


## ECOGRAFIA CU SUBSTANȚE DE CONTRAST ÎN CARACTERIZAREA FORMAȚIUNILOR CIRCUMSCRISE HEPATICE

Oana Timofte , Elena Gologan, Simona Manea, G. Bălan

Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași  
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași

**CONTRAST-ENHANCED ULTRASONOGRAPHY IN CHARACTERIZING FOCAL LIVER LESIONS (Abstract):** Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) became widely used as a method in characterizing focal liver lesions. The extensive use of imaging techniques in differential diagnosis of liver lesions and screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatic diseases, has led to an important increase in identification of focal liver lesions. The second generation contrast agents, due to their intravascular distribution, allow a continuous evaluation of the enhancement pattern, which is crucial in characterization of liver lesions. The dual blood supply in the liver shows three different phases: arterial, portal and late phases. The enhancement during portal and late phases can give information about the lesion's behavior. Each liver lesion has a different enhancement pattern that makes possible an accurate approach to their diagnosis. In this article, the advantages, indications and technique employed during CEUS and the different enhancement patterns of most benign and malignant focal liver lesions are discussed.

**KEY WORDS:** LIVER TUMORS; LIVER CIRRHOSIS; HEPATOCELLULAR CARCINOMA; CONTRAST-ENHANCED ULTRASONOGRAPHY; CEUS

**SHORT TITLE:** Ecografia cu substanțe de contrast  
Contrast-enhanced ultrasonography

**HOW TO CITE:** Timofte O, Gologan E, Manea S, Bălan G. [Contrast-enhanced ultrasonography in characterizing focal liver lesions]. *Jurnalul de chirurgie* (Iași). 2012; 8(4): 339-345.

### INTRODUCERE

În ultimii ani, ecografia cu substanțe de contrast (engl. *contrast enhanced ultrasound* – CEUS) a devenit o metodă utilizată în caracterizarea leziunilor focale hepatice [1]. În 2004, The European Federation of Societies of Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) a statuat primele reguli referitoare la folosirea CEUS, revizuite în 2008, prin care se prezintă principalele indicații ale metodei [2,3].

Tehnicile bazate pe ultrasunete au captat tot mai mult interesul clinicienilor. Ultrasonografia a devenit cea mai populară tehnică de diagnostic imagistic datorită prețului său scăzut [4], dar și faptului că este foarte sigură și puțin invazivă [5].

Metoda clasică de evaluare a semnalului circulator bazată pe ultrasunete este reprezentată de tehnica Doppler.

Utilizarea ecografiei optimizată cu agenți de contrast a fost prima dată folosită la nivelul aparatului cardio-vascular, pentru a evalua cu o precizie mai mare starea vaselor mari. De atunci s-a folosit cu succes în ecografia abdominală și apoi în endoscopie [4].

Evaluarea leziunilor focale hepatice este o problemă frecventă în practică, datorită folosirii de rutină a metodelor imagistice (ecografie, computer tomografie - CT, imagistică prin rezonanță magnetică - IRM) și datorită strategiilor de screening ale pacienților cu ciroză hepatică.

Received date: 03.04.2012

Accepted date: 21.07.2012

**Adresa de corespondență:** Dr. Oana Timofte, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași  
Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași  
Bd. Independenței nr. 1, cod 700111, Iași, Romania  
Tel.: 0040 (0) 232 24 08 22  
Fax: 0040 (0) 232 21 77 81  
E-mail: oanatimo@yahoo.com

Evaluarea de rutină a leziunilor focale hepatice includea până nu demult doar CT cu contrast sau IRM și uneori biopsia hepatică [1,6].

Leziunile incidentale vizualizate în ecografia standard trebuie evaluate prin diferite metode imagistice, ceea ce ar putea fi un stres pentru pacientul aflat în așteptarea unei alte metode de evaluare (CT cu contrast sau IMR). Ecografia cu substanță de contrast poate fi efectuată imediat după ecografia abdominală standard, astfel încât după aproximativ 5 minute (durata acestei investigații), un diagnostic poate fi obținut [6,7].

Evaluarea leziunilor focale hepatice prin metode standard crește costurile medicale la acești pacienți, luând în considerare faptul că CT cu contrast și IMR sunt metode imagistice scumpe [8].

Deși permite o cartografiere mai rapidă, mai reproductibilă și mai puțin operator-dependentă a formațiunilor tumorale, computer tomografia [CT] are sensibilitate (83%) și specificitate (83%) relativ redusă. Combinarea examinării CT cu ecografia 2D a demonstrat într-un studiu sensibilitate și specificitate ceva mai mare (87, respectiv 100%) [9]. În cazul IRM rezultatele diagnostice s-au găsit a fi similare cu cele ale ecografiei optimizate cu agenți de contrast [9].

### SUBSTANȚE DE CONTRAST

Acești agenți permit achiziția imaginilor pe baza efectului acustic non-linear al microbulelor. Agenții de contrast de generația a doua, cum ar fi Sonovue®, sunt de câteva ori mai reflectivi decât țesuturile normale în fața oscilațiilor, astfel încât se pot achiziționa imagini atât în scala gri cât și în modul Doppler.

Microbulele sunt preluate de ficat și ajung în patul capilar fără a fi distruse; pot ajunge în vasele hepatice, dar nu în parenchim, deoarece nu pot ieși din vase [10]. Câteva tehnici de ultrasonografie cu contrast, ce operează cu presiune acustică scăzută, au fost introduse în practica clinică și permit vizualizarea parenchimului hepatic

în timpul perfuziei. De aceea, această tehnică a fost numită și angiosonografia cu contrast de perfuzie, pentru a fi separată de tehnicile precedente bazate pe achiziție intermitentă de imagini. Cu o imagine permanentă asupra regiunii de interes, pot fi monitorizate vascularizația tumorală sau a parenchimului.

Microbulele cu înaltă elasticitate sunt capabile de pasajul transpulmonar și transsinusoidal și sunt eliminate pe calea plămânului – aproximativ 50% din doza injectată este eliminată în primul minut, iar 80-90% este eliminată pe parcursul a 11 minute de la injectare [11]. Pentru diminuarea artefactelor și pierderea imaginii tumorale, se cere ca pacientul examinat să își țină respirația începând cu 10 secunde după administrarea microbulelor (când apare primul semnal de contrast). Leziunea-țintă și parenchimul învecinat sunt observate continuu timp de 5 minute după injectare, fără a explora restul ariei hepatice. Toți pacienții sunt monitorizați pentru posibile efecte adverse până la două ore post-procedură.

Microbulele stabile pot produce cavitație sau microfluxuri, ceea ce crește valoarea indexului mecanic. Date provenite de la modele animale mici sugerează că efectele nocive microvasculare sunt posibile. Necesită atenție specială uzul agenților de contrast în ecografie în țesuturile unde leziunile microvasculare pot provoca implicații clinice serioase, cum ar fi creierul, ochiul și nou-născutul. Ca și la celelalte proceduri de diagnostic cu ultrasunete, indicele mecanic trebuie monitorizat și menținut cât mai scăzut. Se pot produce extrasistole ventriculare în timpul folosirii substanței de contrast.[5]

### TEHNICA CEUS

Se practică examinarea ecografică uzuală, incluzând analiza color/power Doppler. Se stabilește indexul mecanic foarte scăzut ( $IM < 0,08$ ).

Fiecare examinare durează aproximativ 5 minute după injectarea în bolus a substanței de contrast.

Unul dintre agenții de contrast folosiți este SonoVue® (Bracco, Italy), comercializat ca pulbere liofilizată, sterilă. Suspensia alb-lăptoasă de microbule cu sulphur hexafluoride (SF6) (stabilizate cu o membrană fosfolipidică, cu dimensiuni mai mici de 8 μm) se obține prin adăugarea a 5 ml de ser fiziologic peste pudră (25 mg), urmată de agitare.

Fiecare pacient examinat primește un bolus intravenos de cu SonoVue® pentru fiecare leziune de caracterizat (de obicei 2,4 ml) printr-un cateter intravenos de 1,2 mm (20 gauge), plasat la vena antecubitală, urmată de 10 ml de ser fiziologic injectat rapid.

În caracterizarea leziunii se evaluează comportamentul hemodinamic al modificărilor pe care le suferă SonoVue® în fază arterială (15-30 secunde), portală venoasă (30-120 secunde) și faza vasculară tardivă (120-300 secunde).

Toate examinările sunt înregistrate. Localizarea și dimensiunea leziunii se realizează prin ecografie convențională și apoi prin ecografie cu contrast.

Se evaluează modificările leziunii după injectarea contrastului în comparație cu parenchimul hepatic învecinat în cele 3 faze (arterială, portală și tardivă), precum și aspectul particular de umplere lezională din punct de vedere spațio-temporal.

Faza arterială folosește în aprecierea gradului și modelului de vascularizație, în timp ce faza portală și cea tardivă sunt utile în determinarea naturii leziunii, cele mai multe dintre leziunile maligne au hipocontrast, spre deosebire de cele benigne, cu izo- sau hipocontrast [3].

Examinarea ecografică cu substanță de contrast permite caracterizarea unei leziuni ca hemangiom, hiperplazie focală nodulară, adenom, carcinom hepatocelular, metastază hepatică, zonă de steatoză focală sau alte tipuri de leziuni, conform ghidului EFSUMB [3,7].

### **GHIDUL EFSUMB**

CEUS devine din ce în ce mai populară și folosită datorită simplității sale,

ceea ce o face ușor de învățat și de interpretat.

În cazul unui ecografist experimentat, CEUS poate crește acuratețea diagnosticului de la aproximativ 50% cu ecografia clasică până la 88% [12].

Ghidul EFSUMB stipulează că în practica clinică, CEUS are un impact net în următoarele situații [3,13]:

- caracterizarea leziunilor focale detectate la pacienții fără boală cronică hepatică deja cunoscută
- caracterizarea leziunilor focale detectate în cadrul programelor de supraveghere a pacienților cu boli cronice hepatice
- stadializarea și urmărirea pacienților cu cancer
- monitorizarea tratamentului local ablativ.

O problemă destul de comună în practică o reprezintă caracterizarea unei leziuni hepatice, prima alegere în investigarea imagistică fiind ecografia. Leziunile focale hepatice sunt observate la mai mult de 50% din autopsii, hemangioamele fiind cele mai frecvente (până la 20%), urmate de hiperplazia nodulară focală (3%). Tumorile hepatice mici descoperite la pacienți asimptomatici sunt adesea benigne, chiar la pacienți cu istoric de neoplasm, în special când leziunea are un diametru sub 15 mm [13].

Caracterizarea leziunilor hepatice prin CEUS se bazează pe comparația între parenchimul normal și leziune în timpul celor trei faze vasculare ale contrastului.

Vascularizația tumorilor maligne ale ficatului este realizată aproape complet de artere, shunturile arterio-venoase fiind frecvente. Fenomenul de *washout* este mai rapid în majoritatea tumorilor maligne comparativ cu parenchimul hepatic normal.

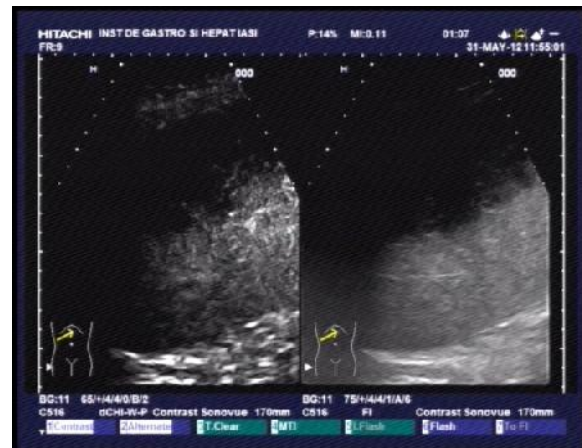
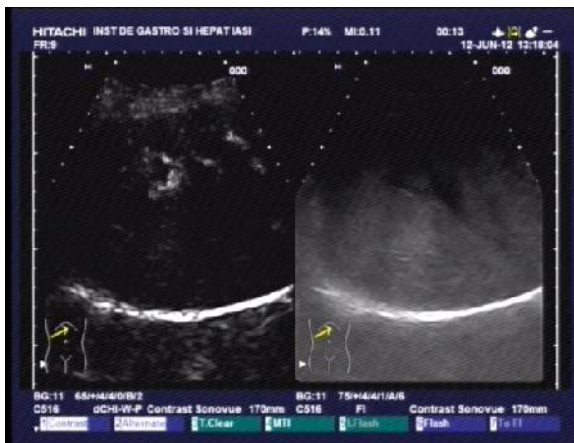
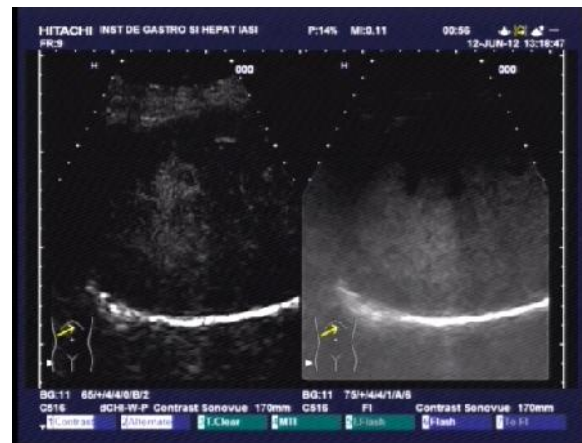
Leziunile solide benigne sunt cel mai bine detectate și caracterizate în faza arterială a contrastului, deoarece pot dispărea în fazele tardive.

Leziunile hepatice benigne comune au caractere unice, iar caracterizarea lor prin CEUS deosebit de valoroasă (Tabel I).

**Tabel I.** Principalele caractere ecografice ale leziunilor hepatice în cele trei faze de contrast)

Leziune hepatică	Faza arterială	Faza portală	Faza târzie
Steatoză focală	Iso-C	Iso-C	Iso-C
Chist	Non C	Iso-C	Iso-C
Hemangiom	C nodular-periferic, C-centripet rapid complet	Umplere centripetă parțială/completă	C-complet, non-C în zone centrale
Adenom	Hiper-C, complet, arii non-C (hemoragii)	Iso-C, arii de hiper-C sau non-C (hemoragii)	Iso-C, non-C în zone centrale (hemoragii)
Hiperplazie nodulară focală	Hiper-C, complet, umplere centrifugă, hiper/hipo-C central		Iso/hiper-C, hipo-C central
Abces	Non-C central, sept C		
Metastaze hipervascularizate	Hiper-C, complete, vase haotice, hipo-C		Hipo/non-C
Metastaze hipovascularizate	Arii non-C	Hipo-C, arii non-C	Hipo/non-C

C : contrastant

**Fig. 1** Leziune tumorală hipercaptantă în faza arterială**Fig. 2** Leziune tumorală cu washout în faza portală.**Fig. 3** Nodul hipercaptant în faza arterială cu umplere dinspre periferie spre centru**Fig. 4** Nodul hipercaptant în faza portală, aspect sugestiv pentru hemangiom.

Ecografia convențională nu poate caracteriza cu precizie nicio leziune benignă la orice pacient, chiar și un hemangiom; aceste leziuni pot fi apreciate cu precizie doar la pacienți asimptomatici, fără boală hepatică cronică, dar la pacienții cu risc de carcinom hepatocelular, poate eșua în aproximativ 50% din cazuri [13].

Principala diferență între tumorile maligne și benigne, înafara chistelor, care nu au contrast, și a hemangioamelor trombozate, este aceea că în timpul fazei târzii toate leziunile benigne au ușor contrast față de parenchimul învecinat, pe când cele maligne sunt hipoecogene sau nu contrastează deloc. Specificitatea criteriilor de caracterizare a leziunilor focale hepatice variază între 95-100% [14-16]. Diferența este dată de nutriția tumorilor maligne asigurată de artere.

CEUS poate depista vase arteriale cu diametrul sub 100  $\mu\text{m}$  în diametru, comparativ cu CT sau angiografia.

În general, o leziune heterogenă sau omogenă, cu hipercontrast în timpul fazei arteriale și *washout* în faza portală sau tardivă reprezintă aspecte tipice în ecografia cu substanță de contrast pentru hepatocarcinom [17].

Contrastul în faza arterială este de obicei omogen, însă poate fi și heterogen, datorită degenerescenței grăsoase sau necrozei intratumorale [18]. Leziunea cu contrast după injectare, care devine hipocontrastantă, se definește ca având *washout* (Fig. 1-4) [6].

Metastazele hepatice au grade diferite de vascularizație. Cele omogene în faza arterială sunt hipervasculare și de obicei derivă din tumori neuroendocrine (carcinoide), celule insulare tumorale (insulinom/gastrinom), choriocarcinom/cancer ovarian, carcinom tiroidian sau renal, melanom sau sarcom, în timp ce leziunile hipovasculare derivă din adenocarcinoame (tract gastrointestinal, plămân) sau carcinom cu celule scuamoase.

Totuși, o astfel de diferențiere conform vascularizației nu oferă informații despre originea tumorii.

De exemplu, limfoamele pot produce metastaze hepatice hipervasculare, dar și hipovasculare.

Pentru identificarea corectă a numărului de leziuni prezente, CEUS, deși are o sensibilitate mai mare decât ecografia convențională, este mai puțin sensibilă decât CT sau MRI, care oferă o imagine mai amănunțită a parenchimului hepatic.

### **CARACTERIZARE DE LEZIUNI FOCAL DE DETECTATE ÎN PROGRAMUL DE URMĂRIRE A PACIENTULUI CU CIROZĂ**

Carcinomul hepatocelular este una din cele mai frecvente tumori maligne, reprezentând 70-85% din cazurile de tumori hepatice primare. Diagnosticul precoce a devenit principalul obiectiv al imagisticii, deoarece tratamentele cu potențial curativ, cum ar fi transplantul hepatic, rezecția chirurgicală și terapia ablativă locală, pot fi utilizate cu succes în îmbunătățirea prognosticului. Descrierea arhitecturii vasculare intralezionale este folositoare în diagnosticul și prognosticul carcinomului hepatocelular [13,17,19].

Supravegherea pacientului cu boală hepatică cronică și în special a celui cu ciroză este necesară pentru diagnosticul precoce al carcinomului hepatocelular.

Programul de urmărire include ecografia și dozarea alfa-fetoproteinei serice, la interval de 6 luni, cu scopul de a detecta tumorile cu diametrul sub 3 cm.

Din motive practice și economice, dar și pentru evitarea rezultatelor fals pozitive ale CT, ecografia este considerată investigația de primă linie folosită în screening. Detectarea unui nodul hepatic de mici dimensiuni pe un ficat cirotic prin ecografie convențională necesită un ecografist cu experiență și câteva condiții favorabile – găsirea nodulului cu sonda de ecografie și existența caracterelor ecografice diferite ale nodulului față de parenchimul învecinat.

Atrofia hepatică și interpoziția gazelor intestinale reduc accesibilitatea parenchimului hepatic. Atenuarea și

distorsionarea semnalului datorită fibrozei, încărcării grase și micro/macronodulilor limitează studiul segmentelor hepatice.

Problema confirmării diagnosticului de hepatocarcinom a fost discutată la Conferința EASL din 2000 – Barcelona, unde s-a decis:

- Detecția unui nodul hipo sau hiperecoic la ecografia standard trebuie să ridice suspiciunea unui hepatocarcinom.
- Studii de morfofopatie au arătat că jumătate dintre nodulii cu mărime sub 1 cm nu sunt hepatocarcinoame, de aceea protocolul prevede în acest caz repetarea ecografiei la 3 luni, până ce leziunea depășește 1 cm, moment în care sunt necesare alte tehnici diagnostice.
- Când un nodul nu depășește 2 cm, este recomandată biopsia, deoarece metodele imagistice nu au suficientă acuratețe în a diferenția un hepatocarcinom de alte leziuni benigne sau maligne.
- În cazul nodulilor peste 2 cm, diagnosticul neinvaziv poate fi realizat prin minim 2 metode radiologice care evidențiază hipervascularizația arterială.

CEUS nu a fost luată în calcul în strategia de diagnostic, deoarece nu există la acea dată suficiente date legate de acuratețea sa. În prezent se știe că hepatocarcinomul prezintă contrast puternic în faza arterială a CEUS, urmată de *washout* rapid. În faza târzie, există un contrast slab față de parenchimul înconjurător, exceptând formațiunile bine diferențiate, care rămân izoecoice [20,21].

Diagnosticul diferențial se face cu nodulii de regenerare, care au contrast sincron cu parenchimul din jur, rămânând isoecoici în fazele portală și târzie.

Această tehnică ar putea reprezenta o metodă imediată pentru caracterizarea oricărei leziuni nodulare sau modificări focale detectate în ecografia convențională, limitând astfel utilizarea altor tehnici pentru caracterizarea modificărilor vasculare și

reducând deci întârzierea aplicării tratamentului.

### STADIALIZAREA ȘI URMĂRIREA PACIENȚILOR CU CANCER

Conform EFSUMB, 6 CEUS ar trebui practicate la toți pacienții cu cancer pentru căutarea metastazelor. Motivul acestei recomandări este reprezentat de faptul că CEUS crește capacitatea ecografiei de a detecta metastazele hepatice, vizualizând modificările arteriale și portale, dar și fenomenul de wash-out al tumorilor. Unele studii au demonstrat că acuratețea CEUS este comparabilă cu cea a CT spiral sau MRI cu contrast.

O altă aplicație în oncologie este reprezentată de monitorizarea răspunsului la chimioterapie. Post-chimioterapie, proprietățile acustice ale parenchimului hepatic se modifică, ceea ce face dificilă compararea cu examinările precedente. Însă CEUS evaluează modificările rețelei vasculare tumorale, deși lipsa contrastului arterial nu înseamnă întotdeauna absența progresiei.

De asemenea, CEUS are rolul de caracteriza tromboza venoasă portală malignă în relație cu hepatocarcinomul.

### IMPACTUL ASUPRA UNITĂȚILOR MEDICALE

Implementarea ghidurilor EFSUMB va duce la creșterea cererii de CEUS, deci la achiziția de echipamente noi, ce presupune medici pregătiți la traininguri, introducerea CEUS ca practică de rutină. CEUS va înlocui o parte din investigațiile CT/RMN, deși, în unele cazuri, acestea încă oferă o evaluare mai fidelă a parenchimului hepatic, lucru esențial pentru pregătirea oricărei intervenții.

### CONCLUZIE

Deși experiența în folosirea CEUS este încă limitată, iar utilizarea optimă în diferite situații clinice rămâne a fi dovedită pe larg, CEUS are potențialul de a deveni modalitatea de elecție în evaluarea



imagistică, caracterizarea și detectarea precoce a leziunilor focale hepatice.

### CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

### BIBLIOGRAFIE

- Sporea I, Badea R, Martie A, Șirli R, Socaciu M, Popescu A, et al. Contrast Enhanced Ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Medical Ultrasonography* 2011; 13(1): 38-44.
- Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med* 2004; 25: 249-256.
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)- Update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29: 28-44.
- Săftoiu A, Vilman P. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2011; 17(1): 28-41.
- Ter Haar G. Ultrasonic imaging: safety considerations. *Interface Focus* 2011; 1: 686-697.
- Martie A, Sporea A, Popescu A, Șirli R, Dănilă N, Șerban C, et al. Contrast Enhanced Ultrasound for the characterization of hepatocellular carcinoma. *Medical Ultrasonography* 2011; 13(2): 108-113.
- Sporea I, Șirli R, Martie A, Popescu A, Dănilă M. How Useful is Contrast Enhanced Ultrasonography for the Characterization of Focal Liver Lesions? *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19(4): 393-398.
- Săndulescu L, Badea R, Sporea I, Popescu A, Socaciu M, Săftoiu A. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Evaluation of Focal Liver Lesions – a Multicenter Trial in Romania. *Medical Ultrasonography* 2011; 13(3): 258-259.
- Badea A, Dumitriu D, Socaciu M, Băciuț G. Aportul diagnostic al ecografiei optimizate cu substanță de contrast în mase tumorale cervicale. Rezultate preliminare. *Clujul Medical* 2011; 84(Suppl.1): 11-14.
- Kim KT, Jang HJ, Wilson S. Microbubble Contrast Agents for Ultrasound Imaging— Safety and Efficacy in Abdominal and Vascular Imaging. *US Radiology* 2008; 1: 54-57.
- Wong GLH, Xu HX, Xie XY. Detection of focal liver lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2009; 1(1): 25-36.
- Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Pizzolato R, Cester G, Medeot A, Cova MA. Effect of Observer Experience in the Differentiation Between Benign and Malignant Liver Tumors After Ultrasound Contrast Agent Injection. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 25–36.
- Bolondi L, Correas JM, Lencioni R, Weskott HP, Piscaglia F. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 187–195.
- von 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: 1557–1568.
- Tranquart F, Le Gouge A, Correas JM, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicentre clinical trial. *EJC* 2008; suppl 6: 9-15.
- Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, et al. Echographie de contraste temps reel dans la prise en charge diagnostique des lesions nodulaires hepatiques: evaluation des performances diagnostiques et de l'impact economique sur une etude multicentrique francaise. *J Radiol* 2009; 90: 109-122.
- Xu HX. Era of diagnostic and interventional ultrasound. *World J Radiol* 2011; 3(5): 141-146.
- Dănilă M, Sporea I, Șirli R, Popescu A, Șendroi M, Martie A. The role of contrast enhanced ultrasound (ceus) in the assessment of liver nodules in patients with cirrhosis. *Medical Ultrasonography* 2010; 12(2): 145-149.
- Liu GJ, Lu DM. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2010; 2(1): 32-36.
- Gómez Molins I, Fernández Font JM, Álvaro JC, Lledó Navarro JL, Fernández Gil M, Fernández Rodríguez CM. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis and characterization of focal hepatic lesions. *World J Radiol* 2010; 2(12): 455-462.
- Skovgaard LP. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. *World J Hepatol* 2010; 2(1): 8-15.

