

NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA HỆ SỐ KHUẾCH TÁN BIỂU KIẾN TRONG ĐÁNH GIÁ TÍNH LÀNH – ÁC CỦA MỘT SỐ TỔN THƯƠNG GAN KHU TRÚ

HỒ HOÀNG PHƯƠNG, PHẠM NGỌC HOA,
VÕ TẤN ĐỨC, ĐỖ HẢI THANH ANH
Đại học Y dược TP.HCM

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Xác định giá trị ngưỡng của hệ số khuếch tán biểu kiến có ý nghĩa để phân biệt giữa nhóm tổn thương gan lành tính và ác tính.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu 182 tổn thương trên 135 bệnh nhân, gồm 5 loại tổn thương chia làm 2 nhóm lành tính (nang gan và u mạch gan) và ác tính (ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật, di căn), được chụp cộng hưởng từ khuếch tán đẳng hướng, tính giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến, so sánh giá trị này giữa các nhóm tổn thương và rút ra giá trị ngưỡng để phân biệt giữa nhóm lành và ác tính.

Kết quả: Giá trị ADC trung bình của nhóm lành tính là: $2,2 \pm 0,552 (x10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec})$, của nhóm ác tính là $1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,241$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giá trị này. Giá trị ngưỡng của ADC để phân biệt tổn thương lành và ác là $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{giây}$ với độ nhạy 94,6% và độ chuyên 95,4%.

Kết luận: Hệ số khuếch tán biểu kiến có thể giúp phân biệt tổn thương lành với ác tính ở giá trị ngưỡng là $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{giây}$ với độ nhạy 94,6% và độ chuyên 95,4%.

Từ khóa: cộng hưởng từ khuếch tán, hệ số khuếch tán biểu kiến

SUMMARY

Purpose: To determine the ADC threshold value to differentiate benign from malignant lesions.

Materials and methods: 182 focal hepatic lesions of 135 patients were divided into 2 groups: benign

(hepatic cysts and hemangiomas) and malignant one (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and metastasis). All patients were examined with isotropy diffusion weighted MR sequence. ADCs were measured and compared between these two groups to draw the ADC threshold value to differentiate benign from malignant lesions.

Results: The mean ADC value of benign group was $2.2 \pm 0.552 (x10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec})$, of malignant group was $1.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0.241$. There was significantly different between these two values. The ADC threshold value to differentiate benign from malignant lesions was $1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$ with sensitivity of 94.6 % and specificity of 95.4%.

Conclusion: ADC value can help differentiate benign from malignant hepatic lesions.

Keywords: diffusion MR, apparent diffusion coefficient

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Hiện nay ở miền Nam nước ta có 2 đơn vị lớn về u gan đặt tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Đại học Y Dược, với lưu lượng bệnh nhân đến khám u gan hàng năm trên 1000 bệnh nhân, và là nơi tập trung các chuyên gia đầu ngành trong mọi lĩnh vực liên quan đến các bệnh lí về gan, nhưng việc xác định đặc tính các tổn thương gan khu trú luôn là vấn đề của các nhà hình ảnh học mà đôi khi siêu âm, chụp x quang cắt lớp điện toán hay cộng hưởng từ thường qui vẫn chưa thể giải quyết được. Chúng tôi thường xuyên gặp những câu hỏi liên quan đến tính

chất lạnh hay ác tính của một tổn thương như làm cách nào để phân biệt u mạch gan kích thước nhỏ bắt thuốc mạnh với tổn thương di căn? Làm cách nào để phân biệt một nang nhỏ có nghi ngờ hiệu ứng thể tích từng phần với một tổn thương di căn không thấy được trên siêu âm? Hoặc trường hợp này có cần tiêm thuốc tương phản hay không? hay tiến hành sinh thiết ngay vì chụp có tiêm thuốc cũng không thể giúp ích gì hơn? Có kĩ thuật nào giúp định hướng một tổn thương gợi ý tính chất lành tính hay ác tính để có hướng xử trí phù hợp hơn?...

Với những băn khoăn đó, tham khảo ý văn khắp nơi trên thế giới, đặc biệt trong những năm gần đây, chúng tôi ghi nhận đã có những nghiên cứu về cộng hưởng từ với các chuỗi xung khuếch tán ứng dụng hệ số khuếch tán biểu kiến ADC để đánh giá tính chất hướng lành – ác của tổn thương. Tuy nhiên ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào có liên quan, chúng tôi may mắn tiếp cận được các phương tiện hiện đại và có nguồn bệnh nhân phong phú tại hai bệnh viện lớn nên mạnh dạn thực hiện đề tài này với mục tiêu:

- Xác định giá trị ngưỡng của hệ số khuếch tán biểu kiến có ý nghĩa để phân biệt giữa nhóm tổn thương gan lành tính và ác tính.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế mô tả cắt ngang
 2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 7/2007 → tháng 7/2009, tại bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Đại học Y được cơ sở I – thành phố Hồ Chí Minh.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Các bệnh nhân có tổn thương gan khu trú thu thập được trong khoảng thời gian nghiên cứu được chia thành hai nhóm lành – ác:

- Nhóm lành tính: gồm nang gan, u mạch gan
- Nhóm ác tính: gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật, di căn gan

Chọn các tổn thương có đường kính từ 1cm trở lên đưa vào nghiên cứu. Diện tích ROI tổn thương là 1cm², tránh các vùng có hoại tử sẽ làm tăng giả tạo giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến.

Chẩn đoán xác định các nhóm bệnh trên của các đối tượng dựa vào một hoặc phối hợp các tiêu chuẩn sau:

- Kết quả mô học sau sinh thiết
- Hình ảnh điển hình trên siêu âm và/hoặc chụp cắt lớp điện toán và/hoặc chụp cộng hưởng từ thông thường
- Tiền căn hoặc bệnh sử có bệnh lí ác tính khác đã xác định, nồng độ AFP huyết thanh, các marker ung thư khác

Các bệnh nhân được khảo sát với chuỗi xung khuếch tán đẳng hướng. Sau đó tính toán giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến của tổn thương, đưa vào bảng mẫu nghiên cứu đã lập.

Sau khi có toàn bộ các giá trị hệ số khuếch tán biểu kiến của các tổn thương được sắp xếp theo 2 nhóm, tiến hành tính giá trị trung bình của hệ số khuếch tán biểu kiến của từng nhóm tổn thương, tính giá trị trung bình của hệ số khuếch tán biểu kiến giữa nhóm lành tính và nhóm ác tính.

So sánh giá trị trung bình của hệ số khuếch tán biểu kiến giữa nhóm tổn thương gan lành tính và ác tính, xem xét sự khác biệt có ý nghĩa thống kê hay không.

Phân tích và rút ra giá trị ngưỡng của hệ số khuếch tán biểu kiến để phân biệt từng loại tổn thương với nhau trong từng nhóm lành hay ác tính.

KẾT QUẢ

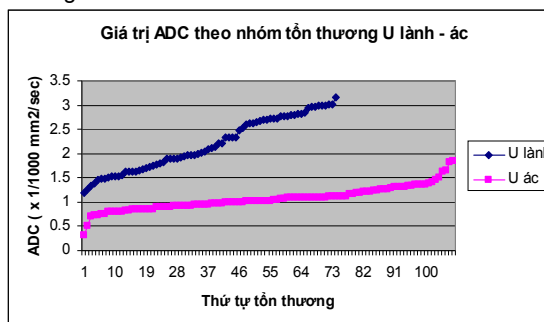
Trong khoảng thời gian từ tháng 7/2007 đến tháng 7/2009, chúng tôi đã khảo sát hồi cứu lần tiên cứu trên 182 tổn thương khu trú tại gan (135 bệnh nhân) bao gồm 5 loại tổn thương chính: 34 nang gan, 40 u mạch gan, 31 ung thư biểu mô tế bào gan, 33 ung thư biểu mô đường mật, 44 di căn.

1. Nhóm lành tính:

Gồm 34 nang gan và 40 u mạch gan. Kết quả thu được với cỡ mẫu 74, chúng tôi có giá trị thấp nhất là 1,18 và giá trị cao nhất là $3,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. Giá trị trung bình: $2,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec} \pm 0,552$. Giá trị ADC trong nhóm u lành có phân phối gần chuẩn.

2. Nhóm ác tính:

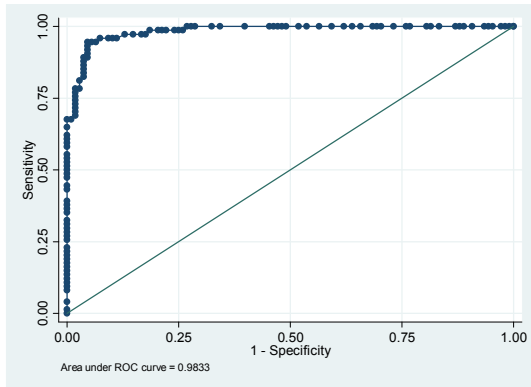
Gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật, di căn. Kết quả thu được với cỡ mẫu 108, chúng tôi có giá trị thấp nhất là 0,31 và giá trị cao nhất là $1,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. Giá trị trung bình: $1,06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec} \pm 0,241$. ADC phân phối chuẩn đối với tổn thương ác tính.



Biểu đồ 1. Biểu đồ biểu diễn chung giá trị ADC của hai nhóm tổn thương gan lành – ác

Dùng phương pháp tính diện tích dưới đường cong ROC để xác định giá trị ngưỡng của hệ số khuếch tán biểu kiến có ý nghĩa nhằm phân biệt giữa nhóm tổn thương gan lành tính và ác tính.

Correctly	Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 1.32)	97.30%	85.19%	90.11%	6.5676	0.0317	
(>= 1.34)	97.30%	87.04%	91.21%	7.5058	0.0311	
(>= 1.35)	95.95%	88.89%	91.76%	8.6351	0.0456	
(>= 1.36)	95.95%	89.81%	92.31%	9.4202	0.0451	
(>= 1.37)	95.95%	90.74%	92.86%	10.3622	0.0447	
(>= 1.38)	95.95%	92.59%	93.96%	12.9527	0.0438	
(>= 1.41)	94.59%	93.52%	93.96%	14.5946	0.0578	
(>= 1.46)	94.59%	94.44%	94.51%	17.0270	0.0572	
(>= 1.47)	94.59%	95.37%	95.05%	20.4324	0.0567	
(>= 1.48)	93.24%	95.37%	94.51%	20.1405	0.0708	
(>= 1.49)	91.89%	95.37%	93.96%	19.8486	0.0850	
(>= 1.5)	90.54%	95.37%	93.41%	19.5568	0.0992	
(>= 1.51)	89.19%	95.37%	92.86%	19.2649	0.1134	
(>= 1.52)	89.19%	96.30%	93.41%	24.0811	0.1123	
(>= 1.53)	87.84%	96.30%	92.86%	23.7162	0.1263	
(>= 1.54)	86.49%	96.30%	92.31%	23.3513	0.1403	
(>= 1.56)	85.14%	96.30%	91.76%	22.9865	0.1544	



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của hệ số khuếch tán biểu kiến của các tổn thương gan lành và ác tính.

Theo bảng tính ở trên chúng ta có: Giá trị ngưỡng là $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$

Đây là giá trị để phân biệt được tổn thương hướng lành – ác, nghĩa là nếu thực hiện cộng hưởng từ với các chuỗi xung khuếch tán đúng như các thông số và kĩ thuật trong nghiên cứu chúng tôi, thì một tổn thương khu trú bất kì trong gan đo được ADC có giá trị $< 1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$ sẽ được chẩn đoán hướng về ác tính hoặc ngược lại, nếu tổn thương đo được ADC có giá trị $> 1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$, tổn thương sẽ được chẩn đoán hướng về lành tính, với độ nhạy là 94,59 % và độ chuyên là 95,37%.

BÀN LUẬN

Mục tiêu trong đề tài của chúng tôi là rút ra giá trị ngưỡng của hệ số khuếch tán biểu kiến có ý nghĩa để phân biệt giữa nhóm tổn thương gan lành tính và ác tính.

Chúng tôi tách 5 nhóm u khảo sát ra thành 2 nhóm lớn, nhóm hướng lành tính bao gồm nang, u mạch và nhóm hướng ác tính bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và di căn.

Chúng tôi lấy mẫu ngẫu nhiên và thu thập số liệu mỗi loại tổn thương có mẫu đủ lớn (>30) nên thuận lợi cho các tính toán thống kê.

Bảng 1. Bảng tóm tắt giá trị ADC trung bình của nhóm tổn thương lành và ác tính.

Nhóm tổn thương	Số ca	ADC trung bình ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{giây}$)
Lành tính	74	$2,2 \pm 0,552$
Ác tính	108	$1,06 \pm 0,241$

Hai giá trị ADC trung bình này khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Đây là kết quả mang tính thống nhất cao với tất cả các nghiên cứu có liên quan nếu có khảo sát thêm sự khác biệt giữa hai nhóm lành – ác về phương diện thống kê.

1. Giá trị ADC của nhóm lành tính:

Trong số 135 bệnh nhân được khảo sát gồm 182 tổn thương, chúng tôi tách nhóm lành tính ra gồm 74 tổn thương (34 nang gan và 40 u mạch gan).

Giá trị ADC trung bình của nhóm lành tính đo được là:

$$2,2 \pm 0,552 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec})$$

Chúng tôi so sánh kết quả này với một số nghiên cứu trên thế giới có liên quan hoặc có điểm tương đồng với đề tài.

Bảng 2. So sánh giá trị ADC của nhóm lành tính giữa các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Số tổn thương lành tính	ADC trung bình ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)
T. Nanimoto (Nhật) và cộng sự (1997) [7]	59	18	2,5
T. Kim (Nhật) và cộng sự (1999) [5]	79	30	$2,49 \pm 1,39$
Bachir Taouli (Pháp) và cộng sự (2002) [9]	52	28	$2,45 \pm 0,96$
Sofia Gourtsyanni (Hy Lạp) và cộng sự (2007-2008) [2]	38	22	2,55
Chúng tôi (2009)	182	74	$2,2 \pm 0,552$

Nhận xét sơ bộ kết quả nghiên cứu của chúng tôi về giá trị ADC trung bình của các tổn thương lành tính tuy hơi thấp hơn nhưng vẫn còn khá tương đồng so với các tác giả khác trên thế giới.

2. Giá trị ADC của nhóm ác tính:

Trong số 135 bệnh nhân được khảo sát gồm 182 tổn thương, chúng tôi tách nhóm ác tính có 108 tổn thương gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và di căn.

Giá trị ADC trung bình của nhóm ác tính đo được là:

$$1,06 \pm 0,241 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec})$$

Chúng tôi so sánh kết quả này với một số nghiên cứu trên thế giới có liên quan hoặc có điểm tương đồng với đề tài.

Bảng 3. So sánh giá trị ADC của nhóm ác tính giữa các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Số tổn thương ác tính	ADC trung bình ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)
T. Nanimoto (Nhật) và cộng sự (1997) [7]	59	41	1,04
T. Kim (Nhật) và cộng sự (1999) [5]	79	49	$1,01 \pm 0,38$
Bachir Taouli (Pháp) và cộng sự (2002) [9]	52	24	$1,08 \pm 0,50$
Sofia Gourtsyanni (Hy Lạp) và cộng sự (2007-2008) [2]	38	16	1,04
Chúng tôi (2009)	182	108	$1,06 \pm 0,241$

Nhận xét sơ bộ kết quả nghiên cứu của chúng tôi về giá trị ADC trung bình của các tổn thương ác tính khá tương đồng so với các tác giả khác trên thế giới.

3. Giá trị ngưỡng của ADC để phân biệt tổn thương hướng lành – ác:

Thực hiện phép kiểm so sánh thống kê cho hai phân phối chuẩn về giá trị ADC trung bình giữa nhóm tổn thương lành tính và ác tính, chúng tôi ghi nhận giá trị ADC của hai nhóm khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Chúng tôi so sánh kết quả này với một số nghiên cứu trên thế giới có liên quan hoặc có điểm tương

đồng với đề tài, tất cả những nghiên cứu này đều ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm lạnh – ác với các giá trị p lớn – nhỏ khác nhau, được trình bày trong bảng sau:

Bảng 4. Bảng so sánh tổng hợp giá trị ADC trung bình giữa các nhóm lạnh và ác giữa các tác giả

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	ADC trung bình ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)		p
		Tổn thương lạnh tính	Tổn thương ác tính	
T. Nanimoto (Nhật) và cộng sự (1997) [7]	59	2,5	1,04	P< 0,1
T. Kim (Nhật) và cộng sự (1999) [5]	79	2,49 ± 1,39	1,01 ± 0,38	0,024
Bachir Taouli (Pháp) và cộng sự (2002) [9]	52	2,45 ± 0,96	1,08 ± 0,50	P<0,01
Sofia Gourtsoyanni (Hy Lạp) và cộng sự (2007-2008) [2]	38	2,55	1,04	P<0,0001
Chúng tôi (2009)	182	2,2 ± 0,552	1,06 ± 0,241	P<0,0001

Nhận xét sơ bộ tất cả những nghiên cứu này đều ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm lạnh – ác với các giá trị p lớn – nhỏ khác nhau, đây là điểm tương đồng lớn nhất của đề tài so với các tác giả khác trên thế giới dù các thông số kĩ thuật và cỡ mẫu là khác nhau.

Trong các nghiên cứu kể trên, đáng lưu ý nhất là công trình của tác giả Bachir Taouli [9] và cộng sự (Pháp) khi đã mạnh dạn đưa nhóm tổn thương khu trú thuộc nhóm gan lạnh tính nhưng có thành phần mô đặc khá nhiều để vào lô nghiên cứu, cụ thể ở đây tác giả đưa thêm vào khảo sát tổn thương tăng sản khu trú dạng nốt và u tuyến, dù vậy kết quả nghiên cứu vẫn cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tổn thương lạnh và ác trên gan.

Việc đưa thêm 2 nhóm tổn thương gan lạnh tính này vào nghiên cứu cũng là mục tiêu chúng tôi mong muốn hướng đến nhưng do điều kiện hạn chế về số mẫu và các chẩn đoán hình ảnh học hiện tại vẫn chưa tương đồng với kết quả sinh thiết nên chúng tôi chưa thể đưa vào lô nghiên cứu trong đề tài này.

Chúng tôi dùng phương pháp tính diện tích dưới đường cong ROC để xác định giá trị ngưỡng của hệ số khuếch tán biểu kiến có ý nghĩa nhằm phân biệt giữa nhóm tổn thương gan lạnh tính và ác tính.

Giá trị ngưỡng là $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$ với độ nhạy là 94,59 % và độ chuyên là 95,37%.

Chúng tôi so sánh kết quả này với một số nghiên cứu trên thế giới có liên quan hoặc có điểm tương đồng với đề tài

Bảng 5. Bảng so sánh độ nhạy và độ chuyên của các ngưỡng giá trị ADC phân biệt lạnh – ác giữa các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Ngưỡng ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$)	Độ nhạy	Độ chuyên
T. Kim (Nhật) và CS (1999) [5]	1,6	98	80
B.Taouli (Pháp) và CS (2002) [9]	1,5	84	89
M. Bruegel (Đức) và CS (2008) [1]	1,63		
T. Parikh (Mỹ) và CS (2008) [8]	1,6	74,2	77,3
Chúng tôi (2009)	1,47	94,59	95,37

Nhận xét sơ bộ kết quả nghiên cứu của chúng tôi về giá trị ngưỡng ADC để phân biệt tính chất hướng lạnh – ác của tổn thương khu trú trong gan tuy hơi thấp hơn nhưng vẫn còn khá tương đồng so với các tác giả khác trên thế giới, trong đó giá trị độ nhạy và độ chuyên của chúng tôi cao hơn hẳn và sự khác biệt này ngoài yếu tố các thông số kĩ thuật còn có thể giải thích được do sự khác nhau về cỡ mẫu.

Đây thật sự là kết quả có ý nghĩa lớn nhất của đề tài, vì như chúng ta đã biết kết quả cần thu thập là hệ số khuếch tán biểu kiến ADC, là một thông số cho biết được mức độ chuyển động nhiệt vi thể của một cấu trúc hay cơ quan được khảo sát, nhưng ADC này phụ thuộc rất nhiều yếu tố và các thông số kĩ thuật khác như nhiệt độ phòng, thang từ hệ số nhạy cảm khuếch tán b, góc lật, TE, TR, các hướng mã hóa, các ảnh giả do chuyển động... So sánh đề tài chúng tôi với các nghiên cứu khác trên thế giới trong 10 – 15 năm trở lại đây, dù các nghiên cứu sử dụng cỡ mẫu khác nhau và nhất là các thông số kĩ thuật cài đặt giữa các máy luôn khác nhau, chúng tôi vẫn có thể rút ra được giá trị ngưỡng để giúp hướng đến phân biệt tính chất lạnh hay ác tính, điều này cho thấy giá trị của các chuỗi xung khuếch tán trong việc góp phần xác định bản chất của một tổn thương khu trú trong gan.

KẾT LUẬN

Cộng hưởng từ với các kĩ thuật của chuỗi xung khuếch tán có thể giúp phân biệt một tổn thương khu trú tại gan có đặc tính hướng lạnh hay ác. Giá trị ngưỡng của ADC để phân biệt tổn thương lạnh và ác là $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{giây}$ với độ nhạy 94,6% và độ chuyên 95,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bruegel Melanie, Holzapfel Konstantin (2008). "Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique". *European Radiology*. 18(3): 477-485.
2. Gourtsoyanni Sofia, Papanikolaou (2008). "Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions". *European Radiology*. 18(3): 486-492.
3. Ichikawa Tomoaki, Haradome Hiroki (1999). "Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echo planar sequence: detection and characterization of hepatic lesions". *American Journal of Roentgenology*.

170(2): 397-402.

4. Ichiro Yamada, Winn Aung (1999). "Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: Evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR Imaging". *Radiology*. 210: 617-623.

5. Kim Tonsok, Murakami Takamichi (1999). "Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR Imaging for liver disease". *American Journal of Roentgenology*. 173: 393-398.

6. Muller MF., Prasad P. (1994). "Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system". *Radiology*. 190: 475-483.

7. Namimoto Tomohiro, Yamashita Yasuyuki (1997).

"Focal liver masses: Characterization with diffusion-weighted echo-planar MR Imaging ". *Radiology*. 204: 739-744.

8. Parikh Tejas, Drew J. Stephen (2008). "Focal liver detection and characterization with diffusion weighted MR Imaging: Comparison with standard breath-hold T2-weighted Imaging". *Radiology*. 246: 812-822.

9. Taouli Bachir, Vilgrain Valérie (2003). "Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: Prospective study in 66 patients." *Radiology*. 226: 71-78.