

# Analyse von Lebertumorentitäten mittels präoperativer und intraoperativer Kontrastmittelsonografie (CEUS/IOCEUS) durch Radiologen im Vergleich zur Magnetresonanztomografie und zur Histopathologie

## Analysis of Liver Tumors Using Preoperative and Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS/IOCEUS) by Radiologists in Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Histopathology

### Autoren

Severin Huf<sup>1</sup>, Natascha Platz Batista da Silva<sup>1</sup>, Isabel Wiesinger<sup>1</sup>, Matthias Hornung<sup>2</sup>, Marcus N. Scherer<sup>2</sup>, Sven Lang<sup>2</sup>, Christian Stroszczyński<sup>1</sup>, Thomas Fischer<sup>3</sup>, Ernst Michael Jung<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Radiology, University Medical Center Regensburg, Germany
- 2 Surgery, University Medical Center Regensburg, Germany
- 3 Radiology, University Medical Center Charité, Berlin, Germany

### Key words

CEUS, liver tumor, MRI, histopathology, IOCEUS

eingereicht 24.3.2016

akzeptiert 29.11.2016

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124347>

Online-Publikation: 2017 | Fortschr Röntgenstr 2017; 189: 431–440

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 1438-9029

### Korrespondenzadresse

Prof. Ernst Michael Jung  
Radiology, University Medical Center Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
Germany  
Tel.: ++49/941/944 74 10  
Fax: ++49/941/944 74 09  
[ernst-michael.jung@ukr.de](mailto:ernst-michael.jung@ukr.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Evaluation der diagnostischen Wertigkeit der präoperativen und intraoperativen Kontrastmittelsonografie (CEUS/IOCEUS) in der Lebertumordiagnostik im Vergleich zur Magnetresonanztomografie (MRT) und zur Histopathologie.

**Material und Methoden** Retrospektive Analyse von 70 Patienten, die aufgrund von Lebertumoren operiert wurden. Grundlage war die diagnostische Bildgebung mit CEUS und IOCEUS. Der Kontrastmittelultraschall wurde mit Multifrequenzsonden und Bolusinjektion von 1–5 ml SonoVue® durchgeführt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit der MRT verglichen. Beurteilung der Histopathologie nach Resektion, der MRT-Morphologie und der Wash-in/Wash-out-Kinetik von CEUS.

**Ergebnisse** 64 von 70 Patienten hatten maligne Läsionen (28 Metastasen, 24 hepatozelluläre Karzinome (HCC), 9 cholangiozelluläre Karzinome (CCC), 3 Gallenblasenkarzinome). In 6 Fällen wurden benigne Läsionen histopathologisch gesichert (2 Hämangiome, 2 Adenome, eine FNH und eine komplizierte Zyste). Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Tumordignität ( $p = 1,000$ ) zwischen präoperativem CEUS und der MRT festgestellt werden. Auch für die Differenzialdiagnose der Tumoren ( $p = 0,210$ ) und die differenzialdiagnostische Einordnung von HCC ( $p = 0,453$ ) und Metastasen ( $p = 0,250$ ) ergab sich keine statistische Signifikanz im Vergleich von präoperativem CEUS und der MRT. Für die Tumorgröße (10 mm bis 151 mm; im Mittel 49 mm SD  $\pm 31$  mm) und die Tumorlokalisation ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Größenbestimmung  $p = 0,579$ ; Lappenzuordnung  $p = 0,132$ ; Segmentdiagnostik  $p = 0,121$ ) zwischen präoperativem CEUS und der MRT. Die präoperative Kombinationsdiagnostik zur Herddetektion war im Vergleich zu jeweils einer der beiden Modalitäten signifikant überlegen ( $p < 0,001$  für CEUS;  $p = 0,004$  für die MRT). Der IOCEUS bot den signifikanten Vorteil, zusätzliche Tumorerde zu erkennen ( $p = 0,004$  im Vergleich zur MRT,  $p = 0,002$  im Vergleich zum präoperativen CEUS). In 10/37 Fällen (27,0 %) wurden durch IOCEUS weitere Herde histologisch gesichert.

**Schlussfolgerung** CEUS erweist sich in der präoperativen Diagnostik von Lebertumoren als eine dynamische Bildgebung mit hoher diagnostischer Aussagekraft über die Tumormikrovaskularisierung und ist somit hilfreich zur Bewertung von Tumorentität und Tumorgröße von Lebertumoren. Intraoperativ kommt CEUS eine wesentliche Bedeutung in der operativen Therapieentscheidung zu.

**Zitierweise**

- Huf S, Platz Batista da Silva N, Wiesinger I et al. Analysis of Liver Tumors Using Preoperative and Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS/IOCEUS) by Radiologists in Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Histopathology. *Fortschr Röntgenstr* 2017; 189: 431–440

**ABSTRACT**

**Purpose** To evaluate the diagnostic significance of preoperatively and intraoperatively performed contrast-enhanced ultrasound (CEUS/IOCEUS) in the diagnosis of liver tumors in comparison to magnetic resonance imaging (MRI) and histopathology.

**Materials and Methods** Retrospective analysis of 70/317 patients who underwent surgery for liver tumors between January 2012 and October 2015. Findings of CEUS and IOCEUS were compared to MRI. CEUS and IOCEUS were performed using multifrequency linear probes (1–5, 6–15 MHz) after bolus injection of 1–5 ml sulfur hexafluoride microbubbles. The histopathology after surgical resection, MRI morphology (T1, T2, VIBE, diffusion sequences) and wash-in/wash-out kinetics of CEUS were evaluated.

**Results** In 70 analyzed patient cases, 64 malignant liver lesions could be detected. 6 patients had benign liver lesions. Among the 64 malignant lesions, there were 28 metastases, 24 hepatocellular carcinomas (HCC), 9 cholangiocellular carcinomas (CCC) and 3 gallbladder carcinomas. 2 of the 6 benign

liver lesions were hemangiomas, 2 were adenomas, 1 was an FNH and 1 was a complicated cyst. There was no significant difference when determining the lesion's malignancy/benignity ( $p = 1.000$ ). Furthermore, there was no statistical significance between preoperative CEUS and MRI regarding the general differential diagnosis of a tumor ( $p = 0.210$ ) and the differential diagnosis classification between HCCs ( $p = 0.453$ ) and metastases ( $p = 0.250$ ). There was no statistical significance in tumor size (10 mm – 151 mm; mean 49 mm SD  $\pm$  31 mm) and location (tumor size  $p = 0.579$ ; allocation to liver lobes  $p = 0.132$ ; segment diagnosis  $p = 0.121$ ) between preoperatively performed CEUS and MRI. The combination of preoperative MRI and CEUS for lesion detection showed significant differences compared to CEUS or MRI only ( $p < 0.001$  for CEUS;  $p = 0.004$  for MRI). IOCEUS offered the substantial advantage of locating additional liver lesions ( $p = 0.004$  compared to preoperative MRI,  $p = 0.002$  compared to preoperative CEUS). In 10/37 cases (27%) IOCEUS could locate further liver lesions which had not been identified during CEUS and/or MRI preoperatively, so that operative therapy was adapted accordingly and resection was extended if necessary.

**Conclusion** CEUS proves to be a dynamic imaging method for preoperative diagnosis of liver tumors showing high diagnostic significance in the characterization of a tumor's microvascularization, its entity and its size. During liver operations CEUS plays an important role in surgical therapy decisions.

**Einleitung**

Um erfolgreich Leberchirurgie durchführen zu können, müssen auch kleinste Tumoren sicher erkannt und charakterisiert werden. Mit modernen Schnittbildverfahren, insbesondere der MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel wurde die Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren auch von den eigenen Arbeitsgruppen deutlich verbessert [1, 2]. Dabei werden mit der Magnetresonanztomografie vor Operationen immer zahlreicher kleine Tumorherde erfasst [2]. Diese Herde bedürfen aber oftmals der Kontrastmittelsonografie (CEUS) zur Detektion und Charakterisierung [3–11]. Aber nur in der Hand erfahrener Untersucher wird mit CEUS eine hohe diagnostische Sicherheit erreicht [12–14].

Tastbare Tumoren werden auch intraoperativ zusätzlich mit der Sonografie beurteilt, um eine Entscheidung zu treffen, ob eine Resektion bei malignen Läsionen erforderlich ist oder, ob die Läsion benigne imponiert [15].

Bei tieferliegenden Läsionen ist ein Tastbefund oft nicht möglich. Bei kleineren nicht zystischen Veränderungen ist die B-Bild-Sonografie allein oft nicht aussagekräftig [7, 16].

Den Wert einer zusätzlichen Bildgebung mit CEUS perkutan hat die DEGUM-Studie belegt mit einer diagnostischen Sicherheit für CEUS  $> 90\%$  [3–5].

Obwohl bereits seit über 10 Jahren möglich [17], wird die Technik nur vereinzelt von erfahrenen Untersuchern auch intraoperativ angewandt [15].

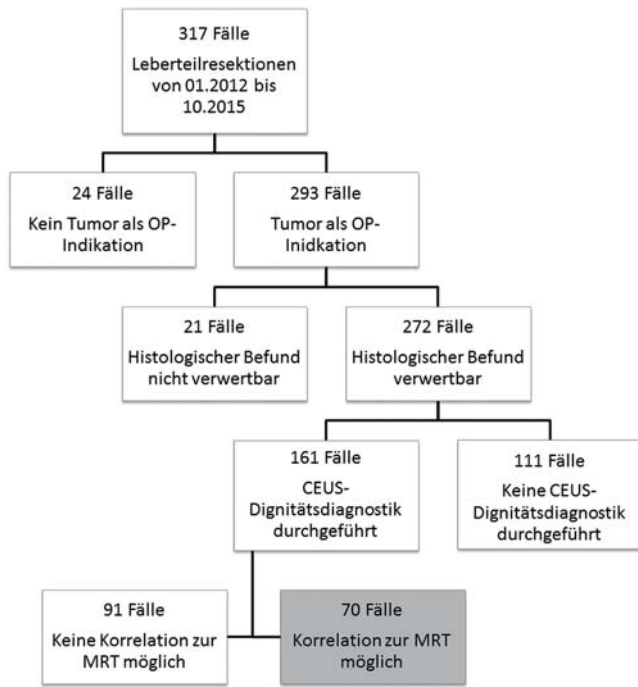
Der Wert eines erfahrenen radiologischen Untersuchers zeigt sich darin, wenn er in ein Leberchirurgieteam eingebunden wird, um in kritischen Fällen über erweiterte Resektion aufgrund der Tumorlokalisation und -charakterisierung intraoperativ mit CEUS (IOCEUS) zu entscheiden, unter Einbeziehung der präoperativen Diagnostik mit leberspezifischem Kontrastmittel in der MRT [18, 19].

Ziel der folgenden Studien ist es, den Wert von IOCEUS in der Hand eines erfahrenen radiologischen Untersuchers im Vergleich zur Histologie und der präoperativen Bildgebung darzustellen.

**Material und Methoden**

Die Grundlage für diese retrospektive Studie bildeten 70 Fälle von Patienten, die von Januar 2012 bis Oktober 2015 am Universitätsklinikum Regensburg leberteilreseziert wurden. Diese 70 Fälle wurden aus insgesamt 317 Fällen von leberteilresezierten Patienten in dem genannten Zeitraum ausgewählt (► **Abb. 1**).

247 Fälle wurden aus folgenden Gründen nicht mit eingeschlossen: In 24 Fällen war kein Tumorgeschehen die OP-Indikation. In 21 Fällen war der histologische Befund nicht eindeutig. Aufgrund der CEUS-Diagnostik wurden 111 Fälle ausgeschlossen, denen keine dignitätsdiagnostische Fragestellung zugrunde lag. In 91 weiteren Fällen wurde keine komplementäre Bildgebungsdagnostik mit CEUS und MRT durchgeführt, sondern mit der CT als Referenzbildgebung.



► **Abb. 1** Selektionsdiagramm für die Auswahl von 70 in die Studie eingeschlossenen Fällen. 317 Fälle von Patienten, die von Januar 2012 bis Oktober 2015 am Universitätsklinikum Regensburg leberreseziert wurden, wurden analysiert. In 24 Fällen war kein Tumor geschehen die OP-Indikation. In 21 Fällen war der histologische Befund nicht verwertbar. Hinsichtlich der CEUS-Diagnostik wurden 111 Fälle ausgeschlossen, denen keine dignitätsdiagnostische Fragestellung zugrunde lag. In 91 weiteren Fällen wurde keine komplementäre Bildgebungsdagnostik mit CEUS und MRT durchgeführt, sondern beispielsweise das CT als Bildgebungsmodalität herangezogen. 70 Fälle konnten für eine vergleichende Analyse der diagnostischen Wertigkeit von CEUS und MRT hinsichtlich Lebertumoren selektioniert werden.

Einschlusskriterium für die 70 ausgewählten Fälle war ein malignomsuspekter Tumorbefund als OP-Indikation bei vorliegenden präoperativen CEUS- und MRT-Befunden mit der Frage nach Dignität im Sinne einer komplementären Bildgebung. Des Weiteren musste ein histopathologischer Befund als Goldstandard in der Dignitätsdiagnostik von Lebertumoren vorliegen. In 42 Fällen wurde die Bildgebung mittels IOCEUS ergänzt.

Für die durchgeführten Untersuchungen lag nach ausführlicher Aufklärung der Patienten jeweils eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Jeder Fall wurde hinsichtlich einer chirurgischen Therapieentscheidung in der interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert. Für die Studie wurde die Zustimmung der lokalen Ethikkommission (Universität Regensburg) eingeholt.

## Bildgebungstechniken und Durchführung der Untersuchungen

**CEUS** Im präoperativen CEUS wurde 1,0 ml bis 2,4 ml Kontrastmittel bestehend aus Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen (SonoVue®, BRACCO) als Bolus mit 10 ml NaCl i. v. injiziert. Im IOCEUS wurden größere Kontrastmittelmengen von 5 – 15 ml SonoVue® verwendet. Die höhere Dosis intraoperativ ist auf eine erhöhte

Zerstörungsrate der Mikrobläschen bei beatmeten Patienten zurückzuführen, die in Zusammenhang mit dem Sauerstoffanteil des Inhalationsgases steht [20]. Auch die Korrelation zu anderen Protokollen ergab eine höhere Kontrastmitteldosis unter operativen Bedingungen [19].

Es wurden High-end-Ultraschallsysteme (LOGIQ E9/GE und Ascendus/Hitachi) eingesetzt. Die präoperativen CEUS-Untersuchungen wurden mit konvexen Multifrequenzsonden (C1 – 5 MHz, C1 – 6 MHz) durchgeführt, im IOCEUS kamen Multifrequenz-Linearsonden (9L-Sonde, 6 – 9 MHz; ML15-Sonde, 6 – 15 MHz) mit virtuell einstellbarer Konvexität zum Einsatz. An die B-Bild-Untersuchung schlossen sich jeweils die farbkodierte Doppleruntersuchung und die Power-Doppleruntersuchung an. CEUS wurde in Low-MI-Technik (Mechanischer Index < 0,16) unter Anwendung der Amplitudenmodulation und der Phasen-Inversions-Technik (PIHI) durchgeführt. Loops wurden in der arteriellen Phase (15 – 45 sek), der portalvenösen (46 – 90 sek) und venösen (91 – 120 sek) bis hin zur Spätphase (3 – 5 min) dokumentiert. Insbesondere die Konstellation aus früharteriell irregulärer Hypervaskularisation und wash-out beginnend portalvenös und zur Spätphase hin zunehmend galt als Hauptkriterium für Malignität [15]. Zur Differenzierung des HCCs vom CCC wurde die Kontrastmitteldynamik evaluiert. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur [21] stellt sich das HCC in der arteriellen Phase irregulär hypervaskularisiert dar, reichert bis zur portalvenösen Phase hin Kontrastmittel an und zeigt ein wash-out in der Spätphase. Das CCC hingegen reichert das Kontrastmittel in der arteriellen Phase randständig an und weist ein zentrales Hypoenhancement auf. Für das CCC gilt ein zunehmendes wash-out mit portalvenösem Hypoenhancement bis zum Nonenhancement in der Spätphase.

**MRT** Alle MRT-Untersuchungen wurden mit einer Dinatriumgadoxetat-Lösung (Primovist®, BAYER) als Kontrastmittel durchgeführt, wobei je 5 ml bis 20 ml gewichtsadaptiert injiziert wurden. Es wurde ein 3T-MRT-System verwendet (Magnetom Skyra, Siemens). Die Bildgebung erfolgte in VIBE-3D-Technik (Volume Interpolated Breathhold Examination) dynamisch-arteriell (15 – 45 sek) bis zur Spätphase (10 – 15 min). Es wurden T1- und T2-gewichtete Bilder mit einer axialen und koronaren Schichtführung und einer Schichtdicke von 5 mm angefertigt. KM-Unverträglichkeitsreaktionen traten nicht auf, jedoch musste die MRT-Untersuchung einmal wegen Klaustrophobie frühzeitig abgebrochen werden, was eine eingeschränkte Beurteilbarkeit nach sich zog.

## Untersucher und Befundung des Bildmaterials

Die präoperative Kontrastmittelsonografie wurde von einem erfahrenen Untersucher (3000 Ultraschalluntersuchungen pro Jahr seit über 10 Jahren) im interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) durchgeführt.

Die intraoperative Ultraschalluntersuchung oblag in allen Fällen einem erfahrenen Radiologen. Von 5 Chirurgen mit dem Schwerpunkt Leberchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg war je einer als Operateur an den CEUS-Untersuchungen beteiligt.

Die Befundung der MRT-Untersuchungen oblag einer erfahrenen MR-Radiologin im Konsensus mit verschiedenen Assistenten.

## Statistische Analyse

Zur Erstellung einer Datenbank und zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet. Die Signifikanzanalyse wurde mit den Tests nach McNemar und Wilcoxon, sowie dem t-test bei verbundenen Stichproben durchgeführt. Werte von  $p < 0,05$  wurden als signifikant gewertet.

## Ergebnisse

### Eingeschlossene Fälle und Histopathologie

Bei 70 eingeschlossenen Patienten (43 männlich, 27 weiblich, Alter 29 – 83 Jahre, im Mittel 62,9 SD  $\pm$  11,9 Jahre) wurde das Gewebe zur histopathologischen Untersuchung in allen Fällen operativ gewonnen.

Es wurden 64 maligne und sechs benigne Tumoren diagnostisch gesichert (► **Abb. 2**). Zu den malignen Veränderungen zählten 28 Metastasen (davon 25 mit kolorektalem Primärtumor; 1 Neuroendokriner Tumor, 1 Nasopharynx-CA, 1 Mamma-CA als Primärtumor), 24 HCCs, 9 CCCs und 3 Gallenblasenkarzinome. Die Gruppe der benignen Läsionen wurde von 2 Adenomen, 2 Hämangiomen, einer FNH und einer Zyste gebildet. Die Tumorgöße der 70 Raumforderungen reichte von 10 mm bis 151 mm und maß im Mittel 49 mm SD  $\pm$  31 mm.

Für maligne Tumoren war die OP-Indikation stets ein hochgradiger Verdacht auf ein malignes Geschehen in der Leber mit kurativer Absicht ( $n = 64$ ). 3 benigne Tumoren wurden aufgrund der Größe der Läsion operativ reseziert (2 Hämangiome, 1 FNH je  $> 100$  mm). 3 benigne Tumoren wurden von der präoperativen Bildgebung fälschlicherweise als malignitätssuspekt beschrieben, was zum Entschluss der operativen Resektion führte (2 Adenome, 1 komplizierte Zyste). Die MRT ordnete beide Adenome, sowie die komplizierte Zyste als maligne ein. CEUS charakterisierte eines der beiden Adenome als malignitätssuspekt.

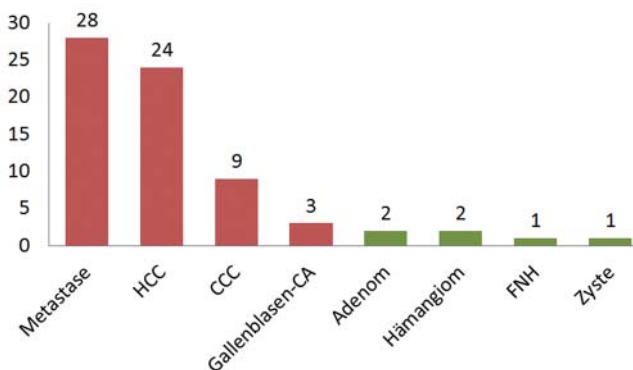
### Dignitätsdiagnostik

In der Bestimmung der Dignität einer Raumforderung (maligne oder benigne) wurden mittels CEUS in 63/70 Fällen korrekte Einschätzungen getroffen. Damit wurde für CEUS eine Sensitivität von 90 % ermittelt. 7/70 Diagnosestellungen wurden als „nicht richtig“ gewertet, darunter 6/70 Fälle, in denen keine eindeutige Festlegung der Dignität durch CEUS erfolgen konnte (► **Tab. 1**).

Die Aussagen der MRT als Komplementärbildgebung stimmten in 64/70 Fällen mit der Histologie überein, wodurch sich für die MRT eine Sensitivität von 91,4 % ergab. In 6/70 Fällen war die Diagnose der MRT nicht mit der histopathologischen Diagnose identisch, wobei in 3/70 Fällen keine Festlegung hinsichtlich der Tumorentität erfolgte (► **Tab. 2**). Weder in der CEUS-Bildgebung, noch in der MRT wurde eine maligne Raumforderung fälschlicherweise als benigne gewertet.

### Maligne Raumforderungen

Es ergaben sich folgende Testgütekriterien für maligne Raumforderungen: Für CEUS eine Sensitivität von 90,6 %, ein positiv-prädikativer Wert (PPW) von 98,3 %, eine Spezifität von 83,3 % und ein



► **Abb. 2** In den 70 eingeschlossenen Fällen wurden 64 maligne und 6 benigne Tumoren diagnostisch gesichert. Zu den malignen Veränderungen zählten 28 Metastasen (meist kolorektaler Primarius; 1 NET, 1 Nasopharynx-CA, 1 Mamma-CA als Primärtumor), 24 HCCs, 9 CCCs und 3 Gallenblasenkarzinome. Die Gruppe der benignen Läsionen wurde von 2 Adenomen, 2 Hämangiomen, einer FNH und einer Zyste gebildet.

► **Tab. 1** Auswertung der Dignitätsdiagnostik von CEUS. 58 maligne und 5 benigne Läsionen wurden korrekt eingeordnet. Keine maligne Läsion wurde als benigne eingestuft.

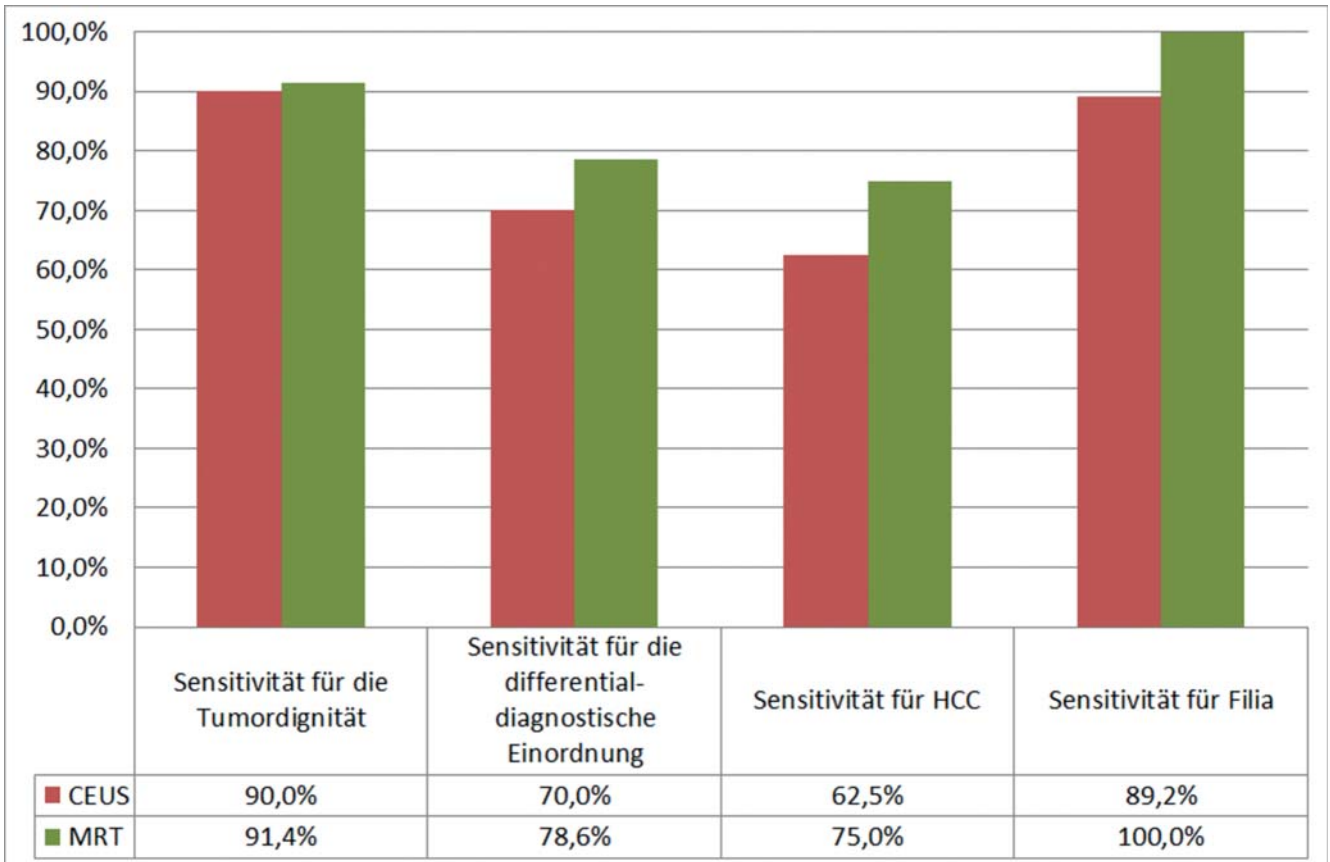
	maligne Läsionen (histologisch gesichert)	benigne Läsionen (histologisch gesichert)
CEUS „maligne“	58	1
CEUS „benigne“	0	5
CEUS „keine sichere Einordnung möglich“	6	0

► **Tab. 2** Auswertung der Dignitätsdiagnostik der MRT. 62 maligne und 2 benigne Läsionen wurden korrekt eingeordnet. Keine maligne Läsion wurde als benigne eingestuft.

	maligne Läsionen (histologisch gesichert)	benigne Läsionen (histologisch gesichert)
MRT „maligne“	62	3
MRT „benigne“	0	2
MRT „keine sichere Einordnung möglich“	2	1

negativ-prädikativer Wert (NPW) von 83,3 %. Die MRT erreicht 96,8 % Sensitivität, einen PPW von 98,4 %, eine Spezifität von 33,3 % und einen NPW von 33,3 %.

Ein signifikanter Unterschied zwischen CEUS und MRT konnte nicht festgestellt werden ( $p = 1,000$ ). Somit waren die Bildge-



► **Abb. 3** Grafische Darstellung der Sensitivität von CEUS und MRT im Vergleich. Hinsichtlich der Tumordignität wurde für CEUS eine Sensitivität von 90,0% und für die MRT eine Sensitivität von 91,4% bestimmt. Für differentialdiagnostische Aussagen war die Sensitivität im CEUS 70,0%, in der MRT 78,6%. Für die Differentialdiagnosen „HCC“ und „Filia“ wurde im CEUS eine Sensitivität von 62,5 bzw. 89,2% und in der MRT eine Sensitivität von 75,0 bzw. 100% erreicht.

► **Tab. 3** Signifikanztests nach McNemar für den Vergleich von CEUS und MRT hinsichtlich Tumordignität, Differentialdiagnosen und der Artdiagnostik von HCC und Metastasen.

Analyseaspekt	Fallzahl, in der eine Analyse möglich war	Anzahl der richtigen CEUS-Diagnosen	Anzahl der richtigen MRT-Diagnosen	p-Wert	signifikanter Unterschied zwischen CEUS und MRT?
Tumordignität	70	63 (90,0%)	64 (91,4%)	1,000	nein
Differentialdiagnose	70	49 (70,0%)	55 (78,6%)	0,210	nein
HCC-Herde	24	15 (62,5%)	18 (89,2%)	0,453	nein
Metastasen	28	25 (75,0%)	28 (100%)	0,250	nein

bungsverfahren bezüglich der Dignitätsdiagnostik von vergleichbarer Wertigkeit (► **Abb. 3**, ► **Tab. 3**).

### Differenzierung der Tumoren

Die Differenzierung der Tumoren betreffend stimmte die Diagnose des CEUS in 49/70 Fällen mit der histopathologischen Diagnose überein. Dadurch ergab sich für die Artdiagnostik eine Sensitivität von 70%. In 21/70 Fällen wurde die CEUS-Differentialdiagnose mit „falsch“ bewertet; darunter waren 16/70 Fällen ohne Fest-

legung in der Differentialdiagnose. Die MRT erwies sich in 55/70 Fällen als korrekt und in 9/70 Fällen ohne Festlegung insgesamt 15/70 Mal als „falsch“. Die Sensitivität der MRT für die Differenzierung der Tumoren wurde damit auf 78,6% ermittelt. Bei  $p = 0,210$  konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der diagnostischen Wertigkeit bei differentialdiagnostischen Aussagen festgestellt werden (► **Abb. 3**, ► **Tab. 3**).

In der Auswertung der Falschdiagnosen wurden 3 CCCs jeweils nicht korrekt eingeordnet, wobei die Abgrenzung zu Filiae im

► **Tab. 4** Auswertung der Falschdiagnosen von CEUS und MRT im Vergleich zur Histopathologie. Besonders die Abgrenzung zwischen CCC und HCC, sowie Filiae war nicht immer sicher möglich.

histopathologische Diagnose	falsch diagnostiziert als (CEUS)	falsch diagnostiziert als (MRT)
CCC (n = 3)	Filia (n = 3)	Filia (n = 2), HCC
FNH	Adenom	–
Gb-CA	–	HCC
Adenom	HCC	HCC
HCC	–	CCC

CEUS und der MRT jeweils nicht korrekt erfolgte (► **Tab. 4**). Auch die Differenzierung zwischen HCC und CCC war bildmorphologisch in der MRT in 2 Fällen nicht eindeutig möglich (► **Tab. 4**).

Für die Fallgruppen HCC und Metastase wurde ein gesonderter Vergleich zwischen CEUS und MRT durchgeführt (► **Abb. 3**, ► **Tab. 3**):

**HCC** Unter 24 Fällen mit HCC diagnostizierte CEUS 15/24 Fälle richtig (Sensitivität 62,5%). In 9/24 Fällen erfolgte keine Festlegung, Falschaussagen wurden nicht getroffen. Die MRT erkannte in 18/24 Fällen ein HCC korrekt (Sensitivität 75,0%), legte sich in 5/24 Fällen nicht fest und diagnostizierte einen Fall falsch (HCC fälschlicherweise als CCC eingestuft). Bei  $p = 0,453$  bestand kein signifikanter Unterschied zwischen CEUS und MRT in der HCC-Diagnostik.

**Metastasen** Bei 28 histologisch gesicherten Metastasen konnten mittels CEUS 25/28 und durch die MRT alle 28 Tumoren richtig eingeordnet werden. Die Sensitivität für CEUS war damit 89,2%, die Sensitivität der MRT war 100%. In 3/28 Fällen wurde in den CEUS-Befunden keine differenzialdiagnostische Einordnung getroffen. Bei  $p = 0,250$  zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der korrekten differenzialdiagnostischen Einordnung von Lebermetastasen.

### Tumorgröße

Hinsichtlich der Tumorgröße ergaben sich eine mittlere Abweichung von  $\pm 3$  mm für CEUS und  $\pm 4$  mm für die MRT. Die makro-pathologische Vermessung wurde als Goldstandard zu Grunde gelegt. Der Unterschied für die Vermessung der Raumforderungen mit CEUS und MRT war nach dem t-Test für zwei verbundene Stichproben nicht signifikant ( $p = 0,579$ ).

### Lokalisation in Bezug auf die Leberlappen

In 68 Fällen waren die Befunde hinsichtlich der chirurgisch wichtigen Frage nach der Lappenzuordnung der Tumorherde auswertbar (Fragestellung: „Nur ein oder beide Leberlappen befallen?“). Als Maßstab für die korrekte Einschätzung durch CEUS und die MRT wurde der histopathologische Befund zugrunde gelegt. Präoperativer CEUS und MRT stimmten hierbei in 57/68 Fällen überein (83,8%). In 8/68 Fällen, in denen der präoperative CEUS von Raumforderungen in nur einem Leberlappen ausging, gab die MRT einen Tumorbefall von beiden Leberlappen an. In 3/68 Fällen, in denen die MRT einen Leberlappen als tumorfrei ein-

stufte, wurde dies durch den präoperativen CEUS widerlegt (► **Abb. 5**). Ein signifikanter Unterschied zwischen CEUS und MRT wurde nicht festgestellt ( $p = 0,132$ ).

Die Lappenzuordnung wurde durch die intraoperative Sonografie bestätigt. In 42/70 Fällen, in denen zusätzlich zu CEUS und MRT eine IOUS-Untersuchung durchgeführt wurde, konnten bezüglich CEUS nur 2 Fälle und bezüglich der MRT nur 1 Fall ausgemacht werden, in der die Lappenzuordnung des Tumors im IOCEUS unterschiedlich war (4,7% bzw. 2,3%).

### Segmentale Lokalisation

In 53 Fällen lagen sowohl in den Befunden des präoperativen CEUS, als auch in denen der MRT Segmentangaben vor. Aus der Resektionsentscheidung und der folgenden histopathologischen Beurteilung ergab sich die korrekte Lokalisation. CEUS und MRT wurden daran gemessen, ob sie ein Segment erkannt haben, in dem histologisch die entsprechende Läsion bestätigt wurde. In 14/53 Fällen konnte hier der Ultraschall  $\geq 1$  zusätzliche Segmente als die MRT als „maligne infiltriert“ diagnostizieren (26,4%). Die MRT konnte in 19/53 Fällen mehr Segmente als der Ultraschall als von einer Raumforderung betroffen erkennen (35,8%) (► **Tab. 5**). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen CEUS und MRT in der Segmentdiagnostik ( $p = 0,121$ ).

### Herddetektion

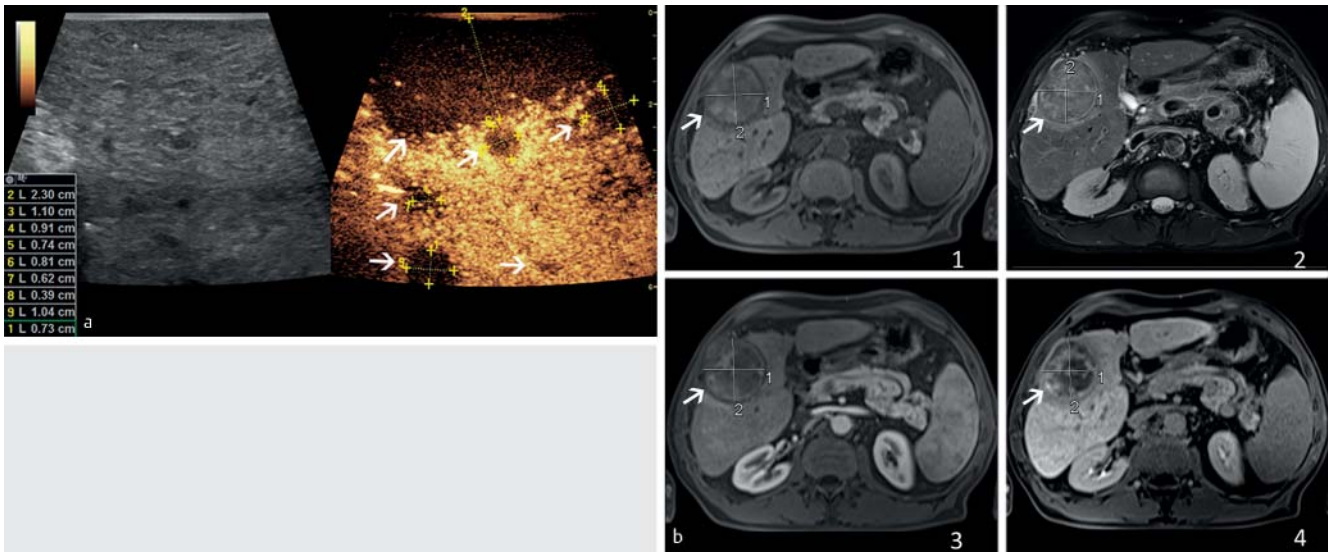
Für die Auswertung der Herddetektion war die korrekte Anzahl an Läsionen die maximale Anzahl, die durch eine Bildgebungsmodalität beschrieben und histopathologisch gesichert wurde. Im präoperativen CEUS wurde in 7/70 Fällen, in den MRT-Befunden in 8/70 Fällen nur „multiple Herde“ beschrieben. In den restlichen Fällen wurde eine konkrete Herdzahl angegeben. In 33/70 Fällen führten beide Bildgebungen zur selben Herdzahl, in 16/70 Fällen konnte die MRT, in 9/70 Fällen der Ultraschall mehr Herde identifizieren. Bei  $p = 0,083$  ergab sich allerdings kein signifikanter Vorrang der MRT gegenüber des CEUS (► **Tab. 5**).

Da die Untersuchungsmodalitäten hinsichtlich der Herddetektion vergleichbar waren, wurde im Folgenden die Wertigkeit einer präoperativen Kombinationsdiagnostik aus MRT ergänzt durch CEUS analysiert. Mit der Kombinationsdiagnostik konnten in 9/70 mehr Herde als in der MRT und in 16/70 Fällen mehr Läsionen als durch CEUS diagnostiziert werden. Sowohl für CEUS, als auch für die MRT ergab sich ein signifikanter Vorteil für die präoperative Ergänzung der Diagnostik durch eine komplementäre Bildgebung ( $p < 0,001$  für CEUS und  $p = 0,004$  für die MRT).

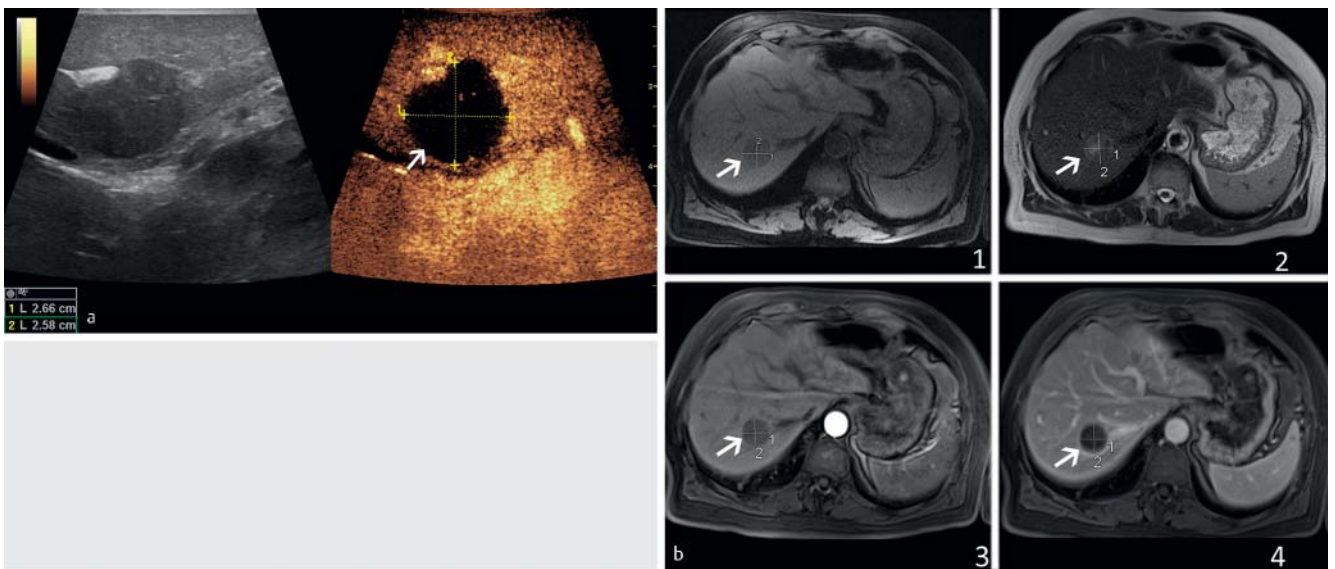
In 42/70 Fällen wurde die präoperative CEUS-Bildgebung durch IOCEUS ergänzt. Läsionen  $< 10$  mm konnten im B-mode intraoperativ nicht dargestellt werden, was CEUS erforderlich machte.

In 2 Fällen konnte je ein Herd nicht dargestellt werden, der vorher durch den präoperativen CEUS beschrieben wurde. In allen anderen Fällen konnten sämtliche präoperativ bekannten Herde auch intraoperativ sonografisch detektiert werden.

In 37/70 Fällen war ein Vergleich zwischen intraoperativer Sonografie und der präoperativen MRT hinsichtlich der Herddetektion möglich. Sämtliche in der MRT beschriebenen Herde wurden identifiziert. Zusätzlich zeigten sich in 10/37 Fällen Herde, die in der MRT nicht diagnostiziert werden konnten (27%) (► **Tab. 5**). Anzahl und Segmentzuordnung der Tumorkläsionen aufgrund von



► **Abb. 4 a** Intraoperative Darstellung eines oberflächlich gelegenen HCC-Herdes (4,8 × 2,3 cm) mit 5 Satellitenherden (< 1 cm; vgl. Pfeile). Im B-Bild erscheint das Parenchym inhomogen, zirrhotisch verändert. Im CEUS (rechts) demarkieren sich die Tumoren mit zentralen Nekrosen deutlich besser von der Umgebung als im B-Mode (links). Untersuchung mit Multifrequenzsonde (6 – 9 MHz) im Virtuell Konvex Modus mit Low MI Technik, MI < 0,2 nach Bolusinjektion von 5 ml SonoVue®, i. v., Wash out als Malignitätskriterium. Arterielle Phase (8 Sekunden post injektionem). **b** Komplementäre Bildgebung mittels MRT. T1w nativ (Bild 1), T2w nativ (Bild 2), sowie T1w arterielle Phase (Bild 3) und T1w Spätphase (Bild 4) mit 7 ml Primovist®. Die kleineren Satellitenherde waren mit CEUS intraoperativ besser nachweisbar.



► **Abb. 5 a** Intraoperative Darstellung einer gefäßnahen Colon-CA Metastase (2,5 × 2,6 cm). Untersuchung mit Multifrequenzsonde (6 – 9 MHz) im Virtuell Konvex Modus mit Low MI Technik, MI < 0,2 nach Bolusinjektion von 5 ml SonoVue® i. v., Typisches Wash-out in der Spätphase als Malignitätskriterium (3 Minuten post injektionem). **b** Die MRT zeigt den im CEUS dargestellten Herd, Metastase eines Kolon-CA, im rechten Leberlappen. T1w nativ (Bild 1), T2w nativ (Bild 2), T1w Vibe arterielle Phase (Bild 3) und T1w Vibe Spätphase (Bild 4) mit 7 ml Primovist®.

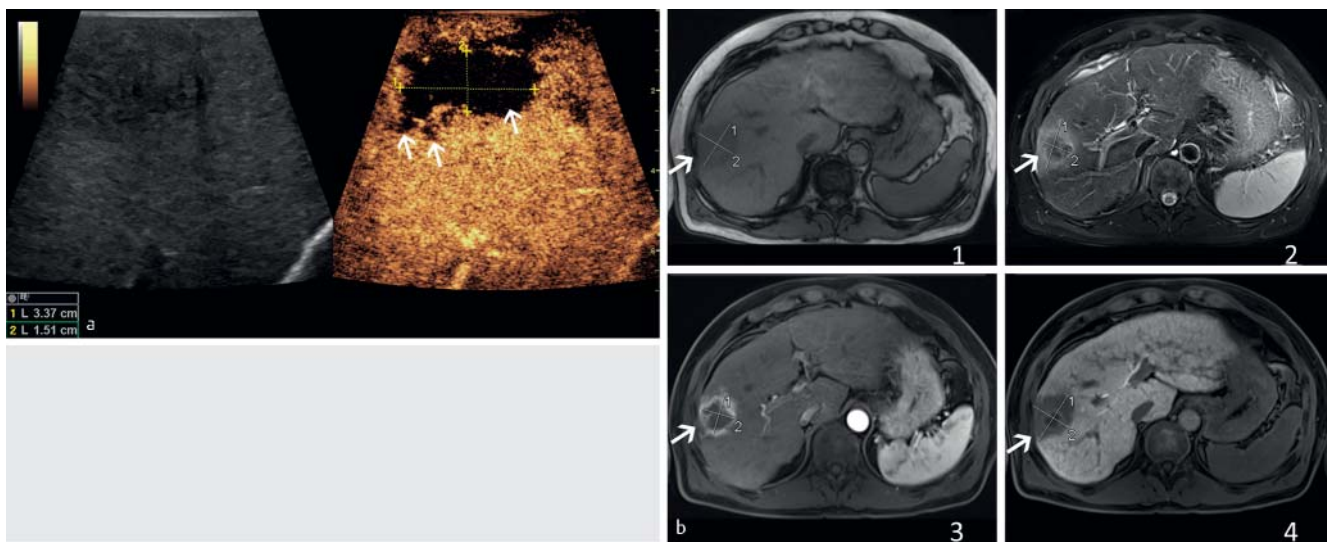
IOCEUS wurden bei der Auswertung dem histopathologischen Befund der Größe und Lokalisation nach zugeordnet und bestätigt.

IOCEUS erwies sich auf statistisch signifikantem Niveau ( $p = 0,004$ ) in der Detektion präoperativ durch die MRT nicht beschriebener Tumorherde vorteilhaft. Auch gegenüber der präoperativen CEUS-Untersuchung konnte ein signifikanter Vorrang des IOCEUS in der Herddetektion festgestellt werden ( $p = 0,002$ ).

Die operative Therapieentscheidung wurde auf Grund der IOCEUS-Diagnostik in allen 10/37 Fällen, in denen zusätzliche Herde zur präoperativen MRT-Bildgebung erkannt wurden, angepasst und die Resektion wurde erweitert.

► **Tab. 5** Signifikanztests nach Wilcoxon für den Vergleich von CEUS und MRT hinsichtlich Herdzahl, Anzahl der betroffenen Leberlappen und Anzahl der von einer Raumforderung eingenommenen Segmente.

Analyseaspekt	Fallzahl, in der eine Analyse möglich war	MRT > CEUS	CEUS > MRT	p-Wert	signifikanter Unterschied zwischen CEUS und MRT?
Leberlappen	68	8 (11,7%)	3 (4,4%)	0,132	nein
Segmentanzahl	53	19 (35,8%)	14 (26,4%)	0,121	nein
Herdzahl (prä-OP CEUS)	58	16 (27,5%)	9 (15,5%)	0,083	nein
Herdzahl (IOUS)	37	0 (0,0%)	10 (27,0%)	0,004	ja



► **Abb. 6 a** Intraoperative Darstellung eines CCC-Herdes (3,2 × 1,6 cm) mit kleinen Satellitenherden. Untersuchung mit Multifrequenzsonde (6 – 9 MHz) im Virtuell Konvex Modus mit Low MI Technik, MI < 0,2 nach Bolusinjektion von 5 ml SonoVue® i. v., Wash out als Malignitätskriterium. Arterielle Phase (9 Sekunden post Injektionem). **b** Cholangio Celluläres Carcinom (CCC) im rechten Leberlappen in der MRT. T1w nativ (Bild 1), T2w nativ (Bild 2), T1w Vibe arterielle Phase (Bild 3) und T1w Vibe Spätphase (Bild 4) mit 7 ml Primovist® i. v.

## Diskussion

Unsere aktuelle Studie unterstreicht die Bedeutung eines im CEUS erfahrenen Radiologen für die intraoperative Sonografie zur optimierten Leberchirurgie. Es konnte auch gezeigt werden, dass die MRT und die präoperative Kontrastmittelsonografie in der Lebertumordiagnostik hinsichtlich Tumorentität, Tumorgöße und Tumorlokalisation vergleichbar waren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Detektion, Lokalisation, Dignitätsbeurteilung und Artdiagnostik zwischen CEUS und MRT. Lediglich der IOCEUS bot einen signifikanten Vorteil, Tumorherde zu erkennen, die mittels MRT und präoperativem CEUS nicht diagnostiziert werden konnten, wodurch in 10/37 Fällen (27%) die operative Therapieentscheidung angepasst und die Resektion erweitert wurde.

Die größte und umfassendste Untersuchung bezüglich CEUS und der Diagnostik von Lebertumoren ist die DEGUM-Studie [3 – 5, 13], die multizentrisch, prospektiv durchgeführt wurde. Bezogen auf alle benignen und malignen Lebertumorentitäten konnte gezeigt werden, dass CEUS eine hohe diagnostische Aussagekraft besitzt. Wann immer möglich wurde eine Histologie

angestrebt. Hauptkriterien für das Erkennen maligner Läsionen war die Kombination einer irregulären, arteriellen Vaskularisation und zunehmendes Auswaschen zur portalvenösen Phase hin. Hier konnten abhängig von der Art des Tumors bis zu 100% diagnostische Sicherheit erreicht werden, hinsichtlich HCC und CCC in den meisten Fällen bis zu > 80% [3 – 5, 13].

Das Hauptkriterium benigner Läsionen war ein noduläres, zentripetales/zentrifugales KM-Enhancement mit meist Angleichen der Kontrastierung in der Spätphase. Es sollte bei benignen Läsionen 100% diagnostische Sicherheit erreicht werden. Schwierig waren aber irregulär vaskularisierte Adenome, atypische, teiltrombosierte Hämangiome und kleine Regeneratknoten bei Zirrhose zu klassifizieren [10]. Diese, wenn auch benignen Genese, können aber auch für die MRT artdiagnostisch schwierig einzuordnen sein. Somit erfordern sie in Zweifelsfällen eine histologische Sicherung durch Biopsie oder eine Verlaufskontrolle.

In Zusammenschau aller Tumorentitäten zeigte die DEGUM-Studie: CEUS ist der KM-CT der Leber gleichwertig und kann Vorteile bei der Erkennung kleiner Läsionen bieten (< 10 mm) [22]. Der Vergleich zur MRT wurde jedoch nicht in allen Fällen



mit leberspezifischem Kontrastmittel durchgeführt [3–5]. Dies unterstreicht den Wert der eigenen Auswertung, die in allen Fällen den Vergleich zur MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (Primovist®, BAYER) anführt.

Die Ergebnisse der eigenen Analyse wurden durch aktuelle Studien bestätigt [1, 6–8, 10, 12, 15, 18]. Hinsichtlich der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen konnte CEUS in sämtlichen angeführten Studien eine Sensitivität von >80% erreichen. Arbeiten, die differenzialdiagnostische Aspekte berücksichtigten, konnten Vorteile von CEUS besonders hinsichtlich der HCC-Diagnostik [22] – speziell auch in zirrhotischem Lebergewebe [8, 9] – feststellen. In der Diagnostik von kolorektalen Lebermetastasen [11, 15] und der Bildgebungsdiagnostik unter/nach Chemotherapie [19, 22], sowie nach Ablationstherapie [22, 23] wurde ein großer Nutzen von CEUS nachgewiesen. In Studien, die die CT und MRT für eine vergleichende Analyse heranzogen, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Dignitätsdiagnostik nachgewiesen werden [12].

In Analysen, die den intraoperativen KM-Ultraschall zum Gegenstand der Untersuchung machten, wurden die Möglichkeiten des IOCEUS deutlich, zusätzliche Herde und kleine Läsionen (<10 mm) zu erkennen [8, 15, 18, 19]. Dies war im B-mode nicht möglich.

Die Frage nach der Dignität von Läsionen war auch intraoperativ bedeutsam. Eine Einschätzung konnte diesbezüglich intraoperativ ebenfalls nur durch CEUS erfolgen, was die Notwendigkeit der intraoperativen KM-Gabe verdeutlicht. Besonders bei Patienten, die präoperativ mittels Chemotherapie behandelt wurden, zeigte IOCEUS eine hohe diagnostische Aussagekraft [24]. Auch in diesem Punkt konnte die eigene Arbeit die Ergebnisse anderer Studien bestätigen, indem sie einen signifikanten Vorteil des IOCEUS bei der Resektionsentscheidung gegenüber sämtlichen präoperativen Bildgebungsmodalitäten aufzeigte [15, 19].

**Limitationen des Studienaufbaus** Es ergeben sich die Limitationen eines retrospektiven Studienaufbaus, unter anderem hinsichtlich der Datenerhebung und der Analyse von Kausalzusammenhängen.

**Limitationen des CEUS** Limitationen in der Bildgebungsdiagnostik für den Ultraschall bestehen in topografischen Regionen der Leber, die auch in der intraoperativen Anwendung im CEUS teils schlecht einsehbar sind (subdiaphragmales Segment VIII). Des Weiteren sind für hochwertige kontrastmittelsonografische Untersuchungen spezielle Ultraschallgeräte, sowie ein sehr erfahrener Untersucher notwendig. Außerdem ist der Ultraschall eine tiefenabhängige Bildgebung, die besonders bei adipösen Patienten an ihre Grenzen stößt. Der IOCEUS kann in dieser Hinsicht auch bei adipösen Patienten eine gute Einsehbarkeit der Leber gewährleisten, ist jedoch ein der operativen Situation geschuldet zeitlich limitiertes sonografisches Verfahren.

**Limitationen der MRT** Die MRT ist von der Gerätetechnik und der Feldstärke abhängig. Atemartefakte können besonders in der Leberdiagnostik durch die Nähe zum Zwerchfell die Bildqualität beeinträchtigen. Als zeitintensive Untersuchung ist eine gute Compliance der Patienten notwendig. Des Weiteren müssen absolute Kontraindikationen beachtet werden (besonders Herzschrittmacher älterer Generation, magnetisierbare Fremdkörper), sowie Kontraindikationen in Bezug auf gadoliniumhaltiges i. v.-KM

(Nephropathien bis zu der mittlerweile sehr selten auftretenden nephrogenen systemischen Fibrose) [24].

Letztendlich besteht der Wert der eigenen Auswertung besonders darin, dass eine vergleichende Analyse der Bildgebungsmodalitäten CEUS und MRT in Bezug auf Lebertumoren nur in den Fällen durchgeführt wurde, in denen der Goldstandard einer histopathologischen Tumordiagnose vorlag. Da diese Konstellation nur bei 70 von 317 Fällen zutraf, erklärt dies die geringe Anzahl von nur 70 eingeschlossenen Fällen, stellt aber auch eine hohe Qualität und Aussagekraft dieser Analyse sicher. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit nicht nur die präoperative, sondern auch die intraoperative Bildgebung mit einbezogen, was einen weiteren Vorzug darstellt. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie empfiehlt sich bei Verdacht auf ein malignes Geschehen in der Leber eine Kombinationsdiagnostik mit CEUS und MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel. Der intraoperative CEUS kann hinsichtlich der Resektionsplanung entscheidend beitragen.

Weitere prospektive Studien müssen den Wert einer intraoperativen CEUS-Bildgebung in der Leberchirurgie belegen.

## Schlussfolgerung

CEUS erweist sich in der präoperativen Diagnostik von Lebertumoren als eine dynamische Bildgebung mit hoher diagnostischer Aussagekraft über die dynamische Tumovaskularisation zur Bewertung von Tumorentität, Tumorgöße und Lokalisation von Lebertumoren. Eine Kombinationsdiagnostik mit der MRT und CEUS ist zur Detektion von Läsionen signifikant vorteilhaft. Der intraoperative Ultraschall mit CEUS bietet einen signifikanten Vorteil, präoperativ nicht diagnostizierte Herde zu erkennen und leistet so einen wichtigen Beitrag zur operativen Therapieentscheidung.

### KLINISCHE RELEVANZ DER STUDIE

- CEUS und die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (Primovist®) sind in der präoperativen Bildgebung hinsichtlich der Detektion und Dignitätsdiagnostik von Lebertumoren gleichwertige Modalitäten.
- Die präoperative komplementäre Bildgebung mit der MRT ergänzt durch CEUS ist zur Detektion von Leberläsionen signifikant vorteilhaft im Vergleich zur Durchführung nur einer der beiden Untersuchungen.
- IOCEUS kann in der Hand eines erfahrenen Untersuchers Tumorherde und ihre Ausmaße erkennen, die durch die präoperative Bildgebung nicht beschrieben wurden, wodurch die Resektion gegebenenfalls erweitert werden kann.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Reis MACR, Baroni RH. Liver-specific magnetic resonance contrast medium in the evaluation of chronic liver disease. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 2015; 13: 326–329
- [2] Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J et al. Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *European radiology* 2008; 18: 457–467
- [3] 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 in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2010; 31: 492–499
- [4] 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). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2009; 30: 383–389
- [5] 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 in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2008; 29: 499–505
- [6] Carvalho CF, Chammas MC, Souza OC et al. Elastography and Contrast-enhanced Ultrasonography in the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in an Experimental Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2013; 3: 96–101
- [7] Chiorean L, Cantisani V, Jenssen C et al. Focal masses in a non-cirrhotic liver: The additional benefit of CEUS over baseline imaging. *European journal of radiology* 2015; 84: 1636–1643
- [8] Jung EM, Platz Batista da Silva N, Jung W et al. Is Strain Elastography (IO-SE) Sufficient for Characterization of Liver Lesions before Surgical Resection – Or Is Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) Necessary? *PLoS one* 2015; 10: e0123737
- [9] Jung EM, Wiggermann P, Stroszczyński C et al. Ultrasound diagnostics of diffuse liver diseases. *Der Radiologe* 2012; 52: 706–716
- [10] Wu W, Chen M, Yan K et al. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of dysplastic nodules with a focus of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 2015; 27: 83–89
- [11] Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A et al. Detection and characterization of liver metastases. *European radiology* 2004; 14: P25–P33
- [12] 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 usefulness in clinical practice. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2014; 35: 259–266
- [13] Strobel D, Bernatik T, Blank W et al. Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small ( $\leq 20$  mm) and subcentimetric ( $\leq 10$  mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2011; 32: 593–597
- [14] Jung EM, Clevert DA, Schreyer AG et al. Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: a prospective controlled two-center study. *World journal of gastroenterology* 2007; 13: 6356–6364
- [15] Donadon M, Costa G, Torzilli G. State of the art of intraoperative ultrasound in liver surgery: current use for staging and resection guidance. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2014; 35: 500–511 quiz 512–513
- [16] Torzilli G, Botea F, Donadon M et al. Criteria for the selective use of contrast-enhanced intra-operative ultrasound during surgery for colorectal liver metastases. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2014; 16: 994–1001
- [17] Leen E, Ceccotti P, Moug SJ et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Annals of surgery* 2006; 243: 236–240
- [18] Jung EM, Ross CJ, Rennert J et al. Characterization of microvascularization of liver tumor lesions with high resolution linear ultrasound and contrast enhanced ultrasound (CEUS) during surgery: First results. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2010; 46: 89–99
- [19] Arita J, Ono Y, Takahashi M et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy. *Annals of surgical oncology* 2014; 21: S390–S397
- [20] Hyvelin J, Tardy I, Arbogast C et al. Use of ultrasound contrast agent microbubbles in preclinical research: recommendations for small animal imaging. *Investigative radiology* 2013; 48: 570–583
- [21] Wildner D, Pfeifer L, Goertz RS et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for the characterization of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 2014; 35: 522–527
- [22] Palmieri VO, Santovito D, Marano G et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *La Radiologia medica* 2015; 120: 627–633
- [23] Granata V, de Lutio di Castelguidone E, Fusco R et al. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: preliminary report on the diagnostic accuracy of magnetic resonance, computer tomography, and contrast-enhanced ultrasound in evaluation of the ablated area. *La Radiologia medica* 2016; 121: 122–131
- [24] Soyer P, Dohan A, Patkar D et al. Observational study on the safety profile of gadoterate meglumine in 35499 patients: The SECURE study. *Journal of magnetic resonance imaging: JMIR* 2016