

MOŽNOSTI MR V DIFERENCIÁLNEJ DIAGNOSTIKE PEČEŇOVÝCH LÉZIÍ (1. časť)

Viera Lehotská, Zuzana Berecová

II. rádiologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Diagnostika ložiskových zmien v pečeni je takmer pre každého rádiológa „chlieb každodenný“ a mnohokrát znamená diagnostický problém. Aj napriek skutočnosti, že v algoritme diagnostického zobrazovania fokálnych lézií pečene sa bežne používa ultrasonografia (USG) a počítačová tomografia (CT), magnetická rezonancia (MR) patrí k zlatému štandardu najmä v tých prípadoch, kedy predchádzajúce metódy nemôžu poskytnúť jednoznačnú odpoveď o biologickom charaktere lézie. MR vyšetrenie by malo predchádzať ostatné invazívnejšie metódy (biopsia).

Výhodou MR je lepšia tkanivová rezolúcia, možnosť zobrazenia vo viacerých rovinách (aj keď túto výhodu majú aj najnovšie CT prístroje), absencia radiačnej záťaže, minimálne riziko alergických reakcií po podaní kontrastnej látky a v neposlednom rade využitie hepatotropných kontrastných médií. Nevýhodou naopak ostáva limitácia vyšetrenia u pacientov s kovovými implantátmi a najmä absolútna kontraindikácia u pacientov s elektronicky riadenými implantátmi.

V diferenciálnej diagnostike sú špecifické kontrastné látky veľkým prínosom a pomáhajú k bližšej determinácii štruktúry tumorov, avšak v klinickej praxi je dôležitejšie určiť benígny, resp. malígny charakter tumoru, ktorý ďalej ovplyvňuje terapiu aj prognózu pacienta.

Autorky sa v prehľadnej publikácii venujú technike, metodike, diferenciálnej diagnostike ako aj úskaliam diagnostiky ložiskových pečňových lézií v MR obraze.

Kľúčové slová: ložiskové pečňové lézie, magnetická rezonancia, diferenciálna diagnostika.

Kľúčové slová MeSH: choroby pečene – diagnostika, ultrasonografia, rádiografia; MRI – metódy; diagnostika diferenciálna.

MR IMAGING IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF LIVER LESIONS

Diagnosis of focal liver lesions is „the daily bread“ of each radiologist and means a diagnostic problem. Although ultrasound (US) and computer-assisted tomography (CT) are routinely used in imaging algorithm, magnetic resonance imaging (MRI) is still the golden standard, especially in those cases, when former imaging cannot give an unambiguous determination of the biological characteristic of the lesion. MRI should be performed before any invasive procedure (biopsy).

Main advantages of MRI are better tissue resolution, multiplanar imaging feasibility (nowadays also possible with the newest CT equipment), absence of radiation, minimal risk of allergic reaction after contrast administration and especially the use of hepatotropic contrast media. On the other hand, the disadvantage of MRI is a limited examination in patients with metallic implants and absolute contraindication in patients with electronic implants.

The benefit in differential diagnosis is the use of organ-specific contrast agents, which are helpful for the determination of the tumor structure, but for the clinical practice the goal remains the determination of benign or malignant tumor character, what is of great importance for the further therapeutic and prognostic approach.

Authors present in this survey article the MR imaging techniques, methodology, differential diagnosis and pitfalls in the diagnosis of focal liver lesions.

Key words: focal liver lesions, magnetic resonance imaging, differential diagnosis.

Key words MeSH: liver diseases – diagnosis, ultrasonography, radiography; magnetic resonance imaging – methods; diagnosis, differential.

Onkologie, 2007; 1 (2): 79–83

Úvod

Ložiskové lézie pečene vo všeobecnosti rozdeľujeme na benígne a malígne.

Medzi **benígne lézie** patria cysty, hemangióm (HA), fokálna nodulárna hyperplázia (FNH), adenóm, lipóm a angiomyolipóm, regeneratívny uzol v cirhotickej pečeni a fokálna steatóza.

K **malígnym ložiskám** s najčastejším výskytom patria metastázy (MTS) a hepatocelulárny karcinóm (HCC), menej častými léziami sú periférny cholangiokarcinóm, fibrolamelárny hepatocelulárny karcinóm, lymfóm, biliárny cystadenokarcinóm, heman-giosarkóm a hemangioendotelóm.

Magnetická rezonancia (MR) vzhľadom na vysokú tkanivovú rozlišovaciu schopnosť má významné postavenie v zobrazovaní fokálnych zmien pečene,

ktorá na základe diagnostickej otázky vyžaduje správnu techniku s racionálnou voľbou jednotlivých vyšetrovacích sekvencií.

Technika a metodika

V MR diagnostike lézií pečene okrem natívneho vyšetrenia vo viacerých rovinách a sekvenciách je nevyhnutné použiť aj vyšetrenie s podaním kontrastnej látky. Kontrastné látky pre potrebu diferenciálnej diagnostiky ložiskových zmien v pečeni delíme na extracelulárne, retikuloendoteliálne, hepatobiliárne a kombinované.

Štandardné MR vyšetrenie pečene zahŕňa *T1-vážené (T1w), T2-vážené (T2w) sekvencie a pokontrastné vyšetrenie*. Bežne sa využívajú nespecifické extracelulárne kontrastné látky (k.l.), tzv. cheláty

gadolína. Existuje viacero sekvencií produkujúcich T1w a T2w obraz. Sila magnetického poľa a gradientové faktory MR prístroja určujú typ sekvencie. Pri nízkointenzívnych MR prístrojoch (t. j. so silou statického magnetického poľa menšou ako 1T) sú výhodnejšie spin-echo sekvencie vzhľadom na limitácie zo sily gradientu a tzv. *signal-to-noise ratio* (SNR). Pri vysokointenzívnych MR prístrojoch (> 1T) sa výhodnejšie využívajú tzv. echo sekvencie pre T1w a tzv. echo train sekvencie pre T2w. Tabuľka 1 obsahuje prehľad najčastejšie používaných sekvencií na zobrazenie pečene s uvedením základných parametrov a dĺžky trvania jednotlivých sekvencií.

Základným kritériom kvalitného vyšetrenia je obsiahnuť pečeň v jej celom veľkostnom rozsahu a vo viacerých rovinách. Základnou rovinou je axiál-

Tabuľka 1. Najčastejšie používané sekvencie pre zobrazovanie pečene (parametre a časy pre prístroj so silou statického magnetického poľa 1T).

Sekvencia	TR	TE	Hrúbka	Medzera	Čas
T2 TRUFI COR BH	4.30 ms	2.15 ms	7 mm	30 %	17 s
T2 TRUFI TRA BH	4,30 ms	2.15 ms	5 mm	0 %	22 s
T2 HASTE TRA BH	60 ms	60 ms	5 mm	30 %	16 s
	164 ms	60 ms	5 mm	30 %	16 s
T2 HASTE TRA BH FS	1 000 ms	60 ms	5 mm	30 %	16 s
T2 TSE TRA BH	4 000 ms	101 ms	8 mm	30 %	20 s
T1 FL TRA BH	163 ms	6,41 ms	8 mm	30 %	22 s
T1 FL 2D IN OPP PHASE TRA BH	162 ms	3,75 ms	8 mm	30 %	22 s
T1 FL 2D FS TRA BH	169 ms	3,75 ms	8 mm	30 %	1 min 09 s
T1 FL 2D FS COR BH	215 ms	3,75 ms	8 mm	30 %	1 min 20 s
T1 FL3D FS TRA BH (VIBE) dynam	3,31 ms	1,38 ms	2 mm	20 %	19 s/1 sekv.

na rovina, koronárne rezy sú dôležité na zachytenie ložísk na hornom a dolnom okraji pečene.

Najčastejšie používané sekvencie pre T1w sú tzv. *spin-echo* (SE), *inversion recovery* (IR) a *spoiled gradient echo* (SGE) sekvencie.

Adekvátne T1 vázanie je dosiahnuté zabezpečením krátkeho „repetition time (TR)“ (< 500 msec pre SE a < 170 pre GRE) a krátkeho „echo time (TE)“ (15 msec pre SE a < 7 msec pre GRE) (2). Pri abdominálnom vyšetrení sa môžu vyskytovať pohybové artefakty, ktoré sú spôsobené dýchaním. Spôsobujú problém hlavne pri dlhšie trvajúcich sekvenciách. Existuje viacero spôsobov na ich elimináciu, napr. respiračná kompenzácia a potlačenie signálu tuku.

Pri prístrojoch s vysokou intenzitou statického magnetického poľa najkvalitnejší T1w obraz produkuje SGE sekvencia so zadržaním dychu. Výhodami tejto sekvencie je rýchle získanie dát s elimináciou dycho- vých artefaktov a s pokrytím celej pečene v jednom nádychu. Takáto sekvencia zobrazí 14 až 20 rezov za cca 20 sekúnd pri jednom nádychu. In-phase zobrazenie je výťažnejšie pre pokontrastné skeny na elimináciu variácií pri steatotickkej pečeni ako aj elimináciu artefaktov, ktoré môžu maskovať perikapsulárne ochorenie. U pacientov, ktorí nie sú schopní zadržať dych, ale dýchajú pravidelne sú SE sekvencie s kompenzáciami artefaktov výhodnejšie. Pri nepravidelnom dýchaní alebo u agitovaných pacientov poskytnú optimálny MR obraz od dýchania nezávislé techniky (*turboFLASH*).

Na získanie kvalitného T2w obrazu sa najčastejšie používajú SE alebo echo train SE (fastSE alebo turboSE) sekvencie. Echo train SE sa v súčasnosti využívajú viac vzhľadom na zníženie akvizičného času a zlepšenie rezolúcie. *Short tau IR* (STIR) sekvencie môžu byť tiež použité na T2w obraz. Rovnako ako pri SE aj tieto môžu byť modifikované na echo train ako turboSTIR. Obe sekvencie, turboSE a turboSTIR, sa získajú pri jednom zadržaní dychu, čo vedie k eliminácii dycho- vých artefaktov. Variáciou turboSE sekvencie je *half-fourier acquisition single-shot turbo*

SE (HASTE). Pri tejto sekvencii sa jeden rez získa za menej ako 1 sekundu a má výbornú kvalitu obrazu.

Chemicky selektívne potlačenie tuku je v T2w veľmi výhodné, pretože redukuje fázové artefakty, eliminuje artefakty spôsobené chemickým posunom a zlepšuje dynamický rozsah tkanivovej signálovej intenzity. Pri potlačení tuku sa zníži signálová intenzita steatotickkej pečene, ktorá je pri ložiskovom postihnutí veľmi častá, a tým sa zvýši kontrast medzi hyperintenzným ložiskom a pečeno. Tieto sekvencie by pri vyšetrení pečene nemali chýbať.

Tzv. *out-of-phase* sekvencia je dôležitá pri diagnostikovaní steatózy pečene a charakteristike ložísk fokálnej steatózy. Vzhľadom na jej krátku akvizíciu (pri jedinom nádychu) a vzhľadom na častý nález steatózy, by mala byť rutinne zahrnutá do vyšetrovacieho protokolu. Out-of-phase zobrazenie je najvýhodnejšie s najnižším možným out-of-phase echo time, čo vedie k dobrému tkaninovému rozlíšeniu a maximálnemu množstvu rezov v jednej akvizícii.

Okrem chemicky selektívneho potlačenia tuku v T2w a tzv. *opposed-phase* sekvenciách je vhodné použiť potlačenie tuku aj v pokontrastnom zobrazení, čo umožňuje zvýšenie kontrastu medzi sytiacim sa ložiskom a pečeno, ako aj kvalitnejšie zobrazenie lézií, ktoré sú lokalizované subkapsulárne a patológ- ie žlčovýchodov.

Kontrastné látky v MR diagnostike pečene a mechanizmus pôsobenia

Podobne ako pri ostatných zobrazovacích modalitách sa signálová intenzita rôznych tkanív vzájomne prekrýva – a to i napriek tomu, že MR má v súčasnosti najlepšiu tkanivovú rozlišovaciu schopnosť. Jedným zo spôsobov, ako tento problém čiastočne prekonať, je použitie kontrastných látok.

Základom mechanizmu ich pôsobenia je ovplyvňovanie relaxačného času protónov. Látky, ktoré majú nepárny počet protónov a neutrónov majú vlastný magnetický moment, ktorý dokáže v pritom-

nosti silného vonkajšieho magnetického poľa vytváraného v MR prístroji ovplyvňovať magnetické vlastnosti okolitých molekúl – čo v konečnom dôsledku ovplyvní ich signálovú intenzitu. Vlastnosti, ktoré sa tu konkrétne uplatňujú sú **paramagnetizmus** a **superparamagnetizmus**.

Najvýznamnejšími iónmi s paramagnetickými vlastnosťami sú kovy mangán (Mn^{2+}) a železo (Fe^{3+}) a lantanoid gadolínium (Gd) a dysprózium (Dy) (3). Ideálnym prvkom je gadolínium. Paramagnetické látky skracujú T1 i T2 relaxačný čas. Krátke T1 sa na obraze prejaví zjasnením, krátke T2 stmavnutím.

Superparamagnetizmus je vyvolaný menšími feromagnetickými časticami (malé alebo veľmi malé častice oxidu železa). Vo vonkajšom magnetickom poli majú tieto krivku magnetizácie podobnú paramagnetickým látkam, ale ich odpoveď je silnejšia a rýchlo dosahuje maximum. Ich magnetizácia nerastie lineárne s veľkosťou vonkajšieho magnetického poľa a po vyňatí z neho zaniká. Skracujú najmä T2 relaxačný čas; veľmi malé častice aj T1 relaxačný čas. Ľudský zrak lepšie postrehne zosvetlenie ako stmavnutie, navyše skrátenie T1 je rýchlejší proces ako v prípade T2 – preto je dominantnou vlastnosťou väčšiny MR kontrastných látok skrátenie T1 relaxácie a teda zosilnenie SI v T1 váženom obraze.

Extracelulárne kontrastné látky

Extracelulárne kontrastné látky (k.l.) sa ciele nevychytávajú v žiadnom type buniek a šíria sa v cievnom riečisku a telových tekutinách. Sú najpoužívanejšou skupinou v MR zobrazovaní. Možno ich rozdeliť na látky s nízkou a vysokou molekulárnou hmotnosťou.

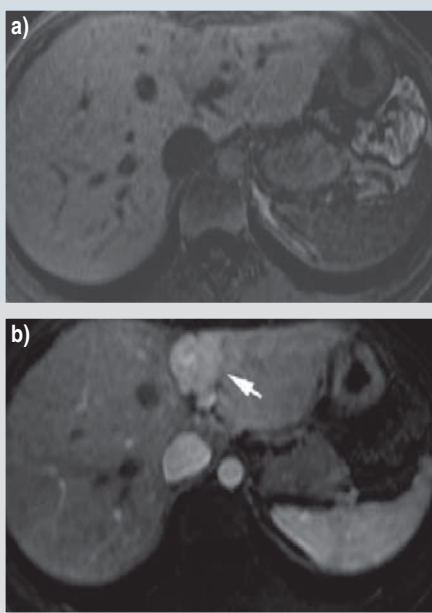
Nízkomolekulárne k.l. tvoria najmä paramagnetické cheláty gadolína. Gadolínium samotné je totiž pre človeka vysoko toxické, preto musí byť viazané vo forme vo vode rozpustných chelátových komplexov. Prvou látkou, ktorá sa použila ako k.l. v MR zobrazovaní, bol v roku 1988 Gd-DTPA (gadopentetát dimeglumínu, obchodný názov Magnevist; výrobca Schering AG, SRN). Ďalšími látkami sú Gd-DTP-BMA (gadodiamid, obchodný názov Omniscan, výrobca GE Healthcare, USA) a gadobutrol (obchodný názov Gadovist; Schering AG, SRN), ktorý je výnimočný tým, že obsahuje dvojnásobnú koncentráciu chelátu gadolína a využíva sa primárne v MR angiografii.

Cheláty gadolína sa iniciálne distribuujú intravaskulárne a difundujú rapídne do extracelulárneho priestoru (vaskulárneho aj intersticiálneho). Po ich aplikácii je efekt skrátenia T1 relaxačného času viditeľný vo všetkých tkanivách. T1 vázanie je teda štandardne používané pri MR vyšetrení s extracelulárnou k.l.

Cheláty gadolína majú podobnú farmakokinetiku v pečeni ako vodné jódo- vé k.l. štandardne používané pri CT vyšetrení. Gadolínium sa dostáva do pečene cez a. hepaticu a v. portae a je voľne redistribu-

Obrázok 1. MR obraz hemangiómu:

- a) T1w natívne
b) T1w po k. i. (gadolinium).



buované z vaskulárneho do intersticiálneho priestoru. V porovnaní s CT vyšetrením, kde sa zobrazujú molekuly jódu, pri MR vyšetrení je to viac efekt gadolína ako jeho samotné molekuly (7). Gadolinium má amplifikačný efekt na okolité protóny vody, pri ktorom je viacero protónov relaxovaných jedným jeho atómom. Výsledkom tohto javu je, že MR zobrazenie je omnoho citlivejšie na gadolinium ako CT na jód. Toto je výhodou z 3 príčin:

- 1) MR zobrazí aj miesta s minimálnou akumuláciou k.i., ktoré by CT nepreukázalo,
- 2) v porovnaní s jódovými k.i., pri vyšetrení s gadolíniom stačia oveľa menšie dávky a
- 3) krvné riečisko ostáva viac nasýtené ako parenchým vo fáze ekvilibria, a teda cievy a hemangiómy sa zobrazujú jasnejšie v odložených skenoch (obrázky 1 a, b).

Podávajú sa vnútrožilovo v dávke 0,1 až 0,3 mmol/kg hmotnosti (0,2 až 0,6 ml/kg). Odporúčaná dávka pre pečeň je 0,1 mmol/kg hmotnosti, čo zodpovedá 0,2 ml/kg. Odporúčaná rýchlosť podania je 2 – 3 ml/sek. Gadolinium je vylučované obličkami. Na rozdiel od jódu sa nevylučuje cez hepatobiliárny systém a nezobrazuje sa v žlčníku pri renálnom zlyhaní. V klinicky používaných nízkych dávkach je gadolinium bezpečné aj pre pacientov s renálnym zlyhaním, avšak vo vyšších dávkach sú cheláty gadolína nefrotoxickejšie ako jódové k.i. vzhľadom na ich vysokú osmolaritu. K možným nežiaducim účinkom patrí prechodná bolesť hlavy, nauzea a zvracanie. Ostatné účinky boli pozorované v menej ako 1 % prípadov. Anafylaxia je raritná, bol popísaný len jeden prípad. Účinok gadolína vylúčeného v materskom mlieku je neznámy, väčšina výrobcov však odporúča vylúčiť dojčenie na 48 hodín po aplikácii gadolína. Indikáciu na podanie extracelulárnej k.i. pri vyšetrení

pečene je detekcia lézie, jej tkanivová charakteristika a posúdenie pečenej vaskulatury. Gadolinium môže byť prínosom aj pri vyšetrení pacientov so suspektnou cholangitídou.

Pri vyšetrení s extracelulárnou k.i. sa takmer výlučne používajú T1 vážené sekvencie. Aj keď potlačenie tuku je dôležitejšie pre evaluáciu extrahepatálnych lézií, bežne sa používa aj pri všetkých dynamických a neskorých sekvenciách po podaní gadolína.

MR vyšetrenie pečene by malo zahŕňať zobrazenie pred a po podaní extracelulárnej kontrastnej látky. Dynamické zobrazenie po aplikácii gadolína je nevyhnutné pre presnejšiu charakterizáciu pečenej lézie (11). Primerané vyšetrenie pečene vyžaduje zobrazenie v arteriálnej fáze, najmä v neskorjej arteriálnej fáze, keď dochádza k iba miernemu sýteniu portálnej vény. Normálna pečeň je zásobená cca 70 % z portálnej vény, 30 % z hepatálnej artérie a minimálne z peribiliárnych ciiev a iných kolaterál. Väčšina hepatálnych tumorov je zásobená z hepatálnej artérie, disproporciálny arteriálny tok k tumoru v porovnaní s normálnou pečťou je základom v diagnostike v portálnej a arteriálnej fáze.

V cirhotickej pečeni je vaskularizácia zmenená. Ide hlavne o znížené prekrvenie z portálnej vény, ktoré môže aj absentovať a prevažuje zásobovanie z hepatálnej artérie. Okrem toho niektoré tumory spojené s cirhózou, ako napríklad dysplastický uzol a dobre diferencovaný hepatocelulárny karcinóm, môžu byť predominantne zásobené z portálnej vény.

Existujú tri metódy na stanovenie správneho času na vyšetrenie v neskorjej arteriálnej fáze: odhad, fluoroskopický „triggering“ a časovanie s test bolusom. Vhodný, odhadom stanovený čas je 15 – 20 sekúnd s prispôbením sa rýchlosti injekcie, veľkosti pacienta a jeho kardiovaskulárnemu stavu. Najpresnejším spôsobom je test bolus, pri ktorom sa aplikuje malé množstvo 1 – 2 ml k.i. s následným podaním cca 20 ml fyziologického roztoku na determinovanie TTP (*time to peak*) v aorte.

Pri vyšetrení s k.i. sú významné tieto fázy:

1. **Kapilárna (arteriálna, presinusoidálna) fáza** je dôležitá najmä na detekciu hypervaskulárnych tumorov ako napríklad hepatocelulárny karcinóm a metastázy z hypervaskulárnych tumorov. Optimálne časovanie sa určí podľa vyššie uvedených kritérií a prejaví sa kontrastnou náplňou hepatických artérií a portálnej vény, ale bez kontrastu v hepatálnych vénach.
2. **Portálna fáza**, v ktorej pozorovať maximálne vysycovanie pečene a najlepší kontrast medzi vysýteným tkanivom pečene a hypointenznými hypovaskulárnymi léziami. Skeny sú získané približne 1 minútu po aplikácii k.i. Všetky hepatálne cievy sú v tejto fáze nasýtené a je vhodná aj na určenie ich prechodnosti.

3. **Intersticiálna fáza** sa zobrazuje 2 a viac min. po aplikácii k.i. Po tomto čase k.i. difundovala do interstícia. Toto oneskorené vysycovanie je prominentné najmä pri edematóznom tkanive ako sú neoplázie, ďalej v miestach zápalu a fibrózy. Súčasné potlačenie tuku v tejto fáze zlepšuje kontrastné rozdiely a tým vizualizáciu lézií. Odložené skeny, 5 až 10 min po aplikácii k.i., sú vhodné na diagnostiku hemangiómov, tento čas je dostatočný na ich naplnenie kontrastnou látkou.

4. **Neskorá fáza (odložené skeny)** nastáva po 45 – 60 minútach po boluse k.i. Je vhodná najmä na diferenciálno-diagnostické odlišenie hemangiómov od ostatných tumorov nonhepatálneho pôvodu, hlavne MTS.

Vysokomolekulárne kontrastné látky majú tú dôležitú vlastnosť, že dlhšie pretrvávajú v cirkulujúcej krvi. Sú vhodné pre potreby MR angiografie.

Hepatobiliárne kontrastné látky

Hepatobiliárne kontrastné látky sú paramagnetické látky vychytávané funkčnými hepatocyty a vylúčené do žlče. Prototypom hepatobiliárnych kontrastných látok je mangafodipir trisodiu (Teslascan – Nycomed Amersham, Oslo, Nórsko). V tejto látke je mangán chelátovaný s dipyrídoxil difosfátom.

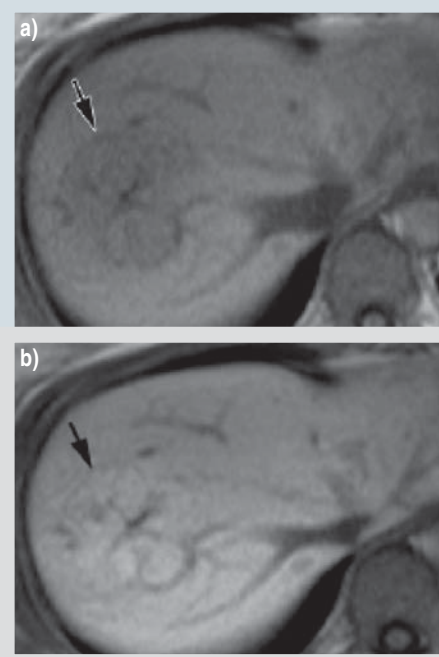
Vzhľadom na 5 nespárených elektrónov je mangán paramagnetický. Skracuje T1 a T2 relaxačné časy protónov vody. To spôsobuje rovnako ako pri gadolínii zvýšenie intenzity v T1 vážení a zníženie intenzity v T2 vážení. Dipyrídoxil difosfát má podobnú chemickú štruktúru ako vitamín B6. Po intravenózne aplikácii sa vychytáva v hepatocytoch cez receptory vitamínu B6. K extrahepatálnemu vychytávaniu dochádza po odviazaní mangánu z ligandy v krvnom riečisku, voľné ióny mangánu sa vychytávajú v pankrease, srdci a pečeni.

Odporúčaná dávka je 5 mmol/kg hmotnosti, čo zodpovedá 0,5 ml/kg. Podáva sa pomaly v infúzii po dobu 10 – 20 minút. Vysycovanie pečene začína asi minútu po podaní, vrcholí cca 15 minút a pretrváva niekoľko hodín. Mangafodipir sa vylučuje žlčovými cestami (59 % do 5 dní) a v menšej miere obličkami. Renálne vylučovanie môže byť výraznejšie u pacientov s hepatálnou insuficienciou. Biliárna exkrécia sa objavuje cca 5 minút po podaní a vrcholí po 15 minútach.

Potenciálne vedľajšie účinky mangafodipiru sú mierne, zahŕňajú začervenanie, nauzeu, hypertenziu, tachykardiu a nevoľnosť. Môže dôjsť k miernemu zvýšeniu hladiny bilirubínu a transamináz. Mangafodipir sa nesmie používať v tehotenstve, jeho účinok na dojčené deti nie je známy. Vzhľadom nato, že mangafodipir sa vychytáva v hepatocytoch, hlavne indikáciou je diferenciácia lézií na hepatocelulárne, ako napríklad hepatocelulárny karcinóm, fokálna nodulárna hyperplázia (obrázky 2 a,b) a nonhepatocelulárne ako metastázy, hemangióm (obrázky 3

Obrázok 2. Fokálna nodulárna hyperplázia:

a) v natívnom T1w
b) v T1w po Teslascane



a, b). Ďalšou indikáciou je vyhľadávanie metastáz, najmä u pacientov s kolorektálnym karcinómom (3). Treťou indikáciou je vylučovanie mangafodipiru cez biliárny systém. Cholangiografia s podaním kontrastnej látky môže byť prínosná v prípade, že natívne vyšetrenie nie je diagnosticky dostačujúce. To vyžaduje oneskorené zobrazovanie cca 20 minút po podaní. Medzi špecifické indikácie patrí vyšetrenie biliárneho „extravazátu“ a biliárnej atrezie ako príčiny neonatálnej cholestázy.

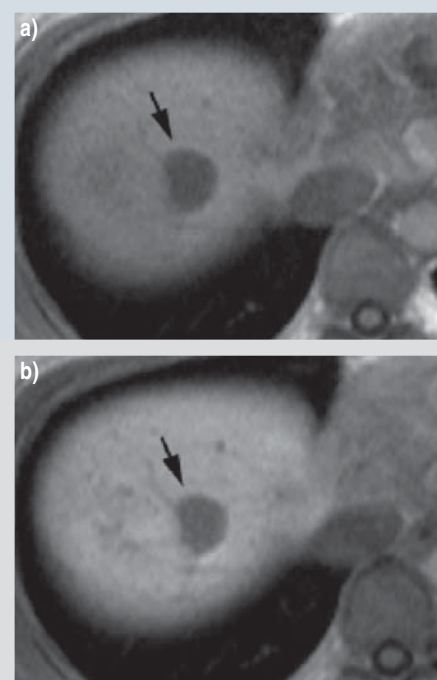
Mangafodipir by mal byť podaný pred gadolíniom. Odporúčané sekvencie sú 2D axiálne T1 vážené, alebo 3D multiplanárne „spoiled“ GRE zobrazenie po 3, 5 a 10 minútach na detekciu a charakteristiku lézie a po 20 minútach na vyšetrenie žľčovodov. Ostatné vyšetrenie je zhodné s vyšetrením po aplikácii gadolína. Vzhľadom na skrátenie T2 relaxačného času po aplikácii mangafodipiru, by mala byť MR cholangiografia (MRCP) vykonaná pred jeho aplikáciou. MRCP po aplikácii mangafodipiru má zníženú diagnostickú výťažnosť. U pacientov s podozrením na biliárny „leak“ môže hematóm alebo zvyšky jódovej kontrastnej látky po konvenčnej cholangiografii imitovať extraduktálnu žľč. Kontrastná cholangiografia navyše vyžaduje výraznejšie oneskorenie po aplikácii mangafodipiru u pacientov s hepatálnou insuficienciou.

Retikuloendoteliálne látky

Retikuloendoteliálne látky sú vychytávané v retikuloendoteliálnom systéme, najmä pečene a sleziny (3). Ich vychytávanie, podobne ako pri techníci 99 v nukleárnej medicíne zodpovedá počtu funkčných makrofágov. V klinickej praxi sa používa superparamagnetický oxid železa SPIO (*small particles of iron*

Obrázok 3. Hemagióm:

a) v natívnom T1w
b) v T1w po Teslascane



oxide) V klinickej praxi sa používa superparamagnetický oxid železa SPIO v dvoch formách: ako AMI 25 (obchodný názov Endorem alebo Feridex, výrobca Guerbet, Francúzsko) a Ferucarbotran (obchodný názov Resovist, výrobca Schering AG, SRN). SPIO častice sú fagocytované makrofágmi v celom tele, avšak predominantne Kupfferovými bunkami, ktoré tvoria výstelku pečeneých sinusoidov. Táto afinita nie je objasnená, môže byť spôsobená veľkosťou častíc. SPIO sa správa ako negatívna kontrastná látka. Jej paramagnetické vlastnosti spôsobujú lokálnu inhomogenitu magnetického poľa, ktorá skrúcaje T2 a T2* relaxačný čas. Tkanivá, ktoré akumulujú SPIO majú následne zníženú signálovú intenzitu. SPIO minimálne skrúcaje aj T1 relaxačný čas. Odporúčaná dávka ferumoxidu je 0,56 mg/kg alebo 0,05 ml/kg rozpustená v 100 ml 5 % dextrózy a podávaná 30 – 60 minút. Vyšetrenie sa vykonáva 1 – 4 hodiny po podaní. Vylučovanie prebieha vnútorným metabolizmom železa. Pečeň sa zobrazí hypointenzná na T2 a T2* vážených obrazoch prvých 24 hodín po aplikácii ferumoxidu a vracia sa do normálu do 7 – 14 dní. Kompletný metabolizmus trvá 14 – 28 dní.

Najčastejšou komplikáciou podávania SPIO je akútna výrazná bolesť v dolnej časti chrbtice, ktorá vedie k prerušeniu podávania látky u cca 2,5 % pacientov. Na jej zabránenie pomáha veľmi pomalá aplikácia. Iné vážne komplikácie neboli zaznamenané. Podávanie ferumoxidu pacientom s hemochromatózou nie je dokumentované, avšak vzhľadom na chorobou zníženú intenzitu pečene je zmysel jeho aplikácie otázný. Ferumoxid sa nesmie používať v tehotenstve, jeho účinok na dojčené deti nie je známy.

Väčšina pečeneých tumorov, benígnych i malígnych nevychytáva SPIO a ostávajú hyperintenzné oproti pečeneému parenchýmu (10). Výnimkou je fokálna nodulárna hyperplázia, ktorá ho môže vychytávať aj výraznejšie ako pečeň. Indikáciou je detekcia hepatocelulárneho karcinómu (HCC), metastáz a fokálnej nodulárnej hyperplázie (FNH). Prioritnou indikáciou je detekcia HCC u rizikových pacientov, najmä pacientov s cirhózou, kde je zobrazovanie s gadolíniom limitované. Rovnako detekcia metastáz je kvalitnejšia pomocou SPIO. Môže sa používať na detekciu FNH, avšak nie každá FNH vychytáva SPIO a na druhej strane niektoré dobre diferencované HCC, dysplastické uzly a hepatálne adenómy ho môžu vychytávať.

SPIO častice sa môžu použiť samostatne alebo spolu s gadolíniom (3). MR vyšetrenie s SPIO by malo byť vykonané v T2 alebo T2* vážení. Avšak tieto techniky majú niekoľko nevýhod, a to z týchto príčin: charakteristika lézie je limitovaná, keďže väčšina ložísk nevychytáva SPIO a ostávajú hyperintenzné, pričom dobre diferencovaný HCC môže vychytávať SPIO a splnúť s okolitým pečeneým parenchýmom. Existuje štúdia, v ktorej bola detekcia HCC s SPIO porovnaná s detekciou gadolíniom. Oproti nižšej špecificite bolo vyšetrenie s gadolíniom úspešnejšie. Podľa niektorých autorov je výhodnejšie kombinovať SPIO s gadolíniom. Obe látky spolu zvýšia kontrast medzi pečenu a ložiskom v dynamických T1 vážených sekvenciách. Najprv sa aplikuje SPIO a následne gadolínium. SPIO zlepšuje diagnostiku hypovaskulárnych HCC, ktoré by sa nezobrazili po gadolíni a gadolínium zobrazí hypervaskulárne HCC, ktoré by mohli ostať izointenzné po SPIO. Nevýhodou ostávajú vysoké náklady, predĺženie vyšetrovacieho času a zhoršená viditeľnosť „vymývania“ gadolína.

„Blood Pool Agents“

Tzv. Blood Pool Agents – tieto látky zotrúvajú v intravaskulárnom priestore dlhšie ako extracelulárne kontrastné látky. V súčasnosti sú vo fáze výskumu pre ich možné použitie najmä v angiografii. Rozdelujeme ich na tri kategórie: ultramálé SPIO častice, látky reverzibilne sa viažuce k proteínom plazmy a makromolekuly.

Kombinované kontrastné látky

Kombinované kontrastné látky – gadobenát dimeglumínu je kontrastná látka, ktorá má extracelulárny, hepatobiliárny a „blood pool“ správanie. Gd-BOPTA (gadobenát dimeglumínu; obchodný názov *MultiHance*; výrobca Bracco, Taliansko).

Mechanizmus účinku je podobný ako pri chelátoch gadolína s dvoma rozdielmi, gadobenát dimeglumínu sa prechodne slabo viaže na proteíny a je vychytávaný v hepatocytoch a vylučovaný žľochou. Vzhľadom na to, že sa viaže na sérový albumín, zotrúva dlhšie

v intravaskulárnem priestore. Okrem toho, táto väzba spôsobuje zvýšenie T1 relaxácie, a tým zvyšuje signálovú intenzitu. Tieto vlastnosti sú využiteľné najmä v MR angiografii. Princíp jeho vychytávania v hepatocytoch nie je objasnený. V diagnostike sa môže využiť rovnako ako hepatobiliárne kontrastné látky.

MR diagnostika ložiskových pečenných lézií

Benígne lézie

Cysty

Pečenné cysty sú veľmi často mnohopočetné. Ich pôvod je kongenitálny – vznikajú z aberantných biliárnych ductov, alebo sú získané – z obštrukcie ductov spôsobenou zápalovou hyperpláziou. Častejšie sa vyskytujú u žien.

Cysta je homogénne, ostro ohraničené ložisko, zvyčajne oválneho tvaru. V niektorých prípadoch môžu byť cysty tak blízko seba, že môžu imitovať polycystickú léziu.

V MR obraze sú cysty hypointenzné v T1 a hyperintenzné v T2 vážení (obrázky 4 a, b). Nevykazujú žiadne zvýšenie signálovej intenzity (SI) po aplikácii kontrastnej látky (k.l.) (obrázky 5 a, b). Oneskorené pokontrastné skeny (5 min.) môžu prispieť k diferenciácii od hypovaskulárnych metastáz, ktoré sa v týchto skenoch nasýtia. T2 sekvencie, ako napr. *Half Fourier Single Shot Turbo Spin Echo* (HASTE), sú efektívne v zobrazení malých cyst (< 25 mm) (9). MR je výťažné najmä v tom prípade, ak sú cysty malé a pacient má známe malígne ochorenie.

V diferenciálnej diagnostike treba odlíšiť cystické tumory (cystadenokarcinóm), nekrotizujúce tumory, cystické metastázy a absces. Najdôležitejšími znakmi cysty oproti ostatným léziám je absencia kapsuly a pokontrastného vysycovania.

Hemangióm

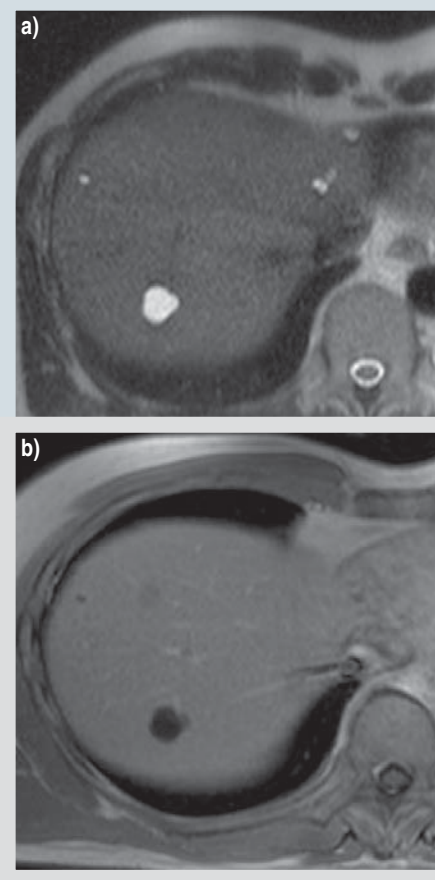
Hemangiómy (HA) sú najčastejšie benígne lézie v pečeni. Vyskytujú sa častejšie u žien. Zriedka sa klinicky manifestujú a väčšinou sa nájdu ako náhodný nález.

Najčastejšie sú kavernózne, menej časté kapilárne HA. Patologicky sa kavernózne HA skladajú z poprepájaných, endotelom vystlaných vaskulárnych kanálikov obklopených voľnou fibróznou strómou. Sú vyživované z vetiev a. hepatica a majú veľmi pomalý vnútorný prietok. Niektoré z kanálikov trombotizujú a neskôr fibrotizujú. Zvyčajne nemenia svoju veľkosť.

Podľa veľkosti ich rozdeľujeme na malé (< 1,5 cm), stredne veľké (1,5 do 5 cm) a veľké (> 5 cm). HA majú dlhé T1 a T2 hodnoty, preto sú hypointenzné v T1w a hyperintenzné v T2 vážení (10).

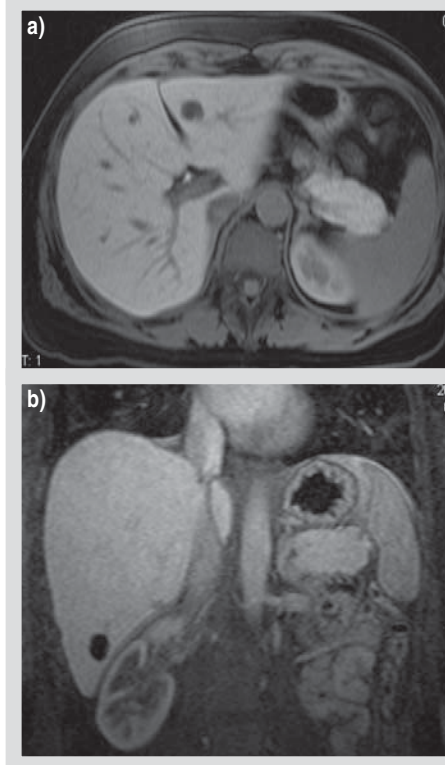
Obrázok 4. Cysta:

a) natívne T2w
b) natívne T1w



Obrázok 5. Cysta:

a) axiálne T1w po Teslascane
b) koronárne T1w po Teslascane



Ich dlhé T2 spôsobuje, že na rozdiel od ostatných lézií v pečeni sa ich hyperintenzita na ťažko vážených T2 skenoch umocní, tento je však v porovnaní s T2 relaxačným časom cysty vždy kratší. Po aplikácii k.l. dochádza k 3 typom vysycovania: typu 1 zodpovedá uniformné zvýšenie intenzity hneď po aplikácii k.l., typ 2 reprezentuje periférne nodulárne sýtenie s centripetálnou progresiou až po uniformnú hyperintenznú léziu a typ 3 je charakteristický periférnym nodulárnym vysycovaním s centripetálnou progresiou a perzistentnou centrálnou jazvou.

Malé HA najčastejšie vykazujú typ 2 vysycovania, typ 1 je druhým najčastejším prípadom. Typ 3 je veľmi zriedkavý a je veľmi ťažké ho odlíšiť od iných lézií, najmä metastáz. V takom prípade je nutné sledovať dynamiku lézie v kratšom časovom odstupe.

Stredne veľké HA sa vo väčšine prípadov vysycujú podľa typu 2 a sú to tzv. typické HA. Druhým najčastejším typom vysycovania u nich je typ 3. Typ 1 je pre stredne veľké HA extrémne zriedkavý. Lézia > 1,5 cm s vysycovaním typu 1 reprezentuje buď dobre diferencovaný hepatocelulárny tumor alebo hypervaskulárnu metastázu.

Veľké HA majú veľmi často centrálnu jazvu a po k.l. vykazujú typ 3 vysycovania. Absencia centrálnnej jazvy by mala zvýšiť podozrenie, že nejde o HA. Veľké HA majú viac nehomogénnu intenzitu v T2w a môžu

spôsobovať útlak príľahlej vetvy v. portae, čo sa vďaka autoregulačnému zvýšeniu zásobenia prostredníctvom a. hepatica prejaví prechodným segmentálnym zvýšením intenzity na skorých pokontrastných skenoch. Zriedkavo sa v nich môžu zobraziť kalcifikáty, častejšie pri veľkých HA. Najcharakteristickejšou črtou pre HA je periférne nodulárne sýtenie, v niektorých prípadoch však môže dochádzať aj k centrálne-mu vysycovaniu, a to vtedy, ak sa prvotne plní centrálna jazierka zásobovaná prívodnou cievou. Signálová intenzita HA sa časom znižuje homogénne.

V diferenciálnej diagnostike je niekedy ťažké odlíšiť malý HA s vysycovaním typu 1 od dobre diferencovaného hepatocelulárneho karcinómu alebo leiomyosarkómu (5). Tieto lézie však majú nižšiu signálovú intenzitu v T2w. Hypervaskulárne metastázy môžu mať rovnaký obraz ako malé HA vo všetkých sekvenciách, nález iných väčších lézií a anamnéza môžu pomôcť v ich diagnostike. Chemoterapiou liečené metastázy (najmä 2 až 9 mesiacov od začiatku liečby) môžu imitovať HA. Rovnako angiosarkómy môžu mať podobné MR charakteristiky ako HA, avšak nodularita je menej pravidelná a centrálna hemoragia je typická pre angiosarkóm. HA sa nevysycuje po aplikácii hepatotropnej kontrastnej látky.

Pokračovanie v Onkologii 3/07.

doc. MUDr. Viera Lehotská, PhD.
II. rádiologická klinika LF UK a OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: vlehoh@ousa.sk