

Ruolo dell'ecografia con mdc nella gestione delle lesioni focali epatiche

Claudia Telesca¹, Alessandro Rossi², Mariano Quartini¹

¹ SC Epatologia e Gastroenterologia, AO "Santa Maria" Terni; ² Responsabile Ufficio Presidenza SIMG

L'ecografia rappresenta probabilmente la tecnica di *imaging* più utilizzata al mondo, come primo approccio strumentale, dopo o contestualmente alla visita clinica. Essa presenta chiari vantaggi nella gestione clinica del paziente ed è caratterizzata da un rilevante progresso tecnologico.

In ambito epatologico l'ecografia rappresenta l'esame di primo livello nello studio di diversi tipi di patologia, presenta una valida risoluzione spaziale e un'ottima possibilità di analisi del parenchima epatico. I costi contenuti, la rapidità di esecuzione e l'assoluta innocuità, la rendono la metodica di più largo utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Il ruolo dell'ecografia nella gestione clinica del paziente è rappresentato da:

- complemento della visita clinica;
- conferma e identificazione di lesioni clinicamente sospette;
- possibile riscontro di lesioni inaspettate in esami effettuati per altre indicazioni;
- guida alle manovre bioptiche/interventistiche.

Ai fini della qualità di un esame ecografico, è necessario che si combinino alcuni requisiti fondamentali costituiti dall'adeguatezza della tecnologia, impiego di un corretto metodo di lavoro, specifica preparazione dell'operatore.

L'introduzione dei mezzi di contrasto ecografici, ormai giunti alla seconda generazione, ha incrementato in termini di specificità, di sensibilità e accuratezza diagnostica la validità dell'ecografia. Le prime linee guida sull'utilizzo dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) sono state pubblicate nel 2004, poi aggiornate nel 2008 e successivamente nel 2012¹. Lo sviluppo del mezzo di contrasto ecografico ha potuto superare alcune limitazioni dell'ecografia convenzionale B-mode e del Doppler

nello studio del parenchima epatico e della vascolarizzazione.

I mezzi di contrasto di seconda generazione sono costituiti da microbolle di gas a base di fluoro (a differenza di quelli di prima generazione, costituiti da microbolle di aria), maggiormente stabili quando sottoposti a un impulso ultrasonoro e capaci di emettere un segnale ecografico continuo per diversi minuti, rendendo così l'esame ecografico con contrasto più facilmente eseguibile e interpretabile. I mezzi di contrasto ecografici attualmente in commercio sono intravascolari (*blood pool enhancer*) e quindi marcatori della micro e macro vascolarizzazione della lesione.

L'utilizzo di software dedicati consente di ottenere il segnale proveniente dalle sole microbolle di contrasto, "annullando" quello proveniente dalle strutture circostanti, così da ottenere un'immagine propriamente legata alla vascolarizzazione della lesione.

La farmacocinetica dei mezzi di contrasto ecografici è differente rispetto a quelli utilizzati per la tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI), poiché la loro diffusione è confinata allo spazio vascolare, mentre la maggior parte dei mezzi di contrasto per TC o MRI diffondono rapidamente dal pool ematico allo spazio extravascolare². In considerazione di questa caratteristica, un vantaggio della CEUS è rappresentato dall'opportunità di ottenere il pattern contrastografico intravascolare *real time* e inoltre, l'eccellente tollerabilità e profilo di sicurezza dei mezzi di contrasto ecografici, permettono la ripetizione della somministrazione, se necessario, nell'ambito dello stesso esame.

L'utilizzo di sistemi di quantificazione dell'effetto contrastografico, basati sul rilievo dei

dati provenienti dal segnale in radiofrequenza o sull'analisi video *pixel-by-pixel*, consente di ottenere curve di *wash in* e *wash out* e quindi dati quantitativi oggettivi caratteristici delle singole lesioni epatiche³.

Sicurezza di impiego della CEUS

I mezzi di contrasto ecografici hanno un elevato profilo di sicurezza con un'incidenza molto bassa di effetti collaterali (< 0,01%), riconducibili per lo più a reazione allergoide probabilmente legata all'iniezione di particolari. Per tali motivi, non è necessario effettuare esami di laboratorio particolari prima della somministrazione. I mezzi di contrasto ecografici, una volta iniettati, presentano un'emivita di pochi minuti. Il gas contenuto nelle bolle è eliminato a livello polmonare, mentre i componenti delle membrane vengono metabolizzati⁴. In considerazione del loro elevato profilo di sicurezza, i mezzi di contrasto ecografici potrebbero essere utilizzati nei pazienti dove l'impiego di mezzi di contrasto per altre metodiche (RM, TC) presenta incidenza di effetti collaterali e intollerabilità molto superiori.

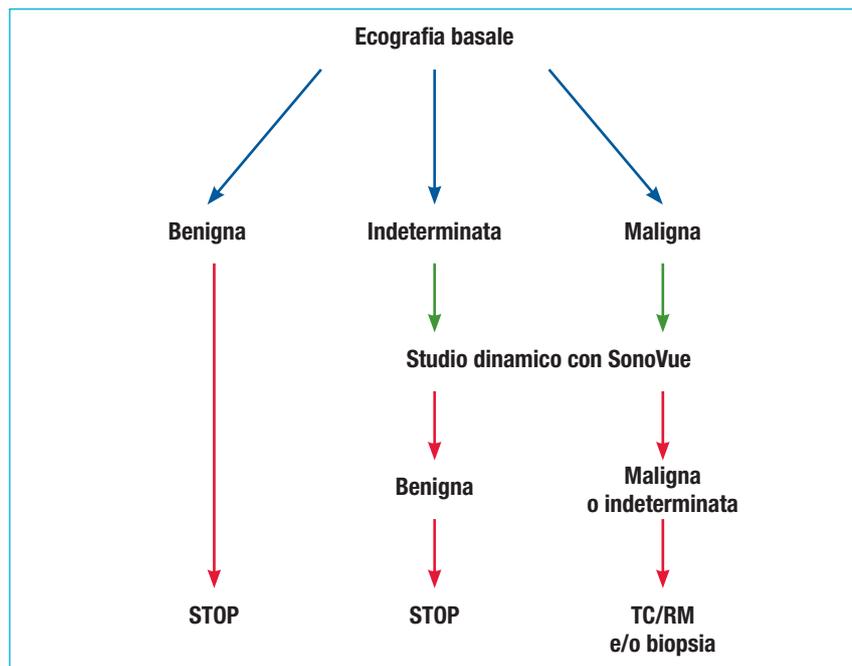
Applicazioni epatiche

1) Identificazione e caratterizzazione delle lesioni focali

La CEUS svolge un ruolo nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche nel:

- riscontro occasionale di lesione focale;
- paziente con epatopatia cronica;
- paziente oncologico;
- riscontro di esami TC o RM non conclusivi, esame istologico di lesione focale non conclusiva, paziente con riferita

FIGURA 1.
Iter diagnostico



allergia al mdc iodato o impossibilità a sottoporsi a campo magnetico.

Dall'analisi della letteratura la CEUS ha mostrato sensibilità e specificità superiore rispetto all'ecografia convenzionale e non inferiore rispetto alla TC con mezzo di contrasto, nel rilevare le lesioni secondarie del fegato.

Con l'impiego del mezzo di contrasto SonoVue® la sensibilità della CEUS ha raggiunto livelli del 90% (100% per lesioni > 2 cm di diametro), eguagliando la validità della TC e superandone la performance in relazione della sua caratteristica di esame *real time*.

Il riscontro ecografico di focalità epatica, correlato al quesito clinico o incidentale, è molto frequente a causa dell'elevato numero di ecografie dell'addome effettuate sia in ambito di sorveglianza che di generica sintomatologia addominale. Dinanzi a un reperto di focalità di aspetto atipico o di dubbia natura, è indicato un esame ecocontrastografico che dovrebbe essere effettuato nella stessa seduta ecografica. L'ulteriore prosecuzione dell'iter diagnostico (TC/RM) sarà riservato ai casi rimasti non chiari dopo la CEUS: ciò consente di ridurre tempi e costi, evitando anche l'esposizione a radiazioni ionizzanti⁵ (Fig. 1).

Lo studio CEUS del fegato prevede l'analisi di tre fasi vascolari che tengono conto del doppio sistema di vascolarizzazione epatica: arterioso (25-30%) e venoso (70-75%). I pattern contrastografici osservati durante le fasi arteriosa, portale e tardiva, per lo più concordano con la TC e RM, con il vantaggio della CEUS di effettuare un esame *real time* e di consentire di valutare anche le fasi arteriose precoci che talvolta possono essere perse alla TC o RM a causa del loro minor numero di *frame*.

Lesioni benigne

Le lesioni focali benigne sono caratterizzate per lo più dal persistente enhancement nelle fasi portali e tardive. Il pattern contrastografico durante la fase arteriosa (enhancement completo, periferico, globulare, centripeto o centrifugo) consente ulteriormente di classificare le lesioni benigne nella forma di angioma, adenoma, iperplasia focale nodulare, ascesso ecc.) (Fig. 2).

Lesioni maligne

Le lesioni focali maligne sono caratterizzate dal wash out nella fase tardiva e differente comportamento contrastografico nella fase arteriosa, che può essere ad "anello periferico" o "completo". Le metastasi

tipicamente presentano questo pattern di ipo-enhancement nella fase portale e tardiva preceduta dalla fase arteriosa, che può essere caratterizzata sia da ipo-enhancement, che iper-enhancement tipo ad "anello periferico".

L'epatocarcinoma o altre neoplasie come quelle neuroendocrine presentano nella forma tipica iper-enhancement completo nella fase arteriosa e wash-out nelle fasi tardive (Fig. 3).

2) Caratterizzazione della trombosi portale

La trombosi portale consiste nello sviluppo di materiale solido all'interno di un qualsiasi ramo della vena porta. Esistono due forme di trombosi portale:

- trombosi venosa per apposizione di un trombo, conseguente a un difetto della coagulazione, benigna, con CEUS che evidenzia assenza del mezzo di contrasto;
- trombosi portale neoplastica con la CEUS che evidenzia enhancement concorde con la lesione maligna primitiva.

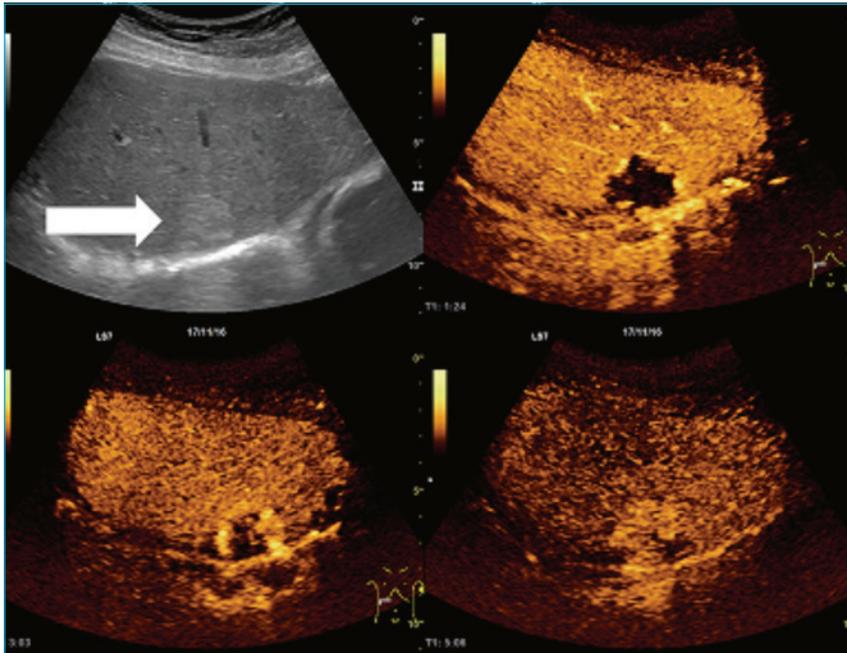
3) Utilizzo nei trattamenti locoregionali di neoplasie epatiche sia come guida che come valutazione delle complicanze, della risposta immediata e a lungo termine

Le terapie locoregionali percutanee quali la termoablazione mediante Radiofrequenza o Microonde, l'Elettroporazione irreversibile e le tecniche endovascolari quali la chemioembolizzazione o radioembolizzazione, giocano un ruolo determinante nella gestione clinica dei pazienti affetti da epatocarcinoma oppure nella gestione delle metastasi epatiche. La CEUS fornisce importanti informazioni nei seguenti *setting*:

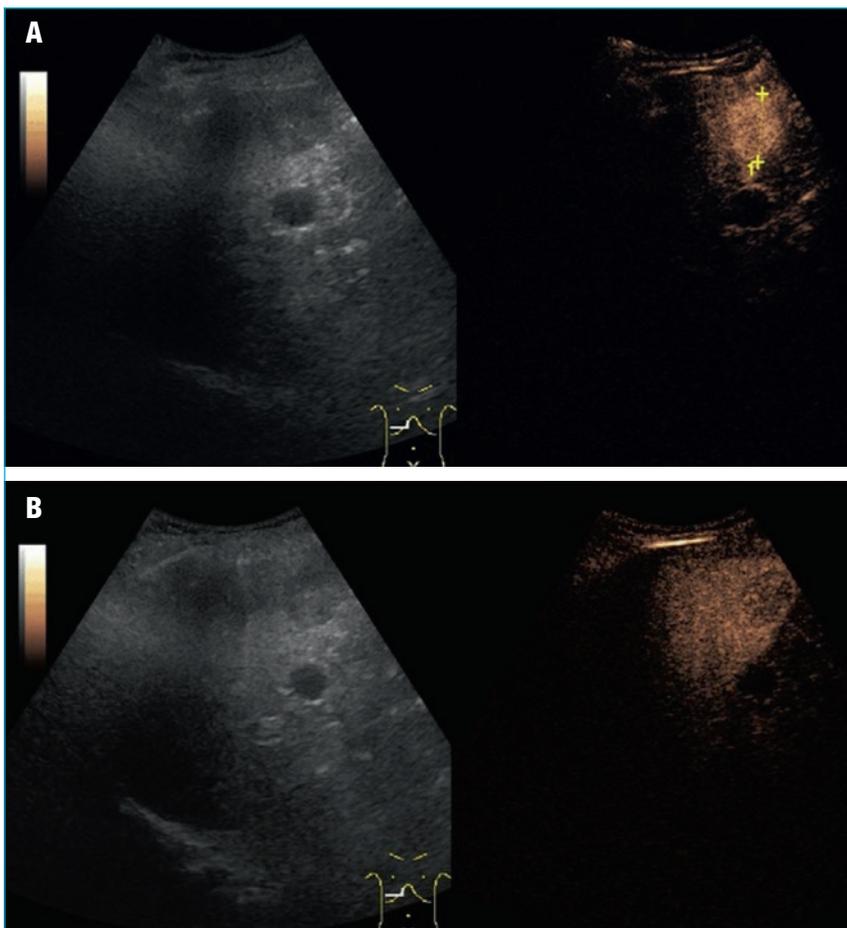
- studio della caratterizzazione vascolare della lesione che deve essere trattata mediante le procedure locoregionali come guida al trattamento;
- identificazione della lesione focale da trattare eventualmente non visibile all'ecografia di base e quindi possibilità di effettuare il trattamento CEUS-guidato;
- identificazione di eventuale persistenza di tessuto vitale post-procedura locoregionale e pianificazione dei successivi trattamenti anche nella stessa seduta.

FIGURA 2.

Esame con SONOVUE®. Angioma: riempimento globulare iniziale e persistenza del mdc nelle fasi tardive.

**FIGURA 3.**

CEUS con SONOVUE®. HCC: A) fase arteriosa (wash in); B) fase tardiva (wash out).

**Analisi economica**

In letteratura esistono pochi studi di analisi dei costi riferita all'utilizzo della CEUS, e tali studi sono per lo più datati. La conclusione tuttavia porta ad affermare che la CEUS è la più conveniente tecnica di secondo livello, dopo l'ecografia basale, per la diagnosi delle lesioni focali epatiche⁶. Con il termine "conveniente" ci si deve riferire al guadagno non solo puramente economico che deriva dall'esecuzione della CEUS. Infatti, ricordiamo che il vero beneficio che rende positivo il rapporto cost/effectiveness della CEUS rispetto alle metodiche TC o RM, sta nel fatto che la CEUS rappresenta una valida alternativa diagnostica nei pazienti che non possono sottoporsi ad esami con mdc iodato oppure a campo magnetico (allergia a mdc, protesi metalliche); è una metodica non invasiva, ripetibile, facilmente fruibile e tollerata dal paziente. Inoltre, il risparmio di esami con le macchine radiologiche pesanti grazie all'utilizzo della CEUS, consente di liberare spazi per il loro utilizzo in altre indicazioni.

Bibliografia

- 1 Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012*. *Ultraschall Med* 2013;34:11-29.
- 2 Dawson P, Cosgrove D, Grainger R. *Textbook of contrast media*. Oxford, UK: ISIS Medical Media 1999.
- 3 SNLG. *Impiego della diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche*. ISS 2008.
- 4 Morel DR, Schwieger I, Hohn L, et al. *Human pharmacokinetics and safety evaluation of Sonovue, a new contrast agent for ultrasound imaging*. *Invest Radiol* 2000;35:80-5.
- 5 Sporea I, Badea R, Martie A, et al. *Contrast enhanced ultrasound for the evaluation of focal liver lesions in daily practice. A multicenter study*. *Med Ultras* 2012;14:95-100.
- 6 Romanini L, Passamonti M, Aiani L, et al. *Economic assessment of CEUS for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience*. *Eur Radiol Suppl* 2007;17(Suppl 6):F99-106.