

# ВОЗМОЖНОСТИ УЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю.,  
Лепэдату П.И., Гудилина Е.А.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина»  
Минздрава России, г. Москва  
(директор – академик РАН, профессор М.И.Давыдов)

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ.** Оценить возможности УЗИ с контрастированием в выявлении метастазов в печени в сравнении со стандартным серошкальным В-режимом.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено УЗИ 18 пациентам с метастазами колоректального рака в печени, с применением контрастного препарата SonoVue (Bracco, Italy). Пациенты были разделены на две группы: первая группа – 10 (55%) пациентов – до начала проведения химиотерапии; вторая группа – 8 (45%) пациентов – после проведенной ранее химиотерапии со стабилизацией процесса. При УЗИ печени с контрастированием оценивался характер контрастного усиления метастазов в трех фазах – артериальной, венозной и отсроченной.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Произведена оценка характера накопления контраста в метастазах в печени в артериальную фазу. Контрастный препарат накапливался в метастазах в печени гомогенно по всему объему (у 30% больных из первой группы, у больных из второй группы такое накопление не наблюдалось), только по периферии очагов (у 70% больных – из первой группы, у 75% больных – из второй группы), параллельно с интактной паренхимой печени (у 25% больных – из второй группы). В отсроченной фазе у 4 (22,2%) из 18 (100%) пациентов были обнаружены дополнительные метастазы. Была отмечена значительная разница в начале стадий контрастирования между пациентами первой и второй групп. Позднее накопление контраста было характерно для метастазов печени у пациентов второй группы (25,8 сек. от начала введения контраста). Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (washout) было характерно для метастазов в печени у пациентов первой группы (42,4 сек. от начала введения контраста).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** УЗИ с применением контрастного усиления улучшает визуализацию метастазов в печени, в сравнении с В-режимом. Также возможно применять данную методику в оценке эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени, так как отмечается различие в моментах начала стадий накопления и вымывания контраста из очагов.

**[Ключевые слова: колоректальный рак; метастазы в печени;  
УЗИ с контрастным усилением; оценка эффективности химиотерапии]**

## THE POSSIBILITIES OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND (CEUS) IN THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL LIVER METASTASES (CRLM)

Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.YU., Lepedatu P.I., Gudilina E.A.

Federal State Budget Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow, Russia

**AIM.** To evaluate the capability of CEUS in the detection of CRLM in comparison with conventional grayscale B-mode.

**MATERIALS AND METHODS.** 18 patients with CRLM underwent CEUS using the contrast agent SonoVue (Bracco, Italy). The patients were divided into two groups: the first group – 10 (55%) patients before to chemotherapy; the second group – 8 (45%) patients after chemotherapy and stable disease. The enhancement patterns of liver metastases were evaluated during the vascular phases: arterial, venous, and delayed.

**RESULTS.** The enhancement patterns of liver metastases on CEUS were categorized as diffuse homogeneous enhancement (30% – in the first group; such enhancement wasn't observed in the second group), rim-like hyper enhancement (70% of the patients from the first group, 75% of patients from the second group) and is enhancement, such as intact liver parenchyma (25% of the patients from the second group). There were detected additional metastases in 4 (22,2%) of patients 18 (100%) in the delayed phase. There were significant differences in time of the beginning the vascular phases between patients from the first and second groups. The latest beginning of the wash-in stage was observed in liver metastases in patients from the second group (25,8 sec. from the injection of the contrast). The earliest beginning of the washout stage was observed in liver metastases in patients from the first group (42,4 sec. from the injection of contrast).

**CONCLUSION.** CEUS improves visualization of CRLM, in comparison with the grayscale B-mode. It is also possible to apply this technique in the assessment of chemotherapy in patients with CRLM, as there was a difference between the moments of the beginning wash-in and wash-out stages.

**[Key words: colorectal cancer; liver metastases; contrast-enhanced ultrasound; response prediction to chemotherapy]**

**Адрес для переписки:** Ковалева Екатерина Вячеславовна, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115478; e-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает в мире одно из первых мест [2, 3].

Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается довольно высокой – до 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после радикальной операции.

Раннее выявление метастазов в печени у больных колоректальным раком чрезвычайно важна, так как от этого зависит дальнейшая тактика лечения [4].

Для визуализации печеночных метастазов колоректального рака используют такие методы лучевой диагностики как УЗИ нативное и с применением контрастного усиления, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ и ПЭТ/КТ.

По данным зарубежной литературы, чувствительность нативного УЗИ в диагностике метастазов в печени варьирует от 53 до 94%, в зависимости от диаметра очагов [5,11,15]. Так, чувствительность серошкального УЗИ печени снижается до 20%, если диаметр очагов меньше 10 мм [23]. Специфичность составляет 60-98% и зависит от размеров метастазов [5,15]. У пациентов с метастатическим поражением печени 25-50% очаговых образований меньше 20 мм являются доброкачественными [10,13], и около 80% очагов меньше 10 мм, также доброкачественные [22].

В настоящее время все большее распространение получило ультразвуковое исследование с применением микропузырькового контрастного усиления. Контрастный препарат представляет суспензию слаборастворимого газа (перфтоуглерода), стабилизированного тонким обволакивающим слоем фосфолипидов. Диаметр инкапсулированных пузырьков составляет 3-5 мкм, равнозначный среднему диаметру эритроцитов. Таким образом, контрастный препарат не выходит за пределы сосудистого русла. Исключение составляет контраст Sonazoid® (Daiichi-Sankyo, GETokyo), который захватывается ретикулоэндотелиальной системой печени и позволяет оценить структуру паренхимы печени в отсроченной фазе.

В Российской Федерации лицензирован только один контрастный препарат SonoVue® (гексафторид серы, окруженный фосфолипидной оболочкой) Bracco SpA, Milan, Italy.

Чувствительность и специфичность УЗИ с применением контрастного усиления составляют 80-98% и 84-98%, соответственно. [5,12,15].

В сравнении с серошкальным УЗИ, ультразвуковое исследование с микропузырьковым контраст-

ным усилением позволяет не только выявить новые очаги, но в режиме реального времени оценить кровоток и сосудистую архитектуру метастазов в печени, что, в свою очередь, способствует использованию данного метода для оценки эффективности лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

Выявление метастазов в печени при УЗИ с контрастированием, в основном, происходит в венозную и отсроченную фазы, за счет особенности их кровоснабжения – отсутствие артериальных сосудов. В артериальной фазе оценивается сосудистая морфология очагов.

В данном исследовании оценены возможности УЗИ с контрастированием в диагностике метастазов колоректального рака в печени в сравнении со стандартным серошкальным УЗИ, а также изменения накопления контрастного препарата метастазами колоректального рака в печени в процессе химиотерапевтического лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе РОНЦ им. Н.Н.Блохина были проведены ультразвуковые исследования печени в стандартном серошкальном В-режиме и с применением контрастного препарата SonoVue (Bracco SpA, Milan, Italy) 18 больным с метастазами колоректального рака в печени.

В исследовании использовались ультразвуковые аппараты: Siemens Acuson S2000, HITACHI Ascendus, HITACHI Aloka N70, оснащенные необходимым программным обеспечением, позволяющим проводить УЗИ с контрастным усилением.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа – 10 (55%) пациентов – до начала проведения химиотерапии. Вторая группа – 8 (45%) пациентов – после проведенной ранее химиотерапии со стабилизацией процесса.

Изначально всем 18 пациентам проводилось УЗИ печени в В-режиме с целью регистрации всех обнаруженных метастазов, с определением их сегментарного расположения и размеров. Также в серошкальном режиме определялись наиболее доступные для визуализации очаги в качестве контрольных, с целью дальнейшего проведения УЗИ с контрастным усилением.

Контрастный препарат SonoVue (Bracco SpA, Milan, Italy) в объеме 2,4 мл болюсно вводился больным через внутривенный катетер, установленный в периферическую (локтевую) вену – у 13 (72,2%) из 18 больных, и в центральную (подключичную) вену в виде порта – у 5 (27,8%) из 18 больных. Далее, после введения контрастного препарата

**Таблица 1.** Моменты начала и окончания трех фаз контрастного усиления в печени, согласно рекомендациям Всемирной и Европейской федераций Обществ по применению ультразвука в медицине и биологии (2012)

Фазы	Визуализация. Время после инъекции (секунды)	
	Начало	Конец
Артериальная	10-20	25-35
Венозная	30-45	120
Отсроченная	Более 120	Исчезновение микропузырьков (приблизительно 240-360)

**Таблица 2.** Характер накопления контраста в метастазах у больных до проведения химиотерапии (группа 1) и после проведенного химиотерапевтического лечения (группа 2)

Группы больных	Характер накопления контраста метастазами в артериальной фазе		
	По периферии, %	Гомогенно по всему объему, %	Параллельно с интактной паренхимой печени, %
Группа 1	70	30	0
Группа 2	75	0	25

производилась инъекция 0,9% раствора натрия хлорида (физиологический раствор) в объеме 5-10 мл: 10 мл – 2 (11%) больным, 7,5 мл – 2 (11%) больным, 5 мл – 14 (78%) больным.

С момента внутривенного введения контраста в течение 3 мин. производился мониторинг и запись стадий накопления и вымывания контраста из паренхимы печени и метастатических очагов. По истечению 3 мин. производилось исследование оставшихся сегментов печени с целью выявления дополнительных метастазов.

Как известно, выделяют три фазы контрастного усиления печени: артериальная, венозная, отсроченная (Табл. 1) [8].

В процессе и после УЗИ печени с контрастированием оценивался характер накопления контраста в контрольных метастазах, с последующим проведением анализа основных параметров ТИС (time intensity curve – кривая интенсивности накопления контраста во времени) [16,17].

К ТИС параметрам относятся следующие: время до «wash-in» (накопления), время до максимальной концентрации контраста в очаге (time to peak (ТТР), время до «wash-out» (вымывания).

Именно ТИС-анализ позволяет оценить возможности УЗИ с контрастированием в оценке точности диагностики у больных с метастазами в печени.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование включало в себя три этапа:

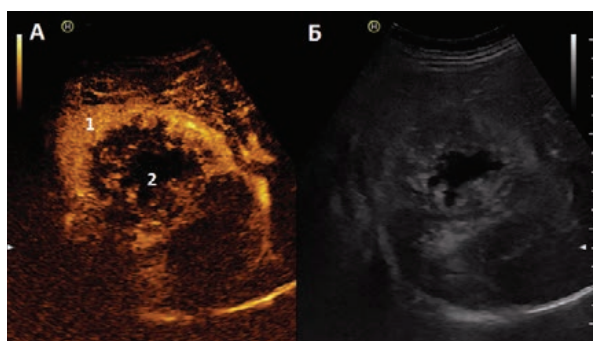
**Первый этап** включал в себя проведение УЗИ печени в серошкальном В-режиме. В результате, в первой группе больных (до начала химиотерапевтического лечения) метастазы в печени визуализировались как гипоехогенные образования неоднородной структуры, с неровными, четкими контурами. Во второй группе больных (после проведенного лечения) метастазы в печени определялись крайне нечетко как изоэхогенные образования, частично сливающиеся с паренхимой печени.

**Второй этап** – проведение УЗИ с контрастным усилением. Произведена оценка характера накопления контраста в артериальную фазу (Табл. 2).

Для больных из первой группы было характерно накопление контраста по периферии очагов (Рис. 1) – у 7 (70%) из 10 больных и по всей площади по типу полного гомогенного накопления – у 3 (30%) из 10 больных.

Для больных второй группы было характерно накопление контраста по периферии очагов – 6 (75%) из 8 больных, и накопление контраста очагами, не отличающиеся от окружающей интактной паренхимы печени – у 2 (25%) из 8 больных.

В отсроченной фазе по истечении трех минут были исследованы оставшиеся сегменты печени. Ранее описанные метастазы визуализировались как



**Рисунок 1.** УЗИ печени с контрастным усилением. Визуализируется метастатический очаг: А – артериальная фаза контрастирования (18 сек. после внутривенного введения контрастного препарата SonoVue), 1 – периферическая контрастируемая зона; 2 – неконтрастируемая центральная зона. Б – серошкальный В-режим

ан- и гипоехогенные очаги на фоне неизменной паренхимы печени. Также в отсроченной фазе у 4 (22,2%) из 18 (100%) пациентов были обнаружены дополнительные метастазы, которые не определялись в стандартном серошкальном В-режиме (Рис. 2).

Третий этап включал в себя оценку параметров ТИС между больными из первой и второй групп с помощью построения кривой интенсивности накопления контраста во времени (Табл. 3).

Время начала накопления контрастного препарата варьировало от 14 до 23 секунд (среднее значение 17,7 сек.) от начала введения у пациентов первой группы и от 26 до 35 секунд (среднее значение 31,4 сек.) у пациентов второй группы. Позднее накопление контраста было характерно для метастазов печени у пациентов второй группы.

Максимальное накопление контраста метастазами регистрировалось в артериальной и венозных фазах: 20-34 секунд (среднее значение 25,8 сек.) от начала введения у пациентов из первой группы и от 36 до 45 секунд (среднее значение 41,6 сек.) – из второй группы.

Вымывание контраста из очагов происходило в венозную фазу в промежутке времени от 30 до 50 секунд (среднее значение – 42,4 сек.) и от 55 до 80 секунд (среднее значение – 59,8 сек.) – из второй группы.

Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (washout) было характерно для метастазов в печени у пациентов первой группы.

При проведении УЗИ с контрастным усилением была отмечена разница в скорости поступления контраста в печень в зависимости от места уста-

новки внутривенного катетера (в локтевой вене или в подключичной вене) и от объема физиологического раствора, вводимого после инъекции контрастного препарата.

Использование большего объема (10 мл) физиологического раствора способствовало более быстрому поступлению контраста в печеночный кровоток и, соответственно, повышало качество контрастирования.

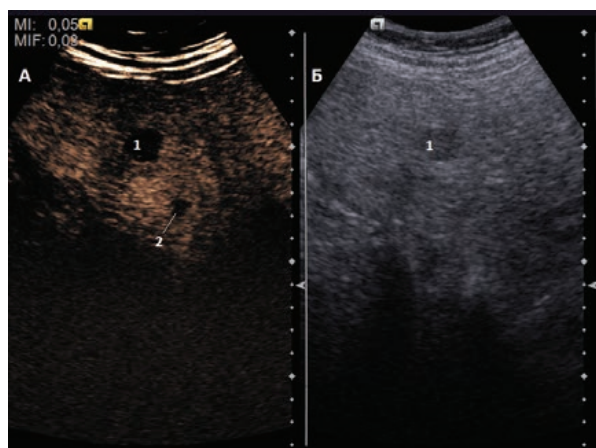
## ОБСУЖДЕНИЕ

УЗИ с применением контрастного усиления – высоко чувствительный и специфичный метод в выявлении метастазов в печени, позволяющий подробно изучить сосудистую архитектуру и гемодинамику метастатических очагов [7,24].

В течении артериальной фазы метастазы в печени активнее накапливали контрастный препарат по сравнению с окружающей паренхимой печени, вследствие наличия в них только артериальных сосудов и отсутствие венозного кровоснабжения. [14]. По данным литературы, неконтрастируемая центральная зона метастазов колоректального рака вероятнее всего соответствует зоне некроза. В венозной и отсроченной фазах ан- и гипоехогенная структура характерна для всех метастазов в печени, в частности для метастазов колоректального рака. Этому способствует быстрое вымывание контраста из метастатических очагов в связи с отсутствием в них портального кровоснабжения и меньшего объема сосудов по сравнению с окружающей паренхимой печени [9]. Гипоехогенная структура очагов в печени может встречаться и при некоторых доброкачественных образованиях, таких, как простая киста, абсцесс или некроз, старая фиброзированная фокальная нодулярная гиперплазия и др. [8].

Несколько зарубежных исследований свидетельствуют о том, что УЗИ печени в стандартном В-режиме значительно уступает УЗИ печени с применением контрастных препаратов. При этом чувствительность УЗИ печени с контрастированием в выявлении метастазов больше, в среднем, на 50%, чем таковая при УЗИ в В-режиме [6,12].

Как известно, система RECIST базируется на изменении диаметра метастатического очага при контрольных КТ – исследованиях, что позволяет оценить эффект химиотерапевтического лечения. Несмотря на то, что выявление зон некроза в метастазах усложняет оценку эффективности лечения, определение изменений гемодинамики метастазов в процессе химиотерапии с помощью УЗИ с контрастированием, способствует более



**Рисунок 2.** УЗИ печени с контрастным усилением. В серошкальном В-режиме (Б) и в режиме контрастного усиления (А) визуализируется метастатический очаг (1). При исследовании в режиме контрастного усиления определяется дополнительный метастаз (2), который не визуализировался в В-режиме



Таблица 3. Время начала фаз контрастирования метастазов в печени у пациентов до лечения (группа 1) и после лечения (группа 2)

	Основные параметры T1C		
	Время начала стадии «Wash – in», среднее значение, сек	Время максимальной концентрации контраста «Peak», среднее значение, сек	Время начала стадии «Wash-out», среднее значение, сек
Группа 1	17,7	25,8	42,4
Группа 2	31,4	41,6	59,8

точной оценке лечения [20].

Когда метастатический очаг увеличивается или уменьшается в объеме, то питающие сосуды также либо образуются, либо разрушаются, а морфологические изменения очага происходят в последний момент. УЗИ с контрастированием позволяет визуализировать изменения васкуляризации в ранние сроки до появления морфологических изменений. [18,19,21]. Такое определение ранних изменений в метастатических очагах в печени у больных колоректальным раком позволяет произвести коррективы в назначенном лечении [20].

В настоящем исследовании были отмечены изменения гемодинамики и сосудистой архитектоники между больными из первой и второй групп. Метастатические очаги у больных второй группы обладали сниженной гемодинамикой, отображающейся во времени накопления и вымывания контраста. Схожие данные были получены в исследовании Schirin-Sokhan et al. [21], при котором производилось построение кривых интенсивности накопления контраста во времени у больных раком прямой кишки с метастазами в печени в процессе антиангиогенного лечения. В результате этого исследования было отмечено увеличение времени до максимальной концентрации контраста («time to peak»).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ с применением контрастного усиления улучшает визуализацию метастазов в печени, выявленных в В-режиме, а также позволяет обнаружить дополнительные метастазы, которые не определялись в серошкальном В-режиме. Также УЗИ с контрастированием возможно применять в оценке эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени, так как отмечается различие в моментах начала стадий накопления и вымывания контраста из очагов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев, В.А. Колоректальный рак с синхронны-

ми отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга / В.А.Алиев, Ю.А.Барсуков, А.В.Николаев и соавт. // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 4. – с. 15-21.

2. Гребенкин, Е.Н. Роль радиочастотной абляции в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень. / Е.Н.Гребенкин, У.С.Станоевич, В.Д.Чхиквадзе и соавт. // Врач. – 2012. – № 6. – с. 48-51.

3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М.И.Давыдов, Е.М.Аксель // Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2011. – т. 22. – № 3 (85). – Прил. 1.

4. Данзанова, Т.Ю. Значение ультразвуковой диагностики метастатического поражения печени в определении тактики хирургического лечения. / Т.Ю.Данзанова, Г.Т.Синюкова, Е.А.Гудилина и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – с. 23-27.

5. Albrecht, T. Detection and characterisation of liver metastases. / T.Albrecht, J.Hohmann, A.Idenburg et al. // Eur.Radiol. – 2004. – № 14 Suppl 8. – p. 25-33.

6. Albrecht, T. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. / T.Albrecht, C.W.Hoffmann, S.A.Schmitz et al. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2001. – № 176. – p. 1191-1198.

7. Arita, J. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy. / J.Arita, Y.Ono, M.Takahashi et al. // Ann. Surg.Oncol. – 2014. № 21 Suppl. 3. – p. 390-7.

8. Claudon, M. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. / M.Claudon, C.F.Dietrich, B.I.Choi et al. // Ultrascall Med. – 2013. – № 34. – p. 11-29.

9. Cosgrove, D. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound. / D.Cosgrove, M.Blomley // Abdom Imaging. – 2004. – № 29. – p. 446-454.

10. Jones, E.C. The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions

- detected by CT. / E.C.Jones, J.L.Chezmar, R.C.Nelson et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1992. – № 158. – p. 535-539.
11. Konopke, R. Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound – comparison to intraoperative findings. / R.Konopke, S.Kersting, H.D.Saeger et al. // *Ultraschall. Med.* – 2005. – № 26. – p. 107-113.
12. Konopke, R. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. / R.Konopke, S.Kersting, H.Bergert et al. // *Int.J.Colorectal.Dis.* – 2007. – № 22. – p. 201-207.
13. Kreft, B. Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI. / B.Kreft, D.Pauleit, R.Bachmann et al. // *Rofo.* – 2001. – № 173. – p. 424-429.
14. Larsen, L.P. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. / L.P.Larsen // *World J. Hepatol.* – 2010 January 27. – № 2 (1). – p. 8-15.
15. Larsen, L.P. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. / L.P.Larsen, M.Rosenkilde, H.Christensen et al. // *Eur. J.Radiol.* – 2007. – № 62. – p. 302-307.
16. Lassau, N. Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors: the French multicenter support for innovative and expensive techniques study. / N.Lassau, J.Bonastre, M.Kind et al. // *Invest. radiol.* – 2014. – № 49. – p. 794-800.
17. Lassau, N. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment. / N.Lassau, M.Chebil, L.Chami et al. // *и Target Oncol.* – 2010. – № 5. – p. 53-8.
18. Lassau, N. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification--preliminary results. / N.Lassau, S.Koscielny, L.Chami et al. // *Radiology.* – 2011. – № 258. – p. 291-300.
19. Moschouris, H. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: Evaluation with parametric contrast-enhanced ultrasonography. / H.Moschouris, K.Malagari, A.Marinis et al. // *World J. Radiol.* – 2012. – № 4. – p. 379-86.
20. Naoyuki, U. Contrast-Enhanced Ultrasonography in Evaluation of the Therapeutic Effect of Chemotherapy for Patients with Liver Metastases. / U.Naoyuki, N.Haruki, S.Naoko et al. // *Yonago Actamedica.* – 2016. – № 59. – p. 255-261.
21. Schirin-Sokhan, R. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound. / R.Schirin-Sokhan, R.Winograd, C.Roderburg et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – № 18. – p. 541-5.
22. Schwartz, L.H. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. / L.H.Schwartz, E.J.Gandras, S.M.Colangelo et al. // *Radiology.* – 1999. – № 210. – p. 71-74.
23. Wernecke, K. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. / K.Wernecke, E.Rummeny, G.Bongartz et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1991. – № 157. – p. 731-739.
24. Yoshida, K. Arterial-phase contrast-enhanced ultrasonography for evaluating anti-angiogenesis treatment: a pilot study. / K.Yoshida, T.Hirokawa, F.Moriyasu et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – № 17. – p. 1045-50.