

La Radiologia Medica - Radiol Med 106: 320-328, 2003
Edizioni Minerva Medica - Torino

Angiomi epatici atipici: aspetti contrastografici con ecografia ad inversione di impulso e SH U 508A

Tommaso Vincenzo BARTOLOTTA - Massimo MIDIRI
Massimo GALIA - Angelo IOVANE - Giuseppe RUNZA
Aldo CARCIONE - Roberto LAGALLA

Scopo. Descrivere gli aspetti contrastografici degli angiomi epatici atipici all'ecografia ad inversione d'impulso (PIHI), con SH U 508A (Levovist). **Materiale e metodi.** Venticinque pazienti (15 donne, 10 uomini; età: 29-65 anni; media: 48,2 anni) affetti da ventotto angiomi epatici (dimensioni: 1,5 cm - 11,5 cm; media 4,6 cm) sono stati sottoposti a PIHI prima e dopo somministrazione e.v. di Levovist. Le immagini ottenute in condizioni di base e, rispettivamente, 25-30 s, 55-60 s e, infine, 240 s dopo somministrazione di Levovist sono state oggetto di valutazione con riferimento alle variazioni dell'ecogenicità rispetto al circostante parenchima epatico.

Risultati. All'indagine ecografica di base 22/28 (79%) angiomi presentavano ecostruttura marcatamente disomogenea, 5/28 (18%) omogeneamente ipoecogena e, infine, 1/28 (3%) isoecogena rispetto al parenchima epatico. Dopo somministrazione di Levovist 16/28 (57%) angiomi hanno mostrato, in fase arteriosa, noduli iperecogeni periferici con un progressivo riempimento centripeto nelle fasi portale e tardiva; tale riempimento è stato completo in 14/16 angiomi e incompleto in 2/16 casi. 4/28 (14%) angiomi hanno presentato un rapido, omogeneo e completo riempimento in fase arteriosa, peraltro perdurante nelle fasi portale e tardiva. Infine, 8/28 (29%) hanno presentato in fase arteriosa un anello periferico di incremento dell'ecogenicità con un progressivo e completo riempimento centripeto nelle fasi portale e tardiva.

Conclusioni. La nostra esperienza consente di affermare che l'ecografia ad inversione d'impulso con somministrazione di Levovist riesce a documentare nella maggior parte degli angiomi atipici un aspetto contrastografico tipico, fornendo utili elementi diagnostici ai fini della caratterizzazione.

PAROLE CHIAVE: Fegato, emangiomi - Tumori epatici, ecografia - Ecografia - Mezzi di contrasto - Ecografia ad inversione d'impulso

Atypical liver hemangiomas: contrast-enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US

Aim. To describe the enhancement patterns of atypical hepatic haemangiomas with Pulse Inversion Harmonic Imaging (PIHI) using SH U 508A (Levovist).

Materials and methods. Twenty-five patients (15 women, 10 men; age range: 29-65 years, mean: 48.2 years) with 28 hepatic haemangiomas (size: 1.5 - 11.5 cm; mean: 4.6 cm) underwent PIHI before and after i.v. administration of Levovist. Selected images obtained at baseline and 25-30s, 55-60s and 240s after Levovist injection were sequentially reviewed to determine the changes in echogenicity of haemangiomas in comparison to surrounding liver parenchyma.

Results. At the baseline US study, 22/28 (79%) haemangiomas revealed highly inhomogeneous echotexture; 5/28 (18%) were homogeneously hypoechoic and 1/28 (3%) was isoechoic with respect to hepatic parenchyma. After Levovist administration, 16/28 (57%) haemangiomas showed peripheral hyperechoic nodules in the arterial phase with progressive centripetal fill-in in portal and late phases; such fill-in was complete in 14/16 cases and incomplete in 2/16. Four of twenty-eight (14%) haemangiomas revealed a rapid and complete homogeneous fill-in on arterial phase that lasted throughout the portal and late phases. Finally, 8/28 (29%) showed a rim-like enhancement with progressive and complete centripetal fill-in on portal and late phases.

Conclusions. According to our results, PIHI with Levovist allows demonstration of typical enhancement patterns in most of atypical haemangiomas, thus providing useful diagnostic information for their characterization.

KEY WORDS: Liver, haemangiomas - Liver neoplasms, US - Ultrasound - Contrast media - Pulse inversion harmonic imaging.

Introduzione

L'emangioma costituisce la forma tumorale benigna di più frequente riscontro nel fegato, con una prevalenza variabile dal 1-2% al 20% nella popolazione generale ed un'incidenza maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile (rapporto 2:1 - 5:1) [1, 2]. La diagnosi differenziale con gli altri tumori epatici è importante in quanto l'angioma, pur costituendo un frequente riscontro occasionale in pazienti sottoposti a studio ecografico dell'addome, raramente è sintomatico e necessita di provvedimenti terapeutici [3, 4].

L'ecografia in scala di grigi — comunemente impiegata come tecnica di prima istanza nella valutazione mediante

Introduction

Haemangiomas are the most common benign tumours of the liver, with a prevalence ranging from 1-2% to 20% among the general population and a higher incidence in females than in males (ratio 2:1-5:1) [1, 2]. The differential diagnosis between haemangiomas and other hepatic tumours is important as haemangioma, although frequently an incidental finding of abdominal ultrasound, is rarely symptomatic and requires treatment [3, 4].

Gray-scale ultrasound — commonly used as a first-line imaging modality for liver lesions — does not have a high specificity for the characterization of hepatic tumours [5,

Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Legale - Sezione di Diagnostica per Immagini - Policlinico Universitario - Palermo.

Pervenuto alla Redazione il 5.11.2002; revisionato il 28.1.2003; restituito corretto il 18.3.2003; accettato per la pubblicazione il 15.4.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. T. V. Bartolotta - Istituto di Radiologia - Policlinico Universitario - Via del Vespro, 127 - 90127 Palermo PA - Tel. 091/6552335-6552336 - Fax 091/6552337 - E-mail: tv_bartolotta@yahoo.com

diagnostica per immagini del fegato — non presenta elevati valori di specificità nella caratterizzazione dei tumori epatici [5, 6]. Tale assunto assume particolare rilevanza nel caso degli angiomi, che possono presentare aspetto atipico all'indagine ecografica di base [7].

L'integrazione color-Doppler fornisce informazioni di limitata utilità, non essendo in grado di evidenziare con sufficiente sensibilità — a causa della loro estrema lentezza — i flussi ematici all'interno dei laghi venosi che caratterizzano la struttura anatomico-patologica degli angiomi epatici [8]. Anche il power Doppler, pur vantando una maggiore sensibilità nel rilevare flussi lenti rispetto al color-Doppler, presenta non trascurabili limiti, in relazione alla elevata sensibilità agli artefatti da movimento, anche e soprattutto quando vengano impiegati mezzi di contrasto eco-amplificatori con la conseguente comparsa di "blooming" [9].

Recentemente, sono state introdotte nuove tecniche ecografiche — tra le quali l'ecografia ad inversione d'impulso (PIHI) — estremamente sensibili alle risposte non-lineari proprie dei mezzi di contrasto ecografici a base di microbolle, quali il SH U 508A [10, 11]. Alcuni studi hanno dimostrato come tali tecniche siano in grado di fornire utili informazioni nella caratterizzazione degli angiomi epatici [12-15].

Scopo di questo lavoro è descrivere il comportamento degli angiomi epatici con aspetto atipico all'ecografia convenzionale in scala di grigi, quando studiati con PIHI e SH U 508A, valutando al contempo il contributo fornito da tale metodica ai fini della caratterizzazione.

Materiale e metodi

Pazienti e lesioni

Dal primo gennaio al primo giugno 2002 sono stati studiati venticinque pazienti (15 donne e 10 uomini; età: 29-65 anni; media: 48,2 anni) inviati presso il nostro Istituto per un controllo ecografico di complessivamente ventotto angiomi epatici (dimensioni: 1,5 cm - 11,5 cm; media 4,6 cm) i quali non presentavano aspetto ecografico tipico (lesioni iperecogene con ecostruttura omogenea, margini ben definiti ed eventuale rinforzo di parete posteriore). Tali angiomi erano già stati in precedenza individuati e caratterizzati sia con Tomografia Computerizzata spirale (TC) (28/28), con Risonanza Magnetica (RM) (28/28) e, in un caso (1/28) anche con scintigrafia mediante globuli rossi marcati con tecnezio-99m.

Ventitré pazienti presentavano una singola lesione, mentre due pazienti presentavano rispettivamente tre e due angiomi. Diciotto angiomi erano localizzati nel lobo destro, mentre i rimanenti dieci nel lobo sinistro.

Prima dell'esecuzione dello studio ecografico tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso informato.

Tecnica d'esame

Il mezzo di contrasto impiegato in questo studio è stato l'SH U 508A (Levovist; Schering AG, Berlino, Germania), iniettato in bolo mediante agocannula (20-22 G) in una vena antecubitale del braccio alla dose di 2,5 g e concentrazione 300 mg/ml, senza successiva iniezione di soluzione salina.

Gli esami sono stati condotti da un unico radiologo con un apparecchio ATL HDI 5000 (ATL, Bothell, Washington, USA) dotato di sonda convex C5-2 e di tecnologia per l'in-

6]. *This is particularly important in the case of haemangiomas, as these may present with an atypical appearance on baseline US [7].*

The integration with colour Doppler provides is of little assistance, as it is unable to detect with adequate sensitivity the extremely slow flows within the venous pools characterising the macroscopic pathological structure of hepatic haemangiomas [8]. Power Doppler has a higher sensitivity in detecting slow flows compared to colour Doppler. However, it is limited by its high sensitivity to motion artefacts, particularly when echo-amplifier contrast media are used with consequent appearance of blooming artefacts [9].

Recently, new ultrasound techniques, such as pulse inversion harmonic imaging (PIHI), have been developed that are extremely sensitive to non-linear effects of US interaction with microbubble contrast agents, such as SH U 508A [10, 11]. Several studies have demonstrated that these techniques offer useful information for the characterization of hepatic haemangiomas [12-15].

The aim of this paper is to describe the enhancement patterns of atypical hepatic haemangiomas on conventional gray-scale ultrasound with PIHI and SH U 508A and to assess the potential of this method for characterising these lesions.

Materials and methods

Patients and lesions

From 1st January to 1st June 2002, twenty-five patients (15 women and 10 men; age range: 29-65 years; mean: 48.2 years) were referred to our institution for ultrasound assessment of 28 hepatic haemangiomas (size: 1.5-11.5 cm; mean: 4.6 cm) which did not present the typical ultrasound appearance (hyperechoic lesions with homogeneous echotexture, well-defined margins and posterior wall shadowing). These haemangiomas had been previously detected and characterized by both spiral computed tomography (CT) (28/28) and Magnetic Resonance imaging (MRI) (28/28) and, in one case (1/28), also by scintigraphy using red cells labelled with Technetium-99m.

Twenty-three patients had a single lesion, whereas two patients had three and two haemangiomas, respectively. Eighteen haemangiomas were located in the right lobe, whereas the remaining ten were in the left lobe.

Informed consent was obtained from all patients before starting US examination.

Examination technique

The US contrast agent used in the present study was SH U 508A (Levovist; Schering AG, Berlin, Germany) which was injected via an antecubital vein as a bolus of 2.5 g and at a concentration of 300 mg/ml with a 20 or 22-gauge cannula, without following saline flush.

versione d'impulso. Sono stati impiegati un basso «frame-rate» (5 Hz) ed un elevato indice meccanico (IM = 1,2-1,3).

Poiché lo studio contrastografico dinamico ad elevato IM di una singola lesione risulta possibile in un unico piano di scansione, è stato effettuato uno studio ecografico preliminare, comprendente anche una valutazione color Doppler, al fine di individuare la lesione stessa e selezionare un adeguato piano di scansione. Dopo aver effettuato la regolazione dell'apparecchiatura — ad esempio zona focale e compensazione tempo-guadagno — (peraltro mantenuta invariata per tutto il rimanente tempo dello studio ecografico), per ciascuna lesione studiata è stato acquisito un piccolo «cineloop» pre-contrastografico (1-4 «frames») inviato poi, sotto forma di dati grezzi, ad un personal computer (PC) collegato all'ecografo attraverso una connessione in standard Ethernet.

Tre ulteriori acquisizioni con le medesime modalità operative sono state effettuate rispettivamente dopo 25-30 s (fase arteriosa), 55-60 s (fase venoso-portale) e, infine, 240 s dopo l'inizio della somministrazione e.v. di SH U 508A (fase tardiva). Per ciascuna fase un ulteriore piccolo «cineloop» (1-4 frames) è stato registrato ed immediatamente salvato su PC.

Nei pazienti con lesioni multiple è stato somministrato un bolo di 2,5 g di Levovist® per ciascuna lesione, con un intervallo temporale di almeno 10 minuti tra un'iniezione e l'altra. Inoltre, prima di ogni ulteriore iniezione, l'intero parenchima epatico è stato sottoposto a scansioni ripetute con elevato IM (1,3) al fine di distruggere le eventuali microbolle residue, anche in relazione alla nota captazione epatica del Levovist® [16].

Per ciascuna lesione sono state scelte e valutate quattro immagini costituite dal primo fotogramma di ciascun cineloop, corrispondenti alla valutazione di base ed alle tre fasi contrastografiche. La scelta del primo fotogramma è dovuta al fatto che, considerata la tecnica d'esame di tipo intermittente, nel primo fotogramma di ciascun «cineloop» si ha il massimo rapporto segnale/rumore dovuto all'istantanea distruzione delle microbolle accumulate. Le immagini sono state valutate consensualmente da due radiologi esperti negli studi ecografici del fegato con mezzo di contrasto. Sono stati oggetto di valutazione i seguenti parametri:

— ecogenicità di base delle lesioni, suddivise in tipiche (lesioni iperecogene con ecostruttura omogenea e margini ben definiti) e atipiche (lesioni ipoecogene, isoecogene e miste);

— ecostruttura delle lesioni, suddivise in omogenee e disomogenee;

— variazione dell'ecogenicità e aspetto dell'assunzione del mezzo di contrasto nelle tre differenti fasi descritte, soggettivamente classificate come segue:

1) globulare periferica: aree nodulari di impregnazione contrastografica situate alla periferia della lesione;

2) ad anello: rima periferica continua di impregnazione contrastografica;

3) iperecogena;

4) isoecogena;

5) ipoecogena.

Sono state altresì oggetto di valutazione l'omogeneità dell'impregnazione contrastografica e la sua progressione.

Risultati

I risultati sono sintetizzati nelle tabelle I e II.

All'indagine ecografica di base 22/28 (79%) angiomi pre-

The examinations were carried out by a single radiologist using an ATL HDI 5000 scanner (ATL, Bothell, Wash., USA) equipped with a C5-2 convex probe and pulse inversion technology. A low "frame rate" (5 Hz) and a high mechanical index (MI = 1.2-1.3) were used.

As dynamic contrast-enhanced ultrasound with high MI of a single lesion can be performed in a single scanning plane, a preliminary ultrasound study which included a colour Doppler evaluation was carried out to locate the lesion and select an adequate scanning plane. After setting parameters such as focal zone and time-gain compensation — kept constant throughout the remaining acquisition time — a short pre-contrast "cineloop" (1-4 frames) was acquired for each lesion. The raw data were subsequently sent to a PC connected with the US unit via a standard Ethernet connection.

Three additional acquisitions using the same parameter were performed 25-30 s (arterial phase), 55-60 s (venous-portal phase) and 240 s after i.v. injection of SH U 508A (late phase). A further short "cineloop" (1-4 frames) was recorded for each phase and immediately saved on the PC.

In patients with multiple lesions a bolus of 2.5 g of Levovist® was administered for each lesion with a time interval of at least 10 minutes between each administration. Moreover, considering the well-known hepatic uptake of Levovist®, before the injections following the first, the whole hepatic parenchyma was repeatedly scanned with high MI (1.3) to destroy any residual microbubbles [16].

Four images were selected and evaluated for each lesion: the first frame of each cineloop, corresponding to the baseline study and the three contrast phases. The first frame was chosen because, considering the intermittent imaging technique, it is characterized by the highest signal-to-noise ratio resulting from immediate microbubble destruction. The images were consensually evaluated by two radiologists expert in contrast-enhanced US of the liver. The following parameters were considered:

— Baseline echogenicity of the lesions, divided into typical (hyperechoic lesions with homogeneous echotexture and well-defined margins) and atypical (hypoechoic, isoechoic and mixed lesions);

— Echotexture of the lesions, divided into homogeneous and inhomogeneous;

— Changes in the echogenicity and enhancement patterns in the three phases, subjectively classified as:

1) peripheral globular: enhancing peripheral nodular areas;

2) rim-like: continuous ring of peripheral enhancement;

3) hyperechoic;

4) isoechoic;

5) hypoechoic.

Homogeneity and progression of enhancement were also evaluated.

TABELLA I. — Aspetti ecostrutturali degli angiomi atipici in condizione di base.

N. lesioni	Ecostruttura intralesionale	Aspetto ecostrutturale	Anello periferico iperecogeno
18	Disomogenea	Ipo- iperecogeno	No
4	Disomogenea	Ipo- iperecogeno	Si
5	Omogenea	Ipoecogeni	No
1	Omogenea	Isoecogeno	No

TABELLA II. — Aspetti contrastografici degli angiomi atipici dopo somministrazione di Levovist.

N. lesioni	Fase arteriosa (25")	Fase portale (60")	Fase tardiva (240")
12	Nodulare periferico	Progressione centripeta	Riempimento completo
4	Nodulare periferico	Progressione centripeta	Riempimento incompleto
8	Anello periferico	Progressione centripeta	Riempimento completo
8	Riempimento rapido omogeneo	Riempimento completo	Riempimento completo

sentavano ecostruttura marcatamente disomogenea, in prevalenza ipoecogena. 5/28 (18%) erano omogeneamente ipoecogeni e, infine, 1/28 (3%) si mostrava isoecogeno rispetto al parenchima epatico (tab. I). Quest'ultimo, in tutti i pazienti studiati, presentava aspetto ecotomografico per il resto normale. In particolare, in nessun caso sussistevano aspetti ecografici di steatosi epatica diffusa. Quattro dei 22 angiomi disomogeneamente ipoecogeni presentavano un sottile orletto periferico iperecogeno.

Nella nostra serie, all'analisi color Doppler in condizioni di base, è stato possibile evidenziare la presenza di segnale colore in 6 angiomi su 28 (21%). In particolare, in cinque casi sono stati dimostrati flussi di tipo sia arterioso che venoso localizzati in sede periferica. In un caso, costituito da un angioma gigante (11,5 cm) ad ecostruttura marcatamente disomogenea, è stato documentato flusso sia arterioso che venoso in sede intralesionale.

Dopo somministrazione di Levovist 16/28 (57%) angiomi hanno mostrato un aspetto caratterizzato, in fase arteriosa, dalla presenza di noduli iperecogeni alla periferia della lesione, seguito da un progressivo riempimento ad andamento centripeto nelle fasi portale e tardiva. Tale riempimento è stato completo in 12/16 casi (fig. 1) ed incompleto nei rimanenti quattro angiomi (fig. 2) (tab. II).

Ulteriori quattro angiomi su 28 (14%) hanno presentato un rapido omogeneo e completo riempimento in fase arteriosa, peraltro perdurante nelle fasi portale e tardiva (fig. 3).

Infine, 8/28 (29%) angiomi hanno presentato in fase arteriosa un anello periferico di incremento dell'ecogenicità con un progressivo e completo riempimento centripeto nelle fasi portale e tardiva (fig. 1).

TABLE I.—Baseline US patterns of atypical haemangiomas.

N. lesions	Intralesional echotexture	Echotextural appearance	Hyperechoic peripheral rim
18	Inhomogeneous	Hypo-hyperechoic	No
4	Inhomogeneous	Hypo-hyperechoic	Yes
5	Homogeneous	Hypoechoic	No
1	Homogeneous	Isoechoic	No

TABLE II.—Contrast-enhancement patterns of atypical haemangiomas after Levovist administration.

N. lesions	Arterial phase (25")	Portal phase (60")	Late phase (240")
12	Nodular peripheral	Progressive centripetal	Fill-in complete
4	Nodular peripheral	Progressive centripetal	Fill-in incomplete
8	Rim peripheral	Progressive centripetal	Fill-in complete
8	Rapid fill-in homogeneous	Fill-in complete	Fill-in complete

Results

The results are summarised in Tables I and II.

On conventional US, 22/28 (79%) haemangiomas had a highly inhomogeneous echotexture, mainly hypoechoic; 5/28 (18%) were homogeneously hypoechoic and 1/28 (3%) was isoechoic, if compared to hepatic parenchyma (Table I). This latter had a normal US appearance in all the patients examined. In particular, ultrasound examination demonstrated no diffuse steatosis of the liver in any case. Four of the 22 inhomogeneously hypoechoic haemangiomas revealed a thin peripheral hyperechoic rim.

In our series, the baseline colour Doppler examination showed colour signal in 6/28 (21%) haemangiomas. More specifically, peripheral arterial and venous flows were detected in five cases, and intralesional arterial and venous flows were documented in one case of giant haemangioma (11.5 cm) with markedly inhomogeneous echotexture.

After administration of Levovist, 16/28 (57%) haemangiomas revealed the presence of peripheral hyperechoic nodules in the arterial phase, followed by progressive centripetal fill-in during the portal and late phases. Such fill-in was complete in 12/16 cases (fig. 1) and incomplete in the remaining 4 cases (fig. 2) (Table II).

In addition, 4/28 (14%) haemangiomas showed rapid and complete homogeneous fill-in in the arterial phase, which persisted in the portal and late phases (fig. 3).

Finally, 8/28 (29%) haemangiomas showed a rim of peripheral enhancement in the arterial phase, with progressive and

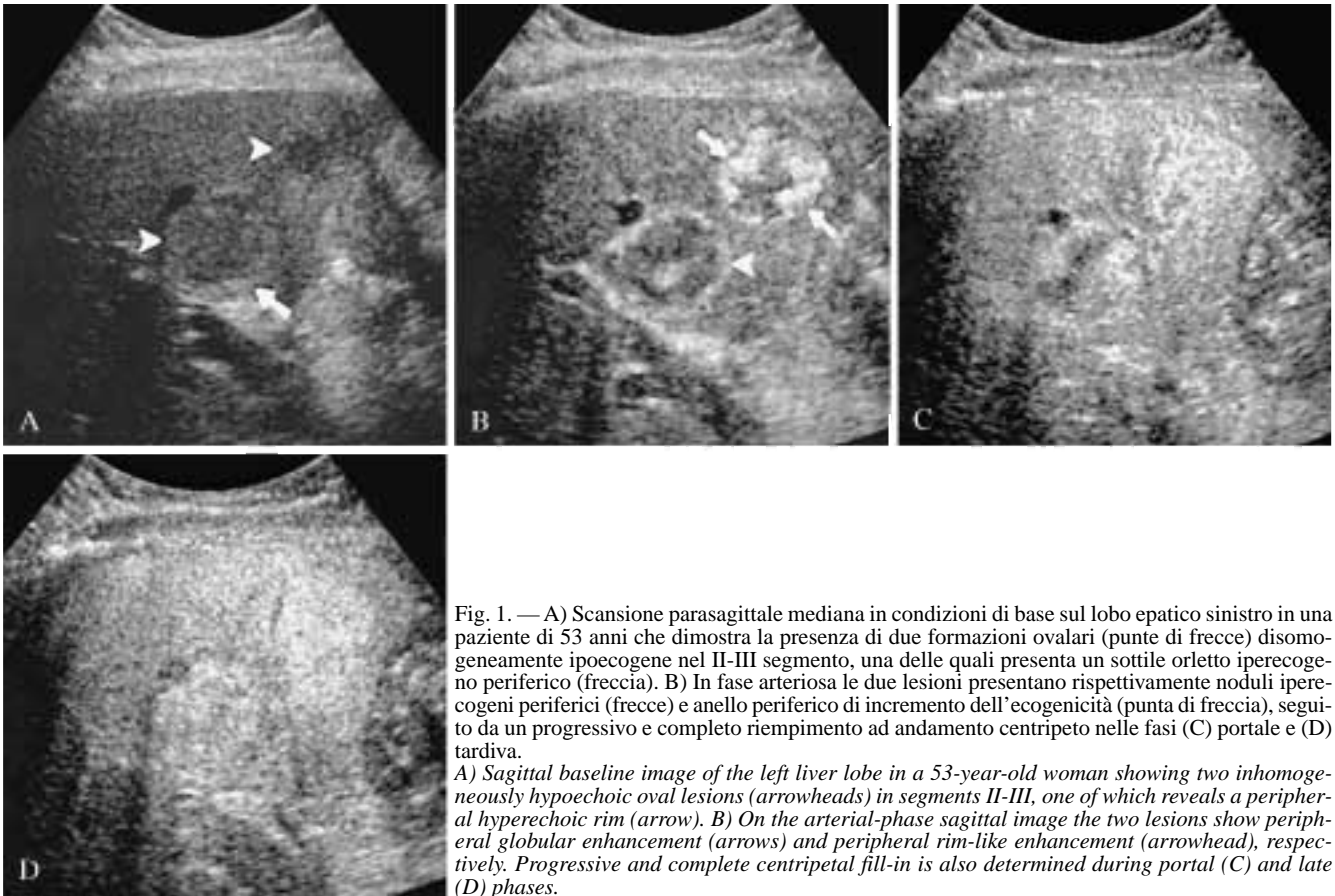


Fig. 1. — A) Scansione parasagittale mediana in condizioni di base sul lobo epatico sinistro in una paziente di 53 anni che dimostra la presenza di due formazioni ovalari (punte di frecce) disomogeneamente ipoecogene nel II-III segmento, una delle quali presenta un sottile orletto iperecogeno periferico (freccia). B) In fase arteriosa le due lesioni presentano rispettivamente noduli iperecogeni periferici (frecce) e anello periferico di incremento dell'ecogenicità (punta di freccia), seguito da un progressivo e completo riempimento ad andamento centripeto nelle fasi (C) portale e (D) tardiva.

A) Sagittal baseline image of the left liver lobe in a 53-year-old woman showing two inhomogeneously hypoechoic oval lesions (arrowheads) in segments II-III, one of which reveals a peripheral hyperechoic rim (arrow). B) On the arterial-phase sagittal image the two lesions show peripheral globular enhancement (arrows) and peripheral rim-like enhancement (arrowhead), respectively. Progressive and complete centripetal fill-in is also determined during portal (C) and late (D) phases.

Discussione

L'ecografia — grazie al favorevole rapporto costo/beneficio, alla sua diffusione, alla semplicità di esecuzione — costituisce in molti centri l'indagine di prima istanza nello studio radiologico dei pazienti con sospetta massa epatica. Tuttavia, a causa della non trascurabile sovrapposizione dei quadri semeiologici relativi alle diverse lesioni tumorali epatiche, sia benigne che maligne, l'indagine ecografica non presenta elevati valori di specificità, con le difficoltà interpretative che ne derivano [17]. In particolare, è noto che gli angiomi epatici — in una percentuale difficilmente calcolabile in maniera accurata ma sicuramente significativa e, approssimativamente, valutabile tra il 20% ed il 40% — spesso non mostrano, all'indagine ecografica in scala di grigi, il tipico aspetto di lesione ovoidale iperecogena con ecostruttura omogenea o lievemente disomogenea, a margini ben definiti e rinforzo di parete posteriore [1].

Ciò pone non trascurabili problemi di diagnostica differenziale, specie in pazienti neoplastici o affetti da epatopatie croniche, quali la cirrosi epatica, nei quali il riscontro ecografico di focalità epatiche, anche con caratteristiche tipiche di angioma, comporta di norma il ricorso ad ulteriori indagini radiologiche, come la TC o la RM, con conseguente aggravio economico e allungamento dei tempi necessari per una corretta gestione del paziente [18, 19].

complete centripetal fill-in during the portal and late phases (fig. 1).

Discussion

Thanks to its advantageous cost-benefit ratio, widespread availability and easy execution, in many institutions ultrasound is the first-line imaging modality for evaluating suspected hepatic masses. However, given the considerable overlap US findings in different hepatic tumors, both benign and malignant, ultrasound does not have a high level of specificity, and may give rise to interpretation difficulties [17]. In particular, it is known that a good proportion of hepatic haemangiomas — though difficult to quantify the percentage is undoubtedly significant, being estimated at 20-40% of cases — do not usually show on gray-scale US the typical hyperechoic oval pattern with homogeneous or slightly inhomogeneous echotexture, well-defined margins and posterior wall shadowing [1].

This complicates the differential diagnosis, especially in patients with neoplasms or chronic hepatic diseases, such as liver cirrhosis, in whom the ultrasound finding of a focal hepatic lesion, even with haemangioma-like characteristics,

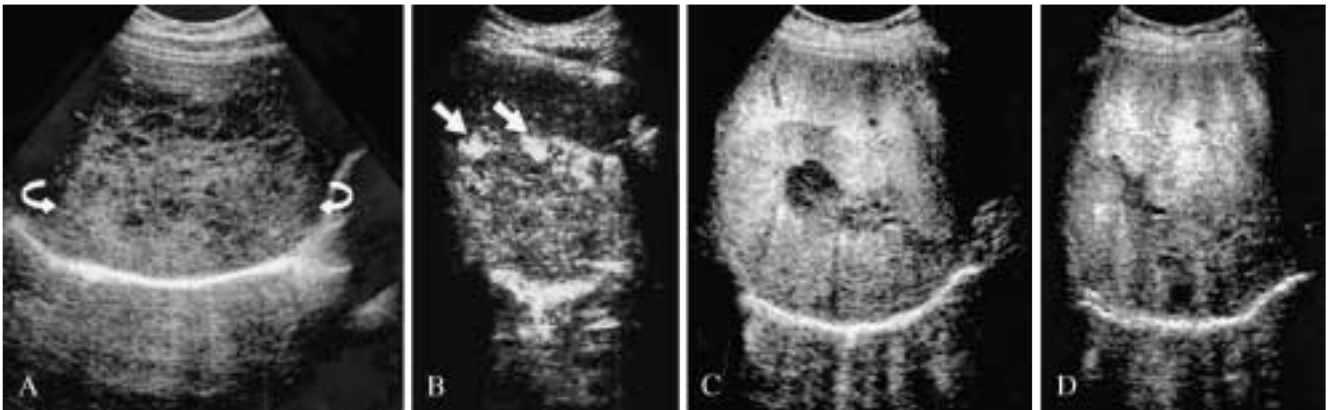


Fig. 2. — A) Scansione intercostale in condizioni di base sul lobo epatico destro in un paziente di 29 anni: presenza di voluminosa formazione ovoidale (freccie curve) disomogeneamente ipoecogena nel VI-VII segmento. B) In fase arteriosa bene si documentano noduli iperecogeni periferici (freccie), con un successivo progressivo ma incompleto riempimento ad andamento centripeto nelle fasi (C) portale e (D) tardiva.

A) Intercostal baseline image of the right liver lobe in a 29-year-old man showing a large, inhomogeneously hypoechoic oval mass (curved arrows) in segments VI-VII. B) The arterial-phase image well demonstrates peripheral hyperechoic nodules (arrows). C) Portal venous and D) late images show progressive but incomplete centripetal fill-in.

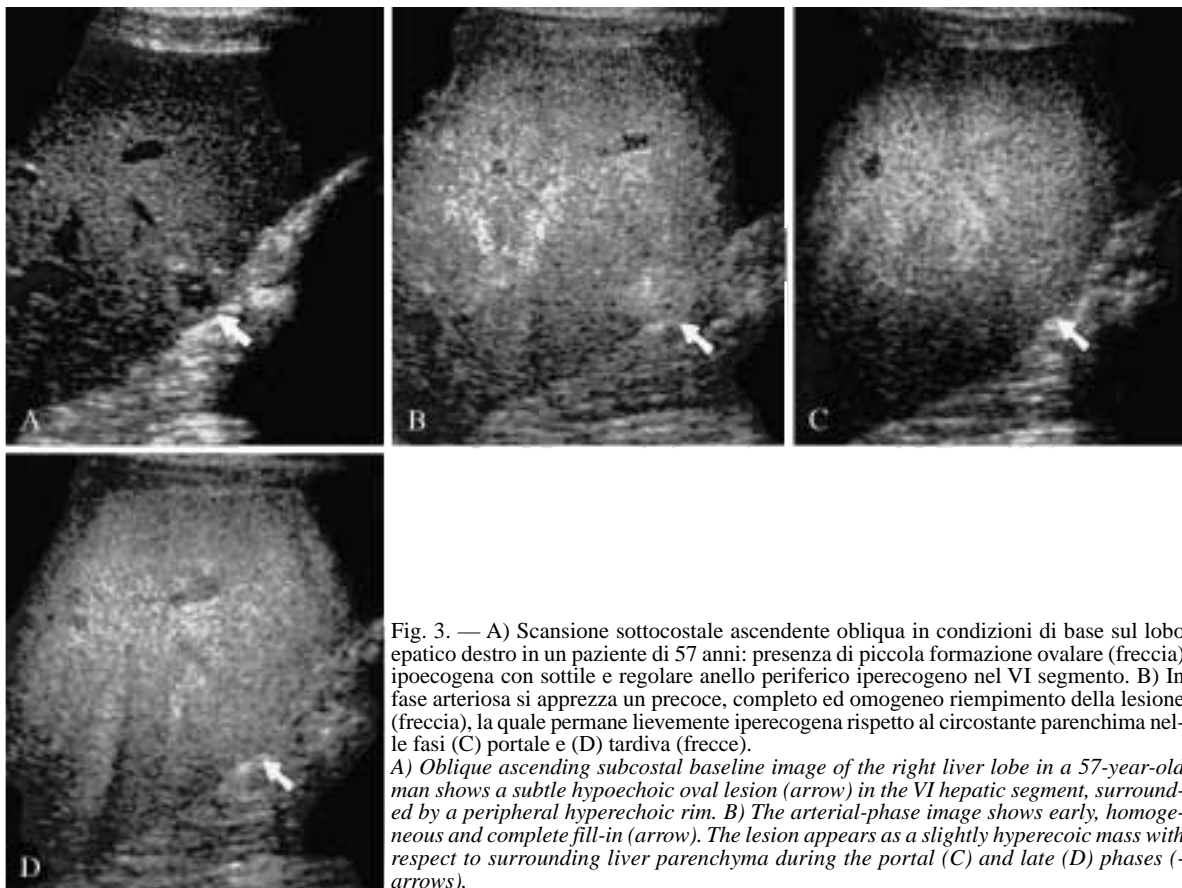


Fig. 3. — A) Scansione sottocostale ascendente obliqua in condizioni di base sul lobo epatico destro in un paziente di 57 anni: presenza di piccola formazione ovoidale (freccia) ipoecogena con sottile e regolare anello periferico iperecogeno nel VI segmento. B) In fase arteriosa si apprezza un precoce, completo ed omogeneo riempimento della lesione (freccia), la quale permane lievemente iperecogena rispetto al circostante parenchima nelle fasi (C) portale e (D) tardiva (freccie).

A) Oblique ascending subcostal baseline image of the right liver lobe in a 57-year-old man shows a subtle hypoechoic oval lesion (arrow) in the VI hepatic segment, surrounded by a peripheral hyperechoic rim. B) The arterial-phase image shows early, homogeneous and complete fill-in (arrow). The lesion appears as a slightly hyperechoic mass with respect to surrounding liver parenchyma during the portal (C) and late (D) phases (-arrows).

All'indagine ecografica in scala di grigi, un aspetto morfologico di frequente riscontro degli angiomi atipici è quello di masse ad ecostruttura interna disomogenea, almeno in parte ipoecogena, con orletto periferico iperecogeno più o

calls for the use of additional examinations such as CT or MRI, with resulting higher costs and longer times for correct patient management [18, 19].

On gray-scale ultrasound atypical haemangiomas usu-

meno spesso [20]. Tale aspetto, riscontrato nella nostra serie in quattro casi, pur considerato da alcuni autori suggestivo di angioma, pone peraltro problemi di diagnosi differenziale con lesioni di tipo sia benigno — come l'adenoma epatocellulare — sia maligno, come le metastasi, soprattutto quelle da neoplasie insulari del pancreas [1, 7].

Un ulteriore aspetto atipico, costituito da marcata disomogeneità ecostrutturale, è spesso apprezzabile negli angiomi di grandi dimensioni, in relazione all'insorgenza di fenomeni trombotico-emorragici, di degenerazione cistica, fibrosi o ialinizzazione e deposizione di sali di calcio. In particolare, il termine di angioma gigante viene riservato a lesioni con diametro superiore a 4 cm, anche se alcuni Autori impiegano tale termine solo per angiomi più grandi di 6 cm o, addirittura, 12 cm [7]. Nella nostra casistica, impiegando il criterio del diametro massimo superiore a 4 cm, quattordici angiomi su ventotto (50%) potevano essere definiti giganti. La diagnosi differenziale degli angiomi con aspetto disomogeneo è alquanto estesa, comprendendo tutte le lesioni tumorali che possono presentare disomogeneità ecostrutturale più o meno marcata, ma soprattutto una cicatrice centrale. Tra le neoplasie benigne ricordiamo l'iperplasia nodulare focale e l'adenoma epatocellulare con componente intralesionale emorragica, tra quelle maligne il carcinoma epatocellulare, il carcinoma fibrolamellare ed il colangiocarcinoma [7].

Sebbene l'integrazione con color Doppler possa fornire nella valutazione di alcune neoplasie — sia benigne come l'iperplasia nodulare focale, sia maligne come il carcinoma epatocellulare — quadri se non patognomonicamente almeno indicativi, essa risulta di utilità limitata nella valutazione degli angiomi, se non nel senso della dimostrazione della assente o scarsa vascolarizzazione intralesionale [21-24]. L'analisi color Doppler non è, infatti, in grado di risolvere con sufficiente sensibilità i flussi ematici all'interno dei laghi venosi che caratterizzano la struttura anatomo-patologica degli angiomi, sia a causa delle dimensioni delle strutture vascolari esaminate che delle velocità di flusso estremamente basse (0,03-0,08 cm/s) [8, 25, 26]. Inoltre, la non infrequente presenza di artefatti da movimento, sia macroscopici — ad esempio di natura cardiaca in lesioni poste nei segmenti di sinistra in sede sottoglissoniana craniale — sia microscopici — ma significativi ai fini dell'effetto Doppler — unita alla difficoltà di studio di lesioni situate in profondità nel parenchima epatico o di piccole dimensioni rende lo studio Doppler spesso insoddisfacente e quindi inconclusivo ai fini della diagnosi differenziale [21, 27, 28]. Nella nostra serie, in particolare, è stato possibile evidenziare la presenza di segnale colore in 6 angiomi su 28 (21%), sotto forma di flussi di tipo sia arterioso che venoso, localizzati in sede periferica in cinque casi e sotto forma di flusso sia arterioso che venoso in sede intralesionale in un caso, quest'ultimo costituito da un angioma gigante (11,5 cm) ad ecostruttura marcatamente disomogenea.

L'introduzione dei mezzi di contrasto ecografici non sembra avere apportato un sensibile miglioramento alla resa del modulo color Doppler nella caratterizzazione degli angiomi epatici, [29-34]. Anche il power Doppler, pur vantando una maggiore sensibilità nel rilevare flussi lenti rispetto al color Doppler, presenta non trascurabili limiti, in relazione alla elevata sensibilità agli artefatti da movimento, anche e soprattutto quando vengano impiegati mezzi di contrasto eco-amplificatori con la conseguente comparsa di «blooming» [9, 35-38].

ally display an inhomogeneous internal echotexture, partly hypoechoic and with a hyperechoic peripheral rim of varying thickness [20]. This morphostructural appearance, recurring four times in our series, though suggestive of haemangioma according to several authors, gives rise to problems of differential diagnosis with both benign (hepatocellular adenomas) and malignant lesions (metastases), particularly those from islet cell neoplasms of the pancreas [1, 7].

A further atypical pattern often seen in large haemangiomas is that one strongly inhomogeneous echotexture, which is related to thrombo-haemorrhagic episodes, cystic degeneration, fibrosis or hyalinization and calcium deposit. In particular, the "giant haemangioma" refers to lesions larger than 4 cm in diameter, though some authors use this term only for haemangiomas larger than 6 cm or even 12 cm in diameter [7]. In our study, if we consider 4 cm as the cut-off diameter, 14/28 (50%) haemangiomas could be defined as giant. The differential diagnosis of haemangiomas with an inhomogeneous pattern is extensive, and includes all tumoral lesions showing varying degrees of inhomogeneity, but above all a central scar. Benign neoplasms include focal nodular hyperplasias and hepatocellular adenomas with haemorrhagic intralesional component; malignant neoplasms include hepatocellular and fibrolamellar carcinomas and cholangiocarcinomas [7].

Integration with colour Doppler may provide indicative if not pathognomic findings in the evaluation of some neoplasms, both benign (focal nodular hyperplasia) and malignant (hepatocellular carcinoma). However, it is of limited value in evaluating haemangiomas, except for the demonstration of absent or poor intralesional vascularization [21-24]. In fact, due to both the size of the vascular structures examined and the extremely low flow velocities (0.03-0.08 cm/s) colour Doppler is inadequately sensitive in the detection of the venous flows that characterise the anatomo-pathological structure of haemangiomas [8, 25, 26]. Moreover, the presence of motion artefacts, both macroscopic — of cardiac origin in lesions located in the left segments in cranial subglissonian sites — and microscopic — but significant for Doppler effect purposes — along with the difficulty of studying lesions deep in the hepatic parenchyma or small-sized lesions make the Doppler analysis unsatisfactory and thus inconclusive for the differential diagnosis [21, 27, 28]. In our series, conventional colour Doppler imaging showed colour signal in 6/28 (21%) haemangiomas. In particular, peripheral arterial and venous flows were detected in five cases, and intralesional arterial and venous flows were documented in one case; the latter was a giant haemangioma (11.5 cm) with highly inhomogeneous echotexture.

The use of contrast media does not appear to have significantly improved the performance of colour Doppler in characterizing hepatic haemangiomas [29-34]. Even power Doppler has a higher sensitivity in detecting slow flows as compared to colour Doppler. However, it is limited by its

Recentemente, l'introduzione di tecnologie ecografiche contrasto-specifiche — quali ad esempio l'inversione d'impulso — ha riaperto nuove prospettive all'impiego dell'ecografia in scala di grigi nella valutazione contrastografica delle neoplasie epatiche [10, 11, 39]. Infatti, in relazione alla differente pressione acustica impiegata, è possibile evidenziare il movimento del mezzo di contrasto o la sua distruzione, consentendo un netto miglioramento nella rappresentazione ecografica del macro e microcircolo dei tumori epatici e migliorando l'affidabilità dell'ecografia sia nella loro individuazione che caratterizzazione [40-45].

In particolare, alcuni studi hanno dimostrato l'utilità dell'ecografia ad inversione d'impulso con Levovist nella dimostrazione del caratteristico aspetto contrastografico degli angiomi epatici, già ben noto alla valutazione TC o RM [12, 13, 41-43].

Nella nostra casistica, comprendente esclusivamente angiomi con caratteristiche di atipicità all'esame ecografico convenzionale, 24/28 (86%) angiomi hanno presentato, in fase arteriosa, un aspetto contrastografico definibile invece come tipico e caratterizzato dalla presenza di noduli iperecogeni alla periferia della lesione (16/24) o da un anello continuo periferico di impregnazione contrastografica (8/24). Quest'ultimo aspetto semeiologico, sebbene riportato da alcuni autori come di esclusiva pertinenza degli angiomi [15, 42], appare a nostro avviso comunque meritevole di ulteriore validazione, soprattutto in relazione a documentati simili reperti sia ecografici che TC, riguardanti lesioni metastatiche o ascessuali [43, 46].

Un indizio di benignità può giungere dall'analisi delle fasi vascolari successive, portale e tardiva, che hanno visto in tutti i 24/28 angiomi citati, un progressivo riempimento centripeto. Tale riempimento è stato completo in 20/24 casi, mentre un incompleto riempimento è stato osservato in 4/24 casi. Quest'ultimo reperto, da noi rilevato negli angiomi di maggiori dimensioni (>10 cm), appare almeno in parte riconducibile alla tecnica impiegata, che ha previsto — a causa dell'emivita del Levovist® nonché della sua captazione epatica — scansioni effettuate al massimo dopo 5 minuti dall'iniezione a bolo del mezzo di contrasto. Infatti, in due casi l'incompleto riempimento è stato comunque confermato anche allo studio TC nelle acquisizioni tardive (15 minuti), mentre nei rimanenti due le acquisizioni tardive hanno dimostrato il tipico riempimento centripeto completo. Va tuttavia sottolineato come, alla valutazione TC e/o RM, spesso il processo di riempimento centripeto degli angiomi può necessitare anche più di 15 minuti [47].

Nella nostra esperienza, in una minoranza non trascurabile di casi (4/28, 14%) — costituiti da angiomi di piccole dimensioni (diametro <2 cm) — non è stato possibile documentare un aspetto contrastografico tipico in fase arteriosa, bensì una rapida captazione del mezzo di contrasto con una conseguente iperecogenicità, peraltro debolmente apprezzabile anche nelle fasi successive. Tali aspetti semeiologici, seppure documentati in letteratura come possibili quadri TC ed RM di angioma capillare, costituiscono comunque un reperto atipico e possono causare difficoltà interpretative ed indurre ad un ulteriore approfondimento diagnostico [48]. Quest'ultimo può essere costituito dallo studio scintigrafico se la lesione presenta diametro superiore ai 2 cm, dalla RM con mezzo di contrasto superparamagnetico o, con adeguata giustificazione clinica, anche dalla biopsia [47, 49].

I limiti della metodica ecografica descritta sono da individuare, a nostro avviso, più nelle caratteristiche fisico-chimiche

high sensitivity to motion artefacts, particularly when echo-amplifier contrast media are used with consequent appearance of blooming artefacts [9, 35-38].

The recent development of new contrast-specific ultrasound techniques, such as pulse inversion harmonic imaging (PIHI), has opened new prospects for gray-scale US imaging of liver neoplasms [10, 11, 39]. These techniques, in fact, can visualise the movement or destruction of the contrast agent in relation to the difference acoustic pressures applied, thus markedly improving US visualization of macro- and microcirculation in hepatic tumours and its reliability in detecting and characterizing such lesions [40-45].

In particular, several studies have demonstrated the value of pulse inversion harmonic imaging using Levovist for demonstrating the enhancement pattern of hepatic haemangiomas, already observed on CT or MRI [12, 13, 41-43].

In our series comprising exclusively haemangiomas with atypical features on conventional US, 24/28 (86%) haemangiomas displayed the "typical" arterial-phase enhancement pattern of peripheral hyperechoic nodules (16/24) or a continuous peripheral rim of enhancement (8/24). We believe that this latter sign, though ascribed by some authors to haemangiomas only [15, 42], requires further study, particularly in relation to similar findings documented by US and CT regarding metastases and abscesses [43, 46].

A sign of benignity may be provided by the analysis of the subsequent vascular (portal and late) phases in which progressive centripetal fill-in was seen in all 24/28 haemangiomas. Such fill-in was complete in 20/24 cases and incomplete in 4/24 cases. This latter finding, detected in larger haemangiomas (>10 cm), is at least in part referable to the technique used in which the scans were performed max. 5 min after bolus injection, given the half-life and liver uptake of Levovist®. Incomplete fill-in was confirmed in two cases also by CT in late acquisitions (15 minutes), whereas typical complete centripetal fill-in was confirmed in late acquisitions in the remaining two cases. However, it must be underlined that centripetal fill-in of haemangiomas may require even more than 15 minutes on CT and/or MRI [47].

In our experience, in a limited but non-negligible number (4/28, 14%) of small haemangiomas (diameter <2 cm) the typical enhancement pattern of the arterial phase could not be documented; instead, there was rapid uptake of contrast with consequent hyperechogenicity, that was poorly appreciable also in subsequent phases. However, such semiological features, though reported in the literature as indicating possible capillary haemangiomas on CT and MRI, represent an atypical pattern and may cause interpretation problems, thus requiring further diagnostic studies [48]; these may include scintigraphy if the lesion is larger than 2 cm in diameter or MRI with superparamagnetic contrast medium or, with adequate clinical justification, biopsy [47, 49].

In our opinion, the limitations of contrast-enhanced US lie in the physical and chemical properties of the contrast

del mezzo di contrasto impiegato che nella tecnologia ecografica in quanto tale. Infatti, da un lato, l'emivita relativamente breve del Levovist® non consente uno studio adeguatamente prolungato del fegato, dall'altro la rigidità di parete delle microbolle obbliga ad uno studio ecografico intermittente e con limitazioni dei piani di scansione. Ciò rende l'esame tecnicamente impegnativo e, comunque, non proponibile per uno studio esaustivo di tutto il parenchima epatico nelle varie fasi contrastografiche. L'impiego di nuovi e più stabili mezzi di contrasto a base di perfluorocarburi potrebbe in futuro consentire di ovviare ad alcune delle limitazioni sopra descritte.

In conclusione, nella maggior parte degli angiomi atipici da noi studiati l'ecografia ad inversione d'impulso con somministrazione di Levovist® ha messo in evidenza, nelle varie fasi contrastografiche, aspetti semeiologici tipici, fornendo elementi diagnostici del tutto rilevanti ai fini della caratterizzazione.

Bibliografia/References

- Moody AR, Wilson SR: Atypical hepatic hemangioma: a suggestive sonographic morphology. *Radiology* 188: 413-417, 1993.
- Semelka RC, Sofka CM: Hepatic hemangiomas. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 5: 241-253, 1997.
- Nelson RC, Chezmar JL: Diagnostic approach to hepatic hemangiomas. *Radiology* 176: 11-13, 1990.
- Mergo PJ, Ros PR: Benign lesions of the liver. *Radiol Clin North Am* 36: 319-331, 1998.
- Hosten N, Puls R, Bechstein WO, Felix R: Focal liver lesions: Doppler ultrasound. *Eur Radiol* 9: 428-435, 1999.
- Harvey CJ, Albrecht T: Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol* 11: 1578-1593, 2001.
- Vilgrain V, Boulous L, Vullierme MP *et al.*: Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathological correlation. *Radiographics* 20: 379-397, 2000.
- Perkins AB, Imam K, Smith WJ, Cronan JJ: Color and Power Doppler sonography of liver hemangiomas: a dream unfulfilled? *J Clin Ultrasound*. 28: 159-65, 2000.
- Kim TK, Han JK, Kim AY *et al.*: Hepatic hemangiomas using a sonographic contrast agent (Levovist) and Power Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 18: 737-743, 1999.
- Burns PN, Hope Simpson D, Averkiou M: Nonlinear imaging. *Ultrasound Med Biol* 26: 19-22, 2000.
- Burns PN, Wilson SR, Simpson DH: Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol* 35: 58-71, 2000.
- Dill-Mackey MJ, Burns PN, Khalili K *et al.*: Focal hepatic masses: Enhancement patterns with SH U 508 A and Pulse-Inversion US. *Radiology* 222: 95-102, 2002.
- Bertolotto M, Dalla Palma L, Quaia E *et al.*: Characterization of unifocal liver lesions with pulse inversion harmonic imaging after Levovist injection: preliminary results. *Eur Radiol* 10: 1369-1376, 2000.
- Wilson SR, Burns PN: Liver mass evaluation of ultrasound: the impact of microbubble contrast agents and pulse inversion imaging. *Seminars Liver Dis* 21: 147-159, 2001.
- Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L: Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 12: 537-544, 2002.
- Blomley MKJ, Sidhu PS, Cosgrove DO *et al.*: Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience. *Radiology* 220: 661-667, 2001.
- Solbiati L, Cova L, Ierace T *et al.*: Liver cancer imaging: the need for accurate detection of intrahepatic disease spread. *J Comput Assist Tomogr* 23 (Suppl. 1): 29-37, 1999.
- Brancatelli G, Federle MP, Blachar A *et al.*: Hemangioma in the cirrhotic liver: diagnosis and natural history. *Radiology* 219: 69-74, 2001.
- Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F *et al.*: Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 220: 337-342, 2001.
- Farrell MA, Charboneau JW, Reading CC: Sonographic-pathologic correlation of the hyperechoic border of an atypical hepatic hemangioma. *J Ultrasound Med* 20: 169-170, 2000.
- Lin ZY, Wang LY, Wang JH *et al.*: Clinical utility of color Doppler sonography in the differentiation of hepatocellular carcinoma, from metastases and hemangioma. *J Ultrasound Med* 16: 51-8, 1997.
- Wang LY, Wang JH, Lin ML *et al.*: Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging* 22: 178-181, 1997.
- Tanaka S, Kitamura T, Fujita M *et al.*: Color Doppler flow imaging of liver tumors. *Am J Roentgenol* 154: 509-514, 1990.
- Lee MG, Auh YH, Cho KS *et al.*: Color Doppler flow imaging of hepatocellular carcinoma: comparison with metastatic tumors and hemangiomas by three-step grading for color hues. *Clin Imaging* 20: 199-203, 1996.
- Bollinger A, Putti P, Barras JP *et al.*: Red blood cell velocity in nailfold capillaries of men, measured by a television microscopy technique. *Microvasc Res* 7: 61-72, 1974.
- Young LK, Yang WT, Chan KW *et al.*: Hepatic hemangiomas: quantitative color power US angiography - facts and fallacies. *Radiology* 207: 51-57, 1998.
- Tano S, Ueno N, Tomiyama T *et al.*: Possibility of differentiating small hyperechoic liver tumors using contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography: a preliminary study. *Clin Radiol* 52: 41-45, 1997.
- Hosten N, Puls R, Lemke AJ *et al.*: Contrast-enhanced power Doppler sonography: improved detection of characteristic flow patterns in focal liver lesions. *J Clin Ultrasound* 27: 107-115, 1999.
- Maresca G, Barbaro B, Sommaria V *et al.*: Color Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of focal hepatic lesions: the SH U 508A (Levovist) experience. *Radiol Med* 87 (Suppl): 41-45 1994.
- Pennisi F, Farina R, Politi G *et al.*: Hepatic focal lesions: role of color Doppler ultrasonography with contrast media. *Radiol Med* 96: 579-587, 1998.
- Campani R, Calliada F, Bottinelli O *et al.*: Contrast media in ultrasonography. Hepatic focal lesions. *Radiol Med* 95 (Suppl 1): 47-52, 1998.
- Ernst H, Hahn EG, Balzer T *et al.*: Color Doppler ultrasound of liver lesions: signal enhancement after intravenous injection of the ultrasound contrast agent Levovist. *J Clin Ultrasound* 24: 31-35, 1996.
- Strobel D, Krodol U, Martus P *et al.*: Clinical evaluation of contrast-enhanced color Doppler sonography in the differential diagnosis of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 28: 1-13, 2000.
- Fujimoto M, Moriyasu F, Nishikawa K *et al.*: Color Doppler sonography of hepatic tumors with a galactose-based contrast agent: correlation with angiographic findings. *AJR* 163: 1099-1104, 1996.
- Choi BI, Kim TK, Han JK *et al.*: Power Doppler versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors. *Radiology* 2000: 55-58, 1996.
- Gaiani S, Casali A, Serra C *et al.*: Assessment of vascular patterns of small liver lesions: value and limitation of the different Doppler ultrasound modalities. *Am J Gastroenterol* 95: 3537-3546, 2000.
- Kim TA, Han JK, Kim Ay *et al.*: Signal from hepatic hemangiomas on power Doppler US: real or artefactual? *Ultrasound Med Biol* 25: 1055-1061, 1999.
- Hosten N, Puls R, Lemke AJ *et al.*: Contrast-enhanced power Doppler sonography: improved detection of characteristic flow patterns in focal liver lesions. *J Clin Ultrasound* 27: 107-115, 1999.
- Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C: Tissue harmonic and contrast agent and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol* 12: 151-165, 2002.
- Leen E: The role of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions. *Eur Radiol* 11: 27-34, 2001.
- Wilson SR, Burns PN, Muradali D *et al.*: Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 215: 153-161, 2000.
- Kim TK, Choi BI, Han JK *et al.*: Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with Pulse-Inversion harmonic US. *Radiology* 216: 411-417, 2000.
- Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O *et al.*: Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR* 177: 799-805, 2001.
- Dalla Palma L, Bertolotto M, Quaia E *et al.*: Detection of liver metastases with pulse inversion harmonic imaging: preliminary results. *Eur Radiol* 9: S382-7, 1999.
- Giovagnoni A, Martegani A, Aiani L *et al.*: Ecografia con tecnica di inversione di impulso e mezzo di contrasto ecografico (Levovist®) nella valutazione delle metastasi epatiche. *Radiol Med* 101: 111-117, 2001.
- Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB *et al.*: Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 215: 746-751, 2000.
- Rotondo A, Brunese L, Del Viscovo L: Fegato e vie biliari. In: Pozzi Mucelli R (ed): TC e TC spirale nella pratica clinica, pag. 613-658. Idelson Gnocchi, Napoli, 2000.
- Siani A, Catalano O: Lesioni focali benigne. In: Siani A, Catalano O (eds): TC e TC spirale del fegato, pag. 111-138. Idelson Gnocchi, Napoli, 2000.
- Bartolotta TV, Midiri M, Galia M *et al.*: Neoplasie epatiche benigne: aspetti semeiologici con Risonanza Magnetica prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto superparamagnetico. *Radiol Med* 101: 219-229, 2000.

Dot. T. V. Bartolotta
Istituto di Radiologia
Policlinico Universitario
Via del Vespro 127
90127 Palermo PA
Tel. 091/6552335-6552336
Fax 091/6552337
E-mail: tv_bartolotta@yahoo.com