

Képkeltő vizsgálatok a hepatocellularis carcinoma szűrésére

JAKAB ZSUZSA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A képkeltő vizsgálatok alkalmazása alapvető jelentőségű a hepatocellularis carcinoma szűrésében, diagnosztikájában és kezelésében is. A képkeltők között vezető szerepet játszik az ultrahangvizsgálat, mert egyszerű, noninvazív, real-time képkeltést tesz lehetővé. A primer májrák szempontjából nagy kockázatú csoportba tartozó betegek szűrése/aktív követése nagy fontosságú a tumor korai kimutatása érdekében. A magas rizikójú betegcsoportokban a hepatocellularis carcinoma szűrése/aktív követése a hathavonta végzett ultrahangvizsgálatot jelenti. A hepatocellularis carcinoma diagnózisa a tumor jellegzetes kontraszthalmozási dinamikájának kimutatásán alapul, amelyre a dinamikus képkeltő eljárások alkalmasak (kontrasztanyagos ultrahangvizsgálat, háromfázisú CT, MRI). A diagnózishoz alkalmazott képkeltő vizsgálatok a talált góc méretétől függenek. A korszerű képkeltő technikákkal is nehéz feladat a cirrhoticus máj vizsgálata, különösen a kisméretű korai hepatocellularis carcinoma, valamint a praemalignus gócok felismerése.

Kulcsszavak: hepatocellularis carcinoma, szűrés/aktív követés, dinamikus képkeltő vizsgálatok

Diagnostic imaging for the screening of hepatocellular carcinoma

The application of diagnostic imaging is of fundamental importance in the screening, diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. Among the diagnostic imaging options, ultrasonography has leading role, as it is simple, non-invasive and enables real-time imaging. Screening and active follow up of patients at high risk of primary liver tumors is essential in their early detection. Screening/active follow up of patients at high risk of primary liver tumors means six monthly ultrasound examination. The diagnosis of hepatocellular carcinoma is based on the detection of its characteristic contrast enhancing dynamics, which is possible through dynamic diagnostic imaging procedures (contrast agent enhanced ultrasonography, triphasic CT, MRI). The diagnostic imaging procedure applied depends on the size of the lesions. Examination of the cirrhotic liver remains particularly difficult even with the modern diagnostic imaging procedures, especially concerning the recognition of small early stage hepatocellular carcinoma, and premalignant lesions.

Keywords: hepatocellular carcinoma, screening/active follow up, dynamic imaging modalities

(Beérkezett: 2010. április 29.; elfogadva: 2010. május 17.)

Rövidítések

CTA = CT-angiográfia; CTAP = CT-arteriportográfia; CTHA = CT-hepatoarteriográfia; HCC = hepatocellularis carcinoma; MDCT = multidetektoros CT; SPIO = szuperparamágneses vas-oxid; UKA = ultrahang-kontrasztanyagok

A képkeltő vizsgálatok alkalmazása alapvető jelentőségű a hepatocellularis carcinoma (HCC) szűrésében, diagnosztikájában és kezelésében is. A képkeltők között vezető szerepet játszik az *ultrahangvizsgálat*, különösen a szűrés vonatkozásában [1].

Az ultrahangvizsgálat egyszerű, noninvazív, könnyen hozzáférhető módszer, a beteget nem terheli, sugárterheléssel nem jár, real-time képkeltést tesz lehetővé. Az ultrahangvezérelt biopsziák gyakoriak a diagnózis felállításában, és ultrahangvezérelve történnek sokszor a percutan ablatiók is. A digitális technika fejlődése a *color Doppler* alkalmazásával lehetővé tette a tumorvasculari-

satio noninvazív vizsgálatát is. A módszernek azonban számos korlátja van, a kicsi, mély elhelyezkedésű képletek, lassú keringésű erek Doppler-vizsgálata nehéz, szükséges a beteg együttműködése, számos artefaktum (légzési mozgások, szívpulzáció) zavarhatja a vizsgálatot. A color Doppler lehetőségeit bővítette az *ultrahang-kontrasztanyagok* (UKA) megjelenése és alkalmazása. Intravénás kontrasztanyag adása után dinamikus vizsgálat végezhető, a tumoros góc vascularizációja, kontrasztanyag-halmozása megjeleníthető különböző keringési fázisokban. Ma már a tumorvascularisatio *real-time háromdimenziós* (3D-4D) megjelenítése is lehetséges. A kontrasztanyagos 3D vagy 4D képkeltés fontos kiegészítő anatómiai információkat ad különböző síkokban a tumort tápláló, illetve a daganatos gócon belül lévő erekről. Az *intraoperatív ultrahangvizsgálat* a legérzékenyebb képkeltő eljárás a kicsi, 10 mm alatti gócok felismerésében. A módszer lényeges szerepet játszik

az egyéb képalkotókkal nem ábrázolható kis góccok kimutatásában, jelzi az erek érintettségét, segítségével célzott biopszia, valamint atípusos reszekció végezhető. Alkalmazása a műtéti tervet sokszor módosíthatja.

A *multidetektoros CT-* (MDCT), valamint *MR-vizsgálat* szűrésre nem alkalmas. Mindkét vizsgálat költséges, az MRI hazánkban nehezebben hozzáférhető. Az ismételt CT-vizsgálatok esetén számolnunk kell a betegre érő sugárterheléssel. Viszonylag magas a fals pozitív CT-vizsgálatok száma. Azonban nagyon fontos szerepet játszik mindkét vizsgálat – különösen az MDCT – a góccok detektálásában, számuk pontos meghatározásában, a talált elváltozások karakterizálásában. Alapvető a szerepük a tumorkiterjedés pontos megítélésében, a tumor stádiumának meghatározásában. A *CT-angiográfia* (CTA) a májat ellátó artériás rendszer anatómiájának preoperatív ábrázolását teszi lehetővé. A katéter bevezetésével járó *CT-hepaticoarteriográfia* (CTHA), valamint *CT-arterioportográfia* (CTAP) igen érzékeny módszerek a kicsi tumorgócok kimutatásában, de invazivitásuk, időigényességük és viszonylag magas téves pozitivitásuk miatt hazánkban széles körben nem terjedtek el. A CT-vizsgálatokat gyakran alkalmazzuk a biopsziák, az ablatiós kezelések vezérlésében, a kezelések eredményességének megítélésében, a betegek nyomon követésében.

A hagyományos diagnosztikus *angiográfias* módszereket a CT- és MR-angiográfia háttérbe szorította. Az angiográfia, illetve az intervenciós radiológia a sebészi kezelést helyettesítve vagy palliatív kezelést nyújtva egyre növekvő jelentőségű a HCC-s betegek ellátásában.

A HCC szűrése/aktív követése

A primer malignus májdaganatok 90%-a hepatocellularis rák. A HCC gyakorisága nagy etnikai és geográfiai különbségeket mutat. A gyakorisága növekszik, amelyben nagy szerepet játszik a hepatitis B- és C-vírus terjedése, a májcirrhosis szaporodása, valamint főleg Afrikában az aflatoxin okozta gombás májkárosodás. Európában, Japánban, az Egyesült Államokban a krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés a gyakoribb, Kelet-Ázsiában, valamint Afrika Szahara alatti területein a B-vírus-infekció a jellemző. A primer májrák szempontjából nagy kockázatú csoportba tartozó betegek szűrése/aktív követése kiemelt fontosságú a tumor korai kimutatása érdekében. Kicsi, tünetmentes daganat esetén a betegnek nagy esélye van a kuratív kezelésre [2].

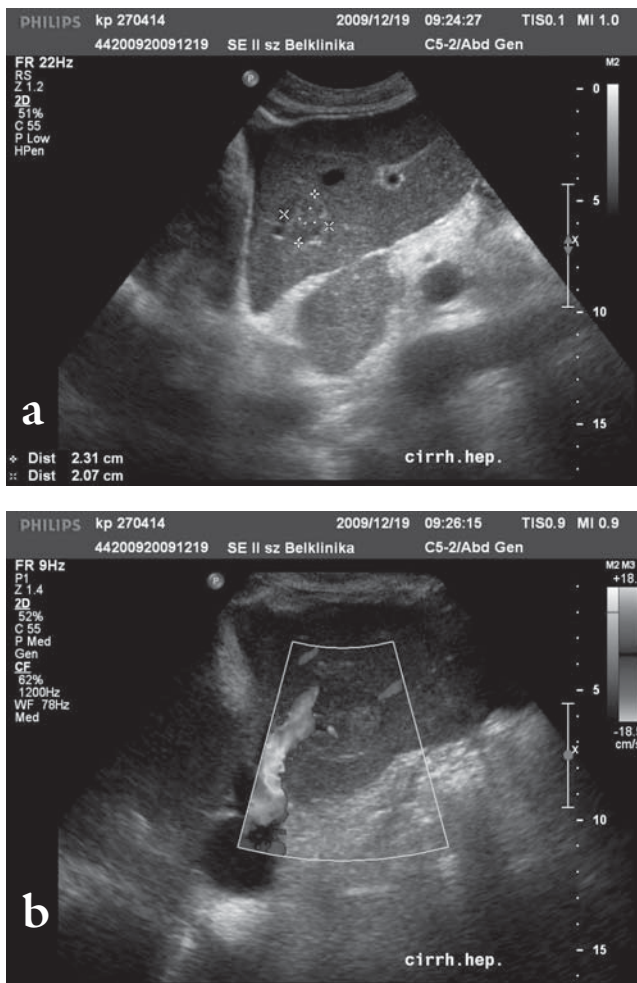
A magas rizikójú betegcsoportokban a HCC szűrése/aktív követése a *hathavonta végzett ultrahangvizsgálatot* jelenti, megfelelő tapasztalattal rendelkező gasztroenterológiai/hepatológiai centrumban [1, 3]. Ahol ez a program jól működik, a májrák korai diagnózisa igen eredményes. A barcelonai munkacsoport adatai szerint a rendszeres követési programmal a betegek 40%-a diagnosztizálható a tumor korai stádiumában [4]. A hat hónapos követési ciklus kijelölése a tumor kettőzö-

dési idejét veszi figyelembe. *Solmi és munkatársai* [5] adatai szerint 3 cm-es vagy annál kisebb méretű tumrok szignifikánsan nagyobb százalékban detektálhatók a hathavonta követett csoportban, mint akiknél ultrahang-ellenőrzés nem történt. *Bolondi és munkatársai* [6] 313 cirrhoticus beteget követtek hathavonta ultrahanggal és AFP-szűréssel. Azt találták, hogy az általuk felfedezett 61 tumoros beteg túlélése szignifikánsan magasabb volt, mint azoknak a betegeknek, akik nem vettek részt semmilyen specifikus szűrőprogramban, és a daganat incidentálisan került felfedezésre. Ha cirrhoticus májban 2 cm-nél nagyobb átmérőjű góc mutatható ki, a HCC valószínűsége 95% felett van [7].

A követési periódus csökkenthető 3 hónapra rizikótól függően, illetve kóros szűrési eredmények esetén (a követett góc növekedése, kis indeterminált góc, negatív biopsziás eredmény). Az *AFP meghatározása* nem használható egyedüli tesztként szűrésre/ellenőrzésre, mert alacsony a szenzitivitása és specificitása, emellett lehet más daganatok (például cholangiocarcinoma), illetve a hepatitis B/C vírus indukálta regenerációs göbök esetén is. A 20 ng/mL határértéket választva a szenzitivitás 62,1%, a specificitás 78,3% [8]. Szerepet játszik viszont az AFP-érték a HCC diagnózisának felállításában, ugyanis, ha cirrhoticus májban körülírt góc mutatható ki és az AFP-szint 200 ng/mL felett van, a HCC fennállása igen valószínű [1]. A folyamatosan emelkedett AFP-érték a HCC rizikófaktorának számít.

Szűrőmódszerként alkalmazva, az ultrahangvizsgálat szenzitivitása 59–89%, specificitása 75–94% között mozog az irodalmi adatok alapján a HCC kimutatásában. A vizsgálat eredményességét befolyásolja, hogy milyen betegcsoporton végezték azt. Az ázsiai betegek, akiknek a májában a steatosis kisebb fokú, a japán betegek, akiknek a testalkata is kedvezőbb, jobb eredményre vizsgálhatók ultrahanggal. Az is befolyásolhatja a kapott értékeket, hogy orvos vagy szonográfus végezte a vizsgálatot [9].

A góc/gócok kimutathatóságát számos tényező határozza meg. A kicsi, 1 cm alatti, mélyen elhelyezkedő elváltozásokat nehéz ábrázolni. Fontos tényező a góc echoszerkezete, az isoechogen, környezettel megegyező reflektivitású, valamint a diffúzan infiltráló folyamatok rosszul ismerhetők föl. Ha az ultrahangvizsgálatnál kifejezetten inhomogén szerkezetű máj látható és az AFP-szint magas, a CT-vizsgálat indokolt, mert kimutathatja az infiltratív jellegű folyamatot. Minél nagyobb a különbség a góc és a környezet echoszerkezete között, annál kisebb elváltozás észlelhető. A májparenchyma diffúz megbetegedése, a cirrhosis, az obesitas, a meteorismus is megnehezíti a körülírt folyamatok felismerését. A kimutatható ciszták mérete 3–5 mm, a szolid képletek általában 5 mm nagyság felett ábrázolhatók nagy felbontású készülékekkel. A *HCC ultrahangképe változatos*, nem specifikus [1. a)–b) ábra]. A kis nodularis tumrok homogének, echoszegények, növekedéskor inhomogénné válnak, bennük zsírosodás, vérzés, necrosis,



1. ábra | Kis HCC-góc ultrahangvizsgálata. a) A máj bal lebenyében 20×23 mm-es echoszegény szolid képlet látszik. b) Color Dopplerrel ábrázolható egy apró, gócba lépő érképlet

meszesedés alakulhat ki. Különösen nehéz a cirrhoticus, inhomogén szerkezetű májban lévő regenerációs göbök, dysplasiás göbök felismerése és elkülönítése a korai HCC-től. A regenerációs és dysplasiás göbök echószervezete alig különbözik a környező májjállományétól. Fontos tudni, hogy a negatív ultrahanglelet nem kizáró értékű. A gócos májbetegségek vizsgálatában, a térfoglaló hatás felismerésében segít a color Doppler alkalmazása. Látható lehet a gócon belüli hypervascularisatio, a kóros érstruktúra, jobban detektálható az infiltratív folyamat a diszlokációt mutató érkepletek által. Color Dopplerrel kimutatható a HCC-t gyakran kísérő vascularis invázió. A vena portae thrombosisa a betegek 30–60%-ában, a venae hepaticae elzáródása 15%-ban fordul elő.

Az intravénásan alkalmazható *ultrahang-kontrasztanyagok* alkalmazásával jelentősen növekszik a vizsgálat szenzitivitása és specificitása a gócos májbetegségek kimutatásában. Ultrahang-kontrasztanyagokkal több és kisebb góc ábrázolható, lehetséges a talált gócos pontosabb karakterizálása. A natív ultrahangvizsgálathoz

viszonyítva kontrasztanyaggal 15–20%-kal több intrahepaticus góc felismerése lehetséges [10]. Jól alkalmazható a módszer a tumorablatiók kezelése vezérlésére és a terápiás eredmény megítélésére. Az UKA-kontroll mellett végzett ablatio lehetővé teszi a residualis daganat egy ülésben történő kezelését, a korai recidíva detektálható a követés során [11]. Különböző típusú ultrahang-kontrasztanyagok vannak forgalomban világszerte, közös sajátosságuk, hogy stabilizált mikrobuborékokat tartalmaznak, és hatásukat az erekben fejtik ki, tehát intravascularis kontrasztanyagokról van szó. A buborékok mérete átlagosan 2–3 mikrométer körül van, áthaladnak a tüdőkapillárisokon és megjelennek a szisztémás keringésben. Ma a leggyakrabban használt és hazánkban is hozzáférhető második generációs kontrasztanyag, a SonoVue (Bracco, Olaszország), kénhexafluorid gázból és foszfolipoidburokból áll. A kontrasztanyagok az erekben maradnak, alacsony energiájú ultrahang hatására rezgésbe jönnek, és a buborékokból származó felharmonikus frekvencia megjelenítése révén jutunk a diagnosztikus információhoz. Az ultrahang-kontrasztanyagok alkalmazása világszerte leginkább a hasi parenchymás szervek vizsgálatában terjedt el. A leggyakoribb indikáció a gócos májbetegségek vizsgálata. Dinamikus vizsgálatról van szó, néhány perc alatt lezajló változások valós idejű megfigyelése történik, és így jutunk fontos diagnosztikai következtetésekre [12]. A kontrasztanyagos ultrahangvizsgálat bár nem olcsó, mégis kevésbé invazív, mint a sugárterheléssel járó CT-vizsgálat. Egyes országokban már kezdik szűrőként alkalmazni az UKA-vizsgálatokat a HCC kimutatására. A hivatkozott európai ajánlás még nyitva hagyja a kérdést, de Kínában, ahol a HCC igen gyakori, a kezelés követésére, rendszeres ellenőrzésre ajánlják a kontrasztanyagos vizsgálatokat [10, 13].

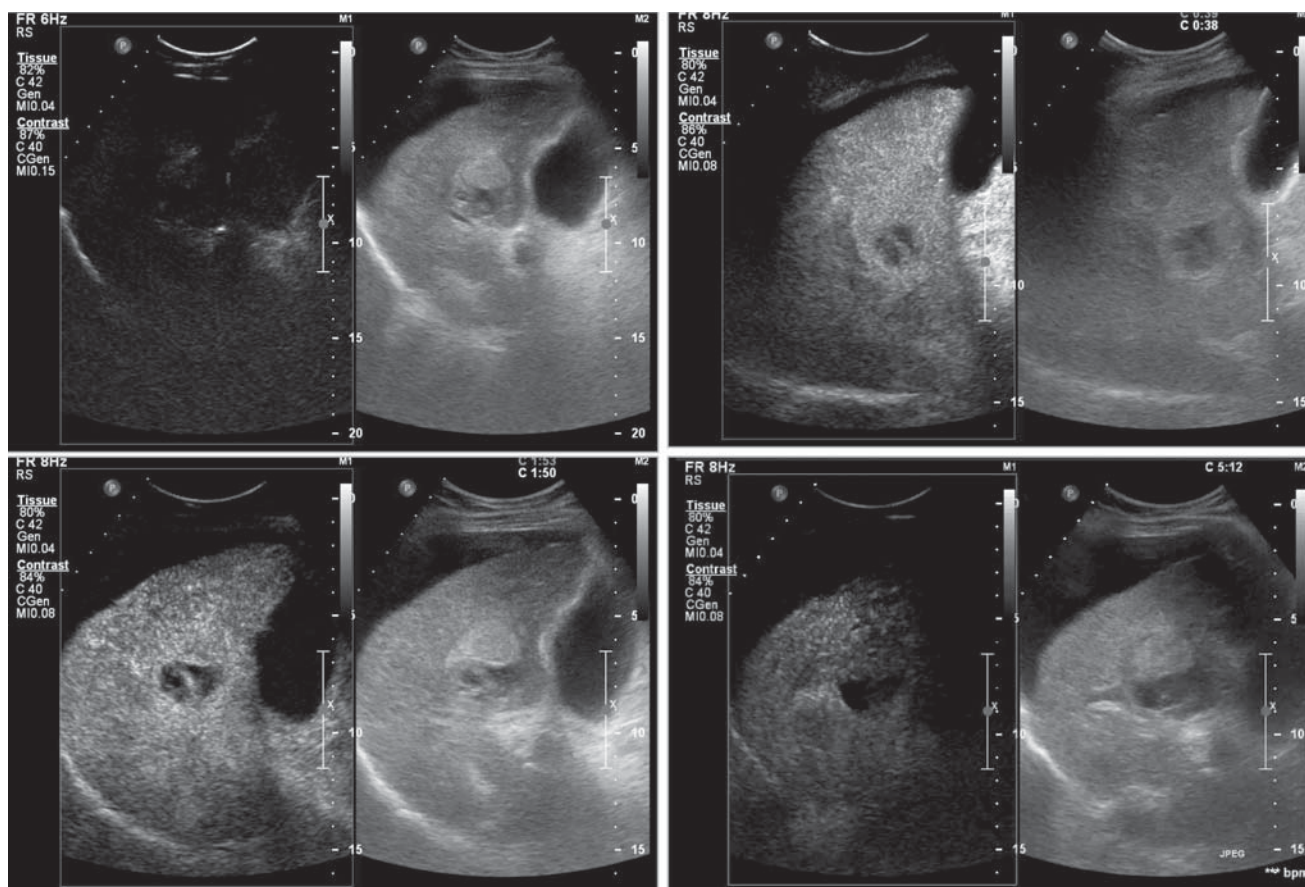
A HCC diagnózisának felállítása

A talált góc karakterizálása, a HCC diagnózisa a tumor *hypervascularisatiójának*, valamint *jellegetes kontraszt-halmozási dinamikájának* kimutatásán alapul, amelyre a *dinamikus képalkotó vizsgálatok* alkalmasak (*kontrasztanyagos ultrahangvizsgálat, háromfázisú CT, MRI*). Intravénás kontrasztanyag adása után a máj kettős vérellátása (arteria hepatica: 25–30%, vena portae: 70–75%) megjeleníthető. Lehetséges a máj ábrázolása három különböző fázisban: artériás, portalis/vénás és késői fázisok. A HCC vérellátása csaknem egészében az arteria hepatica által történik. A tumorgóc *típusos kontraszthalmozását az artériás fázisban történő élénk kontrasztfelvétel*, majd a *vénás/késői fázisban történő gyors kontraszt-kimosódás jelenti*. Irodalmi adatok alapján 1 cm-nél nagyobb gócos esetén ez a vascularis profil 100%-os specificitású [3, 14]. A megfelelő színvonalú vizsgálatokhoz a legmodernebb berendezések szükségesek.

Kontrasztanyag ultrahangvizsgálat

A gócek karakterizálásának alapja mindhárom dinamikus radiológiai módszerrel a *kontrasztdinamika* megfigyelése különböző keringési fázisokban. A kontrasztanyag ultrahang mellett fontos érv, hogy a kontrasztbolus beadása után a góceket folyamatosan látjuk, és nem néhány kiválasztott időablakban történik a leképezés, mint a CT- vagy MR-vizsgálatoknál. A vizsgálat időbeli felbontása igen jó, ez nagyon előnyös az artériás fázis vizsgálatánál, amely a HCC diagnózisában kiemelkedő jelentőségű. A vizsgálat e tekintetben érzékenyebb, mint a CT- és MR-vizsgálatok [15, 16]. Kontrasztanyaggal megjeleníthető a gócek microvascularisatioja. A vizsgálat során elemezni kell a gócek és a környező májparenchyma kontrasztanyag-felvételét különböző vascularis fázisokban. Vénás és késői fázisban a gócek kontrasztkimosódása fontos diagnosztikus információt jelent (2. ábra). Egy adott góc folyamatos megfigyelésénél, a készüléken levő szoftverrel vagy külső számítógépen, kvantitatív analízist is lehet végezni (UKA-beáramlási, -áthaladási, -kimosódási idők). Számos irodalmi adat szerint a *típusos jó- és rosszindulatú gócek* a keringésdinamikájuk alapján *elkülöníthetők* és diagnosztizálhatók [10]. A vizsgálat szenzi-

tívási értékei 98–100%, a specificitási értékei 63–93% között mozognak a benignus és malignus gócek elkülönítése terén [9, 17]. *Nicolau és mtsai* prospektív tanulmányukban második generációs UKA alkalmazásával a HCC-ben kimutatható kép és a tumor celluláris differenciáltságának összefüggését vizsgálták. Száznégy HCC elemzése alapján megállapították, hogy a gócek 96,2%-a halmozott artériás fázisban, négy jól differenciált tumor nem. A portális és késői fázisban észlelhető echogenitás korrelál a celluláris differenciáltsággal, a malignitás foka meghatározza az észlelhető képet [18]. *Giorgio és mtsai* 74 HCC-s góc ultrahang-kontrasztanyag és dinamikus CT-vizsgálatát hasonlították össze, a tumorvascularisatio, halmozási jellemzők tekintetében 82,4%-ban egyezett meg a két vizsgálat eredménye [19]. Egy másik tanulmányban az ultrahang-kontrasztanyag, illetve dinamikus CT-vizsgálat 87%-ban azonos kontrasztanyag-dinamikát mutatott 61 HCC-s góc elemzése során [20]. A *10 mm-nél kisebb gócek karakterizálása nehéz* kontrasztanyag alkalmazásával is. A vizsgálatot korlátozza az obesitas, meteorismus, a rekesz alatti szegmentumok nehezen vizsgálhatóak. A kontrasztanyag ultrahangvizsgálat kivitelezése és értékelése a CT- és MR-vizsgálatokhoz képest szubjektívebb.



2. ábra HCC ultrahang-kontrasztanyag vizsgálata. Intravénás kontrasztanyag adása után a jobb lebenyben lévő góc artériás fázisban erős halmozást mutat, centruma necroticus. A későbbi felvételeken a kontrasztanyag gyors kimosódása látható

Háromfázisú CT-vizsgálat

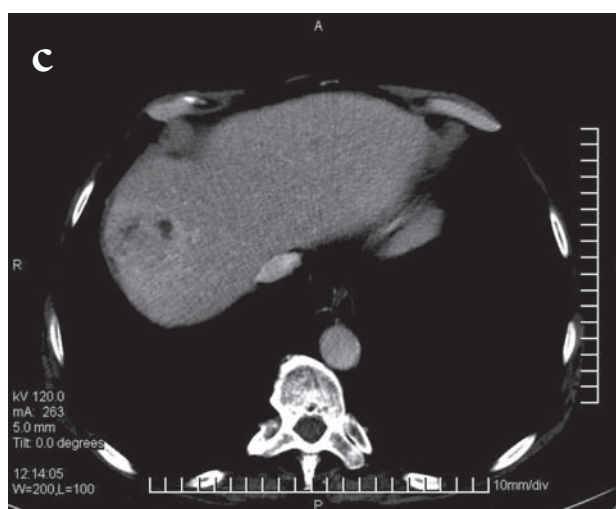
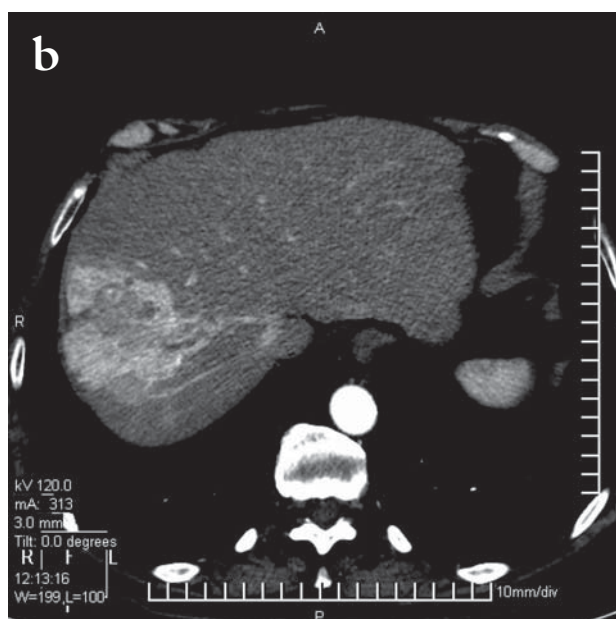
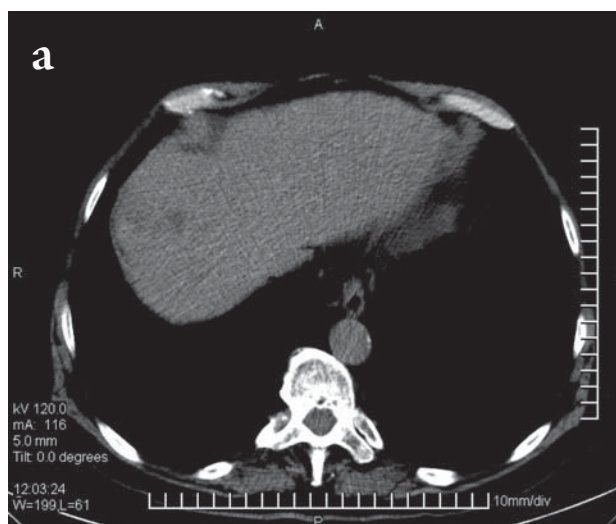
Hypervascularis HCC esetén a CT-vizsgálat *diagnosztikus pontossága 68–91%* [15]. A góc késői artériás fázisban (25–40 s) erős, inhomogén halmozást mutat, portális vénás/korai parenchymás fázisban (45–60 s) kontrasztanyag-kimosódás figyelhető meg, a késői parenchymás fázisban (2–3 perc) sokszor ábrázolható halmozó pseudocapsula a tumor körül. A nagyméretű HCC heterogén szerkezetének megfelelően „mozaik” mintázatot mutat, a halmozó gócon belül hipodenz területekként láthatók a fibroticus, necroticus, bevérzett, zsírosan degenerált tumorrészek, amelyek fibrosus septumokkal tagoltak [3. a)–c) ábra]. A CT-vizsgálat során korai artériás fázisú (15–25 s) sorozat is készíthető, amely a CT-angiográfiához használható fel – májreszekciós műtétek, kemoembolizáció, ablatiós kezelések előtt, illetve májtranszplantáció során alkalmazzuk.

A bevezetőben említett invazív CTHA és CTAP a kis gócek detektálására igen érzékeny módszerek. A japán közleményekben rutinszerű kombinált alkalmazásukról számolnak be [15]. Mindkét módszer kiválóan alkalmazható az *intra- és perinodularis hemodinamika* ábrázolására [21]. A típusos HCC a CTHA során hypervascularisált gócként, a CTAP-n perfúziós defektusként ábrázolódik. A vizsgálatok specificitása alacsony, számos esetben detektálhatók apró, kontraszthalmozó gócek, területek, amelyek nem malignus folyamatot jeleznek, hanem a cirrhoticus májban sokszor előforduló arteriportális söntöknek, perfúziós zavaroknak felelnek meg. A CT-vizsgálatok során differenciáldiagnosztikai problémát okozhatnak egyéb hypervascularis elváltozások, mint az érdús metasztázisok, a fokális nodularis hyperplasia, az adenoma.

MR-vizsgálat

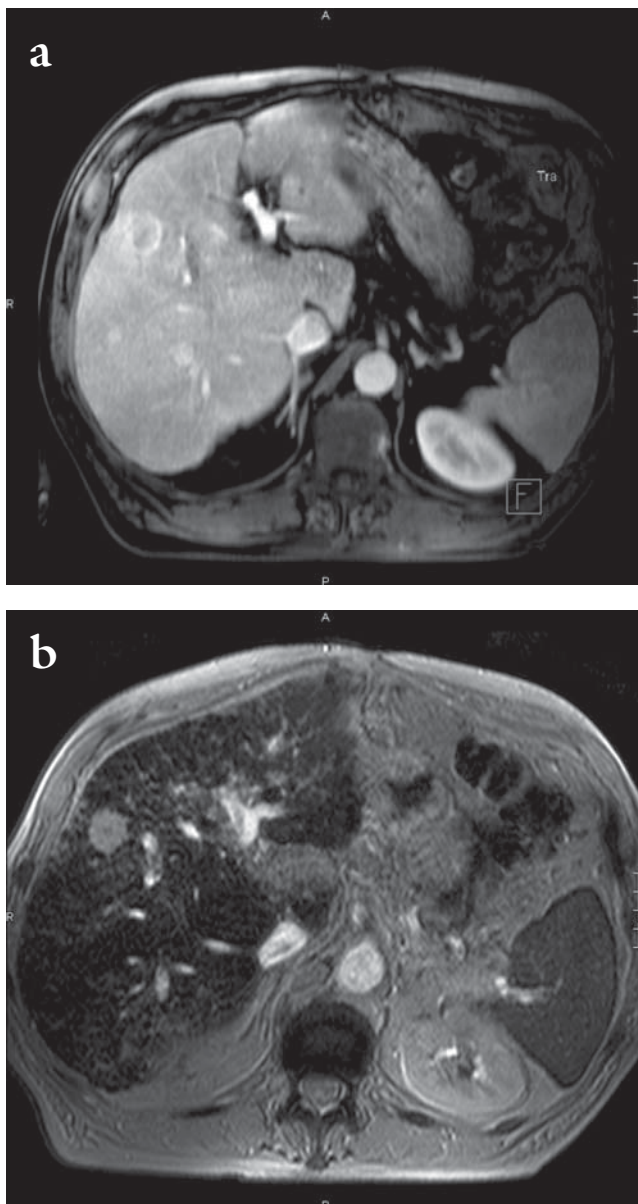
Az MR-vizsgálat szöveti *kontrasztfelbontása jobb*, mint a CT- vagy az ultrahangvizsgálaté, a kóros góc és a májparenchyma élesebben elkülöníthető egymástól. A máj MR-vizsgálata az elmúlt évek során sokat fejlődött, újabb szekvenciák jelentek meg, a vizsgálat gyorsabb lett. Az MR-vizsgálatok során rutinszerűen alkalmazzák az intravénásan adagolt gadolíniumtartalmú, nem specifikus, extracellularis kontrasztanyagokat a gócos elváltozások detektálására és karakterizálására, azonban ezek farmakodinamiás tulajdonságai erősen hasonlítanak a CT-vizsgálatoknál használt kontrasztanyagokéhoz, dinamikus vizsgálatok végezhetőek, de az általuk nyert információk nem térnek el lényegesen egymástól. A *dinamikus MR-vizsgálat szenzitivitása* a HCC kimutatásában *54–78%* [22]. A vizsgálat eredményessége csökken előrehaladott cirrhosis esetén. MR-vizsgálattal is *nehéz a regenerációs és dysplasiás göbök, valamint a jól differenciált HCC-góc elkülönítése*.

Az MR-kontrasztanyagok köre az utóbbi években bővült az úgynevezett „*májspecifikus*” anyagokkal, ame-



3. ábra

Nagy HCC-góc dinamikus CT-vizsgálata. a) Natív felvételen a jobb lebenyben alig elkülöníthető a hipodenz tumor. b) Artériás fázisban a góc erős, inhomogén halmozást mutat. c) Vénás fázisban a tumorból a kontrasztanyag kimosódik, benne necroticus területek láthatók



4. ábra

Többgócú HCC MR-vizsgálata. *a)* Dinamikus vizsgálatnál a jobb lebenyben kontrasztanyagot halmozó inhomogén góc látszik. *b)* RES-specifikus kontrasztanyag adása után a góc fokozott jelintenzitással ábrázolódik. Az I. szegmentumban megjelenik egy másik, körülírt, fokozott jelintenzitású képlet is, amely a dinamikus vizsgálatnál nem volt látható.
Országos Onkológiai Intézet, dr. Gődény Mária főorvosnő engedélyével

lyek eltérő hatásúak [23]. Ezek a kontrasztanyagok vagy a *májsejtekben* (paramágneses tulajdonságú, gadolíniumot vagy mangánt hordozó vegyületek), vagy a máj macrophag-monocyta-phagocyta rendszerében – RES – (szuperparamágneses vas-oxid részecskék –SPIO) halmozódnak. Segítségükkel lehetőség van a gócok májsejtartalmuktól függő differenciálására, illetve a kóros gócok jobb elkülönítésére az ép májszövetből. A májsejtspecifikus kontrasztanyagok a T1-súlyozott felvételeken a májsejtek jelintenzitás-fokozódását eredményezik. Minden olyan szövet jelintenzitása nő, amely hepatocy-

tát tartalmaz, a működő hepatocytákat nem tartalmazó gócos elváltozások azonban nem veszik fel a kontrasztanyagot, sötétben ábrázolódnak. A kontrasztanyagot differenciáltságától függő mértékben halmozhatja a HCC is. A RES-specifikus kontrasztanyagok a T2-idő rövidítése révén a T2-súlyozott felvételeken negatív kontrasztot biztosítanak, a normális RES-állományt nem tartalmazó gócok (legtöbb HCC, metasztázisok) szinte „világítanak”, jobban elkülöníthetők környezetüktől [4. *a)*–*b)* ábra]. A regenerációs és dysplasiás göbök szignifikáns SPIO-halmozást mutatnak, így jobban felismerhetők [24]. A SPIO-felvétel kimutatása lehetőséget ad a benignus és malignus gócok egymástól való elkülönítésére [25]. A RES-specifikus kontrasztanyaggal végzett MR-vizsgálatok pontossága a gócos májbetegségek kimutatásában a CTHA és CTAP eredményeivel megegyezik [23, 26]. Különösen jó eredményeket lehet elérni a hypovascularis tumorok diagnosztizálásában, amelyek a dinamikus vizsgálatok során nem mutatnak jellegzetes kontraszthalmozást, azonban láthatóvá válnak a RES-specifikus kontrasztanyag adagolása után. Segíthet a RES-specifikus kontrasztanyag a hypervascularis pseudolaesiók (arteriportalis söntök) kimutatásában is, ezek ugyanis felveszik a kontrasztanyagot [25].

Az elmúlt évek során olyan szövetspecifikus kontrasztanyagok is megjelentek, amelyek tartós és szelektív kontraszthalmozást eredményeznek a májparenchymában, emellett dinamikus ábrázolásra is lehetőséget adnak, ezeket az anyagokat bimodális kontrasztképző ágenseknek nevezik. Lehetőség van két különböző típusú kontrasztanyag kombinációjára is. A *kombinált hatású* vagy a *kombinációban alkalmazott* kontrasztanyagokkal (leggyakrabban gadolíniumtartalmú és RES-specifikus), amelyek a góc vérellátását és a cellularis funkciót egyaránt jellemzik, az MR-vizsgálat *szenzitivitása a HCC detektálásában 80–85%* [22].

Diagnosztikus stratégia

A diagnózishoz alkalmazott *képpalkotó vizsgálatok a talált góc méretétől függenek*. A barcelonai iskola irányelvei a cirrhoticus májban szűrés során felfedezett körülírt góc esetén [1, 27]:

- 2 cm feletti gócnál, ha egy dinamikus vizsgálaton igazolható a típusos vascularis profil, biopsziás mintavétel nem szükséges.
- Az 1 és 2 cm közötti gócok esetén, ha két dinamikus képpalkotó vizsgálaton típusos kontraszthalmozási dinamika kimutatható, a HCC diagnózisa biopsziás mintavétel nélkül felállítható.
- 1 cm alatti gócok esetén viszonylag kicsi a HCC valószínűsége. A kisméretű gócok karakterizálása a modern képpalkotó eljárásokkal is nehéz, nem mindig mutatható ki típusos kontrasztdinamika. A kis, hypervascularis elváltozások szoros nyomon követése javasolt (3–4 havonta ultrahangvizsgálat). Ha két évig

nem észlelhető növekedés, vissza lehet térni a rutin követési periódusokhoz. Növekedés esetén, 1 cm felett, mérettől függően javasoltak a további vizsgálatok.

Biopszia indokolt:

- Ha a góc 2 cm-nél nagyobb és nem mutat típusos kontrasztdinamikát vagy nem cirrhoticus májban mutatják ki.
- 1 és 2 cm közötti gócek esetén, ha a góc nem mutat típusos kontrasztdinamikát, illetve, ha az alkalmazott két dinamikus vizsgálat nem azonos eredményű.

A biopsziás mintákat lehetőleg tapasztalt patológus értékelje! A finomtű-biopsziák szenzitivitása magas, 91% [28], azonban szem előtt kell tartani, hogy a *negatív lelet nem kizáró értékű*. Számolni kell mintavételi hibával, valamint azzal, hogy a minta nem reprezentálja az egész gócot. Különösen a kicsi gócek biopsziája nehéz, a tű helyzete és a mintavétel pontossága sokszor bizonytalan. Ha a biopszia eredménye negatív, a beteget 3–6 havonta végzett ultrahangvizsgálattal kell szorosan nyomon követni, amíg a góc esetleg eltűnik, növekedést mutat vagy ábrázolhatóvá válik a jellegzetes vascularis profil. Ha a góc növekszik, de továbbra is atípusos kontrasztdinamikát mutat, ismételt biopszia javasolt [1].

Tekintettel arra, hogy Magyarországon nem áll rendelkezésre (az MR-vizsgálat nehezebben hozzáférhető, ultrahang-kontrasztanyag vizsgálatok csak kevés intézetben folynak) a dinamikus képalkotás összes lehetősége, az 1 cm-nél nagyobb elváltozásokból gyakrabban válhat indokolttá a mintavétel citológiai vagy hisztológiai vizsgálatra [2].

A nem hypervascularis és/vagy 2 cm alatti gócek diagnosztizálásának lehetőségei

A hepatocarcinogenesis többlépcsős folyamat. A *regenerációs göbök*, *dysplasiás göbök*, a *korai, 2 cm alatti HCC* felismerése, egymástól való elkülönítése a képalkotó eljárások igen nehéz feladata. Ezek a kis gócek *sok esetben nem mutatják a jellegzetes hypervascularis megjelenést és kontrasztdinamikát*, nehéz a karakterizálásuk. A regenerációs göbök vérellátása a májhoz nagyon hasonló. A góc növekedése során a vérellátás fokozatosan arterIALIZÁLÓDIK, a portális vérellátás csökken [24]. A dysplasiás göbökben a kóros artériák száma növekszik, atípusos sejteket tartalmaznak, de a malignitás definitív hisztológiai jeleit nem mutatják. Low grade és high grade csoportokra oszthatók az atípia foka szerint, átmeneti állapotot képeznek a HCC patogenezisében [7]. Megfigyelhető lehet a high grade dysplasiás göbön belül HCC-subfocus kialakulása is („nodule-in-nodule”). A dysplasiás gócek folyamatos követést igényelnek, mivel körülbelül egyharmaduk malignusan

átalakul. Patológiailag is nehéz azonban a dysplasiás göb és a jól differenciált HCC elkülönítése.

Bár a malignus átalakulás során megindul az arterIALIZÁLÓDÁSI folyamat, a praemalignus gócek, valamint a korai HCC mégis döntően portális vérellátású, ezért hypovascularis képletként mutatkozik a dinamikus képalkotó eljárásokkal [7, 29]. A kifejlődött HCC-t intenzív neoangiogenesis jellemzi. A katéteres alapú CTAP és CTHA – mint említésre került – fontos szerepet játszik a kicsi gócek intranodularis hemodinamikájának megjelenítésében [15, 29]. A CTAP a legérzékenyebb módszer, amely detektálja a góc portális vérellátásának csökkenését, amely a malignus átalakulási folyamat korai jelzője. A high-grade dysplasiás göb háromfázisú CT-vizsgálattal isodens gócként mutatkozhat, és nem különíthető el a környező májállománytól. A CTAP a csökkenő portális vérellátás miatt perfúziós defektust jelezhet, a CTHA élénk kontraszthalmozást mutathat az arterIALIZÁLÓDÓ vérellátásnak megfelelően [24].

A RES-specifikus MR-kontrasztanyagok segíthetnek a dysplasiás göbben malignusan átalakult területek korai kimutatásában, az alapvetően alacsony jelintenzitású gócon belül magas jelintenzitású részként ábrázolódik a HCC subfocus [24]. A kontrasztanyag ultrahangvizsgálathoz a regenerációs és dysplasiás göbök artériás fázisban iso- vagy hypoechogének, a portális és késői fázisban isoechogének. Az artériás fázisban észlelhető hypervascularisatio a malignus transzformáció jele [7, 16].

Következtetések

A képalkotó technikák, különösen a kontrasztanyag ultrahang-, MDCT-, MR-vizsgálat fejlődése jelentősen javította a fokális májelváltozások detektálását, karakterizálását. Alkalmazásukkal egyre pontosabb stádiummeghatározás válik lehetővé, ami a kezelési forma kiválasztásához nélkülözhetetlen. Továbbra is bonyolult és nehéz feladat azonban a cirrhoticus máj vizsgálata, különösen a kisméretű, korai HCC, valamint a praemalignus göbök felismerése és a jóindulatú elváltozásoktól való biztos elkülönítése.

Irodalom

- [1] Bruix, J., Sherman, M.: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005, 42, 1208–1236.
- [2] Dank M.: Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápia-jában. *LAM*, 2009, 19, 15–21.
- [3] Bruix, J., Hessheimer, A. J., Forner, A. és mtsai: New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2006, 25, 3848–3856.
- [4] Llovet, J. M., Bustamante, J., Castells, A.: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*, 1999, 29, 62–67.
- [5] Solmi, L., Primerano, A. M., Gandolfi, L.: Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma: results of a

- prospective study on 360 cases. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, *91*, 1189–1194.
- [6] *Bolondi, L., Safia, S., Siringo, S. és mtsai*: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*, 2001, *48*, 251–259.
- [7] *Ariff, B., Lloyd, C. R., Khan, S. és mtsai*: Imaging of liver cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2009, *15*, 1289–1300.
- [8] *Ishii, M., Gama, H., Chida, N. és mtsai*: Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. South Tohoku District Study Group. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, *95*, 1036–1040.
- [9] *Maruyama, H., Yoshikawa, M., Yokosuka, O.*: Current role of ultrasound for the management of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2008, *14*, 1710–1719.
- [10] *Claudon, M., Cosgrove, D., Albrecht, T. és mtsai*: Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) Update 2008. *Eur. J. Ultrasound*, 2008, *29*, 28–44.
- [11] *Lencioni, R., Cioni, D., Crocetti, L. és mtsai*: Early stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*, 2005, *234*, 961–967.
- [12] *Harkányi Z.*: A kontraszt-ultrahangvizsgálatok legújabb eredményeiről. *Orvosképzés*, 2009, *2*, 133–138.
- [13] *Lu, M., Yu, X., Li, A. és mtsai*: Comparison of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced CT or MRI in monitoring percutaneous thermal ablation procedure in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study in China. *Ultrasound Med. Biol.*, 2007, *33*, 22–35.
- [14] *Llovet, J. M., Bruix, J.*: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology*, 2008, *48*, 20–37.
- [15] *Kudo, M., Okanoue, T.*: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology*, 2007, *72*, 2–15.
- [16] *Bartolotta, T. V., Taibbi, A., Midiri, M. és mtsai*: Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom. Imaging*, 2009, *34*, 193–209.
- [17] *Tranquart, F., Le Gouge, A., Correas, J. M. és mtsai*: Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal liver lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicentre clinical trial. *EJC*, 2008, *S6*, 9–15.
- [18] *Nicolau, C., Catalá, V., Vilana, R. és mtsai*: Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur. Radiol.*, 2004, *14*, 1092–1099.
- [19] *Giorgio, A., Ferraioli, G., Tarantino, L. és mtsai*: Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR*, 2004, *183*, 1319–1326.
- [20] *Numata, K., Tanaka, K., Kiba, T. és mtsai*: Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings. *J. Ultrasound Med.*, 2001, *20*, 89–98.
- [21] *Matsui, O., Ueda, K., Kobayashi, S. és mtsai*: Intra- and perinodular hemodynamics of hepatocellular carcinoma: CT observation during intra-arterial contrast injection. *Abdom. Imaging*, 2002, *27*, 147–156.
- [22] *Kim, M. J., Choi, J. Y., Chung, Y. E. és mtsai*: Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma using contrast media. *Oncology*, 2008, *75*, 72–82.
- [23] *Bhosale, P., Szklaruk, J., Silverman, P. M.*: Current staging of hepatocellular carcinoma: imaging implications. *Cancer Imaging*, 2006, *6*, 83–94.
- [24] *Lim, J. H., Choi, B. L.*: Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. *Abdom. Imaging*, 2002, *27*, 117–128.
- [25] *Ward, J., Robinson, P. J.*: How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Eur. Radiol.*, 2002, *12*, 2258–2272.
- [26] *Yu, J. S., Kim, M. J.*: Hepatocellular carcinoma: contrast-enhanced MRI. *Abdom. Imaging*, 2002, *27*, 157–167.
- [27] *Fornier, A., Hessheimer, A. J., Real, M. I. és mtsai*: Treatment of hepatocellular carcinoma. *Critical Review in Oncology/Hematology*, 2006, *60*, 89–98.
- [28] *Durand, F., Regimbeau, J. M., Belghiti, J. és mtsai*: Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2001, *35*, 254–258.
- [29] *Takayasu, K., Muramatsu, Y., Mizuguchi, Y. és mtsai*: CT imaging of early hepatocellular carcinoma and the natural outcome of hypoaattenuating nodular lesions in chronic liver disease. *Oncology*, 2007, *72*, 83–91.

(Jakab Zsuzsa dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: jazsu@bel2.sote.hu)

Az MTA Doktori Tanács Titkársága kérése az orvostudomány területén

a tudomány kandidátusa és doktora fokozattal, valamint az MTA doktora címmel rendelkezőkhöz

Tisztelt Minősítettek!

A tudományos cím megszerzése érdekében indított minősítési eljárásban – többek között a nyilvános viták megszervezésében – nagy szerepe van a tudományos fokozattal rendelkezők naprakész munkahelyi, illetve lakcímnnyilvántartásának. Az MTA Doktori Tanács Titkársága azzal a kéréssel fordul Önökhöz, hogy a munkahelyi, illetve a lakcímadatokban történt esetleges változást szíveskedjenek a kapitany.hilda@office.mta.hu e-mail címen, vagy postai úton a 1051 Budapest, Nádor u. 7. címen bejelenteni, a levelezési cím megjelölésével.

Egyidejűleg tájékoztatjuk Önöket, hogy az új Doktori Szabályzat, illetve az Orvosi Tudományok Osztályának a doktori eljárás-sal kapcsolatos ügyrendje és követelményrendszere a <http://www.mta.hu/index.php?id=454> internetes címen érhető el.

A követelmények a *Magyar Tudomány* 2010. januári számának mellékletében is megjelentek.