

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Milan Mrklovský

2012

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
Radiologie

Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu pomocí magnetické rezonance s použitím hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA

Detection and characterization of hepatocellular liver lesions by using MRI with hepatospecific contrast agent Gd-EOB-DTPA

MUDr. Milan Mrklovský

Školitel: Prof. MUDr. Jan Žižka, Ph.D.

Hradec Králové, 16.1. 2012

Obhajoba dne:

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 16.1.2012

Poděkování:

Na tomto místě bych rád poděkoval Prof. MUDr. Janu Žižkovi, Ph.D. za jeho trpělivost, rady a inspiraci, nejen při vypracování této diplomové práce.

Dále bych rád poděkoval MUDr. Ludovítu Klzovi, Ph.D. za podporu během studia.

V neposlední řadě chci poděkovat RNDr. Evě Čermákové za pomoc při statistickém zpracování dat.

OBSAH

1. Použité zkratky	3
2. Úvod do problematiky	4
2.1. Anatomickohistologické poznámky k játrům	4
2.2. Cévní zásobení jater a jeho vliv na dynamické kontrastní vyšetření jater	5
2.3. Význam vyšetření magnetickou rezonancí pro zobrazování jaterních ložisek	6
2.4. Ložiskové léze jater hepatocytárního původu	7
2.4.1. Fokální nodulární hyperplazie	7
2.4.2. Jaterní adenom	8
2.4.3. Hepatocelulární karcinom	9
2.4.4. Fibrolamelární hepatocelulární karcinom	10
2.5. Kontrastní látky pro MR zobrazení jater	10
2.5.1. Vyšetření s nespecifickými extracelulárními MR kontrastními látkami	10
2.5.2. Hepatospecifické kontrastní látky	11
2.5.3. Význam hepatospecifické fáze vyšetření pro charakterizaci jaterních ložisek	13
3. Cíle disertační práce	15
3.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	15
3.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu.	15
4. Materiál a metodika	17
4.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	17
4.1.1. Soubor pacientů	17
4.1.2. Kontrastní látky	17
4.1.3. MR zobrazení	18
4.1.4. Vyhodnocení	19
4.1.5. Statistická analýza	20

4.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu	20
4.2.1. Soubor pacientů	20
4.2.2. MR zobrazení	20
4.2.3. Hodnocení vyšetření	21
4.2.3.1. Kvalitativní analýza	21
4.2.3.2. Kvantitativní analýza	22
4.2.4. Statistická analýza	23
5. Výsledky	25
5.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	25
5.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu	26
6. Diskuse	31
6.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	31
6.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu	35
7. Závěry	45
8. Použitá literatura	47
9. Přílohy	56

1. Použité zkratky

ATP	adenosintrifosfát
CT	počítačová tomografie
FNH	fokální nodulární hyperplazie
FRFSE	fast recovery fast spin echo
Gd-BOPTA	gadobenát dimeglumin
Gd-EOB-DTPA	kyselina gadolinium-ethoxybenzyl-diethylentriaminpentaoctová
GE	General Electric
IS post	intenzita signálu po podání kontrastní látky
IS pre	intenzita signálu při nativním zobrazení
Mn ²⁺ DPDP	mangafodipir trisodium
MR	magnetická rezonance
MRP2	multidrug resistance protein 2
NTCP	Na ⁺ /taurocholate cotransporting polypeptide
OATP	organic anion transport polypeptides
ROI	region of interest
SPGR	spoiled gradient recalled echo
VIBE	volume interpolated breath-hold examination
ZIS	změna intenzity signálu

2. Úvod do problematiky

2.1. Anatomickohistologické poznámky k játrům

Játra jsou největší parenchymatózní orgán v těle. Váží u dospělého muže obvykle mezi 1500-1800 gramy, u ženy mezi 1200-1500 gramy, tedy kolem 3% celkové hmotnosti (13). Uložena jsou intraperitoneálně, s těsnou vazbou na pravou polovinu bránice.

Základní komponentou jaterního parenchymu jsou jaterní buňky – hepatocyty. Jde o buňky polyedrického tvaru, rozměrů 20-30 μm . Na povrchu hepatocytů jsou mikrokly, na které jsou vázány četné enzymy. Mezi hepatocyty jsou žlučové kanálky, žlučové kapiláry, jejichž stěny jsou tvořeny jen buněčnými membránami sousedících hepatocytů. Jaterní buňky vytvářejí trámce, s těsným vztahem k cévám. Všude kolem cév je v játrech vazivo, které souvisí s povrchovým pouzdem (capsula Glissoni). Trámce hepatocytů a cévy jsou v játrech radiálně uspořádané do útvaru s názvem lobulus venae centralis. Jde o strukturu tvaru hranolu délky asi 2 mm, průměru kolem 1 mm. V centru tohoto lalůčku je vena centralis. Mezi trámci jaterních buněk jsou jaterní sinusoidy. Jsou to tenkostěnné žilní kapiláry se stěnou tvořenou jedinou vrstvou endotelových buněk s četnými fenestracemi. Vena centralis, probíhající v ose lalůčku, sbírá krev z radiálně uspořádaných sinusoid. Na lumenálním povrchu jaterních sinusoid se jednotlivě vyskytují jaterní makrofágy – Kupfferovy buňky (13). Mezi vnější plochou endotelových buněk jaterních sinusoid a mikrokly na povrchu hepatocytů uspořádaných v trámce je subendotelový, perisinusoidový, prostor (Disseho prostor). Do tohoto prostoru štěrbinami v endotelu proniká tekutina ze sinusoid a přichází tak do kontaktu s povrchem mikrokly jaterních buněk. V Disseho prostorech jsou jednotlivě přítomny zvláštní hvězdicovité Ytovy buňky, které hromadí lipidy a vitamin A. Pokračováním žlučových kapilár mezi jednotlivými hepatocyty jsou intralobulární žlučovody mezi řadami jaterních trámců. Ty směřují do periferie jaterních lalůčků, kde jsou jejich pokračováním Heringovy kanálky (13). Ty již mají vlastní stěnu tvořenou kubickými buňkami. Vedou žluč do interlobulárních žlučovodů, které jsou uloženy v portobiliárních prostorech. Portobiliární prostory se nacházejí na styku tří jaterních lalůčků. Jsou na řezu trojhranné, vyplněné vazivem a trojicí útvarů zvanou trias hepatica (Glissonova trias). Jaterní trias je tvořena větví arteria hepatica propria (arteria interlobularis), větví portální žíly (vena interlobularis) a interlobulárním žlučovodem. Z interlobulárních žlučovodů směřuje žluč do dalších, větších, větví a postupně až do porta hepatis, kde játra opouští ductus hepaticus dexter et sinister. Lalůček centrální žíly je základní morfologickou jednotkou jater. Za funkční jednotku jaterní

tkáně podle přívodu krve a tvorby žluče lze považovat portální lalůček (lobulus venae interlobularis), který představuje část jater zásobenou jednou interlobulární žilou (a tepnou), ze které je zároveň drénována žluč do jednoho interlobulárního žlučovodu. Má tvar nepravidelného ovoиду, v jehož středu prochází interlobulární žíla. V portobiliárním prostoru vysílají interlobulární žíly a tepny vysílají arteriae et venae circumlobulares (distribuční cévy), které obkružují jaterní lalůčky. Část portálního lalůčku s názvem primární acinus jaterní je základní funkční jednotkou jaterní tkáně. Jde o okrsek jater zásobený jednou cirkumlobulární žilou a arterií, která je napojena na sinusoidy dvou přiléhajících lalůček centrální žíly. Jaterní sinusoidy tedy přijímají žilní i arteriální krev. Na řezu má primární acinus tvar dvou trojúhelníků, jejichž základny se stýkají v místě průběhu cirkumlobulární žíly, s vrcholy v centrálních žilách obou přilehlých jaterních lalůček. Histologicky se primární acinus jater dělí na tři zóny (13). Zóna I - střed jaterního acinu, je nejbližší cirkumlobulární žíle a tepně, je nejlépe zásobená kyslíkem a živinami, hepatocyty v této zóně jsou nejodolnější na hypoxii a jako první v případě poškození jater regenerují. Zóna III je nejbližší k centrální žíle, zásobení kyslíkem a živinami je v ní nejhorší. Mezi zónami I a III je přechodná zóna II. Aktivita hepatocytů, jejich enzymů a metabolických funkcí, je různá podle umístění v těchto zónách.

2.2. Cévní zásobení jater a jeho vliv na dynamické kontrastní vyšetření jater

Cévní zásobení jater je dvojitý. Nutritivní zásobení s přívodem krve bohaté na kyslík je zajištěno cestou arteria hepatica a jejích větví. Podíl arteriální krve obvykle bývá mezi 25-30%. Funkční krevní zásobení, kterým se do jater dostává krev z nepárových orgánů břišní dutiny, představuje portální žíla. Krev přivedená do jater prostřednictvím arteria hepatica i krev z vena portae se dostává do jaterních sinusoid (13). Tento specifický způsob cévního zásobení jater má vliv i na zobrazování jater s využitím intravaskulárně aplikované kontrastní látky. Při intravenózním podání kontrastní látky se aplikovaná kontrastní látka dostává do jater a jaterních sinusoid nejprve cestou arteria hepatica. Zobrazení jater využívající přívodu kontrastní látky cestou arteria hepatica se při dynamickém kontrastním vyšetření jater nazývá arteriální fáze. Arteriální fáze zobrazení jater většinou začíná 15-30 sekund po zahájení aplikace kontrastní látky a trvá do 30 sekund. V době, kdy končí arteriální fáze, je změna intenzity signálu jater při dynamickém kontrastním zobrazení magnetickou rezonancí největší,

protože v této době již současně do jater přitéká kontrastní látka cestou portální žíly a kontrastní látka se dostává i do jaterních žil. Vyšetření jater v arteriální fázi vyšetření je důležité zejména pro detekci a charakterizaci hypervaskularizovaných jaterních ložisek, což jsou z benignomů hlavně hemangiomy, ložiska fokální nodulární hyperplazie a jaterní adenomy. Z maligních ložisek jde hlavně o hypervaskularizované metastázy a ložiska hepatocelulárního karcinomu (66). Zobrazení jater, při kterém se již převážně uplatňuje kontrastní látka přivedená do jater cestou portální žíly se při dynamickém kontrastním vyšetření nazývá portální, či portovenózní, fáze. Její začátek je obvykle 40-70 sekund od zahájení podávání kontrastní látky. Vyšetření v portální, či portovenózní, fázi je hlavním pro detekci většiny jaterních ložisek, především hypovaskularizovaných metastáz, umožňuje hodnotit invazi do jaterních cév, přítomnost nekrotických okrsků nebo fibrózy v ložiscích (66). V následující době ještě přetrvává arterioportální přívod kontrastní látky do jater a trvá rozdíl mezi intenzitou signálu intravaskulárního a extracelulárního prostoru. Tato fáze trvá kolem 120-180 sekund. Poté následuje období, ve kterém je vyrovnaná koncentrace kontrastní látky v intravaskulárním a extracelulárním prostoru – nazývá se fází ekvilibria. Zobrazení ve fázi ekvilibria není pro detekci ložiskových změn v játrech vhodné, může napomoci při charakterizaci ložisek, především hemangiomů, zlepšuje hodnotitelnost fibrózních změn v ložiscích.

2.3. Význam vyšetření magnetickou rezonancí pro zobrazování jaterních ložisek

Přesná diagnostika ložiskových lézí při zobrazování jater je zvláště důležitá i vzhledem k vysoké prevalenci benigních jaterních ložisek v dospělé populaci. Význam odlišení těchto častých jaterních benignomů je velký především při vyšetřování pacientů se známým maligním nádorovým extrahepatickým procesem – i u těchto pacientů je velký podíl detekovaných jaterních ložisek, obzvláště menší velikosti než 2 cm, benigních (66). Většina jaterních metastáz jsou adenokarcinomy, s největším podílem kolorektálního karcinomu (39). Hlavně u tohoto onemocnění se přitom v poslední době výrazně rozšířily indikace k chirurgickým resekčním operacím jater, případně k ošetření metastáz radiofrekvenční ablací. Z toho vyplývá hlavní úkol diagnostického zobrazování ložiskového postižení jater, kterým je, kromě vysoké senzitivity vyšetření, pokud možno neinvazivní odlišení nejčastějších benigních jaterních ložisek od ložisek ostatních. Určení druhové histologické

diagnózy jaterního ložiska pomocí zobrazovacích metod je většinou obtížnější u ložisek malé velikosti. S rozvojem metod diagnostického zobrazování přitom výrazně narůstá počet detekovaných jaterních ložisek o průměru kolem 1 cm a menším.

Díky technologickému rozvoji se v předchozí dekádě magnetická rezonance stala významnou metodou při zobrazování jater. Spolu s moderními multidetektorovými CT je nejcitlivější pro detekci jaterních ložisek. CT umožňuje charakterizovat jaterní ložiska pouze na základě protonové denzity a perfuzních charakteristik. Magnetická rezonance díky svému vysokému tkáňovému kontrastu a charakterizaci tkáně na podkladě T1 a T2 relaxace, možnosti detekce mikroskopického podílu tukové tkáně, degradačních produktů hemoglobinu (38), a v poslední řadě uvedením hepatospecifických kontrastních látek do klinické praxe, předčí CT v možnostech druhové specifikace jaterních ložisek. Magnetická rezonance je dnes všeobecně uznávána jako metoda s největší specificitou při diagnostickém zobrazování ložiskových jaterních lézí (4, 32, 33, 58, 61, 63, 76, 78, 94), současně je považována i za zobrazovací metodu s nejvyšší senzitivitou pro detekci jaterních ložisek (25, 35, 41).

2.4. Ložiskové léze jater hepatocytárního původu

2.4.1. Fokální nodulární hyperplazie

Nejčastějším jaterním ložiskem hepatocytárního původu je fokální nodulární hyperplazie (obrázek č. 1, strana 62). Jde o třetí nejčastější ložiskový nález v játrech vůbec (po cystě a hemangiomu) (31). Jedná se o solidní ložiskovou lézi benigní povahy, bez maligního potenciálu (24, 31), bez většího rizika komplikací jako je krvácení, nebo ruptura. V naprosté většině případů nevyžaduje chirurgickou intervenci nebo jinou léčbu. Fokální nodulární hyperplazie pravděpodobně vzniká jako hyperplastická proliferace hepatocytů na podkladě vrozené cévní anomálie (6, 24). Obsahuje normální hepatocyty i Kupfferovy buňky (2, 24, 31). Histologicky jsou průkazné malformované žlučovody, které nemají normální napojení na žlučový strom (2, 24). Fokální nodulární hyperplazie postihuje dominantně ženy (80-95 %) (24, 31). Souvislost vzniku ložiska fokální nodulární hyperplazie v důsledku užívání hormonálních kontraceptiv nebo steroidů nebyla prokázána, jejich užívání však může podporovat růst ložiska. Fokální nodulární hyperplazie je častým náhodným nálezem (73) při zobrazovacích vyšetřeních (ultrazvuk, CT) a její neinvazivní odlišení od ostatních jaterních ložisek je tedy velmi důležité. Nejčastěji bývá fokální nodulární hyperplazie detekována u žen ve 3.-5. deceniu – tedy ve fertilním věku. I proto je potřebná její neinvazivní diagnostika,

nejlépe bez expozice ionizujícímu záření na CT. Ložisko fokální nodulární hyperplazie se nejčastěji zjistí při ultrazvukovém vyšetření, kde je zpravidla izoechogenní, méně často mírně hyperechogenní či hypoechogenní ve srovnání s okolním parenchymem jater, rozpoznatelné je často jen na základě porušení normální architektiky parenchymu jater a tlakových změn na cévní struktuře. Na CT vyšetření jde většinou o ložisko nativně izodenzní nebo téměř izodenzní ve srovnání s normálním jaterním parenchymem, opacifikuje se prakticky kompletně v arteriální fázi vyšetření, ve fázi portální bývá izodenzní nebo mírně hyperdenzní (31). Obvykle jde o ložisko homogenní, bez hemoragií a kalcifikací. Typická je přítomnost hypovaskularizované centrální jizvy a loukoťovitě uspořádaní s radiálními septy – tyto morfologické charakteristiky jsou však zpravidla hodnotitelné jen u ložisek větší velikosti než 3 cm v průměru (24). Při vyšetření magnetickou rezonancí je fokální nodulární hyperplazie obvykle izointenzní nebo velmi mírně hyperintenzní na T2 vážených obrazech a mírně hypointenzní na T1 vážených obrazech. U větších ložisek bývá hodnotitelná centrální jizva s vysokým signálem na T2 vážených obrazech, nízkým na T1 vážených obrazech (2, 6, 24, 31). Při dynamickém kontrastním zobrazení se ložisko fokální nodulární hyperplazie opacifikuje většinou kompletně v arteriální fázi vyšetření (101), v portální fázi vyšetření bývá mírně hyperintenzní nebo izointenzní ve srovnání s okolním parenchymem jater (31) (chybí časné vymývání kontrastní látky).

2.4.2. Jaterní adenom

Jaterní adenom (obrázek č. 2, strana 64) je benigní tumor jater hepatocytárního původu. Na rozdíl od fokální nodulární hyperplazie je vzácným nálezem. Vyskytuje se téměř výhradně jen u žen (24, 31). Jeho vznik může být zapříčiněn užíváním hormonální antikoncepce nebo jiných steroidních preparátů (anabolik), vzácně přichází v úvahu u glykogenóz (Von Gierke Ia) (22, 24, 31), v těchto případech může být přítomen i u mužů. Obvyklým obrazem je heterogenní ložisko velikosti až 10 cm, adenomy malé velikosti však bývají často homogenní. Bývají přítomny nekrózy, krvácení, kalcifikace (22, 31, 49). Může obsahovat tukovou tkáň (34, 49). Obsahuje Kupfferovy buňky v menším počtu, než ložiska fokální nodulární hyperplazie. Hepatocyty adenomů jsou větší, než obvyklé, velikosti, obsahují větší podíl glykogenu a lipidů. Na rozdíl od fokální nodulární hyperplazie adenom neobsahuje žlučovody. Na ultrazvuku jde o solidní ložisko různé echogenity. Na CT se adenom opacifikuje v arteriální fázi vyšetření, v případě větších ložisek heterogenně, v portální fázi může být izodenzní nebo i hypodenzní či hyperdenzní ve srovnání s játry. Může být přítomná tuková tkáň s negativní denzitou i kalcifikace. Může být viditelná (pseudo)kapsula. Obdobně

vypadá adenom v obrazu magnetické rezonance – u větších ložisek je signál heterogenní v obou váženích, je průkazná opacifikace v arteriální fázi dynamického kontrastního vyšetření, bývají přítomny hemoragie, nekrózy, kalcifikace. Obraz adenomu je v některých případech prakticky shodný s hepatocelulárním karcinomem, od kterého nemusí být adenom zobrazovacími metodami spolehlivě odlišitelný (34, 66), bezpečné odlišení adenomu od dysplastických nebo maligních ložiskových lézí jater často není zobrazovacími metodami možné (3, 21, 33, 66, 103). V případě menší velikosti jde zpravidla o homogenní, kompletně se v arteriální fázi kontrastního vyšetření opacifikující ložisko (49). V takovém případě je hlavním diferenciálně diagnostickým problémem odlišení ložiska fokální nodulární hyperplazie, které, pokud je menší velikosti, nemívá diferencovatelnou centrální jizvu a loukoťovité uspořádání s radiálními septy (24). Odlišení od ložiska fokální nodulární hyperplazie je přitom důležité – u adenomu připadá v úvahu chirurgická intervence s resekcí ložiska pro riziko krvácení a ruptury a vzácně (16) i možnosti maligní transformace.

Vzácným onemocněním je **jaterní adenomatóza** (obrázek č.3, strana 66) s mnohočetnými adenomy, zpravidla menší velikosti (21, 22, 49) – zde je hlavním diferenciálně diagnostickým problémem odlišení od hypervaskularizovaných jaterních metastáz a multifokální formy hepatomu (21, 22) .

2.4.3. Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom (hepatom) (obrázek č.4, strana 68) je nejčastější primární maligní jaterní tumor. Většina se vyskytuje v cirhotickém terénu (14, 15, 30). Existují tři morfologické formy hepatomu. Může jít o solitární ložisko, obvykle objemné, heterogenní, někdy s podílem nekrotických okrsků, kalcifikací a obsahem tukové tkáně. Další formou je multifokální hepatom, s vícečetnými uzly menší velikosti. Dále se může hepatom projevit i jako difuzní infiltrace bez hodnotitelného ohraničeného ložiska. Prognóza onemocnění závisí na velikosti ložiska, rozsahu postižení, přítomnosti vaskulární invaze (66, 93), významným faktorem je kromě stadia cirhózy samozřejmě i histologický grade tumoru (14, 15). Na ultrazvuku jde obvykle o heterogenní ložisko různé velikosti. Na CT je nejčastější obraz heterogenně se opacifikujícího ložiska v arteriální fázi vyšetření s časným vymýváním kontrastní látky (18, 69), často se satelitními hypervaskularizovanými ložisky. Někdy jde o hladce ohraničené ložisko s přítomností opacifikující se (pseudo)kapsuly. Bývají přítomny porce nekrotické, tukové – s negativní denzitou, kalcifikace. Zvláště multifokální forma hepatomu v podobě četných v arteriální fázi vyšetření se opacifikujících uzlů může být

obtížně odlišitelná od hypervaskularizovaných metastáz. Obdobný jako na CT je obraz hepatomu i při vyšetření magnetickou rezonancí – heterogenní, obvykle nehomogenně se v arteriální fázi kontrastního vyšetření opacifikující ložisko s časným vymýváním kontrastní látky (18), případně vícečetné arteriálně se opacifikující uzly v případě multifokální formy hepatomu jsou nejčastějším obrazem (41). Bývá hyperintenzní na T2 vážených obrazech (53). Méně časté jsou formy hepatomu hypovaskularizované (69) – bez opacifikace v arteriální fázi vyšetření nebo s periferní prstenčitou opacifikací.

2.4.4. Fibrolamelární hepatocelulární karcinom

Zvláštním druhem maligního tumoru jater hepatocytárního původu je fibrolamelární hepatocelulární karcinom. Jde o velmi vzácný tumor, který se vyskytuje většinou v necirhotickém terénu, bývá diagnostikován u mladých dospělých (3). Jde o heterogenně se v arteriální fázi opacifikující objemné ložisko s přítomností centrální jizvy a radiálních sept. Centrální jizva mívá na rozdíl od ložisek fokální nodulární hyperplazie nízký signál na T2 vážených obrazech (3).

2.5. Kontrastní látky pro MR zobrazení jater

2.5.1. Vyšetření s nespecifickými extracelulárními MR kontrastními látkami

Při vyšetření magnetickou rezonancí s použitím nespecifických (extracelulárních) kontrastních látek se nálezy ložiskových změn jater hodnotí zcela analogicky jako v případě použití extracelulárních jódových kontrastních látek na CT. Vyšetření jater magnetickou rezonancí s intravenózní aplikací nespecifické extracelulární kontrastní látky je zobrazovací metoda s vysokou senzitivitou pro detekci ložisek v játrech. Současně umožňuje spolehlivě rozpoznat nejčastěji se vyskytující benigní jaterní ložiska – cysty a hemangiomy.

Nespecifické MR kontrastní látky obsahují gadolinium. Přítomnost gadolinia ve tkáni způsobuje zkrácení T1 relaxace, což vede ke zvýšení signálu na T1 vážených sekvencích. Gadolinium je silně toxické, proto musí být vázáno v chelátu. První kontrastní látka pro vyšetření magnetickou rezonancí schválená ke klinickému použití byla Gd-DTPA (Magnevist® Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo) v roce 1988. Velkou výhodou MR oproti CT je možnost multifázického dynamického zobrazení doplněného případně i o odložené skeny (pět a více minut po aplikaci kontrastní látky) bez jakékoliv dávky záření; naopak v případě multifázického CT vyšetření se dávka ionizujícího záření násobí počtem

vyšetřených fází. Obecnou nevýhodou nespecifických – extracelulárních CT i MR kontrastních látek je fakt, že etiologii jaterního ložiska odvozují pouze z opacifikační charakteristiky podmíněné relativním zastoupením arteriální a žilní vaskularizace ložiska, přičemž tyto perfuzní charakteristiky nejsou zdaleka vždy specifické a u různých druhů jaterních lézí se mohou překrývat.

2.5.2. Hepatospecifické kontrastní látky

Diagnostický potenciál magnetické rezonance při vyšetřování jater významně zvyšuje využití tkáňově specifických kontrastních látek (4, 10, 27, 32, 33, 35, 52, 58, 61, 63, 67, 76, 78, 94, 97, 99, 102, 103).

Historicky je tkáňově specifické zobrazování jater spojeno s kontrastní látkou **ferucarbotran (Resovist® Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo)**, která dnes již není na trhu dostupná. Jednalo se o retikuloendoteliální superparamagnetickou kontrastní látku, která obsahovala nanočástice oxidů železa, které byly selektivně vychytávány buňkami retikuloendoteliálního systému - v játrech Kupfferovými buňkami (5, 20, 47, 50, 59, 87). Kontrastní vyšetření jater v dynamické fázi podání této kontrastní látky bylo hodnotitelné pro malý vzestup signálu na T1 vážených obrazech jen omezeně. Tato kontrastní látka zkracovala zejména T2 relaxaci. Hlavní diagnostickou sekvencí po podání této kontrastní látky byly odložené T2 vážené obrazy, na kterých byl vysoký kontrast mezi nízkým signálem parenchymu jater a vysokým signálem jaterních ložisek, které neobsahovaly Kupfferovy buňky (5, 40, 50, 62). Ložiska fokální nodulární hyperplazie s velkým podílem funkčních Kupfferových buněk měla analogicky zřetelně snížený signál (2, 5, 20, 59) na odložených T2 vážených obrazech, obdobný signálu zdravé jaterní tkáně.

V posledních letech se při zobrazování jater magnetickou rezonancí používají hepatospecifické kontrastní látky hepatobiliární, vychytávané hepatocyty a vylučované do žluči (20, 61, 71). Jde o kontrastní látky paramagnetické, které zkracují zejména T1 relaxační čas tkáně - po jejich podání se využívají sekvence T1 vážené. V odložené, hepatospecifické, fázi je po podání těchto kontrastních látek na T1 vážených sekvencích výrazně zvýšený signál jaterního parenchymu, což zvyšuje senzitivitu v detekci jaterních ložisek, které neobsahují funkční hepatocyty a zůstávají hypointenzní. Kromě toho podání těchto kontrastních látek rozšiřuje potenciál magnetické rezonance v charakterizaci a specifikaci jaterních ložisek hepatocytárního původu.

Hepatobiliární kontrastní látky jsou dostupné tři (71). Jde o chelát manganu – kontrastní látku Mn^{2+} DPDP (mangafodipir trisodium: Teslascan ® GE Healthcare AS, Oslo, Norsko). Další dvě představují cheláty gadolinia – kontrastní látka Gd-BOPTA (gadobenát dimeglumin: Multihance ® Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Německo) a kontrastní látka Gd-EOB-DTPA (gadoksetát disodium: Primovist ® (v USA Eovist®) Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo).

Teslascan (Mn^{2+} DPDP, mangafodipir trisodium) je kontrastní látka, která je vychytávána v normálních jaterních buňkách (12, 40, 58, 99), ve slezině, ledvinách a nadlečinách. Jeho hlavní nevýhodou je nutnost podávání v pomalé infuzi. Odpadá tak možnost dynamického kontrastního vyšetření jater, což významně limituje možnost charakterizace jaterních ložisek. Po podání se provádí odložené zobrazení 15-30 minut až několik hodin po podání kontrastní látky.

Multihance (Gd-BOPTA, gadobenát dimeglumin) je kontrastní látka, která je ze 4 % vychytávána hepatocyty a vylučována do žluči (10, 23, 24, 61). Na rozdíl od kontrastní látky Teslascan je po podání této kontrastní látky možné dynamické kontrastní zobrazení jater v arteriální a portální fázi a ve fázi ekvilibria. Vzhledem k nízkému podílu jaterní exkrece (4 % hepatální, 96 % renální exkrece) je vyšetření v hepatospecifické fázi možné provádět až řádově v hodinách po podání - tedy odloženě v druhé době po nativním a dynamickém kontrastním zobrazení, což je do určité míry z provozního hlediska v praxi limitující.

Primovist (Gd-EOB-DTPA, kyselina gadoksetová) je paramagnetická hepatospecifická kontrastní látka, která je z cca 50 % vylučována hepatocyty do žluči (97). Vyšetření s touto kontrastní látkou lze provést dynamicky se zobrazením jater v arteriální a portální fázi opacifikace a ekvilibriu, tak jako obvykle při použití nespecifické extracelulární kontrastní látky při vyšetření jater magnetickou rezonancí (4, 33, 45, 66, 104) nebo při kontrastních CT vyšetřeních jater s jódovou kontrastní látkou. Díky vysokému podílu biliární exkrece lze již po cca 10-15, optimálně 20, minutách po podání provést zobrazení v hepatospecifické fázi (4, 18, 28, 33, 45, 64, 66, 89, 94, 100, 104), kdy je na T1 vážené sekvenci výrazně zvýšený signál jaterního parenchymu. Celé vyšetření je tedy možné provést v jedné době. Pravidelně přitom dochází i k vizualizaci hypersignálních extrahepatických žlučových cest a žlučníku (8, 9, 66). Dostupné je tak po podání Gd-EOB-DTPA i funkční MR cholangiografické zobrazení (8, 9, 75, 88). Studie Filipponeho a spol. (17) prokázala lepší opacifikaci jaterního parenchymu v hepatospecifické fázi vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA ve srovnání s Gd-BOPTA. Zatímco Gd-DTPA (Magnevist) je silně hydrofilní sloučenina, vyskytuje se pouze v extracelulárním prostoru a je vylučována téměř výhradně ledvinami, Gd-EOB-DTPA má

oproti Gd-DTPA díky přidání ethoxybenzylové skupiny silnější lipofilní vlastnosti. Po intravenózním podání je distribuována v extracelulárním prostoru s poměrně nízkou vazbou na proteiny plazmy (kolem 10%). Protože nemá významnější vazbu na plazmatické bílkoviny, je již po 10 minutách od podání významně snižena její plazmatická koncentrace. Z krevního řečiště je Gd-EOB-DTPA aktivně vychytávána hepatocyty, především prostřednictvím transportního membránového systému, částečně snad i pasivní difuzí. Dle výsledků několika studií (48, 89, 90, 91) jsou za transmembránový transport Gd-EOB-DTPA hepatocyty odpovědné OATP (organic anion transporting polypeptides) a NTCP (Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide). Stupeň vychytávání Gd-EOB-DTPA hepatocyty snižuje blokadou transportních molekul sulfobromoftalein a rifampicin (60, 66). Farmakokinetika Gd-EOB-DTPA v játrech je tedy proces limitovaný kapacitou transportních molekulárních mechanismů hepatocytů, je značně podobná farmakokinetice některých biliárních rentgenových jodových kontrastních látek (jodipamid, jotroxic) nebo syntetických barviv (indocyaninová zeleň) (79). Bylo prokázáno, že vychytávání Gd-EOB-DTPA a následné zvýšení signálu ložiska hepatocelulárního karcinomu na odložené T1 vážené sekvenci v hepatospecifické fázi vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA je silně závislé na expresi izoenzymu OATP8/1B3 (57, 89). Z hepatocytů je Gd-EOB-DTPA vylučována v nezměněné podobě do žluči prostřednictvím ATP dependentního MRP2 (multidrug resistance protein), rovněž známého jako ABCB2 (90, 91). Enzym MRP2 je také zapojen při vylučování bilirubinu z hepatocytů. Kromě biliární exkrece se na eliminaci Gd-EOB-DTPA z organismu podílí rovným dílem glomerulární filtrace. Plazmatický poločas Gd-EOB-DTPA je přibližně jedna hodina. Podíl Gd-EOB-DTPA eliminovaný cestou biliární exkrece a glomerulární filtrace se pochopitelně může měnit v závislosti na funkčním postižení jater nebo ledvin.

Preklinicky byla Gd-EOB-DTPA široce testována (26, 54-56, 77, 79-83). Podání Gd-EOB-DTPA je všeobecně dobře tolerované, bez závažných nežádoucích účinků (26). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi prokazatelně nebo pravděpodobně souvisejícími s aplikací Gd-EOB-DTPA byly při klinické studii nauzea, vazodilatace, bolest hlavy, pachůt v ústech a bolest v místě vpichu (32). Gd-EOB-DTPA je z organismu eliminována v nezměněné podobě. Metabolity Gd-EOB-DTPA nebyly prokázány ve žluči ani v moči (66, 81, 82), lze vyloučit enterohepatickou cirkulaci.

2.5.3. Význam hepatospecifické fáze vyšetření pro charakterizaci jaterních ložisek

Četné studie (4, 32, 33, 58, 61, 63, 76, 78, 94) prokázaly vyšší senzitivitu a specifitu při

hodnocení jaterních ložisek vyšetřením magnetickou rezonancí po podání hepatospecifické kontrastní látky ve srovnání s nativním MR vyšetřením, kontrastním CT vyšetřením a MR vyšetřením po podání nespecifické extracelulární kontrastní látky. V současnosti jsou dostupné dvě paramagnetické hepatospecifické kontrastní látky umožňující kromě vyšetření v hepatospecifické fázi současné dynamické kontrastní zobrazení. Jsou to Gd-BOPTA (v Evropě schválena od roku 1998) a nověji Gd-EOB-DTPA. Obě tyto kontrastní látky nabízejí vyjímečnou kombinaci vlastností běžné extracelulární paramagnetické kontrastní látky spolu s benefitem zobrazení v hepatospecifické fázi vyšetření.

Maligní jaterní ložiska mají v hepatospecifické fázi vyšetření zpravidla nízký signál, nižší než parenchym jater. Naopak ložiska fokální nodulární hyperplazie obsahují funkční hepatocyty, které vylučují Gd-EOB-DTPA do žluči; abnormálním napojením malformovaných žlučovodů v ložiscích fokální nodulární hyperplazie na biliární strom se vysvětluje zvýšená akumulace hepatospecifické kontrastní látky v ložiscích fokální nodulární hyperplazie v hepatospecifické fázi vyšetření (2, 66), kdy tato ložiska mají typicky signál shodný nebo častěji i vyšší než okolní jaterní parenchym (37, 101). Lze tedy předpokládat, že hypervaskularizované jaterní ložisko, které má nativní signál shodný nebo obdobný jako parenchym jater, je homogenní, homogenně se sytě opacifikuje v arteriální fázi vyšetření a má po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signál ve většině objemu shodný nebo vyšší než jaterní parenchym, odpovídá s vysokou pravděpodobností ložisku fokální nodulární hyperplazie. U jaterních adenomů se takto vysoký signál, ve většině objemu ložiska shodný nebo vyšší než signál okolního jaterního parenchymu, v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, dle výsledků v minulosti publikovaných prací (24, 31), nepředpokládá. Ložiska hepatocelulárního karcinomu jsou většinou v odložené hepatospecifické fázi hyposignální, i když některé hepatomy mohou vykazovat výraznou akumulaci hepatospecifické kontrastní látky (57, 89).

3. Cíle disertační práce

3.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

Naším cílem bylo prospektivní srovnání změny intenzity signálu cévních struktur a parenchymatózních orgánů po intravenózní aplikaci nespecifické extracelulární kontrastní látky gadobutrolu a hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním a odloženém postkontrastním zobrazení horního břicha magnetickou rezonancí. Klinické studie prokázaly význam kontrastních látek Gd-BOPTA i Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových jaterních lézí (4, 32, 33, 35, 61, 63, 78, 94, 102, 103). Animální i humánní klinické studie kromě toho potvrdily použitelnost kontrastní látky Gd-BOPTA při dynamickém kontrastním zobrazení, se zvyšováním intenzity signálu cévních struktur a parenchymatózních orgánů srovnatelným s běžnými extracelulárními kontrastními látkami (23, 29, 46, 65, 95). O nové kontrastní látce Gd-EOB-DTPA, která byla v Evropě schválena pro klinické použití v roce 2005, nebyla v počátečních fázích této doktorské práce k dispozici literární data, která by se komplexně zabývala hodnocením kontrastních vlastností Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním zobrazení a jejich srovnáním s běžnými extracelulárními kontrastními látkami. Jejimi vlastnostmi při dynamickém kontrastním zobrazení se do roku 2007 zabývalo jen několik málo, většinou animálních, studií se zaměřením na cévní struktury (98), nebo výhradně na játra (11, 51, 63, 68, 84, 94). Proto jsme se rozhodli zařadit do tohoto projektu i komplexní srovnávací farmakokinetickou MR studii zaměřenou jak na parenchymatózní břišní orgány, tak i na cévní a biliární struktury.

3.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

Cílem bylo prospektivní zhodnocení významu podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA při vyšetření magnetickou rezonancí pro možnosti detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu a to jak kvalitativně, tak i prostřednictvím objektivních kvantitativních ukazatelů.

V polovině minulého desetiletí, kdy byla na trh uvedena nová kontrastní látka Gd-EOB-DTPA (Primovist), nebyly v literatuře známy detailní údaje o tom, zda hodnocení hepatocelulárních

ložiskových lézí jater bude vycházet z principů analogických s kontrastní látkou Gd-BOPTA. Cílem námi provedené studie bylo potvrdit předpoklad obdobného chování ložisek hepatocytárního původu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření a význam hepatospecifické fáze zobrazení po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA pro jejich diferenciální diagnostiku, zvláště pro odlišení ložisek fokální nodulární hyperplazie.

4. Materiál a metodika

4.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

4.1.1. Soubor pacientů

Pro účely studie, jejímž cílem bylo prospektivní srovnání změny intenzity signálu cévních struktur a parenchymatózních orgánů po intravenózní aplikaci nesespecifické extracelulární kontrastní látky gadobutrolu a hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním a odloženém postkontrastním zobrazení horního břicha magnetickou rezonancí, bylo v období mezi květnem 2005 a dubnem 2006 prospektivně vyšetřeno 107 pacientů, u kterých bylo indikováno kontrastní MR zobrazení horního břicha. Vylučující kritéria byla: renální selhání, biliární obstrukce, nespolutracující pacient, věk pod 15 let. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle věku, pohlaví a body mass indexu. Ve skupině A bylo 56 pacientů (29 mužů, 27 žen), kterým byl intravenózně podán bolus kontrastní látky gadobutrol. Průměrný věk pacientů ve skupině A byl 54,1 let (rozpětí věku 16-80 let), průměrný body mass index byl 27,1 (rozpětí 17,5-40,4). Ve skupině B bylo 51 pacientů (23 mužů, 28 žen), kterým byl intravenózně podán bolus kontrastní látky Gd-EOB-DTPA. Průměrný věk pacientů ve skupině B byl 54,6 let (rozpětí věku 18-81 let), průměrný body mass index byl 26,7 (rozpětí 16,6-41,8). Statistická analýza neprokázala mezi skupinou A a B signifikantní rozdíl týkající se věku, pohlaví a body mass indexu (použit byl Fisherův exaktní test). Všichni pacienti písemně potvrdili informovaný souhlas se zařazením do studie.

4.1.2. Kontrastní látky

Aby byla zaručena standardizovaná aplikace kontrastní látky, byl při všech vyšetřeních použit automatický injektor (Spectris Solaris, Medrad, Indianola, PA). Ve všech případech byla podána doporučená dávka kontrastní látky (gadobutrolu i Gd-EOB-DTPA) 0,1 ml/kg hmotnosti. Byl tedy podán identický objem kontrastní látky na jednotku hmotnosti pacienta v obou vyšetřených skupinách. Kontrastní látky byly aplikovány jako bolus rychlostí 2 ml/s intravenózně do kubitální žíly, okamžitě poté následovalo podání 20 ml fyziologického roztoku.

Gadobutrol (Gd-BT-DO3A, Gadovist, Bayer Schering Pharma) je paramagnetická nespecifická kontrastní látka s extracelulární distribucí v intravaskulárním a intersticiálním prostoru. Koncentrace gadolinia 1 mmol/ml umožňuje významné zkrácení doby podávání

menšího objemu kontrastní látky ve srovnání s kontrastními látkami s koncentrací 0,5 mmol/ml při doporučené standardní dávce 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Relaxivita R1 v plazmě je 5,3 L/mmol/s při 1,5 Tesla. Z cirkulace je gadobutrol eliminován glomerulární filtrací.

Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Schering Pharma) je paramagnetická hepatospecifická kontrastní látka. Obsahuje 0,25 mmol Gd-EOB-DTPA v 1 ml. Doporučená optimální dávka je 0,025 mmol/kg tělesné hmotnosti, to znamená 0,1 ml/kg. Relaxivita v plazmě je relativně vysoká 7,4 L/mmol/s při 1,5 Tesla. To je vysvětlitelné minimální vazbou na proteiny (přibližně 10%). Po intravenózní aplikaci je kontrastní látka Gd-EOB –DTPA nejprve distribuována v extracelulárním prostoru a poté je vychytávána hepatocyty. 50% podané kontrastní látky je eliminováno biliární exkrecí, 50% glomerulární filtrací. Maximální vzestup intenzity signálu hepatobiliárního systému v hepatospecifické fázi vyšetření nastává po 20 minutách po podání kontrastní látky. Nejvyšší ho kontrastu mezi játry a jaterním ložiskem bývá dosaženo 20-45 minut po podání.

4.1.3. MR zobrazení

Všechna MR vyšetření ve studii byla provedena na 1,5T MR přístroji Magnetom Symphony Maestro Class nebo Magnetom Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Vždy byly použity dedikované phased-array tělové cívký pokrývající rozsah jater. Provedeno bylo dynamické kontrastní sériové zobrazení T1 váženou 3D sekvencí inkoherentního gradientního echa, jmenovitě sekvencí VIBE (volume interpolated breath-hold examination) se spektrální saturací signálu tukové tkáně. Parametry použité sekvence VIBE byly: repetiční čas 5,12 ms, echo čas 2,51 ms, sklápěcí úhel 10 stupňů, zobrazovací pole 285x350 mm, matrix 116x256, 56-64 vrstev, tloušťka vrstvy 3-3,5 mm, transverzální orientace řezů, doba akvizice 20 s, 8 s doba do náběru středu k-prostoru.

První VIBE sekvence byla provedena nativně, tedy ještě před podáním kontrastní látky. Pro minimalizaci vlivu rozdílného cirkulačního času byla první postkontrastní VIBE sekvence v arteriální fázi vyšetření spouštěna manuálně s vizuální kontrolou (carebolus) v době, kdy se podaná kontrastní látka objevila v ascendentní aortě, obvykle 14-17 s po začátku aplikace. Další akvizice byly prováděny po intervalech umožňujících pacientovi volně se prodýchat – po 20 sekundách mezi arteriální a portální fází vyšetření a 40 sekundách mezi portální fází vyšetření a fází ekvilibria. Zobrazení v odložené fázi (při vyšetření s podáním Gd-EOB-DTPA ve fázi hepatospecifické) bylo získáváno 10 a 20 minut po podání kontrastní látky. Aby byla zajištěna možnost kvantifikace signálových změn v různých fázích vyšetření, byly parametry

sekvence VIBE identické pro všechny fáze vyšetření, a to včetně nativního skenu.

4.1.4. Vyhodnocení

V pěti anatomických oblastech horního břicha bylo provedeno kvantitativní srovnání relativního vzestupu signálu ve srovnání s nativním zobrazením při kontrastním MR vyšetření v arteriální fázi, portální fázi, v ekvilibriu a v odložené fázi 10 a 20 minut po podání kontrastní látky. Intenzita signálu byla měřena v kruhové oblasti zájmu (ROI – region of interest) umístěné do abdominální aorty v úrovni coeliakálního trunku, kmene portální žíly, intrapankreatické porce ductus choledochus, jater (segment 6 nebo 7) a sleziny na odpovídající srovnatelné zobrazené vrstvě ve všech fázích vyšetření. Z každé měřené oblasti zájmu (ROI) byla zaznamenávána střední hodnota intenzity signálu. Změna intenzity signálu na postkontrastním vyšetření ve srovnání s nativním zobrazením byla pro každou fázi kontrastního vyšetření a měřenou oblast kalkulována podle vzorce:

$$\text{ZIS} = (\text{IS post} - \text{IS pre}) \cdot 100/\text{IS pre}$$

kde

ZIS ... změna intenzity signálu

IS post ... intenzita signálu po podání kontrastní látky

IS pre ... intenzita signálu při nativním zobrazení

Oblasti zájmu, ve kterých byl měřen signál, byly umísťovány tak, aby nebylo měření ovlivněno zobrazovacími artefakty. Ve slezině a v játrech byly oblasti zájmu s měřeným signálem umísťovány tak, aby neobsahovaly viditelné velké cévy a ložiskové léze.

Celková kvalita zobrazení byla pro každého pacienta ve studii vyjádřena na pětibodové stupnici se zvláštním zřetelem na homogenitu a vzestup intenzity signálu při dynamickém kontrastním zobrazení v hodnocených anatomických strukturách. Kvalitativní posouzení subjektivní hodnotitelnosti zobrazení bylo číslováno od 1 do 5: 1 = špatná, 2 = suboptimální, 3 = průměrná, 4 = dobrá, 5 = vynikající.

S ohledem na odlišnou biodistribuci a vylučování obou hodnocených kontrastních látek nebyly pro odloženou fázi zobrazení porovnávány rozdíly mezi skupinami pacientů A a B. Nebyla hodnocena detekovatelnost ložiskových lézí.

4.1.5. Statistická analýza

Rozdíly mezi skupinami pacientů A a B byly testovány pomocí dvouvýběrového t-testu s hodnotou p menší než 0,05 ke zjištění statisticky významných rozdílů. Fisherův exaktní test byl použit na rozdíly spojené se zastoupením pohlaví v obou skupinách.

4.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

4.2.1. Soubor pacientů

Od února 2006 do března 2010 bylo pomocí MR tomografu 1,5 Tesla provedeno vyšetření jater magnetickou rezonancí s podáním hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB–DTPA u 78 pacientů, u kterých buď byla z předchozího zobrazovacího vyšetření známá přítomnost hypervaskularizovaného, v arteriální fázi se opacifikujícího, ložiska jiného než hemangiom, nebo se přítomnost takového ložiska předpokládala po nativní fázi vyšetření a byla následně potvrzena po podání kontrastní látky. Všichni pacienti byli odesláni k vyšetření indikujícím lékařem v rámci běžné klinické praxe. Většina takto vyšetřených pacientů byla k vyšetření magnetickou rezonancí odeslána pro náhodný nález jaterního ložiska při ultrazvukovém vyšetření, někdy po následném vyšetření na CT nebo na magnetické rezonanci bez použití hepatospecifické kontrastní látky. Deset pacientů mělo v anamnéze onkologické onemocnění, u kterého se dal předpokládat hypervaskularizovaný charakter metastatických ložisek. Dva pacienti měli známou cirhózu jater. V souboru vyšetřených výrazně převažovaly ženy, kterých bylo 67.

4.2.2. MR zobrazení

Všechna vyšetření magnetickou rezonancí byla provedena na MR přístroji GE Signa 1,5 T (výrobce General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) s použitím dedikované torso array cívk. Vyšetřovací sekvence byly prováděny se zadržením dechu vyšetřovaného. U každého vyšetření bylo provedeno nativní zobrazení T1 váženou sekvencí duálního echa SPGR (spoiled gradient recalled echo) s in-phase a out-of-phase zobrazením v axiální rovině, vyšetření T2 váženou sekvencí rychlého spinového echa FRFSE v axiální rovině, buď se spektrální saturací tuku nebo bez ní. Následovala kontrastní fáze vyšetření po intravenózním podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA – dynamické kontrastní zobrazení jater T1 váženou SPGR sekvencí v axiální rovině 25-30 sekund, 70-80 sekund a 180-310 sekund po zahájení aplikace kontrastní látky, tj. v arteriální a portální fázi opacifikace jater a ve fázi ekvilibria.

Za 20 minut po podání kontrastní látky bylo provedeno zobrazení T1 váženou SPGR sekvencí v axiální rovině v hepatospecifické fázi vyšetření, se spektrální saturací tuku.

4.2.3. Hodnocení vyšetření

U arteriálně hypervaskularizovaných jaterních ložisek byla hodnocena velikost, nativní signál a chování po podání kontrastní látky: nejprve kvalitativně s hodnocením charakteru opacifikace při kontrastním dynamickém vyšetření a ve srovnání s normální jaterní tkání, dále byla hodnocena homogenita ložisek a případná přítomnost centrální jizvy; následně bylo provedeno kvantitativní hodnocení naměřených numerických parametrů s objektivní kvantifikací signálové charakteristiky všech ložisek v jednotlivých fázích vyšetření.

4.2.3.1. Kvalitativní analýza

Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření byla považována za ložiska hepatocytárního původu.

Ložiska izointenzní nebo hyperintenzní v hepatospecifické fázi vyšetření ve srovnání s okolním parenchymem jater byla v necirhotickém terénu považována za ložiska fokální nodulární hyperplazie, pokud jejich nativní signál a chování při dynamickém kontrastním vyšetření byl s ložisky fokální nodulární hyperplazie slučitelný.

Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření, která však byla převážně hypointenzní ve srovnání s okolním parenchymem jater, byla v necirhotickém terénu považována za pravděpodobné adenomy.

Ložiska bez známek akumulace kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření byla považována v necirhotickém terénu za pravděpodobné metastázy.

Ložiska s velmi vysokým signálem na T2 vážených obrazech bez opacifikace po podání kontrastní látky byla hodnocena jako cysty.

Ložiska s velmi vysokým signálem na T2 vážených obrazech, která se opacifikovala nodulárně z periferie, a dále se doopacifikovávala centripetálně v portální fázi vyšetření a ve fázi ekvilibria a v odložené hepatospecifické fázi vyšetření měla signál obdobný, jako signál vaskulárního poolu, byla považována za hemangiomy (obrázek č.7, strana 72). Jako hemangiomy byla hodnocena i ložiska s velmi vysokým signálem na T2 vážených obrazech, která se při malé velikosti do 2 cm v průměru opacifikovala kompletně v arteriální fázi vyšetření, vysoký signál měla i v portální fázi vyšetření a ve fázi ekvilibria a v odložené hepatospecifické fázi vyšetření měla signál obdobný, jako signál vaskulárního poolu.

Pokud na základě dostupných klinických údajů a nálezu ze zobrazovacích vyšetření ložiska

splňovala kritéria benignity, nepřístupovali jsme z etických a bezpečnostních důvodů k verifikaci nálezu pomocí invazivního (bioptického) vyšetření, protože každý odběr histologického vzorku vždy reprezentuje jisté riziko zdravotních komplikací.

4.2.3.2. Kvantitativní analýza

U ložisek, která byla v necirhotickém terénu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření po podání kontrastní látky hyperintenzní nebo izointenzní a byla tak, v případě, že měla s touto diagnózou slučitelný, obvyklý, obraz nativně a při dynamickém kontrastním vyšetření, označena za ložiska fokální nodulární hyperplazie, bylo následně provedeno měření intenzity signálu při nativním zobrazení, v arteriální fázi, v portální fázi a v odložené hepatospecifické fázi vyšetření 20 minut po podání kontrastní látky. Ve všech těchto případech byla v hepatospecifické fázi vyšetření rovněž měřena intenzita signálu parenchymu jater v okolí ložiska fokální nodulární hyperplazie.

Intenzita signálu ložisek byla měřena v kruhové oblasti zájmu (ROI – region of interest). Velikost ROI byla přizpůsobována velikosti hodnoceného ložiska se snahou o velikost měřené plochy alespoň 1 cm². Oblasti, ve kterých byl měřen signál, byly voleny tak, aby měření nebylo, nebo bylo co nejméně, ovlivněno zobrazovacími artefakty. Pokud to bylo možné, byl signál měřen v homogenní části ložiska, snahou bylo vyhnout se případné centrální jizvě, hrubším radiálním septům, nebo jiným nehomogenitám. V případě nehomogenního signálu ložiska po podání kontrastní látky byla oblast zájmu umístěna do oblasti, kde byl signál ložiska nejvyšší. Měření byla prováděna na obrazech in phase T1 vážené SPGR sekvence bez spektrální saturace tuku. Signál parenchymu jater v odložené hepatospecifické fázi vyšetření byl měřen v oblasti jater s obdobnou vzdáleností od cívky, jakou mělo porovnávané ložisko fokální nodulární hyperplazie. Velikost měřené plochy parenchymu jater byla 2 cm², oblast zájmu s měřeným signálem byla umísťována tak, aby neobsahovala velké cévy nebo jiné ložiskové jaterní léze. Stejně jako v případě proměřovaných ložisek byla i měření intenzity signálu jater prováděna na obrazech in phase T1 vážené SPGR sekvence bez spektrální saturace tuku.

Obdobně bylo provedeno měření intenzity při nativním zobrazení, v arteriální fázi, v portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření 20 minut po podání kontrastní látky u ložisek, která sice vykazovala v necirhotickém terénu akumulaci kontrastní látky v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, ale jejich signál byl v hepatospecifické fázi vyšetření nižší než signál okolního parenchymu jater, a tato ložiska tak byla hodnocena jako pravděpodobné

jaterní adenomy. Rovněž byla v hepatospecifické fázi vyšetření měřena intenzita signálu parenchymu jater v okolí adenomů. Intenzita signálu ložisek byla měřena v kruhové oblasti zájmu (ROI – region of interest). Velikost ROI byla stejně jako u ložisek fokální nodulární hyperplazie přizpůsobována velikosti hodnoceného ložiska se snahou o velikost měřené plochy alespoň 1 cm². Pokud to bylo možné, byl signál měřen v homogenní části ložiska, snahou bylo vyhnout se oblastem s vyšším nativním signálem na T1 vážené sekvenci, tedy porcím s předpokládaným obsahem tukové tkáně, prokrváceným, nebo s přítomností kalcifikací, nebo jiným nehomogenitám. Měření signálu po podání kontrastní látky bylo prováděno se snahou o umístění oblasti zájmu do identické porce ložiska, ve které byl měřen signál na nativní fázi vyšetření. V případě nehomogenního signálu ložiska po podání kontrastní látky byla oblast zájmu umístěna do oblasti odpovídající měřené nativní porci ložiska, ve které byla intenzita signálu ložiska po podání kontrastní látky nejvyšší. Měření byla prováděna na obrazech in phase T1 vážené SPGR sekvence bez spektrální saturace tuku. Signál parenchymu jater v odložené hepatospecifické fázi vyšetření byl měřen v oblasti jater s obdobnou vzdáleností od cívky, jakou mělo porovnávané ložisko adenomu. Velikost měřené plochy parenchymu jater byla 2 cm², oblast zájmu s měřeným signálem byla umístována tak, aby neobsahovala velké cévy nebo jiné ložiskové jaterní léze. Stejně jako v případě proměřovaných ložisek byla i měření intenzity signálu jater prováděna na obrazech in phase T1 vážené SPGR sekvence bez spektrální saturace tuku.

4.2.4. Statistická analýza

Naměřené hodnoty intenzit signálu v ložiscích byly deskriptivně statisticky vyhodnoceny. Ke srovnání ložisek velikosti do 30 mm a nad 30 mm v průměru byl použit dvouvýběrový t-test. Bylo provedeno párové porovnání signálu ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů ve srovnání se signálem jater v odložené hepatospecifické fázi vyšetření s použitím neparametrického Wilcoxonova párového testu a párového t-testu.

Dále bylo provedeno porovnání vývoje změn intenzity signálu u ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů s použitím dvouvýběrového t-testu. K porovnání signálu ložisek v arteriální, portální a odložené fázi vyšetření byla použita Friedmanova neparametrická analýza rozptylu.

Hodnotil se „wash-out“ – vymývání kontrastní látky - u ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů. Byl definován jako podíl relativního vzestupu intenzity signálu v arteriální fázi k relativnímu vzestupu intenzity signálu ve fázi portální (ZIS art/ZIS port),

kde

ZIS art = relativní změna intenzity signálu v arteriální fázi

ZIS port = relativní změna intenzity signálu v portální fázi

$ZIS = (IS_{\text{post}} - IS_{\text{pre}}) \cdot 100 / IS_{\text{pre}}$

S ohledem na skutečnost, že rozdělení dat nesplňovalo kritéria normality, byly upřednostněny v popisu souborů statistické deskriptory medián a percentil oproti průměru a směrodatné odchylce. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

5. Výsledky

5.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

Všechna kontrastní MR vyšetření byla provedena bez zdravotních komplikací nebo technického selhání.

Ve srovnání s nativním zobrazením došlo při dynamickém kontrastním vyšetření vždy k signifikantnímu vzestupu signálu v aortě, portální žíle, játrech a slezině, po podání gadobutrolu i Gd-EOB-DTPA (p-value <0,001 ve všech případech).

V abdominální aortě, portální žíle a slezině byla střední hodnota intenzity signálu signifikantně vyšší (p-value <0,001) po aplikaci gadobutrolu ve srovnání s kontrastní látkou Gd-EOB-DTPA ve všech fázích, kromě aorty v arteriální fázi vyšetření, kde p-value byla 0,053 (grafy č.1,2,3, strany 56-58).

V játrech byla střední hodnota intenzity signálu signifikantně vyšší po podání gadobutrolu v arteriální fázi, portální fázi a v ekvilibriu (graf č.4, strana 59).

Naopak signifikantně vyšší po podání Gd-EOB-DTPA byla střední hodnota intenzity signálu v odložené fázi 10 a 20 minut po podání kontrastní látky v játrech a v ductus choledochus. Tyto struktury po podání Gd-EOB-DTPA vykazovaly v odložené fázi zobrazení jasnou tendenci k vzestupu intenzity signálu, zatímco po podání gadobutrolu se signál v ductus choledochus v odložené fázi neměnil a v játrech snižoval (graf č.5, strana 60).

Střední hodnoty změn intenzity signálu se standardními odchylkami a p-values pro skupiny A a B jsou shrnuty v tabulce č.1 na straně 61.

Nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl (p=0,27) mezi oběma použitými kontrastními látkami s ohledem na dosaženou všeobecnou kvalitu zobrazení. Dynamické kontrastní zobrazení po podání gadobutrolu mělo průměrné skóre subjektivní hodnotitelnosti zobrazení 4,3, po podání Gd-EOB-DTPA bylo průměrné skóre subjektivní hodnotitelnosti zobrazení 4,1.

5.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

Ani v této sestavě nemocných nebyla zaznamenány zdravotní komplikace nebo případy technického selhání.

101 ložisek (u 67 pacientů) bylo označeno za ložiska fokální nodulární hyperplazie.

14 ložisek (u 4 pacientů) bylo označeno za pravděpodobné adenomy, u tří z nich (13 ložisek) byla provedeny kontroly na MR, která vyloučily progresi nálezu (po 24, 42, resp. 17 měsících).

1 ložisko v necirhotickém terénu u muže bylo označeno za pravděpodobný hepatom, méně pravděpodobně adenom (histologicky potvrzen adenom).

Mnohočetná (17) ložiska u jednoho z pacientů – jaterní adenomatóza, histologicky ověřeno.

2 ložiska (u dvou pacientů) v cirhotickém terénu byla označena za pravděpodobné hepatomy. Ty byly následně verifikovány histologicky.

U 3 pacientek s onkologickým onemocněním (nádorem prsu) v anamnéze byla prokázána vícečetná hypervaskularizovaná metastatická ložiska. Jejich metastatickou etiologii potvrdil další vývoj onemocnění s progresí nálezu.

V případě fokální nodulární hyperplazie (FNH) byla u tří ložisek provedena histologická verifikace. 71 ze 101 ložisek FNH (70 %) mělo kontrolní MR vyšetření (u 38 pacientů) na našem pracovišti v rozmezí 3 až 38 měsíců – bez progresu velikosti a změny charakteru chování po podání kontrastní látky. U ostatních pacientů nejsou údaje o provedeném kontrolním zobrazení a jeho výsledku známy.

Celkový podíl biopticky verifikovaných ložisek FNH je malý. Je to způsobeno tím, že biopsii z ložisek, která mají vzhled typické fokální nodulární hyperplazie s centrální jizvou a loukoťovitým uspořádáním nebo jsou izointenzní /hyperintenzní v odložené hepatospecifické fázi vyšetření po podání hepatospecifické kontrastní látky a nativně a při dynamickém kontrastním vyšetření mají charakter slučitelný s ložisky fokální nodulární hyperplazie, nepovažujeme v současné době, ve shodě s literárními údaji, za etickou a odůvodněnou, především vzhledem k potenciálnímu riziku bioptického výkonu.

U 21 pacientů byla ložiska fokální nodulární hyperplazie vícečetná: dvě (u čtrnácti pacientů), tři (u dvou pacientů), čtyři (u čtyř pacientů) nebo pět (u jednoho pacienta) prokázáných

ložisek.

Průměrná velikost ložiska fokální nodulární hyperplazie v souboru byla 31,3 mm v maximálním rozměru na axiální vrstvě (rozmezí od 5 do 114 mm). U 46 ložisek fokální nodulární hyperplazie byl maximální rozměr na axiální vrstvě 30 mm a větší.

Centrální jizva byla patrná u 39 ze 101 ložisek (39 %) fokální nodulární hyperplazie, z toho ve 32 případech (32/39, tj. v 82 %) u ložisek měřících v maximálním rozměru na axiální vrstvě 30 mm a více. Signál centrální jizvy byl ve všech případech vysoký na T2 vážených obrazech, nízký na obrazech T1 vážených, na rozdíl vyšetření s nescifickou extracelulární kontrastní látkou, při kterých se centrální jizva většinou pozdě opacifikuje, byla jizva v ložiscích fokální nodulární hyperplazie v odložené hepatospecifické fázi vyšetření hyposignální (obrázek č.1C, strana 63).

Ze 4 pacientů s předpokládanými adenomy byla ložiska vícečetná u dvou (4 a 8 ložisek). Velikost adenomů (včetně histologicky ověřeného, považovaného za pravděpodobný hepatom) byla v maximálním rozměru na axiální vrstvě 5 až 155 mm.

Věk osob s diagnózou fokální nodulární hyperplazie: medián 32 let (mezní hodnoty 19 až 72 let). Medián věku žen s diagnózou jaterního adenomu: 31,5 roku (mezní hodnoty 25 až 36 let). Ložisko původně považované za pravděpodobný hepatom, histologicky verifikované jako adenom, bylo nalezeno u 41letého muže. Adenomatóza jater byla prokázána u muže - kulturisty ve věku 36 let.

Naměřené střední hodnoty intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární nativně, v arteriální, portální a odložené fázi po 20 minutách a signálu jaterního parenchymu v odložené fázi po 20 minutách jsou uvedeny v tabulce č.2, strana 73.

Vývoj změny intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie po aplikaci kontrastní látky v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření znázorňuje krabičkový graf (graf č.6, strana 80). Čára v krabičce je poloha mediánu, krabička představuje rozsah od 1. do 3.kvartilu, horní horizontální linka je největší pozorování, které je menší nebo rovno 3.kvartilu plus 1,5 násobek mezikvartilového rozpětí (3.kvartil minus 1.kvartil), dolní horizontální linka je nejmenší pozorování, které je větší než 1.kvartil minus 1,5 násobek

mezikvartilového rozpětí, mírně odlehle hodnoty (zelená barva) jsou do vzdálenosti trojnásobku mezikvartilového rozpětí od 1. a 3. kvartilu, vzdálenější hodnoty (červená barva) jsou závažně odlehle hodnoty.

Testovala se hypotéza shody vůči alternativě neshody při porovnání hodnot intenzity signálu ložisek fokální nodulární hyperplazie v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek velikosti do 30 mm a nad 30 mm. Použit byl dvouvýběrový t-test. Hypotéza shody nebyla zamítnuta ani v jednom případě (grafy č.10,11,12, strana 82,83).

Testovala se hypotéza shody vůči alternativě neshody při párovém porovnání hodnot intenzity signálu ložisek fokální nodulární hyperplazie a jater v odložené hepatospecifické fázi vyšetření. Použit byl neparametrický Wilcoxonův párový test. Hypotéza shody byla zamítnuta ($p\text{-value} < 0,001$). Signál ložisek fokální nodulární hyperplazie byl v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně vyšší než signál jater (tabulka č.5, strana 79).

Naměřené střední hodnoty intenzity signálu v ložiscích jaterních adenomů nativně, v arteriální, portální a odložené fázi po 20 minutách a signálu jaterního parenchymu v odložené fázi po 20 minutách jsou uvedeny v tabulce č.3, strana 77.

Testovala se hypotéza shody vůči alternativě neshody při párovém porovnání hodnot intenzity signálu ložisek jaterních adenomů a jater v odložené hepatospecifické fázi vyšetření. Hypotéza shody byla zamítnuta ($p\text{-value} < 0,001$). Signál adenomů byl v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně nižší než signál jater (tabulka č.5, strana 79).

Vývoj změny intenzity signálu v jaterních adenomech po aplikaci kontrastní látky v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření znázorňuje krabíčkový graf (graf č.7, strana 80). Popis grafu je identický v s grafem znázorňujícím vývoj změny intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie – viz strana 27.

Testovala se hypotéza shody vůči alternativě neshody při porovnání hodnot intenzity signálu jaterních adenomů v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek velikosti do 30 mm a nad 30 mm. Použit byl dvouvýběrový t-test. Hypotéza shody nebyla zamítnuta ani v jednom případě.

Porovnával se signál ložisek fokální nodulární hyperplazie a jaterních adenomů nativně, v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření. Použit byl dvouvýběrový t-test. Nativně vykazovaly adenomy v porcích s měřenou intenzitou signálu signifikantně nižší intenzitu signálu než ložiska fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,001$). V arteriální fázi vyšetření byl signál adenomů v porcích s měřenou intenzitou signálu signifikantně nižší než signál ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,01$). V portální fázi vyšetření byl signál adenomů v porcích s měřenou intenzitou signálu rovněž signifikantně nižší než signál ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,001$). Stejně tak v odložené hepatospecifické fázi vyšetření byl signál adenomů v porcích s měřenou intenzitou signálu signifikantně nižší než signál ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,01$). Naměřená hodnota intenzity signálu parenchymu jater se přitom u pacientů s adenomy a ložisky fokální nodulární hyperplazie statisticky významně nelišila.

Ložiska fokální nodulární hyperplazie měla signifikantně vyšší intenzitu signálu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření ve srovnání s fází arteriální ($p\text{-value}<0,001$). Výraznější byl rozdíl u ložisek větších než 30 mm. Ke srovnání byl použit párový t-test.

Relativní vzestup intenzity signálu (ZIS) v arteriální fázi vyšetření byl signifikantně vyšší v měřených porcích u adenomů než u ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,01$). Ke srovnání byl použit dvouvýběrový t-test.

Rovněž v portální fázi vyšetření byl relativní vzestup intenzity signálu (ZIS) signifikantně vyšší u adenomů než u ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,01$). Ke srovnání byl použit dvouvýběrový t-test.

Naopak nebyl statisticky významný rozdíl mezi relativním vzestupem intenzity signálu (ZIS) v odložené hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek fokální nodulární hyperplazie a v měřených porcích u adenomů (alternativa neshody s $p\text{-value}$ 0,45). Ke srovnání byl použit dvouvýběrový t-test (tabulka č.4, strana79).

Relativní vzestup signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie a jaterních adenomech znázorňují grafy č. 8 a 9 na straně 81. Popis grafů je identický s popisem grafu č.6, strana 27.

Statisticky významně se nelišil wash-out ložisek fokální nodulární hyperplazie a jaterních

adenomů (podíl relativní změny intenzity signálu v arteriální a portální fázi vyšetření). Ke srovnání byl použit dvouvýběrový t-test (graf č.13, strana 83). Popis grafu je identický s popisem grafu č.6, strana 27.

6. Diskuse

6.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

Během předchozích let bylo vyvinuto a uvedeno do klinické praxe několik hepatospecifických MR kontrastních látek, s různými vlastnostmi týkajícími se způsobu podání, biodistribuce, eliminace z organismu a diagnostického využití.

Mangafodipir trisodium (Mn-DPDP, Teslascan) je aplikován pomalou intravenózní infuzí. Postkontrastní T1 vážené obrazy jsou získávány 20-60 minut po podání kontrastní látky. Zvýšená intenzita signálu jater přetrvává několik hodin. Ložiska, která nemají hepatocelulární původ, nevychyťávají mangafodipir, proto dochází po podání kontrastní látky ke zvýšení kontrastu mezi těmito ložisky a játry (43). Mangafodipir zlepšuje možnost odlišit jaterní ložiska hepatocytárního původu od nonhepatocytárních (58, 76, 99). Výhodou podání mangafodipiru je přídatné zvýšení intenzity signálu pankreatu. Mangafodipir však nelze podat jako bolus, nelze tak provést dynamické kontrastní vyšetření jater, což je značně limitující při použití této kontrastní látky k charakterizaci ložiskových lézí jater – nelze posoudit způsob jejich cévního zásobení a vaskularizaci (58, 65).

Dvě zbylé dostupné hepatospecifické kontrastní látky, konkrétně Gd-BOPTA a Gd-EOB-DTPA, nabízejí kromě vyšetření jater v hepatospecifické fázi i možnost provedení dynamického kontrastního zobrazení jater. Proto použití těchto kontrastních látek dále zlepšuje detekabilitu a možnost charakterizace ložiskových lézí jater (4, 32, 33, 35, 61, 63, 78, 85, 94, 102, 103).

Srovnáme-li zvýšení signálu při dynamickém kontrastním vyšetření v arteriální fázi po podání hepatospecifické kontrastní látky gadobenát dimeglumin s běžnými nescifickými extracelulárními kontrastními látkami jako je gadopentát dimeglumin (Gd-DTPA, Magnevist, Bayer Schering Pharma), gadodiamid (Gd-DTPA-BMA, Omniscan, GE Healthcare), gadoteridol (Gd-HP-DO3A, ProHance, Bracco,) nebo gadobutrol (Gd-BT-DO3A, Gadovist, Bayer Schering Pharma), jsou výsledky po podání gadobenát dimegluminu obdobné nebo i lepší, zvláště při posuzování hypervaskularizovaných lézí a hodnocení jejich vaskularizace. Kontrastní vlastnosti gadobenát dimegluminu vyplývají z vysoké T1 relaxivity dané vazbou kontrastní látky na intracelulární i extracelulární proteiny a také zvýšenou buněčnou mikroviskozitou v hepatocytech (23, 29, 65, 68, 85, 95). Podíl biliární exkrece gadobenát dimegluminu je však u lidí pouze 3-6% (10). Optimální doba skenování jater v hepatospecifické fázi vyšetření je proto 60-120 minut po intravenózním podání gadobenát

dimegluminu (68, 72, 85). Z těchto důvodů není v klinické praxi možné provést dynamické kontrastní zobrazení jater a odložené zobrazení v hepatospecifické fázi po podání gadobenát dimegluminu v rámci jednoho vyšetření, odložené skenování je nutné provádět v druhé době, což výrazně prodlužuje dobu vyšetření a klade zvýšené nároky na pacienta i vyšetřující personál.

Gd-EOB-DTPA rovněž poskytuje možnost zobrazení časné dynamické perfuze i odložené hepatospecifické fáze (72), na rozdíl od gadobenát dimegluminu však způsobuje signifikantní vzestup signálu jater v hepatospecifické fázi již po 8 minutách po podání. Maximální úroveň dosahuje signál jater odloženě po podání Gd-EOB-DTPA po cca 20 minutách po intravenózní aplikaci (18, 32). To bývá vysvětlováno výrazně vyšším podílem biliární exkrece Gd-EOB-DTPA, který je kolem 50% (97). Díky tomuto relativně krátkému času, po kterém lze skenovat v hepatospecifické fázi, je možné provádět dynamické vyšetření jater a zobrazení v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA v jedné době, při jednom položení pacienta. Odpadá tak, na rozdíl od vyšetření s použitím gadobenát dimegluminu, nutnost opakované manipulace s pacientem, celková doba vyšetření je tak významně kratší, pacient leží v gantry přístroje průměrně 30-40 minut. Redukci vyšetřovacího času umožňuje i provedení zobrazení jater T2 váženými obrazy až v době čekání mezi dynamickým kontrastním vyšetřením a zobrazením v hepatospecifické fázi 5-10 minut po podání kontrastní látky (85), aplikovaná Gd-EOB-DTPA totiž neovlivňuje významněji signál a kontrast obrazu T2 vážených sekvencí (7, 42).

Přínos zobrazení v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA pro zlepšenou detekabilitu a charakterizaci ložiskových lézí jater prokázaly četné práce (4, 32, 33, 35, 65, 68, 85, 94, 102, 103). Jak již bylo zmíněno, v prvních letech provádění naší studie bylo jen málo zkušeností a publikovaných údajů o vlastnostech Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním zobrazení u lidí (63, 84, 94). Cílem naší práce bylo zjistit, zda po intravenózní aplikaci Gd-EOB-DTPA dochází při dynamickém kontrastním zobrazení ke srovnatelnému vzestupu signálu v břišních cévách a orgánech jako po podání běžného nesespecifického extracelulárního chelátu gadolinia. V současnosti je MR zobrazení jater s použitím kontrastní látky s takovou kombinací vlastností nejefektivnější zobrazovací metodou při hodnocení nemocí jater (25, 27, 32, 33, 65, 72).

Je jen málo studií, které si daly za cíl vyčerpávající komplexní kvantitativní srovnání vlastností běžných extracelulárních a hepatospecifických kontrastních látek. V naší studii byly srovnány vlastnosti hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA s gadobutrolem. Důvody, proč jsme zvolili jako komparativní kontrastní látku gadobutrol, byly tři. Zaprvé gadobutrol

nevykazoval signifikantní rozdíly zvýšení signálu v jaterních tepnách a v portálním systému ve srovnání s podáním ekvimolární dávky standardního gadoliniového chelátu – gadopentát dimegluminu (96). Zadruhé, koncentrace Gd v gadobutrolu je 1 mmol/ml, což umožnilo použít identický objem a rychlost podání kontrastní látky v obou vyšetřovaných skupinách pacientů. Tímto jsme na minimum omezili možné zkreslení výsledků, které by mohlo nastat při alternativním použití standardní 0,5 molární extracelulární kontrastní látky, které by bylo nutno buď podávat dvojnásobné množství (tzn. kontrastní bolus by byl dvakrát delší), nebo by ji bylo nutno podávat dvojnásobnou rychlostí, čímž by se výrazně zvýšilo riziko selhání žilního přístupu. A zatřetí – žádná srovnávací studie mezi Gd-EOB-DTPA a gadobutrolem nebyla v době naší práce dosud publikována.

V naší studii došlo po aplikaci Gd-EOB-DTPA i gadobutrolu k signifikantnímu vzestupu signálu v aortě, portální žíle, játrech a slezině při dynamickém kontrastním skenování ve srovnání s nativním zobrazením.

Pokud se týká abdominální aorty a portální žíly, změny intenzity signálu v čase během dynamického sériového skenování byly analogické v obou vyšetřovaných skupinách (viz grafy č.1,2, strany 56,57).

Po podání gadobutrolu byla signifikantně větší průměrná hodnota změny intenzity signálu než po podání Gd-EOB-DTPA (rozdíl nebyl statisticky významný v arteriální fázi v abdominální aortě). To se dá vysvětlit vyšší molární koncentrací gadobutrolu (1 mmol/ml) ve srovnání s Gd-EOB-DTPA (0,25 mmol/ml), která je částečně kompenzována vyšší T1 relaxivitou a větší vazbou na proteiny u Gd-EOB-DTPA. Na druhou stranu, v animální studii Yoshikawy a spol. po aplikaci Gd-EOB-DTPA docházelo k většímu vzestupu signálu v abdominální aortě než po podání běžné extracelulární kontrastní látky gadopentát dimegluminu, především kvůli většímu zkrácení T1 relaxačního času v plazmě vyplývajícímu z vyššího podílu vazby Gd-EOB-DTPA na proteiny plazmy (10,7%) ve srovnání s gadopentát dimegluminem (1,6%) (98).

Ve slezině bylo zvýšení intenzity signálu při dynamickém kontrastním zobrazení po podání obou kontrastních látek v naší studii analogické změnám signálu v abdominální aortě. Tento jev je vysvětlitelný cévní architektonikou sleziny s velkým podílem krve na celkovém objemu, což způsobuje změny signálu po podání kontrastní látky podobné cévním strukturám, více než parenchymatózním orgánům jako jsou játra nebo ledviny.

Změny intenzity signálu v čase v aortě, portální žíle a slezině vykazují jasnou tendenci k časnější eliminaci Gd-EOB-DTPA ve srovnání s gadobutrolem v dynamické i hepatospecifické fázi vyšetření. Gd-EOB-DTPA je z poloviny vylučována játry do žluči a

z poloviny ledvinami, zatímco gadobutrol je vylučován výhradně cestou glomerulární filtrace a jeho biologický poločas je delší.

Sériové dynamické zobrazení jater přineslo poněkud odlišné výsledky. Ačkoli změny intenzity signálu byly po aplikaci gadobutrolu rovněž signifikantně větší v arteriální a portální fázi i v ekvilibriu, byl zjištěn průkazný trend kontinuálního zvyšování intenzity signálu jater po podání Gd-EOB-DTPA detekovatelný již od fáze ekvilibria kolem 2 minut po začátku aplikace kontrastní látky. Toto pozorování potvrzuje měřitelné vychytávání Gd-EOB-DTPA hepatocyty okamžitě po prvním průchodu kontrastní látky, od druhé minuty po aplikaci, to znamená zřetelně dříve, než po podání gadobenát dimegluminu. Tyto výsledky jsou v souladu s jinými animálními (11, 68) i humánními (84, 94) studiemi. MR obrazy získané po podání Gd-EOB-DTPA v arteriální a portální fázi opacifikace jater jsou srovnatelné s dynamickým CT vyšetřením jater po podání jódové kontrastní látky, což prokázala studie Huppertze a spolupracovníků (33).

V hepatospecifické fázi byla změna intenzity signálu po podání Gd-EOB-DTPA signifikantně větší než po podání gadobutrolu. Rozdíl byl největší po 20 minutách po podání kontrastní látky. Ačkoli Huppertz (33) a Reimer (63) neshledali rozdíl v zobrazení v hepatospecifické fázi mezi 10 a 20 minutami po podání kontrastní látky, naše pozorování svědčí pro přínos dvacetiminutového intervalu při odloženém zobrazení jater v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA kvůli vyššímu signálu jater a biliární exkreci kontrastní látky.

Sériové dynamické zobrazení extrahepatických žlučovodů má limitované klinické využití. Navíc, kvůli omezenému prostorovému rozlišení při MR zobrazení a průměru ductus choledochus, byla při měření intenzity signálu v ductus choledochus použita plocha v rozsahu jen kolem pěti pixelů. Chyba měření je proto relativně vysoká a koresponduje s vysokými standardními odchylkami naměřených hodnot (viz tabulka č.1, strana 61). V odložené fázi vyšetření se signál v ductus choledochus po podání gadobutrolu ve srovnání s hodnotami naměřenými při časném dynamickém postkontrastním zobrazení zřetelně nemění. Po aplikaci Gd-EOB-DTPA je naopak velmi výrazný vzestup signálu ve žlučovodech v odložené hepatospecifické fázi zobrazení po 10 a dále hlavně po 20 minutách po podání. Tyto výsledky dokazují vyjimečnou rychlou hepatobiliární exkreci Gd-EOB-DTPA, která umožňuje přidání 3D T1 vážené MR cholangiografie 20 minut po aplikaci kontrastní látky do vyšetřovacího protokolu.

Částečnou limitací naší provedené studie je poměrně heterogenní soubor vyšetřených pokud jde o věk, pohlaví a body mass index. Na druhou stranu, takto získané výsledky by měly realističtěji odpovídat rutinnímu klinickému použití kontrastní látky u pacientů s různými

onemocněními kardiovaskulárními, nemocemi jater, ledvin a jinými, nežli výsledky studií založených na získání údajů na podkladě vyšetřování zdravých dobrovolníků.

6.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

Naše pozorování potvrzuje předpoklad, že při zobrazování ložiskových lézí jater hepatocytárního původu v necirhotickém terénu je nejpodstatnějším (a statisticky i nejčastějším) úkolem odlišení ložisek fokální nodulární hyperplazie od ložisek ostatních. Jednak proto, že ložiska fokální nodulární hyperplazie mají vysokou incidenci, neboť jde o druhý nejčastější solidní ložiskový nález v játrech po hemangiomu (3, 24), a jsou tak běžným diferenciativně diagnostickým problémem v rutinní klinické praxi, jednak proto, že jde o ložiska bez maligního potenciálu, bez významnějšího rizika krvácení nebo ruptury, v naprosté většině případů nevyžadující chirurgickou intervenci a jejich management je typicky konzervativní. Navíc jde o ložiska, která bývají náhodným nálezem při zobrazovacím vyšetření břišní dutiny u žen ve fertilním věku. Z toho vyplývá potřeba co nejspolehlivější diagnostiky těchto ložisek, pokud možno neinvazivním způsobem, bez nutnosti odběru biopsického materiálu se všemi riziky invazivního výkonu a bez vystavení riziku ionizujícího záření na CT.

Odlišení ložisek fokální nodulární hyperplazie od nejčastějších jaterních benignomů – cyst a hemangiomů (31) – nečiní při vyšetření magnetickou rezonancí díky téměř vždy velmi vysokému signálu hemangiomů a cyst na T2 vážených obrazech problém (3). Po podání Gd-EOB-DTPA se hemangiomy (obrázek č.7, strana 72) při dynamickém kontrastním vyšetření opacifikují obdobně jako po podání nespecifické extracelulární kontrastní látky, menší často úplně již v arteriální fázi vyšetření, větší ložiska (zhruba od 1,5-2 cm v průměru) zpravidla uzlovitě z periferie. Hyperintenzita hemangiomů na T1 vážených postkontrastních obrazech alespoň v části ložiska většinou trvá do zhruba 10 minut po zahájení aplikace kontrastní látky (3, 66), později jsou hemangiomy při odloženém zobrazení hypointenzní, sledují signál vaskulárního poolu a nejsou dobře odlišitelné od většiny jiných jaterních ložisek včetně metastáz. Diferenciativně diagnosticky je od ložisek fokální nodulární hyperplazie třeba odlišit především hypervaskularizovaná ložiska hepatocytárního původu - jaterní adenomy a ložiska hepatocelulárního karcinomu a dále hypervaskularizované jaterní metastázy – především metastázy nádorů prsu, plic, štítné žlázy, ledviny, melanomu a inzulárních tumorů

pankreatu. V případě typického vzhledu ložiska fokální nodulární hyperplazie – tedy při nálezu hypervaskularizovaného ložiska homogenně zvyšujícího intenzitu signálu po podání kontrastní látky s přítomností hypovaskularizované centrální jizvy a radiálním loukoťovitým uspořádáním, v portální fázi a ve fázi ekvilibria s intenzitou signálu shodnou nebo vyšší než okolní jaterní parenchym, bez nehomogenit podmíněných hemoragiemi a kalcifikacemi, není zpravidla problémem rozpoznat ložisko fokální nodulární hyperplazie při vyšetření magnetickou rezonancí s použitím běžné extracelulární kontrastní látky. V takovémto případě je třeba diferenciálně diagnosticky odlišit především ložisko fibrolamelárního hepatocelulárního karcinomu – to je podstatně vzácnějším nálezem, vyskytuje se u mladých dospělých, velikost bývá větší než u ložiska fokální nodulární hyperplazie, centrální jizva u ložisek fibrolamelárního hepatocelulárního karcinomu bývá hyposignální na T2 vážených obrazech (na rozdíl od hypersignální jizvy u ložisek fokální nodulární hyperplazie), ložisko fibrolamelárního hepatocelulárního karcinomu nebývá homogenní (3). Výše zmiňovaný „typický“ vzhled však mají ložiska fokální nodulární hyperplazie ve větším podílu až při větší velikosti, přibližně od 3 cm v průměru (23, 24); většina detekovaných ložisek fokální nodulární hyperplazie tento charakteristický vzhled při vyšetření na CT nebo MR nemá (23, 24), což potvrzuje i naše pozorování. Užitečným může být u těchto ložisek kontrastní ultrasonografické vyšetření, při kterém lze rovněž hodnotit charakter opacifikace a detekovat centrální jizvu a loukoťovité radiální uspořádání ložiska fokální nodulární hyperplazie (92). Ložiska fokální nodulární hyperplazie, která nemají hodnotitelný typický vzhled, nelze při kontrastním vyšetření na CT a při kontrastním vyšetření magnetickou rezonancí s použitím nespecifické extracelulární kontrastní látky odlišit především od adenomů, které v případě menší velikosti bývají také homogenního signálu a homogenně zvyšují denzitu či intenzitu signálu po podání kontrastní látky v arteriální fázi vyšetření; nelze je navíc ani bezpečně odlišit od hypervaskularizovaných metastáz a ložisek hepatocelulárního karcinomu (3, 21, 33, 66, 103).

Potenciál magnetické rezonance při hodnocení ložiskových lézí hepatocytárního původu významně zvyšuje využití hepatospecifických kontrastních látek (2, 4, 24, 33, 66, 69). V minulosti publikované práce (23, 24) prokázaly význam vyšetření magnetickou rezonancí pro odlišení ložisek fokální nodulární hyperplazie od adenomů (a tedy i od ložisek jiné etiologie) v hepatospecifické fázi po podání na trh dříve uvedené kontrastní látky Gd-BOPTA (Multihance). V polovině minulého desetiletí, kdy byla na trh uvedena nová kontrastní látka Gd-EOB-DTPA (Primovist), nebyly v literatuře známy detailní údaje o tom, zda hodnocení

hepatocelulárních ložiskových lézí jater bude vycházet z principů analogických s kontrastní látkou Gd-BOPTA. Cílem námi provedené studie proto bylo potvrdit předpoklad obdobného chování ložisek hepatocytárního původu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření jako po podání Gd-BOPTA a význam hepatospecifické fáze zobrazení po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA pro jejich diferenciální diagnostiku, zvláště pro odlišení ložisek fokální nodulární hyperplazie.

Přibližně 50 % podané kontrastní látky Gd-EOB-DTPA je vychytáváno hepatocyty a vylučováno do žluči (3, 4, 66). Proto u ložisek, která obsahují funkční hepatocyty, dochází ke zvýšení signálu na poskontrastních obrazech v hepatospecifické fázi vyšetření (33). Zvýšená intenzita signálu po podání Gd-EOB-DTPA v odložené hepatospecifické fázi vyšetření je průkazná nejen v normálním parenchymu jater, ale i ložiscích hepatocytárního původu, která obsahují funkční hepatocyty, především v ložiscích fokální nodulární hyperplazie, u kterých lze, ve shodě s již řadou publikovaných prací o vyšetřeních s dříve do klinické praxe uvedenými hepatospecifickými kontrastními látkami, předpokládat v odložené hepatospecifické fázi signál shodný, či spíše vyšší, než okolního normálního jaterního parenchymu (23, 24). Průkaz akumulace podané hepatospecifické kontrastní látky je tedy významným přínosem pro odlišení jaterních ložisek hepatocytárního původu od ložisek ostatních.

Hepatocyty v ložiscích fokální nodulární hyperplazie vykazují normální biliární exkreační kapacitu, jejich malformovaným žlučovodům však chybí plnohodnotné napojení na biliární strom: normální nebo téměř normální exkreci a zároveň zvýšenou stagnací kontrastní látky tak lze vysvětlit vysokou akumulací hepatospecifické kontrastní látky v ložiscích fokální nodulární hyperplazie (23, 24, 66). Jejich signál je v hepatospecifické fázi vyšetření proto obvykle minimálně stejný, typicky vyšší než signál normálního jaterního parenchymu. Tak je možné rozpoznat a identifikovat i taková ložiska fokální nodulární hyperplazie, která nemají charakteristický vzhled (centrální jizvu a loukoťovité uspořádání): takových ložisek fokální nodulární hyperplazie je přitom více než 50 % (23, 24), v našem souboru to bylo 61 %.

Po podání hepatospecifické kontrastní látky je tak možné i taková ložiska označit s velkou mírou pravděpodobnosti za ložiska fokální nodulární hyperplazie, přičemž při vyšetření s běžnou extracelulární kontrastní látkou by bylo nutné konstatovat přítomnost hypervaskularizovaného ložiska s širší diferenciální diagnózou. Vysoký signál ložisek fokální nodulární hyperplazie v odložené hepatospecifické fázi vyšetření potvrzuje i naše pozorování. Signál ložisek fokální nodulární hyperplazie byl v našem souboru v odložené

hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně vyšší než signál jaterního parenchymu (p -value<0,001) (tabulka č.5, strana 79).

Potencionálním problémem je bezpečné odlišení ložiska fokální nodulární hyperplazie na základě signálu v hepatospecifické fázi vyšetření od hepatomu. Ložiska hepatocelulárního karcinomu (hepatomu) zpravidla nevykazují hodnotitelnou akumulaci hepatospecifické kontrastní látky, případně zvyšují signál v hepatospecifické fázi vyšetření jen minimálně (69, 74). Neplatí to však ve všech případech. Existují i hepatomy, které výrazně zvyšují signál v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, kdy mohou být i izointenzní nebo dokonce i hyperintenzní ve srovnání s jaterním parenchymem, obdobně jako ložiska fokální nodulární hyperplazie (1, 41, 19, 57, 74, 89). Dle výsledků některých publikovaných prací se zdá, že podíl takovýchto ložisek hepatocelulárního karcinomu může být kolem 10-20% (57, 89), ve studii Suna a spol. (86) byl tento podíl nižší (42 ze 44 hepatomů bylo v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA hypointenzních). Předpokládalo se, že schopnost hepatocytů vychytávat a akumulovat kontrastní látku bude zachována jen u hepatomů dobře diferencovaných, a že dle signálu ložiska hepatomu v odložené fázi po podání hepatospecifické kontrastní látky fázi bude možné posoudit pravděpodobný stupeň jeho diference. Další studie však překvapivě prokázaly vysoký signál v odložené hepatospecifické fázi vyšetření i u některých hepatomů středně a špatně diferencovaných (44, 57, 89). Ve studii Junga a spol. (36) nebyl průkazný signifikantní přínos kontrastního MR vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA pro zpřesnění diagnózy hepatocelulárního karcinomu ve srovnání se spirálním kontrastním CT vyšetřením.

V poslední době se začaly objevovat práce, které se na molekulární úrovni zabývají mechanismem pozdní opacifikace ložisek hepatocelulárního karcinomu po podání Gd-EOB-DTPA. Předpokládá se, a četné studie to potvrzují, že vychytávání Gd-EOB-DTPA v játrech je závislé na expresi transportních polypeptidů OATPs (organic anion transport polypeptides) na bazolaterální (sinusoidální) membráně hepatocytů (57, 89, 90, 91). V současnosti se za velmi pravděpodobné transportéry Gd-EOB-DTPA do hepatocytů považují polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3. MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) na kanalikulární membráně je zodpovědný za exkreci Gd-EOB-DTPA z hepatocytů. Ložiska hepatocelulárního karcinomu mohou být hypersignální v odložené fázi po podání Gd-EOB-DTPA, i když neobsahují normální hepatocyty. Základním, ale ne jediným, předpokladem je pro to přítomnost a stupeň exprese OATP1B1 a OATP1B3. Hepatomy, u kterých nejsou tyto membránové transportéry průkazné, Gd-EOB-DTPA

nevychytávají (89). Pokud přítomné OATP1B1 a OATP1B3 jsou, potom zřejmě závisí signál ložiska na stupni a lokalizaci exprese MRP2. Podle této hypotézy dochází v případě snížené exprese MRP2 k akumulaci vychytané Gd-EOB-DTPA v cytoplazmě buněk hepatomu a ta potom podmiňuje vysoký signál ložiska v odložené fázi (89). Naopak v případě zvýšené exprese MRP2 zřejmě záleží na tom, kde je MRP2 exprimován. Pokud byla zvýšená exprese MRP2 prokázána na kanalikulární membráně, byl v těchto případech v odložené hepatospecifické fázi nízký signál hepatomu. Pokud byla zvýšená exprese MRP2 prokázána na pseudoglandulární membráně, docházelo k akumulaci Gd-EOB-DTPA v lumen těchto pseudožláz, protože žlučovody nejsou v ložiscích středně a špatně diferencovaných hepatomů přítomné, a signál takovýchto ložisek byl proto v odložené fázi vyšetření vysoký (89). Zdá se, že zvýšená exprese MRP2 je u buněk hepatomů obvyklá na kanalikulární membráně a na pseudoglandulární membráně je málo častá. I proto má pravděpodobně většina hepatomů v hepatospecifické fázi vyšetření nízký signál (69, 89). Jelikož transport bilirubinu je rovněž zprostředkován cestou OATP1B1 a MRP2, bývá v ložiscích hepatomů, která jsou odloženě hyperintenzní v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA, rovněž průkazná akumulace bilirubinu (57, 89).

Vždy je proto třeba hodnotit kromě signálu v hepatospecifické fázi vyšetření i nativní signál ložisek a jejich chování při dynamickém kontrastním vyšetření. U ložisek fokální nodulární hyperplazie se očekává nativní signál téměř obdobné intenzity jakou má jaterní parenchym, zatímco hepatomy mívají zpravidla vyšší signál na T2 vážených obrazech. Ložiska hepatomu často nejsou homogenní, mohou obsahovat porce tukové, prokrvácené i kalcifikace.

V odlišení hepatomu může dále napomoci opacifikace často přítomné (pseudo)kapsuly a především časné vymytí kontrastní látky po předchozí intenzivní opacifikaci v arteriální fázi, které by u ložiska fokální nodulární hyperplazie být nemělo. Některé hepatomy jsou hypovaskularizované – nevykazují zvyšování signálu v arteriální fázi dynamického kontrastního vyšetření – na základě toho jsou tyto formy hepatomů rovněž odlišitelné od ložisek fokální nodulární hyperplazie, bez ohledu na signál v hepatospecifické fázi kontrastního vyšetření.

Hypervaskularizované metastázy nevykazují akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření, kdy mají nízký signál a jsou tak na základě zobrazení v hepatospecifické fázi vyšetření dobře odlišitelné od ložisek fokální nodulární hyperplazie, navíc v hepatospecifické fázi narůstá senzitivita v detekci malých ložisek < 1 cm (32, 66, 71, 102, 103). Tato možnost

spolehlivého odlišení často se vyskytujících ložisek fokální nodulární hyperplazie od hypervaskularizovaných metastáz je jedním z největších přínosů MR vyšetření s hepatospecifickou kontrastní látkou (obrázky č.5,6, strany 70,71).

Jaterní adenomy zvyšují zpravidla intenzitu signálu po podání hepatospecifické kontrastní látky méně než normální jaterní tkáň, případně jen v části objemu a jsou tak v hepatospecifické fázi vyšetření typicky relativně hypointenzní ve srovnání s jaterním parenchymem (3, 24, 66). Nižší signál jaterních adenomů ve srovnání se signálem jaterního parenchymu potvrzují i výsledky měření v našem souboru. Signál adenomů byl v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně nižší než signál jater ($p\text{-value}<0,001$). Obdobně jako po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-BOPTA, tak lze dle intenzity signálu ložiska ve srovnání s játry v hepatospecifické fázi vyšetření odlišit ložiska fokální nodulární hyperplazie od adenomů. U ložisek fokální nodulární hyperplazie byl naopak prokázán signifikantně vyšší signál v hepatospecifické fázi ve srovnání s parenchymem jater. I jaterní adenomy však alespoň v části svého objemu podanou kontrastní látku Gd-EOB-DTPA akumulují a dochází u nich k významnému vzestupu signálu v hepatospecifické fázi vyšetření.

Velmi zajímavé a dosud nepublikované výsledky poskytl náš soubor při posuzování absolutní a relativní opacifikace ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů v hepatospecifické fázi, a to při srovnání s nativní fází vyšetření. Jak bylo uvedeno výše, absolutní hodnota signálu ložisek fokální nodulární hyperplazie byla v našem souboru v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně vyšší než signál jaterního parenchymu ($p<0,001$). Naopak, signál adenomů byl v hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně nižší než signál jater ($p<0,001$). Tento nález koreloval s literárními údaji (23, 24) a zapadal dobře do tradičního konceptu vysvětlujícího vysoký stupeň sycení ložisek fokální nodulární hyperplazie plně zachovanou biliární exkrecí a současnou biliární stázou v malformovaných žlučovodech nenapojených na okolní biliární systém jater.

Kvantitativní analýza dat z naší studie ovšem překvapivě neprokázala obdobný rozdíl při hodnocení relativního vzestupu intenzity signálu (ZIS) v hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů (rozdíl v tomto případě nebyl statisticky významný: alternativa neshody s $p\text{-value}$ 0,45). Z naměřených údajů je totiž zřejmé, že nativní signál adenomů je v měřených porcích (bez podílu tuku a hemoragií) signifikantně nižší než nativní signál ložisek fokální nodulární hyperplazie, a to prakticky o stejný procentuální podíl, jako je tomu v hepatospecifické fázi vyšetření. Adenomy se tedy

v absolutních číslech (vyjádřených arbitrárními jednotkami MR signálu) po aplikaci Gd-EOB-DTPA sytí v hepatospecifické fázi srovnatelně jako fokální nodulární hyperplazie a jejich relativní hypointenzita vůči játrům je způsobena velmi pravděpodobně především signifikantně nižším výchozím (nativním) signálem než omezenou exkrecí. Toto pilotní pozorování daleko více podporuje recentní teorii závislosti exkrece hepatospecifických kontrastních látek na expresi transportních membránových polypeptidů OATPs (tj. na molekulární úrovni) než původní teorii biliární stázy v malformovaných žlučovodech fokální nodulární hyperplazie. Tato pozorování bude ještě ovšem nutno v budoucnosti ověřit cílenou analýzou na molekulární úrovni, kde v současnosti je již k dispozici množství dat o transportních membránových mechanismech u hepatocelulárních karcinomů, nikoliv však u adenomů a ložisek fokální nodulární hyperplazie.

Výraznější hypointenzita ložiska jaterního adenomu ve srovnání s parenchymem jater na nativních T1 vážených in phase obrazech, nebo alespoň přítomnost nativně hypointenzní a následně po podání kontrastní látky se opacifikující porce (adenomy jsou často heterogenní s přítomností tukových nebo prokrvácených porcí s vysokým nativním signálem na T1 vážených obrazech) tedy v diferenciální diagnóze favorizuje adenom před fokální nodulární hyperplazií. Ložiska fokální nodulární hyperplazie jsou totiž typicky nativně homogenní a téměř izointenzní s játry. Adenomy, na rozdíl od ložisek fokální nodulární hyperplazie, neobsahují funkční žlučovody (3), přesto však signifikantně akumulují hepatospecifické kontrastní látky. Mechanismus vychytávání a akumulace Gd-EOB-DTPA v adenomech není dosud detailně probádán. Jak již bylo uvedeno výše, lze předpokládat obdobné principy a závislost na transportních molekulách membrán hepatocytů, jako byly popsány u hepatomů.

V případě, že jde o homogenní ložiska, což bývá časté u tumorů menší velikosti do 3 cm v průměru, nelze z nativního vyšetření a dle chování při dynamickém kontrastním vyšetření obvykle dobře posoudit, zda jde o ložisko fokální nodulární hyperplazie nebo jaterní adenom. Ložiska fokální nodulární hyperplazie i adenomy zvyšují intenzitu signálu již v arteriální fázi vyšetření. V rozporu s některými literárními údaji (3) není pozorovatelné vymývání kontrastní látky (wash-out) v portální fázi vyšetření u ložisek fokální nodulární hyperplazie, ani u adenomů. V našem souboru byl signál ložisek fokální nodulární hyperplazie i jaterních adenomů v portální fázi srovnatelný ve srovnání se signálem ve fázi arteriální (graf č.13, strana 83, grafy č.6,7, strana 80, popis grafů viz strana 27).

Relativní vzestup intenzity signálu (ZIS) v arteriální fázi vyšetření byl signifikantně větší

v měřených porcích u adenomů než u ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,01$). Rovněž v portální fázi vyšetření byl relativní vzestup intenzity signálu signifikantně vyšší u adenomů než u ložisek fokální nodulární hyperplazie ($p\text{-value}<0,01$). Statisticky významně se v našem souboru nelišil wash-out (podíl relativní změny intenzity signálu v arteriální a portální fázi vyšetření) ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů (graf č.13, strana 83). Rozlišení fokální nodulární hyperplazie a adenomů u takovýchto ložisek tedy umožnila po podání kontrastní látky až hepatospecifická fáze vyšetření.

Jaký je tedy signál nejčastějších jaterních ložisek na T1 vážených obrazech v odložené fázi po podání Gd-EOB-DTPA? V hepatospecifické odložené fázi kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA jsou cysty zpravidla výrazně hypointenzní ve srovnání s parenchymem jater, hemangiomy hypointenzní (sledují signál vaskulárního poolu), metastázy hypointenzní, cholangiokarcinomy hypointenzní (3) jaterní adenomy převážně hypointenzní (ale se zvýšeným signálem podmíněným akumulací kontrastní látky), hepatomy zpravidla hypointenzní (ale mohou mít jakýkoliv signál, pravděpodobně přibližně 10-20% podíl hepatomů je izointenzních nebo i hyperintenzních), ložiska fokální nodulární hyperplazie jsou ve velké většině hyperintenzní nebo izointenzní. Vysoký signál ložiska v odložené hepatospecifické fázi vyšetření tedy sice není sám o sobě zcela spolehlivým znakem benigního charakteru ložiska, velmi významně však svědčí pro diagnózu ložiska fokální nodulární hyperplazie. I výsledky našeho pozorování výrazně podporují v posledních letech doporučovaný konzervativní management jaterních ložisek, která v necirhotickém terénu splňují kritéria pro typické ložisko fokální nodulární hyperplazie (34). Tato kritéria, i dle našich zkušeností, při vyšetření magnetickou rezonancí po podání hepatospecifické kontrastní látky, jsou: nativní signál na T1 i T2 vážených obrazech shodný nebo téměř shodný se signálem normálního jaterního parenchymu, homogenní ložisko (eventuálně s přítomností centrální jizvy a radiálních sept), kompletní opacifikace v arteriální fázi vyšetření, absence vymývání kontrastní látky v portální fázi vyšetření (signál v portální fázi vyšetření je zpravidla shodný nebo mírně vyšší než signál okolního jaterního parenchymu), vysoký signál v hepatospecifické fázi vyšetření minimálně shodný, častěji mírně vyšší než signál okolního normálního jaterního parenchymu ve většině objemu ložiska. Takováto ložiska lze označit za typická ložiska fokální nodulární hyperplazie i v případech, kdy není hodnotitelná centrální jizva a radiálně uspořádaná loukořovitá septa. Průkaz těchto typických morfologických charakteristik, viditelných však většinou až u ložisek větší velikosti, samozřejmě diagnózu fokální nodulární hyperplazie dále velmi významně podporuje, i když hepatomy (nejenom

fibrolamelární hepatocelulární karcinom) mohou mít vzácně centrální jizvu také. Ložisko splňující výše uvedená kritéria pro typickou fokální nodulární hyperplazii se v současnosti doporučuje sledovat zobrazovacími metodami (nejlépe na ultrazvuku nebo magnetické rezonanci), bez bioptického ověřování (34), s kontrolami v prvním roce od záchytu ložiska po 3 měsících, další kontroly v ročních intervalech.

V cirhotickém terénu je specifikace ložiskového nálezu v játrech principiálně obtížnější. V terénu cirhoticky změněných jater je jednak alterovaný normální nativní signál jater, jednak nelze vzhledem k difuzní hepatopatii dle stupně postižení jater vyloučit celkově nižší schopnost jater vychytávat a vylučovat podanou hepatospecifickou kontrastní látku, menší podíl její hepatální exkrece, a lze předpokládat potenciálně nižší vzestup signálu ložiskově nezměněného jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření.

Regenerativní uzle bývají v cirhotickém terénu odlišitelné podle nízkého signálu na T2 vážených obrazech. Hlavním diferenciativním diagnostickým problémem je v cirhotickém terénu rozlišení dysplastických uzlů a ložisek hepatomu. K bezpečné identifikaci dysplastických uzlů a jejich odlišení od ložisek hepatocelulárního karcinomu přes optimistické předpoklady však pravděpodobně vyšetření s podáním hepatospecifické kontrastní látky příliš nepomůže (3, 34). Ani histologicky není mezi těmito jednotkami ostrá hranice, přechod mezi vysokým stupněm dysplazie a dobře diferencovaným hepatocelulárním karcinomem je plynulý. Signál dysplastických uzlů v odložené hepatospecifické fázi je sice většinou vyšší než signál většinově zpravidla hypointenzních ložisek hepatomu (70), jsou však popisovány i dysplastické uzle hypointenzní v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, a signál hepatomu v hepatospecifické fázi vyšetření může být, jak bylo výše uvedeno, vzhledem k játrům jakýkoliv. Většina hepatomů je sice v hepatospecifické fázi hypointenzních, jsou však i hepatomy izointenzní nebo hyperintenzní v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, bez ohledu na stupeň jejich diferenciace (57, 89). K odlišení dysplastického uzle od hepatocelulárního karcinomu tak může významněji přispět i dynamické kontrastní vyšetření - zpravidla výraznější a časnější wash-out kontrastní látky v ložisku hepatomu. V cirhotickém terénu jsou navíc popisovány léze podobné ložiskům fokální nodulární hyperplazie (FNH-like lesions) jak histologicky, tak při diagnostickém zobrazování, hypervaskularizované, s vysokým signálem v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, které mohou činit další obtíže v diferenciativní diagnóze. V případě nálezu hypervaskularizovaného jaterního ložiska v cirhotickém terénu lze dle okolností doporučit ložisko velikosti do 1,5 cm v průměru sledovat (34) s kontrolními zobrazeními za 2-3 měsíce. Hepatocelulární karcinomy takového

malé velikosti mají totiž nízký maligní potenciál, nižší riziko mikrovaskulární invaze. Ložiska větší velikosti než 1,5 cm je doporučováno biptovat, nebo v závislosti na okolnostech (lokalizace ložiska, stav pacienta) zvážit chirurgické řešení.

7. Závěry

Vzestup intenzity signálu byl po podání Gd-EOB-DTPA při dynamickém sériovém skenování sice menší, než po aplikaci gadobutrolu, přesto však byla opacifikace anatomických struktur horního břicha po aplikaci Gd-EOB-DTPA z radiologického hlediska plně dostačující. Studie potvrdila použitelnost kontrastní látky Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním vyšetření jater. Při odloženém vyšetření po 20 minutách po aplikaci kontrastní látky byl podle předpokladů signifikantně vyšší signál jater po podání hepatospecifické kontrastní látky

Gd-EOB-DTPA než po podání gadobutrolu. Možnost provedení dynamického kontrastního zobrazení a zobrazení hepatospecifického během jednoho vyšetření je unikátní vlastností Gd-EOB-DTPA mezi dostupnými hepatospecifickými kontrastními látkami. Výsledky této části studie publikované v roce 2007 (European Journal of Radiology) patří v literatuře k prvním dvěma MR studiím komplexně porovnávajícím in-vivo farmakokinetické vlastnosti kontrastních látek Gd-EOB-DTPA a gadobutrol v lidském organismu.

Podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA významně zvyšuje potenciál magnetické rezonance pro odlišení a specifikaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu. Ložiska hepatocytárního původu se po aplikaci Gd-EOB-DTPA chovají obdobně jako po podání dříve na trh uvedené kontrastní látky Gd-BOPTA, a lze je tedy hodnotit podle analogických principů.

Vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA umožňuje s velkou pravděpodobností potvrdit diagnózu ložiska fokální nodulární hyperplazie i v případech, ve kterých by bez použití hepatospecifické kontrastní látky nebylo možné specifickou diagnózu stanovit. Velkým přínosem podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA je odlišení hypervaskularizovaných metastáz od ložisek hepatocytárního původu.

Ložiska fokální nodulární hyperplazie konstantně vykazovala po podání Gd-EOB-DTPA v odložené fázi relativně vyšší signál než játra. Naopak signál adenomů byl v odložené fázi signifikantně nižší než signál jater. Tato práce přináší pilotní pozorování diskordance mezi tímto relativním (vztaženým ke zdravému jaternímu parenchymu) a absolutním (vztaženým k nativnímu signálu zkoumaného ložiska) nárůstem signálu u fokální nodulární hyperplazie a jaterních adenomů, což výrazně podporuje recentní teorii závislosti exkrece

hepatospecifických kontrastních látek na expresi transportních membránových polypeptidů OATPs. Tyto předběžné závěry však bude ještě nutno v budoucnosti ověřit na molekulární úrovni cílenou analýzou, která pro fokální nodulární hyperplazii a jaterní adenomy dosud chybí.

8. Použitá literatura

1. Ba-Ssalamah A, Fakhrai N, Matzek WK, et al. Magnetic resonance imaging of liver malignancies. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18(6): 445–455.
2. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook MT, et al. Atypical focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of nonspecific and liver-specific MR contrast agents. *AJR* 2002; 179:1447 –1456.
3. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2009 Feb;19(2):342-57.
4. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005;237(1):89–98.
5. Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, et al. Hepatic MR Imaging with Ferumoxides: Multicenter Study of Safety and Effectiveness of Direct Injection Protocol, *Radiology*, August 1, 2003; 228(2): 457 - 464.
6. Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F, et al. The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med* 1993; 34: 2105–2110.
7. Brody JM, Schafer L, Tung GA, et al. Conspicuity of liver hemangiomas: short tau inversion recovery, T1, and T2 imaging with gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21(4):391–397.
8. Carlos RC, Branam JD, Dong Q, et al. Biliary imaging with Gd-EOB-DTPA: is a 20-minute delay sufficient? *AcadRadiol*. 2002;9(11):1322–1325.
9. Carlos RC, Hussain HK, Song JH, et al. Gadolinium-ethoxybenzyl- diethylenetriamine pentaacetic acid as an intrabiliary contrast agent: preliminary assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):87–92.
10. Cavagna F, Dapra M, Maggioni F et al. Gd-BOPTA/Dimeg: experimental disease imaging. *Magn Reson Med*. 1991;22(2):329–333
11. Clement O, Muhler A, Vexler VS, et al. Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *J Magn Reson Imaging* 1993;3(1):71-7.
12. Coffin CM, Diche T, Mahfouz A, et al. Benign and malignant hepatocellular tumors: evaluation of tumoral enhancement after mangafodipir trisodium injection on MR imaging. *Eur Radiol*. 1999;9(3):444-9.

13. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie [2. díl]*. 2. upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2002. 488 s. ISBN80-247-0143-X (sv. 2 : váz.)
14. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752–1763.
15. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–2576.
16. Faria SC, Iyer RB, Rashid A et al. Hepatic adenoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(6):1520.
17. Filippone A, Blakeborough A, Breuer J, et al. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: a comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(2):356–364.
18. Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct;193(4):1053-60.
19. Fujita M, Yamamoto R, Takahashi M, et al. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma in mice: quantitative image analysis. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(4):768–770.
20. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, et al. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *RadioGraphics* 2006;26:1621–1636
21. Giovanoli O, Heim M, Terracciano L, et al. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoxetic acid contrast agent in three patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):W290-3.
22. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, et al. Liver adenomatosis: clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. *Radiology* 2000; 216: 395–402.
23. Grazioli L, Morana G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: morphological and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2001; 221: 731–739.
24. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166–177.
25. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT – a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(3):345–354.

26. Hamm B, Staks T, Muhler A, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*. 1995;195(3):785–792.
27. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):457-67.
28. Hammerstingl R, Zangos S, Schwarz W, et al. Contrast-enhanced MRI of focal liver tumors using a hepatobiliary MR contrast agent: detection and differential diagnosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced versus Gd-DTPA-enhanced MRI in the same patient. *Acad Radiol*. 2002; 9 Suppl 1:S119–S120.
29. Herborn CU, Lauenstein TC, Ruehm SG, et al. Intraindividual comparison of gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine, and gadobutrol for pelvic 3D magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 2003;38(1):27-33.
30. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, et al. Importance of small (< or = 20-mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):938-44.
31. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, et al. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics*. 1999 Mar-Apr;19(2):431-51.
32. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266–275.
33. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT—initial observations. *Radiology* 2005;234:468–478.
34. Chanyaputhipong J, Low SC, Chow PK. Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *Int J Hepatol* 2011 ;2011 489342
35. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol*. 2010 Mar;45(3):133-41.

36. Jung G, Breuer J, Poll LW, et al. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol.* 2006;47(1):15–23.
37. KacI GM, Hagspiel KD, Marincek B. Focal nodular hyperplasia of the liver: serial MRI with Gd-DOTA, superparamagnetic iron oxide, and Gd-EOB-DTPA. *Abdom Imaging.* 1997;22(3):264–267
38. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, et al. Imaging liver metastases: review and update. *Eur J Radiol.* 2006;58(2):217–228.
39. Kasper HU, Drebber U, Dries V et al. Liver metastases: incidence and histogenesis. *Gastroenterol.* 2005;43(10):1149–1157.
40. Kim HJ, Kim KW, Byun JH, et al. Comparison of mangafodipir trisodium and ferucarbotran-enhanced MRI for detection and characterization of hepatic metastases in colorectal cancer patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1059–1066.
41. Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun;192(6):1675-81.
42. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Han YM. Detection and characterization of focal hepatic tumors: a comparison of T2-weighted MR images before and after the administration of gadoteric acid. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(2):437–443.
43. King LJ, Burkill GJ, Scurr ED, Vlavianos P, Murray-Lyons I, Healy JC. MnDPDP enhanced magnetic resonance imaging of focal liver lesions. *Clin Radiol* 2002;57(12):1047-57.
44. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):817-26
45. Kühn JP, Hegenscheid K, Siegmund W, et al. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: gadoteric acid compared with gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Nov;193(5):1318-23.
46. Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine for magnetic resonance imaging of liver tumors. *Invest Radiol* 2001;36(11):632-41.
47. Kwak HS, Lee JM, Kim YK, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of ferumoxides-enhanced and gadolinium-enhanced dynamic three-dimensional volume interpolated breath-hold MR imaging. *Eur Radiol.* 2005 Jan;15(1):140-7.

48. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metabolism and Disposition* 2010 Jul;38(7):1024-8.
49. Lewin M, Handra-Luca A, Arrivé L, et al. Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):433-40. Epub 2006 Sep 11.
50. Lim JH, Choi D, Cho SK, et al. Conspicuity of hepatocellular nodular lesions in cirrhotic livers at ferumoxides-enhanced MR imaging: importance of Kupffer cell number. *Radiology*. 2001 Sep;220(3):669-76.
51. Marchal G, Zhang X, Ni Y, Van Hecke P, Yu J, Baert AL. Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats: a correlation study of MR imaging, microangiography, and histology. *Magn Reson Imaging* 1993;11(5):665-74.
52. Mitchell DG. Hepatobiliary contrast material: a magic bullet for sensitivity and specificity? *Radiology*. 1993;188(1):21-22.
53. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010 Jul;256(1):151-8.
54. Muhler A, Clement O, Saeed M, et al. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-directed magnetic resonance contrast agent. Absence of acute hepatotoxic, cardiovascular, or immunogenic effects. *Invest Radiol*. 1993;28(1):26-32.
55. Muhler A, Heinzelmann I, Weinmann HJ. Elimination of gadoliniumethoxybenzyl- DTPA in a rat model of severely impaired liver and kidney excretory function. An experimental study in rats. *Invest Radiol*. 1994;29(2):213-6.
56. Muhler A, Weinmann HJ. Biodistribution and excretion of ¹⁵³Gd-labeled gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid following repeated intravenous administration to rats. *Acad Radiol*. 1995;2(4):313-318.
57. Narita M, Hatano E, Arizono S et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*. 2009;44(7):793-8.
58. Oudkerk M, Torres CG, Song B, et al. Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiology*. 2002 May;223(2):517-24
59. Paley MR, Mergo PJ, Torres GM, Ros PR. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jul;175(1):159-63.

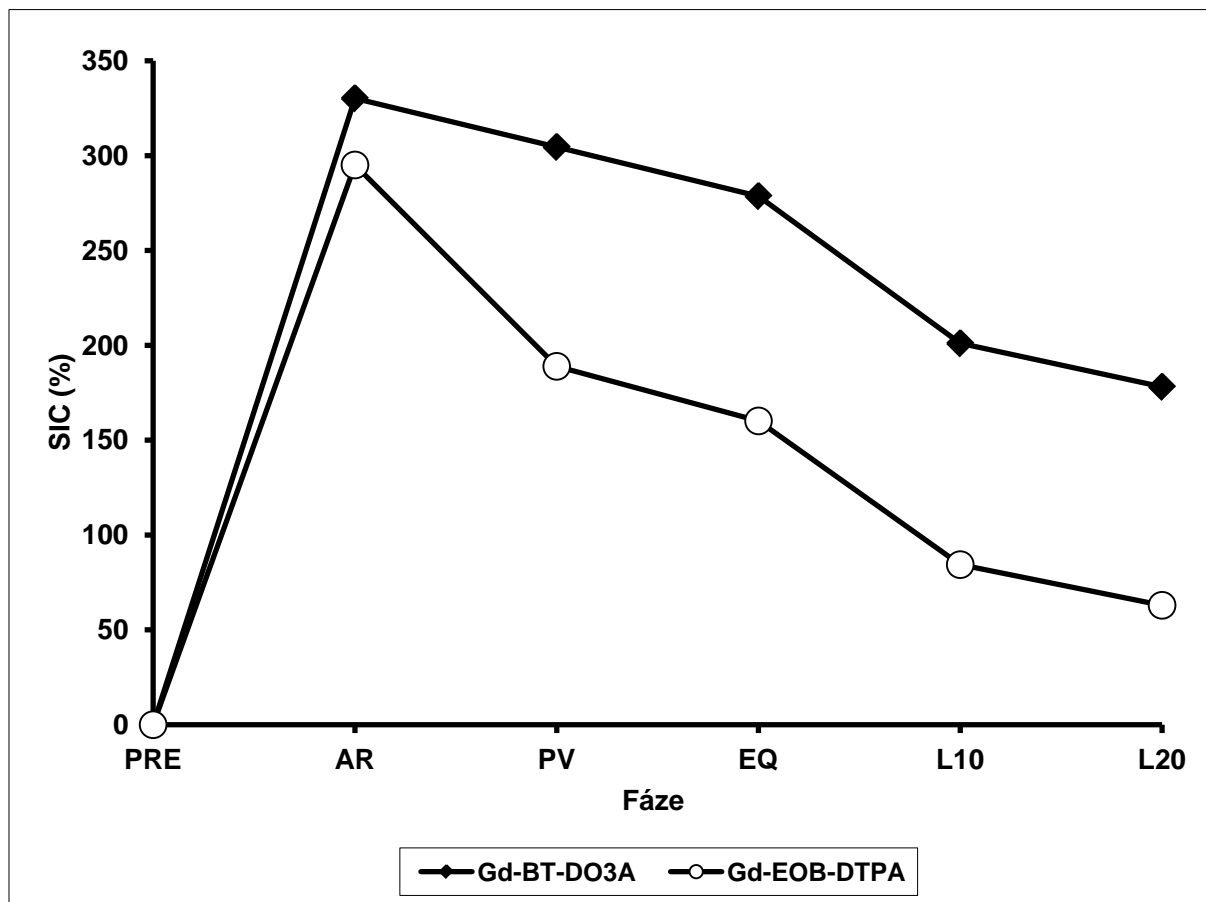
60. Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, et al. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *BiochemBiophys Res Commun*. 1999;257(3):746–752.
61. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging: a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000;215(3):727-36.
62. Raman SS, Lu DS, Chen SC, et al. Hepatic MR imaging using ferumoxides: prospective evaluation with surgical and intraoperative sonographic confirmation in 25 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:807–812.
63. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997;7(2):275-80.
64. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology*. 1996;199(1):177–183.
65. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004;14(4):559-78.
66. Reimer P, Vosshenrich R. Detection and characterization of liver lesions using gadoxetic acid as a tissue-specific contrast agent. *Biologics*. 2010 Aug 9;4:199-212.
67. Runge VM, Pels Rijcken TH, Davidoff A et al. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging*.1994;4(3):281–289.
68. Runge VM. A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(4):643-50.
69. Saito K, Kotake F, Ito N et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci*. 2005;4(1):1-9.
70. Saito K, Moriyasu F, Sugimoto K et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule. *World J Gastroenterol*. 2011 Aug 14;17(30):3503-9.
71. Seale MK, Catalano OA, Saini S, et al. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics*. 2009 Oct;29(6):1725-48.
72. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001;218(1):27-38.

73. Shen YH, Fan J, Wu ZQ, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(1):52–57.
74. Shimofusa R, Ueda T, Kishimoto T, et al. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: a pictorial review of novel insights into pathophysiological features revealed by magnetic resonance imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* Epub 2009 Oct 7.
75. Shuter B, Wang SC, Roche J, et al. Relaxivity of Gd-EOB-DTPA in the normal and biliary obstructed guinea pig. *J Magn Reson Imaging.* 1998;8(4):853–861.
76. Scharitzer M, Schima W, Schober E, et al. Characterization of hepatocellular tumors: value of mangafodipir-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):181-90.
77. Schmitt-Willich H, Brehm M, Ewers CL, et al. Synthesis and physicochemical characterization of a new gadolinium chelate: the liver-specific magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Inorg Chem.* 1999;38(6):1134–1144.
78. Schneider G, Maas R, Schultze Kool L, et al. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison. *Invest Radiol* 2003;38(2):85-94.
79. Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Schmitt-Willich H. Pharmacokinetics in rats, dogs and monkeys of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Arzneimittelforschung.* 1993;43(8):927–931.
80. Schuhmann-Giampieri G, Mahler M, Roll G, et al. Pharmacokinetics of the liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA in relation to contrast-enhanced liver imaging in humans. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(7):587–596.
81. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Frenzel T, Schitt-Willich H. Biliary excretion and pharmacokinetics of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging in therat. *J Pharm Sci.* 1993;82(8):799–803.
82. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, et al. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology.*1992;183(1):59–64.
83. Schuhmann-Giampieri G. Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *InvestRadiol.* 1993;28(8):753–761.
84. Stern W, Schick F, Kopp AF, et al. Dynamic MR imaging of liver metastases with Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol* 2000;41(3):255-62.

85. Stroszczynski C, Gaffke G, Gnauck M, Streitparth F, Wieners G, Lopez-Hänninen E. Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *Radiologe* 2004;44(12):1185-91.
86. Sun HY, Lee JM, Shin CI, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or =2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol.* 2010;45(2):96–103.
87. Suzuki S, Iijima H, Moriyasu F., et al. Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound: comparative study with SPIO-MRI. *Hepatol Res.* 2004 Jun;29(2):122-126.
88. Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, et al. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol.* 2008;18(8):1577–1586.
89. Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, et al. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology.* 2010 Jun;255(3):824-33.
90. Tsuda N, Harada K, Matsui O. Effect of change in transporter expression on gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging during hepatocarcinogenesis in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;26(3):568-76.
91. Tsuda N, Matsui O. Cirrhotic rat liver: reference to transporter activity and morphologic changes in bile canaliculi--gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):767-73.
92. Ungermann L, Eliás P, Zizka J, et al. Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol.* 2007 Aug;63(2):290-4
93. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation.* 2002;74(12):
94. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200(1):59-67.

95. Von Tengg-Kobligk H, Floemer F, Knopp MV. Multiphasic MR angiography as an intra-individual comparison between the contrast agents Gd-DTPA, Gd-BOPTA, and Gd-BT-DO3A. *Radiologe* 2003;43(2):171-8.
96. Vosshenrich R, Engeroff B, Obenauer S, Grabbe E. Contrast-enhanced MR angiography of the arterial and portovenous system of the liver with varying concentrations of contrast medium. *RoFo* 2003;175(9):1239-43.
97. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H et al. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med*. 1991;22(2):233–237
98. Yoshikawa K, Inoue Y, Shimada M. Contrast-enhanced MR angiography in rats with hepatobiliary contrast agents. *Magn Reson Imaging* 2004;22(7):937-42.
99. Young SW, Bradley B, Muller HH et al. Detection of hepatic malignancies using Mn-DPDP (manganese dipyridoxal diphosphate) hepatobiliary MRI contrast agent. *Magn Reson Imaging*. 1990; 8(3):267–276.
100. Zangos S, Hammerstingl R, Mack MG, et al. Renal enhancement and excretion of the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Rofo*. 2001;173(11):1034–1040.
101. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol*. 2008;43(7): 504–511.
102. Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol*. 2009;19 Suppl 3:S753–S763.
103. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci*. 2007;6(1):43–52.
104. Zizka J, Klzo L, Ferda J, et. al. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol*. 2007 May;62(2):186-91

9. Přílohy

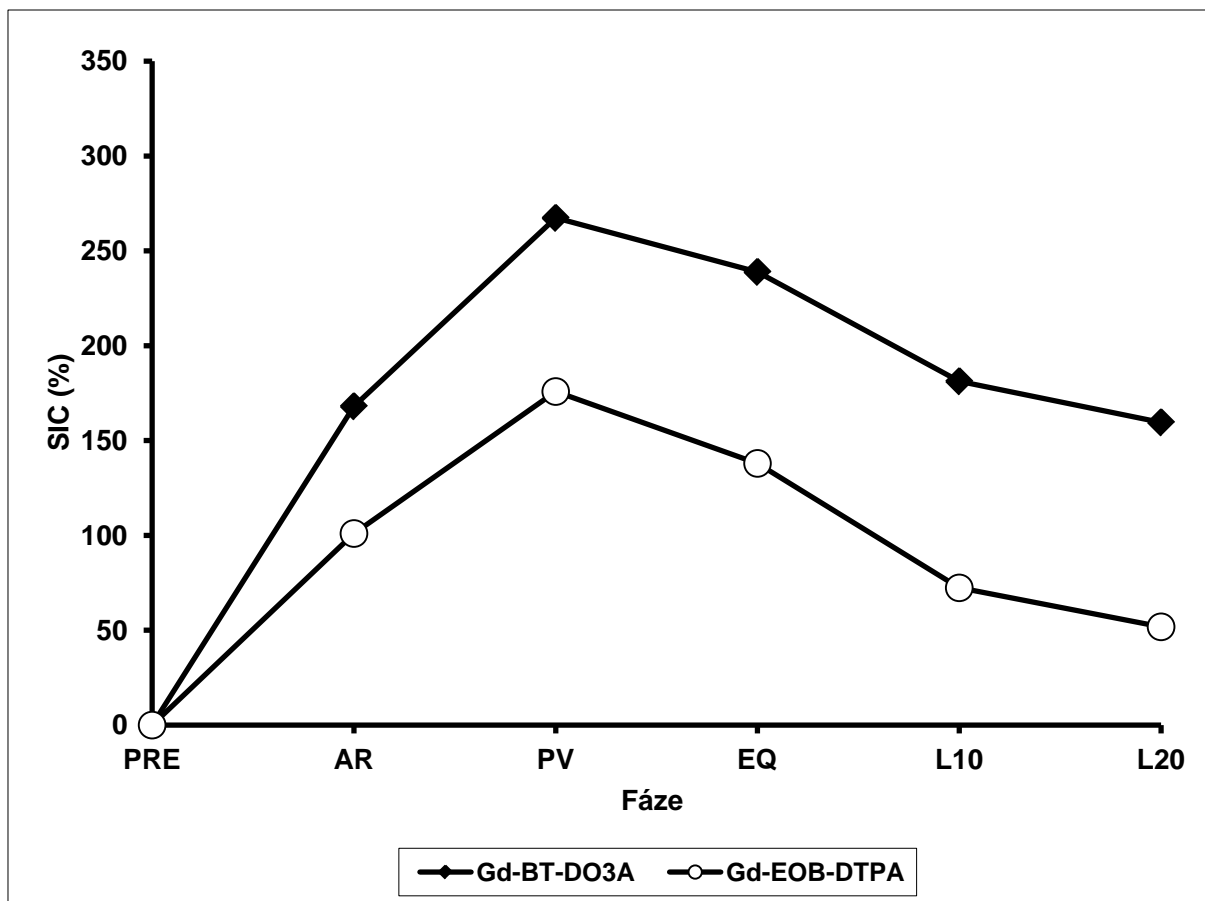


Fáze	Gd-BT-DO3A	Gd-EOB-DTPA
PRE	0	0
AR	330,2188667	295,1237516
PV	304,5621344	188,9183154
EQ	278,6641123	160,1728492
L10	201,0554201	84,37525342
L20	178,1223035	62,91379145

PRE - nativ, AR - arteriální fáze, PV - portovenózní fáze, EQ - ekvilibrium, L10 - odložené zobrazení po 10 minutách, L20 - odložené zobrazení po 20 minutách

Graf č.1

Vývoj relativní změny intenzity signálu po podání gadobutrolu a kyseliny gadoxetové v **aortě**

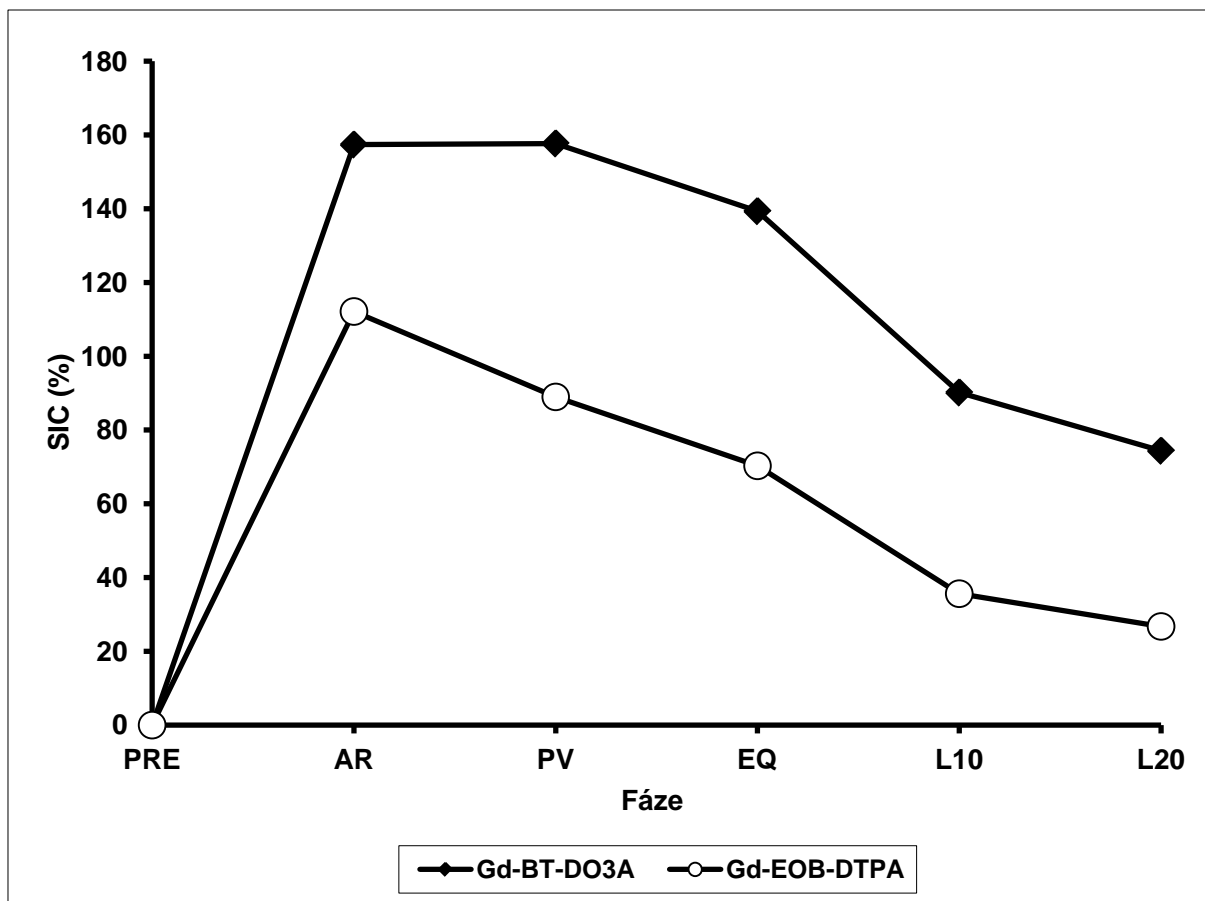


Fáze	Gd-BT-DO3A	Gd-EOB-DTPA
PRE	0	0
AR	168,0795666	101,0187663
PV	267,3821	175,8703359
EQ	238,9110094	137,9595812
L10	181,2670002	72,35256997
L20	159,5979732	51,80918124

PRE - nativ, AR - arteriální fáze, PV - portovenózní fáze, EQ - ekvilibrum, L10 - odložené zobrazení po 10 minutách, L20 - odložené zobrazení po 20 minutách

Graf č.2

Vývoj relativní změny intenzity signálu po podání gadobutrolu a kyseliny gadoxetové v portální žíle

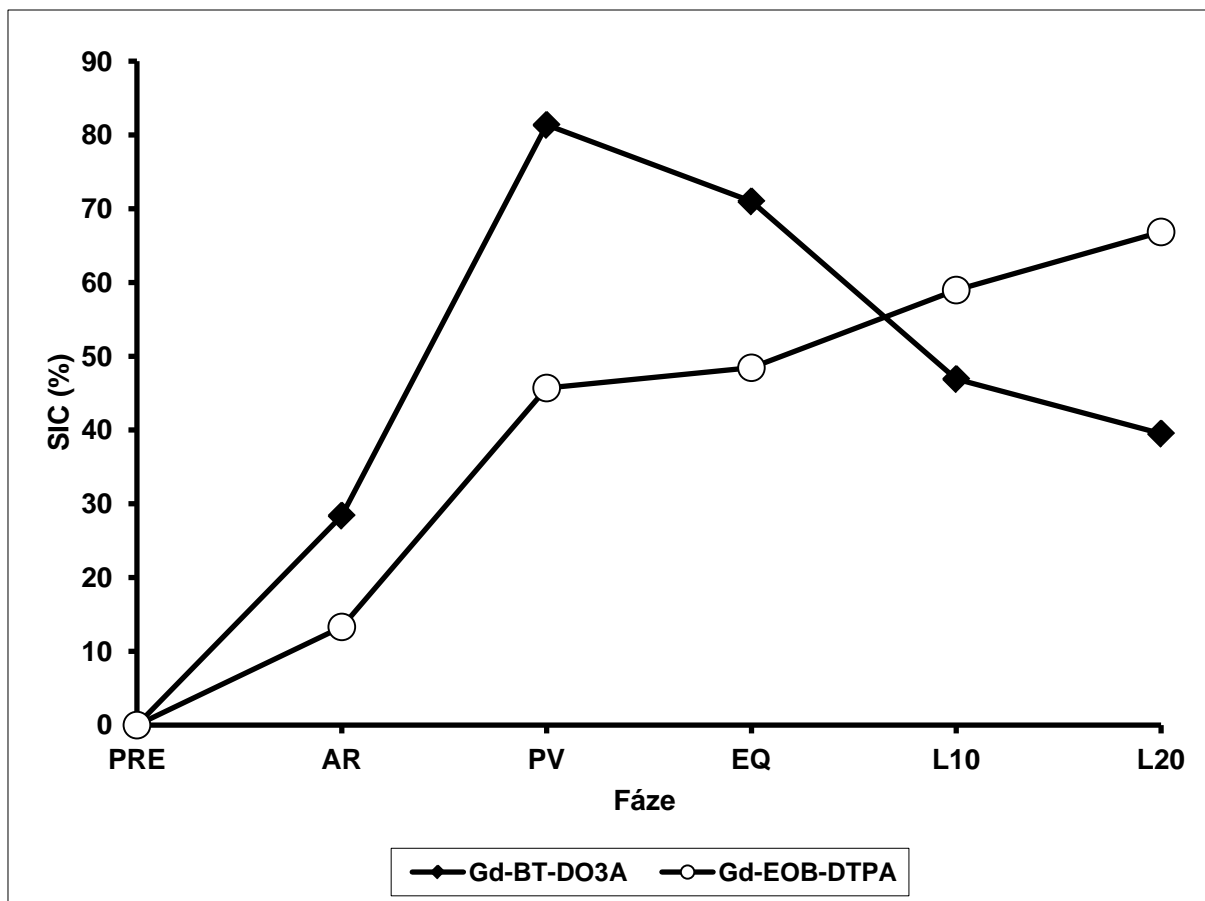


Fáze	Gd-BT-DO3A	Gd-EOB-DTPA
PRE	0	0
AR	157,3855947	112,1385167
PV	157,6851403	88,97556843
EQ	139,332793	70,29440202
L10	90,16383304	35,63280651
L20	74,36970341	26,73891466

PRE - nativ, AR - arteriální fáze, PV - portovenózní fáze, EQ - ekvilibrium, L10 - odložené zobrazení po 10 minutách, L20 - odložené zobrazení po 20 minutách

Graf č.3

Vývoj relativní změny intenzity signálu po podání gadobutrolu a kyseliny gadoxetové ve slezině

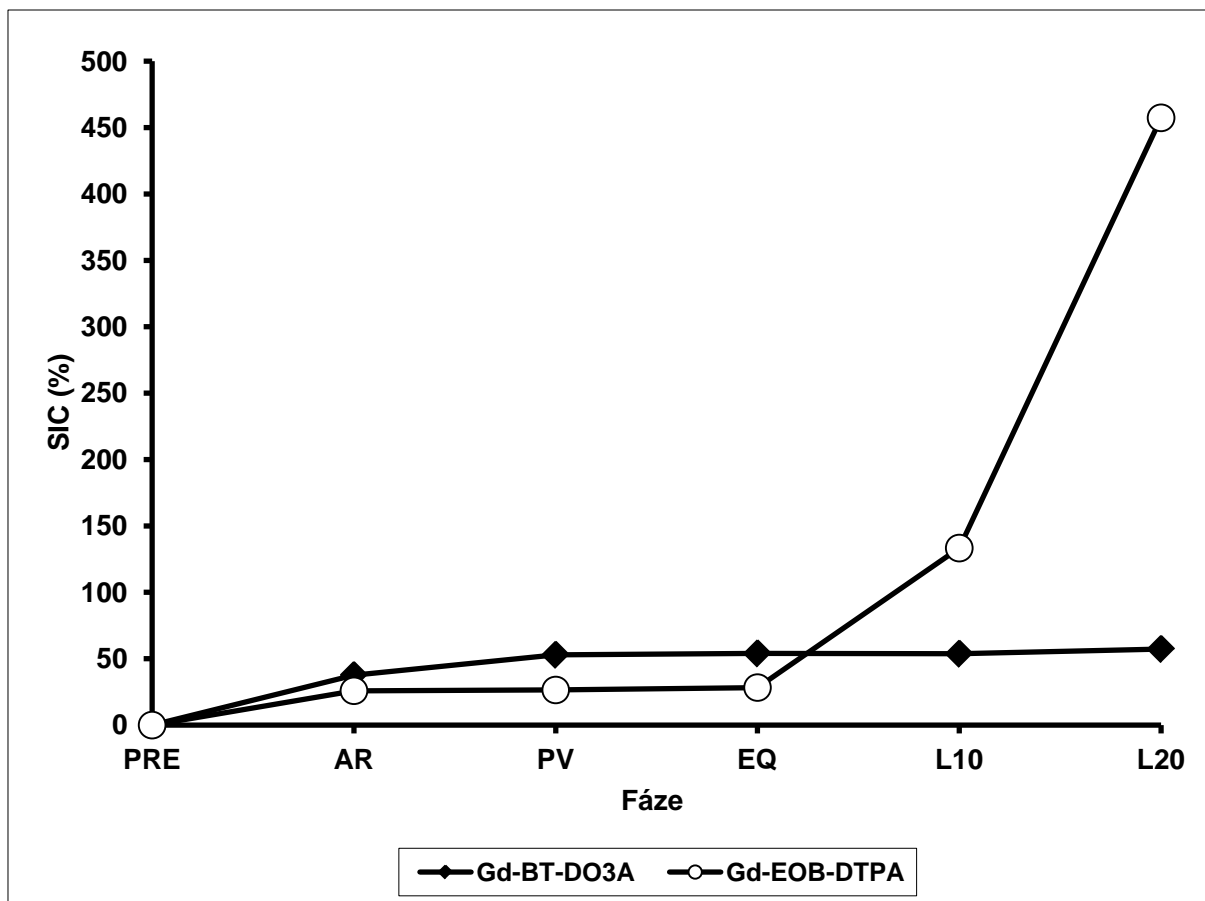


Fáze	Gd-BT-DO3A	Gd-EOB-DTPA
PRE	0	0
AR	28,38838752	13,30583899
PV	81,36238722	45,69501311
EQ	70,99652244	48,44104478
L10	46,91082781	58,97069004
L20	39,50939286	66,856427

PRE - nativ, AR - arteriální fáze, PV - portovenózní fáze, EQ - ekvilibrium, L10 - odložené zobrazení po 10 minutách, L20 - odložené zobrazení po 20 minutách

Graf č.4

Vývoj relativní změny intenzity signálu po podání gadobutrolu a kyseliny gadoxetové v **játrech**



Fáze	Gd-BT-DO3A	Gd-EOB-DTPA
PRE	0	0
AR	37,561744	25,80721241
PV	52,8869315	26,43129646
EQ	53,9277324	28,22386866
L10	53,7056118	133,2922989
L20	57,2596121	457,4007219

PRE - nativ, AR - arteriální fáze, PV - portovenózní fáze, EQ - ekvilibrium, L10 - odložené zobrazení po 10 minutách, L20 - odložené zobrazení po 20 minutách

Graf č.5

Vývoj relativní změny intenzity signálu po podání gadobutrolu a kyseliny gadoxetové v **ductus choledochus**

	Fáze	Arteriální	Portální	Equilibrium	10 min	20 min
	Kontrastní látka					
Aorta	Gadobutrol	330±93	305±71	279±61	201±62	178±47
	<i>p</i>	0,053	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Gd-EOB-DTPA	295±90	189±48	160±41	84±28	63±24
Vena portae	Gadobutrol	168±75	267±67	239±59	181±49	160±47
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Gd-EOB-DTPA	101±61	176±32	138±27	72±19	52±17
Slezina	Gadobutrol	157±48	158±39	139±37	90±28	74±26
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Gd-EOB-DTPA	112±36	89±28	70±22	36±17	27±15
Játra	Gadobutrol	28±26	81±27	71±25	47±20	40±19
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0,002	<0.001
	Gd-EOB-DTPA	13±11	46±14	48±16	59±19	67±21
Choledochus	Gadobutrol	38±37	53±53	54±48	54±46	57±50
	<i>p</i>	0,097	0,003	0,002	<0.001	<0.001
	Gd-EOB-DTPA	26±35	26±34	28±34	133±133	457±161

Tabulka č.1

Srovnání vývoje změny intenzity signálu po podání gadobutrolu a kyseliny gadoxetové

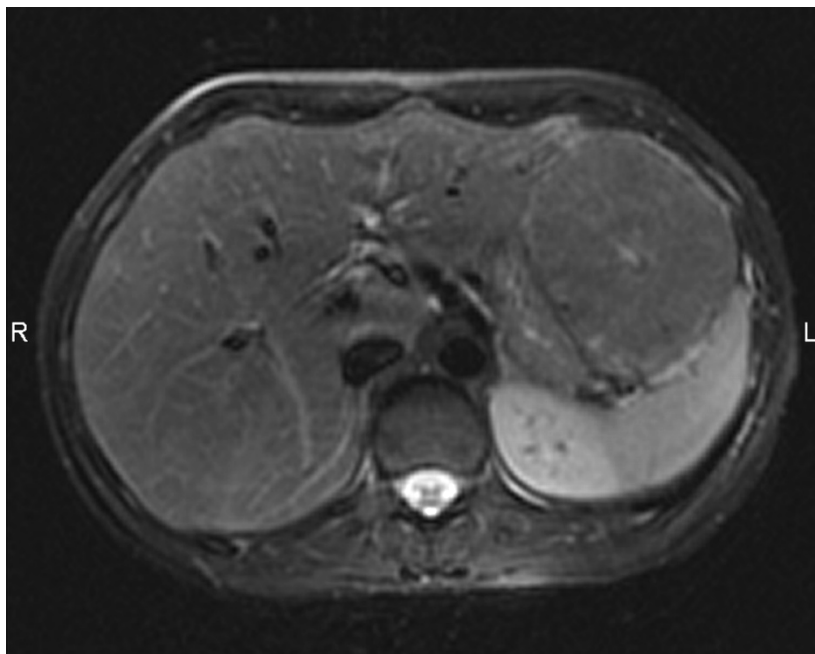
(n = 107 osob)



Obrázek č.1A

Typické ložisko fokální nodulární hyperplazie

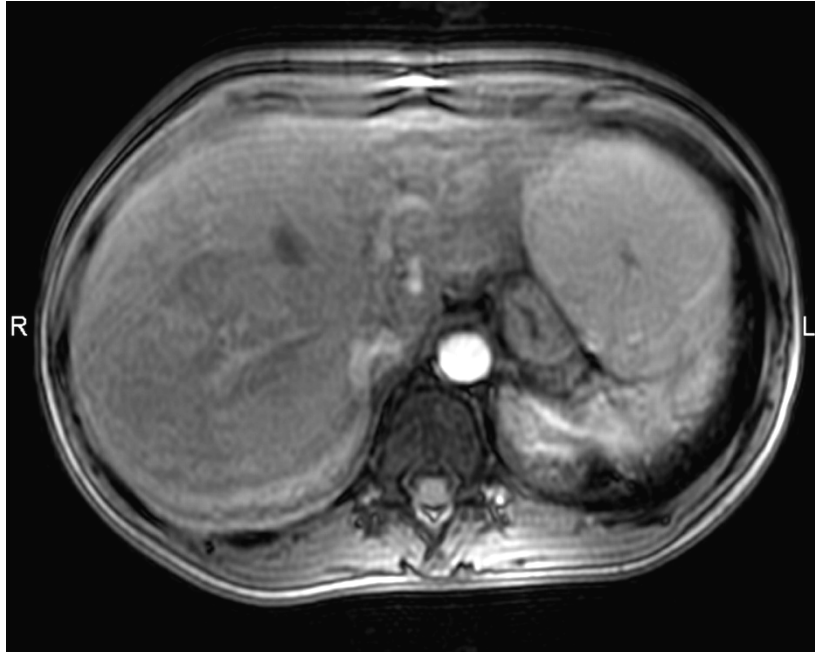
T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; mírně hypointenzní ložisko v levém laloku jater, s hypointenzní centrální jizvou



Obrázek č.1B

Typické ložisko fokální nodulární hyperplazie

T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; izointenzní ložisko v levém laloku jater, s hyperintenzní centrální jizvou



Obrázek č.1C

Typické ložisko fokální nodulární hyperplazie

T1 vážený MR obraz v transverzální rovině po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA, arteriální fáze; ložisko v levém laloku jater s homogenním zvýšením signálu po podání kontrastní látky, kromě centrální jizvy



Obrázek č.1D

Typické ložisko fokální nodulární hyperplazie

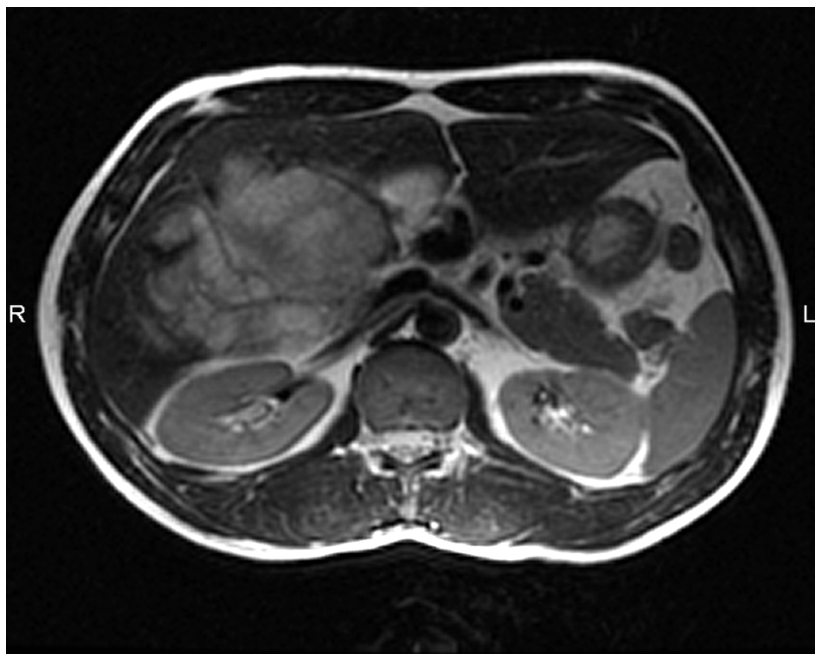
T1 vážený MR obraz v odložené hepatospecifické fázi vyšetření po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA; mírně hyperintenzní ložisko v levém laloku jater, s hypointenzní centrální jizvou a radiálními septy



Obrázek č.2A

Jaterní adenom

T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; velké hypointenzní ložisko v játrech



Obrázek č.2B

Jaterní adenom

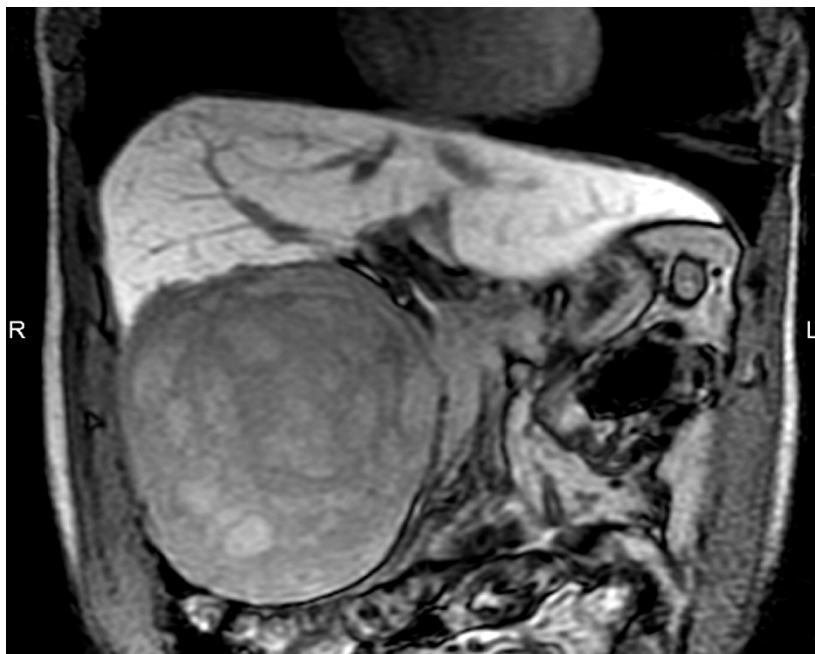
T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; velké nehomogenní hyperintenzní ložisko v játrech



Obrázek č.2C

Jaterní adenom

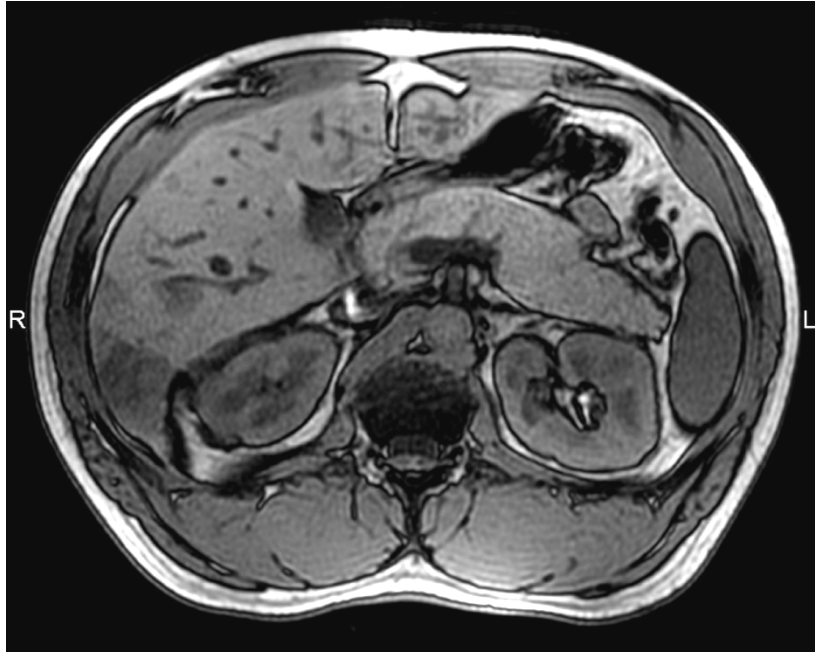
T1 vážený MR obraz v transverzální rovině po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA, arteriální fáze; velké ložisko s nehomogenním zvýšením signálu po podání kontrastní látky



Obrázek č.2D

Jaterní adenom

T1 vážený MR obraz jater v koronární rovině v odložené hepatospecifické fázi vyšetření po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA; velké nehomogenní hypointenzní ložisko v játrech



Obrázek č.3A

Adenomatóza jater

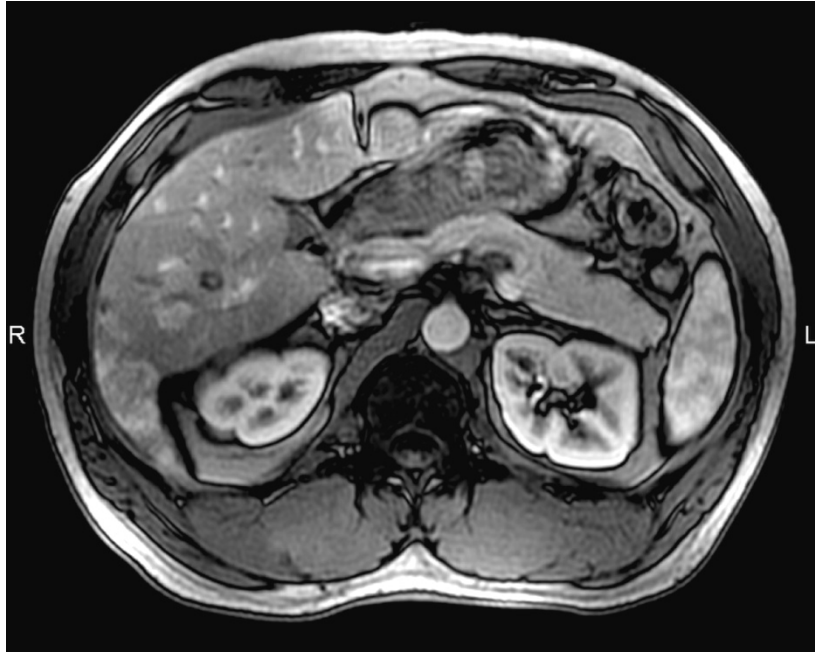
T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; vícečetná hypointenzní ložiska v játrech



Obrázek č.3B

Adenomatóza jater

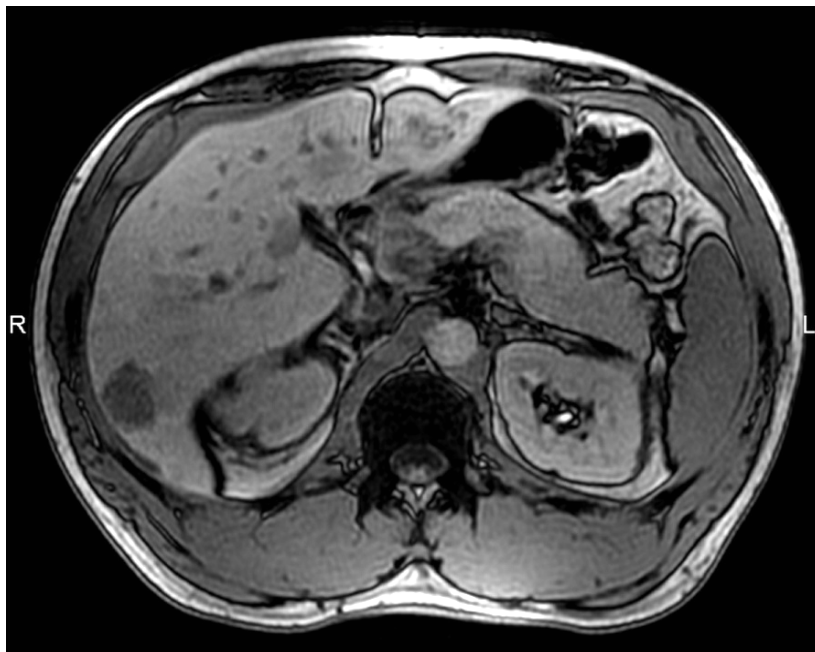
T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; vícečetná ložiska vyššího signálu v játrech



Obrázek č.3C

Adenomatóza jater

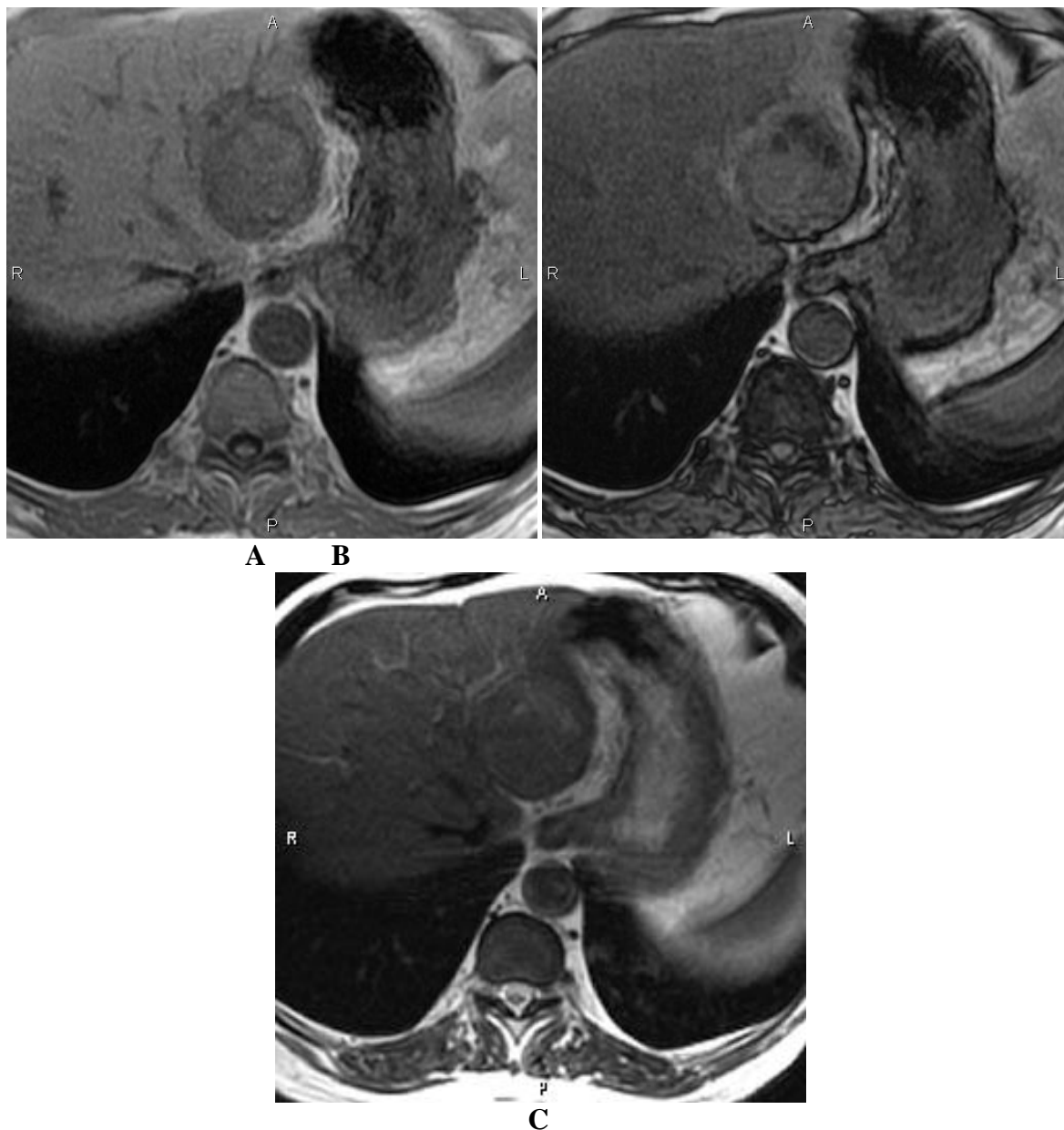
T1 vážený MR obraz v transverzální rovině po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA, arteriální fáze; vícečetná ložiska se zvýšením signálu po podání kontrastní látky



Obrázek č.3D

Adenomatóza jater

T1 vážený MR obraz jater v transverzální rovině v odložené hepatospecifické fázi vyšetření po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA; vícečetná hypointenzní ložiska v játrech



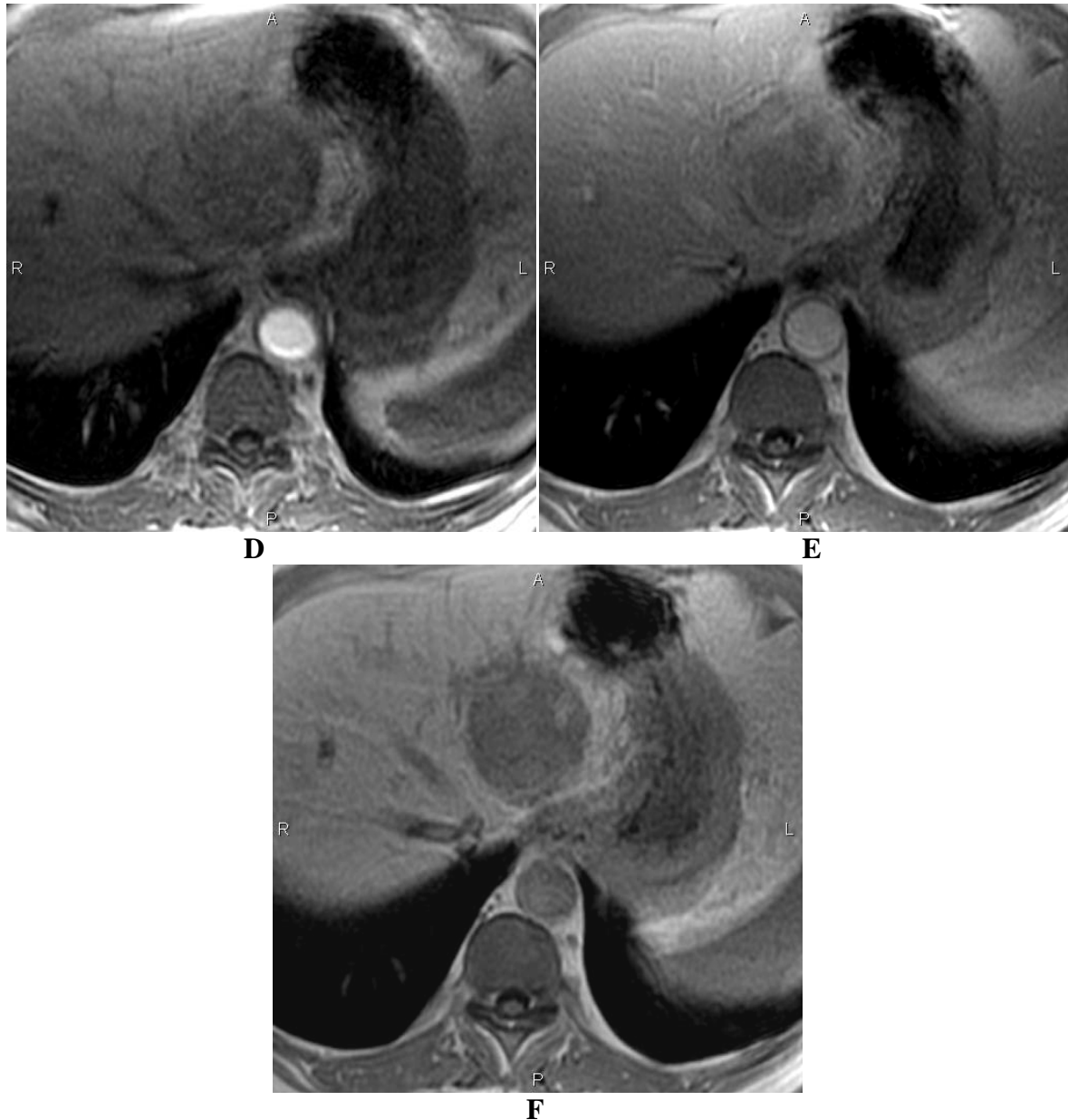
Obrázek č.4A-C

Hepatocelulární karcinom

A T1 vážený in phase MR obraz v transverzální rovině; nehomogenně hypointenzní ložisko v levém laloku jater

B T1 vážený opposed phase MR obraz v transverzální rovině; nehomogenně hypointenzní ložisko v levém laloku jater s porcemi výrazně sníženého signálu s relativně hyperintenzním korelátomna in phase obrazu prokazujícími přítomnost podílu tukové tkáně

C T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; nehomogenní ložisko se signálem převážně téměř shodným s okolním parenchymem jater



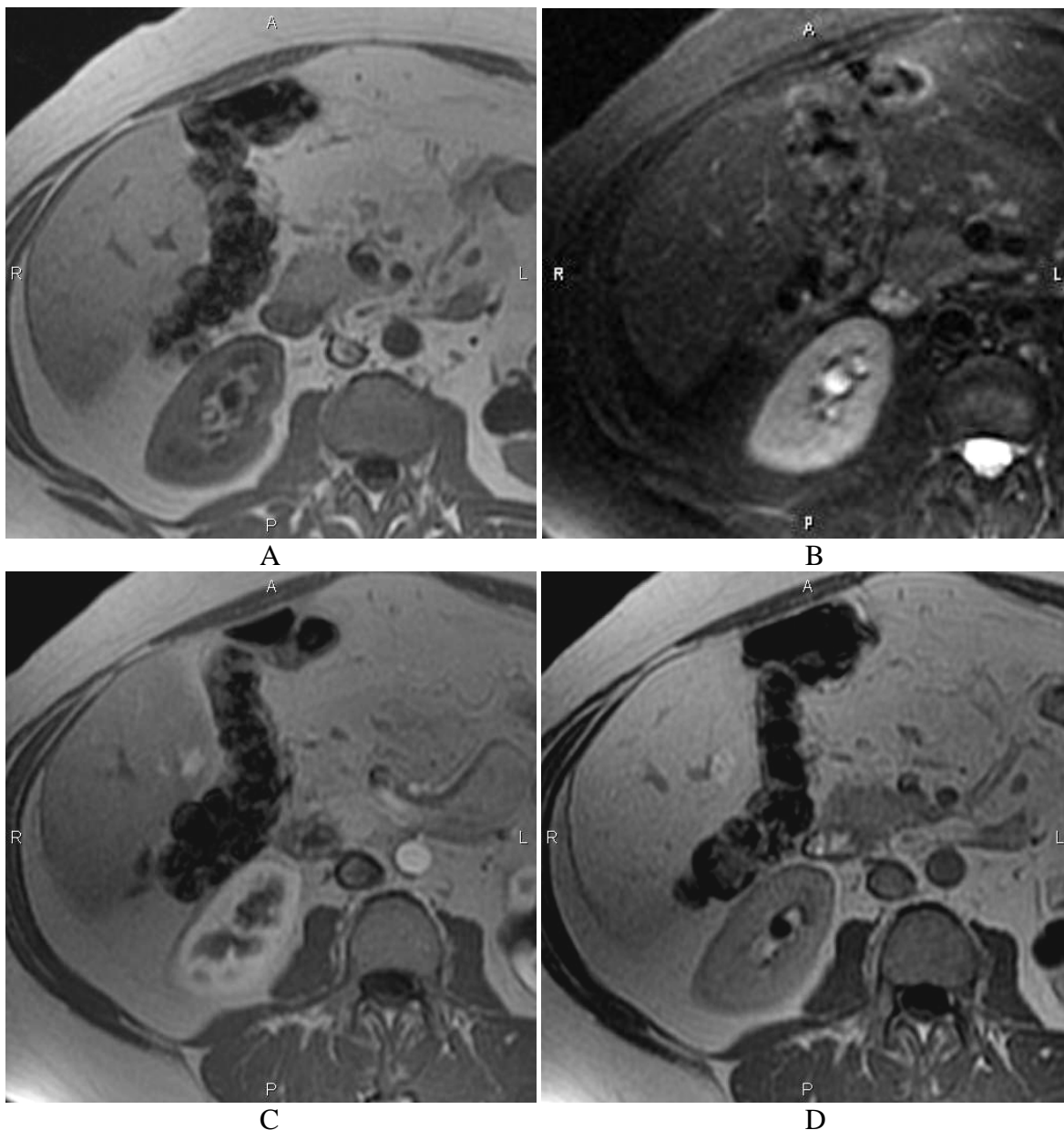
Obrázek č.4D-F

Hepatocelulární karcinom

D T1 vážený in phase MR obraz v transverzální rovině, arteriální fáze dynamického kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA; nehomogenně hypointenzní ložisko v levém laloku jater s minimální nehomogenní opacifikací

E T1 vážený opposed phase MR obraz v transverzální rovině, portální fáze dynamického kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA; převážně hypointenzní minimálně se opacifikující ložisko v levém laloku jater s hyperintenzní (pseudo)kapsulou na periferii

F T1 vážený MR obraz v transverzální rovině, hepatospecifická fáze vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA; nehomogenní hypointenzní ložiskov levém laloku jater



Obrázek č.5 A-D

A T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; izointenzní ložisko v pravém laloku jater

B T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; izointenzní ložisko v pravém laloku jater

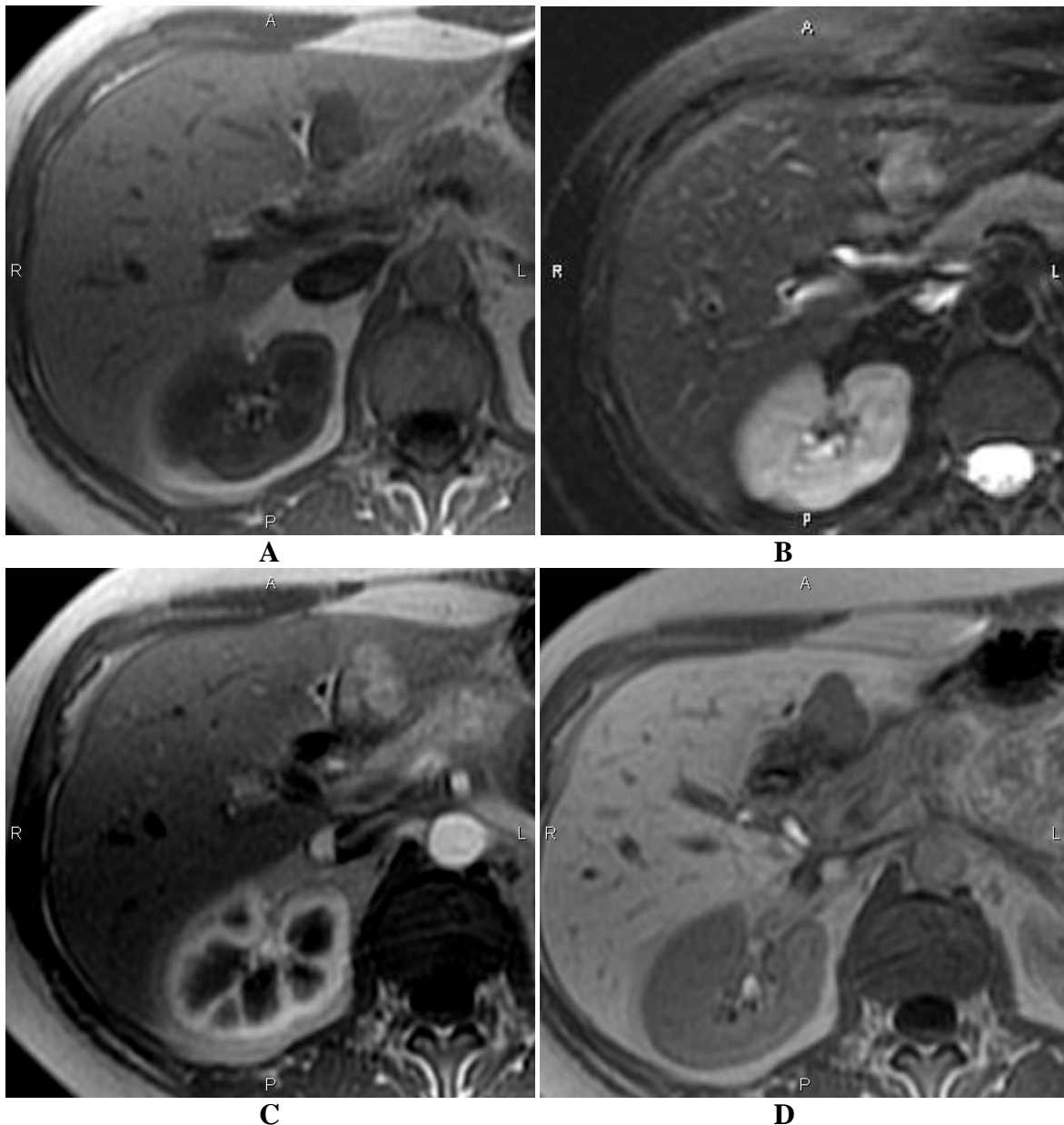
C T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; arteriální fáze dynamického kontrastního vyšetření

po podání Gd-EOB-DTPA, hypertenzní ložisko v pravém laloku jater

D T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; hepatospecifická fáze kontrastního vyšetření

po podání Gd-EOB-DTPA, hypertenzní ložisko v pravém laloku jater

Malé hypervaskularizované jaterní ložisko mladé ženy s karcinomem prsu v anamnéze; **vysoký signál** ložiska v **odložené fázi** vyšetření po Gd-EOB-DTPA potvrzuje hepatocytární původ ložiska, vylučuje metastázu, velmi významně podporuje diagnózu ložiska **fokální nodulární hyperplazie**

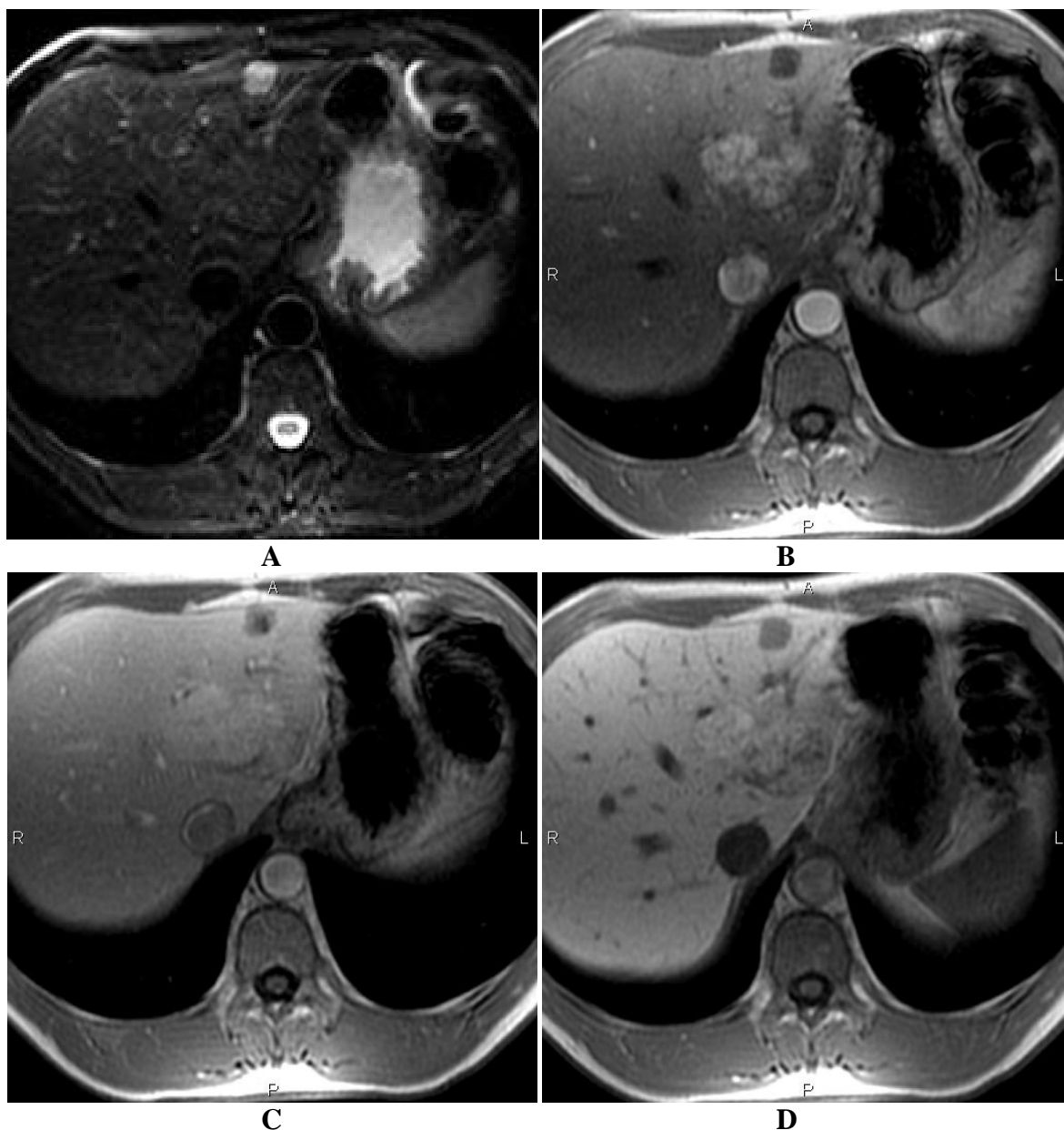


Obrázek č.6 A-D

Metastáza

Hypervaskularizované jaterní ložisko u mladé ženy s karcinomem prsu v anamnéze

- A** T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; hypointenzní ložisko v levém laloku jater
B T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; hyperintenzní ložisko v levém laloku jater
C T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; arteriální fáze dynamického kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA, hypertenzní ložisko v levém laloku jater
D T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; **hepatospecifická fáze** kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA, hypointenzní ložisko v levém laloku jater; **nízký signál** ložiska v odložené fázi vyšetření po Gd-EOB-DTPA bez známek vychytávání kontrastní látky svědčí pro **metastázu**



Obrázek č.7 A-D

Hemangiom a fokální nodulární hyperplazie

A T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; izointenzní ložisko v levém laloku jater; ventrálněji malé výrazně hyperintenzní ložisko – vysoký signál podporuje hemangiom

B T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; arteriální fáze dynamického kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA; hypertenzní ložisko v levém laloku jater; ventrálněji malé hypointenzní ložisko

C T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; portální fáze dynamického kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA; mírně hyperintenzní ložisko v levém laloku jater; ventrálněji malé hypointenzní ložisko s nepravidelnou začínající okrajovou opacifikací

D T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; hepatospecifická fáze kontrastního vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA; převážně hyperintenzní ložisko v levém laloku jater, vysoký signál prokazuje hepatocytární původ ložiska a výrazně podporuje diagnózu ložiska FNH; ventrálněji malé hypointenzní ložisko odpovídající dle signálu na T2 vážených obrazech a chování při dynamickém kontrastním vyšetření hemangiomu

věk	mm	nativ	arteriální	portální	odložená	játra
41	57	147	253	255	240	228
32	37	138	200	261	263	232
41	35	184	340	350	376	370
	14	150	293	332	331	330
	24	135	256	245	233	230
28	21	132	298	256	253	240
	15	144	245	202	173	162
	19	130	184	180	211	206
	17	128	175	172	202	201
49	11	148	282	293	342	319
	12	152	305	285	270	268
21	24	134	274	259	248	247
31	22	110	243	237	289	257
41	60	112	202	224	210	192
39	38	132	305	271	290	290
	34	129	314	283	280	276
46	21	88	173	170	209	209
	44	65	150	148	167	150
51	20	105	220	220	192	182
21	54	173	395	400	437	385
50	20	134	279	269	238	205
37	35	116	256	259	269	239
	11	117	329	283	252	250
29	38	160	355	345	364	325
20	10	190	547	540	535	530
19	30	144	277	389	377	304
31	13	134	245	289	480	470
51	15	81	175	160	188	177

Tabulka č.2

Naměřené hodnoty intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie – 1.část

Uveden je věk pacienta, průměr ložiska v milimetrech, signál ložiska v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách, signál jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách

věk	mm	nativ	arteriální	portální	odložená	játra
32	27	112	239	256	263	246
	33	107	245	250	252	250
28	30	118	146	190	210	196
32	46	159	302	310	316	303
37	30	137	250	272	265	240
31	65	158	325	306	327	326
23	43	130	249	234	291	254
33	23	164	403	332	347	312
28	57	96	165	155	157	142
	16	110	190	185	185	179
	21	102	185	183	179	177
	31	108	192	190	182	178
	24	112	196	184	179	177
37	33	162	265	264	253	250
	30	145	212	210	208	201
	55	157	226	222	240	235
32	93	135	180	195	269	250
	68	141	196	200	255	252
	38	132	184	190	272	260
	20	138	175	184	261	259
35	40	100	188	180	191	173
29	23	129	268	284	283	281
21	21	190	351	345	388	359
30	42	129	210	204	229	196
	25	100	175	156	178	162
32	33	146	311	286	317	279
31	114	271	525	515	609	494
32	48	202	362	409	471	463

Tabulka č.2

Naměřené hodnoty intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie – 2.část

Uveden je věk pacienta, průměr ložiska v milimetrech, signál ložiska v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách, signál jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách

věk	mm	nativ	arteriální	portální	odložená	játra
49	12	134	257	255	232	230
	31	165	347	349	278	243
	15	148	301	310	248	213
	29	152	316	302	289	282
28	61	133	399	404	439	422
	17	112	233	215	334	322
42	26	159	369	345	396	361
	18	228	474	456	490	433
22	27	148	385	369	372	370
39	26	317	640	620	645	553
	5	178	249	280	264	259
40	30	124	254	257	280	256
32	55	219	366	497	453	436
	40	282	410	572	599	556
44	11	288	491	622	584	556
31	37	152	326	307	351	295
	16	251	451	446	549	504
38	66	148	266	322	322	300
35	20	190	437	400	393	373
32	14	382	587	619	716	685
	16	403	776	762	812	740
54	23	144	289	283	247	212
59	16	193	264	335	357	308
24	18	222	495	485	499	458
	14	202	426	389	396	364

Tabulka č.2

Naměřené hodnoty intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie – 3.část

Uveden je věk pacienta, průměr ložiska v milimetrech, signál ložiska v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách, signál jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách

věk	mm	nativ	arteriální	portální	odložená	játra
28	41	132	283	304	325	283
30	74	212	443	422	514	464
72	14	142	155	215	190	190
	20	177	194	271	233	218
25	37	112	334	358	271	256
57	37	111	204	232	255	248
27	20	116	210	217	218	204
33	16	101	184	193	198	195
45	40	137	255	251	272	257
	40	150	296	315	358	335
	14	163	327	330	372	360
	10	132	267	268	314	305
32	20	160	270	298	250	238
24	56	159	442	448	462	428
22	50	138	345	340	339	306
25	30	146	452	458	463	418
29	15	147	280	295	339	321
45	20	115	205	228	217	208
36	23	171	190	266	230	224
24	27	156	260	265	248	241

Tabulka č.2

Naměřené hodnoty intenzity signálu v ložiscích fokální nodulární hyperplazie – 4.část

Uveden je věk pacienta, průměr ložiska v milimetrech, signál ložiska v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách, signál jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách

věk	mm	nativ	arteriální	portální	odložená	játra
25	24	129	228	256	247	307
28	60	90	291	201	161	212
35	12	89	276	228	184	234
	26	95	268	219	171	228
	20	101	279	232	188	240
	24	96	258	230	185	231
36	28	125	261	229	250	348
	9	82	195	236	260	354
	19	144	268	235	329	390
	5	123	292	281	290	368
	24	129	258	224	275	345
	27	88	198	238	259	321
	17	92	248	239	264	340
	20	105	251	246	288	339
41	155	115	232	291	182	286

Tabulka č.3

Naměřené hodnoty intenzity signálu v ložiscích hepatálních adenomů – 1.část

Uveden je věk pacienta, průměr ložiska v milimetrech, signál ložiska v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách, signál jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách

věk	mm	nativ	arteriální	portální	odložená	játra
36	35	110	256	259	183	215
	84	169	307	377	361	414
	36	155	285	292	295	374
	12	189	326	330	339	391
	32	108	259	263	186	241
	18	133	260	265	242	302
	8	86	173	168	176	228
	9	88	175	174	180	231
	25	107	251	244	185	236
	31	117	241	239	240	258
	44	130	258	261	248	310
	15	136	265	264	245	305
	11	112	268	256	180	219
	13	96	185	178	180	238
	15	99	182	179	175	226
	22	96	166	161	174	222
	24	102	244	241	225	241

Tabulka č.3

Naměřené hodnoty intenzity signálu v ložiscích hepatálních adenomů– 2.část

Uveden je věk pacienta, průměr ložiska v milimetrech, signál ložiska v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách, signál jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi po 20 minutách

	medián	25.percentil	75.percentil
FNH celkově	104,2	77,6	131,0
FNH do 30 mm	93,4	72,9	127,0
FNH nad 30 mm	117,1	90,7	134,9
adenomy	91,1	79,5	113,5

Tabulka č.4

Relativní vzestup intenzity signálu 20 minut po podání Gd-EOB-DTPA v ložiscích fokální nodulární hyperplazie a jaterních adenomech

Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi relativním vzestupem intenzity signálu (ZIS) v odložené hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek FNH a v měřených porcích jaterních adenomů (alternativa neshody s p-value 0,45).

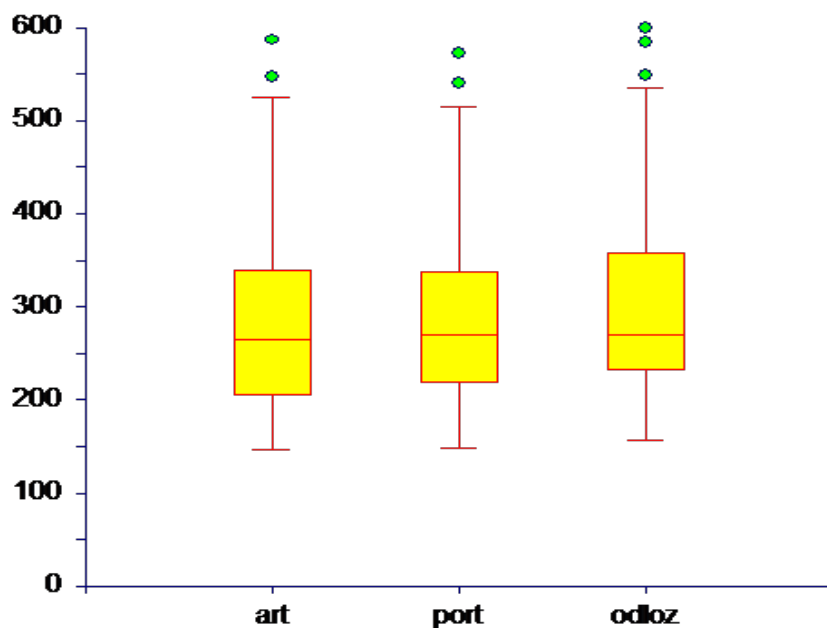
	medián	st.odchylka
FNH	317,9	126,8
játra	297,0	114,9

	medián	st.odchylka
adenomy	229,6	55,5
játra	287,3	63,0

Tabulka č.5

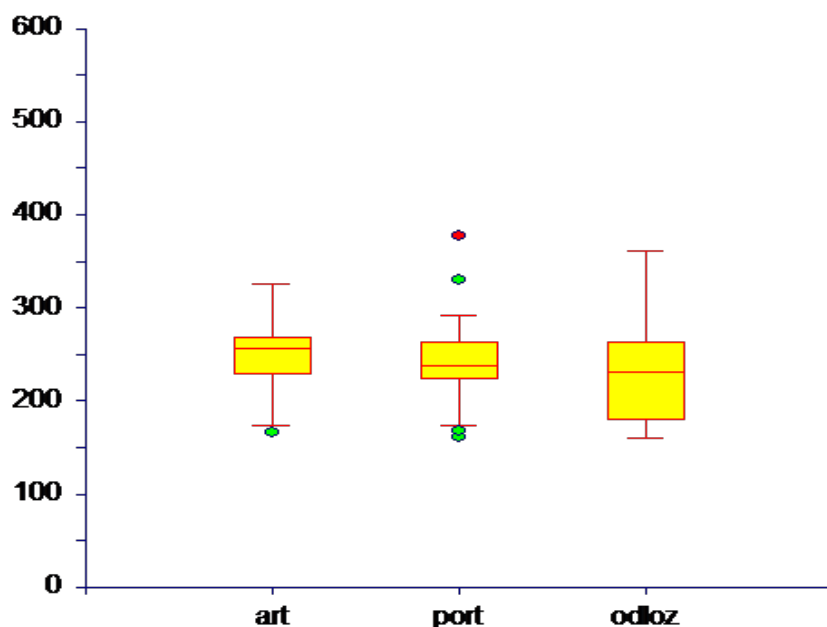
Porovnání signálu jater a ložisek FNH a jaterních adenomů po 20 minutách

Hypotéza shody v obou případech zamítnuta (p-value<0,001)



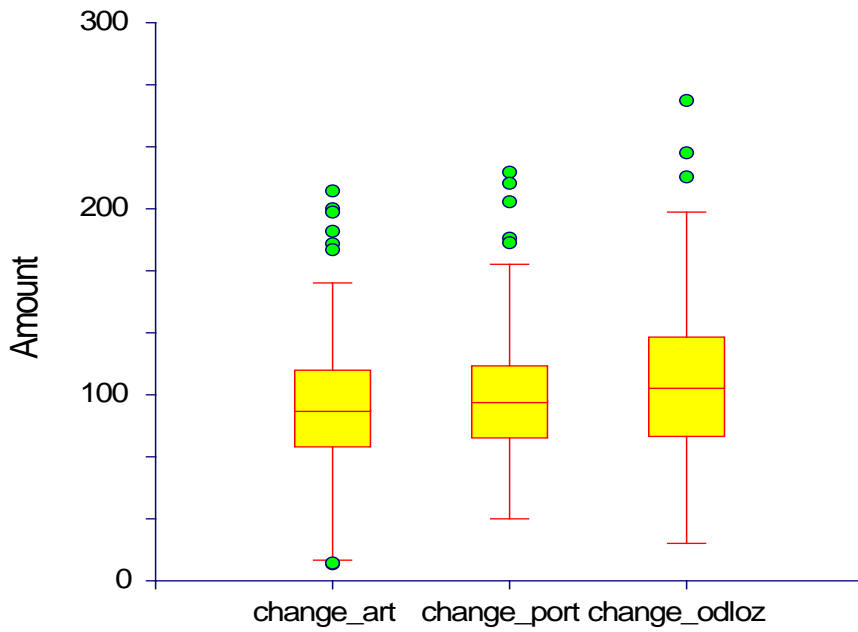
Graf č.6

Krabičkový graf, intenzita signálu ložisek **fokální nodulární hyperplazie** v arteriální, portální a odložené fázi po 20 minutách



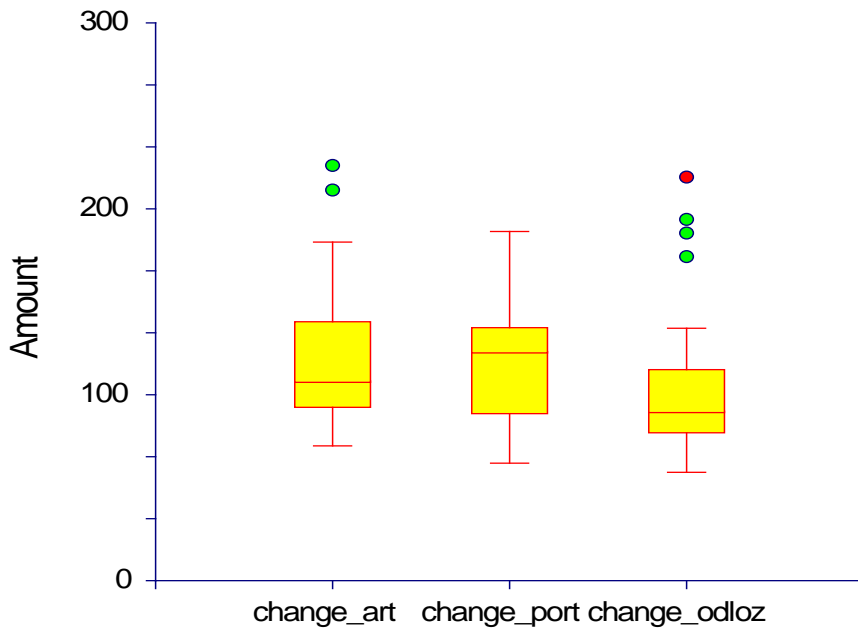
Graf č.7

Krabičkový graf, intenzita signálu ložisek **jaterních adenomů** v arteriální, portální a odložené fázi po 20 minutách



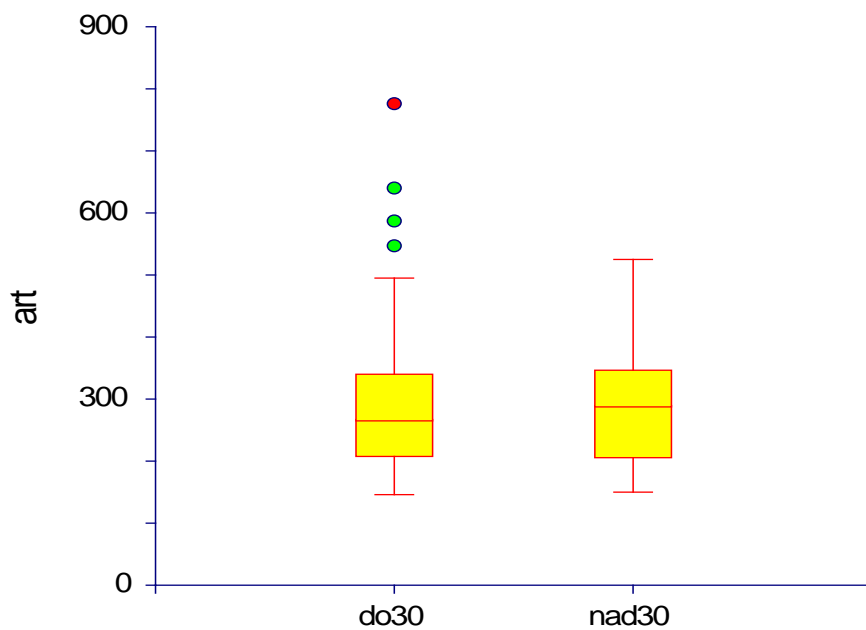
Graf č.8

Krabičkový graf, relativní vzestup intenzity signálu ložisek **fokální nodulární hyperplazie** v arteriální, portální a odložené fázi po 20 minutách



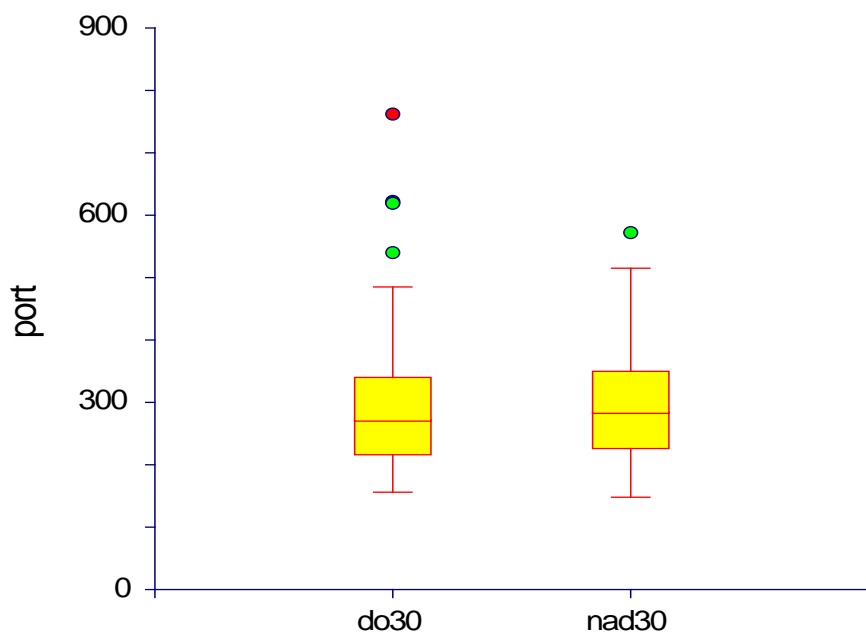
Graf č.9

Krabičkový graf, relativní vzestup intenzity signálu ložisek **jaterních adenomů** v arteriální, portální a odložené fázi po 20 minutách



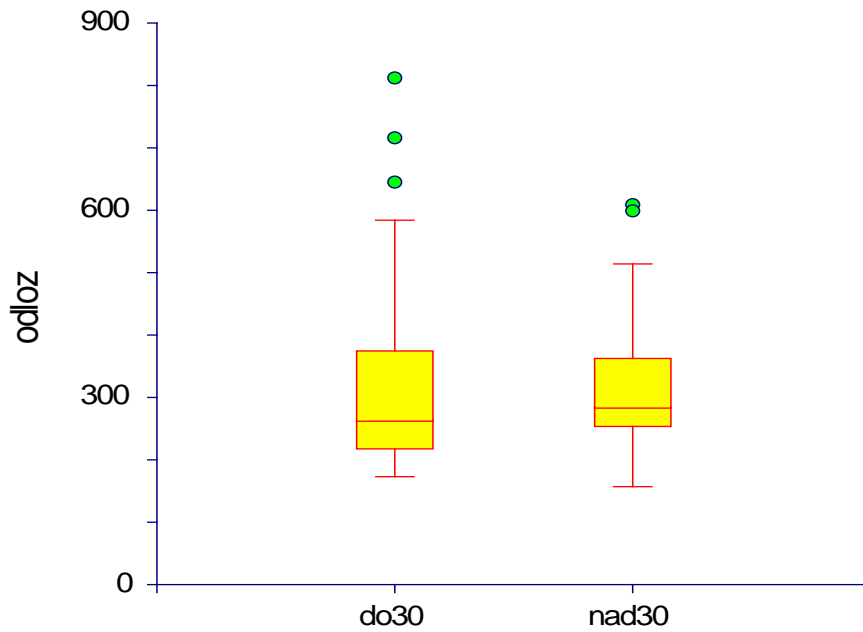
Graf č.10

Krabičkový graf, srovnání intenzity signálu ložisek **FNH velikosti do 30 mm a nad 30 mm v arteriální fázi** vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA



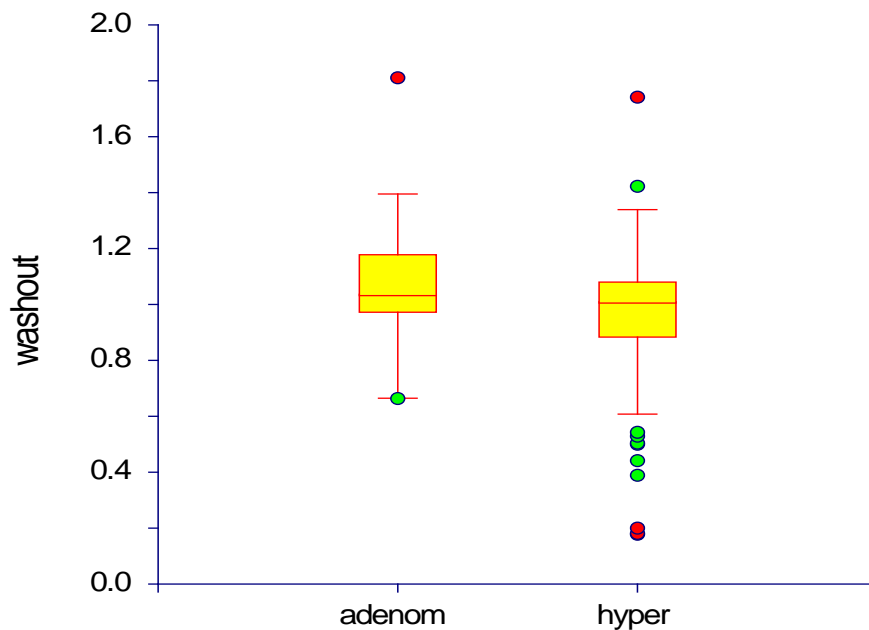
Graf č.11

Krabičkový graf, srovnání intenzity signálu ložisek **FNH velikosti do 30 mm a nad 30 mm v portální fázi** vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA



Graf č.12

Krabičkový graf, srovnání intenzity signálu ložisek **FNH velikosti do 30 mm a nad 30 mm v hepatospecifické fázi** vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA



Graf č.13

Krabičkový graf, **wash-out (SIC art/SIC port) ložisek FNH a adenomů**
 SIC art = relativní změna intenzity signálu v arteriální fázi
 SIC port = relativní změna intenzity signálu v portální fázi