



Gattamelata (Donatello) Piazza del Santo - Padova



LE METASTASI EPATICHE
Il Ruolo dell'Imaging:
Stadiazione,
valutazione della risposta
e follow-up

Paolo Sartori
Direttore UOC Radiologia - Venezia
paolo.sartori@ulss12.ve.it



Bartolomeo Colleoni (Verrocchio)
Campo SS Giovanni e Paolo - Venezia



LE METASTASI EPATICHE

- Le metastasi sono la causa più frequente di lesioni maligne del fegato
- Dopo i linfonodi loco-regionali, il fegato è la più comune sede di metastatizzazione
- Studi autoptici su pazienti neoplastici evidenziano metastasi epatiche nel 50% dei casi
- La detezione e la caratterizzazione delle metastasi epatiche è particolarmente importante; infatti i pazienti potrebbero anche avere lesioni epatiche benigne che devono essere differenziate dalle metastasi, per evitare errori di stadiazione



*Ospedale Civile Venezia
Campo SS Giovanni e Paolo*



Metastasi Epatiche

*Tumore Primitivo:
Possibile qualsiasi sede, ma...
Gastro-intestinale
Mammella
Polmone*

La detezione precoce e la caratterizzazione delle lesioni focali permette:

- Scelta tra le alternative di terapia
- Facilita la pianificazione preoperatoria
- Controlla la risposta ai diversi trattamenti



Gli strumenti

- **US Ecografia**
- **CT Tomografia Computerizzata**
- **MRI Risonanza Magnetica**
- **PET-CT & PET-MRI**



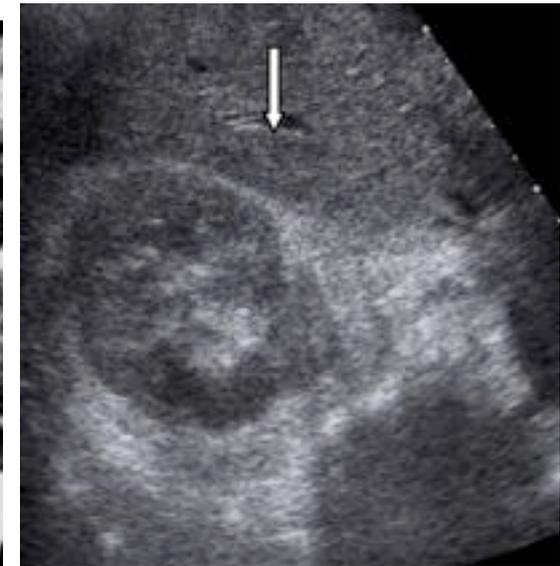
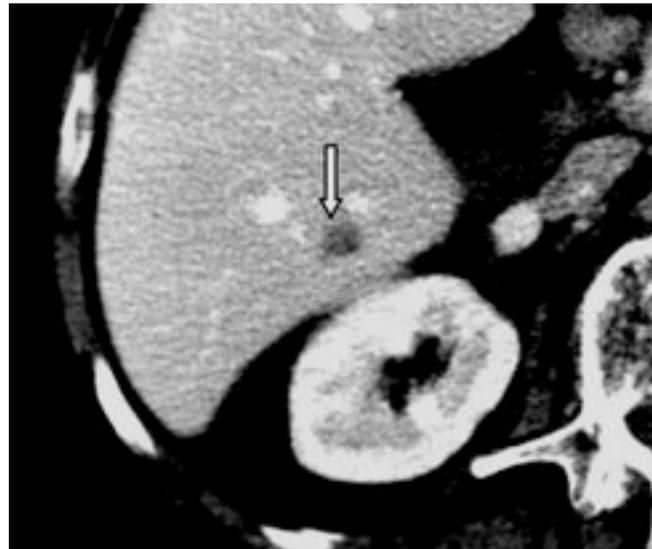


US Diagnostic Performance

US: spesso è la prima scelta per screenare pazienti neoplastici o con sospetto di lesioni epatiche

Bassa Sensibilità

50-80%



Fortemente dipendente:

- dalle dimensioni della lesione
- dall'esperienza dell'operatore

Sensibilità 20%
per lesioni < 10 mm



CE-US Diagnostic Performance

Alta Sensibilità:

Alta Specificità:

80-98%
66-98%

> US

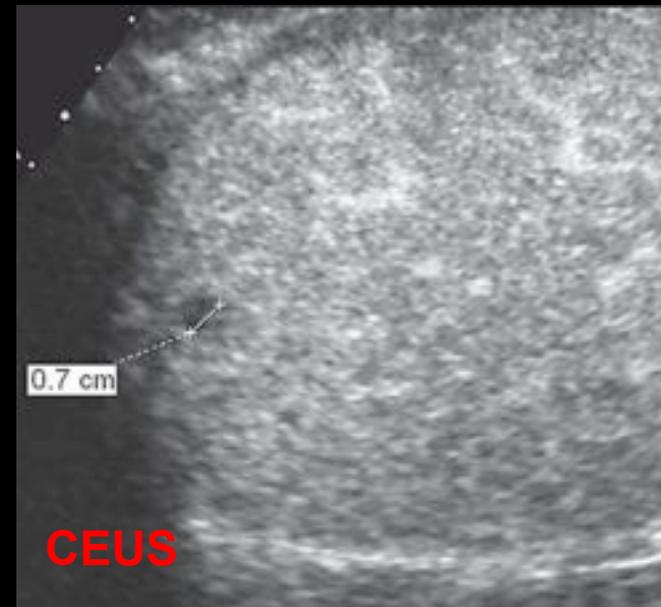
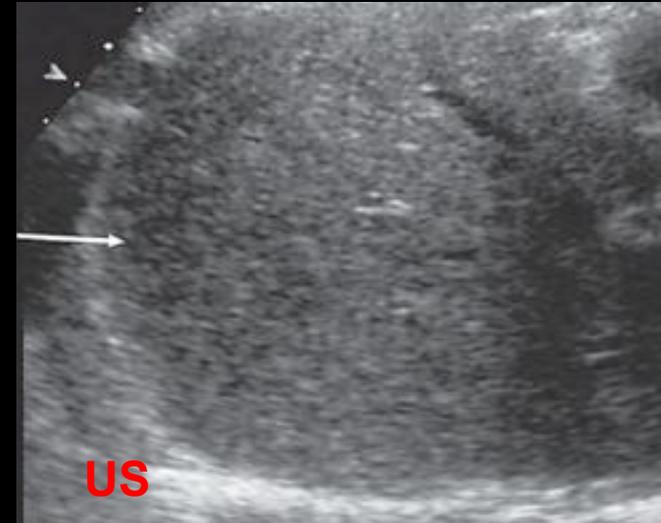
≈ CT

LIMITI:

Operatore dipendente

Non diffusa in tutti i centri

Quايا E, Eur Radiol 2006
Albrecht T, Am J Roentgenol 2001
Albrecht T, Radiology 2003
Larsen LP, Eur J Radiol 2007
Konopke R, Int J Colorectal Dis 2007
Catala V, Eur Radiol 2007
Dietrich C, World J Gastroentrol 2006
Bernatik T, J Ultrasound Med 2001





MD CT

SENSIBILITA': 75-96%

Scott DJ, Clin Radiol 2001
Valls C Radiology 2001
Valls C, Am J Roentgenol 1998
Kim SH, Am J Roentgenol 2005
Numminen K, Acta Radiol 2005
Ward J, Radiology 2005

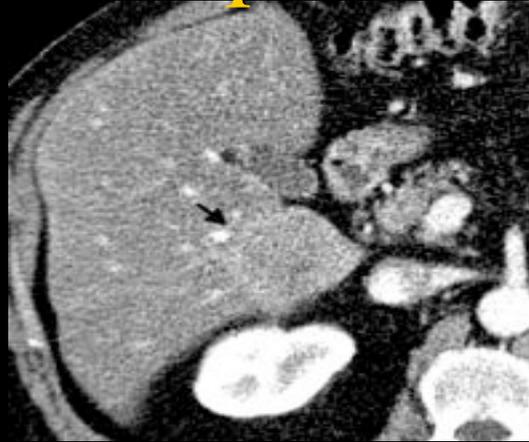
- **Solo fase portale venosa: detezione lesioni ipovascolari**
- **Trifasica: diretta, arteriosa, portale venosa**
con eventuale fase tardiva

STATE-OF-THE-ART

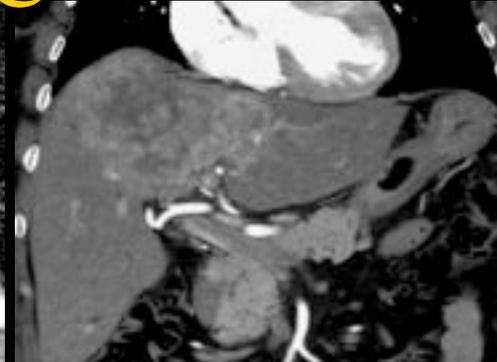


MD CT: quali segni

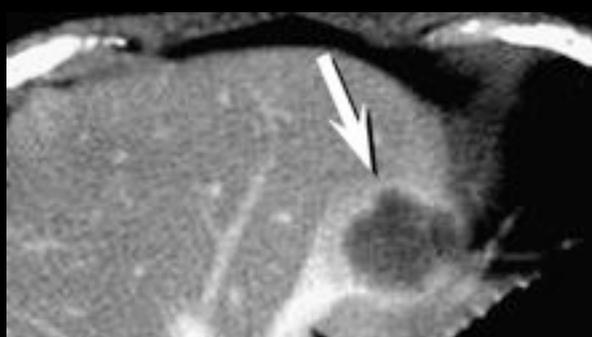
Alterazioni strutturali
solide focali



Epatomegalia
splenomegalia



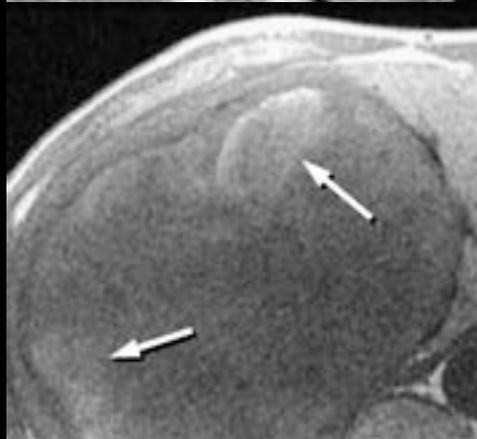
Lesioni cistiche



Anomalie di
perfusione



Emorragie



Calcificazioni
epatiche
focali
o diffuse





MD CT *Quale fase e collimazione ?*



Diretta

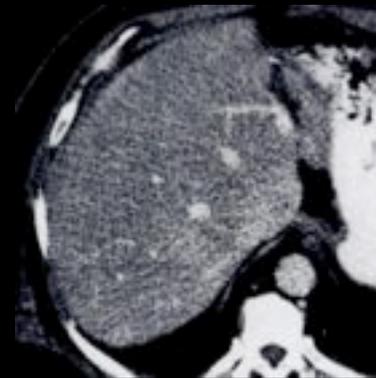
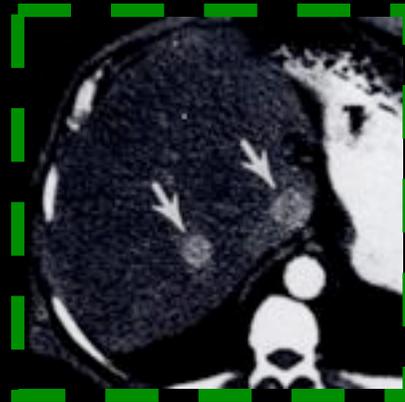
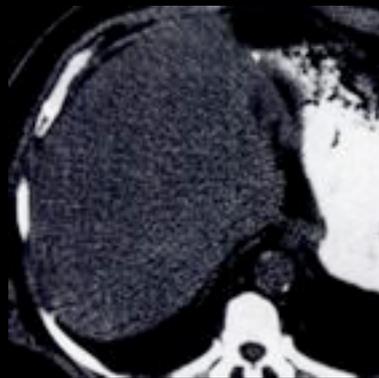


Arteriosa



Portale Venosa

lesione
ipovascolare



lesione
ipervascolare

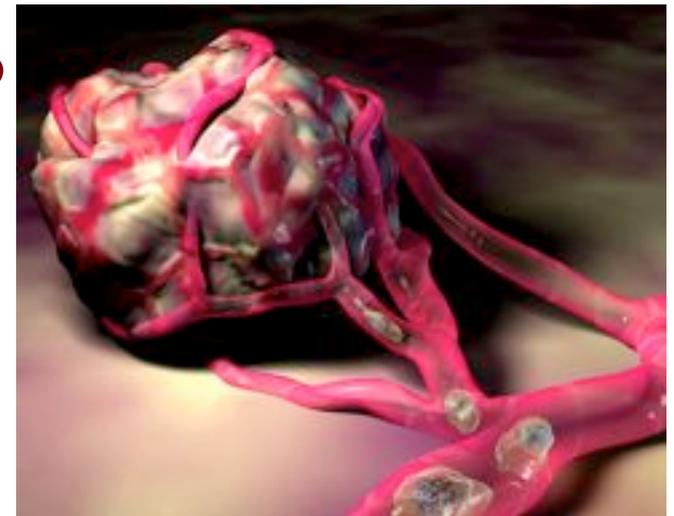
Un protocollo routinario di ricostruzione delle immagini con spessore di collimazione inferiore a 2 mm non incrementa significativamente l'identificazione delle piccole metastasi epatiche



Perfusion CT

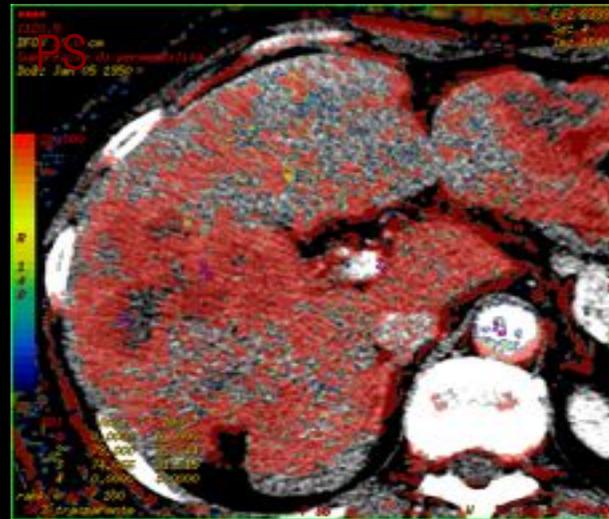
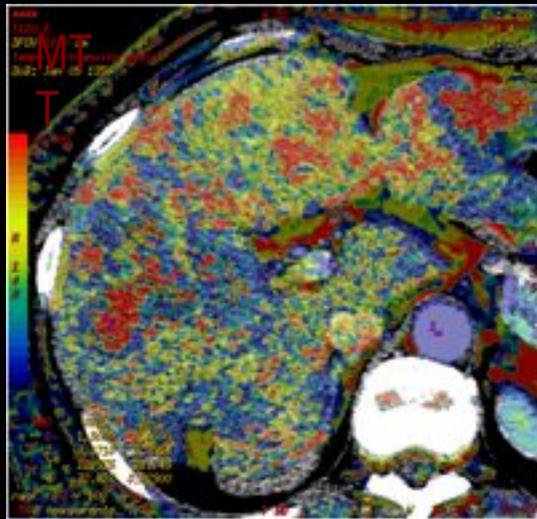
Che cos'è la Perfusion CT?

- ✓ La perfusione è il costante afflusso di sangue che alimenta i tessuti attraverso i vasi capillari
- ✓ L'imaging TC con misura quantitativa della perfusione offre informazioni in merito a patologie che determinano un cambiamento nella struttura e anche nella funzionalità di un tessuto.
- ✓ Il concetto è quello di monitorare il flusso del bolo del mezzo di contrasto iodato attraverso il tessuto vascolare dell'area bersaglio



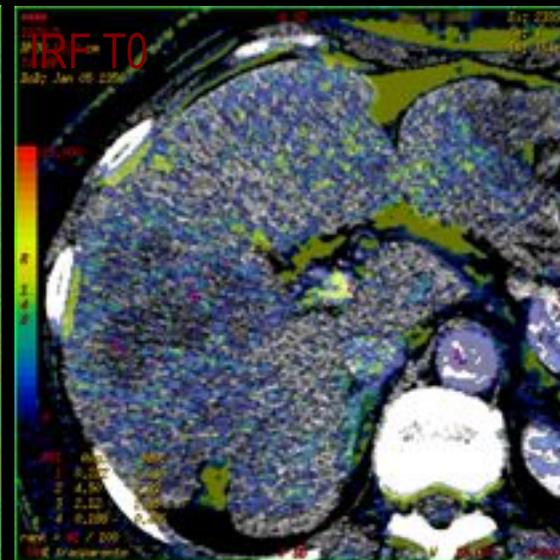
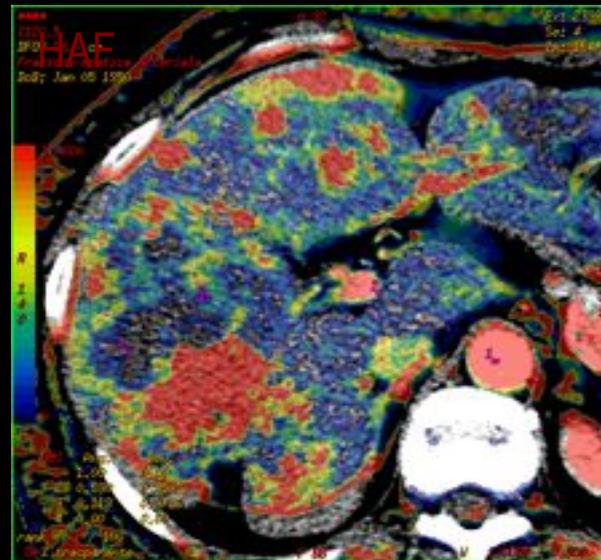


Perfusion CT



**PERFUSION
COLOUR MAPS**

**METASTASI
COLON-RETTO**





Perfusion CT: Limiti

Previous Study

- ✓ Retto
- ✓ Polmone
- ✓ Cervello
- ✓ Rene
- ✓ Fegato

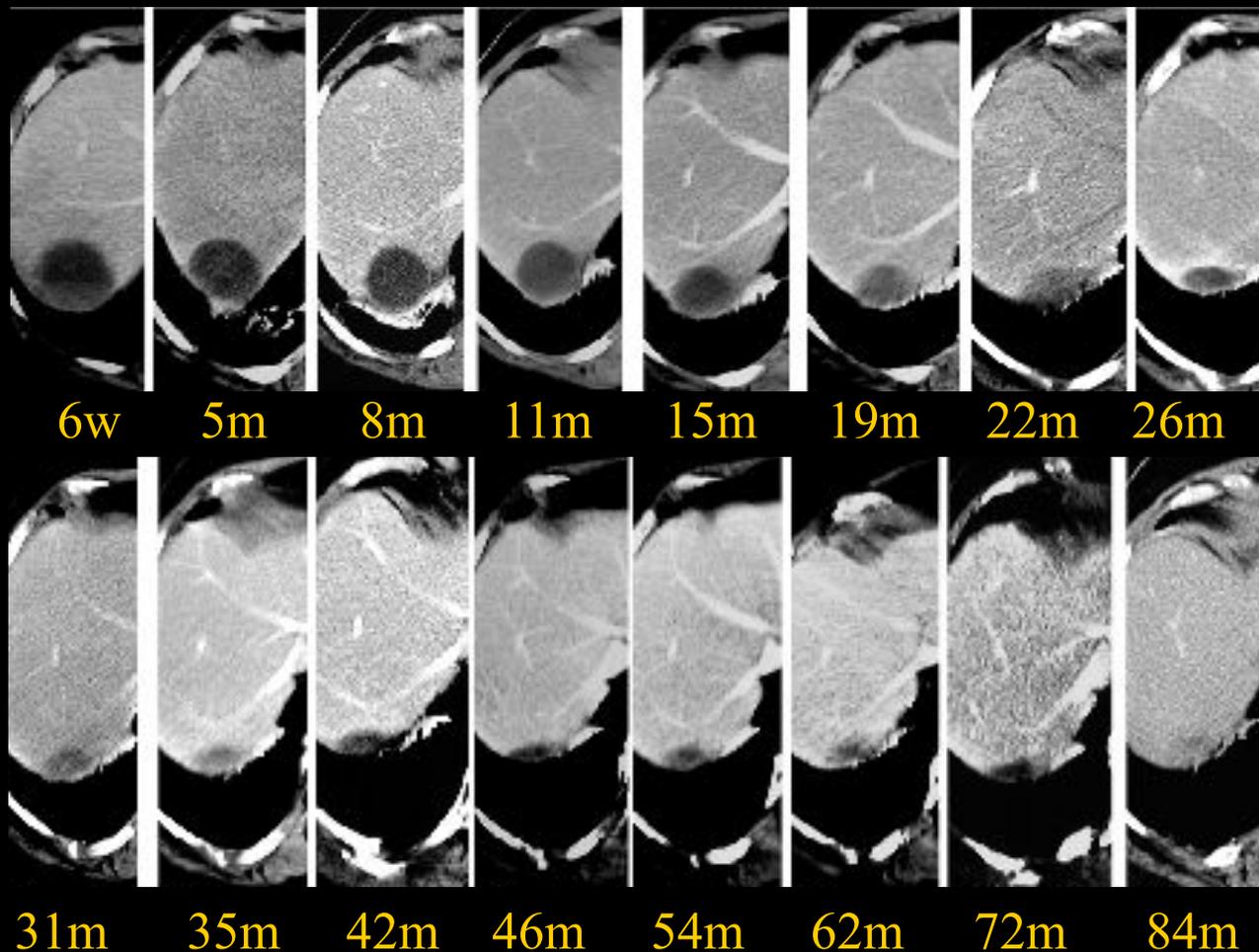
- Tecnica non standard
- Differenti software di valutazione

2D Single-Level Perfusion CT	3D Volume Perfusion CT
Body imaging, extravascular-extracellular space	Body imaging, extravascular-extracellular space
Iodine (>300 mg/mL)	Iodine (>300 mg/mL)
0.5 mL/kg	1 mL/kg
5–7 mL/sec bolus	2 mL/sec infusion
40–50	100
Single-level	Multiple helical
Variable (number of detector rows, extended coverage techniques); 2–34 cm	Whole tumor
Every 1 sec for 1–2 min	Every 1 sec for 1–2 min
Low	Low
Unicompartmental analysis, deconvolution, distributed parameter model	Patlak analysis
Qualitative: time-attenuation curve; quantitative: blood flow, blood volume, mean transit time, and permeability–surface area product	Qualitative: time-attenuation curve; quantitative: permeability–surface area product, blood volume



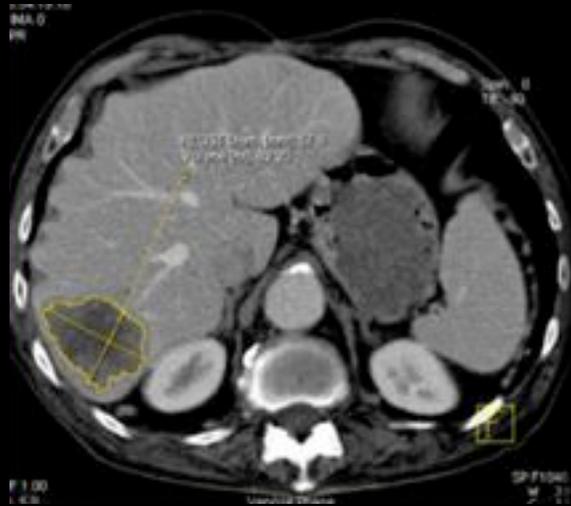
CT Valutazione della risposta

La misurazione accurata delle dimensioni delle metastasi epatiche è indispensabile per la stadiazione primaria, la risposta dopo terapia e il follow-up

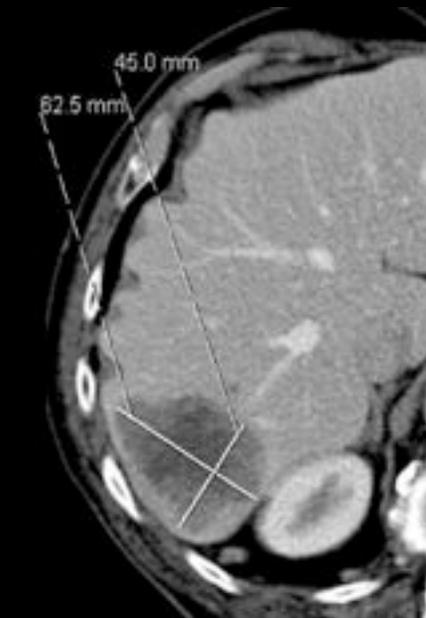




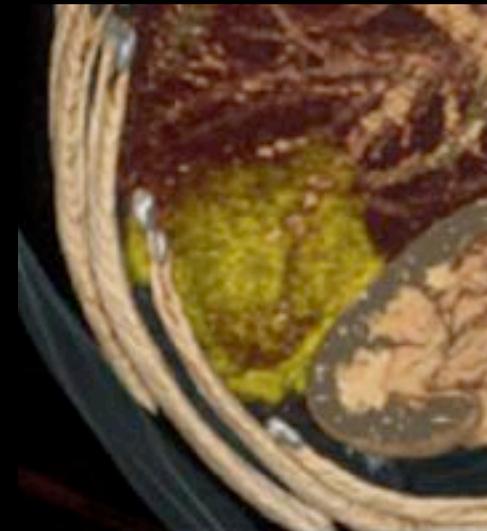
CT Valutazione della risposta



dalla 2D...



... alla misura 3D delle lesioni





CT Valutazione della risposta

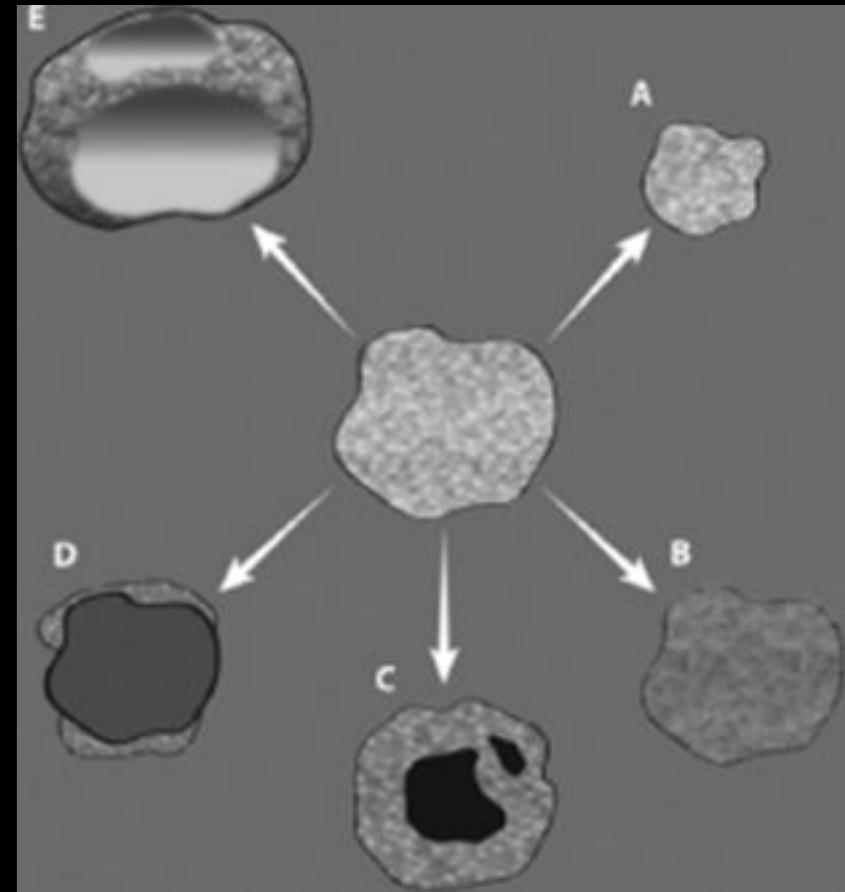
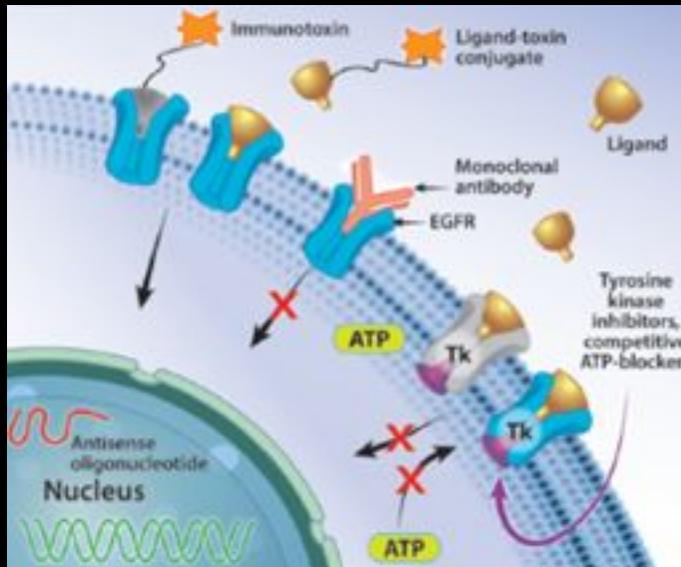
Criteri dimensionali: limiti

- ✓ Bassa riproducibilità
- ✓ Con le nuove terapie antineoplastiche citostatiche non c'è più una correlazione diretta tra effetto della terapia e intervallo libero da malattia basato sullo sulla riduzione delle dimensioni.
 - “Non mesurable” tumors



CT Therapy Response

Criteria dimensionali: limiti



•“Non measurable” tumors



CRITERI DI RISPOSTA RECIST SU LESIONI TARGET

Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

- **Risposta completa (CR):**
scomparsa tutte lesioni target
- **Risposta parziale (PR):**
riduzione maggiore del 30% nella somma dei diametri
- **Progressione di malattia (PD)**
aumento maggiore del 20% nella somma dei diametri
- **Malattia stabile (SD):**
riduzione/aumento dei diametri non PR oPD
- **Non Valutabile:**
dati mancanti



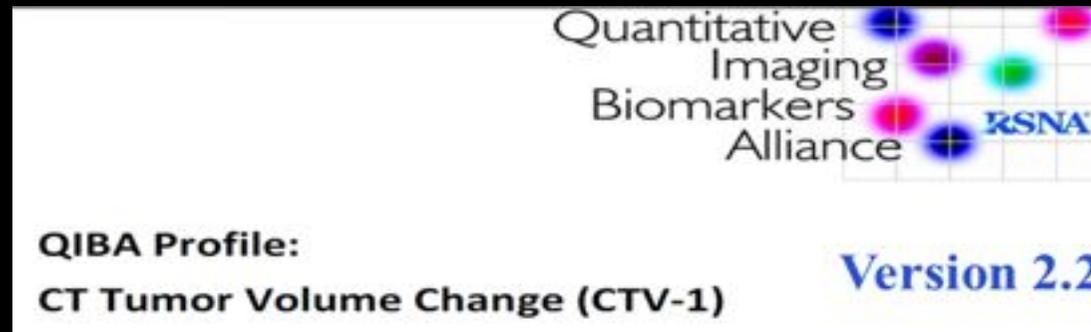
QIBA Profile:

CT Tumor Volume Change (CTV-1)

Version 2.2 8 Agosto 2012



CT: risposta terapeutica



Una riduzione volumetrica $> 30\%$ si riflette in un cambiamento di terapia in più del 95% dei casi.





CT: follow-up

- Variabile a seconda:
 - del tipo di neoplasia primitiva
 - del tipo di cura
 - del tipo di risposta da parte del paziente



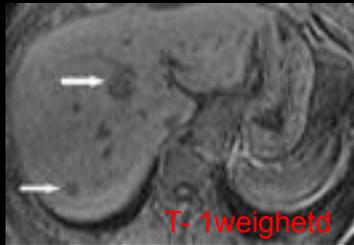
**INTERVALLO MEDIO
ADEGUATO:**

3 mesi



MRI

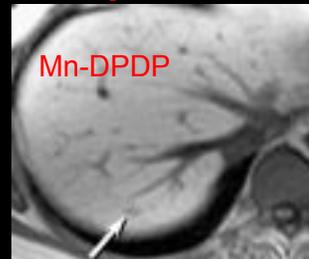
- 1- composizione tissutale
(depositi di grasso o metalli; necrosi; emorragia)
- 2- diffusione dei protoni
- 3- perfusione



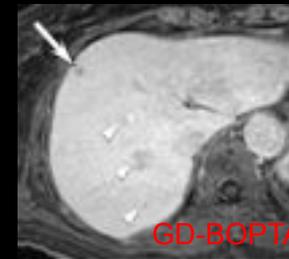
T-1weighted



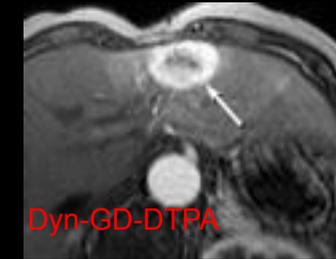
T2w-stir



Mn-DPDP



GD-BOPTA



Dyn-GD-DTPA

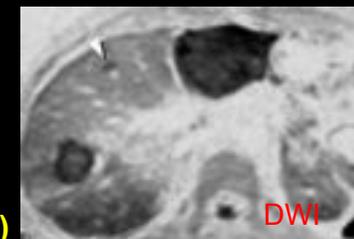


USPIO T2*-weighted GRE



T2*-weighted

*Detezione e Caratterizzazione
ottenute attraverso differente SI (intensità di
segnale) tra lesioni e parenchima circostante*



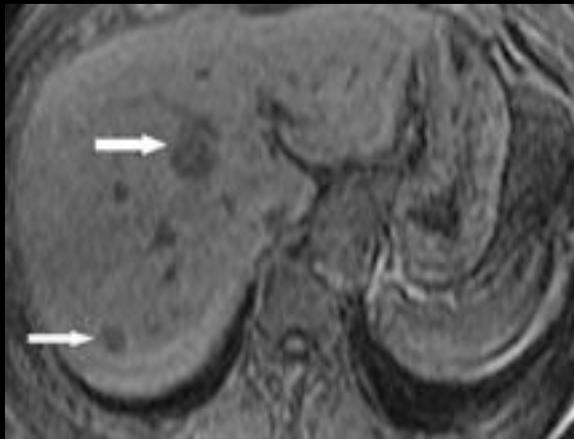
DWI

- T1 SGRE „breathhold” transverse, coronal (in- & out of phase - detection)
- T2 FSE respiratory triggering: (w./w.o. fat suppression – facilitates subcapsular lesion detection)
- Dynamic & postcontrast Gd-enhanced T1 SGRE transverse: (extracellular & hepatocyte-specific phase – lesion detection & characterization)
- Early & late postcontrast USPIO-enhanced T1 SGRE and late T2 FSE transverse: (vascular & RES-specific phase – lesion detection & characterization)
- Diffusion-weighted axial (characterization, response)

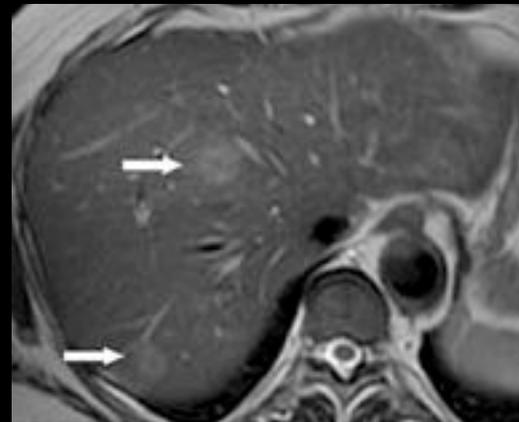


Metastasi: Aspetto MRI

T1w



T2w

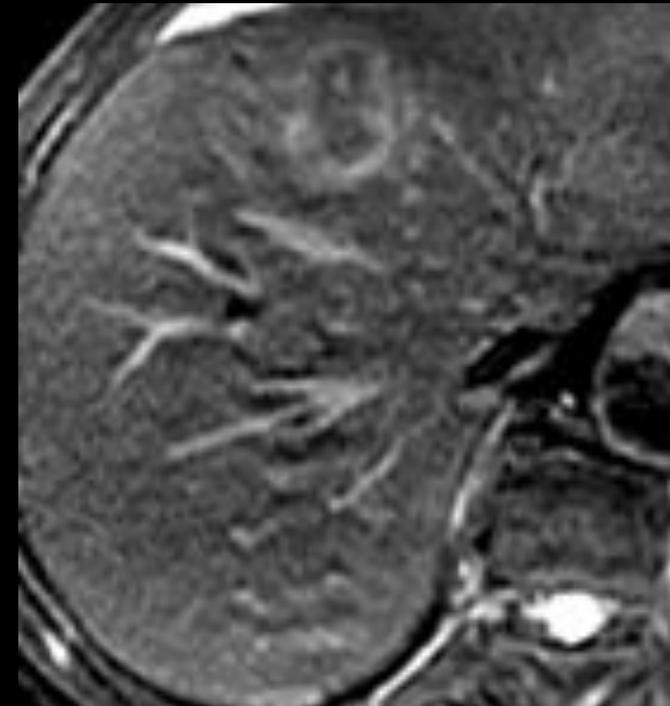


- La maggior parte dei tumori appare ipointensa nelle sequenze T1 pesate
- Moderata iperintensità di segnale nelle sequenze T2 pesate
- Perdita di segnale in sequenza fortemente pesate T2 (TE>160), diversamente da emangioma e cisti



T2: segno dell'alone

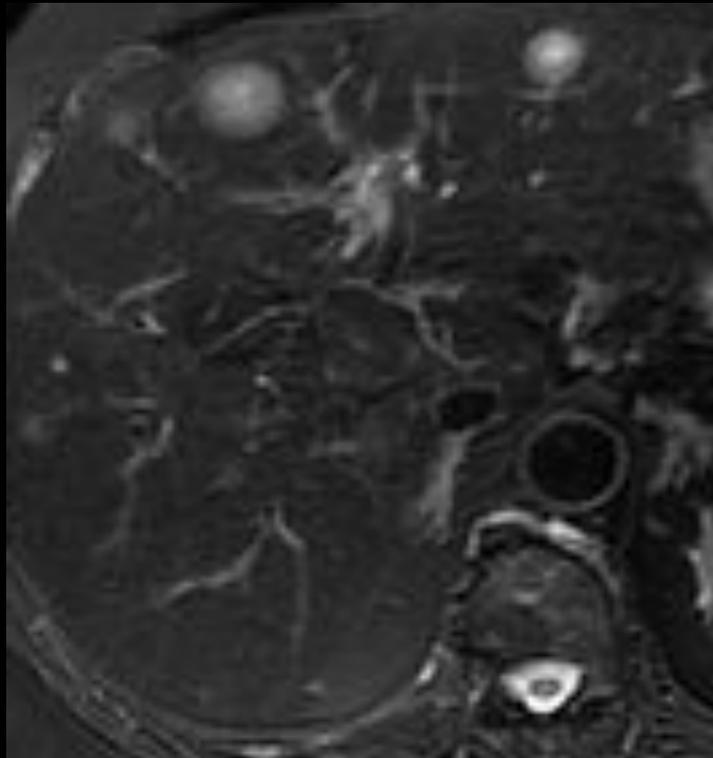
- Anello ben evidente di elevata intensità di segnale, variabile in spessore tra 2 e 10 mm, dovuto a:
 - necrosi coagulativa
 - fibrosi tissutale
 - calcificazioni





T2: segno del bersaglio/ciambella

Le metastasi mostrano un'area centrale di elevata intensità di segnale, circondata da un anello periferico di segnale più debole

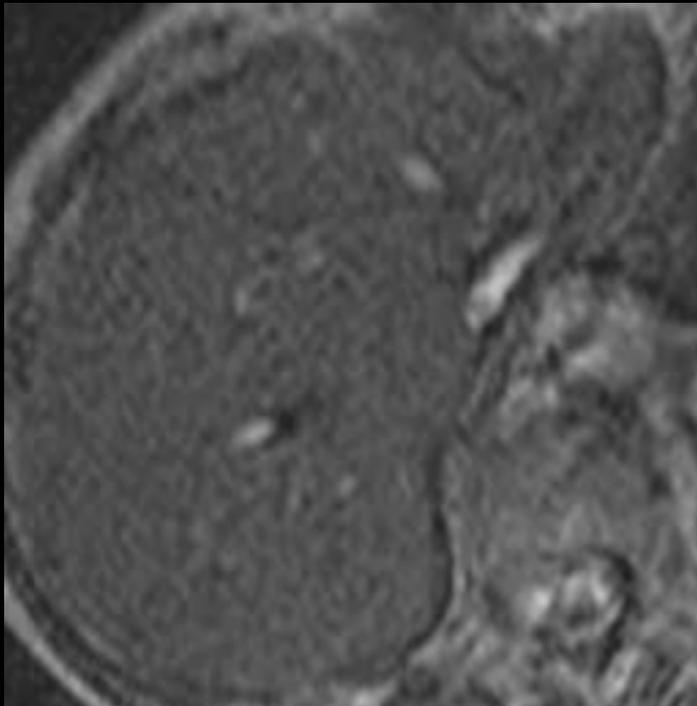


necrosi liquefattiva

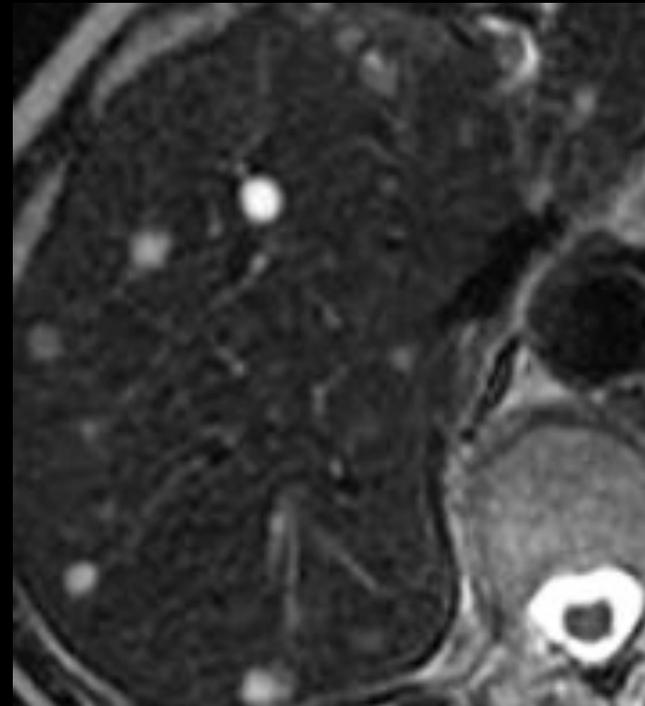


T2 Aspetto cistico

Tumori neuroendocrini, sarcomi, melanoma



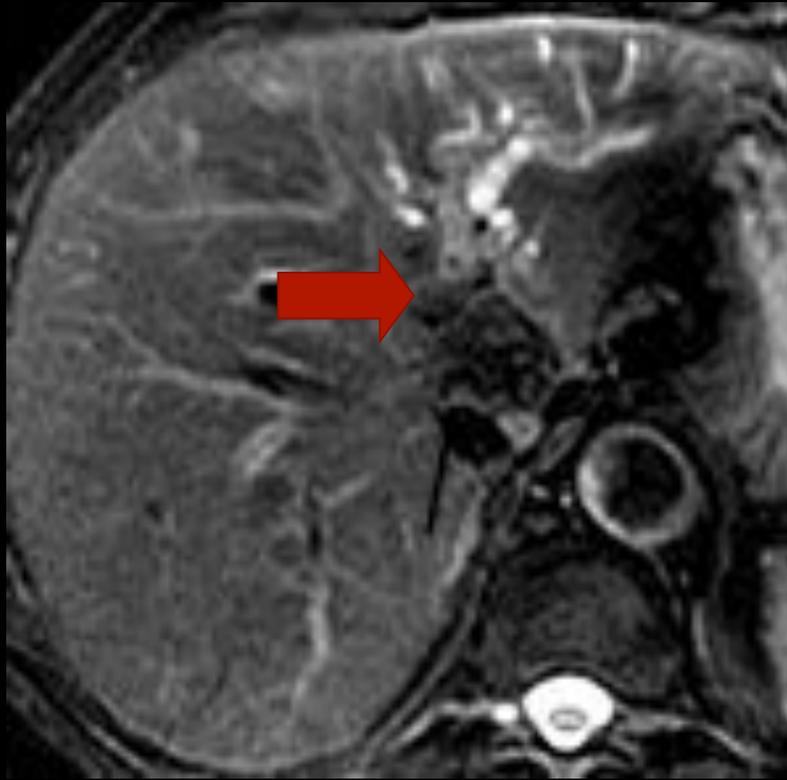
T1



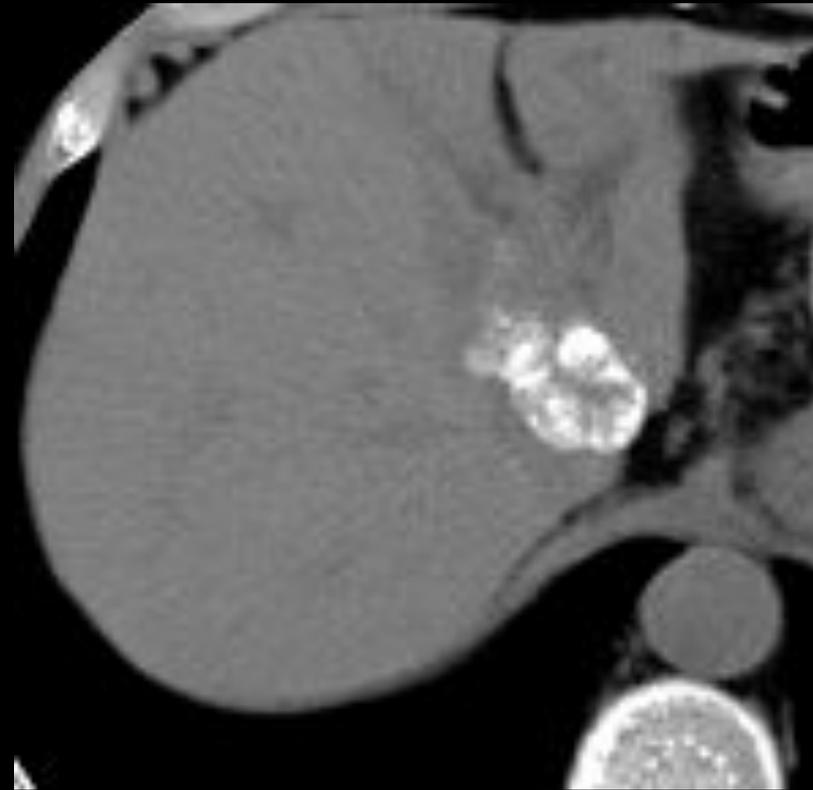
T2



Ipointensità in T2W **da calcificazioni; soprattutto in neoplasie del coln-retto**



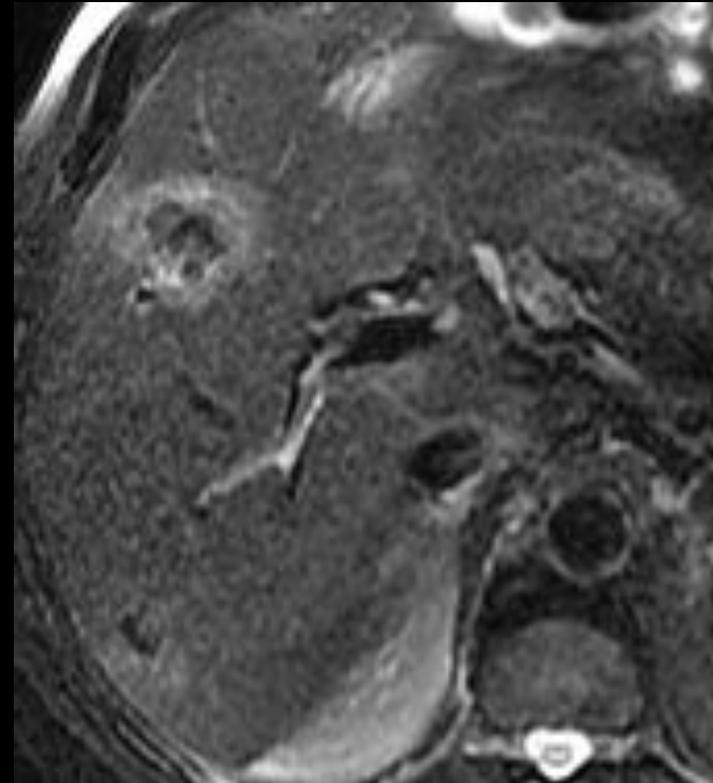
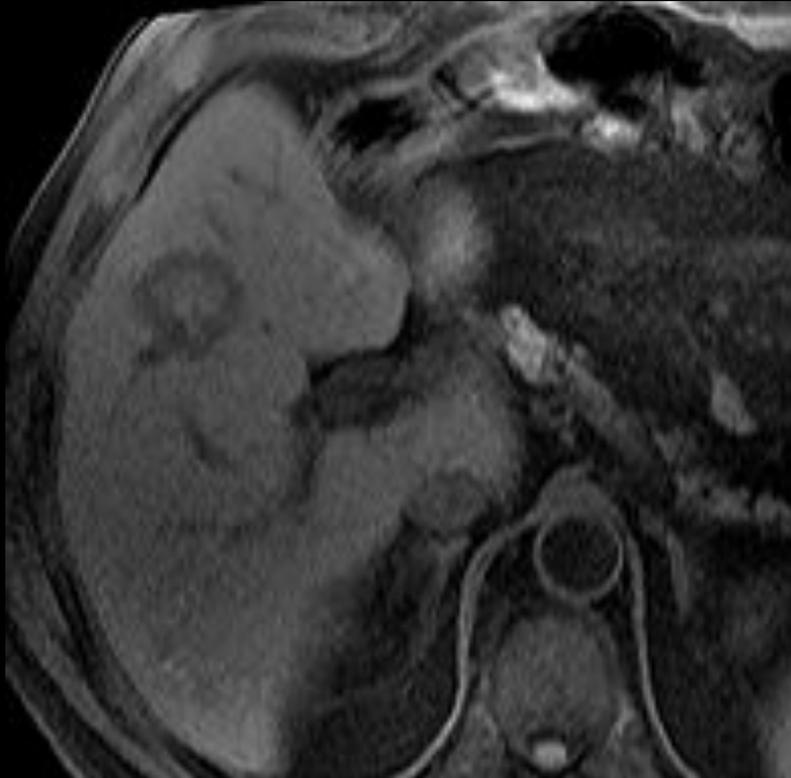
T2 W



CT



Iperintensità in T1W emorragia subacuta





MRI : quale mezzo di contrasto?

Miglior Detezione

i risultati riportati in letteratura sono talvolta controversi

Maggiori limiti

- **Tipologia e numero dei pazienti inclusi**
(prevalenza di metastasi epatiche da colon-retto)
- **Differenti mdc**
- **Differenti tecniche d'esame**

Ci sono ancora relativamente pochi studi che confrontano i differenti MRI-mdc epatospecifici



MRI - quale mdc?

EXTRACELLULARI
GD-Chelato

Gd-DTPA

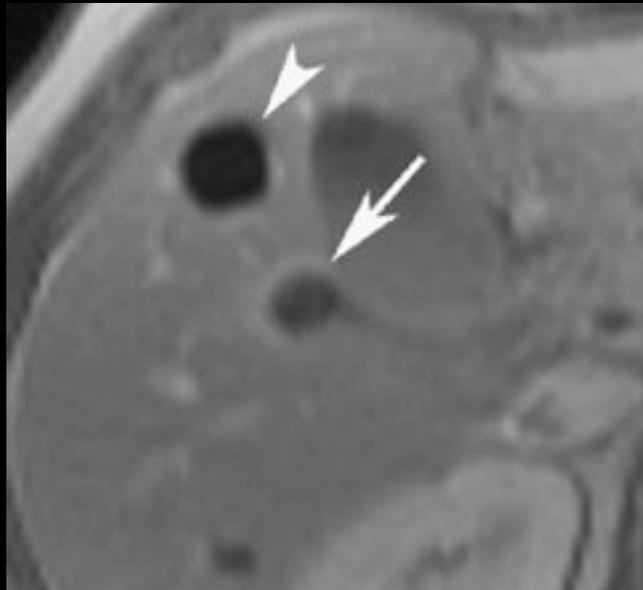
Gd-DOXA

Gd-DTPA-BMA

Gd-HP-DO3A

Forniscono adeguata informazione sulla vascolarizzazione della lesione (iper T1)

Sens
82-94%





MRI: quale mdc?

Characteristics of the Different Types of Hepatocyte-Specific Contrast Agents, and Their Side Effects and Limitations

Generic Name	Mangafodipir Trisodium	Gadobenate Dimeglumine	Gadoxetate Disodium
Trade name	Teslascan	MultiHance	Primovist
Abbreviated name	Mn-DPDP	Gd-BOPTA	Gd-EOB-DTPA
Manufacturer	GE Healthcare	Bracco	Bayer
Administration	Slow infusion	Bolus injection	Bolus injection
Uptake	Via vitamin B6 receptors on hepatocytes	Via organic anion transporter on hepatocytes	Via organic anion transporter on hepatocytes
Excretion	>50% biliary, remainder renal	3%-5% biliary, 95% renal	50% biliary, 50% renal
Side effects	Increase in heart rate and blood pressure, flushing, nausea. ^{4 and 5}	Flushing, nausea, changes in taste perception, injection site discomfort. ³	Headache, flushing, nausea, changes in taste perception, injection site discomfort. ⁴
Limitations	Possible paradoxical uptake in some metastases. Cannot be used for dynamic imaging.	Possible uptake in well differentiated hepatocellular carcinoma.Late hepatobiliary phase (compared to gadoxetate disodium).	Possible uptake in well differentiated hepatocellular carcinoma. ⁴



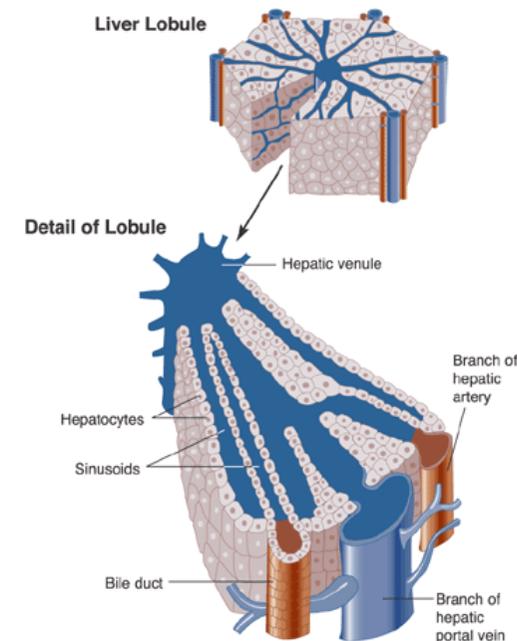
MRI: quale mdc?

Multihance (Gd-BOPTA) vs Primovist (Gd-EOB-DTPA)

Uniscono le proprietà extracellulari dei chelati del Gd (fase arteriosa e portale) con la captazione epatocitaria tardiva e l'escrezione biliare (hepatocellular phase imaging)

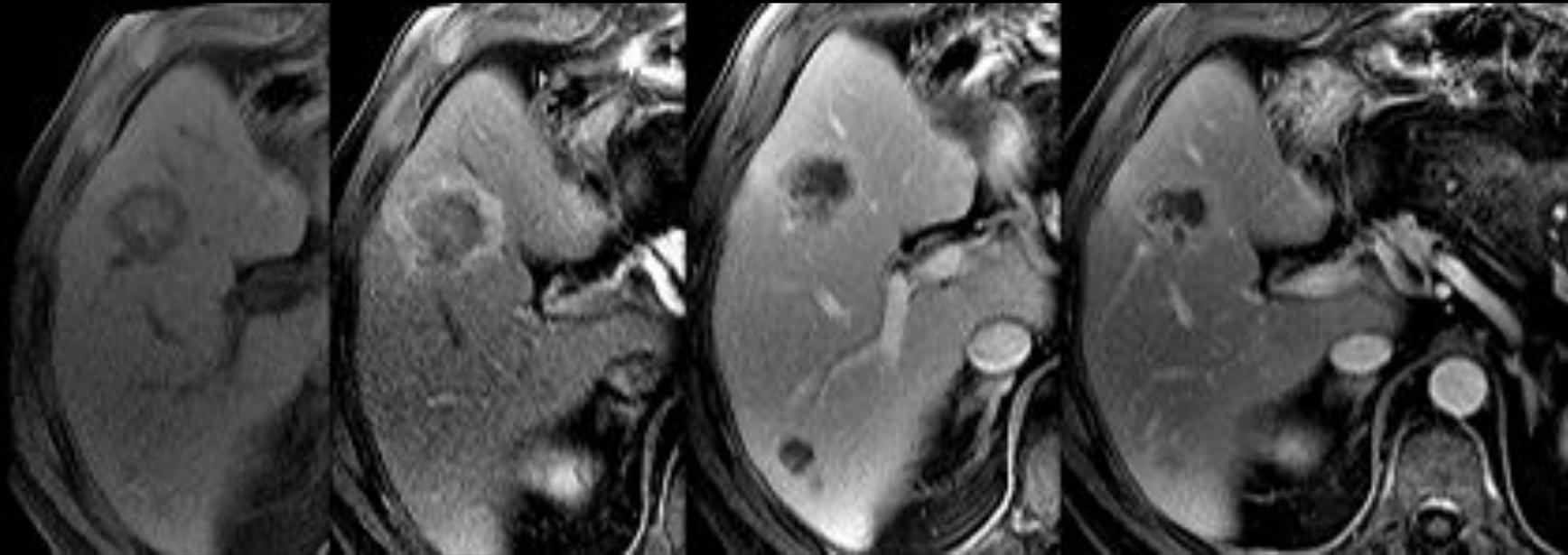
Escrezione biliare:

- Multihance 5%
- Primovist 50%





Metastasi ipovascolari: impregnazione ad anello



T1w basale

T1w arteriosa

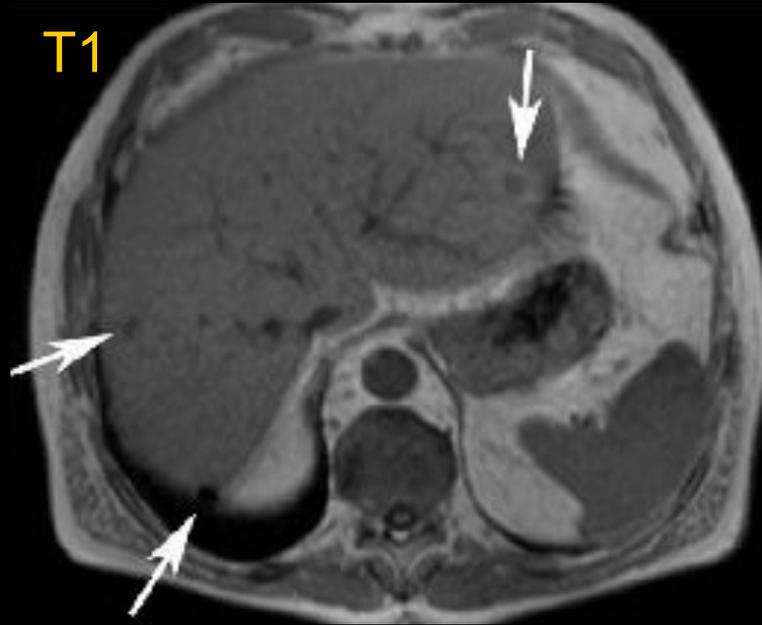
T1w portale

T1w tardiva

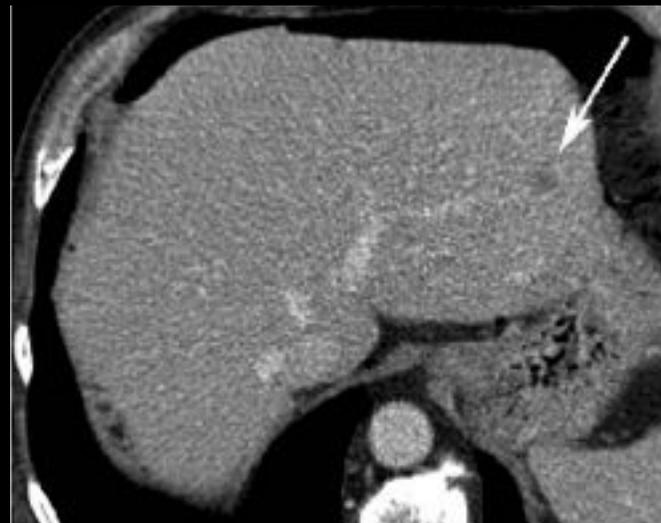
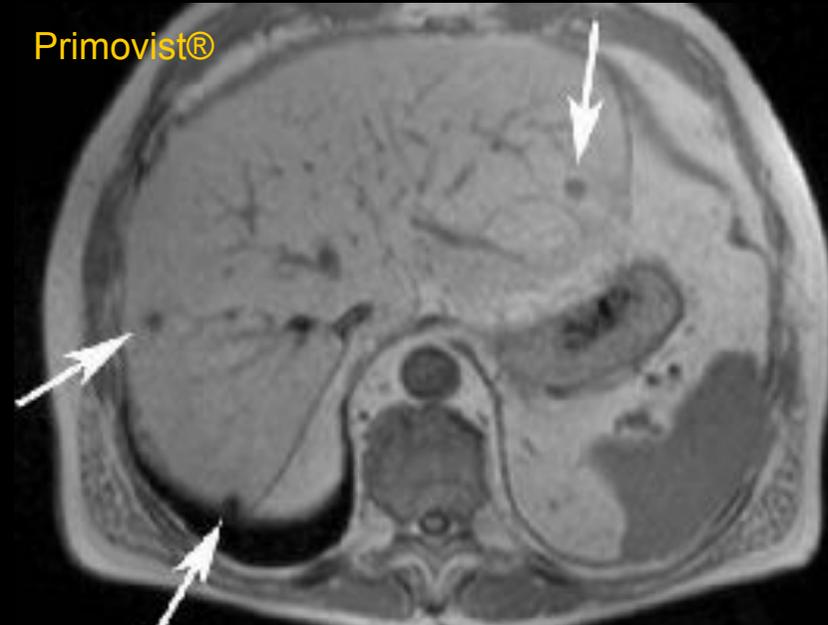


MRI: quale mdc?

T1



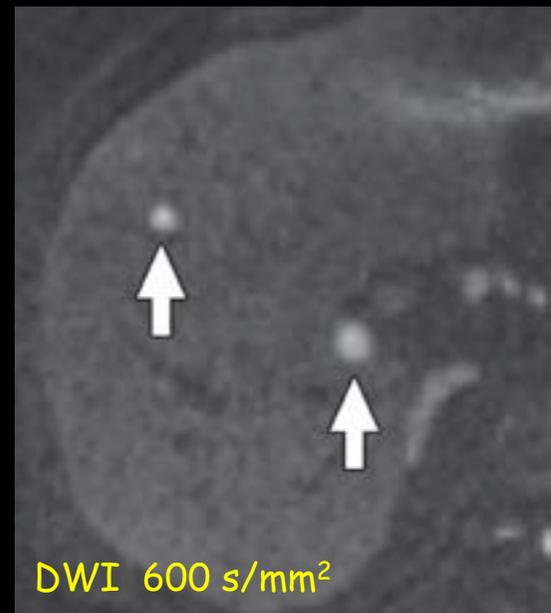
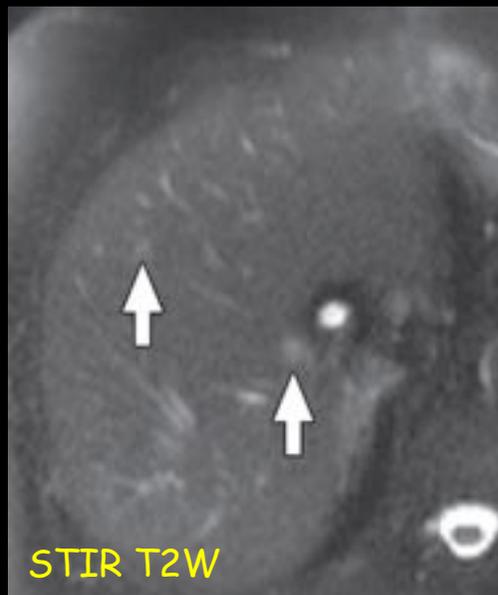
Primovist®





MRI DWI

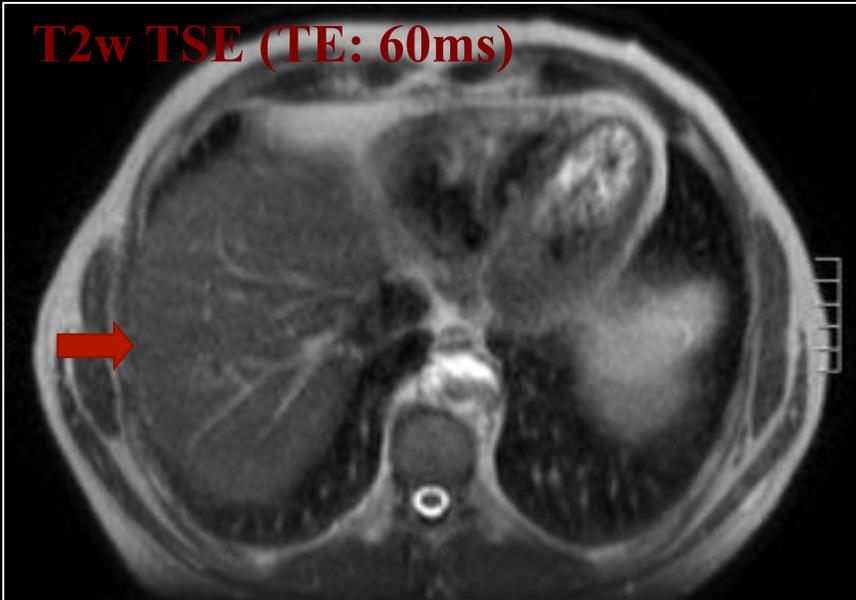
- DWI, dovuta a elevato contrasto tra fegato sano e lesione, è altamente sensibile nella detezione delle lesioni focali epatiche
- La quantificazione degli effetti di diffusione mediante misure ADC può essere usata per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche



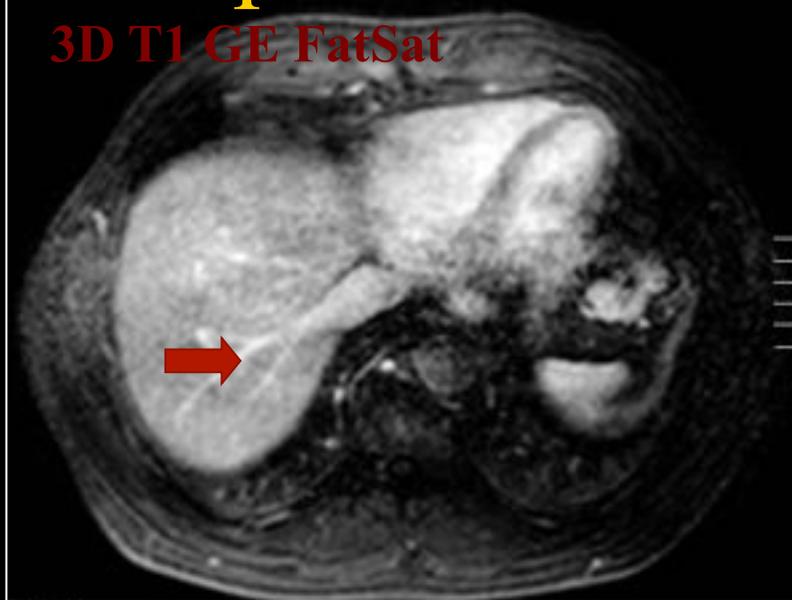


DWI Metastasi multiple

T2w TSE (TE: 60ms)



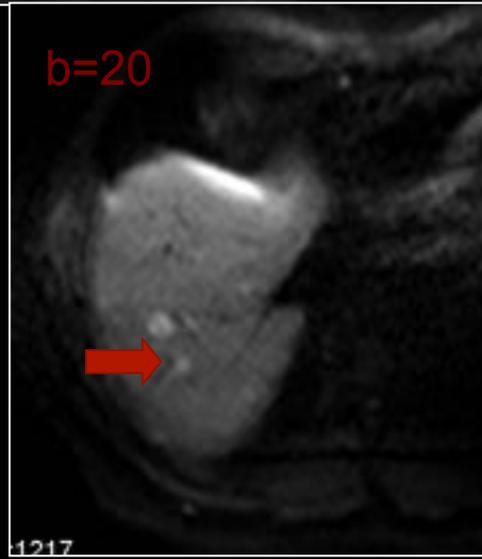
3D T1 GE FatSat



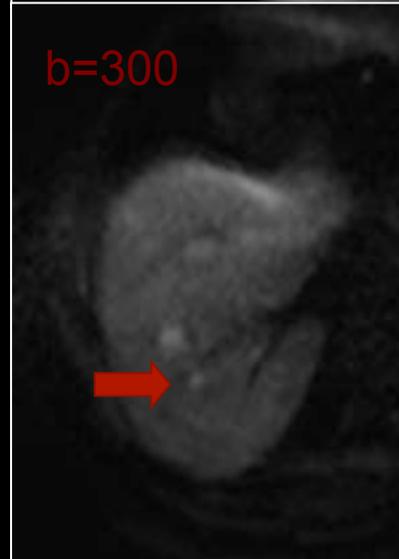
b=0



b=20



b=300

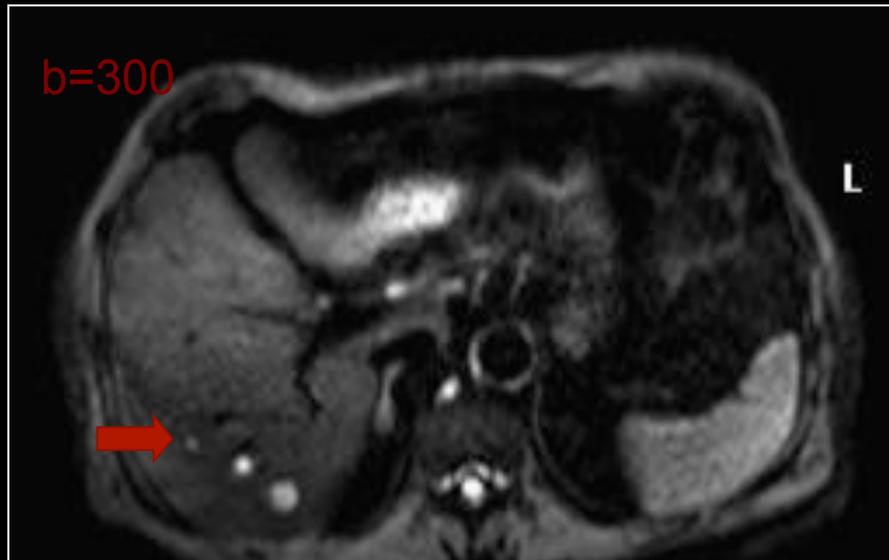
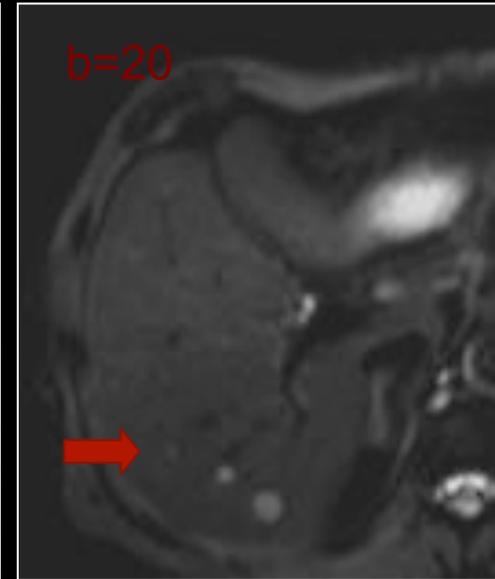
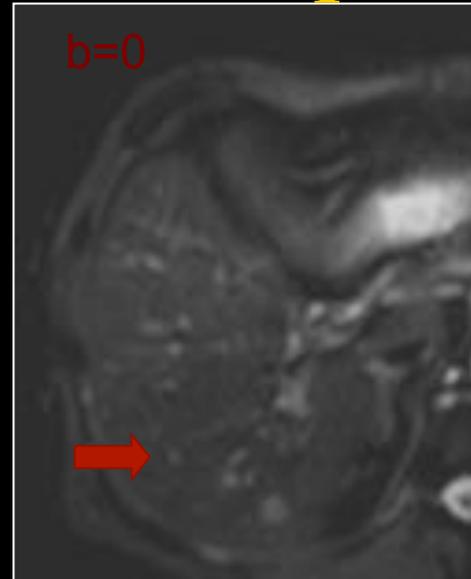
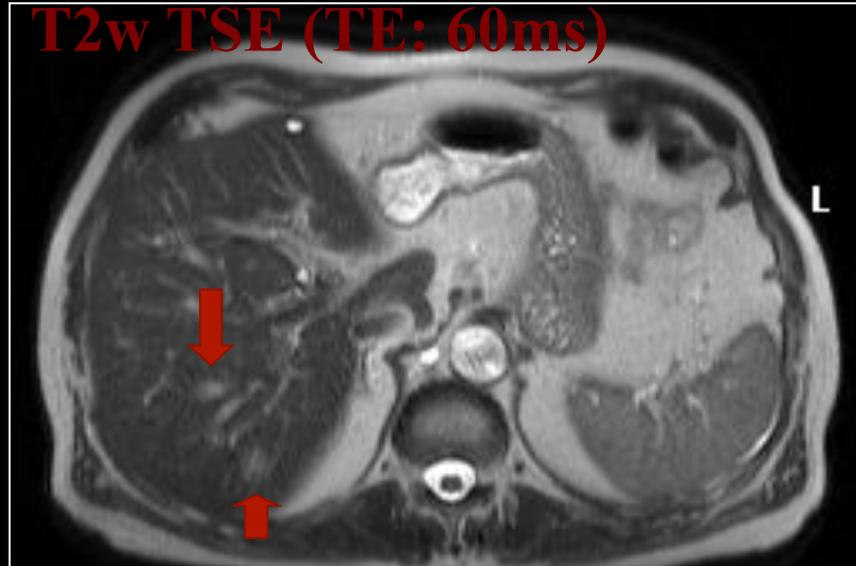


b=800





DWI Metastasi multiple





DWI Detezione e Caratterizzazione



Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: Value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging

Konstantin Holzapfel^{1,*}, Melanie Bruegel², Matthias Eiber², Carl Ganter², Tibor Schuster^b, Petra Heinrich^b, Ernst J. Rummeny², Jochen Gaa²

D.D.
Benign vs Malignant

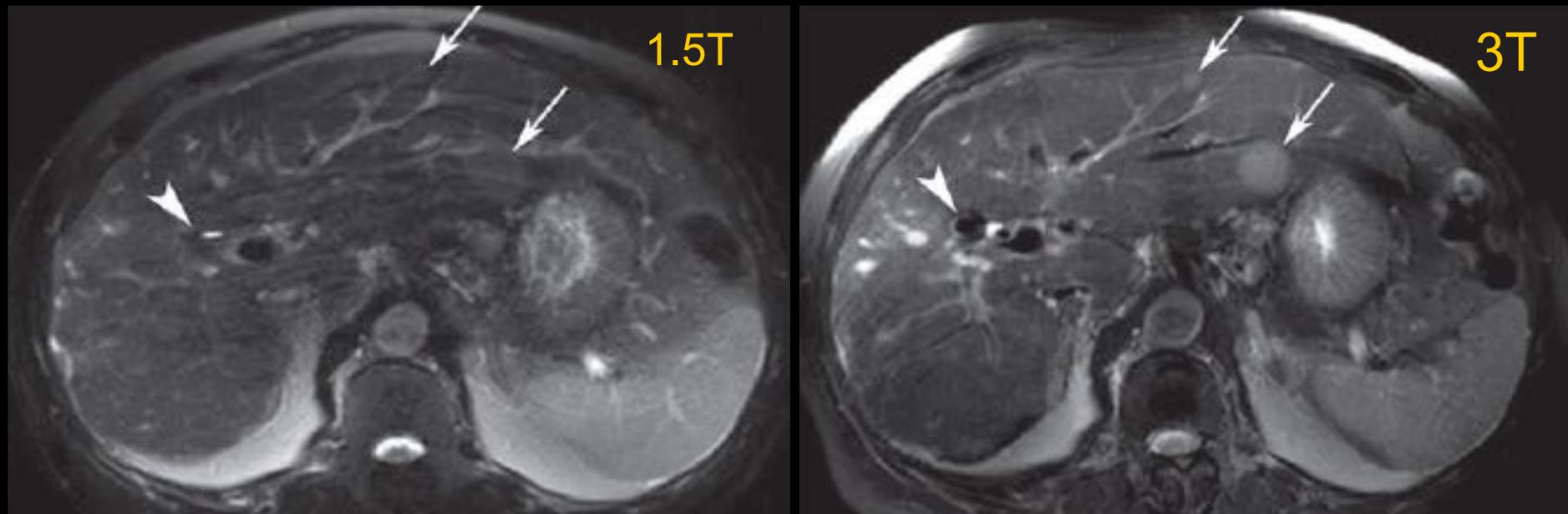
SENS	SPEC
90,8%	89,9%

Livello soglia ADC: value of $1.41 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$

- C'è una sovrapposizione di valori di ADC tra lesioni di natura diversa
- DWI dovrebbe essere considerato più come uno studio supplementare che come una sequenza specifica per la caratterizzazione delle lesioni



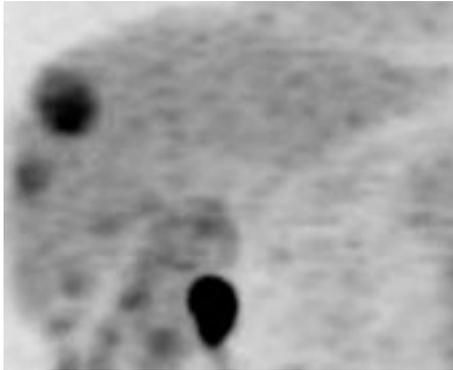
MRI: quale magnete? 1.5T vs 3T



**Attualmente nel mondo il rapporto di nuove installazioni 1,5/3 T = 3/2
In Italia esiste ancora il limite della autorizzazione ministeriale,
concessa solo ai Centri di Ricerca**



Imaging Molecolare: FDG PET



Alterazioni funzionali e metaboliche possono essere dimostrate e localizzate prima rispetto ad altre tecniche di imaging che utilizzino solo criteri morfologici o anomalie vascolari.

Alta Sensibilità:
Alta Specificità:

54-100%
58-100%

Rappeport ED, Acta Radiol 2007
Rohren EM, Clinic Nucl Med 2002
Ruers TJ, J Clin Oncol 2002
Topal B, J Surg Oncol 2001
Yang M, J Magn Reson Imaging 2003
Arulampalam T, EJSO 2004
Willkomm P, J Nucl Med 2000
Imdahl A, Langenbecks Arch Surg 2000

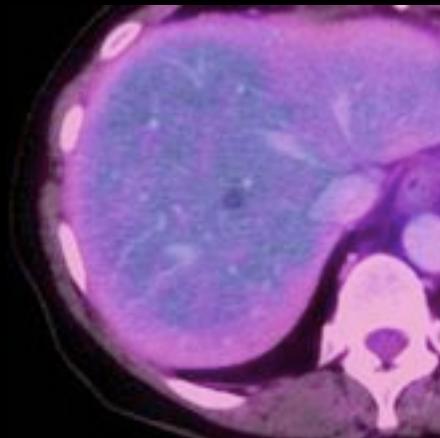
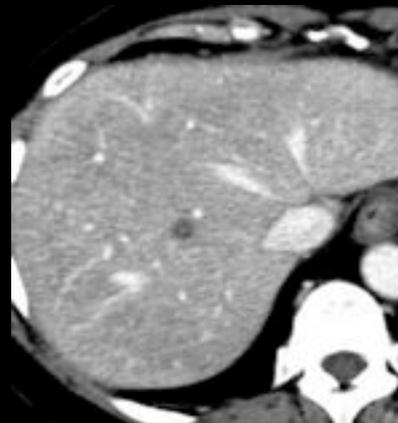
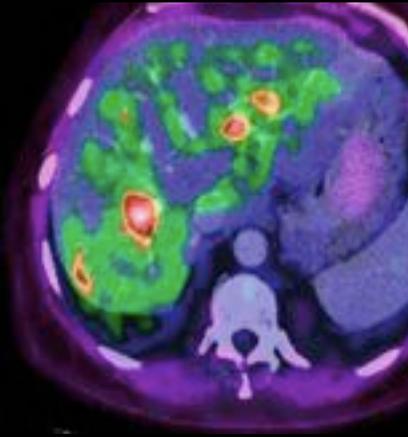
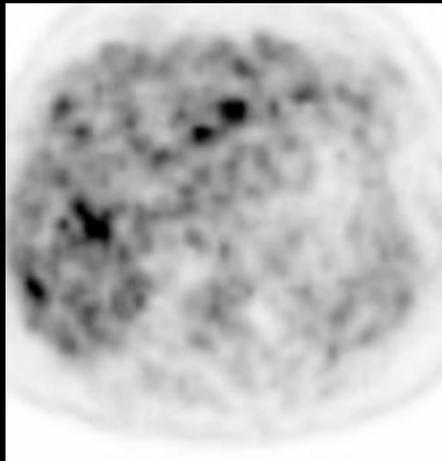
Limiti

- performance diagnostica valutata soprattutto su tumori colon-retto
- bassa risoluzione spaziale
- disponibilità e costi



Molecular Imaging FDG PET-CT

L'integrazione della PET con la CT unisce dati metabolici con immagini morfologiche, il che rende possibile una più accurata definizione dell'estensione della malattia al momento della diagnosi



PET-CT incrementa l'accuratezza diagnostica rispetto al singolo studio Pet o CT



FDG PET vs Primovist MRI

Invest Radiol. 2011 Sep;46(9):548-55. doi: 10.1097/RLI.0b013e31821a2163.

Gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging versus contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of colorectal liver metastases.

Seo HJ¹, Kim MJ, Lee JD, Chung WS, Kim YE.

⊕ Author information

Abstract

PURPOSE: : To compare the diagnostic accuracy of gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging (EOB-MRI) on a 3-T system and integrated contrast-enhanced F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (CE-PET/CT) for the detection of hepatic metastases from colorectal cancers.

MATERIALS AND METHODS: : The approval from the institutional review board was obtained, and the requirement for informed consent was waived. We retrospectively evaluated 135 metastases in 68 patients (37 men, 31 women; mean age: 68 years; age range: 37-82 years) who underwent both EOB-MRI and CE-PET/CT. A total of 103 metastases were confirmed during surgery and 32 were confirmed by imaging findings during follow-up. The images were independently reviewed by 2 observers. The diagnostic accuracies of EOB-MRI and CE-PET/CT were determined by calculating the areas under each reader-specific receiver operating characteristic curve (Az). Patient-based lesion sensitivity and specificity were compared using the McNemar test.

RESULTS: : The mean area under the Az on EOB-MRI versus CE-PET/CT was 0.94 versus 0.81 for all lesions ($P < 0.001$), 0.92 versus 0.60 for lesions ≤ 1 cm in size ($P < 0.001$), and 0.88 versus 0.96 for lesions > 1 cm ($P = 0.098$), respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive values, and negative predictive value on a patient basis were 100%, 71%, 97%, and 100% for EOB-MRI and 93%, 71%, 97%, and 57% for CE-PET/CT, respectively.

CONCLUSIONS: : EOB-MRI using a 3-T system is more accurate than CE-PET/CT, especially for the detection of small (≤ 1.0 cm) lesions. Patient-based analysis revealed that EOB-MRI has a higher sensitivity and negative predictive value than CE-PET/CT.

- **MRI-mdc utilizzando sistemi 3-T è più accurata della PET/CT, specialmente nella detezione delle piccole (≤ 1.0 cm) lesioni.**
- **Gli studi su pazienti dimostrano che la MRI-mdc ha anche una maggior valore predittivo negativo rispetto alla PET/CT.**



Conclusioni

CEUS

PET-CT

Gd-MRI

vs

MDCT

SPIO-MRI

US: indagine di primo livello (screening); CEUS solo in centri esperti
Risultati simili tra CT-mdc e MR-mdc.

CT-mdc: indagine di prima istanza per stadiazione, valutazione terapia e follow-up

MRI: i mezzi di contrasto epatospecifici offrono un maggior contrasto tra lesioni e parenchima sano rispetto ai convenzionali mdc

extracellulari (gadolinio) e possono essere usati in casi selezionati per raggiungere il maggior tasso di identificazione possibile, come nei pazienti da inviare a terapia ablativa o a resezione epatica chirurgica

La PET-CT è altamente specifica e sensibile ma non per lesioni piccole, e per problemi di costi e disponibilità va riservata a casi selezionati (casi dubbi)



.... cosa ci riserva il futuro...



“Dobbiamo diventare il cambiamento
che vogliamo vedere.”



CT Spettroscopia



Si basa sulla somministrazione di fasci fotonici a doppia energia, con successiva analisi del differente assorbimento tissutale e ricostruzioni spettroscopiche

Tale tecnologia consente di avere in unica acquisizione sia dati anatomici, che funzionali che di perfusione, il tutto a bassissima dose grazie alla nuovissima generazione di software per la riduzione della dose integrata



MRI «Whole body»

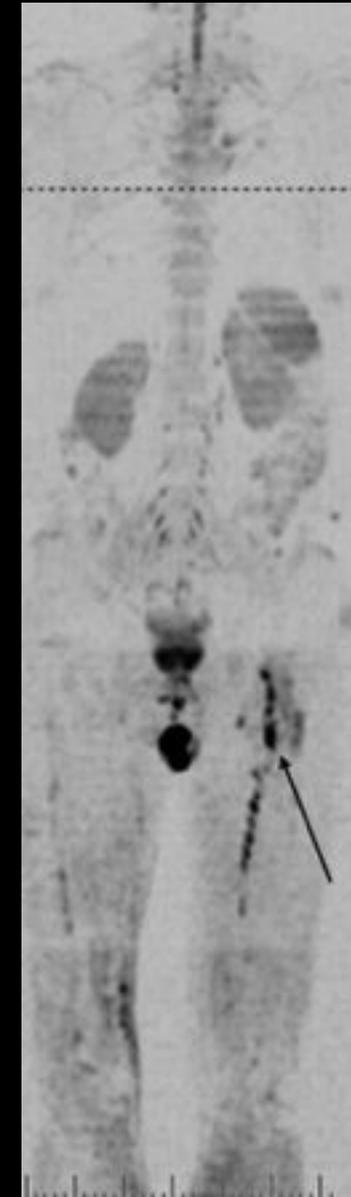
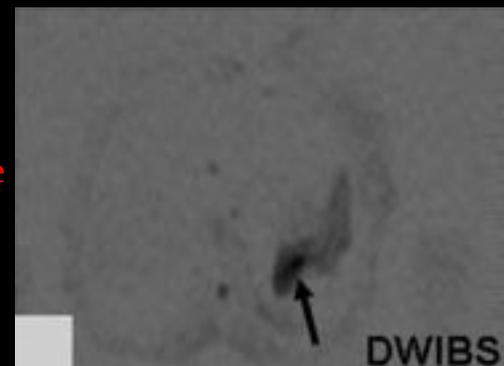
La tecnica MRI Whole Body, con bobina dedicata, permette di acquisire immagini dell'intero corpo in tempi brevi e in un solo esame.

Questa innovativa tecnica è un importante mezzo d'indagine nella ricerca dei tumori e delle metastasi grazie all'imaging MR-DWIBS (diffusione) che fornisce informazioni funzionali ormai comparabili alla TC-PET con il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti.

Radiol Med DOI [10.1007/s11547-008-0348-4](https://doi.org/10.1007/s11547-008-0348-4)

A Stecco et al,

Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the staging of oncological patients: comparison with positron emission tomography computed tomography (PET-CT) in a pilot study





Grazie per l'attenzione!!!

