

# Diagnosticul imagistic non-invaziv al carcinomului hepatocelular

## *Non-invasive imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma*

Dr. FLORIN CRISTIAN ȚAPU, Conf. Univ. Dr. CRISTIN CONSTANTIN VERE, Dr. COSTIN TEODOR STREBA,  
Dr. ALIN GABRIEL IONESCU, Prof. Univ. Dr. ION ROGOVEANU

Clinica Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

### REZUMAT

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă o problemă majoră de sănătate globală, cu peste 700.000 de cazuri nou diagnosticate anual, fiind însoțit de o morbiditate și mortalitate semnificative. CHC reprezintă mai mult de 90% din cancerele hepatice primitive, se situează pe locul 6 ca incidență și reprezintă a treia cauză de deces legat de cancer la nivel mondial. Incidența CHC este într-o continuă creștere la nivel global.

În țările dezvoltate sub aspect economic, peste 90% dintre cazurile de CHC survin la pacienții cu ciroză hepatică. Nodulii displazici necesită monitorizare ecografică datorită faptului că cel puțin o treime suferă transformare malignă. CHC diagnosticat în stadiu precoce va fi tratat cu intenție curativă, care crește semnificativ supraviețuirea pe termen lung. Evaluarea ultrasonografică cu agenți de contrast nu este inclusă în indicațiile ghidurilor actuale.

Criteriile non-invazive de diagnostic sunt bazate pe aspecte imagistice specifice obținute la examinarea prin tomografie computerizată multi-spirală și rezonanță magnetică cu substanță de contrast, care demonstrează dinamica vasculară tumorală.

Tomografia computerizată (CT) este cea mai utilizată metodă non-invazivă de diagnostic al CHC. Studiile care au utilizat CT multidetector ca și mijloc diagnostic, au raportat o sensibilitate de 44-67% pentru leziunile între 1 și 2 cm, cu o valoare predictivă pozitivă de 67-88%.

Rezonanța magnetică (RM) este o metodă superioară CT în detectarea și caracterizarea formațiunilor focale hepatice. RM are o sensibilitate de 80,6% și o specificitate de 84,8% în diagnosticarea CHC.

**Cuvinte cheie:** carcinom hepatocelular, ultrasonografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică

### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major health problem worldwide, with over 700.000 new cases each year and high morbidity and mortality rates. HCC represents more than 90% of primary liver malignancies, is the sixth most frequently diagnosed cancer worldwide and the third leading cause of cancer death. HCC incidence is increasing worldwide.

Over 90% of HCC cases in developed countries are diagnosed in cirrhotic patients. Dysplastic nodules require surveillance as at least one third of them suffer malignant transformation. Curative treatment of

Adresă de corespondență:

Conf. Univ. Dr. Cristin Constantin Vere, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, Str. Petru Rareș Nr. 2, Craiova  
e-mail: vere\_cristin@yahoo.com

*early stage HCC will significantly increase the survival rates. Contrast enhanced ultrasonography is not included in the latest guidelines.*

*The non-invasive diagnosis criteria is based on imaging findings in 4-phase computed tomography and contrast enhanced magnetic resonance imaging that point the tumor vascular dynamic performance.*

*Computed tomography (CT) is the most commonly used non-invasive diagnose method for HCC. Studies which used multidetector CT for lesions between 1 and 2 cm have reported a sensitivity of 44-67% with predictive positive value of 67-88%.*

*Magnetic resonance imaging (MRI) is superior than CT in detecting and describing focal liver lesions. MRI has a sensitivity of 80,6% and a specificity of 84,8% in HCC diagnosis.*

**Key words:** hepatocellular carcinoma, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă o problemă majoră de sănătate globală, cu peste 700.000 de cazuri nou diagnosticate anual, însoțit de o morbiditate și mortalitate semnificative. (1) CHC reprezintă mai mult de 90% dintre cancerurile hepatice primitive, se situează pe locul 6 ca incidență și reprezintă a treia cauză de deces legat de cancer la nivel mondial. (2) Numărul deceselor anuale se suprapune practic cu cel al cazurilor noi, subliniind rata înaltă de mortalitate a acestei boli. (1) Incidența diferă considerabil între diferitele zone geografice ale lumii, fiind deosebit de ridicată în Asia de sud-est și în Africa sub-sahariană, și mai mică în regiunile dezvoltate economic, cu excepția sudului Europei și Japoniei. (3) CHC este mai frecvent întâlnit la sexul masculin, raportul bărbați/femei fiind de 2,4/1 și chiar mai mare în regiunile cu incidență înaltă. (4)

Etiologia CHC este identificată la aproximativ 90% dintre cazuri, cei mai frecvenți factori de risc fiind hepatitele cronice virale B și C, ciroza hepatică, consumul de alcool și expunerea la aflatoxine. (3) Alți factori citați sunt: hemo-cromatoza, deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină, boala Wilson, ciroza biliară primitivă, obezitatea, hormonii estrogeni, diabetul zaharat, fumatul și hepatosteatoza non-alcoolică. (5-8) În țările dezvoltate sub aspect economic peste 90% dintre cazurile de CHC survin la pacienții cu ciroză hepatică. (9)

## DIAGNOSTICUL CHC

Dezvoltarea CHC în ficatul cirotic poate fi *de novo* sau ca evoluție multistadială a nodulilor displazici. Aceștia pot evolua de la noduli cu grad scăzut de displazie la cei cu grad înalt, apoi noduli displazici cu zone microscopice de carcinom, apoi CHC incipient (mai mic de 2 cm) și în

final CHC manifest. (10,11) Încadrarea nodulilor hepatici în leziuni preneoplazice sau CHC precoce are o importanță majoră. Nodulii displazici necesită monitorizare imagistică datorită faptului că cel puțin o treime suferă transformare malignă, iar CHC precoce va fi tratat cu intenție curativă, care crește semnificativ supraviețuirea pe termen lung. (12-13)

Conform ultimelor recomandări ale Societății Europene de Studiu al Ficatului (European Association for the Study of the Liver – EASL), nodulii hepatici cu dimensiuni mai mici de 1 cm, detectați la pacienții cu ciroză, trebuie urmăriți ecografic la fiecare 4 luni în primul an și la 6 luni ulterior, nodulii cu dimensiuni între 1 și 2 cm trebuie diagnosticați pe baza criteriilor non-invasive sau a biopsiei hepatice, iar cei mai mari de 2 cm pot fi diagnosticați pe baza semnelor caracteristice demonstrate printr-o singură tehnică imagistică; în caz de incertitudine diagnosticul este confirmat prin biopsie. (14) Criteriile non-invasive sunt bazate pe aspecte imagistice specifice obținute la examinarea prin tomografie computerizată multi-spirală și rezonanță magnetică cu substanță de contrast, care demonstrează dinamica vasculară tumorală. Diagnosticul se bazează pe identificarea aspectului imagistic patognomonic: hipercaptarea în faza arterială și fenomenul de wash-out în faza venoasă sau tardivă. (15) Utilizarea ultrasonografiei cu substanță de contrast nu mai este acceptată ca metodă diagnostică de certitudine dat fiind faptul că substanțele de contrast folosite sunt reținute în spațiul intravascular, spre deosebire de cele utilizate la CT/RM, care sunt rapid eliminate în spațiul extravascular. (14) Această proprietate a agenților de contrast face ca unele cazuri de colangiocarcinom să se confunde cu CHC, mimând aspectul imagistic patognomonic al acestuia.

Diagnosticarea nodulilor cu dimensiuni între 1 și 2 cm rămâne în continuare o provocare, care depinde de mijloacele tehnice disponibile și de experiența examinatorului. Astfel, în centrele dotate cu tehnologie de ultimă generație diagnosticul se realizează pe baza unei singure tehnici imagistice, în alte condiții fiind recomandată utilizarea a două metode. (14)

## ULTRASONOGRAFIA

*Ecografia sau ultrasonografia* este o tehnică imagistică de bază pentru explorarea ficatului, a căilor și vezicii biliare. Este o metodă utilizată pe scară largă, non-invazivă, lipsită de riscuri, rapidă, simplă atât pentru pacient, cât și pentru examinator și cu un cost relativ moderat. (16) Limitele ecografiei sunt reprezentate de formațiunile tumorale sub 2 cm și cele multicentrice, a căror apreciere numerică este dificil de efectuat. Ca test de screening pentru depistarea CHC la pacienții cirofici, ultrasonografia are o acuratețe diagnostică acceptabilă, cu o sensibilitate între 58-89% și o specificitate de peste 90%. (17,18) O metaanaliză recentă a raportat o sensibilitate de 94% a ultrasonografiei în detectarea CHC înainte de a fi aparente clinic, însă a fost mai puțin eficientă în cazul formațiunilor cu dimensiuni între 1 și 2 cm cu o sensibilitate de doar 63%. (19)

Aspectul ecografic al CHC este variabil, în funcție de caracterele sale macroscopice. CHC masiv poate apărea ca o formațiune mai mare de 2 cm, rotundă sau ovalară, delimitată net sau cu halou periferic, cel mai frecvent cu structură neomogenă. CHC multicentric apare sub formă de noduli numeroși, cu dimensiuni variabile, cu consistență parenchimatoadă, iar cel difuz produce o modificare accentuată a ecostructurii hepatice, având un aspect foarte neomogen, nodular. CHC incipient, cu dimensiuni mai mici de 2 cm, se prezintă de obicei ca o formațiune nodulară, cu ecostructură hipoecogenă, având aspect tisular. În evoluție, CHC incipient se poate transforma în nodul izoecogen circumscris de un halou hipoecogen, poate deveni hiperecogen datorită depozitelor de grăsime sau cu ecostructură neomogenă, secundar fibrozei și necrozei intratumorale. (20)

*Ultrasonografia cu substanță de contrast* este o metodă de investigație imagistică modernă, neinvazivă, care oferă o mai bună vizualizare a structurilor parenchimatoadă, fluxului vascular și perfuziei tisulare, prin adăugarea de agenți de contrast, condiționați sub formă de microbule, la imaginea ecografică clasică. (21) Este o

explorare imagistică ușor de efectuat, repetabilă, mai ieftină decât CT/IRM, are o durată scurtă de examinare (10 minute) și un profil de siguranță foarte bun (nu presupune iradiere, risc mai mic de reacții adverse la substanța de contrast decât cel asociat examinării CT cu agent de contrast iodat, nu are risc de nefrotoxicitate) și poate fi efectuată la pacienții cu implanturi metalice, spre deosebire de RM. (22) Dezavantajele acestei metode sunt acuratețea scăzută în cazul ficatului steatozic și la pacienții obezi, nu oferă o vedere panoramică, ci doar o imagine focalizată asupra leziunii, iar microbulele nu persistă pentru mult timp în circulație, ceea ce limitează durata examinării. (21)

Cea mai mare utilitate a CEUS este diagnosticul diferențial al leziunilor focale hepatice: adenom, hiperplazie nodulară focală, noduli de regenerare, hemangiom, chist, abces, carcinom hepatocelular, colangiocarcinom, carcinom fibrolamelar, metastaze, rezultatele a numeroase studii efectuate până în prezent raportând o rată mare de diagnostic de certitudine al acestor afecțiuni. În funcție de vascularizația leziunii, ecografia cu substanță de contrast permite diferențierea cu o mare acuratețe a formațiunilor benigne față de cele maligne. (23-26)

Datorită vascularizației parenchimului hepatic, prin artera hepatică și vena portă, se definesc trei faze ale dinamicii agentului de contrast: faza arterială apare la 10-20 secunde și se termină la 25-30 de secunde, faza venoasă portală începe la 30-45 de secunde și se termină la 120 de secunde și faza tardivă apare după 120 de secunde și se termină la 240-360 de secunde. (21) Imaginea tipică a CHC este de leziune hipercaptantă în faza arterială, cu fenomen de wash-out în faza tardivă, aspect care are o specificitate mare, dar sensibilitate scăzută de diagnostic. (27,28) Fenomenul de wash-out este diferit în funcție de gradul de diferențiere al tumorilor: cele moderat sau slab diferențiate au un wash-out rapid și apar ca defecte de umplere în faza venoasă portală și în faza tardivă, iar cele bine diferențiate au un wash-out mai lent și apar izodense, comparativ cu parenchimul hepatic înconjurător. (29-31).

Rezultatele a numeroase studii au arătat că CEUS este o metodă de evidențiere a neoangiogenezei în CHC, fiind comparabilă cu folosirea CT multispirală sau RM cu substanță de contrast (sensibilitatea a fost de 61-91% pentru CEUS și 85% pentru RM, respectiv 49-100% pentru CT). (27,28,32) Cu toate acestea, diagnosticul leziunilor focale mici rămâne o provocare a tuturor mijloacelor diagnostice imagistice, iar CEUS nu

a dovedit o creștere a sensibilității ultrasonografiei în diagnosticul acestora. (33)

## TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Tomografia computerizată (CT) este cea mai utilizată metodă non-invazivă de diagnostic al CHC, datorită disponibilității sale în majoritatea centrelor medicale și a timpului de examinare foarte scurt. CHC a fost inițial descris utilizând CT spirală. (34) Protocolul standard al utilizării CT spirale cu scopul detectării și caracterizării CHC include examinarea nativă și examinarea post administrare de substanță de contrast trifazică. Principalul dezavantaj al acestei metode este obținerea unei rezoluții înalte doar pe secțiuni mici, dezavantaj înălțat prin achiziția de secțiuni simultane, cu o viteză mult mai mare, cu ajutorul CT multispiral. Evaluarea CT a parenchimului hepatic cu ajutorul CT multispirale cu substanță de contrast a devenit o metodă fezabilă în diagnosticul CHC. (35)

CT multidetector (multispirală) permite captarea mult mai rapidă și cu o calitate superioară a imaginilor, efectuarea de secțiuni fine și permite reconstrucția 3D a tumorilor. Tehnica de scanare are o importanță majoră, iar introducerea rapidă a substanței de contrast (aproximativ 4-8 ml/s) se pare că permite o hipercaptare mai sigură în timpul fazei arteriale hepatice și crește sensibilitatea metodei. (36) Imaginile sunt obținute nativ și post-administrare de substanță de contrast, trifazic: faza arterială, la 25-30 de secunde de la administrarea substanței de contrast, faza venoasă portală, la 70-80 de secunde și faza tardivă, la 180-210 secunde. Acesta prezintă tipic, hipercaptare în faza arterială urmată de fenomenul de wash-out și apariția de imagini izo- sau hipodense în faza venoasă portală și în faza tardivă. (37) Sensibilitatea detectării CHC hipervascularizat în timpul fazei venoase portale nu este semnificativă, deoarece majoritatea tumorilor prezintă o atenuare care oferă o imagine similară cu cea a țesutului hepatic post administrare de substanță de contrast, fiind mai puțin evidente în timpul acestei faze. (35) Tumorile hipovascularizate însă rămân necaptante sau minim captante în timpul acestei faze, obținându-se astfel o imagine hipodensă. Imaginile obținute în faza tardivă sunt utile în diagnosticul CHC la pacienții cu ciroză hepatică și în detectarea sau confirmarea tumorilor mici, care rămân nevizualizabile sau greu vizualizabile în timpul fazelor precedente. (38)

Aspectul CT al CHC cu diametrul mai mic de 3 cm diferă în funcție de dimensiune și dife-

rențierea celulară. (39) CHC cu diametrul mai mare de 2 cm care au fost moderat sau slab diferențiate au prezentat în general pattern-ul clasic de captare, dar cele bine diferențiate și mai mici de 2 cm au prezentat aspecte atipice. Numai aproximativ 25% din carcinoamele mai mici de 2 cm și mai puțin de 20% din cele foarte bine diferențiate, mai mici de 3 cm, au prezentat aspecte hiperdense tipice în faza arterială, urmate de fenomenul de wash-out. (39) Confirmarea histologică are un rol central în diagnosticul formațiunilor tumorale cu diametrul mai mic de 2 cm atunci când metodele imagistice sunt neconcludente. (28) Orice nodul nou apărut, cu diametrul mai mare de 2 cm, la un pacient cu ciroză hepatică, trebuie considerat suspect, având în vedere faptul că probabilitatea de a fi un nodul de regenerare este mică. (40) Studiile care au utilizat CT multidetector ca și mijloc diagnostic au raportat o sensibilitate de 44-67% pentru leziunile între 1 și 2 cm, cu o valoare predictivă pozitivă de 67-88%. (41-44)

CT este extrem de utilă în stadializarea CHC deoarece numărul leziunilor, anatomia segmentară, adenopatiile regionale, invaziile vasculare tumorale și metastazele pot fi detectate cu ușurință. Tromboza malignă a venei porte are loc prin invazia vasculară directă, trombul tumoral fiind întotdeauna contiguu sau în contact direct cu parenchimul tumoral. Incidența trombozei maligne de venă portă este de 6,5-44% la pacienții cu CHC, iar prezența acesteia influențează stadializarea, prognosticul și decizia terapeutică. (45,46) Tromboza benignă de venă portă apare la 4,5-26% dintre pacienții cu boli hepatice cronice și la 0,65-15,8% dintre pacienții cu CHC. (47)

Imaginile fals pozitive pot apărea de obicei în cazul tumorilor mici sau tumorilor benigne. (44, 48-50) Nodulii hiperdenși pot corespunde unor leziuni benigne, cum ar fi nodulii cu displazie de grad înalt. (42,44) Hemangioamele mici, sub 1,5 cm, pot avea o captare omogenă a substanței de contrast în faza arterială și interpretate ca fiind CHC, deși aceste leziuni nu prezintă de obicei fenomenul de washout și prezintă o atenuare asemănătoare cu cea a aortei în faza venoasă portală și în cea tardivă. (49, 50) Șunturile arterio-venoase portale pot fi confundate cu leziuni tumorale maligne chiar dacă, în majoritatea cazurilor, acestea apar sub formă de pană și sunt omogene, cu sau fără structuri lineare în interior, care reflectă opacifierea precoce a ramurilor venoase portale în timpul fazei arteriale și sunt izo- sau ușor hiperdense în timpul fazei venoase portale. (51)

## REZONANȚA MAGNETICĂ

Rezonanța magnetică este o metodă su-perioară CT în detectarea și caracterizarea formațiunilor focale hepatice. (52,53) RM folosește capacitatea radiofrecvenței de a excita protonii de hidrogen din apă sau din lanțurile acizilor grași în prezența unui câmp magnetic puternic și de a le induce emiterea unui semnal care poate fi înregistrat cu ajutorul unor bobine-receptor și convertit ulterior în imagine digitală. Se obține astfel o imagine anatomo-topografică a nucleelor de hidrogen conținute în regiunea explorată, ce depinde de densitatea acestora și de timpii de relaxare longitudinală (T1) și transversală (T2) specifici fiecărui țesut. (16)

Pentru explorarea prin RM a ficatului cirotic pot fi folosite câmpuri magnetice de 1,5 sau 3 Tesla (T). (54) Protocolul standard de evaluare hepatică prin RM trebuie să includă secvențe T1 și T2-ponderate și examinare înainte și după administrarea substanței de contrast. Argumentul folosirii imaginilor T1 și T2-ponderate pre-contrast este de a scoate în evidență diferitele componente tisulare cum ar fi conținutul în apă sau grăsime, vascularizația, fibroza, prezente atât în parenchimul normal, cât și în leziunile focale. (55) Secvențele T2 ponderate sunt folosite pentru diferențierea leziunilor chistice de cele solide. (54)

În prezent sunt disponibile trei clase de agenți de contrast folosiți în examinarea RM: compuși chelatați de gadolinium cu greutate moleculară mică, oxizii de fier supermagnetici (SPIO) și agenți de contrast hepato-biliari. Compușii chelatați de gadolinium sunt substanțe nespecifice care determină creșterea contrastului în spațiile extracelulare, reduc relaxivitatea T1 și furnizează informații despre vascularizarea țesutului. (56) Examinarea dinamică folosind drept agent de contrast gadoliniumul include trei sau mai multe faze; consecutiv injectării substanței de contrast se disting: faza arterială (20-35s), venoasă (60-90s), interstițială (120-150s) și tardivă (5 minute). (35) Examinarea trifazică cu gadolinium îmbunătățește identificarea și caracterizarea leziunilor focale hepatice, în special a celor de dimensiuni mici. (57) SPIO sunt agenți de contrast specifici ce sunt preluați în mare parte de celulele Kupffer ale sistemului reticuloendotelial și determină scăderea intensității semnalului în parenchimul hepatic normal. (58) Captarea particulelor de fier de către formațiunile hepatice benigne permite diferențierea CHC de nodulii de regenerare sau displazici. RM cu dublu contrast folosind gadolinium și SPIO îmbunătățește semnificativ diagnosticul CHC comparativ cu examinarea cu

un singur agent. (59) Agenții de contrast hepato-biliari (Mangafodipir-MnDPDP, Gadobenate Gd-BOPTA, Acid Gadoxetic-Gd-EOB-DTPA) sunt încorporați în hepatocitele funcționale, excretați în bilă și disting astfel masele non-hepatocelulare. Mangafodiprul și Gadobenatul se excretă în proporție de până la 50% prin calea biliară, oferind imagini tipice în faza hepatică tardivă și o reconstituire fidelă a arborelui biliar. (35) CHC slab sau moderat diferențiate nu captează și astfel nu excretă agenții hepatobiliari, apărând ca formațiuni hipodense pe imaginile obținute în fază tardivă. CHC hepatocelular cu înaltă diferențiere poate conține hepatocite funcționale, fapt ce face imposibilă diferențierea de nodulii benigni. (60,61)

Intensitatea semnalului în CHC este variabilă pe imaginile T1 sau T2-ponderate. (62,63) Cele mai frecvent întâlnite aspecte sunt: imaginea T1-hipodensă, T2-hiperdensă la examinarea nativă, hipercaptarea în faza arterială și fenomenul de washout în faza venoasă sau tardivă la examinarea cu substanță de contrast. Cu toate acestea, CHC cu dimensiuni mai mici de 1,5 cm sunt de obicei izointense pe imaginile obținute nativ și sunt vizualizate doar în faza arterială la examinarea cu substanță de contrast. (63) Au fost descrise și CHC T1-hiperdense și T2-hipodense care mimează nodulii displazici, aspect datorat prezenței de grăsime, cupru sau glicogen intralezional sau de zinc în parenchimul hepatic indemn. (64) Pentru a diferenția cele două situații se folosesc tehnici de substracție care tranșează diagnosticul prin demonstrarea hiper-captării în faza arterială. Imaginea T2-ponderată cu semnal hiperdens este specifică pentru CHC, fiind întâlnită la nodulii displazici doar în cazul infarctizării. (62) Pe de altă parte, CHC cu aspect slab hiperdens sau izodens poate fi greu de identificat pe imaginile T2-ponderate, din cauza heterogenității ficatului cirotic. CHC cu dimensiuni peste 2 cm are un pattern mozaicat prin confluarea imaginilor date de nodulii separați prin septuri fibroase și arii de necroză. Acesta apare hiperdens pe imaginile T2-ponderate și are o captare neomogenă după administrarea substanței de contrast. (65) CHC difuz, întâlnit în 13% din cazuri, este o tumoră extensivă, neomogenă, infiltrativă, asociată cu tromboză malignă de venă portă și niveluri crescute ale alfa-fetoproteinei. Aceste tumori au un pattern de captare nodular sau parcellar în faza arterială, devin hipocaptante în faza venoasă sau tardivă și pot fi dificil de identificat pe imaginile native. (66)

Invasia venei porte reprezintă o altă caracteristică importantă a CHC și poate fi greu de

diferențiat de tromboza benignă a venei porte, frecvent întâlnită la pacienții cu ciroză hepatică secundar hipertensiunii portale și stazei venoase. Aspectul înalt sugestiv pentru malignitate este imaginea hiperdensă în secvențele T2-ponderate. (75)

Criteriile RM care pledează pentru malignitate în cazul leziunilor focale hepatice sunt: dimensiunea mai mare de 2 cm, imaginea hiperdensă pe secvențele T2-ponderate, hipercaptarea substanței de contrast în faza arterială și fenomenul de washout în faza venoasă sau tardivă. Dacă imaginile obținute nu sunt patognomonice, se impune efectuarea biopsiei. (14)

Adițional protocolului standard de examinare, noi tehnici imagistice, cum ar fi RM de difuzie, elastografia și spectroscopia RM, au fost utilizate în numeroase studii care au avut drept obiectiv identificarea și caracterizarea CHC. Cu toate acestea, datele din literatură nu au identificat aceste metode ca fiind fezabile în diferențierea certă a leziunilor benigne de cele maligne. (58, 67,68)

RM are o sensibilitate de 80,6% și o specificitate de 84,8% în diagnosticarea CHC. (69)

Cinci studii care au avut drept obiectiv corelația imagistică RM – examen histopatologic, în funcție de dimensiuni, analizând fiecare leziune în parte au evidențiat o sensibilitate între 33-78%, cu o valoare predictiv pozitivă între 54-92%. (70-74) Leziunile mai mari de 2 cm au fost confirmate în proporție de 100%, cele între 1-2 cm în proporție de 52-89%, iar cele mai mici de 1 cm între 4-71%. (72)

În ultimii ani metodele imagistice utilizate în diagnosticul CHC s-au îmbunătățit datorită progreselor tehnologice și au permis achiziția rapidă de imagini cu rezoluție înaltă. Atât CT multispiral, cât și RM au atins un standard înalt în diagnosticul CHC, existând posibilitatea demonstrării dinamicii vasculare prin examinarea multifazică. Așadar, sunt considerate tehnici imagistice non-invasive indispensabile în diagnosticul CHC la pacienții cu ciroză hepatică. RM și-a dovedit superioritatea în diagnosticul CHC comparativ cu CT, dar sensibilitatea acesteia în detectarea formațiunilor mai mici de 2 cm rămâne scăzută. Noii agenți de contrast utilizați la examinarea RM au îmbunătățit acuratețea diagnostică a metodei pentru CHC.

## BIBLIOGRAFIE

1. **M. Acalovschi, I. Sporea** – Cancerul hepatocelular în Gastroenterologie și Hepatologie, Actualități 2003 sub redacția T. Ciurea, O. Pascu, C. Stanciu; pag 795-823
2. **IARC** <<http://www-dep.iarc.fr/>>; 2011 (accesat în 01.04.12).
3. **Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.** – Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
4. **Jemal A., Bray F., Center M.M., et al.** – Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69
5. **Deugnier Y.M., Guyader D., Crantock L., Lopez J.M., Turlin B., Yaouanq J., et al.** – Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104:228-234
6. **Perlmutter D.H.** – Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006; 60: 233-238
7. **El-Serag H.B., Richardson P.A., Everhart J.E.** – The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2462-2467
8. **Marrero J., Fontana R., Fu S., Conjeevaram H., Su G., Lok A.** – Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42:218-224
9. **El-Serag H.B.** – Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118-1127
10. **Sakamoto M., Hirohashi S., Shimosato Y.** – Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum. Pathol.* 22(2), 172-178 (1991)
11. **Takayama T., Makuuchi M., Hirohashi S. et al.** – Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 336(8724), 1150-1153 (1990)
12. **Terasaki S., Kaneko S., Kobayashi K., Nonomura A., Nakanuma Y.** – Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115:1216-1222
13. **Borzio M., Fargion S., Borzio F., Fracanzani A.L., Croce A.M., Stroffolini T., et al.** – Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003; 39:208-214
14. **Bruix J., Colombo M., Zhu A.** – EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012 vol.56; 908-943
15. **Bruix J., Sherman M.** – Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236
16. **Outwater E.** – Imaging of the Liver for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Control*, April 2010, Vol 17, No. 2
17. **Bolondi L.** – Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39:1076-1084
18. **Kim C.K., Lim J.H., Lee W.J.** – Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001; 20:99-104
19. **Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A., Marrero J.A.** – Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jul; 30(1):37-47. Epub 2009 Apr 8
20. **Badea R., Dudea S., Mircea P., Stamatian F.** – Tumorile hepatice maligne în Tratat de ultrasonografie clinică; vol I:143-153
21. **Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T., Bolondi L., Bosio M., Calliada F., Correas J.M., Darge K. et al.** – Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-Update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28-44
22. **Stephanie R. Wilson, Lennard D. Greenbaum, Barry B. Goldberg** – Contrast-Enhanced Ultrasound: What Is the Evidence and What Are the Obstacles? *AJR* 2009; 193:55-60

23. **Leen E., Ceccotti P., Kalogeropoulou C., Angerson W.J., Moug S.J., Horgan P.G.** – Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *AJR* 2006; 186:1551-1559
24. **Ding H., Wang W.P., Huang B.J.** – Imaging of focal liver lesions low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med* 2005; 24:285-297
25. **Quaia E., Degobbis F., Tona G., Mosconi E., Bertolotto M., Pozzi Mucelli R.** – Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue. *Radiol Med* 2004; 107:155-165
26. **Wilson S.R., Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N.** – Diagnosis of focal liver masses on ultrasonography: comparison of unenhanced and contrast-enhanced scans. *J Ultrasound Med* 2007; 26:775-787
27. **Gaiani S., Celli N., Piscaglia F. et al.** – Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J. Hepatol.* 2004; 41:421-426
28. **Bolondi L., Gaiani S., Celli N. et al.** – Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 27-34
29. **Nicolau C., Catala V., Vilana R., Gilibert R., Bianchi L., Sole M., et al.** – Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14:1092-1099
30. **Liu G.J., Xu H.X., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., et al.** – Correlation between enhancement pattern of hepatocellular carcinoma on real-time contrast-enhanced ultrasound and tumour cellular differentiation on histopathology. *Br J Radiol* 2007; 80:321-330
31. **Jang H.J., Kim T.K., Burns P., Wilson S.R.** – Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007; 244:898-906
32. **Fornier A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Sole M., Ayuso J.R., et al.** – Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47:97-104
33. **Riccardo Lencioni, Fabio Piscaglia, Luigi Bolondi** – Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma; *Journal of Hepatology* 2008; 48: 848-857
34. **Stevens W.R., Johnson C.D., Stephens D.H., Batts K.P.** – CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic tumor grade. *Radiology* 1994; 191(2): 531-537
35. **Anoop P. Ayyappan and Kartik S. Jhaveri** – CT and MRI of hepatocellular carcinoma: an update. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10(4): 507-519
36. **Murakami T., Kim T., Takamura M. et al.** – Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001; 218(3): 763-767
37. **Riccardo Lencioni, Laura Crocetti, MariaClotilde Della Pina, Dania Cioni** – Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 2(5): 697-703
38. **Monzawa S., Ichikawa T., Nakajima H., Kitanaka Y., Omata K., Araki T.** – Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma: usefulness of delayed phase imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188(1): 147-153
39. **Yoon S.H., Lee J.M., So Y.H. et al.** – Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 193(6): W482-W489
40. **Kudo M.** – Atypical large well-differentiated hepatocellular carcinoma with benign nature: a new clinical entity. *Intervirolology* 2004; 47(3-5): 227-237
41. **Rode A., Bancel B., Douek P. et al.** – Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25: 327-336
42. **Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C. et al.** – Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-1042
43. **Valls C., Cos M., Figueras J. et al.** – Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 182: 1011-1017
44. **Ronzoni A., Artioli D., Scardina R. et al.** – Role of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 189: 792-798
45. **Koike Y., Nakagawa K., Shiratori Y. et al.** – Factors affecting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma invading the portal vein: a retrospective analysis using 952 consecutive HCC patients. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54): 2035-2039
46. **Pirisi M., Avellini C., Fabris C. et al.** – Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1998; 124(7): 397-400
47. **Ogren M., Bergqvist D., Bjorck M., Acosta S., Eriksson H., Sternby N.H.** – Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2211
48. **Branatelli G., Baron R.L., Peterson M.S., Marsh W.** – Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1007-1014
49. **Freeny P.C., Grossholz M., Kaakaji K., Schmiel U.P.** – Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers. *Abdom. Imaging* 2003; 28:333-346
50. **Kim T., Federle M.P., Baron R. et al.** – Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001; 219: 699-706
51. **Colagrande S., Centi N., Galdiero R., Ragozzino A.** – Transient hepatic intensity differences: part 2, those not associated with focal lesions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 160-166
52. **Semelka R.C., Martin D.R., Balci .C, Lance T.** – Focal hepatic lesions: comparison of dual phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:397
53. **Yamshita Y., Mitsuzaki K., Yi T. et al.** – Small hepatocellular carcinoma in patient with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200: 79-84
54. **Willatt J.M., Hussain H.K., Adusumilli S., Marrero J.A.** (2008) – MR imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 247:311-330
55. **Bartolozzi C., Battaglia V., Bozzi E.** – (2009) HCC diagnosis with liver specific MRI-close to histopathology. *Dig Dis* 27:125-130
56. **Hanna R.F., Aguirre D.A., Kased N., et al.** – (2008) Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics* 28:747-769
57. **Peterson M.S., Baron R.L., Murakami T.** – Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996; 201: 337-45
58. **Zech C.J., Reiser M.F., Herrmann K.A.** – (2009). Imaging of hepatocellular carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging: state of the art. *Dig Dis* 27:114-124
59. **Bhartia B., Ward J., Guthrie J.A., Robinson P.J.** – Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR Am. J. Roentgenol.* 180(3), 577-584 (2003).
60. **Ward J., Guthrie J.A., Scott D.J. et al.** – Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology* 216(1), 154-162 (2000)
61. **Huppertz A., Haraida S., Kraus A. et al.** – Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT – initial observations. *Radiology* 234(2), 468-478 (2005)
62. **Earls J.P., Theise N.D., Weir J.C. et al.** – Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation. *Radiology* 201(1), 207-214 (1996)
63. **Kelekis N.L., Semelka R.C., Worawattanakul S. et al.** – Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted, and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *AJR Am. J. Roentgenol.* 170(4), 1005-1013 (1998)

64. Kelekis N.L., Semelka R.C., Woosley J.T. – Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. *J. Magn. Reson. Imaging* 6(2), 291-294 (1996)
65. Stevens W.R., Gulino S.P., Batts K.P., Stephens D.H., Johnson C.D. – Mosaic pattern of hepatocellular carcinoma: histologic basis for a characteristic CT appearance. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 20(3), 337-342 (1996)
66. Kanematsu M., Semelka R.C., Leonardou P. et al. – Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 189-95
67. Mariappan Y.K., Glaser K.J., Ehman R.L. – (2010) Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat* 23:497-511
68. Sijens P.E. (2009) – Parametric exploration of the liver by magnetic resonance methods. *Eur Radiol* 19(11):2594-2607
69. Colli A., Fraquelli M., Casazza G. et al. – Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and  $\alpha$ -fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 513-523 (2006)
70. Rode A., Bancel B., Douek P. et al. – Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J. Comput Assist. Tomogr.* 25, 327-336 (2001)
71. De Ledinghen V., Laharie D., Lecesne R. et al. – Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 159-165 (2002)
72. Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C. et al. – Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 38, 1034-1042 (2003)
73. Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D. et al. – Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl.* 8, 1156-1164 (2002)
74. Lauenstein T.C., Salman K., Morreira R. et al. – Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience. *AJR Am. J. Roentgenol.* 189, 663-670 (2007)
75. Willatt J., Hussain, H. Adusumilli, S. Marrero J. – MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Challenges and Controversies. *Radiology*: Volume 247: Number 2 May 2008

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI**

**www.samf.ro**