

# Karaciğer Hemanjiomlarının Ultrasonografi İle Görüntülenmesi

Ayhan ALPAR

Sancaktepe Bölge Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul

## GİRİŞ

Karaciğer, çok çeşitli benign ve malign lezyonları olan intra-abdominal bir organdır (1).

Ultrason (US) incelemede hemanjiomlar %3.6 prevalans ile fokal yağdan korunmuş alanlar ve kistler ile birlikte karaciğerin en sık benign lezyonları arasındadır (2).

Karaciğer hemanjiomları, soliter olabildikleri gibi multipl olarak da gözlenebilmektedir. Çapları birkaç milimetreden 20 cm'e kadar değişkenlik gösterebilen hemanjiomların 5 cm üzerinde çapa sahip olanları dev hemanjiom olarak nitelendirilmektedir (3).

Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte histopatolojik olarak hemanjiomlar anormal proliferasyon gösteren endotel hücrelerinden kaynaklanan konjenital vasküler malformasyonlardır. Hemanjiomların tek katlı epitel ile döşenmiş kavernöz boşlukları ince fibröz septalar ile ayrılmıştır (4).

Hepatik hemanjiomların çoğu asemptomatik olup tedavi gerektirmemektedir (5). Büyük hemanjiomlarda ise semptomlar dolgunluk hissi, hemanjiom içine kanama veya tromboz nedeni ile sağ üst kadranda ağrısı şeklinde olabilmektedir (4).

Anemi, hemoraji, sarılık, trombositopeni, hipofibrinogenemi gibi bulgu ve semptomlarla seyreden veya tanının belirsiz olduğu, genellikle 5 cm ve üzerindeki olgularda tedavi endikasyonu bulunmaktadır (5).

Hepatik hemanjiomlar, kutanöz hemanjiomlar ile birliktelik gösterebildikleri için 5 veya daha fazla cilt lezyonu olan çocuk hastalarda abdominal tarama önerilmektedir. Karaciğer hemanjiomları özellikle infantlarda konjestif kalp yetmezliği, hipotiroidizm, karaciğer yetmezliği veya abdominal kompartman sendromu ile ilişkili olabilmektedir (6).

Güvenli, hızlı ve düşük maliyetli bir inceleme yöntemi olarak ultrasonografi, taramada ilk tercih edilecek yöntemdir (1).

## KONVANSİYONEL B (BRIGHTNESS) MODE US İLE GÖRÜNTÜLEME

B mod incelemede tipik karaciğer hemanjiomları fokal, homojen, ekojen (7), iyi sınırlı ve posterior akustik artış gösteren (8) lezyonlardır. Sıklıkla 3 cm'den küçük ve sağ lob posterior segment yerleşimlidirler (7). Zaman içerisinde belirgin değişiklik göstermediklerine dair çalışmalar olsa da (9) yakın tarihli geniş serili bir çalışmada hemanjiomların önemli bir kısmının takip sırasında boyut değişikliği gösterdiği gözlenmiştir (10).

Karaciğer yağlanması varlığında ise çevre parankimal ekojenitenin artışına bağlı olarak hemanjiomlar, kimi zaman heterojen olmak üzere izo veya hipoekoik olarak görüntülenebilmektedir (11).

Yağlı karaciğeri olan hastalarda periferel hiperekojen arka plana sahip, izo-hipoekoik lezyonlar da hemanjiomu düşündürmelidir (12).

## **ATİPİK HEMANJİOMLAR VE SIRADIŞI DURUMLARDA US İNCELEME**

Küçük hemanjiomların tipik homojen hiperekoik görünümüne karşın dev hemanjiomlar heterojen olarak görülebilmektedir (7).

Hemanjiomların kan ile dolu vasküler boşlukları kimi zaman trombüs içerebilmekte ve buna bağlı olarak kollajen skar dokusu veya fibrozis gözlenebilmektedir (4). Nadiren kalsifikasyon veya ossifikasyon da içerebilen hemanjiomların (3) özellikle büyük boyutlu olanlarında atipik US görünümüne rastlanmaktadır.

US görüntüleme atipik hemanjiomlar, hipoekoik lezyon, santral hipoekoik alana sahip ekojen lezyon veya periferel hipoekoik halosu olan izoekoik lezyon şeklinde görünümüne sahip olabilmektedir (13).

Atipik hemanjiomların önemi görüntüleme özellikleri ile primer veya metastatik, diğer malignansilerden ayırt edilmesinde karşılaşılabilecek güçlükten kaynaklanmaktadır (14).

Örneğin metastazlar, belirgin periferel hiperekoik haloya sahip olabileceğinden (15), US ile lezyonun santral hipoekojenitesi olan ekojen hemanjiom mu yoksa periferel belirgin halosu olan hipoekoik metastaz mı olduğu ayırımını yapmak mümkün olmayabilir. Ya da periferel hipoekoik haloya sahip hemanjiomlar, hepatosellüler karsinom (HCC) ile karışabilir (13).

B mod incelemede bazı durumlarda HCC ve metastazlar da tipik hemanjiom görünümü ile karşımıza çıkabilmektedir. Böyle durumlarda eğer hastada siroz veya bilinen bir tümör gibi risk faktörü varsa bu tipik görünümüne rağmen ileri tetkik gereklidir. Bahsi geçen risk faktörleri yokluğunda ise US inceleme ile 3-6 ay sonra kontrol önerilmektedir. Hemanjiom olarak takip edilen olguda karaciğer hastalığı veya ekstrahepatik malignensi gelişmesi durumunda da ileri değerlendirmeye ihtiyaç vardır (4).

Bunların dışında, çok nadir olmakla birlikte literatürde geniş santral kaviteli hemanjiom (13), sıvı-sıvı seviyesi olan hemanjiom (16) veya pedinküllü hemanjiomlar (17,18) da bildirilmiştir.

## **DOPPLER US İNCELEME**

Ultrason (US), fokal karaciğer lezyonlarının tespit edilmesinde duyarlı bir yöntem olmakla birlikte spesifitesi düşük bir yöntem olduğundan Doppler US'nin tanıya katkısı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

İncelemeye dahil edilen hemanjiomların tamamında internal sinyal bildiren çalışmalar (19,20) olmakla birlikte anılan çalışmalarda alınan sinyallerin artefakt olabileceği yönünde görüşler mevcuttur (21). Zira hareket artefaktlarına duyarlılığı yüksek olan power ve renkli Doppler ultrasonun, intratümöral küçük damarları göstermede sensitivitesi düşük kalabilmektedir (22).

Genel kanı karaciğer hemanjiomlarına ait belirgin sinyal alınmadığından Doppler incelemenin, hemanjiom tanısı için B moda belirgin bir katkı sağlamadığı yönündedir (4).

Varolduğu durumda da ayırıcı tanıya katkısı şüpheli olan internal Doppler sinyallerine karşın Lim KJ ve arkadaşları, yüzeysel yerleşimli ve arteriovenöz şantlı hemanjiomlarda intratümöral akım ve peritümöral hepatofugal portal akımın hepatik hemanjioma işaret edebileceğine dair bildirimde bulunmuştur (23).

Diğer birçok çalışmada hemanjiomların önemli bir kısmında ya minimal internal sinyal bulunmuş ya da hiç sinyal gösterilememiştir (24-27).

Ek olarak power Doppler inceleme mikrokabarcıklı kontrast ajanlar ile birlikte uygulandığında da Doppler sinyalinde belirgin bir artış veya ayırt edici patern gösterilememiştir (25,28,29).

Yine de Doppler inceleme bu konuda tamamen faydasız olarak nitelendirilemez. Zira HCC örneğinde olduğu gibi malign lezyonlar sıklıkla internal veya peritümöral vaskülarite gösterebildiğinden (30) Doppler inceleme takip edilecek olguların seçiminde rol alabilmektedir. Özellikle pulsatil akım varlığında malignensi akla gelmelidir (31).

## **KONTRASTLI US (Contrast Enhanced Ultrasound – CEUS) İNCELEME**

Spesifitesi düşük olan US ile tespit edilen fokal karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya biyopsi ile

sintigrafik incelemeler kullanılagelen yöntemlerdir (4). Bu yöntemler halihazırda değerini korumakla birlikte yeni yöntem arayışları sürmektedir. Kontrastlı US (CEUS) inceleme bir süredir üzerinde çalışmalar yapılan ve belli bir birikime ulaşılmış bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fokal karaciğer lezyonlarının değerlendirmesinde kontrastlı ultrasonografik incelemenin önemi başta Almanya (32) ve Fransa (33) merkezli, her biri 1.000'den fazla lezyon kapsayan iki çalışma olmak üzere çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,34-40). Bu çalışmalarda kontrastlı US incelemenin fokal karaciğer lezyonu (FLL) değerlendirmesinde kontrastlı BT (33,34) veya MRG (33,35,40) ile kıyaslanabilir tanılama değeri taşıdığı, konvansiyonel US incelemeye göre %40'lara varan oranda hemanjiom tanısını artırabildiği (3), hemanjiom için sensitivite ve spesifite değerlerinin %90.2 (38) ve %99'lara (36) kadar çıkabildiği gösterilmiştir.

Kırk beş çalışmanın dahil edildiği 2012 yılına ait bir metaanalizde benign ve malign FLL değerlendirmesinde CEUS sensitivitesi %93 ve spesifitesi %90 olarak değerlendirilmiştir. Hemanjiom özelinde ise aynı çalışmada sensitivite %86 olarak bildirilmiştir (41).

Gelişmelere paralel olarak da ultrason kontrast ajanları dünyanın çeşitli bölgelerinde lisanslanmış (42) ve CEUS, Avrupa ve Asya'da 10 yılı aşkın süredir klinik değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır (43). ABD'de de karaciğer lezyonlarının değerlendirmesinde ultrasonografik kontrast ajanı kullanımı yakın zamanda onaylanmıştır (44).

CEUS incelemede fokal lezyonun değerlendirilmesi BT ve MRG incelemelerine benzer şekilde lezyonun kontrastlanma karakteristiği ile olmaktadır (45).

İkinci kuşak ultrason kontrast ajanları düşük transmisyon gücünde (MI <0.3) bile diagnostik değer taşıdığı ve mikrokabarcık bozunması azaldığı için gerçek zamanlı, sürekli US inceleme ile erken, portal ve geç faz değerlendirmesi olanaklı hale gelmiştir (36).

Standart inceleme protokollerinin oluşturulması doğrultusunda, kontrast ajanların karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesindeki yeri 2004 (46), 2008 (47) ve 2012'deki (42) kılavuzlar ile önemli bir çerçeveye oturtulmuştur. CEUS incelemede hemanjiomların kontrast tutulum paterni 3 fazda incelenmektedir: arteriyel faz (enjeksiyon sonrası 10-30 sn),

portal faz (30-120 sn) ve geç faz (> 120 sn). Hemanjiom tipik kontrastlanma paterni BT ve MRG ile paralellik göstermektedir: arterial fazda periferden başlayan kontrastlanma, portal ve geç fazda parsiyel veya komplet sentripedal dolun.

Kesitsel yöntemlere göre CEUS ile periferel kontrast tutulumunun daha iyi gösterilebildiği durumlar bile mevcuttur: BT incelemede erken dönemde homojen boyanan hemanjiomlar kontrastlı US incelemede periferel nodüler kontrastlanma paterni ile izlenebilmektedir. Bu durum, hızlı kontrastlanan olgularda BT'nin kaçırabileceği erken ve kısa süreli periferel nodüler boyanma fazının gerçek zamanlı inceleme nedeniyle kontrastlı US ile yakalanabilmesine yorulmuştur (48).

Ancak CEUS ile hemanjiom değerlendirmesinde tariflenen tipik paternin dışında istisnai durumlar olabileceğini de göz önünde bulundurmakta fayda vardır:

**a.** Portal veya geç fazda kontrast yitimi ile karakterize "wash out (yıkama)" fenomeninin malignite lehine önemli bir kriter olması, hemanjiomlar dahil diğer benign lezyonlarda bu özelliğin gözlenmeyeceği anlamına gelmemektedir (45).

Erken arterial dönemde periferel nodüler kontrastlanmaya rağmen portal ve geç fazda malign lezyonlardaki "wash out" fenomenine benzer şekilde izo-hipoekoik görünüm sergileyen hemanjiomlar, ultrasonografik olarak belirsiz veya malign olarak değerlendirilebilmektedir (35).

Oysa, kontrastlı US incelemede atipik prezentasyon gösteren hemanjiomlar, insonasyon problemi olmayan ve ekstrasvasküler denge fazı bulunan kontrast ajanların farklı kinetiği nedeni ile kontrastlı BT ve MR incelemelerde tipik patern göstererek hemanjiom tanısı alabilmektedir (49).

Hemanjiomlarda geç fazdaki kontrastlanma eksikliğine, mikrokabarcık bozulmasına neden olan devamlı insonasyonun yol açabileceği yani bu durumun lezyondan değil, inceleme yönteminden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (4).

**b.** Hemanjiomlarda erken dönemde hızlı boyanma ve hızlı yıkama, yöntemden kaynaklanmayan gerçek bir özellik de olabilmektedir. Arterio-portal şantlar karakteristik olarak malign tümörlerin bir özelliği olmakla birlikte, hemanjiomların %10 kadarının da muhtemel arterio-portal

şanta bağlı yüksek akımlı olabileceği bildirilmiştir. Bunlar genellikle 2 cm'den küçük boyutlu olup periferal nodüler kontrastlanma yerine erken homojen boyanma ve görece erken dönemde kontrast yitimi göstermektedir (50,51).

- c. Arteryal dönemde periferal tarzda kontrast tutulumu da salt hemanjioma ait bir özellik değildir. Bu patern nadiren malign lezyonlarda da görülebilmektedir (36). Normalde arteryal fazda homojen boyanma eğiliminde olan HCC'lerin de yağlı dejenerasyon veya intratumöral nekroz nedeni ile periferal kontrast tutulumu gösterebildiği ifade edilmiştir (4).
- d. İyi diferansiye HCC'ler beklenenden daha geç dönemde yıkanma göstererek de kontrastlı US incelemede hemanjiom ile karışabilmektedir (4).
- e. Hepatik hemanjiomların nadir olarak sentripedal yerine sentrifugal kontrastlanma gösterebildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (52-54).

Ayrıca 10 mm'den küçük (51) veya derin yerleşimli lezyonlarda tipik kontrastlanma paterni izlenemeyebilmektedir (55).

CEUS inceleme ile diğer yöntemler (BT, MRG, biyopsi) arasındaki diskordans dikkate alındığında hemanjiomların spektrumun hem benign (kist, fokal yağlı karaciğer, yağlanmadan korunmuş alan, fokal nodüler hiperplazi, rejeneratif nodül, adenom), hem de malign (HCC, metastaz) tarafındaki lezyonlar ile karışabileceğini belirtmekte fayda vardır (33).

## ELASTOGRAFI

Elastografi, doku elastisitesini değerlendiren ve çeşitli formları olan bir yöntemdir. Transient elastografi, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılan yararlı bir yöntem olmakla birlikte görüntü oluşturmamakta ve fokal lezyonların değerlendirmesinde kullanılamamaktadır. Shear Wave elastografi (SWE) ile point SWE veya akustik radyasyon kuvveti impulsu (ARFI) quantification ise elastisiteyi değerlendirmede objektif sayısal ölçümlere olanak sağlayan ve fokal lezyonların değerlendirilmesinde kullanılacak yöntemlerdir (56).

Elastografide temel prensip, incelenen doku veya lezyonun manuel veya akustik olarak uygulanan dış kuvvet ile gösterdiği esneme/yer değiştirme cevabının ve bunun yarattığı düşük amplitüdü dalgaların bir algoritma yardımıyla değerlendirilmesine dayanmaktadır (57). İnceleme, dokunun sertlik veya

esnekliği hakkında fikir vermektedir. Shear wave hız değeri, doku sertliği ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla genel olarak vaskülarite nedeni ile hemanjiomlara ait shear wave velocity – hız (SWV) değerlerinin malignitelere göre daha düşük olması beklenebilir. Ancak elastografi ölçümleri nekroz, hemorajik değişiklikler, konjesyon, fibrozis gibi çok sayıda parametre ile ilişkili olduğundan ve bu histopatolojik özellikler benign ve malign lezyonlarda değişik oranlarda bulunabildiğinden değerlerde örtüşme olabilmektedir (58,59).

Bu yüzden fokal karaciğer lezyonlarını değerlendirebilmesine rağmen elastografinin ayırıcı tanıda etkinliği konusunda çelişkili sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur.

Davies G ve arkadaşlarının çalışmasında elastografinin US incelemeye göre hemanjiomları metastazlardan ayırt etmede belirgin katkı sağladığı belirtilmiştir (60).

Park H ve arkadaşlarının çalışmasında hemanjiomun dahil olduğu benign grup ile malign lezyonlar arasında ARFI değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur (61). Ancak bu iki çalışmada lezyon sayısı ve çeşitliliğinin kısıtlı olduğunu belirtmek gerekir. Örneğin ilk çalışmaya adenoma, fokal nodüler hiperplazi (FNH) veya primer malignite dahil edilmemiştir. Diğer çalışmaya ise yalnızca bir adet hemanjiomun dahil olması genellemeye izin vermemektedir.

Buna karşılık Frulio N ve arkadaşları, ARFI'nin benign ve malign lezyonların ayırımında yardımcı olmadığını bulmuştur. Genellikle az miktarda fibröz doku içeren yumuşak tümörler olan hemanjiomların bu çalışmada, beklenmedik şekilde yüksek ARFI değerleri göstermiş olması dikkat çekici bir bulgudur (62).

Diğer bazı çalışmalarda da, hemanjiomların dahil olduğu benign grup değerleri ile malign lezyonların değerleri arasında örtüşme mevcuttur (59,63,64).

Benign -malign grup elastografi ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık tanımlanan çalışmalarda bile benign ve malign lezyonlar arasında önemli derecede örtüşmeler olabilmektedir (58).

Özetle, genel olarak fokal karaciğer lezyonlarının, özelden hemanjiomların değerlendirmesinde elastografinin ayırıcı tanıya katkısı oldukça sınırlıdır. Ancak diğer modaliteler ve klinik bulgular eşliğinde ek bilgi sağlayarak ayırıcı tanıya yardımcı olması beklenebilir.

## SONUÇ

Karaciğerin en sık rastlanan lezyonlarından olan hemanjiomların tespitinde ultrason ilk basamak olsa da lezyona ait şüphe varlığında ve özellikle atipik lezyonlarda Doppler ile birlikte kullanıldığında bile modalitenin spesifitesi düşüktür.

Kontrastlı US inceleme, MR ve BT ile kıyaslanabilir spesifite değerleri göstermektedir ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlendirmelerin olabileceği akıldan tutulmalıdır. Elastografinin henüz lezyonu tanımlamada yeterli bir etkinliği yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Vilmanis J, Ozolins A, Gardovskis J, et al. Efficiency of abdominal ultrasound and computer tomography in diagnostic and differential diagnosis of focal liver lesions. *Acta Chirurgica Latviensis* 2015;15:18-22.
2. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:25-32.
3. Şirli R, Sporea I, Popescu A, et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas in clinical practice. *Med Ultrason* 2011;13:95-101.
4. Şirli R, Sporea I, Sandulescu DL, et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas – results of a Romanian multicentre study. *Med Ultrason* 2015;17:444-50.
5. Tang XY, Wang Z1, Wang T, et al. Efficacy, safety and feasibility of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for large hepatic hemangioma. *J Dig Dis* 2015;16:525-30.
6. Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Impact of screening for hepatic hemangiomas in patients with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2015;32:808-12.
7. Prasanna PM, Federicks SE, Winn SS, Christman RA. Giant cavernous hemangioma. *Radiographics* 2010;30:1139-44.
8. Nelson RC, Chezmar JL. Diagnostic approach to hepatic hemangiomas. *Radiology* 1990;176:11-3.
9. Gibney RG, Hendin AP, Cooperberg PL. Sonographically detected hepatic hemangiomas: absence of change over time. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:953-7.
10. Jing L, Liang H, Caifeng L, et al. New recognition of the natural history and growth pattern of hepatic hemangioma in adults. *Hepatol Res* 2016;46:727-33.
11. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, et al. Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2007;17:650-61.
12. Gopal K, Kasturi R, Sukumar S. Atypical sonographic appearance of a hepatic hemangioma in the presence of fatty infiltration- Case report. *Clinical Radiology Extra* 2004;59:61-3.
13. Takayasu K, Moriyama N, Shima Y, et al. Atypical radiographic findings in hepatic cavernous hemangioma: correlation with histologic features. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1149-53.
14. Behbahani S, Hoffmann JC, Stonebridge R, et al. Clinical case report: Sclerosing hemangioma of the liver, a rare but great mimicker. *Radiol Case Rep* 2016;11:58-61.
15. Bree RL, Schwab RE, Glazer GM, et al. The varied appearances of hepatic cavernous hemangiomas with sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and scintigraphy. *Radiographics* 1987;7:1153-75.
16. Soyer P, Bluemke DA, Fishman EK, Rymer R. Fluid-fluid levels within focal hepatic lesions: imaging appearance and etiology. *Abdom Imaging* 1998;23:161-5.
17. Darzi A, Taheri H, Ahangar S K, et al. Torsion of a giant pedunculated hemangioma of the liver presenting with acute abdomen: A case report. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18(8):e38198. eCollection 2016.
18. Hajjam M, Lagout A, Marzouki MK, et al. Pedunculated hepatic hemangioma masquerading as a peritoneal tumor. A Case Report. *Pol J Radiol* 2016;81:51-3. eCollection 2016.
19. Choi BI, Kim TK, Han JK, et al. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors. *Radiology* 1996;200:55-8.
20. Young LK, Yang WT, Chan KW, Metreweli C. Hepatic hemangioma: quantitative color power US angiography-facts and fallacies. *Radiology* 1998;207:51-7.
21. Ramnarine KV, Kyriakopoulou K, Gordon P, et al. Improved characterization of focal liver tumours: dynamic power Doppler imaging using NC100100 echo-enhancer. *Eur J Ultrasound* 2000;11:95-104.
22. Strobel D, Raeker S, Martus P, et al. Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:63-72.
23. Lim KJ, Kim KW, Jeong WK, et al. Colour Doppler sonography of hepatic haemangiomas with arteriportal shunts. *Br J Radiol* 2012;85:142-6.
24. Kim TK, Han JK, Kim AY, et al. Signal from hepatic hemangiomas on power Doppler US: real or artefactual? *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1055-61.
25. Lopez-Ben R, Robbin ML, Weber TM, et al. Doppler sonographic enhancement of hepatic hemangiomas and hepatocellular carcinomas after perflenen emulsion: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1999;18:109-16.
26. Perkins AB, Imam K, Smith WJ, Cronan JJ. Color and power Doppler sonography of liver hemangiomas: A dream unfulfilled? *J Clin Ultrasound* 2000;28:159-65.
27. De Franco A, Monteforte MG, Maresca G, et al. Integrated diagnosis of liver angioma: Comparison of Doppler color ultrasonography, computerized tomography, and magnetic resonance. *Radiol Med* 1997;93:87-94. (Abstract)
28. Kim TK, Han JK, Kim AY, Choi BI. Limitations of characterization of hepatic hemangiomas using a sonographic contrast agent (Levovist) and power Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1999;18:737-43.
29. Karabacakoglu A, Karakose S, Cil AS, Kaya A. Contrast media-enhanced power Doppler sonography for evaluation of hemangiomas and malignant tumors in the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:92-8.
30. Hashemi J. Accuracy of gray-scale and color Doppler sonography in diagnosis of hepatic hemanjioma, hepatocellular carcinoma and liver metastasis. *Iran J Radiol* 2008;5:129-34.



31. Squillante MM, Cellerino C, Clemente R, et al. Pulsed Doppler US diagnosis of hepatocellular carcinoma and other liver focal lesions. *Eur J Ultrasound* 1995;2:269-72.
32. Strobel D, Seitz K, Blank W et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions—diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med* 2008;29:499-505.
33. Tranquart F, Le Gouge A, Correas JM, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicentre clinical trial. *EJC Supplements* 2008;6:9-15.
34. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions-prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med* 2009;30:383-9.
35. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI-a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med* 2010;31:492-9.
36. Herbay AV, Westendorff J, Gregor M. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue: differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients. *J Clin Ultrasound* 2010;38:1-9.
37. Martie A, Bota S, Sporea I, et al. The Contribution of contrast enhanced ultrasound for the characterization of benign liver lesions in clinical practice- a monocentric experience. *Med Ultrasound* 2012;14:283-7.
38. Sporea I, Badea R, Popescu A, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions -a prospective multicenter study of its clinical usefulness. *Ultraschall Med* 2014;35:259-66.
39. Sporea I, Martie A, Bota S, et al. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:57-63.
40. Fang L, Zhu Z, Huang B, et al. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. *Biosci Trends* 2015;9:104-10.
41. Friedrich-Rust M, Klopfeisch T, Nierhoff J, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. *Liver Int* 2013;33:739-55.
42. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver: update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med* 2013;34:11-29.
43. Dietrich CF, Sharma M, Gibson RN, et al. Fortuitously discovered liver lesions. *World J Gastroenterol* 2013;19:3173-88.
44. Seitz K, Strobel D. Milestone: Approval of CEUS for diagnostic liver imaging in adults and children in the USA (Abstract). *Ultraschall Med* 2016;37:229-32.
45. Bhayana D, Kim TK, Jang H, et al. Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of washout. *Am J Roentgenol* 2010;194:977-83.
46. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med* 2004;25:249-56.
47. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28-44.
48. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement pattern of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W7-W12.
49. Gianetti A, Franci L, Grechi C, Giangregorio F. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of hepatic hemangiomas: atypical appearance due to the washout of microbubbles. *J Clin Ultrasound* 2013;41:361-5.
50. Kim KW, Kim TK, Han JK, et al. Hepatic hemangiomas with arteriportal shunt: findings at two-phase CT. *Radiology* 2001;219:707-11.
51. Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007;45:1139-45.
52. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, et al. Centrifugal (inside-out) enhancement of liver hemangiomas: a possible atypical appearance on contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 2007;64:447-55.
53. Kim S, Chung JJ, Kim MJ, et al. Atypical inside-out pattern of hepatic hemangiomas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1571-4.
54. Kapoor AK, Arora A, Sharma A. A rare case of atypical hemangioma showing centrifugal enhancement- Case Report. *Tropical Gastroenterology* 2014;35:45-9.
55. Bartolotta TVI, Taibbi A, Galia M, et al. Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2007;17:650-61.
56. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169-84.
57. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238-53.
58. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound Q* 2011;27:217-23.
59. Goya C, Hamidi C, Yavuz A, et al. The role of acoustic radiation force impulse elastography in the differentiation of infectious and neoplastic liver lesions. *Ultrason Imaging* 2015;37:312-22.
60. Davies G, Koenen M. Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary observations. *Br J Radiol* 2011;84:939-43.
61. Park H, Park JY, Kim DY, et al. Characterization of focal liver masses using acoustic radiation force impulse elastography. *World J Gastroenterol* 2013;19:219-26.
62. Frulio N, Laumonier H, Carteret T, et al. Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. *J Ultrasound Med* 2013;32:121-30.
63. Guibal A, Boularan C, Bruce M, et al. Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. *Eur Radiol* 2013;23:1138-49.
64. Gallotti A, D'Onofrio M, Romanini L, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions. *Eur J Radiol* 2012; 81:451-5.