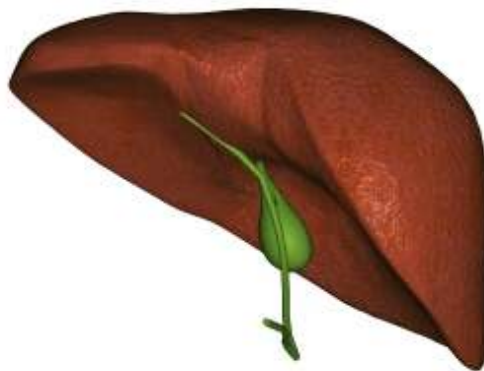


Prosjektoppgave 11.semester

Radiologi ved Oslo universitetssykehus, Ullevål

Uklare fokale leverlesjoner. Hva kan kontrastforsterket ultralyd bidra med?



Skrevet av Torstein Værland stud.med. Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Veiledet av Johann Baptist Dormagen, Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Høsten 2010

# Uklare fokale leverlesjoner. Hva kan kontrastforsterket ultralyd bidra med?

---

## Innhold

1. Forord	4
2. Abstract	5
3. Diagnostisk ultralyd	6
3.1. Grunnleggende prinsipper	6
3.2. Ultralydkontrast	9
3.2.1. Egenskaper til mikroboblene.	9
3.2.2. Interaksjon mellom mikroboblene og ultralyd	10
3.3. Ultralydkontrastmidler	11
3.4. Sonovue	14
3.4.1. Administrering av Sonovue	15
3.4.2. Klinisk anvendelse av Sonovue	16
4. Lever	17
4.1. Anatomi	17
4.2. Couinaud`s segmentinndeling	19
4.3. Leversirkulasjon	23
4.4. Benigne lesjoner	24
4.5. Maligne lesjoner	29
4.6. Metastaser	31
4.7. Indikasjoner for KFU av leverlesjoner og diagnostisk treffsikkerhet.	34
Oppl = Oppladning	34

5.	Klinisk del	35
5.1.	Materiale og metode	35
5.2.	Resultater	38
5.3.	Diskusjon/drøfting	41
6.	<b>Avslutning</b>	42
7.	<b>Kilder</b>	43

## 1. Forord

Dette er en prosjektoppgave som er skrevet av en legestudent ved universitetet i Oslo med god hjelp av en veileder innen feltet radiologi.

Målsetningen med oppgaven er å se nærmere på uklare fokale leverlesjoner, og hvor bra kontrastforsterket ultralyd er i diagnostiseringen av disse. Oppgaven starter med en litteraturred som gir en innføring i generell ultralydfysikk og prinsipper, for så å dreie mer over på kontrastmidlene som brukes eller har vært brukt til ultralyd. Kontrastmiddelet SonoVue er kontrastmiddelet som brukes ved sykehusene i Oslo, og som også brukes mest i resten av Europa. Det er derfor naturlig i oppgaven å fokusere mest på dette kontraststoffet. Til slutt i litteraturredelen beskrives leverens anatomi og kliniske inndeling, samt leverens blodsirkulasjon.

Den pasientsentrerte delen av oppgaven tar for seg et pasientmateriale fra databasen i det radiologiske informasjonssystemet (RIS) ved sentralradiologisk enhet som tilhører avdeling for radiologi og nukleærmedisin ved klinikk for diagnostikk og intervensjon, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Pasientene ble valgt ut fra et bestemt tidsrom blant alle pasientene som var blitt undersøkt med kontrastforsterket ultralyd (KFU). Alle pasienter som ble henvist på grunn av uklare leverlesjoner påvist ved andre modaliteter ble inkludert i studiematerialet. Dette tidsrommet var begynnelsen av mai til slutten av juli 2009. Undersøkelsene som inngikk i studien ble bevisst lagt så langt tilbake i tid, slik at pasientenes videre oppfølging etter KFU-undersøkelsen, skulle kunne møte kriteriene som ble lagt til grunn for en gyldig gullstandard, eller standardreferanse.

Det påvises ofte enten små lesjoner på de "store" radiologiske modalitetene computed tomography (CT) og magnetresonans tomografi (MR) eller lesjonene viser et atypisk eller uklart kontrastoppladningsmønster på disse modalitetene. KFU er en ganske ny undersøkelsesmetode i det medisinske miljøet, og det er mye som tyder på at det fremdeles er skepsis til metoden som en seriøs konkurrent til nettopp CT eller MR for å diagnostisere enkelte leverlesjoner. Oppgaven tar for seg nettopp en sammenlikning mellom diagnosene stilt ved KFU og ved oppfølgingsundersøkelser med CT, MR eller andre diagnosemetoder som regnes som sikre, på uklare leverlesjoner som har blitt henvist til Ullevål.

## 2. Abstract

**Background** – Traditionally liver lesions are diagnosed by the use of computer tomography (CT), and if the diagnose is still unclear after this examination with CT, magnetic resonance imaging (MRI) can be used. The introduction of contrast enhanced ultrasound (CEUS) is another option in the diagnostics of these unclear lesions in the liver. More and more studies are made on this examination-method, but still, many refer to the seemingly safe option of CT or MRI. The aim of this assignment and study is to compare CEUS to the other safe options, like CT and MRI, and then try to give an answer to the question of which contributions contrast enhanced ultrasound can give to the diagnostics of unclear liver lesions.

**Material and methods** – The first section of this paper is a literary part, which mostly is based on the findings in different articles found by nonsystematic searching in pubmed. In addition to this first section of theory, there is a second study-section, which includes a material of 45 patients. The patients in the study were examined by CEUS in the timeframe from the beginning of Mai to the end of July 2009, and all had been referred to CEUS at Ullevål Hospital because of one or more unclear lesions in the liver. After going through the findings on contrast enhanced ultrasound, the study registered the findings of other methods, “golden-standards”, like follow-up CT, MRI and biopsies. In addition, clinics and blood tests also where a part of the standard diagnostics.

**Results** – 62 different lesions were diagnosed by CEUS, and 4 lesions were unclear even after contrast enhanced ultrasound. 42 benign and 20 malign diagnoses were registered with CEUS, with standard references there were diagnosed 40 benign and 22 malign lesions. This gives a specificity of 100 % and sensitivity of 91 % in diagnostics and differentiation of benign and malign liver lesions with CEUS. In diagnosing metastases, CEUS made 15 out of 16 correct diagnoses (93,8 %).

**Conclusions** – Contrast enhanced ultrasound is a good examination to differentiate benign and malign lesions in the liver, and has a high accuracy for detection of metastases. The results in this study show than CEUS can be compared to both CT and MRI in discovering these lesions, and especially that CEUS can reliable answer the question if a lesion is benign or malign.

### 3. Diagnostisk ultralyd

#### 3.1. Grunnleggende prinsipper

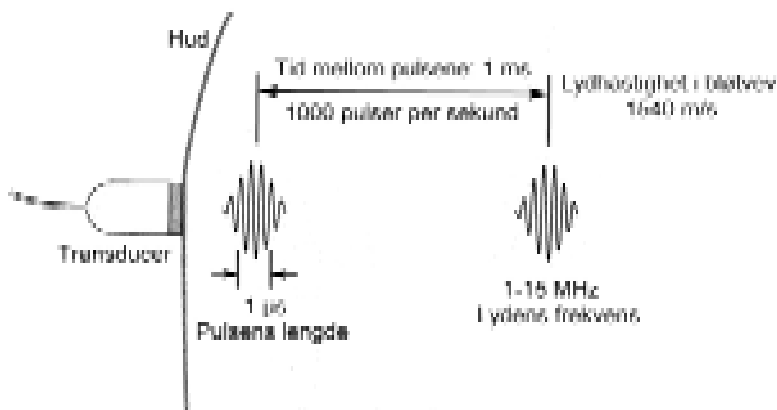
**Lydbølger** er definert som bevegelse av partikler i et elastisk medium rundt en likevektsposisjon. For at lydbølger kan kalles ultralyd, må frekvensen være over 20 kHz, omtrent den øvre grensen for menneskers hørsel.<sup>[16]</sup> Frekvensene av bølgene som brukes til vanlig i biologisk øyemed og ved klinisk bildetakning med ultralyd, er fra rundt 500 kHz til mer enn 50 MHz. Bølger av ultralyd sprer seg i væske og bløtdeler på samme måte som vanlige lydbølger. En sender produserer mange korte pulser av høyfrekvente elektriske svingninger. Disse svingningene blir så omformet av en transducer, som fungerer som en høyttaler til høyfrekvente mekaniske vibrasjoner som så går inn i kroppen.

For at en transducer skal kunne sende ut ultralydsignaler, trengs såkalte piezoelektriske krystaller. Hvert krystall er bare en brøkdel av en millimeter tykt. Et piezoelektrisk materiale har to viktige egenskaper; en elektrisk spenning over krystallet forårsaker en liten mekanisk deformering, og den mekaniske deformeringen av krystallet forårsaker en liten elektrisk spenning. En forklaring på denne egenskapen er at det piezoelektriske materialet består av polariserte molekyler som har et lite underskudd av elektroner på den ene siden, og et lite overskudd på den andre. Når det kommer et elektrisk felt over krystallet, vil alle molekylene vri seg litt rundt, og det elektriske potensialet vil forandres. Det samme vil skje hvis krystallene utsettes for mekanisk påvirkning. Ved å tilføre vekselstrøm med samme frekvens som krystallets resonansfrekvens, vil det oppstå svingninger. Disse vil fortsette lenge selv om strømpulsen har opphørt. For å hindre at strømpulsen skaper ukontrollerte svingninger ligger det et dempende materiale bak krystallet i transduceren. Dette materialet kan for eksempel være wolfram.

Transduceren omdanner elektriske svingninger eller impulser til mekaniske vibrasjoner som så forplanter seg videre gjennom ulike typer vev med mikroskopiske bevegelser.

Ultralydtransduceren sender ut rundt 1000 impulser i sekundet, men hver av disse pulsene varer ikke lenger enn omkring et mikrosekund. Resten av tiden (999 mikrosekunder) fungerer transduceren som en mikrofon, og fanger opp ekkosignaler som reflekteres mellom hver puls som sendes ut. Disse ekkosignalene vil, på samme måte som lysstråler som treffer speil, reflekteres tilbake til mottakeren med samme vinkel som de kom inn med. Dette gir at det bare er vev som ligger vinkelrett på strålegangen som gir ekko og som dermed bidrar til å danne et bilde.

Ekkoene blir så forsterket i en mottaker og bearbejdet slik at en computer kan konstruere bilder på bakgrunn av styrken og tidspunktet de enkelte ekkoene kommer tilbake på.



**Figur 1 Ultralydtransducere sender ut impulser med varighet på 1. mikrosekund, og sender ut 1000 slike pulser for hvert eneste sekund. [26]**

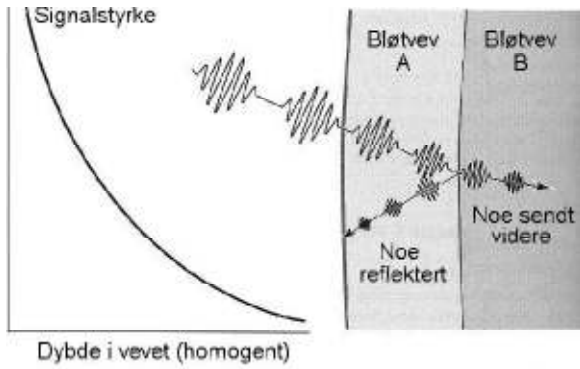
Bølger som dannes fra et enkelt punkt sprer seg som ringer i vannet. Disse bølgene kalles sfæriske. Huygens prinsipp sier at man får dannet en bølgefront ved å plassere mange bølgekilder tett ved siden av hverandre. Klinisk brukes dette prinsippet ved å aktivere mange små piezoelektriske krystaller samtidig i en ultralydtransducer. Hvis man ønsker å forandre vinkel på bølgefronten av ultralyd, kan man aktivere et og et krystall med et visst tidsintervall.

Bølgelengden  $\lambda$  (lambda) er avstanden mellom to bølger og er omvendt proporsjonal med frekvensen (antall svingninger per sekund). Frekvens \* bølgelengde = lydhastighet.

Lydhastigheten i normalt bløtvev er omkring 1540 m/s. Lydhastigheten er uavhengig av bølgenes frekvens og bølgelengde. Hastigheten i et materiale bestemmes av materialets tetthet og komprimerbarhet.[26] Tiden  $t$  det tar for en lydimpuls fra og tilbake til transducere er  $t = 2s/v$  med  $s$  = avstand mellom den reflekterende grenseflaten og transducere, og  $v$  = hastigheten av lydbølgen i vevet.  $S = tv/2$ . [16] Tiden som går til denne reflekterte impulsen, eller ekkoet, kommer tilbake til lydkilden og er direkte proporsjonal med avstanden fra transducere. Dermed kan man enkelt beregne denne avstanden.

Styrken på ekkoet er avhengig av forskjellen i de fysiske egenskapene til de ulike vevene som grenser til hverandre, og avstanden fra transducere.

I et homogent vev, som for eksempel vann, vil ultralyden bare svekkes gradvis etter hvert som den går dypere og dypere i mediet. Men hvis strålen passerer gjennom ulike vevstyper, vil noe av strålen kunne reflekteres tilbake (Figur 2).



Figur 2 Ved dypere penetrering av ultralydbølgene i et vev vil signalstyrken som reflekteres tilbake til ultralydtransducere reduseres. Desto dypere, desto lavere signalstyrke. I tillegg vil også graden av refleksjon spille inn på denne signalstyrken.[26]

Mengden energi som reflekteres er avhengig av forskjellen på den akustiske impedansen til de ulike vevstypene ultralydbølgene passerer igjennom. Impedansen  $Z$  uttrykkes ved produktet av vevets tetthet  $\rho$ , og lyd hastigheten  $v$  i vevet:  $Z = \rho \times v$ . Dess mer ulik tetthet eller lyd hastighet i to tilgrensende vev, dess større forskjell i akustisk impedanse, som igjen gir kraftigere ekko.[21]

Eksempler på typisk akustisk impedanse i noen ulike biologiske vev:

Tabell 1 Akustisk impedanse, og lyd hastighet i ulike vevstyper. [16]

Medium	Lyd hastighet i vevet (m/s)	Impedanse ( $\text{g/cm}^2 \times \text{s}$ )
Luft	343	$0,0004 \times 10^6$
Fett	1476	$1,34 \times 10^6$
Vann	1496	$1,48 \times 10^6$
Blod	1530	$1,65 \times 10^6$
Muskel	1570	$1,71 \times 10^6$
Ben	3360	$6,2 \times 10^6$

Der mediet ultralydene skal igjennom er væske, vil det meste av strålene gå igjennom og lite ekko vil reflekteres. Dette vil gi et svart bilde ved væske. Vev med høyere akustisk impedanse, som



muskulatur eller tumorvev vil være vanskeligere for ultralydimpulsene å komme igjennom uten å bli reflektert, og mer ekko vil komme tilbake til transduceren. Dette gir et lysere, mer ekkorikt bilde. Disse ulike ekkointensitetene i ulike medier avhengig av deres impedanse, gjør det dermed mulig å skille mellom de ulike vevsstrukturene på en enkel måte ved ultralydundersøkelse.

## 3.2. Ultralydkontrast

### 3.2.1. Egenskaper til mikroboblene.

Ved ultralyd brukes kontrast som består av små mikrobobler. Oppbygningen og egenskapene til disse boblene er varierte, men de generelle fysiske egenskapene, og virkningen av disse mikroboblene ved bruk i forbindelse med ultralyd kan forklares basert på generelle prinsipper.

Mikroboblene som utgjør kontrastmiddelet ved ultralyd fungerer ved å gi ekkosignaler på samme grunnleggende måte som ekkosignaler ved vanlig ultralyd; nemlig ved at signalene som danner et ekko er proporsjonale til forandringen i akustisk impedans, som ved mikroboblekontrast i dette tilfellet, er mellom blod og gassen i mikroboblene. Forskjellen i akustisk impedans for blod og den aktuelle gassen er veldig stor (Se tabell 1), og så godt som all ultralyd vil reflekteres, selv om ikke alle lydbølger går tilbake til transduceren. Ekkostyrken og bildekvaliteten er proporsjonell til kontrastpartiklens diameter, og også direkte proporsjonell til konsentrasjonen av partiklene.

Mikroboblene er veldig ekkogeniske, og gir en god refleksjon av ultralyden. Dette er mye på grunn av at de har resonans som et musikkinstrument. Mikrobobler med samme diameter, men som er stive, og ikke har muligheten til resonans, ville være tusen ganger mindre ekkogeniske.

Resonansfrekvensen til mikrobobler med diameter fra 1 til 7 mikrometer, som er det aktuelle størrelsesområdet, ligger mellom 2-15 MHz. Dette er også det mest brukte frekvensområdet for klinisk ultralydbruk, noe som gjør at disse mikroboblene passer ypperlig til dette bruksområdet. I tillegg til evnen til resonans, er det også svært viktig at mikroboblene er små nok til å komme igjennom ulike kapillærer (7,5 mikrometer).

De 1-7 mikrometer store boblene i ultralydkontrast holder seg intravasalt og diffunderer ikke over endotel. Dette gir denne kontrasttypen egenskaper som er like til merkede røde blodceller. Vaskulær oppfylning av ultralydkontrasten vedvarer vanligvis bare få minutter før mikroboblene oppløses. I

tillegg er ultralydkontrast unik i egenskap av å bli modifisert av den bildedannende prosessen. Og det er denne egenskapen som gir den fysiske muligheten til å skape spesifikke kontrastsignaler.[7]

### 3.2.2. Interaksjon mellom mikroboblene og ultralyd

Responen til kontrastmiddelet på lydbølgene er avhengig av amplituden av den akustiske trykkløgen. Trykkløgeamplituden er relatert til den mekaniske indeksen som enkelt kan justeres på ultralydapparatet ( $MI = \text{Peak negative pressure}/\sqrt{\text{frequency}}$ ) Ved veldig lav amplitude av den akustiske trykkløgen, holder mikroboblene seg statisk, og reflekterer bare tilbake lydbølgene. Ved litt høyere akustisk trykk, vil mikroboblene begynne å svinge i sin resonansfrekvens, omtrent som en bjelle som blir slått på. Svingningene av mikroboblene og omliggende blod som settes i gang av ultralydbølgene, fører til at det sendes ut spesifikke lydbølger, som så kan fanges opp av en transducer og tydes som kontrast-spesifikke signaler. Disse signalene fra mikrobobler i svingninger har to spesielle karakteristikk: 1) De har frekvenser som skiller seg fra det utsendte signalets frekvens; såkalt harmoniske frekvenser. 2) Svingningene eller bevegelsene av mikroboblene er ikke symmetriske, siden kompresjonen av dem er mindre enn ekspansjonen. Dette kalles non-lineære svingninger av mikroboblene, og resulterer i en forvrengning av signalene tilbake. Begge disse karakteristikkene kan gi kontrastspesifikke bilder, og et mønster som kan hjelpe til konkrete bildetolkninger.

Når det akustiske trykket blir for høyt, vil svingningene av mikroboblene bli så sterke at deres membran ødelegges, som igjen ender med at mikroboblene ødelegges (se figur 1).



Figur 3 Responsen til mikroboblene er hovedsakelig avhengig av amplituden til de akustiske trykkbølgene, som kan uttrykkes som MI. Høyere krefter kan føre til at mikroboblene deles i 2 (fisjon) eller forsvinne helt (ødeleggelse). [10]

Ødeleggelsen av mikroboblene ved høy MI produserer også spesifikke signaler, som har en veldig høy intensitet i et bredt spekter av frekvenser, men disse signalene er veldig kortvarige, siden kontrastboblene ødelegges innen få millisekunder. Signalet som kommer fra disse mikroboblene under destruksjon, kalles stimulert akustisk emisjon (SAE). SAE gir gode bilder ved for eksempel farge-doppler, men kan ikke gi noe dynamisk bilde på grunn av den raske ødeleggelsen av kontrasten. SAE-teknikken har svært liten klinisk betydning, siden mikroboblene bare kan brukes en gang før de destrueres.[10]

### 3.3.Ultralydkontrastmidler

Generelt omtales kontrastmidler som første, andre og tredje generasjons kontrastmidler. Mens de første ekkoforsterkere bare besto av bare små luftbobler som ble dannet ved å blande luft med saltvann eller blod [9] har andre generasjons kontrastmidler en stabiliserende vegg bestående av proteiner, sukker og fettmolekyler. I tredje generasjons kontrastmidler bruker man ikke luft, men inerte gasser som ekkoforsterkere.

Albunex - Dette kontrastmiddelet består av mikrobobler med luft, som stabiliseres av en tynn vegg av menneskelig albumin, 30-50 nm tykk. Mikroboblekonsentrasjonen er 3-5 mikrosfærer per milliliter. Den gjennomsnittelige diameteren er 3,8 mikrometer, med standardavvik på 2,5 mikrometer.

Mikroboblene i Albunex er veldig sensitive for trykkendringer. Deres halveringstid er også veldig kort (<1 min). Etter en perifer injeksjon intravenøst, kan mikroboblene passere pulmonarkapillærene og nå venstre ventrikkel.

### Echovist og Levovist

*Echovist* er i første omgang brukt til ekkokardiografi til å kontrastopplade de høyre kaviteten, og for å oppdage kardiologiske shunter. De luftfylte mikroboblene blir stabilisert inne i en "beholder" av galaktose. Når denne sukkerbeholderen oppløses i plasma, blir mikroboblene frigjort. Den gjennomsnittelige diameteren til disse mikroboblene er omkring 2 mikrometer, men *Echovist* er ikke stabilt nok til å passere lungene etter en perifer intravenøs injeksjon.

*Levovist* var det første kontrastmiddelet for ultralyd som ble godkjent for klinisk bruk i Europa. *Levovist* skiller seg fra *Echovist* ved at det har en liten del palmitinsyre (0,1%) tilsatt galaktosen. Når sukkeroverflaten av mikroboblene så oppløses i plasma, frigis mikroboblene og blir nå kledd av et tynt lag med palmitinsyre. Denne fettsyren øker stabiliteten til mikroboblene, og gir dem muligheten for en mer utbredt sirkulasjon, og resirkulasjoner. *Levovist* finnes med 2,5 og 4 g galaktose på overflaten av mikroboblene i kontrasten. Konsentrasjoner på 200, 300 og 400 mg/ml blir dannet ved å tilsette spesifikke mengder med sterilt vann til galaktosen i *Levovist*, etterfulgt av sterk risting og sammenblanding. Kontrastmiddelet kan bli gitt etter en kort hvileperiode på 2 minutter, og 300 mg/ml og 400 mg/ml er konsentrasjonene som blir anbefalt som forsterkning av ekko ved undersøkelse av lever.

EchoGen – Dette er en væske-i-væske emulsjon, som vil si at en blander to stoffer som opprinnelig ikke kan blandes. Dette gjøres ved å ha i små dråper av det ene stoffet i det andre, og på denne måten få til en blanding. Emulsjonen inneholder dodecafluoropentane (DDFP), som er en perfluorokarbon-gass med et lavt kokepunkt (28,5 °C), har dårlig evne til å bli spredt utover (diffusibilitet), og har en lav oppløselighet i plasma. Den gjennomsnittelige diameteren for partiklene som utgjør *EchoGen*, er 0,4 mikrometer. Mikroboblene med DDFP holder seg i løsning mye lengre enn mikrobobler med bare luft med tilsvarende størrelse. For å omdanne den flytende emulsjonen som utgjør stoffet DDFP opprinnelig, til gass som dermed kan brukes i mikroboblene, produseres et hypobarisk trykk etterfulgt av et intenst sjokk inne i sprøyten umiddelbart før injeksjon.

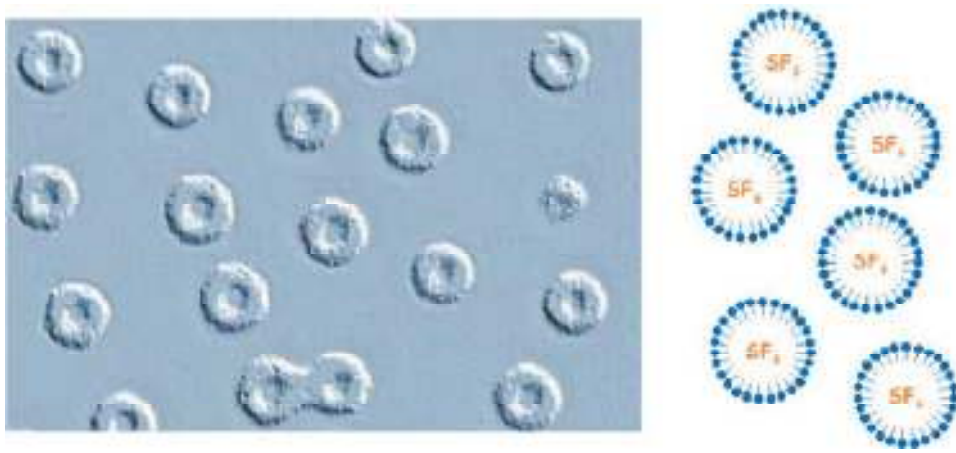
Dodecafluoropentane går uforandret igjennom lungekretsløpet.

Optison – Dette kontrastmiddelet dannes på tilsvarende måte som Albunex, som er omtalt tidligere. Eneste forskjellen er at luft i mikroboblene blir erstattet av en perfluorokarbongass. Optison dannes ved å utsette menneskelig albumin for lydbølgeenergi (sonication), med octafluoropropan. Diameteren av mikroboblene i Optison er fra 2,0 til 4,5 mikrometer, og den gjennomsnittelige mikroboble-konsentrasjonen er fra 5 til  $8 \times 10^8$  mikrosfærer per milliliter. Det er ikke sett noen immunreaksjon på det humane albuminet. Kontraindikasjoner for bruken av dette kontrastmiddelet er alvorlig pulmonær hypertensjon og hypersensitivitet overfor noen av bestanddelene i Optison.

Sonovue – Dette er et av de mest brukte kontrastmidlene ved ultralyd av lever, og tas opp som et eget hovedpunkt under.[4]

### 3.4.Sonovue

Sonovue er et tredegenerasjons mikroboblekontrastmiddel, som gir en mulighet til å se på vaskulariteten (blodets og blodkarenes forløp) og dynamikken i oppfyllingen av leverlesjoner i levende bilder ved ultralyd.[28] Teknologien som brukes er lav mekanisk indeks -skanningsteknologi.



Figur 4 Sonovue-mikrobobler består av sulfur hexafluoridgass (SF<sub>6</sub>) som er omringet av et tynt og fleksibelt "skall" av fosfolipider. [10]

Sonovue er en suspensjon (oppslemming av faste partikler i væske) av sulfur hexafluorid (SF<sub>6</sub>) mikrobobler. Sulfur hexafluorid er en perfluorokarbondgass. Bruken av sulfur hexafluorid som substitusjon for luft gir boblene en mye større evne til å tåle økt trykk i omgivelsene rundt, for eksempel i venstre ventrikel under systolen. Denne gassen (SF<sub>6</sub>) er veldig trygg og gir ikke noen økt risiko for gassembolisme eller andre komplikasjoner. Mikroboblene i Sonovue har et veldig lavt volum (rundt 5 mikroliter per milliliter), og kvantiteten av disse boblene som blir administrert intravenøst blir derfor veldig liten, selv ved de høyeste dosene. Det typiske er mindre enn 20 mikroliter per pasient som blir undersøkt. Gunstig er det også at SF<sub>6</sub> gir en mye bedre levetid for mikroboblene i blodet enn ved luftinnholdende bobler av samme størrelse. Dette kan forklares ved den lave vannløseligheten til sulfur hexafluorid, og den sakte diffusjonen fra boblene til blodet. I tillegg er det spesielt viktig for distribusjonen av Sonovue i kroppen at mikroboblene ikke blir sittende fast i mikrosirkulasjonen, og at de heller ikke vil diffundere over vegger i blodkar. En farmakologisk studie viser at SF<sub>6</sub> helt eksklusivt blir eliminert via lungene. 90 % av det injiserte SF<sub>6</sub> ble skilt ut via

ekspirasjonsluften innen få minutter etter injeksjonen. Elimineringen fra blodet er også veldig rask.[25]

Mikroboblene dannes ved å blande saline med lyofilisatet og er stabilt i medisinglasset i noen få timer (opptil 6 timer). Boblene i Sonovue holdes stabile ved bruken av flere ulike surfaktanter, blant annet polyetylen glykol, fosfolipider, og palmitinsyre[4]. Det dannes et tynt skall som er fleksibelt og tøyelig, med en hydrofil utside mot blodet, og en hydrofob indre overflate mot SF<sub>6</sub>-gassen. Dette bidrar til en stabil og god formasjon av mikroboblene, samtidig som de beholder den fleksible formskiftende egenskapen som gir dem muligheten til å komme gjennom mindre passasjer. Den stabile formen som i tillegg er fleksibel og myk, gjør at mikroboblene i Sonovue er optimale for bruk av bildemodaliteter med lav MI, og stabiliteten gir gode dynamiske bilder av oppfylning og vaskulære mønstre i ulike aktuelle organer, som lever og milt[10]. Den høye boblekonsentrasjonen på opp til 5 ×10<sup>8</sup> mikrobobler per milliliter, kombinert med en gunstig størrelse under distribusjon, gir Sonovue en sterk ekkogenisitet over hele det vanlige frekvensområdet (1-10 MHz). Med en gjennomsnittelig diameter på 2,5 mikrometer og der mer enn 90 % av boblene er mindre enn 8 mikrometer, er mikroboblene i Sonovue i tillegg små nok til å kunne passere ulike kapillærer uten problemer[25].

### 3.4.1. Administrering av Sonovue

Den vanligste måten å administrere Sonovue på er via en bolusinjeksjon. Et lite volum blir injisert raskt intravenøst, og blir spylt inn i sentralvenesystemet med 10 ml saltvann. Ved vaskulær opphopning og dynamiske kontrastmønstre blir det anbefalt en dose på 2,4 ml, og injeksjonen kan gjentas flere ganger. Den optimale doseringen for enhver pasient kan variere fra pasient til pasient, og også mellom ulike bildeteknologiske løsninger. Dette kan medføre en nødvendig justering underveis .

Selv om mikroboblene som utgjør Sonovue er ganske stabile og fleksible, bør en unngå mye mekanisk stress ved injeksjon. En bør bruke kanyler med størrelse 20G, og også passe på å koble sprøytebeholderen enten direkte i kanylen, eller kun via en rett linje i en T-forbindelse.

2,4 ml Sonovue injiseres i.v. i løpet av 2-3 sekunder etterfulgt av 10 ml saltvann (flushing). Det er stoppeklokke på ultralydskjermen og det tas opptak av videosekvenser i etterfølgende intervaller av 10 sekunder. Sonovue har effekt i ca. 4-5 minutter etter injisering.

En bolusinjeksjon med Sonovue følger vanligvis et bestemt kontrastoppladningsmønster. På grunn av det lille volumet av kontrast blir det raskt en økning i signalstyrke, slik at den tidlige arterielle perfusjonsfasen kan følges nøye. Den fasen starter etter ca. 10-25 sekunder og varer i 15 sekunder, etterfulgt av den portovenøse fasen som varer opp til 2 minutter. Deretter kommer senfasen hvor det skjer en gradvis utvaskning av kontrasten over flere minutter, se tabell 2.

**Tabell 2 Tidsintervall av de forskjellige oppladningsfasene til Sonovue i leveren. [6]**

Fase	Tid etter injeksjon	
	Start	Slutt
Arteriell	10-20	25-35
Portovenøs	30-45	120
sen	>120	240-360

I noen tilfeller, der en ønsker å tilføre Sonovue konstant over et lengre tidspunkt, kan kontrastmiddelet gis med en dosering på rundt 1 ml/min avhengig av graden av kontrastoppladning som er ønskelig. En slik kontinuerlig infusjon kan også kombineres med en bolusinjeksjon helt i starten.

### 3.4.2. Klinisk anvendelse av Sonovue

Sonovue blir brukt ved både makro- og mikrovaskulære lesjoner og sykdommer. Sonovue er for eksempel indisert for å oppdage eller ekskludere patologi i cerebrale arterier og ekstrakranielle carotider og perifer arterier ved å forbedre Doppler-signaler. Mikrovaskulært brukes Sonovue for å oppdage lesjoner i bryst, lever og milt ved å vise karakteristiske vaskulære oppfyllingsmønstre ved ulike lesjoner.[4, 8] Det er også i de senere årene gjort flere studier anvendelse av Sonovue ved undersøkelse av urinveier (ureteres) hos barn, og selv om det er Levovist som tradisjonelt sett har blitt brukt til dette, kan Sonovue også bli brukt til dette.[5] Det er i tillegg vist en gevinst ved bruk av Sonovue ved kardiologiske undersøkelser.[4]

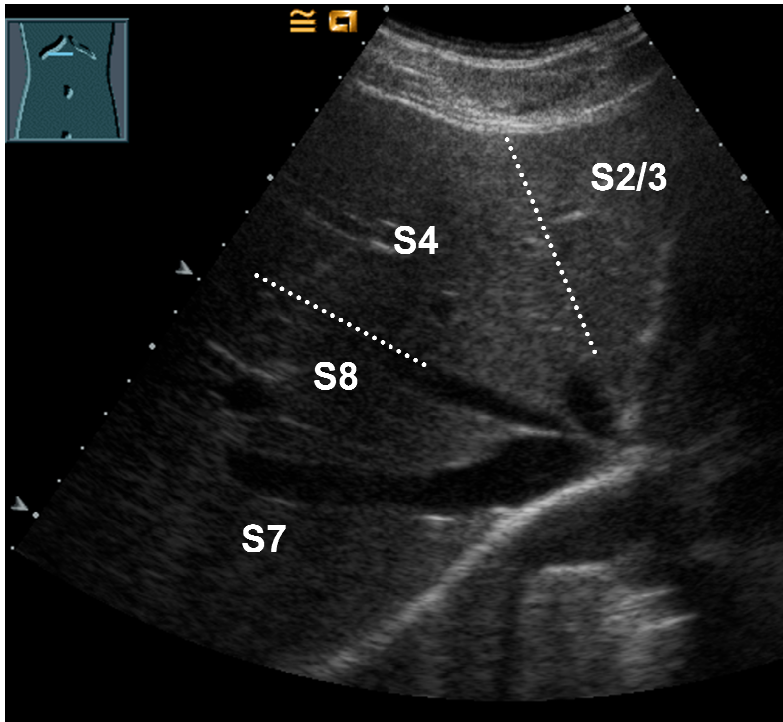


## 4. Lever

### 4.1. Anatomi

Leveren ligger i høyre øvre kvadrant av abdomen, rett under den høyre hemidiafragma. Funksjonelt deles leveren inn i tre lapper – høyre, venstre, og cauda-lappen. Grensen mellom den funksjonelle høyre og venstre leverlappen forløper langs en tenkt sagittal, paramedial linje gjennom galleblæresengen og vena cava inferior. Høyre leverlapp kan videre bli delt inn i fremre og bakre segmenter av en høyre intersegmental fissur som forløper parallelt med høyre levervenen. En venstre intersegmental fissur med ligamentum teres hepatis og ligamentum venosum deler den venstre leverlappen inn i et mediant og lateralt segment. Cauda-lappen er beliggende i den bakre delen av leveren, og har sin posteriore grense mot vena cava inferior, mens den anteriort grenser til fissuren til ligamentum venosum. Den anteromediale forlengelsen av den caudale lappen kan synes som en papillær prosess, og kan virke atskilt fra resten av leveren og minne om lymfadenopati.

Den vaskulære anatomi av leveren er viktig for å forstå segmentanatomi som brukes i klinisk sammenheng for lokalisering av leverlesjoner og i leverkirurgien. De tre store levervenene har et forløp som går mellom lappene og segmentene. Disse årene er ideelle segmentale grenser, men ses kun ved skanning av den fremre delen av leveren.



Figur 5 De store levervenene og tilgrensende leversegmenter ved ultralydundersøkelse (bilde fra OUS, Ullevål)

Den midtre levervenen følger forløpet til den lobære hovedfissuren, og skiller det fremre segmentet i høyre lappen fra det mediale segmentet i venstre. Den høyre levervenen forløper i den høyre intersegmentale fissuren, og deler høyre leverlapp i et fremre og et bakre segment. I de mer caudale deler av leveren kan ikke den høyre levervenen lenger identifiseres. Inndeling av de segmentale grensene blir derfor mer unøyaktig. Den høyre portvenen danner grensen mellom de øvre og nedre segmentene i høyre leverlapp.

På venstre side, til venstre for den midtre leveren, er grensen mellom det mediale og laterale segmentet mer kompleks. Den venstre intersegmentalfissuren deles inn i tre ulike seksjoner; en cranial, midtre, og en caudal. Den venstre levervenen danner grensen for den craniale tredjedelen, mens den oppadstigende forgreningen av venstre portvenen representerer den midtre tredjedelen, og fissuren til ligamentum teres, utgjør den mest caudale delingen av venstre leverlapp( se tabell 3).

Hovedgrenene fra høyre og venstre portvenene går sentralt inne i segmentene (intrasegmentalt), med unntak av den ascenderende delen av den venstre portvenen, som går i den venstre intersegmentale fissuren.[2]

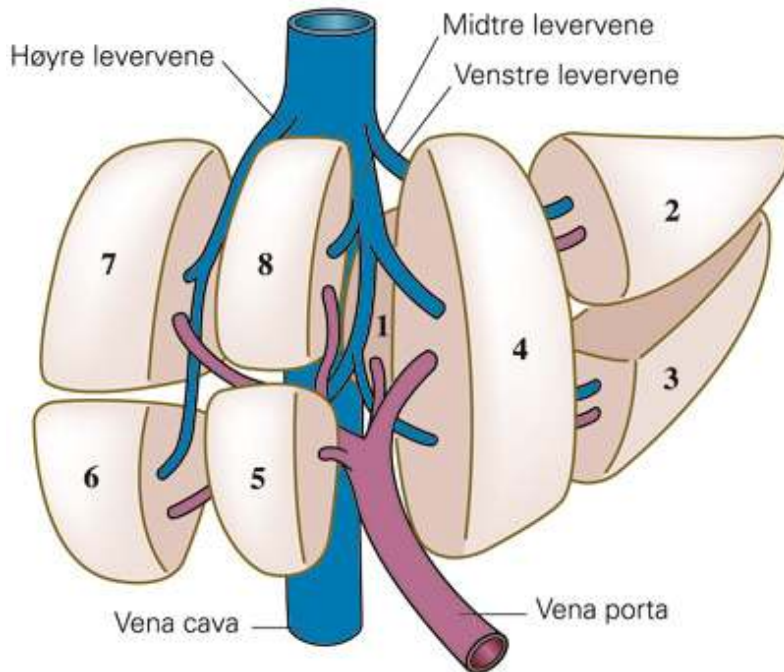
Tabell 3 Normal leveranatomi: anatomiske strukturer som er nyttige for å identifisere leversegmenter[2].

Struktur	Lokalisasjon	Funksjon i forhold til anatomi
<b>Høyre levervene</b>	Høyre intersegmentalfissur	Deler øvre strukturer hos fremre og bakre segmenter i høyre lobus
<b>Midtre levervene</b>	Hovedfissuren i leveren	Skiller høyre og venstre leverlapp
<b>Venstre levervene</b>	Venstre intersegmentalfissur	Deler øvre strukturer hos mediale og laterale segmenter i venstre lobus
<b>Høyre portalvene (fremre forgreining)</b>	Intrasegmentalt i fremre segment av høyre leverlapp	Forløper sentralt i fremre segment i høyre leverlapp
<b>Høyre portalvene (bakre forgreining)</b>	Intrasegmentalt i bakre segment av høyre leverlapp	Forløper sentralt i bakre segment i høyre leverlapp
<b>Venstre portalvene (horisontalt segment)</b>	Anterior for caudale leverlapp	Skiller caudale lobus bakfra fra mediale segment av venstre lapp forfra.
<b>Venstre portalvene(oppadstigende segment)</b>	Venstre intersegmentalfissur	Deler mediale fra laterale segment av venstre leverlapp
<b>Galleblæreseng</b>	Hovedfissur i leveren	Skiller venstre og høyre lapp
<b>Fissur til ligamentum teres</b>	Venstre intersegmentale fissura	Deler caudale aspekter av venstre leverlapp inn i mediale og laterale segmenter
<b>Fissur til ligamentum venosum</b>	Venstre fremre kant av caudalappen.	Skiller den caudale leverlapp posteriort fra venstre lapp anteriort.

## 4.2.Couinaud`s segmentinndeling

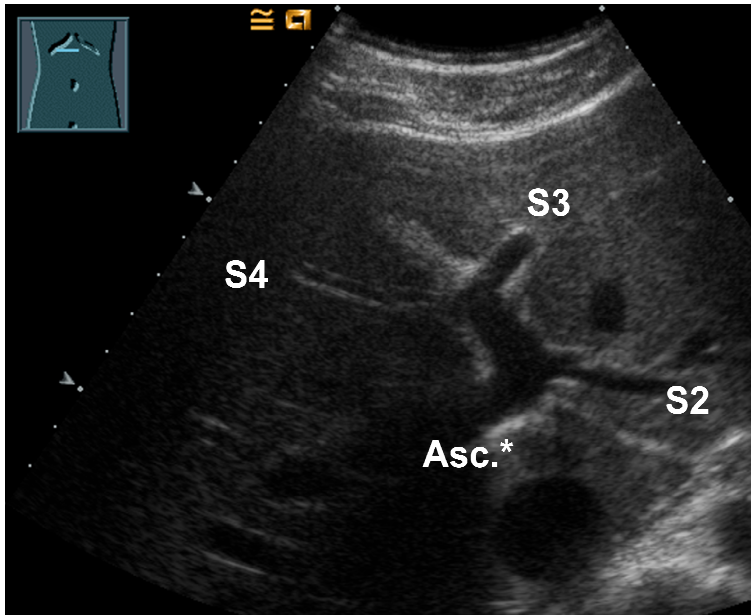
Couinaud`s anatomi brukes klinisk for lokaliseringen av leverlesjoner. Denne segment-inndelingen gjør det lettere for radiologer å kunne gjengi en nøyaktig lokalisasjon av lesjoner i leveren, som i sin tur gjør det lettere for kirurgene ved operative inngrep. Couinaud`s inndeling av leveren baserer seg på portale segmenter, og er av både funksjonell og patologisk betydning. Hvert segment i denne inndelingen har sin egen blodforsyning, lymfedrenasje, og galledrenasje. Derfor kan kirurgene fjerne et segment av en leverlapp, og allikevel la forsyningen og drenasjen til resten av leverlappen være intakt. Hvert segment har en gren eller flere grener av vena portae sentralt beliggende, og er avgrenset fra andre segmenter av en levervene. Det er åtte segmenter i Couinaud`s anatomi. Den

høyre, den midtre og den venstre levervenen deler leveren longitudinelt inn i fire seksjoner. Hver av disse seksjonene er videre delt transversalt av et tenkt plan gjennom høyre og venstre hovedstikker fra portvenen. Se tabell 4 for oppdelingen i segmenter basert på Couinaud's prinsipp. Den caudale leverlappen (segment 1) kan bli forsynt av grener fra både høyre og venstre portalvener. Til forskjell fra de andre segmentene, har dette segmentet en eller flere levervener som kan drenere direkte ut i vena cava inferior.



Figur 6 Couinaudsegmentene i leveren. Disse segmentene deler leveren inn i 8 funksjonelle, uavhengige enheter, der hvert segment har sin egen blodforsyning, og egne galleganger. I sentrum av hvert segment er det grener fra portvenen, leverarterien, og gallegang. I periferien av hvert av segmentene går levervenene med blod ut av leveren.[14]

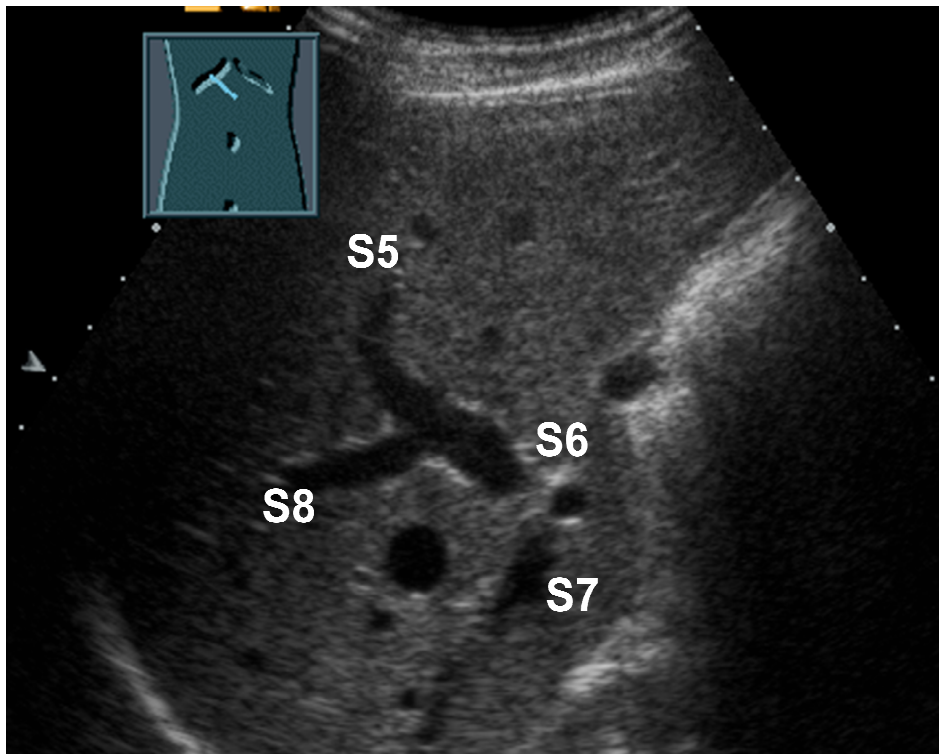
Den venstre leverlappens forsyning fra portvenesystemet kan sees ved bruk av en skrå, kranialt-vinklet subxiphoid visualisering. En "liggende H" blir dannet av den største venstre portvenen, den ascenderende grenen av venstre portvene, og grenene til segmentene 2, 3 og 4.



Figur 7 Venstre leversegmenter ved ultralyd \*Asc=ascenderende (bildet er fra OUS, Ullevål)

Segmentene 2 og 3 blir separert fra segment 4 av venstre levervene, i tillegg av den oppadstigende delen av venstre portvene og det falciforme ligament. Segment 4 blir skilt fra segment 5 og 8 av den midtre levervenen og hovedfissuren i leveren.

Den høyre leverlappens blodforsyning fra portvenesystemet kan også sees som en "liggende H". Den største portvenen på høyresiden gir opphav til grener som forsyner segmentene 5 og 6 (inferiort) og 7 og 8 (superiort). Disse kan best sees i et sagittalplan.



Figur 8 Høyre leversegmenter ved ultralyd. (Ullevål)

Med den skrå subxiphoid synsvinkelen, kan den høyre portavenen sees i en kryss-seksjon, som gjør det mulig å se det superior lokalisererte segment 8, og segment 5. Segmentene 5 og 8 kan skilles fra segment 6 og 7 av den høyre levervenen.[2]

Tabell 4 Couinaudsegmentene [2]

Leveranatomi – Couinaud's segmentinndeling	
Couinaud	Tradisjonelt
Segment 1	Caudale leverlapp
Segment 2	Laterale segment av venstre lapp (superior)
Segment 3	Laterale segment av venstre lapp (inferior)
Segment 4 (a og b)	Mediale segment av venstre lapp
Segment 5	Fremre segment av høyre lapp (inferior)
Segment 6	Bakre segment av høyre lapp (inferior)
Segment 7	Bakre segment av høyre lapp (superior)
Segment 8	Fremre segment av høyre lapp (superior)

### 4.3.Leversirkulasjon

#### Vena porta – systemet og generell venøs leversirkulasjon

Leveren mottar en dobbel blodforsyning fra både portalvenen og leverarterien. Selv om vena porta frakter ufullstendig (ca. 80 %) oksygenert venøst blod fra tarmene og milten, frakter den allikevel opp til halvparten av oksygenbehovet til hepatocytterne. I tillegg frakter denne venen så godt som all næring som blir tatt opp i tarmsystemet (med unntak av lipider), til leveren.[12] Denne doble blodforsyningen forklarer den lave forekomsten av infarkt i lever.

Den portale triaden i leveren inneholder en forgrening av portvenen, leverarterien, og gallegangen. Disse forløper inne i en bindevevsplate som gir portalvenen en ekkogen vegg på ultralyd, og gjør at denne kan skilles fra levervenen, hvis vegger nesten ikke synes på ultralyd. Vena porta kan deles inn i en høyre og venstre forgrening. Den høyre forgreningen deles igjen opp i en fremre og bakre del i leveren.

Blod perfunderer leverparenkymet via sinusoidene, og går så over i de terminale levervenolene. Disse terminale grenene samles og former større vener som drenerer blod fra de sentrale levervenene i leverparenkymet, og videre ut i vena cava inferior like nedenfor diafragma. Disse venenes tilkobling til vena cava bidrar også til å holde leveren i sin posisjon. Disse venene i leveren varierer i antall og lokalisasjon. Men hovedsakelig er det tre hovedvener: høyre, midtre og venstre levervene.[2]

#### Arteriell leversirkulasjon

Den arterielle delen av blodforsyningen til leveren kommer via arteria hepatica. Denne arterien står for 20-25 % av blodtilførselen til leveren, og dette blodet blir i første omgang distribuert til ikke-parenkymale strukturer, spesielt de intrahepatiske gallegangene.

Leverarterien kommer fra truncus coeliacus, og heter arteria hepatica communis frem til den blir delt i to grener, der den ene grenen, a. gastroduodenalis går av til magesekken, mens den andre arterien går videre inn til leveren og blir da kalt arteria hepatica propria. Arteria hepatica propria deles så i tre grener; høyre, midtre og venstre ved inngang til leveren.

De ulike grenene til leverarterien som går igjennom leverporten, følger samme forløp som portalvenegrenene inne i leveren. Det samlede blodforløpet fra arterie- og venegrenene kalles sinusoider, og forsyner levercellene med oksygen, og frakter samtidig ut igjen oksygenfattig blod ved å munne ut i sentralvener og så videre ut i vena cava.[12]

### **4.4. Benigne lesjoner**

#### **Simpel levercyste**

En levercyste er en benign kongenital utviklingslesjon som går ut fra galleendotel. Den har ingen kommunikasjon med gallleganger. [18]

Levercyste er den nest hyppigste benigne leverlesjonen, bare hemangiom er mer vanlig.[29] Det er en lesjon som er uvanlig før 40-års alder, og øker i forekomst med økende alder. Simple cyster oppdages hos flere kvinner enn menn, og ratioen er 4:1. Prevalensen av lesjonen er 2-7 %.[23]

Ved radiologi ses en enkel lesjon, som typisk ligger like under overflaten av leveren. Ved ultralyd ser man en anekoisk lesjon som er tynnvegget og som gir ekkoforsterkning bak lesjonen. På CT ser man en lavattenuerende tynnvegget lesjon med tetthet rundt 0 Hounsfield units (HU) og som er velavgrenset. I noen tilfeller er cysten såpass liten at den ikke kan entydig karakteriseres på CT.

Vanlig ultralyd vil i disse tilfeller gi den endelige diagnosen.

Differensialdiagnoser er cystiske eller nektrotiske metastaser, gallecystadenom eller –carcinom, abscess og hydatidcyste.

Levercyster gir vanligvis ingen symptomer. Ved autosomal dominant polycystisk leversykdom utvikler pasienter multiple små og store cyster i leveren. Store cyster kan gi smerter eller bli infisert. Disse kan behandles med reseksjon eller sklerosering.[18]

#### **Hepatisk kavernøst hemangiom**

Dette er en godartet tumor som er sammensatt av flere store blodkar som er bygd opp av enlagete endotelceller, støttet av et tynt fibrøst stroma. Kavernøst hemangiom er den mest vanlige benigne tumoren i lever, med 78 % av tilfellene[29], og den nest vanligste leverkrefttilstanden etter metastaser. Kavernøse hemangiomer har en estimert prevalens på 0,4-20 % i følge flere biopsi-studier. Lesjonen oppdages hyppigst i 40-50-årene, og kvinner er mest rammet, ratioen er 2-5:1.[3]



Slike hemangiomer oppstår sporadisk, men er også assosiert med fokal nodulær hyperplasi (FNH). En vanlig lokalisasjon for denne lesjonen er like under overflaten av bakre høyre leverlapp.

Ved ultralyd ses en liten, veldefinerte og hyperekoiske lesjon. En kan også se store hemangiomer, såkalte kjempe-hemangiomer, som gjerne er over 8-10 cm i diameter. Disse er ofte assosiert med tilleggssfunn av mindre hemangiomer på under 5 cm.<sup>[29]</sup> Ved dynamiske kontrast-oppfyllende modaliteter ses perifere knutelignende oppfyllinger som fylles opp i løpet av arteriellfasen. I den portal-venøse, og den sene sinusoidale fasen, vil det forekomme en typisk sentripetal oppfylling av kontrast, mer sentralt i lesjonen, og det vil utvikles isodensitet til vanlig leverparenkym. Den diagnostiske nøyaktigheten av hemangiomer ved KFU er sammenliknbar med resultatene ved MR, også ved svært små lesjoner, noe som gjør det unødvendig å undersøke videre ved karakteristiske funn ved ultralyd med kontrast.<sup>[11]</sup> Et unntak til den karakteristiske kontrastoppbladningen ved hemangiom, er de såkalte hurtig-oppfyllende hemangiomene. Denne hurtige kontrastoppbladningen ses oftest ved små tumorer på under 2 cm, og viser en hurtig, intens og uniform kontrastoppfylling i arteriellfasen. For å skille denne spesielle typen av hemangiomer fra andre hypervaskulære lesjoner, kan en se på den sene kontrastfasen, som hos hurtig-oppfyllende hemangiomer ikke burde vise utvasking.<sup>[3]</sup>

Differensialdiagnoser er perifer cholangiocarcinom og hypervaskulære metastaser. Generelt er det viktig å være klar over at små hepatocellulære carcinomer og hypervaskulære metastaser kan minne om små hemangiomer ved å kunne ha samme homogene oppfyllingsmønster.

Vanligvis er hemangiomene i lever asymptomatiske, og da blir de vanligvis ikke gjort noe med, mens store symptomatiske lesjoner fjernes ved reseksjon.<sup>[18]</sup>

### **Fokal nodulær hyperplasi**

Fokal nodulær hyperplasi (FNH) er en godartet levertumor som oppstår på grunn av økt celledeling og opphopning av leverceller. Denne økte celledelingen skjer oftest i kjølevannet av en vaskulær malformasjon eller venetrombose.

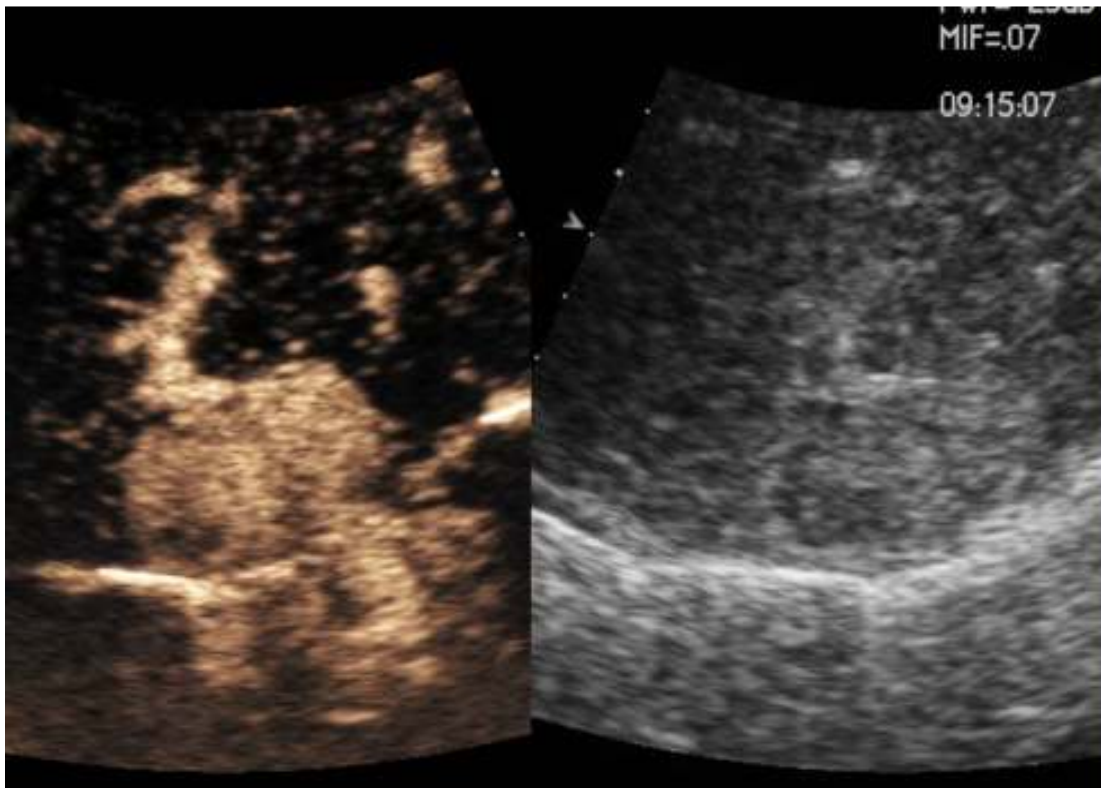
FNH er den nest vanligste benigne tumor i lever hos voksne, og den tredje vanligste av alle levertumorer hos barn. Det er få epidemiologiske data på denne lesjonen, så studiene er ikke uten bias. Prevalensen er 0,4-3 % i den voksne befolkningen, og menes å øke med alderen. FNH står for 2 % av alle primære levertumorer hos barn.<sup>[17]</sup>

Lesjonen er vanligvis lokalisert like under overflaten av leveren. Ved ultralyd ses fokal nodulær hyperplasi oftest som en skarp isoekoisk leverlesjon, men ekogeniteten til lesjonen kan variere. Et typisk sentralt arrområde kan sees som hyperekoiske lineære områder.<sup>[29]</sup> Ved KFU har FNH en homogen oppfylling tidlig i den arterielle fasen, typisk en såkalt sentrifugaloppfylling, og videre

oppfyllning i portvene-fasen. I tillegg sees ofte små radierende septa inn mot midten av lesjonen. Dette gir lesjonen et appelsinliknende utseende. Denne radiologiske beskrivelsen gjelder også for CT og MR med kontrast, som også viser en sterk hypervaskularitet i den arterielle fasen, men FNH diagnostiseres ofte kun ved KFU, som gir en ganske sikker diagnose.

Differensialdiagnoser er spesielt hepatisk adenom, men også hemangiom, hepatocellulært carcinom og hypervaskulære metastaser.

FNH er oftest asymptomatisk, og også vanligst forekommende blant yngre kvinner. Selv om orale prevensjonsmidler ikke forårsaker FNH, vil de kunne ha en trofisk og fremmede effekt. Så behandlingen av denne godartede lesjonen er primært å seponere oral prevensjon, kirurgi er sjelden påkrevd.[18]



Figur 9 Fokal nodulær hyperplasi (FNH) fremstilt med KFU i arteriefasen. Ultralydbilde fra OUS, Ullevål.

### **Hepatisk adenom**

Dette er en benign tumor som oppstår fra leverceller som kan være både normale og atypiske. Galleganger og Kuppferceller er i fåtall i lesjonen, eller eventuelt ikke til stede.

Hepatisk adenom er den vanligste levertumor hos unge kvinner som bruker eller som har brukt prevensjonsmidler. Generelt er det den tredje vanligste benigne levertumoren, men innsidens og prevalens av lesjonen er ikke helt kjent.[17] Et mål på forekomsten er at det er halvparten så vanlig som FNH.[29]

Hepatisk adenom ligger oftest like under overflaten av leveren, og er solitære og innkapslede, av og til med både fett og forkalkninger. Vi finner heterogene, hypoekoiske masser ved vanlig ultralyd, og ved KFU viser de fleste adenomer en kraftig oppfylning i den arterielle fasen, som ved store adenomer kan være litt heterogene i mønster. En kan se en typisk sentripetal eller diffus oppfylning intratumoralt tidlig i fasen. Dette skiller seg fra FNH, som vanligvis har en sentrifugal oppfylning i samme fase. Vanligvis opprettholdes oppfylningen av kontrast i den port-venøse fasen, men av og til ses også en lavgradig utvasking i denne fasen. Vi kan i likhet med FNH også her se sentrale oppklaringer; intratumorale hypoekoiske områder, men ved adenomer kommer dette av nekrose eller blødning. CT og MR viser også en heterogen masse, som ved større lesjoner vanligvis viser nekrose og/eller blødning sentralt, spesielt ved symptomer hos pasienten. Adenomer viser også her en hypervaskulær egenskap i arteriell-fasen, og ved fettinnhold er dette også karakteristisk. Adenom i leveren er mindre vanlig enn FNH, men i likhet med hyperplasi i leveren er også adenom assosiert med orale prevensjonsmidler og er vanligst hos yngre kvinner, og i tillegg viser disse to lesjonene mye likheter i utseende ved radiologi. Adenomene i lever kan være symptomatiske, og da på grunn av blødning.

Differensialdiagnoser er fokal nodulær hyperplasi, hepatocellulært carcinom (HCC), og hypervaskulære metastaser.

En behandler små adenomer (under 6 cm) med å observere og seponere oral prevensjon, mens store adenomer fjernes kirurgisk. Det foreligger en liten risiko for malign transformasjon. En anbefaler også å unngå graviditet pga. en økt fare for ruptur.[18]

### **Biliært hamartom**

Dette er godartede tumorlesjoner i leveren, som utgår fra cystiske dilatasjoner i gallegangen, og som ytterst omringes av et fibrøst stromalag.

Prevalensen i befolkningen er på mellom 0,69 og 2,8 % ved biopsi-studier, og på 0,6 % ved tilfeldige biopsier. De multiple biliære hamartomene ses helst hos eldre mennesker, og ses tre ganger så hyppig hos kvinner som hos menn.[27]

Biliære hamartomer karakteriseres ved at de er multiple, små (oftest under 1,5 cm i diameter), og at de har nær vanntetthet (ved CT – 0 i Hounsfield unit). Ved ultralyd ses mange små områder med både hypo- og hyperekokogenitet. Disse er lokalisert både perifert langs overflaten, og også intraparenkymalt i leveren. Samme bilde vises også ved CT og MR. Men MR cholangiografi regnes for å være den beste diagnostiske bildemodaliteten, der diagnosen bekreftes ved leverbiopsi.[24]

Differensialdiagnoser er først og fremst små metastaselesjoner, men også Caroli's sykdom, som er en sjelden recessiv tilstand som karakteriseres av intrahepatisk cystisk dilatasjon av gallegangene, som i

sin tur kan lede til intrahepatiske steiner, cholangitt, portal hypertensjon, cholangiocarcinom og leversvikt.[19] Andre differensialdiagnoser er multiple simple levercyster og autosomal dominant polycystisk sykdom (ADPLD).

Symptomene varierer fra asymptomatiske til smerter i øvre høyre kvadrant i magen. En annen ting å være klar over med disse lesjonene, er at hamartomene en sjelden gang kan utvikle seg til maligne cholangiocarcinomer. Ved asymptomatiske lesjoner behandles det ikke, mens ved symptomer foretas kirurgisk reseksjon.[18]

### **Fokal fettinfiltrasjon og fokal fettutsparing**

Dette er godartede leverlesjoner, som har en litt ukjent etiologi. En tror at lesjonene har et vaskulært opphav, og at de kan oppstå ved lokal vevshypoksi i leveren. Fokal fettinfiltrasjon er oftest lokalisert i høyre lapp og her gjerne ved galleblæren, i caudalappen, eller perihilært i leveren, og brer seg utover leveren i en vifteform. Lesjonen strekker seg ut til periferien i leveren, men har ingen masseoppfyllende effekt.

Ved ultralydundersøkelse ses hyperekoiske områder med dårlig definerte eller skarpe grenser. En kan også se multiple, og sjeldent, simple ekkogene knuter som ligner på metastaser. Fokal fettutsparing kan sees ved steatose som enkelte områder med mindre fett enn resten av parenkymet. Fokal fettutsparing er dermed hypoekkoisk, sammenlignert med en generell steatotisk lever. Fokal fettutsparing er vanligvis lokalisert på samme områder hvor man kan finne fokal fettinfiltrasjon.[29]

### **Hepatisk angiomyolipom**

Dette er en godartet mesenkymal tumor som er oppbygd av varierende proporsjoner av glatt muskulatur, fett, og blodkar. Angiomyolipom er ganske vanlig i nyrer, men i lever er denne typen lesjon sjelden. I 2008, ble det beskrevet at det bare var oppdaget rundt 200 tilfeller.[15]

Denne lesjonen er en velavgrenset masse som består i vekslende grad av fett, glatt muskulatur og små blodårer eller endotel, og diagnostiseringen krever at en finner fettvev i tumormassen. Ved ultralyd ses disse velavgrensede lesjonene som runde og hyperekoiske, med vanlig størrelse fra 0,5 til 4 cm. Lesjonene er vanligvis multiple. På CT viser angiomyolipom seg ved områder med fett-tetthet. Mange lesjoner viser seg her som homogent hypoattenuerende, men noen har heterogene områder med bløtvev i kombinasjon med fettvev. I tidlig fase av dynamiske studier er oppfyllingen av kontrast større enn i senere faser, men oppfyllingen av kontrast er langsam.

Hepatisk angiomyolipom er assosiert med tuberøs sklerose. Men dette er generelt en sjelden sykdom, som oftest er asymptomatisk og som oppdages tilfeldig ved radiologiske bilder av lever.

Smerter kan oppstå ved blødning i tumor, og komplikasjoner som kan oppstå er plutselig oppståtte blødninger eller rupturer. Denne levertilstanden behandles konservativt, eller ved smerter på grunn av komplikasjoner, ved kirurgisk reseksjon. Tilstanden har ikke noe malignt potensial.

Differensialdiagnoser er steatose, lipom, hepatocellulært carcinom (HCC) og metastaser.[18]

## 4.5.Maligne lesjoner

### **Hepatocellulært carcinom (HCC)**

HCC er den vanligste primære maligniteten i leveren, og er en av de mest vanlige malignitetene på verdensbasis. Det er den fjerde største årsaken til cancer-relatert død i verden. Hyppigheten av HCC er spesielt stor i Asia og Afrika på grunn av stor forekomst av virale hepatittinfeksjoner her, og på grunn av eksponering av Aflatoxin B1 (AFB1). [22] En regner at det i industrialiserte land er en forekomst på 0,2-0,8 %, mens det i sub-Sahara-Afrika, sørøst Asia, Japan, Hellas og Italia er en forekomst av HCC i befolkningen på mellom 5,5 og 20 %.[29]

Tumoren oppstår oftest i en cirrhotisk lever, som har blitt utsatt for hepatitt eller alkoholisme. HCC med økende vekst er nodulær og ofte innkapslet. HCC med infiltrativ vekst viser en uklar grense, der det ofte også er trombose i tumor. HCC har en tendens til å invadere og vokse ekspansivt inn i portvene, levervene, og gallegang. Ved ultralyd ses en variabel ekogenisitet. Små tumorer uten så mye fett er som regel hypoekoiske, men dette ekkomønsteret blir mer komplekst ved større lesjoner. Små tumorer med fett eller sinusoidal dilatasjon kan være homogent hyperekoiske og er da vanskelig å skille fra hemangiom. For å diagnostisere HCC er det viktig å se nøye på portvene ved heterogene og mistenkelige områder funnet på ultralyd, siden trombose her er typisk for infiltrativ HCC.

Ved KFU viser de fleste av moderat differensierte hepatocellulære carcinomer en klassisk oppfylling med kontrast, med arteriell hypervaskularitet, og senere utvasking.

Ved CT viser en tidlig HCC seg ved hypo- eller isovaskularitet i arteriefasen og er vanskelig å skille fra en benign cirrhotisk lesjon. Men når et hypervaskulært fokus utvikles inne i en hypoattenuerende lesjon, omdannes tumoren oftest raskt til en fullstendig hypervaskulær HCC. Hypervaskulær HCC

viser ofte ikke utvasking i den portovenøse fasen. Men denne fasen er viktig å kartlegge med tanke på veneinvasjon, metastasering, og ekstrahepatiske abnormaliteter.

Ved bruk av MR finner vi ulik heterogenitet, avhengig av fettinnhold, fibrose og nekrose. Typisk for HCC og andre maligne lesjoner er hypointensitet ved T1-bilder, og hyperintensitet ved T2. Iso- eller hypointensitet av en lesjon på T2 kan ikke ekskludere hepatocellulært carcinom, men en T2 hyperintensitet i en cirrhotisk lever er sterkt mistenkelig på malignitet.

Differensialdiagnoser er cholangiocarcinom, hemangiom, FNH og hypervaskulære metastaser. Typisk kommer en pasient med smerter i øvre høyre kvadrant, og en sykehistorie med ascites, levercirrhose og vekttap.

Ved små isolerte tumorer, behandles HCC med reseksjon. Ved multifokale tumorer som ikke kan behandles ved reseksjon, brukes intraarteriell kjemoembolisering. Ved hemning av begrensede leverreserver fjernes tumor kirurgisk.[18]



Figur 10 Hepatocellulært carcinom i portovenøsfasen CT. Bilde fra OUS, Ullevål.

### **Cholangiocarcinom (perifer)**

Cholangiocarcinom (CC) er et adenocarcinom som oppstår fra gallegangsepitel. En tumor som oppstår perifert for andre bifurkasjon i venstre eller høyre levergang regnes som et perifert cholangiocarcinom (PCC).

Perifer cholangiocarcinom regnes å stå for 10 % av den primære levermaligniteten, og med alle typer av cholangiocarcinom blir andelen 30 %. [18],[29] Lesjonen er den nest hyppigste primære levermaligniteten på verdensbasis, og forekomsten er økende. Cholangiocarcinom er vanligst i 50-60-

årene og er litt vanligere blant menn.<sup>[13]</sup> Lesjonen oppstår også hos 10-15 % av pasienter med primær skleroserende cholangitt.

Det morfologiske utseendet til dette carcinomet er ved ulike bildemodaliteter ganske likt metastatisk adenocarcinom, men cholangiocarcinom er oftere solitær, stor, og assosiert med dilaterte perifere ganger. Ved bruk av KFU viser PCC stort sett alltid en rask og fullstendig utvasking av kontrast innen 60 sekunder. Ved CT og MR med kontrast vises i den perifere delen en ufullstendig oppfylning i den arterielle fasen og perifer utvasking. Den sentrale delen av canceren inneholder mer fibrøst vev, og viser en mer sentripetal oppfylning over tid på dynamiske bilder med CT og MR.

Andre vanlige funn ved cholangiocarcinom, er en kapsulær retraksjon på grunn av en desmoplastisk reaksjon, i tillegg til hypoattenuerte områder på grunn av mucinkomponenter, satellitter, ekstrakapsulær ekstensjon og lymfadenopati.

I vestlige land er primær skleroserende cholangitt og kronisk hepatitt C de vanligste bakenforliggende årsakene til perifer cholangiocarcinom.

Differensialdiagnoser er metastaser, hepatocellulært carcinom (HCC), og fibrolamellært hepatocellulært carcinom.

PCC oppdages først som store masser siden denne tumoren ikke gir kliniske symptomer i tidligere stadier.

Behandling av denne maligniteten består av kirurgisk reseksjon som primærbehandling, mens stråling og kjemoterapi blir tilleggsbehandling. Levertransplantasjon kan gjøres som en siste utvei. Utover dette er det palliativ behandling.

Hepatocellulært-cholangiocarcinom bør tenkes på når en levertumor har symptomer som kan minne om begge. <sup>[18]</sup>

### **4.6. Metastaser**

Vanlig ultralyd har en relativt dårlig sensitivitet og spesifisitet for funn av levermetastaser, og ultralyd har alltid vært underlegent CT og MR. Dette har spesielt vært på grunn av mangelen på kontrastmidler. Dette har forandret seg de senere årene, med innføringen av mikroboblekontrast. Bruken av nyere kontrastmidler som SonoVue, kombinert med ulike lav mekanisk indeks teknikker som Contrast Pulse Sequencing, har ført til en dynamisk og reel fremstilling av fokale leverlesjoner i arteriell, portalvene, og forsinket fase. Dette øker muligheten for å oppdage og diagnostisere disse lesjonene.<sup>[1]</sup>

Ultralyd uten kontrast kan gi funn som får en til å mistenke metastase, men funnene er ikke sikre tegn. Dette er funn som multiple solide lesjoner i en ikke-cirrhotos lever, og en hypoekoisk lesjon som kan være resultat av sammenpresset leverparenkym på grunn av en raskt voksende tumor. Metastaser er generelt hypoekoiske, men variasjoner kan forekomme, og ekkogene metastaser kan minne om hemangiomer. Forkalkede metastaser er vanligvis assosiert med mucinøse adenocarcinomer i tykktarmen. Cystiske eller blæreformete metastaser er fra primære cyster, eller fra sekundære cystiske og/eller nekrotiske forandringer typisk fra nevroendokrin tumor, eller sarkom. Diffuse infiltrative metastaser, som ikke gir typiske masser i leveren, og som gjerne kommer fra brystkreft eller melanomer, er vanskeligst å oppdage. Omfattende metastaser kan etter kjemoterapi resultere i tilbaketrunkne tumormasser og nydannelser som blir kalt pseudocirrhose. Dette er også mest assosiert med brystkreft. Både infiltrative metastaser og pseudocirrhose kan komplisere sykdomsforløpet ved å gi portal hypertensjon, og kan lett bli mistolket som cirrhose relatert med en kronisk leversykdom.

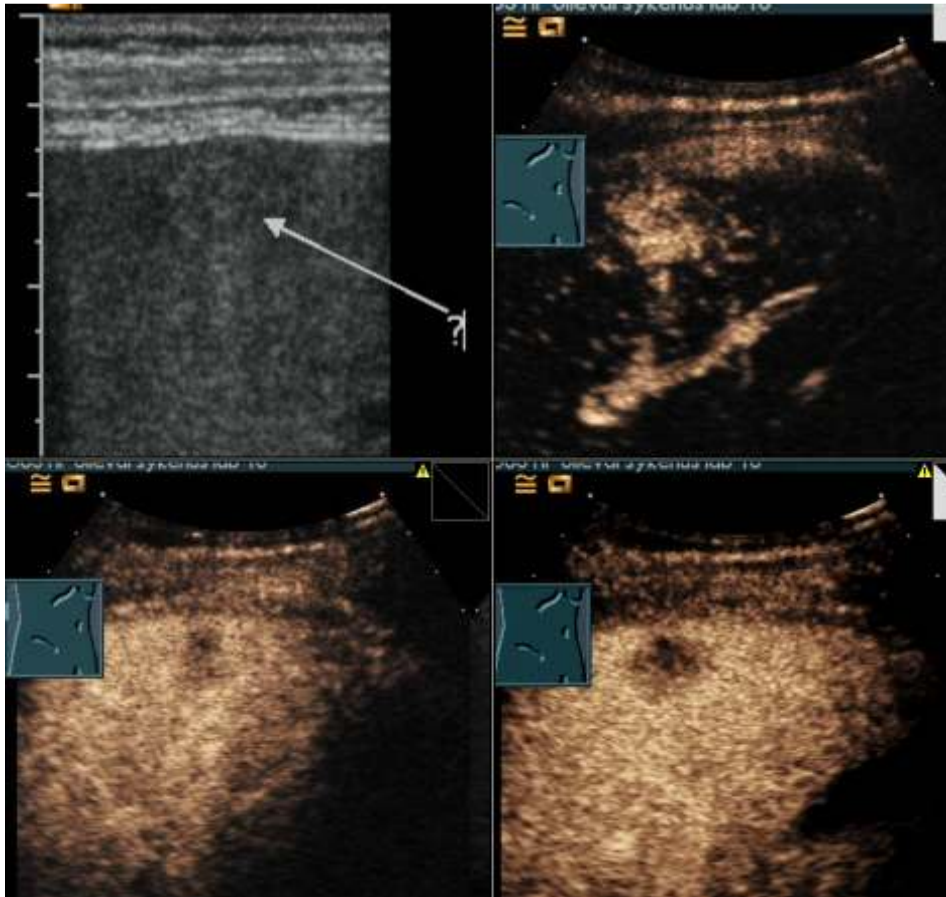
CT blir mest brukt til å dele inn maligne lesjoner i ulike stadier. Ved primærundersøkelse undersøkes leveren uten kontrast, i arteriell og portovenøs fase. Siden de fleste metastaser er hypovaskulære, brukes som regel en enkel skanning av den portovenøse fasen. Bilder av den arterielle fasen er vanligvis forbeholdt hypervaskulære varianter, eller for å få en evaluering av de vaskulære detaljene i leveren ved å gjøre bruk av CT-angiografi. Metastaser er som regel hypoattenuerende i den portovenøse- eller forlengede fasen, men noen metastaser kan ha forsinket oppfylning på grunn av fibrose intratumoralt.

MR gir vel så god diagnostisk informasjon som CT, og særlig diffusjonsvektet MR av leveren er meget sensitiv for metastaser. Ellers viser MR vaskularitet, blødninger, fibrose, nekrose, fettvev og diffusjon av vannmolekyler i metastaser.

Små hypoattenuerende lesjoner sees hyppig på CT-bilder, og disse gir ofte diagnostiske problemer hos kreftpasienter. Siden disse små hypoattenuerende lesjonene ofte er for små til å karakterisere, er kunnskap om prevalens og signifikans viktig for tolkningen av bildene i disse tilfellene. I en studie med single-slice CT-bilder, der 26 % av preoperative CT bilder for stadieinndeling av gastriske eller colorektale cancerte viste hypoattenuerende områder på over 15 mm, ble metastaser i 11% av disse lesjonene diagnostisert.<sup>[11]</sup> (REF). Men metastaser som kun viste seg som hypoattenuerende lesjoner på under 15 mm, var det bare 2,2 % av, og ingen av metastasene viste seg som lesjoner på under 5 mm alene. Ved bedre kvalitet på CT-bildene vil vi etter hvert kunne karakterisere mindre lesjoner, men fremdeles er små metastaser vanskelig å oppdage ved bruk av CT.



Ved kontrastforsterket ultralyd (KFU) er mange metastaser hypervaskularisert i arteriell fase i veldig kort tid, med fullstendig utvasking i løpet av 45-90 sekunder. På grunn av disse veldig konkrete og klare tegna på metastase ved KFU; forbigående hypervaskularitet og rask utvasking, er ultralyd med kontrast en viktig hjelp i å skille mellom metastaser og benigne lesjoner, spesielt ved små og uavklarte lesjoner på CT eller MR hos kreftpasienter.[11]



Figur 11 Typiske metastaseforandringer på ultralyd og KFU med hypervaskularisering og utvasking.

#### 4.7. Indikasjoner for KFU av leverlesjoner og diagnostisk treffsikkerhet.

Ved tilfeldige funn på rutinemessig ultralydundersøkelse, lesjoner eller mistenkte lesjoner hos pasienter med kronisk hepatitt eller levercirrhose, vil KFU være indisert. Videre vil en benytte KFU ved lesjoner eller mistenkte lesjoner hos pasienter med en sykehistorie med kjent malignitet, pasienter med usikre funn på CT og/eller MR, eller usikre resultater ved cytologi/histologi. Endelig vil en benytte seg av denne bildemodaliteten når det er nødvendig med en karakterisering av en portvene-trombose.[5]

Benigne leverlesjoner er svært vanlige. Det er derfor viktig å kunne skille disse fra metastaser hos cancerpasienter. Heldigvis har de fleste vanlige benigne leverlesjoner karakteristiske oppfyllingsmønstre ved kontrastforsterket ultralyd, og den diagnostiske treffsikkerheten til KFU er dermed vanligvis meget god. Studier viser at i de aller fleste tilfeller og ved de aller fleste lesjoner, er ultralyd med kontrast et like treffsikkert diagnostisk verktøy som dynamisk CT og MR. Albrecht (med flere) konkluderer med, etter å ha gjennomgått studier av KFUs diagnostiske egenskaper for metastaser, at sensitiviteten for oppdagelse av metastaser i lever ved bruk av ultralyd med kontrast, er like god som for spiral CT.[1] Videre konkluderes det med at egenskapen til å karakterisere fokale leverlesjoner er bedre ved KFU enn ved CT og kan likestilles med MR. Men på tross av alle gode egenskaper til kontrastforsterket ultralyd, er det også noen begrensninger. Det kreves dyktige operatører for å få gode bilder, det er også nedsatt tilgang til enkelte deler av leveren, og spesielt hos overvektige pasienter og/eller ved fettlever, finnes noen begrensninger med metoden.[1]

Tabell 5 Kontrastoppladning i de ulike fasene hos noen vanlige leverlesjoner[21].

Tumortype	Arteriell fase	Portovenøs fase	Senfase
<b>Hemangiom</b>	Perifer-nodulær oppl. Ingen sentral oppl. Rand-oppl.	Partiell/komplett sentripetal fylning	Fullstendig fyln.
<b>FNH</b>	Kraftig, fullstendig oppl. Spoke wheel. Sentrifugal oppl.	Hyperekkkoisk	Iso/hyper. Sentralt arr
<b>Fokal fett</b>	Oppl som resten av lever	Isoekkoisk	Isoekkoisk
<b>HCC</b>	Hyperekkkoisk. Ofte nekrot.omr.	Iso/hypo	Hypoekkoisk

## 5. Klinisk del

I denne delen ble et pasientmateriale gjennomgått og det ble forsøkt å danne seg et bilde av hvor sikker en benign og malign diagnose ved KFU er, når vi sammenlikner diagnoser som er fastsatt ved KFU, med såkalte gullstandarder. Disse standardreferansene er i denne studiedelen biopsi, oppfølgings CT, MR eller klinikk.

### 5.1. Materiale og metode

Pasientene i vårt studiemateriale ble henvist til kontrastforsterket ultralyd ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, på grunn av uklare funn/lesjoner ved andre undersøkelser. Tidsrom for KFU ved Ullevål var fra 1.mai til 30. juli 2009. Det ble utført søk på røntgeninformasjonssystem (RIS) ved sentralradiologisk enhet ved ARN, KDI, Oslo universitetssykehus, Ullevål, og søkekriteriet var undersøkelse med kontrastforsterket ultralyd. Studien ble godkjent av pasientvernombud ved OUS og av avdelingens forskningsutvalg som en studie for kvalitetssikring. Kliniske informasjon om pasientene, som grunnsykdom, alder og liknende, ble hentet fra sykehusets eget pasientjournalssystem.

For de uklare leverlesjonene ble det registrert type uklare funn, modalitet brukt, størrelse og lokalisasjon i leversegmentene. Dersom segmentene ikke ble nevnt i beskrivelsene, ble bildene gransket på nytt av en erfaren gastroradiolog.

Ultralydundersøkelsen med og uten kontrast ble så gransket, og det ble registrert funn, størrelser og lokalisasjon, og til slutt diagnose fastsatt ved kontrastforsterket ultralyd. Funnbeskrivelse og bilder ble gjennomgått av medisinstudent og en radiolog. Funn ved gråskala ultralyd og KFU ble integrert. Diagnosene ble satt etter kontrastoppladningsmønster og kontrastutvasking ("washout") (Se tabell 6).

Tabell 6 Tabell over ulike diagnoser ved KFU og deres karakteristiske kontrastoppladningsmønstre.

Kontrastmønster	Diagnoser
Typisk perifer nodulær kontrastoppladning og økende isoekkoegenisitet i portovenøs fase. Ved små lesjoner, rask homogen oppladning men ingen washout.	Hemangiom
Lesjon med tidlig arteriell oppladning eller isoekkoisk mønster i arteriell og tidlig portovenøs fase, men med tydelig wash-out senere.	Metastase
Tynnvegget anekkoisk struktur med ekkoforsterkning uten kontrastoppladning	Cyste
Som vanlig leverparenkym	Fokal steatose og focal fatty sparing
Lavattenuerende karlignende strukturer uten oppladning	Markerte galleveier
Tidlig arteriell oppladning med arterier som gir et typisk "bucket"-fenomen og tidlig washout	HCC
Noe uregelmessig ekkogenisitet ved gråskala og uten kontrastoppladning	Hematom
En lesjon som enten er isoekkoisk eller hyperekkkoisk i arteriell fase og som forblir isoekkoisk i senfase	Benign lesjon
Dersom diagnosen ikke kan stilles	Uavklart funn
Ingen funn	Ingen patologisk lesjon

Standardreferanse ble definert som radiologisk oppfølgingsundersøkelse med CT, MR eller PET-CT, biopsi eller histologi. Den kliniske oppfølgingen besto i blodprøver (leverprøver) og en generell klinisk vurdering av pasienten. Ved mistanke om malign lesjon, ble klinisk vurdering brukt som standardreferanse med et kort tidsintervall fra når KFU-diagnosen ble satt. Ved mistanke om benign lesjon ble tidsrommet mellom KFU-diagnosen og klinisk oppfølging satt på minimum 4 måneder.

Til sammen ble 58 pasienter registrert og vurdert basert på usikre funn, KFU-diagnose og en diagnose satt ved standardreferanse. Av disse ble 13 ekskludert fra studien. Kriteriene for å ekskludere pasienter var at standardreferansen ikke ble vurdert som sikker nok, eller som i ett tilfelle, at det kun var blitt utført vanlig ultralyd og ikke KFU. 2 pasienter ble også ekskludert fordi det var en mistenkt benign lesjon, men der den seneste kliniske referansen var fra mindre enn en måned etter ultralydundersøkelsen. Dette gav 45 pasienter i studien etter eksklusjon.

Totalt var andelen kvinner i studiematerialet på 57,8 %, og menn 42,2 %. 59 år var gjennomsnittsalderen på pasientgruppen brukt i studien. (Standardavvik på +15 år.) De hyppigste

grunnlidelsene for pasientene i studien var cancer mamma, med en andel på 13 av pasientene (28,9 %), cancer coli med 5 av tilfellene (11,1 %), og cancer ventriculi med 4 affiserte pasienter (8,9 % av grunnlidelsene). 41 pasienter hadde til sammen 62 solitære lesjoner med fra 3 til 120 millimeters størrelse, med et gjennomsnitt på 18 millimeter. 4 pasienter hadde multiple lesjoner, som i studien ble regnet for å være flere enn 4 solitære lesjoner hos samme pasient. Av de uklare lesjonene som ble henvist til kontrastforsterket ultralyd, var 47 lesjoner lavtattenuerende, og 11 av de uklare lesjonene høytattenuerende ved CT i portovenøs fase. 2 av lesjonene ble også henvist til KFU på grunn av hypervaskulært mønster i arteriell fase på CT.

7 ulike overleger utførte kontrastforsterket ultralydundersøkelser på 45 pasienter (utenom de 13 ekskluderte), der legen som utførte flest undersøkelser foretok 23 av dem (51,1 %), resten av pasientene var jevnt fordelt på de ulike overlegene.

CT ble brukt som standardreferanse i 20 av tilfellene, mens klinikk var standardreferansen for 29 av lesjonene. Resten ble fordelt mellom MR og biopsi (også intraoperative biopsier).

## **5.2.Resultater**

Funnene ved KFU sammenliknet med en gullstandard som referanse, er fremstilt i en krysstabell under.

Tabell 7 Krystabell med funn ved KFU og standardreferanse der det til sammen ble funnet 66 ulike lesjoner (4 av dem multiple).

Funn ved KFU												
	Hemangiom	Metastase	Cyste	Fokal steatose	Markerte galleveier	HCC	Ingen patologisk lesjon	Hematom	Benign lesjon	Uavklart funn	Focal fatty sparing	Total
Hemangiom	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
Metastase	0	15	0	0	0	0	0	0	1	0	0	16
Cyste	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Fokal steatose	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	3
Markerte galleveier	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
HCC	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4
Lymfom	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Ingen patologisk lesjon	4	0	5	0	0	0	4	0	2	0	2	17
Hematom	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Arr	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Benign lesjon	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	4
Inlfammasjon	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3
malign lesjon	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>Total</b>	16	16	10	2	1	5	5	1	4	4	2	66

Funn ved standardreferanse

Totalt ble det registrert 66 ulike lesjoner. Viktige funn som vi kan trekke ut av tabellen over er at 15 av 16 metastaser (93,8 %) ble korrekt diagnostisert ved KFU. Andre faktorer er at en fant 4 HCC-lesjoner ved både KFU og standardreferanse, men at en ved KFU også satte diagnosen HCC på et lymfom. Et interessant funn i denne studien er det også at KFU oppdaget alle hemangiomer (9 stykker ved standardref.), men overdiagnostiserte denne patologien. Kontrastforsterket ultralyd diagnostiserte 16 hemangiomer i dette pasientmaterialet, mens det ut ifra gullstandarddiagnoser bare var 9. De resterende falske positive hemangiom-diagnosene var også benigne, med ett unntak. Dette spesielle unntaket var en svært liten lesjon ved ultralydundersøkelsen, noe som gjorde det vanskelig å oppdage malign kardannelse og andre maligne kjennetegn. Senere har denne lesjonen økt kraftig i omfang, og ved gullstandardundersøkelse betegnet som en klart malign lesjon (se figur under) Det var derimot også med standarddiagnostikk vanskelig å gi en klar diagnose på det aktuelle tidspunktet.

Ved KFU ble 62 ulike lesjoner diagnostisert, mens 4 forble uavklart. 42 benigne og 20 maligne lesjoner ble registrert ved KFU. Ved referanse (gullstandard) ble det registrert 40 benigne og 22 maligne lesjoner når vi sammenlikner de avklarte lesjonene fra KFU. Dette gir at KFU hadde ingen falske positive resultater men hadde 2 falske negative. (Se tabell 8). Dette gir en spesifisitet på 100 % og sensitivitet på 91 % for KFU av disse uklare leverlesjonene.

Tabell 8 Sammenhengen mellom benigne og maligne funn ved KFU og gullstandard (referanse)

			KFU-diagnose		
			benign	malign	Sum
Funn ved standard referanse	benign lesjon	Antall (n)	40	0	40
		%	100.0 %	.0 %	100.0 %
	malign lesjon	Antall (n)	2	20	22
		%	9.1 %	90.9 %	100.0 %
	Sum	Antall (n)	42	20	62
		%	67.7 %	32.3 %	100.0 %

Som nevnt over endte 4 av de undersøkte leverlesjonene med en uavklart diagnose ved KFU, før de ble avklart ved en gullstandard. En av disse undersøkelsene var vanskelig å avklare siden pasienten var veldig adipøs, og det dermed ble nedsatt penetrasjon av leveren ved ultralyd. 2 andre uavklarte ultralydundersøkelser viste seg å være inflammasjon i leveren, og i begge tilfellene ble det ved ultralydundersøkelsen mistenkt bakteriell eller sopp-infeksjon, men en kunne ikke der si dette sikkert. Den siste uavklarte forandringen på ultralyd med kontrast var av diffus lavtattenuerende



type, og ble henvist til KFU med mistanke om mulig metastase. Forandringene var så små at var vanskelig å karakterisere dem ved ultralyd, og undersøkelsen endte dermed med å bli uavklart. Senere ble metastaser avkreftet ved CT, og tilbakegang av patologien funnet.

### 5.3.Diskusjon/drøfting

KFU er en relativt ny undersøkelsesmetode som blir brukt stadig oftere i tilfeller der en tidligere ville ha brukt CT eller MR. Det er mange fordeler med metoden. Ultralyd er for eksempel en meget skånsom undersøkelse med tanke på stråling, og det er dessuten en rask og enkel undersøkelse som gir lite ubehag for pasienten. I tillegg vil kontrastforsterkningen av ultralydbildene gjøre at denne undersøkelsesmetoden vil kunne gi gode dynamiske bilder av kontrastoppladning i arterie-, portovenøs-, og senfase. Kontrastmiddelet som brukes i Norge, og også for det meste i resten av Europa, kalles Sonovue. Dette er mikroboblekontrast, der kontrasten består av små mikrobobler som holder seg stabilt lenge nok til å kunne gi dynamiske og klare bilder av leverparenkymet i opptil flere minutter. Studier har vist at dette kontrastmiddelet er helt ufarlig i forhold til utvikling av embolier og i forhold til nyrefunksjonen.

Som en bakdel med ultralydundersøkelsen kan nevnes at denne undersøkelsen er helt avhengig av dyktige og kapable operatører for å kunne gi diagnostisk bildekvalitet. Det er også vanskelig å få til en god undersøkelse med ultralyd hvis ikke pasienten klarer å puste "riktig". I tillegg er undersøkelsen avhengig av at pasienten ikke har altfor mye adipositas, da dette vanskeliggjør penetrasjonen av ultralydbølgene. Tidligere har det også vært en faktor at vanlig ultralyd uten kontrastforsterkning ikke har kunnet gi like mye informasjon som CT og MR. Men med innføringen av kontrastforsterket ultralyd, og en stadig større kunnskap om denne undersøkelsen, er det interessant å se om denne modaliteten vil overta mer og mer for de tradisjonelle bildeundersøkelsene.

I en retrospektiv studie som er utført i denne oppgaven, vil det åpenbart være rom for enkelte bias. En vanlig bias ved slike studier er at studiematerialet ikke vil kunne bli helt randomisert utvalgt når en ser på det retrospektivt. Men i denne studien er det ikke noen intervensjon, og derfor helle ikke det samme problemet i forhold til om pasientgruppen er valgt helt randomisert. I denne studien ble det tatt inn konsekutive pasienter. Alle som hadde fått utført KFU og hatt uklare lesjoner ved andre modaliteter i en gitt periode ble brukt som studiemateriale. En annen faktor er at kriteriene for studien er bestemt etter at pasientene har blitt undersøkt, og at en ser tilbake på og studerer ferdige data. På tross av disse mulighetene for bias, har denne studien gjort opp et konsekutivt pasientmateriale ved å ta alle pasienter i en tidsperiode (fra mai til ut juli), og gjennomføre en kontrollert sammenlikning av diagnoser satt ved KFU og en undersøkelsesmetode som vi har satt som gullstandard.

Underveis i studien, og etter hvert som pasientmaterialet ble gjennomgått, dukket det opp enkelte pasienter som det ikke var mulig å hente inn sikker nok gullstandard på i oppfølgingen av leverlesjonen etter den kontrastforsterkede ultralydundersøkelsen. Til slutt ble pasientmaterialet som i starten var 58, krympet til 45 pasienter, med 13 ekskluderte. Eksklusjon av et studiemateriale kan også bidra til å endre resultatene i en slik studie som dette, og dermed også bidra til bias. Men

kriteriene for at materialet skal kunne brukes, er at det foreligger klare muligheter for å si hvorvidt ultralydundersøkelsen med kontrast var treffsikker i sin diagnostikk, eller ikke. Der dette ikke var mulig å gi en konklusjon på ut ifra de dataene som forelå, eller etter telefoner til andre sykehus med mer informasjon om pasientene, ble eksklusjon eneste mulighet. Grunnene til at det ikke forelå referansediagnose for disse 13 pasientene, er gjennomgått tidligere under materiale og metode.

De langt fleste uklare lesjonene som blir henvist til KFU av lever, har et uklart lavtattenuerende funn i portovenøsfase på CT som indikasjon for videre undersøkelse (52,8 % av de henviste uavklarte lesjonene). Grunnen til at de i første omgang har blitt undersøkt med CT, er i hovedsak at dette er pasienter med en cancersykdom som grunnlag. 35 (77,8 %) av de 45 pasientene i studien hadde en malign grunnlidelse. Lavtattenuerende områder kan komme av "washout" av kontrast av leverlesjonene, som spesielt er tydelig sent i den portovenøse fasen og i den sene fasen.[11]

CT ble brukt både som undersøkelsesmetode ved mange av de usikre lesjonene, og også som en gullstandard. En grunn til at denne modaliteten både kan være uklar, og dermed behøve oppklaring av KFU, og en fasit i oppfølgingen, kan diskuteres. Et behov for en "second opinion" kan være en årsak. En annen årsak kan være den gode muligheten KFU har for å se på oppladning og kontrastoppfylling i flere faser og i flere minutter før kontrastvæsken oppløses. CT ble brukt som en oppfølgingsmodalitet, og viste lesjonene klare tegn til malignitet ved kontroll etter KFU, så var dette nok til å godta dette som en malign lesjon. Det ble definert som benign lesjon dersom størrelsen var uendret eller mindre og at det ikke hadde tilkommet noe patologisk (malign) oppladningsmønster. Ved sammenlikningen mellom diagnosene ved KFU og en standardreferanse, kommer det fram at selv om KFU ikke treffer riktig diagnose i alle tilfeller, så er stort sett alle lesjonene plassert riktig i forhold til om de er benigne eller maligne. Generelt viser resultatene dermed at kontrastforsterket ultralyd er godt egnet til å skille mellom benigne og maligne lesjoner, med en spesifisitet på 100 % og sensitivitet på 91 %. Denne spesifisiteten er usannsynlig høy, men som nevnt spiller nok litt bias inn på dette resultatet, blant annet at i hvert fall 1 pasient som ville ha senket dette tallet litt, ble ekskludert på grunn av manglende gullstandard. Det var to falske negative resultater, resten stemte i forhold til om lesjonene var benigne eller maligne. Andre studier har også vist lignende gode resultater for KFU i egenskapen å skille mellom benigne og maligne lesjoner. Trillaud har i sin studie funnet en sensitivitet på 98,2 % og en spesifisitet på 88,2% for KFU og diagnostisering av leverlesjoner som benigne eller maligne[28]. I en annen artikkel vises til en sensitivitet på 86.0% og en spesifisitet på 90.6%.[20]

## 6. Avslutning

KFU har i denne studien vist å kunne bidra ved uklare lesjoner i lever, og spesielt er dette en bra undersøkelse for å bekrefte eller avkrefte metastasering, og også for å plassere en lesjon i en benign eller malign kategori.

Til slutt vil jeg si takk til min gode veileder Johann Baptist Dormagen for all hjelp. Uten deg ville dette vært vanskelig.

## 7. Kilder

1. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. *Eur.Radiol.* 2004; 14 Suppl 8:25-33
2. Carol M.Rumack, Stephanie R.Wilson, J.William Charboneau, Jo-ann Johnson. Diagnostic ultrasound. In: AnonymousDiagnostic Imaging. Mosby. 2004: s.78-
3. Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, Belo-Soares P, Rodrigues H, Cipriano A, Sousa D, Mathieu D. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur.Radiol.* 2007; 17:1544-1554
4. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur.Radiol.* 2001; 11:1316-1328
5. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. *J.Radiol.* 2009; 90:123-138
6. Ellen Viktil and Knut Brabrand. Fokale leverlesjoner, Gastrokurs 28.09.2010, slide 13. 28-9-2010. (GENERIC)  
Ref Type: Slide
7. Fabrizio Calliada, Rodolfo Campani, Olivia Bottinelli, Anna Bozzini, and Maria Grazia Sommaruga. Ultrasound contrast agents Basic principles. 157-160. 1998. *Serizio di Radiologia, Ospedale Maggiore, Largo Donatori Sangue, 20075 Lodi, Italy, European Journal of Radiology.* (GENERIC)  
Ref Type: Generic
8. Gorg C. The forgotten organ: contrast enhanced sonography of the spleen. *Eur.J.Radiol.* 2007; 64:189-201
9. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968; 3:356-366
10. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur.Radiol.* 2004; 14 Suppl 8:11-15
11. Jang HJ, Yu H, Kim TK. Imaging of focal liver lesions. *Semin.Roentgenol.* 2009; 44:266-282
12. Keith L.Moore, Arthur F.Dalley. Clinically oriented anatomy. In: AnonymousLippincott Williams and Wilkins. 2010: 289-300
13. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10:77-82
14. Legeforeningen. Couinaudsegmentene lever. 2010. (GENERIC)  
Ref Type: Online Source

15. Low SC, Peh WC, Muttarak M, Cheung HS, Ng IO. Imaging features of hepatic angiomyolipomas. *J.Med.Imaging Radiat.Oncol.* 2008; 52:118-123
16. M.Halliwell. A tutorial on ultrasonic physics and imaging techniques. 224, 127-142. 7-5-2009. Medical Physics and Bioengineering, Bristol General Hospital, Bristol, UK. (GENERIC)  
Ref Type: Generic
17. Maillette de Buy WL, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig.Surg.* 2010; 27:24-31
18. Michael Federle, R.Brooke Jeffrey, Venkat Sridhar Anne. Diagnostic imaging: Abdomen. In: AnonymousAmirsys. 2010: s.98-s.149
19. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14:11-17
20. Ooi CC, Low SC, Schneider-Kolsky M, Lombardo P, Lim SY, Abu BR, Lo RH. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant focal liver lesions: a retrospective study. *J.Med.Imaging Radiat.Oncol.* 2010; 54:421-430
21. Oslo universitetssykehus, Ullevål. Kursbok Gastroradiologi 2010, OUS. 2010. Oslo Universitetssykehus, Ullevål. (GENERIC)  
Ref Type: Edited Book
22. Oyagbemi AA, Azeez OI, Saba AB. Hepatocellular carcinoma and the underlying mechanisms. *Afr.Health Sci.* 2010; 10:93-98
23. Reid-Lombardo KM, Khan S, Sclabas G. Hepatic cysts and liver abscess. *Surg.Clin.North Am.* 2010; 90:679-697
24. Salles VJ, Marotta A, Netto JM, Speranzini MB, Martins MR. Bile duct hamartomas--the von Meyenburg complex. *Hepatobiliary.Pancreat.Dis.Int.* 2007; 6:108-109
25. Schneider M. SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Eur.Radiol.* 1999; 9 Suppl 3:S347-S348
26. Sven Weum. Fysikk og ultralyd. [www.radiolog.no](http://www.radiolog.no) . 14-2-2002. (GENERIC)  
Ref Type: Online Source
27. Tohme-Noun C, Cazals D, Noun R, Menassa L, Valla D, Vilgrain V. Multiple biliary hamartomas: magnetic resonance features with histopathologic correlation. *Eur.Radiol.* 2008; 18:493-499
28. Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, Vilgrain V, Schmutz G, Oyen R, Jakubowski W, Danes J, Valek V, Greis C. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J.Gastroenterol.* 2009; 15:3748-3756
29. Wolfgang Dähnert. Radiology Review Manual. In: AnonymousLippincott Williams and Wilkins. 2007: 683-752

