκτός του πεδίου ακτινοβολίας. Θεωρούμε πως οι μεταβολές αυτές πιθανότατα οφείλονται σε μη ικανοποιητικό ορισμό των πεδίων πέραν του πεδίου ακτινοβολίας.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση των δικών μας αποτελεσμάτων, έδειξε πως καμμία από τις συγκεκριμένες μεταβλητές που μελετήθηκαν δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση κάποιας μετακινικής αλλοίωσης.

Κατά τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο μεθόδων (ποιοτικής και ποσοτικής) αποδεικνύεται πως η ποιοτική εξέταση των εικόνων μπορεί να υποεκτιμά σχετικά την ύπαρξη βλαβών. Δεν υπήρξαν διαφορές στην ανάδειξη εστιών ενδεικτικών αιμορραγίας στον οστικό μυελό (6/36 ασθενείς, ποσοστό 16.67%).

Στη δεύτερη φάση της προσέγγισής μας χρησιμοποιήσαμε τις πληροφορίες που μας παρέχει η συμβατική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, σε συνδυασμό με ένα αυτοματοποιημένο σύστημα ταξινόμησης, προκειμένου να βελτιωθεί η ικανότητα ανίχνευσης και χαρακτηρισμός των αλλοιώσεων του οστικού μυελού. Τα χαρακτηριστικά υφής των εικόνων προ της ακτινοβολίας απεδείχθη πως διαφέρουν από αυτά των μετακινικών εικόνων. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη δείχνει πως υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε μια σειρά από χαρακτηριστικά υφής -που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς σκοπούς- και μεταξύ των εικόνων του οστικού μυελού μετά την ΑΚΘ.

Υπάρχουν φυσικά ορισμένοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά κακή φυσική κατάσταση και σχετικά μικρό προσδόκιμο ζωής, περιορίζοντας το χρόνο του follow-up. Δεν υπήρξε ιστοπαθολογική συσχέτιση των βλαβών που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, καθώς αυτό θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο, λαμβάνοντας υπόψη τη φυσική κατάσταση των ασθενών αυτών. Η χρήση pixel δύο διαστάσεων και η μη χρήση εξειδικευμένων ακολουθιών MRI μπορεί να θεωρηθούν ως επιπλέον περιορισμοί της μελέτης μας.

Η παρούσα μελέτη ανοίγει νέους δρόμους για περαιτέρω μελέτη στο επιστημονικό αυτό πεδίο. Νέες τεχνικές ΜΤ, όπως η διάχυση και η φασματοσκοπία, αλλά και "fusion" ή "υβριδικές" απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες. Τα συστήματα ταξινόμησης έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίλυση διαφόρων κλινικών προβλημάτων σε μια σειρά πλέον από μελέτες. Στο μέλλον σκοπός θα πρέπει να είναι η βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς τους, με την ενσωμάτωση «περισσότερης» και «καλύτερης» πληροφορίας και η προσαρμογή τους στις ανάγκες του κλινικού περιβάλλοντος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη δείχνει πως σημαντικό ποσοστό των ασθενών που υπόκεινται σε ΑΚΘ θα παρουσιάσουν τουλάχιστον μία από τις συνήθεις μετακτινικές μεταβολές στον οστικό τους μυελό. Η λιπώδης μεταστροφή του μυελού είναι η πιο συχνά αναδεικνυόμενη αλλοίωση στο χρονικό διάστημα που εξετάσαμε.

Η MRI μπορεί να αξιολογήσει αυτές τις πρώιμες μετακτινικές αλλοιώσεις του μυελού των οστών που παρατηρούνται κατά τις πρώτες ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με ακτινοβολία. Η ποιοτική ανάλυση των εικόνων MRI υστερεί σε ευαισθησία των ποσοτικών μετρήσεων. Οι T2-TSE ακολουθίες όμως αποδείχθηκαν συγκριτικά λιγότερο αξιόπιστες. Δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφοροποίηση της μετά τη χορήγηση γαδολινίου ενίσχυσης του οστικού μυελού μετακτινικά.

Από τις μεταβλητές που ελέγχθηκαν (παράγοντες δημογραφικοί ή σχετιζόμενοι με το θεραπευτικό πρωτόκολλο) δεν αναδείχθηκαν κάποιες που να επηρεάζουν την εμφάνιση των πρώιμων μετακτινικών μεταβολών που μελετήθηκαν.

Το προτεινόμενο σύστημα ταξινόμησης με βάση το νευρωνικό δίκτυο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα εξαιρετικά βοηθητικό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό αυτών των βλαβών.

SUMMARY

INTRODUCTION: The bone marrow is one of the largest organs in the body, occupying the hollow space inside the bone. It may be red or yellow marrow, depending on whether composed mainly of hematopoietic cells or adipose tissue. Might be affected by lymphoproliferative disorders and metastatic disease but also by several therapeutic approaches of various types, such as radiotherapy, bisphosphonates, treatment with corticosteroids, systemic chemotherapy, administration of G-CSF and stem-cell transplant.

The skeleton is the third most common site of metastasis of solid tumors following the liver and lungs. MRI is the most suitable method for the detection of metastases and follow-up of the course of treatment regimens used. The sensitivity and specificity of the method increases with the selection of the appropriate sequences. A respectable number of studies, most based on histopathologic observations, have dealt with the analysis of response of the bone marrow after irradiation for therapeutic purposes.

Trying to achieve a more effective diagnosis, clinicians continually seek the greatest possible accuracy in the characterization of each lesion. In response to this need, image analysis techniques are used to extract diagnostic information. Each pattern classification system consists of three major stages: defining the region of interest (ROI), production of various textural characteristics, selection and classification of features.

OBJECTIVE: This study focuses on the early radiation-induced changes that can be detected by MRI. Also compares the established methods for the identification and characterization of these lesions using an automated classification system, in order to adequately define and characterize early changes in the effects of radiation.

METHODS: This prospective study was designed to monitor 50 consecutive patients who attended the Radiation Therapy Unit of the University Hospital of Patras for the treatment of bone metastases between June 2008 and December 2010 .

Inclusion criteria were the presence of histologically confirmed primary solid tumor and associated bone metastases, documented either radiologically or with bone scintigraphy. Exclusion criteria were the presence of haematological disease, complicated metastatic disease (history of pathological fractures or spinal cord compression), the presence of hypercalcaemia, hypocalcaemia, Paget's disease or primary hyperparathyroidism and the foregoing history of RT in the affected area. During the follow-up, 15 patients either died or experienced a serious deterioration in their physical condition. Finally 36 patients were included in the study (24 male - 12 female) ranging in age from 39 to 80 years and a mean age of 64 years (mean age = 64.44 years, median age = 64 years).

All patients underwent RT to treat bone metastases to the spinal column (n = 26) or the pelvis - hips (n = 10), including one patient who had proven individual metastatic foci in the head of the left femur. Bone metastases derived from various primary tumors, with the majority being associated with breast cancer (n = 9) prostate cancer (n = 7) or lung cancer (n = 7). All patients received external beam radiotherapy with a 6-MV linear accelerator in the specified treatment position. The total dose delivered to the tumor depth ranged from 30 to 40 Gy, with a daily dose range of 1.8-2.0 Gy.

The use of analgesic regimen during the study was conducted in accordance with the criteria of the World Health Organization for the relief of pain. Written consent after detailed information was obtained from all patients. Full oncology patient files were searched in the archives of the department and studied in order to obtain complete and accurate data for all patients .

Imaging was performed on MRI Philips Gyroscan Intera 1T (Gyroscan ACS NT, Philips, Best Medical System, Netherlands), just before the start of RT , 12 to 18 days after the onset of RT and up to 3 months after the start of RT , where this was possible. Images were obtained in the irradiated field, adjacent to this and outside the radiation field (these images serve as "witnesses" to better assess the post-radiation changes within the irradiation field. The imaging protocol included T1-SE and T2 -

TSE sequences, fat suppression sequences - STIR, but also T1 and T1 with fat suppression after intravenous administration of gadolinium.

Visual assessment of the images was performed independently by two radiologists experienced in MRI assessment, who were blinded to the patient's history, clinical data and radiation dose. The resolution of any disagreements was made by consensus of the two radiologists. Qualitative changes in MRI images after the onset of RT were compared with MRI before irradiation. Changes were indicative for the presence of bone marrow edema, fatty conversion or presence of focal areas of haemorrhage.

For quantitative assessment of post-radiation lesions, specific measurements were selected and evaluated by the method of the region of interest (ROI) in T1-SE, T2-TSE and STIR sequences, in exactly the same position. These areas were selected so as to avoid measurements which could lead to erroneous results.

Necessary corrections were performed, by normalizing the signal intensity values, using signal intensities of the adjacent spinal muscles and the calculation of noise in each performed MRI.

Differences in relative signal intensity before and after the RT were calculated for each ROI, in absolute value and as a percentage %. The cut off level was specified as 15% change. Based on this, patients were divided for each sequence and for each field in 3 classes, depending on whether the relative signal intensity was increased, decreased or found to have non- substantive changes.

Similarly, we measured the relative signal intensity on T1-SE sequences after gadolinium administration before and after RT (exactly the same points where the signal intensity was measured in the corresponding T1-SE sequences before administration of contrast). We calculated the difference between pre-contrast values and the values after contrast enhancement. Statistical analysis of the measurements calculated the differences in Enhancement Index in the irradiated field, before and after RT. Finally, a multivariate analysis of post-radiation lesions was performed.

In addition to the mentioned quantitative analysis, textural features of 1st and 2nd class were exported from the same images and inserted into a probabilistic neural

network classifier in order to create an automatic classification system for these lesions .

Using MRI images, square-shaped sub - regions of interest (ROI) were selected within the indicated area of damage. From each such sub - region, 36 texture features were exported (4 features from the ROI's histogram, 22 from co-occurrence matrices and 10 from the run-length matrices. All features were normalized to zero in terms of mean and standard deviation .

Due to the small size of the dataset used in the study, probabilistic neural network classifier was selected.

Training patterns, prior to entering the PNN classifier, were transformed by means of a non-linear least squares feature transformation (LSFT) technique, to render classes more separable by clustering the patterns of each class around arbitrary pre-selected points.

Two LSFT-PNN based classification systems were designed to discriminate between (a) pre-radiation and post-radiation lesions and (b) between the post-radiation lesions (oedema, fatty conversion and hemorrhage).

The External-Cross-Validation (ECV) technique was used to avoid bias conditions, which may occur by using the same dataset in the feature selection and evaluation stages.

To combine the diagnostic information encapsulated in the MR images acquired with all three MR series (T1-TSE, T2-TSE and STIR), a multi-series classification procedure was utilized.

Accordingly, each ROI from each MR series was classified in a separate LSFT-PNN classifier. Finally, the output of each classifier was used in the formulation of a collective decision using the majority vote rule.

Apart from the linear (first degree) process, a quadratic (2nd degree) process LSFT was also used, in order to investigate the classification accuracy of LSFT-PNN classifier, as higher degree, non - linear elements were introduced.

The following can be considered as primary endpoints of our study: (i) Rates of patients who had radiation-induced lesions (oedema, fatty degeneration and haemorrhage), (ii) Confirmation of post-radiation changes adjacent to the irradiated field and investigation of possible changes outside the field, (iii) Comparative

evaluation of two widely used methods with a new computer-aided classification system.

For statistical analysis, depending on the variables the Student paired t-test or the non - parametric Wilcoxon test was performed. ANOVA test was performed for statistical analysis of more than two groups. For descriptive and statistical data analysis we used Microsoft Office Excel 2007, SPSS version 18 and Graphpad Prism version 4.0, while the level of statistical significance was set to < 0.05 .

RESULTS: Changes in signal intensity on T1 -SE and STIR sequences were qualitatively evaluated by two expert radiologists. The inter-observer correlation analysis showed an acceptable level of agreement with $r = 0.86$. Within the radiation field, 22.22 % of patients showed fatty conversion of the bone marrow, 19.44 % haemorrhage (in subacute or chronic stage) and 11.11 % demonstrated bone marrow oedema. Accordingly, 47.22 % of patients showed no significant change. Adjacent to the radiation field, 11.11 % of patients showed fatty conversion, 8.33 % had signs of haemorrhage and 2.78 % shown bone marrow oedema. Outside of the radiation field, 5.56 % of patients showed changes compatible with fatty conversion, while the remaining 94.44 % showed no significant post-radiation change.

Quantitative analysis results derived from the analysis of the mean values of relative signal intensity before and after irradiation, for patients who showed a corresponding increase, decrease or no significant change in signal intensity. Combining these measurements, we came to the following results for all patients studied. Within the irradiated field, 33.33 % of patients showed no radiation-induced lesion, 33.33 % showed fatty conversion of bone marrow, 16.67 % demonstrated bone marrow oedema and 16.67% had sites of haemorrhage within the bone marrow. Adjacent to the irradiated field, 63.89 % of the patients showed no radiation-induced lesion, 19.44 % showed fatty conversion, 8.33% had bone marrow edema and another 8.33 % showed haemorrhage within the bone marrow. Outside the irradiated field, 94.44 % of the patients showed no radiation-induced lesion, whereas 5.56 % showed fatty conversion of bone marrow.

There was no statistically significant change of the enhancement index after gadolinium administration. In multivariate analysis, none of the studied parameters

did not appear to affect significantly the appearance of any of the radiation-induced lesions.

The largest overall classification accuracy of the system designed to distinguish between the pre- radiation and radiation-induced images was 93.02% using the LSFT-PNN classification system of multiple sequences and the ECV method. Individual discrimination accuracies between pre - irradiation and post-irradiation lesions was 90.91 % and 95.24 % respectively. The best feature vector used for the optimal design of the classification system, consisted of four textural features: asymmetry, difference entropy, mean sum and sum entropy

Employing the LSFT-PNN multi-sequence classification scheme and the ECV technique, the discrimination accuracy of the classification system designed to distinguish between the three types of post-radiation lesions (edema, fatty conversion and hemorrhage) was 86.67%. The best feature vector employed for the optimal design of the classification scheme, comprised five textural features: the standard deviation, the difference entropy, the sum average, the entropy and the long run emphasis.

DISCUSSION: The role of MRI as a method of choice for early detection and characterization of post-radiation changes of bone marrow has been clearly established. It is the best imaging modality, with widespread availability and decreasing cost. Does not expose the patient to ionizing radiation while provides excellent visualization of the bone marrow.

A variety of changes within the irradiated bone has occasionally been described in the literature. A number of histological and pathological studies have shown that shortly after the start of radiation therapy, the bone marrow becomes hypo-cellular, with impaired vascular architecture and fat is gradually replacing the hematopoietic bone marrow. A clear frame time for the occurrence of these changes is given mainly by histopathological studies.

We now have in our hands a number of radiologic studies that comment on the issue. Based on the current perception, already by the acute phase (1-3 days after irradiation), bone marrow edema develops. Later, (day 4-10), haemorrhage can be

detected. Fatty conversion of bone marrow can be observed as early as 10-14 days after the onset of RT.

The present study showed that during the first post-radiation scan, as early as 10 days from the beginning of RT, all three early radiation-induced lesions can occur. Fatty conversion is the dominant observed reaction of the bone marrow later in time.

In the present study, we demonstrated that T2-TSE sequences may (in addition to the " standard » T1-SE and STIR sequences) have some utility in the evaluation of changes of the bone marrow during RT. However, these sequences also showed some changes outside the radiation field, which clearly indicates that the reliability of quantitative measurements in these sequences should be considered as limited. No statistically significant changes emerged in the enhancement index of bone marrow, after gadolinium administration.

An innovation of this study was to capture images in all sequences both inside and outside the irradiated field (adjacent and distant locations). Our results are in agreement with the literature. Outside the radiation field, we did not expect to find significant radiation-induced changes. However, there were 2 patients that showed fatty conversion outside the field of irradiation. We believe that these changes are probably due to inadequate definition of the fields beyond the radiation field.

Multivariate analysis of our results showed that none of the variables studied had any statistically significant effect on the appearance of a radiation-induced lesion. Comparative evaluation of the two methods (qualitative and quantitative) demonstrated that the qualitative examination may underestimate the presence of some changes. There were no differences in demonstrating areas indicative of bleeding in the bone marrow (16.67 % of patients).

In the second phase of our approach we used the information provided by our conventional imaging with MRI, in combination with an automated classification system in order to improve detectability and characterization of lesions in bone marrow. Textural characteristics of the images before the irradiation were shown to differ from those in post-radiation images. Furthermore , this study shows that there are significant differences in a number of textural features - that can be used for diagnostic purposes - also between images of the bone marrow after RT.

There are of course some limitations to this study. Our population was characterized by extremely poor physical condition and relatively short life expectancy, limiting follow-up time. There was no correlation with histopathological analysis, as this would be extremely difficult, given the physical condition of these patients. The use of 2D pixel analysis and non-specialized MRI sequences may be regarded as an additional limitation of our study.

This study gives space for further scientific study in this field. New MRI techniques, including diffusion-weighted imaging and spectroscopy, and "fusion" or "hybrid" imaging methods can be used to monitor treatment in cancer patients. Classification systems have been used to solve various clinical problems in a number of studies. In the future, aim should be taken to optimize their effectiveness by integrating 'more' and 'better quality' information and adapt them to the clinical needs and environment.

CONCLUSIONS: This study shows that a significant proportion of patients undergoing RT will experience at least one of the common radiation-induced bone marrow changes. Fatty marrow conversion is the most often featured change in the examined period.

MRI can accurately evaluate these early radiation-induced lesions in the bone marrow, during the first days from the start of radiation therapy. Qualitative analysis of the MRI images lacks sensitivity comparing to quantitative measurements. T2-TSE sequences, however, proved less than reliable. No significant differences emerged after gadolinium administration in bone marrow's post-radiation enhancement index.

Tested variables (demographic factors or factors related to the therapeutic protocol) shown not to affect appearances early post radiation changes.

The proposed classification system, based on the neural network, can be used as a very helpful tool for the characterization of these lesions.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):620-33. Epub 2003/11/05.
2. Hoskin PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. *Cancer surveys.* 1988;7(1):69-86. Epub 1988/01/01.
3. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(11):1423-36. Epub 2007/04/10.
4. Rubin R DSS. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. Niu J, Feng G, Kong X, Wang J, Han P. Age-related marrow conversion and developing epiphysis in the proximal femur: evaluation with STIR MR imaging. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban.* 2007;27(5):617-21. Epub 2007/12/07.
6. Panchbhavi VK. Bone Marrow Anatomy [updated Aug 22, 2013; cited 2013]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1968326-overview#showall>.
7. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease. *Radiologic clinics of North America.* 1993;31(2):383-409. Epub 1993/03/01.
8. Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS. Normal Variations with Aging of the Amount of Hematopoietic Tissue in Bone Marrow from the Anterior Iliac Crest. A Study Made from 177 Cases of Sudden Death Examined by Necropsy. *American journal of clinical pathology.* 1965;43:326-31. Epub 1965/04/01.
9. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 1. Skeletal radiology. 2007;36(10):913-20. Epub 2007/05/12.
10. Shellock FG, Morris E, Deutsch AL, Mink JH, Kerr R, Boden SD. Hematopoietic bone marrow hyperplasia: high prevalence on MR images of the knee in asymptomatic marathon runners. *AJR American journal of roentgenology.* 1992;158(2):335-8. Epub 1992/02/01.
11. Poulton TB, Murphy WD, Duerk JL, Chapek CC, Feiglin DH. Bone marrow reconversion in adults who are smokers: MR Imaging findings. *AJR American journal of roentgenology.* 1993;161(6):1217-21. Epub 1993/12/01.
12. Stabler A, Doma AB, Baur A, Kruger A, Reiser MF. Reactive bone marrow changes in infectious spondylitis: quantitative assessment with MR imaging. *Radiology.* 2000;217(3):863-8. Epub 2000/12/09.

13. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *European radiology*. 1998;8(8):1327-34. Epub 1998/12/16.
14. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Galant C, Maldague BE, Malghem J. Normal variants and frequent marrow alterations that simulate bone marrow lesions at MR imaging. *Radiologic clinics of North America*. 2005;43(4):761-70, ix. Epub 2005/05/17.
15. Stabler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(4):1029-36. Epub 1996/10/01.
16. Varan A, Cila A, Buyukpamukcu M. Prognostic importance of magnetic resonance imaging in bone marrow involvement of Hodgkin disease. *Medical and pediatric oncology*. 1999;32(4):267-71. Epub 1999/04/02.
17. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology*. 1989;173(2):335-9. Epub 1989/11/01.
18. CSB G. The anatomy and pathways of skeletal metastases. In: Weiss I GA, editor. *Bone metastasis*. Boston: GK Hall; 1981. p. 49-63.
19. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 2. Skeletal radiology. 2007;36(11):1017-27. Epub 2007/05/12.
20. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer treatment reviews*. 2001;27(3):165-76. Epub 2001/06/22.
21. Leeson MC MJ, Carter JR. Metastatic skeletal disease in paediatric population. *j Paediatr Orthop*. 1985;5:261-7.
22. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178-85. Epub 2004/09/16.
23. Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*. 2001;410(6824):50-6. Epub 2001/03/10.
24. Sun YX, Schneider A, Jung Y, Wang J, Dai J, Cook K, et al. Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites in vivo. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(2):318-29. Epub 2005/01/14.
25. Wang J, Loberg R, Taichman RS. The pivotal role of CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 axis in bone metastasis. *Cancer metastasis reviews*. 2006;25(4):573-87. Epub 2006/12/14.
26. Sung V, Stubbs JT, 3rd, Fisher L, Aaron AD, Thompson EW. Bone sialoprotein supports breast cancer cell adhesion proliferation and migration through differential usage of

the $\alpha(v)\beta3$ and $\alpha(v)\beta5$ integrins. *Journal of cellular physiology*. 1998;176(3):482-94. Epub 1998/08/12.

27. Felding-Habermann B, O'Toole TE, Smith JW, Fransvea E, Ruggeri ZM, Ginsberg MH, et al. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(4):1853-8. Epub 2001/02/15.

28. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, Kumagai Y, Dallas M, Boyce BF, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(7):1544-9. Epub 1996/10/01.

29. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, Elliott J, Horwood NJ, Martin TJ, et al. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology*. 1999;140(10):4451-8. Epub 1999/09/28.

30. Yin JJ, Mohammad KS, Kakonen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, et al. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(19):10954-9. Epub 2003/08/28.

31. Buijs JT, Rentsch CA, van der Horst G, van Overveld PG, Wetterwald A, Schwaninger R, et al. BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis in vivo. *The American journal of pathology*. 2007;171(3):1047-57. Epub 2007/08/29.

32. Logothetis CJ, Navone NM, Lin SH. Understanding the biology of bone metastases: key to the effective treatment of prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(6):1599-602. Epub 2008/03/19.

33. Langley RR, Fan D, Tsan RZ, Rebhun R, He J, Kim SJ, et al. Activation of the platelet-derived growth factor-receptor enhances survival of murine bone endothelial cells. *Cancer research*. 2004;64(11):3727-30. Epub 2004/06/03.

34. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *Journal of cellular physiology*. 1989;140(3):530-7. Epub 1989/09/01.

35. Clines GA, Guise TA. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. *Expert reviews in molecular medicine*. 2008;10:e7. Epub 2008/03/07.

36. Traill Z, Richards MA, Moore NR. Magnetic resonance imaging of metastatic bone disease. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995(312):76-88. Epub 1995/03/01.

37. Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schafer O, Kelly T, Moser E, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *European journal of radiology*. 2005;55(1):41-55. Epub 2005/06/14.

38. Maheshwari AV, Chiappetta G, Kugler CD, Pitcher JD, Jr., Temple HT. Metastatic skeletal disease of the foot: case reports and literature review. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society*. 2008;29(7):699-710. Epub 2008/09/13.
39. Politis C KA, Block M. Pathophysiologic aspects of the bone/marrow/fat relationship. *Lab management*. 1983;21:40-55.
40. Hashimoto M. Pathology of bone marrow. *Acta haematologica*. 1962;27:193-216. Epub 1962/01/01.
41. Junqueira LC CJ. Basic histology. In: Lange, editor. *The life cycle of blood cells*. Las Vegas: Atlas Calif; 1980. p. 73-9.
42. Report of the task group on reference man. *Annals of the ICRP*. 1979;3(1-4):iii. Epub 1979/01/01.
43. Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal radiology*. 1985;14(1):10-9. Epub 1985/01/01.
44. Parizel PM, Van Riet B, van Hasselt BA, Van Goethem JW, van den Hauwe L, Dijkstra HA, et al. Influence of magnetic field strength on T2* decay and phase effects in gradient echo MRI of vertebral bone marrow. *Journal of computer assisted tomography*. 1995;19(3):465-71. Epub 1995/05/01.
45. Reznik D KM. Skeletal metastasis. In: Reznik D KM, editor. *Bone and joint imaging*. 3rd ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders Philadelphia; 2005. p. 1245-64.
46. Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke TH, Arndt JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1991;11(2):219-32. Epub 1991/03/01.
47. Ilaslan H, Sundaram M. Advances in musculoskeletal tumor imaging. *The Orthopedic clinics of North America*. 2006;37(3):375-91, vii. Epub 2006/07/19.
48. Wilkinson AN, Viola R, Brundage MD. Managing skeletal related events resulting from bone metastases. *BMJ*. 2008;337:a2041. Epub 2008/11/05.
49. Jadvar H, Gamie S, Ramanna L, Conti PS. Musculoskeletal system. *Seminars in nuclear medicine*. 2004;34(4):254-61. Epub 2004/10/20.
50. Antevil JL, Sise MJ, Sack DI, Kidder B, Hopper A, Brown CV. Spiral computed tomography for the initial evaluation of spine trauma: A new standard of care? *The Journal of trauma*. 2006;61(2):382-7. Epub 2006/08/19.
51. Bristow AR, Agrawal A, Evans AJ, Burrell HC, Cornford EJ, James JJ, et al. Can computerised tomography replace bone scintigraphy in detecting bone metastases from breast cancer? A prospective study. *Breast*. 2008;17(1):98-103. Epub 2007/09/25.

52. Rafii M, Firooznia H, Kramer E, Golimbu C, Sanger J. The role of computed tomography in evaluation of skeletal metastases. *The Journal of computed tomography*. 1988;12(1):19-24. Epub 1988/01/01.
53. Helms CA, Cann CE, Brunelle FO, Gilula LA, Chafetz N, Genant HK. Detection of bone-marrow metastases using quantitative computed tomography. *Radiology*. 1981;140(3):745-50. Epub 1981/09/01.
54. Utsunomiya D, Shiraishi S, Imuta M, Tomiguchi S, Kawanaka K, Morishita S, et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. *Radiology*. 2006;238(1):264-71. Epub 2005/11/24.
55. Thanos L, Mylona S, Galani P, Tzavoulis D, Kalioras V, Tanteles S, et al. Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal radiology*. 2008;37(3):189-94. Epub 2007/11/22.
56. Moore SG, Bisset GS, 3rd, Siegel MJ, Donaldson JS. Pediatric musculoskeletal MR imaging. *Radiology*. 1991;179(2):345-60. Epub 1991/05/01.
57. Hajek PC, Baker LL, Goobar JE, Sartoris DJ, Hesselink JR, Haghighi P, et al. Focal fat deposition in axial bone marrow: MR characteristics. *Radiology*. 1987;162(1 Pt 1):245-9. Epub 1987/01/01.
58. Kellenberger CJ, Epelman M, Miller SF, Babyn PS. Fast STIR whole-body MR imaging in children. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24(5):1317-30. Epub 2004/09/17.
59. Vinitzki S, Mitchell DG, Szumowski J, Burk DL, Jr., Rifkin MD. Variable flip angle imaging and fat suppression in combined gradient and spin-echo (GREASE) techniques. *Magnetic resonance imaging*. 1990;8(2):131-9. Epub 1990/01/01.
60. Simon JH, Szumowski J. Chemical shift imaging with paramagnetic contrast material enhancement for improved lesion depiction. *Radiology*. 1989;171(2):539-43. Epub 1989/05/01.
61. Mirowitz SA, Apicella P, Reinus WR, Hammerman AM. MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuousness on T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, and STIR images. *AJR American journal of roentgenology*. 1994;162(1):215-21. Epub 1994/01/01.
62. Mirowitz SA. Fast scanning and fat-suppression MR imaging of musculoskeletal disorders. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;161(6):1147-57. Epub 1993/12/01.
63. Sze G. Gadolinium-DTPA in spinal disease. *Radiologic clinics of North America*. 1988;26(5):1009-24. Epub 1988/09/01.

64. Saifuddin A, Bann K, Ridgway JP, Butt WP. Bone marrow blood supply in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Skeletal radiology*. 1994;23(6):455-7. Epub 1994/08/01.
65. Raya JG, Dietrich O, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Methods and applications of diffusion imaging of vertebral bone marrow. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;24(6):1207-20. Epub 2006/11/01.
66. Glover GH, Schneider E. Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1991;18(2):371-83. Epub 1991/04/01.
67. Seiderer M, Staebler A, Wagner H. MRI of bone marrow: opposed-phase gradient-echo sequences with long repetition time. *European radiology*. 1999;9(4):652-61. Epub 1999/06/04.
68. Fransson A, Grampp S, Imhof H. Effects of trabecular bone on marrow relaxation in the tibia. *Magnetic resonance imaging*. 1999;17(1):69-82. Epub 1999/01/15.
69. Sebag GH, Moore SG. Effect of trabecular bone on the appearance of marrow in gradient-echo imaging of the appendicular skeleton. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):855-9. Epub 1990/03/01.
70. Schweitzer ME, Levine C, Mitchell DG, Gannon FH, Gomella LG. Bull's-eyes and halos: useful MR discriminators of osseous metastases. *Radiology*. 1993;188(1):249-52. Epub 1993/07/01.
71. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, Yuh WT, Simonson TM, Rezai K, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(6):1525-30. Epub 2001/05/25.
72. Berquist TH. Magnetic resonance imaging of primary skeletal neoplasms. *Radiologic clinics of North America*. 1993;31(2):411-24. Epub 1993/03/01.
73. James SL, Panicek DM, Davies AM. Bone marrow oedema associated with benign and malignant bone tumours. *European journal of radiology*. 2008;67(1):11-21. Epub 2008/03/25.
74. Janzen L, Logan PM, O'Connell JX, Connell DG, Munk PL. Intramedullary chondroid tumors of bone: correlation of abnormal peritumoral marrow and soft-tissue MRI signal with tumor type. *Skeletal radiology*. 1997;26(2):100-6. Epub 1997/02/01.
75. Shuman WP, Patten RM, Baron RL, Liddell RM, Conrad EU, Richardson ML. Comparison of STIR and spin-echo MR imaging at 1.5 T in 45 suspected extremity tumors: lesion conspicuity and extent. *Radiology*. 1991;179(1):247-52. Epub 1991/04/01.

76. Van der Woude HJ, Egmont-Petersen M. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of bone marrow. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2001;5(1):21-33. Epub 2001/05/24.
77. Eustace S, Keogh C, Blake M, Ward RJ, Oder PD, Dimasi M. MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation. *Clinical radiology*. 2001;56(1):4-12. Epub 2001/02/13.
78. Kroon HM, Bloem JL, Holscher HC, van der Woude HJ, Reijnierse M, Taminiau AH. MR imaging of edema accompanying benign and malignant bone tumors. *Skeletal radiology*. 1994;23(4):261-9. Epub 1994/05/01.
79. Vogler JB, 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988;168(3):679-93. Epub 1988/09/01.
80. de Baere T, Vanel D, Shapeero LG, Charpentier A, Terrier P, di Paola M. Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology*. 1992;185(2):587-92. Epub 1992/11/01.
81. Verstraete KL, De Deene Y, Roels H, Dierick A, Uyttendaele D, Kunnen M. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging--parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology*. 1994;192(3):835-43. Epub 1994/09/01.
82. van der Woude HJ, Bloem JL, Verstraete KL, Taminiau AH, Nooy MA, Hogendoorn PC. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;165(3):593-8. Epub 1995/09/01.
83. Bollow M, Knauf W, Korfel A, Taupitz M, Schilling A, Wolf KJ, et al. Initial experience with dynamic MR imaging in evaluation of normal bone marrow versus malignant bone marrow infiltrations in humans. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1997;7(1):241-50. Epub 1997/01/01.
84. Lang P, Honda G, Roberts T, Vahlensieck M, Johnston JO, Rosenau W, et al. Musculoskeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. *Radiology*. 1995;197(3):831-9. Epub 1995/12/01.
85. Park SW, Lee JH, Ehara S, Park YB, Sung SO, Choi JA, et al. Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine; Is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Clinical imaging*. 2004;28(2):102-8. Epub 2004/03/31.
86. Spuentrup E, Buecker A, Adam G, van Vaals JJ, Guenther RW. Diffusion-weighted MR imaging for differentiation of benign fracture edema and tumor infiltration of the

vertebral body. AJR American journal of roentgenology. 2001;176(2):351-8. Epub 2001/02/13.

87. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. European radiology. 2003;13(7):1699-708. Epub 2003/05/22.

88. James SL, Hughes RJ, Ali KE, Saifuddin A. MRI of bone marrow oedema associated with focal bone lesions. Clinical radiology. 2006;61(12):1003-9. Epub 2006/11/14.

89. Peh WC, Muttarak M. Clinics in diagnostic imaging (82). Lesser trochanter metastasis. Singapore medical journal. 2003;44(2):101-5. Epub 2003/09/25.

90. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988;166(1 Pt 1):193-9. Epub 1988/01/01.

91. Hayes CW, Jensen ME, Conway WF. Non-neoplastic lesions of vertebral bodies: findings in magnetic resonance imaging. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1989;9(5):883-903. Epub 1989/09/01.

92. Abanoz R, Hakyemez B, Parlak M. [Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compression: Differential diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures]. Tanisal ve girisimsel radyoloji : Tibbi Goruntuleme ve Girisimsel Radyoloji Dernegi yayın organi. 2003;9(2):176-83. Epub 2003/12/10. Akut vertebral frakturlerin malign ve benign ayriminda difuzyon agirlikli MRG'nin yeri.

93. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15(6):345-52. Epub 2003/10/04.

94. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, Escutia MA, Lanzos-Gonzales E, Mouelle-Sone A, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;50(3):765-75. Epub 2001/06/08.

95. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer. 1982;50(5):893-9. Epub 1982/09/01.

96. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. The lancet oncology. 2005;6(6):392-400. Epub 2005/06/01.

97. Fertil B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1985;11(9):1699-707. Epub 1985/09/01.

98. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer treatment reviews*. 2003;29(4):321-7. Epub 2003/08/21.
99. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1989;1(2):67-9. Epub 1989/11/01.
100. Hoskin PJ, Stratford MR, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet*. 2000;355(9213):1428-9. Epub 2000/05/03.
101. Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, Eastell R, Coleman RE. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1997;8(12):1243-50. Epub 1998/03/13.
102. Stevens SK, Moore SG, Kaplan ID. Early and late bone-marrow changes after irradiation: MR evaluation. *AJR American journal of roentgenology*. 1990;154(4):745-50. Epub 1990/04/01.
103. Onu M, Savu M, Lungu-Solomonescu C, Harabagiu I, Pop T. Early MR changes in vertebral bone marrow for patients following radiotherapy. *European radiology*. 2001;11(8):1463-9. Epub 2001/08/25.
104. Huang W, Yang Y, Sun Z, Zeng X. Early radiation-induced bone marrow injury: serial MR imaging during initial 4 weeks after irradiation. *Academic radiology*. 2009;16(6):733-8. Epub 2009/03/20.
105. Ollivier L, Gerber S, Vanel D, Brisse H, Leclere J. Improving the interpretation of bone marrow imaging in cancer patients. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2006;6:194-8. Epub 2007/01/09.
106. Blomlie V, Rofstad EK, Skjonsberg A, Tvera K, Lien HH. Female pelvic bone marrow: serial MR imaging before, during, and after radiation therapy. *Radiology*. 1995;194(2):537-43. Epub 1995/02/01.
107. Yankelevitz DF, Henschke CI, Knapp PH, Nisce L, Yi Y, Cahill P. Effect of radiation therapy on thoracic and lumbar bone marrow: evaluation with MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;157(1):87-92. Epub 1991/07/01.
108. Otake S, Mayr NA, Ueda T, Magnotta VA, Yuh WT. Radiation-induced changes in MR signal intensity and contrast enhancement of lumbosacral vertebrae: do changes occur only inside the radiation therapy field? *Radiology*. 2002;222(1):179-83. Epub 2002/01/05.
109. Roebuck DJ. Skeletal complications in pediatric oncology patients. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1999;19(4):873-85. Epub 1999/08/28.

110. Fletcher BD, Wall JE, Hanna SL. Effect of hematopoietic growth factors on MR images of bone marrow in children undergoing chemotherapy. *Radiology*. 1993;189(3):745-51. Epub 1993/12/01.
111. Maghami EG, St-John M, Bhuta S, Abemayor E. Postirradiation sarcoma: a case report and current review. *American journal of otolaryngology*. 2005;26(1):71-4. Epub 2005/01/07.
112. Garner HW, Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, Berquist TH, Murphey MD. Benign and malignant soft-tissue tumors: posttreatment MR imaging. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2009;29(1):119-34. Epub 2009/01/27.
113. Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(9):2427-30. Epub 1995/09/01.
114. Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AH, MacDonald RN, Bruera E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *Journal of pain and symptom management*. 1997;13(6):319-26. Epub 1997/06/01.
115. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996;334(8):488-93. Epub 1996/02/22.
116. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(9):1399-405. Epub 2003/09/05.
117. Body JJ, Diel IJ, Bell R, Pecherstorfer M, Lichinitser MR, Lazarev AF, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain*. 2004;111(3):306-12. Epub 2004/09/15.
118. Yoneda T, Michigami T, Yi B, Williams PJ, Niewolna M, Hiraga T. Use of bisphosphonates for the treatment of bone metastasis in experimental animal models. *Cancer treatment reviews*. 1999;25(5):293-9. Epub 1999/11/02.
119. O'Rourke NP, McCloskey EV, Vasikaran S, Eyres K, Fern D, Kanis JA. Effective treatment of malignant hypercalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate. *British journal of cancer*. 1993;67(3):560-3. Epub 1993/03/01.
120. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106. Epub 1999/07/28.

121. Garcia-Ferrer L, Bagan JV, Martinez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, Garcia R, Jimenez-Soriano Y, et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(4):949-55. Epub 2008/03/22.
122. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RG, Croucher PI. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity. *British journal of haematology*. 1997;98(3):665-72. Epub 1997/10/23.
123. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *British journal of cancer*. 2000;82(8):1459-68. Epub 2000/04/26.
124. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;302(3):1055-61. Epub 2002/08/17.
125. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1458-68. Epub 2002/10/03.
126. Richter M. [Biphosphonates and maxillo-mandibular osteonecrosis: a ticking bomb]. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*. 2005;106(5):265-6. Epub 2005/11/18. Bisphosphonates et osteonecrose maxillo-mandibulaire: une bombe a retardement.
127. Daldrup-Link HE, Henning T, Link TM. MR imaging of therapy-induced changes of bone marrow. *European radiology*. 2007;17(3):743-61. Epub 2006/10/06.
128. Gerard EL, Ferry JA, Amrein PC, Harmon DC, McKinsty RC, Hoppel BE, et al. Compositional changes in vertebral bone marrow during treatment for acute leukemia: assessment with quantitative chemical shift imaging. *Radiology*. 1992;183(1):39-46. Epub 1992/04/01.
129. Islam A, Catovsky D, Galton DA. Histological study of bone marrow regeneration following chemotherapy for acute myeloid leukaemia and chronic granulocytic leukaemia in blast transformation. *British journal of haematology*. 1980;45(4):535-40. Epub 1980/08/01.
130. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, Leeds NE, Libshitz HI. Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology*. 1994;193(2):441-6. Epub 1994/11/01.
131. Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Haioun C, Dao T, et al. MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160(5):1053-7. Epub 1993/05/01.
132. Vanel D. MRI of bone metastases: the choice of the sequence. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2004;4(1):30-5. Epub 2008/01/24.

133. Stevens SK, Moore SG, Amylon MD. Repopulation of marrow after transplantation: MR imaging with pathologic correlation. *Radiology*. 1990;175(1):213-8. Epub 1990/04/01.
134. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood*. 1997;90(6):2127-47. Epub 1997/10/06.
135. Tanner SF, Clarke J, Leach MO, Mesbahi MH, Nicolson V, Powles R, et al. MRI in the evaluation of late bone marrow changes following bone marrow transplantation. *The British journal of radiology*. 1996;69(828):1145-51. Epub 1996/12/01.
136. Lerski RA, Straughan K, Schad LR, Boyce D, Bluml S, Zuna I. MR image texture analysis--an approach to tissue characterization. *Magnetic resonance imaging*. 1993;11(6):873-87. Epub 1993/01/01.
137. Schad LR, Bluml S, Zuna I. MR tissue characterization of intracranial tumors by means of texture analysis. *Magnetic resonance imaging*. 1993;11(6):889-96. Epub 1993/01/01.
138. Herlidou-Meme S, Constans JM, Carsin B, Olivie D, Eliat PA, Nadal-Desbarats L, et al. MRI texture analysis on texture test objects, normal brain and intracranial tumors. *Magnetic resonance imaging*. 2003;21(9):989-93. Epub 2003/12/20.
139. Haralick RM SK, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973;SMC-3:610-21.
140. Galloway M. Texture Analysis Using Grey Level Run Lengths. *Comp Graph and Image Proc* 1975;4:172-9.
141. Lorensen W CH. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics* 1987(21):163-9.
142. Theodoridis SK, K. System evaluation. UK: Academic Press. 1998.
143. McLachlan G. Discriminant analysis and Statistical Pattern Recognition. . New York: Wiley; 1992.
144. Ambroise C, McLachlan GJ. Selection bias in gene extraction on the basis of microarray gene-expression data. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(10):6562-6. Epub 2002/05/02.
145. Specht D. Probabilistic Neural Networks. . *Neural Networks* 1990(3):109-18.
146. Ahmed NR, R. Orthogonal Transforms for Digital Signal Processing. . NY: Springer-Verlag; 1975.
147. Knospe WH, Rayudu VM, Cardello M, Friedman AM, Fordham EW. Bone marrow scanning with 52iron (52Fe). Regeneration and extension of marrow after ablative doses of radiotherapy. *Cancer*. 1976;37(3):1432-42. Epub 1976/03/01.
148. Knospe WH, Blom J, Crosby WH. Regeneration of locally irradiated bone marrow. I. Dose dependent, long-term changes in the rat, with particular emphasis upon vascular and stromal reaction. *Blood*. 1966;28(3):398-415. Epub 1966/09/01.

149. Sykes MP, Chu FC, Wilkerson WG. Local bone-marrow changes secondary to therapeutic irradiation. *Radiology*. 1960;75:919-24. Epub 1960/12/01.
150. Sacks EL, Goris ML, Glatstein E, Gilbert E, Kaplan HS. Bone marrow regeneration following large field radiation: influence of volume, age, dose, and time. *Cancer*. 1978;42(3):1057-65. Epub 1978/09/01.
151. GW RPC. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia: Saunders; 1968. 557-608 p.
152. Patt HM, Maloney MA. Bone marrow regeneration after local injury: a review. *Experimental hematology*. 1975;3(2):135-48. Epub 1975/04/01.
153. Ramsey RG, Zacharias CE. MR imaging of the spine after radiation therapy: easily recognizable effects. *AJR American journal of roentgenology*. 1985;144(6):1131-5. Epub 1985/06/01.
154. Remedios PA, Colletti PM, Raval JK, Benson RC, Chak LY, Boswell WD, Jr., et al. Magnetic resonance imaging of bone after radiation. *Magnetic resonance imaging*. 1988;6(3):301-4. Epub 1988/05/01.
155. Porter AT, Davis LP. Systemic radionuclide therapy of bone metastases with strontium-89. *Oncology (Williston Park)*. 1994;8(2):93-6; discussion 6, 9-101. Epub 1994/02/01.
156. Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1998;18(5):1125-36; quiz 242-3. Epub 1998/09/25.
157. Michopoulou S, Costaridou L, Vlychou M, Speller R, Todd-Pokropek A. Texture-based quantification of lumbar intervertebral disc degeneration from conventional T2-weighted MRI. *Acta Radiol*. 2011;52(1):91-8. Epub 2011/04/19.
158. Meyer JS, Siegel MJ, Farooqui SO, Jaramillo D, Fletcher BD, Hoffer FA. Which MRI sequence of the spine best reveals bone-marrow metastases of neuroblastoma? *Pediatric radiology*. 2005;35(8):778-85. Epub 2005/05/11.
159. Cheong HK, Choi DS, Park KU, Kim JR, Ha KI, Yun HJ, et al. Quantitative assessment of bone marrow cellularity by magnetic resonance imaging in workers with long-term exposure to solvents. *Industrial health*. 2004;42(2):179-88. Epub 2004/05/07.
160. Montazel JL, Divine M, Lepage E, Kobeiter H, Breil S, Rahmouni A. Normal spinal bone marrow in adults: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;229(3):703-9. Epub 2003/11/01.
161. Baur A, Stabler A, Bartl R, Lamerz R, Scheidler J, Reiser M. MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neoplastic infiltration. *Skeletal radiology*. 1997;26(7):414-8. Epub 1997/07/01.
162. Ntoulia A, Papadopoulou F, Ristanis S, Argyropoulou M, Georgoulis AD. Revascularization process of the bone--patellar tendon--bone autograft evaluated by contrast-

enhanced magnetic resonance imaging 6 and 12 months after anterior cruciate ligament reconstruction. The American journal of sports medicine. 2011;39(7):1478-86. Epub 2011/03/12.

163. Ruehm SG, Nanz D, Baumann A, Schmid M, Debatin JF. 3D contrast-enhanced MR angiography of the run-off vessels: value of image subtraction. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2001;13(3):402-11. Epub 2001/03/10.

164. Leung DA, Pelkonen P, Hany TF, Zimmermann G, Pfammatter T, Debatin JF. Value of image subtraction in 3D gadolinium-enhanced MR angiography of the renal arteries. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 1998;8(3):598-602. Epub 1998/06/17.

165. Theodoridis SK, K. Pattern Recognition. NY: Academic Press; 1999.

166. Sugimura H, Kisanuki A, Tamura S, Kihara Y, Watanabe K, Sumiyoshi A. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes after irradiation. Investigative radiology. 1994;29(1):35-41. Epub 1994/01/01.

167. Lehar TJ, Kiely JM, Pease GL, Scanlon PW. Effect of focal irradiation on human bone marrow. The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine. 1966;96(1):183-90. Epub 1966/01/01.

168. Dalinka MK, Edeiken J, Finkelstein JB. Complications of radiation therapy: adult bone. Seminars in roentgenology. 1974;9(1):29-40. Epub 1974/01/01.

169. Thiryayi WA, Thiryayi SA, Freemont AJ. Histopathological perspective on bone marrow oedema, reactive bone change and haemorrhage. European journal of radiology. 2008;67(1):62-7. Epub 2008/03/14.

171. Biffar A, Baur-Melnyk A, Schmidt GP, Reiser MF, Dietrich O. Multiparameter MRI assessment of normal-appearing and diseased vertebral bone marrow. European radiology. 2010;20(11):2679-89. Epub 2010/06/18.

172. Argiris A, Maris T, Papavasiliou G, Gouliamos A, Papavasiliou C. Radiotherapy effects on vertebral bone marrow: easily recognizable changes in T2 relaxation times. Magnetic resonance imaging. 1996;14(6):633-8. Epub 1996/01/01.

173. Georgiadis P, Cavouras D, Kalatzis I, Daskalakis A, Kagadis GC, Sifaki K, et al. Improving brain tumor characterization on MRI by probabilistic neural networks and non-linear transformation of textural features. Computer methods and programs in biomedicine. 2008;89(1):24-32. Epub 2007/12/07.

174. Georgiadis P, Cavouras D, Kalatzis I, Glotsos D, Athanasiadis E, Kostopoulos S, et al. Enhancing the discrimination accuracy between metastases, gliomas and meningiomas on brain MRI by volumetric textural features and ensemble pattern recognition methods. Magnetic resonance imaging. 2009;27(1):120-30. Epub 2008/07/08.

175. Georgiadis P, Kostopoulos S, Cavouras D, Glotsos D, Kalatzis I, Sifaki K, et al. Quantitative combination of volumetric MR imaging and MR spectroscopy data for the

discrimination of meningiomas from metastatic brain tumors by means of pattern recognition. Magnetic resonance imaging. 2011;29(4):525-35. Epub 2011/02/15.