

# **Ocena efektywności diagnostycznej rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu, monitorowaniu i leczeniu chorób wątroby.**

**Lek. Tomasz K. Nowicki**

**Rozprawa doktorska**



**Promotor:** dr hab. n. med. Edyta Szurowska  
**Promotor pomocniczy:** dr n. med. Joanna Pieńkowska

II Zakład Radiologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

2018

# SPIS TREŚCI

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	2
2. WSTĘP	4
2.1. EPIDEMIOLOGIA ZMIAN OGNISKOWYCH WĄTROBY	4
2.2. EPIDEMIOLOGIA SPICHRZANIA ŻELAZA W WĄTROBIE	5
2.3. ZMIANY ŁAGODNE WĄTROBY	5
2.3.1. <i>Naczyniaki</i>	5
2.3.2. <i>Ogniskowy rozrost guzkowaty</i>	6
2.3.3. <i>Gruczolak wątrobowokomórkowy</i>	6
2.4. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WĄTROBY	7
2.4.1. <i>Rak wątrobowokomórkowy</i>	7
2.4.2. <i>Zmiany wtórne z raka jelita grubego</i>	7
2.5. CHOROBY ZE SPICHRZANIEM ŻELAZA	8
2.6. OBRAZOWANIE TOMOGRAFII REZONANSU MAGNETYCZNEGO	8
2.6.1. <i>Podstawy fizyczne tomografii rezonansu magnetycznego</i>	8
2.6.2. <i>Środki kontrastowe używane w tomografii rezonansu magnetycznego</i>	9
2.6.2.1. <i>Hepatotropowe środki kontrastowe</i>	10
2.6.3. <i>Sekwencje echa spinowego</i>	10
2.6.4. <i>Sekwencje gradientowe</i>	11
2.6.5. <i>Sekwencja zależne od dyfuzji</i>	11
2.7. ABLACJA GUZÓW WĄTROBY PRĄDEM WYSOKIEJ CZĘSTOTLIWOŚCI	12
2.8. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA ZMIAN W WĄTROBIE	13
2.8.1. <i>Diagnostyka zmian ogniskowych</i>	13
2.8.2. <i>Diagnostyka spichrzania żelaza</i>	13
3. SPIS PUBLIKACJI	15
3.1. CEL BADAŃ	16
3.2. PUBLIKACJA 1	17
3.3. PUBLIKACJA 2	22
3.4. PUBLIKACJA 3	38
3.5. PUBLIKACJA 4	49
3.6. PUBLIKACJA 5	59
3.7. PUBLIKACJA 6	66
3.8. PODSUMOWANIE	81
4. BIBLIOGRAFIA	81

## 1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>	pozorny współczynnik dyfuzji
AFROC	<i>alternative free-response receiver operating characteristic</i>	alternatywna charakterystyka skuteczności percepcji swobodnej odpowiedzi
B <sub>0</sub>		zewnętrzne stałe pole magnetyczne
B <sub>1</sub>		zmienne pole magnetyczne
BCA	<i>biliary cystadenoma</i>	torbielakoguczolak dróg żółciowych
cMOAT	<i>canalicular multispecific organic anion transporter</i>	kanalikowy wielospecyficzny organiczny anion transportujący
CT	<i>computed tomography</i>	tomografia komputerowa
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i>	obrazowanie zależne od dyfuzji
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>	Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>	Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka
EP	<i>equilibrium phase</i>	faza równowagi
FID	<i>free induction decay</i>	swobodny zanik indukcji
FLC	<i>fibrolamellar carcinoma</i>	rak włóknisto-blaszkowy
FNH	<i>focal nodular hyperplasia</i>	ogniskowy rozrost guzkowaty
FSE	<i>fast spin echo</i>	sekwencja szybkiego echa spinowego
Gd-BOPTA	<i>gadobenate dimeglumine</i>	gadobenat dimegluminy
Gd-EOB-DTPA	<i>gadoxetic acid</i>	kwask gadoksetowy
GRE	<i>gradient echo</i>	sekwencja echa gradientowego
HAML	<i>hepatic angiomiolipoma</i>	naczyniakomięsakotłuszczak wątroby
HAP	<i>hepatic arterial phase</i>	faza tętnicza
HBP	<i>hepatobiliary phase</i>	faza hepatocytarna
HBV	<i>hepatitis B virus</i>	wirus zapalenia wątroby typu B
HCA	<i>hepatocellular adenoma</i>	guczolak wątrobowokomórkowy
HCC	<i>hepatocellular carcinoma</i>	rak wątrobowokomórkowy
HCV	<i>hepatitis C virus</i>	wirus zapalenia wątroby typu C
MR	<i>magnetic resonance</i>	rezonans magnetyczny
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>	obrazowanie rezonansu magnetycznego
NAFLD	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>	niealkoholowego stłuszczenia wątroby
NPV	<i>negative predictive value</i>	wartość predykcyjna ujemna
NRH	<i>nodular regenerative hyperplasia</i>	guzkowaty rozrost regeneracyjny

OATP1	<i>adenosine triphosphate-dependent organic anion transporting polypeptide 1</i>	polipeptyd transportujący 1 zależny od trójfosforanianu adenozyiny
PPV	<i>positive predictive value</i>	wartość predykcyjna dodatnia
PVP	<i>portal venous phase</i>	faza żylna wrotna
RF	<i>radiofrequency</i>	częstotliwości radiowe
RFA	<i>radiofrequency ablation</i>	ablacja tkanek prądem radiowych częstotliwości
RM	<i>magnetic resonance</i>	rezonans magnetyczny
SIR	<i>signal intensity ratio</i>	współczynnik intensywności sygnału
SQUID	<i>superconducting quantum interference device</i>	
TE	<i>echo time</i>	czas echa
TK	<i>computed tomography</i>	tomografia komputerowa
TR	<i>repetition time</i>	czas repetycji
USG	<i>ultrasonography</i>	ultrasonografia

## 2. WSTĘP

Badanie rezonansu magnetycznego (RM), podobnie jak tomografia komputerowa (TK), ma ugruntowaną pozycję w diagnostyce zmian ogniskowych w wątrobie. Otwartym pytaniem pozostaje wyższość związków kontrastowych o powinowactwie do hepatocytów w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych przy uwzględnieniu ich wysokiej ceny i wydłużonego czasu badania RM. Z tego powodu potrzebny jest algorytm diagnostyczny pozywający na optymalne użycie hepatotropowych związków kontrastowych.

Innym ciekawym zagadnieniem jest wykorzystanie RM do celów innych niż diagnostyka zmian ogniskowych. RM jako nieinwazyjna metoda może służyć do diagnostyki spichrzania żelaza w wątrobie. Natomiast próba oceny stopnia agresywności nowotworu złośliwego w wątrobie przed leczeniem regionalnym może istotnie wpłynąć na postępowanie terapeutyczne.

Poniższa praca próbuje ocenić efektywność diagnostyczną RM w wyżej wymienionych problemach.

### 2.1. EPIDEMIOLOGIA ZMIAN OGNISKOWYCH WĄTROBY

Najczęstszymi nowotworami wątroby są naczyniaki. Szacuje się, że ich częstość występowania sięga 20% populacji [1]. Pośród naczyniaków wątroby wyróżnia się naczyniaki jamiste, naczyniaki kapilarne i naczyniaki stwardniałe (*sclerosed hemangioma*), z czego pierwszy typ stanowi większość naczyniaków wątroby, drugi typ – 16% naczyniaków a trzeci jest rzadki [2].

Drugą najczęściej występującą zmianą łagodną w wątrobie jest ogniskowy rozrost guzkowaty (*focal nodular hyperplasia*, FNH), który stanowi do 9% wszystkich zmian pierwotnych wątroby [3], występuje do 8 razy częściej u kobiet, najczęściej między trzecią a piątą dekadą życia. Gruczolaki wątrobowokomórkowe (*hepatocellular adenoma*, HCA) występują około 10 razy rzadziej niż FNH, obserwuje się 1 przypadek na 1.000.000 osób [3].

Jednostki takie jak torbielakogruczolak dróg żółciowych (BCA), angiomiolipoma (HAML) czy guzkowaty rozrost regeneracyjny wątroby (NRH) są rzadkimi zmianami łagodnymi wątroby.

Spośród nowotworów złośliwych wątroby najczęściej diagnozuje się zmiany przerzutowe, które występują od 18 do 40 razy częściej niż ogniska pierwotne [4]. U pacjentów

z rakiem jelita grubego przerzuty do wątroby obserwuje się u 10-20% przypadków, przy raku piersi – 5,2% [5].

Częstość występowania złośliwych zmian pierwotnych wynosi 11 przypadków na 100.000 osób na świecie a w południowo-wschodniej Azji częstotliwość ta sięga 29 przypadków na 100.000 osób [6].

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) jest piątym najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i dziewiątym najczęstszym u kobiet [7], występuje cztery razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, rzadko przed wiekiem 40 lat, ze szczytem występowania w szóstej i siódmej dekadzie życia [6].

Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych jest od 5 do 10 razy rzadszy niż HCC i odpowiada 15% pierwotnych zmian złośliwych [8].

Rak włóknisto-błazkowy (FLC), *angiosarcoma*, hepatoblastoma i nabłonkowatokomórkowy śródbłoniak naczyń krwionośnych (*epithelioid haemangioendothelioma*) są nowotworami rzadkimi. FLC odpowiada 0,5% do 1% pierwotnych zmian złośliwych [9], *angiosarcoma* - 2% [10], hepatoblastoma - 0,2% do 5,8% [11].

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA SPICHRZANIA ŻELAZA W WĄTROBIE

Istnieje wiele patologii, które przebiegają ze spichrzaniem żelaza w wątrobie. Pierwotną przyczyną spichrzania jest dziedziczna hemochromatoza związana z mutacją genu *HFE*. Występowanie tego zaburzenia genetycznego ocenia się na 3-8 przypadków na 1000 osób [12,13]. Do wtórnego spichrzania żelaza dochodzi w przebiegu przewlekłych chorób wątroby lub w wyniku powtarzających się przetoczeń krwi (jatrogenne).

Pacjenci z hemochromatozą uwarunkowaną genetycznie mają wyższe ryzyko zachorowania na HCC [14,15], nawet 200-krotnie większe [16].

## 2.3. ZMIANY ŁAGODNE WĄTROBY

### 2.3.1. Naczyniaki

Naczyniaki są łagodnymi guzami mezenchymalnymi, które najczęściej wykrywane są przypadkowo podczas rutynowych badań radiologicznych i które przeważnie są bezobjawowe.

Większość naczyniaków nie przekracza 3 cm, niektóre naczyniaki wykazują bardzo wolny wzrost, który jest raczej wynikiem poszerzenia naczyń niż ich hiperplazji [17]. Naczyniaki większe niż 10 cm są rzadkie i nazywane są naczyniakami olbrzymimi [18]. Naczyniaki stanowią problem diagnostyczny, gdy dają nietypowe objawy radiologiczne, szczególnie u pacjentów z podejrzeniem choroby nowotworowej, lub występują jednocześnie z inną chorobą wątroby (stłuszczenie, marskość). W diagnostyce tych najczęstszych, łagodnych zmian ogniskowych wątroby potrzebne jest narzędzie nieszkodliwe dla pacjenta.

### *2.3.2. Ogniskowy rozrost guzkowaty*

FNH jest łagodną zmianą rozwijającą się prawdopodobnie wtórnie do wcześniej istniejącej malformacji naczyniowej pod wpływem stymulacji hormonalnej [19]. Zmiana ta zbudowana jest z hiperplastycznych hepatocytów przedzielonych włóknistymi przegrodami często zbieżnymi do blizny centralnej, co razem daje obraz zrazikowej budowy zewnętrznej. Blizna centralna, zawierająca naczynia krwionośne, jest częściej obserwowana w zmianach większych niż 3 cm [20]. Niektóre ogniska FNH mogą zawierać tłuszcz. U większości pacjentów FNH ma przebieg bezobjawowy, ale u 10% - 15% osób z dużymi zmianami może występować ból brzucha. Większość FNH jest jednoogniskowe, a w 15% - 20% przypadków obserwuje się jednocześnie od 2 do 4 zmian [20,21]. Z powodu odmiennego postępowania klinicznego konieczne jest różnicowanie w diagnostyce obrazowej FNH od innych hiperwaskularnych zmian, w tym HCA, HCC i hiperwaskularnych zmian wtórnych.

### *2.3.3. Gruczolak wątrobowokomórkowy*

Patogeneza HCA nie jest dokładnie poznana. Za czynniki ryzyka uważa się używanie środków antykoncepcyjnych, genetycznie uwarunkowane choroby metaboliczne (glikogenozy) i zaburzenia metaboliczne (cukrzycę, nietolerancję glukozy, dyslipidemię). HCA są dobrze odgraniczonymi, otorebkowanymi zmianami zawierającymi tłuszcz i glikogen, pozbawionymi przestrzeni wrotnych. W niektórych zmianach można odnaleźć ogniska pokrwotoczne [22]. Małe HCA zazwyczaj są bezobjawowe, natomiast w przypadku dużych zmian może występować ból związany z rozciąganiem torebki wątroby. Duże zmiany (nawet do 30 cm),

szczególnie położone podtorebkowo lub egzofityczne, mogą pękać i krwawić do jamy otrzewnej. HCA stwarzają trudności diagnostyczne w różnicowaniu z FNH i HCC.

## 2.4. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WĄTROBY

### 2.4.1. Rak wątrobowokomórkowy

HCC w 90% przypadków rozwija się na podłożu przewlekłej choroby wątroby, najczęściej związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C. Do innych czynników ryzyka zalicza się alkoholową i żółciową marskość wątroby, włóknienie wątroby, wrodzone choroby dziedziczne (np. pierwotną hemochromatozę, chorobę Wilsona, tyrozinemię, niedobór  $\alpha_1$ -antytrypsyny, porfirię skórna późna czy glikogenozy), niealkoholowe stłuszczenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) oraz ekspozycję na związki aromatyczne i aflatoksynę [23].

HCC najczęściej jest pojedynczym ogniskiem nie większym niż 20 mm, może również występować jako zmiany wielogniskowe i naciekowe.

Rozwój HCC w marskiej wątrobie to proces wieloetapowy, od guzka regeneracyjnego, przez guzek dysplastyczny o niskim i wysokim stopniu dysplazji aż do wczesnej formy HCC a następnie dojrzałej formy HCC.

Wczesna forma HCC nazywana jest małym HCC (*small HCC*, < 20 mm) i ma dobre rokowanie po leczeniu resekcją lub transplantacją wątroby (90% przeżyć 5-letnich) [24].

Wczesne wykrycie HCC w marskiej wątrobie jest trudne ze względu na współistnienie licznych guzków regeneracyjnych i dysplastycznych oraz przetok tętniczo-żylnych. Jednocześnie wczesne wykrycie jest bardzo ważne ze względu na dobre rokowanie w tej fazie choroby. Z powodu powyższych stworzono wytyczne dotyczące monitorowania pacjentów z grupy ryzyka i umożliwiające wczesną diagnostykę HCC w oparciu jedynie o badania obrazowe. Znajomość tych wytycznych jest kluczowa w diagnostyce obrazowej.

### 2.4.2. Zmiany wtórne z raka jelita grubego

Ze względu na perfuzję krwią z żyły wrotnej oraz specyficzną budowę wewnątrzwątrobowych żył wrotnych wątroba jest narażona najbardziej na rozwój zmian



wtórnych z raka jelita grubego. Zmiany wtórne w wątrobie częściej występują w płacie prawym i są zmianami wielogniskowymi w 90%. Przerzuty te w 90% stanowią ogniska hipowaskularne, które unaczynienie otrzymują od tętnicy wątrobowej. W większych, szybko rosnących zmianach obserwuje się centralną martwicę. Obecność zmian wtórnych w wątrobie pogarsza rokowanie choroby.

## 2.5. CHOROBY ZE SPICHRZANIEM ŻELAZA

Spichrzanie żelaza (hemochromatoza) jest patologicznym gromadzeniem tego pierwiastka pod postacią ferrytyny i hemosyderyny. Żelazo gromadzone jest głównie w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Spichrzanie żelaza może mieć podłoże pierwotne – genetycznie uwarunkowane – albo wtórne i być efektem innych zaburzeń lub jatrogenne.

W dziedzicznej hemochromatozie najczęściej dochodzi do mutacji w genie *HFE*, co skutkuje nadmiernym wchłanianiem żelaza w dwunastnicy [25].

Przyczynami wtórnej hemochromatozy może być anemia sierpowata,  $\beta$ -talasemia czy anemia syderoblastyczna. Do spichrzania żelaza dochodzi również w przebiegu niektórych chorób przewlekłych wątroby: przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, alkoholowego stłuszczenia wątroby, NAFLD, porfirii wątrobowej czy marskości. Wtórna hemochromatoza może być również efektem powtarzanych przetoczeń krwi.

Spichrzanie żelaza w pierwotnej hemochromatozie jest zazwyczaj bardziej nasilone niż w zmianach wtórnych. U pacjentów z hemochromatozą częściej dochodzi do rozwoju HCC [14,15,16].

Spichrzanie żelaza w wątrobie jest nierównomierne i bardziej nasilone w okolicy żył wrotnych [26]. W sytuacji normalnej stężenie żelaza w wątrobie nie przekracza 36 mmol/kg.

Nieinwazyjna diagnostyka spichrzania żelaza w wątrobie jest szczególnie ważna przy przeciwwskazaniach do biopsji wątroby (np. zaburzenia krzepnięcia).

## 2.6. OBRAZOWANIE TOMOGRAFII REZONANSU MAGNETYCZNEGO

### 2.6.1. Podstawy fizyczne tomografii rezonansu magnetycznego

Podstawą obrazowania tomografii rezonansu magnetycznego jest jądrowy magnetyczny rezonans. Magnetyczny rezonans jądrowy możliwy jest, gdy moment magnetyczny jądra (spin

jądrowy) jest różny od zera. W praktyce wykorzystuje się magnetyczny rezonans jąder wodoru (jądra z pojedynczym protonem). Chaotycznie zorientowane momenty magnetyczne jąder wodoru, przy przyłożeniu zewnętrznego, stałego pola magnetycznego ( $B_0$ ) ustawiają się w osi linii pola w kierunku równoległym lub antyrównoległym. Kierunek równoległy ma niższy stan energetyczny i nieznacznie dominuje po włączeniu pola  $B_0$ . Im wyższe natężenie pola  $B_0$ , tym większa ilość protonów ustawia się w osi linii pola.

Pole magnetyczne  $B_0$  wywołuje moment obrotowy i ruch precesyjny jąder wokół swojej osi z częstotliwością Larmora (64 MHz w polu  $B_0 = 1,5$  T). Częstotliwość precesji jąder wodoru jest stała, natomiast ich faza dowolna.

Na cząsteczki oddziałuje się następnie zmiennym polem magnetycznym ( $B_1$ ) wytwarzanym przez cewki nadawczo-odbiorcze, o częstotliwości radiowej (*radiofrequency*, RF); częstotliwość pola  $B_1$  musi być zgodna z częstotliwością Larmora. Przy spełnieniu tego warunku, warunku rezonansu magnetycznego jąder, dochodzi do przekazania energii z pola RF jądrum wodoru i odchylenia wektora momentu magnetycznego od osi o kąt  $\alpha$  i synchronizacji faz ruchu precesyjnego.

Po wyłączeniu pola RF układ powraca do równowagi (tak zwana relaksacja) wywołując prąd w cewkach nadawczo-odbiorczych. Powstały prąd w cewkach nadawczo-odbiorczych ma charakter zanikający (*free induction decay*, FID).

Relaksacja podłużna (spin-sieć) prowadzi do powrotu wektora momentu magnetycznego do osi pola  $B_0$ . Czas potrzebny do przywrócenia 63% wyjściowej wartości magnetyzacji podłużnej nazywany jest czasem relaksacji podłużnej  $T_1$ .

Relaksacja poprzeczna (spin-spin) prowadzi do rozfazowania wektorów momentu obrotowego. Czas potrzebny do przywrócenia 37% wartości stanu wyjściowego magnetyzacji poprzecznej nazywana jest czasem relaksacji poprzecznej  $T_2$ . W praktyce magnetyzacja poprzeczna zanika szybciej niż wskazywałby na to czas  $T_2$ . Związane jest to z niejednorodnością pola  $B_0$  oraz niejednorodną podatnością magnetyczną badanej tkanki a rzeczywisty czas relaksacji poprzecznej nazywany jest efektywnym czasem  $T_2^*$  („ $T_2$  star”). Czas  $T_2^*$  jest równy lub krótszy od czasu  $T_2$ .

### 2.6.2. Środki kontrastowe używane w tomografii rezonansu magnetycznego

Dożylnie środki kontrastowe wykorzystywane w RM oparte są na związkach gadolinu ( $Gd^{3+}$ ), pierwiastku ziem rzadkich, który połączony jest ze związkiem organicznym (związek

chelatowy, chelat). Gadolin posiadając siedem niesparowanych elektronów ma właściwości paramagnetyczne, wpływa na relaksację jąder wodoru i w stosowanych, niskich stężeniach skraca czas relaksacji T1 i T2. Efektem tego jest wzrost sygnału zakontrastowanych tkanek w obrazach T1-zależnych.

Wśród stosowanych klinicznie środków kontrastowych w RM wyróżnić można między innymi środki przestrzeni zewnątrzkomórkowej i środki z powinowactwem do hepatocytów.

Związki gadolinu znajdując się w naczyniach powodują ich zakontrastowanie. Efektem tego jest silniejsze zakontrastowanie tkanek o bogatej sieci naczyń. Natomiast w naczyniach włosowatych związki kontrastowe przechodzą przez ściany naczyń do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co skutkuje większym zakontrastowaniem tkanek, w których obecne są naczynia o bardziej przepuszczalnej ścianie.

#### 2.6.2.1. *Hepatotropowe środki kontrastowe*

Szczególną grupą związków kontrastowych są związki o powinowactwie do hepatocytów (związki hepatotropowe). Organiczne ligandy tych związków łączą się z białkiem transportowym OATP1 (*adenosine triphosphate-dependent organic anion transporting polypeptide 1*) obecnym w ścianie prawidłowych hepatocytów i wydalone są przez transporter jonowy cMOAT (*canalicular multispecific organic anion transporter*) do żółci. [27]. Efektem tego procesu jest zakontrastowanie hepatocytów i dróg żółciowych w tak zwanej fazie hepatocytarnej (*hepatobiliary phase*, HBP). Związki hepatotropowe posiadają też właściwości związków przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Na rynku dostępne są dwa środki kontrastowe hepatotropowe: kwas gadoksetowy (Gd-EOB-DTPA) oraz gadobenat dimegluminy (Gd-BOPTA). Związki te różnią się farmakokinetyką: Gd-EOB-DTPA wychwytywany jest przez hepatocyty w 50% a fazę hepatocytarną uzyskuje się już po 20 minutach od podania środka dożylnie; Gd-BOPTA wychwytywany jest w 5% a faza hepatocytarna jest obserwowana dopiero po 60 minutach.

#### 2.6.3. *Sekwencje echa spinowego*

Sekwencja echa spinowego (*spin echo*, SE) składa się z dwóch impulsów RF, z czego pierwszy impuls odchyła wektor magnetyzacji protonów do 90° a drugi impuls odwraca wektor

o  $180^\circ$ . Impuls  $180^\circ$  powoduje ponowne ogniskowanie rozfazowanych wektorów magnetyzacji i powstanie echa spinowego.

W sekwencji szybkiego echa spinowego (*fast spin echo*, FSE) po impulsie  $90^\circ$  następuje seria impulsów  $180^\circ$  a po każdym impulsie  $180^\circ$  rejestrowane jest echo spinowe. Amplituda każdego kolejnego echa spinowego jest mniejsza. Technika FSE jest szybką techniką, która pozwala na skrócenie czasu badania z zachowaniem jego jakości.

#### 2.6.4. Sekwencje gradientowe

Jedną z technik obrazowania w RM jest obrazowanie echa gradientowego (*gradient echo*, GRE). Jest to szybka technika obrazowania z zastosowaniem jednego impulsu RF. Obrazowanie GRE podatne jest na niejednorodność pola  $B_0$ . Cechę tą wykorzystuje się do oznaczania zawartości żelaza w tkankach. Żelazo powoduje zaburzenia pola i skraca czas relaksacji poprzecznej, co przejawia się jako zmiana intensywności sygnału na obrazach RM.

#### 2.6.5. Sekwencja zależna od dyfuzji

W sekwencji zależnej od dyfuzji (*diffusion-weighted imaging*, DWI) obrazuje się swobodną dyfuzję protonów (ruchy Browna cząsteczek wody) w przestrzeni wewnątrznaczyniowej oraz zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej. Biofizycznym, ilościowym parametrem określającym dyfuzję cząsteczek wody jest pozorny współczynnik dyfuzji (*apparent diffusion coefficient*, ADC). Współczynnik ADC obliczany jest w trzech kierunkach z gradientów zastosowanych podczas badania (parametr  $b$ ) i jest wyrażony w jednostce  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Na współczynnik ADC wpływa jednocześnie perfuzja i dyfuzja w tkankach; przy obliczaniu współczynnika ADC z zastosowaniem parametrów  $b$  poniżej  $300 \text{ s}/\text{mm}^2$ , na współczynnik ma wpływ perfuzja, natomiast przy użyciu parametrów  $b$  powyżej  $300 \text{ s}/\text{mm}^2$  o wartości współczynnika decyduje głównie dyfuzja [28].

Ograniczenie swobodnej dyfuzji wody może być spowodowane wieloma czynnikami, spośród których najważniejsza jest ilość i wielkość komórek w obrazowanej tkanki (im więcej komórek, tym więcej błon komórkowych stanowiących barierę dla ruchu cząsteczek wody). Nowotwory złośliwe charakteryzują się wysoką komórkowością.

## 2.7. ABLACJA GUZÓW WĄTROBY PRĄDEM WYSOKIEJ CZĘSTOTLIWOŚCI

W chirurgii zjawisko termoablacji tkanek przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation*, RFA) wykorzystuje się od dawna, między innymi w nożu diatermicznego, w usuwaniu zmian skórnych czy zmian wewnątrzpecherzowych (rok 1921) [29]. Pierwsze użycie prądu o częstotliwości radiowej w leczeniu guzów wątroby pochodzi z 1990 roku [30].

Za ablacją tkanek prądem o częstotliwości radiowej (350-500 kHz) stoi zjawisko przemieszczania się jonów pod wpływem prądu skutkujące wytwarzaniem ciepła w tkankach. Natężenie zjawiska zależy od gęstości prądu i jest najsilniejsze przy aktywnej elektrodzie o małej powierzchni (w przypadku urządzeń monopolarnych). Prąd przepływa do elektrody biernej o dużej powierzchni, co zmniejsza gęstość prądu przy tej elektrodzie. Wytworzone ciepło powoduje denaturyzację białek, rozpad błon komórkowych i odwodnienie tkanki. Efekt taki można uzyskać oddziaływującą długostrawo na komórkę temperaturą 43°C lub przez kilka sekund temperaturą 60°C [31]. Zmiany w wątrobie nakłada się aktywną elektrodą pod postacią długiej igły pod kontrolą radiologiczną (USG, TK, RM). Zabieg można przeprowadzić przezskórną, podczas laparoskopii lub laparotomii.

Ograniczenie metody stanowi objętość tkanki wokół elektrody aktywnej, w której gęstość prądu jest wystarczająca do jej podgrzania i zniszczenia oraz odwodnienie tkanek podczas procesu ablacji, które skutkuje gorszym przewodzeniem prądu. Pierwszy problem rozwiązano wprowadzając do zmian w wątrobie od dwóch do kilku elektrod bipolarnych i zwiększając jednocześnie objętość tkanki poddawanej termoablacji albo stosując technikę nakładających się pól (kilkukrotne nakłucie zmiany pojedynczą elektrodą aż do osiągnięcia pożądanej objętości zniszczonej tkanki). Rozwiązaniem drugiego ograniczenia jest zastosowanie chłodzenia elektrody aktywnej (wstrzykiwanie roztworu fizjologicznego przez elektrodę w tkanki bądź wewnętrzne chłodzenie elektrody przez płyn). Jednocześnie innym ograniczeniem ablacji prądem wysokiej częstotliwości jest chłodzenie zmiany ogniskowej w wątrobie przez duże naczynia w sąsiedztwie („heat sink”) [32]. Pewnym rozwiązaniem jest czasowa okluzja naczyń wątroby (w trakcie laparotomii). Ablacja jest też niemożliwa w przypadku zmian ogniskowych położonych blisko wnęki wątroby (ze względu na możliwość poparzenia struktur wnęki) [33].

Ablacja prądem o częstotliwości radiowej ma istotną pozycję w leczeniu zmian ogniskowych wątroby. W leczeniu HCC odzwierciedla się to w wytycznych Barcelona Clinic

Liver Cancer (BCLC) dotyczących oceny stopnia zaawansowania choroby i zalecanego leczenia. Ablację stosuje się jako metodę leczniczą we wczesnym stopniu zaawansowania (early stage A), gdy ilość zmian nie przekracza trzech a ich wielkość jest mniejsza niż 3 cm [34]. W leczeniu przerzutów raka jelita grubego do wątroby ablacja prądem wysokiej częstotliwości znalazła zastosowanie ze względu na zachowanie miększu wątroby (w przeciwieństwie do hemihepatektomii), brakiem ograniczeń dla zastosowania innych terapii i niskim współczynnikiem śmiertelności [33].

Średni odsetek ognisk wtórnych z raka jelita grubego, które uległy całkowitemu zniszczeniu wynosi od 60% do 91% [35]. Znajomość czynników predykcyjnych udanej ablacji może mieć wpływ na postępowanie kliniczne.

## 2.8. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA ZMIAN W WĄTROBIE

### 2.8.1. Diagnostyka zmian ogniskowych

Obrazowanie zmian ogniskowych w wątrobie opiera się na obrazach morfologicznych (T1- i T2-zależnych) oraz badaniu dynamicznym po dożylnym podaniu kontrastu. W badaniu dynamicznym pozyskuje się obrazy T1-zależne przed podaniem środka kontrastowego oraz po podaniu kontrastu w fazie tętniczej, żylny wrotnej i fazie równowagi. Fazę tętniczą (*hepatic arterial phase, HAP*) uzyskuje się 25 sekund po dożylnym podaniu środka kontrastowego, fazę żylną wrotną (*portal venous phase, PVP*) – 60 sekund, a fazę równowagi (*equilibrium phase, EP*) 180 sekund po iniekcji. Dodatkowo po podaniu hepatotropowego środka kontrastowego może uzyskać fazę hepatotropową (*hepatobiliary phase, HBP*) po 20 lub 60 minutach od iniekcji (w zależności od rodzaju środka hepatotropowego).

DWI w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych wątroby ma ograniczone znaczenie [36,37,38]

### 2.8.2. Diagnostyka spichrzania żelaza

Złotym standardem w ocenie spichrzania żelaza w wątrobie jest biopsja grubo-igłowa. Zawartość żelaza ocenia się półilościowo pięciostopniową skalą Scheuer'a (0-4) [39] lub pięciostopniową skalą Rowe [40]. Ocenę ilościową wykonuje się przy pomocy absorpcyjnej spektrometrii atomowej. Ograniczeniem biopsji grubo-igłowej jest ilość pozyskiwanego

materiału, która nie pozwala na jednoczesne badanie histopatologiczne, genetyczne i ilościowe oznaczenie stężenia żelaza. Drugim ograniczeniem jest pobieranie próby z pojedynczego miejsca, które może nie być reprezentacyjne dla całej wątroby. Trzecim jest inwazyjność zabiegu i ewentualne przeciwwskazania do zabiegu.

Powszechnie wykorzystuje się również oznaczenie stężenia żelaza w surowicy, transferyny i ferrytyny. Niestety oznaczenie żelaza i jego związków w surowicy słabo koreluje z zawartością żelaza w wątrobie [41].

Dostępny jest dedykowany system do oznaczania stężenia żelaza w wątrobie oparty na urządzeniu SQUID (*superconducting quantum interference device*). Ograniczeniem tego systemu jest wysoki koszt zakupu urządzenia i mała dostępność urządzeń (cztery aparaty na świecie) [42].

Ze względu na ograniczenia powyższych metod opracowano techniki oparte na szeroko dostępnych aparatach RM. Stosuje się między innymi sekwencje FSE i GRE w obrazach T2-zależnych. Żelazo skraca czas relaksacji T2 i T2\*, co skutkuje spadkiem intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych. Zasadę tą wykorzystuje metoda opracowana przez St Pierre [43] i Gandon'a [44].

Na badaniach St Pierre oparty jest komercyjnie dostępny system FerriScan®. W przypadku tego rozwiązania ograniczeniem jest koszt zakupu i czas trwania pomiaru (nawet 20 minut).

Gandon ze wsp. opracował w 1992 roku metodę współczynnika intensywności sygnału (*signal intensity ratio*, SIR) opartą na stosunku intensywności sygnału wątroby i mięśni grzbietu. Metoda Gandon'a składa się z pięciu sekwencji GRE w obrazach T1-, PD- i T2-zależnych. Ograniczeniem tej metody jest zależność od typu skanera RM, nieznaną wpływ stłuszczenia wątroby na wynik oraz maksymalne, możliwe do oznaczenie stężenie żelaza (350 mmol/kg suchej masy). Pomimo tych ograniczeń, jest to metoda najszerzej stosowana.

### 3. SPIS PUBLIKACJI

1. **Nowicki TK**, Szurowska E, Markiet K, Gwoździewicz K, Retkowski M, Studniarek M. [Quantification of iron concentration by means of magnetic resonance: a pilot study](#). Exp. Clin. Hepatol. 2008; vol. 4, nr 2, 71-74.

**(MNiSW 4,0)**

2. Szurowska E, Sikorska K, Iżycka-Świeszewska E, **Nowicki TK**, Romanowski T, Bielawski KP, Studniarek M. [The role of MR imaging in detection of hepatic iron overload in patients with cirrhosis of different origins](#). BMC Gastroenterology 2010; vol. 10, nr 13, [14 s.].

**(Impact Factor 2,468; MNiSW 20,0)**

3. Szurowska E, **Nowicki TK**, Iżycka-Świeszewska E, Wypych J, Drobińska-Jurowiecka A, Markiet K, Szarmach A, Studniarek M. [Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR?](#) Gastroenterology 2011; vol. 11, nr 43, [10 s.].

**(Impact Factor 2,422; MNiSW 30,0)**

4. **Nowicki TK**, Markiet K, Iżycka-Świeszewska E, Dziadziuszko K, Studniarek M, Szurowska E. [Efficacy comparison of multi-phase CT and hepatotropic contrast-enhanced MRI in the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia: a prospective cohort study](#). BMC Gastroenterology 2018; vol. 18, art. ID 10, s. [1-9]

**(Impact Factor 2,212; MNiSW 25,0)**

5. Szurowska E, **Nowicki TK**, Iżycka-Świeszewska E, Zadrożny D, Markiet K, Studniarek M. [Predictive value of apparent diffusion coefficient in evaluation of colorectal carcinoma hepatic metastases' response to radiofrequency ablation](#). J. Magn. Reson. Imaging 2013; vol. 38, nr 5, s. 1027-1032.

**(Impact Factor 2,788; MNiSW 35,0)**

6. **Nowicki TK**, Markiet K, Szurowska E. [Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma : a pictorial essay](#). Curr. Med. Imag. Rev. 2017; vol. 13, nr 2, s. 140-153.

**(Impact Factor 0,308; MNiSW 15,0)**

Łączna punktacja cyklu publikacji: **10,198 IF, 129 punktów MNiSW.**



### 3.1. CELE PRACY

Celem badań jest ocena przydatności i wartości diagnostycznej badania RM w chorobach wątroby.

Cele szczegółowe:

1. Analiza przydatności RM w ocenie obecności i nasilenia spichrzania żelaza w wątrobie.
2. Analiza wartości diagnostycznej RM z hepatotropowym środkiem kontrastowym (Gd-BOPTA) w ocenie zmian ogniskowych wątroby.
3. Analiza wartości prognostycznej badania RM w leczeniu zmian ogniskowych wątroby.

## 3.2. PUBLIKACJA 1

Celem badania pt. *Quantification of iron concentration by means of magnetic resonance: a pilot study* była weryfikacja metody szacującej stężenie żelaza w wątrobie zaproponowanej przez Gandon'a na aparacie RM o polu magnetycznym 1,5 T dostępnym w lokalnym ośrodku badawczym.

Próbie poddano 39 fantomów homogenizowanej wątroby wieprzowej ze wzrastającym, znanym stężeniem żelaza. Stężenie żelaza w przygotowanych preparatach wynosiło od 22 mmol/kg do 985 mmol/kg suchej masy preparatu. Fantomy zbadano pięcioma sekwencjami GRE zaproponowanymi przez Gandon'a a następnie odczytując intensywność sygnału próbek i używając algorytmu Gandona, oszacowano stężenie żelaza. Oszacowane stężenie porównano z rzeczywistym stężeniem żelaza.

Algorytm nie był w stanie oszacować stężeń powyżej 350 mmol/kg suchej masy a stężenia poniżej tej wartości były przeszacowane. Uzyskane wyniki wskazały na konieczność dalszych badań.

### 3.3. PUBLIKACJA 2

Praca pt. *The role of MR imaging in detection of hepatic iron overload in patients with cirrhosis of different origins* była kontynuacją rozpoczętego badania nad oceną stężenia żelaza w wątrobie przy pomocy RM.

W badanie włączono 44 pacjentów z marskością wątroby, u których wykonano badanie RM i biopsję grubo-igłową. Pacjenci mieli wykonane badanie RM aparatem 1,5 T z sekwencją echa spinowego Express (*single shot fast spin echo*, TR=18000ms, TE=80ms, PA=90°) i GRE (TR=50ms, TE=15ms, PA=30°) w obrazach T2-zależnych. Zawartość żelaza w preparacie histopatologicznym z biopsji została oceniona półilościowo skalą Scheuer'a (0-4). Intensywność sygnału wątroby z sekwencji Express i z sekwencji GRE oraz współczynnik intensywności sygnału wątroby i mięśni grzbietu z sekwencji GRE porównano ze stężeniem żelaza w wątrobie w skali Scheuer'a.

U 20 pacjentów stwierdzono w preparacie histopatologicznym spichrzanie żelaza (stopień I wg Scheuer'a u 3 pacjentów, stopień II u 8, stopień III u 4 oraz stopień IV u 3 pacjentów). Przyczyną spichrzania żelaza w wątrobie była dziedziczna hemochromatoza (u 9 pacjentów), marskość wątroby na podłożu infekcji HCV (u 4 pacjentów) oraz na podłożu jednoczesnej infekcji HBV i HCV (u 7 pacjentów). U pozostałych pacjentów nie obserwowano spichrzania żelaza.

Zaobserwowano w sekwencji GRE istotną statystycznie różnicę pomiędzy intensywnością sygnału wątroby u pacjentów bez i ze spichrzaniem żelaza (średnie wartości intensywności sygnału wynosiły 298 i 173 odpowiednio,  $p<0,05$ ). Współczynnik intensywności sygnału wątroby i mięśni grzbietu w sekwencji GRE był w stanie z 100% czułością, specyficznością, PPV i NPV odróżnić grupę pacjentów bez i ze spichrzaniem żelaza. Dodatkowo współczynnik intensywności sygnału z sekwencji GRE był w stanie rozróżnić niewielkie (stopień I i II wg Scheuer'a) od nasilonego spichrzania żelaza (stopień III i IV wg Scheuer'a) z czułością 89%, specyficznością 73%, PPV 73%, NPV 89% i dokładnością 80%. Próg odcięcia wynosił 0,645. Istotna statystycznie różnica była widoczna również w intensywności sygnału wątroby oraz współczynnik intensywności sygnału wątroby i mięśni grzbietu w sekwencji GRE w zależności od podłoża marskości ( $p<0,01$ ). W sekwencji Express zaobserwowano podobne zależności, ale nieistotne statystycznie.

Badanie wykazało przydatność RM i sekwencji GRE w nieinwazyjnej ocenie spichrzania żelaza. Sekwencja GRE pozwala odróżnić pacjentów bez i ze spichrzaniem żelaza w wątrobie oraz odróżnić niewielkie od nasilonego spichrzania.

### 3.4. PUBLIKACJA 3

Praca pt. *Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR?* ocenia skuteczność diagnostyczną rezonansu magnetycznego z użyciem hepatotropowego środka kontrastowego w ocenie najczęstszych, pierwotnych nowotworów wątroby – naczyniaków.

W badaniu oceniono 398 zmian ogniskowych u 178 pacjentów, u których wykryto niejednoznaczne zmiany w badaniu USG. U pacjentów wykonano najpierw wielofazowe badanie TK a następnie badanie RM aparatem 1,5T z użyciem hepatotropowego środka kontrastowego (Gd-BOPTA). Podczas badania z kontrastem w badaniu TK i RM wykonano fazę tętniczną, fazę żylną wrotną oraz fazę opóźnioną. Dodatkowo w badaniu RM wykonano opóźnioną fazę hepatotropową oraz sekwencje morfologiczne (w obrazach T1- i T2-zależnych oraz silnie T2-zależnych).

Spośród wszystkich zmian 99 ognisk stanowiły naczyniaki. 75 ognisk udało się zdiagnozować w wielofazowym badaniu TK (czułość 76%, specyficzność 90%, PPV 71%, NPV 92% i dokładność 86%). Badanie RM bez kontrastu pozwoliło zdiagnozować 98 zmian w sekwencji silnie T2-zależnej (czułość 98%, specyficzność 99%, PPV 99%, NPV 99% i dokładność 99%). Po podaniu hepatotropowego środka kontrastowego parametry diagnostyczne wynosiły odpowiednio 99%, 100%, 100%, 99% i 99%. Na uwagę zasługuje fakt, że w przypadku małych zmian (<20 mm) badanie RM bez i z kontrastem miało 100% efektywność diagnostyczną. Wartość diagnostyczna badania RM w obrazach T2-zależnych (bez kontrastu) nie różniła się w sposób istotny statystycznie od badania RM z kontrastem hepatotropowym.

Badanie w sposób jednoznaczny pokazało wyższość badania RM nad TK. Badanie RM powinno być kolejnym krokiem diagnostycznym w przypadku niejednoznacznych zmian ogniskowych w wątrobie w USG a protokół badania powinien zaczynać się od sekwencji silnie T2-zależnej.

### 3.5. PUBLIKACJA 4

W pracy pt. *Efficacy comparison of multi-phase CT and hepatotropic contrast-enhanced MRI in the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia: a prospective cohort study* oceniana jest przydatność RM i hepatotropowego środka kontrastowego w diagnostyce drugiej najczęstszej zmiany łagodnej wątroby – guzkowego rozrostu ogniskowego.

W pracy przeanalizowano 380 zmian ogniskowych wątroby u 157 pacjentów z czego 45 ognisk odpowiadało guzkowemu rozrostowi ogniskowemu. Oceniono wielofazowe badania TK i badanie RM z hepatotropowym środkiem kontrastowym. Oprócz cech morfologicznych i typu wzmocnienia pokontrastowego w poszczególnych fazach badania po kontraście, radiolodzy oceniali pewność swojego rozpoznania w pięciostopniowej skali (5 – bardzo prawdopodobne, 4 – prawdopodobne, 3 – niejednoznaczne, 2 – mało prawdopodobne, 1 – bardzo mało prawdopodobne).

W analizie statystycznej uwzględniono cechy radiologiczne poszczególnych faz badania TK i RM przed i po kontraście z uwzględnieniem fazy hepatocytarnej w RM. Porównano również sumy logiczne poszczególnych cech radiologicznych oraz danych klinicznych (obecność marskości wątroby). Najwyższą wartość diagnostyczną posiadała suma logiczna fazy hepatocytarnej RM z hiper- lub izointensywnym guzkowym rozrostem ogniskowym przy niewystępowaniu marskości (czułość 100%, swoistość 99%, PPV 94%, NPV 100% i dokładność 99%). Dla porównania w badaniu TK najwyższą wartość diagnostyczną miało homogenne wzmocnienie guzkowego rozrostu ogniskowego w fazie tętniczej z izodensyjnym ogniskiem w fazie żylniej wrotnej przy niewystępowaniu marskości (czułość 71%, swoistość 97%, PPV 76%, NPV 96% i dokładność 94%). W analizie AFROC uwzględniającej pewność rozpoznania w ocenie zmiany RM miał wyższą skuteczność diagnostyczną ( $p = 0.0145$ ).

Praca wykazuje przydatność fazy hepatocytarnej i wyższą pewność rozpoznawania w badaniu RM oraz znaczenie danych klinicznych w diagnostyce guzkowego rozrostu ogniskowego.

### 3.6. PUBLIKACJA 5

Praca pt. *Predictive value of apparent diffusion coefficient in evaluation of colorectal carcinoma hepatic metastases' response to radiofrequency ablation* bada predykcyjną wartość współczynnika ADC w ocenie odpowiedzi wtórnych zmian CRC w wątrobie na zabieg RFA.

Badaniu poddano 56 pacjentów z 116 ogniskami wtórnymi raka jelita grubego w wątrobie, którzy mieli zaplanowany zabieg RFA. Badanie RM wykonano u tych pacjentów do 24 godzin przed zabiegiem. Badanie składało się z sekwencji FSPGR w obrazach T1-zależnych, sekwencji FRFSE w obrazach T2-zależnych oraz sekwencji DWI z parametrem  $b = 0, 15$  i  $500 \text{ s/mm}^2$ . Mapy ADC zostały wygenerowane automatycznie dla  $b=0-15 \text{ mm}^2/\text{s}$  i  $0-500 \text{ mm}^2/\text{s}$ . Zmierzona została średnia wartość współczynnika ADC zmian zaplanowanych do zabiegu.

Zabieg RFA przeprowadzony był pojedynczą elektrodą lub elektrodą klasterową w zależności od wielkości leczonego ogniska oraz generatorem prądu o mocy 200 W.

Skuteczność leczenia oceniono w kontrolnych badaniach wielofazowych TK 6 tygodni oraz 3 i 6 miesięcy po zabiegu RFA.

Ilość ognisk, które uległy całkowitej ablacji wynosiła 88, w przypadku 28 ognisk obserwowano chorobę rezydualną. Wartość współczynnika ADC zmian z niecałkowitą odpowiedzią na leczenie była statystycznie wyższa dla  $b=0-15 \text{ mm}^2/\text{s}$  i  $0-500 \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $p<0,001$  i  $p=0,002$  odpowiednio). W analizie ROC dla punktu odcięcia  $\text{ADC} = 2,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  dla  $b=0-15 \text{ mm}^2/\text{s}$  badanie miało czułość 79%, swoistość 85%, PPV 63%, NPV 92% i dokładność 83% ( $p<0,001$ ). Dla  $b=0-500 \text{ mm}^2/\text{s}$  i punktu odcięcia  $\text{ADC} = 1,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  badanie miało parametry diagnostyczne odpowiednio 78%, 78%, 51%, 92% i 78% ( $p<0,001$ ). Nie było istotnej statystycznie różnicy w AUC dla parametru ADC dla  $b=0-15 \text{ mm}^2/\text{s}$  i  $0-500 \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $p=0,184$ ).

Uzyskane wyniki wskazują na niższą restrykcję dyfuzji w zmianach z gorszą odpowiedzią na zabieg RFA. Jest to prawdopodobnie związane z martwicą wewnątrz tych ognisk. Badanie wykazało potencjał współczynnika ADC jako parametru predykcyjnego odpowiedzi zmian wtórnych raka jelita grubego w wątrobie na leczenie regionalne RFA.

### 3.7. PUBLIKACJA 6

Praca pt. *Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma : a pictorial essay* jest pracą poglądową o wytycznych diagnostycznych HCC Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą (EASL) i Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC).

W pracy krótko opisano etiologię, epidemiologię i histopatologię HCC. Następnie przedstawiono populację pacjentów wymagających badań przesiewowych, rolę USG i USG z kontrastem oraz badań laboratoryjnych w badaniach przesiewowych. W kolejnych rozdziałach zaprezentowano cechy radiologiczne HCC w wielofazowym TK i dynamicznym badaniu RM. Dodatkowo omówiono zalety sekwencji DWI i badania z hepatotropowym środkiem kontrastowym w RM. Na koniec wytyczne EASL-EORTC porównywano z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań Chorób Wątroby i Japońskiego Towarzystwa Hepatologicznego.



## 4.8. PODSUMOWANIE

Powyższy cykl prac potwierdza wartość diagnostyczną RM z użyciem hepatotropowego środka kontrastowego w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby oraz sekwencji GRE w diagnostyce spichrzania żelaza. Dodatkowo przedstawiona jest przydatność sekwencji DWI w leczeniu zmian wtórnych wątroby.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Caseiro-Alves F, Brito J, EirasAraujo A et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *EurRadiol* 2007;17:1544–54.
2. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, Denys A, Terris B, Menu Y. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation, *Radiographics* 2006;20:379–97.
3. Cogley JR, Miller FH. MR imaging of benign focal liver lesions. *Radiol. Clin. NA* 2014;52:657–82.
4. Imam K, Bluemke DA, MR imaging in the evaluation of hepatic metastases, *Magn. Reson. Imaging Clin. North Am* 2000;8:741–56.
5. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23:47-63.
6. WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Dostępny pod adresem: <http://www-dep.iarc.fr>. [dostęp 17.01.2018].
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France. IARC 2013. Dostępny pod adrem: <http://globocan.iarc.fr> [dostęp 17.01.2018].
8. Donato F, Gelatti U, Tagger A et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control.* 2001;12:959–64.
9. Sooklim K, Sriplung H, Piratvisuth T. Histologic subtypes of hepatocellular carcinoma in the southern Thai population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003;4:302–6.
10. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci.* 2003;48:677–82.
11. DiBisceglie AM. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, pod red. Schiff's Diseases of the Liver. Wyd. VIII. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. Malignant neoplasms of the liver. s. 1294.
12. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP: Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988;318:1355-62.
13. Phatak PD, Sharm RL, Raubertas RF, Dunnigan K, O'Leary MT, Braggins C, Cappuccio JD: Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998;129:954-61.

14. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:442–7.
15. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBom A et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology.* 2003;125:1733–41.
16. Bradbear RA, Bain C, Siskind V et al. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver diseases. *J Natl Cancer Inst.* 1985;75:81–4.
17. Hasan HY, Hinshaw L, Borman EJ, Gegios A, Leverson G, Winslow E, Assessing normal Growth of Hepatic Hemangiomas during long-term follow-up, *JAMA Surg.* 2014;149:1266–71.
18. Liu X, Yang Z, Tan H et al. Giant liver hemangioma with adult Kasabach-Merritt syndrome: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7688.
19. Hirohashi S, Ishak K, Kojiro Met al. Hepatocellular carcinoma. In: *Pathology & Genetics. Tumours of the digestive system. Chapter 8: Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts*, IARCPress, Lyon, 2000. s. 169.
20. Brancatelli G, Federele M, Grazioli L et al. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology.* 2001;219:61–8.
21. Fechner RE. Benign hepatic lesions and oral administered contraceptives. *Hum Patol.* 1977;8:255–68.
22. Katabathina VS, Menias CO et al. Genetics and Imaging of Hepatocellular Adenomas: 2011 Update.
23. Herbst DA, Reddy KR. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2012; 1: 180-2.
24. Szurowska E, Nowicki T, Studniarek M. Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011;7: 73-83.
25. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al: A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-409.
26. Batts KP. Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol.* 2007;20(Suppl 1):s31–9.
27. Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics.* 2011;31:1547-68.
28. Guiu B, Cercueil JP. Liver diffusion-weighted MR imaging: the tower of Babel? *Eur Radiol.* 2011;21:463-7.
29. Macgowan G. The use of the D'Arsonval method of coagulation necrosis for the removal of immense intravesical outgrowths of the prostate, simple or malignant. *Cal State J Med.* 1921;19:351-4.
30. McGahan J., Browning P., Brock J., Tesluk H.: Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol,* 1990;25:267-70.
31. Strasberg S, Linehan D. Radiofrequency ablation of liver tumors. *Curr Probl Surg,* 2003;40:459-98.
32. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006;13:651–8.
33. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5:374–87.

34. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clin Radiol*. 2017;72:626-35.
35. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver*. 2013;7:1-6.
36. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:138-47.
37. Parsai A, Zerizer I, Roche O, Gkoutzios P, Miquel ME. Assessment of diffusion-weighted imaging for characterizing focal liver lesions. *Clin Imaging*. 2015;39:278-84.
38. Onur MR, Çiçekçi M, Kayalı A, Poyraz AK, Kocakoç E. The role of ADC measurement in differential diagnosis of focal hepatic lesions. *Eur J Radiol*. 2012;81:e171-6.
39. Scheuer P, Williams R, Muir AR: Hepatic pathology in relatives of patients with hemochromatosis. *J Pathol Bacteriol* 1962;84:53-64.
40. Rowe JW, Wands JR, Mezey E, Waterbury LA, Wright JR, Tobin J, Andres R. Familial hemochromatosis: characteristics of the precirrhotic stage in a large kindred. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:197–211.
41. Papakonstantinou O, Kostaridou S, Maris T et al. Quantification of liver iron overload by T2 quantitative magnetic resonance imaging in thalassemia: impact of chronic hepatitis C on measurements. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:142–8.
42. Alustiza JM, Castiella A, De Juan MD, Emparanza JI, Artetxe J, Uranga M. Iron overload in the liver diagnostic and quantification. *Eur J Radiol*. 2007;61:499–506.
43. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105:855–61.
44. Guyader D, Gandon Y, Robert JY et al. Magnetic resonance imaging and assessment of liver iron content in genetic hemochromatosis. *J Hepatol*. 1992;15:304-8.