



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jus](http://www.elsevier.com/locate/jus)



## **Detection ecografica dell'HCC durante il follow-up in 72 pazienti: studio di confronto tra ecografia convenzionale (US), ecografia con SonoVue con ricostruzione tridimensionale con “navigator” (3DNAV CEUS) e TC Spirale con mdc (TC)**

### **Imaging detection of new HCCs in cirrhotic patients treated with different techniques: Comparison of conventional US, spiral CT, and 3-dimensional contrast-enhanced US with the Navigator technique (Nav3-D CEUS)**

F. Giangregorio, G. Comparato, M.G. Marinone, M. Di Stasi, G. Sbolli, G. Aragona, P. Tansini, F. Fornari

*U.O. di Gastroenterologia e Epatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, ITALY*

**SIUMB 2007 – Premio SIUMB per le migliori comunicazioni orali presentate al XIX Congresso Nazionale SIUMB**

Indirizzo per corrispondenza. Francesco Giangregorio, U.O. di Gastroenterologia e Epatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Via Taverna 49, 29100 Piacenza, Italia

E-mail: [fam.giangregorio@alice.it](mailto:fam.giangregorio@alice.it)

## **Sommario**

**Introduzione:** Il sistema “NAVIGATOR” di Esaote consente di ottenere ricostruzioni 3-D di tutto il fegato (corrette volumetricamente da un sistema di guida) mediante singola acquisizione con CEUS (mediante scansione perpendicolare all'asse lungo del fegato, per una completa acquisizione 2-D del suo asse corto) e sovrappone tali ricostruzioni 3-D con quelle ottenute con la TC.

**Scopo del lavoro:** Valutare la capacità di tale sistema di diagnosticare nuovi HCC rispetto all'US ed alla TC in una popolazione di HCC su cirrosi precedentemente trattati con varie metodiche.

**Materiali e metodi:** 72 cirrotici con pregressi HCC (M/F: 38/34); tutti HCV +vi, Child A/B: 58/14, con detection di 49 nuovi noduli (N) in 34 pts; 10 nuovi HCC multinodulari (NMulti); 6 riprese locali di malattia (Ri) in 4 pts (3 riprese singole, in un paziente tre noduli con ripresa di malattia); 47 HCC trattati efficacemente (neg) in 22 pts + 2 pts con HCC multinodulare senza segni di ripresa (neg-Multi) sono stati sottoposti a 100 esami (1 esame: 48 pts; 2 esami: 20 pts; 3 esami: 4 pts) dal 1 novembre 2006 al novembre 2007. La 3DNav CEUS è stata eseguita con SonoVue (BR1; Bracco) e con l'ecografo Esaote MPX collegato ad un sistema NAVIGATOR con software di ricostruzione 3-D dedicato.

La TC spirale di controllo è stata eseguita entro 30 giorni dall'esecuzione di 3DNav CEUS.

Sono stati valutati sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica (ODA), valore predittivo positivo (PPV) e negativo (NPV).

**Risultati:** La diagnosi finale fu: 34 pts con 49 nuove lesioni (N), 10 con HCC multiN e 6 recidive loco-regionali in 4 pts; 47 noduli in 24 pts senza nuove lesioni durante il follow-up. Gli US hanno ottenuto: 29 N (+5 multinodularN e 3 LR), 20 falsi negativi (+ 5 Nmulti e 3 LR) (Sensibilità: 59.2, Specificità: 100%, Accuratezza Diagnostica: 73.6, VPP: 100; VPN: 70.1); la TC spirale ha ottenuto: 42 N (+9 multinodularN e 7 LR), 7 falsi negativi (+ 1 Nmulti), 1 falso positivo (Sensibilità: 85.7, Specificità: 97.9%, ODA: 90.9, PPV: 97.7; NPV: 86.8); 3DNAV ha ottenuto: 46 N (+9 multinodularN e 7 LR), 3 falsi negativi, 1 falso positivo (Sensibilità: 93.9, Specificità: 97.9%, Accuratezza Diagnostica: 95.6, PPV:97.9; NPV:93.9)

**Conclusioni:** La Nav3-D CEUS è significativamente migliore dell'ecografia convenzionale ed è simile alla TC spirale nella ricerca di nuovi HCC. Questa tecnica, in particolare, è stata capace di evidenziare lesioni non viste neanche dalla TC.

**Parole Chiave:** Epatocarcinoma; Fegato; SonoVue; Ecografia Trimimensionale; Mezzo di contrasto ecografico; TC Spirale

## Abstract

**Introduction:** The commercially available Navigator system (Esaote, Italy) allows easy 3-D reconstruction of a single 2-D acquisition of contrast-enhanced US (CEUS) imaging of the whole liver (with volumetric correction provided by the electromagnetic device of the Navigator). The aim of our study was to compare the efficacy of this panoramic technique (Nav3-D CEUS) with that of conventional US and spiral CT in the detection of new hepatic lesions in patients treated for hepatocellular carcinoma (HCC).

**Materials and methods:** From November 2006 to May 2007, we performed conventional US, Nav3-D CEUS, and spiral CT on 72 cirrhotic patients previously treated for 1 or more HCCs (M/F: 38/34; all HCV-positive; Child: A/B 58/14) (1 examination: 48 pts; 2 examinations: 20 pts; 3 examinations: 4 pts.) 3DNavCEUS was performed with SonoVue (Bracco, Milan, Italy) as a contrast agent and Technos MPX scanner (Esaote, Genoa, Italy). Sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, and positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively) were evaluated. Differences between the techniques were assessed with the chi-square test (SPSS release-15).

**Results:** Definitive diagnoses (based on spiral CT and additional follow-up) were: 6 cases of local recurrence (LocRecs) in 4 patients, 49 new nodules > 2 cm from a treated nodule (NewNods) in 34 patients, and 10 cases of multinodular recurrence consisting of 4 or more nodules (NewMulti). The remaining 24 patients (22 treated for 1-3 nodules, 2 treated for >3 nodules) remained recurrence-free. Conventional US correctly detected 29/49 NewNods, 9/10 NewMultis, and 3/6 LocRecs (sensitivity: 59.2%, specificity: 100%, diagnostic accuracy: 73.6%, PPV: 100%; NPV: 70.1%). Spiral CT detected 42/49 NewNods plus 1 that was a false positive, 9/10 NewMultis, and all 6 LocRecs (sensitivity: 85.7%, specificity: 97.9%, diagnostic accuracy: 90.9%, PPV: 97.7%; NPV: 86.8%). 3DNAV results were: 46N (+9 multinodularN and 6 LR), 3 false-negatives, and one false-positive (sensitivity: 93.9, specificity: 97.9%, diagnostic accuracy: 95.6, PPV: 97.9; NPV: 93.9).

**Conclusions:** 3-DNav CEUS is significantly better than US and very similar to spiral CT for detection of new HCCs. This technique revealed the presence of lesions that could not be visualized with spiral CT.

**Key Words:** Hepatocellular Carcinoma; Liver; Detection; SonoVue; Three Dimensional Ultrasound; Contrast Enhanced Ultrasound; Spiral CT

## Introduzione

La sensibilità, l'affidabilità nell'individuazione, la precisione nella localizzazione e la caratterizzazione di piccole lesioni epatiche sono i goals del moderno imaging radiologico [1] in pazienti con cirrosi [2] o con cancro [3,4]. I recenti sviluppi tecnologici, particolarmente nel campo della risonanza magnetica (RM), hanno permesso ricostruzioni spaziali del fegato [2-4].

Le immagini tridimensionali (3D) offrono diversi vantaggi riconosciuti, inclusa la capacità di determinare l'esatta localizzazione della lesione e i rapporti di questa con le strutture e gli organi vicini. (La dimostrazione della continuità della lesione con queste strutture è importante particolarmente per lo studio di lesioni infiltranti neoplastiche). L'approccio 3D permette inoltre misure più accurate del volume della lesione, utile per valutare l'estensione di tumori epatici prima e dopo il trattamento (iniezione percutanea di etanolo, iniezione di agenti antitumorali, ablazione con radiofrequenza o shock-wave therapy, etc.) [5]. La tomografia computerizzata spirale (TC) [6] e la RM [2-4] sono usate per questo scopo. Queste tecniche consentono il contrast-enhancement (la capacità di mostrare le fasi arteriosa, portale e tardiva); un'alta risoluzione temporale (associata a brevi tempi di acquisizione); un'alta risoluzione spaziale (utilizzo di strati sottili tra sezioni 2D, che aiuta a ridurre artefatti di volume) e una visione panoramica (ricostruzione dell'intero fegato in un tempo pari ad un'unica inspirazione) [2,3].

L'ecografia 3D (3D US) è una tecnica basata sulla ricostruzione di scansioni ecografiche consecutive bidimensionali in uno spazio tridimensionale. È necessaria una serie di acquisizioni in 2D e la creazione di un data set volumetrico, che può essere manipolato in maniera interattiva per visualizzare la regione di interesse da punti di vista specificati dall'operatore, dando così immagini 3D [7-10].

La nostra esperienza passata [11] ha mostrato che l'ecografia 3D è utile nell'individuazione dell'epatocarcinoma (HCC). Abbiamo dimostrato la possibilità di individuare l'HCC usando uno scanner ecografico (TECHNOS MPX, Esaote, Italia) provvisto di un software 3D e di una tecnica free-hand. Il limite era che la ricostruzione 3D del fegato dipendeva dal tipo di scansione; in altre parole, il volume acquisito non era corretto nello spazio tridimensionale. Per eliminare questo problema abbiamo utilizzato una forma adattata del Navigator system (Esaote, Italia) per ottenere una scansione continua di tutto il fegato.

Questo sistema di fusione dell'immagine era stato originariamente creato per dare una guida real-time per l'inserzione degli elettrodi durante l'ablazione termica con radiofrequenza (RFTA) di lesioni epatiche basato sulla combinazione di informazioni TC ed ecografiche [12]. Questa tecnica di scansione può essere usata con ecografia convenzionale e con ecografia con mdc (CEUS) (Navigator 3-D CEUS). La tecnica di fusione post-processing ha dimostrato il preciso overlap tra le ricostruzioni TC e US 3-D del fegato.

Lo scopo del nostro studio è valutare la performance del Navigator 3-D CEUS nel follow-up di pazienti cirrotici sottoposti a trattamenti non chirurgici per epatocarcinoma e comparare i risultati con quelli ottenuti con la TC spirale (con multiple tecniche).

## Materiali e metodi

### Pazienti

Dal 1 novembre 2006 al 30 aprile 2007 abbiamo seguito 72 pazienti con cirrosi epatica HCV-relata (38 uomini [età media $\pm$ SD: 70.7 $\pm$ 10 anni] e 34 donne [74 $\pm$ 10 anni]) trattati per HCC (1 nodulo in 43 casi, 2 noduli in 6 casi, 3 noduli in 11 casi, e 4 o più noduli nei restanti 12 casi). Secondo la classificazione BCLC [13], 35 pazienti avevano una malattia "precoca" e 37 erano classificati come "intermedi". 68 (94.4%) pazienti erano stati trattati nei 6 mesi precedenti l'arruolamento (27 con RFTA, inclusi 17 con tumori allo stadio precoce e 10 intermedio; 16 con iniezione percutanea di etanolo [PEI] [10 precoci e 14 intermedi]; e 16 con chemioembolizzazione arteriosa [TACE] [6 precoci, 10 intermedi]).

Gli altri 5 (6.9%) erano stati trattati  $\leq 12$  mesi prima dell'inclusione nello studio (tutti con RFTA). Nell'intervallo tra il trattamento e l'arruolamento nel nostro studio tutti i pazienti sono stati seguiti da nostro staff e nessuno ha mostrato segni di recidiva locale, HCC di nuova insorgenza o metastasi a distanza. Al momento del trattamento 64 pazienti erano nella classe A di Child (A5 in 48 cases, A6 in 8), e 8 nella Child B (B7 in 6 cases, B8 in 2). Durante un follow-up di 6 mesi 58 pazienti erano in class A (class A-5 in 32, class A-6 in 18), e 14 in Child class B (B-7 in 8 cases, B-8 in 4, B-9 in 2).

## Metodi

La navigazione tridimensionale CEUS (Nav 3D-CEUS) è stata effettuata usando una sospensione di microbolle di esafluoruro di zolfo in soluzione salina sterile (SonoVue, Bracco, Italy) come mezzo di contrasto. SonoVue racchiude in sé sia la migliore stabilità che la miglior risonanza a basse pressioni acustiche. Permette un imaging contrastografico minimamente distruttivo a bassi indici meccanici (MI) e scansioni effettive di diversi minuti con visualizzazione in real-time del pattern dinamico di enhancement [14].

È stato usato un software adattato sul Navigator system (Esaote, Genoa, Italy) per esplorare tutto il fegato di continuo.

Il Navigator system (

) include un computer con un monitor touch-screen ed un PCI Bird-type tracking system (Ascension technology – gradi di libertà: sei [posizione ed orientamento]; Range di traslazione, tutte le direzioni: Standard transmitter 0-30 (76.2 cm); Range di angolazione: tutte; Accuratezza statica del sensore standard: 0.040 (1.0 mm) posizione RMS 0.15 gradi RMS orientamento). Il sistema è stato accoppiato ad un ecografo (Technos MPX; Esaote, Genoa, Italy).

Il PCI bird consta di un sensore attivo attaccato alla sonda e di un sensore passivo posizionato vicino al paziente. Il sensore attivo segnala la sua posizione spaziale ed i movimenti in riferimento al sensore al passivo. I movimenti della sonda sono registrati ed il software 3D nel Navigator system corregge le ricostruzioni statiche 3D ottenute dalla scansione ecografica in riferimento ai movimenti della sonda (Fig. 2). Il risultato finale è un'accurata ricostruzione spaziale del volume indipendentemente dal tipo di acquisizione 2D (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**). Il tipo di scansione può essere usato sia con ecografia convenzionale che con ecocontrastografia. Il Navigator system può anche fornire una ricostruzione volumetrica del fegato con scansioni TC e comparare i volumi ricostruiti mediante TC e US usando tecniche di fusione (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**). Questa tecnica consente di sovrapporre ogni strato sezionato dei volumi US e TC e di visualizzarli entrambi sul monitor. Le tecniche di fusione post-processing ha sempre dimostrato un preciso overlap tra le ricostruzioni epatiche TC ed US 3D (Fig. 4).

Per facilitare la ricostruzione 3D delle immagini CEUS 2D del fegato, l'acquisizione 2D viene effettuata in real time perpendicolarmente all'asse longitudinale del fegato, per ottenere immagini 2D complete del suo asse corto (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**). Le ricostruzioni successive di questi piani mostrano un volume rendered con aspetto "parenchimale" (Fig. 5) o con una mappa vascolare (Fig. 6) di tutti i segmenti epatici con una acquisizione nelle fasi arteriosa precoce e portale.

La 3-D NAV CEUS è stata effettuata lo stesso giorno della TC spirale/RM. Il follow-up si è basato sulla valutazione dei livelli di AFP, sull'effettuazione di una ecografia ogni tre mesi e di una TC spirale e 3-D NAV CEUS ogni sei mesi. Se i livelli di AFP aumentavano e/o l'ecografia mostrava una recidiva locale o un nuovo HCC, la 3-D NAV CEUS veniva ripetuta dopo l'ecografia convenzionale. Durante i sei mesi di follow-up il numero di 3D NAV CEUS effettuate per paziente è stato 3 (in 4 pazienti), 2 (in 20 pazienti) ed 1 (in 48 pazienti). Un totale di 100 esami con questa nuova metodica sono stati effettuati da novembre 2006 a maggio 2007.

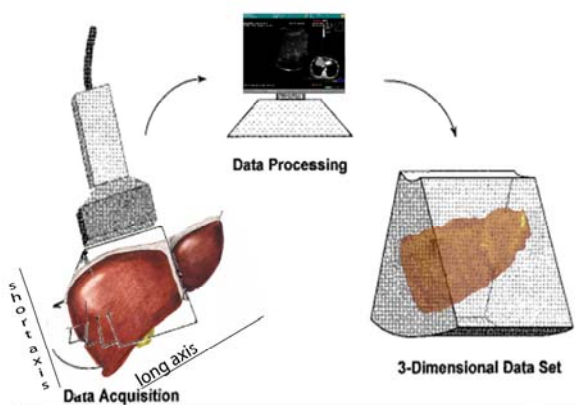
La TC spirale è stata considerata la tecnica di imaging gold-standard; la RM è stata fatta in 11 casi in cui i risultati della TC spirale e della 3-D NAV CEUS erano discordanti. Le diagnosi definitive erano basate sui riscontri TC/RM insieme ai riscontri di follow-up registrati durante i sei mesi successivi allo studio.

Sono state calcolate la sensibilità, la specificità, l'accuratezza diagnostica, i valori predittivi positivi e negativi (PPV e NPV, rispettivamente). Le differenze tra le metodiche sono state valutate con il chi-square (software SPSS, versione 15).

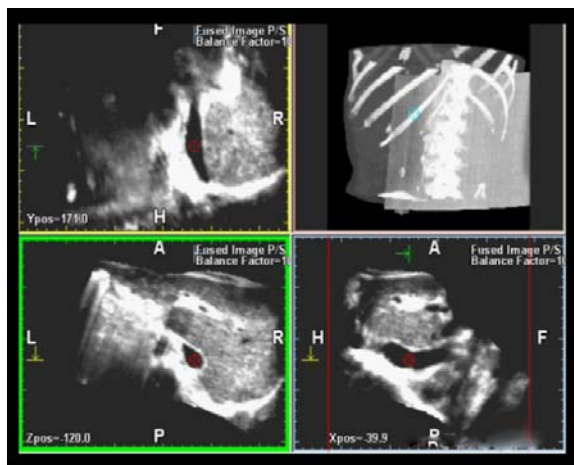
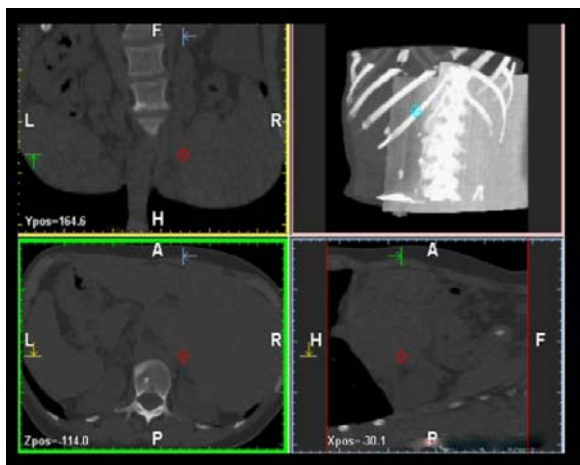
Il protocollo per questo studio è stato approvato del comitato etico per la ricerca in medicina del nostro ospedale e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato.

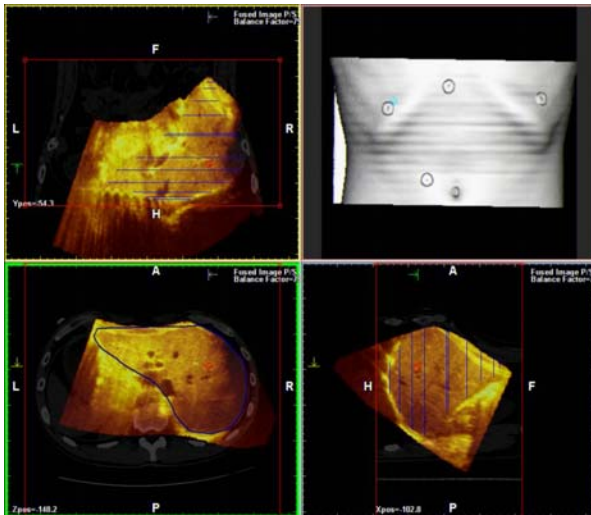


**Fig. 1.** il sistema di navigazione (da sinistra a destra): ecografo, TECHNOS MPX. NAVIGATOR SYSTEM (con monitor touch-screen) connesso al sistema di navigazione, che consiste di un sensore elettromeccanico passivo (vicino al paziente) e di un sensore attivo attaccato al trasduttore.

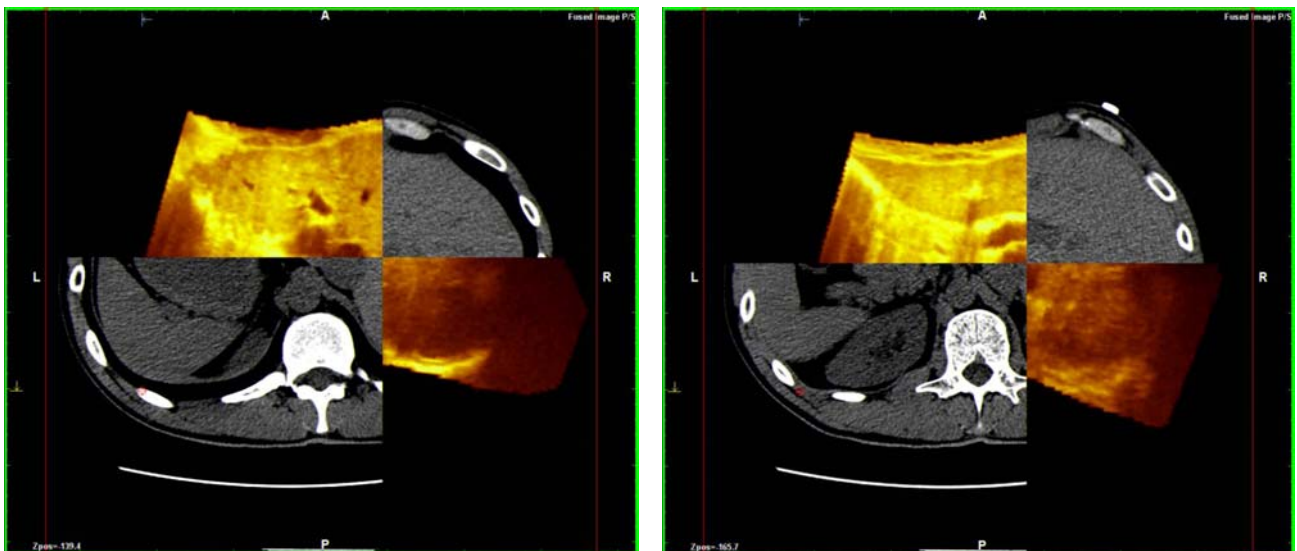


**Fig. 2.** Schema di una ricostruzione 3D. SINISTRA: Scansione 2D continua del fegato valutando il suo asse corto attraverso l'asse lungo. I piani del fegato esplorati sono ricostruiti in uno spazio tridimensionale da un software del NAVIGATOR SYSTEM.



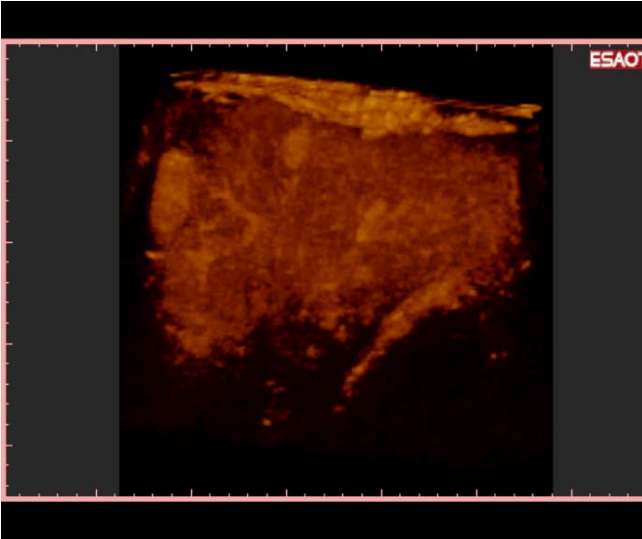


**Fig. 3.** Ricostruzione 3D di sequenze TC spirale bidimensionali (a) e sequenze ecografiche bidimensionali (b); la tecnica di fusione consente di sovrapporre precisamente i due volumi (c).

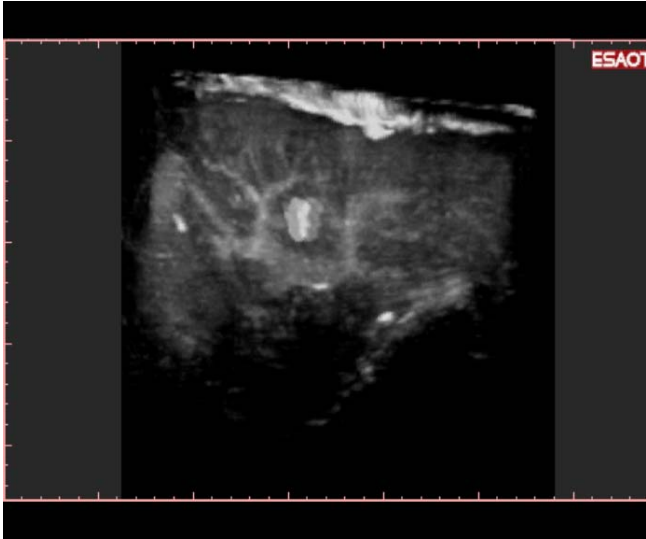


**Fig. 4.** Tecnica di fusione con sistema di navigazione: i due diversi piani di ricostruzione [(a) e (b)] di CT e US mostrano un overlap perfetto. Questo sistema consente di separare i due piani (giallo per l'ecografia e grigio per la TC) mostrando una perfetta corrispondenza tra i margini di ognuna.

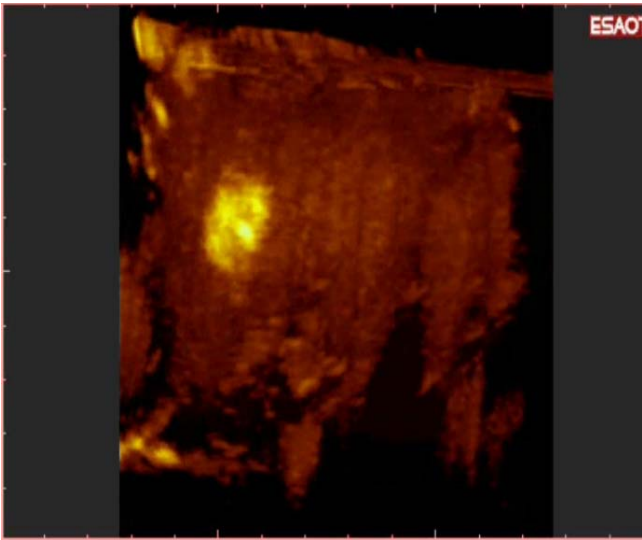




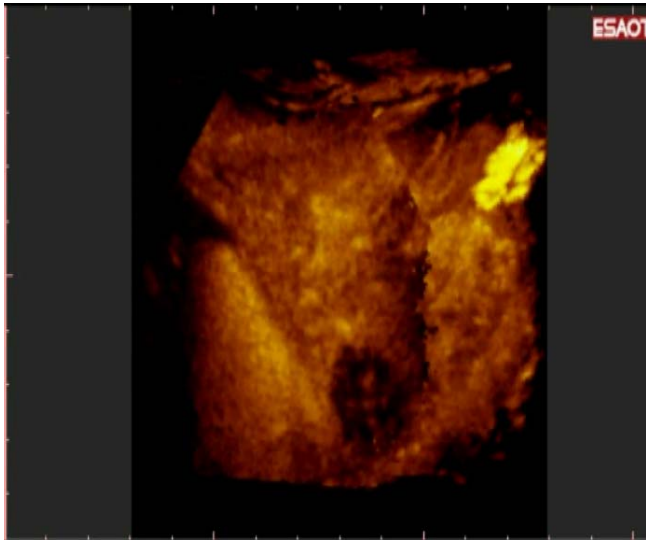
**Fig. 5.** Ricostruzione 3-D NAV CEUS con volume rendered parenchimale. Si evidenziano due HCC di nuova insorgenza in diversi segmenti epatici.



**Fig. 6.** Ricostruzione 3-D NAV CEUS con volume rendered vascolare della stessa acquisizione mostrata nella figura 7. il software può traslare i dati volumetrici in diversi modi di visualizzazione: nella fig 7 i nuovi HCC sono inseriti in un volume parenchimale, mentre in questa ricostruzione si può apprezzare la vascolarizzazione del fegato in una visione “one-shot”.



**Fig. 7.** Individuazione di un nuovo HCC durante il follow-up: la 3-D NAV CEUS è stata in grado di localizzare esattamente il nodulo in uno spazio tridimensionale.



**Fig. 8.** Il volume epatico può essere studiato piano dopo piano con la tecnica del reslicing. Questo approccio mostra (nello stesso paziente) un HCC precedentemente trattato nel VII segmento...

**Tab. 1.** Individuazione di nuovi HCC e di recidive mediante ecografia convenzionale, TC spirale e 3-D NAV CEUS.

	Veri positivi	Veri negativi*	Falsi positivi	Falsi negativi
<b>DIAGNOSI DEFINITIVA <sup>†</sup></b>	49 NewNod 10 New Multi 6 LocRec	47 TrtNod 2 TrtMulti	NA	NA
<b>Ecografia convenzionale</b>	29 NewNod 5 NewMulti	47 TrtNod 2 TrtMulti	-	20 NewNod 5 NewMulti

	3 LocRec			3 LocRec	
Nav3D CEUS <sup>‡</sup>	46 NewNod 9 NewMulti 6 LocRec	47 TrtNod 1 TrtMulti	1 NewNod (si)	3 NewNod 1 NewMulti	
	SENS	SPEC	DIAGN ACCURATEZZA	VALORE PREDITT POS	VALORE PREDITT NEG
ECOGRAFIA CONVENZ	59.2	100	73.6	100	70.1
Nav 3D CEUS	93.9	97.9	95.6	97.9	93.9
TC spirale	85.7	97.9	90.9	97.7	86.8
CT Spirale	42 NewNod 9 NewMulti 6 LocRec	46 TrtNod 2 TrtMulti	1 NewNod (si)	7 NewNod 1 NewMulti	

**Abbreviazioni:** *NewNod*, Numero di nuovi noduli di HCC insorgenti due cm o più dai margini della lesione trattata (calcolato solo per i pazienti che hanno sviluppato  $\leq 3$  nuovi noduli durante il follow-up); *NewMulti*, numero di *pazienti* che hanno sviluppato una nuova malattia multinodulare (4 o più noduli) fuori dai segmenti epatici precedentemente coinvolti (per questa categoria non è stato calcolato il numero totale di uovi noduli); *LocRec*, numero di recidive locali osservate vicino al tumore trattato; *TrtNod*, numero di noduli trattati; *TrtMulti*, numero di *pazienti* trattati per HCC multinodulare (4 o più noduli).

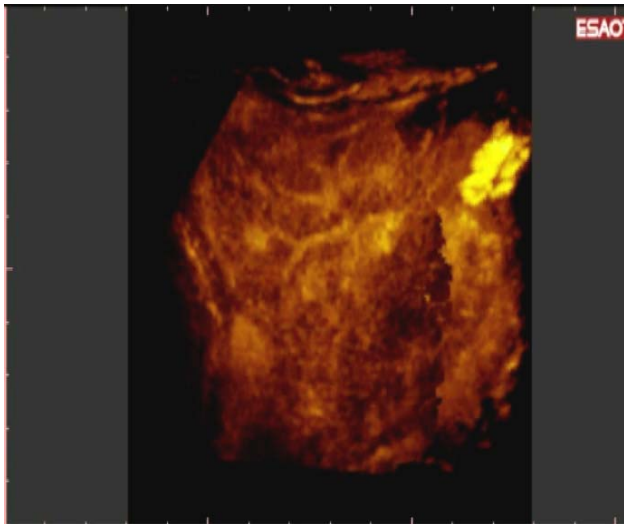
\* *Veri negativi* sono espresso in termini di *numero di noduli trattati* (TrtNod) che rimangono negativi per recidiva locale o HCC di nuova insorgenza durante il follow-up per pazienti trattati per 1-3 HCCs; per I pazienti trattati per 4 o più noduli I risultati sono espressi come *numero di pazienti trattati* rimasti negativi durante il follow-up per recidiva locale o HCC di nuova insorgenza.

<sup>†</sup> Le *Diagnosi definitive* sono basate sulla TC spirale (in qualche caso sulla MRI) e sui risultati dei sei mesi di follow-up basti sull'imaging e sui livelli di AFP.

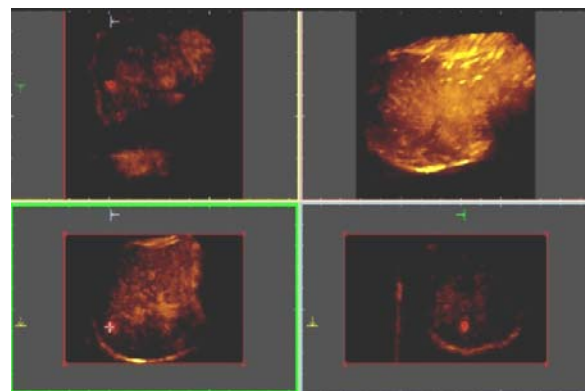
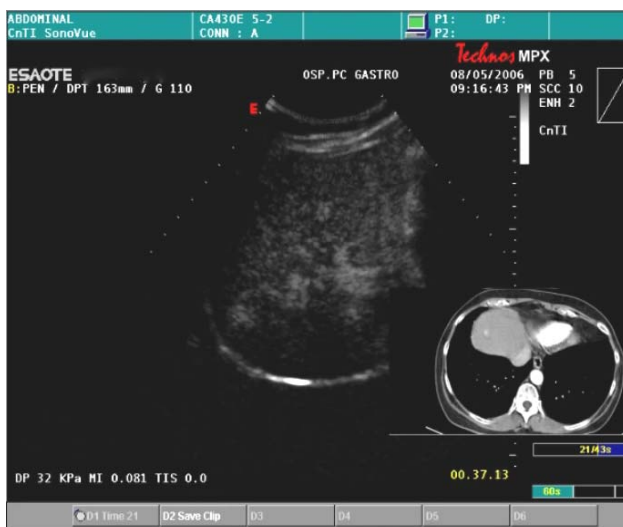
<sup>‡</sup> L'accuratezza diagnostica della Nav3-D CEUS era significativamente migliore di quella dell'ecografia convenzionale ( $p < 0.001$ ) ma non significativamente diversa da quella della TC spirale ( $p = ns$ ).

**Tab. 2.** Attendibilità delle tre indagini diagnostiche





**Fig. 9.** ... ed un nuovo HCC multinodulare nel IV. Questi noduli erano visibili all'ecografia convenzionale. Questo esame è stato effettuato per gli elevate livelli di AFP.



**Fig. 10.** (a) Piano di acquisizione bidimensionale di una paziente con elevati livelli di AFP e nessuna evidenza di noduli all'ecografia convenzionale. La TC spirale ha rivelato la presenza di un piccolo HCC nell'VIII segmento. La 3-D NAV CEUS ha inoltre individuato un' altra lesione. (b) La ricostruzione 3D mostra chiaramente il nodulo in tre piani differenti (riquadri rossi) e nella ricostruzione volumetrica. Dopo la PEI i livelli di AFP si sono normalizzati, e nessun nuovo nodulo è stato individuato nei sei mesi successivi.

## Risultati

La Tab. 2 riassume i risultati ottenuti con le tre tecniche di imaging considerate in questo studio. Durante un follow-up di sei mesi 24 (33.3%) dei 72 pazienti (8 trattati per un nodulo, 3 per due noduli, 11 per 3 e 2 per 4 o più noduli) sono rimasti liberi da malattia. 4 pazienti (5.5%) (3 trattati per 1 nodulo di HCC, 1 trattato per 3 noduli) hanno sviluppato una recidiva locale (LocRec) laddove erano localizzati i tumori trattati (total no. LocRecs=6). 34 pazienti (47.2%) (29 trattati per 1 nodulo di HCC, 5 per 2 noduli di HCC) hanno presentato 1-3 nuovi noduli localizzati a 2 cm o più dalle lesioni trattate (NewNods) (total: 49) durante il follow-up, e 10 (13.9%) (ognuno trattato per > 3 noduli) hanno sviluppato 4 o più nuovi noduli (new multinodular disease, NewMulti). L'ecografia convenzionale ha individuato con successo 3/6 (50%) LocRecs, 29/49 (59.1%) NewNods, e 5/10 (50%) casi di NewMulti. In 4/5 i NewMulti comprendevano noduli < 2 cm di diametro; il quinto paziente aveva multiple lesioni > 2 cm. Le 3 LocRecs mancate erano localizzate nei segmenti II, IV, e VIII, e tutte misuravano meno di 2 cm. I 20 NewNods non individuati includevano 17 < 2 cm e 3 con diametro compreso tra 2 e 2.5 cm. Erano localizzati nell'VIII

segmento (6 casi), nel IV (4 casi), nel V (3 casi), nel II (2 casi), o in multipli segmenti (5 casi). La TC spirale ha correttamente individuato le 6 LocRecs, 42/49 (85.7%) NewNods, e 9/10 (90%) casi di NewMulti (incluso un caso caratterizzato dalla presenza di piccoli noduli attivi sospettati solo sulla base di levati livelli di AFP e diagnosticato soltanto dalla RM). I 7 falsi positivi all'esame TC comprendevano 6 NewNods < 2 cm di diametro ed 1 di 3 cm. Erano localizzati nell'VIII segmento (4 noduli) o nei segmenti IV, VI, e VII (un nodulo rispettivamente). 4 dei NewNods erano localizzati in segmenti diversi da quelli in cui era localizzato il tumore trattato in precedenza; gli altri tre erano localizzati negli stessi segmenti del tumore originario. La TC spirale ha fallito nell'individuazione di un caso di NewMulti caratterizzato da noduli < 2 cm ed ha erroneamente diagnosticato una malformazione artero-venosa come nuovo HCC (questo riscontro è stato confermato come falso positivo dalla RM e successivamente dai dati di follow-up). 3-D NAV CEUS ha correttamente individuato tutte le LocRecs, 46/49 (93.87%) NewNods (Fig. 7), e 9/10 (90%) case di NewMulti (Fig. 8 e 9). (Il 10<sup>th</sup> caso di NewMulti era lo stesso falso negativo riscontrato in TC). I 4 NewNods mancati dalla 3-D NAV CEUS includevano 3 lesioni < 2 cm ed 1 di 3 cm. La distribuzione segmentale era la seguente: 2 noduli nel IV e 2 nel VI. L'unico falso positivo registrato alla 3-D NAV CEUS è stata la malformazione arterovenosa menzionata sopra, che è stata peraltro caratterizzata come nuovo HCC alla TC spirale (come già detto, questo riscontro è stato confermato come falso positivo dalla RM e da dati di follow-up). 20 NewNods erano visibili alla TC spirale ma non all'ecografia convenzionale. 17 di questi (85%) sono stati identificati dalla 3-DNAV CEUS (Fig. 10).

Come mostrato nella Tabella 2, l'ecografia convenzionale è poco sensibile (59.2%), molto specifica (100%) e raggiunge un'accuratezza diagnostica del 73.6%. La TC spirale mostra una migliore sensibilità (85.7%) e accuratezza diagnostica (90.9%), inferiori comunque a quelle della 3-D NAV CEUS (sensibilità 93.9%, accuratezza diagnostica 95.6%). Differenze tra l'ecografia e la 3-D NAV CEUS erano statisticamente significative ( $p < 0.001$ ), ma non le differenze tra la TC spirale e la 3-D NAV CEUS ( $p=ns$ ).

## Discussione

L'individuazione dell'HCC in pazienti con cirrosi è generalmente basata sull'ecografia convenzionale e sulla TC effettuate secondo le linee guida EASL [15] AASLD[16]. La tecnica descritta della 3-D NAV CEUS può essere usata in alternativa all'ecografia convenzionale e questo approccio può ridurre la necessità di TC spirale durante il follow-up post-trattamento dell'HCC in pazienti con cirrosi epatica.

L'ecografia 3D è una metodica relativamente nuova con dimostrata accuratezza nella valutazione volumetrica del fegato [7]. Non fornisce una ricostruzione real-time, ma è in grado di fornire uno spazio tridimensionale simile a quelli forniti dalla TC and RM [7]. Grazie a queste caratteristiche la 3-D US [9,17] e la 4-D US [18,19] (che è la 3D in tempo reale) hanno dimostrato la loro efficacia nella biopsia epatica eco-guidata [9,17,18] di masse superficiali [19]. L'ecografia epatica eco-guidata è anche utile durante l'ablazione percutanea di tumori epatici per la visualizzazione degli elettrodi espandibili a radiofrequenza e per la posizione dell'applicatore nel rispetto di strutture critiche adiacenti [20]. La 3-D US ha tre importanti svantaggi: la perdita dell'immagine ecocontrastografica, l'assenza di una visione panoramica e l'operatore dipendenza. I nuovi sistemi ecografici sono ora in grado di effettuare la ricostruzione 3D usando l'imaging eco-contrastografico. Ciò significa che le ricostruzioni CEUS 3D sono basate sulla macro e microcircolazione. In questo modo è possibile individuare l'aumentata vascolarizzazione di un HCC durante la fase arteriosa ed il tipico wash-out tardivo, visti in TC o RM. Comunque la ricostruzione 3D di immagini ecografiche è in qualche modo più difficile se le varie fette 2D sono ottenute manualmente (e non in modo automatizzato) con l'ecografia convenzionale. L'acquisizione dell'immagine dipende così dalle capacità dell'operatore. Inoltre il numero di scansioni che si

possono ottenere è infinito – un'ulteriore fetta è sempre possibile. Infine il volume acquisito deve essere corretto in relazione al tipo di scanning.

Per rendere l'ecografia più panoramica (era impossibile effettuare una scansione ecografica di tutto il fegato in pochi secondi durante la fase arteriosa), abbiamo deciso di effettuare singole acquisizioni del parenchima epatico visualizzando il suo asse corto. La sovrapposizione di immagini acquisite dallo scanning del fegato lungo il suo asse lungo ci consente di immaginare l'intero parenchima epatico durante la fase arteriosa, in modo simile alla TC spirale.

La nuova fusione (US e TC o RM) ed il sistema di navigazione ecografico sono stati sviluppati per correggere la ricostruzione ecografica del fegato nello spazio tridimensionale. Esse offrono una guida in tempo reale durante la RFTA di lesioni epatiche che non possono essere visualizzate agli ultrasuoni. Ohto et al [21] hanno dimostrato che l'ecocontrastografia 3D di fusione rende possibile visualizzare le immagini modificando il piano di scansione e l'opacità, e ciò permette di individuare anche minimi livelli di flusso ematico in tumori epatici in una prospettiva 3D e può essere utile per individuare pattern vascolari tumore-specifici.

L'ecografia virtuale (VUS) è un sistema che genera immagini 3D usando sezioni sottili TC multidetettore e software, che simulano immagini ottenute con l'ecografia convenzionale.

Hirooka [22] per primo ha dimostrato che questo approccio è utile per la visualizzazione di noduli di HCC che non possono essere individuati con l'ecografia convenzionale. L'ecografia virtuale è stata inoltre uno strumento utile per il trattamento ecoguidato dell'HCC. Lo stesso autore ha confermato questa esperienza in vitro ed in vivo [23]. Lo stesso gruppo ha combinato la CEUS con la VUS per valutare la risposta dell'HCC all'RFA e questo approccio ha ridotto la necessità di effettuare esami TC [24].

Chopra e coll hanno sviluppato un sistema di navigazione per la resezione di tumori dei tessuti molli (Optoelectronic navigation con visualizzazione section-mode in due piani ortogonali) basata su imaging 3D US e optical tracking [25]. Questo sistema è stato validato [26] e utilizzato [27] per un'accurata navigazione basata sugli ultrasuoni di resezioni epatiche.

Di recente Crocetti e coll hanno testato il "NAVIGATOR system" per correggere la ricostruzione tridimensionale ed hanno concluso che è realizzabile ed accurata [12].

Con il sistema di navigazione il nostro gruppo è stato in grado di ricostruire l'intero parenchima epatico in fase arteriosa (tipicamente a 10-15 sec) [14] da una singola scansione lungo l'asse lungo (da destra a sinistra). Questo approccio tomografico è simile a quello usato in TC spirale, con la differenza che in TC le scansioni sono ottenute lungo l'asse corto dell'organo (in direzione cefalo-caudale). Abbiamo dimostrato che la 3-D NAV CEUS connessa al sistema di navigazione è in grado di individuare e caratterizzare nuovi HCC in maniera simile alla TC spirale.

Questa è la prima dimostrazione che la CEUS è in grado di individuare HCC durante il follow-up in pazienti con cirrosi, sebbene la detection con CEUS di HCC è ad oggi considerata difficile perché la completa sorveglianza di tutto il fegato è impossibile [14].

## Conclusioni

La 3-D NAV CEUS può essere usata per individuare e caratterizzare le recidive di HCC in pazienti cirrotici similmente alla TC. Questo approccio può ridurre o anche azzerare la necessità di effettuare TC durante il follow-up di questi pazienti.

## Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

## Bibliografia

- [1] Elsayes KM, Narra VR, Yin Y, Mukundan G, Lammle M, Brown JJ. Focal Hepatic Lesions: Diagnostic Value of Enhancement Pattern Approach with Contrast-enhanced 3D Gradient-Echo MR Imaging. *Radiographics* 2005;25:1299-1320.
- [2] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-42.
- [3] Lee VS, Lavelle MT, Rofsky NM, et al. Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality. *Radiology* 2000;215:365-72.
- [4] Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005;237:170-80.
- [5] Munoz Agel F, Varas Lorenzo MJ. Tridimensional (3D) ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:125-34.
- [6] Ueda T, Mori K, Minami M, Motoori K, Ito H. Trends in oncological CT imaging: clinical application of multidetector-row CT and 3D-CT imaging. *Int J Clin Oncol* 2006;11:268-77.
- [7] Wong J, Gerscovich EO, Cronan MS, Seibert JA. Accuracy and precision of in vitro volumetric measurements by three-dimensional sonography. *Invest Radiol* 1996;31:26-9.
- [8] Rose SC, Pretorius DH, Nelson TR, et al. Adjunctive 3D US for achieving portal vein access during transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:611-21.
- [9] Rose SC, Hassanein TI, Easter DW, et al. Value of three-dimensional US for optimizing guidance for ablating focal liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:507-15.
- [10] Rose SC, Behling C, Roberts AC, et al. Main portal vein access in transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures: use of three-dimensional ultrasound to ensure safety. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:267-73.
- [11] Giangregorio F, Marinone MG, Di Stasi M, et al. A new tridimensional (3D) contrast-enhanced US of the whole liver (panoramic 3D CEUS) in monitoring treated HCCs and in the detection of new lesions. A one year experience. *Gut* 2006;55:a27.
- [12] Crocetti L, Lencioni R, Debeni S, See TC, Pina CD, Bartolozzi C. Targeting liver lesions for radiofrequency ablation: an experimental feasibility study using a CT-US fusion imaging system. *Invest Radiol* 2008;43:33-9.
- [13] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
- [14] Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28-44.
- [15] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
- [16] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- [17] Sjolie E, Lango T, Ystgaard B, Tangen GA, Nagelhus Hernes TA, Marvik R. 3D ultrasound-based navigation for radiofrequency thermal ablation in the treatment of liver malignancies. *Surg Endosc* 2003;17:933-8.
- [18] Won HJ, Han JK, Do KH, et al. Value of four-dimensional ultrasonography in ultrasonographically guided biopsy of hepatic masses. *J Ultrasound Med* 2003;22:215-20.
- [19] Chang CY, Wang HK, Chiou HJ, Chou YH, Chen TH, Chiou SY. Interventional procedures in superficial lesions: the value of 2D with additional coronal reformatted 4D ultrasonography guidance. *Korean J Radiol* 2006;7:28-34.
- [20] Xu HX, Yin XY, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Liu GJ. Usefulness of three-dimensional sonography in procedures of ablation for liver cancers: initial experience. *J Ultrasound Med*

2003;22:1239-47.

[21] Ohto M, Kato H, Tsujii H, Maruyama H, Matsutani S, Yamagata H. Vascular flow patterns of hepatic tumors in contrast-enhanced 3-dimensional fusion ultrasonography using plane shift and opacity control modes. *J Ultrasound Med* 2005;24:49-57.

[22] Hirooka M, Iuchi H, Kurose K, Kumagi T, Horiike N, Onji M. Abdominal virtual ultrasonographic images reconstructed by multi-detector row helical computed tomography. *Eur J Radiol* 2005;53:312-7.

[23] Hirooka M, Iuchi H, Kumagi T, et al. Virtual Sonographic Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma Visualized on CT but Not on Conventional Sonography. *Am J Roentgenol* 2006;186:S255-60.

[24] Kisaka Y, Hirooka M, Kumagi T, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with abdominal virtual ultrasonography in assessing therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Liver Int* 2006;26:1241-7.

[25] Chopra SS, Hunerbein M, Eulenstein S, Lange T, Schlag PM, Beller S. Development and validation of a three dimensional ultrasound based navigation system for tumor resection. *Eur J Surg Oncol* 2008 Apr;34(4):456-61. Epub 2007 Sep 4.

[26] Beller S, Hunerbein M, Eulenstein S, Lange T, Schlag PM, Gebauer B. Feasibility of navigated resection of liver tumors using multiplanar visualization of intraoperative 3-dimensional ultrasound data Image-guided surgery of liver metastases by three-dimensional ultrasound-based optoelectronic navigation. *Ann Surg* 2007;246:288-94.

[27] Beller S, Hunerbein M, Lange T, Eulenstein S, Gebauer B, Schlag PM. Image-guided surgery of liver metastases by three-dimensional ultrasound-based optoelectronic navigation. *Br J Surg* 2007;94:866-75.