

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

původní práce

Milan Mrklavský¹
Ludovít Klzo²
Jan Žižka²

¹Radiologické centrum Multiscan,
Pardubice

²Radiologická klinika LF UK a FN,
Hradec Králové

Přijato: 15. 7. 2011.

Korespondenční adresa:

MUDr. Milan Mrklavský
Radiologické centrum Multiscan
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: mrklavsky@gmail.com

SOUHRN

Mrklavský M, Klzo L, Žižka J. Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu pomocí magnetické rezonance s použitím hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA

Cíl. Prospektivně zhodnotit možnosti detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu při vyšetření magnetickou rezonancí po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA.

Metoda. U 78 pacientů (67 žen, 11 mužů) s arteriálně hypervaskularizovaným jaterním ložiskem (jiným než hemangiom) nalezeným na předchozím zobrazovacím vyšetření bylo provedeno vyšetření jater magnetickou rezonancí s podáním hepatospecifické kontrastní látky Primovist (Gd-EOB-DTPA, Bayer Schering Pharma, Berlín, Německo). Všechna vyšetření byla provedena na MR přístroji firmy General Electric Signa 1,5T nativně, následovalo dynamické kontrastní zobrazení po podání kontrastní látky Primovist v arteriální, portální fázi opacifikace jater, ve fázi ekvilibria a za 20 minut. Byla hodnocena velikost, signál a charakter opacifikace, homogenita a případná přítomnost centrální jizvy. Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření byla považována za ložiska hepatocytárního původu. Ložiska izointenzní nebo hyperintenzní v hepatospecifické fázi byla v necirho-

SUMMARY

Mrklavský M, Klzo L, Žižka J. Detection and characterization of hepatocellular liver lesions by using MRI with hepatospecific contrast agent Gd-EOB-DTPA

Aim. To prospectively evaluate the possibilities of detection and characterization of hepatocellular liver lesions by means of MRI using hepatospecific contrast agent Gd-EOB-DTPA.

Method. A total of 78 subjects (67 females, 11 males) with known arterial hypervascularized liver lesion (other than haemangioma) were examined on MRI with administration of liver specific contrast agent Primovist (Gd-EOB-DTPA, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany). All studies were performed on General Electric Signa 1.5T system before and after Primovist contrast agent injection in arterial, portal venous, equilibrium phases, and at twenty minutes past injection. Size, signal, enhancement pattern, homogeneity, and presence of central scar were evaluated. Lesions with contrast agent accumulation in liver specific phase were considered to be of hepatocellular origin. Iso-/hyperintense lesion in liver specific phase was in non-cirrhotic liver considered to be focal nodular hyperplasia provided the features on precontrast and dynamic contrast studies were in keeping with this diagnosis. Lesion showing signal increase in liver spe-

tickém 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 nižší 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.

Výsledky. Sto jedna ložisek (u 67 pacientů) bylo označeno za ložiska fokální nodulární hyperplazie. 14 ložisek (u čtyř pacientů: 1, 1, 4 a 8 ložisek) bylo označeno za pravděpodobné adenomy, u tří pacientů byla provedena kontrola na MR bez progresu (po 24, 42, resp. 17 měsících). Jedno ložisko v necirhotickém terénu u muže bylo označeno za pravděpodobný hepatom, méně pravděpodobně adenom (histologicky potvrzen adenom). Mnohočetná (desítky) ložiska u jednoho z pacientů – jaterní adenomatóza, histologicky ověřeno. Dvě ložiska (u dvou pacientů) v cirhotickém terénu byla označena za pravděpodobné hepatomy. U tří pacientů s onkologickým onemocněním v anamnéze byla prokázána vícečetná metastatická ložiska.

Závěr. Podání hepatospecifické kontrastní látky Primovist (Gd-EOB-DTPA) významně zvyšuje potenciál magnetické rezonance pro specifikaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu, zvláště užitečné je pro diagnostiku ložisek fokální nodulární hyperplazie, kdy umožňuje s velkou pravděpodobností potvrdit tuto diagnózu bez nutnosti histologické verifikace. Velkým přínosem jejího podání je také odlišení hypervaskularizovaných metastáz od ložisek hepatocytárního původu.

Klíčová slova: hepatospecifická kontrastní látka Gd-EOB-DTPA, ložisko hepatocytárního původu, magnetická rezonance.

cific phase, however to a lesser degree than normal non-cirrhotic liver parenchyma was considered to be adenoma. Lesion showing no enhancement in liver specific phase was diagnosed as metastasis.

Results. 101 focal nodular hyperplasias (in 67 subjects) were diagnosed. 14 adenomas (in 4 subjects with 1, 1, 4, and 8 lesions, respectively) were found; three subjects were available to MRI follow-up without progression (after 24, 42, and 17 months, respectively). A single lesion in non-cirrhotic liver was thought to be a hepatoma, less likely an adenoma (adenoma confirmed on biopsy). A single patient presented with tens of lesions due to liver adenomatosis (histologically verified). Two lesions in two patients with liver cirrhosis were diagnosed as hepatomas. Three oncological patients were diagnosed with liver metastases.

Conclusion. Administration of liver specific contrast agent Primovist (Gd-EOB-DTPA) improves specification of hepatocellular liver lesions, particularly in cases of focal nodular hyperplasia where non-invasive diagnosis can be made with high accuracy. Also, differentiation between hypervascularized metastases and lesions of hepatocellular origin is very beneficial.

Key words: hepatocellular liver lesion, liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, magnetic resonance imaging.

ÚVOD

Rozdělení hepatocelulárních ložiskových lézí

Nejčastějším jaterním ložiskem hepatocytárního původu je fokální nodulární hyperplazie. Jde o třetí nejčastější ložiskový nálezn v játrech vůbec (po cystě a hemangiomu) (1). Jedná se

o solidní ložiskovou lézi benigní povahy bez maligního potenciálu (1, 2), 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 (2, 3). Obsahuje normální hepatocyty i Kupfferovy buňky (1, 2, 4). Histologicky jsou průkazné malformované žlučovody, které nemají normální napojení na žlučový strom (2, 4). Fokální nodulární hyperplazie postihuje dominantně ženy (80–95 %) (1, 2). 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 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. dekadě – tedy ve fertilním věku. I proto je potřebná její neinvazivní diagnostika, nejlépe bez expozice ionizujícímu záření na CT. Fokální nodulární hyperplazie je nejčastěji detekována při ultrazvukovém vyšetření, kde je zpravidla izoechogenní, méně často mírně hyperechogenní či hypoechogenní ve srovnání s okolním parenchymem jater, rozpoznatelná je často jen na základě porušení normální architektiky parenchymu jater a tlakových změn na cévní struktury. Na CT vyšetření jde o ložisko zpravidla 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 hypertenzní (1). Obvykle jde o ložisko homogenní, bez hemoragií a kalcifikací. Typická je přítomnost hypovaskularizované centrální jizvy a loukořovitě uspořádání s radiálními septy – tyto morfologické charakteristiky jsou však zpravidla hodnotitelné jen u ložisek větší velikosti než 3 cm v průměru (2). 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 (1–4). Při dynamickém kontrastním zobrazení se ložisko fokální nodulární hyperplazie opacifikuje kompletně v arteriální fázi vyšetření, v portální fázi vyšetření bývá mírně hyperintenzní nebo izointenzní ve srovnání s okolním parenchymem jater (1) (chybí časné vymývání kontrastní látky).

Jaterní adenom je benigní tumor jater hepatocytárního původu. Na rozdíl od fokální nodulární hyperplazie je vzácným nálezem. Vyskytuje se téměř výhradně jen u žen (1, 2). Jeho vznik může být zapříčiněn užíváním hormonální antikoncepce nebo jiných steroidních preparátů (anabolik), vzácně u glykogenózy (Von Gierke Ia) (1, 2, 5, 6). Obvyklým obrazem je heterogenní ložisko velikosti až 10 cm, adenomy menší velikosti však bývají zpravidla homogenní. Bývají přítomny nekrózy, krvácení, kalcifikace (1, 5, 7). Může obsahovat tukovou tkáň (6, 7). 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 diferencovaným hepatocelulárním karcinomem, od kterého nemusí být adenom zobrazovacími metodami spolehlivě odli-

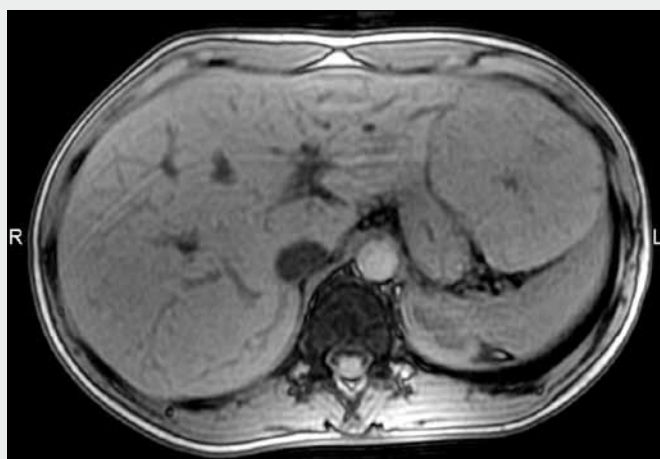
šitelný (6, 8). V případě menší velikosti jde zpravidla o homogenní, kompletně se v arteriální fázi kontrastního vyšetření opacifikující ložisko (7). V takovém případě je hlavním diferenciálně diagnostickým problémem odlišení ložiska fokální nodulární hyperplazie, které, pokud je menší velikosti, nemívá diferencovatelnou centrální jizvu a loukořovitě uspořádání s radiálními septy (2). Odlišení od ložiska fokální nodulární hyperplazie je přitom důležité – u adenomu připadá v úvahu chirurgická intervence s resekci ložiska pro riziko maligní transformace, krvácení a ruptury. Vzácným onemocněním je jaterní adenomatóza s mnohočetnými adenomy, zpravidla menší velikosti (5, 7) – zde je hlavním diferenciálně diagnostickým problémem odlišení od hypervaskularizovaných jaterních metastáz a multifokální formy hepatomu (5, 9).

Hepatocelulární karcinom (hepatom) je nejčastější primární maligní jaterní tumor. Většina se vyskytuje v cirhotickém terénu (10). 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 difúzní infiltrace bez hodnotitelného ohraničeného ložiska. 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, 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, případně vícečetné arteriálně se opacifikující uzly v případě multifokální formy hepatomu jsou nejčastějším obrazem (11). Bývá hyperintenzní na T2 vážených obrazech (12). Méně časté jsou formy hepatomu hypovaskularizované – bez opacifikace v arteriální fázi vyšetření nebo s periferní prstenčitou opacifikací.

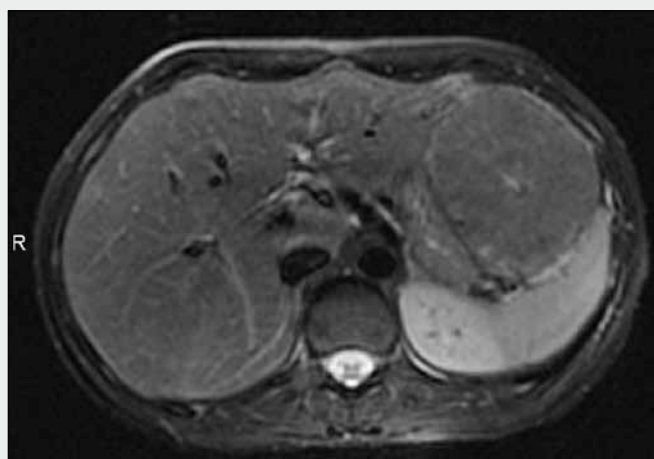
Zvláštním druhem maligního tumoru jater hepatocytárního původu je fibrolamelární hepatocelulární karcinom. Jde o velmi vzácný tumor, který se vyskytuje většinou v necirhotickém terénu, zpravidla bývá diagnostikován u mladých dospělých. Jde o heterogenně se v arteriální fázi opacifikující objemné ložisko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

Kontrastní látky pro MR zobrazení jater

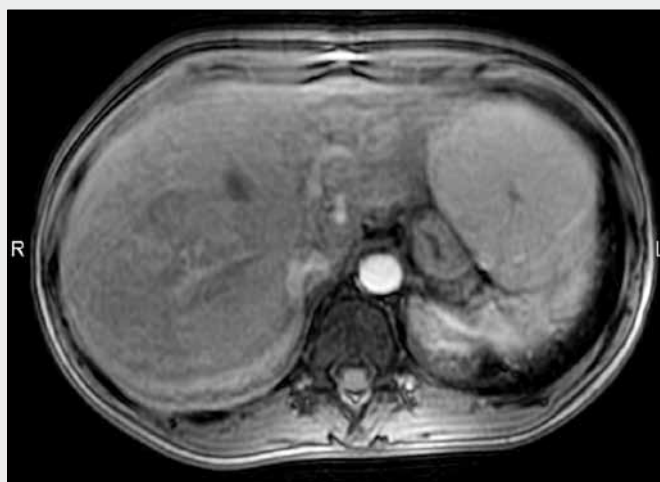
Vyšetření jater magnetickou rezonancí s intravenózní aplikací kontrastní látky je zobrazovací metoda s vysokou senzitivitou pro detekci ložisek v játrech. Současně je metodou zpravidla umožňující spolehlivě rozpoznat nejčastěji se vyskytující benigní jaterní ložiska – cysty a hemangiomy. Při vyšetření 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. Velkou výhodou MR



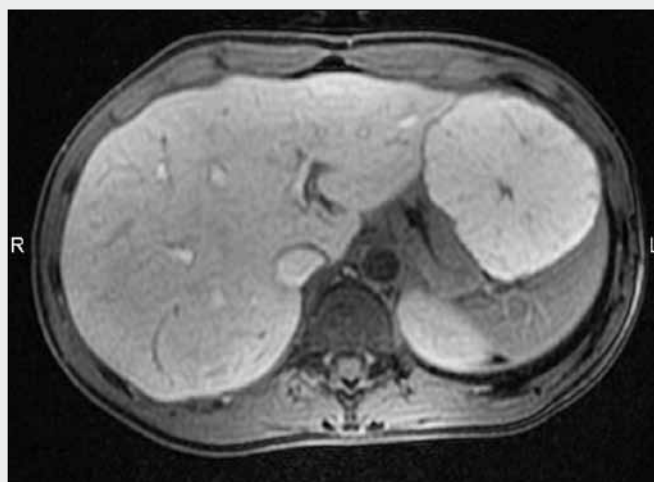
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D

Obr. 1. **Fokální nodulární hyperplazie.** A – T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; mírně hypointenzní ložisko v levém laloku jater s hypointenzní centrální jizvou; B – T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; izointenzní ložisko v levém laloku jater s hyperintenzní centrální jizvou; C – 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; D – 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

Fig. 1. **Focal nodular hyperplasia.** A – axial T1 weighted MR image; slightly hypointense lesion in the left liver lobe, with hypointense central scar; B – axial T2 weighted MR image; isointense lesion in the left liver lobe, with hyperintense central scar; C – axial T1 weighted MR image after administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, arterial phase; lesion in the left liver lobe with homogeneous enhancement, except the central scar; D – axial T1 weighted MR image after administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, delayed phase; slightly hyperintense lesion in the left liver lobe, except the hypointense central scar and radiating septa

oproti CT je možnost multifázického dynamického zobrazení doplněného případně i o odložené skeny (5 a více minut po aplikaci kontrastní látky) bez jakéhokoliv nárůstu 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.

Diagnostický potenciál magnetické rezonance při vyšetřování jater významně zvyšuje využití tkáňově specifických kontrastních látek.

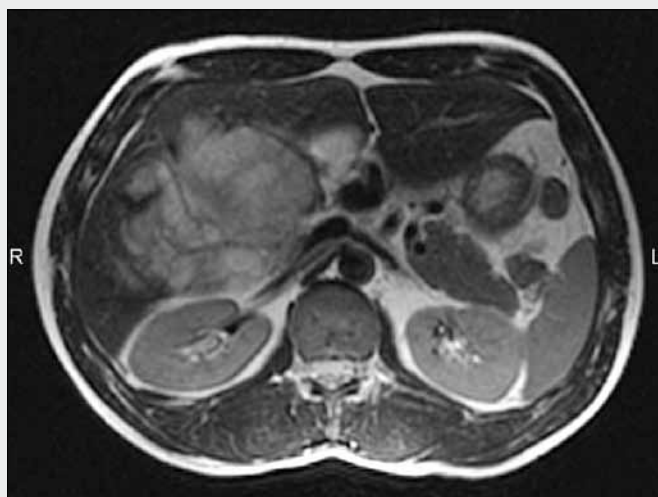
Historicky je tkáňově specifické zobrazování jater spojeno s kontrastní látkou ferucarbotran (Resovist® Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo), která dnes již není na trhu

dostupná. Jednalo se o retikuloendoteliální superparamagnetickou kontrastní látku, která obsahovala nanočástice oxidu železa, které byly selektivně vychytávány buňkami retikuloendoteliálního systému – v játrech Kupfferovými buňkami (13–18). 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 (15, 17, 19, 20). Ložiska fokální nodulární hyperplazie s velkým podílem funkčních Kupfferových buněk měla analogicky zřetelně snížený signál (4, 13–15) na odložených T2 vážených obrazech, obdobný signál zdravé jaterní tkáně.

V posledních letech se při zobrazování jater magnetickou rezonancí používají hepatospecifické kontrastní lát-



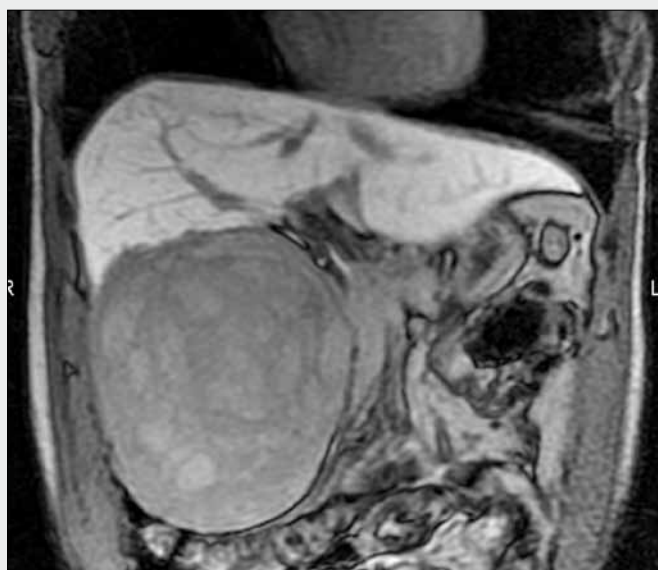
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D

Obr. 2. **Adenom jater.** A – T1 vážený MR obraz v transverzální rovině; velké hypointenzní ložisko v játrech; B – T2 vážený MR obraz v transverzální rovině; velké nehomogenní hyperintenzní ložisko v játrech; C – 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; D – 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

Fig. 2. **Hepatic adenoma.** A – axial T1 weighted MR image; large hypointense lesion in the liver; B – axial T2 weighted MR image; large heterogeneous hyperintense lesion in the liver; C – Axial T1 weighted MR image after administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, arterial phase; large lesion in the liver with heterogeneous enhancement; D – Coronal T1 weighted MR image after administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, delayed phase; large heterogeneous hypointense lesion in the liver

ky hepatobiliární, vychytávané hepatocyty a vylučované do žluči (13, 21, 22). Jde o kontrastní látky paramagnetické, které zkracují zejména T1 relaxační čas tkáně – po jejich podání se využívají sekvenční 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 které 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 (21). Jde o chelát manganu – kontrastní látku Mn^{2+} DPDP (manga-

fodipir 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® Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo).

Teslascan (Mn^{2+} DPDP, mangafodipir trisodium) je kontrastní látka, která je vychytávána v normálních jaterních buňkách (20, 23, 24), ve slezině, ledvinách a nadledvinách. 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 až 30 minut až několik hodin po podání kontrastní látky.



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D

Obr. 3. **Adenomatóza jater.** A – T1 vážený MR obraz v transverzální rovině, vícečetná hypointenzní ložiska v játrech; B – T2 vážený MR obraz v transverzální rovině, vícečetná ložiska vyššího signálu v játrech; C – 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; D – 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

Fig. 3. **Liver adenomatosis.** A – Axial T1 weighted MR image, multiple hypointense liver lesions; B – axial T2 weighted MR image, multiple hyperintense liver lesions; C – axial T1 weighted MR image after administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, multiple liver lesions with contrast enhancement; D – axial T1 weighted MR image after administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA, delayed phase, multiple hypointense liver lesions

Multihance (Gd-BOPTA, gadobenát dimeglumin) je kontrastní látka, která je ze 4 % vychytávána hepatocyty a vylučována do žluči (2, 22, 25). 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 gadoxetová) je paramagnetická hepatospecifická kontrastní látka, která je z cca 50 % vylučována hepatocyty do žluči. Nemá významnější vaz-

bu na plazmatické bílkoviny, již po 10 minutách od podání je významně snížena její plazmatická koncentrace. 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 (8, 26–29) nebo při kontrastních CT vyšetřeních jater s jódomou kontrastní látkou. Díky vysokému podílu biliární exkrece lze již po cca 10–15, optimálně 20 minutách po podání provést zobrazení v hepatospecifické fázi (8, 26–30), kdy je na T1 vážené sekvenci výrazně zvýšený signál jaterního parenchymu. Celé vyšetření je tedy možné provést v jedné době. Maligní jaterní ložiska, která neobsahují funkční hepatocyty, mají v hepatospecifické fázi vyšetření nízký signál. 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 (4, 8), kdy tato ložiska mají typický signál shodný nebo častěji i vyšší než okolní jaterní parenchym. Lze tedy předpokládat, že hypervaskularizované jaterní ložisko, které má nativní signál shodný nebo obdobný jako parenchym jater, je homogenní, homogenně se sytí opacifikuje v arteriální fázi vyšetření a má po podání hepatospecifické kontrastní látky Primovist 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 takto výrazné zvýšení signálu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření nepředpokládá.

MATERIÁL A METODA

Od února 2006 do března 2010 bylo na našem pracovišti 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.

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. Všechny 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 až 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.

Hodnocení vyšetření

U arteriálně hypervaskularizovaných jaterních ložisek byla hodnocena velikost, nativní signál, chování po podání kontrastní látky – signál a charakter opacifikace při kontrastním dynamickém vyšetření a v hepatospecifické fázi vyšetření, homogenita, případná přítomnost centrální jizvy.

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

VÝSLEDKY

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

Čtrnáct ložisek (u čtyř pacientů) bylo označeno za pravděpodobné adenomy, u tří z nich (13 ložisek) byly provedeny kontroly na MR, které vyloučily progresi nálezů (po 24, 42, resp. 17 měsících).

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

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

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

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

V případě fokální nodulární hyperplazie (FNH) byla u tří ložisek provedena histologická verifikace. Sedmdesát jedna 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 bioticky 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 biotického výkonu.

U 21 pacientů byla ložiska fokální nodulární hyperplazie vícečetná: dvě (u 14 pacientů), tři (u dvou pacientů), čtyři (u čtyř pacientů) nebo pět (u jednoho pacienta) prokázanych 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.

Ze čtyř 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 5–155 mm.

Věk osob s diagnózou fokální nodulární hyperplazie: medián 32 let (mezí hodnoty 19–72 let). Medián věku žen s diagnózou jaterního adenomu: 31,5 roku (mezí hodnoty 25–36 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.

DISKUSE

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, a jsou tak běžným diferenciativně diagnostickým problémem v rutinní klinické praxi, jednak proto, že jde o ložiska bez maligního potenciálu, bez výraznějšího rizika krvácení nebo ruptury, v naprosté většině případů nevyžadují 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 biotického materiálu a bez vystavení riziku ionizujícího záření na CT.

Odlišení ložisek fokální nodulární hyperplazie od nejčastějších jaterních benignomů – cyst a hemangiomů (1) – nečiní při vyšetření magnetickou rezonancí díky téměř vždy velmi vysokému signálu hemangiomů a cyst na T2 vážených obrazech problém. Diferenciativně diagnosticky je tak třeba odlišit především hypervaskularizovaná ložiska hepatocytárního původu – jaterní adenomy a ložiska hepatocelulárního karcinomu od hypervaskularizovaných jaterních metastáz – především metastáz nádorů prsu, plic, štítné žlázy, ledviny, melanomu a inzulinárních 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 diferenciativně 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. Výše zmiňovaný „typický“ vzhled však mají ložiska fokální nodulární hyperplazie ve větším podílu až při větší velikosti, přibližně od 3 cm v průměru (2, 25); většina detekovaných ložisek fokální nodulární hyperplazie však tento charakteristický vzhled při vyšetření na CT nebo MR nemá, 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 (31). 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 (9).

Potenciál magnetické rezonance při hodnocení ložiskových lézí hepatocytárního původu významně zvyšuje využití hepatospecifických kontrastních látek (2, 4, 8, 17, 28, 29). V minulosti publikované práce (2, 25) 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 naší 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.

Přibližně 50 % podané kontrastní látky Gd-EOB-DTPA je vychytáváno hepatocyty a vylučováno do žluči (8, 29). Proto u ložisek, která obsahují funkční hepatocyty, dochází ke zvýšení signálu na poskontrastních obrazech v hepatospecifické fázi vyšetření (28). Průkaz akumulace podané hepatospecifické kontrastní látky je tedy významným přínosem pro odlišení jaterních ložisek hepatocytárního původu od ložisek ostatních.

Jaterní adenomy zvyšují zpravidla intenzitu signálu po podání hepatospecifické kontrastní látky méně než normální jaterní tkáň, příp. jen v části objemu, a jsou tak v hepatospecifické fázi vyšetření typicky relativně hypointenzní ve srovnání s jaterním parenchymem (2, 8).

Naproti tomu hepatocyty v ložiscích fokální nodulární hyperplazie vykazují normální biliární exkreční kapacitu, jejich malformovaným žlučovodům však chybí plnohodnotné napojení na biliární strom. Normální exkreci a zároveň zvýšenou stagnaci kontrastní látky na biliární straně hepatocytů tak lze vysvětlit vysokou akumulací hepatospecifické kontrastní látky v ložiscích fokální nodulární hyperplazie (2, 8, 25). Jejich signál je v hepatospecifické fázi vyšetření proto minimálně stejný, typicky vyšší než signál normálního jaterního parenchymu. Tak je možné rozpoznat i taková ložiska fokální nodulární hyperplazie, která nemají charakteristický vzhled (centrální jizvu a loukoťovitě uspořádání): takových ložisek fokální nodulární hyperplazie je přitom více než 50 % (2, 25), v našem souboru to bylo 61 %. Po podání hepatospecifické kontrastní látky je tak možné i takováto 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.

Potencionálním problémem je bezpečné odlišení ložiska fokální nodulární hyperplazie na základě signálu v hepatospecifické fázi vyšetření od hepatomu. Ložiska hepatocelulárního karcinomu zpravidla nevykazují hodnotitelnou akumulaci hepatospecifické kontrastní látky, příp. zvyšují signál v hepatospecifické fázi vyšetření jen minimálně. 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 (11). Nemusí přitom jít jen o hepatomy dobře diferencované, jak se dříve soudilo, výrazné zvýšení signálu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření přichází v úvahu u ložisek hepatomu různého stupně diferenciace (30, 32). 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, 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 (8, 21, 33). 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.

ZÁVĚR

Podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA významně zvyšuje potenciál magnetické rezonance pro odlišení a specifikaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu, zvláště užitečné je pro diagnostiku ložisek fokální nodulární hyperplazie. Umožňuje s velkou pravděpodobností potvrdit diagnózu ložiska fokální nodulární hyperplazie i v případech, ve kterých by bez použití hepatospecifické kontrastní látky nebylo možné ložisko fokální nodulární hyperplazie specificky diagnostikovat. Velkým přínosem podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA je odlišení hypervaskularizovaných metastáz od ložisek hepatocytárního původu.

LITERATURA

1. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, et al. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999;19(2): 431–451.
2. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005; 236: 166–177.
3. Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F, et al. The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med* 1993; 34: 2105–2110.
4. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmoekel 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.
5. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, et al. Liver adenomatosis: clinical, histopathologic, and imaging findings in

- 15 patients. *Radiology* 2000; 216: 395–402.
6. **Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, et al.** Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(2): 303–308.
7. **Lewin M, Handra-Luca A, Arrivé L, et al.** Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006; 241(2): 433–440; Epub 2006 Sep 11.
8. **Reimer P, Vosschenrich R.** Detection and characterization of liver lesions using gadoxetic acid as a tissue-specific contrast agent. *Biologics* 2010; 4: 199–212.
9. **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; 190(5): W290–293.
10. **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; 237(3): 938–944.
11. **Kim SH, Kim SH, Lee J, et al.** Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(6): 1675–1681.
12. **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; 256(1): 151–158.
13. **Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, et al.** MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *RadioGraphics* 2006; 26: 1621–1636.
14. **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; 175(1): 159–163.
15. **Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, et al.** Hepatic MR Imaging with Ferumoxides: Multicenter Study of Safety and Effectiveness of Direct Injection Protocol *Radiology*, 2003; 228(2): 457–464.
16. **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; 15(1): 140–147.
17. **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; 220(3): 669–676.
18. **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; 29(2): 122–126.
19. **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.
20. **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.
21. **Seale MK, Catalano OA, Saini S, et al.** Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics* 2009; 29(6): 1725–1748.
22. **Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al.** Evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging of focal liver lesions: a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000; 215: 727–736.
23. **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; 223(2): 517–524.
24. **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): 444–449.
25. **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.
26. **Žižka 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; 62(2): 186–191.
27. **Kühn JP, Hegenscheid K, Siegmund W, et al.** Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: gadoxetic acid compared with gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(5): 1318–1323.
28. **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.
29. **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.
30. **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; 255(3): 824–833.
31. **Ungermann L, Eliás P, Žizka J, et al.** Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007; 63(2): 290–294.
32. **Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al.** Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging-correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010; 256(3): 817–826.
33. **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.