

Les nouvelles technologies en échographie appliquées à l'écho-endoscopie

M. GIOVANNINI, Ch. PESENTI, E. BORIES

Institut Paoli-Calmettes, Marseille (France)

New ultrasound technologies applied to echo-endoscopy

RÉSUMÉ

Les progrès récents de l'informatique appliquée aux ultrasons a permis de développer de nouveaux logiciels.

Les appareils d'échographie de dernière génération ont donc incorporé en leur sein un véritable ordinateur permettant un traitement très précis de l'image échographique.

Ceci a permis d'élaborer de nouvelles images comme l'échographie tridimensionnelle, l'échographie de contraste-harmonique associée à l'injection intraveineuse de produit de contraste pour ultrasons et enfin encore plus récemment, l'élastographie.

Ces techniques, actuellement bien élaborées en échographie percutanée, sont en train d'être adaptées et évaluées à l'écho-endoscopie.

Nous allons donc aborder successivement l'écho-endoscopie tridimensionnelle puis l'apport des produits de contraste pour ultrasons à l'écho-endoscopie pancréatique et enfin l'élastographie guidée par endo-sonographie.

SUMMARY

Recent progress of data processing applied to ultrasounds made it possible to develop new softwares. US workstations of last generation thus incorporated in their center a genuine computer allowing a very precise treatment of US image. This enabled to work out new images like three-dimensional US, the US of contrast-harmonic associated with the intravenous injection of US contrast agent and finally even more recently, the elastography. These techniques, currently quite elaborated in percutaneous US, are to be adapted and evaluated in echo-endoscopy (EUS).

We will thus approach the three-dimensional echo-endoscopy successively then the contribution of the US contrast agent to the pancreatic echo-endoscopy and finally the elastography guided by endo-sonography.

ÉCHO-ENDOSCOPIE TRIDIMENSIONNELLE

Le développement récent des sondes d'écho-endoscopie électronique (EG 38 UT et EG 36 UR de PENTAX-HITACHI) connectées aux échographes de dernière génération HITACHI 6 500 ou 8 500 avec un logiciel tridimensionnel incorporé, permettent actuellement de réaliser très facilement des images écho-endoscopiques tridimensionnelles. L'acquisition des images est très rapide, environ 30 secondes, les images en 2D sont reconstruites en six plans différents par l'ordinateur de l'appareil échographique. Ils sont rendus dans un volume tridimensionnel de forme cubique permettant donc de réaliser des coupes transverses et longitudinales dans les plans des six faces du cube.

L'acquisition rapide des images permet d'éliminer tous les artéfacts, notamment au niveau du médiastin, ceux induits par les mouvements cardiaques et par la respiration. Il est assez facile, par un simple mouve-

ment de retrait de l'endoscope, si l'on utilise l'écho-endoscope radial EG 36 UR ou par un mouvement de rotation de 360° si l'on utilise l'EG 38 UT, de réaliser des reconstructions tridimensionnelles des images écho-endoscopiques. Le point important est de savoir quel est le réel impact de cette nouvelle technique en pathologie humaine. Actuellement, il ressort uniquement que l'apport de ce nouveau type d'imagerie est intéressant en pathologie tumorale du rectum. En effet, des premières études montrent qu'il est beaucoup plus facile de visualiser le méso-rectum et ses limites en écho tridimensionnelle qu'en échographie 2D (Fig. 1). Ceci a un impact important sur la prise en charge thérapeutique ; on sait que les tumeurs du rectum qui envahissent la quasi-totalité du méso-rectum, ont un pronostic très mauvais, se rapprochant des formes métastatiques d'emblée. Par ailleurs, l'écho-endoscopie tridimensionnelle semble apporter une meilleure fiabilité à l'échographie endo-rectale pour le bilan d'extension loco-régional et surtout ganglionnaire des tumeurs du rectum [1]. Ceci a

Tirés à part : P^r M. GIOVANNINI, Chef du service d'endoscopie. Institut Paoli-Calmettes, 232, bd Ste-Marguerite, 13273 Marseille-Cedex 9 (France).

Mots-clés : échoendoscopie électronique, échoendoscopie tridimensionnelle, élastographie, produits de contraste pour ultrasons.

Key-words : electronic echoendoscopy, elastography, tridimensional echoendoscopy, ultrasound contrast agents.

été montré dans plusieurs études, notamment les études de Hunnerbein [2] et la nôtre. Il semblerait également que l'échographie tridimensionnelle pancréatique permette de mieux apprécier l'infiltration tumorale au niveau du confluent porto-splénomésentérique des cancers du pancréas. Il y a encore peu de données dans la littérature mais les deux séries présentées actuellement, celle de Fritscher-Ravens et la nôtre, ont les mêmes conclusions à savoir que le bilan d'extension veineux semblerait plus précis en écho-endoscopie pancréatique tridimensionnelle. En conclusion, à ce jour, il semblerait que l'échographie tridimensionnelle apporte plus de renseignements que l'écho-endoscopie conventionnelle au niveau des cancers du rectum. D'autres études sont nécessaires pour préciser la place exacte de l'écho-endoscopie pancréatique tridimensionnelle dans le bilan d'extension des cancers du pancréas.

ÉCHO-ENDOSCOPIE PANCRÉATIQUE ET PRODUITS DE CONTRASTE POUR ULTRASONS

L'utilisation des produits de contraste pour ultrasons en écho-endoscopie pancréatique a pour but d'essayer de différencier les adénocarcinomes du pancréas, des nodules fibreux de pancréatite chronique et également de différencier les adénocarcinomes des tumeurs endocrines pancréatiques.

Ceci est basé sur le fait que les nodules de pancréatite chronique et les tumeurs endocrines sont hypervascularisées contrairement à l'adénocarcinome du pancréas dont la partie centrale est généralement nécrotique et peu vasculaire alors qu'il existe une hypervascularisation, le plus souvent périphérique [3, 4].

Le produit de contraste le plus utilisé en écho-endoscopie est l'Hexafluorure de soufre (Sonovue).

Il s'agit en fait de microbulles de chlorure de soufre qui vont s'accumuler au niveau de la micro-vascularisation et entraîner un hyper signal en angio-doppler.

Les différentes études publiées dans la littérature qui utilisent ces produits de contraste sont assez convergentes, à savoir que les adénocarcinomes du pancréas sont généralement hypo-perfusés et ne se rehaussent pas après injection de Sonovue.

S'il existe un rehaussement, celui-ci est en général périphérique, la partie centrale de la lésion restant avasculaire.

Par contre, les tumeurs endocrines et les nodules de pancréatite chronique (Fig. 2), après injection de Sonovue, voient leur signal doppler se rehausser de manière homogène et centrale.

Parmi les autres tumeurs du pancréas, les cystadénomes séreux voient aussi leur vascularisation se rehausser après l'injection de Sonovue, au contraire des cystadénomes mucineux ou des pseudo kystes qui restent complètement avasculaires.

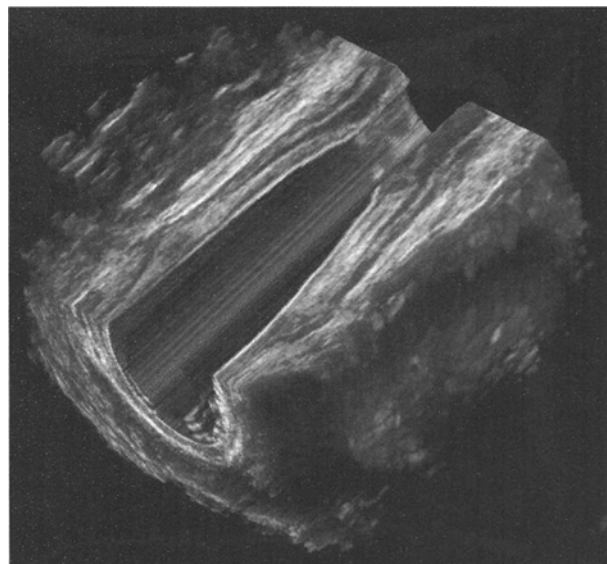


Figure 1

Rectum et canal anal normaux en échoendorectale tri-dimensionnelle.
Normal rectum and anal canal in 3D endorectal ultrasound.

En ce qui concerne les TIPMP, celles-ci sont généralement hypervascularisées après l'injection de Sonovue même en cas de dégénérescence, ce qui représente le premier problème d'interprétation puisqu'il s'agit d'un adénocarcinome pancréatique qui peut être hypervascularisé.

Il est très important d'avoir la notion de TIPMP avant d'interpréter le résultat de l'image obtenue après injection de produit de contraste pour ultrasons.

Dans notre expérience, on note également un hypersignal après injection de Sonovue pour les métastases hépatiques et pour les lymphomes du pancréas.

Dans notre étude, portant sur plus de 50 patients, le caractère hypo-vascularisé d'une masse du pancréas ou d'une hypervascularisation seulement périphérique a une spécificité de l'ordre de 93 % pour le diagnostic d'adénocarcinome (Fig. 3).

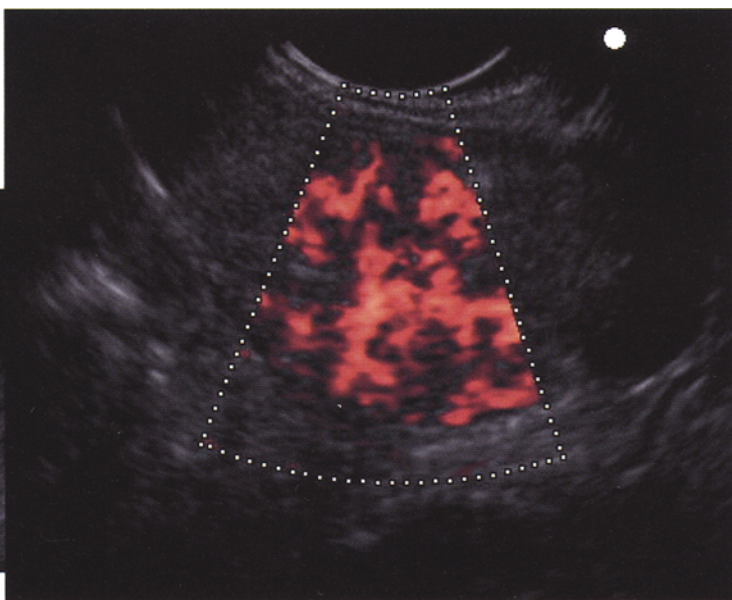
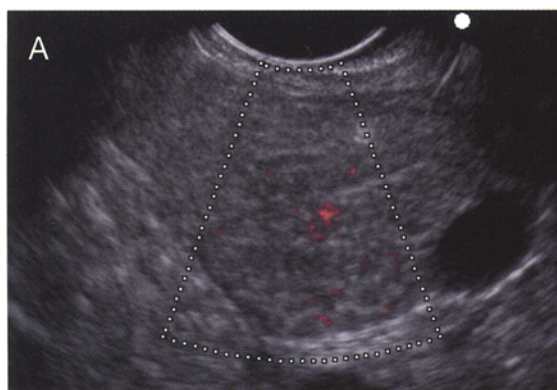
Parallèlement, le caractère hypervascularisé de manière homogène d'une lésion après injection de Sonovue a une valeur prédictive positive de plus de 96 % pour le diagnostic de tumeur endocrine ou de nodule fibreux de pancréatite chronique.

L'utilisation de Sonovue est généralement simple puisqu'il s'agit d'une injection intra-veineuse de 4 à 8 ml suivie d'une injection rapide de 10 ml de sérum physiologique.

Le Sonovue est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire obstructive grave, d'hypertension pulmonaire et de troubles cardiaques à type d'Angor instable, d'antécédent d'infarctus du myocarde et de troubles du rythme.

Figure 2

Pancréatite chronique pseudotumorale
avant et après injection de Sonovue :
hypervascularisation du nodule pancréatique.
Chronic pancreatitis before and after Sonovue injection :
enhancement of the vessels of the pancreatic nodule.



Conclusion

Le Sonovue apporte des renseignements importants, notamment en cas de nodule développé sur une pancréatite chronique, le caractère hyper vascularisé de ce nodule orientera plutôt sur un nodule fibreux bénin et au contraire, le caractère hypovascularisé orientera plutôt vers une greffe adénocarcinomeuse.

Par ailleurs, la découverte d'une petite lésion pancréatique au sein d'un pancréas normal qui s'avère être hypervascularisée après injection de Sonovue, orientera plutôt vers le diagnostic de tumeur endocrine.

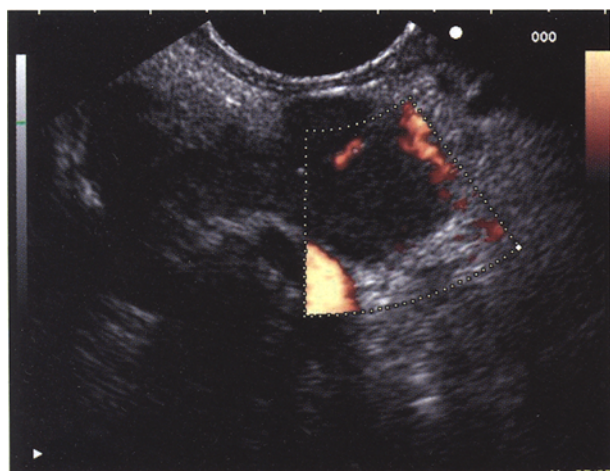


Figure 3

Adénocarcinome du pancréas après injection de Sonovue :
absence de réhaussement de la vascularisation.
Pancreatic adenocarcinoma after Sonovue injection :
No enhancement of the vascularization.

L'ÉLASTOGRAPHIE

Il s'agit d'une nouvelle technique d'échographie basée sur le fait que lorsqu'on applique une compression à la sonde d'échographie, les ultrasons vont traverser des tissus d'élasticité différente et seront récupérés et analysés par un logiciel spécial [5, 6]. Le rationnel est que les tissus tumoraux ont un coefficient d'élasticité plus faible que les tissus normaux, que la graisse, et que la fibrose.

La déviation des ultrasons qui vont traverser ces tissus de coefficient d'élasticité différente, seront analysés et restitués sous la forme d'une image en B mode. Les tissus très durs apparaîtront sous la forme d'une couleur bleue alors que les tissus très mous apparaîtront sous la forme d'une couleur rouge.

Si l'on considère que les tumeurs cancéreuses ont en général un coefficient d'élasticité plus faible, du fait de leur dureté, que les tissus normaux, la graisse ou la fibrose, cette technique pourrait être le premier pas vers la caractérisation tissulaire par l'échographie.

Cette technique a été bien évaluée pour la pathologie mammaire et il est à ce jour possible de différencier le cancer infiltrant d'un cancer débutant, d'un nodule de fibro-adénome et également de dépister des petites lésions non visualisées par l'échographie transcutanée standard.

Cette technique est en train d'être appliquée également pour les cancers de la prostate, de la thyroïde et de l'utérus.

Nous avons mené une étude pilote de l'écho-endoscopie en pathologie pancréatique chez 14 malades. Neuf de ces patients présentaient un cancer du pan-

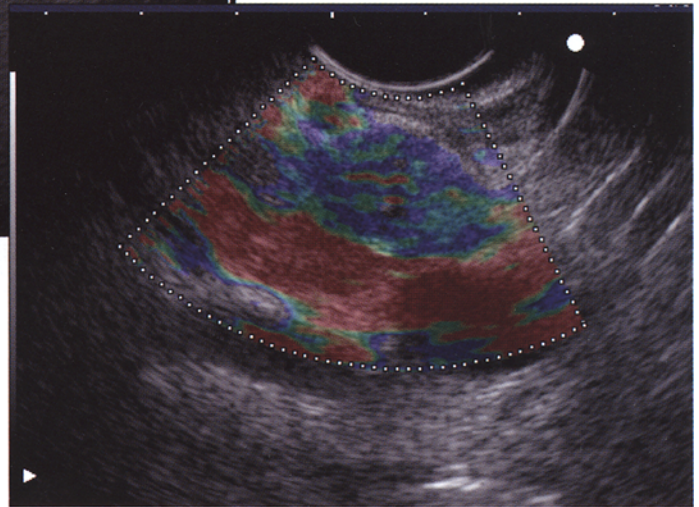
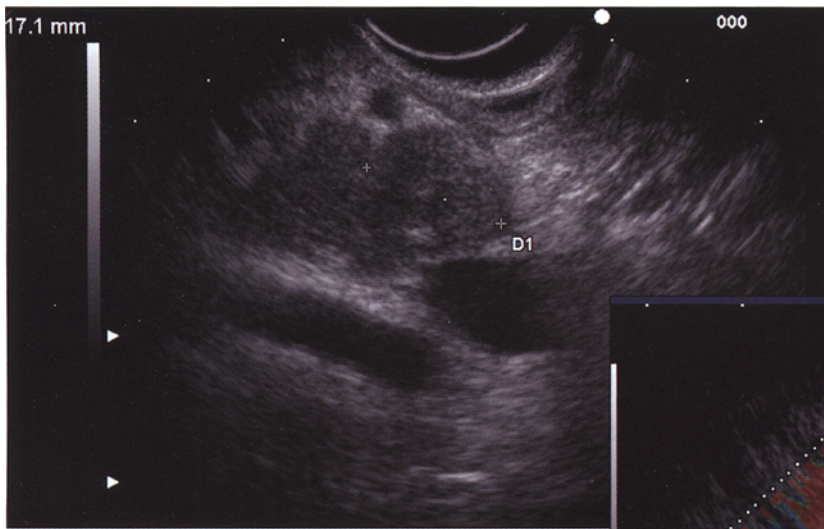


Figure 4

Elastographie d'un cancer du pancréas développé sur une pancréatite chronique : aspect bleu du nodule témoignant d'un coefficient d'élasticité faible.

Elastography of a pancreatic carcinoma developed on chronic pancreatitis : blue aspect of the nodule due to a low elasticity gradient.

créas (Fig. 4) et 5 une tumeur bénigne (Fig. 5) (4 nodules de pancréatite chronique et 1 tumeur fibromyoblastique du pancréas). L'élastographie a permis de caractériser correctement 13 des 14 tumeurs.

Par ailleurs, nous avons également réalisé une étude pilote sur l'élastographie et l'écho-endoscopie ganglionnaires (Fig. 6). Là aussi, il est apparu qu'il était possible de différencier avec une valeur prédic-

tive positive, de l'ordre de 93 % des adénopathies malignes des adénopathies bénignes.

Conclusion

L'élastographie est une technique d'avenir. Elle peut être facilement appliquée à l'écho-endoscopie. Elle permet d'apporter un faisceau d'arguments supplémentaires en cas de biopsies négatives, permettant

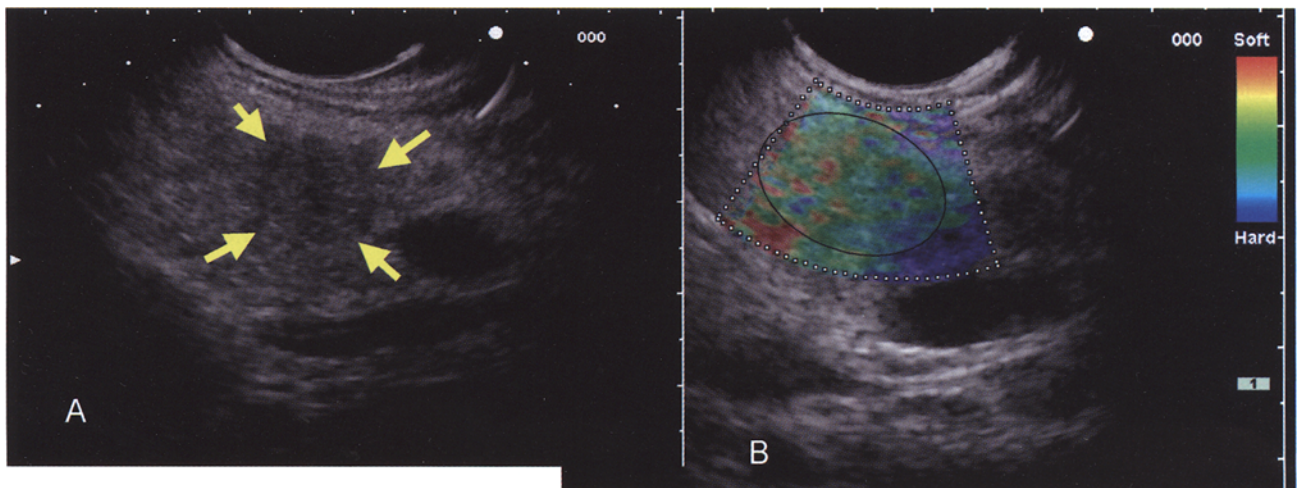


Figure 5

Elastographie d'un nodule de pancréatite chronique : aspect vert du nodule témoignant d'un coefficient d'élasticité élevé.

Elastography of a nodule of chronic pancreatitis : green aspect of the nodule due to a high elasticity gradient.

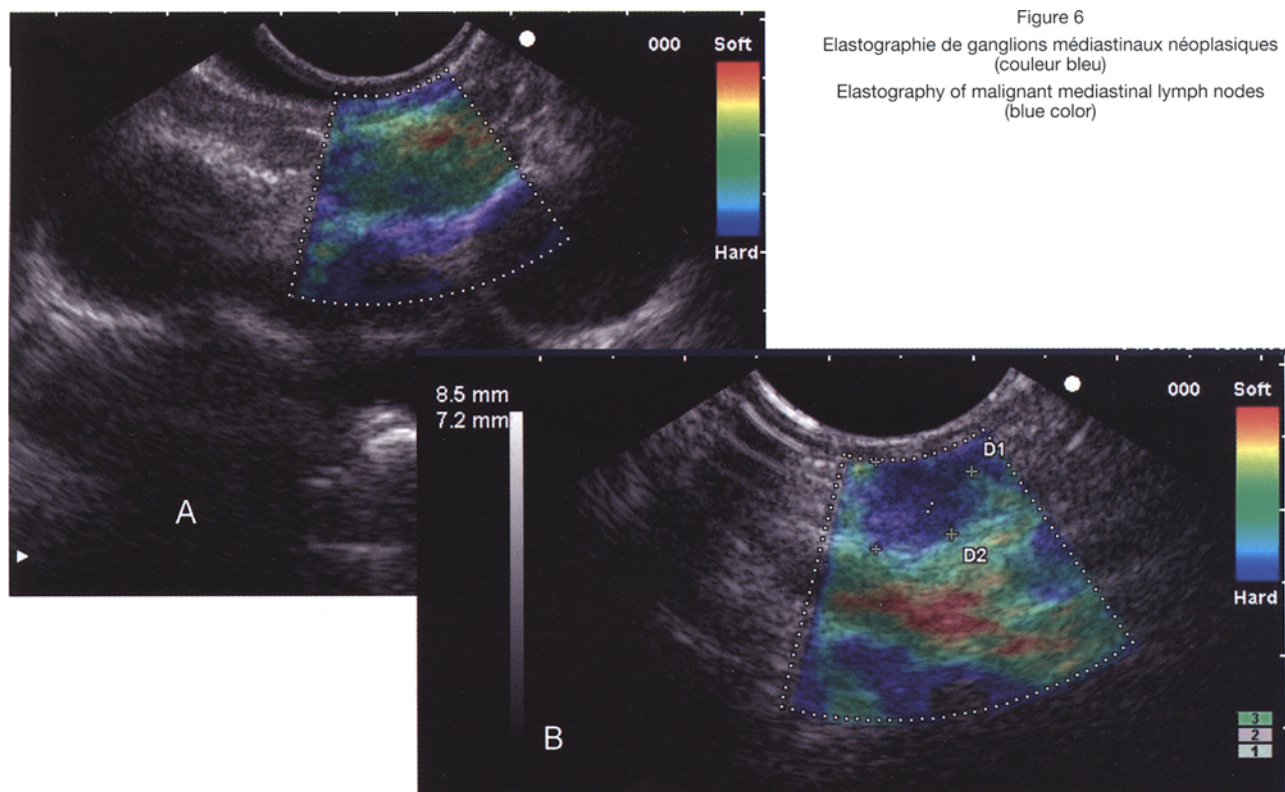


Figure 6
Elastographie de ganglions médiastinaux néoplasiques
(couleur bleu)
Elastography of malignant mediastinal lymph nodes
(blue color)

d'orienter soit vers un nodule bénin soit vers une tumeur pancréatique.

Par ailleurs, au niveau de l'exploration des adénopathies, elle permet également de différencier avec une bonne sensibilité, spécificité, des adénopathies malignes, des adénopathies bénignes et ceci permettra de mieux préciser, notamment au niveau médiastinal, lorsqu'il existe plusieurs adénopathies, celles qui devront être biopsiées dans le cadre par exemple du bilan d'extension d'un cancer bronchique ou de l'œsophage.

Les progrès de l'échographie trans-cutanée, que ce soit la technologie tridimensionnelle, l'utilisation de produits de contraste pour ultrasons et l'élastographie, sont tout à fait adaptables à l'écho-endoscopie, les deux dernières techniques nous apporteront dans l'avenir des résultats très importants pour la caractérisation tissulaire et seront une aide à la biopsie guidée par écho-endoscopie notamment lorsque celle-ci est non contributive, nous permettant d'orienter avec une bonne fiabilité le diagnostic, notamment pour les masses du pancréas.

RÉFÉRENCES

1. Kim JC, Cho YK, Kim SY, Park SK, Lee MG. Comparative study of three-dimensional and conventional endorectal ultrasonography used in rectal cancer staging. *Surg Endosc*. 2002; 16(9): 1280-5.
2. Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results. *Surg Endosc* 2000; 14(11): 1005-9.
3. Kasono K, Hyodo T, Suminaga Y, Sugiura Y, Namai K, Ikoma A, Tamemoto H, Imawari M, Kawakami M, Ishikawa SE. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography improves the preoperative localization of insulinomas. *Endocr J*. 2002; 49(4): 517-22.
4. Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(7): 784-9.
5. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity *Radiologie*. 2003; 43(10): 850-5.
6. Srinivasan S, Krouskop T, Ophir J. Comparing elastographic strain images with modulus images obtained using nanoindentation: preliminary results using phantoms and tissue samples. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(3): 329-43.

THREE-DIMENSIONAL ECHO-ENDOSCOPY

Recent development of electronic echo-endoscopy probes (EG 38 UT and EG 36 UR from PENTAX-HITACHI) connected to the last generation echographs (HITACHI 6500 or 8500) with a tri-dimensional built-in software, currently allow to obtain EUS images very easily. The acquisition of the images is very fast, approximately 30 seconds; 2D images are rebuilt in six different plans by the computer of the echograph. They are returned in a three-dimensional volume of cubic shape thus allowing for transverse and longitudinal cuts of the 6 faces of the cube.

The fast acquisition of the images permits to eliminate all the artifacts, in particular at the level of the mediastinum, those induced by the cardiac movements and breathing. It is rather easy, by a simple movement of retrieval of the endoscope, if one uses radial echo-endoscope EG 36 UR or by a rotation movement of 360° if one uses the EG 38 UT, to carry out three-dimensional re-buildings of EUS images. The important point is to know the real impact of this new technique for human pathology. Currently the contribution of this new type of imagery is stated to be interesting in tumoral pathology of the rectum. Indeed, the first studies show that it is much easier to visualize the meso-rectum and its limits in tri dimensional echo than in 2D EUS (Fig. 1). This has an important impact on the therapeutic management, as rectal tumors invading quasi totally the meso-rectum, are known to be of very bad prognosis, being close to directly metastatic forms. In addition, the three-dimensional echo-endoscopy seems to bring endo-rectal EUS a better accuracy for the assessment of loco-regional and especially lymph node extension of tumors of the rectum [1]. This was shown in several studies, in particular in Hunnerbein's series [2] and ours. It would also seem that pancreatic three-dimensional EUS enables to better appreciate the tumoral infiltration of the porto-spleno-mesenteric confluence in cancers of the pancreas. There is only few data in literature but the two series currently presented, that of Fritscher-Ravens and ours, lead to the same conclusions stating that the assessment of venous extension would seem more precise in three-dimensional pancreatic echo-endoscopy. In conclusion, to date, three-dimensional EUS seems to bring more information than conventional echo-endoscopy for cancers of the rectum. Other studies are necessary to specify the exact place of the three-dimensional pancreatic echo-endoscopy in the staging of pancreatic cancers.

PANCREATIC ECHO-ENDOSCOPY AND US CONTRAST AGENTS

US contrast agents in pancreatic echo-endoscopy are used in the differentiation between pancreatic adenocarcinomas, the fibrous nodules of chronic pancreatitis and also adenocarcinomas from pancreatic endocrine tumors.

This technique is based on the fact that nodules of chronic pancreatitis and endocrine tumors are hypervascularized compared with adenocarcinoma of the pancreas the central part of which is generally necrotic and not very vascular whereas hyper vascularization is generally found in periphery [3, 4].

The most used contrast agent in echo-endoscopy is sulphur hexafluoride (Sonovue). It is in fact composed of micro bubbles of sulphur chloride accumulating at the level of the micro vascularization and inducing a hyper signal in angio-Doppler. The various studies published in literature mentioning these contrast agents are rather convergent to say that adenocarcinomas of the pancreas are generally not vascularized and are not enhanced after Sonovue injection.

In case of enhancement, it generally occurs in the periphery, the central part of the lesion remaining avascular. On the other hand, the endocrine tumours and the nodules of chronic pancreatitis (Fig. 2), after injection of Sonovue, show homogeneous enhanced central Doppler signal. Among the other tumours of the pancreas, the serous cystadenomas also show an enhanced vascularization after Sonovue injection, whereas mucinous cystadenomas or pseudo cysts remain completely avascular. With regards to the IPMT, they are generally hypervascularized after Sonovue injection even in the event of degeneration, which represents the first problem of interpretation since it is a pancreatic adenocarcinomas which can be hyper vascularized. It is very important to bear TIPMP in mind before interpreting the result of the image obtained after injection of US contrast agent. In our experience, we also noted a hyper signal after injection of Sonovue for hepatic metastases and lymphomas of the pancreas. In our study, gathering more than 50 patients, the hypo-vascularized nature of a mass of the pancreas or a only peripheral hyper vascularization has a specificity of about 93 % for the diagnosis of adenocarcinomas (Fig. 3). In parallel, the hypervascularized character in a homogeneous way of a lesion after Sonovue injection has a positive predictive value of more than 96 % for the endocrine diagnosis of tumour or fibrous nodule of chronic pancreatitis. The use of Sonovue is generally simple consisting of a 4 to 8 ml intravenous injection followed by a fast injection of 10 ml of physiological serum. Sonovue is also indicated in serious obstructive respiratory insufficiency, in pulmonary hypertension or cardiac disorders such as unstable angina or antecedent of myocardial infarction or rhythm disorders.

Conclusion

Sonovue brings important information, in particular for nodules developed on a chronic pancreatitis, the hypervascularized character of which will rather direct towards a benign fibrous nodule whereas an hypo-vascularized character will rather orientate towards a neoplastic change of chronic pancreatitis. In addition, the discovery of a small pancreatic lesion within a normal pancreas appears to be hyper vascularized after Sonovue injection and will rather direct towards the diagnosis of endocrine tumour.

ELASTOGRAPHY

It is a new technique of echography based on the fact that when a compression is applied to the echography probe, the ultrasounds will cross tissues of different elasticity and will be collected and analyzed by a special software [5, 6]. Rational states that tumoral tissues have a lower elasticity than normal tissues, grease or fibrosis. The deviation of the US crossing these tissues of different elasticity will be analyzed and restored under the form of a B mode image. Very hard tissues will appear in blue color whereas very soft tissues appear in red color. If it is admitted that cancerous tumours have generally a lower elasticity, because they are harder than normal tissue, fat or fibrosis, this technique could be the first step towards tissue characterization by US. This technique has been well evaluated for breast pathology and it is to date possible to differentiate an infiltrating cancer from an initial cancer or a nodule of fibro-adenoma and also to detect small lesions not visualized by standard trans-cutaneous US. This technique is also used now for prostate, thyroid and uterus cancers. We conducted a pilot study of echo-endoscopy in pancreatic disease among 14 patients. 9 of them presented a cancer of the pancreas and 5 had a benign tumour (4 nodules of chronic pancreatitis and 1 fibromyoblastic tumour of the pan-

creas). The elastography made it possible to correctly characterize 13 of the 14 tumours. In addition, we also made a pilot study on lymph node elastography and EUS. There too, it appeared that it was possible to differentiate with a positive predictive value, about 93 % of the malignant nodes from the benign lymph nodes.

Conclusion

Elastography is a technique of future. It can easily be applied to EUS. It allows for providing additional arguments in case of negative biopsies, orienting either towards a benign nodule or a pancreatic tumour. In addition, in the exploration of the lymph nodes, it also permits differentiation between malignant nodes and benign adenopathy with good sensitivity and specificity, thus allowing to better specify especially in the mediastinum, when several nodes are found, those needing to be sampled as in the assessment of bronchial or oesophagus cancer. Progress in trans-cutaneous US such as three-dimensional technology, or use of US contrast agent or elastography, is completely adaptable to EUS. The two last techniques will be able to bring in a near future very important results in terms of tissue characterization and will be of great help in EUS guided biopsy in particular in case of non contributive biopsy, thus allowing a good accuracy of the diagnosis especially for pancreatic masses.