

Potencial de la ultrasonografía ecopotenciada en la caracterización de las lesiones focales hepáticas

María Chaparro, Leticia González-Moreno y Ricardo Moreno-Otero

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

La ultrasonografía es la técnica de elección para el estudio inicial de los pacientes con sospecha de lesión focal hepática (LFH). Sin embargo, presenta una menor sensibilidad y especificidad que la tomografía computarizada y la resonancia magnética porque no emplea medios de contraste intravenoso. Los medios de contraste ecográfico pueden aumentar de forma muy importante la sensibilidad y especificidad de la ecografía en el diagnóstico de las LFH.

El estudio en tiempo real del comportamiento dinámico de las LFH en la fase vascular, mediante el empleo de los medios de contraste ecográfico, permite la caracterización de las LFH con una eficacia similar a la tomografía computarizada y la resonancia magnética, sin las limitaciones de estas técnicas.

Palabras clave: Ultrasonidos. Medios de contraste ecográfico. Ultrasonografía ecopotenciada. Ecopotenciadores. Lesiones focales hepáticas.

Potential impact of contrast-enhanced ultrasonography in the study of focal liver lesions

Ultrasonography is the first choice for screening patients with suspected liver lesions. However, due to lack of contrast agents, ultrasonography is less sensitive and specific compared with computed tomography and magnetic resonance imaging. The advent of microbubble contrast agents increases both sensitivity and specificity dramatically. Real-time evaluation of the vascular phase can currently be achieved by combining new microbubble specific methods with second-generation contrast agents. The enhancement pattern in the vascular phase, combined with the behavior in the liver-specific late phase, allows the characterization of the most frequent focal liver lesions, with an accuracy similar to those of dynamic computed tomography and magnetic resonance imaging.

Key words: Ultrasound. Ultrasound contrast agents. Contrast-enhanced ultrasonography. Microbubble contrast agents. Focal liver lesions.

La ultrasonografía es la técnica de elección para la detección de lesiones focales hepáticas (LFH) al ser una prueba poco invasiva, barata y con amplia disponibilidad en la mayoría de los centros. A pesar de dichas ventajas, en numerosas ocasiones no permite la correcta caracterización de las LFH, ya que su aspecto ecográfico suele ser variable e inespecífico. Las tecnologías Doppler color y Doppler pulsado han permitido en ocasiones la caracterización de las LFH basándose en su patrón vascular^{1,2}. Sin embargo, el potencial diagnóstico de estas tecnologías ha resultado ser menor del que cabría esperar, ya que su sensibilidad es baja para detectar pequeños flujos sanguíneos y, por tanto, el diagnóstico diferencial de los nódulos hepáticos debe realizarse mediante otras pruebas de imagen, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la angiografía³.

Correspondencia: Dra. M. Chaparro.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: mariachs2005@gmail.com

Recibido el 4-4-2007; aceptado para su publicación el 5-9-2007.

La comparación de la eficacia diagnóstica de la TC y la RM con la de la ultrasonografía convencional es del todo inapropiada, ya que la mayor exactitud diagnóstica de las primeras se debe al empleo de contrastes intravenosos, sin los cuales su sensibilidad sería igual o incluso menor que la de la ecografía convencional⁴. Por este motivo, y porque la ultrasonografía sigue siendo el método de elección para el estudio inicial de las LFH, se han desarrollado nuevas tecnologías ultrasonográficas con el empleo de medios de contraste intravenoso que permitirán aumentar de forma muy significativa el potencial diagnóstico de los ultrasonidos en la caracterización de las LFH.

Aspectos técnicos de la ultrasonografía ecopotenciada

Los medios de contraste ecográfico, también llamados ecopotenciadores, son un grupo de sustancias formadas por microburbujas de gas que actúan debido a su presencia en el sistema vascular o mediante su captación selectiva por un tejido tras una fase vascular⁵. La mayoría de los medios de contraste intentan realzar el eco al aumentar lo más posible la retrodispersión del tejido en que se acumulan.

Medios de contraste

Gramiak y Shah⁶ fueron los primeros en inyectar burbujas para realzar el eco de la sangre en 1968. Inyectando suero fisiológico en la aorta ascendente durante una ecocardiografía observaron ecos potentes en el interior de la luz de la aorta y en las cavidades cardíacas, que no producen ecos en las condiciones normales. Investigaciones posteriores demostraron que estas reflexiones eran consecuencia de burbujas de aire libres que escapan de la solución mediante agitación o cavitación durante la inyección^{7,8}. A partir de estos estudios comenzaron a aplicarse las burbujas como medio de contraste ecográfico para la evaluación del corazón. Las limitaciones fundamentales de estas burbujas eran su tamaño, demasiado grande para atravesar la circulación pulmonar, y su inestabilidad, ya que se disolvían en segundos. A fin de evitar la inestabilidad natural de las burbujas de aire libres se intentó encapsular gas en el interior de una cubierta para crear una partícula más estable. Desde entonces, un gran número de fabricantes han producido diferentes microburbujas estabilizadas como medios de contraste intravenoso para ecografía⁹. Levovist (SHU 508A; Schering, Berlín, Alemania) es una mezcla cristalina que contiene micropartículas con un 99,9% de galactosa microcristalina y un 0,1% de ácido palmitílico, con un tamaño de entre 3 y 4 μm . La cubierta que estabiliza la burbuja es muy fina, por lo que el gas se difunde con facilidad y su vida media en el torrente circulatorio es de pocos minutos¹⁰.

Sono Vue (BRI; Bracco, Milán, Italia), es un ecopotenciador de segunda generación formado por hexafluoruro de azufre y una cubierta fosfolípídica. Las microburbujas de Sono Vue son más estables que las de Levovist, lo cual permite la obtención de imágenes en tiempo real, por lo que es el más apropiado para la valoración de la vascularización hepática¹⁰⁻¹³.

Comportamiento de las burbujas de los ecopotenciadores con los ultrasonidos

Las microburbujas del ecopotenciador, a diferencia del tejido circundante, dispersan el ultrasonido de forma dependiente de la amplitud del sonido al que el proceso de imagen las expone. El resultado son 3 patrones de comportamiento, en función de la presión máxima del campo sonográfico incidente que produce el aparato de ecografía. Con una presión incidente baja (que se corresponde con una baja potencia de transmisión del aparato), los medios de contraste producen realce de retrodispersión lineal, que refuerza el eco procedente de la sangre. Con una presión incidente sobre la burbuja de 50 a 100 kPa, que es una magnitud inferior a la utilizada en la mayoría de las ecografías diagnósticas, la retrodispersión del sonido empieza a presentar características no lineales, como la emisión de armónicos. Conforme la presión máxima se acerca a 100 kPa, muchos de los medios de contraste presentan dispersión no lineal transitoria, que provoca la destrucción de las burbujas. En la práctica estos límites son bastante difusos, ya que dependen mucho de las propiedades del gas y de la cubierta.

El estudio de las características acústicas de varios medios de contraste ha demostrado picos máximos de atenuación y de dispersión, que dependen de la frecuencia del ultrasonido y del tamaño de las microburbujas. Esta observación indica que las burbujas resuenan en un campo de ultrasonidos. Conforme la onda de ultrasonido (que consiste en compresiones y rarefacciones alternantes) se propaga sobre las burbujas, éstas experimentan un cambio periódico en su radio en consonancia con la frecuencia del sonido incidente. Estas oscilaciones radiales tienen una frecuencia de oscilación natural (o resonante) a la que absorben o dispersan ultrasonidos con una eficiencia particularmente alta. La frecuencia de oscilación radial resonante de una microburbuja de 3 μm de diámetro (mediana del diámetro de las burbujas de los ecopotenciadores) coincide con la frecuencia central del ultrasonido utilizado en una ecografía abdominal diagnóstica¹⁴. Esta coincidencia hace que los medios de contraste ecográfico sean muy eficaces y puedan utilizarse en pequeñas cantidades.

Creación de la imagen ecográfica con el uso de los ecopotenciadores

En la actualidad se emplea la imagen con inversión del pulso o inversión de fase¹⁶. En este método se envían 2 pulsos al tejido con una sucesión rápida, de forma que el segundo pulso sea una imagen especular del primero; es decir, con un cambio de fase de 180°. El aparato de ecografía detecta el eco de estos 2 pulsos sucesivos y hace la suma. En el tejido ordinario, que se comporta de modo lineal, la suma de los 2 pulsos invertidos es cero. Para un eco con componentes no lineales, como es el que procede de las burbujas, con la suma de los 2 pulsos se obtiene un eco cuya frecuencia es el doble de la original. De este modo se detecta la señal de las burbujas, pero no del tejido. La imagen con inversión del pulso consigue mejor supresión de los ecos lineales y detecta todos los ecos de las burbujas, ya que no se limita la frecuencia detectada por el transductor, presentando de este modo mayor resolución de la imagen en comparación con el modo armónico.

Imagen dinámica e imagen estática ecopotenciadas

En la ultrasonografía ecopotenciada el medio de contraste interacciona con el proceso de formación de la imagen. El factor determinante de esta interacción es el índice mecánico

co, que refleja la energía a la que se expone un objeto, como es la burbuja, en un campo de ultrasonidos. Este parámetro se estabiliza mediante el control de potencia de emisión del aparato de ecografía y suele estar entre 0,1 y 2. Con un índice mecánico bajo ($< 0,2$) las burbujas del ecopotenciador se estabilizan y presentan oscilación no lineal, por lo que emiten señales continuas. En estas condiciones se rompen muy pocas burbujas, por lo que es posible obtener imágenes en tiempo real que muestran la morfología de los vasos y cómo éstos se van realzando a medida que se distribuye el contraste.

Con un índice mecánico mayor, las burbujas sufren oscilaciones radiales extremas que provocan la disrupción irreversible de su cubierta. La burbuja desaparece como un dispersor acústico, emitiendo un eco no lineal de alta intensidad. La imagen que se obtiene revela la distribución de las burbujas en el espacio intravascular, creando un mapa de la circulación y de los niveles de perfusión muy simplificado, pero muy sensible.

Utilidad clínica de la ultrasonografía ecopotenciada en las lesiones hepáticas

El patrón de realce de las LFH con los ecopotenciadores se basa en el comportamiento dinámico de la lesión con los contrastes y guarda una buena correlación con los hallazgos en la TC dinámica y en la RM. El método adecuado para evaluar la lesión en la fase vascular es la imagen con índice mecánico bajo, que produce mínima destrucción de las burbujas. Esto permite un estudio en tiempo real del realce progresivo de la macrovasculatura y microvasculatura del parénquima y de las LFH durante las fases arterial, portal y vascular tardía¹⁷. La mayoría de las LFH presenta un comportamiento vascular dinámico específico que, junto con los datos clínicos, permite su caracterización sin la necesidad de procedimientos invasivos¹⁸.

Lesiones focales hepáticas benignas

Quistes simples. Los quistes simples constituyen la LFH más frecuente. Con la ultrasonografía convencional se presentan como lesiones anecoicas, de bordes bien definidos y con refuerzo acústico posterior. En algunas situaciones, como en la esteatosis hepática intensa o en caso de pequeños quistes subcapsulares, es difícil llegar a un diagnóstico, especialmente si el paciente tiene una neoplasia conocida. En estos casos los ecopotenciadores ayudan al diagnóstico, ya que los quistes no se realzan en ninguna de las fases vasculares. Los quistes hemorrágicos y otras lesiones quísticas, como los quistes hidatídicos, son indistinguibles de lesiones focales sólidas con la ecografía convencional^{19,20}. Con el uso de ecopotenciadores estas lesiones que parecían sólidas manifiestan su esencia quística por la ausencia de realce en las fases vasculares. El empleo de ecopotenciadores permite, además, distinguir las metástasis quísticas de los quistes simples, debido a que las primeras tienen una cápsula gruesa con septos o nódulos murales que se realzan en la fase vascular.

Esteatosis global y segmentaria. La infiltración grasa del hígado es un hallazgo frecuente y se produce por el depósito de triglicéridos en los hepatocitos²¹. Esta infiltración puede ser homogénea o segmentaria. Con la ultrasonografía convencional, las áreas de infiltración grasa segmentaria aparecen como lesiones focales de morfología geográfica que se localizan próximas al lecho vesicular, al hilio hepático o al ligamento falciforme. En algunos casos aparecen como nódulos bien delimitados e indistinguibles de otras lesiones

hepáticas²². En estas situaciones el empleo de ecopotenciadores es de gran utilidad y evita el uso de otras técnicas de imagen. En la fase vascular estas áreas adquieren la misma ecogenicidad que el resto del parénquima y se diferencian con facilidad de los verdaderos tumores¹⁷.

Hemangiomas. Los hemangiomas son las lesiones sólidas benignas del hígado más frecuentes, pues aparecen en el 5-20% de la población²³. Son tumores formados por espacios vasculares interconectados con un flujo de sangre muy lento, pero con abundante contenido hemático en su interior²⁴. El patrón más típico de estas lesiones con los ultrasonidos es el de una imagen homogénea hiperecogénica, bien delimitada. Las lesiones de gran tamaño son heterogéneas debido a la existencia de áreas de necrosis, hemorragia o trombosis en su interior. El flujo sanguíneo en el hemangioma es tan lento que no se detecta con las técnicas de Doppler, a pesar de ser una lesión hipervascularizada^{17,25,26}.

La ultrasonografía ecopotenciada proporciona una alta eficacia diagnóstica para la detección de hemangiomas. En la fase arterial se observa un realce periférico en anillo de la lesión, con un realce progresivo centrípeto en la fase portal, permaneciendo hiperecogénicos con respecto al parénquima hepático circundante en la fase tardía. Este patrón es específico de los hemangiomas, tanto típicos como atípicos, y superponible a las imágenes obtenidas por TC o RM²⁷⁻²⁹.

Hiperplasia nodular focal. La hiperplasia nodular focal es un tumor benigno hepático muy frecuente, que se diagnostica principalmente en mujeres jóvenes³⁰. Desde el punto de vista histológico es un tumor hiperplásico, que conserva los mismos componentes del tejido hepático normal pero con una arquitectura alterada. Con la ultrasonografía convencional su apariencia es variable: como una lesión isoecoica, homogénea y mal delimitada, o como una estructura ligeramente hiperecoica o hipoecoica con respecto al resto del parénquima hepático^{31,32}. El Doppler puede ser de gran utilidad para su caracterización, ya que permite la detección de una arteria central con ramificaciones que se dirigen radialmente a la periferia de la lesión³³. Debido a que es una lesión hipervascular, es importante obtener un diagnóstico sin llegar a realizar una biopsia hepática.

Con los ultrasonidos ecopotenciados la hiperplasia nodular focal presenta un realce en rueda de carro en la fase arterial, por la presencia de esta arteria central con ramificaciones radiales^{4,12}. En la fase portal la lesión se hace isoecoica con el parénquima hepático. En un 45% de los casos la hiperplasia nodular focal presenta una cicatriz central fibrosa que no realza en las fases portal y tardía (fig. 1). Estas características son superponibles a las que se observan por TC y permiten hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores hipervasculares como adenomas, pequeños hemangiomas, carcinomas hepatocelulares y metástasis hipervasculares³⁴.

Adenoma hepatocelular. Es un tumor primario benigno del hígado poco frecuente, que aparece sobre todo en mujeres jóvenes en tratamiento con anticonceptivos orales o esteroides androgénicos, o que presentan enfermedades de depósito³⁵. Recibe el aporte sanguíneo a través de pequeños vasos arteriales periféricos y tiene potencial maligno, por lo que debe diagnosticarse precozmente para su correcto control y tratamiento. En la ultrasonografía convencional puede ser una lesión hipoecogénica, isoecogénica o hiperecogénica, o tener un patrón ecogénico mixto dependiendo de la presencia de necrosis, hemorragia intratumoral o infiltración grasa en la lesión³⁶.

Con la ultrasonografía ecopotenciada los adenomas presentan un realce homogéneo en la fase arterial, excepto en las

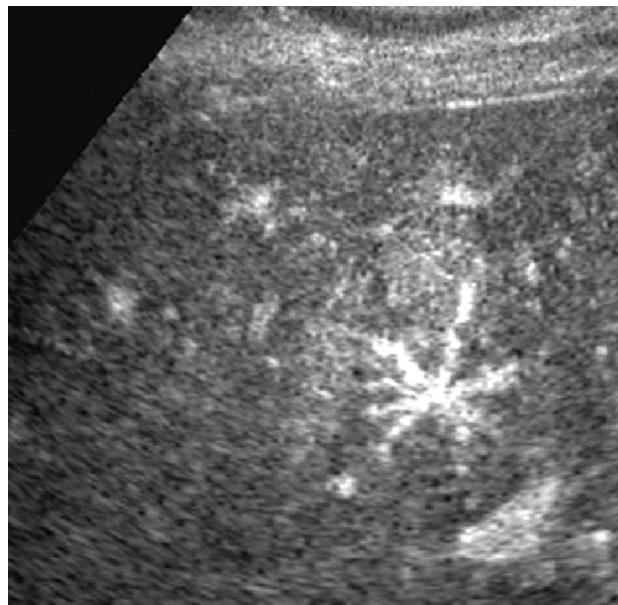


Fig. 1. Hiperplasia nodular focal. En fase arterial, tras la administración de contraste se observa la disposición vascular estrellada, que es característica de esta lesión. (Tomada de Brannigan et al²³.)

áreas de necrosis o hemorragia intratumoral, del mismo modo que se observan por TC y RM^{37,38}. En fase arterial precoz puede observarse el realce periférico del tumor como una imagen en seudocápsula, atribuible a las pequeñas arterias que nutren el tumor desde la periferia. En las fases portal y tardía los adenomas son isoecoicos con el resto del parénquima³⁹.

Lesiones focales hepáticas malignas

Metástasis. Son las lesiones hepáticas malignas más frecuentes y generalmente proceden de tumores del tracto gastrointestinal⁴⁰. Aunque las metástasis hepáticas suelen presentar un aspecto ecográfico similar al tumor primario, la mayoría son hipoecoicas con respecto al parénquima hepático y están más vascularizadas en la periferia. No hay hallazgos ecográficos patognomónicos que ayuden a distinguir las metástasis de otros tumores hepáticos⁴¹.

Con la ultrasonografía ecopotenciada, las metástasis hipervasculares presentan realce tardío en la fase arterial. Por el contrario, las metástasis hipervasculares se realzan precozmente en fase arterial, con lavado rápido del contraste en las fases portal y tardía. Este patrón es similar al que se observa en los estudios con TC y RM⁴². En la fase posvascular tardía las metástasis son hipoecoicas con respecto al parénquima hepático subyacente^{17,43}, lo que permite detectar metástasis que no se habían visto con la ecografía convencional por ser isoecoicas con el parénquima hepático o por ser de muy pequeño tamaño (< 1 cm). La fase tardía también permite distinguir las metástasis de otras lesiones focales benignas porque estas últimas son isoecoicas con el parénquima hepático, mientras que las primeras permanecen hipoecoicas y se resaltan con facilidad en el resto del parénquima sano^{43,44}.

Carcinoma hepatocelular. El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario maligno del hígado más frecuente, con una incidencia de 2,7 a 3,2 por 100.000 habitantes⁴. Esta incidencia está aumentando debido principalmente al incremento de la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C⁴⁵. El CHC es la primera causa de mortalidad en los

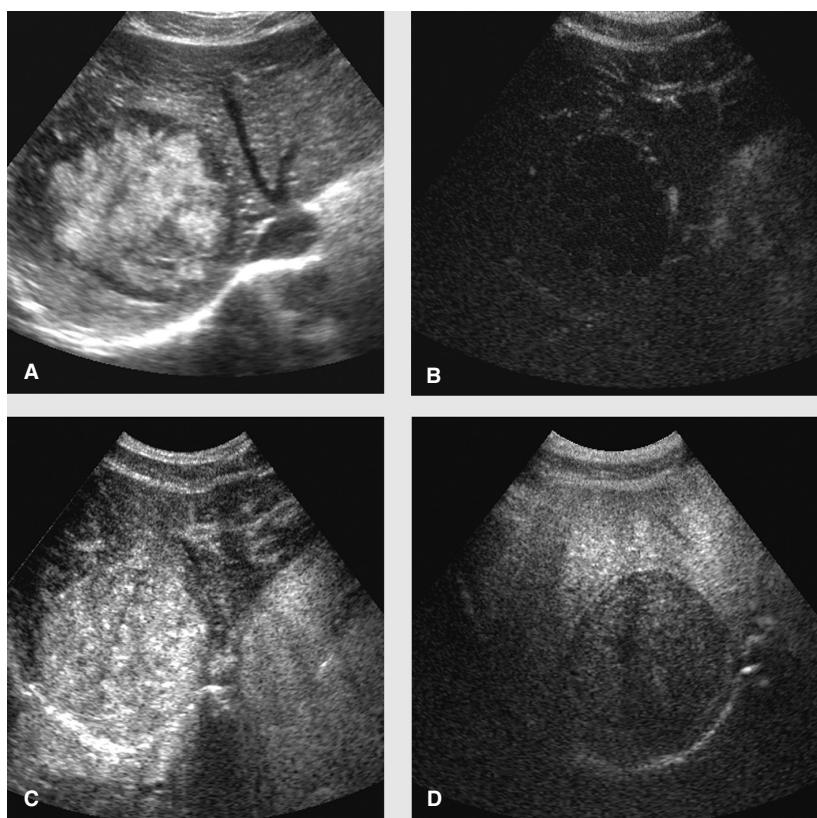


Fig. 2. Carcinoma hepatocelular: a) en la ecografía basal se observa una lesión focal hepática de gran tamaño, hiperecogénica y con halo hipoeucogénico; b) imagen de ultrasonidos con inversión de pulso sin contraste ecográfico; c) en la imagen ecográfica en fase arterial tras la inyección de contraste ecográfico, la lesión presenta una captación de contraste mayor que el resto del parénquima hepático, lo que indica que es una lesión hipervasculizada; d) en la fase portal la lesión aparece hipoeocica con respecto al parénquima subyacente debido al «lavado rápido» de contraste que se observa en las lesiones hepáticas malignas. (Tomada de Brannigan et al²³.)

pacientes cirróticos, con una supervivencia a los 5 años del 50% a pesar de los tratamientos potencialmente curativos. El desarrollo del CHC se caracteriza por la aparición de neovascularización arterial, por lo que debe sospecharse ante el hallazgo de un nódulo hipervasculares en un hígado cirrótico⁴⁶. Las características del CHC en la ecografía convencional son variables y, en cualquier caso, inespecíficas, siendo en ocasiones indistinguibles de nódulos displásicos o nódulos de regeneración⁴⁷⁻⁴⁹. La tecnología Doppler ha contribuido escasamente a la identificación de los CHC, ya que la detección del flujo arterial depende del tamaño del nódulo y de su profundidad^{50,51}.

Con el uso de la ultrasonografía ecopotenciada los CHC presentan un patrón vascular típico, que consiste en un realce precoz en la fase arterial con lavado en la fase portal^{11,17}. Esto permite distinguirlos de los nódulos de regeneración, ya que estos últimos no presentan realce en la fase arterial y son isoecogénicos con el resto del parénquima en todas las fases vasculares (fig. 2). El comportamiento dinámico de los CHC con los ecopotenciadores es similar al que presentan con la TC y la RM⁵². De este modo se consigue realizar un diagnóstico correcto en la mayoría de los CHC, con excepción de los CHC muy bien diferenciados, que no reciben el aporte sanguíneo de la arteria hepática y, por lo tanto, no se realzan en la fase arterial con la ultrasonografía ecopotenciada ni con la TC³.

Colangiocarcinoma intrahepático. El colangiocarcinoma es un tumor maligno poco frecuente de la vía biliar. La mayoría son extrahepáticos. En la ecografía convencional los colangiocarcinomas se presentan como lesiones hipoeocicas o isoecocicas con el parénquima circundante, que suelen ser heterogéneas cuando son de gran tamaño. La mayoría de los colangiocarcinomas (70%) son hipervasculares, por lo

que no se realzan en las fases vasculares con el empleo de ecopotenciadores. Cuando son hipervasculares, se realizan en la fase arterial, al igual que se observa en la TC^{53,54}.

Conclusiones

Durante años la ultrasonografía ha sido la técnica de elección para el estudio inicial de las LFH, sin el beneficio del empleo de los medios de contraste. A las ventajas de la ultrasonografía (bajo coste, amplia disponibilidad, inocuidad y posibilidad de explorar en tiempo real) se añade la capacidad de evaluar la vascularización gracias a la introducción de los ecopotenciadores (medios de contraste ecográfico). De este modo, la ultrasonografía ecopotenciada permite obtener información crucial para la identificación y la caracterización de las LFH con una eficacia superponible a la TC y la RM, pero sin las limitaciones de estas técnicas, y con la ventaja de una exploración en tiempo real.

Agradecimiento

Los autores reconocen las enseñanzas ecográficas del Dr. Antonio Aboy y desean agradecer su colaboración en la elaboración de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. *Semin Liver Dis.* 1999;19:297-309.
2. Takayama T, Makuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology.* 1998;28:1241-6.
3. Nicolau C, Bru C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging.* 2004;29:348-59.
4. Leen E, Moug SJ, Horgan P. Potential impact and utilization of ultrasound contrast media. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:16-24.
5. Ophir J, Parker KJ. Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16:209.

6. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol*. 1968;3:356-66.
7. Ziskin MC, Bonakdarpour A, Weinstein DP, Lynch PR. Contrast agents for diagnostic ultrasound. *Invest Radiol*. 1972;7:500-5.
8. Kremkau FW, Gramiak R, Carstensen EL, Shah PM, Kramer DH. Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;110:177-83.
9. Schulte-Altedorneburg G, Demharter J, Linne R, Droste DW, Bohndorf K, Bucklein W. Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of colour and power Doppler sonography in superficial lymph node enlargement? *Eur J Radiol*. 2003;48:252-7.
10. Liu GJ, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, et al. Enhancement pattern of hepatocellular carcinoma: comparison of real-time contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography. *Clin Imaging*. 2006;30:315-21.
11. Quaia E, Bartolotta TV, Midiri M, Cernic S, Belgrano M, Cova M. Analysis of different contrast enhancement patterns after microbubble-based contrast agent injection in liver hemangiomas with atypical appearance on baseline scan. *Abdom Imaging*. 2006;31:59-64.
12. Quaia E, Calliada F, Bertolotta M, Rossi S, Garionni 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.
13. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol*. 2001;11:1316-28.
14. Bruce M, Averkiou M, Tiemann K, Lohmaier S, Powers J, Beach K. Vascular flow and perfusion imaging with ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30:735-43.
15. Teupe C, Takeuchi M, Yao J, Abadi C, Avelar E, Fritsch T, et al. Assessment of myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography using harmonic power and the transvenous contrast agent SHU 563A in acute coronary occlusion and after reperfusion. *Int J Cardiol*. 2001;77:231-7.
16. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol*. 2000;35:58-71.
17. Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:799-805.
18. Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, Eckersley RJ, Butler-Barnes J, Jayaram V, et al. Stimulated acoustic emission to image a late liver and spleen-specific phase of Levovist in normal volunteers and patients with and without liver disease. *Ultrasound Med Biol*. 1999;25:1341-52.
19. Smedema E, Mayosi BM, Smedema JP. Hydatid disease – the «water lily» sign. *S Afr Med J*. 2006;96:1042.
20. Vuillemin-Bodaghi V, Zins M, Vullierme MP, Denys A, Sibert A, Vilgrain V, et al. Imagerie des kystes atypiques du foie. Etude de 26 lésions opérées. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21:394-9.
21. Hautekeete ML, Degott C, Benhamou JP. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg*. 1990;45:311-26.
22. Català V, Nicolau C, Vilana R, Pages M, Bianchi L, Sánchez M, et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol*. 2007;17:1066-73.
23. Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *Radiographics*. 2004;24:921-35.
24. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images – concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology*. 2007;242:162-74.
25. Kim SH, Lee JM, Kim KG, Kim JH, Han JK, Lee JY, et al. Comparison of fundamental sonography, tissue-harmonic sonography, fundamental compound sonography, and tissue-harmonic compound sonography for focal hepatic lesions. *Eur Radiol*. 2006;16:2444-53.
26. Bartolotta TV, Midiri M, Gala M, Rollandi GA, Cademartiri F, Lagalla R, et al. Characterization of benign hepatic tumors arising in fatty liver with SonoVue and pulse inversion US. *Abdom Imaging*. 2007;32:84-91.
27. 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.
28. Yun EJ, Choi BI, Han JK, Jang HJ, Kim TK, Yeon KM, et al. Hepatic hemangioma: contrast-enhancement pattern during the arterial and portal venous phases of spiral CT. *Abdom Imaging*. 1999;24:262-6.
29. Van Beers BE, Gallez B, Pringot J. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology*. 1997;203:297-306.
30. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol*. 1989;2:456-62.
31. Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini E, Buscarini L. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an ultrasound study. *J Clin Ultrasound*. 1996;24:345-50.
32. Kehagias D, Moulopoulos L, Antoniou A, Hatzioannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol*. 2001;11:202-12.
33. Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Armillotta N, Pinto F. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. *Eur Radiol*. 1997;7:1410-5.
34. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology*. 2001;219:61-8.
35. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:228-36.
36. Hung CH, Changchien CS, Lu SN, Eng HL, Wang JH, Lee CM, et al. Sonographic features of hepatic adenomas with pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2001;26:500-6.
37. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology*. 2000;214:861-8.
38. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, Rahmouni A, Golli M, Mathieu D. Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:303-8.
39. Lim AK, Patel N, Gedroyc WM, Blomley MJ, Hamilton G, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular adenoma: diagnostic difficulties and novel imaging techniques. *Br J Radiol*. 2002;75:695-9.
40. Ferrucci JT. Liver tumor imaging: current concepts. *Radiol Clin North Am*. 1994;32:39-54.
41. Quaia E, Stacul F, Gaiani S, Ricci P, Passariello R, Curzio D, et al. Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue – enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. *Radiol Med (Torino)*. 2004;108:71-81.
42. Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf KJ. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *Eur J Radiol*. 2003;46:147-59.
43. Blomley MJ, Sidhu PS, Cosgrove DO, Albrecht T, Harvey CJ, Heckenmann RA, et al. Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience. *Radiology*. 2001;220:661-7.
44. Yucel C, Ozdemir H, Gurel S, Ozer S, Arac M. Detection and differential diagnosis of hepatic masses using pulse inversion harmonic imaging during the liver-specific late phase of contrast enhancement with Levovist. *J Clin Ultrasound*. 2002;30:203-12.
45. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med*. 2000;160:3227-30.
46. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
47. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med*. 2001;20:99-104.
48. Ward J, Robinson PJ. How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Eur Radiol*. 2002;12:2258-72.
49. Machi J, Uchida S, Sumida K, Limm WM, Hundahl SA, Oishi AJ, et al. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg*. 2001;5:477-89.
50. Reinhold C, Hammers L, Taylor CR, Quedens-Case CL, Holland CK, Taylor KJ. Characterization of focal hepatic lesions with duplex sonography: findings in 198 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:1131-5.
51. Bartolozzi C, Crocetti L, Cioni D, Donati FM, Lencioni R. Assessment of therapeutic effect of liver tumor ablation procedures. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:352-8.
52. Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, et al. Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol*. 2006;79:44-51.
53. Furuse J, Nagase M, Ishii H, Yoshino M. Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions. *Br J Radiol*. 2003;76:385-92.
54. Luo BM, Wen YL, Yang HY, Zhi H, Ou B, Ma JH, et al. Differentiation between malignant and benign nodules in the liver: Use of contrast C3-MODE technology. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2402-7.