

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



***ROLUL IMAGISTICII MEDICALE ÎN MANAGEMENTUL
CARCINOMULUI HEPATOCELULAR TRATAT MINIM INVAZIV***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPESCU IOANA GABRIELA

Student-doctorand:

GHERGUȘ (căs. SCHEAU) ANDREEA-ELENA

Cuprins

Introducere.....	8
I. Partea generală	
1. Ficatul	14
1.1.Embriologia ficatului.....	14
1.2. Anatomia ficatului	15
1.2.1. Segmentația hepatică	16
1.2.2. Microanatomie	17
1.2.3. Anatomia vasculară.....	19
1.2.4. Variantele anatomice vasculare	21
1.3. Anatomia secțională a ficatului	22
1.4. Clasificarea histopatologică a tumorilor hepatice maligne.....	25
1.4.1. Carcinomul hepatocelular	25
1.4.2. Colangiocarcinomul intrahepatic.....	27
1.4.3. Alte tipuri tumorale epiteliale	27
1.4.4. Tumori non-epiteliale maligne hepatice	28
2. Carcinomul hepatocelular	29
2.1. Generalități	29
2.2. Ciroza hepatică	30
2.2.1. Etiopatogenie	30
2.2.2. Fiziopatologie	33
2.2.3. Tabloul clinic și paraclinic.....	35
2.2.4. Scoruri de prognostic ale cirozei hepatice	37
2.3. Oncogeneza	38
2.4. Stadializare	40
2.5. Biopsia hepatică.....	42
2.6. Metode terapeutice	44
3. Imagistica în carcinomul hepatocelular	47

3.1. Metode imagistice diagnostice	47
3.1.1. Ultrasonografia	47
3.1.2. Computer tomografia.....	48
3.1.3. Computer tomografia dual-energy (spectrală).....	48
3.1.4. Imagistica prin Rezonanță Magnetică.....	49
3.2. Substanțele de contrast în diagnosticul imagistic	50
3.3. Aspecte imagistice tipice si particulare	52
3.4. Criteriile imagistice diagnostice pentru carcinomul hepatocelular.....	59
3.5. Aplicații, tehnici și metode imagistice suplimentare.....	60
3.5.1. Imagistica funcțională.....	60
3.5.2. Tehnici de imagistică hibridă.....	63
3.6. Biomarkerii imagistici în carcinomul hepatocelular.....	65
3.7. Raportul structurat în imagistica carcinomului hepatocelular	68
3.8. Diagnosticul diferențial	71
 II. Contribuții personale	
4. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	77
5. Metodologia generală a cercetării.....	78
6. Studiul semiologiei imagistice a nodulilor de carcinom hepatocelular tratați minim invaziv	80
6.1. Introducere (Ipoteza de lucru și obiective specifice).....	80
6.2. Pacienți și metode.....	81
6.3. Rezultate	96
6.3.1. Rezultate uniparametrice	96
6.3.2. Rezultate multiparametrice și corelații inter-variabile.....	118
6.4. Discuții	152
6.4.1. Chemoembolizarea transarterială convențională - evaluarea succesului terapeutic și limitele interpretării imagistice în aprecierea recurenței tumorale.....	152
6.4.2. Valoarea predictivă a caracteristicilor morfologice și topografice ale nodulului tumoral tratat minim invaziv în predicția prezenței în evoluție a țesutului tumoral viabil	153

6.4.3. Rolul administrării dinamice a substanței de contrast în evaluarea postterapeutică a nodulilor tumorali.....	156
6.4.4. Rolul imagisticii prin difuzie în evaluarea nodulilor de CHC tratați minim invaziv.....	159
6.4.5. Rolul alfa-fetoproteinei ca factor predictor al recurenței tumorale după tratamentul minim invaziv.....	160
6.4.6. Managementul recurenței tumorale și protocolul de monitorizare a pacienților tratați minim invaziv	161
6.5. Concluzii	164
7. Studiul subgrupului de noduli de carcinom hepatocelular tratat minim invaziv cu aspect imagistic de tip „nodul-în-nodul”	166
7.1. Introducere (Ipoteza de lucru și obiective specifice).....	166
7.2. Pacienți și metode.....	167
7.2.1. Metodologia de lucru.....	167
7.3. Rezultate	172
7.3.1. Componenta displazică „de fundal”.....	172
7.3.2. Focarul tumoral inclus în nodulul displazic.....	175
7.3.3. Corelații interparametrice	179
7.4. Discuții	183
7.5. Concluzii	187
8. Concluzii și contribuții personale	189
Bibliografie.....	195
ANEXE.....	213

Problema fundamentală

Carcinomul hepatocelular (CHC) este una dintre tumorile cele mai frecvente la om, cu o incidență în creștere la nivel mondial, și grevată de costuri semnificative pentru sistemul sanitar în vederea atât a diagnosticului cât și a tratamentului. Institutul Clinic Fundeni, unde a fost realizată prezenta lucrare, este unul dintre centrele cu cea mai mare experiență în boli hepatice din țară, reprezentând un centru terțiar renumit pentru diagnosticul și tratamentul multidisciplinar al carcinomului hepatocelular. Laboratorul Clinic de Radiologie, Imagistică Medicală și Radiologie Intervențională este implicat în procesul de gestionare al acestor pacienți, fiind dotat cu aparatură diagnostică și terapeutică de ultimă generație; în cadrul laboratorului nostru se efectuează în mod curent proceduri terapeutice minim invazive pentru carcinom hepatocelular de tipul chemoembolizării transarteriale (TACE). Acest lucru face disponibilă o paletă largă de date științifice a căror analiză se impune ca fiind necesară pentru a putea cuantifica rolul imagisticii în managementul pacienților tratați minim invaziv pentru carcinom hepatocelular, precum și a putea evalua performanța centrului și poziția acestuia în raport cu alte centre specializate din lume.

Tema aleasă prezintă importanță prin potențialul de a îmbunătăți rata de diagnostic în urma analizei rolului diferiților parametri imagistici, a aspectelor particulare ale acestora și studierii dinamicii oncogenezei și a condițiilor de apariție a recurenței tumorale sau persistența restului tumoral posttratament. Aceste date prezintă caracter de noutate pentru țara noastră, neexistând studii ample care să publice aceste categorii de date, pentru a fundamenta o îmbunătățire a managementului acestui tip de pacienți. Mai mult, utilizarea de metode imagistice considerate „state of the art” și analiza rolului acestora în procesul diagnostic oferă un caracter actual temei, coerent cu studiile recente din literatura internațională.

Subiectul studiat se încadrează în tendințele cele mai recente de studiu la nivel internațional, și a reprezentat o preocupare actuală din momentul demarării studiului și până în momentul redactării, întrucât sistemele de evaluare imagistică a răspunsului tumoral în urma tratamentului minim invaziv au fost continuu analizate și actualizate. Tot mai multe studii analizează noi variabile și corelații între parametrii imagistici cu intenția de a putea crește performanța evaluării imagistice postterapeutice. Colectivul de cercetare al centrului nostru a fost preocupat de studiul hepatologiei de mai multe decade, fiind tot timpul la curent

cu ipotezele de studiu și progresele științifice avansate de societățile de profil de la nivel internațional cu care există o cooperare bună din punct de vedere profesional. Odată cu dotarea adecvată a clinicii noastre, și cu demararea procedurilor intervenționale adresate carcinomului hepatocelular, au existat preocupări privind cuantificarea rezultatelor obținute și studiului didactic și științific al acestora.

Ipoteza de lucru și obiective generale

Ipoteza de lucru a fost reprezentată de ideea emergentă în literatură că, prin tratamentul minim invaziv, carcinomul hepatocelular capătă trăsături imagistice distincte de țesutul tumoral netratat, iar metoda de tratament minim invaziv aleasă poate avea influențe specifice asupra semiologiei nodulului tratat, făcând dificilă diagnosticarea recurenței tumorale.

Pornind de la această premisă, se ridică problema modalității ideale de urmărire imagistică a pacienților care sunt supuși unei proceduri minim invazive de tratament a unui CHC, și a modului în care aceștia vor fi monitorizați în timp. Este important de menționat faptul că, nu numai că în România nu există studii cu rezultate concrete în acest sens, dar, la nivel internațional datele sunt deficitare și adesea discordante, astfel încât alegerea modului de monitorizare imagistică a acestei categorii de pacienți este lăsată la latitudinea instituției unde sunt tratați, lucru ce predispune la discrepanțe transversale și ridică probleme de etică medicală.

Obiectivele generale ale tezei de doctorat au fost următoarele:

1. Stabilirea de standarde imagistice pentru răspunsul complet, respectiv, prezența de țesut tumoral viabil la pacienții cu noduli de CHC tratați minim invaziv;
2. Determinarea eficacității metodelor terapeutice minim invazive ale CHC în raport cu evoluția bolii și parametrii imagistici și bioumorali;
3. Evidențierea aspectelor imagistice ale nodulilor de CHC tratați minim invaziv, și a corelațiilor cu datele clinico-biologice;
4. Propunerea unui algoritm de urmărire imagistică a CHC tratat minim invaziv adaptat pentru țara noastră.

Metodologia generală a cercetării

Metodele statistice utilizate au fost selectate în funcție de ipoteza care necesita demonstrare și de dimensiunea lotului/sublotului selectat. S-au folosit metode statistice și matematice de rutină, cum ar fi sume, medii, mediane, deviații standard, intervale intercvartile, varianță, precum și teste avansate, detaliate în cele ce urmează.

Pentru compararea loturilor prin variabile de tip continuu s-a utilizat testul t-test, în cazul a două grupuri cu notarea statisticii t, și testul ANOVA (Analysis of Variance) pentru trei sau mai multe grupuri, cu notarea statisticii F-ratio. Pentru compararea loturilor prin variabile de tip discret s-au utilizat testele Mann-Whitney (pentru a testa semnificația diferenței dintre două eșantioane independente), Wilcoxon (pentru a testa eșantioane pereche ce nu prezintă distribuție normală) sau Kruskal-Wallis pentru a analiza efectul unui factor de clasificare asupra unui set de date de tip ordinal. Pentru verificarea corelațiilor dintre două variabile de tip continuu s-a realizat măsurarea coeficientului de corelație (r, Pearson) pentru stabilirea gradului de asociere cu notarea valorii P și a intervalului de încredere 95%. Pentru verificarea corelațiilor dintre două variabile de tip discret (binar) și stabilirea relației de tip cauză-efect s-a utilizat tabelul de contingență cu testul Chi pătrat, iar atunci când dimensiunea lotului a fost redusă, cu un număr mic de măsurători, s-a utilizat testul Fisher.

Pentru stabilirea performanței diagnostice a unui test s-a utilizat metoda analizei curbei Receiver Operating Characteristic (ROC). S-a utilizat metoda DeLong pentru calcularea erorii standard a ariei de sub curbă. A fost notată valoarea optimă a criteriului precum și tabelul complet al valorilor sensibilităților și specificităților. Analiza supraviețuirii fără progresia bolii a fost realizată utilizând curbele Kaplan-Meier, unde recurența a fost considerată endpoint, iar acolo unde au existat mai multe curbe conform subgrupurilor, acestea au fost comparate prin testul Logrank, notând statistica Chi pătrat și valoarea P pentru fiecare dintre acestea. Au fost utilizate grafice pentru reprezentarea distribuției, de tipul histogramelor și plot (*dot*, respectiv *box-and-whisker*), cu reprezentarea valorilor medii sau mediane, acolo unde a fost cazul. Pentru grafice de tip histograme s-a marcat linia de tendințe acolo unde a fost considerată utilă (în măsurători seriate sau grupuri ordinale). De asemenea, unde dispersia datelor valorice a fost mare, s-a utilizat scara logaritmică.

Relevanța statistică a fost stabilită la valori p mai mici de 0,05, dar au fost discutate în particular cazurile în care s-au obținut valori peste acest prag, dar apropiate.

Sinteza capitolelor

Teza de doctorat este compusă din două părți, intitulate „Partea generală” și „Contribuții personale”. În *Partea generală* sunt discutate aspecte privind ficatul, carcinomul hepatocelular și imagistica carcinomului hepatocelular, trecând în revistă informații actuale privind modul în care este abordată această patologie din punct de vedere imagistic, și elemente cheie ale diagnosticului, stadializării și interpretării imaginilor, printre altele.

Partea a doua a tezei conține contribuțiile personale, grupate în două studii, al semiologiei imagistice a nodulilor de carcinom hepatocelular tratați minim invaziv, și respectiv al subgrupului de noduli de carcinom hepatocelular tratat minim invaziv cu aspect imagistic de tip „nodul-în-nodul”.

Primul studiu a avut ca *ipoteză de lucru* faptul că tratamentul minim invaziv al carcinomului hepatocelular interferează cu semiologia „clasică” a țesutului tumoral, variatele aspecte ale răspunsului tumoral complet dar mai ales ale recidivei sau restului tumoral punând importante probleme de diagnostic și fiind dependente de metoda de tratament aleasă. Printre *obiectivele specifice ale studiului I* se numără:

- Stabilirea unui profil imagistic al pacientului cu CHC tratat minim invaziv
- Descrierea aspectului imagistic al restului/recurenței tumorale la acești pacienți
- Caracterizarea pseudoleziunilor și a altor situații ce pot împiedica diagnosticul corect de țesut tumoral viabil la nodulii de CHC tratați minim invaziv
- Realizarea de corelații între parametrii imagistici, clinici, paraclinici și histologici
- Identificarea de variabile predictoare ale apariției de țesut tumoral viabil, a restului tumoral, respectiv recurenței tumorale
- Studiul fundamentului morfologic, histologic și fiziopatologic al aspectelor atipice ale CHC tratat minim invaziv
- Evaluarea eficacității metodelor terapeutice ale CHC
- Analiza metodelor actuale de monitorizare imagistică a CHC tratat minim invaziv
- Recomandarea unui model actualizat de urmărire a pacienților cu CHC tratat minim invaziv

Din punct de vedere al designului, studiul este unul observațional descriptiv tip cohortă prospectiv, în care au fost incluși un număr de 136 de pacienți, înrolați în perioada ianuarie

2014 – decembrie 2016, și urmăriți până la data de 1 iulie 2017, care au efectuat examinări imagistice (CT sau IRM) în cadrul Laboratorului de Radiologie, Imagistică Medicală și Radiologie Intervențională din cadrul Institutului Clinic Fundeni, din București.

Prin *criteriile de includere a pacienților în studiul I*, profilul căutat a fost al pacientului cu ciroză hepatică indiferent de etiologie, certificat imagistic în clinica noastră conform criteriilor American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [1] și tratat prin cel puțin o metodă minim invazivă în clinica noastră, respectiv chemoembolizare clasică (cTACE), cu particule încărcate cu doxorubicină (DEB-TACE) sau mixtă (tratamente seriate utilizând ambele metode, indiferent de ordine).

Au fost analizați o serie de parametri antropomorfici, clinici, imagistici și histopatologici pentru toți pacienții. Dintre parametrii imagistici, enumerăm:

- a. CT: nodul/noduli tumorali (număr, localizare, dimensiuni, priză lipiodolată - **Figura 1**, priză de contrast), prezența de țesut tumoral viabil post-procedural (dimensiuni, priză contrast, pattern-ul prizei de contrast);
- b. IRM: nodul/noduli tumorali (număr, localizare, dimensiuni, semnal în ponderație T1, T2, T1 dual-echo, T2*, DWI, ADC, priză de contrast), prezența de țesut tumoral viabil post-procedural (localizare, dimensiuni, semnal în ponderație T1, T2, T1 dual-echo, T2*, DWI, ADC, priză de contrast, pattern-ul prizei de contrast), tipul de contrast utilizat;
- c. Generali: data și protocolul examinării, prezența de adenopatii, alte metastaze, invazie vasculară, alte leziuni descoperite incidental.

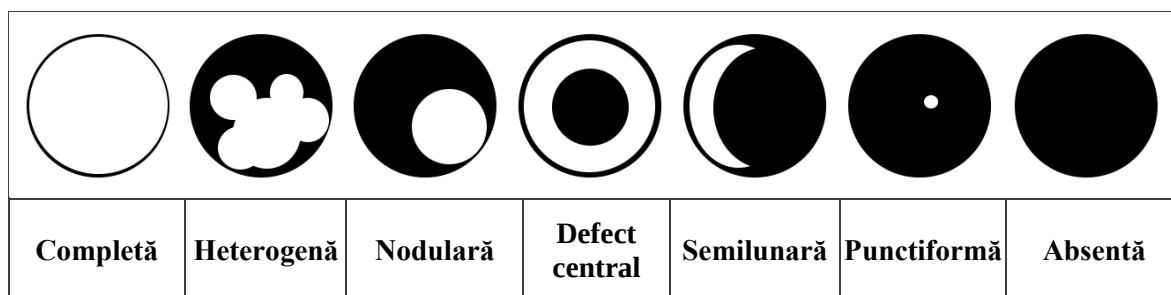


Figura 1. Clasificarea tipurilor (pattern-urilor) de priză lipiodolată utilizată în studiu.

Lipiodolul este reprezentat prin culoarea albă.

Dintre *rezultatele* cele mai importante ale studiului I, menționăm:

La pacienții care prezintă rest tumoral, dimensiunea nodulului măsurată în cm^3 se corelează marginal cu tipul de priză lipiodolată la nivelul nodulului tumoral, cu o valoare $p = 0,055$ ($F\text{-ratio} = 2,367$), în condițiile în care datele prezintă o distribuție normală (test Levene pozitiv, cu un nivel de semnificație $p=0,005$) - **Figura 2**.

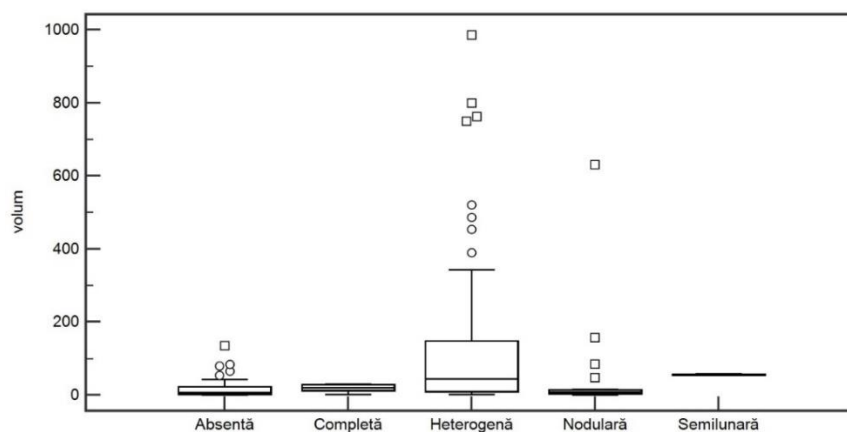


Figura 2. Corelația dintre dimensiunea nodulului tumoral și tipul prizei lipiodolate la pacienții cu rest tumoral.

S-a evaluat posibilitatea utilizării densității native a prizei lipiodolate a nodulului chemoembolizat la prima examinare postprocedural ca factor predictiv pentru apariția recidivei tumorale în evoluție. Curba ROC este reprezentată în **Figura 3**, aria de sub curbă fiind $0,723 \pm 0,0488$, cu o statistică $z = 4,581$, și o valoare $p < 0,0001$ (pentru aria = 0,5), indexul Youden J fiind de 0,3990, cu o sensibilitate de 84,13% și o specificitate de 55,77% pentru o valoare $\leq 501,76$ UH.

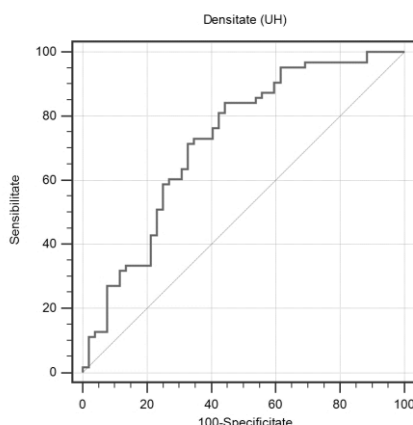


Figura 3. Curba ROC reprezentând valoarea prognostică a densității native a prizei lipiodolate a nodulului chemoembolizat la prima examinare postprocedural, pentru apariția recidivei tumorale.

La nivelul subloturilor studiate, se constată că, la pacienții tratați prin cTACE, semnalul în ponderație T1 dual-echo scade semnificativ mai mult la pacienții fără țesut tumoral viabil decât la cei cu țesut tumoral viabil cu o semnificație statistică $p < 0,001$ (F-ratio 21,070 cu o distribuție normală a datelor, test Levene pozitiv cu $p < 0,001$) - **Figura 4**.

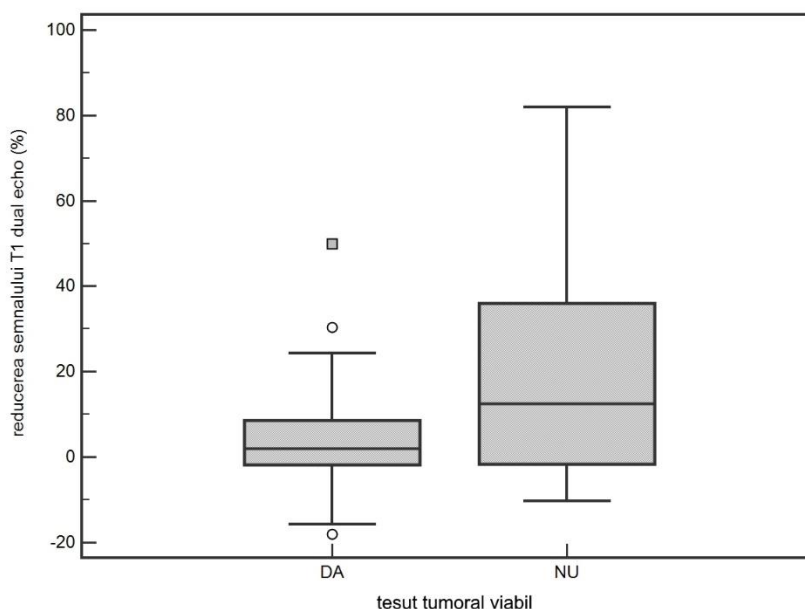


Figura 4. Reducerea semnalului în ponderație T1 dual-echo la pacienții cu, și respectiv, fără țesut tumoral viabil la examinarea IRM postterapeutică, la pacienții tratați prin cTACE.

În toate cazurile, atât pre- cât și post-tratament, pentru toate tipurile de tratament minim invaziv din studiu, indiferent de prezența sau absența țesutului tumoral viabil, valorile semnalului în timp hepatobiliar au fost cele mai mici la valoarea unghiului de basculă de 30 de grade. Global, diferențele sunt semnificative statistic (statistică Levene 0.880, F-ratio 10.926, valoare $P < 0.001$) între valorile medii ale semnalului în timp hepatobiliar la flip angle 30 (120.5197 ± 70.6841) față de unghi de basculă de 12 grade (169.1311 ± 64.2134), unghi de basculă de 15 grade (160.2511 ± 65.2754) sau unghi de basculă de 10 grade din protocolul standard (168.6596 ± 78.5586) - **Figura 5**.

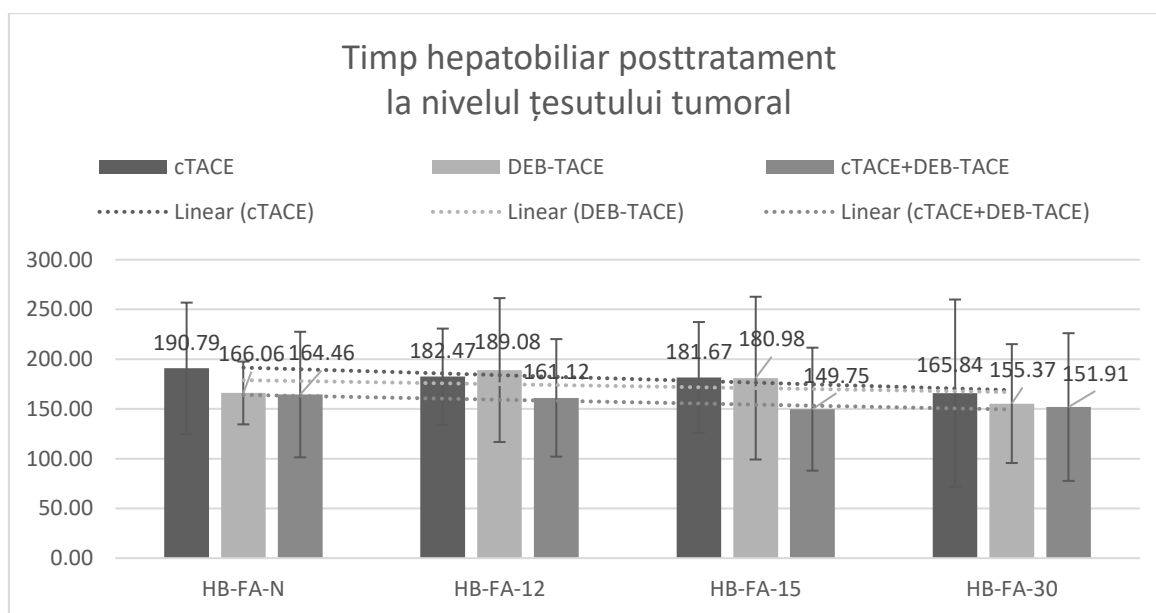


Figura 5. Valorile medii ale intensității semnalului în timp hepatobiliar la unghi de basculă (FA = flip angle) standard (10 grade, notat cu HB-FA-N) și cu unghi de basculă variat respectiv 12, 15 și 30 de grade la pacienții ce prezintă recurență tumorală, măsurătoarea fiind efectuată la nivelul componentei tumorale. Sunt figurate deviațiile standard și linia de tendințe.

Nodulii cu țesut tumoral viabil prezintă o corelație între restricția apei în ponderație DWI și wash-out-ul portal, astfel, intensitatea wash-out-ului este mai mare la nodulii cu țesut tumoral care prezintă restricție a apei în ponderație de difuzie (statistică Levene 1.969, F-ratio 3.979, $P = 0.021$ – diferențe semnificative statistic între lotul cu restricție și cel fără restricție). Valorile medii ale valorii wash-out-ului portal în cele trei loturi sunt, după cum urmează: în lotul cu restricție: -1.0062 ± 15.4521 , în lotul fără restricție: -10.7032 ± 19.0829 iar în lotul în care restricția apei este nedeterminată: -3.3966 ± 12.5890 (**Figura 6**).

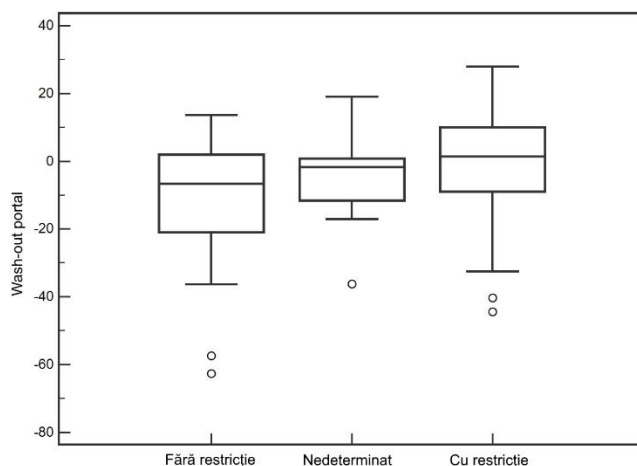


Figura 6. Corelația dintre valorile wash-out-ului în timp portal și prezența restricției apei în ponderație de difuzie la pacienții cu țesut tumoral viabil.

Pe baza rezultatelor studiului I, *discuțiile* aferente sunt prezentate sumar mai jos.

Rezultatele obținute susțin ipoteza că la pacienții fără țesut tumoral viabil captarea medie de lipiodol este semnificativ mai mare ($615,72 \pm 429,14$ UH) decât la pacienții la care se identifică ulterior țesut tumoral viabil ($327,30 \pm 228,95$ UH). Acest lucru permite măsurarea intensității native a prizei lipiodolate la prima examinare postprocedural la pacienții care sunt supuși cTACE și utilizarea acestora ca predictor al apariției recidivei tumorale [2]. Valoarea optimă conform curbei ROC este un cut-off de 501,76 UH, sub care probabilitatea de apariție a recidivei tumorale este înaltă, cu o sensibilitate de 84,13% și o specificitate de 55,77%. Date similare au fost publicate în literatură, mergând până la o sensibilitate de 95% și o specificitate de 93% pentru o valoare cut-off de 270.2 UH [3, 4].

Dimensiunea nodulului tumoral a fost unul dintre criteriile evaluate, și o corelație înalt semnificativă statistic a fost identificată între aceasta și apariția țesutului tumoral viabil. Nodulii fără țesut tumoral viabil au avut un volum mediu de $13,64 \pm 30,06$ cm³, iar cei cu țesut tumoral au prezentat un volum mediu de $72,56 \pm 219,90$ cm³. Conversia volum - diametru pentru o sferă este următoarea: volumul de 72,56 cm³ corespunde unui diametru de 5,174 cm, în timp ce volumul de 13,64 cm³ corespunde unui diametru de 2,964 cm. Datele sunt concordante cu informațiile din literatură, studii ample demonstrând un răspuns complet de peste 95% la noduli cu diametrul < 5 cm, și un răspuns complet de numai 13% la nodulii cu diametru ≥ 5 cm conform criteriilor mRECIST [5, 6].

În continuarea analizei semnalului IRM postterapeutic al nodulului tumoral în diferite ponderații, a fost analizat și aspectul în ponderație T1 dual-echo. Această ponderație folosește două ecouri, în fază și respectiv în opoziție de fază, și are avantajul de a putea pune în evidență conținutul de grăsime intralezional prin exploatarea artefactului de „schimbare chimică” („chemical shift”). Astfel, între cele două ecouri se produce o scădere a semnalului la nivelul componentei lipomatoase intralezionale. În studiul nostru, pacienții fără recurență tumorală prezintă o reducere mai amplă a semnalului în ponderație T1 dual echo, față de cei cu recurență tumorală (valoare medie $15,56 \pm 21,90$ % față de $4,36 \pm 10,89$ %). Diferențele sunt semnificative statistic pentru sublotul de pacienți tratați prin cTACE, ce probabil influențează relevanța statistică în lotul global, întrucât pentru celelalte metode terapeutice nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește reducerea semnalului în ponderație T1 dual-echo. Acest aspect ar putea sugera o încărcare lipiodolată mai amplă la pacienții fără recurență tumorală, cu alte cuvinte, o priză lipiodolată completă și/sau persistentă. A fost testată această ipoteză, și, într-adevăr, există o corelație semnificativă statistic între reducerea semnalului în ponderație T1 dual-echo și patternul de priză lipiodolată, mai exact, reducerea semnalului este mai amplă în cazul unei prize lipiodolate complete ($27,32 \pm 17,57\%$) și semnificativ mai redusă în cazul prizei lipiodolate heterogene ($-0,31 \pm 4,36\%$) sau absente ($6,81 \pm 11,87\%$).

Una dintre componentele investigației dinamice cu substanță de contrast este timpul hepatobiliar, ce reprezintă o achiziție tardivă ponderată T1, cu saturarea grăsimii și 3D după administrarea substanței de contrast ce pune în evidență captarea acesteia de către hepatocite. Întrucât diferite substanțe de contrast prezintă specificitate hepatocitară diferită se pot obține diferite raporturi semnal-zgomot în funcție de tipul de substanță de contrast și momentul de scanare. Relevanța acestei faze a examinării este aceea că CHC prezintă hiposemnal în faza hepatobiliară față de alte leziuni hepatice focale și față de parenchimul normal, element ce este patognomonic în contextul bolii de bază și în cadrul urmăririi posttratament a acestei categorii de pacienți [7]. În studiul nostru nu am obținut diferențe semnificative între semnalul în timp hepatobiliar la utilizarea de substanțe de contrast cu specificități hepatocitare diferite. În schimb, s-a testat relevanța modulării secvenței hepatobiliare din punct de vedere al parametrului intitulat flip-angle (unghi de basculă), și s-a constatat că selectarea unui flip-angle de 30 de grade duce la creșterea contrastului în parenchimul hepatic și ajută la îmbunătățirea ratei de diagnostic, făcând leziunile tumorale cu celularitate înaltă care apar hipointense în faza hepatobiliară să fie mult mai evidente. În protocoalele

IRM care utilizează produși de contrast hepatospecfici există recomandarea utilizării de flip-angle crescut [8] (**Figura 7**). Studii similare au arătat relevanța creșterii flip-angle în obținerea unui raport semnal-zgomot mai favorabil, însă majoritatea acestor studii sunt efectuate pe pacienți sănătoși, existând puține studii efectuate pe pacienți cu carcinom hepatocelular [9-11]. Mai mult, modularea flip-angle și în timpul tranzițional poate oferi un beneficiu, deoarece creșterea suplimentară contrastului dintre țesutul tumoral și parenchimul hepatic adiacent poate îmbunătăți rata diagnostică, unele studii demonstrând sensibilități diagnostice similare între o achiziție în timp tranzițional cu flip-angle de 30 de grade și timpul hepatobiliar cu flip-angle standard de 10 grade [12].

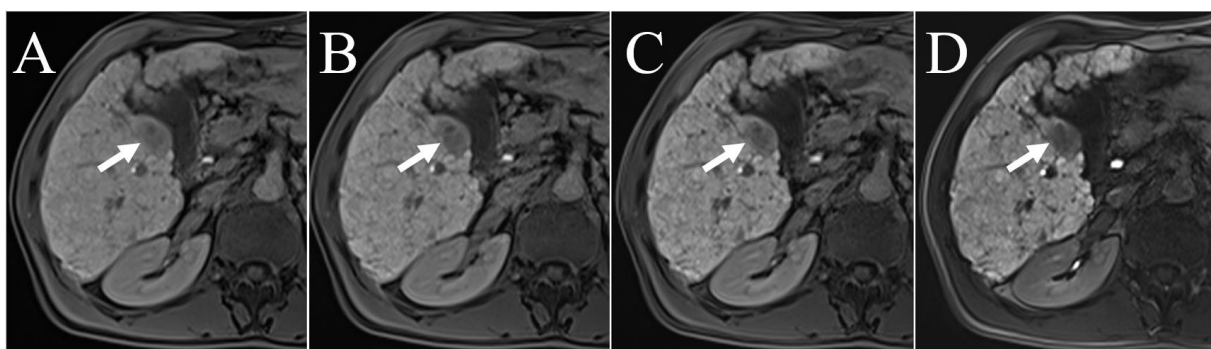


Figura 7. Secvențe 3D T1 cu supresia grăsimii postcontrast în timp hepatobiliar la un pacient cu CHC. Modularea unghiului de basculă de la standardul de 10 grade (A), la 12 grade (B), 15 grade (C) și 30 grade (D).

Secvența de difuzie a apei (DWI) și harta coeficientului de difuzie aparent (ADC) reprezintă aplicații de imagistică prin rezonanță magnetică cu un rol bine stabilit în diagnosticul carcinomului hepatocelular, existând chiar posibilitatea de a estima gradul de diferențiere tumorală [13]. În mod similar, aceleași mecanisme pot fi utilizate în evaluarea prezenței țesutului tumoral viabil la nivelul nodulilor tratați minim invaziv. În studiul nostru am identificat o corelație între restricția apei în ponderație de difuzie și prezența țesutului tumoral viabil, precum și valori medii semnificativ mai mici ale semnalului pe harta ADC la pacienții cu țesut tumoral viabil ($1246 \pm 279 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) față de cei fără țesut tumoral viabil ($1526 \pm 330 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$), indiferent de metoda de tratament minim invaziv aplicată.

Alfa-fetoproteina a fost propusă în urmă cu mulți ani ca factor diagnostic în carcinomul hepatocelular, concentrația plasmatică a acesteia corelându-se cu prezența tumorii și, în anumite studii, chiar și cu masa tumorală [14, 15]. Însă, în ceea ce privește utilizarea alfa-

fetoproteinei ca predictor al recurenței tumorale a carcinomului hepatocelular tratat prin chemoembolizare transarterială există un număr foarte redus de date în literatură, existând însă un studiu publicat în anul 2017 care propune că alfa-fetoproteina poate reprezenta un factor de risc independent pentru recurența tumorală și supraviețuirea globală [16]. În studiul nostru, valorile alfa-fetoproteinei se corelează marginal semnificativ statistic cu prezența recidivei tumorale. În schimb, valorile alfa-fetoproteinei prezintă o corelație intens semnificativă statistic cu volumul nodulului tumoral în cadrul studiului nostru. Aceste date întăresc ideea că ar putea fi utilizată în diagnosticul recurenței tumorale după tratamentul minim invaziv, cu atât mai mult cu cât țesutul tumoral restant are dimensiuni mai mari.

Din totalul pacienților incluși în studiu, un număr de 100 au prezentat țesut tumoral viabil (rest sau recurență) până la ieșirea din studiu, însumând procentual 73,52% din total. Această valoare este coerentă cu o metaanaliză a 17 studii caz-control ce raportează progresia bolii în 73,54% din cazurile de CHC tratat prin TACE (n=734 din 998) [17]. În studiul nostru, timpul median până la apariția recurenței tumorale este de 76 de zile, iar la 3 luni de la procedură 53,86% dintre pacienți au recurență tumorală. Acest lucru sugerează că progresia locală a bolii este foarte rapidă, și că este necesar un protocol de monitorizare eficient, care să evidențieze cât mai precoce apariția de recurență tumorală în vederea retratamentului. O dificultate suplimentară în monitorizarea eficientă a pacienților o reprezintă complianța redusă a acestora ce rezultă din timpul de la tratament până la examinarea programată la o lună, pe care pacienții din studiul nostru au efectuat-o la un număr median de 49 de zile. În plus, examinarea de la 3 luni nu a mai fost efectuată de un procent de 10,29 % dintre pacienți, care au ieșit din studiu, iar aceia care au efectuat această examinare s-au prezentat la un interval de timp median de 156 de zile, adică la aproximativ 5 luni. Acest lucru atrage atenția asupra rolului major pe care îl posedă complianța pacientului în managementul acestei boli.

Concluziile studiului I au fost următoarele:

1. Pacienții care efectuează cTACE pentru CHC, au șanse mai mari să nu prezinte recurență tumorală dacă la examinarea CT postterapeutică prezintă o priză lipiodolată completă, iar unul dintre factorii favorizanți ai acesteia îl reprezintă dimensiunea redusă a nodulului tumoral (diametru mediu ~ 10,8 mm echivalent unui volum mediu = 5,349 cmc).

2. Densitatea prizei lipiodolate post-cTACE pentru CHC poate fi folosită ca biomarker/factor predictor al apariției recurenței tumorale, aceasta apărând mai frecvent la valori sub 501,76 UH.
3. Dimensiunea nodulului tratat reprezintă un factor de risc independent pentru apariția recurenței tumorale, aceasta apărând mai frecvent la diametre medii de ~ 51,74 mm.
4. Localizarea nodulului tumoral hepatic tratat nu pare să influențeze șansa de apariție a recurenței tumorale.
5. Nodulii tumorali cu recurență tumorală post-TACE prezintă frecvent următorul tablou semiologic din punct de vedere al semnalului în ponderațiile convenționale IRM precontrast: aspect în hipersemnal T1, semnal variabil T2, hipersemnal T2* și o minimă scădere a semnalului în ponderație T1 dual-echo în opoziție de fază.
6. Pacienții fără recurență tumorală post-TACE pentru CHC prezintă frecvent o reducere mai amplă a semnalului în ponderație T1 dual-echo, iar aceasta se corelează cu o priză lipiodolată completă.
7. La administrarea de substanță de contrast în evaluările post-terapeutice pentru CHC, pacienții cu recurență tumorală prezintă wash-in la nivelul țesutului tumoral viabil mai intens atunci când acesta are dimensiuni mai mici, iar dimensiunile mici favorizează o priză de contrast completă în timp ce dimensiuni mari sunt asociate cu prize heterogene sau multinodulare de substanță de contrast.
8. Pacienții cu recidivă tumorală de tip multicentric au un aspect hipovascular global (wash-in semnificativ redus) la nivelul nodulilor de CHC tratați prin TACE.
9. Deși în valoare absolută, semnalul țesutului tumoral nu este modificat semnificativ între timpul portal și timpul tranzițional al examinării dinamice cu contrast hepatospecific, analiza timpului tranzițional crește sensibilitatea diagnostică prin contrastul țesutului tumoral cu parenchimul hepatic adiacent.
10. Utilizarea unui unghi de basculă ("flip-angle") de 30 grade (față de valoarea standard de 10 grade), post-contrast, în faza hepatobiliară duce la obținerea unei intensități semnificativ mai mici la nivelul leziunii nodulare hepatice tumorale, pre- și postterapeutic, având potențialul de a îmbunătăți rata de detecție a leziunilor hepatice prin creșterea contrastului între leziune și parenchimul hepatic adiacent.
11. Secvența de difuzie poate fi utilizată ca test diagnostic în identificarea recurenței tumorale ce prezintă restricție a apei într-un număr semnificativ de cazuri, fenomen ce se corelează cu apariția unei persistențe a încărcării cu contrast a nodulului tumoral în

timp portal. Valorile ADC corespundente secvenței de difuzie pot fi folosite ca factor independent pentru diagnosticul recurenței tumorale.

12. Valorile plasmatice ale alfa-fetoproteinei se corelează cu prezența și dimensiunile țesutului tumoral viabil de la nivelul nodulilor tratați prin TACE.
13. Deși ratele de recurență tumorală pentru pacienții din studiul nostru tratați prin TACE pentru CHC au fost omoloage datelor din literatură, în rândul pacienților din prezentul studiu s-au raportat perioade de supraviețuire fără progresia bolii mai mici, posibil explicate prin faptul că monitorizarea postterapeutică este suboptimală din cauza complianței reduse a pacienților, aceștia prezentându-se tardiv în raport cu programarea, unii chiar ieșind din studiu fără motiv identificabil.
14. Algoritmul de monitorizare a pacienților tratați prin TACE pentru CHC necesită adaptare în raport cu situația reală a prezentării pacienților la examinările de urmărire, și este necesară dezvoltarea și implementarea unui sistem de feedback și raportare pentru a facilita comunicarea cu pacientul și a favoriza revenirea promptă a acestuia conform programării.

Studiul II a avut *ca ipoteză de lucru* faptul că criteriile comune de diagnostic a carcinomului hepatocelular pot prezenta acuratețe diagnostică redusă în cazul subgrupului de noduli cu aspect de tip „nodul-în-nodul” și astfel, acestea trebuie adaptate, reconsiderate sau îmbunătățite pentru a crește rata de diagnostic. Deoarece, în aceste situații, imagistica prin rezonanță magnetică are o sensibilitate și specificitate net superioare computer tomografiei, în studiu au fost incluse doar investigațiile de tip IRM.

Obiectivele specifice ale studiului II au fost reprezentate de:

- Identificarea unui profil morfologic și funcțional post-tratament minim invaziv al nodulilor de CHC cu aspect de tip „nodul-în-nodul”;
- Evaluarea ratei diagnostice a recurenței tumorale la acești pacienți utilizând criteriile imagistice convenționale evaluate pe prima examinare post-tratament;
- Investigarea de metode de creștere a ratei diagnostice prin aplicarea unor metode imagistice de diagnostic combinate și reconsiderarea utilității acestora;

Studiul II este unul observațional descriptiv retrospectiv, în care au fost incluși un număr de 9 de pacienți, înrolați în perioada ianuarie 2014 – decembrie 2016, care au efectuat

examinări imagistice de tip IRM în cadrul Laboratorului de Radiologie, Imagistică Medicală și Radiologie Intervențională din cadrul Institutului Clinic Fundeni, din București.

Au fost *incluși* în studiul II pacienții care: au ciroză hepatică indiferent de etiologie, prezintă CHC certificat imagistic în clinica noastră cu aspect imagistic de tip „nodul-în-nodul”, tratat printr-o metodă minim invazivă în clinica noastră, respectiv chemoembolizare clasică (cTACE) sau cu particule încărcate cu doxorubicină (DEB-TACE).

Au fost analizați parametri antropomorfici, clinici, imagistici IRM și histopatologici, dintre cei imagistici cei mai importanți fiind nodulul tumoral (localizare, dimensiuni, semnal în ponderație T1, T2, T1 dual-echo, T2*, DWI, ADC, priză de contrast), prezența de țesut tumoral viabil post-procedural (localizare, dimensiuni, semnal în ponderație T1, T2, T1 dual-echo, T2*, DWI, ADC, priză de contrast, pattern-ul prizei de contrast), tipul de contrast utilizat.

Rezultatele cele mai importante ale studiului II sunt prezentate sumar în continuare.

Valorile intensității semnalului pe harta ADC la nivelul focarului tumoral au fost măsurate pentru toți pacienții, iar rezultatele sunt reprezentate în **Figura 8**, stratificat în funcție de prezența respectiv absența restricției DWI. În cazurile în care nu s-a înregistrat restricția apei în ponderație de difuzie, valorile intensității semnalului pe harta ADC s-au situat între 1374 și 1783 $\times 10^{-6}$ mm²/s, (cu o medie de $1579 \pm 167 \times 10^{-6}$ mm²/s) în timp ce focarele tumorale cu restricție a apei în ponderație de difuzie au înregistrat valori între 901 și 1632 $\times 10^{-6}$ mm²/s (cu o medie de $1281 \pm 226 \times 10^{-6}$ mm²/s). Din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative între loturi (valoare P = 0,1169, statistică t = 1,788, interval de încredere 95% = -96,1380 la 692,4713, test F pentru varianțe egale = 0,908).

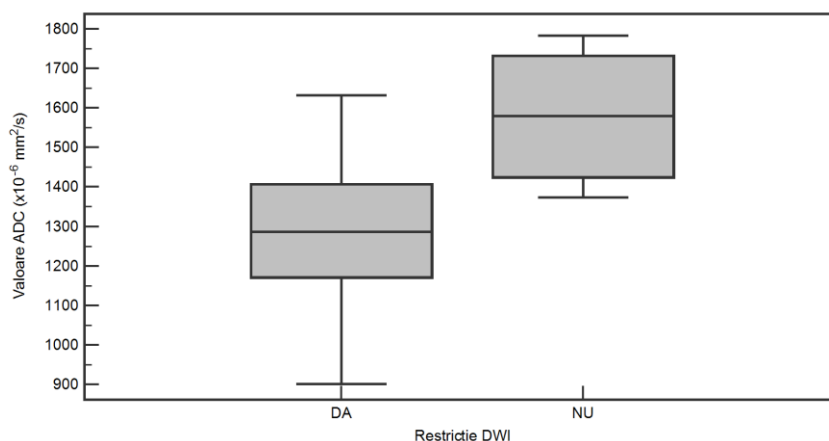


Figura 8. Valorile intensității semnalului pe harta ADC la pacienții cu focar tumoral, comparativ în funcție de prezența restricției DWI.

Curbele de wash-in arterial și wash-out tardiv medii pentru pacienții din studiu sunt reprezentate grafic în **Figura 9**. Încărcarea medie în timp arterial a fost de $57,14 \pm 34,69$ % față de valoarea precontrast, iar wash-out-ul tardiv a avut valori medii de $45,23 \pm 31,48$ %.

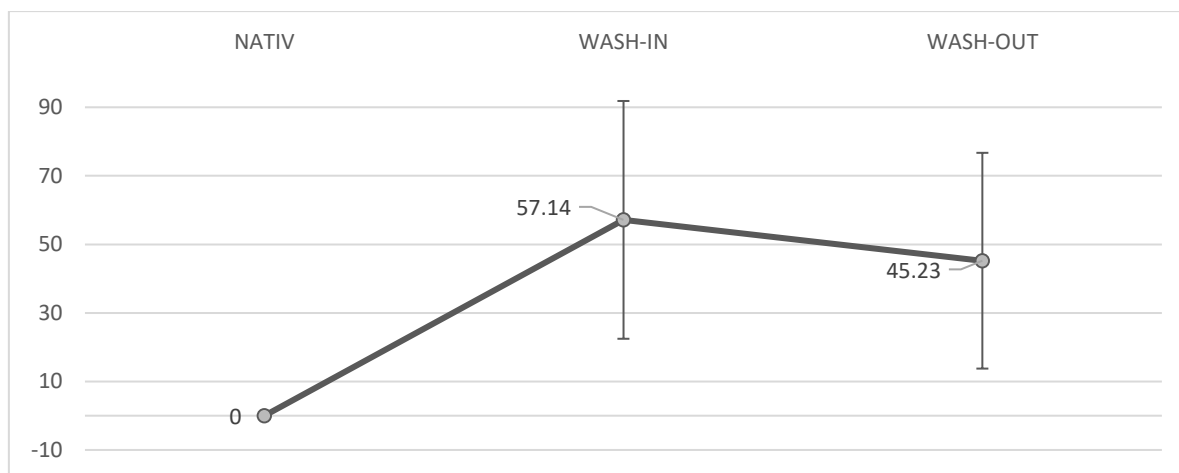


Figura 9. Curba de wash-in și wash-out la nivelul focarului tumoral inclus în nodulul displazic (medie a tuturor valorilor și deviațiile standard). Valorile wash-in-ului și wash-out-ului sunt exprimate în procente peste valoarea de referință (0) a examinării fără contrast (nativ).

În întreg lotul de studiu s-au înregistrat diferențe între 0% și 31% la a doua examinare față de cea dintâi, încadrate în grupa de răspuns mRECIST în **Tabelul I**:

Tabelul I. Încadrarea creșterii tumorale între examinarea postterapeutică și cea preterapeutică în categoriile de răspuns tumoral conform criteriilor mRECIST.

Grupa răspuns mRECIST	Număr cazuri
Răspuns complet (RC) Dispariție încărcare tumorală leziune	0
Răspuns parțial (RP) Reducere $\geq 30\%$ diametru maxim leziune	0
Boală stabilă (BS) Nici RP nici BP	5
Boală în progresie (BP) Creștere $\geq 20\%$ diametru maxim leziune	4

În studiul nostru, toți pacienții au prezentat aspect intens hipocaptant la nivelul focarului tumoral în timpul hepatobiliar, la 20 de minute după administrarea de Gd-EOB-DTPA (**Figura 10**). Astfel, sensibilitatea este de 100% la utilizarea acestui parametru, însă specificitatea nu poate fi calculată din lipsa unui lot martor (adică fără recurență tumorală).

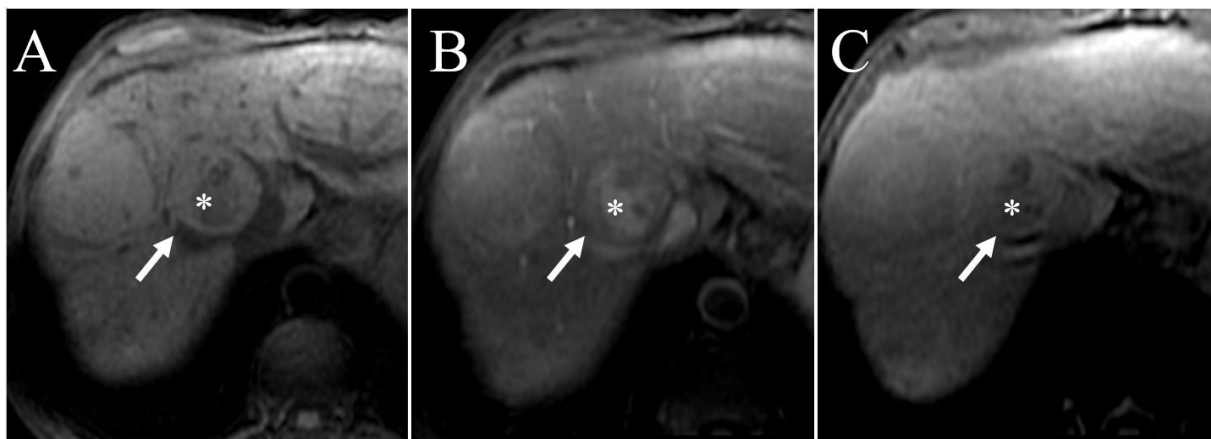


Figura 10. Secvențe de tip 3D T1 cu supresia grăsimii la nivelul unui CHC de tip „nodul-în-nodul”, respectiv un nodul displazic (săgeată) ce include un focar tumoral (asterisc). Se observă aspectul precontrast (A) în hipersemnal al nodulului displazic și hiposemnal al componentei tumorale, respectiv priza intensă de contrast („wash-in”) în timp arterial (B) la nivel tumoral și aspectul intens hipocaptant în timp hepatobiliar (C) al focarului tumoral.

O serie de *discuții* a fost realizată pe marginea rezultatelor prezentate, al cărui sumar îl prezentăm în continuare:

Profilul imagistic tipic al nodulului de CHC constă în hiposemnal T1, hipersemnal T2, restricția apei în ponderație de difuzie și un comportament tipic la administrarea dinamică a substanței de contrast, cu wash-in, wash-out și hiposemnal în timp hepatobiliar. Tratamentul prin TACE poate modifica semiologia tipică IRM, cel mai probabil prin alterări ale fluxului sangvin spre și dinspre nodul, cu dezvoltarea de țesut de granulație perinodular [18]. Dacă CHC se dezvoltă în interiorul unui nodul displazic, sub formă de focar tumoral, și apoi tratat prin TACE, pot apărea și mai multe alterări ale profilului tipic, și nu există suficiente date în literatură care să recomande o abordare potrivită în această situație [19].

Evaluarea criteriului funcțional al componentei tumorale a relevat aspecte complexe ale interpretării restricției apei în ponderație de difuzie. Deși toți pacienții din studiu (n=9) au prezentat recurență tumorală la nivelul nodulului tratat minim invaziv, doar 6 dintre

aceștia au prezentat restricția apei în ponderație de difuzie, prezentând valori pe harta ADC între 901 și $1632 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, valori concordante cu datele din literatură [20]. În schimb, la nodulii fără restricție a apei, valorile pe harta ADC au fost cuprinse între 1374 și $1783 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. O posibilă capcană în interpretarea imagistică a examinărilor IRM posttratament la pacienții cu CHC o reprezintă restricția apei în ponderație de difuzie pe care o prezintă și componente non-tumorale, cum ar fi necroza sau sângerarea intratumorală, însă aceste componente sunt necaptante, astfel corelația cu examinarea dinamică cu substanță de contrast fiind imperativă [21].

Administrarea dinamică a substanței de contrast a demonstrat un profil tipic cu wash-in și respectiv wash-out în 5 dintre cazuri. În celelalte 4 cazuri, în timp portal s-a obținut fie un aspect de platou (la 2 dintre pacienți), fie o încărcare progresivă cu contrast (la ceilalți 2). În aceste situații, la identificarea unui tipar atipic de încărcare cu substanță de contrast, se impune realizarea unui diagnostic diferențial cu prezența de pseudoleziuni cauzate de apariția unui țesut de granulație perinodular post-intervențional. Cu toate acestea, evaluarea în dinamică a demonstrat prezența de țesut tumoral viabil în ciuda comportamentului atipic la administrarea substanței de contrast.

Un factor esențial în diagnosticarea precoce a recurenței tumorale este reprezentat de aplicarea unui protocol corect de urmărire postterapeutică a pacientului. Așa cum reiese și din prezentul studiu, în anumite situații, când aspectele semiologice sunt ambigue, monitorizarea și evaluarea în dinamică a pacientului poate fi singurul criteriu diagnostic al recurenței tumorale. Există însă o controversă privind protocolul ideal de urmărire, în ceea ce privește metoda și intervalul de timp, fiecare centru având experiența proprie, bazată pe o abordare de cele mai multe ori multidisciplinară, cazurile fiind tratate de comisii de oncologie [22].

Principalele *concluzii rezultate din studiul II* sunt enumerate mai jos:

1. Aspectul imagistic de tip „nodul-în-nodul” al carcinomului hepatocelular poate prezenta provocări diagnostice din cauza aspectelor atipice ale factorilor morfologici, funcționali și în urma administrării de contrast, mai ales în context postterapeutic, cunoscut fiind faptul că tratamentul endovascular minim invaziv induce modificări morfo-funcționale locale.

2. Aspectul imagistic în ponderație T1 și T2 al focarului tumoral suprapus unui nodul displazic poate fi afectat de necroza de lichefacție asociată precum și de semnalul nodulului displazic înconjurător, mai ales la dimensiuni reduse ale țesutului tumoral, cel mai probabil prin fenomenul de volum parțial.
3. Restricția apei în ponderație de difuzie nu este un parametru cu o utilitate comparabilă cu a datelor din literatură care evaluează noduli tumoral netratați sau care nu sunt dezvoltați în interiorul nodulilor displazici, reprezentând un criteriu diagnostic la doar 6 din 9 cazuri în studiul nostru.
4. Comportamentul nodulilor din studiu la administrarea dinamică a substanței de contrast este atipic într-un număr important de cazuri, din motive intricate, precum dimensiunile reduse ale țesutului tumoral viabil, componenta necrotică intratumorală postprocedurală, modificările inflamatorii perinodulare precum și hipersemnalul T1 al nodulului displazic de fundal.
5. Aspectul morfologic, funcțional și comportamentul postcontrast al nodulilor studiați se corelează marginal semnificativ statistic, respectiv hipersemnalul în ponderație T2 se corelează cu prezența restricției apei în ponderație de difuzie precum și cu fenomenul de wash-in la nivelul focarului tumoral.
6. Criteriul progresiei dimensionale, respectiv al încadrării în stadiul de „boală în progresie” conform sistemelor de stadializare actuale, poate reprezenta un criteriu esențial în diagnosticul recurenței tumorale atunci când aspectele imagistice sunt ambigue.
7. Utilizarea în tandem a criteriilor de diagnostic morfologice, funcționale, ale dinamicii substanței de contrast și a aspectului după monitorizarea la o lună crește rata diagnostică a recurenței tumorale.
8. Aspectul hipocaptant în timp hepatobiliar al țesutului tumoral viabil a reprezentat un criteriu diagnostic cu sensibilitate maximă, în condițiile utilizării substanței de contrast hepatospecifice Gd-EOB-DTPA.
9. Cei mai importanți markeri imagistici în carcinomul hepatocelular cu aspect „nodul-în-nodul” au fost reprezentați în ordinea descrescătoare a sensibilității diagnostice în studiul nostru de: comportamentul la administrarea substanței de contrast, în timp hepatobiliar respectiv arterial, imagistica de difuzie, morfologia nodulului, precum și măsurarea viabilității tumorale conform criteriilor mRECIST.

Concluzii și contribuții personale

Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică

În prezenta lucrare a fost realizat obiectivul cu referire la stabilirea unui profil imagistic al nodulului de carcinom hepatocelular tratat minim invaziv prin chemoembolizare transarterială. Acest lucru a fost realizat prin analiza comparativă a nodulilor cu, și respectiv, fără recurență tumorală la evaluările în dinamică. S-au înregistrat și detaliat parametri morfologici și funcționali ce caracterizează nodulii tratați minim invaziv cu, și respectiv, fără recurență tumorală. S-au studiat corelațiile dintre categoriile de parametri imagistici, clinici, paraclinici și histologici disponibili și s-a interpretat valoarea acestor corelații și potențialul beneficiu al identificării lor.

Au fost înregistrate aspectele imagistice ale nodulilor de carcinom hepatocelular tratați și care prezintă recurență tumorală, și a fost evaluată eficiența diagnostică a acestor parametri, corelația lor cu indicatorii nodulilor tumorali în raport cu metoda de investigație. Au fost identificați predictorii ai apariției de țesut tumoral viabil postterapeutic și a fost stabilit rolul acestora în managementul acestei boli.

Unul dintre obiective a fost reprezentat de evaluarea situațiilor care pot altera diagnosticul corect al recurenței tumorale la nodulii de carcinom hepatocelular tratați minim invaziv, și în acest sens a fost discutat rolul eficienței procedurii terapeutice, a morfologiei și topografiei nodulului tratat, limitele specifice ale metodelor imagistice utilizate, și nu în ultimul rând, probleme posibile în interpretarea aspectelor imagistice în raport cu metodologia de evaluare utilizată.

Protocolul de urmărire imagistică a pacienților după tratamentul minim invaziv pentru carcinom hepatocelular utilizat în secția noastră a fost detaliat, și s-au evidențiat potențialele vulnerabilități ale protocolului dar și modurile de combatere a acestora, pentru a facilita obținerea diagnosticului corect al apariției de recurență tumorală.

Lucrarea și-a propus, printre altele, să identifice cauze morfologice, histologice și fiziopatologice care stau la baza aspectelor atipice întâlnite la categoria de pacienți evaluată. Prin corelațiile efectuate între variabilele studiate și raportarea la literatură, s-au oferit posibile explicații pentru anomaliile identificate în semiologia acestor noduli, discutând ipostazele componenței histologice a nodulului și diverselor influențe ale tratamentului asupra structurii dar și metabolismului locoregional, în funcție de fiecare tip de tratament

aplicat, respectiv chemoembolizare clasică (cTACE), cu particule încărcate cu doxorubicină (DEB-TACE) sau mixtă (tratamente seriate utilizând ambele metode, indiferent de ordine).

Evaluarea eficacității metodelor terapeutice ale carcinomului hepatocelular s-a realizat prin măsurarea răspunsului tumoral la tratamentul minim invaziv efectuat prin chemoembolizare transarterială clasică sau cu particule, cuantificând rata de răspuns la tratament, rata de recurență tumorală și timpul de supraviețuire fără progresia bolii. S-au comparat rezultatele echipei de radiologie intervențională din secția noastră cu rezultatele publicate în literatură în diferite centre, și s-au analizat și explicat diferențele apărute între ratele de succes, și posibilele îmbunătățiri ce pot fi aduse.

Au fost analizate metodele actuale de monitorizare a carcinomului hepatocelular tratat minim invaziv, din punct de vedere al recomandărilor dar și a modului în care pacienții au respectat aceste recomandări și s-au supus protocolului de urmărire imagistică a răspunsului la tratament. În consecință, în urma evaluării sistematice, s-au identificat vulnerabilitățile sistemului de monitorizare și s-au propus modalități de îmbunătățire a acestuia prin modele de urmărire actualizate și conforme realității.

Studiul aprofundat al aspectelor imagistice ale unei categorii particulare ale carcinomului hepatocelular, aceea de tip „nodul-în-nodul” a relevat aspectele atipice care pot fi întâlnite, și a evaluat acuratețea diagnostică utilizând toate criteriile diagnostice disponibile. În plus, a fost analizată posibilitatea îmbunătățirii ratei diagnostice prin utilizarea unor criterii în tandem, și a fost reafirmat rolul esențial al unora dintre acestea, care sunt mai puțin uzitate în practica curentă.

Avantajele și dezavantajele tehnico-economice

Din punct de vedere tehnic, pentru prezentul studiu au fost disponibile platforme de diagnostic medical de ultimă generație, dotate cu toate funcțiile software și hardware necesare atât achiziției unor imagini de calitate, cât și postprocesării acestora și analizei detaliate conform recomandărilor din literatură. Mai mult, procedurile de tratament minim invaziv al carcinomului hepatocelular s-au efectuat beneficiind de cele mai bune condiții din punct de vedere al dotării cu echipamente, consumabile, chemoterapic și alte materiale sanitare.

Un potențial dezavantaj al studiului este acela că nu toate examinările IRM abdominale pentru diagnosticul sau monitorizarea postterapeutică a unui carcinom hepatocelular au utilizat ca substanță de contrast Gd-EOB-DTPA, care este recunoscută a

oferi informații diagnostice superioare, fapt ce a rezultat și din prezentul studiu. Astfel, din cauza lipsei disponibilității acestei substanțe în anumite cazuri, ca substitut a fost utilizată Gd-BOPTA.

Un dezavantaj tehnic în prelucrarea datelor pacienților din studiu a fost reprezentat de necesitatea analizei individuale a fiecărei investigații a fiecărui pacient, în număr total de 637, pentru preluarea și înregistrarea variabilelor de studiu, procedură ce s-a dovedit extrem de laborioasă. Înregistrarea interpretărilor investigațiilor într-o manieră structurată, sub forma de rapoarte standardizate, ar facilita preluarea și procesarea datelor pentru analiza statistică în vederea studiilor științifice.

Limitele studiului

Dimensiunea lotului pentru studiul 1 a fost satisfăcătoare pentru majoritatea testelor statistice aplicate, cu toate că la redistribuirea pacienților în subploturi, în anumite situații numărul de pacienți a fost redus, potențial afectând relevanța statistică. În cazul studiului 2, numărul pacienților a fost extrem de redus, întrucât patologia este rară, acest lucru împiedicând implementarea anumitor teste statistice, și oferind rezultate cu relevanță redusă celor care sunt aplicabile pe loturi restrânse.

Anumite date nu au fost disponibile pentru toți pacienții din studiu, spre exemplu biopsia hepatică de la nivelul nodulului de carcinom hepatocelular. Având acest parametru disponibil pentru toți pacienții s-ar fi putut derula studii complexe privind interrelația dintre aspectele imagistice și cele histologice, inclusiv subtipul tumoral, gradul de diferențiere etc. Cu toate acestea, faptul că biopsia hepatică nu este considerată obligatorie pentru diagnostic conform noilor ghiduri, precum și acela că este chiar periculoasă la pacienți cu ciroză avansată și/sau insuficiență hepatică, a dus la lipsa disponibilității datelor histopatologice pentru tot lotul de studiu, fiind prezentă doar într-un număr limitat de cazuri.

Toate măsurătorile efectuate la pacienții din cele două studii sunt efectuate personal, ceea ce poate induce potențiale erori involuntare în măsurători din cauza cunoașterii în prealabil a evoluției pacientului și a diagnosticului final.

Problemele rămase nerezolvate

O problemă recent apărută în analiza imagistică a investigațiilor de monitorizare a pacienților tratați minim invaziv este a prizei de contrast de tip semilunar, întrucât aceasta poate apărea în contextul unor leziuni inflamatorii perinodulare, mai frecvent după RFA, dar poate reprezenta și un semn al viabilității țesutului tumoral. Astfel, interpretarea acestui

semn imagistic este ambiguă, cu rezultate contradictorii în diferite studii, și neconcludente în studiul nostru.

Nu a fost elucidat motivul pentru care se produce creșterea fluxului venos în țesutul tumoral la pacienții care prezintă și restricția apei în ponderație de difuzie în studiul nostru.

Deși alfa-fetoproteina a fost utilizată în trecut ca factor predictor al malignității hepatocelulare, valoarea acesteia în managementul actual al pacienților cu CHC este redusă. Deși în studiul nostru AFP a prezentat o corelație directă cu dimensiunea țesutului tumoral, ea se corelează slab cu prezența recidivei tumorale, sugerând necesitatea cercetării unui nou marker biochimic pentru predicția viabilității tumorale postprocedurale.

Direcțiile în care trebuie continuată cercetarea

Un potențial rol în diagnosticul neinvaziv al carcinomului hepatocelular îl prezintă elastografia IRM. Studii recente arată ce această metodă poate distinge între leziuni maligne și benigne și poate clasifica nodulii din ciroză utilizând valoarea rigidității sau raportul de rigiditate [23]. Mai mult, elastografia IRM a fost utilizată și pentru a prezice recurența tumorală de tip carcinom hepatocelular după tratament minim invaziv, și poate reprezenta un instrument util în algoritmul de monitorizare al acestor pacienți, mai ales având în vedere interesul în creștere pentru această metodă și disponibilitatea din ce în ce mai mare a acesteia [24].

Introducerea de rapoarte imagistice structurate pentru investigațiile pacienților tratați pentru carcinom hepatocelular va facilita managementul diagnosticului de către medicul curant, precum și gestionarea cazului de către comisia oncologică, care urmărește algoritmi de monitorizare standardizați la nivelul societăților profesionale. În plus, utilizarea de rapoarte structurate facilitează preluarea și interpretarea datelor, susținând studiile statistice din lucrările științifice realizate în acest domeniu.

Medicina personalizată adaptată fiecărui caz în parte este un nou standard care se impune pe scară largă și care concură la aplicarea unui management optim. Pentru pacientul care suferă de CHC și necesită tratament, aceasta presupune o echipă multidisciplinară care să îmbunătățească managementul acestor pacienți, mai ales având în vedere incidența în creștere a bolii, substratul genetic heterogen dar și boala de bază hepatică concurentă, ce reprezintă piedici în tratamentul optim al acestor pacienți. O echipă multidisciplinară poate să ofere o perspectivă minuțios fundamentată și un sistem de consulturi și gestionări ale cazurilor individuale, cu posibilitatea de a îmbunătăți algoritmi de management și

revoluționa standardul de îngrijire în centrele unde nu există deja o astfel de echipă [25]. Din rândurile acestei echipe fac parte radiologul diagnostician, radiologul intervenționist, chirurgul de transplant hepatic, oncologul, histopatologul, gastroenterologul dar și reprezentanți ai grupurilor de sprijin și de îngrijire paliativă, la domiciliu sau de îngrijire primară, cum ar fi medicul de familie.

Contribuții proprii

- realizarea unui studiu amplu privind analiza semilogiei imagistice a nodulilor de carcinom hepatocelular tratați prin chemoembolizare transarterială - *capitol 6.2, paragrafe 1,2*
- estimarea unei variabile predictor a recurenței tumorale, respectiv valoarea absolută de cut-off a densității prizei lipiodolate postterapeutic - *capitol 6.4.1, paragraf 3*
- interpretarea datelor obținute privind ratele de recurență tumorală în teritoriile vasculare considerate „sensibile”, respectiv segmentul VII subcapsular, segmentele II și IVa, respectiv segmentele III și IVb - *capitol 6.4.2, paragraf 3*
- analiza și propunerea de explicație privind relația dintre semiologia semnalului în ponderațiile T1, T2, T1 dual-echo și T2* GRE la nodulii tratați prin chemoembolizare transarterială și integrarea cu informațiile din literatură - *capitol 6.4.2, paragrafe 5-7*
- cercetarea aspectului hipovascular al recidivei multicentrice, demonstrarea statistică a existenței acestui model imagistic și construirea de ipoteze pentru a explica această corelație - *capitol 6.4.3, paragraf 2*
- modularea unor parametrii imagistici ai explorării IRM și demonstrarea relevanței statistice a beneficiului imagistic adus în creșterea contrastului intensității în timpul hepatobiliar - *capitol 6.4.3, paragraf 3*
- propunerea unui algoritm de monitorizare îmbunătățit a pacienților tratați prin TACE pentru CHC - *capitolul 6.4.6, paragraf 3 (Figura 11)*
- elaborarea și implementarea unui studiu pilot privind aspectul imagistic de tip „nodul-în-nodul” al carcinomului hepatocelular - *capitol 7.2, paragrafe 1,2*
- identificarea și raportarea efectului produs de chemoembolizarea transarterială asupra semnalului carcinomului hepatocelular cu morfologie de tip „nodul-în-nodul” - *capitol 7.4, paragrafe 2, 4-8*
- statuarea utilității necontestabile al imagisticii multiparametrice în monitorizarea CHC de tip „nodul-în-nodul” după chemoembolizare transarterială și al abordării diagnostice multidisciplinare - *capitolul 7.4, paragrafe 2, 6-12*

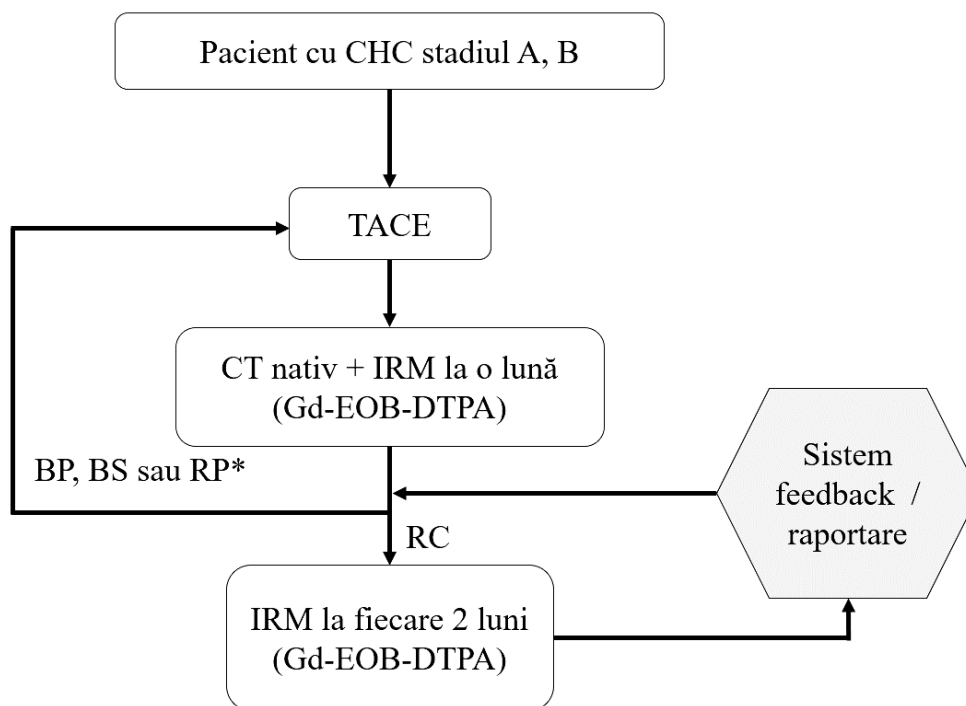


Figura 11. Algoritmul propus pentru monitorizarea pacienților tratați prin TACE pentru CHC stadiul A și B conform criteriilor BCLC în cadrul clinicii noastre. RC = răspuns complet, RP = răspuns parțial, BP = boală în progresie, BS = boală stabilă (conform criteriilor mRECIST). * = fără modificarea stadiului tumoral.

Bibliografie selectivă

(din totalul de 286 referințe incluse în teză)

1. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):1020-2.
2. **Scheau A-E**, Scheau C, Lupescu IG. Lipiodol Uptake and Wash-out Rate Detection on Computed Tomography as Predictors for Tumor Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Treated by Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Surg Gastroenterol*. 2017;22(2):117-21.
3. Matsui Y, Horikawa M, Jahangiri Noudeh Y, Kaufman JA, Kolbeck KJ, Farsad K. Baseline Tumor Lipiodol Uptake after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Identification of a Threshold Value Predicting Tumor Recurrence. *Radiology and oncology*. 2017;51(4):393-400.
4. Chen CS, Li FK, Guo CY, Xiao JC, Hu HT, Cheng HT, et al. Tumor vascularity and lipiodol deposition as early radiological markers for predicting risk of disease progression in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Oncotarget*. 2016;7(6):7241-52.
5. Vesselle G, Quirier-Leleu C, Velasco S, Charier F, Silvain C, Boucebc S, et al. Predictive factors for complete response of chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE) for hepatocellular carcinoma. *European radiology*. 2016;26(6):1640-8.
6. Lencioni R, Llovet JM, editors. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Seminars in liver disease; 2010: © Thieme Medical Publishers.
7. Niendorf E, Spilseth B, Wang X, Taylor A. Contrast Enhanced MRI in the Diagnosis of HCC. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2015;5(3):383-98.
8. Kim S, Mussi TC, Lee LJ, Mausner EV, Cho KC, Rosenkrantz AB. Effect of Flip Angle for Optimization of Image Quality of Gadoxetate Disodium-Enhanced Biliary Imaging at 1.5 T. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(1):90-6.
9. Okada M, Wakayama T, Yada N, Hyodo T, Numata K, Kagawa Y, et al. Optimal flip angle of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastasis. *Abdominal imaging*. 2014;39(4):694-701.
10. Frydrychowicz A, Nagle SK, D'Souza SL, Vigen KK, Reeder SB. Optimized high-resolution contrast-enhanced hepatobiliary imaging at 3 tesla: a cross-over comparison of gadobenate dimeglumine and gadoxetic acid. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;34(3):585-94.
11. Xiao Y-d, Ma C, Liu J, Li H-b, Zhang Z-s, Zhou S-k. Evaluation of hypointense liver lesions during hepatobiliary phase MR imaging in normal and cirrhotic livers: is increasing flip angle reliable? *Scientific Reports*. 2016;6:18942.
12. Cho E-S, Yu J-S, Park AY, Woo S, Kim JH, Chung J-J. Feasibility of 5-Minute Delayed Transition Phase Imaging With 30° Flip Angle in Gadoxetic Acid-Enhanced 3D Gradient-Echo MRI of Liver, Compared With 20-Minute Delayed Hepatocyte Phase MRI With Standard 10° Flip Angle. *American Journal of Roentgenology*. 2014;204(1):69-75.
13. Jiang T, Xu JH, Zou Y, Chen R, Peng LR, Zhou ZD, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of the correlation

between qualitative and quantitative DWI and tumour grade. *Clinical radiology*. 2017;72(6):465-72.

14. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Maringhini A, Sciarrino E, Virdone R, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by ultrasound and alfafetoprotein: a prospective study. *Hepato-gastroenterology*. 1988;35(3):101-3.

15. Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Munir SM. Corelation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2012;62(1):33-6.

16. He C, Zhang X, Li C, Peng W, Wen T-F, Yan L-N, et al. Changes of alpha-fetoprotein levels could predict recurrent hepatocellular carcinoma survival after trans-arterial chemoembolization. *Oncotarget*. 2017;8(49):85599-611.

17. Bai H, Gao P, Gao H, Sun G, Dong C, Han J, et al. Improvement of Survival Rate for Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Transarterial Chemoembolization in Combination with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: A Meta-Analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:1773-81.

18. **Scheau A-E**, Scheau C, Dumitru R, Dima S, Ioana Gabriela L. Tumor response criteria for hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization - A radiologist's point-of-view. *Journal of Translational Medicine and Research*. 2015;20(1):8.

19. Efremidis SC, Hytiroglou P, Matsui O. Enhancement patterns and signal-intensity characteristics of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: pathologic basis and diagnostic challenges. *European radiology*. 2007;17(11):2969-82.

20. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.

21. Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular Carcinoma and Diffusion-Weighted MRI: Detection and Evaluation of Treatment Response. *Journal of Cancer*. 2016;7(11):1565-70.

22. **Scheau AE**, Scheau C, Lupescu IG. Nodule-in-Nodule Imaging Pattern in Hepatocellular Carcinoma Treated by Transarterial Chemoembolization - a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2017;26(4):387-93.

23. Lu Q, Ling W, Lu C, Li J, Ma L, Quan J, et al. Hepatocellular Carcinoma: Stiffness Value and Ratio to Discriminate Malignant from Benign Focal Liver Lesions. *Radiology*. 2015;275(3):880-8.

24. Lee YR, Park SY, Kim SU, Jang SY, Tak WY, Kweon YO, et al. Using transient elastography to predict hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017;32(5):1079-86.

25. Siddique O, Yoo ER, Perumpail RB, Perumpail BJ, Liu A, Cholankeril G, et al. The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2017;10:95-100.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Scheau A-E**, Scheau C, Dumitru RL, Dima SO, Lupescu IG. Tumor response criteria for hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization - a radiologist's point-of-view. *Journal of Translational Medicine and Research*, 20 (1), pag 8-18, 2015 doi: 10.21614/jtmr-20-1-24 (https://www.sgo-iasgo.com/article/tumor-response-criteria-for-hepatocellular-carcinoma-treated-by-transarterial-chemoembolization-a-radiologist-s-point-of-view_full-text)
2. **Scheau A-E**, Scheau C, Lupescu IG. Lipiodol Uptake and Wash-out Rate Detection on Computed Tomography as Predictors for Tumor Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Treated by Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Surgery, Gastroenterology and Oncology*, 22 (3), pag 117-121, 2017. DOI: 10.21614/sgo-22-3-117 (https://www.sgo-iasgo.com/article/lipiodol-uptake-and-wash-out-rate-detection-on-computed-tomography-as-predictors-for-tumor-recurrence-in-hepatocellular-carcinoma-treated-by-transcatheter-arterial-chemoembolization_full-text)
3. **Scheau A-E**, Scheau C, Lupescu IG. Nodule-in-Nodule Imaging Pattern in Hepatocellular Carcinoma Treated by Transarterial Chemoembolization – a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Study, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, Vol. 26 No 4: 387-393, December 2017. Factor de impact: 1.964 (ISI), doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.nin. (<http://www.jgld.ro/wp/y2017/n4/a13.pdf>)

Lucrări prezentate la manifestări științifice:

1. **Gherguș A-E, Dumitru RL, Scheau C, Lupescu IG.** Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma – the key role of the interventional radiologist, *A II-a editie a Congresului Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București*, 29-31 mai 2014, București, România
2. **Scheau A-E, Dumitru RL, Scheau C, Lupescu IG.** Hepatocarcinomul tratat endovascular – aspecte și monitorizare imagistică. *Al VI-lea Congres național de Rezonanță Magnetică, a VIII-a Conferință națională de imagistică musculo-scheletală, Prima Conferință de imagistică oncologică, al IX-lea simpozion al chapterului român al ISMRM*, 3-5 octombrie 2014, Eforie Nord, România
3. **Scheau A-E, Dumitru RL, Scheau C, Lupescu IG.** Aspecte imagistice particulare la pacienții cu hepatocarcinom tratat minim invaziv. *Zilele Institutului Clinic Fundeni* 2014, 2-5 octombrie 2014, Mamaia, România
4. **Scheau A-E, Scheau C, Dumitru RL, Lupescu IG.** Specific imaging findings and treatment response assessment of hepatocellular carcinoma after minimally invasive therapies. *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Annual Meeting* 2015, 9–12 iunie 2015, Paris, Franța
5. **Scheau A-E, Scheau C, Lupescu IG.** Aspecte imagistice în transformarea malignă a leziunilor preneoplazice din ficatul cirotic. *Al XX-lea Congres Național de Radiologie și Imagistică Medicală*, 24 - 26 Septembrie 2015, Timișoara, România
6. **Scheau A-E, Lupescu IG.** Magnetic Resonance Imaging features in the follow-up of minimally-invasive treated nodular-type hepatocellular carcinoma. *A V-a ediție a Congresului Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București - “Perspective interdisciplinare”*, 29-31 mai 2017, București, România
7. **Scheau A-E, Scheau C, Lupescu IG.** Aspectele CT și IRM în urmărirea postterapeutică a nodulilor de hepatocarcinom. *Congresul Național de Radiologie și Imagistică Medicală*, 5-8 octombrie 2017, București, România