

Realce por contraste de lesões hepáticas em pacientes com cirrose: estudo cruzado comparativo de dois agentes de contraste para RM realizado em uma única instituição. Resultados preliminares*

Contrast enhancement of liver lesions in cirrhotic patients: a single institution crossover comparative study of two MR contrast agents. Preliminary results

Lauren M. B. Burke¹, Busakorn Vachiranubhap², Penampai Tannaphai², Richard C. Semelka³

Resumo **Objetivo:** Comparar, prospectivamente, gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA) e gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA), ambos em dose plena, na detecção de lesões hepáticas focais, por meio de RM em pacientes com doença hepática crônica. **Materiais e Métodos:** Oito pacientes com cirrose hepática e forte suspeita de um pequeno carcinoma hepatocelular, baseada em RM anterior, foram submetidos a exames de RM contrastada, um com dose plena de Gd-DTPA e outro com dose plena de Gd-BOPTA. Os exames foram realizados com um intervalo de 72 a 108 horas. Dois radiologistas independentes realizaram avaliação às cegas das imagens, considerando número, caracterização e realce das lesões, além de preferências subjetivas. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois exames quanto à detecção e caracterização das lesões. Observou-se um incremento de 18% no realce da lesão dominante pelo Gd-BOPTA, em comparação com o Gd-DTPA. Na maioria dos casos, ambos os observadores cegos subjetivamente preferiram as imagens utilizando Gd-BOPTA àquelas com Gd-DTPA, com base no maior realce e melhor definição das margens das lesões. **Conclusão:** Em doses plenas equivalentes, Gd-BOPTA e Gd-DTPA são similares na detecção e caracterização de lesões hepáticas focais em pacientes com doença hepática crônica. Entretanto, o Gd-BOPTA foi superior em relação ao realce da lesão, assim como na preferência subjetiva dos observadores. **Unitermos:** MultiHance (Gd-BOPTA); Magnevist (Gd-DTPA); Lesões hepáticas.

Abstract **Objective:** To prospectively compare full dose gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) with full dose gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) in the detection of focal hepatic lesions in patients with chronic liver disease on MRI. **Materials and Methods:** Eight patients with hepatic cirrhosis and a strong suspicion for small hepatocellular carcinoma based on prior MRI underwent contrast-enhanced MR examinations, one with full dose Gd-DTPA and one with full dose Gd-BOPTA. The exams were performed from 72–108 hours apart. Two blinded and independent radiologists evaluated images for lesion number, characterization, enhancement, and subjective preference. **Results:** There was no statistically significant difference between the two studies for lesion detection or characterization. There was 18% increased lesion enhancement for Gd-BOPTA, compared to Gd-DTPA, of the dominant lesion. Both blinded readers subjectively preferred the images using Gd-BOPTA over Gd-DTPA in the majority of cases, based on greater lesion enhancement and better edge definition. **Conclusion:** At equivalent full doses, Gd-BOPTA compared similarly with Gd-DTPA in the detection and characterization of focal hepatic lesions in patients with chronic liver disease. However, Gd-BOPTA was superior for increased lesion enhancement and subjective preference of the reader. **Keywords:** MultiHance (Gd-BOPTA); Magnevist (Gd-DTPA); Hepatic lesions.

Burke LMB, Vachiranubhap B, Tannaphai P, Semelka RC. Realce por contraste de lesões hepáticas em pacientes com cirrose: estudo cruzado comparativo de dois agentes de contraste para RM realizado em uma única instituição. Resultados preliminares. Radiol Bras. 2011 Mai/Jun;44(3):147–150.

* Trabalho realizado no Department of Radiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EUA.

1. Médico Residente, Department of Radiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EUA.

2. Médico, Bolsista Internacional, Department of Radiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EUA.

3. Médico, Professor de Radiologia, Department of Radiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EUA.

Endereço para correspondência: Richard C. Semelka, MD, UNC Department of Radiology, 101 Manning Drive CB# 7510 - 2001 Old Clinic Bldg Chapel Hill, NC 27599-7510 USA. E-mail: richsem@med.unc.edu

INTRODUÇÃO

Ressonância magnética (RM) com contraste é um exame radiológico preciso na avaliação de lesões hepáticas focais⁽¹⁾. A segurança e o desempenho diagnóstico são

duas medidas críticas para a avaliação dos agentes de contraste para RM.

O gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA, MultiHance; Bracco Diagnostics, Milão, Itália) é um agente de contraste à base de gadolínio (GBCA), diferente dos agentes de contraste para RM convencionais, como o gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA, Magnevist; Bayer Schering

Recebido para publicação em 2/1/2011. Aceito, após revisão, em 18/4/2011.

Pharma AG, Berlin, Alemanha), por sua capacidade de ser captado pelos hepatócitos após distribuição extracelular. Os GBCAs convencionais são totalmente eliminados por excreção renal, enquanto a captação do Gd-BOPTA por hepatócitos permite que uma pequena quantidade (3–5%) seja concomitantemente excretada por via biliar⁽²⁻⁵⁾. Assim, o Gd-BOPTA apresenta um comportamento similar ao de outros agentes de contraste para RM em imagens dinâmicas adquiridas dentro de 20 minutos após sua administração, e também serve como um meio de contraste específico para estudo do fígado em imagens tardias, uma a quatro horas após a injeção de contraste. Além disso, o Gd-BOPTA apresenta relaxamento T1 sanguíneo duas vezes maior quando comparado aos agentes de contraste convencionais, como o Gd-DTPA, que se julga ser devido à fraca ligação com proteínas⁽³⁾.

Estudos cruzados anteriores, em que um mesmo paciente recebeu dois diferentes agentes de contraste em ocasiões distintas, compararam Gd-BOPTA e Gd-DTPA em dose plena (0,1 mmol/kg)⁽⁵⁻⁸⁾. Tais estudos demonstraram melhor detecção de lesões, com Gd-BOPTA, no cérebro e nos principais sistemas arteriais, refletindo em grande parte o tempo mais longo de R1 (relaxamento T1). No fígado, o Gd-BOPTA mostrou ser um eficiente meio de contraste na aquisição de imagens de lesões focais, com melhor detecção de lesões neoplásicas hepáticas^(1,3,9-11). Schneider et al. relataram níveis comparáveis de detecção de lesões hepáticas com meia dose (0,05 mmol/kg) de Gd-BOPTA e dose plena (0,1 mmol/kg) de Gd-DTPA em um estudo cruzado⁽¹²⁾. Levanta-se a hipótese de que lesões adicionais sejam visualizadas com uma dose plena de Gd-BOPTA.

Até onde sabemos, nenhum estudo foi desenvolvido para comparar, de forma cruzada, esses agentes de contraste em dose plena. Assim, os autores desenvolveram o presente estudo cruzado comparando Gd-BOPTA e Gd-DTPA em dose plena, em pacientes com doença hepática crônica e pequenas lesões hepáticas focais quanto à detecção de lesões, realce quantitativo das lesões e com avaliação subjetiva desses agentes de contraste.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi patrocinado pela Bracco Diagnostics e foi aprovado pelo Comitê de Revisão da Instituição. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem admitidos no estudo. O presente estudo foi desenvolvido em conformidade com a lei de probabilidades de responsabilidade em seguro saúde.

Pacientes

Oito pacientes (seis homens e duas mulheres) com idades entre 48 e 62 anos (média de 55 anos), com cirrose hepática conhecida e suspeita de carcinoma hepatocelular com base em RM contrastada com meia dose de Gd-BOPTA, foram incluídos no presente estudo prospectivo cruzado intraindividual, no período entre janeiro de 2008 e agosto de 2009. Três pacientes apresentavam histórico de hepatite C, três, histórico de hepatite C e cirrose alcoólica, e dois, histórico de cirrose alcoólica.

Para fins de comparação, dois pacientes (um homem e uma mulher; média de idade de 39 anos), atuando como controles, receberam meia dose de Gd-BOPTA. Um deles tinha histórico de hepatite C, enquanto o outro apresentava histórico de síndrome do desaparecimento de dutos biliares.

Entre as lesões hepáticas, observaram-se nódulos regenerativos, nódulos displásicos e pequenos carcinomas hepatocelulares conhecidos. Seis pacientes tinham carcinoma hepatocelular conhecido, um tinha nódulos regenerativos conhecidos, e cinco tinham nódulos displásicos conhecidos. Dos pacientes-controle, um tinha nódulos regenerativos e o outro tinha nódulos displásicos. Os diagnósticos de nódulo regenerativo, nódulo displásico e carcinoma hepatocelular foram baseados unicamente em achados de imagem. Os níveis de creatinina foram obtidos antes da inclusão dos pacientes no estudo e eles deveriam ser excluídos de sua função renal estivesse prejudicada (taxa de filtração glomerular abaixo de 60 ml/min/1,73m²) devido ao risco de fibrose sistêmica nefrogênica com a administração de GBCA. Impossibilidade de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, presença de corpo es-

tranho metálico ou marca-passo, gravidez ou lactação foram os critérios de exclusão.

Os pacientes elegíveis foram escalados para dois exames de RM idênticos utilizando a mesma força de campo em um intervalo de 72 a 108 horas, e com ordem aleatória de administração de Gd-BOPTA ou Gd-DTPA.

Ressonância magnética

Todos os exames de RM foram realizados em equipamento RM de 1,5 T (Vision, Symphony, ou Avanto; Siemens Medical System, Malvern, PA, EUA) ou 3,0 T (Trio; Siemens Medical Systems, Malvern, PA, EUA) usando uma bobina de torso com a técnica *phased-array*. Todos os pacientes receberam doses plenas (0,1 mmol por quilograma de peso corporal) de Gd-BOPTA (MultiHance) ou Gd-DTPA (Magnevist). O meio de contraste foi administrado por meio de uma bomba de injeção (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) em bolo de 0,1 mmol/kg de quelato de gadolínio a 2 ml/s. Imagens dinâmicas pós-contraste foram adquiridas com um retardo empiricamente estabelecido de 18 segundos.

Em todos os pacientes, adotou-se o protocolo padrão para abdome superior, incluindo sequências pré e pós-gadolínio. Os parâmetros utilizados no sistema de 1,5 T foram: 2D gradiente eco (GE) pré e pós-contraste, no plano axial em fase e fora de fase, TR = 140–200 ms, TE = 4,4 ms / TE = 2,4 ms, ângulo de inclinação = 80°, espessura de corte = 8 mm, matriz = 128 × 256, tempo de aquisição = 20 s; 3D GE pré e pós-contraste, plano axial, com saturação de gordura, TR = 4,3 ms, TE = 1,7 ms, ângulo de inclinação = 10°, espessura de corte = 3,5 mm, matriz = 144 × 320, tempo de aquisição = 19 s. Nos pacientes examinados no sistema de 3,0 T, os parâmetros foram: 3D GE pré e pós-contraste, plano axial, com saturação de gordura, TR = 3,07 ms, TE = 1,32 ms, ângulo de inclinação = 13°, espessura de corte = 3 mm, matriz = 256 × 256 e tempo de aquisição = 19 s.

Análise das imagens

Dois radiologistas experientes e independentes analisaram todas as imagens, às cegas, quanto ao tipo de meio de contraste utilizado, ao histórico clínico dos pacientes e aos dados radiográficos anteriores. O

tamanho e localização das lesões, assim como o provável diagnóstico patológico, foram determinados com base em imagens ponderadas em T1 e T2 e imagens de RM precoces e tardias adquiridas após injeção de gadolínio. Sequências idênticas ponderadas em T1 de ambos os exames foram comparadas; no sistema de 3,0 T foram todas 3D gradiente eco (2), e no sistema de 1,5 T, sequências 2D (6) ou 3D (2). Cada observador documentou sua preferência subjetiva quanto à delimitação da lesão e definição das margens. A taxa quantitativa de realce foi determinada nas imagens obtidas na fase arterial hepática usando a seguinte fórmula: Intensidade de sinal pós-contraste – intensidade de sinal pré-contraste/intensidade de sinal pré-contraste. Nos pacientes com mais de uma lesão, considerou-se a intensidade de sinal da lesão dominante para determinação do grau de realce.

Análise estatística

Diferenças nos achados de informações diagnósticas para cada um dos observadores foram comparadas por meio do teste de Wilcoxon. A avaliação dos dados quantitativos foi feita com testes *t* pareados para se determinar a diferença na detecção de lesões assim como o realce global de lesões. Todos os testes estatísticos foram conduzidos com um nível de significância de $p < 0,05$ utilizando o pacote de *software* estatístico InStat (Instat 3).

RESULTADOS

Concordância entre observadores

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois observadores, nem em relação ao número de lesões hepáticas detectadas, nem na caracterização de lesões em imagens utilizando Gd-BOPTA e Gd-DTPA ($p = 0,56$).

Deteção de lesões

Cada um dos observadores documentou a localização, caracterização, o tamanho e o número de lesões. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre as interpretações dos dois observadores quanto à detecção de lesões hepáticas focais com dose plena de Gd-BOPTA e dose plena de Gd-DTPA ($p > 0,05$). De

forma semelhante, não houve diferenças estatisticamente significativas quando se compararam as interpretações quanto à caracterização e tamanho das lesões entre os estudos de RM realizados com Gd-BOPTA e Gd-DTPA ($p > 0,05$). Na comparação quanto ao tamanho das lesões, não houve diferença estatisticamente significativa entre os exames realizados com dose plena de Gd-BOPTA e Gd-DTPA ($p > 0,05$).

Preferência subjetiva

Os achados dos dois observadores quanto à delimitação, caracterização e definição das margens das lesões sugeriram uma preferência pelo Gd-BOPTA sobre o Gd-DTPA. O observador 1 preferiu os exames de RM contrastada com Gd-BOPTA em todos os oito casos (100%). O observador 2 preferiu o exame de RM contrastada com Gd-BOPTA em cinco dos oito casos (62%). Nos casos restantes, o exame com Gd-DTPA foi preferido.

Realce das lesões

Na comparação do realce da lesão hepática dominante, o Gd-BOPTA revelou-se melhor do que o Gd-DTPA em todos os oito casos. O Gd-BOPTA demonstrou um aumento médio de 18,1% (faixa de 1–47%) na intensidade do sinal quando comparado ao Gd-DTPA.

Dados dos pacientes-controle com dose única de Gd-DTPA e meia dose de Gd-BOPTA

Em dois pacientes-controle com dose plena de Gd-DTPA e meia dose de Gd-BOPTA, não houve diferenças entre observadores ou na detecção de lesões. Os pacientes que receberam dose plena de Gd-DTPA mostraram um realce 11% maior do que com meia dose de Gd-BOPTA. Ambos os observadores preferiram a dose plena de Gd-DTPA ao Gd-BOPTA.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que a dose plena de Gd-BOPTA parece ser, no mínimo, equivalente à dose plena de Gd-DTPA na detecção e caracterização de lesões hepáticas em pacientes com cirrose hepática subjacente. Todas as lesões hepáticas detectadas com Gd-DTPA também foram

detectadas com Gd-BOPTA, o que reflete dados da literatura recente⁽¹⁰⁻¹²⁾. Tais estudos também demonstraram um contraste melhor entre o fígado e a lesão nas imagens tardias com Gd-BOPTA. Embora o Gd-BOPTA tenha alcançado a mesma taxa de detecção de lesões hepáticas focais nas imagens de fase dinâmica, estudos anteriores sugerem que a adição de imagens da fase tardia acrescentou dados adicionais necessários para o diagnóstico clínico nos casos em que as imagens dinâmicas eram inconclusivas^(13,14). Este último ponto, entretanto, não fez parte do objetivo do presente estudo.

Nossos dados não confirmam o conceito de que Gd-BOPTA é mais sensível, que originalmente era a nossa hipótese, já que nenhuma lesão adicional foi detectada com Gd-BOPTA. Entretanto, documentamos maior realce de lesões. Observamos que houve um realce 18% maior com dose plena de Gd-BOPTA em comparação com dose plena de Gd-DTPA. Esse aumento de 18% é similar à magnitude do aumento anteriormente observado com o dobro da dose padrão de agentes GBCA na avaliação de tumores de cérebro^(12,15). Entretanto, o uso de dose dupla de GBCA deve ser evitado devido ao risco de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN)⁽¹⁶⁾. Devido ao aumento do realce da lesão, os autores postulam que, com um número maior de pacientes, mais lesões podem ser detectadas com dose plena de Gd-BOPTA quando comparado com Gd-DTPA. Entretanto, isto exigiria estudos adicionais.

Além do aumento no realce da lesão, os autores observaram uma preferência subjetiva de ambos os observadores pelos exames utilizando dose plena de Gd-BOPTA. Tal preferência foi baseada na melhor delimitação e definição das margens das lesões pelo Gd-BOPTA quando comparado com o Gd-DTPA. Essa preferência subjetiva está alinhada com estudos anteriores que também mostraram uma preferência similar pelo Gd-BOPTA em exames de RM do cérebro^(6,17). Levantamos a hipótese de que a razão, tanto para o aumento no realce das lesões como para a preferência dos observadores pelo Gd-BOPTA, prende-se ao aumento de duas vezes no relaxamento T1. Tal aumento no relaxamento T1 foi atribuído às suas propriedades lipofílicas assim como

à fraca interação do Gd-BOPTA com albumina sérica⁽³⁾.

Considerando a literatura recente sobre o uso eficiente de controles, dois casos controle foram incluídos no presente estudo⁽¹⁸⁾. Esses dois casos controle não demonstraram nenhuma diferença na detecção de lesões, entretanto, os pacientes que receberam dose plena de Gd-DTPA mostraram realce 11% maior do que com meia dose de Gd-BOPTA. A despeito desses achados de diminuição de realce, estudos anteriores também mostraram taxas de detecção de lesões similares, possivelmente justificando o uso de meia dose de Gd-BOPTA na prática clínica⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Outro fator que tem um papel na taxa de detecção de lesões é a força do campo magnético. Estudos anteriores mostraram vantagens da aquisição de imagens com 3,0 T sobre 1,5 T, sendo as mais importantes maior resolução espacial e maior realce por contraste⁽¹⁹⁾. Isto se traduz em melhor visualização de pequenas lesões realçadas. Não existe certeza quanto ao efeito que a diferença na força de campo teria sobre a detecção de lesões com esses dois agentes de contraste em dose plena ou meia dose. Os autores levantam a hipótese de que a diferença entre os dois agentes seria acentuada, entretanto, para confirmá-la, seriam necessários mais estudos.

A principal limitação do presente estudo é a pequena população de pacientes estudados. Nossa intenção original era envolver 25 pacientes no estudo, entretanto, entre a sua concepção e sua implementação, descobriu-se que o desenvolvimento de FSN estava associado ao uso de GBCA. A gravidade dos achados clínicos de FSN e a associação com doses cumulativas de GBCA levaram os autores a ponderar que os riscos suplantavam os potenciais benefícios. Assim, por razões éticas, os autores restringiram bastante a inclusão de pacientes no estudo, e ainda encerraram o mesmo precocemente ao observarem que não houve diferenças substanciais entre os pacientes iniciais. Não obstante, dado o aumento no realce de lesões com o Gd-BOPTA, os autores se perguntam se a população de pa-

cientes fosse expandida haveria uma vantagem estatística para o Gd-BOPTA na detecção de lesões hepáticas quando comparado aos meios de contraste convencionais, tais como o Gd-DTPA. De modo similar, os autores observaram vantagens qualitativas e quantitativas da dose plena de Gd-DTPA sobre meia dose de Gd-BOPTA.

A segurança do Gd-BOPTA não foi relatada no presente estudo, entretanto, estudos anteriores demonstraram que o Gd-BOPTA é um meio de contraste seguro para exames de RM para aquisição de imagens dinâmicas e tardias do fígado⁽⁴⁾. Além disso, estudos multicêntricos avaliaram reações adversas ao Gd-BOPTA e não relataram diferenças estatisticamente significantes entre as taxas de reações adversas ao Gd-BOPTA versus Gd-DTPA⁽¹⁸⁾. O mais importante é que, até o momento, não se conhecem relatos de FSN com o uso isolado de Gd-BOPTA (isto é, nenhum caso inconfundível).

O Gd-BOPTA proporciona uma taxa no mínimo equivalente de detecção de lesões hepáticas focais nas fases dinâmicas imediatas. Entretanto, há um aumento no realce de lesões hepáticas.

REFERÊNCIAS

1. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, et al. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1994;190:417-23.
2. Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine for magnetic resonance imaging of liver tumors. *Invest Radiol*. 2001;36:632-41.
3. Balci NC, Semelka RC. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:887-98.
4. Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, et al. Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in nonpatient and patient volunteers. *Acad Radiol*. 1999;6:282-91.
5. Rumboldt Z, Rowley HA, Steinberg F, et al. Multicenter, double-blind, randomized, intra-individual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine in MRI of brain tumors at 3 tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29:760-7.
6. Maravilla KR, Maldjian JA, Schmalfluss IM, et al. Contrast enhancement of central nervous system lesions: multicenter intraindividual

crossover comparative study of two MR contrast agents. *Radiology*. 2006;240:389-400.

7. Prokop M, Schneider G, Vanzulli A, et al. Contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: blinded multicenter crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine. *Radiology*. 2005;234:399-408.
8. Runge VM, Armstrong MR, Barr RG, et al. A clinical comparison of the safety and efficacy of MultiHance (gadobenate dimeglumine) and Omniscan (gadodiamide) in magnetic resonance imaging in patients with central nervous system pathology. *Invest Radiol*. 2001;36:65-71.
9. Runge VM, Kenney CM. Phase II double-blind, dose-ranging clinical evaluation of gadobenate dimeglumine in focal liver lesions: with analysis of liver and kidney signal change on early and delayed imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2000;11:655-64.
10. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging – a multicenter phase III clinical study. *Radiology*. 2000;215:727-36.
11. Pirovano F, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, et al. Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1111-20.
12. Schneider G, Maas R, Schultze Kool L, et al. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison. *Invest Radiol*. 2003;38:85-94.
13. Grazioli L, Morana G, Caudana R, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation between gadobenate dimeglumine-enhanced MRI and pathologic findings. *Invest Radiol*. 2000;35:25-34.
14. Grazioli L, Morana G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: morphological and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology*. 2001;221:731-9.
15. Yuh WT, Fisher DJ, Engelken JD, et al. MR evaluation of CNS tumors: dose comparison study with gadopentetate dimeglumine and gadoteridol. *Radiology*. 1991;180:485-91.
16. Heinz-Peer G, Neruda A, Watschinger B, et al. Prevalence of NSF following intravenous gadolinium-contrast media administration in dialysis patients with endstage renal disease. *Eur J Radiol*. 2010;76:129-34.
17. Rowley HA, Scialfa G, Gao PY, et al. Contrast-enhanced MR imaging of brain lesions: a large-scale intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine versus gadodiamide. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1684-91.
18. Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: the need for transformational change. *Ann Intern Med*. 2009;151:206-9.
19. Ramalho M, Altun E, Herédia V, et al. Liver MR imaging: 1.5T versus 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2007;15:321-47.