



RASSEGNA
MEDICO-CHIRURGICA

Autorizzazione del Tribunale di Benevento
n. 100 del 10-4-1980
<http://web.tiscali.it/rmc>

Scientifico Trimestrale

ISSN 1123-9166

A. ROSA

**DAL NODULO RIGENERATIVO
ALL'EPATOCARCINOMA
LIMITI E POSSIBILITA' DELLA
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**

ESTRATTO DA:
ANNO XXIV - VOL. XIX

Rassegna medico-chirurgica Anno XXIV, Vol. XIX, 2004

RIASSUNTO

Il carcinoma epatocellulare, in questi ultimi anni, ha suscitato nel mondo scientifico un interesse via via crescente in relazione allo sviluppo tecnologico delle tecniche di immagine che ne hanno permesso una diagnosi sempre più precoce ed accurata.

L'accrescersi inoltre delle conoscenze mediche, in gran parte dovuto al diffondersi di studi prospettici di tipo epidemiologico su ampie popolazioni di cirrotici, ha gettato le basi per una selezione più accurata di tipo clinico, dei soggetti ad alto rischio da sottoporre a screening.

Per quanto sopra esposto sono sempre più rare le forme di HCC che giungono a diagnosi in forma avanzata e sempre più frequenti le forme precoci, per le quali si sono sviluppate, in questi anni adeguate risposte di tipo terapeutico che hanno impegnato il chirurgo ad interventi sempre più contenuti nel rispetto dell'anatomia segmentaria epatica.

Di pari passo si è sviluppata notevolmente, per le forme sia precoci che avanzate, la diagnostica moderna dell'epatocarcinoma, che prevede peraltro, oltre alla individuazione della neoplasia anche il bilancio di estensione, considerando infatti le dimensioni della lesione, la sede, il numero dei noduli satelliti: il coinvolgimento vascolare, le metastasi linfoghiandolari e quelle a distanza.

In virtù del fatto che il trattamento di una lesione singola avviene attraverso la chirurgia o l'alcolizzazione, mentre, nel caso di lesioni multiple il trattamento ideale sarà la chemioembolizzazione per via arteriosa, è quindi indispensabile, allo scopo di evitare inutili resezioni epatiche nelle forme in realtà multifocali, un'accurata stadiazione. Le metodiche di immagine attualmente disponibili per lo studio del parenchima epatico comprendono sia indagini non invasive, quali ecografia, TC, TC spirale e RM, sia procedure invasive come angiografia, TC durante portografia arteriosa (APTC) e TC con Lipiodol.

Nel presente studio abbiamo voluto valutare la sensibilità, specificità ed accuratezza delle varie tecniche di imaging nell'epatocarcinoma nei suoi vari stadi di maturazione, allo scopo di proporre il protocollo diagnostico più razionale per la stadiazione di questa neoplasia.

Inoltre abbiamo suddiviso i pazienti esaminati in tre gruppi a seconda dell'aspetto morfologico seguendo la classificazione di Okuda (noduli singoli, multifocali e diffusi): di ciascun gruppo è stato valutato lo staging, il grado di infiltrazione delle strutture circostanti ed il rapporto con la malattia epatica di base.

MATERIALI E METODI

MATERIALI

La nostra casistica è rappresentata da 53 pazienti 38 maschi e 15 femmine con età compresa da 44 a 80 aa (media 65,6 aa).

Tutti gli HCC, comprovati istologicamente mediante biopsia sono stati studiati con ecografia TC, TC spirale, angiografia, Lipiodol TC e RM.

Trentasei dei 53 pazienti (67,91%) erano affetti da epatopatia cronica la cui eziologia era post-epatitica (HBV; RCV).

Tre pazienti (5,66%) presentavano una cirrosi alcolica.

Il restante gruppo, di quattordici pazienti (26,41%), non aveva alcuna evidenza clinico-laboratoristica di malattia epatica sottostante.

Dell'intero nostro gruppo venti pazienti (37,8%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico; di questi tredici sono stati trattati anche con chemioembolizzazione e cinque anche con alcolizzazione.

I restanti 33 casi, ritenuti inoperabili, sono stati trattati con cicli di chemioembolizzazione.

METODI

TECNICA TC TRADIZIONALE DI STUDIO DELLE LESIONI FOCALI EPATICHE:

Lo studio TC del fegato pone problemi specifici-in quanto la modalità di impregnazione di contrasto nel fegato è peculiare e differente dagli altri organi a causa della doppia vascolarizzazione in questo organo, rappresentata per il 25% dall'arteria epatica e per il 75% dalla vena porta.

Il momento ottimale per documentare la lesione in TC è quello in cui si raggiunge la massima differenza di concentrazione di contrasto tra parenchima sano e la lesione, momento che varia a seconda della natura di essa.

Il mezzo di contrasto opacizza in due differenti fasi temporali :l'arteria epatica prima e, subito dopo, la vena porta.

Considerando che le neoplasie epatiche primitive hanno prevalente vascolarizzazione arteriosa,le lesioni ipervascolarizzate avranno aspetto inizialmente iperdenso durante la fase arteriosa e poi diverranno ipo-isodense nella fase portale, in quanto il contributo del circolo portale al fegato sano circostante sarà superiore a quello della neoplasia.

Nelle fasi tardive dello studio TC (prima della fase di equilibrio) l'opacizzazione del parenchima sarà ancora più intensa, e le lesioni poco vascolarizzate dal sistema portale diverranno ipodense.

Dopo una preliminare indagine TC diretta, viene sempre eseguito lo studio TC con m.d.c. uro-angiografico (triiodato) che aumenta nettamente la sensibilità e la specificità dello studio.

Lo studio usuale TC del fegato viene eseguito con iniezione di mezzo di contrasto con *tecnica a bolo*. Esiste poi la possibilità di acquisire un pacchetto di strati in "modalità dinamica" che fornisce, durante una apnea di 24 secondi, 7-10 immagini TC di spessore 1 cm., sempre del medesimo strato (studi sequenziali, a strato singolo) o con intervallo di strato di 1 cm. (studi incrementali strato multiplo).

In generale, in condizioni di enhancement massimale, il fegato aumenta la sua densità di 50-60 UH rispetto allo studio a vuoto: questo effetto si ottiene dopo un intervallo di 80-100 secondi dalla iniezione di 150-180 mL. di contrasto al flusso di 1-2 ml./sec.

Tre concetti sono basilari: il primo è che il grado di enhancement parenchimale è direttamente proporzionale alla quantità di contrasto iniettato, il secondo è che la iniezione rapida a bolo è preferibile alla infusione lenta a caduta in quanto incrementa il picco di enhancement del fegato che deve crescere di 60 UH rispetto ai valori di base, il terzo è che le scansioni dovrebbero essere acquisite prima che il contrasto si equilibri tra gli spazi intra ed extra-vascolari.

Dopo una iniezione a bolo, l'enhancement epatico passa attraverso tre fasi distinte: la fase di bolo, la fase di non-equilibrio, e la fase di equilibrio (in cui il contrasto è ugualmente distribuito nei sinusoidi e nell'interstizio epatico). Nella fase di bolo (fase dell'iniezione) l'enhancement dell'aorta e dell'arteria epatica aumenta rapidamente fino ad un picco subito dopo la fine dell'infusione (5-7 secondi), mentre il parenchima epatico ha un contrasto minimo in fase iniziale, in quanto dovuto all'arteria epatica ma con incremento successivo all'arrivo del contrasto con il flusso portale.

Durante la fase di non-equilibrio, dopo la fine dell'iniezione di contrasto, l'enhancement dell'arteria epatica e dell'aorta cala rapidamente, mentre il parenchima a sua volta incrementa ancora progressivamente la sua densità al diffondersi del contrasto negli spazi extravascolari del fegato.

Nella fase di equilibrio, l'enhancement vascolare cala e la differenza tra il contrasto vascolare e quello epatico è minimale.

Quindi, in uno studio TC ideale, tutto il fegato dovrebbe essere studiato durante la fase di non-equilibrio. Al fine di prolungare nel tempo la fase di non-equilibrio, si può ricorrere alla

cosiddetta iniezione bifasica di mezzo di contrasto, in cui la prima parte del bolo viene iniettato alla velocità di 2 o 3 ml./sec. e la seconda parte più lentamente (1 ml./sec.).

Il protocollo più diffusamente usato prevede, nel bolo monofasico, la iniezione di 180 ml. di contrasto con flusso di 3 ml./sec., mentre nel bolo bifasico viene iniettato un primo bolo di 50 ml. a flusso di 5 ml./sec. seguito da un secondo bolo di 130 ml. con flusso più lento 2 ml./sec; la partenza dello studio TC avviene di norma 30-45 secondi dopo l'inizio dell'iniezione in entrambi i sistemi.

La visualizzazione in TC delle lesioni epatiche dipende quindi essenzialmente dal loro enhancement differenziale rispetto al parenchima circostante, che varia a seconda della vascolarizzazione delle lesioni nelle diverse fasi di iniezione.

In generale, le metastasi appaiono ipodense nella fase di bolo e di non-equilibrio, mentre divengono spesso isodense rispetto al fegato durante la fase di equilibrio, quando il contrasto diffonde negli spazi non vascolari del tumore.

I tumori ipervascolari quali l'epatocarcinoma sono invece marcatamente iperdensi nella fase di bolo, ma possono divenire isodensi già nella fase di non-equilibrio.

Negli emangiomi, si assiste ad un lento flusso intralesionale che determina un completo riempimento solo tardivo, questo, rende la lesione omogeneamente iso- o iperdensa solo dopo 10-20 minuti dall'arrivo del m.d.c. Per questa ragione la ottimizzazione del timing per le scansioni TC richiede attenzione perchè la fase di acquisizione delle scansioni deve coincidere con quella di maggiore "cospicuità" delle lesioni.

La scelta del metodo di acquisizione delle immagini nella TC con contrasto viene fatta caso per caso sulla base delle indicazioni cliniche o strumentali preliminari all'indagine TC. In genere, se la lesione da studiare è singola e necessita di una precisa tipizzazione si esegue uno studio TC dinamico-sequenziale (su singolo strato) dopo avere localizzato nello studio a vuoto lo strato esatto.

Tale metodica, che richiede la disponibilità di un Tomografo a scansione rapida, si esegue iniettando per via endovenosa un bolo di 80-120 ml. di m.d.c. con flusso rapido (24 ml. al secondo), acquisendo immediatamente un pacchetto di 6-10 immagini dello strato prescelto senza avanzamento del tavolo, in un tempo (variabile a seconda dell'apparecchio in uso) di 24-30 secondi, durante la apnea del paziente.

Si può poi completare lo studio del restante parenchima epatico nei tre - quattro minuti successivi.

Al contrario, in casi di lesioni multiple, lo studio TC dinamico sarà esteso a tutto il fegato, con spessore di strato di 5 mm., intervallo di 7 mm., dopo iniezione di ampio bolo di contrasto (160-180 ml. di m.d.c., 370 mg./ml., iniettati con flusso di 2 ml./minuto).

In caso di lesioni multiple, si può effettuare uno studio TC dinamico-incrementale con acquisizione limitata ad un pacchetto di strati, durante una singola apnea, che è variabile a seconda del tipo di apparecchiatura in uso.

La Spiral- TC epatica: per le sue caratteristiche essa trova una delle sue principali indicazioni nello studio del fegato. Con questa apparecchiatura è possibile studiare 20-25 cm. di tessuto - e quindi l'intero parenchima epatico- a strati contigui durante una sola apnea del paziente di 24-30 secondi. Poichè la Spiral-TC necessita di una "finestra temporale" di studio più ridotta rispetto alla TC convenzionale, è possibile eseguire uno studio dinamico del fegato completo sia durante la sola fase arteriosa che durante la fase portale, entrambe prima della fase di "equilibrio" del mezzo di contrasto. Per un preciso studio del parenchima epatico viene usato uno spessore di strato di 7-8 mm. con passo di avanzamento del tavolo di 1 cm. ed eventuale rielaborazione con algoritmo per riformattazione interpolato di 3.5 o 5 mm. Vengono iniettati 160-180 ml. di contrasto a seconda che lo studio sia mono o bi-fasico; la partenza dello studio TC dopo la fine dell'iniezione, avviene dopo 25 secondi nei pazienti di età inferio-

re a 40 anni, e dopo 35 secondi dopo i 40 anni . La fase di opacizzazione portale compare in media dopo 70 secondi, per cui si può procedere ad una seconda acquisizione delle immagini per la conferma delle lesioni durante l'arrivo del contrasto per via portale.

La Arterio-TC (ATC) è un metodo invasivo, che presuppone il cateterismo selettivo dell'arteria epatica in sala angiografica: consiste nella iniezione direttamente nell'arteria epatica di una piccola quantità di mezzo di contrasto (10-15 ml. di contrasto diluito al 15-30% con flusso 1-5 ml./sec.) simultanea allo studio TC dinamico. Le lesioni epatiche primitive quali HCC anche di pochi mm hanno vascolarizzazione arteriosa che le fa apparire in Arterio- TC marcatamente iperdensi rispetto al restante parenchima , a prevalente flusso portale, che resta ipodenso dopo iniezione arteriosa.

Analogamente, la Arterio-Porto- TC (APTC) si esegue dopo cateterismo della arteria mesenterica superiore, o della a. splenica ed iniettando in tale vaso il mezzo di contrasto (100-150 ml. diluiti al 60% o 20 ml. concentrati, con flusso 2-3 ml./sec.) e partendo con la acquisizione delle scansioni al momento del ritorno venoso mesenterico-portale o spleno-portale: in questo caso la parenchimografia sarà intensa nelle porzioni di fegato sano, e pressochè nulla nelle lesioni a vascolarizzazione arteriosa (quali l'HCC o molte lesioni benigne quali l'emangioma e l'adenoma), mentre le lesioni secondarie avranno un comportamento variabile (spesso sono vascolarizzate dalle sole diramazioni portali, ma alcune possono anche avere flusso misto).

Dato che la ATC e la APIC sono simili nel fornire informazioni , la decisione, in fase prechirurgica, dell'esecuzione dell'una o dell'altra, dipende dalle preferenze individuali.

La APTC è la metodica valutata in assoluto come la più sensibile e specifica (seconda solo alla ultrasonografia intraoperatoria) per la identificazione dei focolai di epatocarcinoma anche di dimensioni millimetriche.

Questa tecnica in particolare ha un elevato potere di esclusione, essa infatti è la più utile per documentare i segmenti epatici sicuramente indenni.

La APTC è però gravata da una alta quota di falsi positivi (30-40%) legati a difetti di perfusione epatica dovuti al flusso laminare del contrasto durante l'iniezione arteriosa. Ciò genera delle false immagini di ipodensità con aspetto tipico triangolare, a sede periferica, distinguibili dalle lesioni focali in quanto mai rotondeggianti, spesso con sede paracolecistica. La loro causa è dovuta o a malposizione del catetere, o a flusso di iniezione inadeguato, o a sbagliato tempo di acquisizione delle immagini. La APTC deve venire impiegata per precisare la stadiazione di una patologia già nota, in quanto tale metodo è dotato di una bassissima specificità nel caratterizzare le lesioni (ad es.: le metastasi appaiono ipodense come gli emangiomi).

Anche la ATC presenta analoghi limiti, con difetti di perfusione in casi di difficile incannulamento dell'arteria, ad esempio per origine anomala dell'arteria epatica: in questi casi è preferibile la APTC.

La Lipiodol- TC: il Lipiodol, mezzo di contrasto iodo-lipidico ad elevata concentrazione di Iodio (37-38%) che funge da marcatore radiopaco nelle chemioembolizzazione epatiche degli epatocarcinomi, viene iniettato associato a farmaci antineoplastici (Epirubicina, Vincristina) previo cateterismo selettivo dell'arteria epatica: si accumula inizialmente sia nel parenchima sano che nel tessuto neoplastico. Nel tessuto sano questo viene rapidamente rimosso dal sistema reticolo-endoteliale ,mentre, nel focolaio di epatocarcinoma ristagna a lungo, per un tempo variabile fino a qualche mese. Quindi questo mezzo di contrasto agisce come marker positivo dei focolai neoplastici di HCC: uno studio TC a 20-30 giorni dalla iniezione arteriosa di Lipiodol (Lipiodol- TC) consente di evidenziare focolai anche piccoli di HCC che

sfuggirebbero alle altre metodiche di imaging.

TECNICA RM DI STUDIO DEL FEGATO

La tecnica RM impiegata per lo studio del fegato prevede differenti sequenze a seconda dell'apparecchiatura in uso. Nelle macchine RM a medio-basso campo in genere le sequenze anche attualmente utilizzate sono le Spin-Echo, gravate però da artefatti respiratori. Nelle macchine a medio-alto campo si impiegano di solito sequenze Fast TI W con contrasto (tipo FLASH) e I2W con tecnica Turbo-Spin Echo.

Nella ricerca o identificazione di una lesione epatica il corretto protocollo prevede comunque preliminarmente una sequenza TI W, seguita da una T2W o da una ripetizione - della tecnica TI W dopo mezzo di contrasto (Gd-DTP A).

Per quanto riguarda la scelta delle sequenze da utilizzare, in linea generale per uno studio RM dell'addome superiore e specialmente epatico è opportuno ottenere immagini sia pesate in TI che in T2, proseguendo l'esame se opportuno con sequenze aggiuntive

Le sequenze tradizionali Spin-Echo vengono eseguite durante la respirazione libera del paziente, con conseguenti artefatti da movimento respiratorio. Le sequenze veloci, specie le TI-pesate, si propongono l'obiettivo di registrare l'impulso durante la apnea, studiando l'intero fegato o la parte di addome interessata, durante numerose apnee.

Mentre lo studio TI-pesato fornisce la identificazione delle lesioni senza una loro precisa caratterizzazione, le sequenze T2-pesate sono fondamentali per la discriminazione nelle lesioni epatiche delle cisti e degli emangiomi dalle restanti lesioni.

CONCLUSIONI

Nella valutazione del paziente cirrotico con HCC è di vitale importanza la stadiazione esatta pre-trapianto e pre-resezione chirurgica.

Sulla base dei dati emersi dalla letteratura, l'approccio razionale alla stadiazione dello epatocarcinoma viene considerato il seguente:

- Ecografia quale esame di prima istanza, sufficiente a chiudere l'iter diagnostico della stadiazione quando dimostri la presenza di una neoplasia multifocale o il coinvolgimento delle strutture vascolari da parte del tumore.

- TC e, possibilmente, RM, quali indagini di secondo livello nei casi in cui la lesione sia apparentemente unica con l'esame ecografico, non siano presenti segni di trombosi portale o di diffusione extraepatica, e il paziente venga considerato un potenziale candidato per la resezione chirurgica. TC e RM possono in questi casi dimostrare l'esistenza di nodularità aggiuntive alla lesione già identificata, risultando di per sé sufficienti a escludere il paziente dalla possibilità dell'intervento;

- AngioTC : se anche queste indagini confermano l'unicità del nodulo, può essere utile l'esecuzione dell'esame angiografico con iniezione di Lipiodol e successiva valutazione TC per valutare l'esistenza di piccoli focolai neoplastici "satelliti" sfuggiti alle metodiche non invasive.

La recente introduzione delle apparecchiature TC multislice, consentendo lo studio bifasico dopo contrasto (sia in fase arteriosa che portale), ha migliorato la percentuale di identificazione degli HCC. I dati in letteratura dimostrano un chiaro vantaggio rispetto alle metodiche tradizionali con sensibilità del 95% nello studio TC spirale in fase arteriosa. Inoltre la TC dimostra meglio delle altre tecniche l'invasione vascolare del tumore e il fenomeno degli shunts artero-portali, quindi è risultata la metodica più accurata nel valutare lo sviluppo sia intra che extraepatico delle lesioni.

La RM, con tecniche Fast e dopo iniezione di mezzo di contrasto sembra competere con

la TC spirale nella identificazione dei noduli di HCC scarsamente vascolarizzati e quindi mal documentabili con i metodi che lo identificano in base alla vascolarizzazione.

La letteratura più recente propone la TC . spirale come metodica più sensibile per l'identificazione del piccolo HCC e la RM come metodo più specifico, superiore alla Lipiodol TC.

BIBLIOGRAFIA

1) **Role of computed tomography in screening for Hepatocellular Carcinoma in patients with Cirrosis.** *Gastrointest Radiol* 13 : 129-134,1988

2) MILLER WJ , BARON RL , DODD GD III ET ALL ., **Malignancies in patients with cirrosis : CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients.** *Radiology* 193 : 645-650,1994

3) BARON RL, OLIVER JH III, DODD GD III ET ALL ., **Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic , contrast – enhanced , helical CT.** *Radiology* 199:505-511,1996

4) OLIVER JH III, BARON RL ., **Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver : technique ,indications , interpretation and pitfalls.** *Radiology* 201:1-14,1996

5) OLIVER JH III, BARON RL , FEDERLE MP ET ALL ., **Detecting of hepatocellular carcinoma : value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging.** *AJR* 167 : 71-77, 1996

6) HOLLETT MD, JEFFREY RB JR, NINOMURCIA M ET ALL ., **Dual-phase helical CT of the liver : value of arterial phase scans in the detection of small (1,5 cm) malignant hepatic neofmans.** *AJR* 164 : 879-884, 1995

7) KLINGEBECK-REGN K, SCHALLER S ET ALL ., **Subsecond multislice computed tomography : basics and applications.** *Eur J Radiol* 31 : 110-124, 1999

8) HU H. **Multislice helical CT : scan and reconstruction .** *Med Phys* 26:5-18,1999

9) MCCOLLOUGH CH , ZINK FE : **Performance evaluation of a multislice CT sistem.** *Med Phys* 26 : 2223-2230, 1999

10) HU H , HE HD , FOLEY WD ET ALL ., **Four multidetector -row helical CT : image quality and volume coverage speed .** *Radiology* 215 : 55-62,2000

11) FOLEY WD, MALLISEE TA, HOHENWALTER MD ET ALL ., **Multiphase hepatic CT with a multirow detector CT scanner .** *AJR* 175: 679-685 ,2000

12) MURAKAMI T , KIM T , TAKAMURA M ET ALL ., **Hypervascular hepatocellular carcinoma : detection with double arterial phase multi-detector row-helical CT.** *Radiology* 218 : 763-767, 2001.

- 13) OLIVER JH III ,BARON RL , FEDERLE MP ET ALL .,
Hypervascular liver metastases : do unenhanced and hepatic arterial phase CT images effect tumor detection ? *Radiology* 205 : 709-715 ,1997
- 14) PAULSON EK ,MCDERMOTT VG, KEOGAN MT ET ALL ., **Carcinoid metastates to the liver :role of triple –phase helical CT.** *Radiology* 206 : 143-150, 1998
- 15) KULINNAC ,HELMBERGER T ,KESSLER MET ALL ., **Imrovement in diagnosis of liver metastateswith the multi-detector CT.** *Radiology* 41 : 16-23 , 2001
- 16) KIM T ,MURAKAMI T,OI H ET ALL., **Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by dynamic MRI and dinamic spiral CT.** *J Comput assist Tomogr* 19 : 948-954,1995
- 17) MITSUZAKI K ,YAMASHITA Y, OGATA I ET ALL ., **Multiphase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrosis :contrast - injection protocol and optimal timing.** *AJR* 167 : 753-757,1996
- 18)HWANG GJ ,KIM MJ ,YOO ET ALL ., **Nodular hepatocellular carcinomas :detection with arterial -,portal -,and delayed – phase images at spiral CT.** *Radiology* 202 :383-388,1997
- 19) LUDOVICO DALLA PALMA , **L'epatocarcinoma: diagnostica par immagini e terapia interventistica**
- 20) LORENZO BONOMO , DENNIS W FOLEY ,HERWIG IMHOF , GOFFREY RUBIN, **Multidetector computer tomography technology : advances in imaging techniques.**
- 21) ANDREA LAGHI ,RICCARDO IANNARONE ,CARLO CATALANO , IACOPO CARBONE , RICCARDO FERRARI , FILIPPO MANGIAPANE , ROBERTO PASSARIELLO : **Studio multifasico del fegato con TC spirale multistrato: ottimizzazione della tecnica in pazienti cirrotici.** *Radiologia medica* \:103 (3) -188 - 195 -MARZO 2002