

CONTRASTES ECOGRÁFICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO
POST-ABLACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR
R. Gómez Rodríguez, T Artaza Varasa y C González Frutos
Hospital Virgen de la Salud. Toledo

ULTRASONOGRAFÍA CON CONTRASTES

La ecografía con contrastes supone una herramienta añadida a la ultrasonografía convencional que nos permite llegar de forma más precoz al diagnóstico del paciente con una alta fiabilidad (1). Actualmente, se emplean como contrastes ecográficos microburbujas, ya que la ultrasonografía puede aprovechar la respuesta específica que produce el sonido al incidir sobre las mismas. La diferenciación de las señales provenientes de las burbujas y de los tejidos es la base de la imagen específica de contrastes, lo que se ha conseguido mediante los recientes avances con tecnologías de armónico y pulso invertido. Con ecógrafos y software específicos para esta técnica se puede explorar el contraste que circula por la sangre en las diferentes fases vasculares del órgano de interés. Es fácil de usar, los efectos secundarios son mínimos y sólo requiere unos minutos para su empleo.

SonoVue® es actualmente el contraste que se emplea más frecuentemente. Las microburbujas de SonoVue contienen Hexafluoruro Sulfúrico estabilizadas con surfactantes (2). Existen guías europeas para el estudio con contrastes ecográficos(3). El órgano mejor evaluado con Ultrasonografía de Contrastes (USC) ha sido el hígado, habiéndose establecido tres fases en su estudio (3). La primera fase, fase arterial, corresponde a la llegada de las microburbujas por la circulación arterial pocos segundos tras su administración y que dura hasta los 30-35 segundos. En este momento comienza la fase portal que dura hasta los 120 segundos, pasando posteriormente a la denominada fase tardía. La señal de las microburbujas suele desaparecer a los 240-360 segundos de su administración.

ESTUDIO CON CONTRASTES ECOGRÁFICOS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El Carcinoma Hepatocelular (CHC) es una neoplasia de incidencia creciente, representando el 5 % de todos los cánceres en el mundo, siendo el sexto cáncer más frecuente, y actualmente es la causa más frecuente de muerte de los pacientes cirróticos (4).

En el proceso de carcinogénesis del CHC se produce un progresivo incremento de la vascularización arterial y un descenso de la vascularización portal. Esta neoangiogénesis da lugar a una característica fundamental del CHC que es la hipervascularización arterial. Por otro lado, se forman fístulas arteriovenosas que, junto a la disminución de la irrigación portal, condicionan un rápido lavado del contraste (washout) en las técnicas de imagen por la alta velocidad de la sangre dentro del tumor. Estas características son las que van ser aprovechadas por las técnicas de imagen dinámicas como es la USC.

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) estableció unas guías para el manejo del CHC (5). El diagnóstico es posible con técnicas de imagen dinámicas, sin ser imprescindible la biopsia en pacientes con cirrosis.

Las técnicas dinámicas de estudio son la TAC, la RNM y la USC (5). Cuando se detecta un nódulo entre 1-2 cm y su apariencia es típica (hipervascularización arterial y lavado posterior) en dos de estas técnicas, debe ser tratada como CHC; en casos no típicos o no coincidentes es preciso el estudio histológico. En nódulos mayores de 2 cm, una técnica de imagen dinámica con hallazgos típicos hace innecesaria la biopsia. Los nódulos menores de 1 cm deben ser seguidos trimestralmente con ecografía. Por tanto, la USC juega un papel muy importante en el manejo del CHC. Sin embargo, en un porcentaje de casos es necesario el estudio histológico dado que no es posible el diagnóstico con métodos no invasivos (5). Estos criterios, aunque validados en tumores de menos de 2 cm, como era de esperar, son menos sensibles en estos tumores de pequeño tamaño(7,8).



FIGURA 1

Carcinoma Hepatocelular estudiado con contrastes (mitad derecha de la imagen). En fase arterial aparece muy ecogénico en comparación con el parénquima circundante. La mitad izquierda de la imagen corresponde a la ecografía convencional que ayuda a localizar la lesión durante el estudio.

En la USC el CHC exhibe un claro realce en la fase arterial en comparación con el hígado circundante, que está muy poco contrastado en esta fase (9-11) (Figura 1). A veces es posible detectar una arteria aferente al tumor y lagos vasculares intranodulares. Con USC se detecta hipervascularización arterial en el 75-97% de los casos (13-16). Este realce puede ser homogéneo o heterogéneo ya que el tumor contiene septos, regiones de distinta diferenciación

tisular y shunt intratumorales. Las características del patrón en fase arterial va a depender del tamaño de la lesión y del grado de diferenciación del tumor, aunque a este respecto no todos los trabajos obtienen los mismos resultados. La ausencia de hipervascularización arterial sólo ocurre en los bien diferenciados, posiblemente porque tienen un flujo similar al del parénquima no tumoral (15). La perfusión arterial con USC muestra una buena concordancia con la TAC (14,17). Además, la ecografía con USC detecta un 10% más de hipervascularización arterial que en la TAC (13), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, se puede decir que la USC es al menos similar a la TAC en detectar hipervascularización en el CHC (13). En fase portal se produce un lavado del contraste, y la mayoría de los CHC se van haciendo menos ecogénicos hasta aparecer frecuentemente hipoecogénicos en fase tardía (Figura 2), si bien el comportamiento no es tan constante como en la fase arterial (18,19).

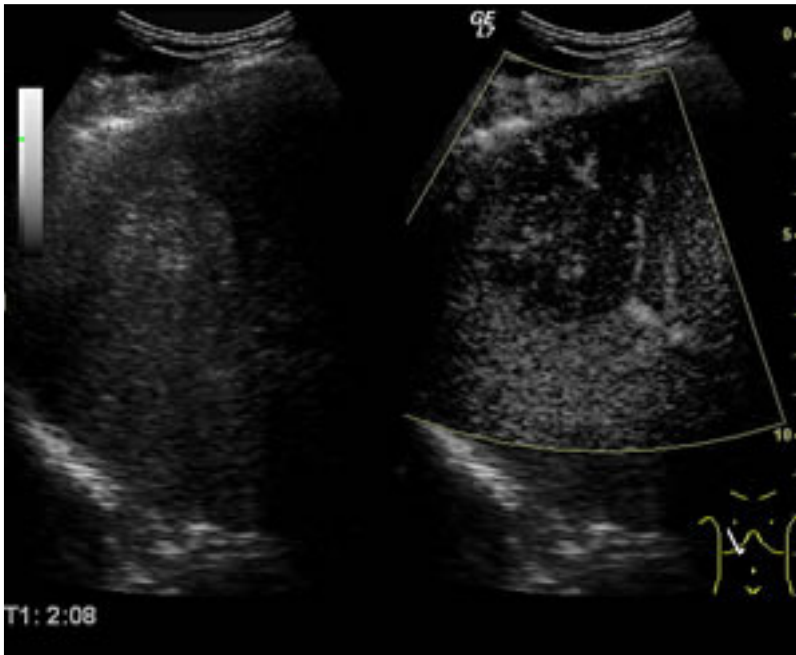


FIGURA 2

El mismo paciente de la figura 1 en fase tardía. La lesión se ha hecho hipocogénica respecto al resto del parénquima (lavado o "wash-out").

consecuencia de que el lavado es más lento en los tumores bien diferenciados (24,25). Por consiguiente, aunque lo más típico es que tras la fase arterial los CHC no tengan realce, en algunos casos puede persistir algún grado de ecogenicidad más o menos intenso (3,21,26), no siendo la hipocogenicidad tan marcada como en el caso de las metástasis.

En el trabajo de Ding (27) cuando se aprecia un realce arterial completo o en mosaico, seguido de un defecto de realce en fase portal, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron 92%, 86,7% y 90,9% respectivamente para el diagnóstico de CHC.

La afectación vascular en los pacientes con CHC cambia el pronóstico y la estadificación. Una de las ventajas de la USC es la gran exactitud en el estudio de la trombosis portal. Así, estudios preliminares muestran que la US con CSG podría ser superior a la US convencional, Doppler color y citología en la detección y caracterización benigna o maligna de la trombosis de la vena porta y venas hepáticas (28,29).

Hay que hacer la aclaración de que la USC no sirve para mejorar la detección de nódulos hipervasculares, sólo para caracterizarlos, dado lo fugaz de la fase arterial, pudiendo explorar exclusivamente en esta fase una zona concreta del hígado de forma adecuada. Por lo tanto, no hay indicación para el uso de la USC en el screening de los pacientes cirróticos si no se les ha detectado previamente un nódulo. Además, tampoco permite la estadificación completa del paciente, para lo cual es necesaria la realización de una TAC.

En un hígado cirrótico, donde habitualmente asienta el CHC en nuestro medio, pueden aparecer otras lesiones nodulares. El diagnóstico diferencial entre CHC y nódulos de regeneración es muy difícil e importante. Los nódulos de

Por tanto, hay que tener presente que, aunque lo típico es que se hagan hipocogénicos, un porcentaje importante de casos pueden ser isoecogénicos en fase portal y tardía (12,15,20). Es más probable que los tumores bien diferenciados permanezcan en fase tardía isoecogénicos que los poco diferenciados, que son generalmente hipocogénicos. (19,21-23). Esto es

regeneración en el 85% de los casos no tienen un patrón específico en fases precoces y se contrastan en la fase tardía como el resto del parénquima (30). Sin embargo los nódulos con displasia de alto grado a veces tienen realce arterial (10,12). Para mayor dificultad, los CHC de pequeño tamaño y los bien diferenciados también pueden ser hipovasculares, como ya hemos mencionado.

El CHC también debe diferenciarse de lesiones focales benignas, fundamentalmente la Hiperplasia Nodular Focal (HNF) y el Angioma (10). Algunas características pueden ayudar a la diferenciación de la HNF, como son la presencia de llenado centrífugo y la cicatriz central. Además, los angiomas y HNF generalmente permanecen con algún grado de ecogenicidad en fase tardía

MONITORIZACIÓN DE TRATAMIENTOS ABLATIVOS

La evaluación de la respuesta al tratamiento ablativo del CHC (Inyección percutánea de alcohol y Radiofrecuencia, fundamentalmente) se realiza de forma habitual mediante TAC y RNM, pero la aparición de los contrastes ecográficos de segunda generación ha convertido a la ecografía en una técnica especialmente útil en esta situación.

El hallazgo ecográfico fundamental que sugiere la completa ablación del tumor es la desaparición de cualquier zona de captación previa del contraste en el interior de la lesión (es decir, ausencia de cualquier incremento parcial/total de la ecogenicidad en ella). Por el contrario, las áreas de tumor viables se corresponden con la persistencia de hipervascularización arterial, que se pone de manifiesto por la presencia de contraste durante la fase arterial.

Diversos estudios han comparado la eficacia de la ultrasonografía con contrastes de segunda generación respecto a las otras dos técnicas radiológicas en esta indicación, especialmente la TC, considerada como el "gold standard" en este contexto; comprobando que los resultados alcanzados son similares, con una exactitud del 95% (31-37).

Pero es que además, la ecografía con contrastes de segunda generación presenta una serie de ventajas respecto a las técnicas radiológicas (3,33):

- La aplicación del tratamiento y la evaluación de su eficacia pueden realizarse por el mismo profesional, en tiempo real y utilizando el mismo equipo, lo que agiliza y simplifica el proceso.
- Permite realizar una comparación precoz de las imágenes correspondientes a la lesión antes y después del tratamiento, lo cual facilita que pueda completarse la terapia en caso de comprobarse la existencia de áreas viables de tumor, así como servir de guía para precisar la correcta dirección de la aguja hacia esas áreas donde no se ha conseguido la necrosis tumoral (Figura 3).

- El amplio perfil de seguridad que posee. Además, el empleo de la ecografía con contraste propicia una reducción de los costes, puesto que permite reducir el número de sesiones necesarias para alcanzar una respuesta completa.

Un protocolo razonable tras tratamiento percutáneo es la realización de USC casi inmediatamente tras el mismo para valorar el resultado, y otra USC al mes para detectar zonas residuales de tumor, posponiendo la TAC o la RNM a los 3 meses para detectar la recurrencia marginal (33). Algunos recomiendan realizar la primera evaluación con USC para ver la respuesta terapéutica con radiofrecuencia al día siguiente (38).



FIGURA 3

Carcinoma hepatocelular tras tratamiento con inyección percutánea de alcohol. La mayor parte de la lesión no muestra realce en fase arterial por estar necrosada. Persiste un nódulo de tejido viable (flecha blanca). La mitad izquierda de la imagen corresponde a la ecografía convencional donde aparece como un nódulo heterogéneo (flechas negras)

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Gómez Rodríguez R, González Frutos C y Artaza Varasa T. Avances con el uso de contrastes en ecografía digestiva. *Rev Esp Enf Digest* 2006;97 supl II:98-107.
- 2) Greis Ch. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol* 2004;14 supl 8:s11-s15.
- 3) Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T and col. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall in Med* 2008;29:28-44.
- 4) Llovet JM and Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:s20-s38.
- 5) Bruix J and Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- 6) Bolondi L, Gaiani S, Celli N and col. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
- 7) Quaia E, D'Ofronio M, Cabassa P and col. Diagnostic value of hepatocellular nodule vascularity after microbubble injection for characterizing malignancy in patients with cirrhosis. *AJR* 2007;189:1474-1483.
- 8) Forner A, Vilana R, Ayuso C and col. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;47: 97-104.
- 9) Dietrich Ch F. Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2004;51supl:s9-s17.
- 10) Nicolau C, Vilana R and Brú C. The use of the contrast-enhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HCC. *Eur Radiol* 2004;14 supl:s63-s71.
- 11) Catalano O, Lobianco R, Cusati B and Siani A. Hepatocellular carcinoma: spectrum of contrast-enhanced gray-scale harmonic sonography findings. *Abdom Imaging* 2004;29:341-347.
- 12) Quaia E, Callida F, Bertolotto M and col. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232:420-430.

- 13) Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L and col. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR* 2004;183:1319-1326.
- 14) Gaiani S, Celli N, Piscaglia F and col. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004;41:421-426
- 15) Nicolau C, Catalá V, Vilana R and col. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14:1092-1099.
- 16) Gómez Rodríguez R, Artaza Varasa T, Gonzalez frutos C and col. Valor de los contrastes ecográficos en el diagnóstico de hepatocarcinoma en lesiones ocupantes de espacio detectadas en pacientes con hepatopatía. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:381-386.
- 17) Liu G, Xu H, Lu and col. Enhancement pattern of hepatocellular carcinoma: comparison of real-time contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography. *Clinical Imaging* 2006;30:315-321
- 18) Albrecht T, Blomley M, Bolondi L and col. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall in Med* 2004;25:249-256.
- 19) Nicolau C, Vilana R and Brú C. The use of the contrast-enhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HCC. *Eur Radiol* 2004;14 supl:s63-s71.
- 20) Nicolau C and Brú C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004;29:348-359.
- 21) Nicolau C, Vilana R, Catalá V and col. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR* 2006;186:158-167.
- 22) Nicolau C, Catalá V, Vilana R and col. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14:1092-1099.
- 23) Fan Z, Chen M, Dai Y and col. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR* 2006;186:1512-1519.
- 24) Liu GJ, Xu HX, Lu MD and col. Correlation between enhancement pattern of hepatocellular carcinoma on real-time contrast-enhanced ultrasound and tumor cellular differentiation on histopathology. *Br J Radiol* 2007;80:321-330.
- 25) Jang HJ, Kim T, Burns PN and Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007;244:898-906
- 26) Nicolau C and Brú C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004;29:348-359.
- 27) Ding H, Wang W, Huang B and col. Imaging of focal liver lesions. Low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med* 2005;24:285-297.
- 28) Rossi S, Rosa L, Ravetta V and col. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR* 2006;186:763-773.
- 29) Tarantino L, Francica G, Sordelli I and col. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging* 2006;31:537-544.
- 30) Herbay A, Vogt Ch, Willers R and Häussinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue. Differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004;23:1557-1568.
- 31) Imai Y, Okamoto N, Tateiwa N, et al. Assessment of treatment efficacy in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: comparison between multiplanar reconstruction by multi-detector row CT and contrast-enhanced ultrasonography by Truagent detection mode. *Hepatology research* 2006; 35: 69-75.
- 32) Numata K, Isozaki T, Ozawa Y et al. Percutaneous ablation therapy guided by contrast-enhanced sonography for patients with hepatocellular carcinoma. *AJR* 2003; 180: 143-149.
- 33) Nicolau C, Vilana R, Bianchi L and Bru C. Early-stage hepatocellular carcinoma: the high accuracy of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of response to percutaneous treatment. *Eur Radiol* 2007;17 supl 6:F80-F88.
- 34) Vilana R, Bianchi L, Varela M and col. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma?. *Eur radiol* 2006;16:2554-2562.

- 35) Pompili M, Riccardi L, Covino M and col. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2005;25:954-961.
- 36) Solbiati L, Ierace T, Tanolini M and Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2004;51 supl:s19-s23.
- 37) Artaza T, Gómez R, Repiso A y col. Valor del ecopotenciador con microburbujas de exafluoruro sulfúrico en el tratamiento paliativo del hepatocarcinoma. *Rev Esp Ecogr Dig* 2004;6:122.
- 38) Zhou P, Kudo M, Minami Y and col. What is the best time to evaluate treatment response after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced sonography?. *Oncology* 2007;72 supl 1:92-97.