

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

REZONANȚA MAGNETICĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ

Doctorand,

Nicolae Bolog

Conducător Științific,

Prof. Dr. Mircea Grigorescu

CUPRINS:

REZUMAT _____ 3

CV _____ 10

MEMORIU ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ _____ 11

CUVINTE CHEIE

Ficat, Rezonanță Magnetică, Agenți de contrast, Tehnică de diagnostic, Fibroza, Carcinom hepatocelular

REZUMAT

Această teză de doctorat cuprinde o parte generală în care se descrie rolul rezonanței magnetice în evaluarea cirozei hepatice incluzând diferitele tehnici de examinare RM și particularitățile fiecărei tehnici în parte, urmată de o parte de contribuții personale care conține 3 studii clinice.

Rezonanța magnetică este superioară celorlalte tehnici imagistice în diagnosticul afecțiunilor hepatice difuze și în diagnosticul leziunilor focale hepatice benigne sau maligne. Un avantaj major al rezonanței magnetice este reprezentat de capacitatea de caracterizare tisulară superioară celorlalte tehnici. Substanțele de contrast folosite în rezonanța magnetică diferă ca mecanism de acțiune de substanțele folosite în alte metode de diagnostic, acționând prin scurtarea timpilor de relaxare T1 și T2. Agenții de contrast RM se pot clasifica în funcție de distribuția tisulară și efectul asupra țesuturilor în agenți de contrast extracelulari și agenți de contrast tisulari specifici. Agenții de contrast extracelulari conțin chelați de gadolinium și se distribuie în spațiul intravascular și apoi în cel extracelular permițând caracterizarea leziunilor din punct de vedere al perfuziei vasculare. Agenții de contrast tisulari specifici sunt de 2 tipuri: reticuloendoteliali specifici și hepatobiliari. Cei din prima categorie conțin microparticule de oxizi de fier (SPIO= *superparamagnetic iron oxides*). Aceste particule sunt fagocitate de celulele sistemului reticuloendotelial (celule Kupffer) și determină scăderea semnalului T2 în organele în care există acest tip de celule (splină, ficat, maduva osoasă). Principala indicație a utilizării SPIO este reprezentată de diagnosticul diferențial al leziunilor benigne de cele maligne hepatice. Hepatocarcinomul, fiind o leziune malignă, nu conține celule Kupffer funcționale și, prin urmare nu va capta SPIO. Agenții de contrast hepatobiliari specifici sunt agenți de contrast care sunt captați de hepatocitele normale. După administrarea substanței de contrast, parenchimul hepatic la fel ca și unele leziuni focale hepatice benigne – adenomul, hiperplazia focală nodulară - care conțin hepatocite, să apară hipersemnal T1. Leziunile focale maligne care nu conțin hepatocite normale prin definiție – metastazele, hepatocarcinomul, colangiocarcinomul – nu captează acest tip de agenți de contrast și apar hiposemnal în secvențele T1.

Modificările histopatologice caracteristice cirozei hepatice pot fi identificate și evaluate prin examinarea de rezonanță magnetică. Atât modificările macroscopice (modificările volumetrice ale diferitelor segmente și lobi, modificările patologice ale sistemului venos port, afectarea sistemului biliar) cât și modificările histologice (fibroza, funcționalitatea celulelor Kupffer, conținutul de țesut adipos, prezența cuprului și a fierului) pot fi analizate RM. Diagnosticul actual al fibrozei hepatice se bazează pe biopsia hepatică. Însă metoda este invazivă, este scumpă și poate subestima gradul de fibroza datorită erorilor de eșantionaj. RM poate fi folosită la evaluarea fibrozei hepatice pe baza măsurării fluxului sangvin hepatic, pe baza captării inomogene a parenchimului hepatic sau utilizând agenți reticuloendoteliali specifici (SPIO). Modificările morfologice macroscopice care apar ca o consecință a fibrozei hepatice într-un ficat cirotic sunt ușor de recunoscut în imaginile RM. Aceste evaluări se bazează pe hipertrofiile sau hipotrofiile segmentare sau lobare care apar în urma procesului de fibroză.

O parte din complicațiile care apar în ciroză sunt cele legate de instalarea hipertensiunii portale (HTP). Ultrasonografia, computer tomografia și rezonanța magnetică sunt capabile să detecteze o parte din consecințele HTP (circulația colaterală, ascita) înainte de apariția manifestărilor clinice. Rezonanța magnetică poate diagnostica cu acuratețe venele dilatate paraombilicale și ale peretelui abdominal, varicele gastrice și esofagiene, șunturile splenorenale sau transformarea cavernomatoasă a venei porte.

Hepatocarcinomul reprezintă, între tumorile maligne, a 3-a cauză de mortalitate în lume după cancerul de plămân și cancerul de stomac iar aproximativ 80% din hepatocarcinoame apar în ciroza hepatică. Diagnosticul de certitudine al acestei tumori nu mai necesită biopsie iar în cele mai multe cazuri tratamentul se instituie doar pe baza diagnosticului imagistic. Definiția "clasică" a hepatocarcinomului este de nodul hipercaptant arterial comparativ cu parenchimul și hipocaptant (*wash-out*) în faza porto-venoasă sau tardivă. Examinarea RM cu SPIO aduce noi informații și poate diagnostica nodulii de HCC hipovasculari (care nu captează SPIO). De asemenea poate exclude leziunile care nu sunt maligne dar sunt hipervascularizate arterial (care captează SPIO).

Capitolul de contribuții personale cuprinde 3 studii care au fost realizate pe parcursul a 4 ani și care au fost concepute pentru a acoperi aspecte diferite ale acestei afecțiuni: diagnosticul cirozei, diagnosticul hepatocarcinomului pe ficatul cirotic și evaluarea prin rezonanță magnetică a eficacității tratamentului hepatocarcinomului din ciroza hepatică.

În primul studiu, "Rezonanța magnetică în diagnosticul cirozei hepatice: comparație între raportul lob caudat/lob drept, incizura hepatică posterioară și expansiunea fosei colecistului", s-a realizat analiza și compararea valorii diagnostice a acestor semne în diagnosticul cirozei pe baza examinărilor de rezonanță magnetică. *Material și metode:* Au fost incluși în studiu 95 de pacienți cu ciroză hepatică și 57 de subiecți fără ciroză hepatică. Toate examinările RM s-au realizat folosind un aparat de 1,0 T (*Gyroskan Intera, Philips Medical Systems, Netherlands*) utilizând același protocol de examinare. Doi radiologi au evaluat independent imaginile în două sesiuni diferite (sesiunea 1 pentru evaluarea incizurii hepatice posterioare - IHP iar sesiunea 2 pentru aprecierea prezenței sau absenței expansiunii fosei colecistului - EFC). Concordanța diagnostică între radiologi a fost calculată folosind testul *Cohen kappa*. LC/LD (diametrul lobului caudat / diametrul lobului drept) a fost calculat de un singur radiolog. Acuratețea diagnostică a LC/LD a fost calculată folosind curba *ROC*. *Rezultate:* Sensibilitatea, specificitatea, acuratețea și riscul relativ al fiecărui semn în diagnosticul cirozei hepatice au fost de 72%, 87%, 78% și 18,95 pentru raportul LC/LD; 67%, 87%, 75% și 14,74 pentru IHP și, respectiv, 49%, 91%, 65% și 10,18 pentru EFC. Nu a existat diferență statistic semnificativă pentru diagnosticul de ciroză între LC/LD și IHP ($p=0,382$). În schimb au existat diferențe statistic semnificative între LC/LD și EFC ($p=0,000$) și între IHP și EFC ($p=0,010$) în diagnosticul cirozei. De asemenea au existat diferențe statistic semnificative între LC/LD și EFC și între IHP și EFC la pacienții din clasa Child-Pugh A. *Concluzii:* Raportul lob caudat / lob drept este un criteriu cantitativ cu performanță diagnostică mare în ciroza hepatică. Valoarea crescută a acestui raport în cazul cirozei hepatice este consecința hipertrofiei lobului caudat și hipotrofiei lobului drept. În ciuda acurateței diagnostice mari (78%), raportul lob caudat/lob drept este rar utilizat în practica clinică datorită faptului că necesită o serie de măsurători care cresc semnificativ timpul de interpretare al imaginilor. Incizura hepatică posterioară apare ca urmare a acelorași modificări lobare (hipertrofia lobului caudat și hipotrofia lobului drept). Spre deosebire de raportul LC/LD, IHP este un semn calitativ. Acuratețea diagnostică este similară cu cea a raportului lob caudat / lob drept (75%). Expansiunea fosei colecistului este un alt semn calitativ care apare ca urmare a atrofiei segmentului medial al lobului stâng. Acuratețea diagnostică a acestui semn este semnificativ statistic inferioară celorlalte două semne. Există diferențe statistice semnificative între LC/LD și IHP pe de o parte și EFC pe de altă parte în clasa de ciroză Child A. Această diferență poate fi urmarea faptului că în cirozele mai puțin avansate hipertrofia lobului caudat împreună cu atrofia lobului drept sunt modificările morfologice principale iar modificările segmentare ale lobului stâng apar în cirozele avansate.

Scopul celui de-al doilea studiu, *“Diagnosticul hepatocarcinomului (HCC) în ficatul cirotic: rezonanța magnetică în dublu-contrast”*, a fost de a compara intraindividual performanțele diagnostice ale RM în dublu-contrast și RM în mono-contrast în ceea ce privește caracterizarea hepatocarcinomului. În al doilea rând s-a evaluat performanța celor 3 tehnici imagistice, RM în mono-contrast cu gadolinium și cu SPIO și RM în dublu-contrast în detectarea leziunilor focale hepatice și în diferențierea lor din punct de vedere al benignității și al malignității. *Material și metode:* Au fost incluși în studiu 89 de pacienți la care rezultatele RM în mono- și în dublu-contrast au fost comparate cu histopatologia sau urmărirea imagistică cel puțin 2 ani ca standarde de referință. Dintre aceștia, 47 au fost bărbați (interval vârstă 18-84 ani; medie 54 ani) și 42 femei (interval vârstă 26-79 ani; medie 50 ani). Ciroza hepatică a fost prezentă la 31 de pacienți. Toate examinările au fost făcute cu un aparat de 1,5 T (*Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WIS, USA*), urmând același protocol RM. Curbele binomiale ROC au fost obținute pentru fiecare tehnică RM și pentru fiecare radiolog (4 radiologi). Aria Az a curbelor ROC a fost utilizată pentru a determina performanța diagnostică a fiecărei tehnici și a fiecărui radiolog. Diferențele dintre tehnica gadolinium, tehnica SPIO și tehnica dublu-contrast au fost analizate utilizând testul Wilcoxon. Corelația între radiologi a fost evaluată prin testul Cohen kappa. *Rezultate:* Au fost analizate 128 de leziuni focale hepatice. Diametrul mediu al leziunilor a fost de 16 mm (interval 4-128 mm). Dintre acestea, 36 au fost hepatocarcinoame reprezentând 28% din leziuni. Au fost 20 de HCC cu diametrul mai mare de 20 mm, 14 cu diametrul între 11 și 20 mm și 2 mai mici de 10 mm. Au fost diagnosticați 3 noduli displastici, cu dimensiuni mai mici de 10 mm. Au existat 28 de metastaze (22% din totalul leziunilor). Aceste metastaze au fost: 23 secundare cancerului de colon, 2 cancerului pancreatic, 2 cancerului de sân (7%) și 1 ca urmare a unei tumori neuroendocrine. Zece metastaze au avut diametrul mai mare de 20 mm, 11 au avut diametrul cuprins între 11 și 20 mm iar 7 au fost mai mici de 10 mm. Hemangioamele au fost în număr de 22. Șapte au avut diametrul peste 21 mm, 11 între 10-20 mm iar 4 au fost mai mici de 10 mm. Dintre cele 20 de chisturi hepatice, 3 au fost mai mari de 21 mm, 8 au avut diametrul maxim cuprins între 11-20 mm iar 9 au fost mai mici de 10 mm. Au existat 14 hiperplazii focale nodulare cu dimensiuni mai mari de 21 mm și doar una mai mică de 10 mm. Dintre cele 4 adenoame din studiu, 3 au fost mai mari de 21 mm iar unul a fost cuprins între 11-20 mm. În total, au existat 57 de leziuni mai mari de 21 mm, 46 între 11-20 mm și 25 sub 10 mm. Nu a existat o diferență statistic semnificativă între cele 3 tehnici RM (dublu-contrast, SPIO și gadolinium) în ceea ce privește detectarea hepatocarcinomului

sau a celorlalte leziuni hepatice ($P>0,11$). Sensibilitatea și specificitatea medie a celor 3 tehnici RM în detectarea leziunilor a fost de 99,2% (95% CI: 0,97, 1,0) și, respectiv, 92,6% (95% CI: 0,90, 0,97). Nu au existat diferențe statistic semnificative între cele 3 tehnici RM la nici unul dintre radiologi cu privire la confidența în detectarea leziunilor (Az pentru tehnica gadolinium 0,972, Az pentru tehnica SPIO 0,975 și Az pentru tehnica dublu-contrast 0,976). Confidența în stabilirea benignității sau malignității a celor 128 de leziuni focale hepatice a fost semnificativ mai mare pentru tehnica dublu-contrast ($P<0,01$) și tehnica SPIO ($P<0,01$) comparativ cu tehnica gadolinium. Nu a existat o diferență statistic semnificativă între tehnica dublu-contrast și tehnica SPIO ($P>0,05$). Acuratețea diagnostică a HCC a fost statistic semnificativ mai mare prin tehnica dublu-contrast comparativ cu tehnicile mono-contrast cu SPIO sau gadolinium ($P<0,02$). Confidența în diagnosticul final de HCC și metastaze a fost statistic semnificativ mai mare utilizând tehnica dublu-contrast comparativ cu tehnica gadolinium ($P<0,01$) sau SPIO ($P<0,02$).

Concluzii: Detectarea leziunilor focale hepatice este similară ca și performanță, fie utilizând tehnica mono-contrast (SPIO sau gadolinium) fie pe cea în dublu-contrast (SPIO și gadolinium). Tehnica în dublu-contrast este superioară ca performanță diagnostică celei în mono-contrast în diferențierea leziunilor focale benigne de cele maligne. Tehnica în dublu-contrast este de asemenea superioară celorlalte două tehnici în mono-contrast în diagnosticul hepatocarcinomului. În plus, confidența în diagnosticul HCC este crescută atunci când se folosește tehnica RM în dublu-contrast. În cazul pacienților cu suspiciune de metastaze hepatice sau hepatocarcinom (pacienți cu tumori maligne cunoscute sau pacienți cirofici) tehnica RM în dublu-contrast este de preferat celorlalte tehnici în vederea unei detecții și caracterizări de acuratețe crescută a leziunilor.

Ipoteza celui de-al treilea studiu "Rolul rezonanței magnetice în dublu-contrast în evaluarea hepatocarcinomului în ficatul cirotic după chemoembolizarea transarterială (TACE)" s-a bazat pe faptul că tehnica dublului-contrast ar îmbunătăți detectarea țesutului tumoral restant după TACE. Studiul a constatat în analiza retrospectivă de către 2 observatori a imaginilor RM obținute la un lot de pacienți tratați prin TACE. Principalul obiectiv al acestui studiu a fost acela de a evalua acuratețea examenului RM în dublu-contrast efectuat la o lună după TACE în scopul evaluării răspunsului post-terapeutic a nodulilor de HCC în ficatul cirotic. *Material și metode:* Un lot de 22 pacienți (16 bărbați, 6 femei, vârsta medie 57,8 ani, limite de vârstă 24-74 ani) au fost incluși în studiu. Dintre aceștia, 14 pacienți au beneficiat de o sesiune de chemoembolizare transarterială, șapte pacienți au efectuat două sesiuni și un pacient a efectuat 4 sesiuni de chemoembolizare.

Toți pacienții incluși aveau ciroză hepatică diagnosticată prin puncție-biopsie, de diverse etiologii: virală C la 9 pacienți, virală B la 5 pacienți, etilică la 6 pacienți și de etiologie mixtă la 2 pacienți. Examenul RM cu dublu-contrast a fost efectuat între 27 și 30 zile (în medie 28 zile) după fiecare sesiune de TACE segmentară sau lobară în cazul a 18 pacienți (14 pacienți cu un nodul, un pacient cu 3 noduli, și 3 pacienți cu 2 noduli). Toate imaginile RM au fost obținute pe un aparat de 1.5 T (*Signa EchoSpeed or Excite HD, GE Healthcare, Waukesha*). Indicația de chemoembolizare transarterială a fost stabilită pe criterii clinice și imagistice, TACE fiind efectuată la pacienții care depășiseră momentul tratamentului chirurgical sau la pacienți în așteptarea transplantului hepatic ca “procedură punte”. Chemoembolizarea transarterială a fost efectuată cu ajutorul unui aparat de angiografie digitală (*Integris 5000; Philips, Eindhoven, Netherlands*). Doi radiologi cu experiență în imagistica gastro-intestinală (investigatorul 1 cu 10 ani de experiență și investigatorul 2 cu 5 ani de experiență) au analizat separat toate imaginile. Ambii investigatori au interpretat imaginile fără a cunoaște statusul clinico-biologic al pacientului dar au fost informați în legătură cu localizarea nodulilor tratați (prin specificarea segmentului hepatic corespunzător clasificării Couinaud). Ambii investigatori au realizat o evaluare finală cu privire la prezența sau absența țesutului tumoral restant pentru fiecare tehnică separat. Analiza descriptivă pentru evaluarea intensității semnalului și a modului de încărcare cu contrast pentru fiecare investigator a fost exprimată în valori absolute și relative. Analiza variabilității între observatori a fost efectuată prin calcularea coeficientului Cohen kappa, iar valorile kappa au fost testate pentru diferență semnificativă față de zero.

Rezultate: Pentru ambii observatori, tehnica dublului-contrast a avut o acuratețe mai mare comparativ cu examenul cu SPIO și cu gadolinium. Au existat diferențe statistice semnificative între tehnica dublu-contrast și tehnica SPIO (R1, $p=0,032$; R2, $p=0,009$) și între tehnica dublu-contrast și tehnica cu gadolinium (R1, $p=0,009$; R2, $p=0,003$) în ceea ce privește acuratețea în diagnosticul țesutului tumoral viabil. Nu a fost detectată diferență statistic semnificativă între examenul RM cu SPIO și cel cu gadolinium (R1, $p=0,454$; R2, $p=0,126$). Valorile corespunzătoare ariilor de sub curbe (A_z) sunt 0,81 pentru tehnica cu gadolinium, 0,92 pentru tehnica SPIO și 0,95 pentru tehnica dublului-contrast. Performanța diagnostică în detectarea țesutului tumoral restant pentru tehnica dublu-contrast a fost semnificativ mai mare decât cea corespunzătoare tehnicii cu gadolinium ($p=0,005$) și cea corespunzătoare tehnicii cu SPIO ($p=0,036$). Nu a fost detectată diferență statistic semnificativă în ceea ce privește performanța diagnostică între examenul RM cu gadolinium și cel cu SPIO ($p=0,28$).

Concluzii: Criteriul de diagnostic al tumorii restante sau al recidivei tumorale bazat exclusiv pe vascularizația țesutului tumoral este insuficient

în rezonanța magnetică. Necroza coagulativă de la nivelul nodulului tratat, fiind hipersemnal T1, nu permite detectarea unor mici noduli tumorali hipercaptanți la administrarea agenților de contrast nespecifici. Tehnica RM în dublu-contrast (administrarea secvențială de SPIO și gadolinium) reprezintă o modalitate adecvată de evaluare a răspunsului terapeutic în cazul HCC dezvoltat în ficatul cirotic după chemoembolizarea transarterială. Examenul RM în dublu-contrast îmbunătățește semnificativ detectarea țesutului tumoral viabil în nodulii de HCC tratați prin TACE comparativ cu examenul RM cu gadolinium și cu examenul RM cu SPIO.

Concluziile generale ale acestei teze de doctorat se referă la aspecte diferite legate de această tehnică imagistică de vârf atunci când e utilizată în evaluarea unui pacient cu ciroză hepatică. protocolul de examinare al unui ficat cirotic trebuie să cuprindă secvențe precontrast urmate de examinare dinamică cu contrast nespecific. În cazul unei suspiciuni clinice de hepatocarcinom, alegerea tipului de examinare trebuie să pornească de la conștientizarea faptului că descrierea “clasică” bazată exclusiv pe criterii vasculare este insuficientă. De aceea este recomandată utilizarea substanțelor de contrast celular specifice. Conform rezultatelor studiilor descrise pe parcursul tezei, rezonanța magnetică în dublu-contrast reprezintă examinarea de elecție și de primă intenție în evaluarea pacientului cirotic cu suspiciune clinică de hepatocarcinom. Această abordare poate duce la o scurtare a timpului necesar diagnosticului, la renunțarea la biopsie și la scăderea costurilor. De asemenea, în practica clinică, rezonanța magnetică este examinarea indicată în urmărirea eficacității tratamentului prin chemoembolizare a hepatocarcinomului. Utilizarea altor tehnici imagistice în acest scop nu fac altceva decât să întârzie un diagnostic corect și să crească cheltuielile legate de evaluarea post-terapeutică a pacientului.

	CURRICULUM VITAE, Nicolae Bolog
Data nașterii	01.11.1968
Profesie	Medic
Titlul academic	Master în științe medicale Cercetător științific gradul 3
Loc de muncă	Clinica de Diagnostic Phoenix Str. Calistrat Grozovici Nr. 1, București, Sector 2, 021105, România E-Mail: nbolog@cdphoenix.ro
Specializări	<ul style="list-style-type: none"> •Rezonanță Magnetică Abdominală, Spitalul Universitar Zurich, Elveția , Prof B. Marincek, PD D. Weishaupt •Rezonanță Magnetică Musculoscheletală, Spitalul Universitar Balgrist, Elveția, Prof J. Hodler
Educație	<ul style="list-style-type: none"> •Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Generală 1988-1994 •Fellowship Rezonanță Magnetică – Universitatea Leicester, Marea Britanie, 1998 •Fellowship Institutul de Radiologie “M Meixner”, Feldkirch, Austria, 2000 •Masterat în Biostatistica și Informatică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2003 •Fellowship Rezonanță Magnetică Hepatică și Abdominală, Spitalul Universitar Zurich, Elveția 2004-2006 •Fellowship Rezonanță Magnetică Musculoscheletală, Spitalul Universitar Balgrist, Zurich, Elvetia 2006 •Cercetător științific în Departamentul de Rezonanță Magnetică din Spitalul Universitar Zurich, Elvetia, 2004-2006
Publicații științifice	<p>Articole (33)</p> <p>Capitole de carte (10)</p> <p>Prezentări științifice (35)</p> <p>Lector la manifestari științifice (30)</p> <p>Organizator de cursuri (4)</p>
Recenzor	European Radiology Medical Monitor Science Revista Română de Reumatologie
Limbi străine	Engleză Germană

Memoriu de activitate științifică

Activitatea științifică și de cercetare desfășurată în cadrul Spitalului Clinic de Urgență din București, în cadrul Universității Zurich, în cadrul Spitalului Universitar Balgrist din Zurich și în cadrul Clinicii de Diagnostic Phoenix a avut ca rezultat un număr de 33 articole publicate și un număr de 10 capitole de carte ca prim autor sau co-autor. Dintre acestea amintesc:

Imagistica hepatică și abdominală:

- 1 articol în revista **Abdominal Imaging** ("Double-contrast MR imaging of HCC after TACE"). În momentul publicării, a fost primul studiu care a avut ca scop evaluarea eficacității tratamentului hepatocarcinomului prin chemoembolizare folosind tehnica de rezonanță magnetică în dublu-contrast.
- 1 articol ca și co-autor publicat în **Radiology** ("Focal liver lesions: detection and characterization at double-contrast liver MR imaging with ferucarbotran and gadobutrol versus single-contrast liver MR imaging"). Acest articol este unul din puținele studii în care s-a evaluat performanța diagnostică dar și confidența diagnostică a diverselor tehnici de rezonanță magnetică prin compararea acestora la aceeași pacienți.
- 2 capitole de carte în **Tratatul de Hepatologie** sub redacția Prof Dr Mircea Grigorescu.
- 1 capitol de carte în **Benign Anorectal Diseases**, 2007 sub redacția Prof Dr Albert Baert la editura Springer.
- 1 capitol de carte în **Encyclopedia of Diagnostic Imaging**, 2008 sub redacția Prof Dr Albert Baert la editura Springer.

Imagistica musculoscheletală:

- 1 articol în revista **European Radiology** ("Musculoskeletal MR imaging at 3.0T: current status and future perspectives"). În acest articol s-a făcut o comparație între aparatele de rezonanță magnetică de 1,5 T și de 3 T în ceea ce privește tehnica de obținere a imaginilor. Scopul acestui articol a fost de a trasa principiile de modificare a protocoalelor cu scopul de a obține cele mai eficiente rezultate din utilizarea aparatelor RM de 3 T.
- 1 articol în revista **Skeletal Radiology** ("MR imaging of the posterolateral corner of the knee")

Dintre prezentările științifice acceptate și prezentate la manifestări științifice internaționale amintesc:

- 2 prezentări ca prim-autor la Congresul Nord American de Radiologie (RSNA) în anii 2005 și 2007
- 1 prezentare ca prim-autor la Congresul Național Elvețian de Radiologie în anul 2005
- 1 prezentare ca prim-autor la Congresul European de Radiologie Gastroenterologică (ESGAR) în anul 2006
- 1 prezentare la Săptămâna Europeană de Gastroenterologie în anul 2006

Alte activități științifice (recenzie articole științifice, membru in colective redactionale, organizări cursuri de specialitate) efectuate până în prezent cuprind:

- recenzor pentru revista European Radiology
- recenzor pentru Monitor Medical Science
- recenzor pentru Revista Română de Reumatologie
- organizarea Cursului de Imagistică Abdominală în anul 2004 în colaborare cu Institutul de Imagistică al Spitalului Universitar Zurich
- organizarea Cursului de Imagistică Musculoschelatală în anul 2009 în colaborare cu Spitalul Universitar de Ortopedie Balgrist Zurich

În perioada 2002-2004 am avut funcția de coordonator al colectivului de cercetare al Spitalului Clinic de Urgență Floreasca, colectiv format din 89 de cercetători științifici.

În perioada desfășurată în cadrul Spitalului Clinic de Urgență Floreasca și Clinica de Diagnostic Phoenix am introdus o serie de examinări și intervenții minim invazive în premieră pentru România:

- examinările hepatice de rezonanță magnetică în dublu-contrast
- defecografia prin rezonanță magnetică
- artrografia prin rezonanță magnetică
- pelvimetria prin rezonanță magnetică
- examinarea whole-body prin rezonanță magnetică
- primele examinări cu agenți de contrast hepatobiliari specifici
- primele examinări de rezonanță magnetică cu Secretină pentru evaluarea funcțională a pancreasului
- primele infiltrații epidurale, transforaminale sub ghidaj computer tomografic pentru tratamentul durerilor cu origine la nivelul coloanei vertebrale
- primele vertebroplastii sug ghidaj computer tomografic pentru tratamentul fracturilor de corp vertebral pe fond de osteoporoză

Cluj-Napoca,
26.03.2010

Dr. Nicolae Bolog

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA**

Ph D Thesis

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF CIRRHOTIC LIVER

Doctorand,

Nicolae Bolog

Scientific coordinator,

Prof. Dr. Mircea Grigorescu

CONTENTS:

ABSTRACT_____ 15

CV_____ 21

SCIENTIFIC ACTIVITY_____ 22

KEYWORDS

Liver, Magnetic Resonance Imaging, Contrast Agents, Diagnostic Technique, Fibrosis, Carcinoma, Hepatocellular

ABSTRACT

This PhD Thesis includes two distinctive parts: a general part in which a general description of the role of MRI in the evaluation of cirrhosis including the technical aspects of MR examination of the liver is made; the second part of the Thesis includes 3 clinical studies with regard to MRI of the cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma.

At this moment MRI is superior to other imaging techniques in the evaluation of diffuse liver diseases and in the detection and characterization of focal liver lesions. The contrast agents used in MRI examinations determine the shortening of T1 and T2 relaxation time. They can be classified according to their distribution and cellular specificity in vascular contrast agents and cellular-specific contrast agents. The vascular contrast agents or non-specific contrast agents are based on gadolinium chelates. They distribute from the intravascular space into the interstitial tissue and enable the lesion evaluation based on the vascular perfusion. There are 2 different types of cellular-specific contrast agents: the reticuloendothelial-specific and the hepatobiliary contrast agents. The reticuloendothelial contrast agents contain nanoparticles of superparamagnetic iron oxides (SPIO) that are taken up by the Kupfer cells. After the administration of SPIO the signal intensity of the normal liver parenchyma is decreased on T2-weighted images. SPIO are used in the clinical practice in order to differentiate benign from malignant focal liver lesions. By definition the malignant tissues, including HCC, do not contain Kupffer cells and, therefore, they do not display SPIO uptake. The hepatobiliary contrast agents are highly specific contrast agents that are taken up by the hepatocytes and are equally excreted biliary and renal. These agents are "positive" T1-weighted agents. After the i.v. administration of the hepatobiliary contrast agents the liver parenchyma as well as the focal liver lesions that contain hepatocytes (e.g. hepatic adenoma, focal nodular hyperplasia) become hyperintense on T1-weighted images. Contrary, the malignant focal liver lesions with no normal hepatocytes are hypointense on T1-weighted images since they do not display contrast agent uptake.

The histopathological findings that characterized liver cirrhosis can be evaluated on MR images. There are different morphological changes of the liver lobes and segments as a result of the liver fibrosis. Moreover, by using MR imaging, we can assess fibrosis, the functionality of the Kupfer, and the presence of fat, iron, or copper within the liver parenchyma. Different morphological signs have been described on different imaging techniques (ultrasound, computer tomography, magnetic resonance imaging) including the transverse diameter of segment 4, caudate-to-right lobe ratio (C/RL), the right posterior notch (RPN), the right lobar atrophy, porta hepatis enlargement, and expanded gallbladder fossa (EGF). All these signs are the result of fibrosis accompanied by decreased blood flow within portal veins and hepatic arteries.

MR imaging is able to accurately detect the vascular changes that appear as a result of portal hypertension including the abdominal wall veins, the gastric and esophageal varices, and the spleno-renal shunts.

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents the third cause of mortality in the world after the lung and gastric cancer. More than 80% of HCCs develop in cirrhotic patients. The biopsy is not needed in all cases of HCCs since the final diagnosis of HCC can be made based on the imaging findings. The "classical" imaging finding of HCC consists of an early arterial enhancement (wash-in) followed by wash-out in the porto-venous or equilibrium phase. The MR imaging with cellular specific contrast agents increases the diagnosis accuracy. The hypovascular HCCs and the arterial hypervascular pseudolesions can be diagnosed based on the enhancement pattern after SPIO or hepatobiliary contrast agents administration.

The second part of the PhD Thesis includes 3 studies focused on different clinical aspects with regard to cirrhosis: the MRI diagnosis of cirrhosis, the MRI diagnostic performance of HCC, and the MRI assessment of treatment efficacy of HCC.

The *purpose* of the first study, "*Diagnosis performance of different MR Imaging signs of cirrhosis: the caudate to right lobe ratio, the posterior right hepatic notch, and the expanded gallbladder fossa*" was to evaluate the diagnosis performance of caudate-to-right lobe ratio (C/RL), the right posterior notch (RPN), and expanded gallbladder fossa (EGF) in diagnosing cirrhosis. *Material and methods*: Ninety-five cirrhotic (56 men, 39 women, age range 14-76; mean age 52.3) patients and 57 subjects (26 men, 31 women, age range 18-83; mean age 51) were included in our study. All MR examinations were performed using a 1.0-T MR system (Gyroscan Intera, Philips Medical Systems,

Netherlands) following the same protocol. Two radiologists (with 6 and 4 years of experience in abdominal MRI, respectively) independently assessed data sets in two different reading sessions (1, the evaluation of the presence or absence of RPN; and 2, the presence or absence of EGF). The C/RL was measured by one radiologist (6 years experience in abdominal MRI). Interobserver agreements between the readers were assessed using Cohen's kappa test. The diagnosis accuracy of the C/RL sign was calculated using the ROC curve. *Results:* The sensitivity, specificity, accuracy and the relative risk for diagnosing cirrhosis were 72%, 87%, 78% and 18.95 for C/RL; 67%, 87%, 75% and 14.74 for RPN, and 49%, 91%, 65% and 10.18 for EGF. There was no statistical significant difference between C/RL and RPN ($p=0,382$) for the diagnosis of cirrhosis (Fig 3). There were statistical significant differences between C/RL and EGF ($p=0,000$) and between RPN and EGF ($p=0,010$) for the diagnosis of cirrhosis. There was a statistical significance difference between C/RL and EGF and between RPN and EGF for Child A class of cirrhosis. *Conclusions:* In cirrhotic liver there is an atrophy of the right lobe concomitant with a hypertrophy of the caudate lobe due to alterations in portal blood flow and hepatic fibrosis (14). Regardless the compensated or uncompensated type of cirrhosis the caudate lobe is larger in these patients compared with the noncirrhotic patients. Despite its diagnostic accuracy, the method gained limited use in clinical practice for assessment of cirrhotic patients. The evaluation of the C/RL requires performing contrast-enhanced cross sectional imaging in order to identify the portal vein bifurcations. Moreover, several measurements are needed for obtaining this ratio. The right posterior hepatic notch and the expanded gallbladder fossa are two simple qualitative visual findings for cirrhosis. The caudate to right lobe ratio and the right posterior hepatic have similar performance regarding the diagnosis of cirrhosis. The expanded gall-bladder fossa is a sign with low sensitivity and high specificity and represents an important additional finding of cirrhosis.

The *purpose* of the second study, “*Double-contrast MRI for diagnosing HCC in cirrhotic liver*” was to compare the diagnostic performance of mono-contrast MRI with double-contrast MRI for diagnosing HCC. *Material and methods:* Eighty-nine patients with a total of 128 lesions were included in our study. The MR results were compared with histopathologic diagnosis and unchanged MR finding at least 2 years as standard of reference. Forty-seven were males (age range 18-84; mean age 54 years) and 42 women (age range 26-79; mean age 50 years). Cirrhosis was present in 31 patients. All MR examinations were performed by using a 1.5 T MR system (*Signa Excite HD, GE*

Healthcare, Milwaukee, WIS, USA). Binomial receiver characteristic curve (ROC) for the 3 MR imaging techniques (unenhanced and dynamic-enhanced with gadolinium, unenhanced and dynamic-enhanced with SPIO, and double-contrast MR technique) and each of the four readers were constructed. Differences between the MR techniques were assessed by using the Wilcoxon signed rank test. Interobserver agreement between the readers was assessed by using Cohen k statistics. *Results:* A total of 128 focal liver lesions were analyzed (mean diameter 16 mm): 36 HCCs, 28 metastases (23 from colorectal carcinoma, 2 from pancreatic carcinoma, 2 from breast cancer, and 1 from neuroendocrine tumor), 22 hemangiomas, 20 cysts, 15 focal nodular hyperplasia (FNH), 4 hepatic adenomas, and 3 dysplastic nodules. There was no statistical difference ($P>0,11$) between the 3 MR techniques in terms of lesion detection. The average sensitivity and specificity for lesion detection for all three techniques were 99.2% (95% CI: 0,97, 1,0) 92.6% (95% CI: 0,90, 0,97) respectively. In addition there were no significant differences in confidence in lesion detection between the MR techniques for any of the 4 readers ($Az = 0,972$ for gadolinium technique, $Az = 0,975$ for SPIO technique, and $Az = 0,976$ for double-contrast technique). Diagnostic confidence in the classification of all 128 lesions as benign or malignant was significantly higher with use of double-contrast ($P<0,01$) and SPIO technique ($P<0,01$) than with use of gadolinium technique ($P>0,05$). The diagnostic accuracy for HCC was significantly higher with use of double-contrast technique compared with mono-contrast techniques ($P<0,02$). The diagnostic confidence of HCC was significantly higher with use of double-contrast technique compared with gadolinium technique ($P<0,01$) and SPIO technique ($P<0,02$). *Conclusions:* The diagnostic performance of the double-contrast technique in differentiating benign from malignant lesions is higher than of the mono-contrast MR techniques. The diagnostic performance of the double-contrast technique in diagnosing HCC is higher than of the mono-contrast MR techniques. The double-contrast MR technique can be advantageous in cirrhotic patients with in order to identify HCC.

The *purpose* of the third study, “*Double-contrast MRI of HCC after transarterial chemoembolization (TACE)*” was to compare the diagnostic performance of mono-contrast MRI with double-contrast MRI for diagnosing HCC one month after TACE. Twenty-two patients with 30 HCC nodules treated by TACE underwent double-contrast MR imaging one month after treatment. MR images were obtained before and after the sequential administration of superparamagnetic iron oxide (SPIO) and gadopentetate dimeglumine contrast agent within the same imaging session. Fourteen patients had undergone one

TACE session, seven had undergone two, and one had undergone four chemoembolization sessions. All patients had biopsy-proved liver cirrhosis: posthepatitis C in 9 patients, posthepatitis B in 5 patients, alcohol induced cirrhosis in 6 patients, and mixed etiology in 2 patients. Double-contrast MR images were obtained 27 to 30 days (mean 28 days) after each session of segmental or lobar TACE in 18 patients (14 patients with one nodule, one patient with 3 nodules, and 3 patients with 2 nodules). In the three patients with one nodule who underwent two sessions of treatment the MR images were obtained 27 to 29 days after the second chemoembolization. In the patient with four nodules the MR images were obtained 30 days after the third TACE for one nodule and 29 days after lobar TACE for the remaining three nodules. All images were obtained using a 1.5-T scanner (Signa Echospeed or Excite HD, GE Healthcare, Waukesha). The decision of performing TACE was based on clinical and imaging criteria and TACE was performed in patients who were not suitable for surgical treatment or patients who were waiting for liver transplant. TACE was performed with a digital angiography unit (Integris 5000; Philips, Eindhoven, the Netherlands). Two experienced radiologists in abdominal imaging (reader 1 with 10 years of experience and reader 2 with 5 years of experience) separately assessed all imaging data. Both observers were blinded to clinical data but were informed about location of treated nodules (by giving the number of the corresponding Couinaud's liver segments). A final assessment was made by both readers regarding the residual tumor presence or absence. Descriptive results for assessment of signal intensity and enhancement pattern for each observer are reported in absolute and relative numbers. Interobserver agreement was assessed using Cohen's kappa, and kappa values were tested for significant difference than zero. *Results:* For both readers, double-contrast technique was more accurate than SPIO-enhanced and gadolinium-enhanced techniques. There was a significant difference between double-contrast and SPIO-enhanced technique (R1, $p=0.032$; R2, $p=0.009$) and between double-contrast and gadolinium-enhanced technique (R1, $p=0.009$; R2, $p=0.003$). No significant differences were found between gadolinium-enhanced and SPIO-enhanced technique (R1, $p=0.454$; R2, $p=0.126$). ROC curves for viable tumor detection are shown in Figure 5. Corresponding A_z values for gadolinium-enhanced technique were .81, for SPIO-enhanced technique .92, and for double contrast technique .95. Overall performance for double-contrast technique was significantly higher than gadolinium-enhanced ($p=0.005$) and SPIO-enhanced technique ($p=0.036$) regarding detection of viable tumor. No significant difference for the overall performance of viable tumor detection was found between gadolinium and SPIO-enhanced techniques ($p=0.28$). *Conclusions:* In conclusion, this

study shows that double-contrast MR technique (i.e. the sequential administration of SPIO and gadopentetate dimeglumine contrast agents) may be a useful strategy for the treatment response evaluation of HCC in cirrhotic liver after TACE. Double-contrast MR technique significantly improves the viable tumor detection in HCC's treated with TACE compared to gadolinium-enhanced and SPIO-enhanced techniques.

In conclusion, this Thesis refers to different aspects of the role of MRI in evaluation of cirrhotic patients. The MR protocol includes unenhanced and dynamic-contrast enhanced images. The "conventional" vascular assessment of HCC based on the vascular findings is insufficient. Therefore, the MR examination of the cirrhotic liver should include the use of cellular-specific contrast agents. According to the results of our studies, double-contrast MRI technique is the most accurate technique for diagnosing HCC. By using this technique there is an expected faster and accurate diagnosis. In most of the cases biopsy is no needed anymore and intermediary imaging tests might be excluded (e.g. ultrasonography, computer tomography). Moreover, double-contrast MR technique significantly improves the viable tumor detection in HCC's treated with TACE compared to gadolinium-enhanced and SPIO-enhanced techniques.

CURRICULUM VITAE, Nicolae Bolog

Birthdate	01.11.1968
Profession	MD
Titles	Master in Medical Sciences Scientific researcher grade 3
Workplace	Clinica de Diagnostic Phoenix 1 Calistrat Grozovici, Bucharest, Sector 2, 021105, Ro E-Mail: nbolog@cdphoenix.ro
Specialization	<ul style="list-style-type: none">•Abdominal MRI, University Hospital Zurich , Prof B. Marincek, PD D. Weishaupt•Musculoskeletal MRI, Universtiy Hospital Balgrist, Zurich, Prof J. Hodler
Education	<ul style="list-style-type: none">•University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 1988-1994•Fellowship Brain MRI – University of Leicester, Great Britain, 1998•Fellowship Institute of Radiology “M Meixner”, Feldkirch, Austria, 2000•Master in Biostatistics, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2003•Fellowship Abdominal MRI, University Hospital Zurich, 2004-2006•Fellowship Musculoskeletal MRI, University Hospital Balgrist, Zurich, 2006•Researcher in MRI Department, University Hospital Zurich, 2004-2006
Publications and scientific activity	Articles (33) Book chapters (10) Scientific presentations (35) Invited speaker (30) Course organizer (4)
Reviewer	European Radiology Medical Monitor Science Revista Română de Reumatologie
Foreign languages	English German

Scientific activity

The scientific and research activity has been made during a period of 10 years in Emergency Hospital Bucharest, University Hospital Zurich, University Hospital Balgrist, and Phoenix Diagnostic Clinic Bucharest. As a result of this activity 33 articles and 10 book chapters have been published, including:

Liver and abdominal imaging:

- One article in ***Abdominal Imaging*** (“Double-contrast MR imaging of HCC after TACE”). This study was the first published paper regarding the diagnostic performance of double-contrast MRI for evaluation of transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma.
- One article as co-author in ***Radiology*** (“Focal liver lesions: detection and characterization at double-contrast liver MR imaging with ferucarbotran and gadobutrol versus single-contrast liver MR imaging”).
- Two book chapters in ***Tratatul de Hepatologie***, editor Prof Dr Mircea Grigorescu, Editura Medicala Romana, 2003
- One book chapter in ***Benign Anorectal Diseases***, 2007, editor Prof Dr Albert Baert, Springer, 2007.
- One book chapter in ***Encyclopedia of Diagnostic Imaging***, editor Prof Dr Albert Baert, Springer, 2008.

Musculoskeletal imaging:

- One article in ***European Radiology*** (“Musculoskeletal MR imaging at 3.0T: current status and future perspectives”). In this review article there was a comparison between different MR sequences and parameters at 1.5 T and 3.0 T. The purpose of the article was to suggest the best MR protocols for imaging musculoskeletal pathology at 3.0 T
- One article in ***Skeletal Radiology*** (“MR imaging of the posterolateral corner of the knee”)

The most important scientific presentations were as follow:

- Two presentations regarding liver MRI as first-author at RSNA 2005 and 2007
- One presentation at the National Swiss Congress of Radiology in 2005
- One presentation at European Society of Gastrointestinal Radiology (ESGAR) in 2006
- One presentation at European Gastroenterology Week in 2006

Other scientific activities (reviewer, course and conferences director) include:

- reviewer for *European Radiology*
- reviewer for *Monitor Medical Science*
- reviewer for *Revista Română de Reumatologie*
- director Abdominal MRI Course, Bucharest 2004
- director Musculoskeletal MRI Course, Bucharest 2009

During 2002-2004 I worked as the head of the research activity of the Emergency Hospital Floreasca, Bucharest coordinating 89 researchers from different medical specialities.

During 2000 and 2010 I have introduced for the first time in Romania several types of investigations and imaging guided interventions such as:

- Double-contrast MRI of the liver
- MRI defecography
- MRI arthrography
- MRI pelvimetry
- Whole-body MRI
- The first liver MRI examinations with Gd-EOB-DTPA
- The first MRI pancreatic evaluation after Secretine administration
- Epidural and transforaminal CT-guided infiltrations
- CT-guided vertebroplasty for vertebral fracture due to osteoporosis

Cluj-Napoca,
26.03.2010

Dr. Nicolae Bolog