

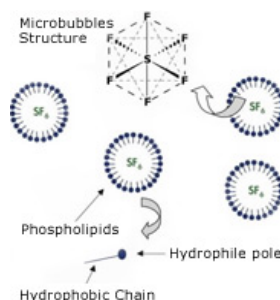


Kontrastmittel-Sonographie der Leber: Literatur up-date und systematische Befundung

Mireen Friedrich-Rust
Jörg Bojunga
Medizinische Klinik 1
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main



Prinzip



Echosignalverstärker
Harmonic Imaging Modus

Grundprinzip: Schaffung vieler kleiner
Grenzflächen mit hoher Echogenität

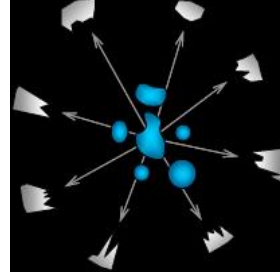
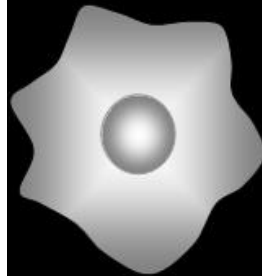
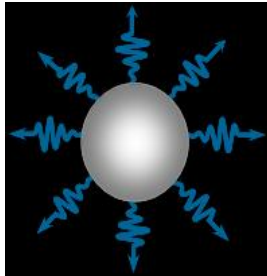
Gasförmige Mikrobläschen (1-10 um
Durchmesser)- Schallintensität x 1000,
Eintreffende Schallwelle wird reflektiert,
die Bubbles beginnen zu oszillieren

Niedriger Mechanischer Index ($MI < 0,4$)

- Applikation von 1,2- 4,8 ml SonoVue® i.v.
- 10 ml NaCl 0,9% nachinjizieren



Prinzip



Prinzip

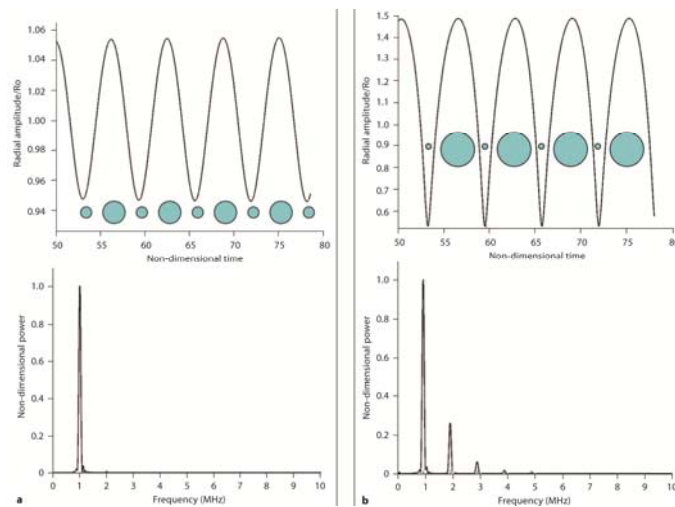




Figure 1. Different contrast enhancement patterns in focal liver lesions. Absent (A), dotted (B), peripheral rimlike (C), peripheral nodular (D), central with spoke wheel-shaped (E), diffuse homogeneous (F), and diffuse heterogeneous (G) enhancement patterns are shown.

Arterielle Phase: 0-25 (35) Sek.
 Portal-venöse Phase: 25-60 (120) Sek.
 Spätphase: >120 Sek.

Quaia E et al. Radiology 2004



Hemangioma

Arterial Phase
 Contrast enhancement only in tumor periphery
 No intratumoral vessels

Portal-venous phase and late phase
 Centripetal contrast-enhancement – nodular enhancement
 „fill in“ pattern



Contrast enhancement – Tumor / Liver

Focal nodular hyperplasia

Arterial Phase:
 Central artery, wheel spoke pattern
 Early arterial homogenous contrast enhancement

Portal-venous phase and late phase:
 Hyper- or Isoenhancement



Contrast Enhancement – Tumor / Liver

Liver metastasis

Arterial phase
 Irregular tumor vessels
 Hyperenhancement e.g. neuroendocrine tumor
 Hypoenhancement e.g. Adenocarcinoma

Portal-venous phase and late phase
 Hypoenhancement – „wash out pattern“

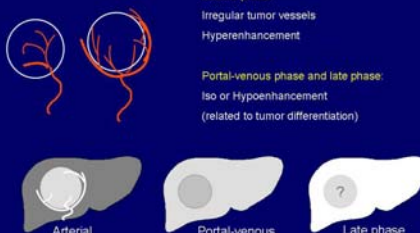


Contrast enhancement – Tumor / Liver

Hepatocellular carcinoma

Arterial phase:
 Irregular tumor vessels
 Hyperenhancement

Portal-venous phase and late phase:
 Iso or Hypoenhancement
 (related to tumor differentiation)



Contrast enhancement – Tumor / Liver

Aus Strobel D et al. Ultraschall in Med 2008

Differenzierung Benigne vs. Maligne



Studie	N*	Referenz	KM	Nativ-Sens (%)	CEU-Sens (%)	Nativ-Spec (%)	CEU-Spec (%)	Nativ-AUROC (%)	CEU-AUROC (%)
Von Herbay 2002	67	Histologie, MRT, CT	Levovist®	85	100	30	63		
Dietrich 2003	174	Histologie	Levovist®		100		93		
Bryant 2004	142		Levovist®	80 - 91	89 - 93	63 - 80	80 - 93	80	88 - 90
Quaia 2004	452	Histo (317), CT (135)	Sonovue®	52 - 54	81 - 85	40 - 43	95	49 - 51	85 - 88
Von Herbay 2004	124 (126 I)	Histo, CT, MRT, Szint.	Sonovue®	78	100	23	92	51	99
Nicolau 2006	152	Histologie, MRT, CT	Sonovue®		98		82		93
Leen 2006	127 (152) multicenter	Histologie, MRT, CT	Sonovue®	28	90	35	81	31	87*
Xu 2006	200 (<3cm)	Histologie, MRT, CT	Sonovue®	60 - 71	89 - 94	86 - 92	91 - 97	86	94 - 95
Dai Y 2007	456	Histologie, MRT, CT	Sonovue®	54	93	23	87	42	88
Numata K 2006	586	CT, Angiogram	Levovist®		88-96		94-99		94-98
Catala 2007	77	Histologie, MRT	Sonovue®		91		90		91
Strobel 2008	1328	Histologie, MRT, CT	Sonovue®	64	96	53	83		91

Von Herbay et al. AJR 2002; Dietrich et al. Gut 2003; Bryant et al. Radiology 2004; Quaia et al. Radiology 2004; von Herbay et al. J Ultrasound Med 2004; Nicolau et al. AJR 2006; Leen et al. AJR 2006; Xu et al. J Ultrasound Med 2006; Dai Y et al. Investigative Radiology 2007; Numata K World J Gastroenterol 2006; Catala et al. Eur Radiol 2007; Strobel et al. Ultraschall Med 2008-in press



DEGUM-Studie



N= 1328: 755 maligne und 573 benigne Rf

Referenzmethode: Histologie 72%, CT 20%, MRT 20%

CEUS	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Diagnostic accuracy
All lesions (n=1328)	95.8% (n=723/755)	83.1% (n=476/573)	95.4% (n=723/820)	95.9% (n=476/508)	90.3% (n=1199/1328)
Lesions > 2cm (n=999)	96.5% (n=571/592)	86% (350/407)	96.5% (n=571/592)	96.4% (n=350/363)	92.2% (n=921/999)
Lesions ≤ 2cm (n=329)	93.3% (n=152/163)	75.9% (n=126/166)	91.5% (152/166)	94.7% (n=126/133)	84.5% (n=278/329)

Strobel et al. Ultraschall Med 2008



Differenzierung Benigne vs. Maligne



B-Bild Sonographie: 28 - 91 %

KM-Sonographie: 92 – 100%

Spiral- CT: 75 - 87%

MRT: 86 – 97%

Intraoperativer US: 92 – 95%

KM-Sono dem CT überlegen und dem MRT gleichwertig

Zacherl et al. Ann Surg 2002; Grazioli et al. Radiology 2005; Petersein et al Radiology 2000; Rode et al. J comp Ass Tomography 2001; Albrecht et al Flirsch Röntgenstr 2003; Hohmann et al. Rofo 2004; Nicolau et al. AJR 2006; von Herbay et al. J Ultrasound Med 2004; Wilson et al. AJR 2006; Catala et al. Eur Radiol 2007



Charakterisierung der Läsionen

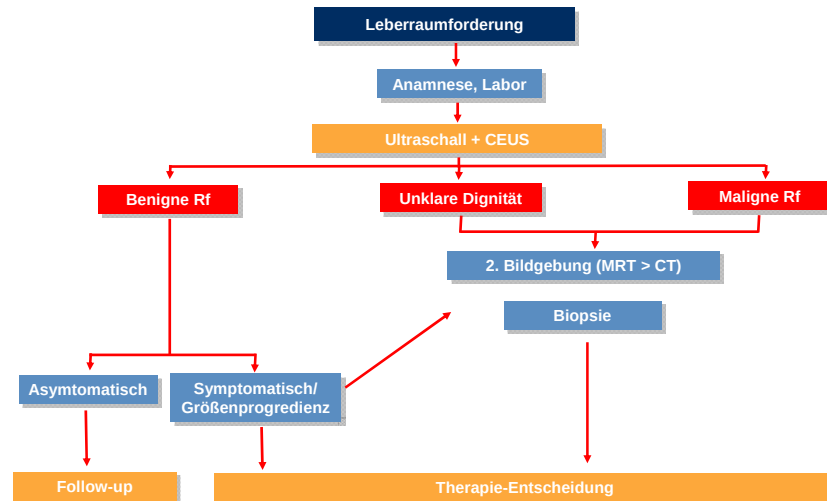


Läsion	Nativ-Accuracy	CEUS Accuracy	CEUS-Sens	CEUS-Spez	MRT-Sens	MRT-Spec
Hämangiom	17-36	80-100	72-91	100	98	99
FNH	7-33	77-100	83-95	100	97	100
HCC	10-51	85-96	92-98	87-93	93 - 95	
Metastase	19-50	68-100	77-91	84-100	96 - 97	89
Adenom	0-14	33-83				

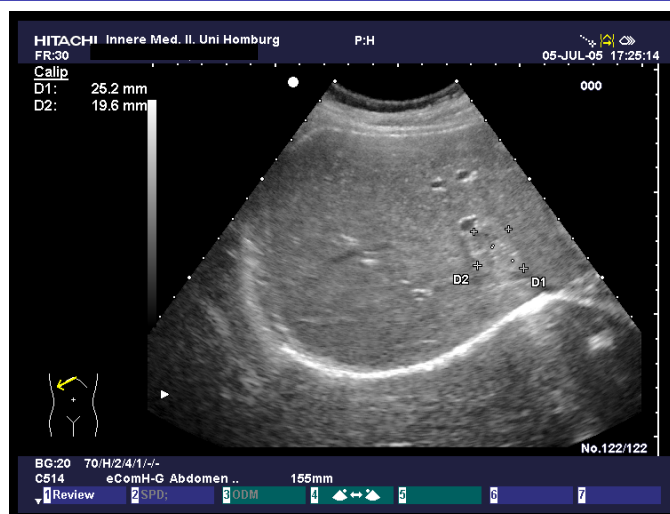
Leen et al. AJR 2006; von Herbay et al. J Ultrasound Med 2004; Xu et al J Ultrasound Med 2006; Dietrich et al. Gut 2004; Strobel et al. Z Gastroenterol 2007; Youk et al. J Ultrasound Med 2004; Suzuki et al. Hepatol Res 2004; Soyer et al. AJR 1995; Whitney et al. Radiology 1993; Konopke et al. Int J Colorectal Dis 2006; Strobel et al. Z Gastroenterol 2006; Kim et al Eur Radiol 2006



Diagnostischer Algorithmus

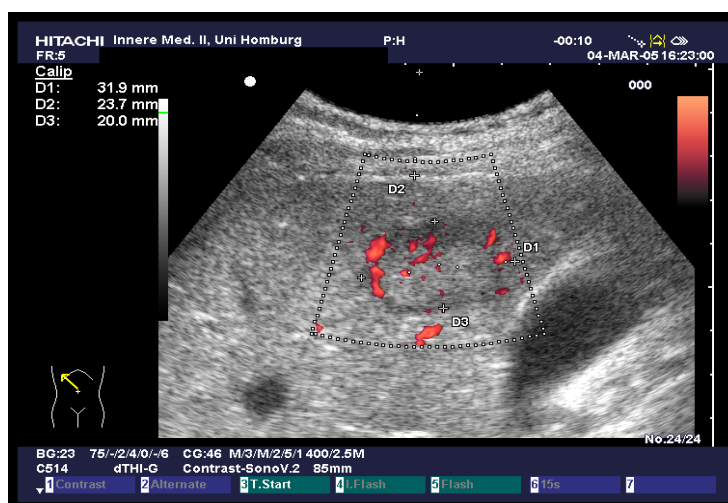


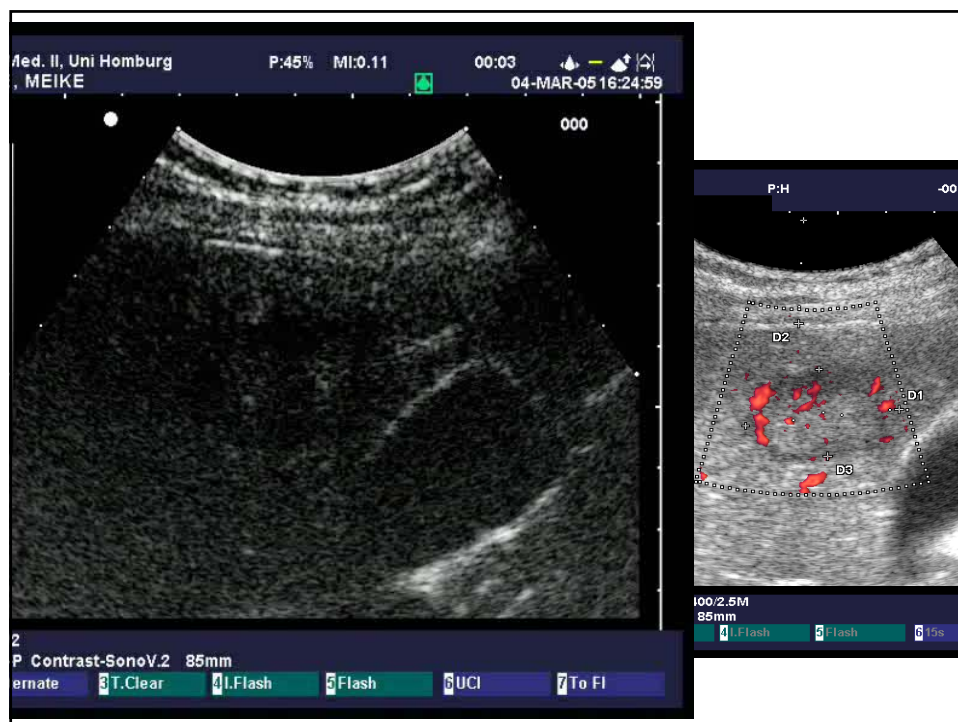
- 35jährige Patientin
- beschwerdefrei
- Lebertumor im Segment IVa, stärker echogen, inhomogen





- 28jährige Patientin
- beschwerdefrei
- Lebertumor Segment V als Zufallsbefund, isoechogen mit schwächer echogenem Halo





Metastasen



Studie	n	Rf	Referenz- methode	KM	Nativ- Sens	CEU- Sens	Nativ- Spec	CEU- Spec	Sens/Spec c CT
Bernatik 2001	28	63 Filiae	CT	Optison®	59	97			
		Rf < 2 cm	CT		38	93			
Albrecht 2001	63	Filiae	CT, MRI, intra- Op	Levovist®	63 (Sens)	91	83	87	
Skjoldbye 2002	30	Filiae	Histo	Levovist®	Bei 47% der Patienten zus. Detektion von Filiae durch CEU (Levovist®) im Vergleich zu CT				
Albrecht 2003	123	Filiae	CT	Levovist®	71	88	59	88	
	22	Filiae	MRT/ intra-op	Levovist®	In 7/22 Patienten Filiae CEU (Levovist®) > CT in 1/22 CT > KM-Sono				
Quaia 2003	160	Filiae	Histo or inta-op	Levovist®	Bei 10/83 (12%) zus. Detektion von Filiae durch CEU (Levovist®) im Vergleich zu CT				
Oldenburg 2005	40	Filiae	CT, MRT	Sonovue ®	69	90			
Quaia 2006	163	V.a. Filia	Histo, MRT, CT im Verlauf	Levovist®/ Sonovue ®	40	83	63	84	89/89
Dietrich 2006	125	V.a. Filiae	CT/ MRT	Sonovue ®	81	91	78	94	92/89
Konopke 2007	71	134 Filiae	OP-Resektion	Sonovue ®	56	84	93	84	
Larsen 2007	365	54	CT, IOUS, FNP	Sonovue ®	69	80	98	98	89/94

Bernatik et al. J Ultrasound Med 2001; Albrecht et al. AJR 2001; Albrecht et al Radiology 2003; Skjoldbye et al. Ultrasound Med Biol 2002; Quaia et al. Eur Radiol 2003; Oldenburg et al. Ultraschall in Med 2005; Konopke et al. Int J Colorectal Dis 2007; Dietrich et al. World J Gastroenterol 2006; Quaia et al. Eur Radiol 2006; Larsen L et al. Eur J Radiol 2007



Richtlinien der EFSUMB zum Einsatz der CEUS



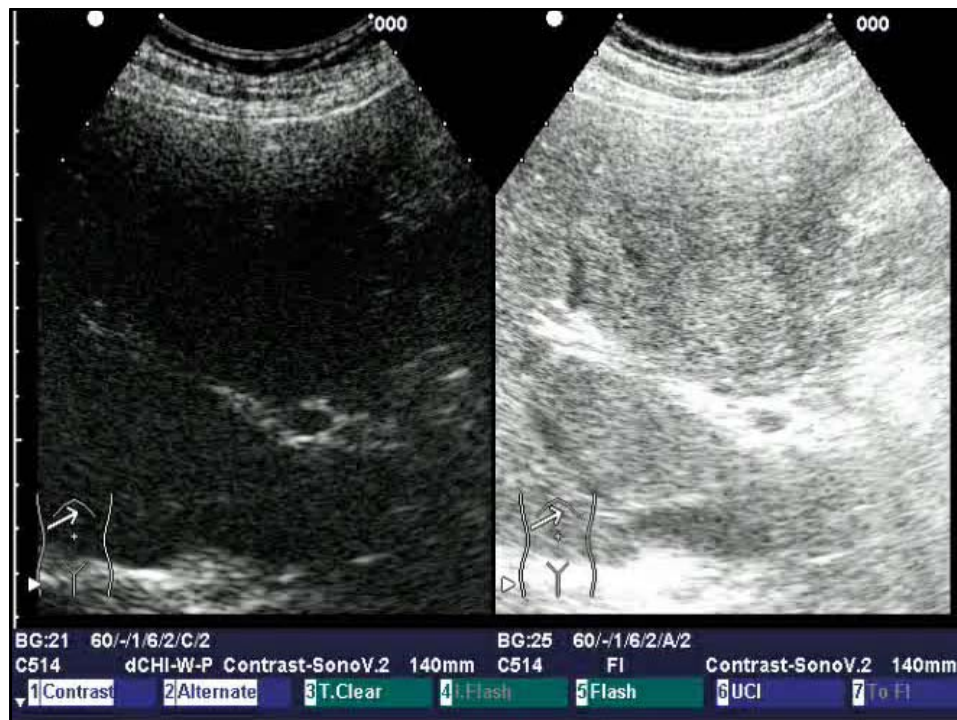
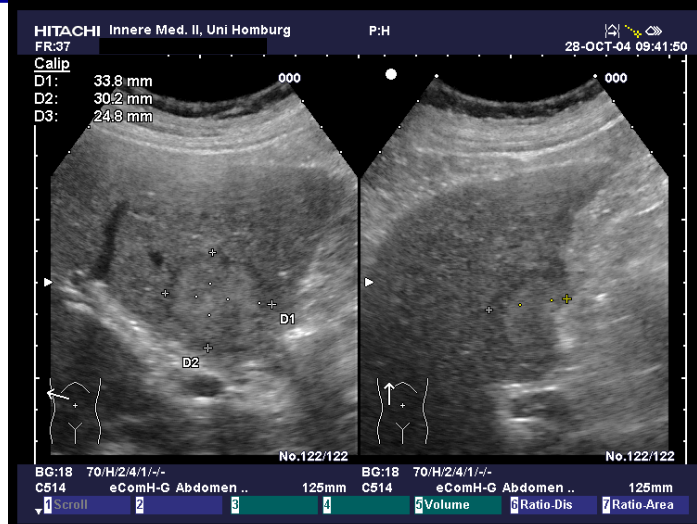
- zum Ausschluss von Lebermetastasen bei allen Tumorpatienten, bei denen der native US nicht bereits das Vorliegen von Metastasen sicher anzeigt
- Ergänzend zu CT bei Patienten, bei denen für die Therapieplanung (z.B. Leberteilresektion, Metastasenablation) die genaue Anzahl und Lokalisation von Metastasen entscheidend ist



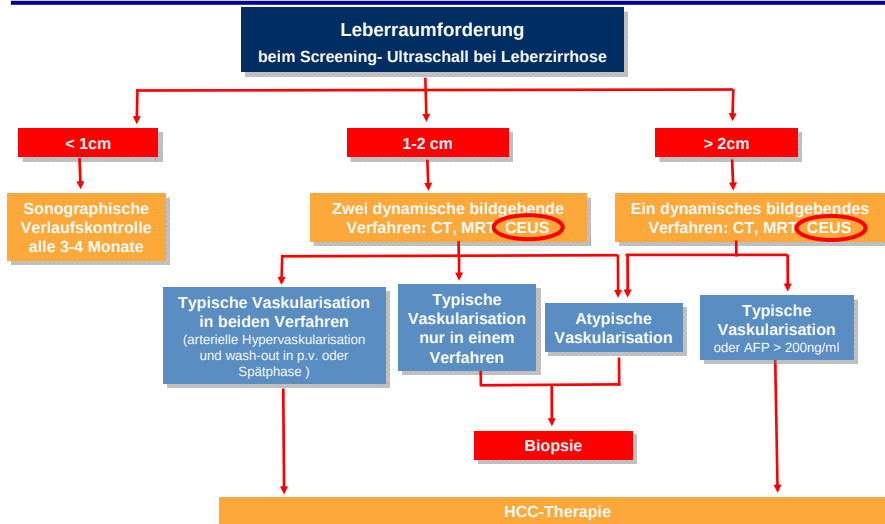
- 66jährige Patientin
- ED Pankreaskopf-Karzinom
- Frage: hepatische Metastasen



- 66jähriger Patient
- Z.n. kolorektalem Karzinom, R0-Resektion vor 3 a
- Nachsorge bei beschwerdefreiem Patienten



AASLD guidelines for clinical management of HCC



Bruix and Sherman Hepatology 2005

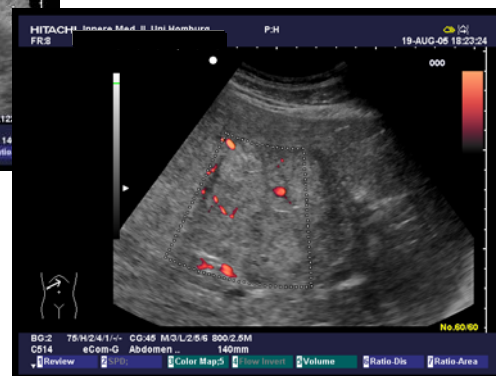


Kontrastmittelverhalten bei HCC

Studie	N°	Größe der Läsionen	KM	Arterielle Hyper- vaskularisation	Wash-out in Spätphase
Strobel et al. Ultraschall in Med 2005	51	1,5 – 13 cm (mean 5,2 cm)	Sonovue®	90,2 %	41,2 %
Bolondi et al. Hepatology 2005	72	1-3 cm	Sonovue®	76,4 %	41,7 %
Von Herbay et al. Ultraschall in Med 2007	65	20 < 3cm 41 > 3cm	Sonovue®	79 %	89%
“			Levovist®	---	98%

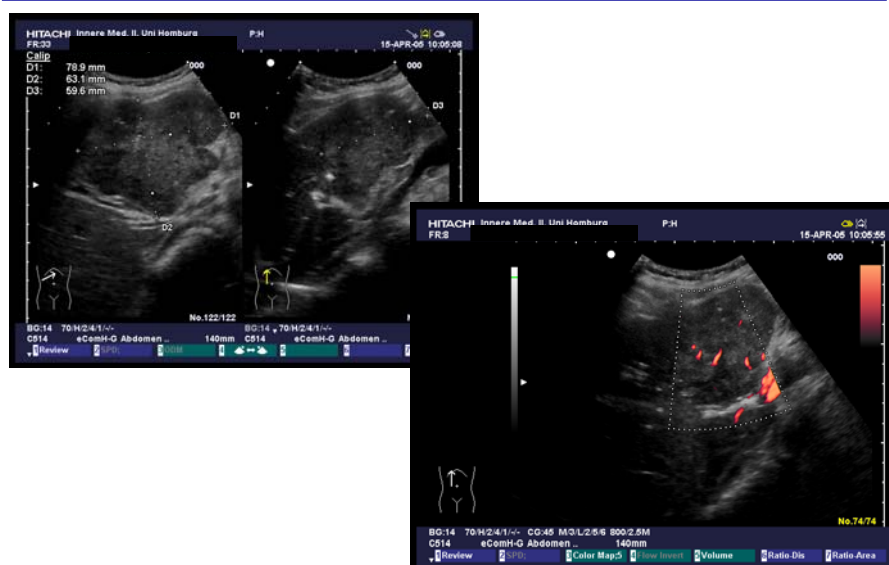


- 47-jähriger Patient,
- abnehmende Leistungsfähigkeit, Gewichtsverlust
- Chronische Hepatitis B





- 43jährige Patientin
- Schmerzloser Ikterus





Weitere Anwendungen in der Leber



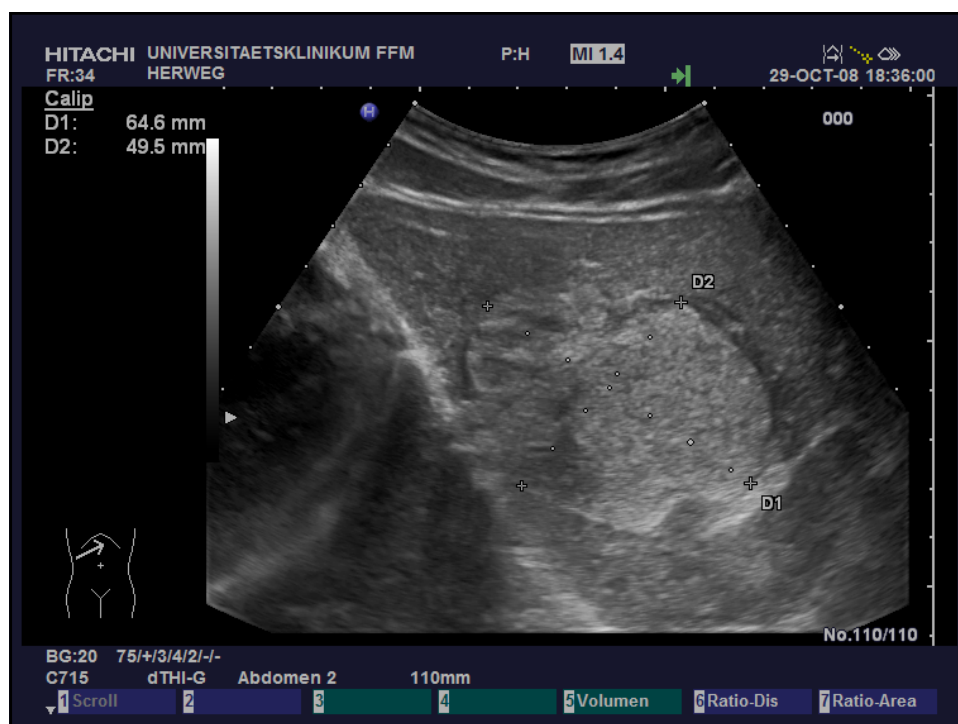
- Kontrastmittel-gestützte Punktion¹⁻²
- Intraoperative KM-Sonographie^{3,4}
- Beurteilung nach Radiofrequenzablation⁵⁻⁸
- Zur Detektion einer aktiven Blutung⁹
- Zur Beurteilung der Ausdehnung von Ruptur und Demaskierung von Infarktarealen⁹
- Zur Optimierung der Perfusionsdarstellung nach Leber-Transplantation¹⁰
- Lebervenen Transitzeit
 - zur Detektion von okkulten Metastasen¹¹
 - zur Beurteilung der Leberfibrose^{12,13}

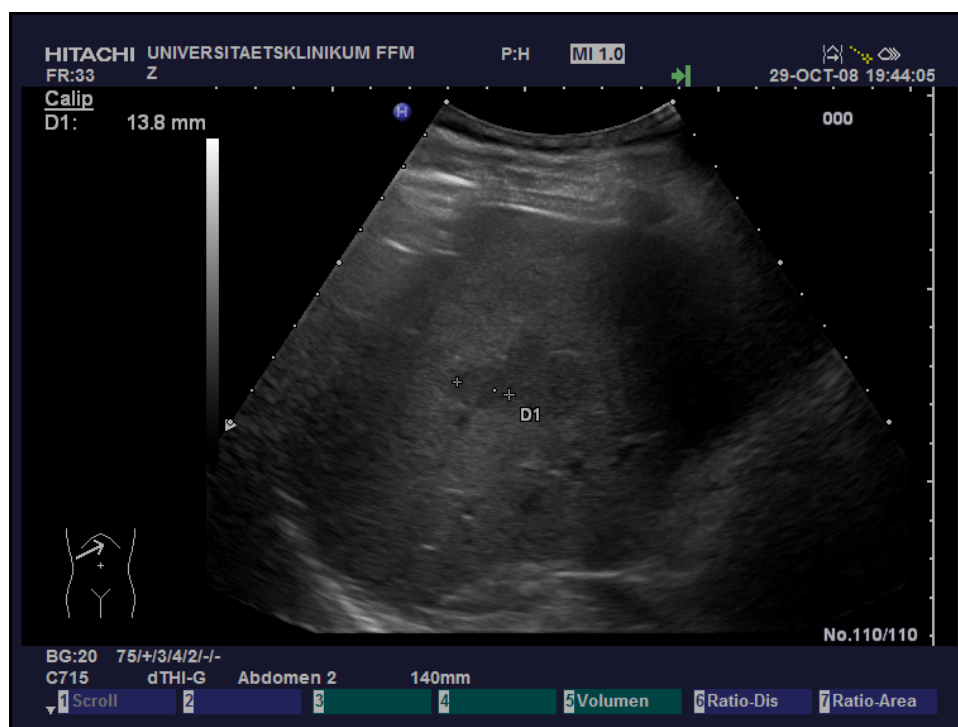
1. Wu et al. AJR 2006; 2. Schlottmann et al. Z Gastroenterol 2004; 3. Torzilli et al Ann Surg Oncol 2006; 4. Torzilli et al. Br J Surgery 2004; 5. Solnati et al. Eur J Radiol 2004; 6. Vilana et al. Eur Radiol 2006; 7. Meloni et al. Ultrasound Quarterly 2006; 8. Kim et al. RadioGraphics 2003; 9. Catalano et al. J Trauma 2005, 10. Hom BK Radiology 2006, 11. Bernatik Ultraschall Med 2003; 12. Lim AKP Radiology 2006; 13. Lim AKP Gut 2005

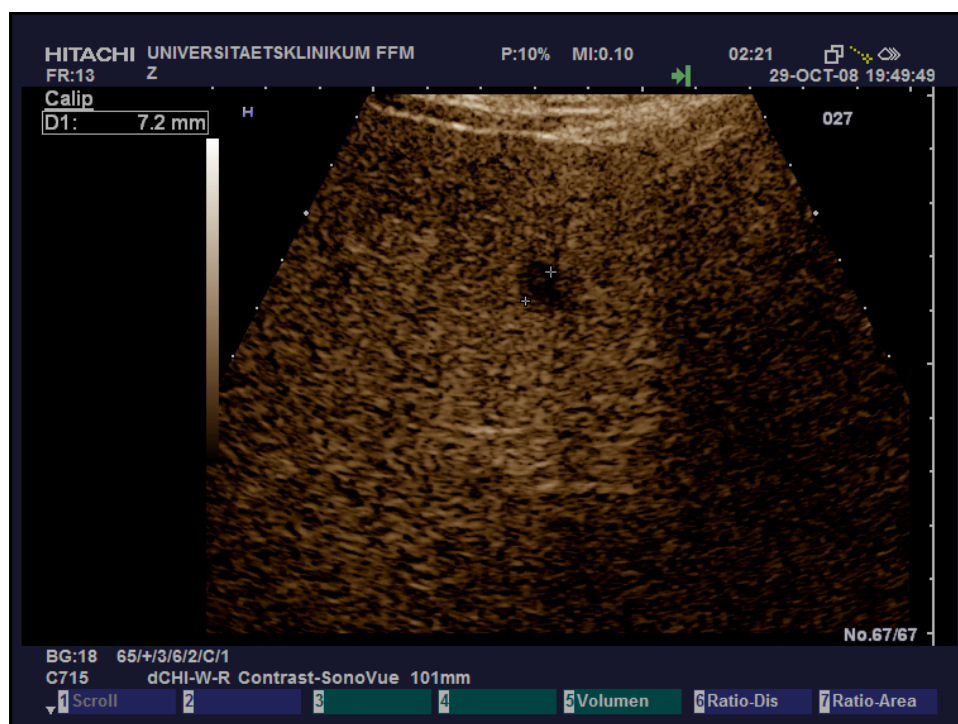
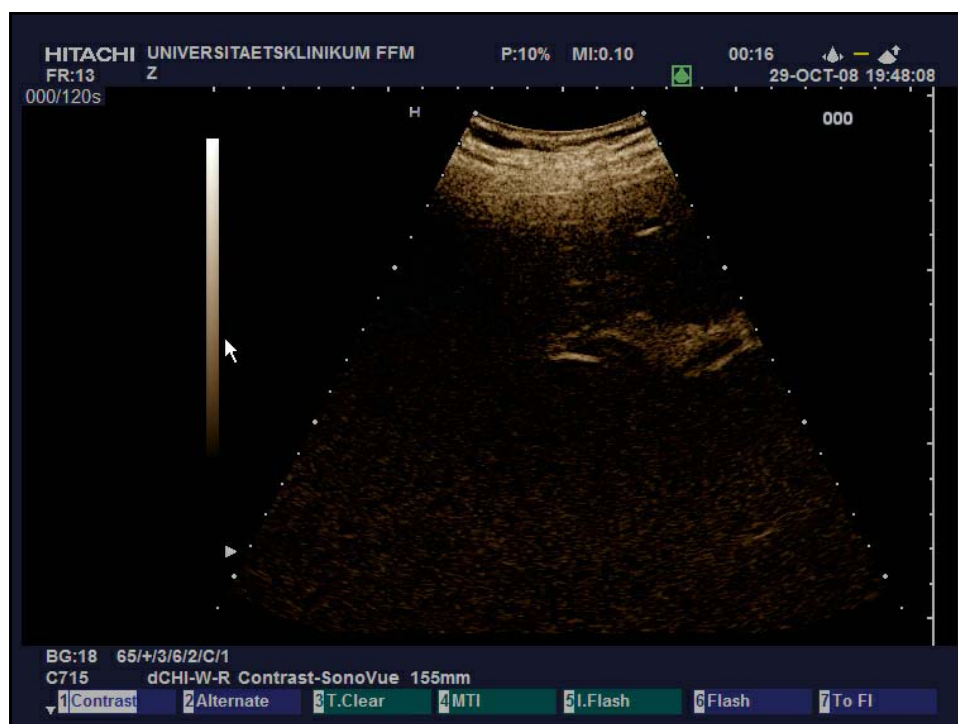


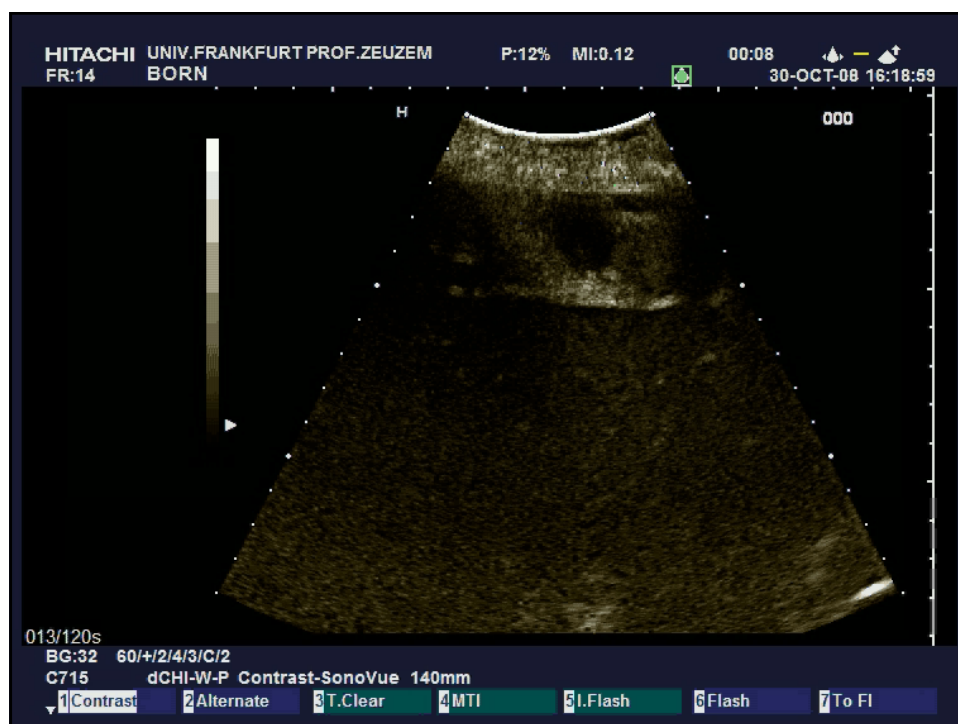
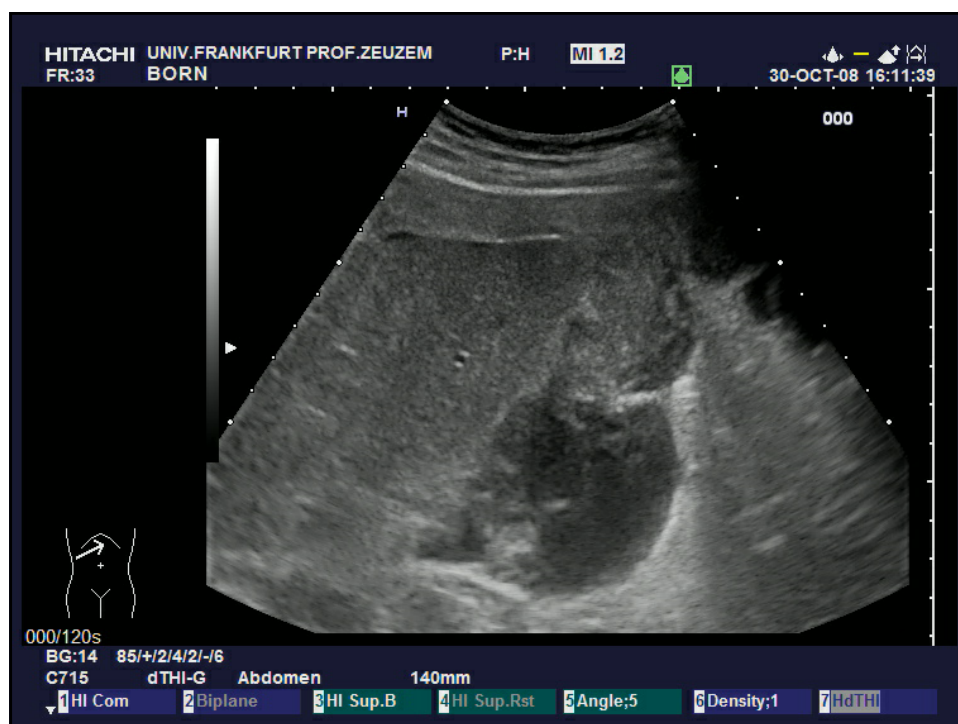
Befundbeispiele















Zusammenfassung

- Die KM-Sonographie erlaubt eine sichere Aussage über die Dignität einer Leber Raumforderung und sollte Methode der ersten Wahl sein
- Bei klassischen Kriterien einer benignen Rf (Hämangiom, FNH) kann eine weitere KM-gestützte Bildgebung (CT oder MRT) eingespart werden
- In unklaren Fällen sollte eine MRT oder FNP erfolgen
- KM-US ist fester Bestandteil der diagnostischen Leitlinien bei V.a. HCC
- Zum kompletten Tumorstaging sind CT/MRT unverzichtbar



Kontrastmittel-Sonographie der Leber: Literatur up-date und systematische Befundung

Mireen Friedrich-Rust
Jörg Bojunga
Medizinische Klinik 1
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main



Kontrastmittelsonographie-Präparate



Name	Hersteller	Zulassung	Gas	Hülle	Indikation
Echovist®	Schering	1991	Luft	Galaktose	Herz
Albunex®	Molecular Biosystems	1993	Luft	Albumin	Nur in den USA zugelassen
Levovist®	Schering	1995	Luft	Galaktose	Herz, Abdomen
Optison®	Mallinckrodt	1998	Perfluoropropan	Albumin	Herz
Sonovue® (BR1)	Bracco	2001	Schwefelhexafluorid	Phospholipide	Herz, Abdomen
Luminity® (Definity-USA)	Bristol-Myers Squibb Medical Imaging	2007	Perflutren	Phospholipide	Herz, ggf. Abdomen



KM-US nach Radiofrequenzablation (RFA)



- Fehlende Vaskularisation einer Nekrose nach RFA¹⁻⁴
- Verlaufskontrolle nach RFA- Vergleichsstudie mit CT²
 - 24h und 1 Monat nach RFA erhielten 41 Patienten ein Spiral-CT und KM-US
 - 24h: Niedrige Sensitivität von KM-US und CT (27% vs. 20%) bei 96,6 % Spezifität
 - 1 Monat: KM-US mit 91% Sensitivität und 97% Spezifität gleich gut wie CT
- Zur Detektion von Metastasen, die sich im konventionelle Sono nicht darstellen lassen:
Lokale Rezidive seit Kontrolle von Metastasen mit CEUS während einer RFA von 16,1% auf 5,1% zurückgegangen¹
- Zur Beurteilung der vollständigen Ablation von HCC > 5 cm

1. Solnati et al. Eur J Radiol 2004; 2. Vilana et al. Eur Radiol 2006; 3. Meloni et al. Ultrasound Quarterly 2006;
4. Kim et al. RadioGraphics 2003



HCC



- 89 Patienten mit bekannter Leberzirrhose und neu detektiertem einzelnen Leberrundherd $\leq 20\text{mm}$.
- Alle Patienten erhielten MRT, CEUS und eine FNB (bis zu 3-mal)
- 60 HCC Herde, davon 42 bei der ersten FNB diagnostiziert

		Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Likelihood Ratio
CEUS	Suspicious (n = 51)	78.3%	86.2%	92.2%	71.4%	5.682
	Conclusive (n = 33)	51.7%	93.1%	93.9%	50.9%	7.519
MRI	Suspicious (n = 54)	85%	89.7%	94.4%	74.3%	8.264
	Conclusive (n = 38)	61.7%	96.6%	97.4%	54.9%	18.182

	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
CE-US suspicious MRI suspicious (n = 40)*	66.7%	100%	100%	59.2%
CE-US suspicious MRI conclusive (n = 29)†	48.3%	100%	100%	48.3%
CE-US conclusive MRI suspicious (n = 28)‡	46.7%	100%	100%	47.5%
CE-US conclusive MRI conclusive (n = 20)				
AASLD criteria positive	33.3%	100%	100%	42%

Fornier et al. Hepatology 2008



Diskordanz CT/MRT und CEUS



Explanation for Discordance	Manifestation of Discordance	Pathologic Finding
Diffusion of contrast agent CT and MRI agents are diffusible; sonographic agents are intravascular	Portal venous washout on contrast-enhanced sonography; no washout on contrast-enhanced CT or MRI	Cholangiocarcinoma (n = 4), metastasis (n = 2)
Timing of images Sonography is real time; CT and MR images are static, generally acquired at a single point in the arterial phase	Transient hypervascularity on contrast-enhanced sonography with arterial phase hypovascularity on contrast-enhanced CT and MRI Peripheral nodular enhancement and rapid centripetal progression on contrast-enhanced sonography; arterial phase hypervascularity on contrast-enhanced CT and MRI	Metastasis (n = 10) Rapidly enhancing hemangioma (n = 7)
Diskordanz due to fat Fat causes incomplete suppression of mass by contrast-specific imaging on contrast-enhanced sonography	Fatty lesion: highly echogenic mass in all phases on contrast-enhanced sonography; low-attenuation and low-signal-intensity mass on all phases of contrast-enhanced CT and MRI Fatty liver: highly echogenic liver in all phases on contrast-enhanced sonography; low-attenuation and low-signal-intensity on all phases of contrast-enhanced CT and MRI	Lipoma (n = 1), angiomyolipoma (n = 1), adenoma (n = 2) Steatosis (n = 10)
Unexplained	Portal venous phase washout on one technique without corresponding washout on the other	Focal nodular hyperplasia (n = 2), adenoma (n = 2), hepatoma (n = 3)

Wilson et al. AJR 2007



KM-US vs CT/MRT zur Charakterisierung von Leber-Raumforderungen

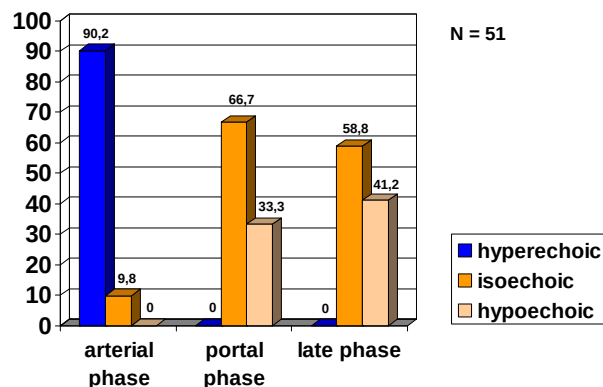


- 138 Patienten (381) Leberherden erhielten KM-US (Sonovue) und MRT/CT, bei Uneinigkeit zweier Methoden erfolgte eine 3. Bildgebung oder Histologie
- **Zahl der festgestellten Läsionen:**
 - konnte im Vergleich zur konventionellen Sonographie signifikant gesteigert werden 351 vs. 280 Herde ($p < 0,01$)
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen KM-US und Referenzmethoden MRT/CT 351 vs. 377 Herde
- **Charakterisierung:**
 - 96% vollständige Diagnose der Läsionen möglich vs. 52% mit konv. US ($p < 0,001$)
 - Kein signifikanter Unterschied in der Charakterisierung der Herde zw. KM-US und MRT/CT
 - HCC 6/43 Läsionen wurden mit KM-US nicht detektiert ($< 1\text{cm}$)
- **Fazit:**
 - Bei klassischen KM-US Kriterien keine weitere Diagnostik nötig
 - Bei HCC nach KM-US Kriterien: MRT empfohlen, da kleine Läsionen übersehen werden können

Bleuzen et al. Ultraschall in Med 2006



Echomuster des KM-US von HCCs



Strobel et al. Ultraschall in Med 2005

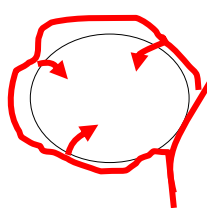


Charakterisierung von Leber-Raumforderungen

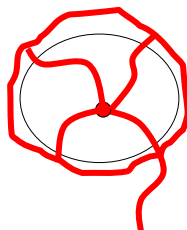


	Tumor>Leber (stärker echogene Läsion)	Tumor=Leber (isoechogene Läsion)	Tumor<Leber (schwächer echogene Läsion)
Arterielle Phase (0-25 s)	FNH, Adenom, HCC, hypervask. Filia, z.B. NET	Fokale Mehr- / Minderverfettung, Regeneratknoten	Häm (nur Peripherie nimmt KM auf)
Portalvenöse Phase (25-60 s)	FNH	Fokale Mehr- / Minderverfettung, HCC, Reg., Adenom, Häm, FNH	Filia, HCC, Lymphom, teilhomb. Häm, Abszess
Spätphase (>120 s)	? (Benigne)	Fokale Mehr- / Minderverfettung, Regenerat, HCC, FNH, Adenom, Häm	Filia, HCC, Lymphom, teilhomb. Häm, Abszess

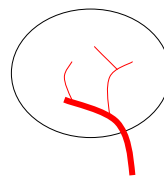
KM-Muster



Hämangiom



FNH



Metastase / HCC

