

DYNAMICKÁ KONTRASTNÍ ULTRASONOGRAFIE JATER

CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND OF LIVER DISEASES

původní práce

Leoš Ungermann
Pavel Eliáš
Pavel Ryška
Antonín Michl
Jan Žižka
Luděk Klzo

Radiologická klinika LF a FN,
Hradec Králové

Přijato: 28. 2. 2009.

Korespondenční adresa:

MUDr. Leoš Ungermann
Radiologická klinika LF a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: ungermann@post.cz

SOUHRN

Ungermann L, Eliáš P, Ryška P, Michl A, Žižka J, Klzo L. Kontrastní dynamická ultrasonografie jater

Dynamická kontrastní ultrasonografie je nově zaváděnou metodou, která umožňuje hodnotit průběh opacifikace cév a tkání, a to nejen v dopplerovském, ale i ve dvourozměrném ultrasonografickém obrazu. Rozvoj metody je podmíněn zkvalitňováním mikrobublinových kontrastních látek a technickým pokrokem v přístrojové oblasti. Největšího uplatnění dosud metoda nalezla v diagnostice ložiskového postižení jater. Autoři také prezentují své dosavadní zkušenosti s využitím metody a podávají přehled o současných celosvětových poznatcích o této metodě. Ukazuje se, že tato metoda, využívající obdobná diagnostická kritéria jako při kontrastním CT a MR, může v budoucnosti ve vyhraněných indikačních oblastech uvedené metody kompletně nahradit.

Klíčová slova: ultrasonografie, nádory jater, dynamická kontrastní ultrasonografie, harmonické zobrazování.

SUMMARY

Ungermann L, Eliáš P, Ryška P, Michl A, Žižka J, Klzo L. Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases

Contrast enhanced ultrasound is a novel introduced method which enables assessment of the course of imagination of blood vessels and tissue not only in Doppler style but in double spaced ultrasound image. The development of this method was enabled by better quality of microbubble contrast agents and technical development of ultrasound equipment. The most useful tool of this method is the diagnosis of liver lesions. The authors present their contemporary experience and topical overview of the world experience is mentioned. Author showed this method by usage of the same diagnostic criteria as contrast computer tomography and nuclear magnetic resonance could replace in future the latter mentioned methods in well defined indication completely.

Key words: ultrasound, liver tumors, contrast enhanced ultrasound, harmonic imaging.

ÚVOD

Svojí funkcí jsou játra exokrinní žlázou produkující žluč, která je nezbytnou součástí metabolismu potravy. Kromě tvorby žluči se podílejí na celé řadě metabolických pochodů (syntéza některých bílkovin, glykogenu, inaktivace polypeptidových hormonů, metabolismus alkoholu a další). Ve fetálním období jsou játra také orgánem krvetvorby. Přes jaterní sinusoidy projde veškerý krevní objem včetně všech buněčných elementů mnohokrát denně. A tedy pro svoji velikost, vysoký metabolický a krevní obrat jsou játra nejčastějším místem výskytu ložiskového poškození z orgánů dutiny břišní (1–3).

K zobrazování ložiskového poškození jater se dnes běžně využívají následující metody: ultrasonografie, výpočetní tomografie s podáním kontrastní látky (KL) intravenózně (i.v.) nebo jako nepřímá arteriální CT-portografie jater (CTAP), magnetická rezonance nativně nebo s podáním paramagnetické či orgánově specifické KL a dále také pozitronová emisní tomografie (PET). Avšak nejvyšší senzitivitu pro záchyt jaterních ložisek má intraoperativní ultrasonografie. Preoperativní staging se však opírá o metody dříve uvedené, jejichž senzitivita se významně liší. Literární údaje o senzitivě nativní ultrasonografie nejsou dobré, senzitivita 53–77 % je horší než u CT a MR nehledě na techniku jejich provedení (1). Senzitivita u ultrasonografie dále klesá až pod 20 % u ložisek menších než 1 cm (4). Lepší výsledky vykazuje spirální CT vyšetření s podáním KL i.v. (senzitivita 72–89 %, specifita 84–90 % (4–6). CTAP a MR s podáním paramagnetické k.l. mají senzitivitu blízkou 90 %. Specifita se však u obou metod liší – CTAP 91 % a MR 100 % (1). Ve studii Bohma je senzitivita a specifita PET (82 %, resp. 25 %) pro detekci primárních a sekundárních jaterních ložisek vyšší než u UZ (63 %, resp. 50 %) a CT (71 % a 50 %), ale ne u MR (83 % a 57 %). Ovšem publikované výsledky CT a MR vyšetření se příliš neshodují s ostatními pracemi (7, 8). Při provedené metaanalýze literatury mělo PET vyšetření senzitivitu pro metastatické ložiskové poškození jater gastrointestinálními karcinomy 90 %, a tedy vyšší oproti hodnotám u ostatních zobrazovacích metod: 55 % u UZ, 72 % u CT a 76 % u MR (8).

KONTRASTNÍ ULTRASONOGRAFIE

Dynamická kontrastní ultrasonografie (CEUS – contrast-enhanced ultrasound) je poměrně novou modalitou pro diagnostiku poškození parenchymových orgánů dutiny břišní. Největší rozvoj zaznamenala v diagnostice jaterních lézí. Zvýšení dopplerovského signálu při aplikaci fyziologického roztoku IV poprvé popsali v roce 1968 Gramiak a Shah. Podstata jevu však byla vysvětlena až v roce 1980 Meltzerem a jeho spolupracovníky (9). Mikrobubliny obsažené v roztoku rezonují s ultrazvukovými vlnami, a zvyšují tak intenzitu odražených vln. Rozvoj kontrastní ultrasonografie umožnilo technické vylepšování přístrojů a zkvalitňování ultrazvukových kontrastních látek.

Ultrasonografické kontrastní látky

Kontrastní látky do oblasti ultrasonografie začaly pronikat již na konci minulého století a dnes je lze rozdělit na tři skupiny (9). Do první můžeme zařadit kontrastní látky s intrakavitálním použitím, což bylo nejdříve vyzkoušeno v gynekolo-

gických aplikacích – kontrastní ultrazvuková hysterosalpingografie. Patří sem také vyšetření vezikoureterálního refluxu u dětí. Tato metoda spolehlivě odliší III. a vyšší stupeň reflexu od stupňů nižších, a to bez radiační zátěže pro pacienta (5). Druhá skupina využití KL patří intravaskulárním aplikacím; právě na tomto poli byl v poslední době zaznamenán největší rozmach díky softwarovým a hardwarovým vylepšením ultrasonografických přístrojů. Třetí aplikační skupinu tvoří využití orgánově specifických KL. Ta zatím nedošla většího rozmachu, problematika je stále ve fázi experimentu především v oblasti jaterních lézí (9).

Ultrasonografické KL jsou tvořeny plynovými mikrobublinami, jež rezonují s dopadajícím ultrazvukovým vlněním, a tím zvyšují počet odrazů, které jsou detekovány krystalem sondy. Velikost mikrobublin se pohybuje v rozmezích 1–10 mikrometrů, díky čemuž jsou schopny pronikat kapilárním řečištěm, tedy ze žilního do systémového a posléze i do portálního oběhu (9, 10). Rozhodujícím kvalitativním faktorem je tlaková odolnost mikrobublin, která mimo jiné podmiňuje dobu jejich přetrvávání. Podle časové stability se pak mikrobublinové KL dělí do tří skupin. U první skupiny přetrvávají mikrobubliny jen několik sekund. Nejjednodušším zástupcem těchto k.l. je protřepaný fyziologický roztok, který se používal pro hysterosalpingografii. Po přidání dalších součástí, hlavně cukerného nosiče a stabilizátoru, se doba přežití mikrobublin prodloužila na minuty až desítky minut. Tato druhá generace umožnila širší užití KL v praxi vedoucí k určitému rozmachu kontrastní ultrasonografie především v dopplerovských aplikacích. Díky technickému zdokonalování ultrazvukových přístrojů (schopnost detekovat vyšší harmonické frekvence) fakticky splývá s generací třetí, neboť tento kvalitativní skok znamená možnost zachycování zvýšené odrazivosti struktur i při dvourozměrném zobrazení.

V současné době je ve světě v klinické praxi používáno cca šest preparátů, nejvíce aplikací je v kardiologii (10). V České republice skončila registrace preparátu Levovist (SHU 508A, Schering AG, Berlin, Germany), který patří do druhé generace mikrobublinových k.l. se svou stálostí do 5 minut, s glukózovým nosičem a stabilizací pomocí kyseliny palmitové. Na trhu je však dostupný preparát SonoVue (BR1, Bracco, Milan, Italy). Zde je použit jako nosič sulfur hexafluorid (SF₆) se stabilizací fosfolipidy, které určují dobu přežití mikrobublin až 10 minut. Dalším registrovaným preparátem s převážně kardiologickým užitím je Optison (Mallinckrodt Inc, San Diego, USA), který obsahuje jako nosič stabilizovaný lidský albumin, životnost mikrobublin je také do 5 minut. Ostatní preparáty jsou určeny převážně pro zámořský trh (USA, Kanada). V jaterní diagnostice se dnes nejvíce v Evropě využívá BR1 (SonoVue, Bracco, Italy). Mikrobublinové KL jsou kontrastní látky, které nepronikají do extravaskulárního prostoru. O to více je možné s jejich pomocí hodnotit perfuzní charakteristiky normálních i patologických tkání. S jistým zohledněním můžeme používat shodná opacifikační pravidla jako při dynamických CT a MR studiích. Některé ultrazvukové kontrastní látky (např. Levovist, SonoVue) vykazují tzv. specifickou hepaticko-lienální fázi, kdy za 2–5 minut od aplikace dochází k akumulaci mikrobublin ve zmiňovaných orgánech. Tento fenomén je vysvětlován adhezí mikrobublin k sinusoidám nebo selektivním fagocytováním Kupfferovými buňkami (11).

Není dosud popsán žádný klinicky relevantní bioefekt na organismus při použití ultrazvukové kontrastní látky. Reak-

ce na preparát jsou vzácností a obyčejně pouze přechodné, krátkodobé spočívající například v dyspnoe, pálení na hrudi, hypo- nebo hypertenzní reakci, nauze či zvracení. Jediné doporučené omezení u dospělých jedinců vzniklo na podkladě několika reakcí u pacientů s akutním koronárním syndromem, s významným chronickým srdečním selháváním nebo s významnou srdeční arytmií (11).

Požadavky na ultrazvukové přístroje

K ultrazvukovému vyšetření s nitrožilním podáním kontrastní látky je potřeba, aby ultrazvukový přístroj splňoval určité specifické parametry.

Mechanický index

Intenzita ultrazvukového vlnění, která působí na tkáň a mikrobubliny, je u ultrazvukových přístrojů v současné době vyjadřována tzv. mechanickým indexem (MI). Tento index obecně odráží riziko vzniku mechanické účinku. Jde o poměr vrcholového tlaku (peak rarefactional pressure, Pr, jednotky MPa) ke druhé odmocnině nosné, střední frekvence ultrazvukové sondy (MHz); nabývá hodnot 0–2. Při práci s vysokým MI dochází k rychlé destrukci mikrobublin. Abychom dosáhli dlouhodobého přetrvávání rezonujících mikrobublin v oběhu, je potřebné, aby nebyla překročena určitá výše MI v závislosti na použitém preparátu. Řada moderních ultrazvukových přístrojů pracuje s dedikovaným software pro CEUS, který s volbou přednastavení („presetu“) zvolí automaticky odpovídající hodnoty MI.

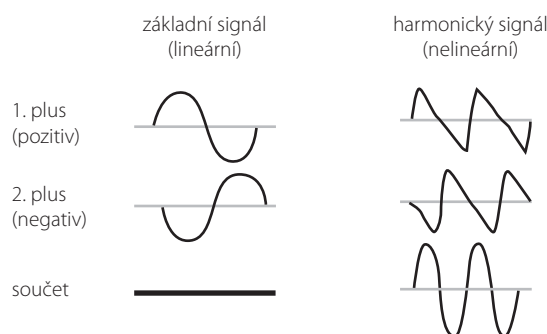
Harmonické frekvence

Další důležitou schopností UZ přístrojů, nutnou ke kontrastnímu vyšetření, je možnost snímání vyšších harmonických frekvencí. Již před rozmachem parenchymových aplikací CEUS přístroje umožňovaly pracovat v módu harmonického zobrazování. Tento způsob je založen na principu detekce vyšších harmonických frekvencí, které jsou násobkem základní, nosné frekvence a vznikají jak při „klasickém“ zobrazování na tkáňovém rozhraní – „tissue harmonic imaging“, tak i při odrazu od mikrobublin, zde však v mnohem větší míře (lineární harmonické frekvence). Tohoto lze využít jak při zobrazování v B-módu, tak v dopplerovském zobrazování barevném i energetickém.

Zobrazení s mikrobublinovými k.l.

Mikrobubliny po dopadu ultrazvukové vlny mění svoji velikost: Zvětšují se při snížení tlaku („rarefaction phase“) a naopak se kontrahují při zvýšení tlaku („pressure phase“). Změna je daleko výraznější než u okolních měkkých tkání. V případě použití odpovídající frekvence, při které bubliny nejsou destruovány, ale rezonují s ultrazvukovými vlnami, dochází k takovéto oscilaci mikrobublin a jejich odpověď je maximální. Roztažení mikrobublin převyšuje jejich kontrakci, a dochází tak k asymetrické oscilaci, která vede ke vzniku ultrazvukového vlnění nelineárního charakteru, a to odvozeného od základní frekvence UZ paprsku (nelineární základní frekvence), ale také vznikají nelineární harmonické frekvence.

Prvním specifickým kontrastním zobrazením bylo použít popisovaného „tissue harmonic imaging“, kdy se sledují



Obr. 1. Princip „pulse inversion“
Fig. 1. Principle of „pulse inversion“

násobné harmonické frekvence vznikající na rozhraní tkání i mikrobublin. Při tomto způsobu vyšetření však byl obraz špatné kvality, jelikož byl rušen odrazy z tkáňových rozhraní (12).

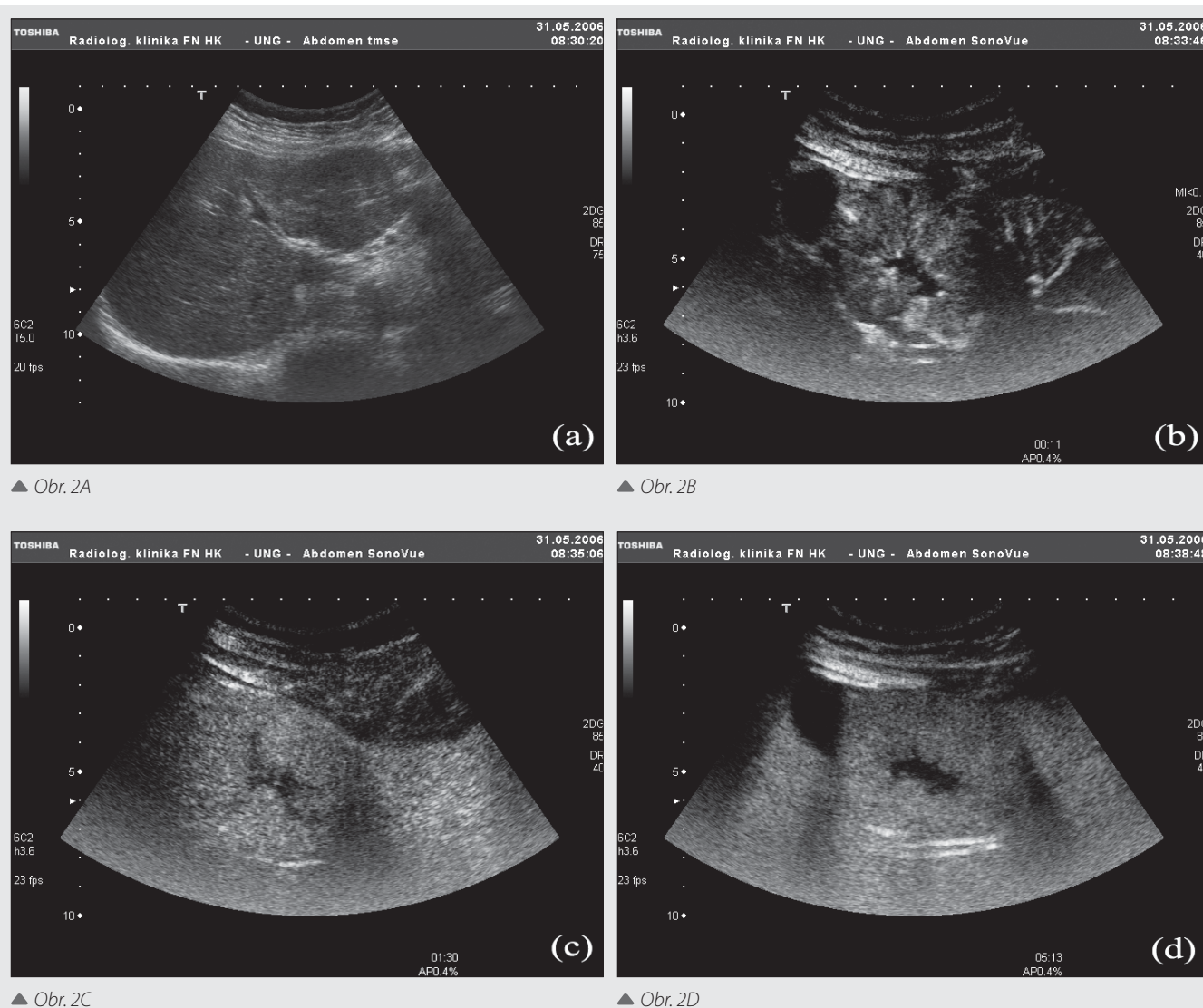
Další možností zobrazení bylo použití vysokoenergetického zobrazení při dopplerovském zobrazování. Vysokoenergetický ultrazvukový pulz (s vysokým MI) vede k destrukci mikrobublin, při které bylo emitováno krátké silné snadno zaznamatelné zpětné echo (SAE – stimulated acoustic emission).

V současné době jsou používány techniky, při kterých nedochází k mechanické destrukci mikrobublin. Základní nosná ultrazvuková frekvence je eliminována a jsou detekovány nelineární frekvence vznikající odrazem od mikrobublin. K odstranění fundamentální frekvence se používá kombinace postupných ultrazvukových pulzů s odlišnou amplitudou či opačnou fází případně kombinací obojího (13).

Nejčastěji používaná metoda zobrazení používá princip „phase inverzion“ nebo-li otočené fáze, při které je nosná frekvence odstraněna pomocí dvou pulzů s opačnou fází vlnění. Při jejich součtu pak dochází k jejich negaci, naopak vyšší harmonické nelineární frekvence získané na mikrobublinách z obou pulzů se sčítají (obr. 1). Jinou metodou, při které dochází k potlačení nosné frekvence, je použití „Cadence Contrast Pulse Sequencing“, kdy jsou na každé zobrazovací linii tři pulzy s odlišnou amplitudou a fází. První a třetí mají poloviční amplitudy než prostřední pulz s obrácenou fází $/0,5; -1; 0,5/$ a tak opět dochází k eliminaci základní frekvence. Obě nelineární harmonické frekvence a nelineární základní echa reprezentují v šedé škále nebo v barevném obrazu signál z mikrobublin s potlačením základních odrazů ze stacionárních tkání. Nutným předpokladem pro kontrastní zobrazování je vybavení UZ přístroje některým ze softwarových produktů pro CEUS.

Aplikace kontrastní ultrasonografie

Mimo použití kontrastní ultrasonografie při diagnostice jaterních ložiskových lézí posouzením jejich dynamické opacifikace, se uplatňuje CEUS při hodnocení difúzního jaterního postižení, měření průchodu KL jaterní cirkulací. Tohoto postupu se také užívá při posuzování přítomnosti a-v zkratů – např. k vyloučení HCC. CEUS si však nachází i své místo při hodnocení terapie tumorů jater – přímé sledování efektu radiofrekvenční ablace a následná kontrolní vyšetření k vyloučení recidivy onemocnění.



Obr. 2. FNH, zobrazení s nízkým MI, podání Sonovue (Bracco, Italy) i.v.

A – nativní UZ; B – časná arteriální fáze 11 s; C – venózní fáze 1 min 30 s; D – pozdní fáze 5 min. 13 s. Časné syčení ložiska, celkově přetrvávající, ale vynechávající oblast centrální jizvy – typické pro FNH.

Fig. 2. FNH, CEUS with Sonovue (Bracco, Italy)

A – nativ ultrasound; B – early arterial phase 11 s; C – venous phase 1 min 30 s; D – late phase 5 min 13 s. Early enhancement of lesion with a spoke-wheel pattern. Persistence of lesion enhancement with hypoechogenic central scar without enhancement on late phase – typical for FNH.

Kontrastní ultrazvukem se také vyšetřují ložiskové změny dalších orgánů: sleziny, ledvin, slinivky, prsu a prostaty. Jsou práce hodnotící aktivitu Crohnovy choroby pomocí CEUS, ale také publikace, ve kterých autoři posuzují maligní infiltraci lymfatických uzlin pomocí CEUS. S výhodou je také aplikována kontrastní látka při úrazech k zobrazení poškození parenchymatózních orgánů dutiny břišní.

VÝSLEDKY

Od ledna 2004 do ledna 2008 jsme na našem pracovišti vyšetřili 185 pacientů s 213 ložisky detekovanými na klasickém ultrazvuku. Do studie jsme zařadili 144 pacientů (54 mužů

a 90 žen, s průměrným věkem 47,6 let). Konečná diagnóza ložiska byla stanovena na podkladě dalších vyšetření: CT, MR nebo histologické vyšetření. Pokud nález nebyl jednoznačný, muselo být ložisko ověřeno histologicky. Ultrazuková vyšetření jsme prováděli na ultrazukovém přístroji nejvyšší výkonnostní třídy Aplio (Toshiba Corporation, Japan). Vyšetření v B-modu byla provedena konvexní abdominální sondou s frekvencí 3,5–6 MHz s použitím tkáňového harmonického zobrazení. Se stejnou sondou jsem vyšetřovali i pacienty po podání kontrastní látky i.v. při zapnutém dedikovaném nastavení UZ přístroje. Parametry toho nastavení byly následující: Mechanický index byl snížen pod 0,1, zvýšená citlivost UZ přístroje pro harmonické frekvence při použití „pulse inversion“ modu. Aplikovali jsme nitrožilně 4,8 ml kontrastní látky

(SonoVue, Bracco, Milan, Italy) jako bolus s následným proplachem 10 ml fyziologického roztoku. Vyšetřované ložisko jsme následně kontinuálně sledovali ve všech fázích opacifikace od arteriální po pozdní fázi (0–5 min). Průběh celého vyšetření byl po 30 s úsecích zaznamenán jako video sekvence na harddisk UZ přístroje.

Vyšetřili jsme celkově 163 ložisek. Počet benigních ložisek ($n = 137$) významně převyšoval léze maligní ($n = 26$), mezi léze benigní jsme zařadili i změny charakteru zonálních steatotických nebo nesteatotických okrsků. V celém souboru pak dominoval nález hemangiomů 40,5 % ($n = 66$), druhým nejčastějším hodnoceným ložiskovým postižením byla fokální nodulární hyperplazie ($n = 42$). Ostatní ložiska byla sledována v menších počtech: zonální steatóza nebo nesteatotické okrsky v 21 případech, regenerativní nodulární hyperplazie ($n = 5$), HCC ($n = 7$), metastatické postižení ($n = 15$), periferní cholangiogení karcinom ($n = 4$). Ojedinelými diagnózami bylo ložisko zánětlivého pseudotumoru, hepatálního adenomu a epitheloidního angiomyolipomu. U dvou pacientů byl jako vedlejší nález nově diagnostikován Grawitzův nádor pravé ledviny.

Celková přesnost pro druhovou charakterizaci ložiska byla v našem souboru 89,0 % z vyšetřených 163 ložisek. Celkově jsme špatně druhově zařadili 18 ložisek (11 %), z toho 15 benigních (10,9 % ze všech benigních ložisek) a 3 maligní (11,5 % ze všech maligních ložisek). Ze 163 vyšetřených ložisek jich bylo správně jako benigní určeno 131, správně jako maligní určeno 25. Jedno ložisko maligní bylo mylně považováno za ložisko benigní a 6 ložisek benigních jsme nesprávně považovali za ložiska maligní. Celková přesnost vyšetření pro určení malignity či benignity ložiska byla 95,7 %. Z pohledu maligního ložiska byla senzitivita vyšetření 96,2 %, specificita 95,6 %, pozitivní prediktivní hodnota 80,6 % a velmi důležitá negativní prediktivní hodnota 99,2 %.

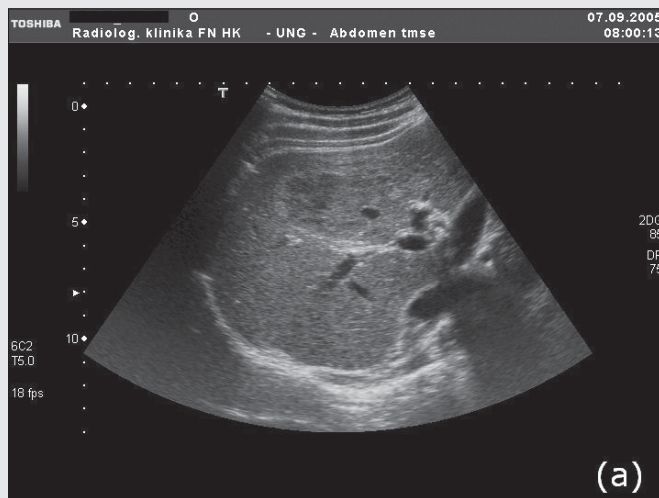
DISKUSE

První práce srovnávající CEUS s ostatními diagnostickými metodami se začaly objevovat na začátku tohoto století, většina autorů té doby použila k vyšetření SHU 508A (Levovist, Schering). Nejvýznamnější výsledky s touto kontrastní látkou v rámci multicentrických studií jsou publikovány v následujících letech. Herbay ve své studii na 67 pacientech došel k závěru, že léze, které se v pozdní fázi CEUS s SHU 508A neopacifikují jsou s 90 % přesností léze maligní (14). Pokud však nebyly zobrazeny na základní UZ vyšetření, pak jsou ve 100 % maligními. Nejvíce prací se zaměřuje na senzitivitu v zachytu metastatického postižení jater. Albrecht u 56 % ze 126 pacientů zobrazil vyšší počet metastatických ložisek při CEUS než při vstupním UZ, u tří pacientů byl první UZ dokonce zcela negativním (1). Frate hodnotil senzitivitu CEUS proti kontrastnímu vyšetření MR jako 90 % u 26 pacientů se 140 metastázami jater (4). Rozsáhlejší studie Quaia na 160 nemocných nezaznamenala statisticky významný rozdíl mezi CEUS a spirálním CT (SCT) vyšetřením s podáním KL. Naproti tomu statisticky významný byl rozdíl oproti klasickému zobrazení v B-modu. Zajímavým údajem je minimální velikost spolehlivě zobrazeného ložiska. Při kontrastní ultrasonografii šlo o 3 mm, spirálního CT o 5 mm a při nativním US o 7 mm (15). Další rozsáhlejší studii s SHU 508A publikoval Bernatik. Ze 166 metastatických

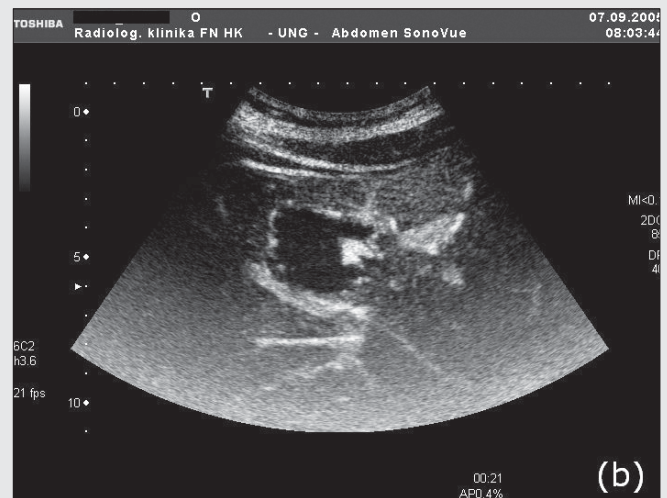
ložisek, která detekoval pomocí CEUS, bylo jen 158 zachyceno při spirálním CT (16).

Po rozvoji nových kontrastních látek s delší časovou stabilitou se pozornost autorů obrací především k jejich využití, v Evropě je nejpoužívanější k.l. Sonovue (Bracco, Italy), v zámoří pak Definity (Bristol-Myers Squibb, USA). Vzhledem k odlišnému způsobu vyšetřování používaného u tohoto typu ultrazvukových k.l. (viz výše) se publikované studie kromě druhového určení ložiska zabývají specifickými CEUS charakteristikami jednotlivých lézí. Jedním z prvních, který použil BR1, byl Forsberg. Jeho tým zachytil nádorové postižení králičích jater pomocí CEUS se stejnou senzitivitou jako při MR (6). Výsledky multicentrické studie publikované Leenem ukazují, že BR1 je efektivní pro zkvalitnění zobrazení nádorové vaskularizace a hodí se tudíž pro druhovou diagnostiku jaterních ložisek (17). Významnou práci uveřejnil Hohmann, jehož tým dosáhl u CEUS celkové přesnosti 92 % oproti 65 % u nativní US (18). Práce italských autorů se zabývá úspěšností diagnostiky hepatocelulárního karcinomu v cirhotickém terénu za pomoci CEUS s výslednou senzitivitou od 66 % u lézí menších jak 1 cm až po 97,3 % u ložisek nad 3 cm (19). U podobné skupiny pacientů s cirhotickým postižením jater dokonce Giorgio zveřejnil diagnostickou shodu CEUS a CT vyšetření s aplikací k.l. (20). Rozsáhle byla multicentrická studie, kterou publikoval Quaia, kdy bylo vyšetřeno 452 jaterních ložisek a byla porovnána přesnost nativního UZ a CEUS při aplikaci BR1. Vyšetření retrospektivně hodnotili dva lékaři. Diagnostická přesnost charakterizace ložiska vzrostla z 49 %, resp. 51 % při nativním UZ na 85 %, resp. 88 % po podání k.l. (21). V nejnovější studii Bartolotti při charakterizaci 105 hypoechogenních ložisek v terénu steatoticky změněných jater došel k závěru, že CEUS zvyšuje významně přesnost určení ložiska až na 89 %, a snižuje tak cca o 60 % potřebu dalšího vyšetření v závislosti na zkušenosti vyšetřujícího (22). Zajímavou práci vracejí se k hodnocení počtu ložisek pomocí CEUS zveřejnil Chami s kolegy. Ve své studii hodnotil přínos CEUS pro detekci jaterních ložisek u 81 operovaných pacientů. CEUS zobrazila 67 % ložisek, nativní UZ 50,7 %, peroperační ultrazvukové vyšetření 90,8 % následně histologicky v resekátu vyšetřených ložisek (23). Catala se spolupracovníky při porovnávání diagnostické přesnosti CEUS a spirální výpočetní tomografie vyšetřil 77 jaterních ložisek. Došel k závěru, že u tohoto souboru není signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma metodami v přesnosti, senzitivě či specificitě při určování malignity ložiska. Celková přesnost CEUS pro malignitu ložiska byla v jeho studii 91 %, senzitivita 91 % a specificita 90 % (24). Tyto výsledky se shodují s naším pozorováním. Obdobné závěry také publikoval Jung se spoluautory, kdy vyšetřili 100 pacientů s jaterním ložiskem. Přesnost stanovení maligního potenciálu ložiska CEUS byla v této studii 93,5 % (25).

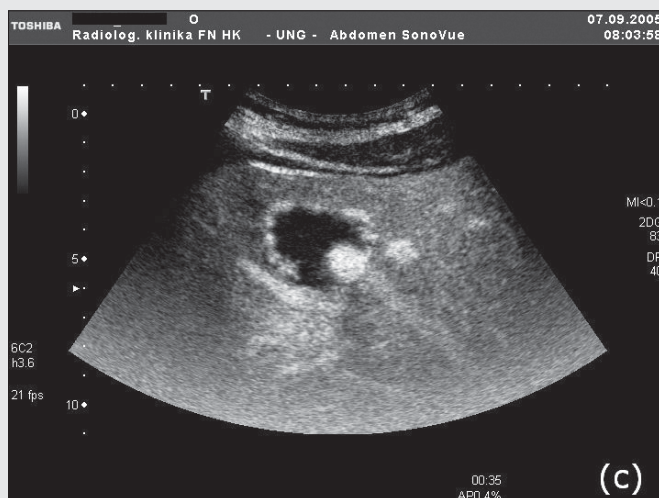
Opacifikační charakteristiky popisovaných jaterních lézí při CEUS jsou v zásadě obdobné jako při CT a MR vyšetření (tab. 1, obr. 2, 3). Většinu pozorovaných odlišností v našem souboru nemocných stejně jako ve světové literatuře lze vysvětlit díky vlastnostem podané KL a způsobu vyšetření. Kontinuálním sledováním opacifikace zobrazujeme fáze, které nejsou na CT a MR – snad kromě perfuzního CT, postihnutele; časná arteriální fáze. Takto lze zobrazit arteriální loukořovitě uspořádání cév u FNH, časnou nodulární opacifikaci patrnou u drobných hemangiomů a hypervaskularizaci u metastatického postižení. Další nálezy vyplývají z vlastností podávané



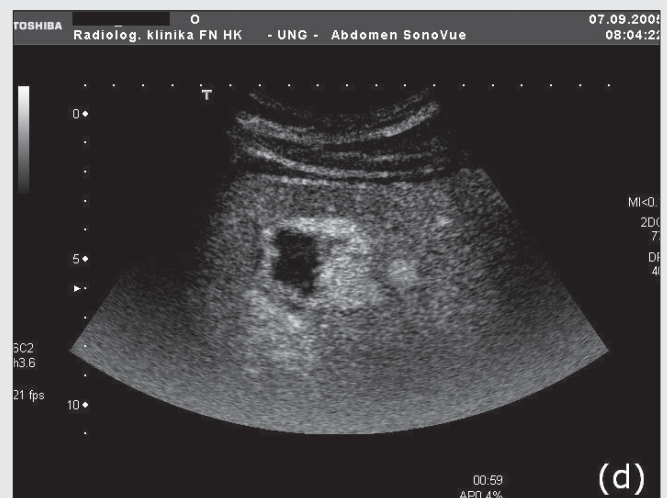
▲ Obr. 3A



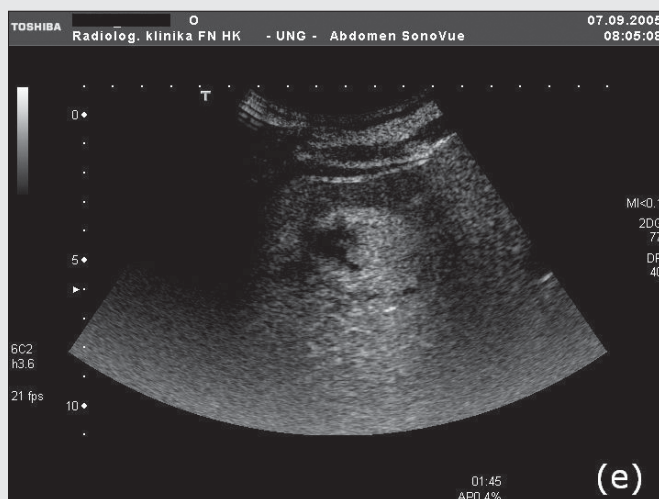
▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D



▲ Obr. 3E

Obr. 3. Hemangiom, zobrazení s nízkým MI, podání Sonovue (Bracco, Italy) i.v.

A – nativní UZ; B – časná arteriální fáze 21 s; C – pozdní arteriální fáze 35 s; D – venózní fáze 59 s; E – pozdní fáze 1 min 45 s. Postupná nodulární opacifikace ložiska z periferie typická pro hemangiom.

Fig. 3. Hemangioma, CEUS with Sonovue (Bracco, Italy)

A – nativ ultrasound; B – early arterial phase 21 s; C – late arterial phase 35 s; D – venous phase 59 s; E – late phase 1 min 45 s. Typical nodular centripetal filling opacification of hemangioma.

Tab. 1. **Charakteristiky opacifikace nejčastějších jaterních lézí po podání KL i.v.**Tab. 1. **Typical characterization of hepatic lesions on the contrast enhanced ultrasound**

Typ postižení	Časná arteriální fáze (15–20 s)	Arteriální fáze (25–30 s)	Venózní fáze (45–90 s)	Pozdní fáze (nad 100 s)
HCC	hyper-	hyper-	hypo-	hypo-/bez kontrastu
metastáza	hypervaskularizovaná	hypo-	hyper-	izo-/hypo-
	hypovaskularizovaná	hyper-	hypo-	hypo-/bez kontrastu
hemangiom	nodulárně z periferie	z periferie	pokračuje	hyper-/izo-
zonální steatóza/nesteatóza	izo-	izo-	izo-	izo-
FNH	loukoťovité cévy	hyper-	hyper-	hyper- a hypo- jizva

ultrazvukové KL, která proti KL běžně používaných při MR a CT vyšetření je čistě intravaskulární, a neprotrvá tedy do extravaskulárních prostor. Tato její vlastnost je zodpovědná za neopacifikující se jizvy a vazivová stroma nádorů v pozdní fázi – u FNH, HCC a CCC. Do této skupiny pak lze zařadit i nález neopacifikujících se fibrotizovaných hemangiomů. Mezi dosud neobjasněné vlastnosti, respektive neshodu s opacifikací při CT a MR vyšetření je nutné zařadit nejasné vymytí KL u některých benigních ložisek v pozdní fázi. Celková přesnost CEUS kromě subjektivních limitací ultrazvukového vyšetření je zvyšována právě zachycením časně arteriální fáze a naopak snižována popisováním atypickým chováním některých nádorových změn (26).

Výsledky publikovaných prací vedly k rozvoji metody a její zavedení do každodenní praxe. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) vydala na jejich podkladě doporučení jak začlenit CEUS do diagnostického řetězce při vyšetřování jater. Byly vyčleněny **čtyři oblasti** doporučení:

1. použití CEUS při charakterizaci náhodně nalezeného ložiska jater,
2. diagnostika HCC u pacientů s cirhózou jater,
3. detekce jaterních metastáz u onkologicky nemocných,
4. použití CEUS při provádění a sledování výsledků perkutánní ablace jaterních tumorů.

Ad 1. Pokud není při nativním UZ ložisko jasně určeno jako cysta nebo hemangiom typického hyperechogenního vzhledu, je potřeba další vyšetření. EFSUMB doporučuje použití CEUS. Pokud jsou po podání KL i.v. přítomny typické patognomické známky benigních lézí (hemangiom, FNH), není nutné další vyšetřování.

Ad 2. Pacienti s jaterní cirhózou mají každých 6 měsíců kontrolní UZ pro riziko vzniku portální hypertenze, ale také

pro vysoké riziko vzniku HCC. Jakékoliv nové ložisko zobrazené v játrech je podezřelé z HCC. CEUS je schopno stejně jako CT a MR zobrazit neoangiogenezi ložiska charakterizovanou jeho časnou arteriální opacifikací. Proto EFSUMB doporučuje provést CEUS u každého ložiska většího než 1 cm u pacientů s jaterní cirhózou nebo chronickou hepatitidou.

Ad 3. U všech pacientů se známou malignitou, kteří přicházejí k vyloučení meta postižení jater EFSUMB, doporučuje, pokud je nativní UZ negativní, provedení CEUS. Toto doporučení vychází z provedených studií, které jasně ukazují významný nárůst senzitivity UZ vyšetření po podání KL při detekci metastatického postižení jater.

Ad 4. Sledování RFA tumorů umožňuje nativní UZ. EFSUMB doporučuje použití CEUS k tomuto sledování u nativně hůře zobrazitelných lézí a dále jeho použití při sledování přímé odpovědi nádoru na RFA a při kontrolních vyšetření k vyloučení recidivy tumoru. Pokud shrneme doporučení EFSUMB, pak je jasné, že doporučuje zařazení CEUS do každodenní ultrazvukové praxe. CEUS má potenciál stát se primární zobrazovací modalitou k časně detekci a charakterizaci jaterních ložisek (27).

ZÁVĚR

Nativní ultrazvukové vyšetření je efektivní při odlišení maligních a benigních ložisek jater v 40–50 % případů (28–30). To je dáno typickými obrazy na nativním UZ a cévním uspořádáním při dopplerovském vyšetření u hemangiomů, cyst, některých FNH a metastatických ložisek. Z publikovaných prací a z našich výsledků je patrné, pokud podáme u zbylých 50–60 % ložisek ultrazvukovou KL, pouze 7–10 % ložisek, které nemají na CEUS charakteristické nálezy, je nutné dále vyšetřovat (31).

LITERATURA

1. **Albrecht T, Blomley MJK, Burns PN, et al.** Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: Multicenter Study. *Radiology* 2003; 27: 361–370.
2. **Válek V, Kala Z, Kiss I, et al.** Maligní ložiskové procesy jater. Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod. Praha: Grada Publishing 2006; 15–25.
3. **Vogl TJ, Lencioni R, Hammerstingl MR, Bartolozzi C.** Magnetic Resonance Imaging in Liver Disease. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003; 140–163.
4. **Frate DC, Zuiani C, Londero V, et al.** Comparing Levovist-enhanced pulse inversion harmonic imaging and ferumoxides-enhanced MR imaging of hepatic metastases. *AJR* 2003; 180: 1339–1346.
5. **Eliáš P, Rejtar P, Ungermann L, et al.** Diagnostika vezikouretrálního refluxu pomocí ultrazvukové cystografie. *Česlov Pediatr* 2001; 56 (6): 326–333.
6. **Forsberg F, Piccoli CW, Rawool NM, et al.** Hepatic tumor detection: MR imaging and conventional US versus pulse-inversion harmonic US of NC100100 during its reticuloendothelial system-specific phase. *Radiology* 2002; 222(3): 824–829.
7. **Bohm B, Voth M, Geoghegan J, et al.** Impact of PET on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 266–272.
8. **Kinkel K, Lu Y, Both M, et al.** Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 774–756.
9. **Eliáš P, Žižka J.** Dopplerovská ultrasonografie. Hradec Králové: Nucleus 1998; 24–63.
10. **Solbiati L, Martegani A, Leen E, Correas JM, Burns PN, Becker D.** Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases. Milano: Springer-Verlag 2003.
11. **Quaia E.** Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1995–2008.
12. **Solbiati L, Tonolino M, Cova L, Goldberg SN.** The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal lesions. *Eur. Radiol.* 2001; 11 (Suppl.3): E15–E26.
13. **Basilico R, Blomley MJK, Harvey CJ, et al.** Which continuous US scanning mode is optimal for the detection of vascularity in liver lesions when enhanced with a second generation contrast agent? *EJR* 2002; 41: 184–191.
14. **Herbay A, Vogt C, Häussinger D.** Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist: Differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *AJR* 2002; 179: 1273–1279.
15. **Quaia E, Bertolotto M, Forgács B, Rimondini A, Locatelli M, Mucelli RP.** Detection of liver metastases by pulse inversion harmonic imaging during Levovist late phase: comparison with conventional ultrasound and helical CT in 160 patients. *Eur Radiol* 2003; 13: 475–483.
16. **Bernatik T, Becker D, Neureiter D, et al.** Detection of liver metastases – comparison of contrast-enhanced ultrasound using first versus second generation agents. *Ultraschall Med.* 2003; 24(3): 175–179.
17. **Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis GB, et al.** Multi-centre clinical study evaluation of the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal lesions. *EJR* 2002; 41: 200–206.
18. **Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T.** Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit Kontrastmittelgestütztem „low MI real time“ Ultraschall und SonoVue. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 835–843.
19. **Gaiani S, Celli N, Fabio P, et al.** Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computer tomography. *J of Hepat* 2004; 41: 421–426.
20. **Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, et al.** Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR* 2004; 183(5): 1319–1326.
21. **Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al.** Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232(2): 420–430.
22. **Bartolotta VT, Taibbi A, Galia M, et al.** Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2007; 17: 650–661.
23. **Chami L, Lassau N, Malka D, et al.** Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: Comparison with histologic findings. *AJR* 2008; 190: 683–690.
24. **Catala V, Nicolau C, Vilana R, et al.** Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007; 17: 1066–1073.
25. **Jung EM, Clevert DA, Schreyer AG, et al.** Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: A prospective controlled two-center study. *World J Gastroenterol* 2007; 13(47): 6356–6364.
26. **Wilson R S, Kim KT, Jang HJ, et al.** Enhancement patterns of focal liver masses: Discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR* 2007; 189: W7–W12.
27. **Lencioni R.** Impact of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) guidelines on the use of contrast agents in liver ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16: 1610–1613.
28. **Lee MG, Auh YH, Cho KS, et al.** Color Doppler flow imaging of hepatocellular carcinoma. Comparison with metastatic tumors and hemangiomas by three step grading color hues. *Clin Imaging* 1996; 20: 199–203.
29. **Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB, et al.** Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 1195–1197.
30. **Reinhold C, Hammers L, Taylor CR, et al.** Characterization of focal hepatic lesions with duplex sonography: findings in 198 patients. *AJR* 1995; 164: 1131–1135.
31. **Quaia E.** Contrast media in ultrasonography. Basic principles and clinical applications. Berlin: Springer-Verlag 2005; 125–166.