

APLICACIONES DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS EN EL ESTUDIO DE LESIONES FOCALES HEPÁTICAS

P. Rendón-Unceta Paloma, M.T. Ramos-Clemente Romero, D. Serrano León, M.A. Macías-Rodríguez

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

La identificación de lesiones focales hepática es un hallazgo frecuente en la ecografía, tanto en estudios en que son sospechadas como en pacientes con síntomas inespecíficos. Sin embargo, la precisión de esta técnica en la caracterización de estas lesiones es baja, debido a la variabilidad de los patrones ecográficos. El Doppler añade información acerca de la vascularización del tumor pero su utilidad está limitada en lesiones profundas, de bajo flujo o con vasos pequeños, y además sujeta a artefactos como la respiración y/o el latido cardiaco. Detectada una lesión focal, en la mayoría de los casos, son necesarias otras técnicas de imagen para definir su naturaleza.

El patrón oro para la caracterización es la histología. En el hígado la punción con aguja fina bajo control ultrasonográfico (US) tiene una precisión diagnóstica global que oscila entre 81% y 94%. Aunque el papel de la punción ha sido cuestionado¹, su sensibilidad en la detección de lesiones malignas puede ser similar a la obtenida con técnicas de imagen, que puede superar al 90%. Además las biopsias de lesiones como adenoma, hiperplasia nodular focal y angiomas aumenta el riesgo de sangrado. En los últimos años es tema de debate el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja de punción.

La tipificación definitiva del tumor requiere de la demostración del comportamiento vascular de la lesión y para ello es preciso recurrir a otras técnicas de imagen, como la TAC helicoidal y la Resonancia Magnética, con contraste. La mayoría de las lesiones, benignas y malignas, tienen un patrón de flujo característico, y combinando técnicas de imagen e información clínica, aumentan las opciones de un diagnóstico preciso.

Una aportación reciente en este campo es la utilización en los estudios ecográficos de los potenciadores de señal o contrastes ecográficos, microburbujas inyectadas por vía intravenosa que aumentan la capacidad resolutive en el estudio de las características vasculares de una lesión. Respecto a otros métodos diagnósticos nos ofrecen la ventaja de la ausencia de radiaciones ionizantes, su amplia disponibilidad, la ausencia de nefrotoxicidad y un menor coste. Existe una gran variedad de potenciadores, los considerados de primera generación, como Levovist® y Levograf®, de corta duración que ha limitado su empleo en la práctica y los desarrollados en los últimos años (como SonoVue®) que contienen burbujas más estables y duraderas, y que presenta un mayor efecto armónico, lo que unido al uso de equipos con software especiales con bajo índice mecánico, que no rompen las microburbujas, permiten estudiar la vascularización durante un tiempo más prolongado. Este tipo de potenciador permite ver, en tiempo real, la llegada de microburbujas al hígado en la fase arterial precoz, y observar la captación por las lesiones focales en las distintas fases vasculares².

CORRESPONDENCIA

Paloma Rendón Unceta
C/ Huerta del Obispo 1, 1º E
11008 Cádiz
Tel. 956264910

prendonu@gmail.com

CONTRASTES ECOGRÁFICOS. TÉCNICA DE EXPLORACIÓN. CONTRAINDICACIONES.

El contraste ecográfico es una sustancia que incrementa la señal ecográfica de la sangre (en 500-1000 veces) y permite valorar el flujo sanguíneo. Inicialmente se emplearon microburbujas de aire estabilizadas por una matriz azucarada como la galactosa. Los agentes de segunda generación ya no tienen aire dentro de las partículas, sino un gas hidrofóbico. Actualmente el más utilizado en el estudio abdominal contiene microburbujas de hexafluoruro de azufre (HFA) estabilizadas por una fina y flexible capa de fosfolípidos (SonoVue®, Bracco, Italia), de un diámetro medio de 2.5 µm (entre 1 y 10 µm). Tras su administración intravenosa, se distribuyen dentro del torrente sanguíneo alcanzando los capilares, pero no difunde dentro del espacio líquido extracelular. Después de dejar las partículas, el HFA es exhalado por los pulmones y no interviene en las vías de excreción renal ni hepática.

La European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) en su guía recoge las recomendaciones para una exploración adecuada³. La dosis habitual utilizada para el estudio hepático es de 2.4 ml, administrado en bolo, seguido de 10 ml de suero salino, por una vía con un calibre de al menos 20G. En primer lugar hay que hacer una ecografía convencional y exploración Doppler, seleccionar el corte más adecuado e instruir al paciente para su colaboración con los movimientos respiratorios y entonces activar el programa específico de contraste, con un índice mecánico menor de 0.2 y habitualmente con imagen simultánea ecográfica básica y de contraste. Debemos ajustar el equipo para cancelar la señal del tejido (desaparición de la señal del parénquima hepático, pudiendo ser visible marcas anatómicas como el diafragma y estructuras vasculares mayores). La exploración debe grabarse para su posterior revisión, ya que hay imágenes de interés que aparecen escasos segundos. Tras la administración del contraste, se realizará un estudio ecográfico continuo durante 60-90 segundos, para registrar la fase arterial y portal, y luego un estudio discontinuo hasta finalizar la fase de equilibrio.

Se describen tres fases (**Tabla 1**). La primera, fase arterial, se corresponde con la llegada de las microburbujas por la arteria hepática a los pocos segundos de la administración y hasta los 25-35 segundos, en que comienza la fase portal que se prolonga hasta los 120 segundos. Finalmente, la fase tardía hasta la desaparición de las microburbujas, generalmente a los 240-360 segundos³.

La exploración presenta las limitaciones inherentes a la ecografía de un posible acceso inadecuado a todo el hígado, la necesidad de un programa específico de contraste o la imposibilidad de explorar todo el hígado en las tres fases con una sola inyección. Por otra parte, las lesiones muy pequeñas o muy grandes pueden tener un comportamiento atípico.

Representan contraindicaciones para su uso, la hipersensibilidad conocida al hexafluoruro de azufre, el

Tabla 1. Fases vasculares en contrastes ecográficos. Inicio y duración de las mismas.

	Inicio	Finalización
Fase arterial	10-20 seg	25-35 seg
Fase portal	30-45 seg	120 seg
Fase tardía	> 120 seg	Desaparición (240-360 seg)

síndrome coronario agudo reciente o una cardiopatía isquémica inestable (IAM, angina típica o agravamiento significativo de síntomas cardiacos en los últimos 7 días, reciente intervención sobre arterias coronarias), la insuficiencia cardiaca grado III/IV, arritmia severa, el shunt derecha-izquierda, la hipertensión pulmonar severa, HTA no controlada y/o el síndrome de distress respiratorio del adulto. No se ha probado su seguridad durante el embarazo y la lactancia, por lo que se desaconseja su uso en estas situaciones. No es nefrotóxico ni interacciona con la función tiroidea.

En exploraciones abdominales no hay descrito ningún caso de mortalidad en relación con la técnica y son excepcionales las complicaciones graves (2 en más de 23000 exploraciones), principalmente reacciones de hipersensibilidad⁴.

INDICACIONES DEL ESTUDIO CON CONTRASTES ECOGRÁFICOS EN EL HIGADO

En la patología hepática, la aplicación más importante de los contrastes ecográficos es el estudio de las lesiones focales, aceptándose las siguientes indicaciones³.

1.- Caracterización de lesiones focales hepáticas.

El estudio con contraste debe ser realizado e interpretado con conocimiento de la clínica y datos de laboratorio. Un patrón típico del contraste, según comentaremos más adelante (**Tabla 2**), en un contexto clínico adecuado, permite diagnosticar los angiomas, hiperplasia nodular focal, metástasis y carcinoma hepatocelular con una alta fiabilidad.

Las principales situaciones serán:

- Hallazgo incidental de lesión focal hepática
- Lesión focal o sospecha de lesión focal en paciente con tumor maligno conocido.
- Lesión focal sobre hígado cirrótico o con hepatitis crónica.
- Paciente con estudio de imagen (TAC/RM) o anatomopatológico no concluyente.

Tabla 2. Patrones característico con contraste ecográfico de segunda generación en las distintas lesiones focales hepáticas más frecuentes.

Lesión	Comportamiento US con contraste
BENIGNA	
Angioma	Realce periférico nodular durante la fase arterial, con progresión centrípeta durante la fase portal y tardía.
Hiperplasia Nodular Focal	Realce central en rueda de carro en la fase arterial precoz haciéndose homogéneo en la fase tardía arterial, realce similar al parénquima hepático durante la fase portal y tardía, región central hipoeoica correspondiente a la escara central en fase tardía.
Adenoma	Realce homogéneo o heterogéneo durante la fase arterial, realce similar al resto del parénquima durante la fase portal y tardía.
MALIGNA	
Carcinoma hepatocelular	Realce difuso durante la fase arterial que disminuye durante la fase portal y tardía
Metástasis	Realce periférico en anillo, realce variable intralesión en fase arterial que disminuye durante la fase portal y tardía, hasta hacerse hipoeoico

2.- Detección de lesiones focales hepáticas.

La utilización del contraste ecográfico mejora la detección de lesiones focales en comparación con la US convencional en paciente con metástasis hepáticas, con una precisión similar a la TAC. Puede estar indicado en:

- Seguimiento de pacientes oncológicos. Se recomienda un estudio con contraste en todos los pacientes referidos para ecografía hepática salvo que el estudio basal ya detecte enfermedad metastásica.

- En casos seleccionados, en los que sea clínicamente relevante, para planificar el tratamiento, asegurar el número y localización de las metástasis hepáticas.

- Sospecha de colangiocarcinoma cuando otras técnicas son inconclusas.

- Sospecha de trauma hepático.

No está aceptada su indicación en la detección del carcinoma hepatocelular en el programa de vigilancia de pacientes cirróticos pues no es posible la evaluación completa del hígado durante la fase arterial.

3- Monitorización de tratamiento local ablativo de lesiones malignas hepáticas, especialmente carcinoma hepatocelular.

- Como complemento a la TAC o RM.

- Para facilitar la posición de la aguja en caso de necrosis incompleta o lesiones mal visualizadas en ecografía convencional.

- En la evaluación inmediata posttratamiento y guía inmediata de retratamiento

- Para valorar la recurrencia en el seguimiento

4.- Valoración de la permeabilidad porta y caracterización de trombosis portal.

Cuando la ecografía convencional muestra un estudio subóptimo del sistema portal, la utilización del contraste puede ser de gran utilidad, especialmente en pacientes con cirrosis hepática evolucionada en evaluación de trasplante⁵ o con carcinoma hepatocelular⁶. En el estudio con contraste ecográfico, la demostración en el trombo de un realce en la fase arterial permite definir el carácter maligno con una alta sensibilidad (88%) y sin falsos positivos⁷.

PATRONES ECOGRAFICO DE LAS LESIONES FOCLES HEPATICAS

La US es una técnica ampliamente extendida en el estudio del hígado. La alta prevalencia de lesiones hepáticas benignas, tanto en la población general, -por encima del 52% en estudios de autopsia-, como en pacientes con neoplasias conocidas justifican la necesidad de una caracterización precisa. La vascularización de estas lesiones es la llave para lograr dicha caracterización, por eso, con sus limitaciones, la TAC y la RM con empleo de contraste, son técnicas más precisas que la ecografía convencional para alcanzar una mayor especificidad diagnóstica. La asociación del contraste al estudio ecográfico va a permitir valorar este comportamiento vascular diferenciador de la lesión.

Se definen distintos patrones característicos de las distintas lesiones hepáticas (**Tabla 2**)⁸⁻¹⁰.

BENIGNIDAD-MALIGNIDAD

La fase tardía es fundamental para la distinción de lesiones benignas y malignas. En esta fase las lesiones angiomasas (hemangioma capilar y cavernoso) y las lesiones liver-like (hiperplasia nodular focal y adenomas) aparecen iso o hiperecoicas, mientras que las lesiones malignas aparecen como claros defectos hipoeoicos. En base a estos criterios la US con contraste permite la diferenciación entre lesión benigna y maligna con una sensibilidad del 78 al 98% y una precisión diagnóstica del 80 al 95%¹¹⁻¹³. Es excepcional que una metástasis no sea hipoeoica en esta fase¹⁴, las lesiones malignas mal clasificadas como benignas se muestran en esta fase tardía como isoecoicas y se corresponden principalmente con carcinomas hepatocelular (CHC). La evaluación conjunta de la fase arterial mejora el rendimiento, del 81 al 93%¹¹, al clasificar correctamente los CHC isoecoicos en fase tardía por su comportamiento en fase arterial.

ANGIOMA

Es el tumor hepático benigno más frecuente, con un rango de prevalencia en la población general entre 1 y 20%. Lo característico es que se presente como una lesión hiperecoica de márgenes bien definidos, pero en ocasiones su patrón es atípico.

El modelo característico del estudio ecográfico con contraste es el de realce periférico, nodular con protrusiones o en anillo, en la fase arterial y, un relleno centrípeto, parcial o completo, en fases posteriores, siendo sólo de varios segundos en los angiomas pequeños y que puede precisar de minutos en los de mayor tamaño¹⁵. Un llenado centrípeto tiene una sensibilidad del 93-96% y una especificidad del 97-100% en el diagnóstico de angioma^{16, 17}. La ecogenicidad en la fase tardía depende de la velocidad de llenado y de la presencia de trombosis y fibrosis intratumoral¹⁶. Las lesiones de pequeño tamaño (< 2 cm) presentan, con frecuencia, un realce homogéneo durante la fase arterial, a semejanza de lesiones malignas como el CHC o metástasis, siendo en estos casos fundamental el análisis de las fases tardías.

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL (HNF)

Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, con una incidencia del 1-3%. En ecografía suele presentarse como una lesión similar al hígado normal y solo se identifica cuando por su tamaño distorsiona los vasos o el contorno. En el estudio Doppler, en el centro no se detecta flujo venoso y sí flujo arterial de bajo índice de resistencia.

Es un tumor hipervascular y después de la inyección de contraste aparece hiperecoico en comparación con el parénquima circundante. En la fase portal y tardía la lesión tiende a ser ligeramente hiperecoica o isoecoica. El realce arterial, en el 50-70% de los casos, se precede de una típica imagen de "radios de rueda" con llenado centrífugo de la lesión en pocos segundos. La presencia de la imagen estrellada depende del tamaño de la lesión, apreciándose en casi todas las lesiones mayores de 3 cm, pero tan solo en el 17% de las menores de 2 cm^{16, 19}.

Un realce homogéneo en la fase arterial con un realce persistente o lavado tardío leve tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% en el diagnóstico de esta lesión¹⁶. Se diferencia de la metástasis, en que ésta presenta un lavado rápido (hipoecoica en fase portal) o lavado lento marcado (muy hipoecoica en fase tardía).

ADENOMA HEPATOCELULAR

Es una neoplasia benigna poco frecuente, con imagen US no específica, mientras que el Doppler puede demostrar un flujo venoso periférico o central.

En el estudio US con contraste las lesiones pequeñas y más homogéneas muestran un claro realce en la fase arterial, mientras que las lesiones mayores, heteroecoicas o con hemorragias, muestran un realce, sobre todo periférico, no

homogéneo. El realce en la fase arterial del adenoma no es tan intenso y homogéneo como la HNF²⁰. En la fase portal hay un lento lavado del contraste, en esta fase y en la tardía la lesión tiende a aparecer ligeramente hipoecoica respecto al resto del parénquima. En todas las fases puede identificarse un fino anillo ligeramente hiperecogénico expresión de la cápsula.

OTRAS LESIONES BENIGNAS

Las áreas de menor esteatosis, áreas hipoecoicas en hígados ecogénicos, y las esteatosis focales, áreas hiperecoicas, son pseudolesiones que no se realzan con el contraste y se mantienen isoecoicas respecto al parénquima circundante. En ocasiones pueden identificarse estructuras vasculares cruzando estas áreas.

El absceso, el quiste simple y el hematoma no realzan en ninguna fase vascular. En la fase portal y parenquimatosa aparecen como hipoecoicos aunque los abscesos pueden mostrar un anillo periférico de realce.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

La ecografía es la técnica empleada en el screening del carcinoma hepatocelular (CHC), pero su utilidad es limitada en la caracterización de las lesiones.

El CHC es un tumor con una hipervascularización arterial y desarrollo de fistulas arteriovenosas, características que son aprovechadas por las técnicas de imagen para su diagnóstico. Con el empleo de contrastes ecográficos se describe como patrón vascular típico, un rápido e intenso realce en la fase arterial con un relativo rápido fenómeno de lavado en la fase portal. Una pequeña arteria aferente es con frecuencia identificada pocos segundos después de inyectar el contraste y antes de la opacificación del nódulo. Los nódulos de regeneración y nódulos displásicos generalmente no muestran realce y se mantienen con una ecogenicidad similar al parénquima circundante. La presentación como lesión hiperecoica en la fase arterial es descrita en el 90 al 96% de los CHC en distintas series^{21, 22} y depende del tamaño, de forma que se describe en el 97% de los mayores de 3 cm, descendiendo al 87% en los nódulos entre 1 y 2 cm, y tan solo se describe en el 67% de los menores de 1 cm²³. La ausencia de realce en fase arterial se ha relacionado con una buena diferenciación en el estudio histológico²² o con la naturaleza hipovascular del tumor (8% de los CHC)²⁴.

Se describe como característico de las lesiones malignas su hipoecogenicidad en la fase tardía con respecto al parénquima circundante. Una limitación es que aproximadamente un 30% de los CHC permanecen isoecoicos en fase tardía (en ningún caso hiperecoicos), especialmente cuando son bien diferenciados o de pequeño tamaño²⁰, en estas lesiones adquiere mayor relevancia la evaluación conjunta de todas las fases del estudio con contraste¹¹.

Otra limitación es la diferenciación del colangiocarcinoma intrahepático, la mayoría de estos tumores muestran un realce periférico en anillo irregular o hiporealce

heterogéneo durante la fase arterial seguido del característico lavado de las lesiones malignas durante la fase portal y tardía, pero pueden presentarse con un realce homogéneo en fase arterial y posterior lavado, imitando al CHC²⁵.

METÁSTASIS

La sensibilidad de la ecografía convencional es relativamente baja en la detección de metástasis²⁶ y, por otro lado, no toda lesión focal detectada en un paciente oncológico es una metástasis²⁷. La aplicación de los contraste al estudio ecográfico van a permitir mejorar el rendimiento diagnóstico de esta técnica.

El comportamiento de las metástasis en la fase arterial del contraste es variable. Así, las lesiones hipovasculares, más frecuentes, no muestran realce y las hipervasculares (como las de origen neuroendocrino, hipernefoma y mama) presentan realce más o menos homogéneo o como anillo periférico de grosor variable. Lo más característico es que, en ambos casos, en fase tardía se muestren hipoecoicas²⁸⁻³⁰. Tienen la limitación de las metástasis muy pequeñas (menores de 5 mm), de localización subcapsular, especialmente en el segmento 8 y la mala interpretación de pequeños quistes no vistos con la ecografía convencional.

Con el empleo de contraste la sensibilidad en la detección de lesiones metastásicas está en torno al 90%, incrementando un 10-20% el rendimiento de la ecografía basal y con una sensibilidad similar a la TAC con contraste^{31, 32}.

MONITORIZACION DE TRATAMIENTOS ABLATIVOS

Una opción terapéutica frecuente para tumores hepáticos, especialmente el CHC, es la ablación percutánea. Tras su aplicación, el hallazgo más importante que indica una completa necrosis es la desaparición de cualquier realce arterial en las técnicas de imagen con contraste, por el contrario, la persistencia de áreas de tumor viable se corresponden con la persistencia de hipervascularización arterial manifestadas como áreas de realce. En los últimos años se ha planteado la utilización de los contrastes ecográficos en la evaluación de la respuesta al tratamiento ablativo, siendo la concordancia con la TAC alta (94-97%)³³⁻³⁵. Hay que destacar que en los casos que la ecografía con contraste muestra realce, el estudio con TAC/RM demuestra tumor viable, y debe ser suficiente para plantearse un tratamiento adicional.

La realización de un estudio con contraste al finalizar un tratamiento ablativo permite identificar áreas residuales vascularizadas sobre las que aplicar nueva ablación, lo que conlleva mejorar los resultados³⁶. Hay que tener presente, que inicialmente puede existir una halo inflamatorio hiperémico de unos 4-8 mm rodeando la zona tratada, que no debe ser interpretado como tumor residual.

En el retratamiento de pequeños focos viables de tumor tras una terapia ablativa, la realización de una ecografía con contraste puede permitir dirigir selectivamente la aguja a la zona vascularizada, es decir, con realce en la fase arterial.

CONCLUSIONES

La utilización de los contrastes ecográficos permiten de forma segura y eficaz el estudio del comportamiento microvascular de las lesiones focales hepáticas, en muchas situaciones comparable al que se obtiene en el estudio con TAC o RM. Ofrece especial utilidad en la caracterización de las lesiones hepáticas incidentales y en el estudio de extensión de la afectación hepática metastásica en pacientes oncológicos. En pacientes cirróticos, su aplicación en el diagnóstico de lesiones focales tiene una interpretación más difícil, siendo mayor su utilidad en la monitorización del tratamiento local ablativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Mortality database 2006. <http://www.who.int/healthinfo/1>. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T Inoue K, Hui AM, Kubota K et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30 (4):889-893.
2. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Caludon M Correas JM, Cosgrove D et al. Guidelines for the use of contrast agent in ultrasound. *Ultraschall Med* 2004; 25: 249-256.
3. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29:28-44.
4. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32 (9): 1369-1375.
5. Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, Sarma DI, O'Grady J, Sidhu PS. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: A prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery. *Clin Radiol* 2002;57:377-383.
6. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR* 2006; 186: 763-773.
7. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color DopplerUS, contrast-enhanced US and fine needle biopsy. *Abdominal Imaging* 2006;31:537-544
8. Nicolau C, Brú C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdominal Imaging* 2004; 29: 348-359.
9. Bartolotta TV, Midiri M, Quaiia E, Bertolotto M, Galia M, Cademartini F et al. Benign focal liver lesions: spectrum of findings on SonoVue enhanced pulse-inversion ultrasonography. *Eur Radiol* 2005; 15(8):1643-9.

10. Gomez Rodriguez R, Garre Sanchez C, Gonzalez Frutos MC. Contrastes en ecografía digestiva. En: Cuenca B de, Garcia Gonzalez M, Garre C, Gil L, Gómez A, Lopez A, Souto J (eds). Tratado de Ultrasonografía Abdominal. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2011, pp275-316.
11. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, Garcia A et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR* 2006; 186: 158-167.
12. D'Onofrio M, Rozzanigo U, Masinielli BM, Caffari S, Zogno A, Malago R et al. Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 164-172.
13. Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, Sidhu PS, Leen E, Basilico R et al. Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. *Radiology* 2004; 232: 799-809.
14. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreaux M, Bidault S, Roche A et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR* 2008; 190:683-690.
15. Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E, Bertolotto M, Galia M, Cademartini F, Lagala R. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse-inversion US. *Eur Radiol* 2005; 15: 685-693.
16. Celli N, Gaiani S, Piscalia F, Zironi G, Camaggi V, Leoni S et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:3-14.
17. Ding H; Wang W, Huang B, Wei RX, He NA, Qi Q, Li ChL. Imaging of focal liver lesions. Low-mechanical-index realtime ultrasonography with Sonovue. *J Ultrasound Med* 2005; 24:285-297.
18. Sirli R, Sporea I, Popescu A, Danila M, Martie A, Bota S et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas in clinical practice. *Med Ultrason* 2011; 13:95-101.
19. Ungermann L, Elias P, Zizka J, Ryska P, Klzo L. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007; 63:290-294.
20. Borghi C, Sopransi M, Belloni G, Martegani A. Current state of the use of sonographic contrast agent with low acoustic pressure techniques in the study of focal liver lesion. *Radiol Med* 2004;107:174-188.
21. Stronbel D, Kleinecke C, Hansler J, Frierer M, Handl T, Hahn EG et al. Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas – correlations with histological differentiation. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 270-276.
22. Nicolau C, Catála V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Solé M et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14(6):1092-9.
23. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Lossino F, Giangregorio F et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004;14:1092-1099.
24. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni W, Leoni S et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
25. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, Rodríguez de López C et al. Intrahepatic peripheral colangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51:2020-2029.
26. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US,CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-756
27. Schwartz LH, Grandas EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999; 210: 71-74
28. Hohmann J, Albrecht T, Oldenburr J, Skrok J, Wolf KJ. Liver metastases in cancer: detection with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 669-681.
29. Borghi C, Aiani L, Sopransi M, Vellón G, Martegoni A. Current state of the use of sonographic contrast agent with low acoustic pressure techniques in the study of focal liver lesions. *Radiol Med (Torino)* 2004; 107(3): 174-86.
30. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US model and a Sulfur Hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430.
31. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (11): 1699-1705.
32. Albrecht T, Blommley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003; 227: 361-370.
33. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma?. *Eur Radiol* 2006; 16:2454-2462.
34. Pompili M, Riccardi L, Covino M, Barbaro B, Di Stasi C, Orefice R et al. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver Intern* 2005;25:954-961
35. Salvaggio G, Campisi A, Greco VL, Cannella I, Meloni MF, Caruso G. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasound contrast agent and multidetector CT. *Abdominal Imag* 2010;35:447-453.
36. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Rad* 2004;51S:S19-S23.