

<http://hdl.handle.net/1765/131289>



**English summary**

**Nederlandse samenvatting**



## ENGLISH SUMMARY

In this thesis, we focused on the various aspects of performing contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of various liver focal lesions. Its position in relation to other imaging methods, the characteristic of the method and its financial aspects.

In **chapter 2**, we performed an up-to-date review of current status of contrast enhanced US in benign liver lesions. It has been used in several countries for more than a decade but still awaits more general acceptance in clinical practice. All clinically approved contrast agents (UCA) are microbubbles. There is a widespread availability of general abdominal ultrasound for a significant proportion of examined patients, in whom for whatever reason, have incidentally discovered one or another FLL, most of which are benign. Nevertheless, we should be able to precisely characterize these lesions. And CE-US appears to be a handy tool to achieve this goal. In this chapter, we describe dynamics of the method, physical, and technological background, its safety, technique of examination and limitations. In a more specialized section we described different benign FLLs, both cystic and solid ones. We describe CE-US features with emphasis on hemangioma, liver adenoma, and FNH.

In **chapter 3**, we compared the diagnostic performance of CE-US with CE-MRI using gadobenate dimeglumine for diagnosing FNH and HCA in prospective work-ups. A total of 182 patients were included, and the final diagnosis was considered when results of CE-US and CE-MRI were conclusive. Lesion biopsy assesment followed in cases of discrepancy between both imaging methods. The reference standard was established within a multidisciplinary hepatobiliary team, and in cases in which the biopsy was contraindicated, CE-MRI was considered as the reference method for final diagnosis. The sensitivity and specificity of CEUS were 83% and 72%, respectively. Agreement between CE-US and CE-MRI was fair for diagnosis of FNH and HCA. In a case of disagreement among imaging methods, CE-MRI demonstrated the advantage in a more accurate diagnosis.

**Chapter 4** assessed the potential of pSWE (poit shear wave elastography) for differentiating HCA from FNH. Differentiation between these two lesions is important because their therapeutic options differ significantly FNH with its scar tissue is expected to produce higher stiffness results than adenoma. Eighty-eight patients were included, and two experienced observers blinded for the clinical data did the studies. We determined the median FNH and HCA stiffness values per observer, for both examiners the median FNH stiffness value was significantly higher than the HCA stiffness value (7.01 versus 4.98 kPa [P = 0.017] and 7.68 versus 6.00 kPa [P =0.031], respectively). Receiver operating characteristic (ROC) analysis for lesion pSWE values showed the area under the ROC (AUROC) for differentiating FNH from HCA was 0.67 (resp. 0.69 for observer 2). We were unable to determine an acceptable

cut-off point for differentiation between HCA and FNH due to great variability in pSWE values.

In 15 patients in whom CE-US versus MRI or lesion biopsy did not agree, the stiffness result range was also too variable to add any significant diagnostic information.

The second parameter we followed was the question of inter- and intra-observer reliability of pSWE in the examination of lesions and native liver tissue (NLT). Remarkably, we found poor to moderate intra- and interobserver reliability, which could indicate that the performance of the present methodology is insufficient.

In **chapter 5**, we described the imaging and clinical characteristics of FNH and HCA in a large cohort of patients. A total 324 contrast-enhanced examinations were performed, and we determined the presence of specific imaging features (central scar, central artery, enhanced pattern in the late phase) and clinical characteristics (age of patient). Furthermore, we developed a diagnostic model for prediction of HCA using CE-US:

$$\text{Predicted Probability (P)} = 1/(1+e^{[0.778+(0.36 * \text{Age}) + [-1.251 * \text{central scar}] + [-1.198 * \text{central artery}] + [0.541 * \text{enhancement mixed}] + [1.157 * \text{enhancement portal}]})$$

Using this formula, the presence of an HCA can be predicted correctly in 0.854 cases via the use of CE-US.

**Chapter 6** addressed the implication of CE-US in protocols related to screening liver metastasis in patients with a suspected pancreas adenocarcinoma. In contrast to many other malignancies, the number of pancreatic cancer patients is slowly increasing with five-year survival only around 6%. Surgery, which is the only curative option, is feasible in only a minority of these patients. The presence of liver metastases has a crucial role in the choice of therapy for pancreatic cancer patients. CT is currently the reference method. We performed CT and CE-US in eighty-nine patients. The CT sensitivity for detecting liver metastasis was 73.3% and specificity 93.2%, whereas CEUS showed a sensitivity of 80% and specificity of 98.6%. The main difference between CT and CE-US was the capability of CE-US to differentiate between true metastasis and accidental innocent liver lesions. False positive findings were reduced by CE-US (PPV was lower in the CT group 68.7% versus 92.3% in the CE-US group) and in a logistic regression model, CE-US remained significant ( $p < 0.001$ ), whereas CT did not provide any additional information.

In **chapter 7**, we reported a cost-effectiveness analysis of CE-US examination in various FLLS. The study population consisted of 170 prospectively enrolled patients with at least one lesion. A decision analytic model was developed to estimate incremental costs and effectiveness of diagnostic technologies from the healthcare perspective in the Netherlands and the diagnostic performance of CE-US was compared to MRI/CT. The main advantage of our study was the addition of a treatment phase

to the evaluation. The impact of CE-US on the combined diagnostic and treatment phase was higher compared to other studies and reached 452 €.

**Chapter 8** continued to assess patients with HCA who are registered in our database (N= 458). We studied patients who are at risk for multiple HCA and whether patient and lesion characteristics between single and multiple HCAs differ. Patients were subdivided into three groups: 1) single HCA, 2) multiple 2–9 HCAs, and 3) adenomatosis > 10. In this large series we found a significantly higher BMI and frequency of inflammatory HCA in patients with multiple HCAs compared with single HCA. Our study suggests that not only cessation of oral contraception but also body weight reduction can decrease the size of HCA.

In the final chapter, **chapter 9**, we discussed and reviewed our diagnostic and economic work-up related to CE-US. Future perspectives are highly important, and antigen specific microbubbles (targeted imaging) could be one of them. Diagnostic work-up can be personalized, but also therapeutic CE-US (targeted therapy) is considered and has been performed at the level of laboratory animals.



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift hebben we ons gericht op de verschillende aspecten van het uitvoeren van contrastversterkte echografie (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) van verschillende focale lever laesies. We bestudeerden de positie ten opzichte van andere beeldvormende methoden, de kenmerken van de methode en de financiële aspecten ervan.

In **hoofdstuk 2** hebben we een actuele beoordeling uitgevoerd van de huidige status van contrastversterkte echografie bij goedaardige leverlaesies. Het wordt al meer dan een decennium in verschillende landen gebruikt, maar wacht nog steeds op meer algemene acceptatie in de klinische praktijk. Alle klinisch goedgekeurde contrastmiddelen (UCA) zijn gebaseerd op microbelletjes. Er is een wijdverbreide beschikbaarheid van algemene echografie, bij een aanzienlijk deel van de onderzochte patiënten is om welke reden dan ook incidenteel een of andere focale leverlaesie ontdekt, meestal volkomen goedaardig. Desalniettemin moeten we deze laesies nauwkeurig kunnen karakteriseren. CEUS is dan een handig hulpmiddel om te helpen. In dit hoofdstuk beschrijven we de dynamiek van de methode, de fysische en technologische achtergrond, de veiligheid, de onderzoekstechniek en de beperkingen. In een meer gespecialiseerde sectie doorlopen we verschillende goedaardige focale leverlaesies, zowel cysteuze als solide. We beschrijven CEUS-kenmerken, met de nadruk op hemangioom, adenoma en focale nodulaire hyperplasie.

In **hoofdstuk 3** vergeleken we de diagnostische prestaties van CEUS met CE-MRI met behulp van gadobenaat dimeglumine voor de diagnose FNH en HCA in een prospectieve work-up. In totaal werden 182 patiënten geïncludeerd, de definitieve diagnose werd overwogen als de resultaten van CEUS en CE-MRI overtuigend waren. Biopsie van de lesie volgde in gevallen van discrepantie tussen beide beeldvormingsmethoden. De referentiestandaard werd vastgesteld binnen een multidisciplinair hepatobiliair team, als biopsie gecontra-indiceerd was, werd CE-MRI beschouwd als de referentiemethode voor de uiteindelijke diagnose. De gevoeligheid en specificiteit van CEUS was respectievelijk 83% en 72%. Overeenstemming tussen CEUS en CE-MRI was redelijk voor de diagnose van FNH en HCA. In het geval van discrepantie tussen de beeldvormende methoden, toonde CE-MRI een voordeel.

**Hoofdstuk 4** onderzocht het potentieel van point shear wave elastography (pSWE) om hepatocellulair adenoom (HCA) te onderscheiden van focale nodulaire hyperplasie. Differentiatie tussen deze twee laesies is belangrijk omdat hun therapeutische opties aanzienlijk verschillen. FNH met zijn littekenweefsel zal naar verwachting hogere stijfheids resultaten opleveren dan adenoom. Achtentachtig patiënten werden geïncludeerd door twee ervaren waarnemers geblindeerd voor de bekende klinische gegevens. We bepaalden de mediane FNH- en HCA-stijfheidswaarden per

waarnemer, voor beide onderzoekers was de mediane FNH-stijfheidswaarde significant hoger dan de HCA-stijfheidswaarde (7,01 vs. 4,98 kPa ( $P = 0,017$ ) en 7,68 vs. 6,00 kPa ( $P = 0,031$ )). ROC-analyse voor pSWE-waarden van laesie toonde AUROC voor differentiatie FNH van HCA van 0,67 (resp. 0,69 voor waarnemer 2). We konden geen acceptabel afkappunt bepalen voor differentiatie tussen HCA en FNH vanwege de grote variabiliteit in pSWE-waarden.

Bij 15 patiënten, waar CEUS versus MRI of de uitslag van de histologie niet overeenkwamen, was het bereik van de stijfheidsresultaten ook te variabel om significante diagnostische informatie toe te voegen.

De tweede vraag die we onderzochten was de vraag naar de interobserver- en intraobserver betrouwbaarheid van pSWE bij het onderzoeken van laesies en normaal leverweefsel (NLT). Opvallend was dat we een slechte tot matige intra- en interobserver betrouwbaarheid vonden, wat erop zou kunnen wijzen dat de methodologie nog onvoldoende ontwikkeld is.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de beeldvorming en klinische kenmerken van focale nodulaire hyperplasie (FNH) en hepatocellulair adenoom (HCA) in een groot cohort van patiënten. Er werden in totaal 324 contrastversterkte onderzoeken uitgevoerd en we bepaalden de aanwezigheid van specifieke beeldkenmerken (centraal litteken, centrale slagader, aankleurings patroon in de late fase) en klinische kenmerken (leeftijd van de patiënt). Verder ontwikkelden we een diagnostisch model voor HCA-voorspelling: voorspelde waarschijnlijkheid ( $P$ ) =  $1 / (1 + e^{(0.778 + (0.36 * \text{leeftijd}) + (-1.251 * \text{centraal litteken}) + (-1.198 * \text{centrale ader}) + (0.541 * \text{verbetering gemengde fase}) + (1.157 * \text{verbetering portale fase}))})$ . Met deze formule kan met CEUS een HCA correct worden voorspeld in 0,854 gevallen.

**Hoofdstuk 6** behandelt de implicatie van CEUS in protocollen die verband houden met het screenen op levermetastasen bij patiënten met een vermoedelijk adenocarcinoom van de pancreas. In tegenstelling tot veel andere maligniteiten, neemt het aantal alvleesklier kanker patiënten langzaam toe, met een overleving na vijf jaar slechts rond de 6%. Chirurgie - de enige genezende optie - is haalbaar bij slechts een minderheid van de patiënten. De aanwezigheid van levermetastasen speelt een cruciale rol bij de keuze van de therapie. CT is momenteel de referentiemethode. We hebben CT en CEUS uitgevoerd bij negentachtig patiënten, de CT-gevoeligheid bij het detecteren van levermetastase was 73,3% en specificiteit 93,2%, terwijl CEUS een gevoeligheid van 80% en specificiteit 98,6% vertoonde. Het belangrijkste verschil tussen CT en CEUS was het vermogen van CEUS om onderscheid te maken tussen een echte metastase en een accidentele onschuldige leverlaesies. Vals-positieve bevindingen werden verminderd door CEUS (PPV was lager in CT-groep 68,7% vs. 92,3% in CEUS-groep) en in een logistisch regressiemodel bleef CEUS significant ( $p < 0,001$ ), terwijl CT geen aanvullende informatie leverde.



In **hoofdstuk 7** rapporteren we een kosteneffectiviteitsanalyse van CEUS-onderzoek bij verschillende focale leverlaesies. De studiepopulatie bestond uit 170 prospectief ingeschreven patiënten met ten minste één laesie. Er is een beslissingsanalysemodel ontwikkeld om de incrementele kosten en effectiviteit van diagnostische technologieën vanuit het perspectief van de gezondheidszorg in Nederland te schatten en de diagnostische prestaties van CEUS werden vergeleken met MRI / CT. Het belangrijkste voordeel van ons onderzoek was het toevoegen van een behandelingsfase aan de evaluatie. De CEUS-impact van de gecombineerde diagnose- en behandelingsfase was hoger in vergelijking met andere onderzoeken en bereikte 452 €.

**Hoofdstuk 8** gaat door met het beoordelen van patiënten met HCA geregistreerd in onze database (N = 458), we hebben onderzocht welke patiënten risico lopen op meervoudige HCA en of de kenmerken van patiënten en laesies tussen enkelvoudige en meervoudige HCA's verschillen. Patiënten werden onderverdeeld in 3 groepen (1 HCA, meerdere 2-9 en adenomatose > 10). In deze grote serie vonden we een significant hogere BMI en frequentie van inflammatoire HCA bij patiënten met meerdere HCA vergeleken met enkelvoudige HCA. Onze studie suggereert dat niet alleen stopzetting van OC (orale anticonceptie), maar ook de vermindering van het lichaamsgewicht de omvang van een HCA kan verminderen.

In het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 9**, bespreken en beoordelen we onze diagnostische en economische werkzaamheden met betrekking tot contrastversterkte echografie. Toekomstige ontwikkelingen zijn daarbij van groot belang en bieden ook perspectief: antigeen specifieke microbellen (gerichte beeldvorming) zouden daar een van kunnen zijn. Diagnostische evaluatie kan gepersonaliseerd worden, maar ook therapeutische CEUS (gerichte therapie) wordt overwogen en al op in proefdieren onderzoek uitgevoerd.