

# Detección y caracterización de lesiones focales hepáticas con contraste ecográfico en la fase tardía mediante la técnica ADI. Estudio preliminar

Carlos Nicolau • Martin Blomley\* • Chris Harvey\* • Concepció Brú

Centro de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Clínic de Barcelona e Imaging Sciences Department (Clinical Sciences Centre) del Hospital Hammersmith\* Faculty of Medicine, Imperial College de Londres.

**Objetivo:** La técnica ecográfica ADI (*agent diagnostic imaging*) permite la detección de microburbujas de contraste que se depositan en el parénquima hepático en la fase tardía una vez transcurrida la fase vascular. El objetivo del estudio ha sido evaluar la utilidad de esta técnica en la detección y caracterización de lesiones focales hepáticas.

**Material y métodos:** A 17 pacientes a los que se realizó TC helicoidal por sospecha clínica de metástasis o recidiva tumoral ( $n = 12$ ) o para estudio de una lesión focal hepática ( $n = 5$ ), se les realizó ecografía con técnica ADI tras la administración del contraste ecográfico Levovist (SHU 508). Se han comparado los hallazgos obtenidos con la técnica ecográfica ADI con los obtenidos en la ecografía basal y con la TC helicoidal.

**Resultados:** La técnica ADI detectó el 100% de lesiones focales detectadas por TC. En dos pacientes la ecografía detectó una lesión de 1 cm no detectada en la TC. Comparativamente con la TC, la ecografía basal clasificó las lesiones correctamente como malignas o benignas en el 71,4% de los casos (10/14 lesiones) mientras que la técnica ADI lo hizo en el 92,8% (13/14 lesiones), lo que implica un incremento del 21,4% en el rendimiento diagnóstico con respecto a la ecografía basal.

**Conclusiones:** La técnica ADI en la fase tardía es útil en la diferenciación entre malignidad y benignidad de lesiones focales hepáticas permitiendo incrementar el rendimiento diagnóstico de la ecografía basal.

**Palabras clave:** Ultrasonidos. Contraste ecográfico. Tumores hepáticos.

## Detection and Characterization of Focal Hepatic Lesions Using Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging in Late Phase with ADI Mode. Preliminary study

**Aim:** ADI (*agent diagnostic imaging*) permits the detection of contrast agent microbubbles which settle in hepatic parenchyma during late phase, once the vascular phase is over. The aim of the study was to evaluate the usefulness of this technology in the detection and characterization of focal hepatic lesions.

**Materials and Methods:** Contrast-enhanced ultrasound scan with ADI mode after administration of the contrast agent Levovist (SHU 508) was performed on 17 patients. Spiral CT was also performed either for reasons of a clinically suspected metastasis or recidive tumor ( $n = 12$ ), or for the study of a focal hepatic lesion ( $n = 5$ ). The findings obtained using ultrasound scan with ADI were compared with those using standard ultrasound scan and spiral CT.

**Results:** ADI detected 100% of focal lesions detected by CT. In 2 patients the ultrasound scan detected a 1 cm. lesion not detected in the CT. In comparison to CT, standard ultrasound imaging correctly classified the lesions as being either malignant or benign in 71.4% of the cases (10/14 lesions), whereas ADI did so in 92.8% (13/14 lesions). This represents an increase of 21.4% in diagnostic yield with regard to standard ultrasound imaging.

**Conclusions:** ADI during late phase is useful in differentiating malignant from benign focal hepatic lesions, permitting an increase in diagnostic yield over that of standard ultrasound imaging.

**Key Words:** Ultrasounds. Contrast-enhanced ultrasound scan. Hepatic tumors.

Nicolau C, Blomley M, Harvey C, et al. Detección y caracterización de lesiones focales hepáticas con contraste ecográfico en la fase tardía mediante la técnica ADI. Estudio preliminar. *Radiología* 2003;45(2):000-0.

*Correspondencia:*

CARLES NICOLAU. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. E-mail: cnicolau@clinic.ub.es

*Recibido:* 7-V-2002.

*Aceptado:* 16-XII-2002.

Dicho trabajo ha sido realizado con la ayuda de una Beca Seram-Industria 2001 para proyectos de investigación.

Los potenciadores de señal ecográficos o microburbujas son sustancias exógenas que inyectadas por vía endovenosa permanecen estables durante un corto período de tiempo en el territorio sanguíneo<sup>1</sup>, y potencian la señal Doppler de las estructuras vasculares<sup>2</sup>. Las microburbujas interaccionan con los ultrasonidos de una forma compleja y si se utiliza un poder acústico o índice mecánico (IM) elevado, no sólo potencian la señal Doppler sino que además generan ondas o ultrasonidos<sup>3</sup>. Estas ondas pueden ser captadas consiguiendo una mayor diferenciación entre el contraste y el tejido subyacente. Esta característica permite el estudio y caracterización de lesiones focales hepáticas en la fase vascular, ya que permite identificar no sólo la existencia de

vascularización aumentada sino también el tipo de vascularización<sup>4-6</sup>.

El contraste ecográfico Levovist® (SH U 508A) consiste en gránulos de galactosa que mezclados con agua producen multitud de microburbujas de aire. Éstas potencian la señal Doppler en la fase vascular durante 2-5 minutos. Sin embargo se ha comprobado que posteriormente son retenidas selectivamente en el hígado y el bazo después de la fase vascular (en la fase tardía) durante más de 30 minutos<sup>7,8</sup>. Dicho comportamiento se cree que es debido a que interaccionan con las células de Kupffer del sistema reticuloendotelial<sup>9</sup> pero también se ha insinuado que podrían quedar almacenadas en los sinusoides hepáticos<sup>10</sup>. Las microburbujas quedan estacionadas en el tejido hepático pero no pueden ser visualizadas en tiempo real o con el Doppler convencional. Por lo tanto han de ser detectadas con técnicas específicas existiendo en la actualidad diversas alternativas, técnicas con Doppler color como emisión acústica estimulada (SAE), o técnicas con armónicos como inversión de pulso (PI)<sup>8,11,12</sup>. La técnica *agent diagnostic imaging* (ADI) es una nueva técnica desarrollada por Acuson, que puede ser utilizada con un IM muy elevado (> 1,25) produciendo fragmentación de la microburbuja. Cuando la burbuja es destruida, el gas liberado produce una onda intensa pero de corta duración<sup>13</sup>. ADI permite evaluar el parénquima hepático en la fase tardía, mostrando un aumento de la señal homogénea en el parénquima hepático sano (fig. 1).

El objetivo del estudio ha sido evaluar si la técnica ADI permite detectar lesiones focales hepáticas y si permite aumentar el rendimiento diagnóstico de la ecografía en la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, comparativamente con la tomografía computarizada (TC) helicoidal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Dieciocho pacientes consecutivos a los que se realizó TC helicoidal hepático en el hospital Hammersmith de Londres, por sospecha clínica de metástasis (M1) (n = 12) o para estudio de una lesión focal hepática detectada en un estudio ecográfico (n = 6), fueron estudiados mediante la técnica ecográfica ADI. Sólo se incluyeron a pacientes en los que la TC helicoidal se consideró diagnóstica. Un paciente fue excluido debido a que la TC no fue concluyente sobre la malignidad o benignidad de una lesión focal hepática detectada en una ecografía, con lo que finalmente el

número de pacientes incluidos fue de 17 (seis hombres y 11 mujeres, con una edad media de 60,4 años, rango de edad: 30-78). Todos los pacientes aceptaron colaborar en el estudio y firmaron un documento de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Hammersmith.

A todos los pacientes se les realizó ecografía con técnica ADI con un ecógrafo Sequoia 512 (Acuson, Mountain View, Calif) tras la administración del contraste ecográfico SH U 508A (Levovist®; Schering, Berlín, Alemania). La dosis utilizada fue de 2,5 g a concentración de 300 mg/mL en forma de bolo seguida de una inyección de 10 ml de suero salino, utilizando una vía periférica (generalmente una vena de la flexura del codo). Tras cinco minutos de inyectar el contraste, se realizaron secciones ecográficas del hígado simultaneando la imagen en tiempo real y la técnica ADI (utilizando un transductor sectorial con una frecuencia Doppler de 2,5 MHz), incluyendo las lesiones focales identificadas en la exploración basal. Durante los cinco minutos de espera no se hizo estudio ecográfico para dejar que se acumulasen las microburbujas en el hígado y evitar su destrucción. La técnica ADI desarrollada por Acuson, se basa en la pérdida de correlación entre pulsos de ultrasonidos, que se manifiestan como transitorios pero muy intensos incrementos de la señal Doppler. Dicha técnica se utilizó en nuestro estudio con un IM alto (> 1,25), un pulso de repetición de frecuencias alto y una ganancia del color baja (para evitar artefactos). Debido a la utilización de un IM alto las microburbujas son destruidas rápidamente, con lo que la intensificación de la señal es máxima sólo en las primeras imágenes. Es por ello que para el análisis de las imágenes se adquirieron secuencias de imágenes digitales que pudieron revisarse utilizando una opción del ecógrafo de revisión en cine, y también en un ordenador personal utilizando el programa ProView. Este *software* permite la evaluación del área hepática explorada con contraste y sin contraste, pudiendo comparar ambas simultáneamente en el momento deseado de la exploración.

En la revisión de las imágenes se ha evaluado el número de lesiones focales hepáticas que la técnica ADI era capaz de detectar. Posteriormente se ha evaluado si la ecografía basal y la técnica permitían diferenciar entre lesiones focales benignas y malignas. Para diferenciar entre benignidad y malignidad se han seguido los criterios de Blomley et al, utilizados en un estudio previo utilizando la técnica SAE (también basada en la destrucción de microburbujas) en la fase tardía<sup>14</sup>, en los que una lesión sólida se consideró maligna si no mostraba captación y benigna si mostraba una captación similar a la del parénquima hepático.

Los hallazgos obtenidos en la ecografía con potenciador fueron revisados sin conocer los resultados de la TC helicoidal, y fueron comparados tanto con los obtenidos en la ecografía basal como con los obtenidos en la TC.

## RESULTADOS

En total se evaluaron 17 pacientes (en un paciente existían dos lesiones de diferente naturaleza). La sospecha clínica por la que se realizó el estudio, la orientación diagnóstica en la ecografía basal, el tamaño de la lesión estudiada (si existían múltiples se valoró la de menor tamaño), y los hallazgos a nivel de la ecografía basal, la TC y de la ecografía con la técnica ADI se muestran en la tabla 1.

La ecografía basal no permitió un diagnóstico concluyente de sospecha de benignidad o malignidad en cuatro pacientes. En dos pacientes cirróticos con importante alteración de la ecoes-

Fig. 1.—Sección ecográfica longitudinal del lóbulo izquierdo con técnica ADI tras la administración de Levovist® mostrando una distribución homogénea del contraste en el parénquima hepático, sin lesiones focales evidentes.

TABLA 1  
HALLAZGOS CLÍNICOS, MEDIANTE TC Y ECOGRAFÍA CON CONTRASTE DE LOS PACIENTES

| Paciente | Sospecha clínica                           | Diagnóstico sospecha eco basal                      | Tamaño lesión (mm) | TC helicoidal        | Ecografía con contraste       |
|----------|--|---|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1        | N. vejiga. Descartar M1                    | Maligna (M1)  | 15                 | Maligna (M1)         | Maligna                       |
| 2        | Posible hemangioma ecografía basal         | Benigna (hemangioma)                                | 18                 | Benigna (hemangioma) | Benigna                       |
| 3        | N. colon. Descartar M1                     | Ausencia  | —                  | Ausencia             | Ausencia                      |
| 4        | N. colon. Descartar M1                     | Hemangioma o M1                                     | 23                 | Maligna (M1)         | Maligna (M1)                  |
| 4        | N. colon. Descartar M1                     | Benigna (quistes)                                   | 10                 | Benigna (quistes)    | Benigna (quistes)             |
| 5        | N. colon. Descartar M1                     | Ausencia  | —                  | Ausencia             | Ausencia                      |
| 6        | N. colon. Descartar M1                     | Ausencia  | —                  | Ausencia             | Ausencia                      |
| 7        | N. páncreas. Descartar M1                  | Maligna (M1)  | 10                 | Maligna (M1)         | Maligna (M1)                  |
| 8        | N. colon. Descartar M1                     | Maligna (M1)  | 12                 | Maligna (M1)         | Maligna (M1)                  |
| 9        | Posible hemangioma ecografía basal         | Benigna (hemangioma)                                | 20                 | Benigna (hemangioma) | Benigna                       |
| 10       | Carcinoma de células venales. Descartar M1 | Benigna (quiste)                                    | 8                  | Benigna (quiste)     | Benigna                       |
| 11       | Cirrótico. Lesión focal ecografía basal    | Maligna (CHC)                                       | 27                 | Maligna (CHC)        | Maligna                       |
| 12       | Cirrótico. Lesión focal ecografía basal    | CHC o Nódulo regeneración                           | 10                 | Ausencia (benigna)   | Benigna (Nódulo regeneración) |
| 13       | Cirrótico. Lesión focal ecografía basal    | CHC o Nódulo de regeneración                        | 10                 | Ausencia (benigna)   | Maligna (CHC)                 |
| 14       | N. colon. Descartar M1                     | Benigna (quiste)                                    | 15                 | Benigna (quiste)     | Benigna                       |
| 15       | CHC embolizado. Descartar recidiva         | Maligna (CHC)                                       | 28                 | Maligna (CHC)        | Maligna                       |
| 16       | N. cervix. Descartar M1                    | Benigna (quiste)                                    | 11                 | Benigna (quiste)     | Benigna                       |
| 17       | Colangiocarcinoma. Descartar M1            | No concluyente (cambios posquirúrgicos o recidiva). | —                  | Ausencia             | Ausencia                      |

Notas: N = neoplasia, M1 = metástasis, CHC: Hepatocarcinoma. El paciente 4 presentó en la TC una lesión sugestiva de M1, y dos lesiones sugestivas de quistes simples.

estructura, se detectó un nódulo hipocogénico de 1 cm, que dado su pequeño tamaño planteó el diagnóstico diferencial entre hepatocarcinoma (CHC) y nódulo de regeneración. En un paciente con antecedentes neoplásicos se detectó un nódulo ecogénico bien definido que sugería hemangioma sin poder descartar M1, y en un paciente operado de un colangiocarcinoma existía un área hepática algo heterogénea en la zona quirúrgica que impedía descartar recidiva.

En cuatro pacientes con neoplasia conocida en los que se realizó la TC para despistaje de M1, tanto la TC como la técnica ecográfica ADI no detectaron lesiones focales. Todas las lesiones focales detectadas por TC fueron detectadas con la técnica ADI. En dos pacientes cirróticos la ecografía basal en tiempo real detectó una lesión de 1 cm no detectada en la TC, siendo sugestiva de benignidad una de ellas mediante la técnica ADI (fig. 2, probable nódulo de regeneración) y de malignidad la otra (sugestivo de CHC, única discordancia entre las dos técnicas, ya que la ausencia de captaciones patológicas en la TC sugieren que la lesión visualizada en la ecografía corresponde a un nódulo de regeneración). Estos dos pacientes fueron clasificados como pacientes con lesiones benignas en la TC a pesar de no identificarse dichas lesiones, de cara a evaluar el rendimiento diagnóstico de la técnica ADI.

En la tabla 2 se refleja la comparación de la técnica ADI con la ecografía basal y la TC, con respecto a la benignidad o malignidad de las lesiones. Respecto a la TC, la ecografía basal permitió clasificar correctamente en benignas o malignas 10 del total de 14 lesiones focales estudiadas (71,4%), mientras que tras la utilización de la técnica ADI se clasificaron correctamente 13 (92,8%), lo que representa un incremento del 21,4% en el rendimiento diagnóstico.

Todas las lesiones sugestivas de malignidad mediante TC (n = 6) fueron sugestivas de malignidad mediante la ecografía con técnica ADI (fig. 3). De todas las lesiones sugestivas de benignidad mediante TC (n = 8) la técnica ADI sugirió benignidad en siete de ellas. Al paciente con cirrosis hepática y nódulo sugestivo de CHC mediante técnica ADI con ausencia de lesiones concluyentes en la TC, se le realizó punción aspirativa con aguja fina, sin que se detectaran atipias, por lo que se consideró un falso positivo de malignidad de la técnica ADI.

## DISCUSIÓN

La ecografía en tiempo real es una técnica con un elevado rendimiento diagnóstico en la detección de lesiones focales, aunque con un rendimiento inferior a la TC y a la RM en algunas series<sup>15,16</sup> ya que tiene dificultad para detectar lesiones inferiores a 1 cm. Además es una técnica con baja especificidad para la caracterización de lesiones focales hepáticas.

La aparición de contrastes ecográficos ha supuesto un resurgir de la ecografía en la caracterización de lesiones focales hepáticas, ya que la posibilidad de realizar un diagnóstico concluyente mediante ecografía implica reducir el número de pruebas radiológicas, el tiempo de espera y el precio global hasta llegar a ese diagnóstico. La utilización de técnicas armónicas junto a la administración de contraste permite evaluar el comportamiento de las lesiones focales (número de vasos, tipo de vascularización) en las diferentes fases vasculares (arterial, capilar, portal y de equilibrio) de forma similar a la TC helicoidal<sup>4-6,17</sup>.

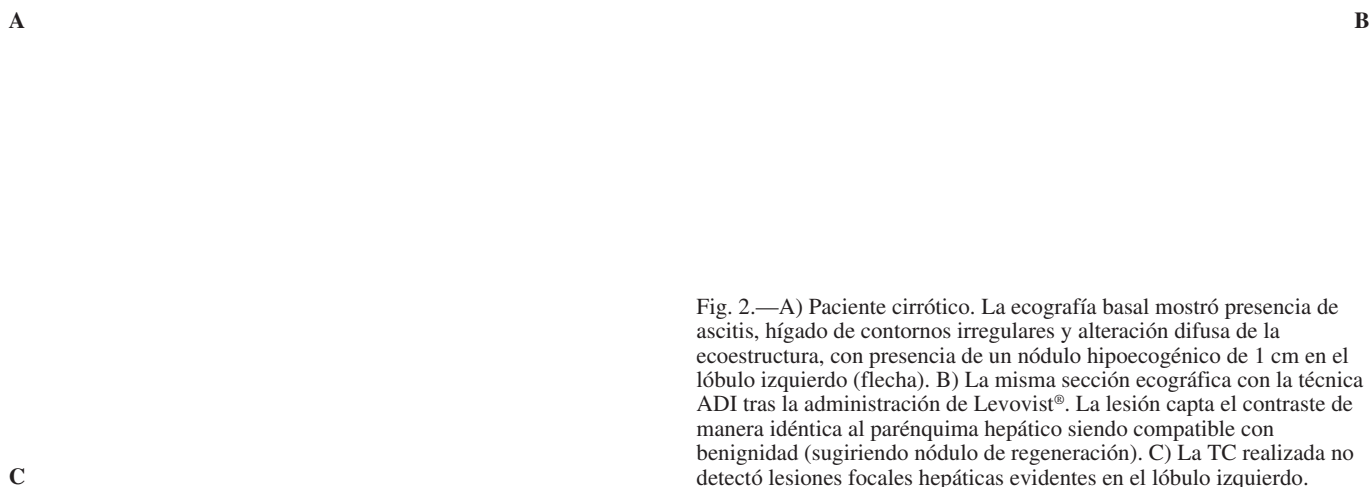


Fig. 2.—A) Paciente cirrótico. La ecografía basal mostró presencia de ascitis, hígado de contornos irregulares y alteración difusa de la ecoestructura, con presencia de un nódulo hipoecogénico de 1 cm en el lóbulo izquierdo (flecha). B) La misma sección ecográfica con la técnica ADI tras la administración de Levovist®. La lesión capta el contraste de manera idéntica al parénquima hepático siendo compatible con benignidad (sugiriendo nódulo de regeneración). C) La TC realizada no detectó lesiones focales hepáticas evidentes en el lóbulo izquierdo.

El descubrimiento de que algunas microburbujas como el Levovist® (Schering), Sonazoid® (Nycomed Amersham) o BR14 (Bracco) son retenidas selectivamente en el hígado y el bazo después de la fase vascular (en la fase de equilibrio)<sup>8</sup> ha abierto una nueva vía en el diagnóstico y caracterización de las lesiones focales hepáticas. Las técnicas como ADI, SAE o PI permiten detectar el contraste ecográfico depositado en el parénquima hepático. Según sugieren estudios recientes, el comportamiento de las lesiones focales sólidas benignas es diferente al de las malignas en la fase tardía, ya que las lesiones benignas se comportan como el tejido sano, y las lesiones malignas muestran una ausencia de captación de contraste<sup>6</sup>.

Las técnicas SAE y PI han sido ya utilizadas con Levovist en la fase tardía (cinco minutos después de la inyección)<sup>12,18</sup>. Res-

pecto a la detección de lesiones focales, tanto el estudio de Blomley utilizando la técnica SAE como el de Albrecht utilizando la técnica PI demuestran que la utilización de contrastes hepatoespecíficos en la fase tardía aumenta el rendimiento diagnóstico de la ecografía basal en la detección de metástasis, ya que en ambos estudios se incrementó tanto el número de pacientes con M1 como el número de M1 global por paciente. Respecto a la caracterización de lesiones focales, Blomley et al, describieron que las M1 y los hepatocarcinomas muestran una escasa o nula captación en comparación con el resto del parénquima hepático<sup>14</sup>. En cambio todos los casos de hiperplasia nodular focal mostraron una captación similar o idéntica al parénquima hepático. Otras lesiones que presentan una captación similar al parénquima hepático en la fase tardía son los hemangiomas, la esteatosis focal, y la presencia de áreas respetadas de esteatosis nodulares o de distribución atípica<sup>10</sup>.

Nuestro estudio demuestra que la técnica ecográfica ADI es muy útil tanto para la detección de lesiones focales como para la diferenciación entre lesiones benignas y malignas. Una de las ventajas de los modos que se basan en la destrucción de las microburbujas produciendo una pérdida de correlación en sucesivos pulsos de ultrasonidos (SAE y ADI) es que son muy específicos y sensibles a la detección de las microburbujas porque sólo ellas producen el efecto. Además, pueden adquirirse una imagen convencional y con contraste en el mismo momento, lo que ayuda a incrementar la especificidad de la técnica cuando se evalúa la distribución de las microburbujas dentro y fuera de una lesión determinada. Las limitaciones más importantes de la técnica ADI son la dependencia de la profundidad

TABLA 2

COMPARACIÓN DE BENIGNIDAD/MALIGNIDAD MEDIANTE ECOGRAFÍA BASAL Y MEDIANTE LA TÉCNICA ADI, CON RESPECTO A LA TC

|                      | <i>Ecografía basal</i> | <i>Técnica ADI con contraste</i> | <i>TC helicoidal</i> |
|----------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------|
| Ausencia de lesiones | 4                      | 4                                | 4                    |
| Malignidad           | 5                      | 7                                | 6                    |
| Benignidad           | 5                      | 7                                | 8                    |
| No concluyente       | 4                      | 0                                | 0                    |

A

Fig. 3.—A) Paciente intervenido de neoplasia de colon. En la ecografía basal se detectó un nódulo ecogénico en el lóbulo hepático derecho, que planteaba el diagnóstico diferencial entre hemangioma y M1. B) La misma sección ecográfica con la técnica ADI tras la administración de Levovist®. La lesión no capta contraste siendo compatible con M1, que fue confirmada mediante punción aspirativa.

B

de las lesiones y su efecto transitorio. Una vez se ha escaneado un área hepática las burbujas se eliminan muy rápidamente debido a su destrucción<sup>13,19</sup>, sobre todo utilizando contrastes como el Levovist® que son estables poco tiempo. Nuevas investigaciones se están llevando a cabo para conseguir nuevas técnicas que permitan detectar el contraste en la fase tardía sin llegar a destruir la burbuja para que el fenómeno no sea tan transitorio.

Una de las limitaciones principales de este estudio es la falta de confirmación citológica o histológica fundamentalmente para las lesiones hepáticas de pequeño tamaño. No obstante, sólo se incluyeron pacientes con un diagnóstico concluyente en la TC. Se ha utilizado como referencia la TC helicoidal debido a su elevado rendimiento diagnóstico en la caracterización y detección de lesiones focales<sup>17,20</sup> y a que en muchos centros es la prueba que se utiliza para caracterizar lesiones focales o para el despistaje de M1. Otra importante limitación de nuestro estudio es el escaso número de pacientes, lo que impide realizar análisis de sensibilidad y especificidad de la técnica. Se han incluido un escaso número de pacientes cirróticos con nódulos hepáticos, debido a que los nódulos hepáticos de pequeño tamaño suelen ser de difícil catalogación mediante las diferentes técnicas diagnósticas. En nuestra serie la ecografía detectó dos lesiones focales en dos pacientes cirróticos, que no fueron detectadas mediante TC. Dichas lesiones se comportaron de manera diferente en la técnica ADI, una captando contraste sugiriendo benignidad por lo que probablemente pueda corresponder a un nódulo de regeneración. La otra no captó contraste sugiriendo CHC, hallazgo que no fue corroborado mediante PAAF. Series amplias son necesarias para poder caracterizar lesiones focales de pequeño tamaño en pacientes con una desestructuración hepática importante. Nuestra experiencia sugiere que la técnica ADI es muy útil para la detección y caracterización de M1 pero que puede tener dificultad para diferenciar algunos hepatocarcinomas de nódulos de regeneración, dependiendo del grado de diferenciación celular.

## CONCLUSIONES

La técnica ADI en la fase tardía es útil en la diferenciación entre malignidad y benignidad de lesiones focales hepáticas permitiendo incrementar el rendimiento diagnóstico de la ecografía basal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blomley MJ, Cosgrove DO. Microbubble echo-enhancers: a new direction for ultrasound? *Lancet* 1997;349:1855-6.
- Schlieff R, Schurmann R, Niendorf HP. Blood-pool echo enhancement after intravenous injection of galactose-based microbubbles: results from European phase III clinical trials in Doppler sonography. *Acad Radiol* 1996;3:S466-7.
- De Jong N, Ten Cate FJ, Lancee CT, Roelandt JR, Born N. Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 1991;29:324-30.
- Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli N, Borzio F, et al. Contrast-enhanced doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34(6):1109-12.
- 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;215:153-6.
- Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(4):799-805.
- Fritzsche T, Heldmann D, Reinhardt M. The potential of the novel contrast medium. En: Goldberg G, ed. *Ultrasound contrast agents*. London: Dunitz 1997;169-76.
- 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(9):1341-52.
- Hauff P, Fritzsche T, Reinhardt M, Weitschies W, Luders F, Uhlendorf V, et al. Delineation of experimental liver tumors in rabbits by a new ultrasound contrast agent and stimulated acoustic emission. *Invest Radiol* 1997;32:94-9.
- Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 2001;11:675-89.
- Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO, Patel N, Heckemann RA, et al. Hepatic malignancies: Improved detection with pulse-inversion US in late phase of enhancement with US 508A—early experience. *Radiology* 2000;216:903-8.
- Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, Schettler S, Overberg A, Germer CT, et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(5):1191-8.

Nicolau C, et al. Detección y caracterización de lesiones focales hepáticas con contraste ecográfico en la fase tardía mediante la técnica ADI. Estudio preliminar

13. De Jong N. Physics of microbubble scattering. En: Nanda N, Schlieff R, Goldberg BB, eds. *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. 2nd ed. Lancaster, England: Kluwer Academic, 1997; 39-64.
14. Blomley MJ, Sidhu PS, Cosgrove DO, Albrecht T, Harvey CJ, Hekermann RA, et al. Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble SHU 508A in its late liver phase: early experience. *Radiology* 2001;220(3):661-7.
15. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and nonenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-8.
16. Rode A, Bancel B, Douek Ph, Chevalier M, Vilgrain V, Picaud G, et al. Small nodules in cirrhotic livers: evaluation with US, Spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(3):327-36.
17. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB, Lamm RL, Beaulieu CF, Jain KA. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000;215:746-51.
18. Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, Patel N, Jayaram V, Butler-Barnes J, et al. Improved imaging in liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience. *Radiology* 1999;210: 409-16.
19. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001;11:1316-28.
20. Jacobs JB, Birnbaum BA. Computed tomography imaging of focal hepatic lesions. *Semin Roentgenol*. 1995 Oct;30(4):308-23.