

Kontrastverstärkte Sonografie (CEUS) zur Diagnostik fokaler Leberläsionen

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for characterisation of focal liver lesions



Autorinnen/Autoren

Michael Kallenbach^{1, 2}, Natalia Qvartskhava^{1, 2}, Christian Weigel^{1, 2}, Yvonne Dörffel³, Jens Berger⁴, Georg Kunze⁵, Tom Luedde^{1, 2}

Institute

- 1 Department of Gastroenterology Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 2 Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf (CIO ABCD), Düsseldorf, Germany
- 3 Medical Outpatient Department, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 4 Ernst von Bergmann Klinikum, Department of Gastroenterology, Hepatology, Infectious Diseases and Rheumatology, Potsdam, Germany
- 5 Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH, Villingen-Schwenningen, Germany

Schlüsselwörter

kontrastverstärkte Sonografie, Leberläsionen, Hämangiom, Adenom, FNH, HCC, cholangiozelluläres Karzinom, Bildgebung

Key words

CEUS, liver lesion, hemangioma, adenoma, HCC, iCCA, FNH, ultrasound, imaging

eingereicht 01.02.2023

akzeptiert nach Revision 21.06.2023

Bibliografie

Z Gastroenterol

DOI 10.1055/a-2145-7461

ISSN 0044-2771

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Michael Kallenbach
University Hospital of Düsseldorf Department of Gastroenterology Hepatology and Infectious Diseases, Düsseldorf, Germany
Michael.Kallenbach@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund des Trends zum vermehrten Einsatz der Bildgebung und der steigenden Awareness bei Risikopatienten werden gastroenterologisch und hepatologisch tätige Ärztinnen und Ärzte häufiger mit Patienten mit unklaren Leberläsionen konfrontiert. In der Differenzierung dieser Raumforderungen hielten CT und MRT im klinischen Alltag zunehmend Einzug in primäre Diagnostikschritte. Die kontrastverstärkte Sonografie stellt demgegenüber ein sehr effektives und kosteneffizientes Verfahren zur Beurteilung fokaler Leberläsionen dar. Der Erfolg der Methode beruht nicht nur auf der Darstellung der Mikrovaskularisation in Echtzeit. Wird die Sonografie vom Behandelnden selbst durchgeführt, kann dieser die genaue Kenntnis der Anamnese und der klinischen Befunde nutzen, um den Untersuchungsablauf gezielt anzupassen und den sonographischen Befund mit größerer Treffsicherheit zu interpretieren („klinische Sonografie“). Gleichzeitig versetzt die Methode den Behandelnden in die Lage, Diagnostik und Therapieentscheidung in den eigenen Händen zusammenzuführen. Exzellente Ergebnisse erzielt die kontrastverstärkte Sonografie – wie alle anderen bildgebenden Verfahren auch – nur bei ausreichender Qualifikation des Untersuchenden. Dieser Beitrag stellt die sonographischen Charakteristika der häufigsten Leberläsionen übersichtlich dar und zeigt deren Kontrastierungsmuster anschaulich anhand von Videos (via QR-Code abrufbar). Der Artikel verdeutlicht, dass die KM-Sonografie aus hepatologischer Sicht in Zukunft einen noch größeren Stellenwert haben könnte und aus Sicht der Autoren haben sollte.

ABSTRACT

Due to the trend towards increased use of imaging and rising awareness among high-risk patients, gastroenterologists and

hepatologists are more frequently confronted with patients with focal liver lesions. In the differentiation of these lesions, CT and MRI have increasingly found their way into primary diagnostic steps in everyday clinical practice. Contrast-enhanced sonography, on the other hand, is a very effective and cost-efficient method for assessing focal liver lesions. The success of the method is not only based on the visualisation of microvascularisation in real time. If sonography is performed by the treating physician, he can use the exact knowledge of history and clinical findings to specifically adapt the examination procedure and to interpret the sonographic find-

ings with greater accuracy (“clinical sonography”). At the same time, the method enables the practitioner to combine diagnostics and management decisions in his or her own hands. To achieve excellent results with contrast-enhanced sonography—as with any other imaging method—it is necessary that the examiner is sufficiently qualified.

This article systematically presents the sonographic characteristics of the most common liver lesions and clearly shows their contrast patterns using videos (available via QR code). The article illustrates that CEUS could—and from the authors’ point of view, should—have an even greater significance in the future.

Grundlagen der kontrastverstärkten Sonografie

Für die Diagnostik fokaler Leberläsionen ist in Deutschland aktuell nur ein Ultraschallkontrastmittel zugelassen, SonoVue der Firma Bracco. Der Wirkstoff Schwefelhexafluorid liegt in einer Flüssigkeit als Mikroblasen vor und wird in geringer Menge (0,5 – 2 ml pro Applikation) über eine Armvene appliziert. Die Mikroblasen haben in etwa die Größe von Erythrozyten und verteilen sich im Blutgefäßsystem, ohne ins Interstitium zu diffundieren („blood pool agent“). Die Elimination erfolgt über die Lunge, es gibt keine Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz. Da das Kontrastmittel nicht jodhaltig ist, kann es problemlos bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden. Unerwünschte Reaktionen sind selten [1, 2].

In großen Teilen Asiens (China, Japan, Korea, Taiwan) und in Norwegen ist ein weiteres Ultraschallkontrastmittel verfügbar (Sonazoid der Firma GE). Es bietet bei der Untersuchung von Leberläsionen den Vorteil, dass zusätzlich zu den vaskulären Phasen eine sogenannte „Kupffer-Phase“ zur Beurteilung herangezogen werden kann (entsteht durch Phagozytose des Kontrastmittels durch Kupffer-Zellen). Da die Zahl an Kupffer-Zellen im gesunden Leberparenchym und in Lebertumoren verschieden ist, ergeben sich diagnostisch hilfreiche Unterschiede in der Anreicherung des Kontrastmittels in der hepatobiliären/Kupffer-Phase. Insbesondere bei der Detektion kleiner HCC und bei der Differenzierung hepatozellulärer Läsionen (HCC vs. Regeneratknoten, FNH vs. Leberzelladenom) könnte die Kupffer-Phase einen Zusatznutzen erbringen (ähnlich dem leberspezifischen MRT-Kontrastmittel Primovist). Da Sonazoid in Deutschland nicht zugelassen und die Zulassung in Kürze nicht zu erwarten ist, wird an dieser Stelle auf weitere Ausführungen verzichtet.

Bei der Anwendung von SonoVue können an der Leber drei spezifische Kontrastierungsphasen unterschieden werden (► **Tab. 1**). Die in ► **Tab. 1** genannten Zeiten sind als Richtwerte zu betrachten, die im klinischen Alltag je nach Patientengruppe deutlich variieren können. Insbesondere bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ist damit zu rechnen, dass die arterielle Phase verzögert einsetzt (ggf. erst 20 oder 25 Sekunden nach Injektion). Die Auswirkungen auf die anderen Phasen sind für die Beurteilung weniger relevant.

Merke

Eine fokale Leberläsion sollte in jeder Kontrastphase im Bezug zum umgebenden Parenchym beurteilt werden. In der arteriellen Phase ist zusätzlich die Gefäßarchitektur von Bedeutung. Eine Übersicht der unterschiedlichen Kontrastierungsmuster gibt ► **Abb. 1.**

Während der arteriellen Phase sollte die Zielläsion durchgängig dargestellt und ein Video vom Kontrastverlauf aufgezeichnet werden. Anschließend muss eine dauerhafte Beschallung jedoch vermieden und die Untersuchung durch Drücken der „Freeze“-Taste pausiert werden. Dies ist erforderlich, um eine artifizielle Destruktion der Mikroblasen zu vermeiden. Insbesondere in der portalen und späten Phase kann es sonst zu Interpretationsfehlern kommen. Besser sind hier kurze Untersuchungsintervalle von 5 bis max. 10 Sekunden, welche erneut als Video aufgezeichnet werden. Nach Ende der Untersuchung erlaubt die Analyse des Videos „Bild-für-Bild“ eine detaillierte Beschreibung des Kontrastverlaufs. So kann konkret beurteilt werden, in welchem Teil der Läsion die Perfusion zuerst einsetzt, welches Muster (z. B. „peripher-nodulär“) vorliegt und wie der Verlauf der Kontrastierung innerhalb der Läsion ist (z. B. „zentrifugal“).

In der portalvenösen und späten Phase ist die Kernfrage zu beantworten, ob ein fokaler Kontrastverlust (häufig als „wash-out“ bezeichnet) auftritt. Der fehlende Kontrastverlust ist ein starker Prädiktor für die Benignität einer Leberläsion [3]. Neben der Ausprägung des Kontrastverlusts (gering vs. deutlich) sollte auch dessen Beginn beschrieben werden, da beide Faktoren für die Interpretation relevant sind. Ein „früher“ Kontrastverlust („frühes wash-out“) liegt vor, wenn dieser nach weniger als 60 Sekunden nach der Injektion auftritt. Ansonsten handelt es sich um einen „späten“ Kontrastverlust („spätes wash-out“). Ein später und gering ausgeprägter Kontrastverlust ist vor allem für das HCC typisch und kann bei dieser Tumorentität auch nach > 5 Minuten p.i. auftreten [4, 5].

Häufige benigne Leberläsionen

Es existiert eine Vielzahl benigner Leberläsionen, welche mit unterschiedlicher Häufigkeit in der gesunden und zirrhotischen Leber auftreten. Die Angaben zur Prävalenz der einzelnen Entitäten

variieren dabei erheblich. Eine der größten Populationen wurde von Kaltenbach et al. [6] untersucht. Eine Übersicht der häufigsten benignen Leberläsionen gibt ▶ **Tab. 2**.

Fokale Andersverfettungen

Fokale Andersverfettungen entstehen im Leberparenchym aufgrund eines veränderten portalvenösen Perfusionsanteils, welcher meist durch aberrante Gefäße hervorgerufen wird [7]. Fokale Minderverfettungen treten überwiegend in verfetteten, echoreichen Lebern auf und sind in der Regel bereits im B-Bild aufgrund ihrer typischen Lokalisation im Gallenblasenbett oder im Bereich der Pfortadergabel, sowie aufgrund der trapezoiden oder landkartenartigen Form, zu erkennen. Minderverfettungen können aber auch um Tumore herum auftreten (peritumoral) und sind dann meist Folge transtumoraler arterioportal Fisteln.

Fokale Mehrverfettungen treten in normal echogenen Lebern auf und sind überwiegend periportal lokalisiert.

Fokale Andersverfettungen können aufgrund ihrer Form und Lage, sowie des niemals vorhandenen raumfordernden Effekts, in den meisten Fällen bereits im B-Bild sicher von echten Neoplasien unterschieden werden. Sollten Andersverfettungen an untypischer Stelle lokalisiert sein oder eine rundliche Form aufweisen, ist die KM-Sonografie das Mittel der Wahl, um eine maligne Genese sicher auszuschließen. Das Kontrastverhalten fokaler Anders-

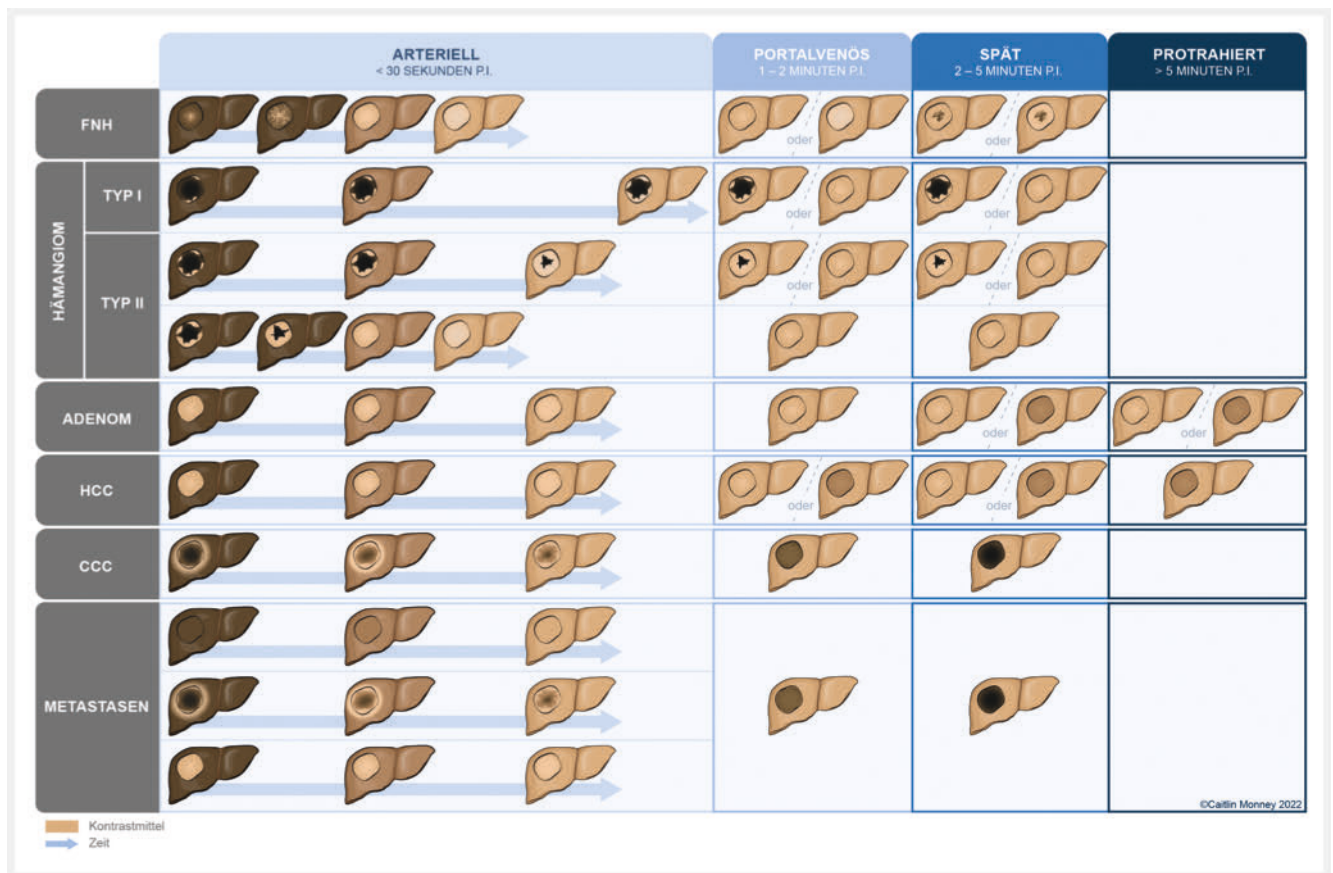
verfettungen unterscheidet sich meistens nicht vom übrigen Parenchym [8]. In der arteriellen Phase kann in Einzelfällen jedoch sowohl eine vorzeitige als auch eine verzögerte Kontrastierung beobachtet werden [9, 10]. Der fehlende Kontrastverlust in der Spätphase schließt eine maligne Genese aus.

Dysontogenetische Leberzysten

Dysontogenetische Leberzysten weisen im Gegensatz zu anderen zystischen Läsionen eine Wand aus einschichtigem Epithel auf und sind mit seröser Flüssigkeit gefüllt. Sonografisch kann die

▶ **Tab. 1 Kontrastierungsphasen der Leber entsprechend WFUMB [2]. p. i. = post injectionem.**

Phase	Beginn (s p. i.)	Ende (s p. i.)
Arterielle	10–20	30–45
Portalvenöse	30–45	120
Späte	> 120	Verschwinden der Mikroblassen (nach ca. 4 – 8 min p. i.)



▶ **Abb. 1** Schematische Darstellung der Kontrastierungsmuster der häufigsten Lebertumoren in den unterschiedlichen Phasen der kontrastverstärkten Sonographie (CEUS); p. i. = post injectionem.

► **Tab. 2 Häufigkeit benigner Leberläsionen nach Kaltenbach et al.** [6] Ausgewertet wurde ein unselektiertes Kollektiv von n = 45.319 Krankenhauspatienten über einen Zeitraum von 10 Jahren.

Läsion	Häufigkeit
Fokale Minderverfettung	6,26 %
Zyste	5,81 %
Hämangiom	3,62 %
Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)	0,18 %
Leberzelladenom	0,04 %

Diagnose anhand folgender Zystenkriterien bereits im Grauwertbild mit hoher Sicherheit gestellt werden:

- echofrei
- runde Form
- zarter echoreicher Wandreflex
- scharfe Begrenzung, jedoch unscharfe Lateralkontur
- Zystenrandschatten
- verstärktes Ein-/Austrittsecho
- verminderte dorsale Schallabschwächung (dorsale „Schallverstärkung“)
- fehlender Gefäßnachweis in der farbkodierten Duplexsonografie (FKDS)

Einschränkungen zeigt die B-Bild-Diagnostik bei eingebluteten oder vormals infizierten Zysten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr echofrei zur Darstellung kommen. Hier kann der Einsatz von Kontrastverstärkern das Fehlen von Gefäßen innerhalb der Läsion mit hoher Sensitivität nachweisen [11, 12, 13]. Im klinischen Alltag bereiten im CT insbesondere kleine und septierte Zysten häufig Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu soliden Läsionen wie Metastasen [14]. Wenn diese Läsionen in der Grauwertsonografie die o. g. Zystenkriterien zeigen, sind weitere diagnostische Schritte in der Regel überflüssig.

Leberhämangiome

Auch Leberhämangiome als häufigste solide benigne Leberneoplasien können anhand ihrer typischen Morphologie mit ausreichender Sicherheit im B-Bild diagnostiziert werden. Sonografische Zeichen eines typischen Hämangioms im **Grauwertbild** sind:

- rundliche Form
- homogen echoreiche Textur
- scharfe Begrenzung

Wird ein solitärer Rundherd mit diesen morphologischen Merkmalen in einer gesunden Leber bei einem Patienten ohne Anamnese einer malignen Erkrankung nachgewiesen, reicht die Grauwertsonografie zur Diagnosestellung aus [15]. Im verfetteten, somorphologisch vermehrt echogenen Leberparenchym zeigen Hämangiome meist ein abweichendes Erscheinungsbild (echoarm, inhomogen). In diesen Fällen und beim Vorliegen einer chronischen Leber- oder einer malignen Grunderkrankung, sowie

bei multiplen Läsionen muss die Diagnose durch eine perfusionsgestützte Bildgebung gesichert werden [15]. Die kontrastverstärkte Sonografie kann Hämangiome mit hoher Treffsicherheit charakterisieren [10, 16, 17, 18, 19] und sollte deshalb primär zur weiteren Differenzierung eingesetzt werden.

Das wichtigste Kriterium ist dabei die „**peripher-noduläre**“ Kontrastierung in der arteriellen Phase, welche sich deutlich vom Perfusionsmuster anderer Tumore unterscheidet [10, 16, 17, 18, 19] und auch von Untersuchern mit wenig Erfahrung sicher identifiziert werden kann (► **Abb. 2**). Die peripher gelegenen kontrastierten Anteile nehmen schrittweise an Größe zu („**pooling**“), wodurch sich die Kontrastierung mit fortschreitender Untersuchungsdauer in Richtung des Zentrums fortsetzt (zentripetal). Dieses Kontrastphänomen wird in Analogie zum CT als „**Irisblendenphänomen**“ bezeichnet (► **Abb. 2**, ► **Video 1**).

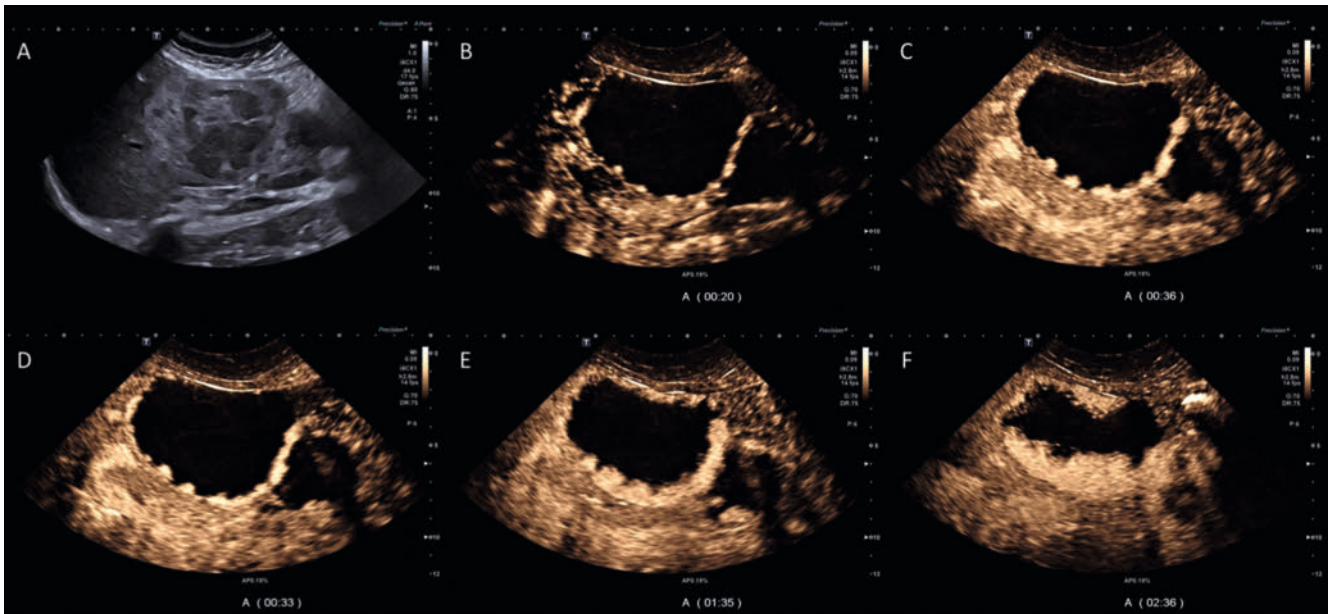
Je nachdem, wie schnell sich das Hämangiom kontrastiert, unterscheidet man Hämangiome mit hohem und niedrigem Blutfluss [20]. Sonografisch wurden diese unterschiedlichen Typen erstmals 1998 von Wermke beschrieben [21]. In seiner Monographie von 2005 definierte er ein konkretes Unterscheidungskriterium für beide Hämangiomvarianten [22]. Nach Wermke liegt ein Hämangiom mit hohem Blutfluss (Typ II, ► **Abb. 3**, ► **Video 2**) vor, wenn innerhalb von 30 Sekunden nach Injektion mehr als die Hälfte der Schnittfläche kontrastiert ist [22, 23], im anderen Fall handelt es sich um ein Hämangiom mit niedrigem Blutfluss (Typ I). Kommt es im Verlauf der Untersuchung zur vollständigen Kontrastierung der Tumorschnittfläche, so wird der jeweilige Hämangiom-Typ um das Suffix „a“ ergänzt. Bleiben dauerhaft nicht kontrastierte Anteile darstellbar (teilhrombosierte/-sklerosierte Hämangiome), ist als Suffix „b“ zu verwenden.

Wermkes Klassifikation ist noch deutlich detaillierter und unterteilt Hämangiome mit hohem Blutfluss weiter in die Typen III – V, sofern diese zusätzliche Kontrastphänomene aufweisen. Bei Hämangiomen vom Typ III sind Anastomosen zu benachbarten Lebervenen vorhanden (arteriovenöse Fisteln), wodurch sich diese vorzeitig kontrastieren. Beim Typ IV ist eine vorzeitige Kontrastierung des angrenzenden Leberparenchyms zu beobachten. Die entstehende passagere Pseudoläsion wird durch transtumorale arteriportale Fisteln hervorgerufen und ist nur zu Beginn der arteriellen Phase nachweisbar. ► **Tab. 3** gibt eine Übersicht der Hämangiomeinteilung nach Wermke.

Gerade bei kleinen Läsionen kann die Kontrastierung so schnell voranschreiten, dass das für die Diagnosestellung so wichtige peripher-noduläre Muster schwer oder gar nicht erkennbar sein kann. Oft werden diese Hämangiome in der arteriellen Phase als homogen hyperperfundiert beschrieben [19, 24]. Hämangiome mit hohem Blutfluss sind deshalb schwerer von anderen hypervaskularisierten Läsionen zu differenzieren (► **Fallbeispiel 1**). Zum Ausschluss von malignen Läsionen kommt in diesen Fällen der Spätphase eine besondere Bedeutung zu.

Merke

Um bei hypervaskularisierten Läsionen artspezifische Charakteristika eindeutig zu erkennen, ist das **Wiederanfluten** hilfreich. Dabei wird eine je nach Gerätehersteller unterschiedlich benannte Taste (z. B. „flash“, „replenishment“) gedrückt, sobald sich die Läsion vollständig kontrastiert hat. Für eine Sequenz



► **Abb. 2 Kontrastverlauf eines Leberhämangioms (niedriger Blutfluss, Typ I).** **A** Grauwertbild: heterogene Raumforderung. **B–D** Arterielle Phase: Die Kontrastierung beginnt im Randbereich, hier bilden sich charakteristische noduläre Ansammlungen von Mikroblasen, während sich die zentralen Anteile verzögert kontrastieren. **E** Portalvenöse Phase: Fortschreiten der Kontrastierung in Richtung des Zentrums (Irisblendenphänomen) durch Vergrößerung der kontrastierten Anteile in der Peripherie („pooling“). **F** Späte Phase: weiteres Fortschreiten der Kontrastierung zum Zentrum hin. Zentrale Anteile bleiben ausgespart. Kein Kontrastverlust (kein „wash-out“).

von meist 5–10 Bildern (einstellbar) wird die Sendeleistung dadurch auf 100 % erhöht und es werden alle Mikroblasen im Schallfenster zerstört. Anschließend wird die Sendeleistung automatisch wieder reduziert und das Anfluten des Kontrastmittels innerhalb der Läsion kann erneut beurteilt werden. Dieses Manöver sollte nur zu Beginn der arteriellen Phase durchgeführt werden. Neben dem Wiederanfluten ist es hilfreich, dass der Untersucher das von der arteriellen Phase aufgezeichnete Video Bild für Bild analysiert.

Die mit Kontrastmittel gefüllten Anteile des Hämangioms zeigen in der arteriellen Phase häufig eine höhere Kontrastintensität als das umgebende Parenchym [17].

INFO-BOX 1

Kontrastverhalten von Hämangiomen:

- peripher-noduläre Kontrastierung
- sich vergrößernde Kontrastmittelseen („pooling“)
- Kontrastierung in zentripetaler Richtung
- (= „Irisblendenphänomen“)
- perfundierte Anteile haben höhere Kontrastintensität
- vollständige/unvollständige Kontrastierung

In der portalvenösen Phase bleibt die Kontrastintensität auf diesem Niveau erhalten oder gleicht sich dem umgebenden Parenchym an. Auch in der späten Phase kommt es in der Regel nicht zu einem Kontrastverlust (kein sogenanntes „wash-out“), sodass

BEISPIEL-VIDEO

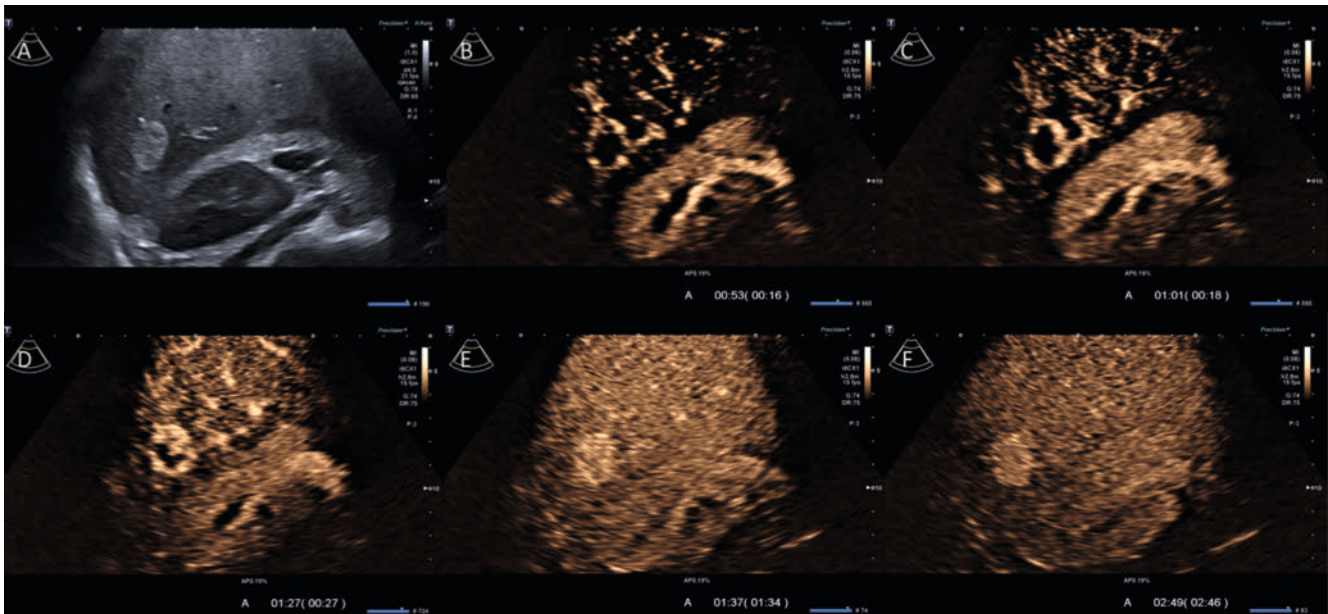


► **Video 1** Kontrastverhalten eines Hämangioms mit niedrigem Blutfluss (Typ I b).

die Abgrenzung gegenüber malignen Leberläsionen gut gelingt (Kontrastverhalten von Hämangiomen **Info-Box 1**).

Cave

Bei fortgeschrittener degenerativer Veränderung (Sklerosierung) oder fehlerhafter Untersuchungstechnik (zu lange Beschallung) kann in der Spätphase eine fokale Minderkontrastierung („wash-out“) auftreten und zur Verwechslung mit Malignomen führen [3, 19].



► **Abb. 3** Kontrastverlauf Hämangiom mit hohem Blutfluss (Typ II). **A** Grauwertbild: scharf begrenzte echoreiche Raumforderung. **B–D** Arterielle Phase: Beginn der Kontrastierung nach 16 s p. i. mit nodulärem Muster im Randbereich der Raumforderung. Schnelles Vorschreiten in zentripetaler Richtung. Nach 27 s p. i. ist die Raumforderung zu über 50 % der Tumorschnittfläche kontrastiert. **E** Portalvenöse Phase: vollständig kontrastierte Raumforderung mit höherer Kontrastintensität als das umgebende Parenchym. **F** Späte Phase: weiterhin höhere Kontrastintensität der Läsion im Vergleich zum umgebenden Parenchym.

Der fokale Kontrastverlust ist hier aber meist **gering ausgeprägt** und **tritt spät** auf. Zur sicheren Diagnosestellung muss in diesen Fällen das peripher-noduläre Muster in der arteriellen Phase zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) ist die zweihäufigste solide benigne Neoplasie. Sie betrifft deutlich häufiger Frauen (Verhältnis 10:1) [15]. In der nicht verfetteten Leber ist die Läsion meist isoechogen. Wermke und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass im B-Bild in der Mehrzahl der Fälle (94 %) eine **lobulierte** Kontur zu erkennen ist [25] (► **Abb. 4A**).

Weitere Merkmale sind:

- im Grauwertbild zu erahnende zentrale Narbe (► **Abb. 4B**)
- radiär verlaufende Bindegewebsanteile
- Verdrängung umliegender Strukturen (Gefäße, Gallenblase; ► **Abb. 4C**)
- kräftige zuführende Arterie in der FKDS (► **Abb. 4D**)

Die zuführende Arterie zieht ins Zentrum der FNH und verzweigt sich dort auf charakteristische Weise: Die Äste der Arterie verlaufen radiär und bilden ein **radspeichenartiges Muster** (► **Abb. 4E, F**; ► **Video 3**) [26, 27]. Diese Angioarchitektur ist pathognomonisch für die FNH und erlaubt eine eindeutige Abgrenzung gegenüber anderen Läsionen.

Cave

Der Nachweis dieses radspeichenartigen Musters gelingt in der FKDS nur in etwa der Hälfte der Fälle [28, 29, 30].

BEISPIEL-VIDEO



► **Video 2** Kontrastverhalten eines Hämangioms mit hohem Blutfluss (Typ II).

Dies liegt zum einen an der eingeschränkten Sensitivität des Dopplers beim Nachweis intratumoraler Gefäße. Zum anderen gibt es neben dem oben beschriebenen **klassischen Typ** der FNH (**zentrale** Gefäßverzweigung – **Typ I** nach Wermke) auch fokale noduläre Hyperplasien mit **exzentrischer** Verzweigung des zuführenden Gefäßes (**Typ II** nach Wermke). Beim Typ II ist die Abgrenzung zum Leberzelladenom deutlich erschwert.

► **Tab. 3 Sonografische Einteilung der Leberhämangiome nach Wolfram Wermke** [21, 22, 23]. Die im klinischen Alltag häufigsten sind die fettgedruckten Typen I und II. *p. i.* = *post injectionem*, *av* – *arteriovenös*, *ap* – *arterioportal*.

Typ	Kontrasteigenschaften		Subtyp	Irisblenden-Phänomen	
Typ I	peripher-noduläre Kontrastierung mit allmählichem Fortschreiten	keine zusätzlichen Kriterien		a – vollständig b – unvollständig	
Typ II	rasante Kontrastierung: innerhalb von 30 s p. i. sind >50% der Schnittfläche kontrastiert	keine zusätzlichen Kriterien		a – vollständig b – unvollständig	
Typ III		vorzeitige Kontrastierung von angrenzenden Lebervenen als Folge arteriovenöser Fisteln		a – vollständig b – unvollständig	
Typ IV		vorzeitige Kontrastierung des angrenzenden Leberparenchyms (passagere Pseudoläsion) als Folge arterioportaler Fisteln	proximale Pseudoläsion oder retrograder Fluss in prä-tumoralen Portalvenen	IV – 1	a – vollständig b – unvollständig
			zirkumskripte peritumorale Pseudoläsion	IV – 2	
			distale keilförmige Pseudoläsion	IV – 3	
Typ V		gleichzeitiges Vorliegen von Eigenschaften des Typs III und IV (av- und ap-Fisteln)		a – vollständig b – unvollständig	

INFO-BOX 2

Kontrastverhalten von fokal nodulären Hyperplasien (FNH):

- **rasante** Kontrastierung **vor** dem umgebenden Parenchym
- **zentrifugaler** Kontrastverlauf
- langanhaltende, **hohe Kontrastintensität**
- zentrale Minderkontrastierung (**Narbe**) in Spätphase

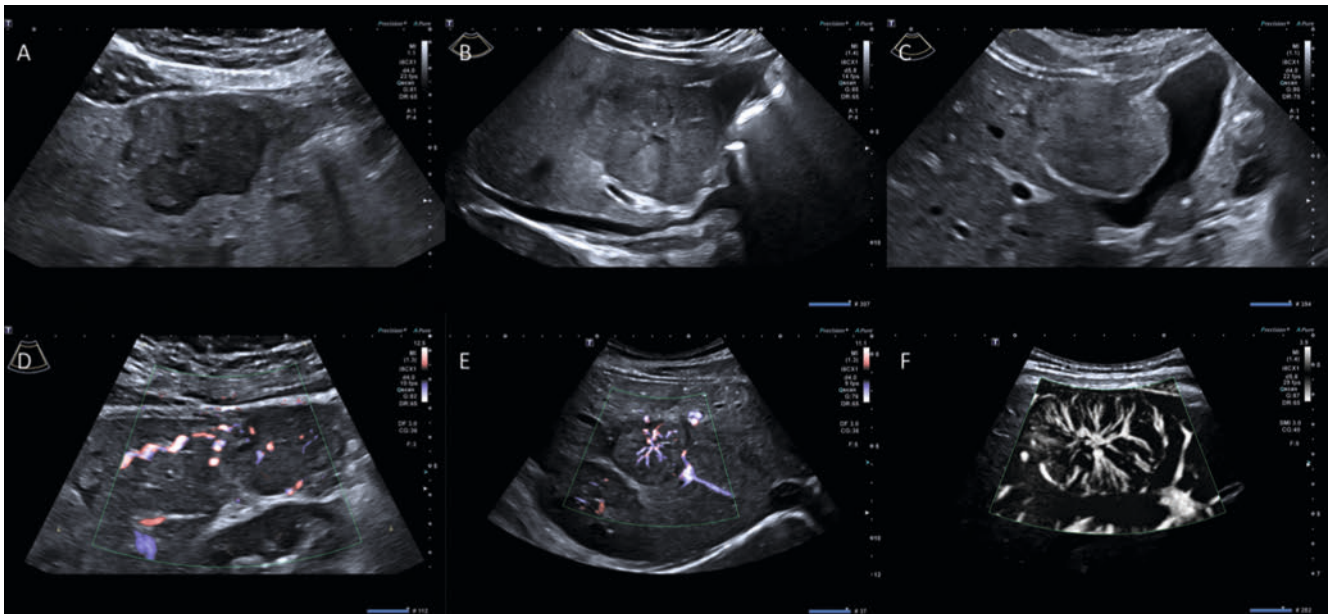
Aufgrund ihrer mangelnden Sensitivität findet die Duplexsonografie in der EASL-Leitlinie keine Erwähnung. MRT und CEUS werden als wesentliche diagnostische Methoden zur Charakterisierung einer FNH genannt [15], wobei CEUS eine Überlegenheit in der Diagnose kleinerer (<3 cm) FNH zeigen konnte, MRT hingegen für größere Läsionen [31, 32]. Die für fokal noduläre Hyperplasien hochspezifische zentrifugale Kontrastierung kann aufgrund des rasanten Kontrastverlaufes nur mit dem Echtzeitverfahren der KM-Sonografie dargestellt werden. Typische KM-sonografische Merkmale der FNH sind in **Info-Box 2** zusammengefasst (siehe auch ► **Abb. 5**, ► **Video 4**).

Mit fortschreitendem Alter können Veränderungen an den Gefäßen der FNH auftreten. Durch diese degenerativen Prozesse kann es in der Spätphase der KM-Sonografie zu einem Kontrastverlust gegenüber dem umliegenden Gewebe kommen („wash-out“) [31, 33, 34]. Ähnlich wie beim Hämangiom beschrieben, kann in diesen Fällen die Diagnose nur dann gestellt werden, wenn in der arteriellen Phase ein absolut eindeutiger Befund beobachtet wurde [34]. Ansonsten besteht die Indikation zur MRT (mit leberspezifischem Kontrastmittel), im Zweifelsfall ist eine histologische Sicherung erforderlich (siehe ► **Fallbeispiel 2**).

BEISPIEL-VIDEO



► **Fallbeispiel 1** Ein 39-jähriger Mann stellt sich aufgrund einer Hepatitis B erstmals in der Hepatitisambulanz vor. Sonografisch wird im verfetteten Parenchym des linken Lappens eine echoarme 20 mm große Raumforderung detektiert. Aufgrund des Verdachts auf ein HCC wird eine KM-Sonografie veranlasst. In der arteriellen Phase stellt sich die Läsion hypervaskularisiert dar. Aufgrund der rasanten Kontrastierung wird mehrfach eine Mikroblasendestruktion („Flash“, „Burst“) durchgeführt. Dadurch können eine im Randbereich beginnende Kontrastierung sowie ein „pooling“ gezeigt werden. Der Verdacht auf ein Hämangiom mit hohem Blutfluss wird durch die fehlende fokale Minderkontrastierung in der portalvenösen und späten Phase bestätigt. Der Befund ist im Follow-up über 2 Jahre hinweg größenkonstant.



► **Abb. 4** Nativsonographische Merkmale einer FNH: **A** Lobulierte Kontur. **B** Im B-Bild zu erahnde zentrale Narbe. **C** Impression der Gallenblasenwand. **D** Duplexsonographie: kornknieherartig gewundene zuführende Arterie. **E** Duplexsonographie: zentrale Gefäßverzweigung. **F** Breitbanddoppler (SMI – superb microvascular imaging): Gefäßarchitektur mit zentraler Verzweigung.

Leberzelladenome

Leberzelladenome sind seltene benigne Tumore monoklonalen Ursprungs. Sie treten bevorzugt beim weiblichen Geschlecht auf. Ein Zusammenhang mit der Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva gilt als gesichert [35, 36]. In den vergangenen 10 Jahren wurden große Fortschritte in der molekularbiologischen Charakterisierung dieser Tumoren gemacht und eine zwischenzeitlich revidierte Einteilung in mehrere Subtypen vorgenommen (► **Tab. 4**) [37, 38, 39, 40]. Die rasante Weiterentwicklung der Pathologie als Goldstandard stellt eine Herausforderung für die Bildgebung dar.

Sonografische Merkmale des Adenoms im B-Bild sind die im Vergleich zur FNH meist glattere Kontur und die aufgrund von Hämorrhagien oft heterogen erscheinende Schnittfläche. Duplexsonografisch können Gefäße nachweisbar sein, die von der Tumorpherie ins Innere der Läsion ziehen [41, 42]. Zu den diagnostischen Kriterien in der KM-Sonografie zählen eine Hypervaskularisation in der arteriellen Phase mit zentripetaler Anreicherung oder homogenem Muster [33, 43, 44] (► **Abb. 6**, ► **Video 5**). Beim Vorliegen von Hämorrhagien können sich Teile des Tumors unregelmäßig oder gar nicht kontrastieren. Sollten einzelne Gefäße abgrenzbar sein, verlaufen diese meist geordnet von der Peripherie in Richtung des Zentrums des Tumors.

Das Kontrastverhalten in der Spätphase ist nicht einheitlich. Bei Adenomen mit peliotischen Sinusoiden bleibt die Kontrastintensität lange auf hohem Niveau erhalten. Es kann jedoch vor allem in der protrahierten Spätphase (> 3 Minuten p. i.) zu einem meist gering ausgeprägten Kontrastverlust kommen [44], welcher die Abgrenzung gegenüber gut differenzierten hepatozellulären Karzinomen und Metastasen neuroendokriner Tumore erschwert (siehe ► **Fallbeispiel 3**).

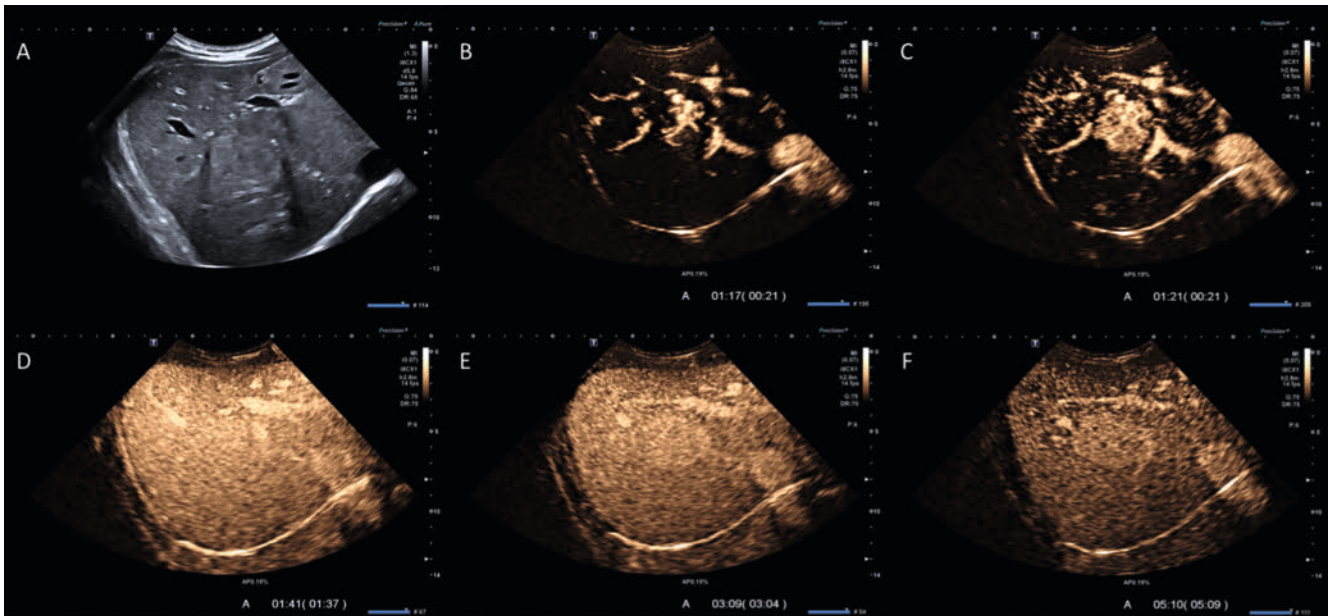
▶ BEISPIEL-VIDEO



► **Video 3** Radspeichenartiges Gefäßmuster der FNH im (Breitband-) Doppler.

Die kontrastverstärkte Sonografie liefert einen wertvollen Beitrag in der Differenzierung von Leberzelladenomen und FNH [32, 45], auch wenn das MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel eine höhere Spezifität aufweist [46]. Die Subtypisierung der Adenome gelingt selbst mittels MRT in den meisten Fallserien nur in ca. 80% der Fälle. Mehrere Studien untersuchten die Rolle der (KM-) Sonografie in der Subtypisierung von Leberzelladenomen [47, 48, 49]. Dabei wurde jeweils die Klassifikation von 2009 [39] zugrunde gelegt und folgende Beobachtungen gemacht:

- H-HCA sind im B-Bild meist homogen echoreich (ca. 90% d. F.).
- H-HCA zeigen meist **kein** wash-out in der portalvenösen und späten Phase (in ca. 90%).
- I-HCA sind im B-Bild überwiegend isoechogen oder echoärmer als das Leberparenchym.



► **Abb. 5 Kontrastverlauf einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH):** **A** Grauwertbild: fast isoechogene Raumforderung zentral im rechten Lappen. **B, C** Arterielle Phase: im Zentrum der Läsion beginnende und sich rasant in die Peripherie ausbreitende Kontrastierung. **D** Portalvenöse Phase: gleiche Kontrastintensität von Raumforderung und umgebenden Parenchym. **E, F** Späte Phase: nach 3 min p. i. zunächst diskret, nach 5 min p. i. deutlich höhere Kontrastintensität der Läsion im Vergleich zum umgebenden Parenchym – sicheres Zeichen für Benignität.

- I-HCA sind der häufigste Subtyp bei Vorliegen einer Parenchymverfettung.
- I-HCA zeigen häufiger als andere Subtypen – aber in einem zwischen den Studien unterschiedlichen Ausmaß – ein wash-out in der Spätphase (21 – 65 % d. F.).

Aufgrund der Seltenheit der Leberzelladenome und der sich im Fluss befindlichen pathologischen Einteilung kann die Rolle der Bildgebung im Allgemeinen und der (kontrastverstärkten) Sonografie im Speziellen nicht abschließend beurteilt werden. Der durch die KM-Sonografie erzielte Informationsgewinn ist jedoch nicht unerheblich [50].

Merke

Die Ergebnisse von KM-Sonografie und MRT sollten zusammen mit den klinischen Charakteristika von einem erfahrenen interdisziplinären Team diskutiert werden, um über das weitere Vorgehen zu entscheiden.

Ob zur Bestimmung des Subtyps jedes Adenom histologisch untersucht werden sollte, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Kommt es bei bildgebend eindeutig nachgewiesenen Adenomen mit einer Größe > 5–6 cm trotz Ausschalten auslösender Faktoren (hormonelle Antikonzeption, Carbamazepintherapie) nicht zu einem Größenrückgang, sollte aufgrund des erhöhten Blutungs- und Rupturrisikos großzügig die Indikation zur Resektion gestellt werden. Gleiches gilt für Adenome im lateralen linken Lappen und in den kaudalen Segmenten, da hier der operative Aufwand und das perioperative Risiko geringer sind. Adenome bei männlichen Patienten sollten unabhängig von der Größe reseziert werden, da diese sehr häufig eine β -catenin-Mutation mit erhöhtem Entar-

BEISPIEL-VIDEO



► **Video 4** Kontrastverhalten einer FNH.

tungsrisiko aufweisen. Adenome, die in der KM-Sonografie einen Kontrastverlust in der Spätphase zeigen, sind häufiger vom inflammatorischen oder β -cateninmutierten Subtyp [48, 49]. Aus Sicht der Verfasser sollte in diesen Fällen bei fehlender Größenregredienz und günstiger Lage (s. o.) eine Resektion angestrebt werden, zumindest aber eine histologische Sicherung.

Häufige maligne Läsionen

Für die Interpretation malignomsuspekter Befunde sind Informationen über zugrundeliegende Erkrankungen essenziell. Liegt eine Leberzirrhose oder eine Risikoerkrankung (chronische Hepatitis B und C, Hämochromatose) vor, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem zufällig entdeckten Tumor um ein hepato-

zelluläres Karzinom (HCC) handelt, sehr groß [51, 52]. Während Patienten mit Leberzirrhose auch häufiger ein intrahepatisches Cholangiokarzinom entwickeln als die Normalbevölkerung, werden Metastasen nur selten in einer zirrhotischen Leber angetroffen [53]. Sie sind jedoch die häufigsten malignen Läsionen in der nicht-zirrhotischen Leber. Diese Tatsache und das typische Kontrastverhalten des HCC erlauben in vielen Fällen seine leitliniengerechte Diagnosestellung allein anhand bildgebender Verfahren [54, 55, 56].

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das **hepatozelluläre Karzinom (HCC)** als häufigster lebereigener maligner Tumor tritt in der überwiegenden Zahl der Fälle in der zirrhotisch veränderten Leber auf. Die Entwicklung geschieht über verschiedene Vorstufen (Regenerat, dysplastischer Knoten). Dies erklärt den wesentlichen Unterschied in den Kontrasteigenschaften im Vergleich zu Metastasen und dem cholangiozellulären Karzinom (CCC). Diese verfügen im Gegensatz zum HCC bzw. dessen Vorstufen nur über eine arterielle und nicht über eine portalvenöse Gefäßversorgung [57].

INFO-BOX 3

Typische morphologische Befunde eines HCC in B-Bild und FKDS:

- **runde** Form
- echoreiche **Pseudokapsel**
- Schnittfläche mit echoarmen und echoreichen Anteilen
- („**Mosaikmuster**“)
- vom Rand eintretende Gefäße
- intravasales Tumorwachstum

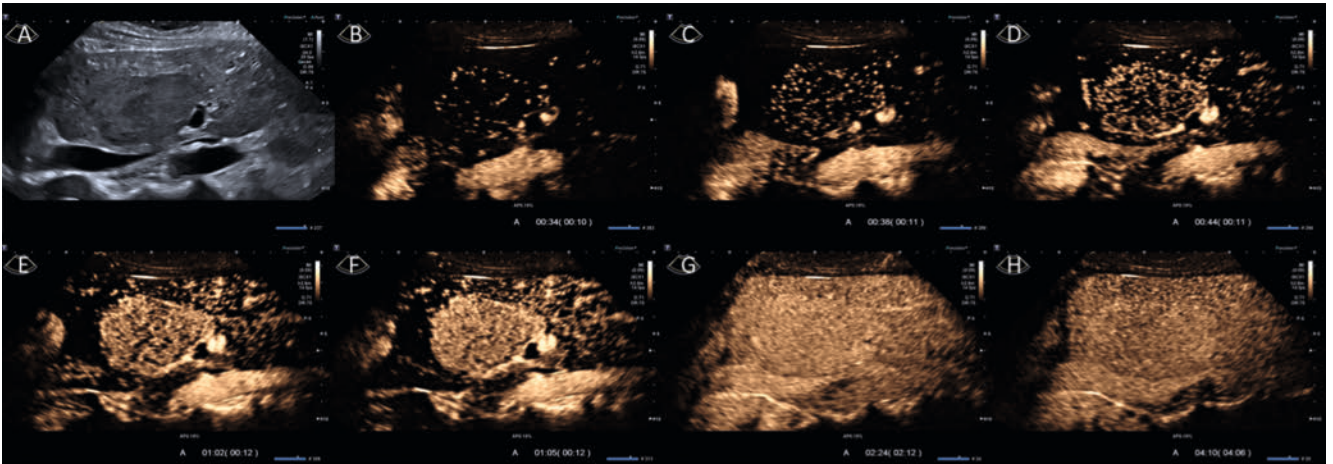
▶ BEISPIEL-VIDEO



▶ **Fallbeispiel 2** Bei einer lebergesunden 66-jährigen Frau wird zufällig eine Leberläsion detektiert. Über drei Jahre hinweg werden alle 6 Monate Kontroll-MRT's durchgeführt, welche keine ätiologische Klärung erbringen, aber eine Größenprogression zeigen. Es erfolgt die Zuweisung in die Viszeralchirurgie. Vor der Planung weiterer Schritte erfolgt die Vorstellung zur KM-Sonografie. Es fällt eine echoarme Läsion in S V/VI auf. In der FKDS entsteht der Eindruck einer radspeichenartigen Gefäßarchitektur. Die arterielle Phase zeigt eine rasante Kontrastierung, welche im Zentrum der Läsion beginnt und sich nach peripher fortsetzt (zentrifugal). Diese Befunde erinnern zunächst an eine FNH. Es tritt jedoch bereits in der portalvenösen Phase ein Kontrastverlust auf, welcher in der Spätphase deutlich zunimmt. Eine eindeutige ätiologische Zuordnung ist somit nicht möglich. Der kräftige Kontrastverlust passt jedoch nicht zu einer FHN, sondern muss an ein Malignom denken lassen. Aufgrund der subkapsulären Lage in S V/VI wird nach Ausschluss weiterer Tumormanifestationen die Entscheidung zur primären Resektion getroffen. Histologisch zeigt sich ein mäßiggradig differenziertes hepatozelluläres Karzinom in der nicht-zirrhotischen Leber.

▶ **Tab. 4 Subtypisierung der Leberzelladenome** (adaptiert nach Nault et. al [32]). OC = orale Kontrazeptiva, AP = alkalische Phosphatase, GGT = Glutamyltransferase.

Subtyp	Hepatozyten-kernfaktor-1A-inaktiviertes HCA	Inflammatorisches HCA	β-catenin-aktiviertes HCA	Sonic Hedgehog-aktiviertes HCA	Unklassifiziertes HCA
Abkürzung	H-HCA	I-HCA	b-HCA	sh-HCA	U-HCA
Häufigkeit	33 %	44 % (davon 10 % mit gleichzeitiger β-catenin-Mutation = b-IHCA)	11 %	4 %	8 %
Einfluss OC	mittel	hoch	niedrig	hoch	mittel
Risikofaktoren		hoher BMI Alkohol Glykogenose	männliches Geschlecht geringeres Alter	hoher BMI	
Klinische Relevanz	Adenomatose	hohe AP / GGT oft asymptomatisch	maligne Transformation	Blutung	



► **Abb. 6 Kontrastverlauf eines Leberzelladenoms:** **A** Grauwertbild: fast isoechogene Raumforderung mit gering inhomogener Textur und glatter Kontur. **B** Arterielle Phase: Zu Beginn der arteriellen Phase (10 s p. i.) beginnt die Kontrastierung in der Peripherie der Läsion. **C–F** Arterielle Phase: Im Verlauf der arteriellen Phase kontrastiert sich das Adenom homogen, die Mikroblassenintensität nimmt schrittweise immer mehr zu. Das Parenchym ist zu diesem Zeitpunkt deutlich schwächer kontrastiert. **G** Späte Phase: Zu Beginn der späten Phase (2:12 min p. i.) liegt die Kontrastintensität im Adenom noch minimal über der des Leberparenchyms. **H** Späte Phase: Im Verlauf der Spätphase hat sich die Kontrastintensität zwischen Parenchym und Läsion angeglichen, ein fokaler Kontrastverlust („wash-out“) ist bis 4:06 min p. i. nicht zu beobachten.

▶ BEISPIEL-VIDEO



► **Video 5** Kontrastverhalten eines hepatozellulären Adenoms.

▶ BEISPIEL-VIDEO



► **Fallbeispiel 3** Bei einem 57-jährigen Mann wird vom Hausarzt zufällig eine gering echoreiche Leberläsion entdeckt. Da die Läsion zuvor noch nie aufgefallen war, wird eine KM-Sonografie veranlasst. Bis auf eine arterielle Hypertonie sind keine Erkrankungen bekannt, insbesondere keine Zirrhose. Der Patient gibt an, gelegentlich 1–2 Flaschen Bier zu trinken. Sonografisch finden sich keine Zirrhosezeichen. Es fällt eine ovaläre gering echoreichere Raumforderung dorsal im S V/VI auf. Die Läsion ist arteriell hypervaskularisiert und zeigt einen späten und eher milden Kontrastverlust. Der Befund ist hinweisend auf ein HCC. Da keine Zirrhose vorliegt, ist eine allein bildgebende Diagnose nicht möglich. Neben einem HCC ist differenzialdiagnostisch ein Leberzelladenom denkbar. Da auch im Falle eines Adenoms beim männlichen Patienten eine Resektion empfohlen wird, wurde diese durchgeführt. Histologisch zeigte sich ein β -Catenin-mutiertes Leberzelladenom mit hohem Risiko für die Entstehung eines HCC.

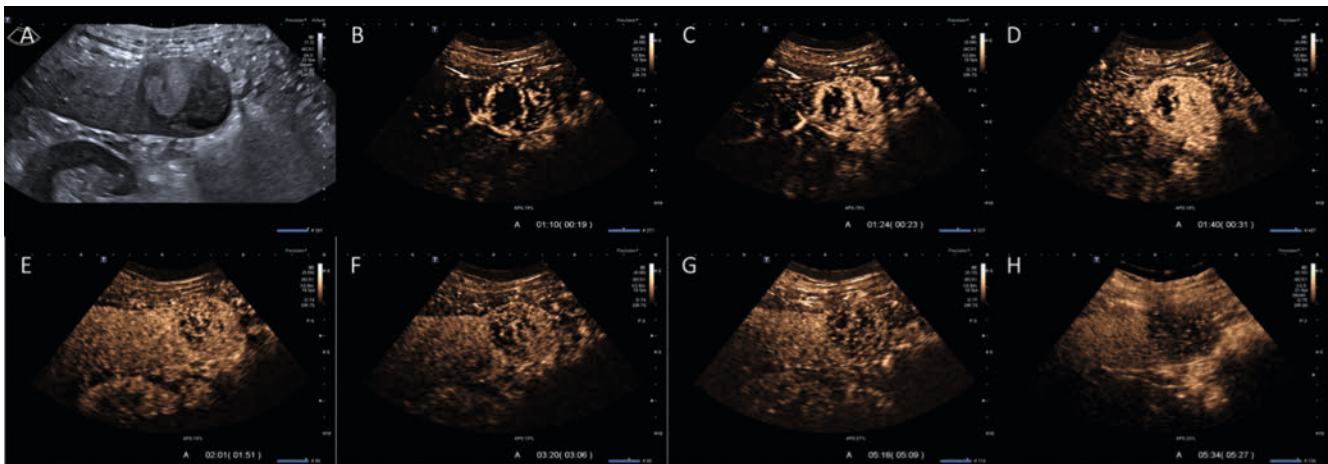
Sonografisch lassen sich bereits im B-Bild auf ein HCC hindeutende Befunde nachweisen (**Info-Box 3**).

INFO-BOX 4

Kontrastverhalten des hepatozellulären Karzinoms (HCC):

- Kontrastierung **vor** umgebendem Parenchym
- **höhere Kontrastintensität** als umgebendes Parenchym (arterielle Phase)
- ggf. **irreguläre Gefäße**, die vom Rand in die Läsion ziehen mit unregelmäßigen Verzweigungen und Abbrüchen (arterielle Phase)
- wash-out **spät** (> 1 min, auch nach 3–5 min möglich)
- wash-out **gering ausgeprägt**

Der klassische Befund in der KM-Sonografie (**Info-Box 4**, ► **Abb. 7**, ► **Video 6**) ähnelt dem in CT und MRT: Die Läsion kontrastiert sich in der arteriellen Phase vor dem umgebenden Parenchym und weist eine höhere Kontrastintensität als dieses auf – Hypervaskularisation [10, 17, 18]. Die fokale Minderkontrastierung in der por-



► **Abb. 7 Kontrastverlauf eines hepatozellulären Karzinoms:** A Grauwertbild: runder Tumor mit echoreichen und echoarmen Anteilen – Mosaikmuster B–D Arterielle Phase: Es kontrastieren sich zunächst Gefäße der Pseudokapsel des Tumors. Die Kontrastierung setzt vor der des umgebenden Parenchyms ein und setzt sich in Richtung des Zentrums des Tumors fort. Umschriebene Anteile sind avaskulär und nehmen keine Mikroblasen auf. Ursächlich kann neben einer Nekrose z. B. eine zurückliegende Einblutung sein. E Portalvenöse Phase: Abgesehen von den avaskulären Anteilen zeigt der Tumor dieselbe Kontrastintensität wie das umgebende Parenchym. F Späte Phase: 3 Minuten nach der Injektion unterscheidet sich die Kontrastintensität des Tumors kaum vom umgebenden Parenchym. G, H Späte Phase: Erst in der protrahierten Spätphase (> 5 min p. i.) ist ein deutlicher fokaler Kontrastverlust nachweisbar (spätes „wash-out“).

talvenösen oder späten Phase (wash-out) tritt beim HCC regelhaft **später** auf und ist **geringer ausgeprägt** als bei anderen malignen Tumoren („spätes und mildes wash-out“) [3, 4, 58, 59, 60]. Der Kontrastverlust beginnt demnach in den meisten Fällen erst nach > 60 sec p. i., bei kleinen und gut differenzierten HCC ggf. auch erst nach über 3 min p. i.

Maligne Tumoren, die ein ähnliches Kontrastverhalten zeigen können, sind Metastasen neuroendokriner Tumore, welche in der Leberzirrhose als Seltenheit anzusehen sind [61, 62]. Auch Hämangiome mit hohem Blutfluss und FNH, die aufgrund einer degenerativen Metamorphose einen milden Kontrastverlust in der Spätphase zeigen können, sowie Leberzelladenome sind grundsätzlich als Differenzialdiagnosen zu nennen [63].

Merke

KM-sonografische Differenzialdiagnosen des HCC

- Metastasen neuroendokriner Tumore
- Leberzelladenom
- Hämangiom mit hohem Blutfluss
- Fokal noduläre Hyperplasie (in Degeneration)

Gerade bei kleinen und gut differenzierten HCC kann die KM-Sonografie ein „wash-out“ zeigen, welches dem MRT unter Umständen entgeht. Wichtig ist in diesen Fällen die **Verlängerung der Untersuchungsdauer auf 5 – 6 Minuten p. i.** (siehe ► **Fallbeispiel 4**). [4, 64, 65] Dies gelingt nur durch intermittierendes (anstatt von kontinuierlichem) Schallen in der portalvenösen und späten Phase. Falls die Kontrastintensität im Leberparenchym zu diesem späten Untersuchungszeitpunkt insgesamt zu gering ist, kann die Applikation eines erneuten Bolus mit höherer Kontrastmittelmenge (z. B. 1,6 ml anstelle von 1,2 ml) hilfreich sein. Es kann außerdem beim zweiten Bolus auf die erneute Beurteilung der arteriellen und portalvenösen Phase verzichtet werden, um

BEISPIEL-VIDEO



► **Video 6** Kontrastverhalten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC).

durch verminderte Mikroblasendestruktion eine höhere Kontrastintensität in der protrahierten Spätphase zu erzielen.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen HCC existiert jedoch auch eine Subgruppe von HCC, die einen frühen Kontrastverlust zeigt. In diesen Fällen kann keine bildgebende Differenzierung gegenüber anderen Malignomen erfolgen und eine histologische Diagnosesicherung ist indiziert. Die KM-Sonografie zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität [66] in der Diagnose des vaso-invasiven HCC (Makrogefäßinvasion), vergleiche ► **Fallbeispiel 5**. Yang et al. [67] fanden in einer Kohorte von 140 Patienten eine signifikant bessere Spezifität der KM-Sonografie im Vergleich zum MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (HBP-MRT) bei vergleichbarer diagnostischer Treffsicherheit.

▶ BEISPIEL-VIDEO



▶ **Fallbeispiel 4** Bei einer 76-jährigen Frau mit erhöhten Transaminasen zeigte die initiale Sonografie eine Leberraumforderung. Im extern durchgeführten MRT wird eine FNH beschrieben. Aufgrund einer Größenprogression erfolgt im weiteren Verlauf eine KM-Sonografie. Der knapp 10 cm große Tumor zeigt in der arteriellen Phase eine Hypervaskularisation, wobei kräftige irregulär verlaufende Gefäße zu sehen sind, die vom Rand in den Tumor ziehen. Dieser Befund deutet auf ein Malignom hin, es kann jedoch bis zur 5. Minute p. i. kein Kontrastverlust nachgewiesen werden. Die Untersuchungsdauer wird verlängert. In der 6. Minute p. i. stellt sich der Tumor gegenüber dem umgebenden Leberparenchym kontrastärmer dar. Das sehr späte Auswaschen zusammen mit der Hypervaskularisation in der arteriellen Phase deutet auf ein HCC hin. Dieses konnte histologisch gesichert werden (G2, keine Zirrhose).

▶ BEISPIEL-VIDEO



▶ **Fallbeispiel 5** Ein 58-jähriger Patient mit ausgeheilter Hepatitis B und therapierter Hepatitis C (HCV-RNA nicht nachweisbar) stellt sich mit zunehmendem Druckgefühl im Oberbauch vor. Ein externes CT zeigt eine ausgedehnte Pfortaderthrombose mit inhomogener Leberperfusion. Das AFP ist mit 1869 ng/ml signifikant erhöht. Sonografisch zeigt sich der typische Befund eines gefäßinvasiven hepatozellulären Karzinoms. Im Grauwertbild erkennt man eine aufgetriebene zentrale Pfortader, die sich vom angrenzenden, etwas inhomogen imponierenden Lebergewebe scharf abgrenzt. Mit dem hochsensitiven Breitbanddoppler erkennt man im „Thrombus“ arterielle Gefäße (Pfeil). Nach Injektion eines Echosignalverstärkers zeigt sich in der früharteriellen Phase eine kräftige Kontrastmittelaufnahme dieser kleinen Tumorarterien. Zu Beginn der portalvenösen Phase sind die intravasalen Tumoranteile vollständig kontrastiert unter Ausparung eines kleinen Appositionsthorbus in der pars umbilicalis des linken Pfortaderhauptstamms. In der späten Phase inhomogener Auswaschen des Tumorgewebes in der Pfortader wie auch kleinerer Areale in der Leber. Im MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel wird die Diagnose eines vasoinvasiv wachsenden HCC bestätigt. Ein größerer Primärtumor kann in keinem der bildgebenden Verfahren dargestellt werden. Dieses Beispiel verdeutlicht gut, dass beim HCC ein Gefäßeinbruch nicht erst bei fortgeschrittenem Größenwachstum des Primärtumors

HCC-Diagnose gemäß aktueller Leitlinien

Die EASL-Leitlinie [55] und die DGVS-Leitlinie [56] räumen der KM-Sonografie einen Stellenwert ein, empfehlen für die bildgebende Diagnose des HCC in der Zirrhose als primäres Verfahren jedoch ein kontrastverstärktes MRT. Die in der Leitlinie zitierten Studien vergleichen überwiegend zwischen CT und MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (HBP-MRT) und zeigten einen Vorteil für das MRT. In der DGVS-Leitlinienempfehlung (Langversion 2.0 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032–053OL, Empfehlung Nr. 3.24) wird nicht explizit ein MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel, sondern allgemein ein „kontrastverstärktes MRT“ für die Primärdiagnostik empfohlen. Wenn die kontrastverstärkte Sonografie in der zirrhotischen Leber **typische Zeichen** eines HCC nachweist, liegt der positive prädiktive Wert einer aktuellen Studie zufolge bei 98,5% [68]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren multizentrischen Studie bei Zirrhosepatienten [65] und in einer Studie in einem Hochrisiko-Kollektiv von HBV-Patienten ohne Zirrhose [69].

Im klinischen Alltag der Verfasser erbringt vor allem das MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel einen Erkenntnisgewinn gegenüber der kontrastverstärkten Sonografie. Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse umfasste 8 Einzelarbeiten, die HBP-MRT mit CEUS verglichen [70]. Es zeigte sich eine Überlegenheit des HBP-MRT hinsichtlich der Sensitivität bei gleicher Spezifität. MRTs mit leberspezifischem Kontrastmittel werden im ambulanten Bereich nicht zuletzt aufgrund der hohen Kosten nicht flächendeckend eingesetzt. Gleichzeitig werden viele Leberläsionen im Rahmen der Ultraschall-Surveillance detektiert. Die Verfasser sind daher

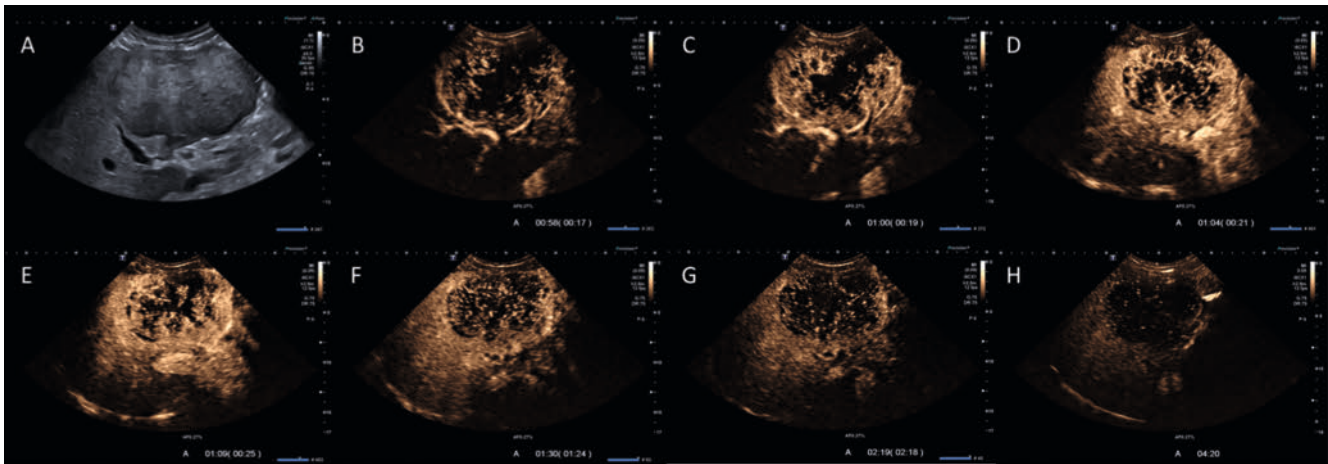
der Ansicht, dass der Stellenwert der KM-Sonografie in der bildgebenden Diagnostik des HCC in Zukunft weiter gestärkt werden sollte. Prospektive multizentrische Studien, welche MRT, HBP-MRT und KM-Sonografie direkt miteinander vergleichen, sind zu fordern. Die Kombination beider Methoden kann die diagnostische Genauigkeit verbessern [71]. Aus Sicht der Autoren erfordern beide Methoden ein hohes Maß an Erfahrung und Expertise, d. h. nicht nur die KM-Sonografie, sondern auch die MRT. Das Potenzial, das im direkten Dialog zwischen Spezialisten für beide Verfahren liegt, sollte weiter gefördert werden.

Cholangiozelluläres Karzinom (CCC, CCA)

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC, CCA) als zweithäufigstes primäres Lebermalignom geht von Gallengangsepithelien und nicht von Hepatozyten aus und unterscheidet sich deshalb in seinen bildgebenden Eigenschaften deutlich vom HCC.

Im Grauwertbild zeigen intrahepatische Cholangiokarzinome (iCCA) folgende morphologische Zeichen:

- Tumor oft schwer vom umgebenden Gewebe abgrenzbar
- echoarme Textur (in verfettetem Parenchym)



► **Abb. 8** Kontrastverlauf eines Gallengangkarzinoms (iCCA): **A** Grauwertbild: gering echoarme Raumforderung mit lobulierter Kontur. **B, C** Arterielle Phase: im Randbereich der Läsion beginnende heterogene Kontrastierung. Zentrale Anteile zeigen keine Aufnahme von Mikroblasen. **D, E** Arterielle Phase: zunehmende Unschärfe im Randbereich, die Konturen der Läsion sind kaum mehr vom umgebenden Parenchym abzugrenzen. Weiterhin heterogen kontrastierte Tumorschnittfläche mit schlecht perfundierten Anteilen. **F** Portalvenöse Phase: Deutlicher fokaler Kontrastverlust des Tumors im Vergleich zum umgebenden Parenchym („wash-out“). **G, H** Späte Phase: progredienter fokaler Kontrastverlust in der späten Phase.

▶ BEISPIEL-VIDEO



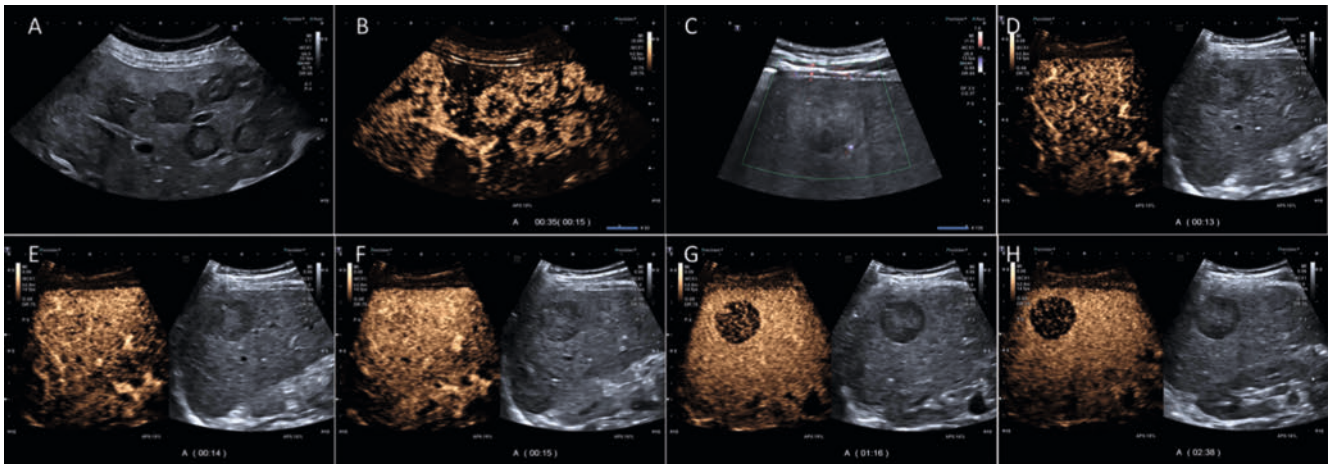
► **Video 7** Kontrastverhalten eines cholangiozellulären Karzinoms (iCCA).

- häufig lobulierte Konturen
- größere Lebergefäße werden primär nicht infiltriert, sondern vom Tumor umwachsen (sie scheinen ungehindert durch den Tumor hindurch zu ziehen).
- prästenotische Erweiterung peripherer Gallenwege
- narbige Einziehung der Leberkontur („Krebsnabel“)
- kleine, punktförmige Verkalkungen
- Satellitenmetastasen mit geringem Abstand zum Tumorrand

▶ BEISPIEL-VIDEO



► **Fallbeispiel 6** Eine 59-jährige Frau stellt sich mit Übelkeit, allgemeiner Schwäche und atemabhängigen Schmerzen im rechten Oberbauch in der Notaufnahme vor. Im Labor fallen gering erhöhte GGT, AP und LDH auf. In der Aufnahmesonografie zeigt sich ein größerer solitärer Tumor im rechten Leberlappen. Die KM-Sonografie weist eine randbetonte Kontrastierung mit schlecht perfundierten zentralen Tumoranteilen nach. Rascher Kontrastverlust in der portalvenösen und späten Phase. Als Verdachtsdiagnose wird ein peripher-massives Cholangiokarzinom genannt. Da eine eindeutige Abgrenzung gegenüber anderen Malignomen nicht möglich ist, wird die histologische Sicherung empfohlen. Diese ergibt ein partiell nekrotisches Adenokarzinom mit intestinalem Immunphänotyp. Endoskopisch wird ein Kolonkarzinom detektiert, sodass es sich bei der Leber Raumforderung um eine solitäre Metastase handelte.



► **Abb. 9 Kontrastverhalten von Lebermetastasen:** **A** Grauwertbild: mehrere echoarme Raumforderungen. **B** Arterielle Phase: ringförmige Kontrastierung im Randbereich der Läsionen („rim-like“ enhancement). **C** Grauwertbild: fast isoechogene runde Metastase, duplexsonographisch ohne Nachweis größerer Gefäße. **D–F** Arterielle Phase: Die Läsion kontrastiert sich ohne relevanten Unterschied im Vergleich zum umgebenden Parenchym. **G** Portalvenöse Phase: deutlicher fokaler Kontrastverlust („wash-out“). **H** Späte Phase: progredienter fokaler Kontrastverlust.

INFO-BOX 5

Kontrastverhalten des cholangiozellulären Karzinoms (CCC):

- **coronaartiger** Randsaum mit unscharfer Abgrenzbarkeit (arterielle Phase)
- zentral meist schlechter perfundiert
- kleine Tumoren können hyperperfundiert sein
- rascher und ausgeprägter Kontrastverlust, meist < 1 min p. i.
- („wash-out“ **früh und deutlich**)

Wesentliche Kontrastphänomene (**Info-Box 5**) sind durch arterioportale Fisteln zu erklären [22]. So entsteht im Randbereich des Tumors in der arteriellen Phase häufig sehr schnell ein **coronaartiger Randsaum**, welcher die Grenze zwischen Leberparenchym und Tumor verschwimmen lässt (► **Abb. 8**) [22]. Gerade bei größeren Tumoren sind die zentralen Anteile meist schlechter vaskularisiert. Kleine Tumoren können hingegen kräftig perfundiert und damit schwer vom HCC abzugrenzen sein [72, 73]. Ein diagnostisch wegweisender Befund ist der **frühe und stark ausgeprägte Kontrastverlust** (frühes und kräftiges „wash-out“, ► **Video 7**) [60, 72, 74]. So zeigen auch kleinere CCC meist schon zu Beginn der portalvenösen Phase nach ≤ einer Minute p. i. eine geringere Kontrastintensität als das umgebende Parenchym. Mit fortschreitender Untersuchungsdauer nimmt die fokale Minderkontrastierung rasch zu. In der Spätphase zeigt sich ein ausgeprägter Perfusionsdefekt („**ausgestanztes schwarzes Loch**“, ► **Abb. 8**). [5, 63] Sonomorphologie und Kontrastverhalten insbesondere eines größeren CCC unterscheiden sich damit fundamental von denen eines HCC.

Merke

Die Abgrenzung des CCC gegenüber Metastasen von Adenokarzinomen ist anhand des Kontrastverhaltens kaum möglich, hier ist die Biopsie in den meisten Fällen nicht vermeidbar (siehe ► **Fallbeispiel 6**).

BEISPIEL-VIDEO

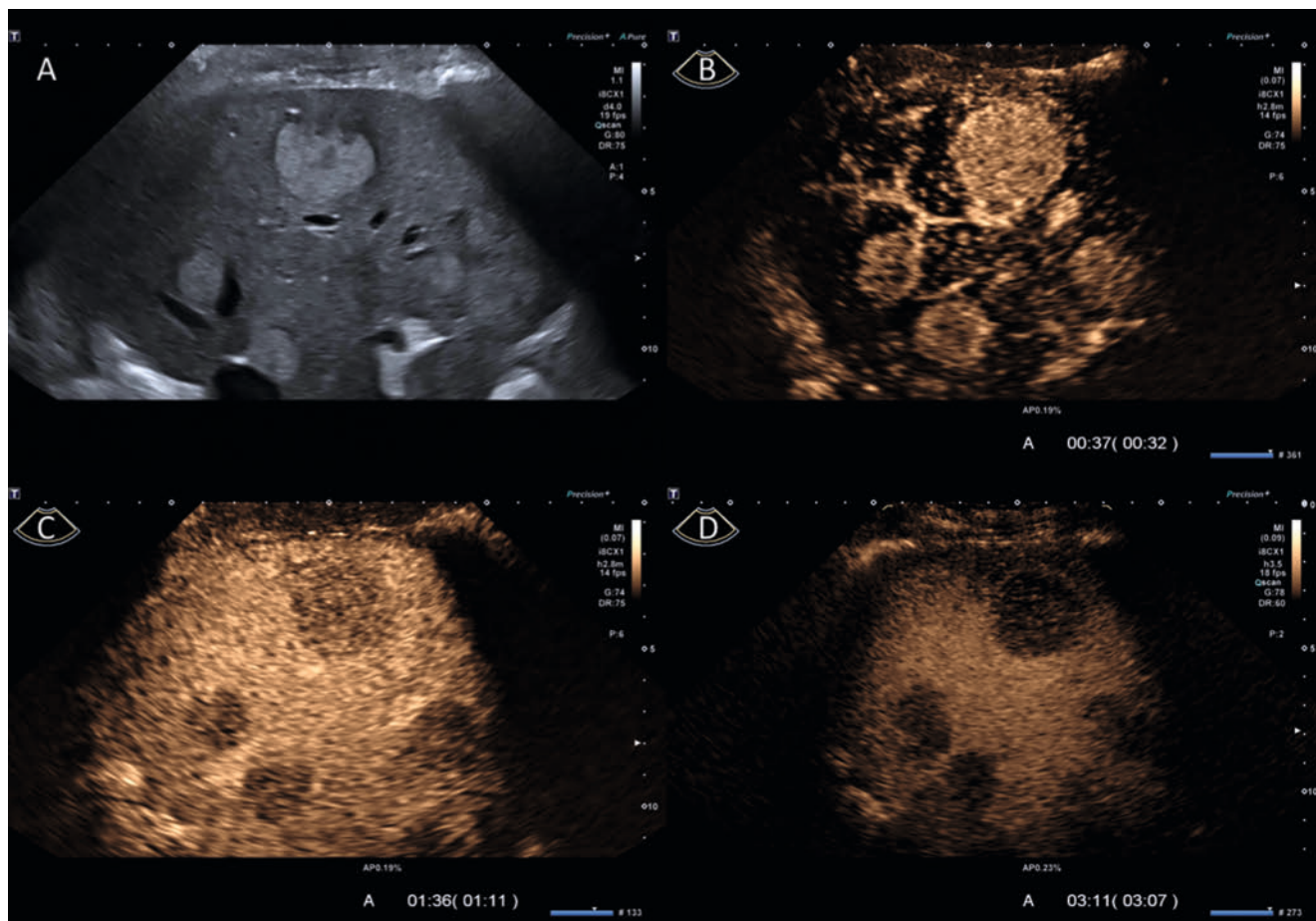


► **Video 8** Kontrastverhalten von Lebermetastasen.

Metastasen

Metastasen sind die bei weitem häufigsten malignen Läsionen in der nicht-zirrhotischen Leber. Eine Metastasenleber ist bereits im B-Bild ein eindrücklicher und meist unverwechselbarer Befund. Am häufigsten treten Metastasen als echoarme rundliche Raumforderungen mit echoärmerem Randsaum („Halo“) in Erscheinung. Insbesondere größere Metastasen weisen zentrale Nekrosen auf, die durch echoärmere oder echofreie Areale im Zentrum gekennzeichnet sind. In den meisten Fällen werden größere Lebergefäße bei zunehmendem Wachstum verdrängt oder ummauert, in Ausnahmefällen (makroskopisch sichtbar) infiltriert.

Zur Bestätigung der Diagnose „Metastasenleber“ ist eine KM-Sonografie selten erforderlich. Allerdings können multifokale benigne Lebertumore im Grauwertbild eine Metastasenleber vortäuschen. Die KM-Sonografie kann in diesen Fällen helfen, Patienten vor einer Fehldiagnose zu bewahren. Weiterhin hilft CEUS bei der Detektion von im Grauwertbild schlecht sichtbaren Metastasen und bei der Bestimmung der Dignität von einzelnen Leberläsionen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung. Außerdem kann



► **Abb. 10** Kontrastverlauf von hypervaskularisierten Lebermetastasen: **A** Grauwertbild: mehrere echoreiche Leberläsionen mit echoarmem Halo. **B** Arterielle Phase: Die Raumforderungen kontrastieren sich deutlich vor dem umgebenden Parenchym. **C** Portalvenöse Phase: fokaler Kontrastverlust der Raumforderungen im Vergleich zum umgebenden Parenchym („wash-out“). **D** Späte Phase: progredienter fokaler Kontrastverlust in der späten Phase.

durch den Einsatz der kontrastverstärkten Sonografie ein geeignetes Punktionsareal bei zentral nekrotischen Metastasen festgelegt und eine Aussage zur Vitalität von Metastasen während oder nach einer Therapie getroffen werden.

In der **arteriellen Phase** können Metastasen verschiedene Erscheinungsbilder zeigen:

- am häufigsten ist eine kräftige Kontrastierung im Randbereich („rim-like“ enhancement, ► **Abb. 9A-B**, ► **Video 8**). Ursache: gute Vaskularisierung der Proliferationszone der Metastasen und arterioportale Fisteln (vgl. CCC).
- kein Unterschied im Vergleich zum umgebenden Parenchym (► **Abb. 9C-H**)
- vorzeitige und vollständige Kontrastierung (hypervaskularisierte Metastasen, ► **Abb. 10**). Solche gut perfundierten Metastasen werden in der KM-Sonografie als „real-time“-Verfahren deutlich häufiger nachgewiesen, als in CT und MRT.

Das Kontrastverhalten von Metastasen in der portalvenösen und späten Phase ist recht einheitlich und ähnelt stark dem des Cholangiokarzinoms: früher und rascher Kontrastverlust mit **ausgeprägter fokaler Minderkontrastierung** in der Spätphase (► **Video 9**). Als einzige Ausnahme sind hier Filiae neuroendokriner

► **BEISPIEL-VIDEO**

► **Video 9** Kontrastverhalten hypervaskularisierter Lebermetastasen.

ner Tumoren zu nennen, welche zumindest teilweise noch lange eine hohe Kontrastintensität behalten und erst in der Spätphase ein wash-out zeigen können [61].

KERNAUSSAGEN

- Die KM-Sonografie kann mit sehr hoher Treffsicherheit eine Aussage zur Dignität von Leberläsionen machen, wobei ein Kontrastverlust in der portalvenösen und späten Phase („wash-out“) als malignomsuspekt gilt.
- Für die Artdiagnose einer Leberläsion ist das Kontrastierungsmuster in der arteriellen Phase von besonderer Bedeutung.
- Hämangiome zeigen auch bei atypischer Erscheinung im B-Bild in der Mehrzahl der Fälle ein charakteristisches Kontrastverhalten, wodurch weitere diagnostische Maßnahmen unnötig werden.
- Beim Vorliegen typischer Merkmale können fokale noduläre Hyperplasien ebenfalls sicher charakterisiert werden. Probleme kann die Abgrenzung zum Leberzelladenom bereiten (besonders bei FNH mit exzentrischer Gefäßverzweigung, Typ II).
- In der Zirrhose gelingt die Charakterisierung eines HCC mit gleicher Treffsicherheit wie im MRT, sofern die Läsion im B-Bild gut darstellbar ist.
- Um das späte Auswaschen beim HCC zu erfassen, muss die Untersuchungsdauer ggf. auf bis zu 6 Minuten p. i. ausgedehnt werden.
- Für die Unterscheidung zwischen HCC und CCC/Metastase ist der Zeitpunkt des Beginns des wash-out in der portalvenösen/späten Phase ein wichtiges Kriterium.
- Die KM-Sonografie kann ebenso wie CT und MRT nicht bei jeder Läsion eine ätiologische Zuordnung treffen, aber die Notwendigkeit von Biopsien reduzieren.

Interessenkonflikt

MK hat finanzielle Unterstützung zur Ausrichtung von Fortbildungsveranstaltungen von den Firmen Bracco Imaging, Canon Medical Systems und Hitachi Medical Systems erhalten.

Widmung

Wir widmen diesen Artikel Herrn Professor Wolfram Wermke anlässlich seines 45-jährigen Dienstjubiläums an der Charité in Berlin-Mitte. Er hat Generationen von Sonographen geprägt. Ohne ihn wäre die kontrastverstärkte Sonographie nicht das, was sie heute ist. Wir danken Herrn Professor Wermke für die Ausbildung in zahlreichen Seminaren, seine Förderung und konstruktive Kritik. (MK, YD, JB, GK)

Literatur

- [1] Piscaglia F, Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in medicine & biology* 2006; 32 (9): 1369–1375. doi:10.1016/j.ultrasmed-bio.2006.05.031
- [2] Tang C, Fang K, Guo Y et al. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2017; 36 (3): 531–538. doi:10.7863/ultra.15.11075
- [3] Bhayana D, Kim TK, Jang HJ et al. Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of washout. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194 (4): 977–983. doi:10.2214/AJR.09.3375
- [4] Schellhaas B, Bernatik T, Dirks K et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Patterns for the Non-invasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Histologically Proven Liver Lesions in a Real-Life Setting Demonstrating the Benefit of Extended Late Phase Observation. *Ultrasound in medicine & biology* 2021; 47 (11): 3170–3180. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2021.07.010
- [5] Wilson SR, Lyschchik A, Piscaglia F et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI. *Abdominal radiology (New York)* 2018; 43 (1): 127–142
- [6] Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdominal radiology (New York)* 2016; 41 (1): 25–32. doi:10.1007/s00261-015-0605-7
- [7] Liu LP, Dong BW, Yu XL et al. Analysis of focal spared areas in fatty liver using color Doppler imaging and contrast-enhanced microvessel display sonography. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2008; 27 (3): 387–394. doi:10.7863/jum.2008.27.3.387
- [8] Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound in medicine & biology* 2020; 46 (10): 2579–2604
- [9] Rafailidis V, Fang C, Leenknecht B et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Quantification Assessment of Focal Fatty Variations in Liver Parenchyma: Challenging the Traditional Qualitative Paradigm of Uniform Enhancement With Adjacent Parenchyma. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2021; 40 (6): 1137–1145
- [10] Quaia E, Calliada F, Bertolotto M et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232 (2): 420–430
- [11] Lin MX, Xu HX, Lu MD et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for complex cystic focal liver lesions: blinded reader study. *Eur Radiol* 2009; 19 (2): 358–369. doi:10.1007/s00330-008-1166-8
- [12] Corvino A, Catalano O, Corvino F et al. Diagnostic Performance and Confidence of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Cystic and Cysticlike Liver Lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209 (3): W119–W127. doi:10.2214/AJR.16.17062
- [13] Corvino A, Catalano O, Setola SV et al. Contrast-enhanced ultrasound in the characterization of complex cystic focal liver lesions. *Ultrasound in medicine & biology* 2015; 41 (5): 1301–1310. doi:10.1016/j.ultrasmed-bio.2014.12.667
- [14] Tirumani SH, Kim KW, Nishino M et al. Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics* 2014; 34 (7): 1908–1928. doi:10.1148/rg.347130090
- [15] EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of hepatology* 2016; 65 (2): 386–398. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.001
- [16] Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E et al. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse-inversion US. *Eur Radiol* 2005; 15 (4): 685–693
- [17] Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *Radiographics* 2004; 24 (4): 921–935. doi:10.1148/rg.244035158
- [18] Strobel D, Seitz K, Blank W et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med* 2009; 30 (4): 376–382. doi:10.1055/s-0028-1109672

- [19] Fang L, Huang BJ, Ding H et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of hypochoic hepatic hemangioma in clinical practice. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2019; 72 (4): 395–405. doi:10.3233/CH-190558
- [20] Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y et al. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995; 196 (2): 465–469
- [21] Wermke W. *Tumor diagnostics of the liver with echo enhancers*. Berlin/ New York: Springer; 1998
- [22] Wermke W. *Sonographische Differenzialdiagnose – Leberkrankheiten*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006
- [23] Kallenbach M, Doerffel Y, Wermke W. Zur sonografischen Klassifikation der Leberhämangiome. *Ultraschall Med* 2017; 38: S1–S65
- [24] Dietrich CF, Mertens JC, Braden B et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2007; 45 (5): 1139–1145
- [25] Schade T. *Sonographische Untersuchungen von fokalen nodulären Hyperplasien*; 2002
- [26] Golli M, Mathieu D, Anglade MC et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: value of color Doppler US in association with MR imaging. *Radiology* 1993; 187 (1): 113–117
- [27] Gaiani S, Casali A, Serra C et al. Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitation of the different Doppler ultrasound modalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3537–3546. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03372.x
- [28] Piscaglia F, Venturi A, Mancini M et al. Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med* 2010; 31 (3): 276–282. doi:10.1055/s-0028-1109852
- [29] Vidili G, Piscaglia F, Ainora ME et al. Focal nodular hyperplasia: new findings at Doppler ultrasonography. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020; 24 (23): 12288–12295. doi:10.26355/eurrev_202012_24020
- [30] Lee DH, Lee JY, Han JK. Superb microvascular imaging technology for ultrasound examinations: Initial experiences for hepatic tumors. *European journal of radiology* 2016; 85 (11): 2090–2095. doi:10.1016/j.ejrad.2016.09.026
- [31] Bertin C, Egels S, Wagner M et al. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 2014; 24 (10): 2561–2571. doi:10.1007/s00330-014-3280-0
- [32] Roche V, Pigneur F, Tselikas L et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015; 25 (1): 186–195
- [33] Kim TK, Jang HJ, Burns PN et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190 (1): 58–66
- [34] Ungermann L, Eliás P, Zizka J et al. Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *European journal of radiology* 2007; 63 (2): 290–294. doi:10.1016/j.ejrad.2007.01.026
- [35] Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *The New England journal of medicine* 1976; 294 (9): 470–472. doi:10.1056/NEJM197602262940904
- [36] Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F et al. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* (London, England) 1973; 2: 926–929
- [37] Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2006; 43 (3): 515–524
- [38] Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Journal of hepatology* 2008; 48 (1): 163–170. doi:10.1016/j.jhep.2007.10.003
- [39] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2009; 50 (2): 481–489
- [40] Nault JC, Couchy G, Balabaud C et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* 2017; 152 (4): 880–894.e6
- [41] Golli M, Van Nhieu JT, Mathieu D et al. Hepatocellular adenoma: color Doppler US and pathologic correlations. *Radiology* 1994; 190 (3): 741–744. doi:10.1148/radiology.190.3.8115621
- [42] Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A et al. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. *Eur Radiol* 1997; 7 (9): 1410–1415. doi:10.1007/s003300050308
- [43] Piscaglia F, Lencioni R, Sagrini E et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology* 2010; 36 (4): 531–550
- [44] Dong Y, Zhu Z, Wang WP et al. Ultrasound features of hepatocellular adenoma and the additional value of contrast-enhanced ultrasound. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT* 2016; 15 (1): 48–54. doi:10.1016/s1499-3872(15)60039-x
- [45] Kong WT, Wang WP, Huang BJ et al. Contrast-enhanced ultrasound in combination with color Doppler ultrasound can improve the diagnostic performance of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Ultrasound in medicine & biology* 2015; 41 (4): 944–951
- [46] Bröker MEE, Taimr P, de Vries M et al. Performance of Contrast-Enhanced Sonography Versus MRI With a Liver-Specific Contrast Agent for Diagnosis of Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214 (1): 81–89
- [47] Laumonier H, Cailliez H, Balabaud C et al. Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199 (2): 341–348
- [48] Chen K, Dong Y, Zhang W et al. Analysis of contrast-enhanced ultrasound features of hepatocellular adenoma according to different pathological molecular classifications. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2020; 76 (3): 391–403. doi:10.3233/CH-200899
- [49] Gregory J, Paisant A, Paulatto L et al. Limited added value of contrast-enhanced ultrasound over B-mode for the subtyping of hepatocellular adenomas. *European journal of radiology* 2020; 128: 109027. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109027
- [50] Tselikas L, Pigneur F, Roux M et al. Impact of hepatobiliary phase liver MRI versus Contrast-Enhanced Ultrasound after an inconclusive extracellular gadolinium-based contrast-enhanced MRI for the diagnosis of benign hepatocellular tumors. *Abdominal radiology (New York)* 2017; 42 (3): 825–832. doi:10.1007/s00261-016-0921-6
- [51] Kim SE, Lee HC, Shim JH et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses >2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2011; 31 (10): 1468–1476. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02529.x
- [52] Moctezuma-Velázquez C, Lewis S, Lee K et al. Non-invasive imaging criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis B. *JHEP reports : innovation in hepatology* 2021; 3 (6): 100364. doi:10.1016/j.jhep.2021.100364
- [53] Monelli F, Besutti G, Djuric O et al. The Effect of Diffuse Liver Diseases on the Occurrence of Liver Metastases in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2021; 13 (9). doi:10.3390/cancers13092246
- [54] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2018; 67 (1): 358–380
- [55] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2018; 69 (1): 182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019

- [56] Sabrina V, Michael B, Jörg A et al. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2022; 60 (1): 81–107
- [57] Matsui O, Kobayashi S, Sanada J et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdominal imaging* 2011; 36 (3): 264–272
- [58] Jang HJ, Kim TK, Burns PN et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007; 244 (3): 898–906
- [59] Nicolau C, Catalá V, Vilana R et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14 (6): 1092–1099
- [60] Wildner D, Bernatik T, Greis C et al. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients – early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med* 2015; 36 (2): 132–139. doi:10.1055/s-0034-1399147
- [61] Dörrffel Y, Wermke W. Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall Med* 2008; 29 (5): 506–514. doi:10.1055/s-2008-1027555
- [62] Massironi S, Conte D, Sciola V et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2010; 42 (9): 635–641
- [63] Yang HK, Burns PN, Jang HJ et al. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: the importance of washout. *Ultrasonography (Seoul, Korea)* 2019; 38 (4): 289–301
- [64] Schellhaas B, Strobel D. Tips and Tricks in Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization and Detection of Liver Malignancies. *Ultraschall Med* 2019; 40 (4): 404–424. doi:10.1055/a-0900-3962
- [65] Strobel D, Jung EM, Ziesch M et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS/ESCU LAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients—a prospective multicenter study. *Eur Radiol* 2021; 31 (10): 7614–7625. doi:10.1007/s00330-021-07872-3
- [66] Chen J, Zhu J, Zhang C et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30 (5): 2871–2880. doi:10.1007/s00330-019-06649-z
- [67] Yang J, Jiang H, Xie K et al. Profiling hepatocellular carcinoma aggressiveness with contrast-enhanced ultrasound and gadoxetate disodium-enhanced MRI: An intra-individual comparative study based on the Liver Imaging Reporting and Data System. *European journal of radiology* 2022; 154: 110397. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110397
- [68] Terzi E, Iavarone M, Pompili M et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *Journal of hepatology* 2018; 68 (3): 485–492. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.007
- [69] Huang JY, Li JW, Lu Q et al. Diagnostic Accuracy of CEUS LI-RADS for the Characterization of Liver Nodules 20 mm or Smaller in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 2020; 294 (2): 329–339. doi:10.1148/radiol.2019191086
- [70] Wang J, Ye X, Li J et al. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (6): e24602. doi:10.1097/MD.00000000000024602
- [71] Beyer LP, Wassermann F, Pregler B et al. Characterization of Focal Liver Lesions using CEUS and MRI with Liver-Specific Contrast Media: Experience of a Single Radiologic Center. *Ultraschall Med* 2017; 38 (6): 619–625
- [72] Wildner D, Pfeifer L, Goertz RS et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for the characterization of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *Ultraschall Med* 2014; 35 (6): 522–527. doi:10.1055/s-0034-1385170
- [73] Vilana R, Forner A, Bianchi L et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2010; 51 (6): 2020–2029. doi:10.1002/hep.23600
- [74] Li R, Yuan MX, Ma KS et al. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *PloS one* 2014; 9 (5): e98612. doi:10.1371/journal.pone.0098612