

The use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of benign focal liver lesions: a literature review

Ugnė Kulnickaitė¹, Klaudijus Baranauskas¹, Domantas Vingrys²

¹Hospital of Lithuanian University of Health Science Kauno Klinikos, Radiology department, Kaunas, Lithuania

²Hospital of Lithuanian University of Health Science Kauno Klinikos, Internal medicine department, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a low-risk, low-cost imaging technique that uses dedicated imaging ultrasound sequences and FDA-approved contrast microbubbles. Clear description of the benign foci that are seen in this initial imaging study and their differentiation from other lesions allow doctors to choose an appropriate follow-up diagnostic or treatment strategy.

Aim: to summarize the latest studies and present information on the use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation and characterization of benign focal liver lesions.

Methods. the literature used for this review was selected using the Medline (PubMed), SpringerLink and ScienceDirect databases covering 2015 to 2022 period. The literature research was conducted using predetermined keywords: contrast-enhanced ultrasound, focal liver lesions. Exclusion criteria were applied to articles related to malignant focal liver lesions. 26 publications were analyzed.

Results. In the case of benign lesions, contrast-enhanced ultrasonography is a useful technique for evaluating focal liver lesions and may reduce the need for additional imaging and biopsy. A benign liver lesion with arterial enhancement that becomes isoenhancing or remains hyperenhancing in the portal and late phases is a common finding. Contrast-enhanced ultrasound has a high safety profile, is relatively cheap, does not use ionizing radioation and does not cause nephrotoxicity.

Conclusions. Contrast-enhanced ultrasound is an effective technique for evaluating focal liver lesions and should be used instead of contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging tests. Radiologists must be aware of washout, including its definition, subtypes and potential pitfalls in order to make a correct diagnosis.

Keywords: focal liver lesion, contrast-enhanced ultrasound, hemangioma, focal nodular hyperplasia, adenoma.

Kontrastinio ultragarsinio tyrimo panaudojimas vertinant gerybinius židinius kepenų pakitimus: literatūros apžvalga

Ugnė Kulnickaitė¹, Klaudijus Baranauskas¹, Domantas Vingrys²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Radiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Vidaus ligų klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Kontrastinis ultragarsinis tyrimas yra saugus, realyviai nebrangus ir gerai prieinamas vaizdinis tyrimas, naudojantis ultragarso vaizdinių seką ir Amerikos Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintus kontrastinius mikroburbuliukus. Aiškus šiuo pirminiu vaizdiniu tyrimu matomų gerybinių židinių apibūdinimas ir jų diferencijavimas nuo kitų pakitimų leidžia pasirinkti tikslingas tolesnes diagnostikos ar gydymo priemones.

Tikslas. Remiantis naujausia moksline literatūra, apibendrinti ir pateikti informaciją apie gerybinių židinių kepenų pakitimų vertinimą kontrastiniu ultragarsiniu tyrimo metodu.

Metodika. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant Medline (PubMed), SpringerLink ir ScienceDirect duomenų bazes apimant 2015 iki 2022 m. laikotarpį. Atrinkti moksliniai straipsniai anglų kalba pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: kontrastinis ultragarsinis tyrimas, židiniai kepenų pakitimai. Atmetimo kriterijus buvo taikomas straipsniams, susijusiems su piktybiniais kepenų židininiais pakitimais. Į literatūros analizę buvo įtraukta 50 publikacijų su pilnais tekstais, iš kurių buvo atrinkti 26 straipsniai.

Rezultatai. Kontrastinis ultragarsas yra vertingas vaizdinis tyrimas vertinant židinius kepenų pakitimus, kurio dėka galima išvengti tolesnių tyrimų ir biopsijos iš gerybinių židinių. Pagrindinis židinių kepenų pakitimų radiologinis požymis yra kontrasto kaupimas arterinės fazės metu ir išlikęs hiperechogeniškumas arba izoechogeniškumas portinės ir vėlyvosios fazių metu. Kontrastinis ultragarsas yra saugus, realyviai nebrangus tyrimas, neskleidžiantis jonizuojančios radiacijos ir nepasižymintis nefrotoksiškumu.

Išvados: kontrastinio ultragarso tyrimo metu galima efektyviai įvertinti židinius kepenų pakitimus, todėl šis tyrimas turėtų būti siūlomas kaip alternatyva kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimams. Diferencijuojant gerybinius židinius kepenų pakitimus nuo piktybinių gydytojams radiologams būtina žinoti apie kontrastinės medžiagos išsiplovimą, potipius ir galimas išimtis.

Raktažodžiai: židiniai kepenų pakitimai, kontrastinis ultragarsinis tyrimas, hemangioma, židininė mazginė hiperplazija, adenoma.

1. Įvadas

Židininiai kepenų pakitimai įprastai nustatomi atsitiktinai pilvo organų ultragarso (UG) metu [1, 2], kai pacientas atvyksta pirminei apžiūrai, pirminės neoplazmos sekimui arba lėtinės kepenų ligos bei cirozės progresavimo vertinimui [1,3]. Atsitiktinių radinių atvejais, židininiai kepenų pakitimai gali būti charakterizuojami ultragarsiniu tyrimu B režimu arba spalviniu dopleriu [2, 3], tačiau galutinės diagnozės nustatymas yra apsunkintas dėl šių tyrimų riboto jautrumo ir specifiškumo [1]. Prasidėjus naujam amžiui, atsirado kontrastinio ultragarso tyrimas, kuris ne tik ženkliai pagerino židininį kepenų pakitimų įvertinimą, bet ir atvėrė naujas perspektyvas klinikinėje gastroenterologijoje ir onkologijoje [3], duodamas panašius rezultatus, palyginti su KT ir MRT tyrimais [4]. Kontrastinis ultragarsinis tyrimas yra saugus, realyviai nebrangus ir gerai prieinamas vaizdinis tyrimas [2], naudojantis ultragarso vaizdinių seką ir Amerikos Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintus kontrastinius mikroburbuliukus, kurie leidžia dideliu tikslumu nustatyti ir charakterizuoti židininis kepenų pakitimus [1-3].

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant Medline (PubMed), SpringerLink ir ScienceDirect duomenų bazes apimant 2015 iki 2022 m. laikotarpį. Atrinkti moksliniai straipsniai anglų kalba pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: kontrastinis ultragarsinis tyrimas, židininiai kepenų pakitimai. Atmetimo kriterijus buvo taikomas straipsniams, susijusiems su piktybiniais kepenų židininiais pakitimais. Į literatūros analizę buvo įtraukta 50

publikacijų su pilnais tekstais, iš kurių buvo atrinkti 26 straipsniai, publikuoti recenzuojamuose leidiniuose.

3. Rezultatai

Kontrastinis ultragarsas yra vertingas vaizdinis tyrimas vertinant židininis kepenų pakitimus, kurio dėka galima išvengti tolesnių tyrimų ir biopsijos iš kai kurių gerybinių pakitimų [3, 5]. Atsitiktinai aptikus židininį kepenų pakitimą pilkos-skalės ultragarsinio tyrimo metu, galima atlikti kontrastinį ultragarsinį tyrimą ir sumažinti diagnostinių tyrimų reikiamumą [6]. Pagrindinis židininį kepenų pakitimų radiologinis požymis yra kontrasto kaupimas arterinės fazės metu ir išlikęs hiperechogeniškumas arba izoechogiškumas portinės ir vėlyvosios fazių metu [5-7]. Kontrastinės medžiagos išnykimas vėlesnėse fazėse yra piktybiškumo požymis [6, 8], dėl kurio turi būti atliekama biopsija [6]. Šis požymis kartais gali būti matomas ir kai kurių gerybinių židininį kepenų pakitimų metu, tačiau kontrastinio ultragarso arterinėje fazėje galima tiksliai nustatyti gerybinę darinių kilmę [6-8]. Kontrastinis ultragarsas yra saugus, reliatyviai nebrangus tyrimas, neskleidžiantis jonizuojančios radiacijos ir nepasižymintis nefrotoksiškumu [3, 4].

3.1. Kontrastinio ultragarsinio tyrimo indikacijos židininiais kepenų pakitimams vertinti

Svarbios kontrastinio ultragarso indikacijos kepenų židininiais pakitimams vertinti:

1. Kepenų kraujagyslių ir tulžies latakų vertinimas;
2. Kepenų židininį pakitimų nustatymas;

3. Ultragarsiniu tyrimu nustatytų kepenų židinių pakitimų stebėjimas ar vertinimas rutiniiniu tyrimu;
4. Diferenciacija tarp gerybinių ir piktybinių židinių kepenų pakitimų;
5. Mazgų parinkimas biopsijai, kuomet yra keletas mazgų arba skirtingai kontrastą kaupiantys mazgai;
6. Židinių kepenų pakitimų nustatymas ir įvertinimas esant kepenų cirozei (remiantis LI-RADS sistema, naudojama kepenų radiologiniams vaizdams įvertinti);
7. Patikslinant KT arba MRT tyrimo rezultatus, ypač mazgų, kurie nėra tinkami biopsijai;
8. Esant neinformatyviu histologiniam tyrimui;
9. Monitoruojant lokaliai abiacijos procedūras;
10. Ultragarso kontrolė intervencijų metu;
11. Dinamikai vertinti, monitoruojant gydymą bei vertinant vidutinį tranzito laiką tiriant kepenų perfuziją;
12. Kita: įvertinimas prieš ir po kepenų transplantacijos [3].

3.2. Dažniausi nepiktybiniai židiniai kepenų pakitimai

3.2.1. Kepenų cistos

Kepenų cistos yra dažniausias nepiktybinio pobūdžio židinis kepenų pakitimas [3, 7-9], dažnai randamas atsitiktinai [9]. Paprastosios cistos pilkos skalės ultragarsiniame tyrime matomos kaip anechogeniški, apvalūs ar ovalūs židiniai su nepastebimomis sienomis ir užpakaliniu akustiniu šešėliu [10]. Tuo tarpu kontrastinio tyrimo metu cistos matomos kaip visiškai neechogeniškos struktūros visų tyrimo fazių metu [11]. Paprastosios kepenų cistos turi

aiškius radiologinius požymius ir lengvai įvertinamos paprasto ultragarsinio tyrimo metu, todėl tolesniam tyrimui kontrastinis ultragarsas nereikalingas [11, 12]. Komplikuotos hemoraginės cistos ir kai kurios hidatinės cistos B-rėžimo ultragarsu gali atrodyti panašios į solidinius kepenų navikus [12]. Tokiais atvejais kontrastinio ultragarso tyrimas gali padėti atskirti patologijas ir patvirtinti gerybinę židinių kilmę, demonstruodamas židinių neechogeniškumą bei neproliferuojančius kepenų židinio audinius [3].

3.2.2. Riebalų sankaupos kepenyse

Riebalų sankaupos įprastai lokalizuojasi išilgai vartų venos bifurkacijos arba netoli tulžies pūslės ir kepenų vartų [1]. Tiriant B-rėžimo ultragarso metu, šie pakitimai gali imituoti neoplaziją [13-16], todėl diferencinė diagnostika yra labai svarbi, ypač pacientams, turintiems piktybinę ligą [13]. Kontrastinio ultragarsinio tyrimo arterinės, veninės ir vėlyvosios fazių metu riebalų sankaupų radiologiniai požymiai priklauso nuo aplinkinės kepenų parenchimos [5]. Įprastai konvencinio B-rėžimo ultragarso metu riebalų sankaupos yra hiperechogeniškos [13], o suriebėjusių kepenų fone matomos kaip hipoechogeniškos struktūros [13, 15, 16].

3.2.3. Kepenų hemangioma

Hemangioma yra pati dažniausia gerybinė kepenų neoplazija [3] ir įprastai nesudėtingai charakterizuojama naudojantis vaizdiniais tyrimais [10]. Realus laiko pilkos skalės ultragarsinio tyrimo metu hemangioma atrodo kaip solitarinis, gerai ribotas, hiperechogeniškas židinis ir gali duoti užpakalinį akustinį šešėlį [10, 16]. Pradinius vaizdinius tyrimus pakeitė atsiradęs kontrastinis ultragarsas, kuris yra

pranašenis vertinant hemangiomas [3, 11]. Svarbiausias hemangiomų charakteristinis požymis kontrastiniame UG yra periferinis mazginis kontrastinės medžiagos kaupimasis arterinėje fazėje [10, 16] ir išscentrinis hemangiomas užpildymas kontrastu vėlyvojoje bei portinėje fazėse, vadinamas „rainelės diafragmos“ fenomenu [11]. Hemangioma visiškai kontrastu užsipildo apie 40-50% atvejų [17]. Mažesniuose pakitimuose, visas židinytis gali būti užpildytas kontrastine medžiaga arterinės fazės metu ir gali išlikti hipervaskuliarus arba izovaskuliarus, tačiau niekada nebus hipovaskuliarus portinėje bei vėlyvojoje fazėse [16-18]. Kiti tipiniai požymiai yra didelė hemangioma (>4 cm), gigantinė hemangioma (> 10 cm), šuntinė hemangioma su gausiais arterioveniniais ar portoveniniais šuntais (funkciškai apibūdinama kaip didelio srauto hemangioma) ir hemangioma su gausiais regresyviais pokyčiais ir tromboze [18]. Šuntinė hemangioma įprastai yra apsupta židinių hipoechogeniškų zonų [16], kurios reiškia sumažėjusį riebalų kiekį, lyginant su aplinkine kepenų parenchima [18]. Šie metaboliniai pokyčiai paaiškinami prastesniu hipoechogeniškų zonų kraujo aprūpinimu, kadangi aplinkines kepenų sritis aprūpinantis kraujas atiteka daugiausiai iš portinių kraujagyslių, kurias sudaro daugiau lipidų ir insulino [16, 18].

3.2.4. Židininė mazginė hiperplazija

Židininė mazginė hiperplazija (ŽMH) yra antra pagal dažnumą gerybinė kepenų neoplazija [3, 19], dažniausiai diagnozuojama 30-50 metų amžiaus moterims ir įprastai yra besimptomė [19]. Pilkos skalės ultragarsinio tyrimo metu matomi ŽMH pakitimai yra nespecifiniai [18,

19]. ŽMH gali būti matomos kaip izoechogeniškos ar nežymiai hipoechogeniškos zonos dėl aplinkinės kepenų parenchimos, todėl paprastu ultragarsiniu tyrimu gali būti sunku aptikti šiuos pakitimus, ypač jeigu jie yra nedideli [20]. Tiriant kontrastiniu ultragarsu, ŽMH matomas kaip homogeniškai kontrastą kaupiantis židinytis [18] arterinės ir ankstyvosios portinės fazės metu daugiau nei 90% atvejų [1,12]. Kontrasto užsipildymas yra išscentrinis ir labai greitas [3]. Kelias akimirkas prieš mazgui pilnai užsipildant kontrastu, gali būti aiškiai stebima ŽMH maitinančioji arterija [19]. ŽMH gali būti matoma šiek tiek hiperechogeniška ir ankstyvosios portinės fazės metu bei įprastai izoechogeniška tampa vėlyvojoje fazėje. [13]. Kartais tyrimo metu klaidingai matomas hipoechogeniškumas gali būti dėl burbuliukų destrukcijos [14-16]. Išscentrinis kraujo tekėjimas iš centrinės arterijos link mazgo periferijos, dar vadinamas „rato stipinų“ simptomu [1, 17], pagrindinis požymis, leidžiantis atskirti ŽMH nuo didelio srauto hemangiomų, adenomų ir hipervaskuliarų piktybinių židinių kepenų pakitimų [1].

3.2.5. Abscesas

Kontrastinis ultragarsas gali būti kaip pasirinkimo variantas abscesų diagnostikoje, kuomet pacientas serga inkstų nepakankamumu ir kontrastinis kompiuterinės tomografijos tyrimas yra kontraindikuotinas [6]. Tipinio kepenų absceso ertmė nekaupia kontrasto nei arterinėje, nei veninėje ar vėlyvojoje fazėse [18, 19]. Absceso radiologiniai požymiai ultragarsinio tyrimo metu gali būti įvairūs, priklausomai nuo ligos stadijos, uždegimo laipsnio ir paciento amžiaus [17]. Prieš suskystėjant absceso centrinei daliai,

ultragarsinio tyrimo metu abscesas įprastai matomas kaip netaisyklingos formos, heterogeniškas židinybės dažnai imituoja naviką [19]. Subrendęs abscesas yra apvalus ar ovalus hipoechogeniškas židinybės, turintis storą sieną ir metantis užpakalinį akustinį šešėlį [19]. Dažnai absceso ertmėje būna pertvarų bei nuosėdų [20]. Kontrastinis ultragarsas padeda diferencijuoti abscesus nuo piktybinių židinių kepenų pakitimų, kuomet paprasto ultragarso tyrimo metu buvo matomi atipiniai pokyčiai [3, 20]. Tyrimo metu arterinėje fazėje matoma absceso sienelė yra hiperechogeniška [21]. Visose fazėse vidinė absceso struktūra yra visiškai neechogeniška [18, 21] ir šis požymis leidžia atskirti šį pakitimą nuo piktybinių kepenų navikų, kurie dažniausiai būna įvairaus laipsnio intranavikinio heterogeniškumo [18].

3.2.6. Hepatoceliulinė adenoma

Hepatoceliulinė adenoma (HCA) yra retas gerybinis kepenų pakitimas [3-6], dažniau diagnozuojamas moterims, vartojančioms kontraceptinius vaistus, kurių sudėtyje yra estrogeno [6]. Įprastai adenomos yra gerai inkapsuliuoti [3, 22], 8-10 cm dydžio židiniai, kurie gali būti dauginiai (daugiau nei 10) [22]. HCA, kurios dydis yra iki 50 mm, matoma kaip nuo periferijos link centro homogeniškai kontrastą kaupiančios struktūra [23, 24]. Šis požymis būdingas ir hepatoceliulinei karcinomai bei metastazėms [23]. Kontrastinio ultragarsinio tyrimo metu, adenoma įprastai matoma kaip homogeniškai kontrastą arterinėje fazėje kaupiantis židinybės su greitu pilnu išscentrinu užsipildymu [20, 21, 25]. B-rėžimo ultragarse adenomos neturi specifinių radiologinių požymių [3, 25] ir gali būti matomi kaip hiperechogeniški, izoechogeniški,

hipoechogeniški ar netgi nehomogeniški židiniai [25]. HCA viduje gali būti matomos hipoechogeniškos, kontrasto nekaupiančios zonos, kurios gali reikšti nekrozę ir/ar buvusį kraujavimą [26].

4. Išvados

Kontrastinio ultragarso tyrimo metu galima efektyviai įvertinti gerybinius židinius kepenų pakitimus, todėl šis tyrimas turėtų būti siūlomas kaip alternatyva kontrastinės kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimams. Diferencijuojant gerybinius židinius kepenų pakitimus nuo piktybinių gydytojams radiologams būtina žinoti apie kontrastinės medžiagos išsiplovimą, potipius ir galimas išimtis.

Literatūros šaltiniai

1. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 205(1): 56-66.
2. Dietrich CF, Tana C, Caraiani C, Dong Y. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) imaging of solid benign focal liver lesions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(5): 479-489.
3. Fetzer DT, Kono Y, Rodgers SK. Using Contrast-Enhanced Ultrasound to Characterize Focal Liver Lesions. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021; 17(3): 119-124.
4. Fei X, Han P, Jiang B, Zhu L, Tian W, Sang M, Zhang X, Zhu Y, Luo Y. High Frame Rate Contrast-enhanced Ultrasound Helps Differentiate Malignant and Benign Focal Liver Lesions. *J Clin Transl Hepatol.* 2022; 10(1): 26-33.

5. Corvino A, Sandomenico F, Setola SV, Corvino F, Tafuri D, Catalano O. Morphological and dynamic evaluation of complex cystic focal liver lesions by contrast-enhanced ultrasound: current state of the art. *J Ultrasound*. 2019; 22(3): 251-259.
6. Zarzour JG, Porter KK, Tchelepi H, Robbin ML. Contrast-enhanced ultrasound of benign liver lesions. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43(4): 848-860.
7. Wang JY, Feng SY, Xu JW, Li J, Chu L, Cui XW, Dietrich CF. Usefulness of the Contrast-Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System in Diagnosing Focal Liver Lesions by Inexperienced Radiologists. *J Ultrasound Med*. 2020; 39(8): 1537-1546.
8. Burrowes DP, Kono Y, Medellin A, Wilson SR. RadioGraphics Update: Contrast-enhanced US Approach to the Diagnosis of Focal Liver Masses. *Radiographics*. 2020; 40(4): E16-E20.
9. Sporea I, Săndulescu DL, Şirli R, Popescu A, Danilă M, Spârchez Z, Mihai C, Ioaniţescu S, Moga T, Timar B, Brisc C, Nedelcu D, Săftoiu A, Enăchescu V, Badea R. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization of Malignant versus Benign Focal Liver Lesions in a Prospective Multicenter Experience - The SRUMB Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019; 28:191-196.
10. Chiorean L, Cantisani V, Jenssen C, et al. Focal masses in a noncirrhotic liver: the additional benefit of CEUS over baseline imaging. *Eur J Radiol*. 2015; 84(9): 1636-1643.
11. Lee JC, Yan K, Lee SK, Yang W, Chen MH. Focal Liver Lesions: Real-time 3-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasonography Compared With 2-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*. 2017; 36(10): 2015-2026.
12. Corvino A, Catalano O, Corvino F, Sandomenico F, Petrillo A. Diagnostic Performance and Confidence of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Cystic and Cysticlike Liver Lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2017; 209(3): W119-W127.
13. Dong Y, Wang WP, Cantisani V, et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(19): 4741-4749.
14. Sawatzki M, Meyenberger C, Brand S, Semela D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has excellent diagnostic accuracy in differentiating focal liver lesions: results from a Swiss tertiary gastroenterological centre. *Swiss Med Wkly*. 2019; 80(1): 149-163.
15. Negrão de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Schwarze V, Marschner C, Zhang L, Rübenthaler J, Siepmann T, Illigens BW, Clevert DA. Long-term study analysis of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of focal nodular hyperplasia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020; 74(4): 441-452.
16. Dietrich CF. Contrast-Enhanced Ultrasound of Benign Focal Liver Lesions. *Ultraschall Med*. 2019 ; 40(1): 12-29.
17. Lu Y, Liu B, Zheng Y, Luo J, Zhang X, Huang G, Xie X, Ye J, Wang W, Liu X, Xie X. Application of real-time three-dimensional contrast-enhanced ultrasound using SonoVue for the evaluation of focal liver lesions: a prospective single-center study. *Am J Transl Res*. 2018; 10(5): 1469-1480.

18. Dietrich CF, Greis C. How to perform contrast enhanced ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141(14): 1019–1024.
19. Obaro AE, Ryan SM. Benign liver lesions: grey-scale and contrast-enhanced ultrasound appearances. *Ultrasound.* 2015; 23(2): 116–125.
20. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging.* 2020; 60(2): 209-215.
21. Barr RG. Contrast enhanced ultrasound for focal liver lesions: how accurate is it? *Abdom Radiol (NY).* 2018; 43(5): 1128-1133.
22. Kong WT, Wang WP, Huang BJ, Ding H, Mao F, Si Q. Contrast-enhanced ultrasound in combination with color Doppler ultrasound can improve the diagnostic performance of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41(4): 944-51.
23. Cao X, Liu Z, Zhou X, Geng C, Chang Q, Zhu L, Feng W, Xu T, Xin Y. Usefulness of real-time contrast-enhanced ultrasound guided coaxial needle biopsy for focal liver lesions. *Abdom Radiol (NY).* 2019; 44(1): 310-317.
24. Yang HK, Burns PN, Jang HJ, Kono Y, Khalili K, Wilson SR, Kim TK. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: the importance of washout. *Ultrasonography.* 2019; 38(4): 289-301.
25. Wu M, Li L, Wang J, Zhang Y, Guo Q, Li X, Zhang X. Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018; 28(5): 2077-2088.
26. Ta CN, Kono Y, Eghtedari M, Oh YT, Robbin ML, Barr RG, Kummel AC, Mattrey RF. Focal Liver Lesions: Computer-aided Diagnosis by Using Contrast-enhanced US Cine Recordings. *Radiology.* 2018; 286(3): 1062-1071.