Multiparametrische MRI karakterisatie bij MR-HIFU.

De voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie op het technisch behandelresultaat van Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU).











Janine Mol Eliene Sterenborg

Multiparametrische MRI karakterisatie bij MR-HIFU

De voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie op het technisch behandelresultaat van Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU).

Zwolle, december 2018

Auteurs:	Studentnr: Email: Studentnr. Email:	Janine Mol 341880 j.mol@st.hanze.nl Eliene Sterenborg 344536 a.sterenborg@st.hanze.nl
Opleiding:		Hanzehogeschool Groningen Academie voor Gezondheidsstudies Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken
Studieonderdeel:		MTVB16PO
Onderzoeksbe Opleiding	egeleider: Email: Telefoon:	Dr. ir. R. Visser Hanzehogeschool Groningen Docent MBRT ru.visser@pl.hanze.nl +31505957439
Opdrachtgeve Instelling	r: Email:	Dr. drs. M.F. Boomsma, Isala Zwolle Radioloog m.f.boomsma@isala.nl
Onderzoeksbe Instelling	egeleider: Email:	Drs. I.M. Verpalen Isala Zwolle Arts-onderzoeker Radiologie i.m.verpalen@isala.nl

Voorwoord

Dit praktijkgericht onderzoek is geschreven in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken van de Hanzehogeschool Groningen. Het onderzoek is een onderdeel van de MaSS-onderzoekslijn van Isala in Zwolle. We hebben met veel genoegen aan dit onderzoek gewerkt en het heeft veel bijgedragen aan onze persoonlijke ontwikkeling en kennis.

Graag willen wij van deze gelegenheid gebruik maken om een bijzonder woord van dank te richten aan:

- Drs. I.M. Verpalen, arts-onderzoeker op de afdeling Radiologie in Isala Zwolle, voor de goede begeleiding tijdens deze periode van onderzoek.
- Dr. drs. M.F. Boomsma, radioloog in Isala Zwolle, voor het aanleveren van het onderzoeksonderwerp en de research bespreking.
- Dr. M.A. Edens, klinische epidemioloog in Isala Zwolle, voor de hulp bij de statistische analyses.
- Drs. J.A.C. van Osch, klinisch fysicus in Isala Zwolle, voor het delen van de kennis met betrekking tot de thermometrie.
- Drs. E. Heijman, Senior Research Scientist voor Philips Research in de Uniklinik Köln, voor het delen van de kennis met betrekking tot het MR-HIFU protocol.
- G. Bloemhof, opleidingsfunctionaris en onderzoeksbegeleider op de afdeling Radiologie in Isala Zwolle, voor de organisatorische begeleiding bij het onderzoek.
- Dr. ir. R. Visser, docent wetenschappelijke vorming van de opleiding MBRT aan de Hanzehogeschool Groningen, voor de begeleiding tijdens het onderzoek.
- Drs. J. Baer, docent echografie van de opleiding MBRT aan de Hanzehogeschool Groningen, voor de begeleiding tijdens het onderzoek.
- Drs. W. Schaake, docent wetenschappelijke vorming en anatomie van de opleiding MBRT aan de Hanzehogeschool Groningen, voor de hulp bij de statistiek.
- Medestudenten van PO groep 1 voor de participatie en feedback tijdens de lessen Praktijkgericht Onderzoek.

Verder willen wij de medewerkers van de afdeling Radiologie in Isala Zwolle bedanken voor de medewerking en behulpzaamheid.

Zwolle, december 2018

Janine Mol en Eliene Sterenborg

Abstract (NL)

Multiparametrische MRI karakterisatie bij MR-HIFU

De voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie op het technisch behandelresultaat van Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU).

Auteurs: Mol, J¹; Sterenborg, A¹ Opdrachtgevers: Boomsma, M.F².; Verpalen, I.M.²

¹MBRT, Hanzehogeschool Groningen; ²Afdeling Radiologie, Isala Zwolle

Zwolle, december 2018

Inleiding Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is een non-invasieve behandelmethode voor symptomatische uterus myomatosus. In dit onderzoek is de voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie onderzocht op het technisch behandelresultaat van MR-HIFU.

Methode Dit onderzoek was een single-center prospectieve cohortstudie, waarin 64 vrouwen geïncludeerd zijn. De Funaki classificatie, Scaled Signal Intensity (SSI), Apparent Diffusion Coefficient (ADC) waarden van verschillende ADC-maps en kwantitatieve T₂-waarden werden geanalyseerd in vergelijking met het Non Perfused Volume percentage (NPV%), Energy Efficiency Factor (EEF) en thermale dosis. De afkapwaarde van de parameters met een significante correlatie werd bepaald middels een Receiver Operating Characteristic (ROC) curve.

Resultaten Het NPV% gaf een significante negatieve correlatie met de kwantitatieve T_2 -waarde (p=0,041). De thermale dosis toonde een significante negatieve correlatie met de ADC-waarden van de ADC-maps b-0,800 (p=0,021) en alle b-waarden (p=0,028). De EEF liet een significante positieve correlatie zien met de SSI (p=0,004) en kwantitatieve T_2 -waarde (p=0,003). De afkapwaarde van de SSI bleek 29,44 en van de kwantitatieve T_2 -waarde 67,95 ms.

Conclusie De SSI en kwantitatieve T_2 -waarde blijken een voorspellende waarde op het technisch behandelresultaat te hebben. Hiervoor wordt op basis van dit onderzoek een afkapwaarde van 29,44 gesuggereerd bij de SSI en een afkapwaarde van 67,95 ms bij de kwantitatieve T_2 -waarde.

Abstract (EN)

Multiparametric MRI characterization for MR-HIFU

The predictive value of multiparametric MRI characterization at Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) therapy.

Authors: Mol, J¹; Sterenborg, A¹ Supervisors: Boomsma, M.F².; Verpalen, I.M.²

¹Medical Imaging and Radiation Therapy, Hanzehogeschool Groningen; ²Department of Radiology, Isala Zwolle

Zwolle, December 2018

Introduction Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is a noninvasive therapy of symptomatic uterine fibroids. This study is looking for the predictive value of multiparametric MRI characterization at MR-HIFU therapy.

MethodIn this single-center prospective cohort study, 64 women were included. The Funakiclassification, Scaled Signal Intensity (SSI), Apparent Diffusion Coefficient (ADC) value fromdifferent ADC-maps and quantitative T_2 -value were analyzed and compared to the Non PerfusedVolume (NPV) ratio, Energy Efficiency Factor (EEF) and sonication time. The significant correlationswere analyzed with a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and resulted in a cut-off value.

Results The NPV ratio was significant negative correlated with a quantitative T_2 -value of p=0,041. The sonication time shows a significant negative correlation with the ADC-value of the ADC-maps b-0, 800 (p=0,021) and b-all (p=0,028). The EEF was significant positive correlated with the SSI (p=0,004) and quantitative T_2 -value (p=0,003). The cut-off value of the SSI was 29,44 and the quantitative T_2 -value was giving a cut-off value of 67,95 ms.

Conclusion In this study, the SSI and the quantitative T_2 -value show a predictive value on the technical treatment result. Therefore, a SSI cut-off value of 29,44 and a cut-off value of 69,95 ms of the quantitative T_2 -value is suggested.

Inhoudsopgave

Voorwoord	
Abstract (NL)	
Abstract (EN)	
Inleiding	7
Theoretisch kader	8
MR-HIFU	
Multiparametrisch MRI protocol	
Methode	
Onderzoeksdesign	
Onderzoekspopulatie	
MRI protocol	
MRI screening	
Technisch behandelresultaat	
Statistische analyse	
Resultaten	
Discussie en conclusie	
Literatuur	
Bijlage	
Akkoord opdrachtgever	

Inleiding

Uterus myomen zijn benigne ruimte innemende processen in het myometrium, die kunnen worden onderverdeeld in symptomatische en asymptomatische myomen. Hoewel de meeste myomen asymptomatisch zijn, geeft 25 procent van de myomen wel symptomen, zoals menorragie (hevig bloedverlies) en pijnklachten in het bekken (1). De schatting is dat myomen voorkomen bij twintig tot dertig procent van de westerse vrouwen en bij vijftig tot zestig procent van de negroïde vrouwen in de vruchtbare fase van het leven (2).

Bij het behandelen van symptomatische myomen wordt gebruik gemaakt van medicijnen die hormonen bevatten. Deze medicijnen kunnen de klachten verminderen. Wanneer medicatie niet het gewenste resultaat geeft of de symptomen van grotere aard zijn, is reductie of ablatie van het myoom noodzakelijk. Dit is mogelijk door middel van myomectomie, hysterectomie of embolisatie. Deze methoden zijn invasief, waardoor complicaties zoals veel bloedverlies, infecties of beschadiging van het omliggende weefsel mogelijk zijn (3). Om deze reden is de nieuwe non-invasieve behandelmethode, Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU), ontwikkeld. Deze behandelmethode combineert beeldvorming door middel van Magnetic Resonance Imaging (MRI) met de thermale ablatiemogelijkheid van een gefocusseerde ultrageluidsbundel (4). De patiëntselectie van deze behandeling is onder andere gebaseerd op de Funaki classificatie. Deze myoomclassificatie verdeeld de myomen in drie categorieën (5).

Behandeling van symptomatische myomen door middel van MR-HIFU blijkt effectief te zijn. Onderzoek van Chen, R *et al* (2016) toont aan dat de grootte van het myoom bij 93% van de patiënten is afgenomen (6). De behandelmethode toont echter nog grote variatie in volume- en symptoomreductie. Bij de ene patiënt is de behandeling effectiever dan bij de andere patiënt. Door onderzoek naar het karakter van het myoomweefsel kan mogelijk een waardevolle aanvulling op het huidige screeningsmodel voor MR-HIFU ontwikkeld worden (4). In dit onderzoek, Myoma Screening Study II (MaSSII), worden aan de hand van multiparametrische MRI karakterisatie verschillende eigenschappen van het myoom zichtbaar gemaakt. Door middel van deze eigenschappen zou het technische behandelresultaat mogelijk voorspeld kunnen worden (4). Het technische behandelresultaat wordt uitgedrukt in het Non Perfused Volume percentage (NPV%), de thermale dosis en de Energy Efficiency Factor (EEF). Het NPV% is het percentage van het myoomvolume dat geableerd is tijdens de MR-HIFU behandeling, de thermale dosis is de tijd die nodig is om één kubieke centimeter te ableren en de EEF geeft de energie weer die nodig is om één kubieke millimeter te ableren. In de toekomst kunnen myomen naast de huidige Funaki classificatie mogelijk op basis van MRI parameters geclassificeerd worden op geschiktheid voor de MR-HIFU behandeling (4).

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie op het technische behandelresultaat van MR-HIFU, zodat het huidige screeningsmodel geoptimaliseerd kan worden.

Theoretisch kader

MR-HIFU

Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is een behandelmethode, die gebruik maakt van de thermale ablatiemogelijkheid van een gefocusseerde ultrageluidsbundel met een hoge intensiteit. Door focussering van de ultrageluidsbundel ontstaat thermische energie. Deze energie wordt afgeleverd in het brandpunt van de bundel, waardoor warmte ontstaat. Warmte kan necrose veroorzaken ter plaatse van het brandpunt. Hiervoor is een temperatuur nodig van 60-70°C. Dit kan bereikt worden door gebruik te maken van een therapeutische ultrageluidsbundel van 1-1.5 MHz en een vermogen van 100-200 W. Aangezien de gefocusseerde ultrageluidsbundel slechts een klein oppervlakte verhit, wordt de behandeling opgedeeld in meerdere sonificaties, die elk gericht zijn op een ander punt van het myoom. Om de gefocusseerde ultrageluidsbundel op het myoom te richten, is beeldvorming door middel van MRI noodzakelijk. Daarom is de gefocusseerde ultrageluidsbundel volledig geïntegreerd in het MRI systeem (7).

De huidige patiëntselectie van MR-HIFU is onder andere gebaseerd op de Funaki classificatie. Deze myoomclassificatie is gebaseerd op de T_2 -signaalintensiteit van het myoom in vergelijking met de T_2 -signaalintensiteit van het myometrium en de musculi. Op basis hiervan wordt de patiëntpopulatie in drie groepen verdeeld; Funaki type I, Funaki type II en Funaki type III. Funaki type I geeft een lagere T_2 -signaalintensiteit van het myoom in vergelijking met musculi. Bij Funaki type II is de T_2 -signaalintensiteit van het myoom lager in vergelijking met het myometrium, maar hoger in vergelijking met musculi. Funaki type II geeft een T_2 -signaalintensiteit van het myoom lager in vergelijking met het myometrium, maar hoger in vergelijking met musculi. Funaki type III geeft een T_2 -signaalintensiteit van het myoom, die gelijk of hoger is aan de T_2 -signaalintensiteit van het myometrium (5). Funaki type I en II worden over het algemeen geassocieerd met een succesvolle MR-HIFU behandelresultaat, terwijl Funaki type III meestal een slechter behandelresultaat geeft. Dit wordt veroorzaakt doordat myomen met Funaki type III een hoge vasculariteit hebben, waardoor de afgegeven warmte snel wordt verspreid (8).

Het behandelresultaat wordt naast het myoomsoort ook beïnvloed door andere factoren, namelijk darminterpolatie, littekenpleisters en interruptie door de patiënt. Deze factoren veroorzaken een verminderde warmteopbouw in het myoom, waardoor het behandelresultaat verslechterd. Darminterpolatie kan worden verminderd door middel van blaas- of rectummanipulatie. Hierbij wordt de blaas of het rectum gevuld, waardoor de darmen verplaatsen. Warmteopbouw in het myoom is nu wel mogelijk (9).

Multiparametrisch MRI protocol

In de praktijk blijkt grote variatie in volume- en symptoomreductie bij de behandelmethode MR-HIFU (6). Daarom is het van belang om voor aanvang van de behandeling meer inzicht te krijgen in de myoomeigenschappen die het behandelresultaat beïnvloeden, zoals de perfusie en diffusie eigenschappen en de hoeveelheid bloed in het myoom. Deze eigenschappen kunnen zichtbaar worden gemaakt op MRI. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een multiparametrisch MRI protocol. Dit multiparametrisch protocol bestaat uit Diffusion Weighted MRI (DWI-MR) en T_2 mapping (10).

ADC-waarden

DWI-MR is gebaseerd op de beweging van watermoleculen in weefsel. Hierbij wordt gebruik gemaakt van verschillende b-waarden. De b-waarden geven de mate van diffusieweging aan (11). Op deze manier kunnen de perfusie en diffusie van het weefsel zichtbaar gemaakt worden. Verschillende combinaties b-waarden kunnen worden samengevoegd tot een Apparent Diffusion Coefficient (ADC) map. De ADC-waarde die hieruit volgt, geeft getalsmatig de perfusie en diffusie weer. Daarmee is de ADC-waarde een indicator voor de beweging van watermoleculen in weefsel (12). De perfusie van het myoom is met name zichtbaar op een ADC-map met een combinatie van lage b-waarden. De diffusie is vooral zichtbaar op een ADC-map met hoge b-waarden (12). De ADC-maps met alle mogelijke verschillende combinaties van b-waarden zijn weergegeven in figuur 1. Uit onderzoek van Liapi et al (2005) is gebleken dat de DWI en de ADC-waarde functionele informatie geven over het cellulaire niveau van myomen (13). Ikink et al (2014) bewees dat DWI gebruikt kan worden bij het evalueren

van behandelresultaten (12). Doordat de uitkomsten van beide onderzoeken laten zien dat DWI en ADC functionele informatie geven over de perfusie en diffusie eigenschappen van het myoom, is het mogelijk dat deze waarden ook gebruikt kunnen worden bij het screeningsmodel voor MR-HIFU (12).

Kwantitatieve T₂-waarden

 T_2 -mapping is een nieuwe techniek bij het analyseren van de weefseleigenschappen van myomen. Bij deze techniek wordt gebruik gemaakt van twaalf T_2 -afbeeldingen met verschillende echotijden (TE). De T_2 -relaxatietijd van deze afbeeldingen wordt per pixel gekwantificeerd (14). De waarde die uit deze kwantificatie volgt, is de kwantitatieve T_2 -waarde. Dit wordt door het MRI systeem automatisch bepaald door middel van een exponentiële functie (15). Door middel van deze functie wordt een dertiende afbeelding gegenereerd, de hypo-intense EC1 genoemd. Deze afbeelding is weergegeven in figuur 1. De kwantitatieve T_2 -waarde is betrouwbaarder en breder toepasbaar dan de T_2 -relaxatietijd (16). De kwantitatieve T_2 -waarde geeft een weerspiegeling van de hoeveelheid vocht, en daarmee bloed, in het myoom. Daarmee kan dit mogelijk gebruikt worden als aanvulling op het screeningsmodel voor MR-HIFU (10).



Figuur 1: MRI afbeeldingen van het multiparametrisch MRI protocol; A: ADC-map met een combinatie van alle b-waarden (0, 50, 100, 200, 400, 600, 800); B: ADC-map met een combinatie van de lage b-waarden (0, 50, 100); C: ADC-map met een combinatie van hoge b-waarden (400, 600, 800); D: ADC-map met een combinatie van lage en hoge b-waarden (0, 800); E: ADC-map met een combinatie van b-waarden met een lange TE (0, 50, 100, 200); F: Hypo-intense EC1

Methode

Onderzoeksdesign

MaSSII, een single-center prospectieve cohortstudie, wordt uitgevoerd in Isala Zwolle en is een samenwerking tussen de afdeling Radiologie en Gynaecologie. Hierin wordt onderzocht wat de voorspellende waarde is van multiparametrische MRI karakterisatie op het technisch behandelresultaat van MR-HIFU bij symptomatische uterus myomatosus. In verband met de participatie van proefpersonen gelden voor MaSSII zorgvuldigheidseisen en wetgeving. Het onderzoek is Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) plichtig. De onderzoekslijn MaSS loopt al een aantal jaren binnen het Isala en is eerder goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METc) in het Isala. Deze goedkeuring is geregistreerd onder METc code 15.0580 (10). Bovendien is alle data geanonimiseerd in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG).

Onderzoekspopulatie

Alle vrouwen op de poli Gynaecologie in Isala in de periode december 2015 tot en met juli 2018 met de diagnose uterus myomatosus zijn geïnformeerd over de MaSS studie. De vrouwen die toestemming hebben gegeven voor deelname, zijn getoetst aan de inclusie- en exclusiecriteria. Inclusiecriteria voor deelname aan dit onderzoek waren vrouwen met symptomatische uterus myomatosus in de leeftijd van 18 tot 59 jaar. De exclusiecriteria bij dit onderzoek werd allereerst gebaseerd op anamnese, lichamelijk onderzoek en vaginale echografie. Alle vrouwen met een BMI hoger dan 40 kg/m², calcificaties in het myoom, een myoomembolisatie in het verleden, MRI contra-indicaties, een zwangerschap of vrouwen in de postmenopauzale fase werden geëxcludeerd van het onderzoek. Na MRI screening volgde een tweede selectie. Hierbij werden alle vrouwen met een myoomdiameter kleiner dan 1 cm en interpositie van darm of ovarium geëxcludeerd. De afstand van de huid tot aan de distale zijde van het myoom mocht hierbij niet groter zijn dan 12 cm. Deze exclusiecriteria werden doorgevoerd in verband met het bereik van de gefocusseerde geluidsbundel (10). Na toetsing aan deze criteria waren 64 vrouwen geïncludeerd in de onderzoekspopulatie van MaSSII. Dit traject is overzichtelijk weergegeven in figuur 2.



Figuur 2: Flowchart van het behandelingstraject bij vrouwen met uterus myomatosus. *MRI, Magnetic Resonance Imaging; MR-HIFU, Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound*

MRI protocol

De MRI scans werden uitgevoerd op een klinische 1,5 Tesla MRI (Achieva; Philips Healthcare, Best, Nederland). Het MRI screeningsprotocol bestaat uit verschillende sequenties. De eerste sequenties, T_1 , T_2 en Contrast Enhanced T_1 (CE- T_1), maken deel uit van het conventionele MRI protocol voor patiënten met een uterusaandoening. Het aanvullende multiparametrische MRI protocol bestaat uit DWI-MR en T_2 mapping. Alle multiparametrische beeldvormingssequenties werden verkregen vóór de toediening van gadolinium (10). Voor het onderzoek werd gebruik gemaakt van de T_2 -sequentie, T_2 -mapping en de DWI-MR van het MRI screeningsprotocol en een T_1 -sequentie met Gadolinium na behandeling. De parameters van deze sequenties zijn uitgewerkt in tabel 1.

	T ₂ transversaal	T ₂ sagittaal	T ₂ -mapping	DWI compleet	DWI lange TE	T ₁ Gadolinium na behandeling
Sequentie type	TSE	SE	SE	SE SPAIR	SE SPAIR	FFE SPAIR
T _E (ms)	110	125	20n	65	140	2,6
T _R (ms)	3656	1000	2708	1689	5282	5,4
Slicedikte (mm)	3,5	3,0	6,0	6,0	6,0	3,0
Matrix	356 x 198	192 x 168	120 x 100	120 x 98	120 x 98	168 x 157
FOV (mm)	250 x 180	250 x 250	300 x 430	300 x 430	300 x 430	250 x 250
Voxelgrootte (mm)	0,7 x 0,88	1,3 x 1,46	2,5 x 4,3	2,5 x 4,3	2,5 x 4,3	1,5 x 1,49
Scan%	77,3	87,5	58,1	57,3	57,3	94
NSA	2	3	2	3	4	3
Halfscan	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee
Flip angle (°)	90	90	90	90	90	10
Scanduur	2 min 48 s	2 min 26 s	3 min 52 s	4 min 20 s	3 min 37 s	2 min 31 s
Sequentie specifieke details	TSE factor = 18	TSE factor = 17	TSE factor = 12; EPI factor = 5	EPI factor = 51	EPI factor = 51	TFE factor = 44

Tabel 1: Parameters van de onderzoekssequenties

SE, Spin Echo; TSE, Turbo Spin Echo; SPAIR, Spectral Selection Attenuated Inversion Recovery; FFE, Fast Field Echo; DWI, Diffusion Weighted Imaging; T_{E} , echotijd; T_{R} , repetitietijd; FOV, Field of View; Scan%, scanpercentage; NSA, Number of Signal Averages; EPI, Echo Planar Imaging; TFE, Turbo Field Echo.

MRI screening

Bij het analyseren van de verschillende MRI sequenties is gebruik gemaakt van het programma Intelli Space Portal (ISP) versie 9.0 van Philips Healthcare. Uit deze analyse volgden de Funaki classificatie, Scaled Signal Intensity (SSI), ADC-waarden en kwantitatieve T_2 -waarden. De resultaten werden behaald door middel van Regions of Interest (ROI's). Voor de Funaki classificatie werden ROI's geplaatst in het myoom, het myometrium en de musculi in de sagittaal georiënteerde T_2 -gewogen afbeelding. Aan de hand hiervan werd het Funaki type van het myoom bepaald, zoals beschreven in het theoretisch kader. De SSI werd berekend door middel van formule 1. De gemiddelde signaalintensiteit (SI) van het myoom, het subcutaan vet en de musculi werden verkregen door ROI's te plaatsen in de transversaal georiënteerde T_2 -gewogen afbeeldingen (17).

Scaled Signal Intensity =
$$\frac{SI myoom - SI musculi}{SI subcutaan vet - SI musculi} \times 100$$
 [1]

De ADC-waarde en de kwantitatieve T_2 -waarde van het myoom werden bepaald door middel van de gemiddelde waarden van de ROI's die geplaatst zijn in het desbetreffende weefsel. Hiervan werden de gemiddelden, standaarddeviaties en differentiaalcoëfficiënten genoteerd. Voor de ADC-waarden werden de ROI's geplaatst in de transversaal georiënteerde ADC-maps met samengevoegde b-waarden. De samengevoegde b-waarden bestonden uit de volgende combinaties: alle b-waarden (0, 50, 100, 200, 400, 600 en 800), de lage b-waarden (0, 50 en 100), de hoge b-waarden (400, 600, 800),

een combinatie tussen de hoge en lage b-waarden (0 en 800) en b-waarden met een lange echotijd (TE) (0, 50, 100, 200). Deze laatste combinatie werd verkregen vanuit een DWI-sequentie met een lange T_E (140 ms). De overige combinaties werden verkregen vanuit een DWI-sequentie met een T_E van 64 ms. Bij de kwantitatieve T_2 -waarde werden de ROI's geplaatst in de hypo-intense EC1 afbeelding van de transversaal georiënteerde T_2 -mapping.

Technisch behandelresultaat

Het technisch behandelresultaat werd uitgedrukt in NPV%, Energy Efficiency Factor (EEF) en thermale dosis. Het NPV% is het percentage van het myoomvolume dat geableerd is tijdens de MR-HIFU behandeling en werd berekend door middel van formule 2 (1). Hierin werd gebruik gemaakt van het myoomvolume (V) en het Non Perfused Volume (NPV).

Non Perfused Volume percentage (%) =
$$\frac{NPV(cm^3)}{V(cm^3)} \ge 100$$
 [2]

Het myoomvolume werd verkregen door middel van een Volume of Interest (VOI) in de T₂-gewogen sequentie van de MRI screening. Het NPV werd verkregen door middel van een VOI in de T₁-gewogen sequentie met Gadolinium van de MRI na afloop van de behandeling. De EEF geeft de energie weer die nodig is om één kubieke millimeter te ableren en werd berekend door middel van formule 3 (18).

Energy Efficiency Factor
$$(J/mm^3) = n \ge P(W) \ge \frac{t(s)}{V(mm^3)}$$
[3]

Hierbij werd gebruik gemaakt van behandelgegevens, namelijk het vermogen (P) van de gehele behandeling, de totale duur (t), het NPV en de focussing factor (n). De focussing factor is een vaststaand getal van 0,7 (18). De thermale dosis is de tijd die nodig is om één kubieke centimeter te ableren en werd berekend met de totale duur (t) en het NPV. Deze waarden werden ingevuld in formule 4.

Thermale dosis
$$(s/cm^3) = \frac{t(s)}{NPV(cm^3)}$$
 [4]

Het behandelresultaat kan beïnvloed worden door factoren buiten de myoomeigenschappen om, ook wel externe factoren genoemd. Bij deze factoren kan gedacht worden aan interpositie van darmen, littekenpleisters en interruptie door de patiënt. Ook kleine myomen, die alleen met behulp van blaasmanipulatie behandeld konden worden, werden gerekend tot de externe factoren in verband met de mogelijkheid tot beïnvloeding van het behandelresultaat. Om deze factoren uit de resultaten te filteren, werden de resultaten gesplitst in behandelingen die niet beïnvloed zijn door externe factoren en behandelingen die wel beïnvloed zijn door externe factoren. De resultaten werden verder gesplitst op technische geschiktheid in verband met het zeer slechte resultaat van enkele behandelingen (n=6). Behandelingen waarbij de temperatuuropbouw adequaat was (>60°C) werden als geschikt beoordeeld, terwijl behandelingen waarbij de temperatuuropbouw inadequaat was (<60°C) beoordeeld werden als niet geschikt.

Statistische analyse

Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van het programma International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics) versie 25. Allereerst werd de normaliteit van het NPV%, de EEF en de thermale dosis bepaald aan de hand van de Shapiro-Wilk test en een histogram. Vervolgens is beschrijvende statistiek uitgevoerd met betrekking tot alle myomen en de afzonderlijke Funaki typen. De mediaan en het percentiel werden voor elke variabele bepaald. De variabelen waren SSI, ADC-waarden, kwantitatieve T₂-waarden, NPV%, thermale dosis en EEF. Door middel van de p-waarde, verkregen met een Kruskal Wallis test, werd bepaald of alle variabelen in vergelijking met de verschillende Funaki classificaties en Funaki I en II versus III een significant verschil weergaven. Hierbij werden alleen de behandelingen meegenomen die niet beïnvloed zijn door externe factoren. Naast de beschrijvende statistiek voor de Funaki typen, werd ook

Multiparametrische MRI karakterisatie

beschrijvende statistiek uitgevoerd voor de externe factoren en de technische geschiktheid. Bij de beschrijvende statistiek voor de externe factoren werd voor elke variabele de mediaan en het bereik bepaald in vergelijking met de behandelingen met externe factor en zonder externe factor, waarbij de technisch ongeschikte behandelingen niet werden meegenomen. Hetzelfde werd uitgevoerd voor de behandelingen die technisch geschikt en technisch ongeschikt waren. De variabelen waren de Funaki classificatie, SSI, ADC-waarden, kwantitatieve T2-waarden, NPV%, thermale dosis en EEF. Door middel van een p-waarde werd bepaald of de externe factoren en de technische geschiktheid een significant verschil weergaven in vergelijking met de variabelen. De p-waarde voor de Funaki werd bepaald door middel van de Fisher's Exact test (Fisher-Freeman-Halton). De p-waarde van de overige variabelen werd bepaald door middel van de Mann Whitney test. De correlatie van SSI, kwantitatieve T₂-waarden en ADC-waarden met NPV%, thermale dosis en EEF werden getoetst met behulp van correlatie en een scatterplot. Hiermee werden de correlatiecoëfficiënt van Spearman en de p-waarde bepaald. De externe factoren werden hierbij niet in het onderzoek meegenomen. Wanneer aangetoond werd dat de variabelen een correlatie hadden met het technisch behandelresultaat, kon verder onderzocht worden wat de voorspellende waarde was middels een Receiver Operating Characteristic (ROC) curve en bijbehorende tabel, waarin de automatisch gegenereerde sensitiviteit en 1-specificiteit tegen elkaar uitgezet werden. De voorspellende waarde werd weergegeven door middel van een afkapwaarde. De afkapwaarde werd bepaald door de 1-specificiteit van de sensitiviteit af te trekken. Dit werd voor elke coördinaat van de grafiek ingevuld. De hoogste uitkomst gaf de minst foutpositieve en fout-negatieve waarden weer. De waarde van de variabelen, behorend bij deze uitkomst is de afkapwaarde (19). Allereerst werd de afkapwaarde voor de thermale dosis en de EEF bepaald aan de hand van de technische geschiktheid. De waarden hoger dan de afkapwaarde geven aan dat deze myomen ongeschikt zijn voor MR-HIFU. Op basis van de afkapwaarde van de thermale dosis en de EEF werd de afkapwaarde bepaald van de variabelen die een significante correlatie toonden met het behandelresultaat. Voor het beoordelen van de betrouwbaarheid van de intekeningen werd de intra- en interbeoordelaarsbetrouwbaarheid getoetst door middel van de Intraclass Correlation Coefficient (ICC) van de eerste 10 patiënten.

Resultaten

In tabel 2 zijn de patiënt- en myoomkarakteristieken weergegeven van 64 patiënten. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 43,6 jaar. De meeste patiënten ondergingen één MR-HIFU behandeling, waarin het grootste of meest bereikbare myoom behandeld werd. Vier patiënten ondergingen een tweede behandeling van een tweede myoom. De meeste myomen (61,7%) werden geclassificeerd als een Funaki type II myoom.

Leeftijd (gem. \pm SD)		$43,6 \pm 6,7$
Gewicht (kg) $(gem. \pm SD)$		$71,68 \pm 11,49$
Symptomen $(n(\%))$	Pijnklachten	22 (34,4%)
	Menstruatieklachten	17 (26,6%)
	Overmatig bloedverlies	23 (35,9%)
	Mictie klachten	7 (10,9%)
	Klachten bij geslachtsgemeenschap	3 (4,7%)
	Overige klachten	10 (15,6%)
	Niet bekend	29 (45,3%)
Aantal myomen $(n(\%))$	1	27 (42,2%)
	2	16 (25,0%)
	3	10 (15,6%)
	4	3 (4,7%)
	>4	7 (12,5%)
Myoomdiameter (cm) (gem. ± SD)		$6,5 \pm 3,3$
Myoomvolume (cm ³) (gem. \pm SD)		$274,56 \pm 918,25$
Funaki classificatie (n(%))	1	17 (25,0%)
	2	44 (64,7%)
	3	7 (10,3%)
$SSI(gem. \pm SD)$		$14,24 \pm 13,88$
Myoomlocatie ($n(\%)$)	Ventraal sinister	20 (29,4%)
	Ventraal dexter	15 (22,0%)
	Dorsaal sinister	7 (10,3%)
	Dorsaal dexter	7 (10,3%)
	Fundus	18 (26,5%)
	Gehele uterus	1 (1,5%)

Tabel 2: Patiënt- en myoomkarakteristieken

SSI, Scaled Signal Intensity; gem, gemiddelde; SD, standaarddeviatie

In tabel 3 zijn de resultaten van de variabelen in vergelijking met de Funaki classificatie weergegeven. De drie verschillende Funaki types geven een significant verschillende SSI (p<0,001), kwantitatieve T₂-waarde (p<0,001), NPV% (p=0,003) en EEF (p=0,003). Een Funaki type III myoom geeft een significant hogere SSI (p<0,001) en kwantitatieve T₂-waarde (p<0,001), dan een Funaki type I en II myoom. Het NPV% is significant lager (p=0,001) bij een Funaki type III myoom in vergelijking met een Funaki type I en II myoom, terwijl de thermale dosis (p=0,003) en EEF (p=0,001) een significant hogere waarde hebben.

Tabel 5: Fullaki 20	nder externe factore					
	Funaki I, II en II	Funaki I	Funaki II	Funaki III	Funaki I, II	Funaki I, II
	(N=58)	(N=15)	(N=36)	(N=7)	en III	vs III
	Mediaan	Mediaan	Mediaan	Mediaan	p-waarde	p-waarde
	(25%-75%)	(25%-75%)	(25%-75%)	(25%-75%)		
SSI	9,63	6,48	11,48	37,59	<0,001	<0,001
	(5,95-18,13)	(2,91)	(6,36-15,49)	(31,80-44,91)		
ADC (b-all)	1,16	1,08	1,19	1,16	0,302	1,000
$(x10^{-3}/s)$	(1,06-1,36)	(1,05-1,20)	(1,07-1,38)	(1,01-1,35)		
ADC (b-laag)	2,73	2,57	2,97	1,98	0,389	0,352
$(x10^{-3}/s)$	(2,13-3,44)	(2,05-3,34)	(2,17-3,51)	(1,87-2,64)		
ADC (b-hoog)	0,94	0,98	0,96	0,92	0,782	0,858
$(x10^{-3}/s)$	(0,83-1,09)	(0,77-1,02)	(0,85-1,16)	(0,82-1,23)		
ADC (0,800)	1,24	1,20	1,28	1,24	0,351	0,896
$(x10^{-3}/s)$	(1,13-1,45)	(1,09-1,37)	(1,17-1,53)	(1,11-1,51)		
ADC (b-long TE)	2,46	2,30	2,71	2,31	0,134	0,535
$(x10^{-3}/s)$	(1,75-3,02)	(1,64-2,57)	(1,89-3,28)	(1,72-2,66)		
Kwantitatieve T ₂ -	58,40	52,30	60,10	98,40	<0,001	<0,001
waarden (ms)	(52,36-72,95)	(46,20-56,10)	(52,48-70,78)	(84,80-123,90)		
NPV%	65,27	65,73	79,21	6,27	0,003	0,001
	(34,46-92,84)	(43,00-88,12)	(42,20-96,64)	(3,46-22,88)		
Thermale dosis	20,23	22,27	16,60	57,52	0,052	0,045
(s/cm^3)	(11,52-39,07)	(15,77-42,73)	(8,88-25,79)	(16,85-1272,44)		
EEF	47,75	47,57	42,51	343,99	0,003	0,001
(J/mm^3)	(26, 70 - 82, 47)	(22,18-53,86)	(26, 02 - 80, 40)	(174,09-2394,93)		

Tabel 3: Funaki zonder externe factoren

SSI, Scaled Signal Intensity; ADC, Apparent Diffusion Coefficient; TE, echotijd, NPV%, Non Perfused Volume percentage; EEF, Energy Efficiency Factor

Tabel 4 geeft de resultaten weer van de behandelingen die beïnvloed zijn door externe factoren in vergelijking met de behandelingen die niet beïnvloed zijn door externe factoren. Het NPV% toonde een significant lagere waarde voor behandelingen die beïnvloed zijn door externe factoren (p=0,008). De thermale dosis (p<0,001) en de EEF (p=0,042) gaven een significant hogere waarde bij de behandelingen die beïnvloed zijn door externe factoren in vergelijking met de niet beïnvloed behandelingen.

Tabel 4: Externe factoren

		Alle geschikte myomen (N=62)	Geschikt zonder beïnvloeding	Geschikt met beïnvloeding van	p-waarde
		-	van externe	externe	
			factoren(N=52)	factoren(N=10)	
SSI	Mediaan	8,61	8,80	6,79	0,509
	Bereik	(0,13-38,44)	(0,13-38,44)	(2,78-33,82)	
ADC (b-all)	Mediaan	1,15	1,16	1,13	0,301
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,85-1,63)	(0,86-1,63)	(0,85-1,45)	
ADC (b-laag)	Mediaan	2,73	2,78	2,39	0,509
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(1,24-5,75)	(1,24-5,75)	(1,57-3,66)	
ADC (b-hoog)	Mediaan	0,92	0,94	0,85	0,072
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,61-1,61)	(0,61-1,61)	(0,71-1,10)	
ADC (0,800)	Mediaan	1,23	1,24	1,14	0,052
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,81-1,69)	(0,81-1,69)	(0,97-1,55)	
ADC (b-long TE)	Mediaan	2,45	2,51	2,06	0,410
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,29-4,86)	(0,86-4,86)	(0,29-3,39)	
Kwantitatieve T ₂ -	Mediaan	56,65	56,10	59,95	0,213
waarden (ms)	Bereik	(33,00-123,90)	(33,00-123,90)	(50,80-105,70)	
NPV%	Mediaan	65,27	73,95	19,30	0,008
	Bereik	(1,17-100,00)	(6,27-100,00)	(1,17-100,00)	
Thermale dosis	Mediaan	21,68	18,35	92,64	<0,001
(s/cm^3)	Bereik	(1,39-781,35)	(1,39-114,00)	(32,97-781,35)	,
EEF	Mediaan	47,66	44,95	119,95	0,042
(J/mm^3)	Bereik	(2,43-1744,76)	(2,43-373,37)	(14,49-1744,76)	,

SSI, Scaled Signal Intensity; ADC, Apparent Diffusion Coefficient; TE, echotijd; NPV%, Non Perfused Volume percentage; EEF, Energy Efficiency Factor

Multiparametrische MRI karakterisatie

In tabel 5 zijn de resultaten weergegeven met betrekking tot de technische geschiktheid van de behandelingen. De Funaki classificatie (p=0,001), SSI (p>0,001) en de kwantitatieve T₂-waarde (p=0,002) geven een significant hogere waarde bij myomen die niet geschikt zijn gebleken in vergelijking met de myomen die wel geschikt waren. De myomen die niet geschikt bleken te zijn, gaven een significant lagere waarde voor het NPV% (p<0,001) en een significant hogere waarde voor de thermale dosis (p=0,001) en EEF (p<0,001) in vergelijking met de myomen die wel geschikt waren.

Table 5. Teeninsene geseniktierd							
		Alle myomen (N=68)	Geschikt (N=62)	Niet geschikt (N=6)	p-waarde		
Funaki	Mediaan	2,00	2,00	3,00	0,001		
classificatie	Bereik	(1,00-3,00)	(1,00-3,00)	(2,00-3,00)			
SSI	Mediaan	9,21	8,61	41,21	<0,001		
	Bereik	(0,13-82,73)	(0,13-38,44)	(33,73-82,73)			
ADC (b-all)	Mediaan	1,15	1,15	1,20	0,737		
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,85-1,74)	(0,85-1,63)	(1,01-1,74)			
ADC (b-laag)	Mediaan	2,69	2,73	2,57	0,538		
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(1,24-5,75)	(1,24-5,75)	(1,87-3,55)			
ADC (b-hoog)	Mediaan	0,92	0,92	1,00	0,325		
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,61-1,61)	(0,61-1,61)	(0,79-1,52)			
ADC (0,800)	Mediaan	1,23	1,23	1,23	0,829		
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,81-1,89)	(0,81-1,69)	(1,05-1,89)			
ADC (b-long TE)	Mediaan	2,45	2,45	2,39	0,738		
$(x10^{-3}/s)$	Bereik	(0,29-4,86)	(0,29-4,86)	(1,58-3,66)			
Kwantitatieve T ₂ -	Mediaan	58,70	56,65	89,80	0,002		
waarden (ms)	Bereik	(33,00-205,60)	(33,00-123,90)	(68,00-205,60)			
NPV%	Mediaan	58,93	65,27	3,89	<0,001		
	Bereik	(0,04-100,00)	(1,17-100,00)	(0,04-14,61)			
Thermale dosis	Mediaan	22,27	21,68	236,37	0,001		
(s/cm^3)	Bereik	(1,39-3728,60)	(1,39-781,35)	(53,31-3728,60)			
EEF	Mediaan	49,09	47,66	892,18	<0,001		
(J/mm^3)	Bereik	(2,43-5063,44)	(2,43-1744,76)	(314,61-5063,44)			

Tabel 5: Technische geschiktheid

SSI, Scaled Signal Intensity; ADC, Apparent Diffusion Coefficient; TE, echotijd; NPV%, Non Perfused Volume percentage; EEF, Energy Efficiency Factor

De correlatie van het NPV%, de thermale dosis en de EEF met de parameters is weergegeven in tabel 6. De kwantitatieve T_2 -waarde toonde een significante negatieve correlatie met het NPV% (p=0,041). De thermale dosis geeft een significante negatieve correlatie met de ADC-waarden van de ADC-map met de combinatie b-0, 800 (p=0,021) en de combinatie van alle b-waarden (p=0,028). De SSI (p=0,004) en de kwantitatieve T_2 -waarden (p=0,003) geven een significante positieve correlatie met de EEF. De correlatie met de SSI en de correlatie met de kwantitatieve T_2 -waarde is weergegeven in figuur 3 en 4.

Tabel 6: Correlatie met NPV%, thermale dosis en EEF									
	NPV% (Rs)	p-waarde	Thermale	p-waarde	EEF (Rs)	p-waarde			
			dosis (Rs)						
SSI	-0,253	0,056	0,120	0,375	0,380*	0,004			
ADC (b-all)	-0,075	0,574	-0,291**	0,028	-0,033	0,809			
ADC (b-laag)	-0,067	0,617	-0,186	0,167	-0,018	0,895			
ADC (b-hoog)	-0,055	0,682	-0,094	0,488	0,046	0,736			
ADC (b-0,800)	-0,118	0,379	-0,305**	0,021	-0,038	0,777			
ADC (b-long TE)	0,160	0,231	-0,053	0,698	-0,128	0,344			
Kwantitatieve T ₂ -waarden	-0,270**	0,041	0,131	0,332	0,285*	0,003			

SSI, Scaled Signal Intensity; NPV%, Non Perfused Volume percentage; Rs, correlatiecoëfficiënt van Spearman; **correlatie is significant bij p<0.05



Figuur 3: Correlatie met de SSI

Figuur 4: Correlatie met de kwantitatieve T₂-waarde

Door middel van een ROC-curve, waarin de EEF aan de hand van de technische geschiktheid is weergegeven, is een afkapwaarde gevonden van 273,59 J/mm³. Het gebied onder de curve was 0,996. In figuur 5 is de ROC-curve van de SSI weergegeven aan de hand van de gecategoriseerde EEF. Het gebied onder de curve was hierbij 0,990. De afkapwaarde die hieruit volgde was 29,44. Figuur 6 geeft een weergave van de ROC-curve van de kwantitatieve T_2 -waarde aan de hand van de gecategoriseerde EEF. Het gebied onder de curve was daarbij 0,892. Uit deze curve volgde een afkapwaarde van 67,95 ms.



Figuur 5: ROC-curve SSI

Figuur 6: ROC-curve kwantitatieve T₂-waarde

De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid was 0,647 waarbij de p-waarde 0,011 was. De intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid was 0,788 waarbij de p-waarde 0,001 was.

Discussie en conclusie

In dit onderzoek is de voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie op het technisch behandelresultaat van MR-HIFU onderzocht. Daarvoor zijn eerst alle mogelijke correlaties bepaald. Hieruit blijkt dat de SSI en de kwantitatieve T_2 -waarde een significante correlatie hebben met de EEF. Voor beide correlaties is een afkapwaarde bepaald, waarmee voorspeld kan worden of het myoom geschikt is voor MR-HIFU. Hoewel de ADC-waarden van de ADC-map met de combinatie b-0, 800 en de combinatie van alle b-waarden een significante correlatie blijken te hebben met de thermale dosis, kan hiervoor geen afkapwaarde bepaald worden met de huidige database.

Uit het onderzoek blijkt dat de Funaki classificatie een significante relatie heeft met de SSI (p<0,001) en de kwantitatieve T_2 -waarde (p<0,001). Dit ligt in de lijn der verwachting, aangezien deze variabelen gebaseerd zijn op de T_2 -relaxatietijd (10). De SSI en kwantitatieve T_2 -waarde blijken een lagere waarde te geven bij een Funaki type I en II myoom dan bij een Funaki type III myoom. Ook blijkt dat een Funaki type III myoom een significant lager NPV% (p=0.001) en een hogere EEF (p=0.001) geeft dan een Funaki type I en II myoom. Hiermee kan gesteld worden dat het behandelresultaat bij Funaki type III slechter is dan bij Funaki type I en II. Deze uitkomsten komen overeen met het onderzoek van Funaki et al (2007) (8). Aangezien zowel de SSI en kwantitatieve T_2 waarde als het NPV% en de EEF een significant verschil tonen tussen Funaki type III en Funaki type I en II, is de verwachting dat de SSI en kwantitatieve T_2 -waarde een relatie hebben met het NPV% en de EEF, waaruit mogelijk een voorspellende waarde voortkomt. Dit blijkt ook uit het vervolg van dit onderzoek.

Tot op heden werd in vergelijkbare onderzoeken het behandelresultaat enkel uitgedrukt in het NPV% (10). In dit onderzoek zijn ook de thermale dosis en EEF als behandelresultaat geanalyseerd, omdat het NPV% beïnvloed kan worden door externe factoren. Het NPV% valt daardoor lager uit, terwijl het myoom wel geschikt zou kunnen zijn voor de MR-HIFU behandeling. Bij tien patiënten binnen de onderzoekspopulatie zijn deze externe factoren tijdens de behandeling opgetreden. Het onderzoek toont aan dat deze externe factoren een significante invloed hebben op het NPV% (p=0,008), de thermale dosis (p=0,000023) en de EEF (p=0,042). Dit blijkt niet zo te zijn bij de overige variabelen. Wel blijkt dat de ADC-waarden van de ADC-map met combinatie b-0,800 zich op de grens van significantie (p=0.052) bevinden. Behandelingen die beïnvloed zijn door externe factoren zijn daarom niet meegenomen in de data-analyse, zodat de correlaties tussen het multiparametrisch protocol en het behandelresultaat niet verstoord worden door factoren die bij elke willekeurige patiënt kunnen optreden. Het NPV% blijft echter een minder betrouwbare parameter dan de EEF of de thermale dosis, omdat vele factoren een rol kunnen spelen bij de verlaging van het NPV%. Bij de thermale dosis en de EEF spelen deze externe factoren geen rol. De resultaten van dit onderzoek bevestigen dat het NPV% minder betrouwbaar is voor correlatie met de myoomkarakteristieken dan de EEF. Hoewel het NPV% wel een significante negatieve correlatie met de kwantitatieve T₂-waarde (p=0.041) heeft, is de pwaarde hoger en de correlatie minder sterk dan de correlatie met de EEF (p=0,003). Overigens kan de EEF ook beïnvloed worden. Naast myoomkarakterisatie kan blaasmanipulatie bij kleine myomen namelijk een hogere EEF en thermale dosis geven. Dit wordt veroorzaakt door de verplaatsing van het myoom gedurende de behandeling als gevolg van de vulling van de blaas. Hierdoor kan de gefocusseerde ultrageluidsbundel deels in het myometrium gericht worden. Als gevolg daarvan wordt veel energie afgevoerd door het goed gevasculariseerde myometrium. Hierdoor duurt de temperatuuropbouw langer en wordt het weefsel minder snel geableerd. Deze patiënten (n=3) zijn daarom ook niet meegenomen in de analyses.

Voor het bepalen van de voorspellende waarde van multiparametrische MRI karakterisatie, zijn allereerst de mogelijke correlaties onderzocht. Uit dit onderzoek blijkt dat de EEF een significante positieve correlatie toont met de SSI (p=0,004) en de kwantitatieve T_2 -waarde (p=0,003). Middels een ROC-curve is de afkapwaarde voor beide variabelen onderzocht. De afkapwaarde voor de SSI blijkt 29,44. Het gebied onder de curve is hierbij 0,990. Dit toont aan dat de afkapwaarde betrouwbaar is (20). Op basis van deze afkapwaarde kan bij de MRI screening gesuggereerd worden dat een myoom met een SSI hoger dan 29,44 niet geschikt is voor MR-HIFU. In het artikel van Park et al (2015) is de

afkapwaarde voor de SSI gesteld op 16,0 (21). Deze afkapwaarde is bepaald aan de hand van het NPV%. De grens is daarbij gesteld op een NPV% van 45%. In dit onderzoek is de afkapwaarde bepaald aan de hand van de geschiktheid van de behandeling, waarbij een inadequate temperatuuropbouw van minder dan 60°C als niet geschikt wordt gezien. Dit kan een verklaring zijn voor de verschillende afkapwaarden. Voor de kwantitatieve T_2 -waarde is tot op heden nog geen afkapwaarde gevonden. Uit dit onderzoek blijkt echter een afkapwaarde van 67,95 ms. Het gebied onder de curve is daarbij 0,892. Deze afkapwaarde kan daarom als betrouwbaar gesteld worden (20). Bij een kwantitatieve T_2 -waarde hoger dan 67,95 ms kan bij de MRI screening gesuggereerd worden dat het myoom niet geschikt is voor MR-HIFU.

Naast de correlaties van de variabelen met het NPV%, de thermale dosis en de EEF waarin de behandelingen die beïnvloed zijn door externe factoren niet meegenomen werden, zijn ook de correlaties bepaald waarin deze behandelingen wel in de data-analyse zijn opgenomen. Opvallend is de significantie van de correlaties met de thermale dosis, omdat de p-waarde hoger is, wanneer de externe factoren uit de data-analyse gehaald zijn. Dit verschil in significantie ligt niet in het verwachtingspatroon. Wanneer de invloed van de externe factoren niet meegenomen wordt in de berekening zal dit juist een lagere p-waarde moeten geven. Daarom wordt op basis van dit onderzoek gesuggereerd dat de thermale dosis een minder betrouwbaar behandelresultaat is voor correlatie met de myoomkarakteristieken dan de EEF. Ondanks de significante correlaties van de thermale dosis met de ADC-map met alle b-waarden (p=0,028) en de ADC-map met de combinatie b-0,800 (p=0,021), kan middels een ROC curve, op basis van de huidige database, geen afkappunt worden bepaald aan de hand van een DWI-sequentie. Hoewel de ADC-waarde mogelijk wel veel potentie heeft voor myoomkarakterisatie, kan deze als voorspeller van het MR-HIFU behandelresultaat waarschijnlijk niet worden gebruikt. Dit komt overeen met de bevindingen van Faye et al. Daarin is onderzocht of DWI karakterisatie van myomen de effectiviteit van embolisatie kan voorspellen, maar ook daarin is geen relatie aangetoond (22). Het is daarom het overwegen waard om deze tijdrovende sequentie uit het MRI screeningsprotocol te verwijderen.

Dit onderzoek is niet zonder beperkingen. Allereerst door de onbetrouwbaarheid van de onderzoekspopulatie. Hoewel alle patiënten met symptomatische uterus myomatosus de mogelijkheid krijgen om zich te laten screenen voor een eventuele MR-HIFU behandeling, is dit niet verplicht. Door deze vrijwillige deelname is voor de onderzoekers niet bekend of de onderzoekspopulatie bij de screening vergelijkbaar is met de gehele patiëntpopulatie met symptomatische uterus myomatosus. Dit zou mogelijk invloed kunnen hebben op de betrouwbaarheid en validiteit van het onderzoek. De interen intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid zou ook van invloed kunnen zijn op de betrouwbaarheid en validiteit van het onderzoek. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid bleek een ICC van 0,647 (p=0,011) te hebben en de intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid een ICC van 0,788 (p=0,001). Deze uitkomsten wijzen op een matige interbeoordelaarsbetrouwbaarheid en een goede intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid (23). De matige interbeoordelaarsbetrouwbaarheid is te verklaren doordat alleen de eerste tien patiënten in de ICC zijn opgenomen. Bij de intekening van de myomen van deze patiënten waren de onderzoekers nog onervaren waardoor de ICC lager kan zijn.

In dit onderzoek is een vergelijking gemaakt met het technisch behandelresultaat van MR-HIFU. In een vervolgonderzoek zou de correlatie van het multiparametrisch MRI protocol met het klinisch behandelresultaat onderzocht kunnen worden. Het klinisch behandelresultaat kan worden uitgedrukt in de transformed Symptom Severity Score (tSSS). De tSSS is gebaseerd op de uitkomsten van de gevalideerde vragenlijst Uterine Fibroïd Symptom and Health related Quality of Life (UFS-QoL). Deze vragenlijst wordt voorafgaand aan de behandeling en na drie, zes en twaalf maanden ingevuld door de patiënt (10). In dit onderzoek was het nog niet mogelijk om deze correlatie te analyseren in verband met de korte follow-up van meerdere patiënten. Een ander aspect voor mogelijk vervolgonderzoek is het toevoegen van een T_1 -vetsuppressie sequentie aan het multiparametrisch MRI protocol. De T_2 -signaalintensiteit bij een Funaki type III myoom en een myoom met vet geven namelijk dezelfde waarden, omdat bloed en vet niet van elkaar te onderscheiden zijn op de sequenties van het huidige MRI protocol. Het behandelresultaat is echter verschillend bij beide myomen.

Multiparametrische MRI karakterisatie

Terugkomend op het doel van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat het mogelijk is om een voorspellende waarde te bepalen van MRI karakterisatie aan de hand van het technisch behandelresultaat. Op basis van dit onderzoek kan gesteld worden dat de EEF een betrouwbaarder behandelresultaat is dan het NPV% en de thermale dosis. Van de onderzochte parameters blijken de SSI en kwantitatieve T_2 -waarde de grootste voorspellende waarde op het technisch behandelresultaat te hebben. Hiervoor wordt op basis van de ROC-curven een afkapwaarde gesuggereerd van 29,44 voor de SSI en een afkapwaarde van 67,95 ms voor de kwantitatieve T_2 -waarde. Het MRI screeningsprotocol kan worden vernieuwd door de DWI sequentie te vervangen door een T_1 -vetsuppressie sequentie.

Literatuur

- 1. Ikink ME, Voogt MJ, Verkooijen HM, Lohle PNM, Schweitzer KJ, Franx A, et al. Mid-term clinical efficacy of a volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound technique for treatment of symptomatic uterine fibroids. Eur Radiol. 2013;23(11):3054–61.
- 2. Vree FEM. Leiomyomen en leiomyosarcomen. 2009.
- 3. Pinto I, Chimeno P, Romo A, Haya J, Cal MA De. Uterine Fibroids : Uterine Artery Embolization versus Abdominal Hysterectomy for Treatment A Prospective, Randomized, and Controlled Clinical Trial 1. 2002;(2):425–31.
- 4. Andrews S, Yuan Q, Bailey A, Xi Y, Chopra R, Pedrosa I. Multiparametric MRI Characterization of Funaki Types of Uterine Fibroids Considered for MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) Therapy. Acad Radiol. Elsevier Inc.; 2018;(6):1–9.
- 5. Funaki K, Sawada K, Maeda F, Nagai S. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33(6):834–9.
- 6. Chen R, Keserci B, Bi H, Han X, Wang X, Bai W, et al. The safety and effectiveness of volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: early clinical experience in China. 2016;
- 7. Stewart EA, Gedroyc WMW, Tempany CMC, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: Safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):48–54.
- 8. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids : relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted MR images. 2007;184(February):1–6.
- 9. Kim Y, Lim HK, Rhim H. Magnetic Resonance Imaging-Guided High- Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids : Effect of Bowel Interposition on Procedure Feasibility and a Unique Bowel Displacement Technique. 2016;1–15.
- 10. Slouwerhof I. in Depth Analysis of Biological Tissue Characteristics of Uterine Fibroids Using New Mri Techniques. 2016;
- 11. Zuurbier, R; Nahuis, J; Geers-van Gemeren, S; Dol- Jansen, J; Dam T. Magnetic resonance imaging : Amsterdam: Reed Business by; 2012. 227-229 p.
- 12. Ikink ME, Voogt MJ, van den Bosch MAAJ, Nijenhuis RJ, Keserci B, Kim Y, et al. Diffusionweighted magnetic resonance imaging using different b-value combinations for the evaluation of treatment results after volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. Eur Radiol. 2014;24(9):2118–27.
- Liapi E, Kamel IR, Bluemke DA, Jacobs MA, Kim HS. Assessment of response of uterine fibroids and myometrium to embolization using diffusion-weighted echoplanar MR imaging. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(1):83–6.
- 14. Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH. T2 mapping and T2 * imaging in heart failure. 2017;(May):431–40.
- 15. Au C. Borehole Magnetic Resonance Principles and Applications of Borehole Magnetic Resonance.
- 16. Basha TA, Weing S, Berg S, Nezafat R. Improved Quantitative Myocardial T 2 Mapping : Impact of the Fitting Model. 2014;00(March).
- 17. Kang SH, Lee SJ, Jeon GS. Scaled Signal Intensity of Uterine Fibroids on T2-Weighted MR Imaging as a Predictor of the Potential Response to Uterine Fibroid Embolization. J Vasc Interv Radiol. SIR;
- Peng S, Zhang L, Hu L, Chen J, Ju J, Wang X, et al. Factors Influencing the Dosimetry for High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids. Medicine (Baltimore). 2015;94(13):e650.
- 19. Cleophas, T.J.; Zwinderman AH. No Title. In: SPSS for Starters. 2010. p. 63-6.
- 20. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. Casp J Intern Med. 2013;4(2):627–35.

Multiparametrische MRI karakterisatie

- 21. Park H, Yoon S, Sokolov A. Scaled signal intensity of uterine fibroids based on T2-weighted MR images : a potential objective method to determine the suitability for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. 2015;3455–8.
- 22. Faye N, Pellerin O, Thiam R, Chammings F, Brisa M, Marques E, et al. Diffusion-Weighted Imaging for Evaluation of Uterine Arterial Embolization of Fibroids. 2013;1747:1739–47.
- 23. Verhagen A, Alessie J. Evidence based diagnostiek van het bewegingsapparaat. 2014;15–27.