

Ultrasonido con contraste de masas hepáticas

Hojun Yu ¹, Korosh Khalili ^{1,2}, Hyun-Jung Jang ¹, Tae Kyoung Kim ¹, Mostafa Atri ¹

Resumen

El ultrasonido (US) con contraste constituye una poderosa herramienta diagnóstica en la caracterización de masas hepáticas. Las modernas técnicas de ultrasonido con contraste presentan alta sensibilidad con dosis bajas de contraste, lo que juntamente con la técnica de supresión de ecos resulta en imágenes de muy alta resolución temporal y espacial, propiciando el resurgimiento de la ultrasonografía en la era de la tomografía computada (TC) y de la resonancia magnética (RM).

El agente de contraste utilizado es muy seguro, sin efectos de nefrotoxicidad y apropiado para pacientes con función renal disminuida.

La posibilidad de utilizar múltiples inyecciones de micro burbujas y de realizar observaciones reiteradas de patrones de vascularización de las masas hepáticas, la convierten en una herramienta diagnóstica segura y confiable en la resolución de lesiones hepáticas indeterminadas previo a la TC y RM.

En este artículo describimos los principios básicos del US con contraste, consideraciones prácticas en la realización de los estudios, debilidades y fortalezas del método en comparación con la TC y RM y patrones de vascularización en las cinco masas hepáticas más comunes: hemangioma, hiperplasia nodular focal, adenoma, carcinoma hepatocelular y metástasis.

Palabras clave: Ultrasonido con contraste. Masas hepáticas.

Abstract

Contrast-enhanced ultrasonography in hepatic masses

Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) is a powerful tool in the characterization of various liver masses. Modern techniques of contrast ultrasonography are highly sensitive to minute doses of the contrast agent and with the suppression of background tissue echoes result in images with very high contrast resolution. Added to this advantage are the high temporal and spatial resolution intrinsic to sonography in general, which have resulted in a robust resurgence of sonography in this era of CT and MRI. The excellent safety profile of the contrast agent with no nephrotoxicity allows for multiple injections of microbubble in deciphering the vascular structure and enhancement patterns of masses. These benefits enable more accurate and confident diagnosis of liver lesions allowing CEUS to be a problem solving imaging modality for indeterminate hepatic lesions on previous CT or MR. In this article, we describe the basic principles of CEUS, practical issues in performing the studies, strengths and weaknesses compared to CT and MR imaging, and patterns of enhancement seen in the 5 common hepatic masses: hemangioma, focal nodular hyperplasia, hepatic adenoma, hepatocellular carcinoma, and metastasis.

Key words: Contrast-enhanced ultrasonography. Hepatic masses.

INTRODUCCIÓN

Los agentes de contraste intravasculares para ecografía comenzaron a usarse en la práctica clínica hacia fines de la década de los noventa, y su uso ha sido aprobado en más de 60 países. El ultrasonido con contraste (en inglés, Contrast-enhanced Ultrasonography, CEUS) del hígado es un método aceptado para evaluar masas hepáticas, y su uso se ha difundido ampliamente, en especial, en Europa y Asia. Si bien el ultrasonido ofrece excelente resolución espacial y de contraste y puede mostrar cierta vascularidad con la técnica de Doppler color o power Doppler, tiene limitaciones para caracterizar la vascularidad de las lesiones que no presentan realce con contraste, en comparación con la tomografía computada (TC) o la resonancia magnética (RM) con contraste. Sin embargo, el CEUS surgió como una excelente herramienta no invasiva para evaluar las características vasculares de los tumores hepáticos. Los estudios han demostrado

que el CEUS ofrece un diagnóstico preciso de las masas hepáticas más frecuentes ⁽¹⁻⁵⁾ y también un alto nivel de coincidencia entre los patrones de realce del CEUS y de la TC con contraste ^(6,7).

En esta revisión, repasaremos los principios del CEUS e ilustraremos los hallazgos imagenológicos del CEUS en lesiones hepáticas focales, entre ellas, hemangioma, hiperplasia nodular focal (HNF), adenoma hepático, carcinoma hepatocelular (CHC) y metástasis.

¿QUÉ ES EL AGENTE DE CONTRASTE ECOGRÁFICO Y CÓMO FUNCIONA?

Los agentes de contraste ecográficos son microburbujas de aire u otros gases, de un diámetro de 2-5 µm, más pequeñas que los glóbulos rojos. Cuando se las expone a ondas de sonido de bajo poder (es decir, índice mecánico bajo), las burbujas sufren una oscilación

¹ Department of Medical Imaging, University of Toronto

² Corresponding author: korosh.khalili@uhn.on.ca
Princess Margaret Hospital, University Health Network
610 University Avenue, Rm 3-964

Toronto, ON M5G 2M9

Recibido: marzo 2009; aceptado: abril 2009

Received: march 2009; accepted: april 2009

©SAR-FAARDIT 2009

armónica, y se expanden y contraen sin disrupción. Afortunadamente, las frecuencias resonantes de estas microburbujas coinciden con la frecuencia de las ondas de sonido utilizadas en los estudios por imágenes. La oscilación que experimentan las microburbujas es no lineal, es decir, que se expanden a un grado diferente del que se contraen (se expanden más y se contraen menos), mientras que los tejidos del cuerpo aún reaccionan linealmente ⁽⁸⁾. Este comportamiento no lineal de las microburbujas es aprovechado aislando la señal del agente de contraste de los tejidos de fondo, con lo cual aumenta significativamente la resolución del contraste del ultrasonido con contraste (CEUS) ⁽⁹⁾.

Para obtener una imagen de las burbujas, se utilizan diferentes técnicas, como la inversión de pulsos, amplitud modulada o modos mixtos. En el modo inversión de pulsos, la sonda transmite dos pulsos, siendo el segundo una imagen en espejo invertido del primero. Cuando los blancos oscilan linealmente, como los tejidos de fondo, no se obtiene ninguna señal neta, dado que los ecos que retornan se anulan entre sí cuando están combinados. Si el blanco oscila de forma no lineal, tal como lo hacen las microburbujas, los dos ecos que retornan no se anulan y crean un eco residual. Por lo tanto, solo los tejidos que contienen microburbujas mostrarán ecos en modo específico de contraste. A fin de evitar la destrucción de las burbujas, la potencia de salida de la unidad de ultrasonido, denominada índice mecánico (IM), es descendida a un factor de 50-100. Esta técnica de IM bajo permite una observación continua de las burbujas y, así, la hemodinamia hepática y tumoral.

Inicialmente, las microburbujas son puramente intravasculares, mientras que los agentes de contraste para TC y RM se esparcen por el endotelio vascular hasta ingresar en el intersticio del tejido ⁽¹⁰⁾. Esta diferencia en el comportamiento de los agentes de contraste puede crear cierta discordancia respecto del patrón de realce de la lesión entre el CEUS, por un lado, y la TC y la RM con contraste, por el otro ⁽¹¹⁾. Algunas microburbujas, como las SHU-586 (LevovistTM) o NC 100100 (SonazoidTM) son eventualmente captadas por el sistema reticuloendotelial. Esto permite una fase de realce parenquimatosa hepática, luego de la fase intravascular.

UTILIDAD DEL CEUS EN MASAS HEPÁTICAS

El CEUS tiene numerosas ventajas, en comparación con la TC y la RM con contraste. En primer lugar, es una modalidad de imagen en tiempo real, que funciona mediante una técnica de bajo índice mecánico. Con una resolución temporal alta y un patrón de realce muy precoz o tardío de la vascularidad de la lesión, es posible obtener un diagnóstico más certero, lo cual no es posible obtener con TC ni RM. En segundo lugar, los agentes de contraste son muy seguros y tienen muy baja incidencia de efectos adversos ⁽¹²⁾. Los agentes de contraste utilizados para ultrasonido no producen nefrotoxicidad y son apropiados para aquellos pacientes con función renal disminuida. En tercer lugar, está permitido el uso de inyecciones múltiples de microburbujas, y es posible la observación reiterada del patrón de realce.

Las desventajas del CEUS son dos: las áreas hepáticas que no se ven en el ultrasonido de base debido a consideraciones anatómicas (por ejemplo, la zona subdiafragmática del lóbulo derecho o el extremo del lóbulo izquierdo) tampoco son visibles en CEUS. Asimismo, el CEUS puede incrementar en 15-30 minutos el estudio, especialmente en pacientes con múltiples masas hepáticas.

El CEUS permite caracterizar lesiones indeterminadas visualizadas en ecografías en escala de grises o en TC o RM previas ^(13,14). En el ámbito de detección del CHC o de metástasis en pacientes de alto riesgo, el diagnóstico inmediato de masas benignas, como por ejemplo, hemangiomas, evita la derivación para posteriores estudios por imágenes. El CEUS permite también diferenciar entre hiperplasia nodular focal y adenoma, dado que muestra la dirección de llenado de la fase arterial y la morfología arterial ⁽¹⁵⁾. Asimismo, puede utilizarse para detectar un tumor residual o recurrente después de la terapia ablativa y la respuesta terapéutica de la quimioterapia, mediante la cuantificación de la vascularidad del tumor.

ASPECTO DE LAS DISTINTAS MASAS HEPÁTICAS

La Tabla 1 resume el aspecto imagenológico de las lesiones hepáticas comunes, descriptas a continuación.

Tabla 1: Patrón de realce típico de lesiones hepáticas focales en el CEUS.

Lesiones hepáticas focales	Fase arterial	Fase portal y tardía
Hemangioma	Realce nodular periférico	Llenado centrípeto, hiperecoica
HNF	Llenado centrífugo (vascularidad satélite)	Hiper o isoecoica, cicatriz central: hipoecoica
Adenoma	Llenado centrípeto o difuso	Iso o hipoecoica
CHC (moderadamente diferenciado)	Hiperecoica	Hipoecoica
Metástasis	Hiperecoica breve	Hipoecoica

Nota. CEUS = ultrasonido realizado con contraste. HNF = hiperplasia nodular focal. CHC = carcinoma hepatocelular.

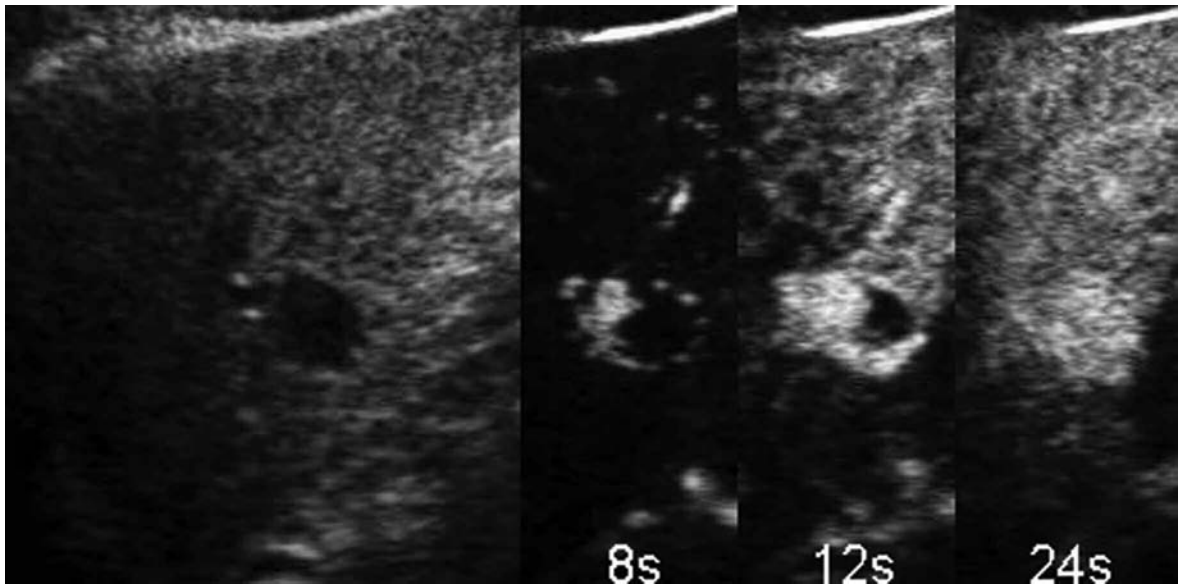


Fig. 1. Hemangioma. La imagen en escala de grises ilustra un nódulo hipoecoico en el contexto de una infiltración grasa. La apariencia no es específica. Las imágenes con contraste muestran áreas de realce nodular periférico que rápidamente llenan el nódulo. El realce se completó a los 24 segundos y permaneció en la fase tardía.

Hemangioma

Los hemangiomas suelen presentar características ecográficas típicas en escala de grises, entre ellas, hiperecogenicidad uniforme, margen bien definido y refuerzo sónico posterior. Si no existe un factor de riesgo para malignidad hepática primaria o secundaria, no se precisa una nueva evaluación de la mayoría de los hemangiomas con aspecto ecográfico típico. Sin embargo, los hemangiomas suelen ser hipoecoicos cuando hay infiltración grasa en hígado o heterogéneos cuando son de gran tamaño.

Asimismo, la hiperecogenicidad uniforme de la lesión no es específica para el diagnóstico de hemangioma, y los pacientes en riesgo de enfermedad hepática maligna, a menudo, requieren una caracterización definitiva de esas lesiones hepáticas.

En el ultrasonido, el patrón de realce del hemangioma es similar al que se observa en la TC o RM (Fig. 1). Los hemangiomas muestran a menudo un realce nodular en la periferia de la lesión que, con el tiempo, se convierte en un patrón centrípeto y suele continuar hasta completar el llenado de la lesión^(1, 16-19). Las áreas sin realce de la fase venosa portal tardía representan focos de esclerosis. Para arribar a un diagnóstico certero, se requiere un realce positivo persistente (es decir, ecogenicidad igual o mayor que la del hígado normal circundante), a través de la fase venosa portal y en fase tardía⁽²⁾. Los patrones de realce atípicos son poco frecuentes y, en nuestra experiencia, se relacionan, en su mayoría, con hemangiomas pequeños que realzan rápidamente, en los que la hipoecogenicidad puede verse en la fase; o con hemangiomas esclerosantes, en los que el realce puede no ser periférico o completo. Bartolotta y col.^(20,21) describen un patrón de

realce centrífugo en ~ 8% de los hemangiomas, que rara vez es elevado en nuestra propia práctica.

En los hemangiomas, la velocidad de realce varía notablemente. El CEUS puede emplearse como un método para resolver problemas, en caso de hemangioma de llenado rápido o lento, que se ve como un nódulo de realce completo o como lesiones hipoatenuantes, respectivamente, sin aparición de un realce periférico en la fase arterial de la TC o la RM⁽²²⁾. En estos casos, el tiempo real del CEUS permite hacer un diagnóstico certero de hemangioma, demostrando un realce nodular periférico de llenado precoz rápido o tardío, independientemente de la tasa de realce.

Hiperplasia nodular focal

La HNF es la proliferación de hepatocitos no neoplásicos con organización anormal y frecuentemente se la asocia con una cicatriz fibrosa central y arterias tortuosas impares⁽²³⁾. La HNF comúnmente se produce en una población de mujeres jóvenes y asintomáticas. Resulta importante diferenciar entre adenoma hepático y lesiones malignas hipervasculares, como, por ejemplo, el carcinoma hepatocelular. A diferencia de otros diagnósticos diferenciales, el manejo conservador es el tratamiento de elección en la HNF, independientemente de su tamaño, porque no manifiesta transformación maligna y es improbable el sangrado o la ruptura. La HNF suele ser isoecoica en la ecografía en escala de grises y, por lo tanto, puede ser difícil de detectar. El Doppler color puede mostrar la arteria nutricia y las arterias satélites en el centro de la lesión.

En el CEUS, la HNF puede predecirse con certeza cuando se observa un llenado centrífugo durante la



Fig. 2. Hiperplasia Nodular Focal. a) Se visualiza una masa levemente hipocóica en el segmento 4 del hígado (flecha). b) La angiotomografía con máxima proyección de intensidad ilustra la arteria nutricia tortuosa y las arterias satélites del tumor. c) El ultrasonido dinámico con contraste muestra el realce arterial típicamente rápido con arterias satélites internas y un patrón centrífugo de llenado propio de la HNF. La masa parece llenarse desde los vasos centrales progresivamente hacia afuera en la secuencia de 6 a 8 segundos de imágenes mostradas. La masa muestra realce positivo 180 s después de la inyección de contraste.

fase arterial, es decir, que el realce intratumoral avanza es progresivo desde el centro hasta la periferia (Fig. 2). El hallazgo adicional de vascularidad satélite y realce positivo sostenido en la fase portal venosa es un signo valioso ⁽¹⁵⁾. La mayoría de las HNF son hiper o isocóicas, en comparación con el hígado adyacente en las fases venosa y tardía (de equilibrio). Sin embargo, en ocasiones se aprecia hipocógenidad en las fases portales venosa y tardía. Si hubiera cicatriz central, ésta se manifiesta como un área hipocóica (hipovascular) dentro de la lesión, a diferencia de la TC o RM, que pueden mostrar cicatriz central realzada en la fase tardía por filtración de los agentes de contraste en el intersticio del tejido ^(10,24). Estos hallazgos de la HNF, que difieren entre el CEUS y la TC o RM, se deben a las características puramente intravasculares de las microburbujas y a la ausencia de espacios vasculares en el tejido de la cicatriz ⁽¹¹⁾.

Adenoma hepático

El adenoma hepático es una neoplasia que se produce bajo estimulación proliferativa de hepatocitos, más comúnmente, por el uso de contraceptivos orales ⁽²⁵⁾. En el caso de un adenoma grande, se prefiere la resección quirúrgica o la terapia ablativa, a fin de reducir el riesgo de ruptura y de degeneración maligna. También se recomienda tratamiento en pacientes con adenomas pequeños que planean buscar un embarazo, dado que la aparición de un adenoma durante el embarazo puede ser de muy malas consecuencias ⁽²⁶⁾. En ocasiones, los adenomas son hiperecócicos en la ecografía en escala de grises, debido a un alto contenido lípido, y la ecogenidad interna puede ser heterogénea, debido a necrosis y/o hemorragia. El Doppler color puede mostrar vasos peritumorales e intratumorales.

La mayoría de los adenomas presenta un realce

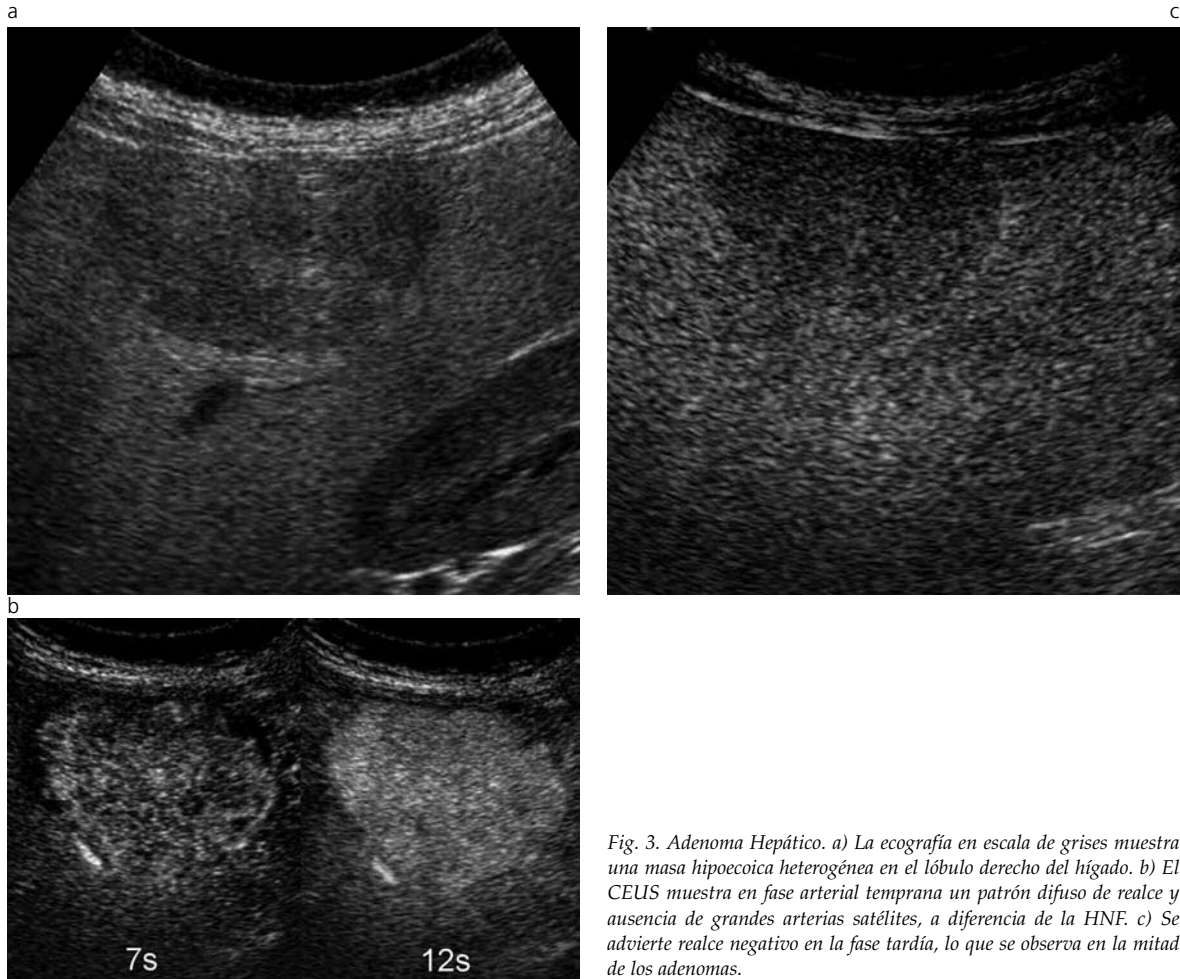


Fig. 3. Adenoma Hepático. a) La ecografía en escala de grises muestra una masa hipoeoica heterogénea en el lóbulo derecho del hígado. b) El CEUS muestra en fase arterial temprana un patrón difuso de realce y ausencia de grandes arterias satélites, a diferencia de la HNF. c) Se advierte realce negativo en la fase tardía, lo que se observa en la mitad de los adenomas.

positivo (hiperarterial) en la fase arterial ⁽²⁾, mientras que pueden ser, en cierta medida, heterogéneos en las lesiones grandes (Fig. 3) ⁽¹⁹⁾. La presencia del adenoma se predice por el llenado centrípeto o difuso, sin vascularidad satélite en la fase arterial, a diferencia de la HNF, que presenta llenado centrífugo ⁽¹⁵⁾. Los adenomas tienen un aspecto variable en la fase portal venosa, y cerca de la mitad muestra realce negativo (hipoeoico, comparado con el hígado). Las regiones hipoeoicas intratumorales se ven ocasionalmente y pueden representar necrosis y/o hemorragia. Cuando son centrales, pueden ser confundidas con la cicatriz central de una HNF.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario más común que afecta el hígado, y se produce, generalmente, cuando existen antecedentes de cirrosis. La ecografía es la técnica por imágenes más comúnmente usada para la vigilancia de pacientes en riesgo de CHC ⁽²⁷⁾. En la actualidad, es posible reconocer correctamente el desarrollo gradual del CHC a partir de un nódulo regenerativo (NR) hasta un nódulo displásico (ND) en un hígado con cirrosis. La evaluación del suministro de sangre en un nódulo

hepatocelular es fundamental para caracterizar la lesión, dado que durante la hepatocarcinogénesis existen cambios secuenciales en los vasos de suministro ⁽²⁸⁾. La hipervascularidad de la fase arterial es una de las características más confiables del CHC. Por lo tanto, los estudios de CEUS, en comparación con la TC, han hecho hincapié en la precisión de la detección de la hipervascularidad arterial ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Tal como sucede con la TC y la RM, los CHC típicos son reconocidos mediante el realce positivo (hipereicoico) durante la fase arterial hepática, y el realce negativo (hipoeoico en relación con el hígado adyacente) durante la fase portal venosa tardía o fase parenquimatosa en los estudios por imágenes realzados con contraste ^(1, 2, 18, 27, 32). La mayoría de los carcinomas hepatocelulares muestran este patrón típico (Fig. 4). Los CHC moderadamente diferenciados, en general, presentan características de realce típicas, mientras que los tumores bien y poco diferenciados constituyen las variantes más atípicas. Algunos tumores bien diferenciados pueden carecer de hipervascularidad arterial y ser isoecoicos durante la fase arterial del realce. El realce negativo, si lo hubiera, tiende a producirse en la fase venosa tardía del estudio por imágenes, que se ve hasta 5 minutos después de la inyec-

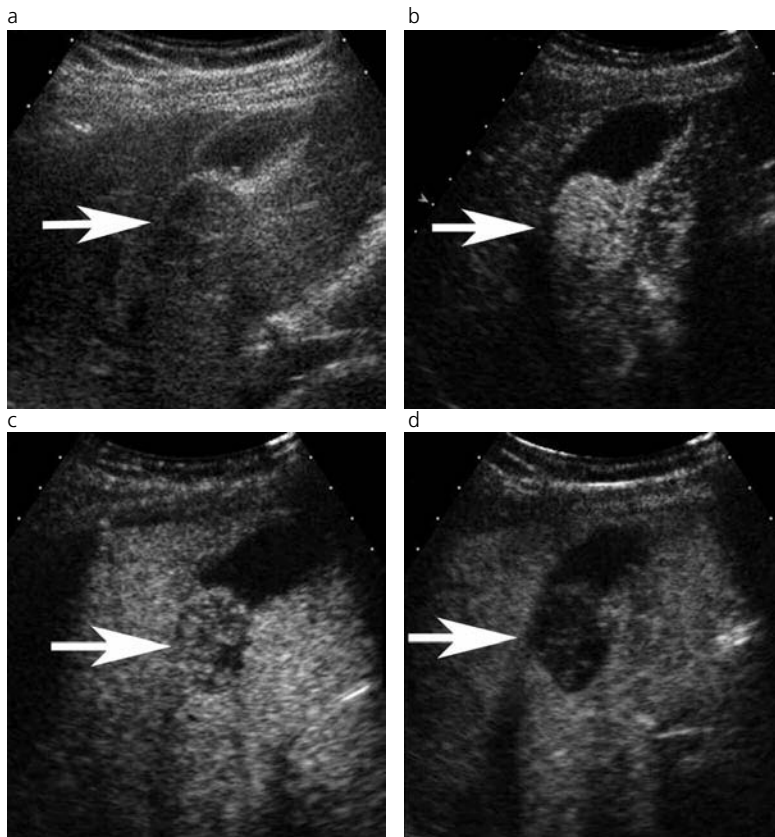


Fig. 4. Carcinoma Hepatocelular (CHC). a) La imagen basal en escala de grises muestra una pequeña masa isoecoica (flecha), en un contexto de cirrosis. b) La imagen en fase arterial ilustra realce positivo intenso. c) La imagen en fase venosa portal tardía muestra un ligero realce negativo. d) Se observa un lavado casi completo en la masa en fase tardía. El CHC comúnmente muestra un lavado menos intenso.

ción. Sin embargo, la ausencia de realce negativo en la fase portal o tardía no descarta la presencia de CHC. Esto difiere de las metástasis, que carecen de flujo portal venoso y son hipoecoicas respecto del hígado adyacente muy temprano en la fase venosa. También el CHC poco diferenciado puede mostrar el mismo patrón, y es posible que el nódulo se vuelva hipoecoico inmediatamente después de la fase arterial. En la cirrosis, la fase de hipervascularidad arterial, sin un único patrón de hemangioma, aumenta significativamente la posibilidad de malignidad ⁽¹⁴⁾. Los patrones de realce han sido asociados con el grado de diferenciación histológica del CHC ⁽³³⁾.

Resulta difícil diagnosticar, de forma definitiva, los nódulos regenerativos y displásicos; sin embargo, la gran mayoría no muestra realce positivo en la fase arterial. Ambos pueden tener aspecto hipo o isoecoico durante la fase arterial y las fases venosa y tardía.

Se ha reportado que el CEUS posee una alta sensibilidad y precisión diagnóstica, en comparación con la TC helicoidal, en la evaluación de la respuesta del CHC a la terapia de ablación percutánea. Asimismo, puede utilizarse como guía para la colocación de la aguja percutánea ⁽³⁴⁾. Esto sucede cuando no hay una buena visualización de la lesión en escala de grises ^(35,36).

Metástasis hepáticas

Las metástasis son los tumores malignos más comunes en hígado ⁽³⁶⁾. El diagnóstico de metástasis es

relativamente sencillo cuando se observan múltiples masas sólidas con crecimiento intermitente en un paciente que presenta un tumor primario conocido. Sin embargo, de no existir este ámbito clínico, es necesario caracterizar el tumor para confirmar el diagnóstico.

El patrón típico de realce de metástasis en el CEUS es un breve realce positivo en la fase arterial (de forma difusa o en el margen de la masa), seguido de un rápido realce negativo a comienzos de la fase portal (Fig. 5). El pico de realce de los nódulos se observa, en promedio, a los 15 segundos, y el lavado comienza ~25 segundos después de la inyección en bolo ⁽³⁷⁾. Se observa una breve hipervascularización en fase arterial, incluso en la mayoría de las masas consideradas hipovascularizadas por TC y RM dinámicas. Esta discordancia puede explicarse mediante las imágenes continuas con alta resolución temporal del CEUS; la única imagen en fase arterial obtenida por la TC y la RM a menudo pierde el realce temprano. Las masas con realce prominentemente negativo en las fases venosa o tardía deben ser observadas con alto grado de sospecha; la gran mayoría de las masas con aspecto hipoecoico en las fases venosa o tardía son malignas ⁽¹³⁾. Por el contrario, un realce positivo o la isoecogenicidad durante las fases venosa o tardía descarta, esencialmente, la presencia de metástasis en CEUS. Esto difiere de la TC y la RM, en las que el contraste intravenoso se filtra en el intersticio de algunos tumores fibróticos, lo cual resulta en un realce positivo en las fases venosa o tardía.

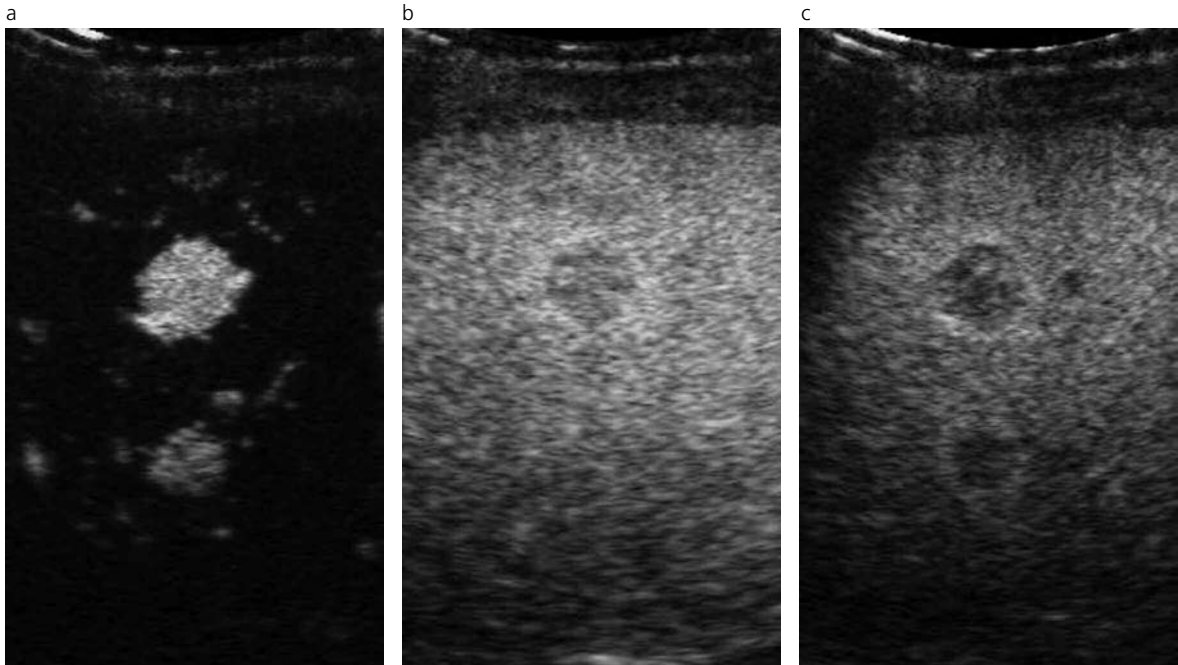


Fig. 5. Metástasis de tumor neuroendocrino. a) La imagen con contraste en fase arterial a través del lóbulo derecho ilustra masas sumamente hipervasculares en el hígado. Durante la fase arterial, aun las metástasis "hipovasculares" suelen tener un breve realce difuso o marginal durante la fase arterial temprana. b) La imagen en fase venosa portal muestra realce negativo temprano (lavado). c) La imagen en fase tardía muestra mejor las metástasis.

CONCLUSIÓN

A menos de una década de su introducción, el CEUS se ha convertido en una herramienta importante para caracterizar las masas hepáticas en el uso clínico de rutina. Su excelente resolución de contraste en relación con la TC y la RM, junto con su capacidad de obtener imágenes continuas de la hemodinamia del hígado y las masas y las propiedades intravasculares únicas de las microburbujas, son todas razones para su éxito. A esto se suma el excelente perfil de seguridad del agente de contraste y su costo relativamente bajo, lo cual convierte al CEUS en una importante herramienta diagnóstica en el estudio por imágenes del hígado.

Bibliografía

1. Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 2000;214:143-161.
2. Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *Radiographics* 2004;24:921-935.
3. Nicolau C, Vilana R, Catala V, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:148-167.
4. Ricci P, Laghi A, Cantisani V, et al. Contrast-enhanced sonography with SonoVue: enhancement patterns of benign focal liver lesions and correlation with dynamic gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:821-827.
5. Dietrich CF. Characterization of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2004;51(suppl):S9-S17.
6. 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;242:162-174.
7. Catala V, Nicolau C, Vilana R, et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007;17:1066-1073.
8. Forsberg F, Goldberg BB, Liu JB, Merton DA, Rawool NM. On the feasibility of real-time, in vivo harmonic imaging with proteinaceous microspheres. *J Ultrasound Med* 1996;15(12):853-60; quiz 861-2.
9. Burns PN. Contrast ultrasound technology. In: Solbiati L, Martegani A, Leen E, Correias JM, Burns PN, Becker D, eds. *Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases*. Milan, Italy: Springer, 2002:1-19.
10. Donahue KM, Burstein D, Manning WJ, Gray ML. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med* 1994;32:66-76.
11. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(1):W7-W12.
12. 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 23,188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1369-1375.
13. Jang HJ, Kim TK, Wilson SR. Imaging of malignant liver masses: characterization and detection. *Ultrasound Q* 2006;22(1):19-29. Review.
14. Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(1):58-66.

15. Jang HJ, Kim TK, Wilson SR. Small nodules (1–2 cm) in liver cirrhosis: Characterization with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2008;30.
16. Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiology* 2002;222:95-102.
17. Kim JH, Kim TK, Kim BS, et al. Enhancement of hepatic hemangiomas with Levovist on coded harmonic angiographic ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2002;21:151-158.
18. 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;216:411-417.
19. Quaiá E, Calliada F, Bertolotto M, 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;232:420-430.
20. Quaiá E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 2002;12(3):537-44. Epub 2001 Nov 10.
21. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, et al. Centrifugal (inside-out) enhancement of liver hemangiomas: a possible atypical appearance on contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 2007;64(3):447-55. Epub 2007 Apr 12.
22. Jang HJ, Kim TK, Lim HK, et al. Hepatic hemangioma: atypical appearances on MR imaging, CT and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:135-151.
23. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.
24. Gardeur D, Lautrou J, Millard JC, Berger N, Metzger J. Pharmacokinetics of contrast media: experimental results in dog and man with CT implications. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4:178–185.
25. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001;21:877-892.
26. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004;187:181-191.
27. Kim TK, Jang HJ, Wilson SR. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma with differentiation from other pathology. *Clin Liver Dis* 2005;9:253-279.
28. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991;178:493-497.
29. Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, et al. Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1019–1026.
30. Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, et al. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1319–1326.
31. Koda M, Matsunaga Y, Ueki M, et al. Qualitative assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced coded ultrasound: comparison with arterial phase of dynamic CT and conventional color/power Doppler ultrasound. *Eur Radiol* 2004;15:1100–108.
32. Lee KHY, O_Malley ME, Haider MA, Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:643-649.
33. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007;244(3):898-906.
34. Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, Brú C. Early-stage hepatocellular carcinoma: the high accuracy of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of response to percutaneous treatment. *Eur Radiol* 2007;17 Suppl 6:F80-8. Review.
35. Vilana R, Bianchi L, Varela M, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol* 2006;16(11):2454-62. Epub 2006 May 18.
36. Wilson SR. The liver. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds. *Diagnostic Ultrasound*, 3rd ed. St Louis, MO: Elsevier Mosby; 2005:126-135.
37. Murphy-Lavallee J, Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Are metastases really hypovascular in the arterial phase? The perspective based on contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26(11):1445-56.