

Characterisation of focal liver lesions undetermined at grey-scale US: contrast-enhanced US versus 64-row MDCT and MRI with liver-specific contrast agent

Caratterizzazione delle lesioni focali epatiche indeterminate all'ecografia in scala di grigi: ecografia con mezzo di contrasto versus TC multidetettore (64 strati) e RM con mezzo di contrasto epatospecifico

T.V. Bartolotta • A. Taibbi • M. Midiri • L. La Grutta • M. De Maria • R. Lagalla

Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Legale, Sezione di Diagnostica per Immagini, Policlinico Universitario, Via del Vespro 127, 90127 Palermo, Italy
Correspondence to: T. Bartolotta, Tel.: +39-091-6552335/6552336, Fax: +39-091-6552337, e-mail: tv.bartolotta@unipa.it

Received: 14 March 2009 / Accepted: 7 May 2009 / Published online: 15 January 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Purpose. The aim of this study was to assess the role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in the characterisation of focal liver lesions in comparison with multidetector computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) with liver-specific contrast agent.

Materials and methods. One hundred and eighty-seven focal liver lesions, 91 malignant and 96 benign (mean size 3.2 cm) – proved by biopsy (n=12), histology (n=4), MDCT (n=108), MRI (n=44) MDCT/MRI (n=19) – in 159 patients were studied by CEUS. Two expert radiologists consensually evaluated the contrast-enhancement patterns at CEUS. For each lesion, they assessed: (a) nature (benign, malignant, not assessable), (b) specific diagnosis and (c) need for further radiological evaluation. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy of CEUS were calculated.

Results. A total of 167/187 (89.3%) lesions were correctly assessed as benign or malignant at CEUS, whereas 14/187 (7.5%) lesions remained undetermined and 6/187 (3.2%) were incorrectly assessed. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy of CEUS were, respectively, 89%, 89.6%, 89%, 89.6% and 89.3%. The need for further radiological evaluation decreased to 46/187 (24.6%) lesions after CEUS ($p<0.001$).

Conclusions. In selected cases, CEUS can be considered

Riassunto

Obiettivo. Scopo del nostro studio è stato valutare il ruolo dell'ecocontrastografia nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche confrontandola con apparecchiature di tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) e risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto (Mdc) epatospecifico.

Materiali e metodi. Centottantasette lesioni focali epatiche, 91 maligne e 96 benigne (diametro medio: 3,2 cm), in 159 pazienti, confermate mediante biopsia (n=12), istologia (n=4) TCMD, (n=108), RM (n=44) TCMD e RM (n=19), sono state studiate con ecocontrastografia, TCMD e/o RM. Due radiologi hanno valutato in consenso gli aspetti ecocontrastografici, indicando per ciascuna lesione: a) diagnosi di natura (benigna, indeterminata, maligna); b) diagnosi specifica; c) necessità di ulteriori indagini radiologiche. Sono stati calcolati sensibilità, specificità, valori predittivo positivo e negativo, nonché l'accuratezza diagnostica dell'ecocontrastografia.

Risultati. L'ecocontrastografia ha consentito una corretta diagnosi (benigne vs maligne) in 167/187 (89,3%) casi. Quattordici/187 (7,5%) lesioni sono rimaste indeterminate e 6/187 (3,2%) non sono state correttamente caratterizzate dopo ecocontrastografia, con valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, negativo e accuratezza diagnostica pari, rispettivamente, all'89%, all'89,6%, all'89%, all'89,6% e all'89,3%. Dopo ecocontrastografia, la necessità di ricorrere a ulteriori indagini radiologiche si è ridotta a 46/187 casi (24,6%) ($p<0,001$).

an effective alternative to MDCT and MRI and reduce the need for further radiological workup.

Keywords Contrast-enhanced sonography · Liver · Ultrasound · Contrast media · Neoplasms

Conclusioni. *L'ecocontrastografia può essere considerata, in casi selezionati, una valida alternativa alla TCMD ed alla RM, riducendo il ricorso ad ulteriori indagini radiologiche.*

Parole chiave *Ecografia con mezzo di contrasto · Fegato · Ecografia · Mezzo di contrasto ecografico · Neoplasie*

Introduction

Despite the remarkable improvements in spatial and contrast resolution brought about by technological progress, grey-scale ultrasonography (US) remains burdened by limited specificity in the characterisation of focal liver lesions (FLL) [1, 2]. Integration with colour and pulsed Doppler imaging, though at times useful for the diagnosis, has the limitation of enabling evaluation of the macrocirculation only. In addition, the presence of cardiac or respiratory motion artefacts and the difficulty studying small or deep-seated lesions strongly restrict its diagnostic potential, even after administration of sonographic contrast material [3]. The introduction of effective contrast-specific sonographic techniques that are highly sensitive to the nonlinear motion of the new microbubble-based sonographic contrast media has allowed better evaluation of both the micro- and macrocirculation in liver tumours [4]. Many studies have demonstrated the high diagnostic potential of contrast-enhanced US (CEUS) in detecting and characterising FLL, with sensitivity and specificity values comparable with those of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) [5–8]. Since those studies were published, however, CT and MRI have benefited from major technological innovations that have improved their overall diagnostic quality in assessing liver lesions [9, 10].

The aim of our work was to evaluate the role of CEUS in characterising FLL compared with state-of-the-art CT and MRI equipment.

Materials and methods

Patients

After obtaining the approval of the institutional ethics committee, over a period of 2 years, we prospectively evaluated 159 patients (72 men and 87 women; age range 18–87 years, mean age 57.7 years) with 187 FLL (diameter 0.4–13.1 cm; mean 3.2 cm) identified but not characterised on grey-scale US, 91 of which were malignant and 96 benign (Table 1). Inclusion criteria were: (a) presence of at

Introduzione

L'ecografia in scala di grigi, nonostante i continui progressi tecnologici ne abbiano notevolmente migliorato sia la risoluzione spaziale sia quella di contrasto, rimane una metodica poco specifica nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche (LFE) [1, 2]. L'integrazione con i moduli color Doppler e Doppler pulsato, sebbene possa talvolta fornire indicazioni utili ai fini della diagnosi, presenta il limite di consentire esclusivamente la valutazione del macrocircolo. Inoltre, la presenza di artefatti da movimento, cardiaco o respiratorio, nonché la difficoltà di studiare lesioni di piccole dimensioni o localizzate in sede profonda, ne limitano fortemente le possibilità diagnostiche, anche dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecografico [3]. L'introduzione di efficaci tecniche ecografiche contrasto-specifiche, molto sensibili al comportamento non lineare dei nuovi mezzi di contrasto ecografici a base di microbolle, ha consentito una migliore valutazione sia del micro- che del macrocircolo delle neoplasie epatiche [4]. Numerosi studi hanno ormai dimostrato l'elevata capacità diagnostica dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) nella rilevazione e nella caratterizzazione delle LFE con valori di sensibilità e specificità comparabili a quelli di tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) [5–8]. Rispetto a tali studi, tuttavia, queste ultime due metodiche si sono recentemente giovate di notevoli innovazioni tecnologiche, che ne hanno migliorato la qualità diagnostica complessiva nella valutazione delle lesioni epatiche [9, 10].

Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare il ruolo dell'ecocontrastografia nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche confrontandola con apparecchiature TC e RM allo stato dell'arte.

Materiali e metodi

Pazienti

Ottenuta l'approvazione da parte del comitato etico istituzionale, sono stati prospetticamente valutati, durante un periodo di due anni, 159 pazienti (72 uomini e 87 donne; età: 18–87 anni, media: 57,7 anni), con 187 LFE (diametro 0,4–13,1 cm; media: 3,2 cm) identificate ma non caratterizzate all'ecografia di base in scala di grigi, 91 delle quali maligne e 96 benigne (Tabella 1). I criteri d'inclusione impiegati sono stati, quindi: a) presenza di almeno una LFE

Table 1 General features of the 187 lesions

Lesion	Size (cm) ^a	No. of lesions	Men/women	Age (years) ^b
Hepatocellular carcinoma	0.8–10.6 (4.5±3.2)	33	22/10	66±8.2 (46–84)
Metastasis ^c	0.4–9.2 (2.6±1.8)	54	20/26	61±13.2 (23–87)
Cholangiocarcinoma	2.2–8 (4.9±2.4)	3	3/0	63.3±8.2 (54–74)
Epithelioid haemangi endothelioma	3.3	1	0/1	18
Haemangioma	0.8–5.6 (2.8±1.4)	34	13/13	58.5±10.2 (40–79)
Focal nodular hyperplasia	1–7 (3.2±1.8)	33	9/20	42.6±13.3 (18–76)
Hepatocellular adenoma	0.6–3.2 (1.8±1.3)	3	0/2	38.5±9.5 (29–48)
Area of fatty sparing	0.8–5 (3±1.4)	13	3/10	58±10 (45–75)
Area of focal fatty change	3–5 (3.9±0.8)	3	0/3	59.7±12.2 (45–75)
Hydatid cyst	7–13.1 (10±3)	2	1/1	65±3 (62–68)
Liver abscess	2.9	1	1/0	47
“Dirty” cyst	3.1	1	1/0	76
Haemangiopericytoma	6.5	1	0/1	68
Regenerative nodule	1.2–1.7(1.4±0.2)	5	2/3	63.2±7.3 (54–72)

^aValues are size or size ranges (mean ± standard deviation) for lesions of which there was more than one instance

^bValues are age ranges (mean ± standard deviation)

^cOf the 54 lesions, 28 were from colorectal cancer, 15 from breast cancer, 2 from testicular cancer, 2 from gallbladder carcinoma, 2 from unknown primary, 1 from gastric cancer, 1 from small-bowel adenocarcinoma, 1 from gastrointestinal stromal tumour, 1 from islet cell tumour, 1 from malignant pheochromocytoma

Tabella 1 Caratteristiche generali delle 187 lesioni

Lesione	Dimensioni (cm) ^a	Numero di lesioni	Uomini/donne	Età (anni) ^b
HCC	0,8–10,6 (4,5±3,2)	33	22/10	66±8,2 (46–84)
Metastasi ^c	0,4–9,2 (2,6±1,8)	54	20/26	61±13,2 (23–87)
Colangiocarcinoma	2,2–8 (4,9±2,4)	3	3/0	63,3±8,2 (54–74)
Emangi endothelioma epitelioido	3,3	1	0/1	18
Angioma	0,8–5,6 (2,8±1,4)	34	13/13	58,5±10,2 (40–79)
Iperplasia nodulare focale	1–7 (3,2±1,8)	33	9/20	42,6±13,3 (18–76)
Adenomi epatocellulari	0,6–3,2 (1,8±1,3)	3	0/2	38,5±9,5 (29–48)
Area indenne da steatosi	0,8–5 (3±1,4)	13	3/10	58±10 (45–75)
Area di steatosi focale	3–5 (3,9±0,8)	3	0/3	59,7±12,2 (45–75)
Cisti idatidea	7–13,1 (10±3)	2	1/1	65±3 (62–68)
Ascesso epatico	2,9	1	1/0	47
Cisti “sporca”	3,1	1	1/0	76
Emangiopericitoma	6,5	1	0/1	68
Noduli di rigenerazione	1,2–1,7 (1,4±0,2)	5	2/3	63,2±7,3 (54–72)

^aSono indicati per le lesioni presenti in numero superiore ad uno gli intervalli delle dimensioni e, tra parentesi, i valori medi± deviazione standard (DS)

^bSono indicati gli intervalli di età e, tra parentesi, i valori medi±DS

^c28/54 da carcinoma del colon-retto, 15/54 da carcinoma della mammella, 2/54 da carcinoma del testicolo, 2/54 da carcinoma della colecisti, 2/54 da tumore primitivo sconosciuto, 1/54 da carcinoma gastrico, 1/54 da adenocarcinoma del tenue, 1/54 da tumore gastrointestinale stromale, 1/54 da neoplasia neuroendocrina del pancreas, 1/54 da feocromocitoma maligno

least one FLL that could be identified but not characterised at baseline US and (b) availability of a multiphasic study with multidetector CT (MDCT) (100/159 patients), high-field MRI (1.5 Tesla) with liver-specific contrast agent (46/159) or both (13/159). We excluded patients in critical clinical condition or with contraindications to CEUS, CT and/or MRI examination. We also excluded any FLL that could be characterised at baseline US, such as typical haemangiomas in nononcological patients and simple cysts. Imaging studies were performed on the same day, and all patients underwent CEUS either immediately before or

ben studiabile ma non caratterizzabile all'ecografia di base; b) disponibilità di uno studio multifasico con TC multidetettore (100/159 pazienti), RM ad alto campo (1,5 tesla) con mezzo di contrasto (Mdc) epatospecifico (46/159) o di entrambi (13/159). Sono stati esclusi dallo studio pazienti in condizioni cliniche critiche o presentanti controindicazioni all'esecuzione di CEUS, TC e/o RM. Sono state inoltre escluse dallo studio LFE già caratterizzabili all'ecografia di base, quali angiomi con aspetto tipico in pazienti non oncologici e cisti semplici. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CEUS nella stessa giornata dell'effettuazione dell'indagine TC e/o RM, immediatamente prima o

immediately after CT and/or MRI examination performed by independent operators. Overall, a single lesion was evaluated in 135/159 patients, two lesions in 20/159 and three lesions in 4/159. A total of 79/187 FLL were detected in healthy livers, 75/187 in fatty livers and the remaining 33/187 in cirrhotic livers. Informed consent was obtained from all patients prior to CEUS study, according to the procedure described in the Declaration of Helsinki [11].

Examination technique

CEUS was performed on sonographic units (HDI 5000, ATL, Bothell, WA, USA, iU-22, Philips Ultrasound, Bothell) equipped with multifrequency convex-array transducers and contrast-specific pulse-inversion technology [4]. Prior to CEUS, in all cases, the liver parenchyma was studied with grey-scale and colour Doppler US and, if necessary, with pulsed Doppler US to identify and define the lesion and select an appropriate scanning plane. Once set, technical parameters of the US units were left unchanged throughout the study. Patients were administered intravenously a bolus of 2.4 ml, corresponding to 0.003 ml/kg per 70 kg of body weight, of contrast medium (SonoVue, Bracco, Milan, Italy), followed by 5–10 ml of saline solution injected through a 20- to 22-gauge needle-cannula inserted into the antecubital vein of the arm. To minimise microbubble rupture and enable continuous real-time imaging, we used a low frame rate (5 Hz) and low mechanical index (0.05–0.08), and the focus was placed below the lesion to be examined. In patients with multiple lesions, a separate study was performed for each lesion, with an interval of at least 15 min between injections of contrast medium. Digital cine loops were acquired before and after contrast-medium administration in the arterial, portal-venous and delayed phases (also known as extended portal-venous phase) at 25–30, 55–80 and 235–260 s after the beginning of the injection.

Image analysis

All cine loops were digitally stored as raw data. Two radiologists with at least 10 years' experience with CEUS, not involved in the scanning and not aware of patients' clinical history or final diagnosis, consensually reviewed the images off line. They could not be blinded to the appearance of the liver parenchyma surrounding the lesion (nodularity, irregular margins, coarse or dense echoes). The two readers assessed the lesions for:

1. Site, according to the Couinaud classification
2. Size
3. Baseline echogenicity relative to the surrounding parenchyma (hyperechoic, hypoechoic and isoechoic)
4. Echostructure (homogeneous and heterogeneous)

dopo l'esecuzione delle stesse, da parte di operatori indipendenti. Complessivamente, 135/159 pazienti hanno avuto valutata una singola lesione, 20/159 due lesioni e 4/159 tre. Settantanove/187 LFE sono state riscontrate in fegato sano, 75/187 in fegato steatosico e le rimanenti 33/187 in fegato cirrotico. Tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso informato prima della CEUS. La procedura è stata effettuata in accordo con la Dichiarazione di Helsinki [11].

Tecnica d'esame

La CEUS è stata eseguita con apparecchiature (HDI 5000, ATL, Bothell, WA, USA, iU-22, Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA) dotate di sonde convess multifrequenza e di tecnologia contrasto-specifica ad inversione di impulso [4]. Prima della CEUS, è stato sempre effettuato uno studio ecografico del parenchima epatico, sia in scala di grigi che con color-power Doppler ed eventualmente Doppler pulsato, al fine di individuare e definire la lesione stessa e selezionare un adeguato piano di scansione. Dopo aver effettuato la regolazione dei parametri tecnici dell'apparecchiatura, questa è stata mantenuta invariata per tutta la durata dell'esame. Si è proceduto quindi alla somministrazione endovena di un bolo di 2,4 ml, corrispondente a 0,003 ml/kg per 70 kg di peso corporeo, di mezzo di contrasto (SonoVue, Bracco, Milano, Italia) seguito dall'iniezione di 5–10 ml di soluzione salina mediante un'agocannula da 20–22 gauge posizionata in una vena antecubitale del braccio. Al fine di minimizzare la rottura delle microbolle e realizzare uno studio continuo in tempo reale è stato utilizzato un basso frame-rate (5 Hz), così come un basso indice meccanico, compreso tra 0,05 e 0,08, e il fuoco è stato posizionato al di sotto della lesione da esaminare. Per i pazienti con lesioni multiple, è stato effettuato uno studio separato per ciascuna lesione, aspettando almeno quindici minuti tra un'iniezione e l'altra di MdC ecografico. Sono stati acquisiti dei filmati digitali prima e dopo somministrazione di MdC, in fase arteriosa, portale-venosa e tardiva (anche definita portale-venosa estesa), rispettivamente a 25–30, a 55–80 ed a 235–260 secondi dall'inizio della somministrazione.

Analisi delle immagini

Tutti i filmati sono stati archiviati come dati grezzi in forma digitale. Due radiologi esperti nella CEUS (almeno dieci anni), non coinvolti nell'esecuzione degli esami e non a conoscenza della storia clinica dei pazienti né della diagnosi finale, hanno valutato in consenso off-line le immagini ottenute. Non è stato possibile nascondere ai due lettori l'aspetto del parenchima epatico circostante la lesione (nodularità, margini irregolari, echi grossolani o addensati). I due osservatori hanno valutato:

1. La sede, in accordo con la classificazione di Couinaud;
2. Le dimensioni;
3. L'ecogenicità delle lesioni in condizioni di base rispetto al parenchima epatico circostante (iperecogena, ipoecogena e isoecogena);
4. L'ecostruttura delle lesioni (classificate come omogenee e disomogenee);
5. Il comportamento contrastografico delle lesioni alla

5. Enhancement pattern during all vascular phases of CEUS. This was classified into:

- a) No enhancement (absence of microbubbles within the lesion)
- b) Hypervascular (greater uptake of microbubbles within the lesion compared with the adjacent liver parenchyma)
- c) Hypovascularity (less uptake of microbubbles within the lesion compared with the adjacent parenchyma)
- d) Isovascular (equal uptake of microbubbles within the lesion compared with the adjacent parenchyma)
- e) Rim-like (peripheral ring of enhancement)
- f) Dotted (fine hyperechoic spots distributed throughout the lesion)
- g) Globular peripheral (presence of peripheral oval-shaped areas of intralesional enhancement)
- h) Spoke-wheel (presence of vascular axes branching out from the centre of the lesion in the arterial phase).

Enhancement was also assessed in terms of homogeneity (diffuse enhancement with equal intensity throughout the lesion), heterogeneity (enhancement of parts of the lesion alternating with areas of no or poor enhancement) and progression (centripetal, centrifugal).

For each lesion the readers were given three questions. Firstly, they were asked to provide a diagnosis of the nature of the lesion (benign, undetermined, malignant) based on predefined diagnostic criteria (Table 2) [7, 12–15]. Secondly, on the basis of the same criteria, they were asked to characterise, if possible, the lesion. Finally, they had to indicate whether further imaging studies (contrast-enhanced CT or MRI) would be needed to characterise the lesion.

Reference standard

The final diagnosis was obtained by fine-needle biopsy in 12/187 cases [two hepatocarcinomas (HCC), two cholangiocarcinomas, five regenerative nodules, three hepatocellular adenomas] by histological examination of the surgical specimen in 4/187 cases (one haemangiopericytoma, two hydatid cysts, one epithelioid haemangioendothelioma), by MDCT in 108/187 cases [12 focal nodular hyperplasias (FNH), 42 metastases, 21 HCC, 23 haemangiomas, three areas of focal fatty change, six areas of focal fatty sparing, one cholangiocarcinoma], by MRI in 44/187 cases (18 FNH, 11 metastases, three HCC, five haemangiomas, areas of fatty sparing, one cyst with semifluid content), or by both modalities in 19/187 cases (three FNH, one metastasis, seven HCC, seven haemangiomas, one hepatic abscess) according to the criteria listed in Table 3.

The CT study was performed using a Philips Brilliance 64-slice MDCT scanner (Royal Philips Electronics, Eindhoven, Holland), with images acquired at baseline and after the administration of 1.5 ml/kg of iomeprol (400 mgI/ml)

CEUS durante tutte le fasi vascolari, classificato in:

- a) Assente (mancata visualizzazione di microbolle di MdC nel contesto della lesione);
- b) Ipervascularità (presenza di microbolle di MdC all'interno della lesione in misura maggiore rispetto al parenchima epatico adiacente);
- c) Ipovascularità (presenza di microbolle di MdC all'interno della lesione, ma in misura minore rispetto al parenchima epatico adiacente);
- d) Isovascularità (presenza di microbolle di MdC all'interno della lesione nella stessa misura del parenchima epatico adiacente);
- e) Ad anello (cerchione periferico di impregnazione contrastografica);
- f) Puntato (fini spot iperecogeni distribuiti nel contesto della lesione);
- g) Globulare periferico (presenza di zone periferiche di enhancement intralesionale con aspetto ovalare);
- h) A ruota di carro (presenza in fase arteriosa di assi vascolari aventi origine dal centro della lesione con aspetto radiato).

Sono state, inoltre, oggetto di valutazione l'omogeneità (enhancement diffuso con la medesima intensità in tutta la lesione), la disomogeneità (enhancement di parte della lesione alternato a zone di scarso o nullo enhancement), nonché la progressione (centripeta, centrifuga) dell'enhancement stesso.

Per ciascuna lesione agli esaminatori sono stati posti tre quesiti. In primo luogo, è stato loro chiesto di fornire una diagnosi di natura (benigna, indeterminata, maligna) in base a criteri diagnostici prestabiliti (Tabella 2) [7, 12–15]; in secondo luogo, sulla base degli stessi criteri, è stato loro chiesto di caratterizzare, se possibile, la lesione. Infine, i lettori sono stati tenuti a indicare se, dopo la CEUS, fossero necessarie ulteriori indagini radiologiche (TC e/o RM con MdC) per caratterizzare le lesioni.

Standard di riferimento

La diagnosi definitiva è stata ottenuta mediante biopsia con ago sottile in 12/187 casi – 2 epatocarcinomi (HCC), 2 colangiocarcinomi, 5 noduli di rigenerazione, 3 adenomi epatocellulari – esame istologico del resecato chirurgico in 4/187 casi (1 emangiopericytoma, 2 cisti idatidee, 1 emangioidotelioma epitelioido), mediante TC multidetettore (TCMD) in 108/187 casi – 12 iperplasie nodulari focali (INF), 42 metastasi, 21 HCC, 23 angiomi, 3 aree di steatosi focale, 6 aree indenni da steatosi, 1 colangiocarcinoma – mediante RM in 44/187 casi (18 INF, 11 metastasi, 3 HCC, 5 angiomi, 6 aree indenni, 1 cisti a contenuto sovrafluido) e con entrambe le metodiche in 19/187 casi (3 INF, 1 metastasi, 7 HCC, 7 angiomi, 1 ascesso epatico) secondo i criteri definiti in Tabella 3.

Lo studio TC è stato eseguito utilizzando un'apparecchiatura TCMD a 64 strati Philips Brilliance (Royal Philips Electronics, Eindhoven, Olanda) acquisendo immagini in condizioni di base e dopo somministrazione di 1,5 ml/kg di iomeprolo (400 mgI/ml) (Iomeron Bracco, Milano, Italia) ad una velocità di 4 ml/s mediante un iniettore automatico. L'esame è stato eseguito con tecnica multifasica,

Table 2 Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) diagnostic criteria for characterising focal liver lesions

Lesion type	Postcontrast appearance
Cyst	Nonenhancing in all dynamic phases
Haemangioma	Globular peripheral or rim-like enhancement during the arterial phase, with progressive centripetal fill-in in the extended portal phase
Focal nodular hyperplasia	Spoke-wheel appearance in the early arterial phase, homogeneously hypervascular in the late arterial phase, iso/hypervascular in the portal-venous and delayed phase; central hypovascular scar in the delayed phase
Hepatocellular adenoma	Subcapsular arteries with centripetal or mixed fill-in; isoenhancing to the liver parenchyma in the extended portal phase, often inhomogeneous
Focal fatty sparing	Isovascular to the surrounding liver parenchyma during all vascular phases
Focal fatty change	Isovascular to the surrounding liver parenchyma during all vascular phases
Regenerative nodule	Hypo/ isovascular in the arterial phase, indistinguishable from the surrounding liver parenchyma in the extended portal phase
Hepatocellular carcinoma	Diffuse, homogeneous or heterogeneous enhancement during the arterial phase with hypovascular appearance during the extended portal phase
Metastasis	Variable enhancement in the arterial phase, with hypovascular appearance in the extended portal phase
Cholangiocarcinoma	Heterogeneous, prevalently peripheral enhancement in the arterial phase; hypovascular in the extended portal phase

Tabella 2 Criteri diagnostici per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche alla ecografia con mezzo di contrasto (CEUS)

	Aspetto dopo mezzo di contrasto
Cisti	Avascolare durante tutte le fasi contrastografiche
Angioma	Enhancement globulare periferico o ad anello in fase arteriosa, con progressivo riempimento centripeto in fase portale estesa
Iperplasia nodulare focale	Aspetto a ruota di carro in fase arteriosa precoce, omogeneamente ipervascolare in fase arteriosa tardiva, iso/ipervascolare in fase portale-venosa e tardiva; cicatrice centrale ipovascolare in fase tardiva
Adenoma epatocellulare	Vasi arteriosi subcapsulari con riempimento centripeto o misto; enhancement simile a quello del parenchima epatico in fase portale estesa, spesso disomogeneo
Area indenne da steatosi	Isovascolare rispetto al circostante parenchima epatico durante tutte le fasi vascolari
Area di steatosi focale	Isovascolare rispetto al circostante parenchima epatico durante tutte le fasi vascolari
Nodulo di rigenerazione	Ipo- o isovascular in fase arteriosa, indistinguibile dal circostante parenchima epatico in fase portale estesa
Carcinoma epatocellulare	Enhancement diffuso, omogeneo o eterogeneo, durante la fase arteriosa con aspetto ipovascolare in fase portale estesa
Metastasi	Enhancement variabile in fase arteriosa, con aspetto ipovascolare in fase portale estesa
Colangiocarcinoma	Enhancement disomogeneo, prevalentemente periferico in fase arteriosa; ipovascolare in fase portale estesa

(Imeron Bracco, Milan, Italy) at a flow rate of 4 ml/s by automated power injector. The examination was performed using the multiphase technique and bolus tracking. A region of interest (ROI) was placed over the abdominal aorta at the level of the coeliac tripod, and a threshold of 150 HU was selected. Once the threshold had been reached, three scans were performed with delays of 20–25 s (arterial phase), 45–50 s (portal-venous phase) and 180–300 s (delayed phase), respectively. The MRI study was done with a 1.5-T scanner (Signa Excite, General Electric, Health care, Milwaukee, WI, USA) using a phased-array multicoil. The protocol included precontrast breath-hold T2-weighted fast spin-echo (FSE) sequences in the axial plane with and without fat saturation, and T1-weighted in-phase and out-of-

utilizzando il bolus tracking. Una regione di interesse (ROI) è stata posizionata in corrispondenza dell'aorta addominale a livello del tripode celiaco ed è stata selezionata una soglia di 150 UH. Una volta raggiunta quest'ultima sono state effettuate tre scansioni impostando un ritardo, rispettivamente, di 20–25 s (fase arteriosa), 45–50 s (fase portale-venosa) e 180–300 s (fase tardiva). Lo studio RM è stato realizzato con apparecchiatura da 1,5 T (Signa Excite, General Electric, Health care, Milwaukee, WI, USA) usando bobine multiple di ricezione (phased array). Il protocollo includeva, prima della somministrazione del MdC, sequenze fast spin echo (FSE) T2-pesate in apnea secondo piani di scansione assiali con e senza la soppressione del grasso e sequenze gradient echo (GRE) T1-pesate in fase e in opposizione di fase. Lo studio dinamico trifasico

Table 3 Computed tomography (CT) and magnetic resonance (MRI) diagnostic criteria for characterising focal liver lesions

Lesions	Precontrast appearance	Postcontrast appearance
Cysts	Fluid density (± 10 HU), T1 hypointensity and marked T2 hyperintensity	Avascular throughout the dynamic study
Haemangioma	Homogeneous T2 hyperintensity	Globular peripheral or rim-like enhancement during the arterial phase, with progressive centripetal fill-in in the portal-venous and/or equilibrium phase; isodensity/isointensity to vessels
Focal nodular hyperplasia	Isointensity to liver in T1/T2 Hyperintense “central scar” in T2	Homogeneously and markedly hypervascular in the arterial phase, isohypervascular in the portal-venous and/or equilibrium phase, delayed enhancement of the central scar; isohypervascular during the liver-specific phase of MRI
Hepatocellular adenoma	Fatty (reduced signal intensity on out-of-phase T1 images) or haemorrhagic (heterogeneous hyperdensity or T1 hyperintensity)	Homogeneous and diffuse or heterogeneous enhancement during the arterial phase, isoenhancing to the liver parenchyma during the portal-venous and equilibrium phase, homogeneous or heterogeneous; hypovascular during the liver-specific phase of MRI
Focal fatty sparing	Hyperdensity in the context of a low-attenuation parenchyma Hyperintensity on out-of-phase T1 images	Isovascular to the surrounding parenchyma during all vascular phases
Focal fatty change	Hypodensity in the context of a normally attenuating parenchyma Reduced signal intensity on out-of-phase T1 images	Isovascular to the surrounding parenchyma during all vascular phases
Regenerative nodule	Hyperdensity or T1 hyperintensity/T2 hypointensity	Hypo/isovascular in the arterial phase, indistinguishable from the surrounding parenchyma in the portal-venous and equilibrium phase
Hepatocellular carcinoma	Moderate and heterogeneous T2 hyperintensity Satellite nodules, presence of fatty component	Homogeneous or heterogeneous diffuse enhancement during the arterial phase with washout in the portal-venous and/or equilibrium phase
Metastasis	–	Peripheral uptake, variable vascularity during the arterial phase, hypovascular during the portal-venous and/or equilibrium phase
Cholangiocarcinoma	–	Heterogeneous, predominantly peripheral, enhancement, uptake during the equilibrium phase

phase gradient-recalled echo (GRE) sequences. A triphasic dynamic study was obtained after the administration of 0.1 mmol/kg of gadobenate dimeglumine (MultiHance, Bracco, Italy) injected at a flow rate of 2–2.5 ml/s and flushed by 20 ml of saline using an automated injector. The scanning delays after automatic detection of the contrast bolus were 14 s (arterial phase), 50 s (portal-venous phase) and 3 min (equilibrium phase), respectively. The dynamic study was followed by an acquisition in the delayed, liver-specific phase at 1–3 h. MDCT and MR images were evaluated using the institutional Picture Archiving and Communication System (PACS) (Impax, Agfa-Gevaert, Milan, Italy).

Statistical analysis

We calculated the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of CEUS, as well as its positive and negative predictive values (PPV and NPV). Differences in the results obtained with the different modalities were evaluated using

è stato effettuato dopo somministrazione di 0,1 mmol/kg di gadobenato dimeglumina (MultiHance, Bracco, Italia) iniettato alla velocità di 2–2,5 ml/s seguito da 20 ml di soluzione salina usando un iniettore automatico. Il ritardo di scansione era, rispettivamente, di 14 s (fase arteriosa), 50 s (fase portale-venosa) e 3 minuti (fase all'equilibrio) dalla detezione automatica del bolo di mdc. Lo studio dinamico è stato seguito da un'acquisizione tardiva in fase epato-specifica dopo 1–3 ore. Per la valutazione delle immagini TCMD e RM, è stato impiegato il picture archiving and communication system (PACS) in dotazione alla nostra istituzione (Impax, Agfa-Gevaert, Milano, Italia).

Analisi statistica

Sono state calcolate sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica della CEUS. Sono stati, inoltre, calcolati, il valore predittivo positivo (VPP) e il valore predittivo negativo (VPN). Le differenze nei risultati ottenuti con le diverse metodiche sono state valutate mediante il test z sulle frequenze con livello di significatività statistica fissato a p

Tabella 3 Criteri diagnostici impiegati in tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche

Lesioni	Aspetti pre-contrastografici	Aspetti contrastografici
Cisti	Densità liquida (± 10 UH), ipointensità in T1 e netta iperintensità in T2	Avascolare durante tutte le fasi contrastografiche
Angioma	Omogenea iperintensità in T2	Captazione globulare periferica o ad anello durante la fase arteriosa, con progressivo riempimento centripeto in fase portale-venosa e/o all'equilibrio; iso-densità/intensità ai vasi
Iperplasia nodulare focale	Isointensità al fegato in T1/T2 Cicatrice centrale iperintensa in T2	Omogeneamente e nettamente ipervascolare in fase arteriosa, aspetto iso-ipervascolare in fase portale-venosa e/o all'equilibrio, enhancement tardivo della cicatrice centrale; aspetto iso-ipervascolare in fase epatospecifica in RM
Adenoma epatocellulare	Componente lipidica (riduzione del segnale nelle immagini T1 pesate fuori-fase) o emorragica (disomogenea iperdensità o iperintensità in T1)	Enhancement omogeneo e diffuso o eterogeneo durante la fase arteriosa, enhancement simile a quello del parenchima epatico durante le fasi portale-venosa e all'equilibrio, omogeneo o eterogeneo. Aspetto ipovascolare in fase epatospecifica in RM
Area indenne da steatosi	Iperdensa nel contesto di un parenchima a densità ridotta Elevato segnale nelle immagini T1 fuori-fase	Isovascolare rispetto al circostante parenchima epatico durante tutte le fasi vascolari
Area di steatosi focale	Ipodensa nel contesto di un parenchima a densità normale Riduzione del segnale nelle immagini T1 fuori-fase	Isovascolare rispetto al circostante parenchima epatico durante tutte le fasi vascolari
Nodulo di rigenerazione	Iperdenso o iperintenso in T1/ipointenso in T2	Ipo- o isovascolare in fase arteriosa, indistinguibile dal circostante parenchima epatico nelle fasi portale-venosa e all'equilibrio
Carcinoma epatocellulare	Modica e disomogenea iperintensità in T2 Noduli satelliti, presenza di quota lipidica	Enhancement diffuso, omogeneo o eterogeneo, durante la fase arteriosa con wash-out in fase portale-venosa e/o all'equilibrio
Metastasi	–	Captazione periferica, vascolarizzazione variabile durante la fase arteriosa, aspetto ipovascolare in fase portale-venosa e/o all'equilibrio
Colangiocarcinoma	–	Enhancement disomogeneo prevalentemente periferico, impregnazione contrastografica all'equilibrio

a z-test on the frequencies, with statistical significance set at $p < 0.05$. For the purposes of this evaluation, MDCT and MRI results were pooled.

Results

There were no cases or adverse reaction or side effects during or after the injection of SonoVue. CEUS provided the correct diagnosis of the nature of the lesion (benign or malignant) in 167/187 (89.3%) FLL, 86 of which were benign and 81 malignant. Fourteen out of 187 (7.5%) FLL (nine HCC, three haemangiomas, one FNH and one cyst with corpuscular content) remained undetermined, even after CEUS. Six out of 187 (3.2%) lesions (three haemangiomas, one HCC, one abscess, one haemangiopericytoma) were incorrectly characterised. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of CEUS were therefore 89%, 89.6%

inferiore a 0,05. Ai fini della suddetta valutazione i risultati TCMD e RM sono stati raggruppati in un'unica classe.

Risultati

Non si sono verificate reazioni avverse o effetti collaterali durante o dopo l'iniezione di SonoVue. La CEUS ha consentito una corretta diagnosi natura (in termini di benignità o malignità) in 167/187 (89,3%) LFE, 86 benigne e 81 maligne. 14/187 (7,5%) LFE (9 HCC, 3 angiomi, 1 INF e 1 cisti a contenuto corpuscolato) sono rimaste indeterminate anche dopo CEUS. Sei/187 (3,2%) lesioni (3 angiomi, 1 HCC, 1 ascesso, 1 emangiopericitoma) non sono state correttamente caratterizzate. La CEUS ha, pertanto, mostrato valori di sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica pari, rispettivamente, all'89%, all'89,6% e all'89,3%. I VPP e VPN sono risultati, rispettivamente, pari all'89% e al 89,6%.

Dopo la CEUS la necessità di ricorrere ad ulteriori indagini radiologiche per definire l'esatta natura della lesione si

Table 4 CEUS findings in 34 haemangiomas

No. Lesions	Arterial phase	Portal phase	Delayed phase
10	Globular peripheral	Centripetal progression	Incomplete fill-in
4	Globular peripheral	Centripetal progression	Complete fill-in
8	Spots of central uptake	Centrifugal progression	Complete fill-in
5	Hypervascular	Isovascular	Isovascular
3	Hypovascular	Hypovascular	Hypovascular
2	Hypervascular rim	Hypovascular	Hypovascular
1	Heterogeneously isovascular	Heterogeneously isovascular	Heterogeneously Isovascular
1	Hypervascular with central hypovascular area	Hypervascular with central hypovascular area	Hypervascular with central hypovascular area

Tabella 4 Aspetti alla CEUS dei 34 angiomi

Numero lesioni	Fase arteriosa	Fase portale	Fase tardiva
10	Globulare periferico	Progressione centripeta	Riempimento incompleto
4	Globulare periferico	Progressione centripeta	Riempimento completo
8	Foci di captazione centrali	Progressione centrifuga	Riempimento completo
5	Ipervascolare	Isovascolare	Isovascolare
3	Ipoavascolare	Ipoavascolare	Ipoavascolare
2	Orletto ipervascolare	Ipoavascolare	Ipoavascolare
1	Disomogeneamente isovascolare	Disomogeneamente isovascolare	Disomogeneamente isovascolare
1	Ipervascolare con area centrale ipoavascolare	Ipervascolare con area centrale ipoavascolare	Ipervascolare con area centrale ipoavascolare

and 89.3%, respectively, whereas its PPV and NPV were 89% and 89.6%, respectively.

The need for additional imaging workup after CEUS to define the precise nature of the lesion decreased to 46/187 cases (24.6%) ($p < 0.001$). Of these, 14 were lesions CEUS had been unable to classify as either benign or malignant, whereas the remaining 32 had been classified as benign ($n=27$) or malignant ($n=5$) without further characterisation ($p < 0.001$).

Benign lesions and pseudolesions

On the basis of their sonographic enhancement patterns (Table 4, Fig. 1), 22/34 (64.7%) haemangiomas were correctly characterised, 6/34 (17.6%) were classified as benign lesions only, 3/34 (8.8%) were undetermined and 3/34 (8.8%) were misclassified as metastases. At CEUS (Table 5, Fig. 2), 12/33 FNH displayed the typical spoke-wheel appearance in the early arterial phase, 9/33 a constantly hypoechoic central scar and 7/33 both signs. A feeding vessel was identified in seven cases. On the basis of these findings, we were able to classify 32/33 FNH as benign, 14 (42.4%) of which were correctly characterised at CEUS. Only one lesion remained undetermined even after CEUS. After SonoVue administration, the two larger adenomas showed a homogeneously hyperechoic appearance during the arterial phase before becoming isoechoic

è ridotta a 46/187 casi (24,6%) ($p < 0,001$). Di questi, 14 erano costituiti dalle già citate lesioni non classificabili alla CEUS né come maligne né come benigne. Le rimanenti 32 erano invece lesioni classificate come benigne ($n=27$) o maligne ($n=5$) ma non ulteriormente caratterizzabili ($p < 0,001$).

Lesioni benigne e pseudolesioni

Sulla base degli aspetti ecocontrastografici (Tabella 4, Fig. 1), 22/34 (64,7%) angiomi sono stati correttamente caratterizzati, 6/34 (17,6%) sono stati classificati come lesioni benigne, ma non ulteriormente caratterizzati, 3/34 (8,8%) sono risultati indeterminati e 3/34 (8,8%) sono stati erroneamente caratterizzati come metastasi. Alla CEUS (Tabella 5, Fig. 2), 12/33 iperplasie nodulari focali hanno presentato il caratteristico aspetto a ruota di carro in fase arteriosa precoce, 9/33 IFN una cicatrice centrale costantemente ipoecogena, mentre in 7/33 casi sono stati identificati entrambi i segni. In 7 casi è stato possibile identificare un vaso nutrizio arterioso (feeding vessel). In base a questi risultati è stato possibile definire come benigne 32/33 IFN, di cui 14 (42,4%) correttamente caratterizzate come tali alla CEUS. Una sola lesione è rimasta, invece, indeterminata anche dopo CEUS. Dopo somministrazione di SonoVue i due adenomi di maggiori dimensioni hanno mostrato un aspetto omogeneamente iperecogeno in fase arteriosa diventando poi isoecogeni nelle restanti fasi, mentre l'adenoma più piccolo è apparso costantemente isoecogeno rispetto al circostante parenchima epatico. Tutte e tre le lesioni sono

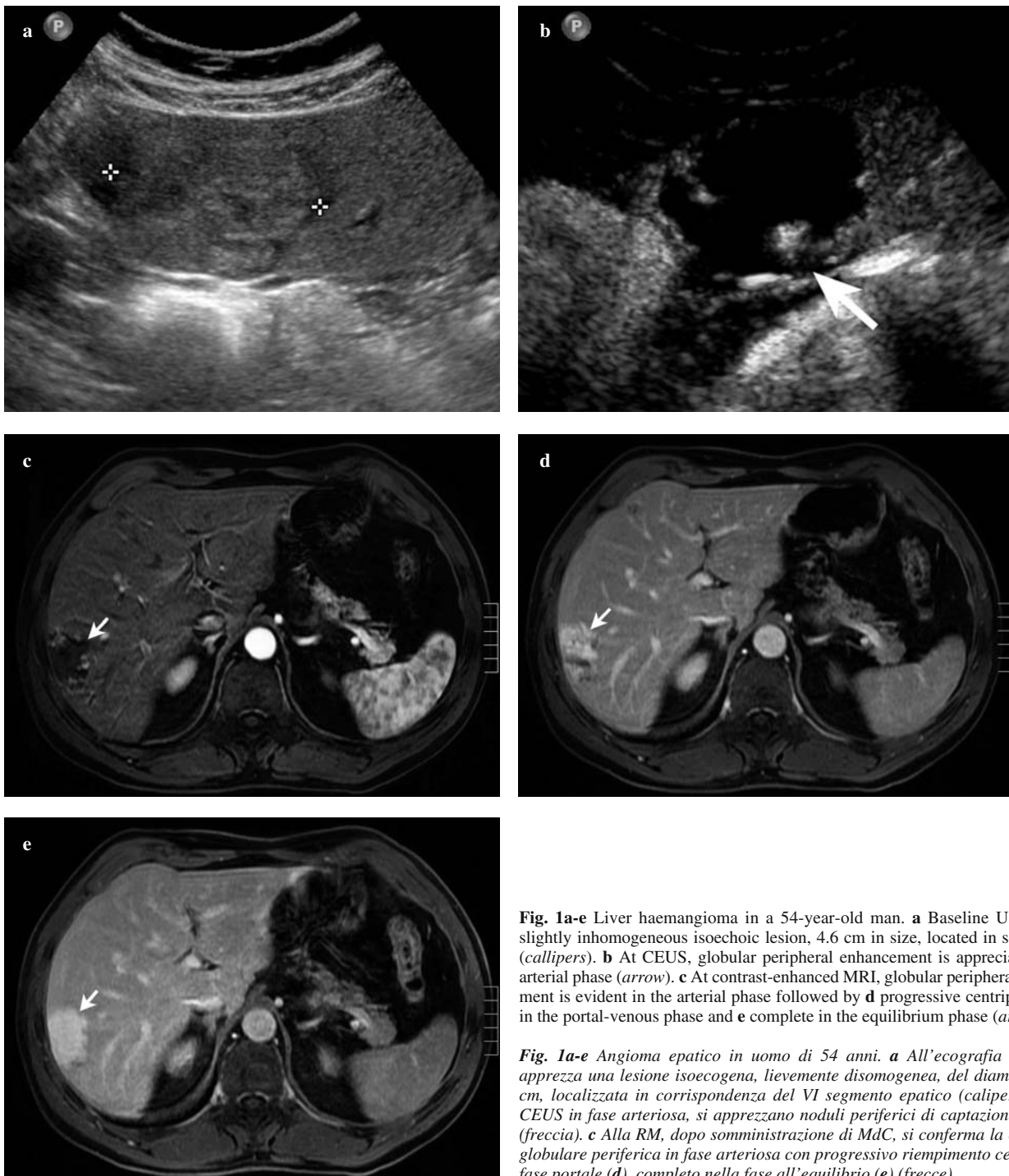


Fig. 1a-e Liver haemangioma in a 54-year-old man. **a** Baseline US shows a slightly inhomogeneous isoechoic lesion, 4.6 cm in size, located in segment VI (callipers). **b** At CEUS, globular peripheral enhancement is appreciable in the arterial phase (arrow). **c** At contrast-enhanced MRI, globular peripheral enhancement is evident in the arterial phase followed by **d** progressive centripetal fill-in in the portal-venous phase and **e** complete in the equilibrium phase (arrows).

Fig. 1a-e Angioma epatico in uomo di 54 anni. **a** All'ecografia di base si apprezza una lesione isoeogena, lievemente disomogena, del diametro di 4,6 cm, localizzata in corrispondenza del VI segmento epatico (callipers). **b** Alla CEUS in fase arteriosa, si apprezzano noduli periferici di captazione del MdC (freccia). **c** Alla RM, dopo somministrazione di MdC, si conferma la captazione globulare periferica in fase arteriosa con progressivo riempimento centripeto in fase portale (**d**), completo nella fase all'equilibrio (**e**) (freccie).

during the remaining phases, whereas the smaller adenoma appeared constantly isoechoic relative to the surrounding hepatic parenchyma. All three lesions were correctly classified as benign but not characterised as adenomas. Both hydatid cysts showed no uptake of sonographic contrast material during the vascular study and were correctly characterised. The cyst with corpuscular content showed no change in echogenicity during all CEUS phases and

state correttamente come classificate benigne, ma non caratterizzate come adenomi. Entrambe le cisti idatidiche non hanno mostrato alcuna assunzione di MdC ecografico durante tutto lo studio vascolare e sono state correttamente caratterizzate. La cisti a contenuto corpuscolato alla CEUS non ha presentato variazione dell'ecogenicità in tutte le fasi vascolari ed è rimasta indeterminata. L'accesso alla CEUS ha mostrato una captazione di MdC perifericamente e in corrispondenza di qualche fine segmento presente nel suo

Table 5 CEUS findings in 33 focal nodular hyperplasias

No. Lesions	Arterial phase	Portal phase	Delayed phase
24	Hypervascular	Isovascular	Isovascular
7	Hypervascular	Hypervascular	Isovascular
2	Hypervascular	Hypervascular	Hypervascular

Tabella 5 Aspetti alla CEUS delle 33 INF

Numero lesioni	Fase arteriosa	Fase portale	Fase tardiva
24	Ipervascolare	Isovascolare	Isovascolare
7	Ipervascolare	Ipervascolare	Isovascolare
2	Ipervascolare	Ipervascolare	Ipervascolare

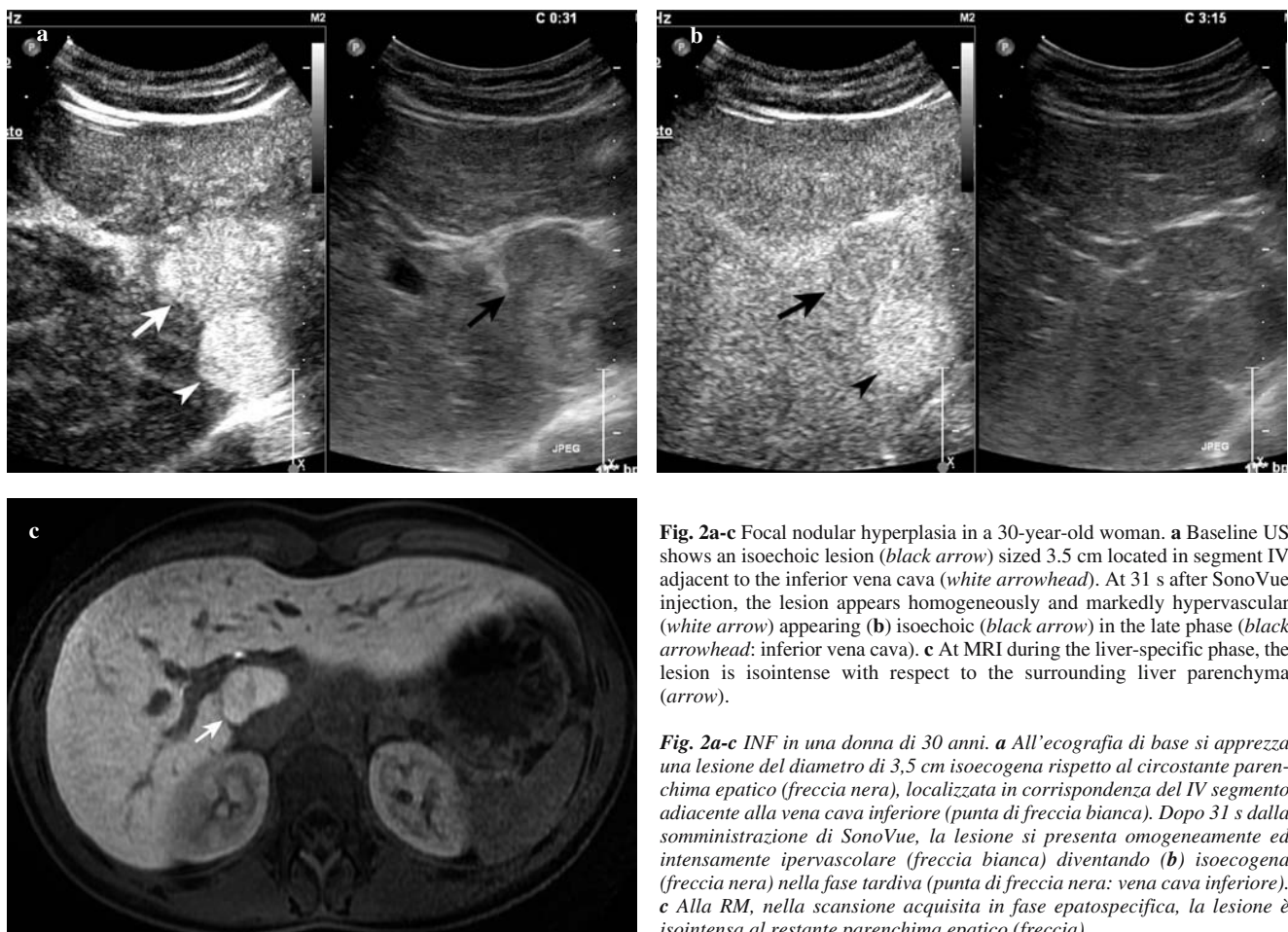


Fig. 2a-c Focal nodular hyperplasia in a 30-year-old woman. **a** Baseline US shows an isoechoic lesion (black arrow) sized 3.5 cm located in segment IV adjacent to the inferior vena cava (white arrowhead). At 31 s after SonoVue injection, the lesion appears homogeneously and markedly hypervascular (white arrow) appearing (b) isoechoic (black arrow) in the late phase (black arrowhead: inferior vena cava). **c** At MRI during the liver-specific phase, the lesion is isointense with respect to the surrounding liver parenchyma (arrow).

Fig. 2a-c INF in una donna di 30 anni. **a** All'ecografia di base si apprezza una lesione del diametro di 3,5 cm isoecogena rispetto al circostante parenchima epatico (freccia nera), localizzata in corrispondenza del IV segmento adiacente alla vena cava inferiore (punta di freccia bianca). Dopo 31 s dalla somministrazione di SonoVue, la lesione si presenta omogeneamente ed intensamente ipervascolare (freccia bianca) diventando (b) isoecogena (freccia nera) nella fase tardiva (punta di freccia nera: vena cava inferiore). **c** Alla RM, nella scansione acquisita in fase epatospecifica, la lesione è isointensa al restante parenchima epatico (freccia).

remained undetermined. The abscess showed uptake of contrast material at the periphery and in correspondence with some fine septations. The abscess was wrongly characterised as a metastasis. On CEUS, all five regenerative nodules were correctly characterised, three of which were hypovascular during the arterial phase and isovascular in the portal-venous and delayed phases (Fig. 3), whereas the

contesto. Quest'ultimo è stato erroneamente caratterizzato come metastasi. Alla CEUS tutti i cinque noduli di rigenerazione sono stati correttamente caratterizzati, tre dei quali ipovascolari in fase arteriosa e isovascolari nelle restanti fasi (Fig. 3), mentre i rimanenti due costantemente isovascolari al parenchima epatico. L'emangiopericitoma ha mostrato una disomogenea ipervascolarità in tutte le fasi, con aree costantemente avascolari nel contesto, conducendo



Fig. 3a-g Regenerative nodule in a 55-year-old woman. **a** Baseline US image reveals a slightly hypoechoic lesion sized 1.3 cm in the sixth hepatic segment in subcapsular region (*calipers*). **b** At CEUS, the lesion is hypovascular in the arterial phase (*arrows*) and isovascular with respect to the remaining hepatic parenchyma in the portal-venous phase (**c**). **d** In the unenhanced T1-weighted MR image the lesion appears hyperintense (*arrow*). **e-g** After contrast medium administration, the nodule shows no uptake of contrast agent in the arterial phase appearing isointense with respect to the surrounding liver parenchyma, respectively, in the portal-venous and 2h-hepatospecific phases (*arrows*).

Fig. 3a-g Nodulo di rigenerazione in una donna di 55 anni. **a** L'ecografia di base rivela la presenza di una lesione moderatamente ipoecogena localizzata in corrispondenza del VI segmento in sede sottocapsulare del diametro di 1,3 cm (*calipers*). **b** Alla CEUS, la lesione si presenta ipoecogena in fase arteriosa (*freccia*) ed isoecogena rispetto al circostante parenchima epatico in fase portale (**c**). **d** Nell'immagine RM T1-pesata prima della somministrazione di MdC, la lesione è iperintensa (*freccia*). **e-g** Dopo somministrazione di MdC, la lesione non presenta captazione dello stesso in fase arteriosa ed è isointensa rispetto al circostante parenchima epatico, rispettivamente, nelle fasi portale-venosa ed epatospecifica a 2 ore (*freccie*).

Table 6 CEUS findings in 33 hepatocellular carcinomas

No. Lesions	Arterial phase	Portal phase	Delayed phase
20	Hypervascular	Hypovascular	Hypovascular
7	Hypervascular	Isovascular	Isovascular
2	Isovascular	Hypovascular	Hypovascular
2	Hypovascular	Hypovascular	Hypovascular
1	Isovascular	Isovascular	Isovascular
1	Hypervascular with central hypovascular area	Hypervascular with central hypovascular area	Hypervascular with central hypovascular area

Tabella 6 Aspetti alla CEUS dei 33 HCC

Numero lesioni	Fase arteriosa	Fase portale	Fase tardiva
20	<i>Ipervascolare</i>	<i>Ipoavascolare</i>	<i>Ipoavascolare</i>
7	<i>Ipervascolare</i>	<i>Isoavascolare</i>	<i>Isoavascolare</i>
2	<i>Isoavascolare</i>	<i>Ipoavascolare</i>	<i>Ipoavascolare</i>
2	<i>Ipoavascolare</i>	<i>Ipoavascolare</i>	<i>Ipoavascolare</i>
1	<i>Isoavascolare</i>	<i>Isoavascolare</i>	<i>Isoavascolare</i>
1	<i>Ipervascolare con area centrale ipoavascolare</i>	<i>Ipervascolare con area centrale ipoavascolare</i>	<i>Ipervascolare con area centrale ipoavascolare</i>

remaining two appeared constantly isovascular to the hepatic parenchyma. The haemangiopericytoma show heterogeneous hypervascularity in all phases, with constantly avascular areas in its context, leading to its erroneous characterisation as a malignant lesion at CEUS. Finally, all 13 areas of focal fatty sparing appeared constantly isovascular to the adjacent hepatic parenchyma, as did the three areas of focal fatty change, thus allowing their correct characterisation.

Malignant lesions

After SonoVue administration (Table 6), 20/33 (60.6%) HCC were correctly classified, 9/33 (27.3%) remained undetermined, 1/33 (3%) was wrongly characterised as a regenerative nodule (Fig. 4) and 3/33 (9.1%) were correctly classified as malignant but characterised as metastases. On the basis of their enhancement patterns (Table 7), all metastases were correctly characterised at CEUS. Two cholangiocarcinomas showed heterogeneous enhancement during the arterial phase, with washout during the portal-venous and delayed phases, whereas one cholangiocarcinoma appeared constantly hypovascular. In all three cases, CEUS led to a diagnosis of malignancy without further characterisation. On CEUS, the haemangiopericytoma showed heterogeneous uptake of contrast medium predominantly in the more peripheral regions, with generally hypoechoic appearance in the other vascular phases. Even in this case, CEUS provided a diagnosis of malignancy without further lesion characterisation.

ad un'erronea caratterizzazione di malignità alla CEUS. Infine, tutte le 13 aree indenni sono apparse costantemente isovascolari al parenchima epatico adiacente alla CEUS, così come le tre aree di steatosi focale, consentendone la corretta caratterizzazione.

Lesioni maligne

Dopo la somministrazione di SonoVue (Tabella 6), 20/33 (60,6%) HCC sono stati correttamente caratterizzati, 9/33 (27,3%) sono rimasti indeterminati, 1/33 (3%) è stato erroneamente caratterizzato come nodulo di rigenerazione (Fig. 4) e 3/33 (9,1%) sono stati correttamente classificati come lesioni maligne ma caratterizzate come metastasi. Sulla scorta dei reperti contrastografici (Tabella 7), tutte le metastasi sono state correttamente caratterizzate alla CEUS. Allo studio contrastografico due colangiocarcinomi hanno mostrato un enhancement disomogeneo in fase arteriosa con wash-out in fase portale-venosa e tardiva, mentre un colangiocarcinoma si è presentato costantemente ipoavascolare. In tutti e tre i suddetti casi è stata posta alla CEUS diagnosi di malignità ma senza ulteriore caratterizzazione. Alla CEUS, l'emangioendotelioma ha presentato disomogenea impregnazione di MdC prevalentemente nella regione più periferica con aspetto nel complesso ipoecogeno nelle altre fasi vascolari. Anche in questo caso è stata posta alla CEUS diagnosi di malignità ma senza caratterizzare la lesione.

Discussione

Lo studio da noi condotto ha confermato l'elevata sensibilità e specificità della CEUS, in termini di diagnosi

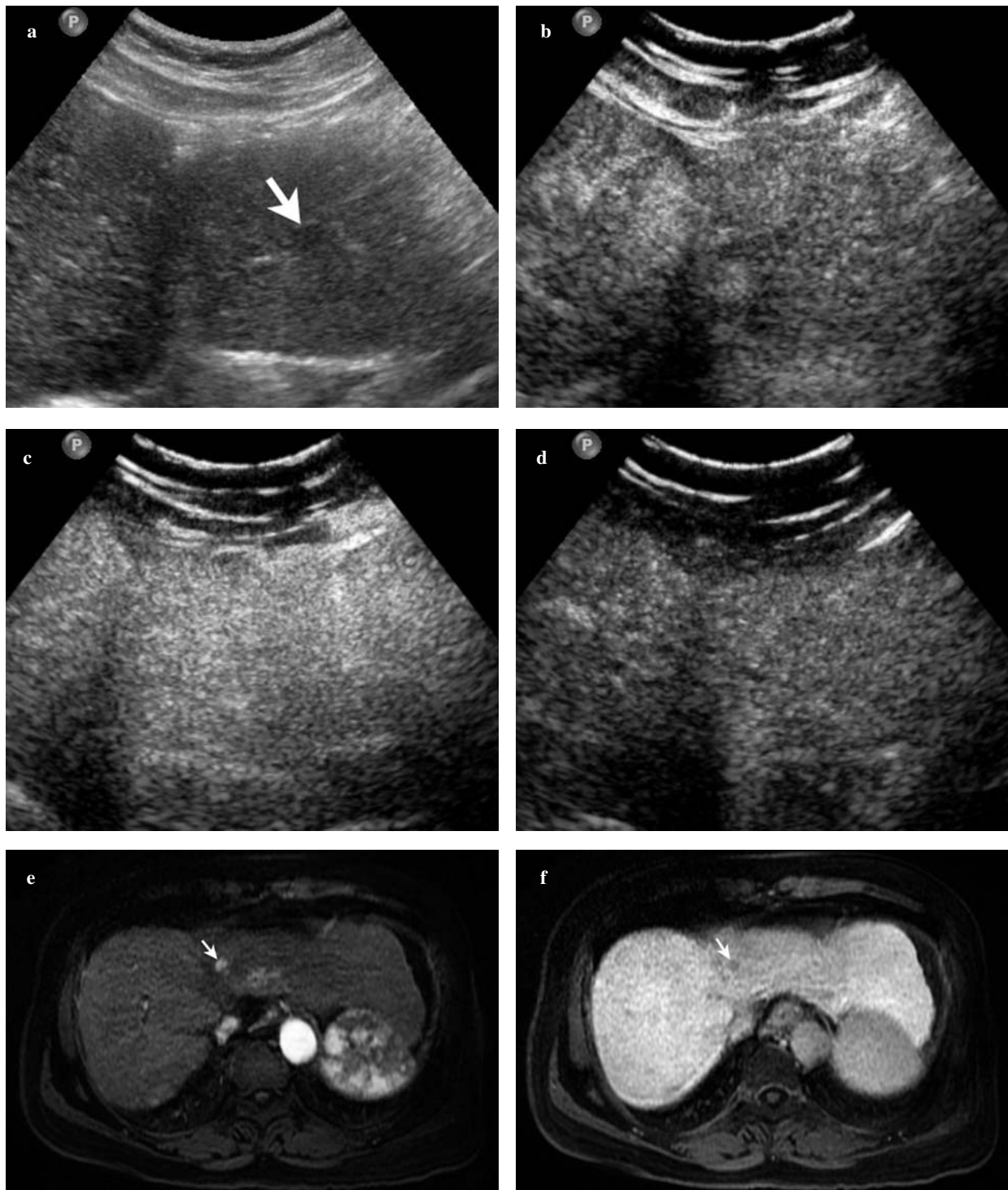


Fig. 4a-f Hepatocellular carcinoma (HCC) in a 65-year-old woman. **a** Baseline US reveals a moderately hypoechoic 0.8-cm lesion located in segment IV (arrow). **b-d** At CEUS, the lesion is isoechoic with respect to the surrounding liver parenchyma throughout the vascular study. **e,f** At contrast-enhanced MRI, it appears strongly hypervascular during the arterial phase and hypointense in the late phase (arrows).

Fig. 4a-f HCC in una donna di 65 anni. **a** L'ecografia di base rivela la presenza di una lesione moderatamente ipoecogena localizzata in corrispondenza del IV segmento del diametro di 0,8 cm (freccia). **b-d** Alla CEUS, la lesione si presenta isoecogena rispetto al circostante parenchima epatico durante tutte le fasi vascolari. **e,f** Alla RM, dopo somministrazione di MdC, la lesione è nettamente ipervascolare in fase arteriosa e ipointensa in fase tardiva (freccie).

Table 7 CEUS findings in 54 metastases

No. Lesions	Arterial phase	Portal phase	Delayed phase
11	Isovascular	Hypovascular	Hypovascular
12	Hypovascular	Hypovascular	Hypovascular
7	Hypervascular rim	Hypovascular	Hypovascular
14	Hypervascular	Hypovascular	Hypovascular
10	Dotted appearance	Hypovascular	Hypovascular

Tabella 7 Aspetti alla CEUS delle 54 MTS

Numero lesioni	Fase arteriosa	Fase portale	Fase tardiva
11	Isovascolare	Ipoavascolare	Ipoavascolare
12	Ipoavascolare	Ipoavascolare	Ipoavascolare
7	Orletto ipervascolare	Ipoavascolare	Ipoavascolare
14	Iperavascolare	Ipoavascolare	Ipoavascolare
10	Aspetto puntato	Ipoavascolare	Ipoavascolare

Discussion

Our study confirmed the high sensitivity and specificity of CEUS in differentiating between benign and malignant FLL, even when compared with state-of-the-art CT and MRI equipment [16–22]. Compared with the latter, however, CEUS offers advantages related to the absence of ionising radiation, the use of a contrast medium with a better tolerability profile compared with iodine-based agents, lower costs and the possibility of replying to the clinical query in a very short time. In addition, compared with baseline US, our experience confirms a statistically significant reduction, >75%, in the need for further imaging workup after CEUS [20]. On the other hand, CEUS was unable to provide a definitive diagnosis in 46 cases, 14 of which it could not characterise at all and 32 of which it could only partially classify as benign (n=27) or malignant (n=5) but not characterise with any precision. In particular, CEUS was unhelpful in nine haemangiomas, all correctly classified at MDCT or MRI. Six of these, all capillary haemangiomas (diameter: 1.2–1.7 cm; mean 1.4 cm) were nonetheless classified at CEUS as benign lesions due to their hypervascularity during the arterial phase and absence of washout in the following phases. On the other hand, three haemangiomas (diameter 0.8–1.3 cm; mean 1 cm) remained undetermined because of their constant hypovascularity. In evaluating such haemangiomas, the multiparametric capabilities of MRI proved particularly useful, as they demonstrated the characteristic high signal intensity on T2-weighted images. However, we are unable to provide any real and proven explanation for this discordance, although the different pharmacokinetics of sonographic contrast material, which does not leave the vascular bed – unlike the typically extra-

differenziale tra lesioni focali epatiche benigne e maligne, anche quando confrontata con apparecchiature TC e RM allo stato dell'arte [16–22]. Rispetto a queste ultime, tuttavia, la CEUS offre i vantaggi relativi all'assenza di radiazioni ionizzanti, all'impiego di un mezzo di contrasto con un profilo di tollerabilità migliore rispetto ad un prodotto organo-iodato, ai costi più limitati ed alla possibilità di rispondere ad un quesito diagnostico in tempi molto brevi. Inoltre, rispetto all'ecografia di base, nella nostra esperienza risulta confermata una riduzione, superiore al 75% e statisticamente significativa, della necessità di ricorrere ad esami diagnostici supplementari dopo l'effettuazione di un esame ecocontrastografico [20]. D'altra parte, la CEUS non è stata in grado di porre diagnosi definitiva in 46 casi, in 14 dei quali la lesione non è risultata caratterizzabile tout court, mentre nei rimanenti 32, pur essendo stato possibile classificare correttamente alla CEUS una data lesione come benigna (n=27) o maligna (n=5), non è stato tuttavia possibile caratterizzarla con esattezza. In particolare, la CEUS non è risultata dirimente in nove angiomi, tutti correttamente caratterizzati dalla TCMD o dalla RM. Sei di questi ultimi (diametro: 1,2 cm–1,7 cm; media: 1,4 cm), di tipo capillare, sono stati comunque classificati alla CEUS come lesioni benigne perché ipervascolari in fase arteriosa in assenza del segno del wash-out nelle fasi seguenti, mentre tre angiomi (diametro: 0,8 cm–1,3 cm; media: 1 cm) sono rimasti indeterminati perché costantemente ipoavascolari. Nella valutazione di tali angiomi risulta particolarmente utile la multiparametricità dell'indagine RM, in grado di dimostrare la caratteristica iperintensità di segnale nelle immagini ponderate in T2. Tuttavia, non abbiamo una reale e dimostrata spiegazione di tale discrepanza, per quanto la diversa farmacocinetica del MdC ecografico, che non fuoriesce dal letto vascolare a differenza dei mezzi di contrasto usati in MDCT o RM, tipicamente extracellulari, possa contribuire alla spiegazione di tale reperto [23–25].

cellular MDCT or MRI agents – may in part account for this finding [23–25].

Eighteen FNH (diameter 1–6 cm; mean 2.4 cm) and the three adenomas (Table 1) were correctly classified as benign lesions at CEUS. Further characterisation was impossible, as the FNH lacked the typical spoke-wheel appearance in the arterial phase or the hypoechoic central scar, and the adenomas lacked subcapsular vessels with centripetal or mixed fill in [26–28]. One FNH (diameter 4.8 cm) remained undetermined because, located deep in a “bright” fatty liver, it showed a thin hypoechoic peripheral rim in the delayed phase despite appearing hypervascular in the arterial phase and isovascular in the delayed phase. In these cases, MRI, with demonstration of uptake of liver-specific contrast medium in the delayed phase, proved particularly useful [29, 30].

The ability of CEUS to demonstrate the benign or malignant nature of a lesion was also evident in the evaluation of pseudolesions, such as areas of focal fatty change and fatty sparing. This evaluation is especially important in oncological patients treated with chemotherapy whose liver normally shows clear echostructural changes referable to liver steatosis. In all these pseudolesions, CEUS was able to demonstrate substantial isovascularity relative to the liver parenchyma, thus confirming their benign nature [12, 31]. Even other benign lesions (but with a risk of neoplastic degeneration, such as regenerative nodules in a cirrhotic liver), were correctly characterised by CEUS, thanks to the typical lack of hypervascularity in the arterial phase and isovascularity relative to the surrounding parenchyma in the remaining phases [32]. Seven HCC (diameter 1.3–8.3 cm; mean 4.2 cm), despite appearing hypervascular in the arterial phase, showed no washout sign, most likely because of the relatively good degree of differentiation of these lesions. It is indeed known that well-differentiated HCC, even though hypervascular in the arterial phase, may fail to appear hypoechoic in the portal-venous or delayed phase, and this is the main cause of misinterpretation at CEUS [33]. In our series, at MDCT and MRI, these HCC displayed the classic washout sign in the portal and/or equilibrium phase (n=4) or hypointensity relative to the surrounding parenchyma (n=3) in the liver-specific phase. Two HCC (diameter 1.8–4.2 cm; mean 3 cm) appeared isovascular in the arterial phase and hypovascular in the portal phase. The washout sign was distinctive in all liver metastases and in the three cholangiocarcinomas studied with CEUS, regardless of the degree of vascularity seen in the arterial phase [34–37].

CEUS led to a misdiagnosis in six cases. In particular, one HCC (diameter 8 mm), with isoechoic appearance in all phases of CEUS, was wrongly classified as a regenerative nodule, whereas MRI demonstrated hypervascularity in the arterial phase and hypointensity in the liver-specific phase, both suggestive of HCC. One abscess and one haemangiopericytoma (Table 1) were wrongly considered

Diciotto IFN (diametro: 1–6 cm; media: 2,4 cm) e i tre adenomi studiati (Tabella 1), sono stati correttamente valutati alla CEUS come lesioni benigne, tuttavia non è stato possibile caratterizzarli ulteriormente, non presentando le prime il caratteristico aspetto a ruota di carro in fase arteriosa o la cicatrice centrale ipoecogena e, i secondi, vasi arteriosi subcapsulari con riempimento centripeto o misto [26–28]. Una IFN (diametro di 4,8 cm) è rimasta indeterminata perché, localizzata profondamente in fegato brillante come da steatosi, pur presentandosi ipervascolare in fase arteriosa e isovascolare in fase tardiva, ha mostrato, in quest’ultima fase, un sottile orletto periferico ipoecogeno. In questi casi è risultata particolarmente utile l’indagine RM, in grado di dimostrare la caratteristica captazione del mezzo di contrasto epatospecifico in fase tardiva [29, 30].

La capacità della CEUS di dimostrare la benignità o la malignità di una lesione si è dimostrata evidente anche nella valutazione di pseudolesioni, quali le aree di steatosi focale e quelle indenni da steatosi. Tale valutazione risulta di particolare importanza in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, il cui fegato presenta, di norma, evidenti alterazioni ecostrutturali da riferire alla steatosi epatica. In tutte queste pseudolesioni, la CEUS è stata in grado di dimostrare la sostanziale isovascularità rispetto al rimanente parenchima epatico, confermandone la natura benigna [12, 31]. Anche altre lesioni benigne, ma passibili di progressione neoplastica, come i noduli di rigenerazione in fegato cirrotico, nella nostra esperienza, sono state correttamente caratterizzate alla CEUS grazie alla tipica assenza di ipervascolarità in fase arteriosa e l’isovascularità rispetto al fegato circostante nelle rimanenti fasi [32]. In sette HCC (diametro: 1,3–8,3 cm; media: 4,2 cm), pur essendo evidente alla CEUS l’ipervascolarità in fase arteriosa, non è stato osservato il segno del wash-out, probabilmente in relazione alla relativamente buona differenziazione di tali lesioni. È noto, infatti, che gli HCC ben differenziati, seppur ipervascolari in fase arteriosa, possono non presentarsi ipoecogeni nelle fasi portale-venosa o tardiva e questa è la principale causa di errori interpretativi alla CEUS [33]. Nella nostra casistica, tali HCC hanno presentato, alla TCMD o alla RM, il classico segno del wash-out in fase portale e/o all’equilibrio (n=4), oppure l’ipointensità rispetto al circostante parenchima epatico (n=3) in fase epatospecifica. Due HCC (diametro: 1,8–4,2 cm; media: 3 cm) sono apparsi isovascolari in fase arteriosa e ipovascolari in fase portale. Il segno del wash-out è stato quello che ha invariabilmente caratterizzato tutte le metastasi epatiche ed i tre colangiocarcinomi da noi studiati alla CEUS, indipendentemente dal grado di vascularizzazione apprezzabile in fase arteriosa [34–37].

La CEUS ha condotto ad una diagnosi erronea in sei casi. In particolare, un epatocarcinoma (diametro: 8 mm), isoecogeno al parenchima epatico in tutte le fasi, è stato erroneamente classificato come nodule di rigenerazione, mentre alla RM, veniva dimostrata l’ipervascolarità in fase arteriosa e l’ipointensità in fase epatospecifica, entrambe suggestive di HCC. Un ascesso e un emangiopericytoma (Tabella 1), sono stati erroneamente considerati maligni per la presenza, rispettivamente, di un orletto perilesionale iperecogeno in fase arteriosa nel primo e per l’aspetto

malignant: in the first case, this was due to the presence of a hyperechoic perilesional rim during the arterial phase and, in the second, to a heterogeneous appearance with enhancing and nonenhancing areas. Finally, three haemangiomas (diameter 2.8–4.4 cm; mean 3.6 cm) were misdiagnosed as malignancies due to the presence of a partial hyperechoic rim in the arterial phase (n=2) or a constantly nonenhancing central area within a hypervascular lesion (n=1).

CEUS shares many of the limitations of conventional US, so that obesity, bowel gas, suboptimal acoustic window, motion artefacts or poor clinical condition of the patient may affect or even invalidate the quality of the examination. In addition, small lesions deeply seated in the liver parenchyma may prove difficult to evaluate with CEUS, especially those located at a depth >12 cm within a fatty liver [20, 31]. Multiple injections of contrast material may be necessary to evaluate lesions located in different hepatic segments and, in some cases, to evaluate the same lesion.

Our study has a few limitations. Firstly, the reference standard was not liver biopsy in all cases, but the MDCT and/or MRI criteria, which are, however, well-established and commonly used in clinical practice. Moreover, the readers reviewed the images by consensus so that it was not possible to assess the degree of concordance between independent readers.

In conclusion, based on our experience, CEUS can be considered a valuable alternative to MDCT and MRI for correct diagnosis of benignity or malignancy in FLL, thus optimising patient management and limiting the use of more costly and less readily available imaging modalities. However, in a nonnegligible number of lesions – especially small and benign lesions – CEUS is not able to provide a correct diagnostic characterisation.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

1. Harvey CJ, Albrecht T (2001) Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol* 11:1578–1593
2. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G et al (1991) Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 157:731–739
3. Bartolotta TV, Midiri M, Galia M et al (2003) Atypical liver hemangiomas: contrast enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiol Med* 106:320–328
4. Quaia E (2007) Contrast-specific ultrasound techniques. *Radiol Med* 112:473–490
5. Catala V, Nicolau C, Vilana R et al (2007) Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 17:1066–1073
6. Passamonti M, Vercelli A, Azzaretti A et al (2005) Characterization of focal liver lesions with a new ultrasound contrast agent using continuous low acoustic power imaging: comparison with contrast enhanced spiral CT. *Radiol Med* 109:358–369
7. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M et al (2004) Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and sulphur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 232:420–430

disomogeneo con aree di impregnazione contrastografica frammiste ad aree avascolari nel secondo. In tre angiomi (diametro: 2,8–4,4 cm; media: 3,6 cm), infine, veniva erroneamente posta diagnosi di malignità a causa della presenza, rispettivamente, di un parziale orletto iperecogeno in fase arteriosa (n=2) o di un'area centrale costantemente avascolare nel contesto di una lesione ipervascolare (n=1).

La CEUS condivide molte limitazioni con l'ecografia convenzionale, per cui l'obesità, l'aria contenuta nelle anse intestinali, una finestra acustica non ottimale, artefatti da movimento o condizioni cliniche generali scadenti del paziente possono limitare, fino addirittura ad inficiarla, la qualità dell'esame. Inoltre, piccole lesioni profondamente indovate nel parenchima epatico possono risultare di difficile valutazione con la CEUS, specialmente ad una profondità superiore ai 12 cm e in fegati steatosici [20, 31]. Multiple iniezioni di mezzo di contrasto possono rendersi necessarie per valutare lesioni situate in segmenti diversi dello stesso fegato e, a volte, anche per valutare una stessa lesione.

Il nostro studio presenta delle limitazioni. In primo luogo lo standard di riferimento non è stato, in tutti i casi, la biopsia epatica, bensì i criteri semeiologici alla TCMD e/o alla RM, ancorché noti in letteratura e comunemente impiegati nella pratica clinica. Inoltre, da parte dei lettori è stata effettuata una valutazione in consenso e, pertanto, non è stato possibile valutare il grado di correlazione tra lettori indipendenti.

In conclusione, nella nostra esperienza, la CEUS può essere considerata una valida alternativa alla TCMD ed alla RM al fine di una corretta diagnosi di benignità o malignità delle LFE, ottimizzando la gestione del paziente e riducendo, al contempo, il ricorso a metodiche di diagnostica per immagini più costose o meno diffuse sul territorio. Tuttavia, in un numero non trascurabile di lesioni – soprattutto benigne e di piccole dimensioni – la CEUS non è stata in grado di fornire l'esatta caratterizzazione diagnostica.

8. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A et al (2006) Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 16:1599–1609
9. Lee HY, Lee JM, Kim SH et al (2008) Detection and characterization of focal hepatic lesions: comparative study of MDCT and gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Clin Imaging* 3:287–295
10. Winterer JT, Kotter E, Ghanem N, Langer M (2006) Detection and characterization of benign focal liver lesions with multislice CT. *Eur Radiol* 16:2427–2443
11. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
12. Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E et al (2005) Benign focal liver lesions: spectrum of findings on SonoVue-enhanced pulse-inversion ultrasonography. *Eur Radiol* 15:1643–1649
13. Wilson SR, Burns PN (2006) An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 186:1401–1412
14. Quaia E, Degobbi F, Tona G et al (2004) Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue. *Radiol Med* 107:155–165
15. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Lagalla R (2009) Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 34:193–209
16. Lencioni R; European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) (2006) Impact of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) guidelines on the use of contrast agents in liver ultrasound. *Eur Radiol* 16:1610–1613
17. D'Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G et al (2008) Focal liver lesions in cirrhosis: value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alpha-fetoprotein levels. *Radiol Med* 113:978–991
18. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, De Maria M (2008) Hepatocellular cancer response to radiofrequency tumor ablation: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 33:501–511
19. Quaia E, Stacul F, Gaiani S et al (2004) Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue – enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. *Radiol Med* 108:71–81
20. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M et al (2007) Characterization of hypochoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 17:650–661
21. Faccioli N, D'Onofrio M, Comai A, Cugini C (2007) Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis. *Radiol Med* 112:810–820
22. Romanini L, Passamonti M, Aiani L et al (2007) Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. *Eur Radiol* 17(Suppl 6):F99–F106
23. Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E et al (2005) Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse-inversion US. *Eur Radiol* 15:685–693
24. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M et al (2007) Centrifugal (inside-out) enhancement of liver hemangiomas: a possible atypical appearance on contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 64:447–455
25. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN (2007) Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 189:W7–W12
26. Ungermann L, Eliás P, Zizka J et al (2007) Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 63:290–294
27. Kim TK, Jang HJ, Burns PN et al (2008) Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 190:58–66
28. Bartolotta TV, Midiri M, Scialpi M et al (2004) Focal nodular hyperplasia in normal and fatty liver: a qualitative and quantitative evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 14:583–591
29. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G (2005) Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 236:166–177
30. Ricci P, Laghi A, Cantisani V et al (2005) Contrast-enhanced sonography with SonoVue: enhancement patterns of benign focal liver lesions and correlation with dynamic gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 184:821–827
31. Bartolotta TV, Midiri M, Galia M et al (2007) Characterization of benign hepatic tumors arising in fatty liver with SonoVue and pulse inversion US. *Abdom Imaging* 32:84–91
32. Catalano O, Lobianco R, Cusati B, Siani A (2004) Hepatocellular carcinoma: spectrum of contrast-enhanced gray-scale harmonic sonography findings. *Abdom Imaging* 29:341–347
33. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR (2007) Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 244:898–906
34. D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N et al (2006) Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. *Abdom Imaging* 31:529–536
35. Nicolau C, Vilana R, Catalá V et al (2006) Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 186:158–167
36. D'Onofrio M, Vecchiato F, Cantisani V et al (2008) Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma (IPCC): comparison between perfusion ultrasound and CT imaging. *Radiol Med* 113:76–86
37. Bauditz J, Schade T, Wermke W (2007) Sonographic diagnosis of hilar cholangiocarcinomas by the use of contrast agents. *Ultraschall Med* 28:161–167