

Valor de los contrastes ecográficos en el diagnóstico de hepatocarcinoma en lesiones ocupantes de espacio detectadas en pacientes con hepatopatía

Rafael Ángel Gómez Rodríguez, Tomás Artaza Varasa, Concepción González de Frutos, Juan José Sánchez Ruano, Alejandro Repiso Ortega, María José Pérez-Gruoso Macías, Concepción Muñoz Rosas y José María Carrobles Jiménez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la utilidad de la ecografía con contraste en la detección de hipervascularización arterial como criterio diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en lesiones ocupantes de espacio (LOE) de pacientes con hepatopatía.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo en el que se incluyen pacientes con hepatopatía crónica a los que se detectó alguna LOE mediante ecografía. Como potenciador se administró un contraste de segunda generación (SonoVue®). Se utilizó un ecógrafo Hitachi EUB 6500 con un programa específico para potenciadores, y se empleó un índice mecánico inferior a 0,14. Se analizó el patrón de captación en fase arterial, clasificándose en patrón difuso (homogéneo o heterogéneo), periférico, captación similar al parénquima circundante y ausencia de captación. El diagnóstico definitivo se confirmó mediante el estudio combinado de tomografía computarizada, resonancia magnética y análisis histológico, junto con la evolución clínica.

RESULTADOS: Se incluyen 23 lesiones en 22 pacientes (uno presentó 2 lesiones de características ecográficas diferentes). El diagnóstico final fue: CHC en 12 casos, lesiones benignas en 9, metástasis en uno y colangiocarcinoma en otro caso. Todos los casos que presentaron un patrón difuso con el contraste tenían una lesión maligna, y los 8 casos con patrón difuso homogéneo tenían un CHC. El 75% de los pacientes con CHC presentó una hipervascularización arterial con un patrón difuso tras el contraste. Este patrón difuso presentó una sensibilidad del 71,4%, especificidad del 100%, valor

predictivo positivo (VPP) del 100%, valor predictivo negativo (VPN) del 69,2% y exactitud del 82,6% para el diagnóstico de malignidad. El patrón difuso homogéneo presentó una sensibilidad del 66,7%, una especificidad del 100%, un VPP del 100%, un VPN del 73,3% y una exactitud del 82,6% para el diagnóstico de CHC.

CONCLUSIONES: La utilización de la ecografía con contraste de segunda generación facilita una caracterización vascular inmediata de la lesión. En nuestro estudio se detecta una hipervascularización arterial en el 75% de los pacientes con CHC. Un patrón de realce difuso homogéneo es muy específico de CHC. Creemos que la detección de este tipo de patrón en un paciente con cirrosis haría innecesaria la utilización de más pruebas de imagen para el diagnóstico, si bien el estudio de extensión debe completarse con otra técnica.

VALUE OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCARCINOMA IN FOCAL LESIONS DETECTED IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE

OBJECTIVE: To assess the value of contrast-enhanced ultrasound in the detection of arterial hypervascularity as a diagnostic criterion of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with focal lesions and liver disease.

PATIENTS AND METHODS: This prospective study included patients with chronic liver disease and focal liver lesions on ultrasound (US) examination. SonoVue® was used as contrast agent. We employed a US imaging technique with contrast-specific software operating at a low mechanical index (< 0.14) (Hitachi EUB 6500). The contrast enhancement pattern was analyzed during the arterial phase and classified as diffuse (homogeneous or heterogeneous), peripheral, adjacent parenchyma-like enhancement, and absent. The diagnostic procedure was completed by combined study with computed tomography, magnetic resonance imaging, histologic data and clinical features.

Correspondencia: Dr. R.A. Gómez Rodríguez.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Salud.
Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. España.
Correo electrónico: 925252585@telefonica.net

Recibido el 13-11-2006; aceptado para su publicación el 2-3-2007.

RESULTS: A total of 23 nodules in 22 patients were included in the study (one patient had two different US lesions). The final diagnosis was hepatocellular carcinoma (HCC) in 12 patients, benign lesions in nine, metastases in one and cholangiocarcinoma in one. In the 10 patients with diffuse contrast enhancement, the lesion was malignant and in the eight patients with diffuse homogeneous enhancement, the lesion was a HCC. Seventy-five percent of the patients with HCC had a diffuse enhancement pattern during the arterial phase. This pattern involved malignancy with 71.4% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive value, 69.2% negative predictive value, and 82.6% accuracy. The diffuse homogeneous pattern involved HCC with 66.7% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive value, 73.3% negative predictive value and 82.6% accuracy.

CONCLUSIONS: Contrast-enhanced US with SonoVue® allows the vascularity of focal liver lesions to be assessed. In our study, 75% of patients with HCC showed arterial hypervascularity. A diffuse homogeneous enhancement pattern during the arterial phase was highly specific to HCC. In cirrhotic patients, this arterial pattern could avoid the need for further investigations, although clinical staging should be completed with another diagnostic test.

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con hepatopatía crónica, la ultrasonografía (US) es la técnica de elección para el seguimiento de los que presentan una cirrosis hepática y un diagnóstico precoz de carcinoma hepatocelular (CHC). En pacientes con cirrosis hepática, además del CHC, pueden aparecer diferentes tipos de lesiones ocupantes de espacio (LOE), por lo que es esencial el diagnóstico correcto para un tratamiento adecuado. La US en escala de grises y con eco-Doppler color tiene una exactitud limitada en el diagnóstico diferencial de las lesiones focales sólidas que aparecen en el hígado^{1,2}.

En los últimos años han surgido los contrastes ecográficos, que proporcionan una mejor definición de la imagen ecográfica (tanto de la señal Doppler como, fundamentalmente, del parénquima hepático), por lo que también se les conoce como ecopotenciadores. Los contrastes están formados básicamente por microburbujas (aire u otro tipo de gases) que se estabilizan con diferentes materiales (matriz azucarada, albúmina, surfactantes). Estas microburbujas reflejan mucho mejor el sonido que los tejidos corporales. La respuesta de estas microburbujas al sonido que incide sobre ellas depende de la presión de la onda acústica, que viene determinada por el índice mecánico (IM). Si el IM es bajo, las burbujas oscilan levemente y no se destruyen. En cambio, cuando la presión es elevada (IM alto), las burbujas estallan (fig. 1). Con los primeros contrastes, el aumento de la señal ecográfica obtenida es muy transitorio (hay que emplear IM altos), lo que no permite la valoración continua del área que se quiere explorar. La utilización de los contrastes de segunda genera-

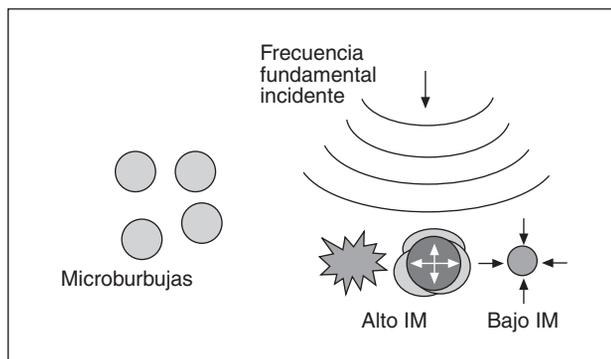


Fig. 1. La respuesta de las microburbujas depende de la presión acústica a la que son sometidas: índice mecánico (IM). Si éste es muy alto la burbuja se rompe.

ción (CSG), de forma conjunta con la imagen armónica en modo B y programas específicos que emplean un IM bajo, logran preservar durante un tiempo las microburbujas y facilitan de este modo el estudio en tiempo real y de forma continua, con lo que se consigue una mejor caracterización de las lesiones focales hepáticas³.

Un aspecto muy importante del CHC es su alto grado de vascularización arterial. Se han establecido criterios diagnósticos de este tumor basándose en su vascularización según diferentes técnicas de imagen. Hasta hace poco, las técnicas para demostrar la hipervascularización arterial en una lesión nodular hepática eran la arteriografía, la eco-Doppler, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), aunque las más utilizadas recientemente son la TC y la RM.

En el estudio del CHC mediante ultrasonografía con contrastes (USC), se comprueba que, al ser una lesión típicamente hipervascularizada, presenta un claro realce en la fase arterial en comparación con el hígado circundante, que está menos contrastado en esta fase. La USC mediante CSG ha mostrado resultados similares a los proporcionados por las otras técnicas de imagen, fundamentalmente la TC^{4,5}.

El objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad de la USC en la detección de la hipervascularización arterial como criterio diagnóstico de CHC en pacientes con hepatopatía crónica a los que se les detectan LOE en el hígado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realiza un estudio prospectivo en el que se incluyen los pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica a quienes se detectó alguna LOE mediante ecografía. Estos pacientes se valoraron en el contexto de un estudio diagnóstico de hepatopatía y se incluyeron en un programa de cribado para la detección de CHC mediante la realización de ecografía y análisis de alfafetoproteína cada 6 meses (o cada 3 meses en caso de aconsejarlo el propio ecografista, según determinados hallazgos en la exploración; p. ej., la existencia de un patrón ecográfico hepático muy heterocogénico). Como potenciador utilizamos SonoVue® (Bracco, Milán, Italia) administrado por vía intravenosa. Este contraste de segunda generación está constituido por microburbujas de hexafluoruro sulfúrico estabilizadas con surfactantes (ácido palmítico, fosfolípidos y polietilenglicol). La dosis administrada fue de 2,4 ml en bolo, seguida por una inyección de 5 ml de suero salino en un sistema en T con una aguja con un calibre de al menos 20 G. Una vez preparado el vial, es estable durante unas 6 h.

TABLA I. Patrón de comportamiento del contraste en fase arterial por las diferentes lesiones hepáticas

	Difuso homogéneo (n = 8)	Difuso heterogéneo (n = 2)	No captación (n = 6)	Periférico (n = 3)	Similar al parénquima (n = 4)
Carcinoma hepatocelular	8	1	2	1	0
Colangiocarcinoma	0	1	0	0	0
Metástasis	0	0	0	1	0
Lesiones benignas	0	0	4	1	4

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: pacientes con una enfermedad cardiovascular significativa, enfermedad pulmonar grave, hipertensión arterial no controlada, en una situación clínica inestable o con sospecha/confirmación de gestación. Los pacientes permanecieron en nuestra unidad durante un período de observación de 30 min tras la exploración.

Para todas las exploraciones se utilizó un ecógrafo Hitachi EUB 6500 con un programa específico para potenciadores, ajustando los parámetros según las indicaciones del fabricante del potenciador. Siempre se utilizó un índice mecánico inferior a 0,14. El foco se colocó distalmente a la lesión. En todos los casos se realizó una ecografía en tiempo real antes y durante la administración de SonoVue®, ya que nuestro equipo dispone de un sistema que permite la visualización simultánea en la pantalla de la imagen convencional y con contraste. En algunas exploraciones se instruyó al paciente para mantener una inspiración forzada, con el fin de conseguir una mejor visualización de la lesión.

Se analizó exclusivamente el patrón de captación en fase arterial (10-40 s tras la administración del contraste), de forma similar a lo descrito por Quaiá⁶, y los hallazgos obtenidos se clasificaron de la forma siguiente:

- Patrón difuso, cuando la lesión se plenicaba por entero: aparecía hiperecogénica respecto al parénquima circundante, de forma homogénea o heterogénea (si había zonas irregulares sin contraste en su interior).
- Periférico o en anillo, cuando el contraste aparecía en la periferia de la lesión con un centro hipoeicoico por ausencia de contraste.
- Captación similar al parénquima circundante.
- Ausencia de captación, cuando no se observaba ningún realce en la lesión.

Las lesiones que captan contraste (y que presentan, por tanto, una mayor ecogenicidad) progresivamente se convierten en iso/hipoeicoicas a medida que se elimina dicho contraste. Este patrón de «lavado» del contraste (*washout*) no se analizó en nuestro estudio.

Se revisaron los vídeos de los pacientes y se llegó a un consenso entre al menos 2 ecografistas para precisar el tipo y las características de las lesiones. El diagnóstico definitivo se confirmó mediante un estudio histológico, TC, RM o una combinación de estas pruebas, junto con la evolución clínica.

SonoVue® está aprobado para su uso clínico en España y en otros muchos países europeos. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para la realización del estudio.

RESULTADOS

Se incluyen 23 casos en 22 pacientes (uno presentó 2 lesiones de características ecográficas diferentes). Diecisiete eran varones y 5 mujeres. La edad media fue de 64,95 ± 9,5 años. No se observaron complicaciones secundarias a la administración del contraste. La causa de la hepatopatía fue: virus C (6 casos), virus B (3), etflica (4), etflica y virus B (2), etflica y virus C (1), etflica y hemocromatosis (1), hemocromatosis (1), criptogenética (2), cirrosis biliar primaria (1) y autoinmune (1). En 18 pacientes se estableció un diagnóstico de cirrosis mediante estudio histológico o criterios clínicos, analíticos y ecográficos. En 4 pacientes no fue posible determinar la existencia de una cirrosis establecida.

Se realizó TC en 22 casos, RM en 20 y estudio histológico en 6. En 19 pacientes la lesión era única, en 2 había 2 LOE y en otro las lesiones eran múltiples. El tamaño de todas las lesiones varió entre 9 y 70 mm y el de los CHC

osciló entre 15 y 43 mm. La lesión de 70 mm correspondía a una esteatosis focal. El diagnóstico final fue: CHC en 12 casos, lesiones benignas en 9 (4 hígado graso focal, 3 angiomas, 2 nódulos de regeneración), metástasis de neoplasia de pulmón en uno y colangiocarcinoma en otro caso. Todas las lesiones benignas tuvieron un seguimiento ecográfico posterior de al menos 6 meses, sin detectarse crecimiento de ninguna de ellas. Por otra parte, en los pacientes que no presentaban datos de cirrosis hepática, no se documentaron lesiones compatibles con CHC, y el diagnóstico final en estos casos fue el siguiente: 2 de hígado graso focal, un angioma y una metástasis.

En la tabla I se exponen los diferentes patrones de captación del contraste en fase arterial con los hallazgos correspondientes a cada uno de ellos. Así, se puede observar que los 10 casos que presentaron un patrón difuso con SonoVue® tenían una lesión maligna (9 CHC y un colangiocarcinoma). Los 8 casos con patrón difuso homogéneo tenían un CHC, y todos presentaban hipervascularización, tanto en la TC como en la RM. De los 2 casos con realce difuso heterogéneo, uno de ellos presentaba un CHC y el otro un colangiocarcinoma (en ninguno se detectó un patrón hipervascular típico ni en la TC ni la RM). Seis casos no presentaban captación arterial: 4 lesiones benignas y 2 CHC (uno de 15 mm, hipervascular en TC y RM; en el otro, de 20 mm, se realizó un punción-aspiración con aguja fina compatible con CHC). En 3 casos había captación periférica: un CHC (no típicamente hipervascular de CHC en la TC ni en la RM), un angioma y una metástasis.

Las 9 lesiones benignas presentaban los siguientes patrones de comportamiento en fase arterial: similar al resto del parénquima (4 casos de esteatosis focal), ausencia de captación (2 angiomas y 2 nódulos de regeneración) y captación periférica (un angioma).

El 75% de los pacientes con CHC presentó mediante SonoVue® una hipervascularización arterial con un patrón difuso. El patrón difuso presentó para el diagnóstico de malignidad una sensibilidad del 71,4%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 100%, un valor predictivo negativo (VPN) del 69,2% y una exactitud del 82,6%. El patrón difuso homogéneo presentó para el diagnóstico de CHC una sensibilidad del 66,7%, una especificidad del 100%, un VPP del 100%, un VPN del 73,3% y una exactitud del 82,6%.

DISCUSIÓN

En el proceso de carcinogénesis del CHC se produce un progresivo incremento de la vascularización arterial y

un descenso de la vascularización portal. La neoangiogénesis da lugar a una característica fundamental del CHC, que es la hipervascularización arterial. Por tanto, la demostración de la hipervascularización arterial es la clave del diagnóstico por imagen del CHC. Sin embargo, hay que tener en cuenta también que un pequeño porcentaje de CHC no está hipervascularizado, sobre todo los menores de 2 cm⁷.

La US es el método de elección para la detección del CHC en los pacientes con cirrosis. Además, la eco-Doppler incrementa la exactitud de la US en la caracterización de los CHC. Sin embargo, hay que reseñar que el método Doppler tiene algunos inconvenientes, ya que no es capaz de detectar pequeños vasos, o flujos muy lentos dentro de la microvasculatura del tumor; además de los problemas de artefactos de movimiento, sobre todo en el lóbulo hepático izquierdo y la escasa sensibilidad para lesiones situadas en profundidad o de pequeño tamaño.

A partir del desarrollo de la USC, se ha conseguido un indudable avance en el estudio de las lesiones focales hepáticas. Con los CSG, tal como se ha comentado, se consigue mejorar la caracterización de las lesiones focales, así como la diferenciación entre lesiones focales benignas y malignas^{6,8,9}. SonoVue® es actualmente el contraste de segunda generación que se emplea en el estudio de las lesiones hepáticas. Con este ecopotenciador es posible trabajar con un IM bajo, de modo que las microburbujas no se destruyen, por lo que permite la evaluación de la vascularización tumoral de forma similar a como lo hace la TC o la RM, pero con la ventaja de realizarlo en tiempo real, tal como se describe en los estudios más recientes¹⁰. Tras la administración de un CSG, el CHC, al ser una lesión típicamente hipervascularizada, presenta un claro realce en la fase arterial en comparación con el hígado circundante, que está menos contrastado en esta fase¹¹⁻¹³. Este realce puede ser homogéneo o heterogéneo, ya que el tumor contiene septos, regiones de diferente diferenciación tisular y *shunts* intratumorales (figs. 2 y 3). En nuestros pacientes consideramos muy característico de CHC el patrón difuso homogéneo, ya que el heterogéneo sólo apareció en un caso con CHC y en otro con colangiocarcinoma, si bien hay que tener en cuenta que la interpretación de este patrón es subjetiva. Así, en algunos estudios la homogeneidad dependió del tamaño (eran más heterogéneos los mayores de 3 cm^{5,6}), lo que difiere con los resultados descritos por otros autores⁴. En nuestro estudio, de los 2 CHC de mayor tamaño (40 y 43 mm), uno de ellos presentó una captación difusa heterogénea, y el otro en anillo o periférico, este último patrón más típico de metástasis o angioma que de CHC^{8,9}.

La captación en fase arterial valorada con US con CSG, según algunos estudios, es más frecuente en los CHC de mayor tamaño; así, los tumores mayores de 20 mm son hipervascularizados en el 91,3% de los casos, mientras que los menores de 20 mm lo son en el 53,6%⁴. Otros autores no han encontrado diferencias entre los tumores mayores y menores de 2 cm en el patrón vascular en las diferentes fases¹⁴. En nuestro trabajo la sensibilidad global para detectar hipervascularización (75%) es algo inferior a la

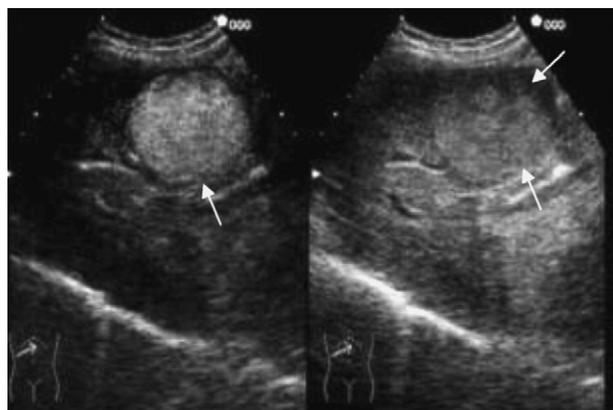


Fig. 2. Carcinoma hepatocelular. Realce arterial difuso homogéneo en la imagen con contraste (parte izquierda) a los pocos segundos tras su inyección, en una lesión no bien delimitada en la imagen basal (parte derecha de la imagen).

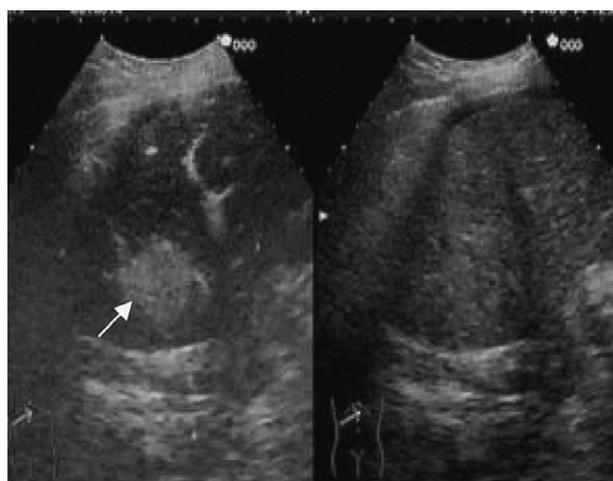


Fig. 3. Carcinoma hepatocelular. Realce en la fase arterial de una lesión (flecha) que era poco evidente en la imagen convencional (parte derecha de la imagen).

descrita en otros trabajos (77-97%)^{4-6,14}, lo que podría estar relacionado con el pequeño tamaño de las lesiones de nuestros pacientes, ya que los 2 casos que no captaban las lesiones presentaban un tamaño de 15 y 20 mm. Se ha descrito previamente^{14,15} que la ausencia de hipervascularización arterial sólo se produce en los tumores bien diferenciados, posiblemente porque tienen un flujo similar al del parénquima, predominantemente portal¹⁴. En esta línea, y en un reciente estudio, se apunta que los distintos patrones de perfusión del CHC obtenidos mediante la administración de CSG resultan útiles no sólo para su diagnóstico, sino también para aportar información histológica de una forma no invasiva¹⁶.

Además del tamaño de la lesión, la profundidad de ésta puede suponer también una limitación para la aplicación de esta técnica. Por otro lado, hay que tener en cuenta que sólo podemos examinar una LOE en cada exploración, por lo que serían necesarias nuevas inyecciones de con-

traste para poder estudiar otras LOE en un mismo paciente. En este tipo de situaciones (varias LOE hepáticas), la TC y la RM presentan ventajas evidentes¹⁷.

Los nódulos de regeneración plantean un problema para el diagnóstico diferencial. Generalmente, no tienen un patrón específico en fases precoces y se contrastan en la fase tardía como el resto del parénquima¹⁸. Por tanto, lo característico de los nódulos de regeneración es que no presentan realce arterial y muestren el mismo patrón de realce que el parénquima circundante en fases portal (50-90 s tras la inyección del contraste) y tardía (100-300 s). Sin embargo, los nódulos con displasia de alto grado a veces tienen un realce arterial^{7,13}. Por todo ello, la distinción entre este tipo de nódulos y los CHC hipovasculares bien diferenciados resulta especialmente difícil, aun recurriendo al estudio histológico¹⁹.

El CHC debe diferenciarse de otras lesiones focales benignas, fundamentalmente la hiperplasia nodular focal (HNF) y el angioma¹³, pero también el adenoma. Algunas características pueden ayudar a la diferenciación de la HNF, como la presencia de realce arterial con un patrón centrífugo –si bien este patrón sólo se encuentra presente en un 30% de los casos cuando la lesión es menor de 3 cm⁶– y la existencia, en ocasiones, de una cicatriz central. En cuanto a los angiomas, con un característico flujo sanguíneo enlentecido en su interior, la mayoría presenta en la fase arterial un patrón periférico nodular, con un llenado centrípeto progresivo, pero en ocasiones puede aparecer un realce difuso homogéneo, con la consiguiente dificultad para su diferenciación del CHC⁷. En nuestros 3 casos correspondientes a angiomas, en uno se observó un realce en fase arterial con patrón periférico y en los otros 2 no hubo captación de contraste durante esta fase, quizá debido al pequeño tamaño (menor de 15 mm) de ambas lesiones. De todas formas, los angiomas y la HNF generalmente permanecen con algún grado de ecogenicidad (persistencia del contraste), en la fase tardía; mientras que las lesiones hepáticas malignas presentan ausencia de captación (hipovasculares) en esta fase, independientemente de si hay o no cirrosis^{20,21}.

Finalmente, los adenomas también muestran un patrón de realce homogéneo en fase arterial, pero en fases posteriores el patrón es más variable³.

En cuanto a las lesiones correspondientes a un hígado graso focal, típicamente muestran un comportamiento similar al resto del parénquima hepático en todas las fases, ya que contienen todos los vasos y el parénquima no muestra cambios esenciales, por lo que la zona desaparece tras la administración del contraste^{9,12,22}.

En este punto conviene subrayar que en nuestro estudio se analizó exclusivamente el patrón de captación de las lesiones en la fase arterial. No obstante, en próximos trabajos valoraremos el análisis de las lesiones focales en las fases portal y tardía.

En cualquier caso, una LOE de reciente aparición en un hígado cirrótico, sobre todo si es mayor de 2 cm, es muy poco probable que sea de origen benigno²³. En cambio, la aparición de una LOE en un paciente sin evidencia de cirrosis tal vez requiera otro tipo de aproxi-

mación diagnóstica. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes sin cirrosis presentó un CHC, lo que apoya dicha idea.

En conclusión, la utilización de la ecografía con un contraste de segunda generación (SonoVue[®]) es una técnica relativamente sencilla, segura y que facilita una caracterización vascular inmediata de la lesión. En nuestro estudio comprobamos que se detecta una hipervascularización arterial en el 75% de los pacientes con CHC. Un patrón de realce arterial difuso homogéneo en una LOE hepática y en un paciente con cirrosis es muy específico de CHC, si bien nuestro trabajo cuenta con la limitación del escaso número de lesiones analizadas. La detección de este tipo de patrón creemos que haría innecesaria la utilización conjunta de TC y RM para el diagnóstico; de este modo, la US con contrastes de segunda generación puede sustituir a una de las 2 técnicas de imagen, si bien el estudio de extensión debe completarse con otra técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim TK, Choi BI, Han JK, Hong HS, Park SH, Moon SG. Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US. *Radiology*. 2000;216:411-7.
2. Harvey CJ, Albrecht T. Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2001;11:1578-93.
3. Gómez R, González C, Artaza T. Avances con el uso de contrastes en ecografía digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97 Supl 2:98-107.
4. Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, De Stefano G, Scala V, Scarano F, et al. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR*. 2004;183:1319-26.
5. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno 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;41:421-6.
6. Quaia E, Callida F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004;232:420-30.
7. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, 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.
8. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterization of liver metastasis. *Eur Radiol*. 2004;14 Suppl 8:25-33.
9. Ding H, Wang W, Huang BJ, Wei RX, He NA, Qi Q, et al. Imaging of focal liver lesions. Low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med*. 2005;24:285-97.
10. Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, et al. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulphur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *J Clin Ultrasound*. 2006;34:261-72.
11. Dietrich Ch F. Characterization of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2004;51 Suppl:9-17.
12. Nicolau C, Vilana R, Brú C. The use of the contrast-enhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HC. *Eur Radiol*. 2004;14 Suppl:63-71.
13. Catalano O, Lobianco R, Cusati B, Siani A. Hepatocellular carcinoma: spectrum of contrast-enhanced gray-scale harmonic sonography findings. *Abdom Imaging*. 2004;29:341-7.

14. Nicolau C, Catala V, Vilana R, Gilibert R, Bianchi L, Sole M, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol.* 2004;14:1092-9.
15. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Goto H, Moriyama M, Yamada T, et al. Angiography of small hepatocellular carcinoma: análisis of 105 resected tumours. *Am J Roentgenol.* 1986; 147:525-9.
16. Fan ZH, Chen MH, Dai Y, Wang YB, Yan K, Wu W, et al. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR.* 2006; 186:1512-9.
17. Quaia E, Palumbo A, Rossi S, Degobbi F, Cernic S, Tona G, et al. Comparison of visual and quantitative analysis for characterization of insonated liver tumors after microbubble contrast injection. *AJR.* 2006;186:1560-70.
18. Herbay A, Vogt C, Willers R, Häussinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue. Differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1557-68.
19. Longchamp E, Patriarche C, Fabre M. Accuracy of cytology vs microbiopsy for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and macroregenerative nodule: definition of standardized criteria from a study of 100 cases. *Acta Cytol.* 2000; 44:515-23.
20. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Gabata T, Kadoya M. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology.* 2002;225:143-9.
21. Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C, Angerson WJ, Moug SJ, Horgan PG. Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *AJR.* 2006;186:1551-9.
22. Bleuzen A, Tranquart. Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing (CPS) and SonoVue. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:53-62.
23. Kudo M. Atypical large well-differentiated hepatocellular carcinoma with benign nature: a new clinical entity. *Intervirol.* 2004;47:227-37.