



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Ameliorarea protocoalelor de diagnostic al nodulilor de hepatocarcinom pe ficatul cirotic

Doctorand **Cosmin Caraiani**

Conducător științific

Prof. Dr. Radu Ion Badea

Cluj-Napoca 2015

CUPRINS

INTRODUCERE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1. DATE DE EPIDEMIOLOGIE ȘI EVOLUȚIE NATURALĂ A HEPATOCARCINOMULUI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.1. EPIDEMIOLOGIA ȘI FACTORII DE RISC AI HEPATOCARCINOMULUI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.2. EVOLUȚIA NATURALĂ A HEPATOCARCINOMULUI.	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2. IMAGISTICA ÎN DIAGNOSTICUL HEPATOCARCINOMULUI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1. ULTRASONOGRAFIA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.2. COMPUTER-TOMOGRAFIA.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.3. IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM)	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1. OBIECTIVELE CERCETĂRII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3. STUDIUL 1. ROLUL SECVENȚEI DE DIFUZIE (DWI) UTILIZATĂ ÎN IMAGISTICĂ PRIN REZONANȚA MAGNETICĂ A FICATULUI ÎN CLASIFICAREA LEZIUNILOR FOCALHEPATICHE CA BENIGNE SAU MALIGNE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.1. INTRODUCERE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.3. REZULTATE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.4. DISCUȚII.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.5. CONCLUZII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4. STUDIUL 2. ROLUL SECVENȚEI IRM DE DIFUZIE ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HCC DE LEZIUNI HEPATICE BENIGNE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.1. INTRODUCERE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.3. REZULTATE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.4. DISCUȚII.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.5. CONCLUZII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5. STUDIUL 3. UTILITATEA SECVENȚELOR IRM T2, DWI ȘI A COMPORTAMENTULUI NODULILOR DUPĂ INJECTAREA PRODUSULUI DE CONTRAST ÎN DIAGNOSTICUL HEPATOCARCINOMULUI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.1. INTRODUCERE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.3. REZULTATE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.4. DISCUȚII.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.5. CONCLUZII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
6. DISCUȚII GENERALE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
7. CONCLUZII GENERALE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

8. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEIERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

REFERINȚE..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică- hepatocarcinom- nodul displazic-nodul de regenerare- diagnostic- imagistică prin rezonanță magnetică- secvență de difuzie

Lucrarea este structurată în două părți, o parte generală în care se face trecerea în revistă a tehnicilor imagistice utilizate în diagnosticul hepatocarcinomului și o parte de contribuție personală în care sunt detaliate trei studii realizate, studii ce analizează contribuția imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul leziunilor focale hepatice în general și a hepatocarcinomului în special.

STADIUL GENERAL AL CUNOAȘTERII

Hepatocarcinomul este o tumoră malignă întâlnită frecvent, fiind al cincilea cancer ca și frecvență la nivel global, dar cu o incidență mai mare în anumite țări. Statisticile OMS realizate în ultimii ani relevă incidențe în creștere ale hepatocarcinomului la nivel global. Cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea hepatocarcinomului este ciroza hepatică, în particular cea de etiologie virală, dar și ciroza etanolică, cea din hemocromatoză sau ciroza biliară primitivă.

Ultrasonografia este prima tehnică imagistică ce a permis diagnosticul hepatocarcinomului. Avantajele pe care această tehnică imagistică le are, faptul că este o metodă ieftină, ușor de repetat, neiradiantă și ușor acceptată de pacient o fac să fie și în prezent metoda de screening a ficatului cirotic în vederea depistării nodulilor de hepatocarcinom.

Conform criteriilor AASLD screeningul ficatului cirotic pentru depistarea apariției unor eventuali noduli de hepatocarcinom se face la interval de timp de 6 luni prin ecografie. S-a renunțat la dozarea alfa-fetoproteinei, deoarece este o metodă cu sensibilitate slabă pentru diagnosticul precoce al hepatocarcinomului.

Dacă examinarea nu evidențiază noduli suspecti se repetă controlul la interval de timp de 6 luni, iar dacă depistează și dimensiunea nodulului este inferioară la 1cm se repetă

examinarea ecografică la interval de timp de 3 luni. Dacă nodulul descoperit are diametrul mai mare de 1cm pacientul va fi examinat cu o tehnică imagistică ce utilizează produsul de contrast administrat i.v. (ecografie cu produs de contrast, computer-tomografie sau imagistică prin rezonanță magnetică cu injectare de produs de contrast). Dacă nodulul prezintă captare exacerbată a contrastului în faza arterială urmată de wash-out portal sau tardiv este considerat hepatocarcinom, iar dacă modelul său de comportament vascular este echivoc pe două tehnici ce folosesc injectarea produsului de contrast se recurge la biopsierea nodulului.

Computer-tomografia este o tehnică ce permite evaluarea foarte bună atât a cavității toracice cât și a celei abdominale precum și a scheletului osos al acestora. Astfel ea este cea mai bună tehnică în aprecierea extensiei la distanță a nodulilor de hepatocarcinom. Limitele tehnicii constă în dificultatea de a face diagnosticul diferențial între leziuni focale hepatice hipovasculare și formațiuni chistice și, respectiv, în faptul că singurul criteriu ce poate fi folosit în diagnosticul nodulilor de hepatocarcinom este cel vascular.

IRM este considerată, așa cum numeroase studii și metaanalize o demonstrează, tehnica imagistică cu cea mai bună sensibilitate și specificitate în diagnosticul hepatocarcinomului. Sensibilitatea sa în depistarea nodulilor de HCC cu dimensiuni sub 2 cm este mult mai bună față de cea pe care o are computer-tomografia. Un studiu realizat de Burrell și colaboratorii demonstrează o sensibilitate de 84% a IRM în diagnosticarea nodulilor mici (sub 2cm), față de 47% sensibilitatea computer-tomografiei.

Avantajul IRM față de CT provine din faptul că mijloacele diagnostice ale metodei sunt multiple și nu rezidă exclusiv în aplicarea criteriului vascular (hipervascularizație arterială urmată de spălare în faza portală sau tardivă). Secvența T2, secvențele de difuzie și harta ADC precum și utilizarea produșilor de contrast hepatocitar-specifci oferă informații suplimentare, utile în diagnostic.

Din dorința de a nu exista o variabilitate foarte mare între interpretările examinărilor IRM sau CT și terapiile alese în cazul pacienților cu HCC s-au elaborat diferite sisteme de clasificare a nodulilor de HCC. În cursul lucrării este detaliat sistemul de clasificare LI-RADS și clasele BCLC. Limitele acestor sisteme sunt reprezentate de faptul că nu iau în considerare progresele tehnice apărute în ultimii ani în diagnosticul IRM a nodulilor de

hepatocarcinom (utilizarea secvenței de difuzie și a produsilor de contrast hepatocitar-specifici).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

STUDIUL I: Rolul secvenței de difuzie (DWI) utilizată în imagistică prin rezonanță magnetică a ficatului în clasificarea leziunilor focale hepatice ca benigne sau maligne.

Obiective: De a analiza rolul secvenței de difuzie din imagistică prin rezonanță magnetică (DWI) în diferențierea leziunilor focale hepatice ca și benigne sau maligne.

Metodă: Un număr de 80 de examinări prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) ale ficatului au fost analizate de către doi radiologi cu experiență în imagistică abdominală. Niciunul nu a cunoscut rezultatele celuilalt sau diagnosticul histologic final. Numărul total de leziuni focale hepatice incluse în studiu a fost de 99. Toate leziunile au avut fie un diagnostic histologic cunoscut, fie aspect imagistic tipic pentru un anumit diagnostic. Semnalul leziunilor focale hepatice incluse în studiu a fost apreciat calitativ pe secvența DWI la b-800, precum și pe harta coeficientului de difuzie aparentă (ADC). Valoarea ADC a fiecărei leziuni focale hepatice a fost măsurată și raportul ADC între valoarea ADC a leziunii și cea a parenchimului hepatic înconjurător a fost calculat.

Rezultate: Valoarea ADC medie pentru leziuni hepatice benigne a fost de 1.78×10^{-3} și, respectiv, 1.72×10^{-3} pentru cei doi examinatori. Valoarea medie a ADC pentru leziuni maligne a fost de 0.92×10^{-3} pentru primul cititor și, respectiv, 0.95×10^{-3} pentru cel de-al doilea cititor. Valoarea medie a raportului ADC pentru leziuni benigne a fost de 1.91 și, respectiv, 1.85. Valoarea medie a raportului ADC pentru leziuni maligne a fost 0.91 și, respectiv, 0.94. Utilizarea ca și limită a unei valori ADC mai mică decât 1.024×10^{-3} oferă o specificitate de 100% și o sensibilitate de 62.5% pentru diagnosticul de leziuni focale hepatice maligne. Valoarea ADC este un indicator ce este mai puțin predispus la variații

interobservator (corelare de 0.919→1). Analiza curbei ROC demonstrează că raportul ADC are cea mai bună valoare predictivă pentru a diferenția între leziuni focale hepatice benigne și maligne. Analiza intensității semnalului DWI la b-800 nu este semnificativă în diferențierea leziunilor focale hepatice în benigne și maligne.

Concluzie: Valoarea ADC și raportul dintre valoarea ADC a leziunii și cea a ficatului înconjurător sunt instrumente diagnostice utile în diagnosticul diferențial al leziunilor focale hepatice benigne și maligne. Metodele cantitative demonstrează o acuratețe diagnostic superioară raportat la metodele calitative.

Obiectivul primului studiu realizat a fost de a aprecia acuratețea secvenței de difuzie (DWI) în diferențierea benign/malign a leziunilor focale hepatice. DWI este o metodă de diagnostic nouă, relativ recent introdusă de rutină în patologia abdominală. Diagnosticul imagistic al leziunilor focale hepatice este de obicei posibil folosind criteriile clasice ce se referă la caracterul vascular al leziunilor. Pentru cazurile atipice, la care criteriile legate de comportamentul vascular nu sunt aplicabile, existența unei tehnici care să discrimineze leziunile benigne de cele maligne este un important pas înainte al diagnosticului.

Diferențierea leziunilor benigne de cele maligne este excelentă în cazul hemangioamelor, mai dificilă în cazul formațiunilor benigne solide (hiperplazii nodulare focale) între a căror comportament pe secvența de difuzie și cel al hepatocarcinoamelor există un overlap destul de semnificativ. Conform rezultatelor acestui studiu, dacă o leziune apare în hiposemnal pe harta ADC atunci ea este în mod cert malignă. Sensibilitatea pe care o are acest semn în diagnosticul leziunilor hepatice maligne este însă destul de redusă (în jur de 56%).

STUDIUL II: Rolul secvenței IRM de difuzie în diagnosticul diferențial al HCC de leziuni hepatice benigne.

Obiective: De a aprecia rolul secvenței de difuzie (DWI) utilizată de rutină în imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) a ficatului în diferențierea hepatocarcinomului (HCC) de leziuni focale hepatice benigne.

Metoda: Un număr de 56 examinări IRM ale ficatului au fost analizate retrospectiv de către doi radiologi experimentați, orbi fiecare la rezultatele celuilalt. Un număr total de 70 leziuni focale hepatice au fost analizate în total la cei 56 de pacienți menționați. Toate leziunile au avut fie un diagnostic histologic cunoscut, fie aspect imagistic tipic pentru un anumit diagnostic. Semnalul leziunilor focale hepatice incluse în studiu a fost apreciat calitativ pe secvența DWI la b-800, precum și pe harta coeficientului de difuzie aparentă (ADC). Valoarea ADC a fiecărei leziuni focale hepatice a fost măsurată și raportul ADC între valoarea ADC a leziunii și cea a parenchimului hepatic înconjurător a fost calculată.

Rezultate: Valoarea ADC medie pentru leziuni hepatice benigne a fost de 1.75×10^{-3} și, respectiv, 1.72×10^{-3} pentru cei doi examinatori. Valoarea medie a ADC pentru nodulii de hepatocarcinom a fost de 0.92×10^{-3} pentru primul cititor și, respectiv, 0.91×10^{-3} pentru cel de-al doilea cititor. Valoarea medie a raportului ADC pentru leziuni benigne a fost de 1.81 și, respectiv, 1.84. Valoarea medie a raportului ADC pentru nodulii de hepatocarcinom a fost 0.91 și, respectiv, 0.91. Valoarea ADC este un indicator ce este mai puțin predispus la variații interobservator (corelare de $0.919 \rightarrow 1$). Analiza curbei ROC demonstrează că raportul ADC are cea mai bună valoare predictivă pentru a diferenția între leziuni focale hepatice benigne și nodulii de hepatocarcinom. Analiza intensității semnalului DWI la b-800 nu este semnificativă în diferențierea leziunilor focale hepatice în benigne și maligne.

Concluzie: Valoarea ADC și raportul dintre valoarea ADC a leziunii și cea a ficatului înconjurător sunt instrumente diagnostice utile în diagnosticul diferențial al nodulilor de hepatocarcinom față de leziuni focale hepatice benigne. Metodele cantitative demonstrează o acuratețe diagnostică superioară raportat la metodele calitative.

Obiectivul celui de-al doilea studiu a fost de a aprecia acuratețea secvenței de difuzie (DWI) în a diferenția hepatocarcinomul de leziuni benigne. Principalele diagnostice diferențiale ale nodulilor de hepatocarcinom se fac cu așa-numiții noduli hepatocelulari benigni (noduli displazici sau noduli de regenerare). Nodulii displazici, spre deosebire de nodulii de

regenerare, pot să prezinte hipervascularizație arterială și este necesar și un alt criteriu, în afara spălării tardive, pentru a fi diferenția de hepatocarcinoame.

STUDIUL III: Utilitatea secvențelor IRM T2, DWI și a comportamentului nodulilor după injectarea produsului de contrast în diagnosticul hepatocarcinomului .

Obiective: Studiul de față își propune să analizeze sensibilitatea diferitelor semne din imagistică prin rezonanță magnetică (MRI) pentru diagnosticul hepatocarcinomului.

Material și metodă: 60 de noduli de hepatocarcinom au fost incluși în prezentul studiu. Toate leziunile au avut fie diagnostic histologic de hepatocarcinom, fie au fost considerate hepatocarcinoame la lectura în consens a imaginilor efectuată de doi radiologi cu experiență în imagistică abdominală. Nodulilor de hepatocarcinom le-a fost apreciat semnalul pe secvența în ponderație T2, semnalul pe secvența de difuzie (DWI) și pe harta coeficientului de difuzie aparentă (ADC), precum și comportamentul vascular în faza arterială și interstițială.

Rezultate: 77,6% dintre leziuni au prezentat criteriul vascular (hipervascularizație arterială însoțită de spălare în faza tardivă). Hipervascularizația arterială a fost prezentă la 86,7% din noduli. 75% din noduli au fost în hipersemnal pe secvența în ponderație T2. 68.3% din leziuni sunt în hiposemnal pe harta ADC. Dintre leziunile hipervascularizate arterial, dar fără spălare cele mai multe prezintă hipersemnal pe secvența în ponderație T2 sau hiposemnal ADC.

Concluzie: Procentul nodulilor de HCC ce respectă criteriul vascular este sub 80%. Hipersemnalul pe secvența T2 și hiposemnalul pe harta ADC sunt criterii cu sensibilitate destul de bună pentru diagnosticul de HCC și pot fi folosite ca și criterii auxiliare de diagnostic.

Obiectivul celui de-al treilea studiu a fost de a aprecia sensibilitatea și specificitatea semnelor IRM de HCC pe diferite secvențe. Criteriul vascular (hipervascularizația arterială a nodulilor urmată de spălare) nu este aplicabil în toate cazurile (conform anumitor studii mai puțin de jumătate din nodulii sub 3cm îndeplinesc aceste criterii). Pe de altă parte suprastadializarea hepatocarcinomului poate conduce la includerea pacientului în altă

clasa BCLC și să nu i se aplice cele mai potrivite terapii pentru boala lui. De aceea este necesară descoperirea unor criterii de diagnostic ce singure sau combinate cu prezența hipervascularizatiei arteriale să poată orienta spre diagnosticul de hepatocarcinom.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Dacă diagnosticul hepatocarcinomului de dimensiuni mari nu prezintă în general dificultăți, leziunile de dimensiuni mici sunt dificil de diagnosticat din cauza faptului că nu respectă criteriul vascular (hipervascularizație în faza arterială, urmată de spălare ulterioară în faza venoasă sau tardivă). Hepatocarcinoamele de dimensiuni mici pot să fie hipervascularare, dar fără wash-out, caz în care trebuie diferențiate de nodulii displazici de grad înalt ce pot la rândul lor să aibă un caracter hipervascular.

Analiza semnalului pe secvențele în ponderație T2 și respectiv pe secvențele de difuzie la valori mari ale constantei b sau ADC map vor aduce informații diagnostice suplimentare. Hipersemnalul discret pe secvența T2 și hiposemnalul pe ADC map pot orienta spre hepatocarcinom. Nodulii de regenerare pot la rândul lor să fie în hiposemnal pe ADC map, ei putând să fie însă diferențiați de hepatocarcinoame prin faptul că sunt izocaptanți raportat la parenchimul hepatic în toate fazele examinării.

Nodulii hipovasculari vor trebui investigați și prin ecografie cu produs de contrast. La examinarea IRM fereastra de timp în care nodulul este hipercaptant raportat la parenchimul hepatic este foarte scurtă și în momentul în care facem achiziția de imagini putem surprinde nodulul după spalare. Astfel nodulul va avea un fals caracter hipovascular. Ecografia cu produs de contrast fiind o metodă în care achiziția de imagini este continuă nu va întâmpina această dificultate tehnică. Dacă nodulul va fi hipovascular și ecografic atunci analiza semnalului pe secvența T2 sau pe secvențele de difuzie poate conduce la diagnostic.

În experiența noastră toți nodulii ce au fost hipercaptanți arterial și au avut fie hipersemnal pe secvența T2, fie hipersemnal pe secvența de difuzie la b-800, fie hiposemnal pe ADC map au fost noduli de hepatocarcinom. În literatură se consideră că nodulii displazici nu prezintă niciodată hipersemnal pe secvența T2.

Studiile noastre au demonstrat că o leziune aflată în hiposemnal față de parenchimul hepatic pe ADC map are în mod cert un caracter malign. Există în literatură un studiu ce demonstrează prezența câtorva hiperplazii nodulare focale în hiposemnal pe ADC map. Leziunile studiate de noi nu au avut acest caracter, cu rezerva că hiperplaziile nodulare focale luate în studiu au fost puține (n=4).

Dacă unui pacient cunoscut cu ciroză hepatică, care face ecografia de screening pentru hepatocarcinom i se descoperă un nodul, tehnica ce trebuie aleasă pentru explorarea ulterioară este mai degrabă IRM decât CT datorită mijloacelor multiple pe care le are IRM de a caracteriza o leziune focală hepatică (diagnosticul unei leziuni focale hepatice pe CT se bazează exclusiv pe caracterul acesteia după injectarea produsului de contrast). Tehnica aleasă trebuie să țină cont însă și de calitatea aparatelor avute la dispoziție și de experiența pe care radiologii o au cu cele două tehnici de examinare.



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

PH-D SCHOOL

SUMMARY OF THE PH-D THESIS

Improvement of the diagnostic protocols of HCC nodules on the cirrhotic liver

Doctoral Candidate **Cosmin Caraiani**

Scientific Coordinator

Prof. Dr. Radu Ion Badea

Cluj-Napoca 2015

CONTENTS

INTRODUCTION	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
CURRENT STATE OF THE ART_	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1. EPIDEMIOLOGY AND NATURAL HISTORY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.1. EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.2. NATURAL HISTORY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2. IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1. ULTRASOUND	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.2. COMPUTED TOMOGRAPHY	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.3. MAGNETIC RESONANCE IMAGING (IRM).....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PERSONAL CONTRIBUTION.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1. WORK HYPOTHESIS AND OBJECTIVES	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2. GENERAL METHODOLOGY OF RESEARCH	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3. STUDY 1. DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR THE CLASSIFICATION OF BENIGN VS. MALIGNANT FOCAL LIVER LESIONS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.1. INTRODUCTION.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.2. MATERIAL AND METHOD	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.3. RESULTS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.4. DISCUSSIONS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.5. CONCLUSIONS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4. STUDY 2. THE ROLE OF THE DIFFUSION SEQUENCE IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND BENIGN LIVER LESIONS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.1. INTRODUCTION.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.2. MATERIALS AND METHOD	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.3. RESULTS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.4. DISCUSSIONS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
4.5. CONCLUSIONS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5. STUDY 3. USEFULNESS OF THE IRM T2, DWI SEQUENCES AND THAT OF THE BEHAVIOR OF THE NODULES UPON INJECTION OF THE CONTRAST PRODUCT FOR THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.1. INTRODUCTION.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.2. MATERIALS AND METHOD.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.3. RESULTS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.4. DISCUSSIONS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.5. CONCLUSIONS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
6. GENERAL DISCUSSIONS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

7. GENERAL CONCLUSIONS ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

8. ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESISERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

REFERENCES ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Keywords: liver cirrhosis - hepatocellular carcinoma - dysplastic nodule - regenerative nodule – diagnosis - magnetic resonance imaging - diffusion sequence

The paper is structured in two parts, a general part which reviews the imaging techniques used in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and a personal contribution part in which three studies conducted are detailed, studies analysing the contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of focal liver lesions in general and hepatocellular carcinoma in particular.

ACTUAL STATE OF THE ART

Hepatocellular carcinoma is a common malignant tumour, being the fifth most common cancer worldwide, but with a higher incidence in certain countries. WHO's statistics produced in recent years reveal rising incidences of hepatocellular carcinoma worldwide. The most important risk factor for hepatocellular carcinoma development is cirrhosis, particularly virus-induced cirrhosis, but also alcohol-induced cirrhosis, hemochromatosis cirrhosis and primary biliary cirrhosis.

Ultrasonography is the first imaging technique enabling the diagnosis of hepatocellular carcinoma. The advantages that this imaging technique has, the fact that it is a cheap, easy to repeat, non-irradiating and easily accepted by the patient method makes it, today as well, the screening method for the cirrhotic liver to detect hepatocellular carcinoma nodules.

According to AASLD criteria, the screening of cirrhotic liver to detect the possible development of hepatocellular carcinoma nodules shall be made every 6 months by ultrasound. AFP dosage is no longer used because it is a low-sensitivity method for the early diagnosis of HCC.

If no suspicious nodules are revealed the exam is repeated 6 months later; if nodules are detected and their size is below 1 cm the ultrasound examination shall be repeated every 3 months. If the nodule discovered is larger than 1 cm in diameter the patient will be examined with an imaging technique that uses intravenous contrast medium (contrast-enhanced ultrasound, contrast-enhanced computed tomography or contrast-enhanced magnetic resonance imaging). If the nodule has high contrast medium uptake in the arterial phase followed by portal or late washout it is considered hepatocellular carcinoma; and if its vascular behaviour pattern is questionable in two contrast-enhanced techniques, nodule biopsy should be carried out.

Computed tomography is a technique that enables very good assessment of both the thoracic and abdominal cavity and the bones thereof. Therefore it is the best technique to assess the remote extension of hepatocellular carcinoma nodules. The limits of the technique consist of the difficulty to distinguish focal hypovascular liver lesions from cystic masses; and of the fact that the only criterion that can be used in the diagnosis of hepatocellular carcinoma nodules is the vascular criterion.

MRI is considered, as demonstrated by numerous studies and meta-analyses, the imaging technique with the best sensitivity and specificity in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Its sensitivity in detecting hepatocellular carcinoma nodules below 2 cm is much better than the one that computed tomography has. A study by Burrel et al. demonstrates a sensitivity of 84% of MRI in diagnosing small nodules (below 2cm) vs. 47% sensitivity of computed tomography.

The advantage of MRI over CT comes from the fact that the diagnostic means of the method are multiple and do not reside exclusively in the vascular criterion (hypervascularization in the arterial phase followed by washout in the portal or late phase). T2 sequence, diffusion-weighted sequences and ADC map and the use of hepatocyte-specific contrast media offer additional information useful in diagnosis.

With a view to avoid a great variability between the interpretations of MRI or CT examinations and the therapies chosen for the patients with HCC, different systems for classifying HCC nodules have been developed. Within the paper the LI-RADS classification system and BCLC classes are detailed. The limits of these systems are represented by the

fact that they do not take into account the technical progresses in recent years in the MRI diagnosis of hepatocellular carcinoma nodules (using the diffusion-weighted sequence and the hepatocyte-specific contrast products).

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1: Diffusion weighted magnetic resonance imaging for the classification of benign vs. malignant focal liver lesions.

Background and Purpose: To assess the role of diffusion weighted imaging sequence (DWI), routinely used in hepatic magnetic resonance imaging (MRI) for the differentiation of focal liver lesions (FLLs) as benign or malignant.

Methods: A number of 80 liver MRI examinations were retrospectively analyzed independently by two experienced radiologists, blinded to each other results. A total number of 99 FLLs assessed by liver MRI in 80 patients have been included in the present study. All lesions have been retrospectively analyzed by two experienced radiologists, independently from each other and who were not aware of the previous results given by using different imaging techniques. All included FLLs had a final histological diagnosis or the final diagnosis was based on consensus reading by two experienced radiologists and follow-up at 6 months. The signal of the included FLLs has been qualitatively appreciated on the b-800 sequences and on the apparent diffusion coefficient (ADC) map. The ADC value of each FLL has been measured and the ADC ratio between the ADC value of the assessed FLL and that of the surrounding liver parenchyma has been calculated.

Results: The mean ADC value for benign FLLs as assessed by the two independent readers was 1.78×10^{-3} and 1.72×10^{-3} , respectively. The mean ADC value for malignant FLLs was 0.92×10^{-3} for the first reader and 0.95×10^{-3} , for the second reader respectively. The mean ADC ratio for benign FLLs was 1.91 and 1.85, for the two readers, respectively. The ADC ratio for malignant FLLs was 0.91 and 0.94, respectively. Using an ADC value lower than

1.024×10^{-3} offers a specificity (Sp) of 100% and a sensitivity (Se) of 62.5% for the diagnosis of malignant FLLs. The ADC value is an indicator which is less prone to interobserver variability (correlation of 0.919→1). The ADC ratio has, as the analysis of the ROC curve shows, the best predictive value for differentiation between benign and malignant FLLs. Analysis of the signal intensity on the DWI b-800 image alone is of no significance in differentiating benign from malignant FLLs ($p>0.005$).

Conclusions: The ADC value and the ADC ratio assessed on liver DWI are useful diagnostic tools in the differential diagnosis of benign vs. malignant FLLs. Quantitative methods such as calculating the ADC value or ADC ratio have better diagnostic value than qualitative techniques. The objective of the first study was to assess the accuracy of the diffusion-weighted sequence (DWI) in the benign / malignant differentiation of focal hepatic lesions. DWI is a relatively new, recently introduced routine diagnostic method in abdominal pathology. The imaging diagnosis of focal liver lesions is usually possible using the classical criteria that refer to the vascular lesions. For atypical cases in which the criteria related to the vascular behaviour are not applicable, the existence of techniques to discriminate benign lesions from malignant lesions is an important progress in the diagnosis.

The differentiation of benign lesions from malignant ones is excellent in the case of haemangiomas, more difficult in the case of solid benign masses (focal nodular hyperplasias); between their behaviour on the diffusion-weighted sequence and the behaviour of hepatocellular carcinomas there is a rather significant overlap. According to the results of this study if a lesion has low-intensity signal on the ADC map then it is definitely malignant. The sensitivity that this sign has in the diagnosis of malignant liver lesions is however quite low (around 56%).

Study 2: The Role of the Diffusion Sequence in Magnetic Resonance Imaging in the Differential Diagnosis between Hepatocellular Carcinoma and Benign Liver Lesions

Background and Purpose: To assess the role of diffusion weighted imaging sequence (DWI), routinely used in hepatic magnetic resonance imaging (MRI) for the differentiation of hepatocellular carcinoma (HCC) from benign liver lesions.

Methods: A number of 56 liver MRI examinations were retrospectively analyzed independently by two experienced radiologists, blinded to each other results. A total number of 70 Focal Liver Lesions (FLLs) assessed by liver MRI in 56 patients have been included in the present study. All lesions have been retrospectively analyzed by two experienced radiologists, independently from each other and who were not aware of the previous results given by using different imaging techniques. All included FLLs had a final histological diagnosis or the final diagnosis was based on consensus reading by two experienced radiologists. The signal of the included FLLs has been qualitatively appreciated on the b-800 sequences and on the apparent diffusion coefficient (ADC) map. The ADC value of each FLL has been measured and the ADC ratio between the ADC value of the assessed FLL and that of the surrounding liver parenchyma has been calculated.

Results: The mean ADC value for benign FLLs as assessed by the two independent readers was 1.75×10^{-3} and 1.72×10^{-3} . The mean ADC value for HCC nodules was 0.92×10^{-3} for the first reader and 0.91×10^{-3} , for the second reader respectively. The mean ADC ratio for benign FLLs was 1.81 and 1.84, for the two readers, respectively. The ADC ratio for HCC nodules was 0.91 and 0.91, respectively. The ADC value is an indicator which is less prone to interobserver variability (correlation of 0.919→1). The ADC ratio has, as the analysis of the ROC curve shows, the best predictive value for differentiation between benign FLLs and HCC nodules. Analysis of the signal intensity on the DWI b-800 image alone is of no significance in differentiating benign FLLs from HCC nodules ($p > 0.005$).

Conclusions: The ADC value and the ADC ratio assessed on liver DWI are useful diagnostic tools in the differential diagnosis of benign FLLs vs HCC nodules. Quantitative methods such as calculating the ADC value or ADC ratio have better diagnostic value than qualitative techniques.

The objective of the second study was to assess the accuracy of the diffusion-weighted sequence (DWI) in differentiating hepatocellular carcinoma from benign lesions. The main differential diagnoses of HCC nodules are made with the so-called hepatocellular benign nodules (dysplastic nodules or regenerative nodules). Dysplastic nodules, unlike

regenerative nodules, can have arterial hypervascularization and a further criterion is necessary, other than late washout, to differentiate them from hepatocellular carcinomas.

Study 3: Usefulness of the IRM T2, DWI sequences and that of the behavior of the nodules upon injection of the contrast product for the diagnosis of hepatocellular carcinoma

Objectives: In the present study the analysis of the sensitivity of different signs obtained by the means of Magnetic Resonance Imaging (MRI) is considered to be used for the diagnosis of the hepatocellular carcinoma (HCC).

Material and method: 60 nodules of hepatocellular carcinoma were included in the present study. The lesions had histological diagnosis of hepatocellular carcinoma or they were considered hepatocellular carcinomas after a consensual reading made by two radiologists with experience in abdominal imaging. The hepatocellular carcinoma nodules were characterized through the following properties: the signal on the T2-weighted image, the signal on diffusion weighted imaging (DWI) and the apparent diffusion coefficient (ADC) obtained from the map. The vascular behavior in the arterial, portal and late, interstitial phase has been also considered.

Results: 77.6% of the lesions presented the vascular criterion (arterial hypervascularization accompanied by washing-out in the portal or the late phase). Arterial hypervascularization was present in 86.7% of the nodules. 75% of the nodules were hyperintense on the T2-weighted image. 68.3% of the lesions were hypointense on the ADC map. Most of the arterial hypervascularized lesions, with no washing-out, presented hyper-signal on the T2-weighted image or hypo-signal on the ADC map.

Conclusions: The percentage of HCC nodules that follow the vascular criterion is under 80%. The hyper-signal on the T2 sequence and the hypo-signal on the ADC map are criteria with a reasonably good sensitivity for the diagnostic of HCC and can be used as auxiliary criteria of diagnostic.

The objective of the third study was to assess the sensitivity and specificity of HCC MRI signs on different sequences. The vascular criterion (nodules' arterial hypervascularization

followed by washout) is not applicable in all cases (according to some studies less than half of nodules under 3 cm meet these criteria). On the other hand the over-staging of hepatocellular carcinoma may result in the patient being included in another BCLC class and not being applied the most appropriate therapies for his disease. It is therefore necessary to discover diagnostic criteria to suggest, alone or combined with the presence of arterial hypervascularization, the diagnosis of hepatocellular carcinoma.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

If the diagnosis of large hepatocellular carcinoma generally shows no difficulty, small lesions are difficult to diagnose because they do not meet the vascular criterion (hypervascularization in arterial phase followed by subsequent washout in venous or late phase). Small hepatocellular carcinomas can be hypervascular but without washout, in which case they must be distinguished from high-grade dysplastic nodules which may in turn have a hypervascular character.

Signal analysis on T2-weighted sequences and on the diffusion-weighted sequences at high values of constant b or ADC map will bring additional diagnostic information. The discrete high-intensity signal on T2-weighted sequence and the low-intensity signal on ADC map may suggest hepatocellular carcinoma. Regenerative nodules may in turn have low signal intensity on the ADC map, but they can be differentiated from hepatocellular carcinomas by the fact that they are isointense in relation to the liver parenchyma in all phases of the examination.

Hypovascular nodules will also have to be investigated by contrast-enhanced ultrasound. In the MRI examination the time window where the nodule shows high contrast uptake in relation to the liver parenchyma is very short and when image acquisition is performed the nodule after washout can be seen. Thus, the nodule will have false hypovascular character. Contrast-enhanced ultrasound is a method in which image acquisition is continuous so that this technical difficulty will not occur. If the nodule will be hypovascular in the ultrasound exam, then signal analysis on T2-weighted sequence or diffusion-weighted sequences can lead to diagnosis.

In our experience all nodules with hypervascularization in the arterial phase and high signal intensity on T2 sequence or high signal intensity on b-800 diffusion-weighted sequence or low signal intensity on the ADC map were hepatocellular carcinoma nodules. In literature it is considered that dysplastic nodules never have low signal intensity on T2 sequence.

Our studies have shown that a lesion with low signal intensity in relation to the hepatic parenchyma on the ADC map is definitely malignant. There is a study demonstrating the presence of some focal nodular hyperplasia with low signal intensity on the ADC map. The lesions studied by us did not have this character with the exception that focal nodular hyperplasias included in the study were low in number (n = 4).

If a patient undergoing screening ultrasound for liver cirrhosis is discovered a nodule, the technique to be chosen for further exploration is MRI rather than CT due to the multiple means that MRI has to characterize a focal liver lesion (diagnosis of a focal liver lesion on CT relies exclusively on its character after injection of contrast medium). However, the technique chosen must also take into account the quality of the equipment available and the experience that radiologists have with the two examination techniques.