

*Mises au point***Produits de contraste en imagerie par résonance magnétique du foie**

Marc ALEXANDRE (1, 2), Charles COFFIN (1), Filipe CASEIRO-ALVES (1, 3), Didier MATHIEU (1)

(1) Service de Radiologie et d'Imagerie Médicale, CHU Henri-Mondor, Université Paris 12, Créteil ; (2) Service de Radiologie et d'Imagerie Médicale, Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand ; (3) Serviço de Imagiologia, Hospitais da Universidade, Coimbra, Portugal.

Table des matières.

MÉCANISMES D'ACTION, PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET STRUCTURE

- Propriétés physiques
- Effets sur les temps de relaxation T1 et T2
- Structure

CLASSIFICATION

- Produits de contraste non spécifiques à diffusion interstitielle
- Agents spécifiques des cellules de Kupffer
- Agents spécifiques des hépatocytes
 - Chélates du gadolinium à excrétion biliaire
 - Chélates du manganèse à excrétion biliaire
 - Oxydes de fer à captation hépatocytaire

CONCLUSIONS

Mots-clés : Imagerie par résonance magnétique — Produits de contraste — Foie — Voies biliaires.

Ces dernières années ont vu l'apparition et le développement des produits de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM), en particulier pour la détection et la caractérisation des tumeurs. A côté des chélates de gadolinium, non spécifiques du foie, sont apparus des produits à captation hépatique prédominante, notamment par les hépatocytes et les cellules de Kupffer. La multiplicité et la relative complexité de ces produits de contraste, mis sur le marché ou en essai clinique, justifient une mise au point en 1997.

Pendant de nombreuses années, les examens IRM du foie ont été réalisés sans injection de produit de contraste, essentiellement pour trois raisons : la non disponibilité des produits avant 1989 pour l'étude du foie, le contraste spontané en IRM entre le foie et les lésions qui semblait alors suffisant, et enfin l'absence d'imagerie rapide qui ne

permettait pas une étude de la cinétique vasculaire comme l'angioscanner. Le développement de la technologie IRM avec des séquences d'imagerie rapide et des temps d'acquisition inférieurs à la seconde et la mise au point de nouveaux produits de contraste ont eu pour but un accroissement des performances de l'IRM aussi bien en matière de détection que de caractérisation des lésions.

Contents.

MECHANISMS OF ACTION, PHYSICAL PROPERTIES, AND STRUCTURE

- Physical properties
- Nuclear magnetic relaxation. T1 et T2 relaxation times
- Structure

CLASSIFICATION

- Nonspecific extracellular space contrast agents
- Kupffer cell specific agents
- Hepatocyte specific agents
 - Gadolinium-based agents with hepatobiliary excretion
 - Manganese-based agents with hepatobiliary excretion
 - Hepatocyte-targeted iron oxide agents

CONCLUSIONS

Key words: MRI — Contrast agent — Liver — Biliary tract.

permettait pas une étude de la cinétique vasculaire comme l'angioscanner. Le développement de la technologie IRM avec des séquences d'imagerie rapide et des temps d'acquisition inférieurs à la seconde et la mise au point de nouveaux produits de contraste ont eu pour but un accroissement des performances de l'IRM aussi bien en matière de détection que de caractérisation des lésions.

L'amélioration de la sensibilité de l'IRM passe par un renforcement du contraste entre la tumeur et le tissu avoisinant. L'utilisation des produits de contraste doit permettre la détection des tumeurs qui ne possèdent pas un contraste spontané suffisant par rapport au foie adjacent, comme certaines tumeurs bénignes hépatocytaires, ou renforcer le contraste spontané d'une tumeur. Leur rôle est également de mettre en évidence un plus grand nombre de tumeurs de petite taille, comme les métastases. On attend également de ces produits qu'ils aident à une meilleure caractérisation des tumeurs, comme par exemple l'étude du comportement vasculaire des hémangiomes. Enfin, une voie d'avenir est le développement de produits spécifiques susceptibles d'apporter des renseignements fonctionnels en cas de fibrose hépatique ou de cirrhose.

Tirés à part : D. MATHIEU, Service de Radiologie et d'Imagerie Médicale, CHU Henri Mondor, Université Paris 12, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, F-94010 Créteil.

Article reçu le 14 novembre 1996, accepté le 7 avril 1997.

MÉCANISMES D'ACTION, PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET STRUCTURE

Les produits de contraste utilisés en IRM ont un mode d'action différent de celui des produits employés en radiologie. Ces derniers, qu'il s'agisse d'agents iodés ou barytés, ont un mode d'action direct par atténuation du faisceau de rayons X. En IRM, le mécanisme d'action est indirect par les modifications des propriétés magnétiques des tissus où se distribuent ces produits de contraste. Le contraste en IRM dépend de trois paramètres : le nombre de protons (ou densité de protons), le temps de relaxation T1, et le temps de relaxation T2. Comme il est impossible de modifier le nombre de protons d'un tissu, la seule façon de faire varier le contraste entre deux tissus est de modifier leurs temps de relaxation T1 et T2 respectifs.

Propriétés physiques.

Les propriétés magnétiques des produits de contraste permettent de les classer en agents paramagnétiques et superparamagnétiques, les substances ferromagnétiques n'étant pas encore développées sur le plan clinique. Les produits de contraste paramagnétiques placés dans un champ magnétique acquièrent une magnétisation qui est proportionnelle à l'intensité du champ et qui est sans rémanence : la magnétisation disparaît en effet à l'interruption du champ. Le paramagnétisme est dû à la présence d'électrons non appariés. Le gadolinium, avec 7 électrons non appariés, possède les propriétés magnétiques les plus importantes : il a été ainsi le premier agent de contraste utilisé en IRM sous forme de chélates. D'autres métaux comme le manganèse ont aussi un effet paramagnétique. Les produits de contraste superparamagnétiques, placés dans un champ magnétique, ont la propriété de s'aimanter plus fortement que les agents paramagnétiques, sans rémanence. Ce sont généralement des particules de fer assemblées en structures cristallines.

Effets sur les temps de relaxation T1 et T2.

Les produits de contraste, en agissant sur les protons de l'hydrogène de l'eau des tissus étudiés, vont modifier les temps de relaxation T1 et T2 de ces tissus. En IRM, plus le temps de relaxation T1 d'un tissu est court, plus son signal est important ; plus le temps T2 est court plus son signal est faible. La graisse apparaît ainsi en hypersignal (blanc) sur les images T1 et en hyposignal (noir) sur les images T2, tandis que l'eau apparaît en hyposignal sur les images T1 (noir) et en hypersignal (blanc) sur les images T2. Si les produits de contraste modifient simultanément les deux temps de relaxation T1 et T2, leur effet peut prédominer sur le temps T1 ou sur le temps T2 du tissu étudié. Les produits à effet prédominant sur T1 entraînent une augmentation du signal des tissus où ils se distribuent : pour cette raison, on les appelle « produits de contraste positifs ». Les produits à effet T2 prédominant entraînent une diminution du signal : on les appelle « produits de contraste négatifs ». L'effet T1 ou T2 prédominant dépend non seulement du type d'agent utilisé mais aussi de sa concentration dans le (ou les)

tissu(s) étudié(s). Aux doses employées habituellement, les composés paramagnétiques ont un effet T1 prédominant alors que les substances superparamagnétiques ont un effet T2 prédominant, l'effet T1 ne s'observant qu'à de faibles concentrations.

Structure.

Les métaux utilisés en raison de leurs propriétés magnétiques ne peuvent être administrés tels quels dans l'organisme, car ils présentent une toxicité importante. C'est pourquoi ils sont couplés à des chélates, ou ligands, pour former des complexes stables. Ces chélates doivent permettre de neutraliser la toxicité des métaux tout en sauvegardant leurs propriétés magnétiques. Les chélates peuvent également conférer aux complexes une spécificité particulière, par exemple pour l'hépatocyte. La taille de ces complexes influence leur volume de distribution : les agents macromoléculaires de poids élevé ne passent pas la barrière capillaire, ont une demi-vie sanguine prolongée, et peuvent être employés comme agents de contraste vasculaire.

CLASSIFICATION

De multiples classifications existent en fonction des propriétés physiques, du mode d'administration, de la taille, ou encore de la distribution dans l'organisme des produits de contraste.

Il peut paraître séduisant de les classer en fonction de leurs propriétés magnétiques et ainsi de distinguer les agents paramagnétiques à contraste positif des agents superparamagnétiques à contraste négatif (1). En fait, ces derniers ayant également des propriétés sur T1 non négligeables et encore mal définies et, de manière générale, chaque agent pouvant avoir un effet sur T1 ou sur T2 en fonction de la dose et de la séquence utilisée, cette classification est aujourd'hui insuffisante.

La classification des produits de contraste en fonction de leur distribution dans l'organisme paraît plus appropriée (2), car elle met en évidence les principales indications des différents produits répertoriés. On distingue ainsi les produits non spécifiques à diffusion interstitielle, les produits à tropisme hépatobiliaire, spécifiques du système réticulo-endothélial ou des hépatocytes, et les produits à tropisme vasculaire ou lymphatique (tableau 1).

Produits de contraste non spécifiques à diffusion interstitielle.

Description et cinétique

Ce groupe est représenté par les chélates du gadolinium, premiers produits de contraste développés en IRM et actuellement encore les plus utilisés. Il existe 4 molécules qui diffèrent par leur ligand (3-5) : le DTPA-gadolinium (Magnevist[®], Schering, Berlin, Allemagne), le DOTA-gadolinium (Dotarem[®], Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France), le DTPA-BMA-gadolinium

Tableau 1. — Classification des principaux produits de contraste utilisés en IRM (modifié d'après référence 2).

Classification of MR contrast agents (modified from reference 2).

	Agents paramagnétiques	Agents superparamagnétiques
Secteur extra-cellulaire	Gd-DOTA (Dotarem [®]) Gd-DTPA (Magnevist [®]) Gd-DTPA-BMA (Omniscan [®]) Gd-HPDO3A (Prohance [®])	—
Cellules de Kupffer	—	SPIO (Endorem [®] , Résovist [®]) USPIO (Sinerem [®])
Hépatocytes et voies biliaires	Gd-EOB-DTPA (Eovist [®]) Gd-BOPTA Mn-DPDP	—
Secteur vasculaire	Albumine-Gd-DTPA Dextran-Gd-DTPA Polylysine-Gd-DTPA	USPIO (Sinerem [®])
Secteur lymphatique		USPIO (Sinerem [®])

Gd : gadolinium. DOTA : 1,4,7,10-tétraazacyclodécane-1,4,7,10-tétraacétique acide. DTPA : diéthylène triamine pentaacétique acide. DTPA-BMA : diéthylène triamine pentaacétique acide bis méthylamide. HPDO3A : 1,4,7,10-tétraazacyclodécane-1,4,7-triacétique acide 10-(2-hydroxypropyl). EOB : ehoxybenzyl. BOPTA : benzyloxypropiono tétraacétique acide. Mn-DPDP : manganèse dipyridoxyl-diphosphate. SPIO : superparamagnetic iron oxyde. USPIO : ultrasmall superparamagnetic iron oxyde.

(Omniscan[®], Nycomed, Oslo, Norvège), et le HP-DO3A-gadolinium (Prohance[®], Bracco, Rome, Italie). Les deux derniers composés, plus récents, sont non ioniques et ont une osmolalité inférieure.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces agents sont très proches de celles des produits de contraste iodés utilisés en radiologie : après injection intraveineuse, ils se répartissent rapidement dans l'espace extracellulaire. Leur élimination est rénale et se fait par filtration glomérulaire sans transformation métabolique. Ils ne se lient pas à l'albumine et ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique.

La dose recommandée est de 0,1 mmol de gadolinium/kg ce qui correspond à 0,2 mL/kg. La tolérance de ces produits est remarquable, meilleure que celle des produits de contraste iodés : moins de 1 % d'effets secondaires mineurs ont été rapportés. Il s'agit essentiellement de céphalées, de nausées et vomissements, ou de sensation de chaleur au site d'injection. Aucune prémédication n'est préconisée en cas de terrain allergique (6).

Applications cliniques

Aux doses habituelles, les chélates de gadolinium induisent une augmentation de signal par effet T1. L'effet T2, avec une diminution du signal, n'est observé que dans les territoires où le produit est très concentré, comme dans les cavités excrétrices rénales ou la vessie.

La séméiologie de rehaussement tissulaire est identique à celle des produits iodés. La diffusion extracellulaire précoce de ce type de produit aboutit rapidement à une phase d'équilibre entre le tissu tumoral et le parenchyme avoisinant, les études cliniques ayant montré que le contraste était maximal entre 30 s et 1 min après l'injection en cas de métastase hépatique. Il est donc nécessaire de disposer de séquences d'imagerie rapides, permettant d'acquérir la totalité du foie en moins de 3 min après injection. Dans ces conditions, les produits de contraste non spécifiques améliorent nettement les performances de l'IRM dans la détection des métastases hépatiques (7, 8).

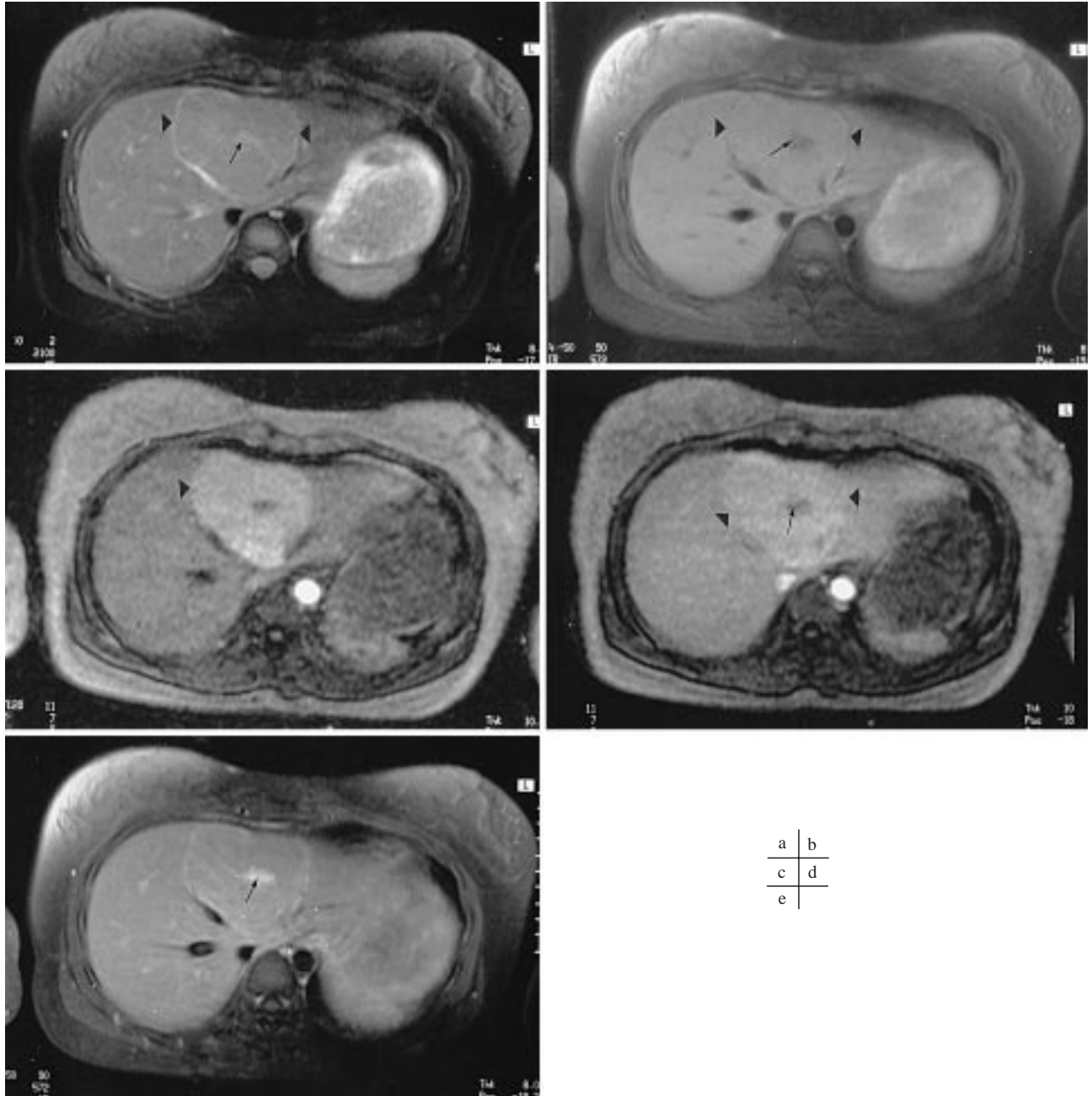
En imagerie du foie, ces agents semblent avoir un rôle important dans la caractérisation tissulaire des tumeurs. Leur rôle est de préciser le comportement hémodynamique des tumeurs en couplant l'injection intraveineuse à des séquences d'acquisition très rapides, de durée inférieure à la seconde. L'IRM en séquence pondérée T2 est actuellement la méthode la plus sensible pour le diagnostic de l'hémangiome du foie, en montrant un très haut signal. Cependant, certains problèmes diagnostiques peuvent se poser avec une métastase hypervasculaire ou un carcinome hépatocellulaire qui peuvent avoir un fort hypersignal en séquence T2. Dans ce cas, l'injection de produit de contraste peut être un élément déterminant en montrant la cinétique caractéristique de l'angiome, sous la forme d'une prise de contraste périphérique en motte, précoce avec remplissage progressif vers le centre, jusqu'à une hyperintensité tardive. Les chélates du gadolinium contribuent également à la caractérisation de l'hyperplasie nodulaire focale : sur les séquences dynamiques, il existe une prise de contraste importante de la lésion à la phase artérielle immédiatement après injection, qui s'estompe rapidement à la phase portale, ainsi qu'une prise de contraste tardive de la zone centrale (fig. 1). Ces deux critères, associés au caractère homogène de la lésion, à l'absence de capsule, et à la présence de la zone centrale hyperintense sur les séquences pondérées en T2, permettent de faire le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale avec une spécificité proche de 100 % (9). Les agents de contraste non spécifiques permettent aussi de montrer le caractère hétérogène de l'adénome hépatocellulaire ou du carcinome hépatocellulaire par les rehaussements différents des éléments qui composent la tumeur (fibrose, nécrose, tissu tumoral, etc.).

Agents spécifiques des cellules de Kupffer.

Il s'agit de particules d'oxydes de fer, superparamagnétiques, qui ont été développées en raison de leur faible toxicité, de leur action importante sur les temps de relaxation et de leur affinité pour le système réticulo-endothélial, en particulier pour les cellules de Kupffer.

Description et cinétique

Ces particules sont composées d'un noyau d'oxyde de fer, de structure cristalline, enrobé par du dextran. L'épaisseur de la couche de dextran conditionne la taille globale de la molécule, qui varie de 10 à 200 nm. En



a	b
c	d
e	

Fig. 1. — Hyperplasie nodulaire focale. IRM après injection d'un produit de contraste paramagnétique. a) Image pondérée en T2 (technique de suppression de graisse) : la lésion du foie gauche (têtes de flèche) est discrètement hyperintense et homogène avec un élément central linéaire plus hyperintense (flèche). b) Image pondérée en T1 (technique de suppression de graisse) : la lésion du foie gauche est isointense (têtes de flèche) avec un élément central linéaire plus hypointense (flèche) par rapport au parenchyme hépatique adjacent. c) Image pondérée en T1 (technique d'écho de gradient), 10 s après injection d'embolo de chélates de gadolinium : la lésion du foie gauche (tête de flèche) est considérablement rehaussée par rapport au parenchyme hépatique adjacent. d) Image pondérée en T1 (technique d'écho de gradient), 20 s après injection d'embolo de chélates de gadolinium : la lésion du foie gauche (têtes de flèche) est discrètement hyperintense par rapport au parenchyme hépatique adjacent, avec un élément central hypointense (flèche). e) Image pondérée en T1 (technique de suppression de graisse), obtenue 4 min après injection d'embolo de chélates de gadolinium : l'élément central (flèche) est hyperintense par rapport au signal de la tumeur et à celui du parenchyme hépatique adjacent.

Focal nodular hyperplasia. MRI findings after injection of paramagnetic contrast agent. a) T2-weighted image (fat-suppression technique) : homogeneous and hyperintense lesions of the quadrate segment (arrowheads); presence of a linear hyperintense central scar (arrow). b) T1-weighted image (fat-suppression technique) : homogeneous and isointense lesion of the quadrate segment (arrowheads); presence of a linear hypointense central scar (arrow). c) T1-weighted image (gradient-echo technique), 10 s after bolus injection of gadolinium chelates : massive enhancement of the lesion of the quadrate segment (arrowhead). d) T1-weighted image (gradient-echo technique), 20 s after bolus injection of gadolinium chelates : the lesion of the quadrate segment (arrowheads) is mildly hyperintense in relation to the surrounding liver parenchyma with an internal hypointense central scar (arrow). e) T1-weighted image (fat-suppression technique), 4 min after bolus injection of gadolinium chelates : homogeneous lesion of the quadrate segment with a markedly hyperintense central scar (arrow).

fonction de leur taille, on distingue les SPIO (SuperParamagnetic Iron Oxyde) et les USPIO (UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxyde), ces derniers ayant un diamètre moyen inférieur à 30 nm. Le chef de file des

SPIO est l'AMI-25, commercialisé depuis 1995 sous le nom d'Endorem® (Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France). Parmi les USPIO le produit de contraste le plus étudié est l'AMI-227 (Sinerem®, Laboratoire Guer-

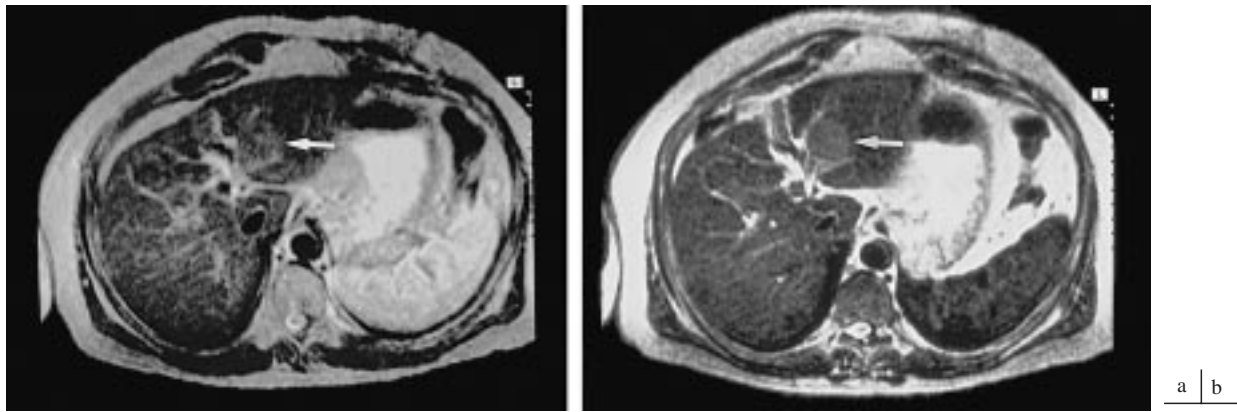


Fig. 2. — Carcinome hépatocellulaire. IRM après injection d'un produit de contraste superparamagnétique. a) Image pondérée en T2 (temps d'écho = 90 ms, temps de répétition = 2 s) : la lésion du lobe gauche (flèche) est très discrètement hyperintense par rapport au parenchyme adjacent, située entre la division des vaisseaux portes des segments II et III. b) Image pondérée en T2 (temps d'écho = 90 ms, temps de répétition = 2 s), une heure après injection d'un produit de contraste superparamagnétique (Endorem®) : la lésion est en hypersignal relatif (flèche) par rapport au foie adjacent qui est devenu hypointense après injection de particules d'oxydes de fer ; la lésion ne contient pas de cellules de Kupffer, son signal reste donc identique à celui mis en évidence avant injection.

Hepatocellular carcinoma. MRI after injection of superparamagnetic contrast agent. a) T2-weighted image (echo time = 90 ms, repetition time = 2 s) : the lesion located in the left lobe (arrow), between the bifurcation of the portal veins feeding segments II and III, is slightly hyperintense in relation to the surrounding parenchyma. b) T2-weighted image (echo time = 90 ms, repetition time = 2 s), one hour after injection of superparamagnetic iron oxide (Endorem®) : the lesion (arrow) shows a relative hypersignal compared to the low-intensity signal of the surrounding parenchyma due to the uptake of contrast medium by Kupffer cells present in the liver and absent in the tumor.

bet, Aulnay-sous-Bois, France) qui est en cours d'essais cliniques de phase III.

Après injection intraveineuse, ces particules sont captées par les cellules du système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer, cellules de la rate, des ganglions lymphatiques, et de la moelle osseuse). Ces particules ont une demi-vie plasmatique qui dépend de leurs dimensions. Les SPIO ont une demi-vie de 20 à 40 min, et sont rapidement captés par les cellules du système réticulo-endothélial, essentiellement par les cellules de Kupffer dans lesquelles ils restent présents environ une semaine ce qui permet la réalisation d'imagerie tardive après injection. Les USPIO ont une demi-vie plasmatique plus longue (environ 24 h), ce qui en fait également des agents de contraste vasculaire (10). Les particules sont ensuite dégradées dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial puis intégrées dans le pool de fer de l'organisme. Elles ont donc la particularité de ne pas être détectables dans les voies excrétrices biliaires ou rénales.

La procédure d'injection est différente de celle des chélates du gadolinium. Par exemple, l'injection de l'Endorem® s'effectue en perfusion lente sur 30 min, avant l'imagerie. Ces produits sont bien tolérés par l'organisme (11-14) : des réactions mineures transitoires ont été rapportées chez 10 à 15 % des malades (flush, rash cutané, et, chez 4 % des malades douleurs lombaires basses transitoires). La fréquence de ces effets secondaires est diminuée en respectant la règle d'administration lente du produit de contraste (15). Des réactions allergiques peuvent survenir après injection de ces agents qui contiennent du dextran. Enfin, une augmentation transitoire des concentrations sériques de fer, de transferrine, et de ferritine sont observées fréquemment, mais sont sans expression clinique (15). Un composé récent, le SH U555A (Resovist®), non encore commercialisé en France, permet une administration intraveineuse rapide (16).

Applications cliniques

L'utilisation de ces produits concerne principalement la détection des tumeurs hépatiques, notamment dans le bilan préopératoire de métastases hépatiques ou de carcinome hépatocellulaire, avant résection ou transplantation. Par leur effet T2, ces agents de contraste à base d'oxydes de fer entraînent une diminution importante du signal du parenchyme hépatique normal alors que le foie tumoral, qui en principe ne contient pas de cellules de Kupffer, conserve l'intensité observée avant l'injection (généralement, ces tumeurs ont un signal augmenté en T2). Il en résulte donc un contraste important entre la tumeur et le tissu adjacent (fig. 2).

L'utilisation de ces produits entraîne, pour la plupart des auteurs, une amélioration des performances de l'IRM pour la détection des tumeurs hépatiques (11-18). Cependant, l'importance de ce bénéfice est mal connue, et varie en fonction du type d'appareillage, du champ magnétique, et de la séquence employée. Une étude récente a comparé les performances de l'IRM à bas champ (0,5 T) avec injection d'Endorem® à celles du portoscanner, qui est l'examen de référence pour la détection des métastases hépatiques : cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les sensibilités respectives de ces deux examens (19). Si ces résultats se confirment, l'IRM pourrait ainsi supplanter le portoscanner, qui a le désavantage d'être un examen invasif du fait de la nécessité du cathétérisme artériel.

L'apport des agents superparamagnétiques contenant des oxydes de fer pour la caractérisation tumorale est mal connu. En principe, ils devraient permettre de différencier les tumeurs hépatiques malignes, qui ne contiennent pas de cellules de Kupffer, des tumeurs bénignes hépatocytaires (hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatique) qui en contiennent (fig. 3). Une étude récente comparant les performances respectives de l'IRM avec

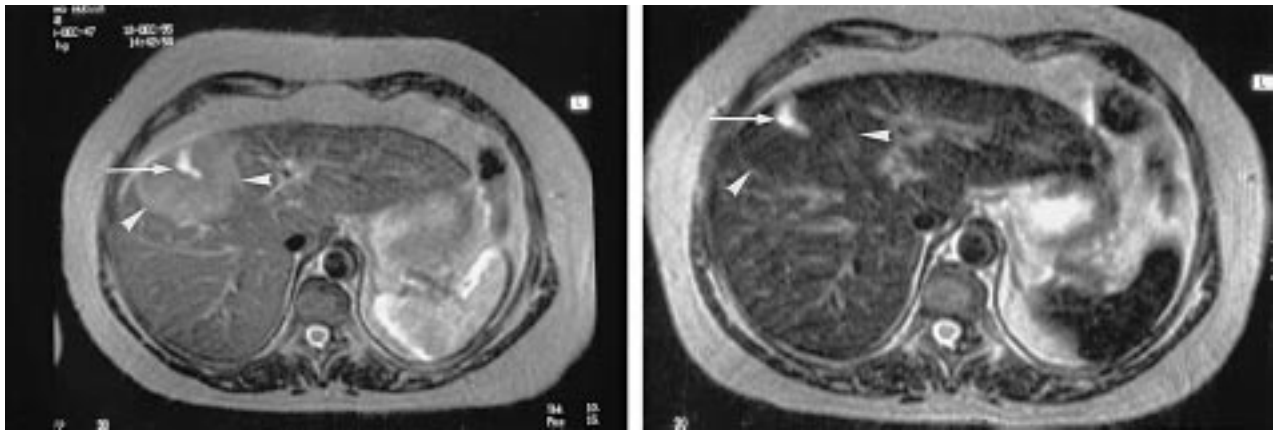


Fig. 3. — Adénome hépatocellulaire. IRM après injection d'un produit de contraste superparamagnétique. a) Image pondérée en T2 (temps d'écho = 90 ms, temps de répétition = 2 s). La lésion (têtes de flèche) est discrètement hyperintense par rapport au parenchyme adjacent, avec une zone très hyperintense (flèche) correspondant à une hémorragie. b) Image pondérée en T2 (temps d'écho = 90 ms, temps de répétition = 2 s), une heure après injection d'un produit de contraste superparamagnétique (Endorem®) : la lésion (tête de flèche) est en isosignal par rapport au foie adjacent après injection ; la lésion contient donc autant de cellules de Kupffer que le foie adjacent ; la zone interne hémorragique est toujours en hypersignal (flèche).

Hepatocellular adenoma. MRI findings after injection of superparamagnetic contrast agent. a) T2-weighted image (echo time = 90 ms, repetition time = 2 s) : the lesion (arrowheads) is hyperintense with a markedly hyperintense area corresponding to blood (arrow). b) T2-weighted image (echo time = 90 ms, repetition time = 2 s), one hour after injection of superparamagnetic iron oxide (Endorem®). Identical signal intensity of both the lesion (arrowheads) and the surrounding parenchyma due to the uptake of the contrast material by the Kupffer cells present in the liver and within the hepatocellular adenoma. Persistence of the internal hemorrhagic area (arrow).

injection de chélate de gadolinium et de l'IRM avec injection d'Endorem® montre que cette différenciation est possible avec une spécificité de 93 % pour l'Endorem® et de 81 % pour les chélates de gadolinium (20). Cependant, il a été également démontré que des cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié pouvaient capter ces agents, comme les tumeurs bénignes (20, 21).

Plus que l'effet T2, il semble que ce soit l'effet T1 des oxydes de fer qui permette de caractériser certaines tumeurs du foie. En effet, si ces produits ont été développés principalement pour leur effet T2 prédominant, ils possèdent également un effet T1. Cet effet est surtout marqué dès la fin de l'injection (phase vasculaire) ou lorsque le produit de contraste est présent à une faible concentration. Par exemple, dans l'hémangiome du foie, on observe ce phénomène après injection d'Endorem®, les lésions ayant un signal diminué sur les séquences en pondération T2 et apparaissant en hypersignal en T1 (22). Ce phénomène s'explique par une rétention prolongée du produit de contraste dans les larges cavités vasculaires de l'angiome.

Dans ce domaine, les particules de plus petite taille (USPIO) offrent des perspectives intéressantes car, en plus de leur spécificité pour les cellules de Kupffer, elles ont la propriété de posséder une demi-vie plasmatique prolongée. Des études récentes montrent qu'elles peuvent avoir un rôle important dans la caractérisation tissulaire des tumeurs hépatiques (23, 24). Sur les séquences en pondération T1, il a été rapporté un rehaussement à la périphérie des tumeurs hépatiques malignes après injection qui semble correspondre au halo hypoéchogène décrit autour des lésions malignes en échographie, vraisemblablement secondaire à des phénomènes vasculaires (24).

La captation hépatique d'oxydes de fer est diminuée en cas de cirrhose, avec une redistribution du produit vers la

rate et vers la moelle osseuse (25, 26). Cependant, la fixation du produit au niveau hépatique reste suffisamment importante pour permettre la détection d'un carcinome hépatocellulaire (18, 27).

Agents spécifiques des hépatocytes.

Comme les précédents agents de contraste, il s'agit de composés à tropisme hépatique mais qui ont une affinité pour les hépatocytes. On distingue les chélates du gadolinium à excrétion biliaire, les chélates du manganèse à excrétion biliaire, et les oxydes de fer spécifiques des récepteurs hépatocytaires.

CHÉLATES DU GADOLINIUM À EXCRÉTION BILIAIRE

Description et cinétique

Deux composés ont principalement été développés : le gadolinium-BOPTA et le gadolinium-EOB-DTPA, actuellement en cours d'essais cliniques de phase III. La présence d'un cycle benzénique sur le chélate confère à ces produits un caractère plus lipophile, entraînant une captation hépatocyttaire en plus de la diffusion extracellulaire non spécifique. Ils sont excrétés dans la bile (50 % de la dose injectée pour le gadolinium-EOB-DTPA et 20 % pour le gadolinium-BOPTA) ou éliminés par filtration glomérulaire pour la fraction restante (28, 29). La fraction éliminée par le rein est constante quelle que soit la dose injectée. Par contre, à dose élevée, il semble exister un mécanisme de saturation de la captation hépatocyttaire (30). Par ailleurs, en cas de cholestase, la captation hépatocyttaire est inhibée et l'élimination du produit se fait alors préférentiellement par filtration glomérulaire sans risque toxique (31, 32).

La captation hépatocytaire de ces produits induit un rehaussement important du parenchyme hépatique dont le signal est augmenté de plus de 150 %. Ce rehaussement est obtenu rapidement et de manière prolongée. Il atteint un maximum 20 min après l'injection et est suivi d'un plateau de 2 heures pour le gadolinium-EOB-DTPA (29). Le rehaussement de l'arbre biliaire, 10 min après l'injection, est très intense.

La tolérance de ces produits est bonne, et les effets secondaires constatés sont similaires à ceux décrits pour les chélates du gadolinium non spécifiques (29).

Applications cliniques

L'intérêt potentiel de ces produits paraît important notamment dans la détection des tumeurs hépatiques, mais les résultats cliniques sont mal connus. Lors des essais de phase II, l'administration de gadolinium-EOB-DTPA a permis d'accroître le contraste entre la tumeur et le parenchyme hépatique notamment sur les séquences en écho de gradient, pouvant faire espérer une meilleure détection des métastases (33). Très récemment, une étude a confirmé que l'injection de gadolinium-EOB-DTPA permettait de détecter un nombre significativement plus important de tumeurs du foie que l'injection des chélates de gadolinium (34). Le bénéfice en matière de caractérisation lésionnelle paraît moins évident, car les tumeurs primitives hépatocytaires bénignes et malignes captent ces produits de contraste à des degrés divers. Ces agents ont l'avantage de pouvoir être injectés en bolus pour réaliser une imagerie précoce, avec étude de la cinétique vasculaire des lésions, et une imagerie « tardive », avec étude de la captation lésionnelle.

Un autre champ d'application de ces composés pourrait concerner l'exploration des voies biliaires. Le rehaussement intense des structures biliaires entraîné par ces produits et la possibilité d'utiliser des séquences rapides en pondération T1, en apnée, devrait permettre d'obtenir une étude anatomique des voies biliaires plus précise que celle obtenue par les techniques actuelles de cholangiographie-IRM, qui utilisent le contraste spontané des liquides biliaires en pondération T2. Cependant, les limites de ces produits sont évidentes en cas de pathologie obstructive biliaire puisque la captation hépatocytaire est altérée.

CHÉLATES DU MANGANESE A EXCRÉTION BILIAIRE

Description et cinétique

Plusieurs produits sont à l'étude mais le plus développé est le mangafodipir ou Mn-DPDP (Nycomed, Oslo, Norvège) actuellement en phase III d'essais cliniques. L'ion paramagnétique est le manganèse chélaté par le dipyridoxyl-diphosphate, qui représente la forme catalytiquement active de la vitamine B6, dont seul l'hépatocyte possède un transporteur capable de la sécréter dans le plasma. L'excrétion du manganèse est essentiellement biliaire. En fait, le Mn-DPDP a une cinétique complexe, et son mécanisme de captation par l'hépatocyte n'est pas bien élucidé. Une étude de biodistribution a montré qu'il

existait une importante dissociation du complexe *in vivo*, avec une captation par l'hépatocyte du manganèse libre et une élimination du chélate par filtration glomérulaire (35). Treize pour cent du manganèse injecté est trouvé au sein du foie, 30 min après l'injection, et 47 % dans les selles au bout de 7 jours (35).

A la dose de 5 à 10 $\mu\text{mol/kg}$, les rares effets secondaires observés sont essentiellement des céphalées et des flushs faciaux transitoires (36, 37). Ces effets pourraient être en rapport avec le manganèse libre circulant, avant sa captation par l'hépatocyte. Ces effets sont conditionnés par la vitesse d'injection du produit et sont absents en cas de perfusion lente (38).

La cinétique du Mn-DPDP est particulièrement intéressante. En effet, les études animales, sur le rat normal, et les études humaines ont montré qu'après injection, il existe un rehaussement précoce et important du signal hépatique sur les séquences pondérées en T1 avec un plateau débutant 5 à 10 min après la fin de l'injection et se prolongeant pendant 60 à 90 min. On assiste ensuite à une lente décroissance du signal, avec un retour à la normale prenant plus de 20 h (36, 39). Ce rehaussement paraît être dose-dépendant : à la dose de 10 $\mu\text{mol/kg}$, l'augmentation de signal hépatique est de 75 à 100 % (37). Aux doses envisagées en clinique humaine (5 à 10 $\mu\text{mol/kg}$), aucun effet n'a été observé sur les séquences en pondération T2. Il est important, par ailleurs, de noter que, contrairement aux chélates du gadolinium à excrétion biliaire, l'obstruction biliaire chez l'animal n'empêche pas la captation du Mn-DPDP par les hépatocytes, le rehaussement du parenchyme étant alors largement prolongé dans le temps (40).

Applications cliniques

Le Mn-DPDP entraîne un contraste très important entre le tissu hépatique et les lésions non hépatocytaires qui ne captent pas le produit. Son utilisation permet de détecter 27 à 33 % de lésions hépatiques supplémentaires par rapport à l'IRM sans agent de contraste (41). Comme les chélates du gadolinium à excrétion biliaire, le Mn-DPDP devrait donc accroître les performances de l'IRM dans la détection de ces métastases, celles-ci étant particulièrement bien visualisées par une prise de contraste annulaire à la périphérie des lésions (42) qui serait due à une rétention anormale du manganèse par compression tumorale des canaux biliaires. Cet élément sémiologique pourrait ainsi permettre une certaine caractérisation tissulaire, en différenciant les tumeurs malignes des lésions hépatocellulaires bénignes.

Les autres tumeurs du foie non hépatocytaires, telles que l'hémangiome, le cholangiocarcinome, et les lymphomes, ne sont pas rehaussées après injection de Mn-DPDP (43, 44). Par contre, le carcinome hépatocellulaire, l'hyperplasie nodulaire focale, et l'adénome hépatique captent le produit de contraste (fig. 4). Dans le carcinome hépatocellulaire, la captation et le rehaussement semblent dépendre du degré de différenciation de la

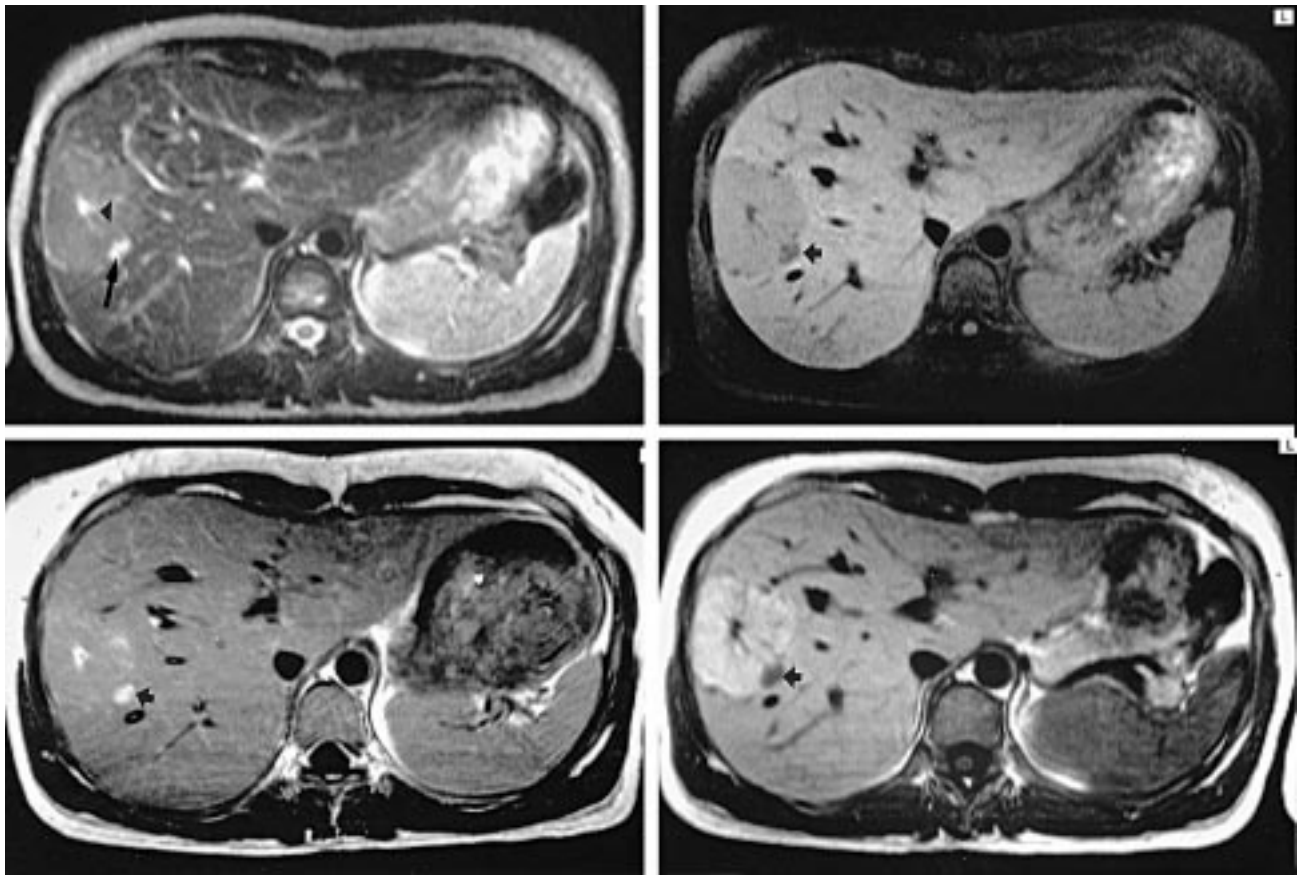


Fig. 4. — Hyperplasie nodulaire focale et hémangiome associé. IRM après injection de produit de contraste paramagnétique non spécifique (chélates de gadolinium) et hépatobiliaire (Mangafodipir ou Mn-DPDP). a) Image pondérée en T2 (temps d'écho = 90 ms, temps de répétition = 2 s). La lésion du lobe droit est hyperintense par rapport au parenchyme adjacent, avec un élément central et stellaire hyperintense (tête de flèche) ; hémangiome accolé, caractéristique par son hypersignal sur cette séquence (flèche). b) Image pondérée en T1 (technique de suppression de graisse) : la lésion est hypointense et contient un élément central stellaire plus hypointense ; hypointensité de l'hémangiome associé (flèche). c) Image pondérée en T1 obtenue 4 min après injection de chélates de gadolinium : la lésion est isointense et il existe un rehaussement de l'élément central ; rehaussement complet de l'hémangiome associé (flèche). d) Image pondérée en T1, obtenue 30 min après injection de Mn-DPDP : Rehaussement intense de la lésion, avec excellente visualisation de l'élément central en hyposignal ; absence de rehaussement de l'hémangiome associé (flèche).

Focal nodular hyperplasia and associated hemangioma. MRI findings after injection of nonspecific (gadolinium chelates) and hepatobiliary (Mangafodipir or Mn-DPDP) MRI contrast agents. a) T2-weighted image (echo time = 90 ms, repetition time = 2 s) : the lesion of the right lobe is hyperintense with a markedly hyperintense stellate area (arrowhead) ; associated hyperintense hemangioma, close to the focal nodular hyperplasia (arrow). b) T1-weighted image (fat-suppression technique) : homogeneous and hypointense FNH with a hypointense central scar. Associated hypointense hemangioma (arrow). c) Gadolinium chelates-enhanced T1-weighted image, obtained 4 min after injection. FNH demonstrates typical features with isointensity of the lesion and high enhancement of the central stellate scar. Complete enhancement of the associated hemangioma (arrow). d) MnDPDP-enhanced T1-weighted image, obtained 30 min after injection : focal nodular hyperplasia is hyperintense due to uptake of the contrast agent by the hepatocytes of the lesion, with a good delineation of the hypointense central scar ; no enhancement of the associated hemangioma (arrow).

tumeur, les tumeurs bien différenciées se rehaussent très intensément (45). Le Mn-DPDP a été peu étudié dans le domaine de la fibrose hépatique. Chez l'homme, le rehaussement est hétérogène et est moins important en cas de cirrhose, le contraste semblant toutefois suffisant pour permettre la détection du carcinome hépatocellulaire (46). Le rehaussement après injection de Mn-DPDP en fonction du stade de fibrose n'a pas été évalué.

OXYDES DE FER A CAPTATION HÉPATOCTYTAIRE

Ces particules sont captées par l'hépatocyte par l'intermédiaire des récepteurs membranaires aux asialoglycoprotéines. La demi-vie plasmatique de ces particules

est courte, de l'ordre de 8 min chez le rat (47). A dose identique, ces produits entraînent une diminution du signal hépatique plus importante que celle observée avec les oxydes de fer conventionnels comme les SPIO. Malgré une demi-vie plus courte, une augmentation de signal sur les séquences en pondération T1 pendant la phase de distribution vasculaire a également été rapportée (48). Les essais pré-cliniques ont suggéré la possibilité de différencier les tumeurs bénignes et les nodules de régénération, qui possèdent des récepteurs, des tumeurs malignes, qui en principe n'en possèdent pas (49, 50). L'utilisation des oxydes de fer à captation hépatocyttaire dans le cadre des hépatopathies diffuses a montré chez l'animal une diminution de leur captation par le foie en cas d'hépatite aiguë ou chronique et de cirrhose (51).

CONCLUSIONS

Le développement de nouveaux produits de contraste devrait améliorer les performances de l'IRM hépatique. Parmi ces différents produits, les agents « spécifiques » du foie paraissent les plus prometteurs. Ils devraient améliorer la détection tumorale, surtout en ce qui concerne les métastases hépatiques, le but étant à terme de remplacer le portoscanner, actuellement technique de référence, par un examen moins invasif.

En matière de caractérisation lésionnelle, les résultats actuels ne sont pas au niveau des progrès escomptés. Dans ce domaine, des travaux supplémentaires sont nécessaires afin de préciser la séméiologie des lésions observées à l'aide de ces produits et ainsi d'essayer de dégager leurs indications respectives.

RÉFÉRENCES

1. Brash RC. New directions in the development of MR imaging contrast media. *Radiology* 1992;183:1-11.
2. Clément O, De Kerviler E, Cuenod C, Siauve N, Fria G. Agents de contraste en IRM. *Feuillets Radiol* 1995;35:366-88.
3. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristic of gadolinium-DTPA complex: a potential MRI contrast agent. *AJR* 1984;142:619-24.
4. Bousquet JC, Saini S, Stark DD, Hahn PF, Nigam M, Wittenberg J, et al. Gd-DOTA: characterization of a new paramagnetic complex. *Radiology* 1988;166:693-8.
5. Runge VM, Gelblum DY, Pacetti ML, Carolan F, Heard G. Gd-HP-DO3A in clinical MR imaging of the brain. *Radiology* 1990;177:393-400.
6. Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, Holoyoak WL, Hugo FP, Blumenfeld DM. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in US clinical trials. *Radiology* 1990;174:17-23.
7. Hamm B, Wolf KJ, Felix R. Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. *Radiology* 1987;164:313-7.
8. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M, Wolf KJ. Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;186:133-8.
9. Mathieu D, Rahmouni A, Anglade MC, Falise B, Beges C, Gheung P, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: assessment with contrast-enhanced TurboFLASH MR imaging. *Radiology* 1991;180:25-30.
10. Mayo-Smith WW, Saini S, Slater G, Kaufman JA, Sharma P, Hahn PF. MR contrast material for vascular enhancement: value of superparamagnetic iron oxide. *AJR* 1996;166:73-7.
11. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Hahn PF, Saini S, Todd LE, et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 1988;168:297-301.
12. Weissleder R. Liver MR imaging with iron oxides: toward consensus and clinical practice. *Radiology* 1994;193:593-5.
13. Denys A, Arrivé L, Servois V, Dubray B, Najmark D, Sibert A, et al. Hepatic tumors: detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. *Radiology* 1994;193:665-9.
14. Duda SH, Laniado M, Kopp AF. Superparamagnetic iron oxide: detection of focal liver lesions at high-field strength MR imaging. *JMRI* 1994;4:309-14.
15. Belin MF, Zaim S, Auberton E, Sarfati G, Duron JJ, Khayat D, et al. Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* 1994;193:657-63.
16. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Balzer T, Tombach B, Berns T, et al. Clinical results with Resovist: a phase II clinical trial. *Radiology* 1995;195:489-96.
17. Winter TC, Freeny PC, Nghiem HV, Mack LA, Pattern RM, Thomas Jr CR, et al. MR imaging with IV superparamagnetic iron oxide: efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *AJR* 1993;161:1191-8.
18. Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, Baba Y, Hatanaka Y, Murakami R, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers:

- detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;195:106-12.
19. Sénéterre E, Taourel P, Bouvier Y, Pradel J, Van Beers B, Mathieu D, et al. Detection of hepatic metastases. Ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during portography. *Radiology* 1996;200:785-92.
20. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, Mack MG, Muller PK, Pegios W, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996;198:881-7.
21. Grandin C, Van Beers BE, Robert A, Gigot JF, Geubel A, Pringot J. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:412-8.
22. Grangier C, Tourniaire J, Mentha G. Enhancement of liver hemangiomas on T1-weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:888-96.
23. Saini S, Edelman RR, Sharma P, Li W, Mayo-Smith W, Slater G J, et al. Blood-pool MR contrast material for detection and characterization of focal hepatic lesions: initial clinical experience with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (AMI-227). *AJR* 1995;164:1147-52.
24. Mergo PJ, Helmlinger T, Nicolas AI, Ros PR. Ring enhancement in ultrasmall superparamagnetic iron oxide MR imaging. A potential new sign for characterization of liver lesions. *AJR* 1996;166:379-84.
25. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, Guerra J, Garza J, Fretz JF, et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* 1990;174:797-801.
26. Clement O, Schouman-Claeys E, Fria G. Ferrite particles (AMI 25): influence of cirrhosis and chemotherapy on magnetic resonance imaging of metastasis. *Invest Radiol* 1990;25:S61-2.
27. Clement O, Fria G, Chambon C, Schouman-Claeys E, Mosnier JF, Poupon MF, et al. Liver tumors in cirrhosis: experimental study with SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 1991;180:31-6.
28. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992;183:59-64.
29. Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995;195:785-92.
30. Vogl TJ, Pegios W, McMahon C, Balzer J, Waitzinger J, Pirovano G, et al. Gadobenate dimeglumine: a new contrast agent for MR imaging. Preliminary evaluation in healthy volunteers. *AJR* 1992;158:887-92.
31. Clément O, Mühler A, Vexler V, Berthezène Y, Brasch RC. Gd-ethoxyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992;27:612-9.
32. Ni Y, Marchal G, Lukito G, Yu J, Mühler A, Baert AL. MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and total bile duct obstruction in rats: correlation with serologic, microcholangiographic, and histologic findings. *Radiology* 1994;190:753-8.
33. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996;199:177-83.
34. Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200:59-67.
35. Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage S M, Quay S C, Worah D, et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 1991;178:73-8.
36. Bernardino ME, Young SW, Lee JKT, Weinreb JC. Hepatic MR imaging with Mn-DPDP: safety, image quality, and sensitivity. *Radiology* 1992;183:53-8.
37. Lim KO, Stark DD, Leese PT, Pfefferbaum A, Rocklage SM, Quay SC. Hepatobiliary MR imaging: first human experience with Mn-DPDP. *Radiology* 1991;178:79-82.
38. Hamm B, Vogl TJ, Branding G, Schnell B, Taupitz M, Wolf KJ, et al. Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP. Initial clinical results in 40 patients. *Radiology* 1992;182:167-74.
39. Nelson RC, Chezmar J, Newberry LB, Malko JA, Gedgaudas-McClees KR, Bernardino ME. Manganese dipyridoxyl diphosphate. Effect of dose, time, and pulse sequence on hepatic enhancement in rats. *Invest Radiol* 1991;6:569-73.
40. Marchal G, Ni Y, Zhang X, Yu J, Lodemann KP, Baert AL. Mn-DPDP enhanced MRI in experimental bile duct obstruction. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:290-6.

41. Mathieu D, Drouillard J, Bruneton JN, Bruel JM, Vilgrain V. Etude européenne de phase III sur l'efficacité et la tolérance du Mn-DPDP en IRM hépatique. *J Radiol* 1996;77:839.
 42. Ni Y, Marchal G, Yu J, Rummeny E, Zhang X, Lodemann KP, et al. Experimental liver cancers: Mn-DPDP-enhanced rims in MR-microangiographic-histologic correlation study. *Radiology* 1993;188:45-51.
 43. Liou J, Lee JKT, Borrello JA, Brown JJ. Differentiation of hepatomas from nonhepatomatous masses: use of MnDPDP-enhanced MR images. *Magn Reson Imaging* 1994;12:71-9.
 44. Rofsky NM, Weinreb JC, Bernardino ME, Young SW, Lee JKT, Noz ME. Hepatocellular tumors: characterization with Mn-DPDP-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;188:53-9.
 45. Ni Y, Marchal G, Zhang X, Van Hecke P, Michiels J, Yu J, et al. The uptake of manganese dipyridoxal-diphosphate by chemically induced hepatocellular carcinoma in rats. A correlation between contrast-media-enhanced magnetic resonance imaging, tumor differentiation, and vascularization. *Invest Radiol* 1993;28:520-8.
 46. Murakami T, Baron RL, Federle MP, Peterson MS, Oliver III JH, Davis PL, et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996;198:567-72.
 47. Weissleder R, Reimer P, Lee AS, Wittenberg J, Brady TJ. MR receptor imaging: ultrasmall iron oxide particles targeted to asialoglycoprotein receptors. *AJR* 1990;155:1161-7.
 48. Small WC, Nelson RC, Sherbourne GN, Bernardino ME. Enhancement effects of a hepatocyte receptor-specific MR contrast agent in an animal model. *JMRI* 1994;4:325-30.
 49. Reimer P, Weissleder R, Brady TJ, Yeager AE, Baldwin BH, Tennant BH, et al. Experimental hepatocellular carcinoma: MR receptor imaging. *Radiology* 1991;180:641-5.
 50. Reimer P, Weissleder R, Wittenberg J, Brady TJ. Receptor-directed contrast agents for MR imaging: preclinical evaluation with affinity assays. *Radiology* 1992;182:565-9.
 51. Reimer P, Weissleder R, Lee AS, Buettner S, Wittenberg J, Brady TJ. Asialoglycoprotein receptor function in benign liver disease: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1991;178:769-74.
-