

Strokovni članek

## DOKAZOVANJE HEMANGIOMOV V JETRIH: PRIMERJAVA MED MORFOLOŠKO UZ IN CT METODO TER SPECT SCINTIGRAFIJO Z OZNAČENIMI ERITROCITI

IDENTIFICATION OF LIVER HEMANGIOMAS: Comparison between morphological US and CT methods and SPECT using labeled red blood cells

Sebastijan Rep, dipl. inž. rad.,

Klinični center Ljubljana, Klinika za nuklearno medicino

### POVZETEK

Hemangiom jeter predstavlja najpogostejši benigni tumor jeter. Hemangiom jeter je nepatološka žilna deformacija, običajno slučajno najdena pri ultrazvočnem pregledu. Zaradi ultrazvočne slike, podobne metastazi, je potrebno lezijo opredeliti. Primerjali smo ujemanje števila lezij najdenih s US in CT s številom hemangiomov najdenih s SPECT tomografijo. Glede na naše rezultate je CT metoda bolj občutljiva, SPECT scintigrafije pa bolj specifična. Pri lezijah, večjih od 2 cm centimetra je SPECT identifikacija zanesljiva, pri velikosti 1-2 centimetra zadovoljiva, pri manjših lezijah slaba. Metoda izbora je SPECT tomografija z označenimi levkociti.

### KLJUČNE BESEDE

SPECT scintigrafija, UZ, CT, označeni eritrociti, lezije, hemangiom jeter

### ABSTRACT

Hemangioma is the most common benign tumor of the liver. Hemangiomas of the liver are vascular deformities, usually found accidentally at the liver ultrasound examination. Because of the same appearance as metastases such lesion needs to be diagnostically defined. In our study we compared the lesions identified by the US and CT in the particular patient to the number of the identified by SPECT scintigraphy. According to our results the CT is highly sensitive method to identified lesions in the liver. SPECT scintigraphy is highly specific for lesions larger than 2 centimeters, moderate specific for lesions larger than 1 centimeter and non-diagnostic for smaller ones. Method of choice is SPECT scintigraphy.

### KEY WORDS:

SPECT scintigraphy, US, CT, liver hemangiomas, lesions

### UVOD

Hemangiom jeter je najpogostejši benigni tumor jeter. Gre za prirojeno žilno deformacijo. To je lahko vaskularna »cista« - omejen širši vaskularni prostor ali pa lokaliziran, različno oblikovan žilni prostor. Največkrat ga odkrijejo povsem slučajno, pri UZ preiskavah abdomna zaradi drugih vzrokov. Velikost hemangiomov je zelo različna, lahko so veliki tudi do nekaj centimetrov. Hemangiomi jeter so večinoma asimptomatski, le majhen odstotek obolelih ima simptome, ki so odvisni od števila in velikosti hemangiomov. Največkrat je hemangiom jeter solitaren (90%) in lokaliziran subkapsularno v desnem jetrnem režnju. Kadar je število hemangiomov v jetrih večje, govorimo o hemangiomatozi jeter. Bolečina, ki nastane zaradi hemangioma jeter, je posledica občasnih tromboz v tumorju. Spontane rupture tega tumorja so redke, vendar možne in resne komplikacije hemangioma. Maligna alteracija ni opisana. Hemangiome zdravimo le izjemoma, kadar povzročajo težave. Odločimo se med embolizacijo, podvezanjem jetrne arterije, redko pa za operacijo - lobektomijo ali segmentoektomijo. Pri multipni hemangiomatozi, povezani s težavami ali zapleti je indicirana presaditev jeter, razlaga Markovič (1993).

### DIAGNOSTIČNE METODE ZA ODKRIVANJE HEMANGIOMOV

Ultrazvok (UZ) je danes prva metoda izbora in temeljni morfološki diagnostični postopek za odkrivanje jetrnih obolenj. Sledi kliničnemu pregledu ter laboratorijskim preiskavam. Večina hemangiomov je odkritih povsem slučajno pri ultrazvočnem pregledu jeter zaradi drugih vzrokov. Pri sumu na hemangiom je ultrazvok občutljiv, ne pa specifičen. Pokaže hiperehogeno, homogeno, jasno omejeno lezijo v jetrih.

Nativna preiskava računalniške tomografije (CT) pokaže dobro omejeno hipodenzno maso. Nato na nativnem CT posnetku jeter izberemo referenčni rez, in sicer tistega, kjer je lezija največja. Bolniku vbrizgamo kontrastno sredstvo v bolusu. Prvi rez naredimo takoj po vbrizgu. Isti rez ponovno slikamo v hitrih časovnih presledkih še naslednjih nekaj minut. Hemangiom se v tem času kontrastno obarva, lezija

postane izo- ali hiperdenzna (center ostane hipodenzen, obrobje pa se obarva). S to preiskavo lahko z gotovostjo potrdimo oziroma izključimo hemangiom, navaja Blachar (2002).

Radioizotopna scintigrafija z označenimi eritrociti prikaže vroči nodus z močnim kopičenjem aktivnosti. S tehnecijem označeni eritrociti se po intravenozni aplikaciji zadržujejo v žilnem prostoru. Kopičenje radioindikatorja v predelu jeter, ki je ostro omejeno in v katerem se intenzivnost v času preiskave večja, je znak patološkega krvnega prostora – hemangioma jeter (Grmek, 1992).

## POSTOPEK OZNAČEVANJA ERITROCITOV

Pri označevanju krvnih celic z radioaktivnimi izotopi moramo biti pri izbiri izotopa še posebej pozorni. Izpolnjenih mora biti več pogojev:

- Izotop, ki ga uporabljamo za označevanje, mora imeti primerno energijo za detekcijo z gama kamero. Najprimernejši so čisti sevalci žarkov gama z nizko energijo (100 - 200 keV).
- Primerni razpolovni čas, ki naj bo dovolj dolg, da omogoča spremljanje procesa v organizmu, v katerega se vključuje (nekaj minut do nekaj ur), toda ne predolg, kar bi pomenilo predolgo zadrževanje izotopa v organizmu in s tem nepotrebno izpostavljanje bolnika sevanju.
- Označene celice se morajo obnašati kot neoznačene, saj je osnovni namen označevanja slediti normalnemu gibanju celic v specifična mesta v telesu (tarčni organ). Ključni pogoj je torej, da se celice med procesom označevanja ne spremenijo ali poškodujejo, navaja Batagel (1998).

Za scintigrafsko dokazovanje jetrnih hemangiomov uporabljamo označene bolnikove lastne eritrocite. Za njihovo označevanje uporabljamo  $^{99m}\text{Tc}$ , ki je v nuklearno medicinskih preiskavah najpogosteje uporabljen izotop.  $^{99m}\text{Tc}$  ima razpolovno dobo 6 ur, energijo gama žarkov 140 keV in ustrezne fizikalno kemijske lastnosti, ki omogočajo stabilno vezavo na različne nosilne substance.

Tehnecij, ki ga eluiramo iz generatorja, je v obliki topnega natrijevega pertehnatata ( $\text{NaTcO}_4$ ). V tej obliki je sedemvalenten (+7) in kot tak zelo stabilen, težko se veže na druge komponente oziroma molekule. Če ga želimo vezati na neko določeno snov, ga moramo najprej reducirati v nižje, štirivalentno (+4) stanje. Reduciramo ga lahko z mnogimi reducenti, najpogosteje pa uporabljamo kositrove ione ( $\text{Sn}^{++}$ ), ki so dodani večini neradioaktivnih farmacevtikov, kot kositrov klorid, kositrov fluorid...

Poznamo več postopkov za kvalitetno označevanje eritrocitov, za vse pa je skupno, da moramo eritrocite najprej pripraviti za označevanje z enim od preparatov, ki vsebujejo kot reducent kositrove ione. Običajno uporabljamo pirofosfat. Med inkubacijo krvi z dodanim reducentom

kositrovi ioni prodrejo v eritrocite. Če je dodana količina reducenta manjša od tiste, ki bi nasičila eritrocite s kositrom, le ta ostane v njih. Po petih minutah je že doseženo ravnotežje, nato po cetrifugiranju odstranimo plazmo in s tem tudi ves reducent, ki je ostal izven celic. Nato krvnemu vzorcu dodamo primerno dozo  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnatata (400-500 MBq za odraslega človeka), ki prav tako prodre v eritrocite in se zaradi prisotnih kositrovih ionov najprej reducira v nižje valentno stanje (iz +7 v +4). Šele ko je tehnecij reduciran, se lahko fiksira oziroma veže na globinski del hemoglobina in tako ostane v eritrocitih. (Batagel, 1998)

Na kvaliteto vezave tehnecija na eritrocite vpliva več dejavnikov. Vzroki za slabo vezane eritrocite so lahko:

- Prevelika količina reducenta. Presežni Sn ioni, ki se nahajajo ekstracelularno, bi lahko reducirali pertehnatat do oblike, ki je nezmožna prodrati v celice. Rezultat je zmanjšana količina  $^{99m}\text{Tc}$  v celici.
- Razna zdravila, ki jih bolniki prejemajo, so lahko vzrok slabše vezave, npr. heparin, dipiridamol, digoksin, kemoterapevtiki, ciklosporin...
- Jodov kontrast, ki ga je bolnik prejel v zadnjih 24 urah.
- Pri uporabi teflonskega katetra lahko Sn ioni reagirajo s katetrom. Zato vse aplikacije izvršimo direktno v žilo.
- Uporabljati smemo samo eluat iz generatorja, ki je bil predhodno eluiran v zadnjih 24 urah.

Eritrocite lahko označujemo kar v bolniku samem, to je »in vivo« postopek, lahko jih označimo izven bolnikovega telesa v epruveti, to je »in vitro« postopek ali pa uporabimo kombiniran »in vivo/in vitro« postopek, priporoča Batagel (1998).

## OZNAČEVANJE ERITROCITOV »IN VIVO«

Bolniku vbrizgamo v periferno veno določeno količino neoznačenega pirofosfata ali kakšen drug podoben preparat. Priporočljiva doza kositrovih ionov je 10-15  $\mu\text{g}$  na kilogram telesne teže, zato moramo biti pazljivi na podatke proizvajalca. Tako vbrizgamo približno 1 mg kositrovih ionov 70 kg težkemu bolniku.

Po 15-30 minutah mu vbrizgamo še primerno aktivnost  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnatata, ki prodre v celice in se ob prisotnosti kositrovih ionov reducira iz sedemvalentnega v štirivalentno stanje. Prednost »in vivo« označevanja je v tem, da je ta postopek krajši, vendar ni vedno zanesljiv. Bolnik dobi relativno veliko količino kositrovih ionov, ki lahko še nekaj tednov motijo radioizotopne preiskave s tehnecijem, če bi bile morda potrebne pri istem bolniku.

## OZNAČEVANJE ERITROCITOV »IN VITRO«

Pri označevanju in vitro je bolnik obremenjen z minimalno količino kositrovih ionov (približno 0,005 mg za odraslega bolnika). Eritrocite lahko pred aplikacijo kontroliramo pod

mikroskopom in prav tako že pred aplikacijo izračunamo uspešnost vezave  $^{99m}\text{Tc}$ . Pomanjkljivost tega postopka je, da zanj porabimo nekoliko več časa.

Pri postopku označevanja eritrocitov *in vitro* uporabljamo preparat HEMATOCIS. Odstotek vezave po tej metodi je običajno vedno višji od 95%. V posamezni steklenički je le 0,01 mg kositrovega klorida, kar zadostuje za označevanje dveh krvnih vzorcev.

1. S 6 ml brizgalko z nastavkom luer lock, v kateri je 1 kapljica heparina, odvezamemo bolniku 2 ml krvi. Bolnikom, ki imajo zelo nizek hematokrit, odvezamemo 3 ml krvi.
2. Po navodilu proizvajalca si pripravimo raztopino preparata, 1,5 ml te raztopine nato dodamo v brizgalko s krvjo ter jo dobro zapremo.
3. Inkubiramo 5 minut pri sobni temperaturi, med tem naj bo brizgalka v rotatorju, če le tega nimamo, jo večkrat premešamo.
4. Dodamo 0,9 % raztopine natrijevega klorida do 5 ml ter dobro premešamo. Brizgalko centrifugiramo 3 - 5 minut z vratom navzgor pri 1500 g. Supernatant nato odvržemo.
5. Ponovno dodamo 0,9 % raztopino natrijevega klorida, dobro premešamo ter ponovno centrifugiramo. Supernatant ponovno zavržemo.
6. Nato v brizgalko s koncentriranimi eritrociti dodamo  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnatat primerne aktivnosti, katerega volumen naj bo 1 ml. Inkubiramo 5 minut pri sobni temperaturi, med tem naj bo zaščitena brizgalka v rotatorju.

## KOMBINIRAN »IN VIVO/IN VITRO« POSTOPEK

1. Bolniku vbrizgamo 1 mg kositrovega klorida v obliki pirofosfata ali kakšnega drugega primernega preparata.
2. Po 15 minutah mu odvezamemo 4 ml krvi z brizgalko, v kateri je 1 kapljica heparina. Dopolnimo do 5 ml z 0,9 % natrijevega klorida in dobro premešamo.
3. Centrifugiramo 4 minute pri 2000 g. Brizgalka naj bo dobro zamašena in postavljena v centrifugo z vratom navzgor.
4. Supernatant in tudi nekaj eritrocitov zavržemo. Dodamo 5 ml z 0,9 % natrijevega klorida do 5 ml, dobro premešamo ter ponovno centrifugiramo.
5. Supernatant ponovno zavržemo, nato skozi vrat brizgalke dodamo primerno aktivnost  $^{99m}\text{Tc}$  - pertehnatata. Volumen pertehnatata naj bo čim manjši.
6. Dobro premešamo ter inkubiramo 5 - 10 minut pri sobni temperaturi. Med inkubacijo naj bo brizgalka v rotatorju ali pa jo večkrat premešamo.
7. Po inkubaciji ponovno dopolnimo do 5 ml z 0,9 % natrijevim kloridom, premešamo ter centrifugiramo kot pod točko 3. Supernatant odlijemo v stekleničko ali epruveto ter mu izmerimo radioaktivnost. Če je radioaktivnost večja kot 5% začetne, postopek ponovimo.

8. Ponovno dopolnimo do 5 ml 0,9 % natrijevega klorida ter čim prej vbrizgamo bolniku.

Označevanje krvnih celic je zahtevno in natančno delo, ki ga sme opravljati oseba, ki je usposobljena za delo z radioaktivnimi izotopi in pozna farmacevtska načela aseptičnega dela. Po odvzemu bolnikove krvi poteka celoten postopek označevanja eritrocitov v hematološkem vročem laboratoriju, kjer uporabljamo zaščitno mikrobiološko komoro z laminarnim pretokom sterilnega zraka (LAF komora). Zavedati se moramo, da bomo samo pri kvalitetnem označevanju eritrocitov dobili kvalitetne scintigrame.

## PRIPRAVA BOLNIKA

Predhodna priprava bolnika na preiskavo ni potrebna. Pred preiskavo bolnik lahko zaužije hrano in tekočino. Bolnik dobi pisna navodila o poteku in namenu preiskave. Preden bolniku odvezamemo kri za označevanje, mu moramo dati ustrezno količino sredstva, ki blokira vezavo morebitnega prostega pertehnatata v ščitnici, slinavkah in želočni sluznici. V ta namen uporabljamo 3 ml 3 % kalijevega jodida ali 20 kapljic perklorata (Irenat), ki jim damo v tekočini (čaj, voda...). Ta količina je primerna za odraslega bolnika, pri otrocih je ustrezno manjša.

Bolnika slikamo v ležečem položaju, ves čas slikanja pa mora ležati čim bolj mirno. Priporočljivo je, da bolnik pred preiskavo izprazni mehur.

## NAMEN RAZISKAVE

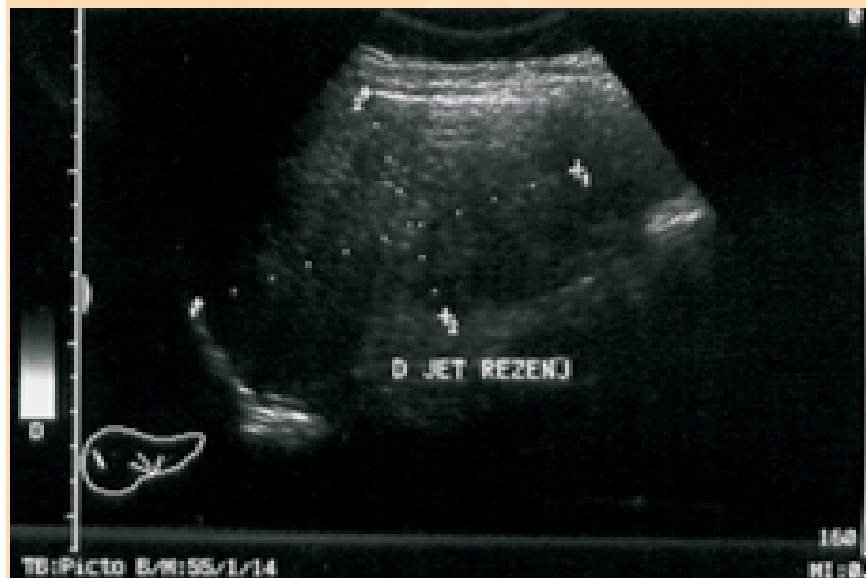
Namen naše raziskave je bila ocena SPECT scintigrafske metode z morfološke UZ in CT metode z medsebojno primerjavo pri skupini bolnikov, ki so bili pri nas diagnostično obdelani s sumom na hemangiom jeter.

## BOLNIKI IN METODE

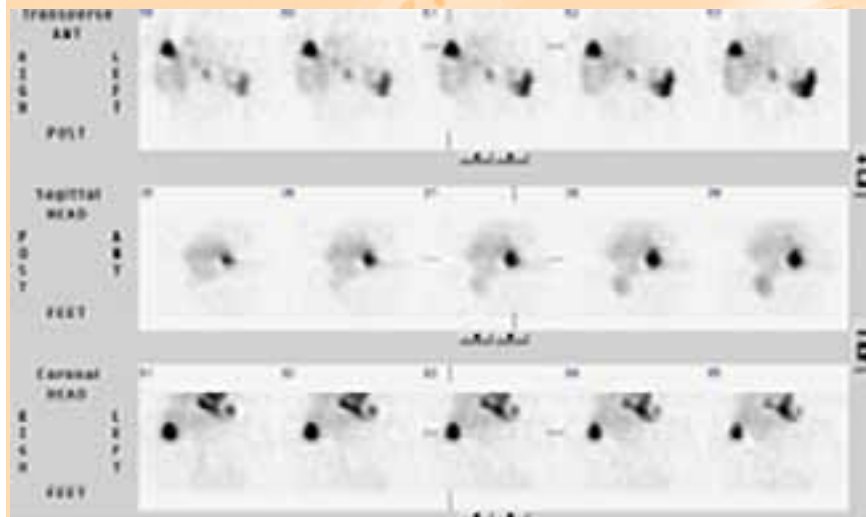
V študijo smo vključili 29 naključnih bolnikov, 11 moških in 19 žensk, starih od 32 do 73 let. Vsi bolniki so bili napoteni na SPECT scintigrafijo z označenimi eritrociti, za potrditev ali izključitev hemangioma(ov). Vseh 29 bolnikov je imelo predhodno opravljen UZ pregled in CT. Z UZ metodo je bilo opisanih 38 lezij, sumljivih za hemangiom jeter, velikih od 9 do 74 mm. 44 lezij je bilo opisanih s CT metodo. V tabeli 1 je prikazanih vseh 45 bolnikov, ki so bili zajet v študiji. Poleg podatkov o bolnikih je iz tabele razvidno število in velikost lezij, ki so bile odkrite z UZ in CT metodo. V zadnjem stolpcu pa so prikazani rezultati SPECT scintigrafije opravljene za potrditev hemangiomov. Oznaka + pomen, da je hemangiom na scintigrafiji viden; oznaka – pomeni, da hemangiom na scintigrafiji ni viden.



Slika 1: Veliki hemangiom levega jetrnega režnja prikazan s CT metodo



Slika 2: UZ prikazana lezija v desnem jetrnem režnju.



Slika 3: Hemangiom jeter, potrjen s SPECT scintigrafijo

Bolnikom smo eritrocite označili po kombinirano »in vivo/in vitro« metodi s 400 - 500 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetatom. SPECT slikanje je potekalo na tomografski kameri SIEMENS-MULTISPECT 2. To je dvoglava rotirajoča gama kamera s širokim vidnim poljem, opremljena z nizkoenergijskim visoko ločljivim kolimatorjem ter povezana z ustreznim računalnikom. Vsak detektor je opravil  $180^\circ$  krožne rotacije okoli bolnika (skupaj  $360^\circ$ ). Scintigrami so bili posneti iz 64 projekcij s časom 30 sek/frame, v matriki  $128 \times 128$ . Uporabljena je bila funkcija AUTO CONTOUR, kar pomeni, da se detektorji med snemanjem avtomatično prilagajajo obliki bolnikovega telesa.

Pri obdelavi podatkov smo uporabili metodo vzvratne projekcije (back projection) z »ramp« filtrom. Nadaljnji postopek zajema linearno filtriranje z Butterworthovim filtrom.

Rekonstrukcija scintigramov je bila narejena v transverzalni, sagitalni in koronarni ravnini v velikosti enega piksla, to je 3,1 mm.

Kriterij ocenjevanja je bil prikaz zvišanega kopičenja radioaktivnosti v jetrih, torej ali se hemangiom na sliki vidi ali ne. Rezultate ocenjenih scintigramov smo primerjali z rezultati dobljenimi z UZ in CT diagnostičnimi metodami.

## REZULTATI

Zajeli smo 29 bolnikov z UZ in CT ugotovljeno eno ali več lezijami. Skupno je bilo opisanih 45 lezij sumljivih za hemangiom jeter. Z UZ metodo je bilo opisanih 38/45 lezij (84,4 %), s CT metodo pa 44/45 lezij (97,7 %). Od skupno 45 lezij, sumljivih za jetrni hemangiom, smo s SPECT scinigrafijo potrdili hemangiom v 39 primerih (86,6 %).

## RAZPRAVA

Glede na naše rezultate ima CT metoda najvišjo občutljivost pri lokalizaciji lezij sumljivih za hemangiom v jetrih. S to metodo prikažemo tudi maligne lezije in adenomi v jetrih. Natančno lokalizira tudi lezije, ki so manjše od 1cm.

Z označenimi eritrociti se prikažejo dobro prekrvljeni hemangiomi v jetrih. Malignih sprememb in adenomov v jetrih se z označenimi eritrociti ne prikaže. SPECT tomografija je manj občutljiva pri lezijah, ki so manjše od 1,5 cm. Potrditev manjših lezij je odvisna od lokalizacije v jetrih. Lezije manjše od 1,5 cm se lokalizirajo, če se

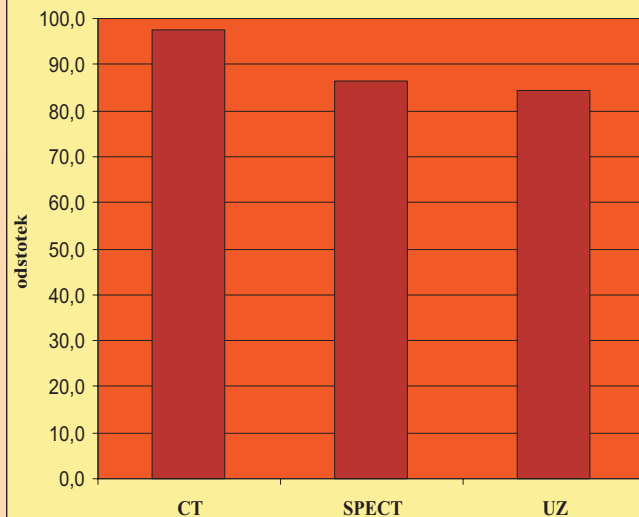
zaporedna številka bolnika	spol	leto rojstva	število lezij v jetrih	velikost UZ (mm)	velikost CT (mm)	SPECT
1	ž	1969	1	46x30	30	+
2	m	1943	1	84	70x50	+
3	ž	1941	2	35x50	40x50	+
				20x15	15	-
4	m	1954	1	40x28	40x30	+
5	m	1953	1	17x15	17x16	+
6	m	1946	1	20x30	30	-
7	ž	1940	2	30	30x40	+
					25x10	+
8	ž	1961	1	17	15	+
9	ž	1975	3	25x30	25x50	+
					10	+
					10	+
10	ž	1955	2	9	7	-
				42x40	52x44	+
11	m	1952	1	30x30	30x30	+
12	m	1955	1	25	25x20	+
13	m	1934	1	15	15x10	-
14	ž	1957	1	23x20	35x20	+
15	ž	1948	3	75x43	60x50	+
				46x53	40x30	+
					20x30	+
16	ž	1943	1	15	10	+
17	m	1976	3	28	29x28	+
				30	35	+
				15	13	+
18	ž	1955	1	22	20	+
19	m	1946	1	45x47	38	-
20	ž	1948	3	30x40	35x40	+
				20	20	+
					13	+
21	ž	1947	1	30	25x30	+
22	m	1974	1	25	25x30	-
23	ž	1958	1	80	80x50	+
24	ž	1961	1	20	20x15	+
25	ž	1945	2	30	35x30	+
				15		+
26	m	1948	1	70	70x60	+
27	ž	1951	1	70x50	65x50	+
28	ž	1948	4	30	30x35	+
				20	20	+
					15	+
					10	+
29	ž	1949	2	26x20	30	+
				15	10	+

Tabela 1: Prikaz bolnikov, ki so bili zajeti v študijo

nahajajo bolj periferno v desnem jetrnem režnju (5 – 8 segment). V levem jetrnem režnju (1 - 4 segment) in velikih žilah je lokalizacija manjših lezij otežena.

Glede na naše rezultate je občutljivost UZ slabša. Vzrok je lahko slabše občutljiv UZ aparat, lahko pa tudi velikost lezij. Slabost CT metode je visoka sevalna obremenitev bolnikov, glede na sevalno obremenitev pri SPECT tomografiji. Efektivna doza, ki jo prejme odrasla oseba pri scintigrafiji z označenimi eritrociti (apliciramo 500 MBq 99mTc-označenimi eritrociti) je 3,5 mSv. Tudi zapleti pri radioizotopskem slikanju jeter z označenimi bolnikovimi lastnimi eritrociti so sila redko opisani. Nasprotno pa je pri CT slikanju večja možnost alergične reakcije na kontrastno sredstvo.

## LOKALIZIRANE LEZIJE V JETRIH



Graf 1: Odstotek potrjenih lezij v jetrih

## ZAKLJUČEK

Glede na naše rezultate sta obe metodi CT in SPECT tomografija z označenimi eritrociti primerni za dokazovanje hemangiomov v jetrih. Za potrditev in lokalizacijo hemangiomov, ki so manjši od 1,5 cm in ležijo centralno ali ob velikih žilah je CT metoda primernejša. Manjše hemangiome, ki ležijo bolj periferno se uspešno lokalizira in potrjuje tudi s SPECT tomografijo jeter. Po UZ preiskavi je verjetno najprej indicirana

## LITERATURA

Batagel I (1998). Hematološke preiskave v nuklearni medicini. V: 25 let nuklearne medicine v Mariboru. Zbornik predavanj. Maribor, nov. 13-14: 37-44

Blachar A, Federle MB, Ferris JV, et al. (2002). Radiologist performance in the diagnosis of liver tumors with central scans by using specific CT. Radiology. May, 223(2); 532-9

Brodsky RI, Friedman RL, et al. (1988). The value of SPECT imaging in the diagnosis of hepatic hemangioma. Clin. Nucl. Med.; 13: 800-4

Grmek M (1992). Scintigrafske preiskave prebavil, jeter, hemopobiliarnega sistema, vranice in žlez slinavk. Med. Razgledi.; 31:Suppl 2: 63-71

Kaqei K, Itoh K, Tsukamoto E, et al. (1993). Role of 99mTc-labeled RBC SPECT in the diagnosis of hepatic hemangioma – comparison with US, CT and angiography. Kaku Iqaku. Feb; 30(20): 171-80

Markovič S (1993). Bolezni jeter, žolčnika in žolčnih izvodil. V: Kocjančič A, Mravlje F. Interna medicina. Ljubljana: DZS.; 412-59

Nelson RC, Chezmar JL (1990). Diagnostic approach to hepatic hemangiomomas. Radiology; 176: 11-13