

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Přínos dynamické kontrastní ultrasonografie pro diferenciální diagnostiku
ložiskových jaterních lézí**

Leoš Ungermann

Disertační práce

Doktorský studijní program Radiologie.

Hradec Králové

2009

Děkuji mému učiteli a školiteli prof. Eliášovi za pomoc při sestavování mé práce.

Obsah

1. Úvod	5
1.1. Přehled zobrazovacích metod používaných při diagnostice postižení jater	5
1.1.1. Ultrazvuk (US)	5
1.1.2. Výpočetní tomografie (CT)	6
1.1.3. Magnetická rezonance (MR)	8
1.1.4. Ostatní metody	9
1.1.4.1. Pozitronová emisní tomografie (PET), kombinace PET/CT	9
1.1.4.2. Scintigrafie	10
1.1.4.3. Angiografie – DSA	10
1.2. Uplatnění jednotlivých zobrazovacích metod v diagnostice jaterních lézí	10
1.2.1. Vybrané difuzní jaterní léze	10
1.2.1.1. Steatóza	10
1.2.1.2. Budd-Chiariho syndrom	11
1.2.1.3. Cirhóza	12
1.2.2. Jaterní pseudotumory	13
1.2.2.1. Prosté jaterní cysty	13
1.2.2.2. Echinokokové postižení	14
1.2.2.3. Absces	15
1.2.2.4. Fokální steatóza, fokální nesteatotická zóna	15
1.2.2.5. Hematom	15
1.2.2.6. Transient hepatic attenuation difference (THAD)	16
1.2.3. Benigní jaterní tumory	16
1.2.3.1. Hemangiom	16
1.2.3.2. Fokální nodulární hyperplazie (FNH)	17
1.2.3.3. Adenom	18
1.2.3.4. Nodulární regenerativní hyperplazie (NRH)	19
1.2.3.5. Ostatní vzácné benigní tumory jater	20
1.2.4. Maligní jaterní tumory	21
1.2.4.1. Metastatické postižení jater	21
1.2.4.2. Hepatocelulární karcinom (HCC)	22
1.2.4.3. Fibrolamelární hepatocelulární karcinom (FLHCC)	23
1.2.4.4. Cholangiocelulární karcinom (Cholangiokarcinom – CCC)	23
1.2.4.5. Hepatoblastom	24

1.2.4.6. Ostatní vzácné maligní tumory jater	25
2. Dynamická kontrastní ultrasonografie (CEUS)	26
2.1. Ultrasonografické kontrastní látky	26
2.2. Požadavky na ultrazvukové přístroje	27
2.2.1. Mechanický index	28
2.2.2. Harmonické frekvence	28
2.2.3. Zobrazení s mikrobublinovými kontrastními látkami	29
2.3. Vyšetřovací techniky CEUS	30
2.4. Aplikace dynamické kontrastní ultrasonografie	31
3. Cíl práce	33
4. Materiál a metodika	33
4.1. Soubor pacientů	33
4.2. Technika vyšetření	33
4.3. Ověření výsledků	34
4.4. Zpracování výsledků	36
5. Výsledky	41
5.1. Celková přesnost CEUS	41
5.2. Charakterizace jaterních lézí	41
5.2.1. Hemangiom	41
5.2.2. Fokální nodulární hyperplazie	44
5.2.3. Ostatní benigní léze	46
6. Diskuze	46
6.1. Celková přesnost CEUS při charakterizaci ložisek jater	46
6.2. Charakterizace hemangiomu pomocí CEUS	48
6.3. Charakterizace FNH pomocí CEUS	49
6.4. Ostatní benigní léze	50
6.5. Maligní ložiska	51
7. Závěr	53
Seznam použitých zkratk	55
Seznam použité literatury	56

1. Úvod

Játra jsou nejčastějším místem výskytu ložisek v dutině břišní (1). Vysoká frekvence jejich výskytu je dána kromě jiného velikostí jater a také významným krevním a metabolickým obratem v tomto orgánu. Pokus o druhovou diagnostiku jaterních lézí je téměř každodenní výzvou radiologa. V současné radiologii je jasně patrná snaha vyhnout se invazivním metodám, tedy především bioptickým zákrokům, které mohou být v řadě případů zbytečné a pouze vystavovat pacienty určitému riziku. Mezi neinvazivní zobrazovací metody použitelné k charakterizaci lézí se postupně včleňuje i dynamická kontrastní ultrasonografie (CEUS).

Tato práce si klade za cíl prezentovat možnosti CEUS zejména na poli rozlišení benignity a malignity primárních jaterních lézí. V úvodní části práce podáváme přehled o diagnostických možnostech zobrazovacích metod jak na poli detekce počtu ložisek, hlavně však pro jejich charakterizaci. Z textu této statě postupně vyplynou cíle disertace.

1.1. Přehled zobrazovacích metod používaných při diagnostice postižení jater

K zobrazování ložiskového postižení jater se dnes běžně využívají následující metody: ultrasonografie, výpočetní tomografie s podáním kontrastní látky (k.l.) intravenózně (IV) nebo jako nepřímá arteriální CT portografie jater (CTAP), magnetická rezonance (MR) nativně nebo s podáním paramagnetické či orgánově specifické k.l., dále také pozitronová emisní tomografie (PET). Nejvyšší senzitivitu pro záchyt jaterních ložisek má intraoperativní ultrasonografie (1, 2). Co se týče možností druhové diagnostiky, nejdále je MR, nicméně významnou roli mohou sehrát i ostatní metody.

1.1.1. Ultrasonografie (US)

Ultrasonografie je obecně dostupnou, opakovatelnou, neinvazivní a levnou metodou. Vzhledem k těmto charakteristikám je US prakticky vždy prvním metodou vyšetření jater; v řadě klinických situací může sloužit jako metoda screeningová. Typickým příkladem jsou nemocní s chronickým jaterním onemocněním. K vyloučení vzniku karcinomu jater jsou společně se stanovením hladiny alfa-fetoproteinu jsou u těchto pacientů prováděny sonografické kontroly každých šest měsíců.

Současným standardem vyšetřování horního břicha je použití konvexní abdominální sondy s frekvencemi 3.5-5 MHz, která také poskytuje možnost provedení dopplerovského vyšetření ve všech dostupných režimech.

Dynamická dvourozměrná ultrasonografie (B-mode), zobrazující jednotlivé anatomické útvary v odstínech šedé škály v závislosti na akustické impedanci tkání, je základní modalitou. V jistém stupni umožňuje jak detekci, tak charakterizaci ložiskového postižení jater. Zobrazené léze jsme schopni klasifikovat jako hyperechogenní, hypoechogenní případně izo či anechogenní, ve většině případů je echogenita však často smíšená. Metoda umožňuje ložiska topograficky lokalizovat do jednotlivých jaterních segmentů; samozřejmostí je určení vztahu k cévám a žlučovým cestám.

Dopplerovská ultrasonografie hodnotí přítomnost vaskularizace, směr a rychlost průtoku krve cévním řečištěm. Při zobrazení jater je nápomocná k hodnocení detekovaných ložisek, ale hlavně k posouzení stavu cévního zásobení jater. Dovoluje nám rozpoznat uzávěr jaterních žil, portálního systému, ale také určit přítomnost známek portální hypertenze a při ní se otevírajícího kolaterálního řečiště.

Obecnou nevýhodou US subjektivní závislost metody. Vyšetření transparietálním přístupem může být významně limitováno akustickými podmínkami, především při nevhodné konstituci nemocného nebo při jeho horší spolupráci. Peroperační US částečně odstraňuje tyto nedostatky metody a je stále považován za metodu s nejvyšší senzitivitou pro stanovení počtu jaterních ložisek (2).

Literární údaje o senzitivitě nativní ultrasonografie pro záchyt ložiskového postižení jater se často vzájemně liší, hodnoty se však pohybují 53-77 %, jsou tak významně nižší než u CT a MR (1). U ložisek menších než 1cm senzitivita dále klesá až pod 20 % (3). Co se týče odlišení maligního a benigního ložiska (charakterizace, resp. druhová diagnostika pomocí této metody), je možné jaterní léze správně zařadit ve 40-50 % případů (2, 4, 5). Typickými nálezy se v řadě případů projevují malé hemangiomy, cysty, některá ložiska fokální nodulární hyperplazie (FNH) a především ložiska metastatická.

1.1.2. Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie stále hraje klíčovou roli v zobrazování jater. Výhody CT spočívají v jeho dostupnosti, rychlosti vyšetření a možnosti kvantitativního měření změn denzit tkání. Obecnými nevýhodami CT jsou radiační zátěž a nežádoucí reakce po podání k.l., tedy především alergenita a nefrotoxicita.

Koncept víceřadého CT přístroje, který během otáčení gantry kontinuálně snímá data z více řad detektorů najednou, byl poprvé představem v roce 1992 (6). V současné době jsou k dispozici až 320-řadé přístroje, které dovolují provedení tzv. izotropického zobrazení. Všechny hrany voxlu jsou kratší než 1mm, hrubá data je tedy možno rekonstruovat v jakékoliv rovině bez ztráty rozlišení. Významným trendem, který v poslední době sledují všichni světoví výrobci je snaha o co nejvýznamnější snížení dávky s pomocí programu automatické modulace expozice. Zásadním trendem je rovněž zvyšování časové rozlišovací schopnosti, čehož je dosahováno zvyšování počtu detektorů a snižování rotační periody.

Nativní vyšetření není v naprosté většině dostačující a je nutné nitrožilní podání jodové kontrastní látky, která nám umožní bližší charakterizaci ložisek a umožní zhodnotit průchodnost cév zásobující játra. Vyšetřujeme ve standardních fázích opacifikace orgánů dutiny břišní. Lze rozlišit následující fáze: 1. arteriální, při kontrastní náplni arteria hepatica (cca 20-25 s od podání k.l. IV), 2. portální, při náplni portální žíly (po 35-40s), 3. venózní, při náplni jaterních žil (po 50-70 s), 4. fáze „equilibria“, kdy dochází k pravidelnému rozložení kontrastní látky v organismu (90-120 s) a 5. odložená fáze (po 3-5 min.). V praxi se častěji vyšetřuje v pozdní arteriální fázi, kdy dochází kromě opacifikaci hepatální tepny i k počínající náplni portální žíly (ve 30-35s). Tato fáze je ideální pro zobrazení hypervaskularizovaných nádorů. Jako druhá se volí takzvaná porto-venózní fáze (ve 60-70s), ve které dochází k maximální opacifikaci jaterního parenchymu, jaterních žil i portální žíly; nejlépe se při ní hodnotí hypovaskularizovaná jaterní ložiska (7). Jako třetí může být doplněna odložená fáze pro správné hodnocení opacifikace tumorózních ložisek (např. hepatocelulárnímu karcinomu (HCC), cholangiogenímu karcinomu (CCC), hemangiomu). Přesné načasování však závisí na rychlosti CT přístroje a na rychlosti, kterou je podána kontrastní látka do žíly. Výhodné je použití automatického spuštění akvizice dat pro dosažení prahové úrovně denzity ve zvolené oblasti zájmu – nejčastěji břišní aorta („bolus tracking“).

Příkladem budiž námi používaný vyšetřovací postup vyšetření se 6-řadým CT přístrojem: nitrožilně je aplikováno 80-100ml neiontové jodové kontrastní látky s koncentrací jodu 400 mgI/100ml, rychlost podání 2.5-3 ml/s, použití automatického spuštění akvizice dat, oblast zájmu nastavena do abdominální aorty (prahová hodnota 120HU). Vyšetřujeme v pozdní arteriální fázi (zpoždění od dosažení prahové hodnoty 7s), druhá porto-venózní fáze začíná ve po dalších 25-30s, dle potřeby doplňujeme odloženou fázi za 3-5 minut. Ve všech případech jsou detektory kolimovány na 6x2mm (pitch 1.2), a obrazové rekonstrukce jsou provedeny v šíři 2.5mm resp. 5mm s třetinovým překryvem jednotlivých vrstev. Pro obě rekonstrukce používáme „měkkotkáňový“ rekonstrukční algoritmus (kernel s označením B31).

Dvojice semiinvazivních CT metod, při kterých se k.l. podává selektivně do arteriálního řečiště, je v současné době prakticky opuštěna. U CT arteriální portografie (CTAP) se k.l. vstříkne do horní mezenterické nebo do lienální tepny, kontrast posléze prochází prvním kapilárním řečištěm a cestou portální žíly vstupuje do jater. Vzhledem k tomu, že patologická ložiska jsou zásobena především nutritivním oběhem, tedy cestou jaterní tepny, zobrazují se ložiskové léze jako nápadně hypodenzní formace. Druhou metodou je CT hepatální arteriografie (CTHA), při které se k.l. vstříkne do jaterní tepny; takto lze přímo hodnotit typ vaskularizace (7).

Literární údaje o senzitivitě spirálního CT vyšetření pro záchyt ložiskového postižení jater se často vzájemně liší, hodnoty se však pohybují mezi 72- 89 % a jsou tak významně vyšší než u nativního US vyšetření (8, 9, 10). Přesnost vyšetření pro charakterizaci ložiska je srovnatelná s MR a je udávána mezi 91- 96 % (11).

1.1.3. Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance je neinvazivní, počítačem řízenou metodou, která využívá vlastnosti rotujících protonů, které jsou vystaveny magnetickému poli a pulsům radiových vln. Nevystavuje organismus radiaci; používané k.l. mají výrazně nižší nefrotoxický účinek a téměř nemají alergizující potenciál.

Působením magnetického pole a vysokofrekvenčních pulsů dochází k excitaci a následné relaxaci spinů protonů atomových jader, která je měřitelná. Podle použitých typů pulsů a jejich pořadí získáváme rozdílné MR obrazy. Pro vyšetření jater jsou doporučovány nativně T1 a T2 vážené obrazy získané pomocí sekvence turbo spin echa s potlačením signálu tuku a dále i silně T2 vážené (např. HASTE sekvence). Obrazy T1 získáváme metodou dvojího echa – obrazové série zobrazují tuk a vodu ve stejné fázi (in-phase) a opačné fázi (out of phase). Tato technika umožňuje s výhodou rozlišit například steatotické a nesteatotické zóny.

Prakticky vždy je potřebné použití kontrastní látky. Nejčastěji používanou kontrastní látkou při MR vyšetřování je extracelulární nescifická k.l. (např. cheláty gadolinia), která je distribuována v intravaskulárním prostoru s rychlým přestupem do intersticiálního prostoru a následně je vylučována ledvinami. Svým chováním je prakticky identická s jodovou kontrastní látkou používanou na CT. Zvyšuje T1 relaxivitu a k zobrazení po její aplikaci se využívají T1 vážené obrazy.

Hepatospecifické kontrastní látky (např.: gadobene dimeglumine (Gd-BOPTA), mangafodipir trisodium (Mn-DPDP)) jsou krevní cestou dopraveny do jater a zde je část

vychytána hepatocyty a následně vyloučena do žluči, zbylá je eliminována ledvinami. Tyto látky zvyšují T1 relaxivitu, pozdní fáze akumulace v hepatocytech je tedy zobrazována na T1 vážených obrazech, kde jsou játra hyperintenzní a ložiska neobsahující hepatocyty jsou hypointenzní. Retikuloendoteliární superparamagnetické k.l. (např.: superparamagnetické oxidy železa (SPIO)) obsahují drobné částičky železa a vychytávají se Kupfferovými buňkami. Vyvolávají vznik susceptibilních artefaktů, tedy vytvářejí nehomogenitu magnetického pole a tak snižují T2 relaxivitu. Pozdní strádací fáze je zobrazena na T2 vážených obrazech, kdy jaterní parenchym je hypointenzní a ložiska neobsahující Kupfferovy buňky jsou hyperintenzní.

Literární údaje o senzitivitě magnetické rezonance pro záchyt ložiskového postižení jater se pohybují mezi 80 – 100 % v závislosti podle použité techniky vyšetření a je tedy vyšší než při US a CT. Specificita pro charakterizaci ložiska je s CT srovnatelná nad 96 % (12-15).

1.1.4. Ostatní metody

1.1.4.1. Pozitronová emisní tomografie (PET), kombinace PET/CT

PET metoda se do klinické praxe dostává teprve v poslední dekádě. Zobrazení tumoru pomocí PET je založeno na zvýšeném metabolismu glukózy nádorovými buňkami. Nejčastěji používaným radiofarmakem je 2-fluoro-2-deoxy-D-glukoza (FDG). Radioaktivní ^{18}F má poločas rozpadu 109 minut. FDG vstupuje do buněk jako běžná glukóza a je fosforylizována na FDG-6-fosfát, ten však není dále metabolizován a v buňkách se akumuluje. Radioaktivní ^{18}F emituje na velmi krátkou vzdálenost pozitrony, které se stykem anihilují na dvojici lineárně od sebe se šířících fotonů, ty jsou poté scintilačními detektory registrovány.

V současné době se PET zařízení dodávají prakticky výlučně jako hybridní přístroje. Ty poskytují dvojí informaci – rozložení akumulace FDG je fúzováno s CT obrazem, což má zásadní přínos jak z druhově diagnostického (možnost hodnotit jak kumulaci FDG tak obraz léze na CT), tak i z topo-anatomického hlediska. Hlavní indikací PET/CT je detekce a staging maligních onemocnění, v našem případě především kolorektálního karcinomu. V játrech detekujeme metastatické postižení. Senzitivita PET je v této situaci vysoká (16). Falešná negativita PET může být dána nižší rozlišovací schopností oproti CT a MR a pohybem jater během vyšetření PET, proto je s výhodou používáno fúze PET a CT vyšetření (17).

Co se týče diagnostické přesnosti PET/CT pro záchyt metastatického postižení, lze se v literatuře setkat se slibnými výsledky. Jedna z recentních metaanalýz (18) uvádí senzitivitu PET/CT pro detekci metastatického postižení jater gastrointestinálními karcinomy 90 %, což v

této práci převyšovalo ostatní zobrazovací metody, kdy nativní US měl senzitivitu 55 %, CT 72 % pro CT a MR 76 %.

Vyšetření pomocí PET/CT ke specifikaci ložiskového postižení jater nejsou rutinně indikována (18). Některé práce se zabývají diagnostikou karcinomu jater; popisován je například zvýšený záchyt systémových metastáz u dediferencovaného HCC (19).

1.1.4.2. Scintigrafie

Potřeba provedení scintigrafických vyšetření v současné době při rozvoji ostatních vyšetřovacích modalit významně klesá. Statická scintigrafie RES jater hodnotí přítomnost Kupfferových buněk v nádoru. Jako radiofarmakum se používá ^{99m}Tc značený sulfur-koloid, který je právě buňkami retikuloendoteliárního systému rychle vychytáván – například u fokální nodulární hyperplazie dochází k akumulaci radiofarmaka. Angioscintigrafie jater kvůli diferenciální diagnostice hemangiomu je metodou v současné době již prakticky nepoužívanou.

1.1.4.3. Angiografie - DSA

Diagnostická angiografická vyšetření by neměla být v současné době již indikována. Angiografická vyšetření jsou dnes vyhrazena terapeutickým zákrokům při portální hypertenzi – zavedení transjugulární portosystémové spojky (TIPS) spolu s embolizací jícnových varixů. Druhou takovou indikací jsou terapeutické výkony ve smyslu chemoembolizace ložiskových procesů jater v rámci paliace nebo předoperační léčby.

1.2. Uplatnění základních zobrazovacích modalit v diagnostice jaterních lézí

1.2.1. Vybrané difúzní jaterní léze

V diferenciální diagnostice jaterních lézí považujeme za nutné se krátce zmínit i o vybraných difúzních postiženích jater, které mohou být v přímé souvislosti s ložiskovými procesy jater, případně, a to především pokud není postižení jaterního parenchymu difúzní, mohou vytvářet dojem pseudoložisek.

1.2.1.1. Steatóza

Steatóza jater je stav, kdy je v hepatocytech uloženo více tuku než obvyklých 5 %. V jaterní buňkách se ukládají nejvíce triglyceridy, v menší míře cholesterol. Při extenzivním ukládání dochází k transformaci hepatocytů na lipocyty. Steatóza vzniká působením různých

nox. Mezi nejčastější příčiny patří alkoholové poškození jater, obezita, cukrovka, podávání steroidů, parenterální výživa, hepatitidy, poškození léky, malnutrice. Vlastní příčina ukládání tuku v jaterních buňkách však není doposud jasná. Ukládání může být difúzní nebo lokální kdy se vytvářejí steatotické okrsky. Rozpoznání tohoto postižení je důležité hlavně diferenciativně diagnosticky.

V US obrazu detekujeme zvýšení echogenity jaterního parenchymu. Normálně je tukově nezměněný jaterní parenchym jen lehce odrazivější ve srovnání s parenchymem ledviny. Zonální steatotické okrsky se nacházejí v typických lokalizacích, jako je oblast parenchymu jater při žlučníku, při jaterních žilách a subkapsulárně. Pro diferenciativní diagnostiku je podstatné, že cévy procházejí steatotickým okrskem bez známe komprese či deviace.

V obrazech CT dochází k poklesu denzity jaterního parenchymu pod 30 HU; ve vzácných může dosahovat až záporných hodnot. Denzita je nižší v porovnání s denzitou sleziny. Při difúzním postižení dochází po nitrožilním podání kontrastní látky k homogenní opacifikaci parenchymu jako celku s patřičným vzestupem denzity. Pokud je přítomno zonální postižení, nacházíme stejný absolutní nárůst jeho denzity a rozdíl vůči jaternímu parenchymu zůstává zachován.

V obraze MR dochází při významném tukové postižení k zvýšení T1 váženého signálu. Nejlepším způsobem, jak při MR detekovat tukové okrsky, je použití obrazu ve fázi a mimo fázi, při kterých se mění vzájemná fáze protonů tuku a vody. Steatotická tkáň významně ztrácí signál při vyšetření mimo fázi (20, 21).

1.2.1.2. Buddův-Chiariho syndrom

Buddův-Chiariho syndrom je charakterizován poruchou odtoku krve z jater. Je vyvolán uzávěrem jaterních žil nebo překážkou na úrovni dolní duté žíly, případně kombinací obou. Příčinou bývá prorůstání tumoru např. při HCC, hyperkoagulační stavy spojené s trombózou (vrozené stavy, užívání perorálních kontraceptiv, trauma), v řadě případů nelze příčinu stanovit. Následkem poruchy odtoku krve dochází ke kongesci a ischemizaci jaterní tkáně. Při chronické formě vzniká fibróza. Vzhledem k tomu, že lobus caudatus má jako jediný jaterní segment zachovanou vlastní žilní drenáž přímo do dolní duté žíly, dochází při uzávěru velkých kmenů jaterních žil k jeho výraznému zvětšení. Dlouhodobé trvání onemocnění může vést k rozvoji regenerace jaterního parenchymu ve formě hypervaskularizovaných uzlů obsahujících hepatocyty; hovoříme o tzv. nodulární regenerativní hyperplazii (NRH).

Ultrasonografie často postačuje ke stanovení diagnózy syndromu. Dominuje nález absence toků v jaterních žilách případně DDŽ při dopplerovském vyšetření; případně můžeme

přímo zobrazit postižení trombózou. Játra jsou nehomogenně zvětšená, nápadná je především disproporciální hypertrofie lobus caudatus. Zejména při chronickém průběhu onemocnění můžeme zobrazit kolaterály jako jsou například intrahepatální spojky, vertebrolumbální žíla směřující do vena azygos apod. Hyperplastické uzly se mohou zobrazit jako ložiska.

Při kontrastním CT vyšetření se nezobrazují jaterní žíly, DDŽ může být nápadně komprimovaná. Zejména u akutních až subakutních stavů se setkáváme s nápadnou nehomogenní opacifikací jaterního parenchymu; skvrnitá tkáň pravého a levého laloku se nápadně odlišuje od hyperdenzního lobus caudatus.

MR nálezy můžeme odvodit od typických obrazů na CT. Navíc lze v akutní fázi zobrazit edematózní změny centrálních partií parenchymu jater s poklesem signálu na T1 vážených obrazech a mírným vzestupem na T2 vážených obrazech. V subakutní fázi se změny parenchymu přesouvají do oblasti periferie jater. Regenerativní uzly jsou jak na CT tak i na MR v arteriální fázi zvýšeně vaskularizované.

1.2.1.3. Cirhóza

Jaterní cirhóza je chronickým důsledkem celé řady onemocnění. Je charakterizována přítomností fibrózy a regenerativních uzlů nahrazujících normální jaterní parenchym. Proces začíná nekrózou buněk, následuje fibrotizace s jizvením a uzlovitou regenerací s porušením lobární a vaskulární architektiky jater. V západní populaci je v 60-70 % vznik cirhózy spjat s abúzem alkoholu; tvrdnutí jater desátou nejčastější příčinou smrti (20). Mezi další příčiny cirhózy lze zařadit virovou hepatitidu, biliární onemocnění (chronickou biliární obstrukci, primární biliární cirhózu, sklerotizující cholangitidu), metabolické vady (např. hemochromatóza), kardiovaskulární postižení (městnavá játra), poškození léky, jinými toxiny apod. Cirhóza má dvě hlavní závažné komplikace: hepatocelulární karcinom (HCC) a portální hypertenzi spojenou s neutišitelným krvácením z jícnových varixů.

Podle morfologické klasifikace lze cirhózu dělit na mikro a makronodulární. Při mikronodulárním typu jsou uzly stejné velikosti do 3mm. Nejčastěji vzniká na podkladě chronického alkoholismu a chronické biliární obstrukce. U makronodulárního typu mají uzle různou velikost a většina jich je větších než 3mm. Příčiny jsou často v chronické virové hepatitidě.

Uzlovitá přestavba jaterního parenchymu je spojena s rizikem vzniku malignity. V regeneračních uzlech mohou vznikat biologicky aktivní okrsky buněk. Podle stupně buněčné atypie rozlišujeme: zcela benigní regenerativní uzly, dysplastické uzly (DN) s nízkou atypii

(low-grade DN) nebo s vysokou atypií (high-grade DN), dále časný HCC a poté dobře a špatně diferencovatelný HCC (21).

Při ultrazvukovém vyšetření zobrazujeme v případě cirhózy nehomogenní jaterní parenchym se zvýšenou echogenitou, s nerovným nodulárním okrajem a s objemovou disproporcí; typicky dochází ke zmenšení pravého laloku jater a naopak zvětšení levého laloku a lobus caudatus. Portální hypertenze vede ke vzniku ascitu a rozvoji portosystémových kolaterál. Portální řečiště se rozšiřuje (součet průměru vrátnicové žíly, horní mezenterické žíla a lienální žíly přesahuje 27mm (22)), tok v žilách se zpomaluje, kolaterály jsou charakterizovány hepatofugálním směrem průtoku krve. Mezi nejčastější kolaterály patří rekanalizovaná umbilikální žíla a cévy mířící k jícnovým varixům. V jaterním parenchymu lze zobrazit rozdílně echogenní ložiska. Při dvourozměrném vyšetření však nelze rozlišit mezi jednotlivými stupni atypie uzlů.

Na CT lze zobrazit identické známky cirhotické přestavby a také stejné změny při portální hypertenzi jako na US, nelze však hodnotit směr průtoku v žilách portálního systému. Oproti US je však CT s nitrožilním podáním k.l. schopno lépe charakterizovat ložiskové změny jater. V cirhotickém terénu, kde jsou přítomny uzle rozdílné etiologie, obecně platí, že pokud se v arteriální fázi uzel sytí, je ho nutno považovat za maligní (10, 23).

Vyšetření pomocí MR má větší přesnost než CT při charakterizaci přestavbových uzlů. Existují práce, ve kterých autoři dle intenzity signálu uzlu na T2 vážených obrazech posuzují stupeň jeho atypie (24). Dysplastické uzly jsou na těchto obrazech díky obsahu derivátů železa hypointenzní, zatímco časný HCC je izointenzní a s pokračující dediferenciací jeho buněk dochází k nárůstu intenzity T2 signálu. Po nitrožilním podání k.l. dochází na MR k očekávanému časnému sycení maligních ložisek. Někteří autoři však uvádějí, že ani při použití hepatospecifických k.l. nelze stoprocentně vyloučit či potvrdit přítomnost nádorového ložiska v cirhotickém terénu jater (25).

1.2.2. Jaterní pseudotumory

Do ložiskového postižení jater je v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy nutno kromě benigních a maligních tumorózních ložisek zařadit i pseudotumorózní postižení.

1.2.2.1. Prosté jaterní cysty

Prostá jaterní cysta je častým postižením jater s prevalencí v populaci 2.5-4.6 % podle US vyšetření. Výskyt cyst stoupá s věkem vyšetřovaných, u 80-letých je již 7 % (20). Jde o pravé

cystické postižení, tedy afekci s vlastní buněčnou stěnou. Předpokládá se vrozená etiologie, není však zcela jasná vyšší prevalence ve vyšším věku. Polycystóza ledvin je autozomálně dominantně dědičný syndrom, u kterého je v 57 % až 74 % případů přítomna i polycystóza jater (navíc jsou v 50 % i cysty slinivky (20)). Prostá cysta je obvykle klinicky němá, pouze při zvětšení objemu může tlakem vůči okolní vyvolat bolest v podžebří; při tlaku na žlučovody může způsobit biliární obstrukci.

Ultrazvukové vyšetření je vesměs dostačující diagnostickou modalitou. Prostá cysta se zobrazuje jako anechogenní kolekce s distálním zesílením, stěna cysty je tenká, pravidelná, méně často mohou být léze sporadicky septované či multilokulární. Při CT vyšetření je cysta nativně i při všech fázích opacifikace hypodenzní, denzitní hodnoty se pohybují kolem 10 HU. Typický obrazy nacházíme i při MR vyšetření - cysta je na T2 vážených obrazech silně hyperintenzní a na T1 obrazech hypointenzní, po podání k.l. nedochází k opacifikaci.

1.2.2.2. Echinokokové postižení

Parazitární červ echinococcus se vyskytuje ve dvou druzích jako častější Echinococcus granulosus a Echinococcus multilocularis (alveolaris), který je agresivnější nicméně velmi vzácně se vyskytující, a proto se zaměříme na prvně uváděný druh. Echinococcus granulosus je červ nejvíce rozšířený v oblasti středního východu. Vyskytuje se však také v zemích kolem středozemního moře, severní a jižní Ameriky. Parazit se do těla dostává s kontaminovanou potravou. V napadených orgánech vytváří cysty, kromě jater může osídlit plíce, ledviny, CNS a kosti. Onemocnění se projeví zvýšenou teplotou a také projevy podle zasaženého orgánu. Při postižení jater to může být žloutenka, při tlaku cyst i projevy portální hypertenze. Cysty jsou velikosti až několik centimetrů se ztlustělou nepravidelnou stěnou s kalcifikacemi, obsah je často zahuštěný se septy.

Ultrazvukový obraz odpovídá popisovanému vzhledu, kdy lze zobrazit nepravidelnost kalcifikované stěny cysty a její zahuštěný obsah, případně se septy či detritem.

Na CT se stěna cysty po podání k.l. IV často sytí.

Při MR vyšetření je na T2 vážených obrazech má cysta vysokou intezitu signálu jako cysta prostá. Na T1 vážených obrazech však díky v obsahu je cysta oproti prostým cystám hyperintenzní a ve vztahu k jaternímu parenchymu izointenzní či hyperintenzní. Stěna má nízkou intezitu signálu na T1 i T2 vážených obrazech a po podání k.l. i zde dochází často k sycení.

1.2.2.3. Absces

Pyogenní absces je poměrně vzácným onemocněním s prevalencí u pitvaných 0.3-1.5 % (26). Působením mikroorganismů a zánětlivých mechanismů dochází k destrukci jaterního parenchymu se vznikem dutiny vyplněné hnisem, obdané pyogenní membránou. Nejčastějším původcem je *Escherichia coli*, která se dostává do jaterního parenchymu ascendentní cestou žlučovody. Absces však může být způsoben i celou řadou jiných mikroorganismů, které se do jater mohou dostat portální žilou, jaterní tepnou, při úrazu či přímým šířením z dutiny břišní. Přibližně u 50 % abscesů se nezjistí jejich přesná příčina (26). Absces může být solitární či multilokulární. Amébový absces, způsobený *Entameba histolytica*, tvoří 4-6% všech abscesů a vyskytuje se spíše u mužů mladšího věku (21). U imunokompromitovaných pacientů se zvyšuje podíl fungálních abscesů (např. kandidóza).

Při US vyšetření obraz záleží na fázi, ve které je léze zobrazována. V časně fázi se jeví jako hypoechogenní, téměř solidně imponující ložisko, ve kterém se při pokračujícím „vyzrávání“ objevují zvětšující se cysticko-nekrotické porce. Vyvrálý absces představuje tekutinové ložisko s částečně zahuštěným obsahem a různě ztluštělou stěnou, které může obsahovat i septa, plyn a detritus. Okolí je při dopplerovském vyšetření zvýšeně vaskularizované.

CT obraz odpovídá jednotlivým vývojovým stádiím abscesu. Klasický je obraz nativní hypodenzity (10-40 HU). Po podání k.l. se zobrazuje opacifikující se stěna, reprezentovaná buď hypervaskularizovanou pseudokapsulou nebo vyvrálou pyogenní membránou. Mnohočetná septa nejsou vzácností. Přítomnost plynu v abscesové dutině zvyšuje specifitu diagnózy. Při hematogenním rozsevu nebo fungálním postižení jsou abscesová ložiska často mnohočetná.

MR nepřináší další informace oproti CT, zobrazovací symptomatologie po podání k.l. je obdobná. Obsah dutiny má signálovou charakteristiku zahuštěné tekutiny – T2 hyperintenzní a T1 izointenzní nebo hyperintenzní s klesající intenzitou signálu dle stupně kolikvace obsahu.

1.2.2.4. Fokální steatóza, fokální nesteatotická zóna

Fokální změny uložení tuku v jaterním parenchymu mohou být zdrojem diferenciálně diagnostických potíží, a to zvláště pokud nemají svůj typický vzhled a lokalizaci (viz 1.2.1.1.).

1.2.2.5. Hematom

Hematom patří také do širší diferenciální diagnostiky ložiskových postižení jater. K diagnóze významně napomáhají anamnestické údaje o proběhlém traumatu či předchozím intervenčním výkonu. Spontánní intrahepatální hematom je raritní. Pokud prokážeme nativně

hyperdenzní substrát při CT nebo deriváty hemoglobinu v ložisku při MR u nemocného bez traumatické anamnézy, měli bychom myslet i na apoplektický nádor (např. jaterní adenom).

1.2.2.6. Transient hepatic attenuation difference (THAD)

Jako transient hepatic attenuation difference je označována jaterní pseudoléze projevující se přechodným zvýšením opacifikace jaterního parenchymu během arteriální fáze podání kontrastní látky na CT. V případě MR se také hovoří o transient hepatic signal intensity differences (THID). THAD lze rozdělit na dva typy: první, který je přítomen spolu s ložiskovým postižením jater a druhý bez přítomnosti hepatální ložiskové léze. Příčina THAD je spatřována v kompenzatorním vztahu mezi arteriálním a portálním zásobením okrsků jaterní tkáně. V případě THAD dochází k převaze arteriální složky oproti venózní. Aktivace arteriální složky je možná třemi způsoby: - přímo, tedy „nasávacím“ efektem ložiska; - nepřímo při portální hypoperfuzi následkem komprese tumorem, infiltraci či trombóze větve portální žíly; - hypercirkulací při arterioportálním zkratu. V případě ložiskového postižení jsou v zásadě možné všechny tři příčiny. Pokud však ložisko v jaterním parenchymu není přítomno, převládají příčiny na straně portálního řečiště – komprese či trombóza větví portální žíly např. při cirhóze, traumatu, ale i při kompresi jaterního parenchymu okolními žebry (20).

Na US není tato zóna zobrazitelná. Při CT a MR, jak již bylo zmiňováno, je oblast THAD resp. THID zobrazena nejčastěji jako trojúhelníková zóna v periférii jater, jež je hyperdenzní v arteriální fázi a v ostatních fázích opacifikace izodenzní resp. izointenzní s okolním jaterním parenchymem.

1.2.3. Benigní jaterní tumory

1.2.3.1. Hemangiom

Hemangiom je nejčastějším benigním tumorem jater (78 %); po metastázách jde o druhé vůbec nejčastější nádorové postižení jater (20). Incidence při pitvách se pohybuje mezi 0.4 % až 7.4 % (26). Vyskytuje se až pětikrát častěji u žen, a to hlavně v dorzálním segmentu pravého laloku jater (28, 29). Je tvořen dutinami vystlanými jednou vrstvou endotelu a zásobenými arteriální krví, které jsou obklopeny fibrózním stromatem (27). Rozeznáváme tři typy léze: kapilární (velikost obvykle do 2cm), kavernózní a smíšený (27). V 10 % procentech případů je výskyt hemangiomů mnohočetný (30). Kasabachův-Merrittův syndrom je vzácným postižením s výskytem mnohočetných hemangiomů (20). Dochází při něm k destrukci trombocytů v nádorech, což vede k trombocytopenii, hemorhagické diatéze a v nejtěžších případech až

k diseminované intravaskulární koagulopatii, která má vysokou mortalitu (20-30 %). Velikost hemangiomů se při dlouhodobém sledování většinou nemění, v některých případech však může dojít k růstu nebo ke změně vnitřní struktury nádoru.

Typický hemangiom je při ultrazvukovém zobrazení homogenním ostře ohraničeným hyperechogenním ložiskem s dorzálním zesílením (26). Pětina až třetina hemangiomů je nehomogenních, hypoechogenních či smíšeně echogenních, vzácně s cystickou porcí (30). Typicky jsou lokalizovány při jaterních žilách a subkapsulárně. Jako invertovaný hemangiom se označuje hypoechogenní nádor ve steatotických játrech. Při dopplerovském vyšetření lze v periférii gigantických hemangiomů (nad 4cm) zachytit arteriální toky.

Po podání k.l. je v typických případech obraz pacifikace lézí zcela charakteristický. Nativně hypodenzní nádor se kontrastní látkou sytí stejně jako příslušná céva dle fáze vyšetření – to znamená v arteriální fázi jako a. hepatica, v portální fázi jako větve porty a ve venózní fázi jako jaterní žíly. Typické je nodulární sycení postupující z periferie do centra. U malých hemangiomů (kapilárních s velikostí pod 2 cm) může být již v arteriální fázi patrné kompletní homogenní vysycení ložiska. V pozdní fázi se stává hemangiom izodenzní s okolním parenchymem. U gigantických hemangiomů může i na odložených skenech zůstat nevysycená zóna jako obraz nekrotických či fibrotických změn centra nádoru. Výjimečně se může hemangiom sytit z centra do periferie (28).

Při MR vyšetření je nativně patrná typická hyperintezita signálu na T2 vážených obrazech blížící se hyperintezitě cyst. Po podání nespecifických kontrastních látek dochází k identické opacifikaci jako na CT. Hemangiomy neobsahují hepatocyty ani Kupfferovy buňky a proto při použití hepatatospecifických kontrastních látek nedochází k jejich vysycení. Je však nutné dodržet dostatečný časový odstup neboť v kratším časovém odstupu se tyto k.l. hromadí v cévních prostorech hemangiomu a mohou tak vyvolat dojem vychytávání.

1.2.3.2. Fokální nodulární hyperplazie (FNH)

FNH je druhý nejčastější benigní nádor jater; tvoří přibližně 8 % všech primárních jaterních tumorů (20). Postihuje obě pohlaví, ale především ženy (80-90 %), polovina z nich je ve stáří od 30-40 let (31). Některými autory je označována jako pseudotumor. Roli při jeho vzniku má pravděpodobně vrozená cévní malformace, na jejíž přítomnost reagují okolní hepatocyty zvýšenou proliferací. Vaskulární teorii podporují i nálezy dalších cévních anomálií u pacientů společně s FNH. Zaznamenán byl častější výskyt hemangiomů, teleangiektezií, cévních malformací (20). Obvyklá velikost FNH je pod 5 cm (32). Růst FNH může pravděpodobně potencovat perorální antikoncepce, avšak její přímý vliv na vznik léze se nepotvrdil. Afekce

nemá maligní potenciál, nemá ani zvýšenou tendenci ke krvácení. Pouze 20 % pacientek je symptomatických; nejčastěji s pocitem tlaku v pravém podžebří (31). Pouze v 15 % procentech případů je nádor multilokulární (20). Co se týče struktury ložiska, charakteristické je, že se z centrální jizvy loukoťovitě rozbíhají vazivová septa s cévami, podél kterých jsou atypicky uspořádány normální hepatocyty a Kupfferovy buňky (33). Vazivové stroma kromě cévních struktur obsahuje také žlučovody, které nejsou spojeny se žlučovým stromem. Struktura tumoru je homogenní, nekrózy či hemorrhagie nebývají přítomny. Léze, pokud je asymptomatická, nevyžaduje léčbu.

Při ultrazvukovém vyšetření je FNH často náhodným nálezem obtížně odlišitelným od okolního jaterního parenchymu. Ložisko je téměř izoechogenní s okolím, případně může být lehce hypoechogenní. Vnitřní strukturu nádoru můžeme zvýraznit při mezižebním přístupem, kdy se může podařit zobrazit centrální hyperechogenní jizvu, dále také barevným dopplerovským vyšetřením, a to zvláště u větších lézí, kdy lze zachytit loukoťovité uspořádání cév.

Nativně je při CT vyšetření ložisko mírně hypodenzní vůči okolí, často s polycyklickými okraji (34). Po podání k.i. se rychle homogenně sytí již v arteriální fázi, v portální fázi je mírně hyperdenzní, ve venózní fázi je pak izodenzní. Centrální jizva zůstává v arteriální, portální i venózní fázi hypodenzní, ale na odložené fázi dochází k jejímu dosycování. Kompresí okolního jaterního parenchymu může vzniknout pseudokapsula, která je v arteriální fázi hypodenzní a ve venózní fázi pak mírně hyperdenzní.

Na nativním MR vyšetření se signálová charakteristika tumoru blíží okolnímu jaternímu parenchymu jak na T1 vážených (izointenzní či mírně hypointenzní), tak na T2 vážených obrazech (izointenzní či mírně hyperintenzní). Pokud je přítomna centrální jizva, je na silně T2 vážených obrazech (např. HASTE sekvence) hyperintenzní a eventuálně na T1 obrazech mírně hypointenzní. Tato signálová charakteristika je přisuzována nahromadění žluči v nekomunikujících žlučovodech nádoru. Při použití nespecifické kontrastní látky se ložisko sytí obdobně jako na CT. Při použití hepato- či RES - specifických látek se FNH vzhledem k tomu, že obsahuje jak jaterní, tak Kupfferovy buňky, chová jako okolní jaterní parenchym a ve střádací fázi je izointenzní s okolím, kromě oblasti centrální jizvy (35).

1.2.3.3. Adenom

Adenom je vzácný benigní primární nádor jater, jehož četnost je významně nižší než u FNH. Postihuje obě pohlaví, významně častěji však ženy. Vznik tumoru je prokazatelně spojen s užíváním perorální antikoncepce (5 let užívání zvyšuje riziko 2.5x, při užívání více jak 9 let je riziko zvýšeno 25x) a s podáváním anabolických steroidů (20). Při vysazení hormonálních

preparátů může tumor vymizet. Zvýšený výskyt je také u pacientů s glykogenovou tesaurizmozou (typ Ia, von Gierkeho choroba). Obvykle se jedná o solitární tumor (80 %) velikosti 5-10 cm, dobře ohraničený, s úplnou či částečnou fibrózní pseudokapsulou. Nekrotické porce a hemorrhagie jsou u nádoru časté. Mírně atypické hepatocyty adenomu obsahují zvýšené množství glykogenu a tuku a jsou větší než normální hepatocyty. Nádor také často obsahuje Kupfferovy buňky. Bolest v pravém podžebří pociťuje 60 % pacientů (32). Vzhledem k malignímu potenciálu adenomu se kromě striktního vysazení perorální antikoncepce doporučuje chirurgické řešení.

Při ultrazvukovém vyšetření je obraz nespecifický: objemné nehomogenní smíšeně echogenní ložisko s cystickými a nekrotickými okrsky. Pokud nejsou přítomny nekrózy a hemorrhagie, je nádor homogenní, ve 20–40 % hypoechogenní a ve více jak 30 % hyperechogenní (36). Při dopplerovském vyšetření můžeme zobrazit na periferii tumoru zásobující arterii.

Nález na CT odpovídá ultrazvukovému obrazu: nehomogenní hypodenzní ložisko s okrsky nekróz a hyperdenzními hemorrhagiemi. Postkontrastně se tumor již v arteriální fázi časně sytí, ve venózní fázi je izointenzní či mírně hypointenzní oproti okolnímu parenchymu. Okrsky nekróz a hemorrhagií se nesytí.

Také obraz na nativní MR koreluje s nálezem na US a CT. Vzhledem k časté přítomnosti intratumorózních hemorrhagií a obsahu tuku je nádor T1 i T2 mírně hyperintenzní. Při přítomnosti starého krvácení v tumoru je signál na T2 vážených obrazech snížen. Nekrotické okrsky jsou T1 hypointenzní a T2 hyperintenzní. Fibrózní pseudokapsula je na T1 hypointenzní; na T2 obrazech má různou intenzitu signálu. Intratumorózní jizva se vyskytuje vzácně. Pokud je přítomna, je na rozdíl od FNH T2 hypointenzní. Po podání nespecifické kontrastní látky dochází k opacifikaci jako na CT, vlastní část tumoru se časně arteriálně sytí. Po podání hepatospecifických kontrastních látek dochází u adenomu ke stejné změně signálu jako u normálního jaterního parenchymu (35).

1.2.3.4. Nodulární regenerativní hyperplazie (NRH)

Jde o vzácné benigní postižení jater charakterizované disperzním ložiskovým postižením jater. Játra jsou prostoupena regenerativními uzly bez jaterní fibrózy. Postižení není závislé na věku ani pohlaví. Za příčinu je obecně považována porucha cévního zásobení snižující průtok játry. Přesná etiologie však není známá. Vyskytuje se u pacientů s myeloproliferativními a lymfoproliferativními syndromy, imunologickými poruchami, dále také při užívání některých léků (steroidy, perorální antikoncepce, cytostatika). Nejčastěji je postižení spojeno s Buddovým-

Chiariho syndromem. Mnohočetné uzlíky rozdílné velikosti jsou typicky uloženy povrchově. Uzlíky obsahují zmnožené a zvětšené hepatocyty. Kupfferovy buňky mohou, ale nemusí být v nodulech přítomny, na rozdíl od cirhózy chybí fibrózní reakce. Uzly NRH obsahují v podstatě stejné histologické elementy jako adenomy, proto, a to zejména v případě solitárního výskytu, jsou od nich obtížně odlišitelné (37).

Při US vyšetření se zobrazují solitární či vícečetné izoechogenní nebo hyperechogenní uzly, do kterých může dojít ke krvácení a poté se stávají hypo či anechogenními (38).

Při nativním CT vyšetření nemusí být postižení vůbec patrné. Jde-li o větší uzly, jsou nativně hypodenzní, zvláště při postižení jater steatózou či Buddovým-Chiariho syndromem. Postkontrastně v časné fázi se při disperzním postižení jater zvýrazňuje heterogenita parenchymu. Solitární noduly jsou v arteriální fázi hypervaskularizované s okolní hypovaskularizací; mají tedy vzhled terčovitých lézí. Ve venózní fázi se stává jaterní parenchym prakticky homogenním (39).

Na nativním MR je nález obdobný jako při CT vyšetření. Na běžných T1 a T2 vážených obrazech nacházíme nehomogenní jaterní parenchym s obtížně definovatelnými uzlíky. Po aplikaci k.l. nastává nehomogenní opacifikace. Jaterní arterie jsou dislokovány masou uzlů. Solitární uzly jsou nativně T1 hyperintenzní a T2 izo či hypointenzní. Ložiska se v časné fázi výrazně sytí podobně jako na CT; vzhledem k obsahu hepatocytů dochází k sycení i po podání specifických k.l. (40).

1.2.3.5. Další vzácné benigní tumory jater

Biliární cystadenom – vzácný pomalu rostoucí cystický benigní tumor postihující v 80% případů ženy starší 30 let (20). Vychází z epiteliálních buněk biliárního systému. Na všech vyšetřovacích modalitách je charakterizovaný multilokulárními cystickými septovanými ložisky velikosti 3.5 – 25 cm. Stěny mohou být nepravidelné, prokrváčené. Při podání kontrastní látky nitrožilně dochází k opacifikaci případných nodularit stěny. Nádor je řazen jako potenciálně maligní a proto je nutná chirurgická léčba.

Lipom – může obsahovat pouze tukovou tkáň nebo podíl další tkáně (adenolipom, angiomyolipom, myeolipom...), často je spojen s tuberózní sklerózou a renálními angiomyolipomy. Na US jsou tyto nádory díky přítomnosti tuku hyperechogenní. Na CT a MR také prokazujeme tukovou složku nádorů.

Mezi další vzácné benigní tumory jater lze zařadit biliární duktální adenom, karcinoid, fibrom, benigní mezenchymom, teratom, mezenchymální hamartom, infantilní hemangioendotheliom apod.

1.2.4. Maligní jaterní tumory

1.2.4.1. Metastatické postižení jater

Metastatická ložiska představují v západní populaci nejčastější maligní postižení jater; jsou 18-20x čtenější než primární maligní tumory (25). Pacienti se známou malignitou mají při pitvě v 25 - 50 % metastatické postižení jater (40). Játra jsou druhým nejčastějším regionem metastazování primárních nádorů po lymfatických uzlinách. Metastázy se do jater šíří především krevní cestou, tedy cestou portální žíly. Typicky do jater metastazují nádory tračnicku, slinivky, žaludku, prsu a plic. Metastázy jsou převážně vícečetné, ale mohou být i solitární. Podle zobrazovacích charakteristiky lze metastázy dělit podle jejich prokrvení, kdy mluvíme o metastázách hypervaskularizovaných (adenokarcinom ledvin, neuroendokrinní tumory, tedy insulinom, gastrinom, karcinoid, dále také malignizovaný feochromocytom, nádory štítné žlázy, prsu) a hypovaskularizovaných (adenokarcinom gastrointestinálního traktu a plic, karcinom prsu, dlaždicobuněčné karcionomy krku a plic, lymfomy). Dle růstu a počtu lze metastatické léze dělit na solitární, solitární s dceřiným ložiskem, mnohočetné, infiltrativní apod. Úkolem zobrazovacích metod je kromě rozpoznání meta ložisek určit jejich počet, velikost, lokalizaci v jaterních segmentech, stupeň jejich vaskularizace a vztah k významným anatomickým strukturám jater (k jaterním žilám, k větvím portální žíly, k biliárnímu stromu).

Nativní ultrazvukové vyšetření má nejnižší senzitivitu se zobrazovacích modalit pro detekci metastáz. Nutno se ale zmínit také o peroperačním ultrazvukovém vyšetření, které je stále považováno za nejsenzitivnější metodu pro posouzení počtu metastatických ložisek jater. Ložisko vzhledu terče (periferní hypoechogenita s centrální hyperechogenitou) je považováno za klasický obraz metastatického ložiska, s kterým se lze setkat u metastázy prakticky z jakéhokoliv primárního zdroje. Hypoechogenní meta jsou častější, typicky u lymfomu, ale obecně opět z jakéhokoliv zdroje. Hyperechogenní meta ložiska vytváří karcinom tračnicku a gastrointestinálního traktu, adenokarcinom ledvin, neuroendokrinní tumory slinivky, karcinoid a choriocarcinom. Některá ložiska obsahují kalcifikace, jde například o adenokarcinom tračnicku a žaludku, ovariální cystadenokarcinom, neuroendokrinní nádory slinivky apod. Cystická porce ložisek se často nachází u sarkomů (leiomyosarkomu, GIT sarkomů), cystadenokarcinomu slinivky a ovaria, dlaždicobuněčných karcionomů apod.

Nativní CT obraz koreluje s nálezem na US; metastická ložiska se zobrazují jako hypodenzní nebo terčovité formace. Po podání k.i. dochází u terčovitých lézí k časné opacifikaci prstence s následným vymýváním ložiska. Převládající hypovaskularizovaná ložiska jsou ve

všech fázích hypodenzní vůči jaternímu parenchymu, naopak hypervaskularizovaná ložiska jsou v arteriální fázi hyperdenzní vůči okolí a následně dochází k jejich rychlému vymytí. V některých případech se mohou meta ložiska opacifikovat obdobně jako hemangiomy, tedy centripetálně. Oba typy ložisek lze rozlišit při odložené fázi, metastázy se na rozdíl od hemangiomů vymývají.

Nativně jsou metastatická ložiska při MR hypointenzní na T1 vážených obrazech a mírně T2 hyperintenzní, a to méně nápadně než cysty a hemangiomy (41). U metastáz melanomu je přítomna T1 hyperintezita a T2 hypointezita. Při podání nespecifické extracelulární k.l. jsou obrazy odpovídající nálezům na CT. Použití hepatospecifických kontrastních látek vychytávaných hepatocyty eventuálně Kupfferovými buňkami významně zvyšuje výtěžnost vyšetření. Metastatická ložiska kontrastní látku nevychytávají a jsou tedy ve strádaci fázi vyšetření signálově odlišné od zbylého jaterního parenchymu. Senzitivita je srovnatelná s CTAP, ale specifická je významně vyšší (35).

1.2.4.2. Hepatocelulární karcinom (HCC)

HCC je nejčastější primární malignitou na světě; tvoří až 80 % všech primárních malignit jater (42). U dětí je druhou nejčastější jaterní malignitou po hepatoblastomu. Četnost nádoru se však liší dle zeměpisné polohy, nejvyšší výskyt je udáván v Mozambiku, Tchaj-wanu a jižní Číně (43), naopak nejnižší v severní Evropě, Spojených státech amerických a v jižní Americe. V oblastech s vysokým výskytem častěji postihuje muže, a to v poměru k ženám 4:1 až 8:1; v oblastech s nízkým výskytem je tento poměr pouze 2.5:1. Vznik onemocnění je spojen s chronickým jaterním postižením přecházejícím do cirhózy (např. při abúzu alkoholu, hepatitidou B a C) a s ingescí aflatoxinu B1. V cirhotickém terénu se HCC vyvíjí buď de novo nebo postupnou dysplastickou změnou uzlů (viz difúzní jaterní léze). Morfologicky rozeznáváme tři typy nádoru: 1. opouzdřené solitární ložisko, nejčastější u mladých jedinců bez cirhotického postižení, 2. nodulární typ, kdy jsou v parenchymu přítomny vícečetná drobná ložiska rozdílné velikosti, nejčastější v cirhotickém terénu; 3. infiltrativně-difúzní typ je relativně vzácný (44). Tumor je hypervaskularizovaný, často obsahuje okrsky nekrózy, tukové degenerace a hemorrhagie, vytváří arteriovenozní zkraty a prorůstá do cév. Vazivová kapsula je přítomna u 70 % nemocných s nodulární formou HCC větší než 2 cm (45). Klinicky je HCC zpočátku většinou němý, v případě objemných tumorů se může projevit bolestí břicha a ztrátou váhy. Nádor obvykle zvyšuje hladinu alfa fetoproteinu v séru.

US nález není specifický. Při výskytu v necirhotickém terénu zobrazujeme hypoechogenní či smíšeně echogenní ložisko (může vytvářet obraz terče). V objemném tumoru

bývají přítomny hypoechogenní nekrózy a hyperechogenní hemorrhagie. Nález v cirhotickém terénu je obdobný avšak více suspektní z HCC.

Při nativním CT vyšetření je nález obdobný jako na US, očekáváme tedy obraz hypodenzního ložiska s eventuální přítomností nekróz a hemorrhagie. Rozhodující je podání k.l., kdy je HCC typicky arteriálně hypervaskularizovaný s rychlým vymytím ve venózní fázi. Pokud je přítomna kapsula, pak je nativně hypodenzní a v pozdní fázi mírně hyperdenzní (45). Lze také prokázat prorůstání tumoru do cévního řečiště a tvorbu arteriovenózních zkratů, které se nejčastěji projeví protrahovanou náplní dilatované portální žíly. V cirhotickém terénu, kde jsou přítomny uzle rozdílné etiologie, obecně platí, že pokud se v arteriální fázi uzel sytí je ho nutno považovat za maligní (10, 23, 43, 46).

Při nativním MR vyšetření jsou ložiska HCC nehomogenní s rozdílnou intenzitou signálu, obvykle však T1 hypointenzní a T2 hyperintenzní. Po aplikaci nespecifických kontrastních látek dochází k identickým známkám syčení jako na CT. Specifické kontrastní látky vychytávané v hepatocytech jsou u dobře diferencovaných HCC více či méně akumulovány, u dediferencovaných HCC akumulovány nejsou. Kontrastní látky vychytávané v Kupfferových buňkách (RES specifické k.l. s oxidy železa) nejsou v HCC akumulovány a signál ložiska se tedy na T2 vážených obrazech ve střádací odložené fázi nemění (47).

1.2.4.3. Fibrolamelární hepatocelulární karcinom (FLHCC)

FLHCC je vzácná varianta HCC, typicky se vyskytující u mladých pacientů v necirhotickém terénu jater. U nemocných mladších 45 let tvoří až 40 % HCC a u ještě mladších jeho podíl dále roste (48). Jde o objemnou opouzdřenou masu s lobulovanou konturou, centrální jizvou s kalcifikacemi až v 60 % (49). Fibrózní septa jsou obvykle loukotovitě uspořádána. Klinicky je nádor zpočátku asymptomatický, projeví se až v pokročilém stadiu bolestmi břicha, kachektizací, případně žloutenku při tlaku nádoru na žlučové cesty.

Na zobrazovacích modalitách je obraz obdobný FNH u menších tumorů, objemnější nádory jsou však heterogenní, nehomogenní. K vzájemnému odlišení přispívá detekce kalcifikací v jizvě tumoru, které jsou u FNH vzácností, a odlišná T2 intenzita jizvy; ta je u FLHCC hypointenzní. Přínos může mít podání superparamagnetických k.l., jelikož nádor neobsahuje Kupfferovy buňky (50).

1.2.4.4. Cholangiocelulární karcinom (Cholangiokarcinom – CCC)

CCC je maligní tumor z epiteliálních buněk žlučových cest. Jde o druhý nejčastější primární maligní nádore jater; tvoří 30 % všech jaterních tumorů (20). CCC dělíme na

intrahepatální periferní typ, který vychází z drobných nitrožaterních žlučovodů, dále na intrahepatální centrální typ, který má původ ve větších hilových žlučovodech (Klatskinův nádor), a na karcinom z extrahepatálních žlučovodů. Nádor se poněkud častěji vyskytuje u mužů. Rizikovým faktorem pro vznik CCC je primární sklerotizující cholangitida, cysta choledochu, familiární polypóza, vrozená jaterní fibróza a expozice Thorotrastem. Léze může být nodulární nebo difúzně-infiltrativní (převážně v oblasti hilu jater a extrahepatálně). Solitární intrahepatální ložisko bývá homogenní, bez přítomnosti nekrotizací, hemorragií. Nádor se vyznačuje produkcí vaziva; jde o desmoplastickou reakci na přítomnost nádorových buněk. Jizvení způsobuje v typických případech vtažení kontury jaterního parenchymu. Častá je dilatace žlučových cest periferně od nádoru. Klinické příznaky, pokud jsou přítomny, se shodují s příznaky HCC. Při laboratorním vyšetření však není zvýšená hladina alfa-fetoproteinu v séru.

Při ultrazvukovém vyšetření zobrazujeme dilataci žlučovodů a solidní hypoechogenní masu, ve které mohou být přítomny kalcifikace. Echogenita nádoru však může být jakákoliv (51). Senzitivita US pro detekci extrahepatálního CCC je udávána až 85 % (52).

Nativní CT vyšetření nepřináší další informace nad rámec US – zobrazuje hypodenzní masu s dilatací periferních žlučovodů. Podobně jako u MR je při CT možné dobře zachytit retrakci jaterního pouzdra způsobenou přítomností fibrózní složky (53). Po podání k.l. dochází k časnému sycení periferie ložiska v arteriální fázi a následnému dosycování centrálních partií tumoru na odložené fázi (dosycuje se fibrózní stroma nádoru), kdy naopak dochází k vymytí k.l. z periferie ložiska. Drobná ložiska CCC se opacifikují identicky jako HCC. Hilový typ CCC je však většinou hypovaskularizovaný nádor (54).

Nativní MR obraz je nespecifický. Nádor je T1 hypointenzní a T2 mírně hyperintenzní. Při použití MRCP techniky lze zobrazit dilataci žlučového stromu s poruchou kontinuity průběhu jednotlivých větví. Fibrózní jizva může být na T2 vážených obrazech oproti nádoru mírně hypointenzní. Pokud se jedná o mucinózní CCC, zobrazujeme na T2 vážených obrazech hyperintenzní cystické porce tumoru. Nitrožilní podání nespecifické k.l. je provázáno stejnými příznaky jako na CT. Specifická kontrastní látka není v ložisku akumulována.

1.2.4.5. Hepatoblastom

Jde o nejčastější primární maligní tumor jater u dětí; představuje 43 % všech dětských tumorů (55). V 90 % případů se vyskytuje do 5 let věku (56). Častější je u chlapců, a to v poměru 3:2 k dívkám. Není spojen s cirhózou, ale bývá častější u pacientů s Wilmsovým tumorem, bráničními a pupečními kýly. Obsahuje různé typy fetálních a embryonálních tkání, zralé i

nezralé hepatocyty, osteoidní tkáň apod. U 40-50 % nádorů se vyskytují kalcifikace (56). V 66-90 % případů se zvyšuje hladina sérového alfa fetoproteinu (57). Klinicky se projevuje hmatnou objemnou abdominální masou (popisována velikost až 25cm) s možnou přítomností horečky, bolestí, zvracením a ztrátou váhy. Žloutenka bývá vzácná.

Ultrazvukově zobrazujeme nehomogenní hyperechogenní ložisko s hypoechogeními až anechogeními okrsky nektrózy a s průkaznými kalcifikacemi. Při dopplerovském vyšetření neprokazujeme toky v tumoru, ale jsme schopni určit jeho vztah k cévním strukturám.

Nativně je na CT nehomogenně hypodenzní s průkaznými kalcifikacemi, které jsou při věku nemocného pro tumor patognomické. Po k.l. dochází k mírnému syčení ložiska, avšak oproti okolnímu jaternímu parenchymu zůstává ložisko hypodenzní ve všech fázích.

MR nepřináší další informace, v průkazu kalcifikací má nižší senzitivitu než CT, avšak před chirurgickou léčbou lépe zobrazí vztah tumoru k cévním strukturám (56).

1.2.4.6. Ostatní vzácné maligní tumory jater

Epitheloidní hemangioendotheliom (EHE) je vzácný maligní primární vaskulární tumor jater dospělých. Nesmí se zaměňovat s infantilním hemangioendotheliomem, který je zcela odlišným benigním tumorem dětského věku. Biologická povaha EHE je značně rozmanitá od benigních typů až po typy agresivně maligní. Nádor postihuje převážně ženy (F:M 2:1) ve věku 40 – 45 let (21). Klinické příznaky jsou nespecifické. Nádor je charakterizovaný mnohočetnými hypovaskularizovanými fibrózními splývajícími ložisky s hypervaskularizovaným lemem.

Angiosarkom je primární malignitou z endotheliálních buněk u dospělých. Jde o nejčastější sarkom jater (58). Nádor je významně agresivní, často metastazuje a má špatnou prognózu. Je čtyřikrát častější u mužů. Může růst jako solitární ložisko, častěji však roste difúzně nebo multinodulárně. Je tvořen špatně uspořádanými sinusoidami a cévami. Při kontrastních vyšetřeních je syčení rozdílné, může být i centripetální, avšak bez nodularit – ty jsou typické pro hemangiom.

Biliární cystadenokarcinom – je maligní varianta biliárního cystadenomu. Vzhledem k možnosti přechodu benigní formy v maligní a obtížnému odlišení obou nádorů zobrazovacími metodami je doporučována u obou chirurgická léčba.

Mezi ostatní vzácné maligní tumory jater řadíme lymfom, ostatní sarkomy (embryonální, rhabdomyosarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, karcinosarkom) apod.

2. Dynamická kontrastní ultrasonografie (CEUS)

Dynamická kontrastní ultrasonografie (CEUS contrast-enhanced ultrasound) je poměrně novou modalitou pro diagnostiku postižení parenchymových orgánů dutiny břišní. Největší rozvoj zaznamenala na poli zobrazování jaterních lézí. Zvýšení dopplerovského signálu při aplikaci fyziologického roztoku IV poprvé popsali v roce 1968 Gramiak a Shah. Podstata jevu však byla vysvětlena až v roce 1980 Meltzerem a jeho spolupracovníky (22). Mikrobubliny obsažené v roztoku rezonují s ultrazvukovými vlnami a zvyšují tak intenzitu odražených vln. Rozvoj kontrastní ultrasonografie umožnilo technické vylepšování přístrojů a zkvalitňování ultrazvukových kontrastních látek.

2.1. Ultrasonografické kontrastní látky

Kontrastní látky do oblasti ultrasonografie začaly pronikat již na konci minulého století a dnes je lze rozdělit na tři skupiny (22). Do první lze zařadit kontrastní látky s intrakavitálním použitím, což bylo nejdříve vyzkoušeno v gynekologických aplikacích – kontrastní ultrazvuková hysterosalpingografie. Patří sem také vyšetření vezikoureterálního refluxu u dětí. Tato metoda spolehlivě odliší III. a vyšší stupeň reflexu od stupňů nižších a to bez radiační zátěže pro pacienta (59). Druhá kategorie k.l. patří intravaskulárním aplikacím; právě na tomto poli byl v poslední době zaznamenán největší rozmach díky softwarovým a hardwarovým vylepšením ultrasonografických přístrojů. Třetí aplikační skupinu tvoří využití orgánově specifických k.l. Ty zatím nedošly většího rozmachu, problematika je stále ve fázi experimentu a to opět především na poli diagnostiky jaterních lézí. (22).

Ultrasonografické k.l. jsou tvořeny plynovými mikrobublinami, jež rezonují s dopadajícím ultrazvukovým vlněním a tím zvyšují počet odrazů, které jsou detekovány krystalem sondy. Velikost mikrobublin se pohybuje v rozmezích 1-10 mikrometrů, díky čemuž jsou schopny pronikat kapilárním řečištěm, tedy z žilního do malého oběhu, posléze do systémového i portálního oběhu (22, 60). Rozhodujícím kvalitativním faktorem je tlaková odolnost mikrobublin, která mimo jiné podmiňuje dobu jejich přetrvávání. Podle časové stability se pak mikrobublinové k.l. dělí do tří skupin. U první skupiny přetrvávají mikrobubliny jen několik sekund. Nejjednodušším zástupcem těchto k.l. je protřepaný fyziologický roztok, který se používal pro hysterosalpingografii. Po přidáním dalších součástí, hlavně cukerného nosiče a stabilizátoru, se doba přežití mikrobublin prodloužila na minuty až desítky minut. Tato druhá generace umožnila širší užití v praxi, a to především v dopplerovských aplikacích. Díky

technickému zdokonalování ultrazvukových přístrojů (schopnost detekovat vyšší harmonické frekvence) fakticky splývá s generací třetí, neboť tento kvalitativní skok znamená možnost zachycování zvýšené odrazivosti struktur i při dvourozměrném zobrazení.

V současné době je ve světě v klinické praxi používáno cca 6 preparátů; nejvíce aplikací patří kardiologii (60). V České republice skončila registrace preparátu Levovist (SHU 508A, Schering AG, Berlin, Německo), který patří do druhé generace mikrobublinových k.l. se svou stálostí do 5min, s glukózovým nosičem a stabilizací pomocí kyseliny palmitové. Na trhu je však dostupný preparát SonoVue (BR1, Bracco, Miláno, Itálie). Zde je použit jako nosič sulfur hexafluorid (SF₆) se stabilizací fosfolipidy, které určují přežití mikrobublin až 10 minut. Dalším registrovaným preparátem je Optison (Mallinckrot Inc, San Diego, USA), který obsahuje jako nosič stabilizovaný lidský albumin; životnost mikrobublin dosahuje též 5 minut. Ostatní preparáty jsou určeny převážně pro zámořský trh (USA, Kanada). V jaterní diagnostice se dnes nejvíce v Evropě používá BR1 (SonoVue, Bracco, Itálie).

Mikrobublinové k.l. jsou kontrastní látky, které nepronikají do extravaskulárního prostoru. O to více je možné s jejich pomocí hodnotit perfúzní charakteristiky normálních a patologických tkání. S jistým zohledněním tohoto faktu v zásadě můžeme používat podobná pravidla interpretace opacifikace ložisek jako při dynamických CT a MR studiích. Některé ultrazvukové kontrastní látky (např. Levovist, SonoVue) vykazují tzv. hepato-lienální specifickou fázi, kdy za 2-5 min. od aplikace dochází k akumulaci mikrobublin v zmiňovaných orgánech. Tento fenomén je vysvětlovaný adhezí mikrobublin k sinusoidám nebo selektivním fagocytováním Kupfferovými buňkami (61).

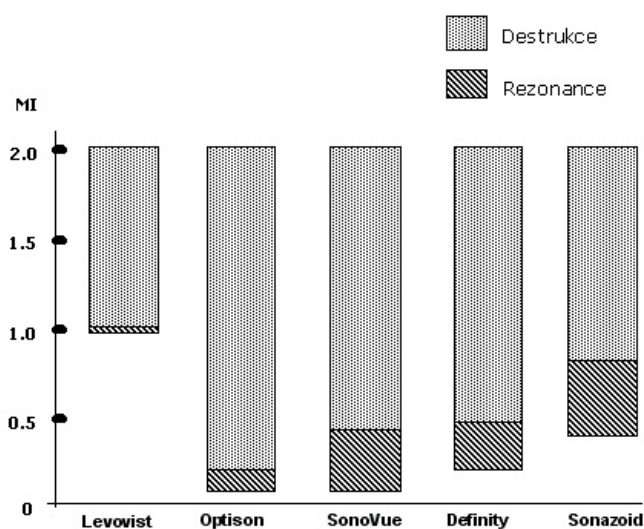
Závažné nežádoucí reakce po podání mikrobublinových k.l. dosud nebyly popsány. Méně významné reakce jsou vzácností, může jít o krátkodobé stavy dušnosti, pálení na hrudi, změny arteriálního tlaku, nevolnost či zvracení. Jediné doporučované omezení u dospělých jedinců vzniklo na podkladě několika reakcí u pacientů akutním koronárním syndromem, chronickým významným srdečním selháváním nebo významné arytmii (61).

2.2. Požadavky na ultrazvukové přístroje

Základní podmínkou k provádění dynamické kontrastní ultrasonografie je náležité vybavení ultrazvukového přístroje – možnost zvolit vyšší mechanického indexu a práce s vyššími harmonickými frekvencemi.

2.2.1. Mechanický index

Intenzita ultrazvukového vlnění, která působí na tkáně a mikrobubliny je u ultrazvukových přístrojů v současné době vyjadřována tzv. mechanickým indexem (MI). Tento index obecně odráží riziko vzniku mechanické účinku. Jde o poměr vrcholového tlaku (peak rarefactional pressure, Pr, jednotky MPa) k druhé odmocnině nosné, střední frekvence ultrazvukové sondy (MHz); nabývá hodnot 0-2. Při práci s vysokým MI dochází k rychlé destrukci mikrobublin. Abychom dosáhli dlouhodobého přetrvávání rezonujících mikrobublin v oběhu je potřebné, aby nebyla překročena určitá výše MI v závislosti na použitém preparátu (graf č.1). I při zdánlivě identickém nastavení nemá hodnota MI u všech přístrojů odpovídající výši, proto je nutné individuální nastavení konkrétního ultrazvukového zařízení. Daná hodnota MI tak u stejného pacienta může na rozdílných přístrojích vyvolat rezonanci až destrukci mikrobublin. MI se je obvykle nastavován tlačítkem s označením „output power“, tedy výstupní výkon. Řada nejmodernějších ultrazvukových přístrojů pracuje s dedikovaným softwarem pro CEUS, který s volbou přednastavení („presetu“) zvolí automaticky odpovídající hodnoty MI.



Graf č.1: Hodnoty MI pro destrukci a rezonanci u jednotlivých komerčně dostupných preparátů

(převzato z : Solbiati et.al. Contrast Enhanced Ultrasound of Liver Diseases, Springer-Verlang Italia, Milano 2003)

2.2.2. Harmonické frekvence

Další důležitou schopností US přístrojů, nutnou ke kontrastnímu vyšetření, je možnost snímání vyšších harmonických frekvencí. Již před rozmachem parenchymových aplikací CEUS přístroje umožňovaly pracovat v režimu harmonického zobrazování. Tento způsob je založen na principu detekce vyšších harmonických frekvencí, které jsou násobkem základní, nosné

frekvence a vznikají jak při „klasickém“ zobrazení na tkáňovém rozhraní – „tissue harmonic imaging“ tak i při odrazu od mikrobublin, zde však v mnohem větší míře. Toho lze využít jak při zobrazování v B-modu, tak v dopplerovském zobrazení barevném i energetickém.

2.2.3. Zobrazení s mikrobublinovými kontrastními látkami

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

Prvním specifickým kontrastním zobrazením bylo použití popisované „tissue harmonic imaging“, kdy se sledují dvojnásobné harmonické frekvence vznikající na rozhraní tkání i mikrobublin. Takovýto způsob zobrazení byl špatné kvality, protože obraz byl rušen právě odrazy z tkáňových rozhraní.

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

V současné době jsou používány techniky, při kterých nedochází k mechanické destrukci mikrobublin a zároveň je eliminována základní nosná ultrazvuková frekvence a detekovány nelineární frekvence vznikající odrazem od mikrobublin. K odstranění fundamentální frekvence se používá princip postupných ultrazvukových pulsů s odlišnou amplitudou nebo opačnou fází, případně kombinace obojího.

Nejčastěji používaná metoda zobrazení používá princip „phase inverzion“ neboli obrácené fáze, při které je nosná frekvence odstraněna pomocí dvou pulsů s opačnou fází vlnění. Při jejich součtu pak dochází k jejich negaci, naopak vyšší harmonické nelineární frekvence získané na mikrobublinách z obou pulsů se sčítají (schéma č.1). Jinou metodou, při které dochází k potlačení nosné frekvence je použití „Cadence Contrast Pulse Sequencing“, kdy jsou na každé zobrazovací linii tři pulsy s odlišnou amplitudou a fází. První a třetí mají poloviční amplitudy než prostřední puls s obrácenou fází (1/2,-1,1/2). Procesor nejprve znásobí echo sekvence z každého vysílání podle rozdílného koeficientu (např.: 2x nebo -1x) a sečte všechny takto „vážené“

sekvence. Obě nelineární harmonické a nelineární základní echa reprezentují v šedé škále nebo v barevném obraze signál z mikrobublin s potlačením základních odrazů ze stacionárních tkání. Další možnou metodou je „Power Modulation“ nebo-li modulace intenzity ultrazvukového paprsku. Zde jsou užity dva nízkenergetické pulsy s rozdílnou amplitudou, kdy druhý puls má poloviční amplitudu prvního. Získané echo je subtrahováno a výsledek efektivně odstraňuje tkáňový šum. Metoda využívající kombinaci dopplerovského principu a fázové analýzy se nazývá „Vascular Recognition Imaging“. Zde jsou použity 4 střídavě otáčené pulsy podél každé skenovací linie. Echa z prvních tří jsou sečtena a dávají prvním základní signál. Echa z posledních třech pulsů jsou také sečtena a dávají druhý základní signál. Rozdíl fáze mezi základními signály je odhadem rychlosti. Stojící bubliny jsou označeny zeleně, pohybující jsou dle směru pohybu červené nebo modré.

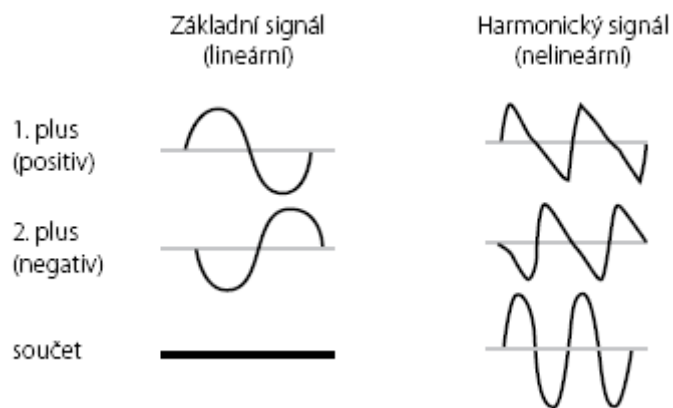


Schéma č.1: Princip „pulse inversion“.

Nutným předpokladem pro kontrastní zobrazování je vybavení US přístroje některým ze zmiňovaných softwarových produktů. Výrobci US přístrojů tyto funkce označují odlišně.

2.3. Vyšetřovací techniky CEUS

Základní dvě metody vyšetřování s k.l. jsou: s destrukcí mikrobublin a bez destrukce mikrobublin (60, 62). Při první dochází ke zvýšení ultrazvukového signálu z místa nasyceného mikrobublinami za cenu jejich zničení, k tomu je používán mód s vysokým MI (1-1.2) často v kombinaci s dopplerovským zobrazením; dochází tak k emisi SAE (viz výše). Postup je vhodný k obecné charakterizaci ložiska ve smyslu malignity či benignity, případně k zhodnocení počtu lézí v jaterní parenchymu. Vzhledem k destrukci mikrobublin lze jednotlivé oddíly jaterního

parenchymu zobrazit jen jednorázově, což je spolu se zátěží artefakty hlavní limitací tohoto způsobu vyšetření (63). Proto se tato metoda v současné době již prakticky nepoužívá.

Druhá vyšetřovací metoda, tedy vyšetřování bez destrukce mikrobublin, je založena na zobrazování s nízkým MI (0.1-0.4) a softwarově dosaženou vysokou senzitivitou pro záchyt harmonických frekvencí (viz výše). Postup umožňuje sledovat dynamické sycení ložiska ve všech fázích opacifikace, tedy od arteriální fáze po fázi ekvilibria a také umožní vyšetřit jaterní parenchym v těchto fázích v celém rozsahu.

Lze rovněž využít i režim vyšetření, při kterém je orgán kontinuálně sledován s nízkým nastavením MI a navíc jsou v pravidelných intervalech do tkáně vysílány pulsy s vysokým MI („flash“). Takto lze opakovaně pozorovat postupné sycení vyšetřované oblasti kontrastní látkou.

2.4. Aplikace dynamické kontrastní ultrasonografie

Jak bylo již zmíněno, největší uplatnění nachází CEUS při vyšetření jater, a to jak s cílem detekovat co nejvíce jaterních ložisek, tak i k druhově diagnostickému zařazení nalezených lézí. Dále lze CEUS využít k měření rychlosti průchodu k.l. cévním řečištěm jater za účelem se hodnocení difúzního jaterního postižení či k detekci A-V zkratů u HCC. Metoda si však nachází své místo i při hodnocení výsledků terapie tumorů jater, tedy například k přímému sledování efektu radiofrekvenční ablace či následným kontrolním vyšetření k vyloučení recidivy procesu. t

Kontrastní ultrazvukové vyšetření lze použít také k vyšetření ložiskových změn dalších orgánů: sleziny, ledvin, slinivky, prsu a prostaty (61). Dále existují práce o možnostech využití CEUS k hodnocení aktivity Crohnovy choroby, posuzování maligní infiltrace lymfatických uzlin a využití metody k záchytu traumatických změn parenchymových orgánů dutiny břišní (61).

Je třeba konstatovat, že CEUS je novou metodou, která se teprve do klinické praxe postupně zavádí a celosvětově dosud chybí větší zkušenosti. Na poli moderního tomografického zobrazování přináší CEUS zcela nové prvky: sledování opacifikace tkání v reálném čase s využitím kontrastní látky, která neuniká do intersticia (intravaskulární, blood – pool k.l.). Na našem pracovišti pracujeme s mikrobublinovými k.l. již od druhé poloviny devadesátých let minulého století. Zabývali jsme se jejich využitím v dopplerovských aplikacích, především jsme však zkoumali klinickou použitelnost kontrastní ultrazvukové cystografie pro diagnostiku vezikoureterálního refluxu u dětí. Časově stabilní k.l. a přizpůsobení ultrazvukových přístrojů přinesly zásadní pokrok na poli ultrazvukového perfúzního zobrazování. Domníváme se, že největší uplatnění v klinické praxi nalezne CEUS právě na poli diferenciální diagnostiky ložiskových lézí jater. Jaterní ložiska jsou velmi rozmanitého druhu, od pseudotumorů až po

maligní léze, s významnou proporcí afekcí benigních. Často jsou nalezena náhodně a pacient posléze podstupuje řadu subjektivně i ekonomicky náročných vyšetření (kontrastní vícefázové CT vyšetření, MR jater s podáním extracelulární či hepatospecifické k.l., histologické objasnění). Jednoduchá a bezriziková metoda, dostatečně přesná v diferenciální diagnostice častých i méně častých benigních a maligních lézí, může významně zefektivnit vyšetřovací postup a ušetřit pacienta invazivní a nikoli bezrizikové jaterní biopsií. Základní symptomatologie u nejčastějších ložiskových lézí při CEUS již byla v literatuře popsána (tabulka č. 1), nicméně stále chybí některé detailnější informace a dále i dostatek údajů o diagnostické přesnosti metody. Proto se problematika využití CEUS k diferenciální diagnostice ložiskových lézí jater stala tématem předkládané disertační práce.

typ postižení	časná arteriální fáze (15-20 s)	arteriál. fáze (25-30 s)	venózní fáze (45 - 90 s)	pozdni fáze (nad 100 s)
HCC	hyper	hyper	hypo	hypo / bez kontrastu
metastaza	hypo	hyper	hypo	hypo / bez kontrastu
hypervaskularizovana	hyper	hypo	hypo	hypo / bez kontrastu
hypovaskularizovana	hyper	hypo	hypo	hypo / bez kontrastu
hemangiom	nodulárně z periferie	z periferie	pokračuje	hyper / izo
zonální steatoza / asteatoza	izo	izo	izo	izo
FNH	loukořovitě cévy	hyper	hyper	hyper a hypo jizva

Tabulka č.1 Charakteristické opacifikační znaky nejčastějších jaterních lézí popisovaných při CEUS (*hyper, hypo, izo = hyperechogenní resp. hypoechogenní resp. izoechogenní vůči okolnímu jaternímu parenchymu*)

3. Cíl práce

Cílem naší studie bylo určit celkovou přesnost CEUS pro charakterizaci jaterních lézí a zároveň přispět k rozšíření znalostí o jejich typických ultrazvukových příznacích. Hlavní důraz jsme kladli na solidní benigní jaterní ložiska u mladších jedinců. Přesnost stanovených diagnostických kritérií jsme ověřovali jinou modalitou: pomocí CT, MR nebo histologicky z resekcčního či bioptického materiálu.

4. Materiál a metodika

4.1. Soubor pacientů

Od ledna 2004 do ledna 2008 jsme na našem pracovišti vyšetřili 185 pacientů s 213 ložisky detekovanými rutinní ultrazvukovou metodou. Zaměřili jsme se na mladší jedince s náhodně zjištěným ložiskem. Ze souboru jsme vyřadili pacienty, u kterých nebylo provedeno další vyšetření k ověření závěru kontrastní ultrasonografie. V těchto případech ložiska jednoznačně splňovala kritéria pro benigní léze a nebylo již vyžadováno další ověření charakteru ložiska. Do studie jsme zařadili 144 pacientů (54 mužů a 90 žen, s průměrným věkem 47.6 let). Pokud měl pacient vícečetné ložiskové postižení, vybrali jsme pro vyšetření ložisko největší a nejlépe pro US dostupné. Ostatní ložiska byla do souboru zařazena pouze tehdy, když jejich lokalizace vzhledem k dominantnímu ložisku umožňovala současné sledování opacifikace. Celkově tedy bylo do sestavy začleněno 163 ložisek u zmiňovaných 144 pacientů.

Všichni pacienti s provedením vyšetření souhlasili prostřednictvím nástroje informovaného souhlasu.

4.2. Technika vyšetření

Ultrasonografická vyšetření jsme prováděli na ultrazvukovém přístroji nejvyšší výkonnostní třídy (Aplio, Toshiba Corporation, Japan). Nejprve jsme při nativním US vyšetření identifikovali jednotlivá ložiska v jaterním parenchymu. Tato vyšetření byla provedena konvexní abdominální sondou s frekvencí 3.5-6 MHz s použitím tkáňového harmonického zobrazení. Se stejnou sondou jsem vyšetřovali i pacienty po intravenózním podání k.l. Při CEUS jsme používali následující parametry nastavení: mechanický index byl snížen pod 0.1 při zvýšené citlivosti US přístroje pro harmonické frekvence s použitím „pulse inverzion“ modu. Aplikovali jsme nitrožilně 4.8 ml kontrastní látky BR1 (SonoVue, Bracco, Milan, Itálie) jako bolus s následným proplachem 10ml fyziologického roztoku. K.l. byla podána cestou námi

zavedené flexily (minimálně 20G) do vhodné žíly jedné z horní končetin. Při začátku aplikace byl spuštěn časovač, který sloužil k orientaci o fázi vyšetření. Vyšetřované ložisko jsme následně kontinuálně sledovali ve všech jeho fázích opacifikace od arteriální po pozdní fázi (0-5 min.). Průběh celého vyšetření byl po 30s úsecích zaznamenán jako video sekvence na harddisk US přístroje, takže záznamy mohly sloužit k následnému hodnocení pořízených obrazů.

4.3. Ověření výsledků

Konečná diagnóza ložiska byla stanovena na podkladě dalších vyšetření: CT, MR nebo histologického vyšetření. Dominantní kontrolní vyšetřovací modalitou byla MR (60,7 %), u 26,4 % bylo provedeno jako kontrolní CT vyšetření. Histologická diagnóza byla stanovena u 25,8 % ložisek. Aby bylo ložisko definitivně určeno při CT a MR vyšetření muselo splňovat typická kritéria pro danou lézi na zvolené vyšetřovací modalitě. Pokud nález nebyl jednoznačný, muselo být ložisko vyšetřeno histologicky. V případě že nebyla tato podmínka splněna, nebyla léze do souboru zařazena.

Spirální CT vyšetření jsme prováděli na šestiřadém CT přístroji (Emotion 6, Siemens Medical Systems, Erlangen, SRN). Po nativním skenu následovalo kontrastní vyšetření, kdy jsme nitrožilně aplikovali 80-100 ml neiontové jodové kontrastní látky s koncentrací jodu 400 mgI/100ml a rychlostí podání 2,5-3 ml/s. Pro začátek skenování jsme použili automatického spouštění akvizice dat, oblast zájmu byla nastavena do abdominální aorty (prahová hodnota 120HU). Vyšetření jsme prováděli nejprve v pozdní arteriální fázi (zpoždění po dosažení prahové hodnoty 7s), druhá expozice v porto-venózní fázi následovala se zpožděním 25-30 s od fáze první. Dle potřeby byla doplněna třetí odložená fáze za 3-5 minut. Všechny fáze jsme vyšetřili s detektory kolimovanými na 6x2 mm, pitchem 1.2; obrazové rekonstrukce jsme prováděli s nastavením šíře vrstev 2.5 mm resp. 5 mm, a to při třetinovém překryvu jednotlivých vrstev. Pro obě rekonstrukce byl použit „měkkotkáňový“ rekonstrukční algoritmus (kernel s označením B31).

Za patognomické jsme u jednotlivých ložisek považovali následující CT znaky:

- u prosté cysty nedocházelo ve všech fázích opacifikace ke změně denzity, která byla podobná denzitě vody;
- zóna steatotická či nesteatotická si ve všech fázích sycení po podání k.l. IV zachovala stejný relativní odstup vůči okolnímu jaternímu parenchymu;
- pro hemangiom je typické postupné nodulární sycení z periferie ložiska přetrvávající i na odložených scanech;

- u FNH nacházíme v arteriální fázi obraz hypervaskularizovaného ložiska s centrální jizvou, které akumuluje kontrastní látku i ve venózní fázi;
- pro HCC jako zástupce maligních ložisek je obdobně charakteristická arteriální hypervaskularizace, avšak ve venózní fázi dochází k rychlému vymytí ložiska. Diagnózu HCC dále podpořily známky cirhotické přestavby jater;
- metastatická ložiska se projevovala hypodenzitou v arteriální, venózní i pozdní fázi (z hypervaskularizovanými metastázami jsme se v našem souboru nesetkali).

MR vyšetření jsme prováděli na 1.5 T přístroji (Symphony Master Class, Siemens Medical Systems, Erlangen, SRN). Nejprve jsme vyšetřili nativní sekvence T1 vážené obrazy dvojího echa v provedení „in phase“ a „out of phase“ s rozdílnou fází tuku a vody v transverzální rovině. Následovali nativní T1 vážené transverzální obrazy (VIBE sekvence), které jsme následně se stejnými parametry provedly i jako dynamické série po podání k.l. IV. Série byly časovány v pozdní arteriální, portální a venózní fázi. Akvizici dat arteriální fáze jsme spouštěli v okamžiku, kdy při kontinuální skenování byla patrná kontrastní náplň aorty, další dvě fáze následovaly s pravidelným odstupem 20 s. Nejčastěji jsme aplikovali nespecifickou gadoliniovou k.l. (Gadovist, Bayer Schering, SRN) v množství podle hmotnosti pacienta (cca 1ml na 10 kg hmotnosti). Po těchto fázích jsme doplnili T2 vážené obrazy, které podaná k.l. prakticky neovlivňuje (HASTE sekvence). Následně jsme provedli T1 vážené obrazy v odložené fázi po 5 min od počátku aplikace. V případě vyšetření s orgánově specifickými k.l. jsme protokol modifikovali a doplňovali vyšetření v pozdních strádacích fázích. Pokud šlo o hepatobiliární k.l. (Primovist, Bayer Schering, SRN), vyšetřovali jsme v T1 vážení po 20 minutách od podání k.l., při použití k.l. vychytávající se v retikuloendoteliárním systému (Resovist, Bayer Schering, SRN) jsme doplňovali T2 vážené obrazy po 2 hodinách.

Při dynamickém kontrastním MR vyšetření jsem považovali za patognomické znaky jednotlivých ložisek opacifikační příznaky obdobné jako při CT vyšetření. Při srovnání s CT jsme však při MR využívali dalších příznaků: - steatotické či nesteatotické zóny se změnou signálu vůči okolnímu parenchymu typicky při T1 vážených obrazech dvojího echa (in a out of phase); - cysta je klasicky nativně při MR na T2 vážených obrazech hyperintenzní, stejně tak, i když v poněkud menší míře, hemangiom; - centrální jizva u FNH je T2 hyperintenzní; - hepatospecifickou k.l. vychytávají ložiska obsahující jaterní buňky (především FNH a adenom); - kontrastní látku specifickou pro RES vychytávají ložiska obsahující Kupfferovy buňky (FNH).

4.4. Zpracování výsledků

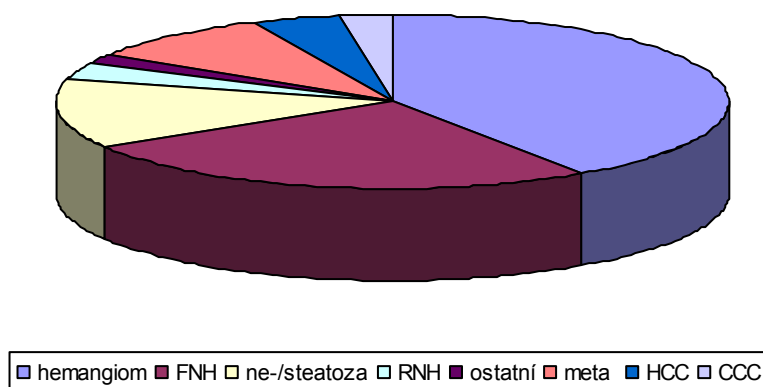
Naši sestavu jsme hodnotili z dvojího pohledu. Při prvním jsme se zaměřili na hodnocení diagnostické přesnosti CEUS při odlišení maligního a benigního ložiska jater. Druhým cílem bylo sledování četnosti specifických opacifikačních charakteristik pro jednotlivá jaterní postižení na CEUS.

Vyšetřili jsem celkově 163 ložisek. Průměrný věk pacientů byl 47.6 roku s převahou žen (62.5 %) s průměrným věkem 44.6 let, u mužů byl průměrný věk 52.6 roku. Pacientů mladších 50 let byla nadpoloviční většina 62.6 %.

Počet benigních ložisek (n=137) významně převyšoval léze maligní (n=26). (Tab. č. 2, Graf č.2). Mezi léze benigní jsou zařazeny v celém souboru i změny charakteru zonálních steatotických nebo nesteatotických okrsků, které se histopatologických klasifikacích řadí mezi pseudotumory. V celém souboru pak dominoval nález hemangiomů (n=66), druhým nejčastějším hodnoceným ložiskovým postižením byla fokální nodulární hyperplazie (n=42). Ostatní ložiska byla sledována v menších počtech: zonální steatóza nebo nesteatotické okrsky v 21x, metastatické postižení 15x, HCC 7x, regenerativní nodulární hyperplazie 5x, periferní cholangiogenní karcinom 4x. Dále jsme se setkali s jedním nálezem zánětlivého pseudotumory, hepatální adenomem a epitheloidním angiomyolipomem. U dvou pacientů byl jako vedlejší nález nově diagnostikován karcinom pravé ledviny.

Ložisko		Počet		%	
benigní	hemangiom	136	66	83,44	40,50
	FNH		42		25,77
	ne-/steatoza		21		12,88
	RNH		5		0,03
	ostatní		3		0,02
maligní	meta	26	15	15,95	0,09
	HCC		7		0,04
	CCC		4		0,02
Všechna			163		100

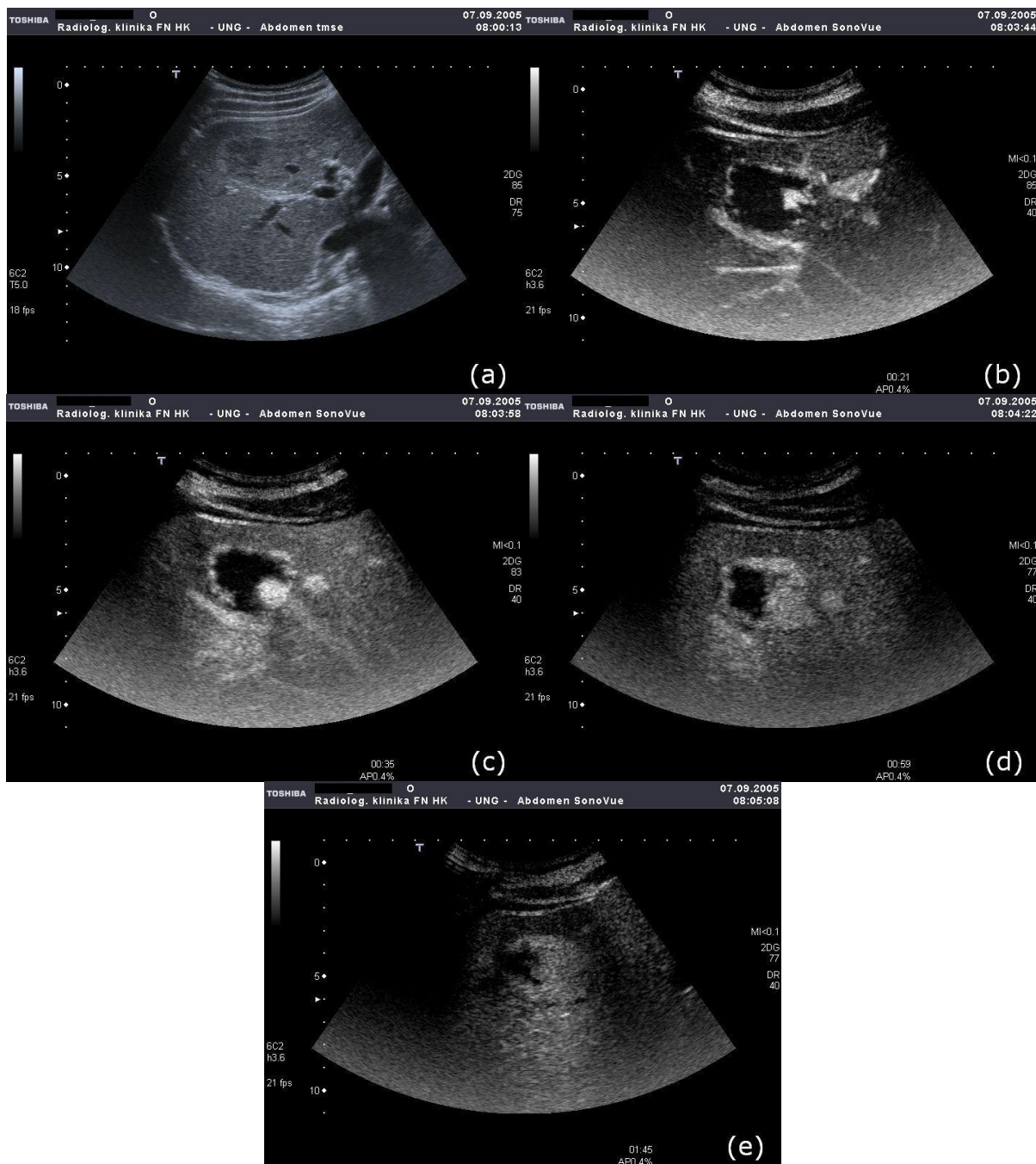
Tabulka č.2: Četnost výskytu jednotlivých ložisek v našem souboru.



Graf č.2: Četnost výskytu jednotlivých ložisek v našem souboru.

Benigní léze tvořily zmiňovaných 83,4 % (n=137) všech vyšetřených ložisek. Průměrný věk pacientů byl 44.2 roku. Mužů bylo v tomto souboru 36 (30,5 %) a žen 82 (69,5 %). Z toho vyplývá, že u 19 jedinců jsme vyšetřili dvě benigní ložiska zároveň.

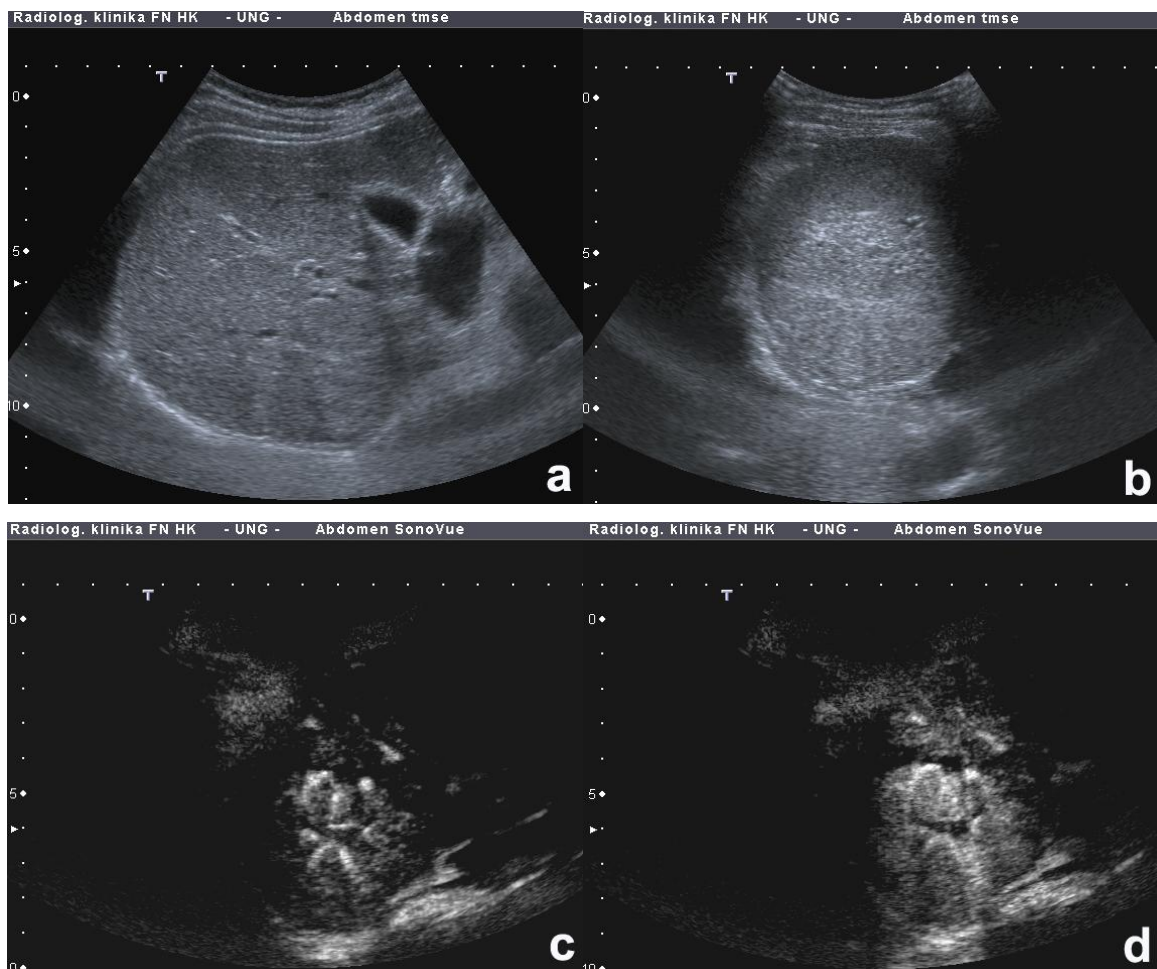
Z celkové počtu 163 vyšetřených ložisek jich celých 66 (40,5 %) tvořily hemangiomy, z benigních nálezů je to celkem 48,2 % ložisek. Pomocí CEUS jsme nevyšetřovali hemangiomy klasického vzhledu (ostře ohraničená hyperechogenní homogenní léze), které se dají s vysokou spolehlivostí druhově specifikovat již z nativního ultrazvukového vyšetření. Naopak jsme se zaměřili na ložiska nativně atypická: 63,6 % (n=42) jich bylo nativně hypoechogenních převážně v terénu steatoticky změněných jater, 36,4 % (n=24) jich bylo nativně nehomogenních. Průměrná velikost ložiska byla 23,9 mm (12-75 mm) s mediánem 24mm. Poměr žen vůči mužům byl 4:3 v jejich prospěch. Průměrný věk vyšetřených byl 50.6 let. U 10 (17,9 %) pacientů byla vyšetřena dvě ložiska zároveň. Zaměřili jsme se na sledování charakteru opacifikace ložisek v celém průběhu s důrazem kladeným na časnou arteriální fázi. V té jsme sledovali přítomnost periferní nodulární opacifikace zvláště u ložisek menších než 2 cm. Dále jsme sledovali opacifikaci ložiska v pozdní fázi. Hodnocení příznaků bylo vztaženo na velikost ložiska (viz tabulka č. 4).

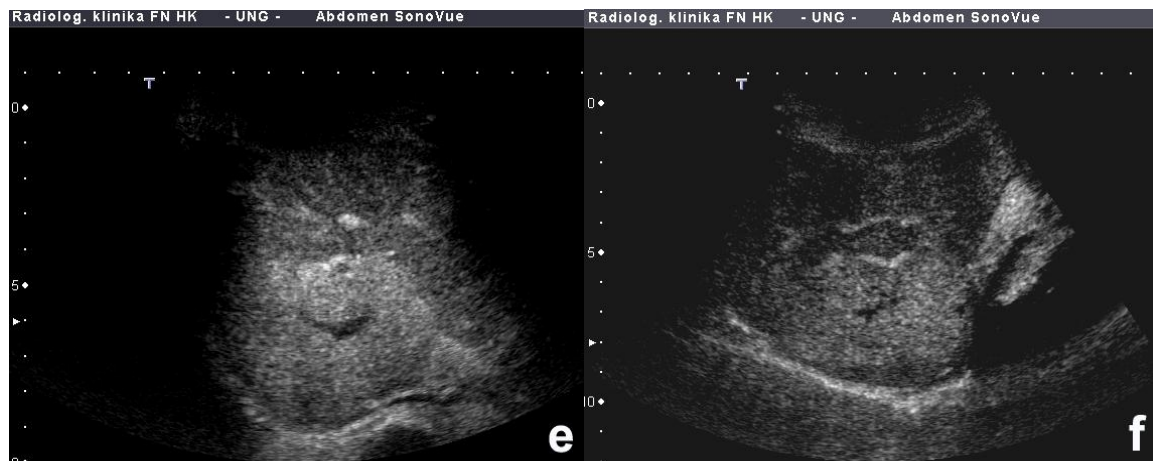


Obrázek č.1: Hemangiom, zobrazení s nízkým MI, podání SonoVue (Bracco, Itálie) IV
a - nativní US, b – časná arteriální fáze 21s., c – pozdní arteriální fáze 35s., d – venózní fáze 59s., e- pozdní fáze 1min. 45s. Postupná opacifikace ložiska z periferie typická pro hemangiom.

Druhým nejčastěji vyšetřovaným ložiskem v našem souboru byla fokální nodulární hyperplazie, která tvořila 25,8 % (n=42) všech ložisek, z benigních pak dokonce 30,7 %. Jasně převládaly ženy 90,2 % (n=37) nad muži 9,8 % (n=4). Průměrný věk pacientů s FNH byl 36,1 let. Nativně měla na US ložiska rozdílnou echogenitu a vzhled, převládala ložiska mírně

hypoechoenní 50 %, ložiska mírně hyperechoenní tvořila 26,2 % a ložiska téměř izoechoenní byla přítomna v 23,8 % případů. U 4 ložisek jsme se při nativním US setkali s hypoechoenním lemem. Průměrná velikost ložisek byla 40,4 mm (11-88 mm) s mediánem 38,0 mm. U dvou pacientů jsme vyšetřovali dvě ložiska FNH. Jako znaky typické pro FNH jsme sledovali opacifikaci zvláště v průběhu celé arteriální fáze a přítomnost loukotovitého uspořádání cév. V dalších fázích byla sledována přítomnost centrální jizvy (chybění syčení) a opacikace ostatní tkáně ložiska v pozdní fázi. Všechny příznaky byly zhodnoceny se vztahem k výsledné diagnóze a velikosti ložiska (viz tabulka č.5).





Obrázek č.2: FNH, zobrazení s nízkým MI, podání SonoVue (Bracco, Itálie) IV
a – nativní US, b - nativní US, interkostální přístup, c – časná arteriální fáze 10s po aplikaci, d – arteriální fáze 25 s, e – portální fáze 60s, f – pozdní fáze 4min. Časné sycení ložiska, celkově přetrvávající, ale vynechávající oblast centrální jizvy - typické pro FNH.

Třetím častým postižením byla ložiska zonální steatózy případně lokálně nesteatotická ložiska. Vyšetřovali jsme pouze ložiska, která měla atypický vzhled; nebyla tedy v typických místech, neměla „difúzně-infiltrativní“ vzhled, ale naopak imponovala jako kulovitá ohraničená ložiska. U většiny pacientů bylo postižení vícečetné, vždy jsme však u nich zhodnotili pouze jedno ložisko. Celkově jsem vyšetřili 21 jedinců (12,9 % ze všech ložisek, 15,3 % z ložisek benigních), 12 žen a 9 mužů . Průměrný věk vyšetřených byl 50,9 roku.

Maligní léze tvořily 16,0 % (n=26) všech vyšetřených ložisek. Průměrným věk pacientů byl 62,9 let, mužů bylo v tomto souboru 18 a žen 8. U všech jedinců se jednalo o ložiska solitární. Celkově malý počet maligních ložisek je dán zaměřením naší studie na benigní jaterní ložiska. Do souboru nebyli zařazeni nemocní se známým primárním nádorem a vícečetným ložiskovým postižením.

Nejčastěji diagnostikovaným maligním postižením byly metastázy; v 15 případech (9,2 % všech ložisek). Postiženo bylo více mužů (n=9) oproti ženám (n=6). Hepatocelulární karcinom se v našem materiálu vyskytl 7x (6 mužů, 1 žena). Posledními diagnostikovanými maligními ložisky byly periferní cholangiogení karcinomy (u 3 mužů a 1 ženy).

5. Výsledky

5.1. Celková přesnost vyšetření CEUS

Z uvedených výsledků vyplývá, že ze 163 vyšetřených ložisek jich bylo správně jako benigní určeno 131, správně jako maligní určeno 25 (tabulka č.3). Jedno ložisko maligní bylo mylně považováno za ložisko benigní a 6 ložisek benigních jsme nesprávně považovali za ložiska maligní. Celková přesnost vyšetření pro určení malignity či benignity ložiska byla 95,7 %. Z pohledu maligního ložiska byla senzitivita vyšetření 96,2 %, specificita 95,6 %, pozitivní prediktivní hodnota 80,6 % a velmi důležitá negativní prediktivní hodnota 99,2 %.

Celková přesnost pro druhovou charakterizaci ložiska byla v našem souboru 89,0 % z vyšetřených 163 ložisek. Přesnost se dále zvyšuje pokud posuzujeme, zda-li se jedná o ložisko maligní nebo benigní, při tomto rozhodování byla přesnost našeho vyšetření až 95,7 %.

Celkově jsme špatně druhově zařadili 18 ložisek (11 %), z toho 15 benigních (10,9 % ze všech benigních ložisek) a 3 maligní (11,5 % ze všech maligních ložisek).

		definitivní diagnóza	
		benigní	maligní
CEUS	benigní	131	6
	maligní	1	25

Tabulka č. 3: Celková přesnost CEUS v našem souboru pro maligní ložisko

5.2. Charakterizace jaterních lézí

5.2.1. Hemangiom

Z 66 hemangiomů se jich 83,3 % (n=55) opacifikovalo během arteriální fáze nodulárně z periferie, průměrná velikost takto se chovajících hemangiomů byla 31,2 mm, a 36,4 % z nich (n=20) bylo menších než 20mm (tabulka č. 4). Naopak kompletně se sytících hemangiomů v arteriální fázi bylo 9 tj. 13,6 % s průměrnou velikostí 15,1 mm a rozměrem nikdy nepřesahujícím 20mm (12-20mm). U hemangiomů o velikosti do 20 mm byla charakteristická

nodulární opacifikace přítomna u 69,0 %, do 30mm u 78,3 % (n=36). Dvě ložiska hemangiomů, která jsme určili jako metastatické postižení, se opacifikovala pouze drobně „tečkovitě“ v arteriální fázi, jinak zůstávala bez opacifikace, konečnou diagnózu přinesla MR resp. cílená biopsie. V pozdní fázi nedošlo u 27,3 % (n=18) hemangiomů ke kompletní opacifikaci, v 77,8 % (n=14) se jednalo o ložiska nativně nehomogenní. V této fázi pak převažovala ložiska izoechogenní vůči okolnímu jaternímu parenchymu 43,9 % (n=29), hyperechogenních, tedy významněji opacifikovaných než okolní jaterní parenchym, bylo 25,8 % (n=17) a ložisek mírně hypoechogenních bylo 12,1 % (n=8). Biopsii ložiska pro přímé ověření diagnózy jsme provedli u 5 hemangiomů, nejčastěji jsme však provedli MR (n=40, v 60,6 %), ostatní nálezy byly ověřovány pomocí CT. Ve 3 případech drobných hemangiomů CT diagnózu nepřineslo a museli jsme doplnit MR, ve dvou z těchto tří případů byla CEUS přesnější než CT (tabulka č. 4).

V našem souboru 66 hemangiomů jsme 58 (87,9 %) správně druhově určili. V 8 případech nebyla charakteristika ložiska správná, avšak z těchto 8 jsme jich 6 správně rozpoznali jako benigní lézi. Pouze 2 ložiska námi byla určena jako ložiska maligní povahy dle CEUS. Celkově jsme tedy jako benigní správně zařadili 97,0 % ložisek hemangiomů.

č.	velikost (mm)	nativní US	Opacifikace			určeno	Ověření
			nodulární	kompletní	pozdní fáze		
1	65,0	nehomogenní	1	1	hyper	1	CT
2	42,0	nehomogenní	1	1	hyper	1	Biopsie
3	40,0	nehomogenní	1	0	hyper	1	CT
4	20,0	hypo	1	1	izo	1	CT
5	28,0	hypo	1	0	hyper	1	MR
6	25,0	hypo	1	1	hyper	1	CT
7	75,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	CT
8	25,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
9	15,0	hypo	1	1	izo	1	CT -> MR
10	20,0	hypo	1	0	hyper	1	MR
11	19,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
12	12,0	hypo	0	1	hyper	0	MR
13	60,0	nehomogenní	1	0	izo	1	MR
14	25,0	hypo	1	1	izo	1	CT -> MR
15	25,0	hypo	1	0	izo	1	MR
16	25,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
17	70,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	CT
18	70,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	MR

19	13,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
20	61,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	Biopsie
21	25,0	hypo	tečkovitě	0	hypo	0	MR
22	41,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	MR
23	15,0	hypo	1	1	izo	1	CT
24	30,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	CT
25	31,0	nehomogenní	1	1	izo	1	MR
26	15,0	hypo	0	1	izo	0	MR
27	25,0	hypo	1	1	mírně hypo	1	MR
28	70,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	CT
29	20,0	hypo	1	1	mírně hypo	1	MR
30	49,0	nehomogenní	1	1	izo	1	MR
31	18,0	hypo	1	1	mírně hypo	1	MR
32	45,0	hypo	1	0	mírně hyper	1	CT
33	15,0	hypo	1	1	mírně hypo	1	MR
34	72,0	nehomogenní	1	0	izo	1	CT
35	12,0	hypo	0	1	izo	0	MR
36	55,0	nehomogenní	1	1	izo	1	Biopsie
37	19,0	hypo	1	1	mírně hypo	1	MR
38	40,0	nehomogenní	1	0	izo	1	CT
39	36,0	nehomogenní	1	1	izo	1	CT
40	21,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
41	30,0	nehomogenní	1	1	izo	1	CT
42	29,0	nehomogenní	1	1	izo	1	MR
43	20,0	hypo	0	1	hyper	0	MR
44	15,0	hypo	0	1	hyper	1	MR
45	21,0	hypo	1	1	izo	1	MR
46	21,0	hypo	1	1	izo	1	MR
47	15,0	hypo	0	1	izo	0	MR
48	35,0	nehomogenní	1	1	hyper	1	MR
49	20,0	hypo	1	1	izo	1	MR
50	40,0	hypo	1	0	mírně hyper	1	Biopsie
51	20,0	hypo	1	1	izo	1	MR
52	17,0	hypo	1	1	izo	1	MR
53	16,0	hypo	1	1	izo	1	CT
54	23,0	nehomogenní	1	0	mírně hyper	1	MR
55	27,0	nehomogenní	1	1	mírně hypo	1	CT
56	13,0	hypo	1	1	izo	1	MR
57	18,0	hypo	0	1	izo	1	MR

58	15,0	hypo	0	1	izo	1	MR
59	32,0	nehomogenní	tečkovitě	0	hypo	0	Biopsie
60	20,0	hypo	1	1	izo	1	MR
61	12,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
62	15,0	hypo	1	1	mírně hypo	1	CT
63	20,0	hypo	1	1	izo	1	MR
64	14,0	hypo	0	1	izo	0	CT -> MR
65	17,0	hypo	1	1	hyper	1	MR
66	25,0	nehomogenní	1	0	mírně hypo	1	MR

Tabulka č.4: Sledované opacifikační charakteristiky ložisek hemangiomů.

(nativní US – hypoechogenní či nehomogenní ložiska, pozdní fáze opacifikace – hypoechogenní, hyperechogenní či izoechogenní ve vztahu k okolnímu jaternímu parenchymu; číslo 1 označuje přítomnost znaku či správné zařazení ložiska při CEUS)

5.2.2. Fokální nodulární hyperplazie

Ze sledovaných znaků jsme u 42 vyšetřovaných ložisek FNH loukoťovité uspořádání cév během arteriální fáze opacifikace pozorovali u 81,0 % ložisek (n=34) s průměrnou velikostí 43,4 mm (tabulka č.5). Ostatní ložiska FNH s průměrnou velikostí 27,9 mm měla arteriální opacifikaci kompletní nebo nepravidelnou. Nález centrální jizvy jsme pozorovali u 59,5 % (n=25) ložisek s velikostí od 21-80mm, průměrně 50,4 mm. Naopak ložiska bez jizvy (40,5 %) měla průměrnou velikost 27,3mm. Pokud ložisko nemělo centrální jizvu, docházelo při arteriální fázi k jeho typické opacifikaci v 64,7 % případů. U 6 (14,3 %) ložisek se nevyskytl žádný typický příznak (loukoťovité uspořádání cév, jizva). Z těchto lézí byla pouze jedna v pozdní fázi opacifikace hypoechogenní, a byla tudíž označena za podezřelou z malignity; ostatní byla izoechogenní či hyperechogenní vůči jaternímu parenchymu. V pozdní fázi bylo celkem 18 (42,9 %) ložisek FNH hyperechogenních, jedno již zmiňované ložisko hypoechogenní (2,4 %) a ostatních 54,8 % izoechogenních s okolím. Ověření ložisek bylo provedeno ve 3 případech (7,1 %) přímo biopticky, konečnou diagnosu i v tomto případě nejčastěji stanovilo vyšetření MR 66,7 % (n=28) a zbylých 26,2 % (n=11) CT vyšetření (tabulka č.5).

V našem souboru jsme správně diagnostikovali FNH v 92,7 % (n=39), ze zbylých tří špatně určených ložisek jsme pouze jedno označili za maligní. Všechna 3 tato ložiska měla rozměry pod 20 mm včetně (17,20 a 20 mm). Přesnost pro ložiska větší jak 20mm byla tedy v našem souboru 100 %. Celkově jsme jako benigní správně určili 97,6 % ložisek FNH.

Č.	velikost (mm)	nativní US	Pacifikace			určeno	1. ověření	případné 2. ověření
			loukoť	Jizva	pozdní fáze			
1	17,0	hypo	0	0	lzo	0	MR	
2	60,0	izo	1	1	hyper	1	CT	biopsie
3	21,0	hypo	1	1	lzo	1	MR	
4	44,0	hypo	1	1	hyper	1	biopsie	
5	15,0	hypo	1	0	lzo	1	MR	biopsie
6	28,0	hypo	0	0	lzo	1	MR	biopsie
7	18,0	hypo	1	0	hyper	1	MR	
8	20,0	hypo	0	0	hyper	0	MR	biopsie
9	52,0	izo	1	1	hyper	1	CT	MR
10	80,0	izo	1	1	lzo	1	CT	
11	73,0	hypo	1	1	hyper	1	CT	
12	73,0	izo	1	1	lzo	1	CT	
13	65,0	izo	1	0	lzo	1	MR	
14	62,0	izo	1	1	hyper	1	CT	
15	62,0	izo	1	1	lzo	1	biopsie	
16	60,0	hyper	1	1	hyper	1	MR	
17	60,0	izo	1	1	lzo	1	MR	
18	58,0	hyper	1	1	hyper	1	MR	
19	58,0	hypo	1	1	lzo	1	CT	
20	56,0	hyper	1	1	lzo	1	MR	biopsie
21	55,0	hyper	1	1	lzo	1	CT	
22	50,0	izo	1	1	hyper	1	MR	
23	48,0	hypo	1	1	hyper	1	MR	
24	23,0	hypo	1	0	lzo	1	MR	biopsie
25	42,0	hypo	0	1	hyper	1	MR	
26	40,0	hypo	1	1	hyper	1	CT	biopsie
27	38,0	hyper	1	1	lzo	1	MR	
28	38,0	hypo	1	0	hyper	1	MR	
29	37,0	hyper	1	1	lzo	1	MR	
30	37,0	hyper	1	0	hyper	1	CT	
31	35,0	hyper	1	0	hyper	1	MR	
32	20,0	hyper	0	0	hypo	0	MR	biopsie
33	29,0	hypo	1	1	lzo	1	biopsie	
34	28,0	hypo	1	1	lzo	1	MR	
35	25,0	hypo	1	1	lzo	1	MR	
36	50,0	izo	0	1	lzo	1	MR	biopsie
37	29,0	hyper	1	0	hyper	1	MR	

38	23,0	hypo	1	0	izo	1	MR	
39	22,0	hypo	0	0	hyper	1	CT	biopsie
40	12,0	hypo	1	0	izo	1	MR	
41	11,0	hypo	1	0	izo	1	MR	
42	24,0	hyper	0	0	izo	1	MR	

Tabulka č.5: Sledované opacifikační charakteristiky ložisek FNH.

(nativ, pozdní fáze opacifikace – hypoechogenní, hyperechogenní či izoechogenní ve vztahu k okolnímu jaternímu parenchymu, loukoť = přítomnost loukoťovitě uspořádaných cév během arteriální fáze, jizva = přítomnost jizvy v ložisku; číslo 1 označuje přítomnost znaku či správné zařazení ložiska při CEUS)

5.2.3. Ostatní benigní léze

Steatotické resp. nesteatotické okrsky zařazené do našeho souboru byly netypického vzhledu. Při nativním US imponovaly jako ložiskové postižení bez popisovaných znaků pro toto postižení. Tvořili třetí nejčastější ložiskovou lézi v našem souboru. Při charakterizaci toho postižení jsme dosáhli 100 % přesnost. Chování těchto zón po podání ultrazvukové k.l. IV bylo identické s ostatním jaterním parenchymem a tedy i v pozdní fázi byly zóny izoechogenní s okolím.

6. Diskuze

V naší práci, primárně zaměřené na solidní benigní ložiska, se můžeme kromě celkové přesnosti metody pro charakterizaci jaterního ložiska, zaměřit podrobněji hlavně na hemangiomy a fokální nodulární hyperplazii, vzhledem k četnosti jejich zastoupení. Ostatní postižení lze ze statistického hlediska zmínit spíše okrajově.

6.1. Celková přesnost CEUS při charakterizaci ložisek jater

První práce srovnávající přesnost CEUS s ostatními diagnostickými metodami se začaly objevovat na začátku tohoto století, většina autorů té doby použila k vyšetření SHU 508A (Levovist, Schering, SRN). Obecný závěr o charakteru opacifikace maligních a benigních ložisek při pozdní fázi podání k.l. lze však použít i při vyšetření s ostatními ultrazvukovými k.l. Maligní ložiska jsou v pozdní fázi hypoechogenní oproti okolnímu jaternímu parenchymu (64). Po vývoji

nových kontrastních látek s delší časovou stabilitou se pozornost autorů obrací především k jejich využití; v Evropě je nejpoužívanější k.l. BR1 (SonoVue, Bracco, Itálie), v zámoří pak Definity (Bristol-Myers Squibb, USA). Jedním z prvních, který použil BR1, byl Forsberg. Jeho tým zachytil nádorové postižení králičích jater pomocí CEUS se stejnou senzitivitou jako při MR (65). Výsledky multicentrické studie publikované Leenem ukazují, že CEUS s podáním BR1 je efektivní pro zobrazení nádorové vaskularizace a díky tomu je vhodný pro druhovou diagnostiku jaterních ložisek (66). Významnou práci uveřejnil Hohmann, jehož tým dosáhl u CEUS celkové přesnosti 92 % oproti 65 % u nativní US při charakterizaci jaterních lézí (67). Práce italských autorů se zabývá úspěšností diagnostiky hepatocelulárního karcinomu v cirhotickém terénu za pomoci CEUS s výslednou senzitivitou od 66 % u lézí menších jak 1 cm až po 97,3 % u ložisek nad 3 cm (68). U podobné skupiny pacientů s cirhotickým postižením jater dokonce Giorgio zveřejnil diagnostickou shodu CEUS a CT vyšetření s aplikací k.l. (69). Rozsáhlá byla multicentrická studie, kterou publikoval Quaiia, kdy bylo vyšetřeno 452 jaterních ložisek a byla porovnána přesnost nativního US a CEUS při aplikaci BR1. Vyšetření retrospektivně hodnotili dva lékaři; diagnostická přesnost charakterizace ložiska vzrostla z 49 resp. 51 % při nativním US na 85 % resp. 88 % po podání k.l. (70). V nejnovějších studiích Bartolotta při charakterizaci 105 hypoechogenních ložisek v terénu steatoticky změněných jater došel k závěru, že CEUS zvyšuje významně přesnost určení ložiska až na 89 % a snižuje tak cca o 60 % potřebu dalšího vyšetření v závislosti na zkušenosti vyšetřujícího (71). Zajímavou práci hodnotící počet a charakterizaci ložisek pomocí CEUS u 81 následně operovaných pacientů zveřejnil Chami s kolegy. Senzitivita resp. specifická pro detekci a určení maligního ložiska stoupla z 58,8 % na 68,7 % resp. z 50,7 % na 67 (72). Catala se spolupracovníky při porovnávání diagnostické přesnosti CEUS a spirální výpočetní tomografie vyšetřil 77 jaterních ložisek. Došel k závěru, že u tohoto souboru není signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma metodami v přesnosti, senzitivě či specifitě při určování malignity ložiska. Celková přesnost CEUS pro malignitu ložiska byla v jeho studii 91 %, senzitivita 91 % a specifická 90 % (73). Obdobné závěry také publikoval Jung se spoluautory, kdy vyšetřili 100 pacientů s jaterním ložiskem. Přesnost CEUS při stanovení maligního potenciálu léze byla v této studii 93,5 % (74).

Naše výsledky, kdy celková přesnost pro zařazení ložiska mezi benigní nebo maligní byla 95,7 % a senzitivita a specifická z pohledu maligního ložiska byla 96,2% resp. 95,6 %, se shodují s citovanými světovými písemnostmi. Také námi dosažená přesnost druhové charakterizace ložiska (89,0 %) odpovídala literárním údajům.

6.2. Charakterizace hemangiomu pomocí CEUS

Většina jaterních hemangiomů vykazuje na CEUS periferní nodulární opacifikaci v arteriální fázi s postupující centripetální opacifikací ve fázi pozdní; adekvátně opacifikaci při CT a MR vyšetření (61, 71, 72). Tento znak je v literatuře nejčastějším popisovaným charakteristickým opacifikačním kritériem pro hemangiomy. V našem souboru jsem tento typ opacifikace pozorovali u 83,3 % ložisek a byl hlavním patognomickým příznakem pro hemangiom. Pokud byl přítomen, ložisko jsem nezařadili špatně. Další často zmiňovanou známkou je kompletní vysycení léze v pozdní fázi, které je však patrné pouze u 40-50 % případů, ostatní hemangiomy zůstávají částečně nevysyceny. V našem souboru 27,3 % hemangiomů zůstalo v pozdní fázi částečně neopacifikováno. Zmiňované jsou však také hemangiomy, u kterých po podání mikrobublinové kontrastní látky nedochází v žádné fázi k opacifikaci, jsou tedy stále hypoechogenní. Někteří autoři však udávají příznak takzvané tečkovité opacifikace, které přetrvává ve všech fázích sycení jaterního parenchymu. V zásadě jsou dvě teorie vysvětlující tento jev: první popisuje tento příznak u trombózovaných, fibrosklerotických nebo atypických jaterních hemangiomů a v druhé autoři popisují tento jev u hluboko uložených hemangiomů v dorzálních partiích jater, kde je signál z mikrobublin při CEUS obtížně detekovatelný. V našem souboru se takto neopacifikovala 2 ložiska, které jsme při US považovali za metastatické postižení. Následné MR vyšetření pak ložiska správně určila jako hemangiomy, jelikož splňovala klasické signálové charakteristiky jak při nativním, tak při postkontrastním vyšetření. Další diagnostickým problémem jsou drobné hypervaskularizované hemangiomy obvykle vykazující kompletní časnou opacifikaci během arteriální fáze. „Rychle se opacifikující“ hemangiomy obvykle měří pod 3 cm a představují 16 % všech hemangiomů. Problém s charakterizací drobných hypervaskularizovaných ložisek nemá jen CEUS, ale i CT a MR vyšetření. Při MR může být nápomocné nativní vyšetření, při kterém mají hemangiomy na T2 vážených obrazech mírně zvýšený signál. Zachycení celého průběhu arteriální fáze je výhodou CEUS oproti CT a MR. Některá tato ložiska mohou v průběhu časně arteriální fáze jevit známky periferní nodulární opacifikace, kterou při konvenčním zobrazení nemůžeme postihnout, jelikož jsou ve 20-30 s, kdy je zobrazíme na CT nebo MR již kompletně opacifikovaná. Tím tedy CEUS získává výhodu oproti zmiňovaným metodám. V našem souboru se nodulárně opacifikovalo 78,3 % (n=36) hemangiomů menších než 3cm. Oproti CT a MR byl tento jev pozorován navíc u 5 (13,9 %) ložisek a ve dvou případech vedl ke správné diagnóze oproti vyšetření na CT (diagnóza byla následně potvrzena pomocí MR). Naopak problematickým příznakem na CEUS je u některých ložisek hemangiomů vymytí k.l. v pozdní fázi (75). Tento

fenomén naopak snižuje přesnost CEUS, jelikož ložiska takto se chovající jsou obecně považována za ložiska maligní. Příčina takového chování hemangiomu při CEUS není doposud spolehlivě objasněna. V našem souboru bylo na pozdní fázi mírně hypoechogenních 12,1 % (n=8) ložisek s průměrnou velikostí 20,5 mm, avšak všechna byla správně určena jako hemangiomy vzhledem k nodulárnímu charakteru časné opacifikace

V našem souboru jsme špatně určili 12,1 % (n=8) hemangiomů. Dvě ložiska (32 a 25mm) byla již zmíněná ložiska bez opacifikace resp. s tečkovitou opacifikací, která jsem považovali za meta postižení. Ostatní ložiska byla správně určena jako benigní, jejich velikost nepřesahovala 20 mm (průměr 14,7 mm) a všechna byla charakterizována časnou opacifikací bez přítomnosti periferní nodulární opacifikace. Jednalo se tedy o drobná benigní arteriálně hypervaskularizovaná ložiska, které nebylo možné blíže specifikovat. Ve 3 případech jsme se špatně přiklonili k diagnóze FNH, jelikož měly pacientky druhé ložisko typické FNH. V jednom případě ani vyšetření MR nepřineslo konečnou diagnosu a cílená biopsie s histologickým ověřením podala konečnou diagnosu hemangiomu. Toto ložisko však bylo výjimečné, většinou MR díky zmiňované nativní charakteristice hemangiom určí. Celkově jsme tedy vyšetřili 66 hemangiomů, z nich jsme 8 špatně druhově zařadili a 2 ložiska jsme omylem za hemangiom považovali (v jednom případě periferní CCC a v jednom případě drobnou FNH). Specificita našeho vyšetření pro hemangiomy byla 87,9 % a negativní prediktivní hodnota 96,7 %. Naše výsledky se významněji neliší od publikovaných studií (70, 71).

6.3. Charakterizace FNH pomocí CEUS

Typickým popisovaným příznakem FNH je časná arteriální opacifikace ložiska, patognomicky pak s obrazem loukoťovitě uspořádaných cév plnicích se z centra do periferie (61, 72, 76). V našem souboru FNH byla časná arteriální opacifikace u všech ložisek, příznak loukoťovitě uspořádaných cév byl patrný u 81,0 % FNH. Pokud jsme tento příznak detekovali byl patognomický natolik, že ložisko bylo ve všech případech správně určeno jako FNH. Dalším pro FNH typickým příznakem je přítomnost centrální jizvy (76, 77), která se při CEUS ve všech fázích opacifikace na rozdíl od CT a MR nesyťí. Odlišnost je způsobena charakterem kontrastní látky, která je u CEUS čistě intravaskulární a nedifunduje tedy do intersticiálního prostoru. Jizvu jsme v našem souboru pozorovali u 59,5 % ložisek. I v těchto případech, pokud byla jizva přítomna ložisko, bylo ložisko vždy správně určeno jako FNH. Ve dvou případech jsme neprokázali loukoťovitě uspořádané cévy, ale jizvu ano a ložisko pak správně určili jako FNH. Celkem u 6 ložisek nebyl přítomen ani jeden s popisovaných typických znaků, 3 tato ložiska

jsme zařadili špatně (viz dále) a 3 naopak správně, kdy u těchto pacientů bylo vždy přítomno ještě druhé ložisko typické pro FNH. Dle literatury zůstává FNH v pozdní fázi hyper- nebo izoechogenní (76). V našem souboru byl nález odpovídající: mírně převažovala ložiska izoechogenní (54,8 %). Pouze jediné ložisko se chovalo atypicky, kdy bylo v pozdní fázi mírně hypoechogenní, díky čemuž nespĺnilo podmínky CEUS pro benigní ložiska a určili jsme ho špatně. U ložisek menších 3cm je nález těchto klasických příznaků méně častý, někteří autoři uvádějí, že dokonce raritní a tak se tyto ložiska mohou stát diagnosticky obtížně určitelná (76, 77). V našem souboru bylo 17 (40,5 %) ložisek menších 3cm, u 11 (64,7 %) z nich bylo přítomno loukoťovité uspořádání cév a pouze ve 4 (23,5 %) případech jsme zobrazili jizvu. Nález loukoťovitě uspořádaných cév v tomto případě zvyšuje diagnostickou přesnost CEUS a je výhodou oproti ostatním tomografickým metodám, na kterých v běžné arteriální fázi (20-30 s) není již většinou přítomen. U 6 ložisek tyto příznaky pomohly určit diagnózu na CEUS, kterou nebylo možno určit z CT resp. MR vyšetření. K definitivní diagnóze jsme u těchto ložisek následně použili histologické verifikace; v jednom případě, kdy selhalo CT, pomohlo vyšetření MR.

Celkově jsme špatně určili 3 (7,3 %) ložiska FNH. Z nich 2 byla správně určena jako benigní, ale z CEUS nebylo možné stanovit, zda se jedná o FNH, adenom či atypický hemangiom; v případě uvažovaného hemangiomu MR přinesla definitivní diagnózu. V druhém případě, kdy byl zvažován adenom nebo FNH, nepřineslo ani vyšetření MR definitivní diagnózu a byla nutná biopsie. Třetí špatně určené ložisko (již zmiňované výše) mělo při nativním US vyšetření hypoechogenní lem. Po podání k.l. se časně arteriálně opacifikovalo bez loukoťovitého uspořádání cév a bez průkazné jizvy. V pozdní fázi vyšetření pak bylo ložisko mírně hypoechogenní a proto bylo námi mylně považováno za hypervaskularizovanou metastázu. Nález byl vyvrácen MR vyšetřením a hlavně následnou biopsií ložiska.

Celkově jsme vyšetřili 42 ložisek FNH, z nichž jsme 3 špatně druhově zařadili a naopak při vyšetření hemangiomů jsme 5 ložisek považovali za FNH a také jeden histologicky ověřený adenom jsme pokládali za FNH. Specificita našeho vyšetření pro FNH byla 92,9 % a negativní prediktivní hodnota 86,7 %. I v těchto případech se naše výsledky významněji neodlišují od výsledků dříve publikovaných (5, 61,72-74, 78).

6.4. Ostatní benigní léze

Častější benigní lézi v širším slova smyslu byla ložiska změněného ukládání tuku, jejichž diagnostiky na CEUS je oproti CT vyšetření snadná. U toho typu postižení byla v našem souboru

dosažená přesnost CEUS 100%. Stejně i v literatuře jsou výsledky CEUS při diagnostice tohoto postižení prakticky vždy 100 % (61, 70, 71). Elegantní metodou k odlišení těchto zón je MR vyšetření s použitím in phase a out of phase techniky (25), naopak CT vyšetření může mít s tímto postižením obtíže, jelikož ložiska nemusí být při CT patrna a konečná diagnosa se opírá o měření denzit opacifikujících se zón. V našem souboru byl u 3 z 10 pacientů výsledek CT rozpačitý a pacient musel následně podstoupit i MR vyšetření.

Další benigní lézi diagnostikovanou v našem souboru je fokální regenerativní hyperplazie, vyskytla se u všech pacientů, kteří měli jaterní parenchym změněný po proběhlém Buddově-Chiariho syndromu. U prvního pacienta jsem toto onemocnění považovali za HCC, avšak MR s podání hepatospecifické kontrastní látky náš závěr vyvrátila, když při venózní fázi nebylo patrné vymytí ložiska a ve střádací fázi byla přítomna stejná opacifikace ložisek jako okolního parenchymu jater. Ostatní pacienti byli již diagnostikováni správně, vzhledem k typickému obrazu hypervaskularizovaného ložiska bez vymývání na pozdní fázi s přítomností lemu a také vzhledem k anamnéze postižení jater Buddovým-Chiariho syndromem.

Zbývá tři benigní ložiska jsme diagnostikovali špatně. 2 ložiska jsme považovali za maligní ložiska CCC resp. metastatického postižení, ale histologické rozborů potvrdily vzácnou diagnózu zánětlivého pseudotumoru a epitheloidního angiomyolipomu. Obě ložiska byla charakterizována nehomogenní opacifikací s naznačeným vymýváním k.l. na odložené fázi. Posledním benigním špatně určeným ložiskem byl adenom, který lze zařadit mezi drobná arteriálně hypervaskularizovaná ložiska, s nimiž mají zobrazovací metody obecně problém při histologickému zařazení, pokud nejsou přítomny některé ze specifických obrazů pro danou vyšetřovací modalitu. Ložisko bylo správně označeno za benigní, druhově však určeno jako FNH.

6.5. Maligní ložiska

Maligní ložiska v našem souboru tvořila pouze doprovodnou skupinu ložiskového postižení, kterou jsem diagnostikovali při rozhodování o tom, zda-li se jedná o ložisko maligní či ložisko benigní. Nevyšetřovali jsem pacienty s vysokou pravděpodobností maligního ložiska v játrech, jako jsou nemocní se známým primárním nádorovým postižením nebo cirhotickou přestavbou jater.

Největší počet maligních ložisek tvořilo metastatické postižení jater. Při CEUS lze pozorovat nový fenomén, který je, tak jako některé jiné již zmiňované příznaky, způsoben možností sledování arteriální fáze v celém jejím průběhu. U většiny metastáz (více jak 85 %) lze

v časné arteriální fázi zobrazit krátkou epizodu hypervaskularizace, která rychle odezní a následně je ložisko hypovaskularizované až do pozdní fáze (78). Jelikož CT a MR zobrazují pozdější arteriální fázi, ložisko zaznamenají jako hypovaskularizované ve všech fázích (75, 78). Charakteristická arteriální hypervaskularizace je u metastáz, a to oproti HCC, prstenčitého charakteru. V našem souboru jsem všechna metastatická ložiska správně zařadili.

Další častou maligní entitou jater je HCC. Úloha CEUS při sledování ložiskových změn v jaterním parenchymu u pacientů s chronickým hepatálním postižením je v literatuře široce diskutována (79, 80). Změna regenerativního uzle v dysplastický a následně v HCC je provázena změnou cévního zásobení ložiska z portálního na arteriální, které se stává dominantním. Díky této novotvorbě cév může být HCC diagnostikován na CT, MR, ale i CEUS. Typickým příznakem HCC je tak opacifikace v arteriální fázi následována rychlým vymytím ve fázi venózní, takovéto chování je pozorováno u 91-96 % HCC na CEUS (81). V našem souboru se takto chovala všechna ložiska HCC.

V našem souboru jsme zobrazili 4 ložiska periferního cholangiogeního karcinomu, který je na zobrazovacích metodách charakterizovaný periferní arteriální hypervaskularizací. Na rozdíl od CT a MR nedochází při odložených skanech k vysycování jizevnaté části tumoru, neboť ultrazvuková k.l. neprostupuje do intersticiálního prostoru (82, 83). V našem souboru jsme jeden CCC určili jako hemangiom díky jeho přetrvávající periferní opacifikaci, která byla zdánlivě nodulárního vzhledu. Druhý špatně diagnostikovaný CCC jsem považovali za HCC s periferním hyperenhancementem. U obou nesprávně zařazených CCC nebyla pozorována dilatace periferních žlučovodů a definitivní diagnosu přinesla až histologická verifikace ložiska.

7. Závěr

Opacifikační charakteristiky jaterních lézí při CEUS jsou dle našeho pozorování v zásadě obdobné jako při CT a MR vyšetření. Na druhou stranu mohou oproti oběma těmto metodám přinést další informace, které přispějí k lepšímu zařazení ložiska. Hlavním přínosem se jeví možnost kontinuálního sledování sycení ložiska v průběhu celé arteriální fáze, ne jako u zmiňovaných dvou metod, kdy se musíme rozhodnout, kterou část arteriální fáze zobrazíme. Tato skutečnost v našem souboru přispěla zejména při diagnostice FNH se zachycením loukoťovitého uspořádání cév v časně arteriální fázi a při diagnostice hemangiomů zobrazením nodulární opacifikace i v případě drobných lézí. Odlišnost oproti CT a MR vyšetření také způsobuje použití k.l., která zůstává v cévním řečišti a nemůže tedy docházet k vysycování vazivových žívev. Naopak je CEUS částečně limitováno vymytím k.l. v pozdní fázi u některých benigních ložisek. Celkově však přesnost CEUS dle našich výsledků i dle literárně publikovaných prací významně převyšuje senzitivitu i specificitu nativní ultrasonografie a je srovnatelná s výsledky CT a MR. Metoda však může oproti těmto vyšetřením přinést další informace kombinací dynamického zobrazení a použití čistě intravaskulární kontrastní látky. Čtyřicet až padesát procent jaterních ložisek lze charakterizovat nativním US (84-86), 40-50 % také pomocí CEUS a tedy pouze 7-10 % ložisek, která nemají charakteristické nálezy, je nutné dále ověřovat (87).

Přesvědčivost celosvětově získávaných výsledků CEUS vede k sice postupnému, ale stále pokračujícímu zavádění metody do klinické praxe. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) doporučení, jak začlenit CEUS do diagnostického řetězce při vyšetřování jater (80). Byly vyčleněny 4 oblasti: 1. použití CEUS při charakterizaci náhodně nalezeného ložiska jater, 2. diagnostika HCC u pacientů s cirhózou jater, 3. detekce jaterních metastáz u onkologicky nemocných, 4. použití CEUS při provádění a sledování výsledků perkutánní ablace jaterních tumorů.

Ad 1.: pokud není při nativním US ložisko jasně určeno jako cysta nebo hemangiom typického hyperechogenního vzhledu, je potřeba dalšího vyšetření. EFSUMB doporučuje použití CEUS. Pokud jsou po podání k.l. přítomny typické známky benigních lézí (hemangiom, FNH), není nutné další vyšetřování. Toto doporučení významně podporují i výsledky naší práce.

Ad 2.: pacienti s jaterní cirhózou mají každých 6 měsíců kontrolní US vzhledem k riziku vývoje portální hypertenze, ale také pro vysoké riziko vzniku HCC. Jakékoliv nové ložisko zobrazené v játrech je podezřelé z HCC. CEUS je schopná stejně jako CT a MR zobrazit časnou arteriální opacifikaci, která zvyšuje podezření na vysoce dysplastický uzal či HCC. Proto

EFSUMB doporučuje provést CEUS u každého ložiska většího než 1 cm u pacientů s jaterního cirhózou nebo chronickou hepatitidou.

Ad 3.: u všech pacientů se známou malignitou při negativním nativním US jater doporučuje EFSUMB provedení CEUS. Toto striktně imponující doporučení vychází z provedených studií, které jasně ukazují významný nárůst senzitivity US vyšetření po podání k.l. Efektivitu tohoto postupu jsme v naší práci nezkoumali. Obecně však lze konstatovat, že začlenění CEUS do diagnostického řetězce v této indikaci by mělo ušetřit nemocného provedení tradičních vyšetření, tedy CT nebo MR. Pokud se diagnostický algoritmus pouze rozšíří o novou metodu, nepovažujeme to za efektivní.

Ad 4.: ačkoliv sledování RFA tumorů umožňuje nativní US, případně ostatní metody, použití CEUS, a to především u nativně hůře zobrazitelných lézí, považuje EFSUMB za vhodné. V naší práci jsme přínos CEUS v tomto ohledu nehodnotili.

Z výše uvedeného vyplývá, že skupina EFSUMB doporučuje zařazení CEUS do každodenní ultrazvukové praxe a vidí potenciál metody ve změně standardních diagnostických protokolů.

Z naší práce jsme přesvědčeni, že metoda je jednoznačně použitelná v prvním bodě doporučení a to zařazení CEUS do diagnostického algoritmu při určování náhodně zjištěných ložisek jater. V klinických situacích, kdy je vysoká suspekce na malignitu (u onkologicky nemocných) a lze očekávat použití dalších metod (CT, MR, či dnes také PET/CT), není provedení CEUS dle našeho názoru zcela nutné. Co se týče ostatních indikací, nepochybujeme jak o přínosu metody k záchytu časných stadií HCC, tak i pro sledování terapeutického efektu RFA.

Seznam použitých zkratk:

CCC – cholangiogenní karcinom

CEUS – dynamická kontrastní ultrasonografie

CT – výpočetní tomografie

CTAH - CT hepatální arteriografie

CTAP - CT arteriální portografie

DDŽ – dolní dutá žíla

DN – dysplastický uzal

EFSUMB - European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine an Biology

FDG - 2-fluoro-2-deoxy-D-glukoza

FLHCC - fibrolamelární hepatocelulární karcinom

FNH – fokální nodulární hyperplazie

HCC – hepatocelulární karcinom

HU – Hounsfieldova jednotka

IV – nitrožilní podání

k.l. – kontrastní látka

MI - mechanickým indexem

MR – magnetická rezonance

NRH - nodulární regenerativní hyperplazie

PET – pozitronová emisní tomografie

RES – retikuloendoteliální systém

SF6 - sulfur hexaflourid

SPIO - superparamagnetické oxidy železa

T1 – T1 vážené obrazy při vyšetření magnetickou rezonanci

T2 – T2 vážené obrazy při vyšetření magnetickou rezonanci

THAD - transient hepatic attenuation differences

THID transient hepatic signal intensity differences

TIPS - transjugulární portosystémová spojka

US – ultrasonografie

Seznam použité literatury:

1. Albrecht T., Blomley M. J. K., Burns P. N., et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion Us during the liver-specific phase of SHU 508A: Multicenter Study. *Radiology* 227, 2003, s. 361-370.
2. Reinhold C., Hammers L., Taylor C.R., et al. Characterization of focal hepatic lesions with duplex sonography: findings in 198 patients. *Amer J Roentgenol* 1995; 164: 1131-1135.
3. Frate D. C., Zuiani C., Londero V. et al. Comparing Levovist-enhanced pulse inversion harmonic imaging and ferumoxides-enhanced MR imaging of hepatic metastases. *Amer J Roentgenol* 180, 2003, s. 1339-1346.
4. Nino-Murcia M., Olcott E. W., Jeffrey R. B., et al. Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions. *Amer J Roentgenol* 1992; 159: 1195-1197.
5. Quaia E. Contrast media in ultrasonography. Basic principles and clinical applications. Berlin, Springer-Verlang 2005.
6. Hu H., He D.H., Foley D.W., et al. Four multidetectorrow helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology* 2000; 215: 55-62.
7. Francis I.R., Cohan R.H., McNulty N.J., et al. Multidetector CT of the liver and hepatic neoplasms: effectof multiphasic imaging on tumor conspicuity and vascular enhancement. *Amer J Roentgenol* 2003; 180: 1217-1224.
8. Haider M.A., Amital M.M., Rappaport D.C., et al. Multidetector row helical CT in preoperative assesment of small (<1.5cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology* 2002; 225: 137-142.
9. Kim T., Federle M.P., Baron R.L., et al. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001; 219: 699-706.
10. Laghi A., Iannaccone R., Rossi P., et al. Hepatocellular carcinoma: detection with triple chronic hepatitis. *Radiology* 2003; 226: 543-549.
11. Schmidt J., Strotzer M., Fraunhofer S., et al. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000; 24: 43-48.
12. Coulam C.H., Chan F.P., Li K.C. Can a multiphasic contrast-enhanced three-dimensional fast spoiled gradient-recalled echo sequence be sufficient for liver MR imaging? *Amer J Roentgenol* 2002; 178: 335-341.

13. Semelka R.C., Cance W.G., Marcos H.B., et al. Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases. *Radiology* 1999; 213: 86-91.
14. Bluemke D.A., Paulson E.K., Choti M.A., et al. Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT. *Amer J Roentgenol* 2000; 175: 1653-1658.
15. Ward J., Naik K.S., Guthrie I.A., et al. Comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response operating characteristic analysis. *Radiology* 1999; 210: 459-466.
16. Ogunbiyi O.A., Flanagan F.L., Dehdashti F., et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 613-620.
17. Ruers T.J., Langenhoff B.S., Neeleman N., et al. Value of positron emission tomography with (F-18)fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 388-395.
18. Kinkel K., Lu Y., Both M., et al. Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 774-756.
19. Bohm B., Voth M., Geoghegan J., et al. Impact of PET on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 266-272.
20. Dähnert W. *Radiology Review Manual*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2003.
21. Válek V., Kala Z., Kiss I., et al. *Maligní ložiskové procesy jater. Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod*. Praha, Grada Publishing 2006.
22. Eliáš P., Žižka J. *Dopplerovská ultrasonografie*. Hradec Králové, Nucleus 1998.
23. Lim J.H., Kim Ch., Lee W.J., et al. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Amer J Roentgenol* 2000; 175: 693-698.
24. Kang B.K., Lim J.H., Kim S.H., et al. Preoperative depiction of hepatocellular carcinoma: ferumoxides-enhanced MR imaging versus triple-phase helical CT. *Radiology* 2003; 226: 79-85.
25. Huppertz A., Haraida S., Kraus A., et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. *Radiology* 2005; 234: 468-478.
26. McGahan P.J., Goldberg B.B. *Diagnostic ultrasound a logical approach*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1998.

27. Kassarian A., Dubios J., Burrows P.E. Angiographic classification of hepatic hemangiomas in infants. *Radiology* 2002; 222: 693-698.
28. Kim N.R., Chung J.J., Kim M.J., et al. Atypical inside-out pattern of hepatic hemangiomas. *Amer J Roentgenol* 2000; 174: 1571-1574.
29. Weiner S.N., Paurlekar S.G. Scintigraphy and ultrasonography of hepatic hemangioma. *Radiology* 1979; 132: 149-153.
30. Nelson R.C., Chezmar J.L. Diagnostic approach to hepatic hemangiomas. *Radiology* 1990; 176: 11-17.
31. Mays E.T. Standard nomenclature for primary hepatic tumours: a critical need. *JAMA* 1976; 236: 1469-1470.
32. Ishak K.G., Rabin L. Benign hepatic tumours of the liver. *Med Clin North Am* 1975; 59: 995-1013.
33. Knowles D.N, Wolff M. Focal nodular hyperplasia of the liver. A clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 1976; 7: 533-545.
34. Shamsi K., De Schepper A., Degryse H., Deckers F. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. *Abdom Imaging* 1993; 18: 32-38.
35. Vogl T. J., Lencioni R., Hammerstingl M. R., Bartolozzi C. *Magnetic Resonance Imaging in Liver Disease*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 2003.
36. Mathieu D., Bruneton J.N., Drouillard J., et al. Hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia: dynamic computed tomography study. *Radiology* 1986; 160: 53-61.
37. Stromeyer F.W., Ishak K.G. Nodular transformation (nodular „regenerative“ hyperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1981; 12: 60-71.
38. Siegelman E.S., Outwater E.K., Furth E.E., et al. MR imaging of hepatic nodular regenerative hyperplasia. *JMRI* 1995; 5: 730-732.
39. Federle M., Jeffrey R.B., Desser T.S., et al. *Diagnostic Imaging Abdomen*. Salt Lake City, Amirsys 2004.
40. Bernardino M.E., Thomas J.I., Barnes P.A., et al. Diagnostic approaches to liver and spleen metastases. *Radiol Clin North Am* 1982; 20: 469-485.
41. Hamm B., Fischer E., Taupitz M., et al. Differentiation of hepatic hemangiomas from metastases by dynamically contrast enhanced MR imaging. *JCAT* 1990; 14: 205-216.
42. Collier J., Herman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hematology* 1998; 27: 273-278.

43. Koito K., Namieno T., Morita K. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia with power Doppler sonography. *Amer J Roentgenol* 1998; 170: 157-161.
44. Ros P.R., Menu Y., Vilgrain V., Mortelet K.J., Terris B. Liver neoplasms and tumor-like conditions. *Eur Radiol* 2001; 11(Supl.2): S145-S165.
45. Liaw P., Raman S.S., Lassman Ch., et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004; 230: 276-280.
46. Honda H., Tajima T., Kajiyama K., et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma: correlation of radiologic and pathologic finding. *Amer J Roentgenol* 1999; 173: 1213-1217.
47. Kopp A.F., Laniado M., Dammann F., et al. MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology* 1997; 204: 749-756.
48. McLarney J.K., Rucker P.T., Bender G.N., et al. Fibrolamellar Carcinoma of the Liver: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 1999; 19: 453-471.
49. Blachar A., Federle M.P., Ferris J.V., et al. Radiologists' performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *Radiology* 2002; 223: 532-539.
50. Hussain S., Zondervan P.E., Ijzermans J.N.M., et al. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 1023-1036.
51. Wibulpolprasert B., Dhiensiri T. Peripherals cholangiocarcinoma: sonographic evaluation. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 303-308.
52. Kim N.R., Kim S.H., Lee J.M., et al. Sonographic features of an intraductal polypoid mass: differentiation between hepatocellular carcinoma and intraductal cholangiocarcinoma. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1283-1291.
53. Miura F., Okazumi S., Takayama W., et al. Hemodynamics of intrahepatic cholangiocarcinoma: evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography. *Abdom Imag* 2004; 29: 467-471.
54. Fulcher A.S., Turner M.A. HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *Amer J Roentgenol* 1997; 169: 1501-1505.
55. Bartolozzi C., Lencioni R. (eds). *Liver Malignancies*. Berlin, Springer 1999.
56. Herzog C.E., Andrassy R.J., Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *The Oncologist* 2000; 5: 445- 453.
57. Dachman A.H., Parker R.L., Ros P.R., et al. Hepatoblastoma: radiologic-pathologic correlation in 50 cases. *Radiology* 1987; 164: 15-19.

58. Marti-Bomnati L., Ferrer D., Menor F, et al. Hepatic mesenchymal sarcoma: MRI findings. *Abdom Imaging* 1993; 18: 176-79.
59. Eliáš P., Rejtar P., Ungermann L. et al. Diagnostika vezikouretrálního refluxu pomocí ultrazvukové cystografie. *Čes.-slov. Pediatr.* 2001; 56: 326-333.
60. Solbiati L., Martegani A., Leen E., Correas J.M., Burns P.N., Becker D. *Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases*. Milano, Springer-Verlag 2003.
61. Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1995-2008.
62. Solbiati L., Tonolino M., Cova L., Goldberg S. N. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal lesions. *Eur. Radiol.* 2001; 11 (Suppl.3): E15-E26.
63. Basilico R., Blomley M.J.K., Harvey C.J., et al. Which continuous US scanning mode is optimal for the detection of vascularity in liver lesions when enhanced with a second generation contrast agent? *EJR* 2002; 41: 184-191.
64. Herbay A., Vogt C., Häussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist: Differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *Amer J Roentgenol* 2002; 179: 1273-1279.
65. Forsberg F., Piccoli C.W., Rawool N.M., et al. Hepatic tumor detection: MR imaging and conventional US versus pulse-inversion harmonic US of NC100100 during its reticuloendothelial system-specific phase. *Radiology* 2002; 222: 824-829.
66. Leen E., Angerson W.J., Yarmenitis G.B., et al. Multi-centre clinical study evaluation the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal lesions. *EJR* 2002; 41: 200-206.
67. Hohmann J., Albrecht T., Hoffmann C.W., Wolf K.-J. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *EJR* 2003; 46: 147 – 159.
68. Gaiani S., Celli N., Fabio P., et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computer tomography. *J of Hepat* 2004; 41: 421-426.
69. Giorgio A., Ferraioli G., Tarantino L., et al. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *Amer J Roentgenol* 2004; 183: 1319–1326.
70. 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.

71. Bartolotta V.T., Taibbi A., Galia M., et al. Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2007; 17: 650-661.
72. Chami L., Lassau N., Malka D., et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: Comparison with histologic findings. *Amer J Roentgenol* 2008; 190: 683-690.
73. Catala V., Nicolau C., Vilana R., et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007; 17: 1066-1073.
74. Jung E.M., Clevert D.A., Schreyer A.G., et al. Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: A prospective controlled two-center study. *World J Gastroenterol* 2007; 47: 6356-6364.
75. Wilson R.S., Kim K.T., Jang H.-J., et al. Enhancement patterns of focal liver masses: Discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *Amer J Roentgenol* 2007; 189: W7-W12.
76. Hussain S.M., Terkivatan T., Zondervan P.E., et al. Focal nodular hyperplasia: Findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *RadioGraphics* 2004; 24: 3-19.
77. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *EJR* 2006; 58: 236-245.
78. Morin S., Lim A., Cobbold J., Taylor-Robinson S. Use of second generation contrast-enhanced ultrasound in the assessment of focal liver lesions. *World J Gastroenterol* 2007; 45: 5963-5970.
79. Gaiani S., Celli N., Piscaglia F., et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at aspiral computed tomography. *Journal of Hepatology* 2004; 41: 421-426.
80. Lencioni R. Impact of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) guidelines on the use of contrast agents in liver ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16: 1610-1613.
81. Bartolotta T.V., Taibbi A., Midiri M., Lagalla R. Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2009; 34: 569-577.
82. Wilson S.R., Burns P.N. AN algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse inversion sonography. *Amer J Roentgenol* 2006; 186: 1401-1412.
83. Bolondi L. (eds.) *Advances in diagnostic imaging. The Value of contrast-enhanced ultrasound for liver.* Milano, Springer-Verlang 2006.

84. Lee M. G., Auh Y. H., Cho K. S. et al. Color Doppler flow imaging of hepatocellular carcinoma. Comparison with metastatic tumors and hemangiomas by three step grading color hues. *Clin Imaging* 1996; 20: 199-203.
85. Nino-Murcia M., Olcott E. W., Jeffrey R. B. et al. Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 1195-1197.
86. Reinhold C., Hammers L., Taylor C.R. et al. Characterization of focal hepatic lesions with duplex sonography: findings in 198 patients. *AJR* 1995; 164: 1131-1135.
87. Quaia E. Contrast media in ultrasonography. Basic principles and clinical applications. Berlin, Springer-Verlag 2005