

Significato delle lesioni focali epatiche iperecogene nei pazienti con cirrosi epatica

G. Ghittoni, P. Roselli, M. De Palo, M. Anti, E. Caturelli

Unità Operativa di Gastroenterologia - Ospedale Belcolle - Viterbo

Parole chiave: Cirrosi Epatica; Ecografia; Epatocarcinoma; Angioma epatico

Scopo. Scopo dello studio è quantificare il rischio di una diagnosi non corretta delle lesioni focali epatiche con le caratteristiche ecografiche dell'angioma tipico in una popolazione ad elevato rischio per epatocarcinoma (HCC).

Metodi. Sono stati studiati 2341 pazienti affetti da cirrosi epatica mediante ecografia addominale e dosaggio dell'alfa-fetoproteina sierica. Le lesioni iperecogene riscontrate sono state studiate mediante tecniche di imaging di secondo livello (tomografia computerizzata, tomografia computerizzata ad emissione di positroni e biopsia ecoguidata con ago sottile). I pazienti, nei quali la prima ecografia dopo la diagnosi di cirrosi non ha documentato lesioni focali o angiomi, sono stati arruolati nel programma di follow-up.

Risultati. Delle 46 lesioni iperecogene evidenziate dall'ecografia di screening nei 2341 pazienti, 22 sono risultati essere angiomi e 24 HCC. Le lesioni iperecogene riscontrate durante il follow-up si sono rivelate HCC in 31 casi e noduli displastici in 7 casi.

Conclusione. Il rilievo di una lesione focale iperecogena in un paziente cirrotico richiede ulteriori studi, in quanto oltre la metà di tali lesioni corrisponde ad HCC iperecogeni e non ad angiomi. Se tali lesioni iperecogene sono documentate durante il follow-up ecografico della cirrosi, la probabilità che esse siano un HCC o una lesione preneoplastica è pari al 100%.

Hyperechoic focal liver lesions in patients with hepatic cirrhosis

Key words: Hepatic cirrhosis; Ultrasonography; Hepatocellular carcinoma; Hepatic hemangioma

Purpose. The purpose of our study was to estimate the risk of misdiagnosis of focal hepatic lesions presenting sonographic characteristics of hemangiomas in a population at high risk for hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods. We performed baseline and follow-up abdominal ultrasonography (US) and measured serum levels of alpha-fetoprotein in 2341 patients with hepatic cirrhosis. All hyperechoic focal lesions detected on US were investigated with computed tomography, positron-emission computed tomography, and US-guided fine-needle biopsy (second-level studies). Cirrhotic patients whose baseline US revealed no focal lesions were followed with regular US scans and AFP determinations.

Results. Baseline US screening revealed 46 pre-existent hyperechoic lesions: 22 proved to be hemangiomas, and 24 were HCCs. Thirty-eight other hyperechoic lesions developed during follow-up: 31 were HCC, and seven were dysplastic nodules.

Conclusion. The presence of a hyperechoic focal lesion in a cirrhotic liver requires further work-up since over half of these lesions are not hemangiomas but HCC. In cirrhotics who develop lesions of this type during US follow-up of cirrhosis, the probability of HCC or preneoplastic lesions is 100%.

Introduzione

All'esame ecografico l'angioma epatico tipico si presenta come una formazione tondeggiante iperecogena, con margini ben definiti e irregolari; in alcuni casi è presente un'area centrale caratterizzata da una minore ecogenicità (1-6). Quando l'aspetto ecografico dell'angioma non è tipico, è necessaria una conferma diagnostica con altri esami di imaging (7) quali la tomografia computerizzata (TC) (8,9), la risonanza magnetica (RM) (10), la tomografia computerizzata con emissione di positroni (SPECT) con globuli rossi marcati con tecnezio 99m (11).

Come alcune lesioni benigne (ad esempio adenomi, iperplasia nodulare focale, steatosi epatica focale, lipomi) possono mimare all'ecografia l'aspetto dell'angioma, lo stes-

so può accadere per le lesioni maligne, come per esempio l'epatocarcinoma (HCC) (12-14) e le metastasi (15).

La diagnosi differenziale per le lesioni focali iperecogene è più complicata nei pazienti che presentano un elevato rischio per patologia maligna epatica; pertanto è giustificato procedere ad ulteriori esami di conferma diagnostica, per escludere che si tratti di un HCC iperecogeno (7).

In alcuni casi né la TC con mezzo di contrasto, né la RM o la SPECT riescono a dirimere il problema, in particolare se la lesione è molto piccola; in tal caso per ottenere una diagnosi corretta è necessario procedere ad una biopsia mirata (16).

Abbiamo pertanto arruolato, in un program-

ma di screening per la diagnosi ecografica precoce dell'HCC, una popolazione di pazienti affetti da cirrosi epatica.

Le lesioni iperecogene riscontrate all'ecografia sono state in seguito studiate con altre tecniche di imaging ed eventualmente con la biopsia ecoguidata con ago sottile (FNB). Lo scopo dello studio è di quantificare il rischio di una diagnosi non corretta, in una popolazione ad elevato rischio per l'insorgenza di HCC, e quello di individuare l'approccio più efficace per una corretta valutazione diagnostica.

Il lavoro che qui presentiamo è l'estensione a 10 anni di un lavoro i cui risultati a 7 anni sono già stati pubblicati in precedenza (17).

Materiali e Metodi

Dal Gennaio 1992 al Dicembre 2001 sono stati arruolati, per il programma di follow-up per la diagnosi precoce dell'HCC, 2341 pazienti (1522 uomini e 819 donne; età media: 66.3 anni; intervallo di età: 28-81) con nuova diagnosi di cirrosi epatica.

La maggior parte dei pazienti si presentava con una diagnosi clinica (epatosplenomegalia, ascite, spider nevi), laboratoristica (bassi livelli sierici di albumina e colesterolo, aumento dei livelli sierici di aspartato amino transferasi, alanino amino transferasi e bilirubina totale, diminuzione della conta piastrinica), o ecografica (superficie epatica irregolare, ipertrofia del lobo caudato, segni di ipertensione portale) suggestive per cirrosi epatica. In 47 pazienti, tuttavia, la diagnosi è stata ottenuta mediante biopsia epatica eseguita per la valutazione di una epatopatia cronica.

La cirrosi era HCV-correlata in 2036 pazienti (87%), correlata al virus B in 117 pazienti (5%); in 46 pazienti (2%) erano presenti sia il virus C sia il virus B, in 85 pazienti (3%) la cirrosi era sostenuta dall'abuso alcolico; 23 pazienti (1%) erano affetti da emocromatosi, 11 (0.5%) erano affetti da cirrosi biliare primitiva, mentre in 23 pazienti (1%) non è stata identificata la eziologia della cirrosi.

Screening preliminare

Prima di essere arruolati nello studio i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia addominale (ecografo Toshiba SSA-250A; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Giappone, attrezzato con sonda convex da 3.75 MHz) e al dosaggio sierico dell'alfa-fetoproteina, per escludere eventuali lesioni epatiche preesistenti. Quando veniva identificata una lesione epatica solida, ipoecogena o mista, con un consensuale incremento, fino a 200 ng/ml, dei livelli di alfa-fetoproteina, veniva posta diagnosi di HCC ed il paziente veniva inviato al trattamento (18).

In assenza dell'incremento dell'alfa-fetoproteina, la lesione con le caratteristiche ecografiche di un HCC veniva sottoposta a FNB ecoguidata. E' stata utilizzata la tecnica della biopsia epatica a "mano libera" (19), usando un ago tranciante (Histocut; Sterylab, Rho-Milano, Italia) che consente di ottenere con una sola puntura materiale sufficiente sia per l'esame istologico che per quello citologico (20). Nel caso in cui la biopsia confermava

la presenza di HCC, il paziente veniva escluso dallo studio e destinato al trattamento opportuno.

Quando, invece, veniva riscontrata ecograficamente una lesione focale epatica con le caratteristiche dell'angioma tipico (diametro < 3 cm, ben definita, margini irregolari, iperecogenicità con o senza area centrale ipoecogena), si procedeva all'esecuzione di TC con mezzo di contrasto (X Peed; Toshiba Medical System). Quando le immagini TC confermavano la diagnosi ecografica di angioma epatico, non venivano effettuati ulteriori esami ed il paziente veniva arruolato nel programma di follow-up per la diagnosi precoce dell'HCC. Se la TC non era in grado di confermare la diagnosi di angioma o evidenziava la presenza di immagini suggestive per HCC, il paziente veniva sottoposto a SPECT (901/A; Toshiba Medical System). Quando ancora non si arrivava ad una diagnosi certa per angioma epatico (7), la lesione veniva biopsata per ottenere materiale per lo studio istologico e citologico. I pazienti, in cui la lesione iperecogena veniva identificata come HCC, venivano destinati al trattamento; quelli, in cui si confermava la natura benigna delle lesioni, continuavano il programma di follow-up proposto.

Programma di follow-up

Sono stati inseriti nel programma di follow-up per la diagnosi precoce dell'HCC i pazienti che, al momento dell'arruolamento, non avevano lesioni focali all'ecografia addominale e quelli in cui le lesioni focali rilevate erano benigne. Il programma di follow-up prevedeva l'ecografia addominale e il dosaggio dell'alfa-fetoproteina ogni 4 mesi. Il protocollo utilizzato per la diagnosi dell'HCC durante l'intero follow-up è stato lo stesso impiegato nello screening iniziale. Il periodo di follow-up è stato diviso in due parti, in base al metodo utilizzato per l'identificazione delle lesioni iperecogene.

Nel periodo dal Gennaio 1992 al Dicembre 1995 a tutte le lesioni iperecogene rilevate è stato applicato il protocollo di accertamenti utilizzati nello screening preliminare. Nei 6 anni successivi (Gennaio 1996 - Dicembre 2001) il protocollo è stato modificato, alla luce dei risultati ottenuti, e le lesioni iperecogene sono state sottoposte esclusivamente alla biopsia mirata.

In caso di riscontro di HCC, i pazienti venivano esclusi dal follow-up e destinati al trattamento opportuno.

Risultati

Screening preliminare

La Tab. I mostra i risultati dello screening preliminare dei 2341 pazienti affetti da cirrosi epatica. Sono state riscontrate, in 194 pazienti, lesioni focali epatiche, di cui 46 (23%) iperecogene. Di questi 46 pazienti con lesioni focali iperecogene, 42 avevano una lesione singola e 4 una lesione doppia. Il diametro delle lesioni variava tra 8 e 32 mm (media: 23 mm).

Nessuna delle lesioni iperecogene era associata ad un incremento dei livelli dell'alfa-fetoproteina.

Tutti i 46 pazienti sono stati sottoposti ad un esame TC con mezzo di contrasto. Le lesioni sono state riconosciute come angiomi in 12 casi, come HCC in 14 casi (inclusi i 4 pazienti che presentavano due lesioni). Nei rimanenti



Fig. 1. Lesione focale iperecogena del fegato rilevata durante lo screening iniziale di un paziente con cirrosi epatica HCV-relata. L'esame di conferma (TC con mezzo di contrasto) ha posto la diagnosi di angioma, confermata dal successivo follow-up.

Figure 1. Baseline US screening scan revealed a pre-existent hyperechoic liver lesion in a patient with HCV-related cirrhosis. Contrast-enhanced computed tomography indicated that the lesion was a hemangioma, and this diagnosis was confirmed during follow-up.

20 casi la TC non è stata risolutiva. I pazienti in cui è stata fatta diagnosi di HCC e i 20 che non avevano ancora una diagnosi certa sono stati sottoposti a SPECT, che ha identificato le lesioni iperecogene di 10 pazienti come angiomi epatici. Nei rimanenti 24 pazienti la SPECT non è stata diagnostica; è stata eseguita, pertanto, la biopsia con ago sottile. Né la TC, né la SPECT hanno evidenziato ulteriori lesioni non rilevate all'esame ecografico. La biopsia ha diagnosticato tutte le 24 lesioni come HCC. Così, delle 46 lesioni focali iperecogene riscontrate durante lo screening preliminare, 22 (48%) sono risultate essere angiomi (Fig. 1), mentre 24 (52%) sono risultate essere HCC (Tab. I).

Follow-up

La Tab. II mostra i risultati del follow-up. 19 dei 22 pazienti, nei quali sono stati riscontrati angiomi epatici nel corso dello screening preliminare, hanno preso parte al programma di follow-up insieme ai 2147 pazienti che, allo studio preliminare, non hanno mostrato lesioni focali epatiche solide.

Dei 2166 pazienti che sono stati arruolati, 195 sono stati esclusi dallo studio in quanto non si sono presentati alle visite di follow-up per 1 anno o più (nessuno di questi aveva una diagnosi di angioma all'ecografia di screening). Lo studio si è quindi basato su un totale di 1971 pazienti (1243 uomini, 728 donne; età media: 67.4 anni; intervallo di età: 28-81 anni), che sono stati esaminati almeno due volte l'anno per 1 anno o più.

In questo gruppo l'eziologia della cirrosi epatica è stata attribuita al virus C in 1752 pazienti (88%), al virus B in

Tab. I. Risultati dello screening preliminare ecografico.

Table I. Results of baseline US screening in 2341 patients with cirrhosis.

Screening preliminare	
	N. pazienti
N. totale pazienti	2341
N. pazienti con lesioni focali epatiche solide	194/2341 (8%)
N. pazienti con lesioni iperecogene	46/194 (23%)
Angiomi	22/46 (48%)
HCC	24/46 (52%)
Noduli displastici	0/46 (0%)

100 pazienti (5%), ad entrambi i virus in 19 pazienti (1%), all'abuso di alcool in 59 pazienti (3%); 13 pazienti erano affetti da emocromatosi (1%) e 9 da cirrosi biliare primitiva (0.5%), mentre nei rimanenti 19 pazienti (1%) la causa di cirrosi non è stata identificata.

Durante i primi 4 anni del programma di follow-up, in 167 pazienti è stata riscontrata la presenza di nuove lesioni focali epatiche.

In 12 pazienti (7%) queste lesioni erano iperecogene, singole, con un diametro da 8 a 26 mm (media: 17 mm); in nessun caso è stato documentato un incremento dell'alfa-fetoproteina.

Le lesioni focali iperecogene sono quindi state studiate con TC (che ha diagnosticato 8 HCC e in 4 casi non è stata conclusiva) e SPECT (risultata negativa per diagnosi di angioma in tutti i pazienti studiati).

Né la TC né la SPECT hanno messo in evidenza lesioni focali epatiche non rilevate all'esame ecografico.

La diagnosi di certezza è stata ottenuta mediante biopsia con ago sottile, che ha documentato la presenza di 10 HCC (Fig. 2) e 2 noduli displastici.

Non si è presentata nessuna complicanza in seguito alle biopsie eseguite.

Nei successivi 6 anni del programma di follow-up (Gennaio 1996 - Dicembre 2001), sono state eseguite direttamente biopsie con ago sottile su tutte le lesioni iperecogene riscontrate all'esame ecografico.

Sono state rilevate 26 lesioni focali iperecogene su un totale di 227 lesioni focali epatiche.

Tutte le lesioni riscontrate erano singole, con un diametro medio di 19 mm (intervallo 8-30) ed in nessun caso era presente un aumento dei livelli di alfa-fetoproteina superiore a 200 ng/ml.

La biopsia ha rivelato la presenza di HCC in 19 casi e di noduli displastici in 5 casi (Fig. 3); i rimanenti 2 casi sono stati diagnosticati come HCC tramite una seconda biopsia con ago sottile.

Come mostrato dalla Tab. II, tutte le lesioni iperecogene, rilevate dall'ecografia addominale, erano lesioni maligne (31 casi) o premaligne (7 casi).

Il test del χ^2 ha dimostrato che non ci sono differenze significative nella proporzione di HCC diagnosticati nei due diversi periodi di follow-up.

Nessuno dei 19 pazienti con diagnosi di angioma arruolati

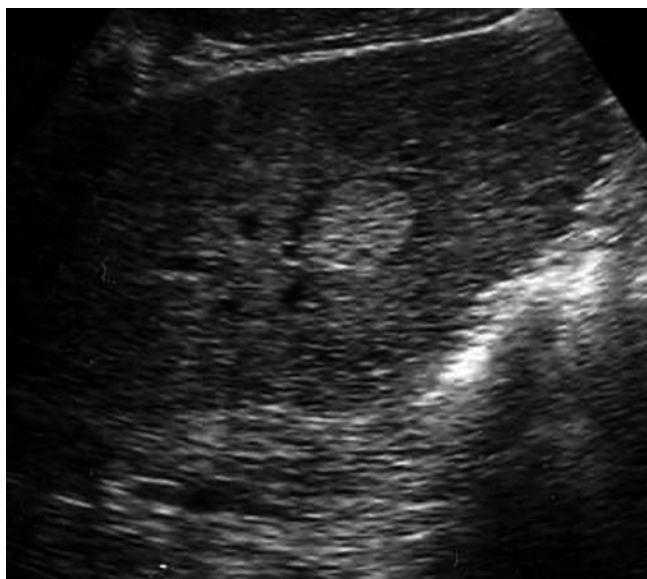


Fig. 2. Lesione focale iperecogena del fegato rilevata durante il follow-up di un paziente con cirrosi epatica HBV-relata. L'esame di conferma (TC con mezzo di contrasto) e la biopsia mirata hanno consentito la diagnosi di HCC.

Figure 2. Follow-up US scan revealed a new hyperechoic liver lesion in a patient with HBV-related cirrhosis. Contrast-enhanced computed tomography and liver biopsy findings identified the lesion as HCC.

Tab. II. Risultati del follow-up ecografico.

Table II. Results of US follow-up.

Follow-up	
	N. pazienti
N. totale pazienti	1971
N. pazienti con lesioni focali epatiche solide	394/1971 (20%)
N. pazienti con lesioni iperecogene	38/394 (9%)
Angiomi	0/38 (0%)
HCC	31/38 (82%)
Noduli displastici	7/38 (18%)

nel programma di follow-up (media: 49 mesi; intervallo: 24-88 mesi) ha mostrato un incremento nelle dimensioni della lesione preesistente.

Questo comportamento è considerato tipico per un angioma (21,22); inoltre nessuno di questi pazienti ha mostrato un incremento dei livelli sierici di alfa-fetoproteina o il riscontro di nuove lesioni focali ai successivi esami ecografici.

Discussione

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica, una corretta identificazione delle lesioni iperecogene è di grande importanza, in quanto la diagnosi precoce di HCC è essenziale per il trattamento e per la prognosi del paziente (23,24).

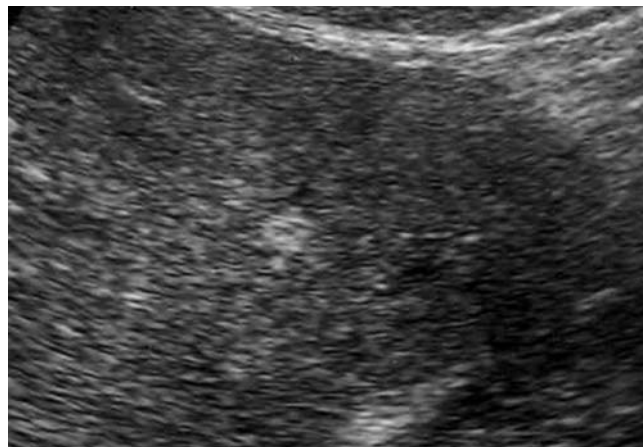


Fig. 3. Piccola lesione focale iperecogena del fegato riscontrata durante il follow-up di una paziente con cirrosi epatica HCV-relata.

La biopsia ecoguidata ha posto la diagnosi di nodulo displastico.

Figure 3. Follow-up US scan revealed a small newly developed hyperechoic liver lesion in a patient with HCV-related cirrhosis. Fine-needle liver biopsy findings identified the lesion as a dysplastic nodule.

L'aspetto ecografico dell'HCC è molto eterogeneo e, fino al 15% dei casi, esso si presenta come lesione iperecogena (12-14,25,26). Questo aspetto ecografico può essere attribuito ad una serie di fattori che incrementano l'ecogenicità del tumore (12-14,27), come la necrosi e la fibrosi interstiziale, che spesso sono presenti nei noduli di HCC in crescita e possono trasformare l'iniziale ipoecogenicità del tumore in iperecogenicità (13,28).

L'incremento di ecogenicità può anche essere dovuto ad un incremento del grasso intralesionale o alla dilatazione dei sinusoidi. Sebbene questo comportamento ecografico sia meno frequente, esso costituisce un problema diagnostico rilevante nel corso di un programma di screening, in quanto anche i piccoli HCC possono presentarsi come lesioni iperecogene (26). La prevalenza di angiomi epatici nella popolazione generale è elevata (dal 4% al 7.3%) (29) e una lesione iperecogena, rilevata mediante ecografia in un fegato cirrotico, ha una elevata probabilità di essere un angioma (48% nel nostro studio). Tuttavia, nei pazienti con elevato rischio, la possibilità che la lesione iperecogena riscontrata possa essere maligna deve essere esclusa mediante ulteriori esami. La scelta del metodo migliore da usare è basata principalmente sulle risorse a disposizione. Nella fase iniziale dello studio è stata scelta la TC con mezzo di contrasto come esame di secondo livello, per la sua provata efficacia nel distinguere tra angioma e HCC (7,8). La TC è, inoltre, in grado di evidenziare ulteriori lesioni epatiche che non sono state rilevate all'esame ecografico (sebbene ciò non sia accaduto nei pazienti arruolati nel presente studio). Nei pochi casi in cui la TC non è riuscita a porre una diagnosi di certezza, è stata utilizzata la SPECT. Nei 24 casi in cui l'angioma è stato escluso mediante le tecniche di imaging, è stata eseguita una biopsia ecoguidata per ottenere una diagnosi di certezza. Questo approccio è ritenuto sicuro e attendibile (30,31) anche per la diagnostica dei piccoli HCC (16,20,32); inoltre la biopsia mirata possiede una specificità assoluta (33), così che un corretto trattamento può essere prontamente iniziato dopo la diagnosi.

Nel presente studio la biopsia mirata ha permesso di fare una diagnosi in tutti i 24 pazienti. La nostra esperienza indica che, una volta escluso che la lesione evidenziata all'ecografia possa essere un angioma, le lesioni iperecogene riscontrate ad un prima ecografia in un fegato cirrotico hanno una elevata probabilità di essere HCC. Dai risultati del nostro studio si evince che, in un periodo medio di follow-up di circa 4 anni, il 20% della popolazione ad elevato rischio svilupperà una lesione focale epatica visibile all'ecografia.

Il follow-up ha consentito il rilievo precoce di piccoli HCC (diametro medio pari a 18 mm) e di 7 noduli displastici. Gli angiomi di regola si formano durante la giovinezza e generalmente non hanno la tendenza a crescere di dimensioni. Dalla nostra esperienza di oltre 4 anni di follow-up medio, risulta che è molto improbabile che gli angiomi crescano fino a diventare visibili durante uno screening ecografico. Infatti, le indagini di secondo livello, eseguite sui 12 pazienti con lesioni iperecogene durante il primo periodo di follow-up, hanno dimostrato che nessuna di queste era un angioma; la biopsia eseguita successivamente ha posto diagnosi di HCC in 10 casi e di nodulo displastico nei restanti 2. Nel secondo periodo di follow-up, le lesioni iperecogene riscontrate sono state studiate unicamente con la biopsia ecoguidata. Tutte e 26 le lesioni iperecogene riscontrate in questo secondo periodo si sono dimostrate essere HCC (21 casi) o lesioni preneoplastiche (5 casi). È importante sottolineare che, in questa ultima serie di pazienti studiati, nessuna biopsia è stata eseguita su angiomi. Tutti gli angiomi rilevati all'ecografia preliminare sono stati correttamente identificati utilizzando le tecniche di imaging e la biopsia è stata eseguita solo quando è stata esclusa la natura vascolare delle lesioni con discreta certezza.

Comunque, la biopsia ecoguidata è stata dimostrata essere sicura anche nel caso degli angiomi (34,36) e in alcuni casi consente una diagnosi specifica. Un altro concetto da sottolineare è lo scarso valore diagnostico dei livelli sierici di alfa-fetoproteina nel discriminare un HCC iperecogeno da un angioma tipico. Nessuna delle 55 lesioni iperecogene che poi si sono rivelate essere HCC (24 rilevate al primo esame ecografico e 31 rilevate durante il follow-up) era associata ad un consistente incremento dei livelli sierici di questo marcatore.

In conclusione, lo screening mediante ecografia, nei pazienti affetti da cirrosi epatica, rivela la presenza di lesioni focali epatiche estremamente piccole e la maggior parte di queste sono rappresentate da HCC.

Comunque, se la prima ecografia eseguita rileva una lesione con il tipico aspetto dell'angioma in un paziente cirrotico, c'è una buona percentuale di possibilità (il 50% circa) che tale lesione sia effettivamente una lesione vascolare non correlata alla malattia epatica; ma tale diagnosi deve comunque essere confermata attraverso ulteriori esami di imaging come la TC con mezzo di contrasto, o la RM. Se questi ultimi esami non riescono a confermare con certezza la natura benigna della lesione, probabilmente tale lesione è un HCC (anche se i livelli di alfa-fetoproteina rientrano nell'intervallo di normalità) e una biopsia ecoguidata deve essere eseguita il prima possibile. Al contrario, le lesioni iperecogene rilevate nel fegato cirrotico nel corso del follow-up devono essere interpretate come HCC. In questo caso, crediamo che l'impiego della biopsia mirata ecoguidata sia un metodo rapido ed efficace per ottenere una diagnosi attendibile e per iniziare un trattamento tempestivo.

Bibliografia

References

- 1) McCordle CR. Ultrasonic appearances of a hepatic hemangioma. *J Clin Ultrasound* 1978; 6:122-123
- 2) Freeny PC, Vimont TR, Barnett DC. Cavernous hemangioma of the liver: US, arteriography and CT. *Radiology* 1979; 132: 143-148
- 3) Bree RL, Schwab RE, Neiman HL. Solitary echogenic spot in the liver: is it diagnostic of a hemangioma? *AJR Am J Roentgenol* 1982; 140: 41-45
- 4) Itai Y, Ohtomo K, Araki T et Al. Computed tomography and sonography of cavernous hemangioma of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 315-320
- 5) Taboury J, Porcel A, Tubiana JM. Cavernous hemangiomas of the liver studied by US. *Radiology* 1983; 149: 781-785
- 6) Bruneton JN, Drouillard J, Fenart D et Al. Ultrasonography of hepatic cavernous hemangiomas. *Br J Radiol* 1983; 56: 791-795
- 7) Nelson RC, Chezmar JL. Diagnostic approach to hepatic hemangiomas. *Radiology* 1990; 176: 11-13
- 8) Freeny PC, Marks WM. Hepatic hemangioma: dynamic bolus computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147: 711-719
- 9) Quinn SF, Benjamin GG. Hepatic cavernous hemangiomas: simple diagnostic sign with dynamic bolus CT. *Radiology* 1992; 182: 545-548
- 10) Semelka RC, Brown ED, Ascher SM et Al. Hepatic hemangiomas: a multiinstitutional study on appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994; 192: 401-406
- 11) Birnbaum BA, Weinreb JC, Megibow AJ et Al. Definitive diagnosis of hepatic hemangiomas: MR imaging versus Tc-99m-labeled red blood cell SPECT. *Radiology* 1990; 176: 95-101
- 12) Tanaka S, Kitamura T, Imaoka S, Sasaki Y, Taniguchi A, Ishiguro S. Hepatocellular carcinoma: sonographic and histologic correlation. *Radiology* 1983; 140: 701-707
- 13) Sheu JC, Chen DS, Sung JL et Al. Hepatocellular carcinoma: US evolution in the early stage. *Radiology* 1985; 155: 463-467
- 14) Yoshikawa J, Matsui O, Takashima T et Al. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 717-720
- 15) Rubaltelli L, Del Maschio A, Candiani F, Miotto D. The role of vascularization in the formation of echographic patterns of hepatic metastases: microangiographic and echographic study. *Br J Radiol* 1980; 53: 1166-1168

- 16) Fornari F, Filice C, Rapaccini GL et Al. Small (<3 cm) hepatic lesions: results of sonographically guided fine-needle biopsy in 385 patients. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2267-2275
- 17) Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F et Al. Hemangioma-like lesions in patients with chronic liver disease: differential diagnosis. *Radiology* 2001; 220: 337-342
- 18) Taketa K. a-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 6: 1420-1432
- 19) Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D et Al. Free-hand technique with ordinary antiseptis in abdominal US-guide fine-needle punctures: three-year experience. *Radiology* 1996; 199: 721-723
- 20) Caturelli E, Bisceglia M, Fusilli S, Squillante MM, Castelveter M, Siena DA. Cytological vs. microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2326-2331
- 21) Gibney RG, Hendin AP, Cooperberg PL. Sonographically detected hepatic hemangiomas: absence of changing over time. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 953-957
- 22) Mungovan JA, Cronan JJ, Vacarro J. Hepatic cavernous hemangiomas: lack of enlargement over time. *Radiology* 1994; 191: 111-113
- 23) Itai Y, Ohnishi S, Ohtomo K, Kokubo T, Imawari M, Atomi Y. Hepatic cavernous hemangioma in patients at high risk for liver cancer. *Acta Radiol* 1987; 6: 697-701
- 24) Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-985
- 25) Bolondi L, Gaiani S, Benzi G et Al. Ultrasonography and guided biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 46-49
- 26) Rapaccini GL, Pompili M, Caturelli E et Al. Hepatocellular carcinomas less than 2 cm in diameter complicating liver cirrhosis: ultrasound and clinical features in 153 consecutive patients. *Liver International* 2004; 24: 124-130
- 27) Choi BI, Takayasu K, Han MC. Small hepatocellular carcinomas and associated nodular lesions of the liver: pathology, pathogenesis, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 1177-1187
- 28) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T et Al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 90: 289-298
- 29) Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Med Clin North Am* 1975; 59: 995-1013
- 30) Buscarini L, Fomari F, Bolondi L et Al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol* 1990; 11: 344-348
- 31) Rapaccini GL, Pompili M, Caturelli E et Al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of hepatocellular carcinoma: comparison between smear cytology and microhistology. *Am J Gastroent* 1994; 89: 898-902
- 32) Caturelli E, Solmi L, Anti M et Al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of early hepatocellular carcinoma: complicating liver cirrhosis: a multicenter study. *Gut* 2004; 53: 1356-1362
- 33) Ikeda K, Saitoh S, Koida I et Al. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 20: 82-87
- 34) Solbiati L, Livraghi T, De Pra I et Al. Fine needle biopsy of hepatic hemangiomas with sonographic guidance. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 471-474
- 35) Caturelli E, Rapaccini GL, Sabelli C et Al. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatic hemangioma. *Liver* 1986; 6: 326-330
- 36) Cronan JJ, Esparza AR, Dorfman GS et Al. Cavernous hemangioma of the liver: role of percutaneous biopsy. *Radiology* 1988; 166: 135-138

Indirizzo per corrispondenza:
Dott. Eugenio Caturelli
U.O. di Gastroenterologia
Ospedale Belcolle -
Strada Sarmatinese -
01100 Viterbo (Italia)
E-mail: e.caturelli@tiscalinet.it