

PŘÍNOS KONTRASTNÍHO ULTRAZVUKOVÉHO VYŠETŘENÍ V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE LOŽISKOVÝCH PROCESŮ JATER

CONTRIBUTION OF THE CONTRAST ENHANCED ULTRASOUND IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE FOCAL LIVER LESIONS

původní práce

Šárka Bohatá¹
Tomáš Pavlík²
Danuše Chlumská¹
Vlastimil Válek¹

¹Radiologická klinika FN, Brno

²Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Přijato: 15. 8. 2009

Korespondenční adresa:

MUDr. Šárka Bohatá
Radiologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: bohatasarka@seznam.cz

SOUHRN

Bohatá Š, Pavlík T, Chlumská D, Válek V. Přínos kontrastního ultrazvukového vyšetření v diferenciální diagnostice ložiskových procesů jater

Cíl. Retrospektivní studie srovnává výtěžnost CEUS, CT a MR. Cílem práce bylo stanovit přesnost (úspěšnost) jednotlivých zobrazovacích metod vzhledem k histologickému ověření a zjistit, nakolik jsou jednotlivé metody schopny rozlišit mezi benigním a maligním ložiskem obecně, navrhnout optimální diagnostický algoritmus.

Metoda. Retrospektivní hodnocení souboru 62 pacientů mezi roky 2005–2009, kterým byla diagnóza histologicky ověřena. US vyšetření byla prováděna na přístroji ATL HDI 5000 režimem pulzní inverze, na IU 22 Phillips režimy pulzní inverze a pulzní modulace. CT na Siemens Somatom plus či Phillips Brilliance 64, v minimálně ve dvou dynamických postkontrastních fázích, MR vyšetření na Phillips Achieva 1,5T, s použitím hepatospecifických kontrastních látek a dynamického postkontrastního čtyřfázového vyšetření. Kromě procentuálního vyjádření přesnosti jednotlivých metod vzhledem k histologickému ověření byly metody hodnoceny také stran senzitivity, specifity, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty vzhledem k jejich schopnosti identifikovat maligní ložisko.

Výsledky. V přesnosti metody shodnout se s histologickým vyšetřením MR dosahovala shody v 85,7 %, CEUS v 82 %, CT v 62 %. Ve schopnosti identifikovat v játrech maligní ložisko: MR senzitivita 93,8 % a specifita 100 %, CEUS 91,4 % a 92,3 % a CT 77,8 % a 88,5 %. Pozitivní prediktivní hodnoty

SUMMARY

Bohatá Š, Pavlík T, Chlumská D, Válek V. Contribution of the contrast enhanced ultrasound in the differential diagnosis of the focal liver lesions

Aim. Co compare retrospectively study of different imaging modalities (CEUS, CT, MR) and to determine the hit rate of these modalities with regard to histological diagnose and with respect to distinguish between benign and malignant lesion in general, the proposal of optimal diagnostic algorithm of focal liver lesions

Method. Retrospective evaluation of the group of 62 patients examined from 2005 to 2009 with histological evaluation. US examinations were done on ATL HDI 5000 and IU 22 Phillips. CT examinations on Siemens Somatom plus or Phillips Brilliance (64), using dynamic postcontrast examination. MR on Phillips Achieva 1.5 T, using hepatospecific contrast agents and dynamic postcontrast examination in 4 phases.

Beyond the hit rate of the modalities with regard to histological diagnose also the sensitivity, specificity, positive predictive values and negative predictive values to distinguish malignant lesion from benign were evaluated.

Results. Concerning the histological diagnose, MR has the hit rate of 85.7%, CEUS – 82%, CT – 62%. For differentiation between malignant and benign lesion MR sensitivity was 93.8% and specificity 100%, CEUS 91.4% and 92.3%, CT 77.8% and 88.5%. PPV were 100%, 94% and 90% and NPV 92%, 90% and 74% for MR, CEUS and CT respectively.

Conclusion. Our sensitivity, specificity, PPV, NPV and hit rates well correlate with those

(PPV): MR100 %, CEUS 94 % a CT 90 %.
Negativní (NPV): MR 92 %, CEUS 90 % a CT 74 %.

Závěr. Hodnoty senzitivity, specifity a úspěšnosti metody kontrastního ultrazvukového vyšetření naměřené na našem souboru korelují s hodnotami uváděnými v literatuře a potvrzují, že tato metoda má své významné místo v diagnostickém algoritmu ložiskových lézí jater.

Klíčová slova: diagnóza, diferenciální, játra, mikrobubliny, ultrazvuk.

described in literature, confirming that CEUS is meaningful diagnostic tool in the diagnostic algorithm of focal liver lesions.

Key words: diagnosis, differential, liver, microbubbles, ultrasonography.

ÚVOD

Všechny zobrazovací metody používané pro detekci a diferenciaci jaterních lézí prodělaly v posledních letech rychlý vývoj. Mezi tři nejpoužívanější, na které se tato práce zaměřuje, patří ultrasonografie (US), výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR). Jejich vývoj je poháněn především snahou o nalezení optimální vyšetřovací metody, tedy metody efektivní, rychlé, dostupné, neinvazivní a reprodukovatelné. Každá z výše zmíněných metod má ale kromě svých výhod také omezení, proto je potřeba najít optimální diagnostický algoritmus. Cílem práce bylo shrnout možnosti a limitace jednotlivých zobrazovacích metod v diagnostice a diferenciální diagnostice ložiskových procesů v játrech s ohledem na přínos novějších neinvazivních metod s absencí ionizujícího záření, jako je zejména kontrastní ultrazvukové vyšetření; provést retrospektivní studii srovnávající výtěžnost jednotlivých zobrazovacích modalit; interpretovat patologické změny a navrhnout optimální diagnostický algoritmus při nálezu ložiskového postižení jater.

MATERIÁL A METODIKA

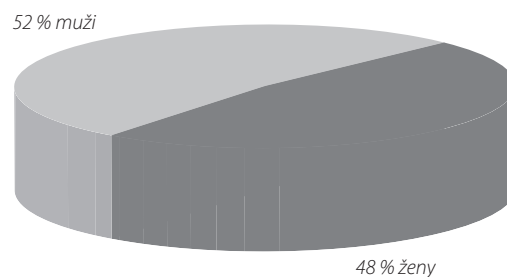
Byla provedena analýza souboru 62 pacientů s ložiskovým nálezem v játrech, u kterých se uskutečnila diagnostická vyšetření: ultrazvukové vyšetření s intravenózní aplikací kontrastní látky, dynamické CT vyšetření s aplikací kontrastní látky intravenózně a dynamické MR vyšetření s aplikací hepatospecifické kontrastní látky intravenózně.

Cílem analýzy bylo jednak stanovit přesnost (úspěšnost) jednotlivých zobrazovacích metod vzhledem k histologickému ověření, jednak zjistit, nakolik jsou jednotlivé metody schopny rozlišit mezi benigním a maligním ložiskem obecně.

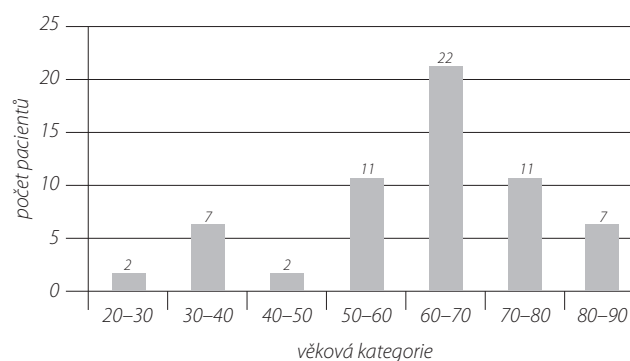
Od ledna 2005 do května 2009 bylo na Radiologické klinice FN Brno – Bohunice provedeno kontrastní ultrazvukové vyšetření jater 186 pacientům. Do sledovaného souboru bylo zařazeno N = 62 pacientů, kterým byla diagnóza histologicky ověřena (graf 1). Průměrný věk u žen byl 56 a u mužů 66 let. Nejmladší pacientce bylo 25 roků a nejstaršímu pacientovi 82 let.

Obecně se dá ze souboru říci, že nejčastěji podstupovali vyšetření pacienti mezi 60.–70. rokem věku (graf 2).

US vyšetření byla prováděna na přístroji ATL HDI 5000 s režimem pulzní inverze a na IU 22 Phillips s režimem pulzní inverze, pulzní modulace a hybridním PMPI. CT vyšetření byla prováděna na přístroji Siemens Somatom plus – jednoradím spirálním, či Phillips Brilliance – 64radím helikálním, v minimálně dvou dynamických postkontrastních fázích (arteriální a portovenózní). MR vyšetření jsme prováděli na přístroji Phillips Achieva 1,5 T s použitím hepatospecifických kontrast-



Graf 1. Poměr mužů a žen v souboru
Graph 1. Rate of men and women in data set



Graf 2. Rozložení věkových kategorií souboru vyšetřovaných pacientů
Graph 2. Distribution of age in patient data set

ních látek a dynamického postkontrastního vyšetření ve fázi arteriální, portovenózní, fázi ekvilibria a pozdní strádání fázi.

Kromě procentuálního vyjádření přesnosti jednotlivých uvažovaných metod (vztaheno k histologickému ověření) byly

Tab. 1. *Schopnost identifikace maligního ložiska (výsledek vyšetření sumarizován tabulkou)*

Table 1. *Capability of CEUS to identify a malignancy (outcome of examination summarized in the table)*

Vyšetření ultrazvukem

úspěšnost = 50/61 = 82,0 % (IS = 70,0–90,6)

senzitivita = 32/35 = 91,4 % (IS = 75,8–97,8)

specifita = 24/26 = 92,3 % (IS = 73,4–98,7)

pozitivní prediktivní hodnota = 32 / 34 = 94,1 % (IS = 78,9–99,0)

negativní prediktivní hodnota = 24 / 27 = 88,9 % (IS = 69,7–97,1)

Přesnost metody ve smyslu shody výsledku s histologickým vyšetřením (v úvahu brány všechny možné varianty výsledku vyšetření): shoda v 50 z 61 vyšetření.

Vyšetření UZ	Histologické vyšetření		Celkem
	Maligní	Benigní	
maligní	32	2	34
benigní	3	24	27
celkem	35	26	61

Tab. 2. *Schopnost identifikace maligního ložiska (výsledek vyšetření sumarizován tabulkou)*

Table 2. *Capability of CT to identify a malignancy (outcome of examination summarized in the table)*

Vyšetření CT

úspěšnost = 39/62 = 62,9 % (IS = 49,7–74,8)

senzitivita = 28/36 = 77,8 % (IS = 60,4–89,3)

specifita = 23/26 = 88,5 % (IS = 68,7–97,0)

pozitivní prediktivní hodnota = 28/31 = 90,3 % (IS = 73,1–97,5)

negativní prediktivní hodnota = 23/31 = 74,2 % (IS = 55,1–87,5)

Přesnost metody ve smyslu shody výsledku s histologickým vyšetřením (v úvahu brány všechny možné varianty výsledku vyšetření): shoda v 39 z 62 vyšetření.

Vyšetření CT	Histologické vyšetření		Celkem
	Maligní	Benigní	
maligní	28	3	31
benigní	8	23	31
celkem	36	26	62

Tab. 3. *Schopnost identifikace maligního ložiska (výsledek vyšetření sumarizován tabulkou)*

Table 3. *Capability of MR to identify a malignancy (outcome of examination summarized in the table)*

Vyšetření magnetickou rezonancí

úspěšnost = 24/28 = 85,7 % (IS = 67,3–96,0)

senzitivita = 15/16 = 93,8 % (IS = 67,7–99,7)

specifita = 12/12 = 100 % (IS = 69,9–100)

pozitivní prediktivní hodnota = 15/15 = 100 % (IS = 74,7–100)

negativní prediktivní hodnota = 12/13 = 92,3 % (IS = 62,1–99,6)

Přesnost metody ve smyslu shody výsledku s histologickým vyšetřením (v úvahu brány všechny možné varianty výsledku vyšetření): shoda v 24 z 28 vyšetření.

Vyšetření MR	Histologické vyšetření		Celkem
	Maligní	Benigní	
maligní	15	0	15
benigní	1	12	13
celkem	16	12	28

metody hodnoceny také stran senzitivity, specifity, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty vzhledem k jejich schopnosti identifikovat maligní ložisko v pacientových játrech. Všechny odhady jsou doplněny 95% intervalem spolehlivosti (IS).

VÝSLEDKY

Ultrasonografie – počet vyšetřených: N = 61 (98,4 % z celkového souboru), CT – počet vyšetřených: N = 62, MR – počet vyšetřených: N = 28 (45,2 % z celkového souboru), histologické ověření – počet vyšetřených: N = 62 (tab. 1, 2, 3).

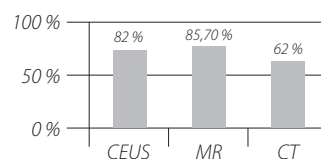
Závěry analýzy

Co se týče přesnosti metody shodnout se s histologickým vyšetřením (kdy jsou v úvahu brány všechny možné varianty výsledku vyšetření), byla nejúspěšnější metodou magnetická rezonance, která dosahovala shody v 85,7 %. Za ní následovala kontrastní ultrasonografie (CEUS) s 82 % shodných výsledků a na posledním místě skončila metoda CT, která se shodovala v 62 % případů (graf 3).

Pro praxi je přesná charakterizace ložiska samozřejmě velmi důležitá, ještě důležitější je ale rozhodnout, zda je ložisko benigní či maligní, protože tento fakt přímo ovlivňuje následný terapeutický postup.

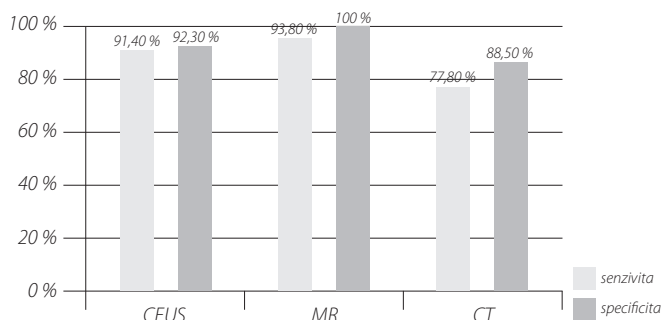
Rovněž ve schopnosti identifikovat v játrech maligní ložisko dosahovala nejlepší výsledků MR metoda se senzitivitou (tedy schopností maligní ložisko detekovat) 93,8 % a se specifitou (tedy schopností rozhodnout, že ložisko je maligní povahy) 100 %. Za ní následovala metoda CEUS se senzitivitou 91,4 % a specifitou 92,3 % a jako poslední se umístilo CT se senzitivitou 77,8 % a specifitou 88,5 % (graf 4).

Podobně tomu bylo i s pozitivní prediktivní hodnotou (tedy skutečný výskyt malignity u pacientů, u kterých jsme stanovili maligní ložisko): nejvyšší PPV dosáhla MR ve 100 %, pak CEUS v 94 % a následně CT v 90 %. Také negativní prediktivní hodnoty (tedy pravděpodobnost, že pacient, u něhož



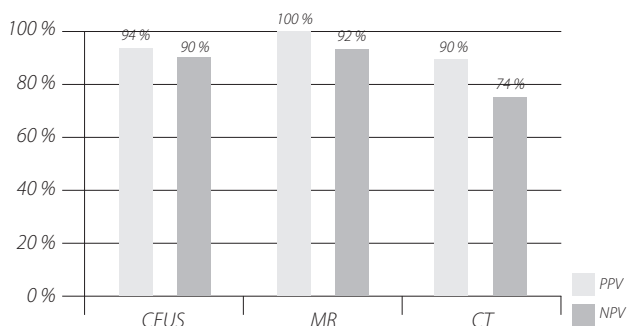
Graf 3. *Přesnost metod – shoda s histologickými diagnózami*

Graph 3. *Accuracy of methods – correspondence with histological diagnoses*



Graf 4. *Senzitivita a specifita jednotlivých metod pro detekci malignity*

Graph 4. *Sensitivity and specificity of methods to identify a malignancy*



Graf 5. Pozitivní (PPV) a negativní (NPV) hodnoty jednotlivých metod pro detekci malignity

Graph 5. Positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of different methods to identify a malignancy

jsme vyloučili malignitu, ji skutečně nebude mít) vyšly nejlépe u MR – 92 %, pak CEUS – 90 % a pak CT – 74 % (graf 5).

DISKUSE

Ultrasonografie (US)

Ultrazvukové vyšetření je zobrazovací metodou první volby především díky výborné dostupnosti a naprosté neinvazivitě. Konvenční B-mod ale dovoluje stanovit definitivní diagnózu pouze u typických jaterních cyst (hladké kontury, anechogenní obsah, laterální stínění, dorzální akustické zesílení) a kalifikací (výrazně odrazivé s akustickým stíněním). Všechny ostatní fokální jaterní léze jsou charakterizovány nejen rozdíly echogenity, ale také tím, zda jsou hypo- nebo hypervaskularizované (barevná duplexní US) a díky změnám v perfuzní kinetice (postkontrastní syčení) (1).

Barevná duplexní US je metodou, která úspěšně odliší echa pohybující se krve od statické tkáně, ale lze použít pouze pro toky ve větších cévách. Není účinná u toků na parenchymové úrovni, kde se tkáň pohybuje stejnou rychlostí či rychleji než krev, která ji perfunduje. Proto pomalé toky na parenchymové úrovni nemohou být konvenčními dopplerovskými metodami zobrazeny (2, 3).

Navíc vzhledem k duálnímu cévnímu zásobení jater portální žilou a jaterní tepnou ložiska neposuzujeme pouze podle hypo- nebo hyperperfuze jako takové, ale syčení také závisí na perfuzní fázi, a tedy potažmo na histologické skladbě, čímž obdržíme komplexní časo-prostorový obraz zvýšeného či sníženého postkontrastního syčení (4, 5). Možnost použití kontrastních látek (k.l.) při US vyšetření tedy znamená výrazný posun v diferenciální diagnostice jaterních ložisek (1, 6, 7).

Aby se daly použít kontrastní látky při US vyšetření jater, bylo nutné vyvinout jednak techniku US zobrazení schopnou k.l. dobře zobrazit a také vyvinout kontrastní látku, která se nerozpouští v krvi a zároveň schopnou transpulmonální pasáže, tedy vhodnou k zobrazení i levostranného krevního řečiště. Aby prošly plicním řečištěm, musí být částice plynu menší než plicní kapiláry, to znamená pod 7–10 μm , obvykle se velikost částic pohybuje v rozmezí 1–10 μm . Kromě toho, že musí být malé, musí být stále výkonným akustickým reflektorem. Aby se zabránilo jejich rozpuštění v krevním řečišti, jsou bubliny stabilizovány obalem – membránou. Jako náplň

slouží obvykle málo rozpustné plyny s vysokou molekulární hmotností – např. perfluorocarbony. Zevně pak obvykle bývá potah z biokompatibilního surfaktantu pro minimalizaci reakce organismu.

V současnosti na našem pracovišti používáme k.l. třetí generace, která splňuje všechny tyto parametry a zároveň je jako jediná schválena pro použití v České republice. Jde o sulfurhexafluorid (SF₆, SonoVue®, Bracco, Itálie) – látku ze skupiny perfluorochemikálií. Tento neškodný plyn je eliminován z organismu cestou plicních kapilár. Je nutno zdůraznit, že se jedná se o tzv. „blood-pool“ kontrastní látku, tedy mikrobubliny nepřecházejí endoteliální bariéru a nepronikají do interstitia, což je rozdílné oproti ostatním kontrastním látkám. Neovlivňují krevní tok a chovají se obdobně jako červené krvinky.

Chování mikrobublin v ultrazvukovém vlnění je jedinečné a vychází z vysoké stlačitelnosti plynu mikrobublin. Zatímco tkáň je prakticky nestlačitelná, mikrobubliny se rozpínají a kontrahují markantně. Mají přirozenou rezonační frekvenci. Frekvence používané pro břišní US zobrazení jsou obvykle v rozmezí 3–5 MHz. To koresponduje s rezonanční frekvencí mikrobublin s rozměry 3–5 μm . Ultrazvukový přístroj generuje akustické vlny složené ze střídavých vyšších a nižších frekvencí. Při srážce ultrazvukové vlny s mikrobublínou dojde střídavě k její kompresi a následné expanzi. Stlačení je díky plynové náplni limitováno, naopak expanze je mnohem větší nežli komprese (poloměr bubliny se zvětší až o několik set procent). Důsledkem je asymetrická nelineární oscilace bubliny, která produkuje vyšší harmonické frekvence (mikrobubliny rezonují s dopadajícím ultrazvukovým vlněním, a tím zvyšují intenzitu odrazů) (schéma 1).

Vysokomolekulární plyny jsou používány z důvodů jejich pomalé difuze skrz membránu a prodlouženého setrvávání v cirkulaci, kde jsou ovlivňovány mechanicky činností srdečních chlopní a zároveň účinky ultrazvuku.

Bylo nutno uzpůsobit techniku US nastavení tak, aby bylo možné kontrastní látku dobře zobrazit. První technikou, která byla k tomuto účelu použita, bylo harmonické zobrazení. U tohoto typu zobrazení není ale dostatečně potlačen signál pozadí při použití k.l. Navíc pro zesílení harmonického signálu mikrobublin se užívají vyšší mechanické indexy (MI), čímž

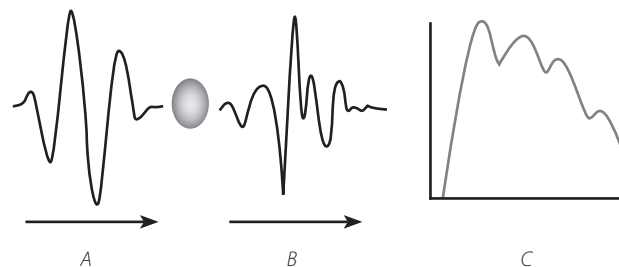


Schéma 1. Nelineární chování mikrobublin v ultrazvukovém vlnění (zdroj: Averkiou M, Powers J. Ultrasound contrast media in the characterisation of soft tissue lesions: ongoing research. MedicaMundi 2007; 51(2+3): 11)

A – náhodně vyslaný akustický signál; B – nelineární odpověď (přijímaný signál); C – frekvenční spektrum akustického signálu mikrobubliny

Scheme 1. Non-linear acoustic properties of microbubbles (source: Averkiou M, Powers J. Ultrasound contrast media in the characterisation of soft tissue lesions: ongoing research. MedicaMundi 2007; 51(2+3): 11)

A – incident acoustic wave (transmitted signal); B – non-linear response (received signal); C – frequency spectrum of microbubble echo signal

dochází k nežádoucí destrukci mikrobublin a ty nemají dostatek času naplnit mikrovaskularizaci.

Byly tedy vyvinuty US techniky citlivé na velmi malé odrazy od mikrobublin, zobrazující je bez jejich destrukce, v reálném čase, při velmi nízkých akustických výkonech. Někdy jsou označovány jako kontrast-specifické zobrazení. Většina z nich je založena na tzv. „low MI imaging“, tedy zobrazení s nízkými hodnotami MI. To je důležité ze dvou důvodů: Jednak je to prevence destrukce mikrobublin (u MI pod 0,10 – bubliny dávají dobrý harmonický kontrastní signál), jednak dochází k redukci harmonické komponenty tkáňových odrazů, a tedy relativnímu zvýraznění odrazů mikrobublin (ačkoli harmonické zobrazení je výhodné při běžném UZ vyšetření, při kontrastním způsobuje šum). Protože tkáň se chová v UZ vlnění méně nelineárně než mikrobubliny, vyžadují vyšší MI pro harmonickou odpověď, proto při nízkém MI je poměr kontrast/tkáň vyšší.

První technikou použitelnou při kontrastním vyšetření je metoda „pulzní inverze“ (PI, syn. „fázová inverze“), která zcela potlačuje frekvenci základní, a zůstávají pouze frekvence harmonické. Jde o dva zrcadlové pulzy (s opačnou fází) rychle za sebou. Sonda detekuje odražené pulzy a sečte je. Pro normální tkáň je tak signál roven nule (schéma 2).

Mikrobubliny však odrážejí signál asymetricky, chovají se nelineárně, proto se jejich signál nevynuluje.

Alternativou ke změně fáze US vlnění je změna jeho amplitudy – tzv. technikou power modulation (PM). V subtrahovaném spektru je pak zachycena i nelineární složka základní frekvence. Signál pozadí pak není potlačen zcela, nicméně je nízký oproti harmonickému zobrazení. Tato technika se využívá pro hlouběji uložená ložiska, případně při vyšetřování cirhotických jater apod. Nevýhodou je poněkud nižší rozlišení oproti PI.

Kombinací obou předchozích metod je pak tzv. power modulated pulse inversion (PMPI), někdy nazývaná „contrast pulse sequence“ (CPS). Během pulzů se zde mění jak amplituda, tak fáze, rovněž pak dochází k subtrakci signálu. Výhodou je, že druhá harmonická echa jsou relativně zachována (oproti PI). PMPI detekuje nelineární signál jak základní, tak druhé harmonické frekvence (1–3, 8–12).

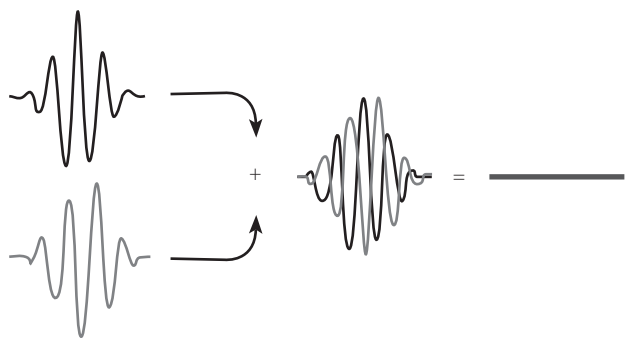


Schéma 2. Součtem dvou následných odražených signálů normálního (černě) a invertovaného (šedě) pulzu se při pulzní inverzi zcela potlačí základní frekvence (zdroj: Averkiou M, Powers J. *Ultrasound contrast media in the characterisation of soft tissue lesions: ongoing research. MedicaMundi 2007; 51(2+3): 11*)

Scheme 2. By adding two consecutive bubble echos from a normal (black) and an inverted pulse (gray). Pulse inversion cancels out fundamental echos without filtering (source: Averkiou M, Powers J. *Ultrasound contrast media in the characterisation of soft tissue lesions: ongoing research. MedicaMundi 2007; 51(2+3): 11*)

Výpočetní tomografie (CT)

Jedním z hlavních omezení této metody jsou nedeterministické účinky ionizujícího záření. Naopak výhodou oproti US je možnost standardizace – využití standardních protokolů dynamického postkontrastního vyšetření jater.

Podáme-li jodovou k.l. intravenózně, je v průběhu prvního cirkulačního cyklu uložena intravaskulárně. Během dalších cirkulačních cyklů proniká do extravaskulárního extracelulárního prostoru. Asi po 3–5 minutách je k.l. rovnoměrně zastoupena v extravaskulárním kompartmentu organismu. V téže době se začíná vylučovat ledvinami do dutého systému. Nevylučují-li ledviny k.l., je vyloučena postupně do žlučových cest.

Základem CT vyšetření jater je intravenózní aplikace kontrastní látky a následné dynamické postkontrastní vyšetření minimálně ve dvou fázích: V arteriální, kdy má být nasycena nejen jaterní tepna samotná, ale i ložiska jaterní tepnou zásobená, k.l. však ještě nedorazila ze sleziny a mezenteria do portálního řečiště a portovenózní, tedy obdobně fáze, kdy není nasycena jen portální žíla samotná (ta se počíná sytit již v pozdní arteriální fázi), ale o něco později, když do periferních jaterních sinusoid dorazí dostatečné množství k.l. a počíná její difuze do extravaskulárního prostoru (13). Fáze ekvilibria se dostavuje po rovnoměrné redistribuci k.l. v distribučním objemu. Tato fáze se objevuje asi po třech až pěti minutách. Využívá se jako tzv. pozdní sken.

I přesto ale syčení ložisek, potažmo rozdíl denzit mezi normální jaterní tkání a ložiskem po aplikaci kontrastní látky, ovlivňuje mnoho dalších parametrů, jako jsou difuzní postižení jater, portální hypertenze, trombóza jaterních cév či jejich větví, arterioportální či portovenózní zkraty, anomálie cévního řečiště, tachykardie, bradykardie, kolaterály, habitus nemocného, množství krve a mnohé další. Nemá-li pacient variety viscerálních cév, pak je senzitivita invazivních technik typu CTA (computed tomography arteriography) a CTAP (computed tomography arterial portography) vysoká i u pacientů, u kterých je výsledek kvalitního spirálního vyšetření špatný (14).

Magnetická rezonance (MR)

Výhodou metody je absence ionizujícího záření a možnost charakteristiky jednotlivých tkání na základě více různých vlastností, ne pouze dle různého absorpčního koeficientu, jako je tomu u CT. Příkladem může být použití technik potlačujících signál tuku, jako jsou metody využívající rozdíly v relaxačních časech tuku a tkání obsahujících vodu (založené na sekvenci inversion recovery s krátkým inverzním časem), metody využívající rozdíly v chemickém posunu tuku a vody, nebo tzv. in-phase a out-of-phase zobrazení (sekvence duálního echa, T1 vážená sekvence gradientního echa se dvěma různými TE (time to echo): první (in-phase), kdy se signály tuku a vody obsažené ve stejném voxelu počítají, a druhý (out-of-phase), kdy se tyto signály naopak navzájem vyruší) a další.

Velkou výhodou se pak stala možnost použití různých typů kontrastních látek, u jater konkrétně použití látek orgánově specifických. U jater můžeme použít následující tři typy kontrastních látek: extracelulární kontrastní látky (orgánově nespecifické), RES-specifické kontrastní látky (na bázi oxidů železa) a hepatobiliární kontrastní látky (4, 15, 16).

Postavení USG v zobrazení jaterních ložiskových procesů

Hodnoty senzitivity, specifity a úspěšnosti metody kontrastního ultrazvukového vyšetření naměřené na našem souboru korelují s hodnotami uváděnými v literatuře, kdy se obvykle senzitivita CEUS pohybuje většinou mezi 90–95 % a specifita mezi 80–97 % (3, 17–20).

Nespornou výhodou CEUS je především možnost hodnocení postkontrastního syčení v reálném čase, bez potřeby používat predefinované skenovací časy či bolus-tracking. Výhodná je také možnost zopakovat vyšetření v krátkém časovém sledu (řádově 5–10 minut po ukončení první aplikace), pokud je potřeba podat další dávku k.l. Rovněž vynikající tolerance kontrastní látky pacientem a nulová nefrotoxicita a hepatotoxicita jsou dalšími argumenty, proč provádět tato vyšetření.

Konvenční US je metoda relativně levná, bezpečná a široce dostupná, zůstává tedy nejrozšířenější zobrazovací metodou jater v klinické praxi. Možnost použití kontrastních látek posouvá hranice této metody ještě podstatně dále. CEUS významně snižuje procento nekonkluzivních závěrů. Zvláště ceněna je schopnost CEUS detekovat většinu subcentimetrových lézí, což je důležité zejména při pátrání po metastázách a také schopnost tyto léze blíže specifikovat (3, 21–24).

Jistě vyvolá otázky 100% specifita, která v našem souboru vyšla u MR vyšetření. Je třeba zdůraznit, že nejde o specifitu pro přesnou diagnózu, ale pouze pro zařazení léze do kategorie maligní či benigní. Jedno z více možných vysvětlení je, že soubor pacientů nebyl dán náhodným výběrem a neproběhla randomizace, protože primárně jsme vybírali pacienty, kteří prodělali především kontrastní US vyšetření a současně měli provedeno také CT a MR vyšetření a navíc histologickou verifikaci.

Dalším faktem je skutečnost, že se na našem pracovišti v diagnostickém algoritmu většinou postupovalo směrem: ultrasonografie → kontrastní US → CT → MR. MR byla tedy ve většině případů až poslední prováděnou metodou před histologickým ověřením (samozřejmě existují výjimky) a radiolog většinou bere v potaz při diferenciální diagnostické rozvaze již i chování ložiska v předchozích zobrazovacích modalitách a skládá si na základě všech výsledků komplexní obraz charakteristik ložiskové léze.

Návrh racionálních algoritmů vyšetření ložisek v játrech zobrazovacími metodami

Pokusíme-li se stanovit optimální sled jednotlivých zobrazovacích metod pro co nejefektivnější stanovení přesné diagnózy, je vhodné si pacienty s náhodným záchytem ložiska v játrech rozdělit do tří skupin:

1. pacienti s náhodným nálezem ložiska bez známého primárního tumoru,
2. pacienti s ložiskem v játrech se známým primárním tumorem,
3. pacient s ložiskem v játrech v cirhotickém terénu.

Pacienti s náhodným nálezem ložiska bez známého primárního tumoru

Používání nových generací zobrazovacích metod vedlo ke zvýšené frekvenci náhodně nalezených ložisek v játrech u pacientů jinak zdravých, kteří nejvíce žádné známky jaterního onemocnění. Odlišení benigních lézí od maligních obvykle není obtížné, pokud jsou velké, ale pokud jsou malé, je pro-

blematické stanovit charakteristické znaky a navíc i biopsie je u takových ložisek méně výtečná. U pacientů bez známé malignity s náhodně zachyceným ložiskem pod 15 mm budou téměř všechny tyto léze benigní (3, 25). Tedy každá léze v necirhotickém terénu u těchto pacientů musí být považována za benigní, pokud není potvrzena její malignita (3, 14, 25).

Pokud najdeme ložiska, která mají buď charakteristický benigní vzhled (hemangiom, fokální nodulární hyperplazie, fokální steatóza, cysta), nebo ložiska, která nemají známky malignity (pouzdro, haló, kalcifikace apod.), u pacientů, kteří nemají predisponující podmínky (primární nádor, chronické onemocnění jater), můžeme ukončit vyšetřování a není nutné tyto léze dále sledovat (3, 14, 26). Přičemž počet ložisek není důležitý. Malé ložisko v necirhotickém terénu je ale důležité tehdy, pokud ovlivní další léčbu nemocného. Pokud má pacient klinické obtíže, je možné tyto léze dále sledovat, je pak nutné přesně lokalizovat postižený segment, změřit velikost ložiska a provést jeho dokumentaci. V nejasných případech doplnit kontrastní US, eventuálně další zobrazovací metodu a výsledky jednotlivých metod korelovat. Dle zkušeností našeho pracoviště je pak dostačující jedna kontrola za 6 měsíců, v případě nejistoty za 3–4 měsíce (diagram 1).

Pacienti s ložiskem v játrech se známým primárním tumorem

Na rozdíl od pacientů s náhodným ložiskem v játrech bez přítomnosti malignity, kteří mají téměř 100% pravděpodobnost, že ložisko bude benigní, u pacientů s primární známou malignitou je pravděpodobnost až 50%, že budou maligní (14, 27). Proto by u této skupiny každé ložisko mělo být považováno za potenciálně maligní, pokud se nepotvrdí jeho benigní povaha.

Přesný staging tumorů a stanovení progresu je stěžejní pro naplánování dalšího terapeutického postupu a určení prognózy. Do vysoké míry závisí právě na zobrazovacích metodách. Játra jsou nejčastějším místem metastáz mnoha typů malignit. Proto by měl radiolog vždy dokázat zodpovědět otázky důležité pro kliniku, které zahrnují jednak zjištění, zda je či není přítomna ložisková patologie jater, dále by měl provést charakterizaci lézí a v neposlední řadě se vyjádřit k resektabilitě procesu. Tedy musí určit rozsah a přesnou lokalizaci patologie, zda jsou postižena chirurgicky kritická místa, jako je porta hepatis a hlavní žlučovody, a případně odhalit přítomnost extrahepatálního postižení.

Pokud má pacient se známým tumorem jaterní ložisko, vše závisí na další plánované léčbě. Pokud histologická verifikace ložiska ovlivní léčebný protokol, pak je nutné v případě nejistoty doplnit biopsii či PET (lépe PET/CT) nebo peroperační ultrazvukové vyšetření. Pokud se léčba nemění, je spíše vhodná kontrola s časovým odstupem přibližně 3 měsíce. Pokud se změní velikost ložiska (či jejich počet), můžeme současně posoudit efekt léčby. Tam, kde není možná chirurgická resekce, může radiolog v indikovaných případech navrhnout i další možnosti léčby, jako jsou perkutánní ošetření ložisek či transarteriální embolizaci nebo chemoembolizaci (diagram 2).

Pacient s ložiskem v játrech v cirhotickém terénu

Protože u pacientů s jaterní cirhózou je přibližně polovina nalezených ložisek následně klasifikována jako HCC, každá léze v cirhotickém terénu musí být považována za maligní, pokud není potvrzena benignita (28). Současně ale až 50% ložisek menších než 2 cm detekovaných na US nejsou HCC

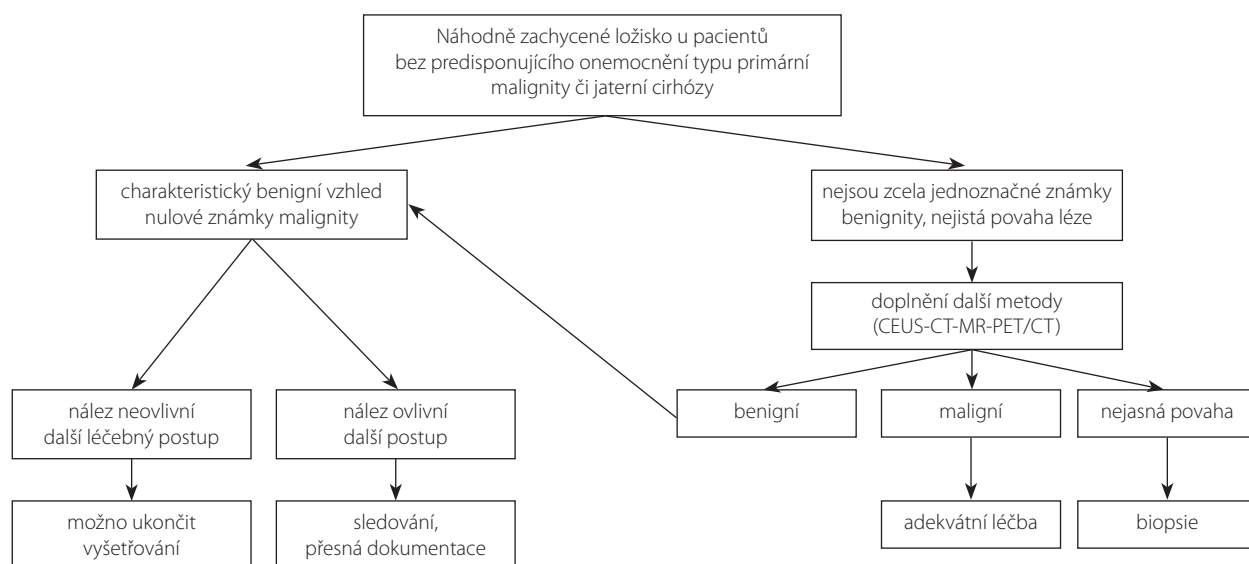


Diagram 1. Návrh postupu u pacientů s náhodným nálezem ložiska bez známého primárního tumoru

Diagram 1. Proposal of examination algorithm in patients with incidental liver lesion finding without known primary tumour

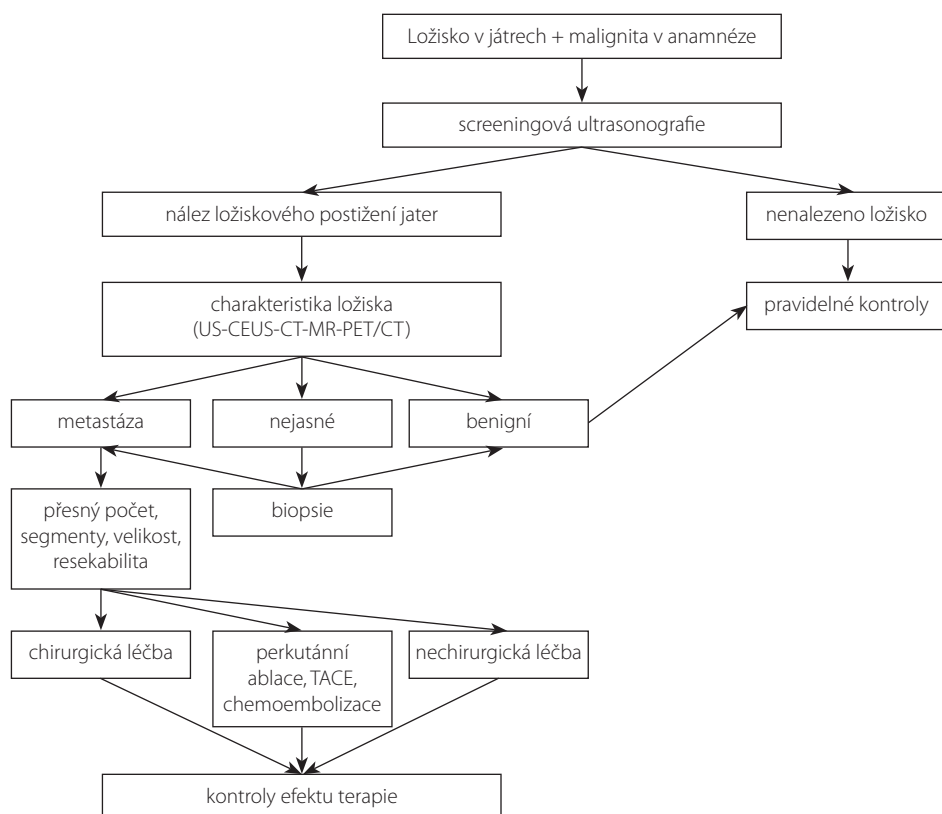


Diagram 2. Návrh postupu u pacientů s ložiskem v játrech se známým primárním tumorem

Diagram 2. Proposal of examination algorithm in patients with incidental liver lesion finding with known primary tumour

(29). Jde většinou o velké regenerativní uzly a dysplastické uzly. Přestože stále chybí důkazy o zlepšení doby přežívání a rentabilitě screeningu HCC u pacientů s cirhózou, je mezi hepatology akceptován názor, že tito pacienti by měli být pravidelně sledováni. Meziroční riziko rozvoje HCC na terénu cirhózy se pohybuje mezi 1–6 % (30, 31). Toto riziko je vyšší u pacientů, u kterých je etiologicky cirhóza vyvolána virovým

infekcemi (3). Nejčastěji používanými screeningovými testy je sledování hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) a US vyšetření. Je třeba počítat s tím, že AFP má v diagnostice HCC nízkou senzitivitu (39–64%), navíc vzestup hladiny AFP je nespecifickým ukazatelem, může být přechodně u aktivní hepatitidy (3). US vyšetření je i se svou senzitivitou okolo 71 % metodou akceptovatelnou (32, 33).

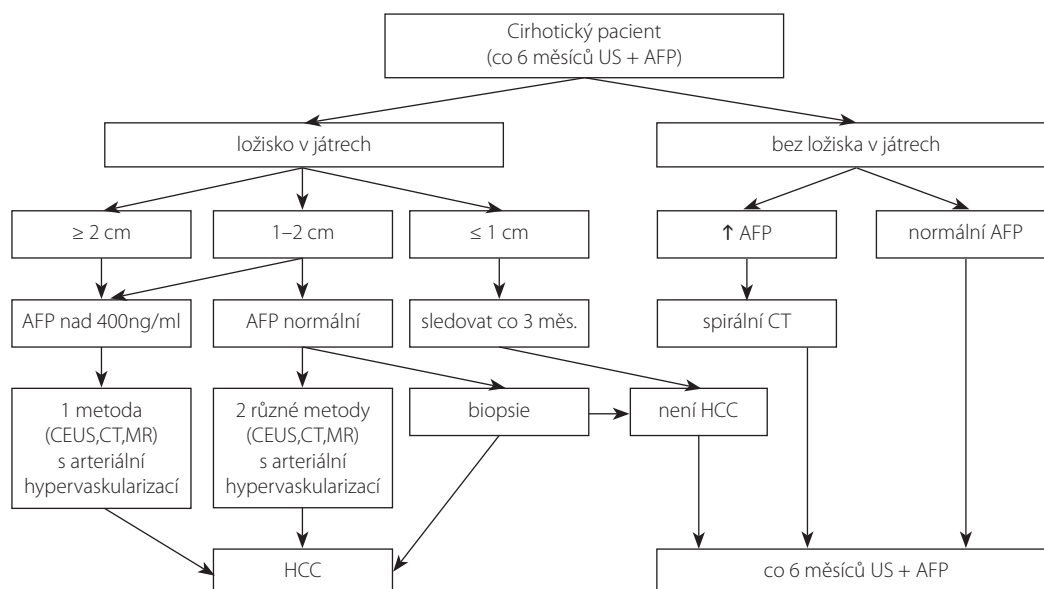


Diagram 3. **Návrh postupu u pacientů s ložiskem v játrech v cirhotickém terénu**
 Diagram 3. **Proposal of examination algorithm in cirrhotic patients with liver lesion**

Dle konsenzu přijatého na mítinku EASL (European Association for the Study of the Liver) v Barceloně v roce 2000 (34) bylo navrženo, aby pacienti s cirhózou jater podstoupili US vyšetření a stanovení hladiny AFP každých 6 měsíců. Ti, kteří mají negativní počáteční hladinu a následnou elevaci AFP o více než 20 ng/ml, ale negativní US, by měli podstoupit trifázické CT vyšetření.

Ti, kdo mají na US ložisko pod 1 cm, by měli být sledováni každé 3 měsíce, protože ložisko je pro bližší charakterizaci jakoukoliv metodou příliš malé a nejméně 50 % těchto ložisek nebude HCC.

Pacienti s ložiskem nad 2 cm, elevací AFP nad 400 ng/ml a potvrzenou arteriální hypervaskularizací na CT či MR jsou na základě těchto metod diagnostikováni jako skupina s HCC.

Pokud je velikost ložiska mezi 1–2 cm, může být diagnóza HCC stanovena rovněž neinvazivními metodami, a to v případě, že dvě různé zobrazovací metody prokáží arteriální hypervaskularizaci ložiska i při normálních hodnotách AFP, nebo jedna metoda prokáže hypervaskularizaci a současně je elevován AFP nad 400 ng/ml. Otázka biopsie stále zůstává diskutabilní, protože existuje riziko rozsevu tumoru po biopsii (3, 35). Navíc, negativní biopsie ložiska v cirhotickém terénu nemusí zcela vyloučit malignitu.

Včasná detekce a správný staging HCC je velmi důležitý pro nastavení efektivní léčby. CEUS má v tomto algoritmu své místo zejména u ložisek pod 2 cm velikosti, dále jako jedna z metod schopná potvrdit arteriální hypervaskularizaci ložiska a pro zlepšení detekce případných ložisek (3).

ZÁVĚR

Cílem práce bylo zhodnotit možnosti a využití jednotlivých zobrazovacích metod v diagnostice a diferenciální diagnostice ložiskových lézí jater, zejména s přihlédnutím k relativně nové metodě kontrastního ultrazvukového zobrazení. Všechny dílčí cíle práce byly splněny. Pokusili jsme se začlenit metodu kon-

trastní ultrasonografie mezi ostatní, již delší dobu používané metody, a najít její místo v racionálním diagnostickém algoritmu. Byly navrženy tři různé optimální sledy metod u pacientů s ložisky v játrech: u jedinců bez dalších komorbidit, při pátrání po rozsevu malignity a u cirhotických pacientů.

Možnost použití kontrastních látek znamená pro ultrasonografii výrazný posun jak v diagnostice, tak v diferenciální diagnostice jaterních ložisek. Z výsledků naší práce, které korelují s údaji uváděnými v literatuře, vyplývá, že je srovnatelná s ostatními používanými metodami: dynamickým CT i MR vyšetřením.

Metoda CEUS má oproti metodám ostatním jisté výhody. Jsou to jednak ty, které obecně náleží ultrasonografii, jako jsou naprostá neinvazivita, bezpečnost a široká dostupnost. Nespornou výhodou oproti CT a MR je však především skutečnost, že CEUS jako jediná metoda poskytuje zobrazení v reálném čase, stejně jako možnost opakované aplikace kontrastní látky v krátkém časovém sledu. Dalšími přednostmi kontrastní látky pro sonografii je, že prakticky nevyvolává alergické reakce, není nefrotoxická ani hepatotoxická a pacienti je výborně tolerována, pro což svědčí naše vlastní zkušenosti i literární údaje.

Na našem pracovišti se rovněž osvědčil postup, kdy pacientovi s náhodným záchytem ložiska v játrech při US je rovnou v jednom sezení podána kontrastní látka, a tím je v řadě případů nález diferenciálně diagnosticky zařazen a je navržen optimální další postup stran zobrazovacích metod. Pacient tedy nemusí čekat řádově dny až týdny, než je mu objednáno doplňující vyšetření. Vše je vyřešeno v jednom sezení (tzv. one-stop shopping).

Nevýhodou je, že je to metoda závislá na zkušenosti vyšetřujícího lékaře. Dalšími nevýhodami jsou nevýhody ultrasonografie obecně, tedy horší výtěžnost vyšetření u pacientů obézních či nespokojících a nižší dostupnost ložisek uložených na konvexitě jater.

V současnosti metoda kontrastní ultrasonografie naráží na přístrojové vybavení a hrazení aplikace k.l. pojišťovnami. Také informace o možnosti aplikace k.l. při ultrasonografii není ještě dostatečně rozšířena mezi kliniky, indikace k aplikaci

k.l. při ultrasonografii by měl navrhovat a posuzovat zejména radiolog, protože si je nejlépe vědom možných limitací. Samozřejmě i tady je ale nutná úzká spolupráce mezi odesílajícím

klinikem a radiologem, protože ve většině případů nejsou diagnostika a další management pacienta založeny pouze na zobrazovacích metodách, ale na komplexním přístupu.

LITERATURA

1. **Lencioni R, et al.** Enhancing the role of ultrasound with contrast agents, 1st ed. Pisa, Italy: Springer 2006; 252 s.
2. **Averkiou M, Powers J.** Ultrasound contrast media in the characterisation of soft tissue lesions: ongoing research. *Medica-Mundi* 2007; 51(2,3): 11.
3. **Solbiati L, Martegani A, Leen E, et al.** Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases, 1st ed. Milano, Italy: Springer 2003.
4. **Schneider G, Grazioli L, Saini S.** MRI of the liver, 2nd edition. Milano, Italy: Springer 2006; 412 s.
5. **Strobel D, Seitz K, Blank W, et al.** Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions – diagnostic accuracy in clinical practice[1] (DEGUM multicenter trial), *Ultraschall in Med* 2008; 29: 499–505, DOI: 10.1055/s-2008-1027806
6. **Averkiou MA, Roundhill DN, Powers JE.** New imaging technique based on the nonlinear properties of tissues. *Proceedings of the IEEE Ultrasonic Symposium* 1997; 2: 1561–1566.
7. **Burns PN, Wilson SR, Simpson WH.** Pulse inversion imaging of liver blood flow: Improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol* 2000; 35(1): 58–71.
8. **Catalano O, Nunziata A, Lobianco R, Siani A.** Real-time harmonic contrast material specific US of focal liver lesions. *Radiographics* 2005; 25: 333–349.
9. **Kim TK, Choi BI, Han JK, et al.** Hepatic tumors: contrast agent enhancement patterns with pulse – inversion harmonic US. *Radiology* 2000; 216: 411–417.
10. **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: 420–430.
11. **Brannigan M, Burns PN, Wilson SR.** Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *RadioGraphics* 2004; 24: 921–935.
12. **Stieger S, Caskey Ch, Adamson R, et al.** Enhancement of vascular permeability with low-frequency contrast-enhanced ultrasound in the chorioallantoic membrane model. *Radiology* 2007; 243: 112–121.
13. **Oliver JH, Baron RL.** Helical biphasic contrast-enhanced CT of the Liver: technique, indications, interpretation and pitfalls. *Radiology* 1996, 201; 1–14.
14. **Válek V, Kala Z, Kiss I, et al.** Maligní ložiskové procesy jater. Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod, 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2006; 416 s.
15. **Weis J, Bořuta P.** Úvod do magnetické rezonance. Bratislava: Datex 1998.
16. **Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA.** Clinical MR imaging. A practical approach, 2nd edition. Heidelberg, Germany: Springer 2003; 1–65, 271–273.
17. **Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou Ch, et al.** Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography; *AJR* 2006; 186: 1551–1559.
18. **Soye JA, Mullan CP, Porter S, et al.** The use of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions. *Ulster Med J* 2007; 76(1): 22–25.
19. **Isozaki T, Nemata K, Kiba T, et al.** Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US. *Radiology* 2003; 229: 798–805.
20. **Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, et al.** Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12(11): 1699–1705.
21. **Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, et al.** Phase inversion sonography during the liver specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *AJR* 2001; 176: 1191–1198.
22. **Mechl M, Válek V, Bruel P, et al.** Characterisation of the solid liver lesions by CEUS-multicenter international study. *Czech Radiology* 2007; 60; 5: 387.
23. **Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, et al.** Characterization of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced sonography: International multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30): 3748–3756.
24. **Albrecht T, Blomley MKJ, Burns PN, et al.** Improved detection of hepatic metastases with pulse inversion ultrasonography during the liver specific phase of SHU 508A (Levovist) – a multi-centre study. *Radiology* 2002; 227: 361–370.
25. **Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME.** The frequency and significance of small (less than or equal 15 mm) hepatic lesions detected by CT. *AJR* 1992; 158: 535–539.
26. **Leifer D, Middleton W, Teeffey S, et al.** Follow-up of patients at low risk for hepatic malignancy with a characteristic haemangioma at US. *Radiology* 2000; 214: 167–172.
27. **Schwarz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM.** Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999; 210: 71–74.
28. **Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F, et al.** Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 2001; 220: 337–342.
29. **Shimizu A, Ito K, Koike S, et al.** Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small (2 cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003; 226: 550–555.
30. **Kolombo M, De Frachis R, Del Ninno E, et al.** Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis; *Lancet* 1991; 325: 675–680.
31. **Zoli M, Magolotti D, Bianchi G, et al.** Efficacy of surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma; *Cancer* 1996; 78: 977–985.
32. **Sherman M, Peltekian KM, Lee C.** Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hematology* 1995; 22: 432–438.
33. **Collier J, Herman M.** Screening for hepatocellular carcinoma. *Hematology* 1998; 27: 273–278.
34. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al.** EASL. Panel of experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3): 421–430.
35. **Takamori R, Wong L, Dang C.** Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: Is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl* 2000; 6: 67–72.