

## W jakich przypadkach ultrasonografia z kontrastem może zastąpić biopsję aspiracyjną cienkoigłową? Kliniczne badanie pilotowe

Ireneusz W. Gierbliński<sup>1</sup>, Tomasz Wocial<sup>2</sup>, Dorota Jarosz<sup>3</sup>

*Cel.* Celem pracy była ocena, czy ultrasonografia z kontrastem (contrast-enhanced ultrasound – CEUS) pozwala na różnicowanie zmian ogniskowych w wątrobie i może zastąpić biopsję aspiracyjną cienkoigłową.

*Materiał i metoda.* U 100 chorych z przypadkowo wykrytymi zmianami ogniskowymi w wątrobie wykonano obrazowanie harmoniczne metodą impulsu o odwróconej fazie, z użyciem kontrastu (SonoVue, Bracco). Końcowe rozpoznanie charakteru zmian oparte było na biopsji cienkoigłowej, magnetycznym rezonansie jądrowym lub tomografii komputerowej oraz obserwacji klinicznej, trwającej średnio 10 miesięcy.

*Wyniki.* Na podstawie CEUS prawidłowo określono charakter 74 spośród 77 zmian łagodnych w wątrobie oraz 21 z 23 zmian nowotworowych. Czulość, specyficzność oraz dokładność CEUS wynosiła 91%, 96% i 95%. Wartość predykcyjna wyniku dodatniego została określona na 88%, a wartość predykcyjna wyniku ujemnego wynosiła 97%.

*Wniosek.* Wysoka specyficzność CEUS w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w wątrobie pozwala na uniknięcie wykonywania biopsji cienkoigłowej w przypadku stwierdzenia łagodnego typu wzmocnienia kontrastowego.

### In which cases can contrast-enhanced ultrasound replace fine needle aspiration biopsy? Clinical feasibility study

*Aim.* To determine if contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is an accurate method to differentiate focal liver lesions which may diminish the necessity for fine needle aspiration biopsy.

*Material and methods.* Pulse-inversion harmonic imaging was performed with ultrasound contrast agent, SonoVue (Bracco), on 100 patients with incidentally detected solid liver lesions. Final diagnosis was based on biopsy, magnetic resonance imaging or computed tomography, median follow-up was 10 months.

*Results.* 74 of 77 benign focal liver lesions had typical enhancement patterns on CEUS, and their differentiation was possible. 21 of 23 cases of malignant liver lesions were properly classified as malignant by CEUS. The sensitivity, specificity, and overall accuracy of CEUS were 91%, 96% and 95%. The positive predictive value of CEUS was 88%, and the negative predictive value was 97%.

*Conclusions.* High specificity of CEUS suggests that it is an accurate method to differentiate focal liver lesions and that it could potentially replace biopsy of the lesions with a benign contrast-enhancement pattern.

**Słowa kluczowe:** ultrasonografia, kontrast, wątroba, zmiany ogniskowe, biopsja cienkoigłowa

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound, focal liver lesions, fine needle biopsy

### Wstęp

Standardowe badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, oparte na skali szarości, charakteryzuje się niską specyficznością w określaniu charakteru zmian ogniskowych w wątrobie i zwykle nie pozwala na ich różnicowanie. Analiza obrazu tych zmian za pomocą ko-

lorowego Dopplera również ma ograniczoną wartość, ponieważ nie wykrywa wolnego przepływu krwi z wystarczającą czułością. Badanie z użyciem Dopplera mocy (*power Doppler*) jest pod tym względem metodą bardziej czułą, jednak w przypadku głęboko położonych zmian ogniskowych w wątrobie może nie dostarczać adekwatnych danych ze względu na małą intensywność sygnału [1-3]. W ciągu ostatnich kilku lat ukazały się doniesienia świadczące o tym, że ultrasonografia z kontrastem pierwszej generacji podanym dożylnie (*contrast-enhanced ultrasound – CEUS*), znacząco poprawia wykrywanie zmian ogniskowych w wątrobie oraz umożliwia różnicowanie ich charakteru w większym stopniu, niż badania wcześniej wymienione [4-5]. Nowe środki kontrastujące, składają-

<sup>1</sup> Klinika Gastroenterologii

<sup>2</sup> Klinika Gastroenterologii i Hepatologii,  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

<sup>3</sup> Zakład Patologii  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie

ce się z mikropęcherzyków zawierających gaz, poprawiły różnicowanie zmian ogniskowych w wątrobie ze względu na większą skuteczność w określaniu rodzaju unaczynienia tych zmian, a wprowadzona ostatnio technika obrazowania harmonicznego metodą impulsu o odwróconej fazie (*pulse inversion harmonic imaging* – PIHI) z niskim indeksem mechanicznym utorowała drogę drugiej generacji CEUS [6-9]. Postęp dotyczył również stworzenia nowego rodzaju oprogramowania dla obrazowania harmonicznego, które pozwala obecnie uzyskać obrazy zmian ogniskowych w czasie rzeczywistym bez uszkodzenia mikropęcherzyków kontrastu, a także wytwarza intensywne sygnały przy małych wartościach indeksu mechanicznego. Kontrast SonoVue (Bracco, Mediolan, Włochy) jest kontrastem drugiej generacji, w postaci mikropęcherzyków z osłonką fosfolipidową, wypełnionych nieszkodliwym gazem, 6-fluorkiem siarki. Otoczka fosfolipidowa powoduje, że mikropęcherzyki kontrastu są stabilne, elastyczne i odporne na ciśnienie akustyczne. Dzięki swojej elastyczności drgają one pod wpływem fali akustycznej o bardzo niskiej amplitudzie i emitują fale harmoniczne. Kilka dotychczasowych badań wykazało, że ultrasonografia z kontrastem SonoVue jest metodą bardzo specyficzną w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie [9-13]. Przydatność CEUS wynika z faktu, że najczęściej spotykane guzy wątroby charakteryzują się w tym badaniu różnym typem wzmocnienia kontrastowego. Badanie wczesnej i późnej fazy żyłnej ma decydujące znaczenie dla odróżnienia zmian łagodnych od złośliwych, natomiast faza tętnicza służy do postawienia bardziej precyzyjnego rozpoznania. Wykazano, że CEUS z kontrastem SonoVue równie dokładnie różnicuje zmiany łagodne i złośliwe, jak tomografia komputerowa (KT) i rezonans magnetyczny (MR), wada technik radiologicznych jest jednak fakt, że rzadko umożliwiają one różnicowanie zmian łagodnych między sobą. Trudności diagnostyczne szczególnie dotyczą rozpoznawania nietypowych naczynek i ogniskowego rozrostu guzkowego (*focal nodular hyperplasia* – FNH). Również niektóre pseudozmiany w wątrobie, jak ogniskowe stłuszczenie miększu lub fragmenty prawidłowej wątroby w obrębie stłuszczenia mogą sprawiać istotne kłopoty diagnostyczne. Ograniczenie zastosowania MR w diagnostyce zmian ogniskowych w wątrobie powodują także inne czynniki. Należą do nich względy techniczne (możliwość wystąpienia artefaktów związanych z oddychaniem) oraz ekonomiczne, jak wysokie koszty i czasochłonność badania. Wobec stale rosnących kosztów postępowania niezwykle istotny jest wybór takiej metody obrazowania wątroby, która rozstrzyga problemy kliniczne bez konieczności wykonywania innych badań diagnostycznych. Badanie CEUS dzięki przenośnej aparaturze może być wykonywane w różnych miejscach, nie trwa długo, umożliwia szybką interpretację wyników i nie jest związane z ekspozycją osoby badanej na promienie Roentgena. Natomiast ograniczeniem metody jest możliwość obrazowania wątroby tylko w jednej, wybranej płaszczyźnie, co uniemożliwia równoczesne badanie różnych zmian ogniskowych [14, 15]. Wiele danych przemawia za tym, że to właśnie CEUS, a nie KT lub MR

może być metodą z wyboru w diagnostyce różnicowej takich zmian ogniskowych w wątrobie [16-20].

Celem pracy była odpowiedź na pytanie, czy dokładność CEUS w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie jest na tyle wysoka, aby metoda ta mogła zastąpić biopsję aspiracyjną cienkoigłową (*fine needle aspiration biopsy* – FNAB) w przypadku stwierdzenia łagodnego typu wzmocnienia kontrastowego.

## Materiał i metoda

### Grupa chorych

Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Etycznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie. Uzyskano świadomą, pisemną zgodę od wszystkich badanych chorych. W okresie od czerwca 2005 r. do marca 2006 r. wykonano biopsję cienkoigłową u 100 chorych (36 mężczyzn, 64 kobiety, średni wiek – 52 lata), u których przypadkowo wykryto łitte zmiany ogniskowe w wątrobie. U wszystkich chorych wcześniej wykonano badania USG i/lub KT, które sugerowały złośliwy charakter zmian w wątrobie (tzn. nie dostarczyły pewnych dowodów na łagodny charakter tych zmian). Wątpliwości diagnostyczne były powodem kierowania chorych do pracowni USG na biopsję aspiracyjną cienkoigłową. Z badania wykluczono osoby ze współistniejącą aktualnie chorobą nowotworową oraz takie, które przebyły ją w przeszłości. Ponadto wykluczono chorych, u których obraz USG był charakterystyczny dla naczyniaka oraz chorych, u których wykonanie biopsji było niemożliwe ze względów technicznych. U wszystkich zakwalifikowanych osób wykonano badanie CEUS, które zostało przeprowadzone przez dwóch gastroenterologów z dwuletnim doświadczeniem w wykonywaniu ultrasonografii z kontrastem. Osoby wykonujące CEUS nie znały wyników wcześniej wykonanych badań USG i/lub KT.

### Środek kontrastujący

Użyty w badaniu kontrast SonoVue (Bracco, Mediolan, Włochy) jest sterylnym, liofilizowanym proszkiem, który nie wywołuje gorączki. Zawiesinę kontrastu uzyskuje się poprzez dodanie do proszku 5 ml 0,9% soli fizjologicznej oraz intensywne jego wstrząsanie przez około 10 sekund. Tak uzyskany produkt końcowy zawiera 8  $\mu$ l/ml mikropęcherzyków wypełnionych 6-fluorkiem siarki; podawany jest dożylnie w bolusie przez venflon 20-G. Cewnik jest następnie przepłukiwany 10 ml 0,9% soli fizjologicznej. Zazwyczaj wystarcza podanie 2,4 ml SonoVue, jednak w przypadku stłuszczenia lub marskości wątroby konieczna jest dawka podwójna [6,10,13]. U 86 chorych podano standardową dawkę 2,4 ml SonoVue. U 14 chorych, u których stwierdzono stłuszczenie wątroby w USG, zastosowano 4,8 ml kontrastu. Łączny czas trwania iniekcji kontrastu i przepłukiwania cewnika solą wynosił 5 sekund. Badanie CEUS rozpoczynano natychmiast po podaniu kontrastu, a czas jego trwania wynosił około 4 minut.

### Technika CEUS

Obrazowanie metodą PIHI z niskim indeksem mechanicznym ( $IM < 0,09$ ) przeprowadzono aparatem Philips HDI 5000 SonoCT (Philips Medical Systems, Bothell, USA, wersja oprogramowania: 4252-0996-09 210.17), przy użyciu głowicy konweksowej 2-5 MHz. Wszystkie obrazy uzyskane w czasie rzeczywistym były zapisane w trybie *cine loop*, a następnie skopowane na płytach CD z możliwością odtwarzania na komputerze osobistym. Ostateczną diagnozę oparto na ocenie wzmocnienia kontrastowego zmiany ogniskowej w fazie tętnicznej (15-30 sekund po podaniu kontrastu), w fazie wrotnej (35-90 sekund)

i w fazie żylny późnej (90-240 sekund). Jednocześnie określano echogeniczność zmian ogniskowych w stosunku do otaczającego mięszu wątroby, wyróżniając zmiany hiperechogeniczne, izoechogeniczne i hipoechogeniczne.

### Kryteria diagnostyczne

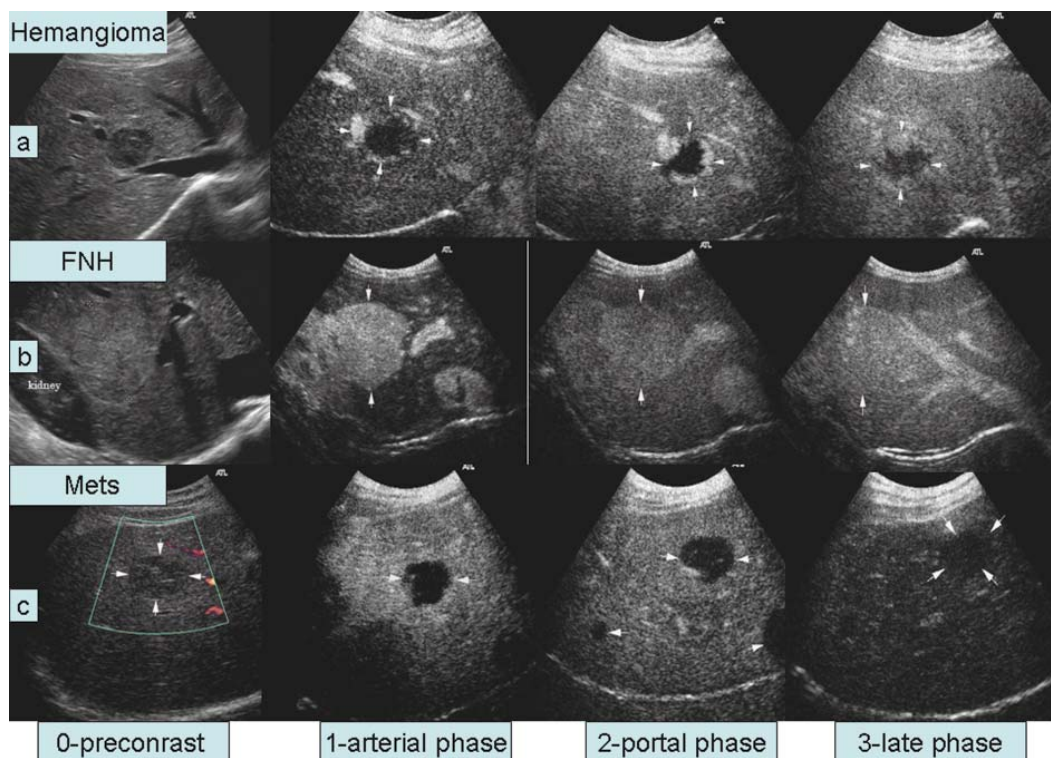
Interpretację charakteru wzmocnienia kontrastowego zmian ogniskowych w wątrobie przeprowadzono na podstawie wcześniejszych przyjętych kryteriów diagnostycznych [5-13, 21-26]. Faza żylna jest fazą kluczową dla odróżnienia zmian łagodnych od złośliwych. Faza tętnicza jest natomiast używana do postawienia szczegółowej diagnozy guzów wątroby. Brzeźne wzmocnienie zmiany w fazie tętnicznej, a następnie napływ kontrastu do jej centralnej części w fazach żylnych, są cechami charakterystycznymi dla naczyńniaków [5, 6, 11, 13, 18]. Wzmocnienie zmiany w fazie tętnicznej, z częściowym wypłukaniem kontrastu w fazach żylnych, wskazuje na ogniskowy rozrost guzkowy lub gruczolaka. W fazie żylny późnej FNH i gruczolaki stają się nieznacznie hiperechogeniczne lub izoechogeniczne, nigdy natomiast nie są hipoechogeniczne. W ogniskowym rozroście guzkowym mogą być widoczne również kręte tętnice, zaopatrujące zmianę, centralnie położone naczynia z rozgałęzieniami i blizna centralna [2, 11, 12, 25-28]. W gruczolaku w fazach żylnych widoczna jest otoczka hipoechogeniczna [10, 11, 24]. Obwodowe wzmocnienie zmiany w kształcie pierścienia w fazie tętnicznej oraz jej hipoechogeniczność w fazach żylnych wskazują na rozpoznanie przerzutów do wątroby. W przypadku tych ostatnich, w fazie wrotnej nie występuje napływ kontrastu do centrum zmian, natomiast w fazie żylny późnej nie wykazują one wzmocnienia kontrastowego [21, 22, 26, 27]. Ropnie wątroby charakteryzują się zmienną zawartością płynu, jednak zazwyczaj występują w nich obszary martwicy [8,13]. Pierwotny rak wątroby (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) wykazuje silne wzmocnienie kontrastowe w fazie tętnicznej, a w obu fazach żylnych staje się izo- lub hipoechogeniczny. Zazwyczaj widoczne są tętnice

zaopatrujące, które odżywiają guz [3, 10, 26, 29, 30]. Ogniskowe stłuszczenie wątroby i obszary prawidłowego mięszu w stłuszczałej wątrobie mogą mieć w konwencjonalnym USG owalny kształt i obraz pseudozmiany o podwyższonej lub obniżonej echogeniczności. Zmiany te stają się izoechogeniczne w porównaniu do otaczającego mięszu wątroby w fazie tętnicznej, wrotnej i żylny późnej [23]. Przykładowe badania różnych zmian ogniskowych w wątrobie przy użyciu CEUS są przedstawione na rycinach 1-3.

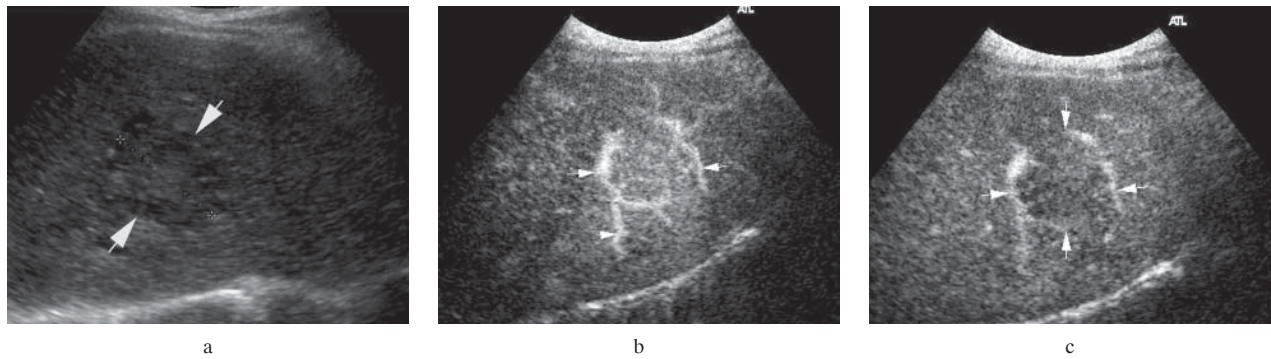
Podczas badania CEUS oceniano następujące parametry: lokalizację i liczbę zmian ogniskowych w wątrobie, ich wyjściową echogeniczność oraz charakter wzmocnienia zmian po podaniu kontrastu. U chorych z wieloma zmianami ogniskowymi badano tę zmianę, która została zdiagnozowana za pomocą FAB.

### Podstawy ostatecznej diagnozy

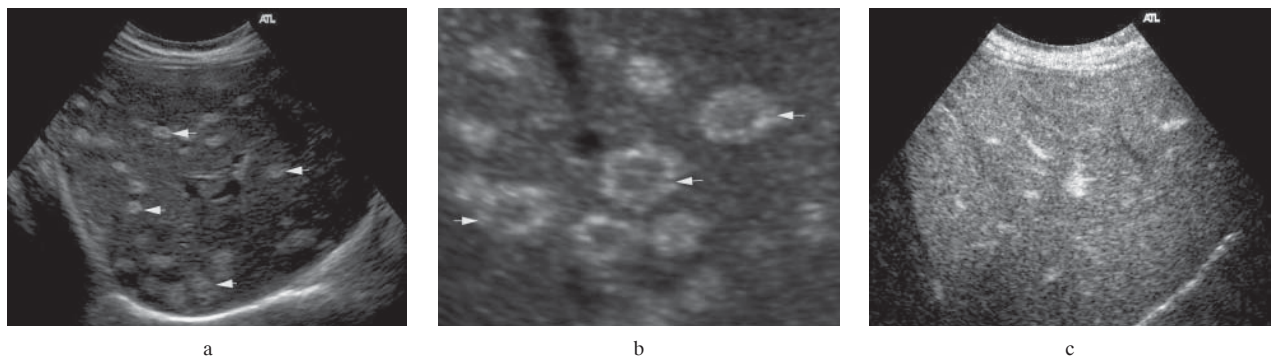
Wyniki uzyskane w CEUS porównano z wynikami mikroskopowego badania materiału pobranego podczas przeszłkórnej cieniokłgowej biopsji zmian ogniskowych w wątrobie. Biopsje przeprowadzono pod kontrolą USG przy użyciu igły 20 G (Chiba). Pobrany materiał był badany przez patologa, który nie znalazł wyników CEUS. Rozpoznanie mikroskopowe przyjęto jako końcowe w przypadkach, gdy wynik biopsji wskazywał na zmianę złośliwą. U czterech chorych, u których wynik biopsji aspiracyjnej był wątpliwy, wykonano biopsję tnącą za pomocą igły *trucut* 19 G (Super-Core™ II Biopsy Instrument, Medical Device Technologies, INC, Gainesville, Floryda, USA). U chorych, u których biopsja nie wykazała komórek złośliwych, w ramach rozszerzonej diagnostyki wykonywano badanie KT lub MR. Chorych poddano również kontrolnym badaniom klinicznym (średnio przez 10 miesięcy) oraz powtarzano badania USG (Tab. I). Kontrolne badania kliniczne, KT, MR oraz USG były wykonywane przez lekarzy nie znających poprzednich wyników badań.



Ryc. 1. Obraz zmian łagodnych i przerzutowych w wątrobie po podaniu kontrastu. (A) Naczyńniak. (B) Ogniskowy rozrost guzkowy. (C) Przerzuty do wątroby. Od lewej do prawej: 0, obraz przed podaniem kontrastu; 1, faza tętnicza (20 s); 2, faza wrotna (60 s); 3, faza żylna późna (120 s)



**Ryc. 2.** Pierwotny rak wątroby u 54-letniego mężczyzny bez przewlekłej choroby wątroby. (A) Hipoechogeniczny guz przed podaniem kontrastu (strzałki). (B) Uogólnione wzmocnienie guzka w fazie tętniczej (20 s) po podaniu kontrastu (strzałki). Naczynie tętnicze (strzałka) dochodzące do guza (wzmocnienie typu „koszyczka”). (C) Izoechoogeniczny guz w fazie wrotnej (60 s) (strzałki)



**Ryc. 3.** Ogniskowe stłuszczenie wątroby u 47-letniej kobiety. (A, B) Liczne zmiany hiperechogeniczne w wątrobie (ogniskowe stłuszczenie). (C) W fazie tętniczej (20 s) zmiany stają się izoechoogeniczne, tzn. nie różnią się od otaczającego miększu wątroby

**Tab. I.** Metody użyte do postawienia końcowego rozpoznania u 100 chorych ze zmianami ogniskowymi w wątrobie

	n	biopsja	CT	NMR	Obserwacja kliniczna
Zmiany łagodne:	77				
Naczyniak	34	34	31	3	34
Ogniskowy rozrost guzkowy	19	19	19	-	19
„Pseudozmiana” w stłuszczeniu wątroby	11	11	5	1	11
Ogniskowe stłuszczenie	10	10 (1*)	10	-	10
Gruźlak	1	1	1	1	1
Guzek dysplastyczny	1	1*	1	-	1**
Guzek regeneracyjny	1	1*	1	1	1
Zmiany złośliwe:	23				
Przerzut	14	14	14	-	-
Pierwotny rak wątroby	9	9 (1*)	9	1	-

\* biopsja tnąca

\*\* operacja i badanie histopatologiczne

## Dane statystyczne

Wielkość zmian ogniskowych w wątrobie została wyrażona w postaci wartości średniej. Oceniono czułość i specyficzność badania USG z kontrastem oraz wartość predykcyjną wyniku dodatniego i ujemnego. Czułość zdefiniowano jako odsetek

zmian, które zostały prawidłowo rozpoznane jako złośliwe w CEUS. Specyficzność zdefiniowano jako odsetek zmian, które zostały prawidłowo rozpoznane jako łagodne w CEUS. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Stata v.9.0 (Stata Corp., College Station, Teksas, USA).

## Wyniki

Zmiany ogniskowe były zlokalizowane w prawym płacie wątroby (55 zmian), w lewym płacie (22 zmiany) lub w obu płatach (23 zmiany). U 32 chorych echogeniczność zmian była niższa niż echogeniczność otaczającego miększu wątroby. U 35 chorych echogeniczność zmian była wyższa w porównaniu z otaczającym miększem wątroby, a u 16 chorych zmiany były izoechogeniczne. U 17 chorych zmiany ogniskowe w wątrobie miały mieszaną echogeniczność. U 59 chorych wykryto jedną zmianę, a u 41 chorych zmiany były mnogie. U 23 chorych rozpoznano złośliwe guzy wątroby (14 chorych ze zmianami przerzutowymi, 9 chorych z HCC). Średnia wielkość zmian złośliwych wynosiła 24 mm [IQR (*Inter-quartile range*): 40-20 mm]. U 9 z 14 chorych ze zmianami przerzutowymi FNAB wykazała raka gruczołowego, u 2 raka neuroendokrynnego, u kolejnych 2 czerniaka złośliwego, a u 1 chorego przerzut raka jajnika. U 21 z 23 chorych, u których FNAB wykazała zmiany złośliwe w wątrobie, rozpoznanie zostało potwierdzone w CEUS (Tab. II). Przerzuty do wątroby w fazie tętnicznej były słabo unaczynione (12 chorych) lub dobrze unaczynione (2 chorych). Żadne zmiany przerzutowe nie wykazały wzmocnienia kontrastowego w porównaniu do otaczającego miększu wątroby w fazie wrotnej i żylny późnej. Charakterystyczną cechą pierwotnego raka wątroby w CEUS było wzmocnienie całej zmiany w fazie tętnicznej oraz brak wzmocnienia w fazie żylny późnej. Czułość USG z kontrastem w rozpoznaniu zmian złośliwych wyniosła 91% (21/23; 95% przedział ufności: 72%, 99%). Uzyskano dwa wyniki fałszywie negatywne. W jednym przypadku liczne, drobne zmiany hipoechogeniczne z centralnym obszarem wypełnionym płynem, zostały rozpoznane w CEUS jako ropnie, podczas gdy wynik biopsji pozwolił na rozpoznanie przerzutów do wątroby. Drugi przypadek dotyczył chorej bez marskości wątroby z 6 cm hiperechogeniczną masą w prawym płacie wątroby. Uwidoczniony w CEUS obraz hemodynamiczny wskazywał na ogniskowy rozrost guzkowy ze względu na

wczesne wzmocnienie całej zmiany w fazie tętnicznej i brak wypłukiwania kontrastu w fazie żylny późnej. Mimo to na podstawie biopsji tnącej rozpoznano pierwotnego raka wątroby.

U 77 chorych biopsja pozwoliła wykluczyć złośliwy charakter zmian ogniskowych. Średnia wielkość zmian łagodnych wynosiła 25 mm (IQR: 46-18 mm). 75 łagodnych zmian ogniskowych w wątrobie miało w CEUS typowy obraz wzmocnienia kontrastowego, co pozwoliło na ich zróżnicowanie. W efekcie rozpoznano ostatecznie 34 naczyniaki, 19 ogniskowych rozrostów guzkowych, 11 pseudozmian, czyli ognisk prawidłowej tkanki w obrębie stłuszczenia wątroby, 10 ogniskowych stłuszczeń wątroby i jednego gruczolaka. Wśród pozostałych chorych, u jednego rozpoznano guzek dysplastyczny, a u drugiego guzek regeneracyjny (Tab. III). Specyficzność CEUS

Tab. III. Porównanie wyników USG z kontrastem z końcowym rozpoznaniem

Końcowe rozpoznanie	CEUS		Razem
	Zmiany łagodne	Zmiany złośliwe	
Zmiany łagodne	74	3*	77
Zmiany złośliwe	2**	21	23
Razem	76	24	100

\* wyniki fałszywie pozytywne

\*\* wyniki fałszywie negatywne

w rozpoznawaniu zmian łagodnych wynosiła 96% (74/77; 95% przedział ufności: 89%, 99%). Uzyskano trzy wyniki fałszywie pozytywne. U dwóch chorych, u których biopsja wykluczyła obecność zmian złośliwych, CEUS wskazywało na przerzuty do wątroby na podstawie brzeźnego wzmocnienia zmian we wczesnej fazie po podaniu kontrastu, czemu nie towarzyszył przepływ kontrastu do cen-

Tab. II. Obrazy wzmocnienia kontrastowego zmian łagodnych i złośliwych w wątrobie

Końcowe rozpoznanie	n	CEUS	
		Obraz typowy	Obraz nietypowy
Zmiany łagodne:	<b>77</b>	<b>74</b>	<b>3</b>
Naczyniak	34	32	2
Ogniskowy rozrost guzkowy	19	19	0
„Pseudozmiana” w stłuszczeniu wątroby	11	11	0
Ogniskowe stłuszczenie	10	10	0
Gruczolak	1	1	0
Guzek dysplastyczny	1	0	1
Guzek regeneracyjny	1	1	0
Zmiany złośliwe:	<b>23</b>	<b>21</b>	<b>2</b>
Przerzut	14	13	1
Pierwotny rak wątroby	9	8	1

**Tab. IV. Ocena wartości diagnostycznej USG z kontrastem w rozpoznawaniu litych zmian ogniskowych w wątrobie**

	% (95% CI)
Czułość	91 (21/23) (72 – 99%)
Specyficzność	96 (74/77) (89 – 99%)
Wartość predykcyjna wyniku dodatniego	88 (21/24) (68 – 97%)
Wartość predykcyjna wyniku ujemnego	97 (74/76) (91 – 100%)
Dokładność	95 (95/100) (89 – 98%)

tralnej części zmiany w fazie wrotnej. Podczas fazy żylniej późnej zmiany stały się hipoechogeniczne. Chorzy ci mieli mnogie zmiany hiper- i hipoechogeniczne, które okazały się nietypowymi naczyniakami w badaniu MR. U trzeciego chorego, z normoechogeniczną masą o wielkości 6 cm, CEUS wskazywał na rozpoznanie pierwotnego raka wątroby. W fazie tętniczej stwierdzono nieznaczne wzmocnienie całej zmiany, natomiast w fazie żylniej późnej guz był izoechogeniczny w porównaniu z mięszem wątroby. Histologiczna biopsja tnąca wykazała duże hepatocyty z dysmorficznym jądrem, ogniskową martwicę i ogniskowe stłuszczenie. Poziom alfafetoproteiny we krwi był prawidłowy. Pooperacyjne badanie histologiczne pozwoliło na rozpoznanie guzka dysplastycznego w obrębie marskości wątroby.

Ogólna dokładność CEUS w określaniu charakteru zmian ogniskowych w wątrobie wynosiła 95% (95/100; 95% przedział ufności: 89%, 98%). Wartość predykcyjna wyniku dodatniego i wartość predykcyjna wyniku ujemnego wynosiły odpowiednio 88% (21/24; 95% przedział ufności: 68%, 97%) i 97% (74/76; 95% przedział ufności: 91%, 100%). Ocena wartości diagnostycznej CEUS w rozpoznawaniu litych zmian ogniskowych w wątrobie przedstawiono w tabelach 3 i 4.

## Dyskusja

Wykorzystanie CEUS do oceny zmian ogniskowych w wątrobie zostało opisane przez różnych autorów [7, 16, 23, 24, 31-35]. Dotychczasowe badania wykazały, że ultrasonografia z kontrastem dostarcza cenniejszych informacji klinicznych niż konwencjonalne badanie USG, analiza obrazu za pomocą kolorowego Dopplera, czy badanie dopplerowskie wzmocnione kontrastem. Dokładność USG opartego na skali szarości, kolorowego Dopplera z użyciem kontrastu na bazie galaktozy (Levovist, Schering, Berlin, Niemcy) oraz ultrasonografii z kontrastem SonoVue w rozpoznawaniu łagodnych zmian w wątrobie została oceniona odpowiednio na 31-38%, 81% i 93% [4, 7, 10, 16, 21, 31-33]. CEUS w połączeniu ze środkiem kontrastującym drugiej generacji, jakim jest SonoVue, niskim indeksem mechanicznym oraz PIHI, istotnie poprawiła skuteczność różnicowania charakteru zmian ogniskowych w wątrobie, w porównaniu z konwencjonalnym badaniem USG. W ostatnim czasie kilka doniesień potwierdziło wysoką specyficzność CEUS z użyciem SonoVue w ocenie charakteru zmian ogni-

skowych w wątrobie, którą oceniono na 87-97%. Jednak w większości tych badań końcowe rozpoznanie nie zostało zweryfikowane przez badanie mikroskopowe [7, 11, 12, 16, 18, 21, 27, 35]. Mimo to część autorów uważa, że potwierdzenie łagodnego charakteru zmian ogniskowych w wątrobie może być pewne na podstawie CEUS, gdy przebiegowi klinicznemu towarzyszą odpowiednie kryteria diagnostyczne [11, 14-16, 19, 20, 22, 27, 31]. W obecnej pracy wykonano 100 biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych oraz 4 biopsje tnące typu *trucut* u 100 chorych z przypadkowo wykrytymi litymi zmianami ogniskowymi w wątrobie. Końcowe rozpoznanie weryfikowano na podstawie KT lub MR oraz 10-miesięcznej obserwacji klinicznej. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa została użyta jako standardowa metoda służąca do wykluczenia obecności komórek nowotworowych. Tylko niepewny wynik FNAB stanowił podstawę do wykonania biopsji tnącej. Wykonywanie biopsji *trucut* we wszystkich przypadkach poprawiłoby wiarygodność wyników, jednak byłoby trudne do akceptacji przez chorych. Zaletą FNAB jest mniejsze ryzyko powikłań, takich jak krwawienie lub rozsiew komórek rakowych w kanale po biopsji, które wynika z zastosowania igły o mniejszej średnicy niż w przypadku biopsji tnących [10, 30, 35, 36].

Morfologiczny wygląd zmian ogniskowych w wątrobie często stwarza trudności w ich różnicowaniu [11-13, 20, 28, 30, 37-39]. Potwierdzają to również wyniki obecnej pracy. U dwóch chorych z nietypowymi naczyniakami w CEUS rozpoznano przerzuty do wątroby, a zamiast łagodnego guzka dysplastycznego postawiono rozpoznanie pierwotnego raka wątroby. Naczyniak wątroby jest zazwyczaj zmianą dobrze unaczynioną, z wolnym przepływem krwi. Typową cechą naczyniaka wątroby jest jego wzmocnienie kontrastowe, chociaż niektóre naczyniaki mogą być hipoechogeniczne w fazie żylniej późnej z powodu współistnienia zakrzepicy lub procesu włóknienia. Zjawiska te powodują trudności diagnostyczne. Wykrycie charakterystycznych dla naczyniaków typów wzmocnienia kontrastowego może być także trudne w przypadku zmian mniejszych niż 10 mm [6, 20]. W obecnej pracy u dwóch chorych z mnogimi naczyniakami, u których wynik CEUS był fałszywie pozytywny, obserwowano delikatne wzmocnienie zmian w kształcie pierścienia. Nie stwierdzono natomiast stopniowego napływu kontrastu do środka zmian, które ponadto pozostawały hipoechogeniczne w czasie fazy wrotnej i żylniej późnej. Zmiany te wyglądały podobnie do przerzutów do wątroby, stwierdzanych u innego chorego, u którego fałszywie negatywny wynik CEUS sugerował obecność wieloogniskowych ropni wątroby. Obwodowe przekrwienie ropni w fazie tętniczej może być widoczne jako wzmocnienie kontrastowe w kształcie pierścienia. W takich przypadkach nie występuje wzmocnienie centralne zmian, co jest spowodowane brakiem mikrokrążenia w obrębie płynu i w obszarach martwicy [8, 13].

Wielu kontrowersji dostarcza również różnicowanie między guzkiem dysplastycznym i pierwotnym rakiem wątroby [37-39]. Guzek dysplastyczny jest zmianą przednowotworową w marskiej wątrobie, w obrębie której

występują małe naczynia tętnicze. W fazie tętniczej guzek dysplastyczny jest zazwyczaj izoechogeniczny, jednak guzki z dysplazją dużego stopnia mogą czasami wykazywać znaczne wzmocnienie tętnicze. Guzki dysplastyczne i pierwotne raki wątroby pozostają izoechogeniczne lub nieznacznie hipoechogeniczne w fazie wrotnej i żyłnej późnej. W naszej pracy rozpoznanie HCC u chorego z guzkiem dysplastycznym było jednym z trzech przypadków, w których wynik CEUS był fałszywie pozytywny. Problemy stwarza także różnicowanie między FNH i HCC u chorych bez współistniejącej marskości wątroby [10, 28-30]. W fazie wrotnej i żyłnej późnej pierwotny rak wątroby charakteryzuje się szybszym wypłukiwaniem kontrastu niż FNH i ma wygląd izoechogeniczny lub, rzadziej, hipoechogeniczny. FNH jest natomiast zmianą hiperechogeniczną, co wynika z malformacji naczyń w obrębie guza. Z tego względu FNH charakteryzuje się silnym i szybkim wzmocnieniem w fazie tętniczej. FNH nie występuje u chorych z marskością wątroby, co powoduje, że różnicowanie między HCC i FNH stanowi problem diagnostyczny głównie u chorych bez marskości. Wygląd FNH jest zazwyczaj inny niż fibrolamelarnej postaci pierwotnego raka wątroby, który podobnie jak FNH zawiera bliznę w części centralnej. Fibrolamelarny pierwotny rak wątroby jest zazwyczaj niejednorodny ze względu na obecność obszarów martwicy; zawiera zwapnienia i staje się hipoechogeniczny w fazie wrotnej. W naszej pracy wszystkie przypadki FNH były prawidłowo rozpoznane w CEUS. Jedno fałszywe rozpoznanie FNH dotyczyło chorego z HCC bez współistniejącej marskości wątroby.

W pracy została potwierdzona wysoka specyficzność CEUS (96%; 74/77) i wysoka wartość predykcyjna wyniku ujemnego (97%; 74/76). Wyniki te są obiecujące i wskazują, że ultrasonografia z kontrastem może zastąpić biopsję cienkoigłową u chorych z łagodnym typem wzmocnienia kontrastowego, bez wywiadów w kierunku choroby nowotworowej. Biopsja nadal jest niezbędna u chorych ze złośliwymi zmianami ogniskowymi w wątrobie przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego [36]. CEUS dostarcza więcej informacji umożliwiających różnicowanie łagodnych zmian ogniskowych w wątrobie niż biopsja cienkoigłowa; wynikają one z charakterystycznych typów wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej [5, 6, 16, 19, 23].

Różne rodzaje zmian ogniskowych w wątrobie mają zazwyczaj typowy obraz wzmocnienia kontrastowego, co sprawia, że CEUS ma duży wpływ na postawienie ostatecznego rozpoznania, szczególnie u osób z przypadkowo wykrytymi guzami wątroby w konwencjonalnym badaniu USG [11, 12, 16, 24, 31, 33]. Rozdzielczość przestrzenna CEUS jest równie wysoka w KT, jak i MR, natomiast rozdzielczość czasowa CEUS jest znacznie wyższa. Zalety te powodują, że ultrasonografia z kontrastem jest zalecana przez część autorów jako metoda z wyboru w wykrywaniu i różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie [7, 12, 17, 16, 22, 24, 31, 35, 38].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że CEUS jest na tyle dokładną metodą, służącą do różnicowania litych

zmian ogniskowych w wątrobie, że może zmniejszyć zapotrzebowanie na biopsję cienkoigłową, szczególnie u osób z łagodnym typem wzmocnienia kontrastowego.

**Dr med. Ireneusz W. Gierbliński**

Klinika Gastroenterologii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: gierblin@mp.pl

## Piśmiennictwo

- Gaiani S, Casali A, Serra C i wsp. Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitation of the different Doppler ultrasound modalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3537-3546.
- Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F i wsp. Vascularity of liver tumors and recent advances in Doppler ultrasound. *J Hepatol* 2001; 34: 474-482.
- Choi BI, Kim TK, Han JK i wsp. Vascularity of hepatocellular carcinoma: assessment with contrast-enhanced second harmonic versus conventional power Doppler US. *Radiology* 2000; 214: 381-386.
- Bernatik T, Strobel D, Hahn EG i wsp. Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhancement wide-band harmonic imaging with conventional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 509-515.
- Wilson SR, Burns PN, Muradali D i wsp. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma and metastasis. *Radiology* 2000; 215: 153-161.
- Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 2002; 12: 537-544.
- Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S i wsp. Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR 1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesion. *Eur J Radiol* 2002; 41: 200-206.
- Catalano O, Sandomenico F, Mattace Raso M i wsp. Low mechanical index contrast-enhanced sonographic findings of pyogenic hepatic abscesses. *AJR* 2004; 182: 447-450.
- Thorelius L. Contrast-enhanced ultrasound for extrahepatic lesion: preliminary experience. *Eur J Radiol* 2004; 51: S31-38.
- Nicolau C, Catalo V, Vilana R i wsp. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14: 1092-1099.
- Isozaki T, Numata K, Kiba T i wsp. Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast-enhancement patterns at US. *Radiology* 2003; 229: 798-805.
- Von Herbay A, Vogt C, Willers R i wsp. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1557-1568.
- Kim KW, Choi BI, Park SH i wsp. Pyogenic hepatic abscesses: distinctive features from hypovascular hepatic malignancies on contrast-enhanced ultrasound with SHU 508 A – early experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 725-733.
- Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 929-947.
- Cohen EI, Wilck EJ, Shapiro RS. Hepatic imaging in the 21st century. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 363-372.
- Youk JH, Kim CS, Lee JM. Contrast-enhancement agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 897-910.
- Numata K, Tanaka K, Kiba T i wsp. Contrast-enhancement, wide band harmonic gray-scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 89-98.
- Esteban JM, Molla MA, Tomas C i wsp. Improved detection of liver metastases with contrast-enhancement wide-band harmonic imaging: comparison with CT findings. *Eur J Ultrasound* 2002; 15: 119-126.
- Lee JY, Choi BI, Han JK i wsp. Improved sonographic imaging of hemangioma with contrast-enhancement coded harmonic angiography: comparison with MR imaging. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 287-295.

20. Rettenbacher T, Hollerweger A, Hoflehner J i wsp. Very small focal liver lesions appearing uncharacteristic at conventional US: does it make sense to investigate with contrast-enhancement US in attempt to further characterize the lesions? Comparison with multi-phase spiral CT. *Eur Radiol* 2005; 15 (Suppl): 159-160.
21. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN i wsp. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003; 227: 361-370.
22. Krix M, Kiessling F, Essig M i wsp. Low mechanical contrast-enhancement ultrasound better reflects high arterial perfusion of liver metastases than arterial phase computed tomography. *Invest Radiol* 2004; 39: 216-222.
23. Solbiati L, Kirn V, Cova L. Other benign lesions and pseudolesions. W: Solbiati L (red.): Contrast-enhancement ultrasound of liver diseases. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia, 2003; 58-65.
24. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L i wsp. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 249-256.
25. Leen E, Horgan P. Ultrasound contrast agents for hepatic imaging with nonlinear modes. *Curr Probl Diagn Radiol* 2003; 32: 66-87.
26. Kim TK, Choi BI, Han JK i wsp. Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US. *Radiology* 2000; 216: 411-417.
27. Rettenbacher T. Our experiences using contrast-enhanced ultrasound in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2005; 15 (Suppl 5): 93-97.
28. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 2006; 58: 236-245.
29. Catalano O, Lobianco R, Cusati B i wsp. Hepatocellular carcinoma: spectrum of contrast-enhancement gray-scale harmonic sonography findings. *Abdom Imaging* 2004; 29: 341-347.
30. Lee JY, Choi BI, Han JK i wsp. State-of-the-art ultrasonography of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2006; 58: 177-185.
31. Lencioni R. European federation of societies for ultrasound in medicine and biology (EFSUM) guidelines for the use of contrast agents in liver ultrasound: what is the impact in clinical practice?. *Eur Radiol* 2005; 15 (Suppl 5): 98-103.
32. Wilson SR, Burns PR. Liver mass evaluation with ultrasound: the impact of microbubble contrast agents and pulse inversion imaging. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 147-159.
33. Leen E. The role of contrast-enhanced ultrasound in the characterization of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001; 11 (Suppl 3): 27-34.
34. Solbiati L, Tonolini M, Cova L i wsp. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001; 11 (Suppl 3): 15-26.
35. Dietrich CF, Ignee A, Trojan J i wsp. Improved characterization of histologically proven liver tumours by contrast enhancement ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A. *Gut* 2004; 53: 401-405.
36. Wu W, Chen MH, Yin K i wsp. The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. *AJR* 2006; 187: 752-761.
37. Krinsky GA. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirol* 2004; 47: 191-198.
38. Lim JH, Kim MJ, Park CK i wsp. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: detection with triple phase helical dynamic CT. *BJR* 2004; 77: 911-916.
39. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ i wsp. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis. Correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR* 2002; 179: 75-80.

Otrzymano: 18 stycznia 2008 r.

Przyjęto do druku: 21 lutego 2008 r.