

# Sonazoid超声造影在肝脏局灶性病变中的应用

高颖, 阳丹才让, 何少帅, 王晶晶, 熊文强

青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年10月14日; 发布日期: 2022年10月24日

## 摘要

肝脏局灶性病变是临床常见疾病, 尤其是对于肝脏恶性病变, 选择合适的治疗措施及判断预后具有重要的临床意义。超声造影可提高影像技术的敏感性, 且其对组织器官的血流灌注的观察使其越来越多地被各国家引入应用。Sonazoid是第二代超声造影剂, 最初在日本使用, 于2019年在中国获得许可。这种造影剂为脂质包裹的全氟丁烷微泡, 可以很容易地被Kupffer细胞吞噬, 导致肝实质持续和稳定的增强, 这种增强被称为血管后期或Kupffer期, 可提供高超的实时血管成像和持久稳定的Kupffer相位成像, 持续时间超过60分钟。造影剂的应用为肝脏病变的诊疗提供了更多可能。本文对Sonazoid在肝脏局灶性病变中的应用进行综述。

## 关键词

肝脏局灶性病变, 超声造影, Sonazoid

# Application of Contrast-Enhanced Ultrasonography with Sonazoid for Focal Liver Lesions

Ying Gao, Cairang Yangdan, Shaoshuai He, Jingjing Wang, Wenqiang Xiong

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Oct. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 24<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Focal Liver Lesions (FLL) are common clinical diseases, especially for malignant liver lesions, and it is clinically important to select appropriate therapeutic measures and judge the prognosis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can improve the sensitivity of imaging techniques and its observation of blood perfusion in tissues and organs has led to its increasing introduction for use in

文章引用: 高颖, 阳丹才让, 何少帅, 王晶晶, 熊文强. Sonazoid 超声造影在肝脏局灶性病变中的应用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9470-9476. DOI: 10.12677/acm.2022.12101371

various countries. Sonazoid is a second-generation ultrasound contrast agent, initially used in Japan and licensed in China in 2019. This contrast agent is a lipid-coated perfluorobutane microbubble that can be readily phagocytosed by Kupffer cells, resulting in sustained and stable enhancement of the liver parenchyma, an enhancement known as the late vascular or Kupffer phase, which provides superior real-time vascular imaging and durable and stable Kupffer phase imaging lasting more than 60 minutes. The use of contrast agents has provided more possibilities for the management of liver lesions. This article reviews the application of Sonazoid in Focal Liver Lesions.

## Keywords

Focal Liver Lesions, Contrast-Enhanced Ultrasonography, Sonazoid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝脏局灶性病变(Focal Liver Lesions, FLL)是临床常见疾病, 尤其是对于肝脏恶性病变, 早期发现、准确诊断, 选择合适的治疗措施及判断预后具有重要的临床意义[1]。超声检查因具有安全性高, 实时性, 价格便宜等优点, 因此常作为肝脏局灶性病变检查及治疗中的重要手段。但常规超声不能显示病变的血流灌注特征, 因此定性诊断往往需要进一步的影像学检查[2]。

与传统的超声相比, 超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)在肝脏局灶性病变的检测和表征方面具有更高的有效性[3] [4]。Sonazoid 是第二代超声造影剂, 最初在日本使用, 然后于 2019 年在中国获得许可。这种造影剂为脂质包裹的全氟丁烷微泡, 可以很容易地被 Kupffer 细胞吞噬, 导致肝实质持续和稳定的增强, 这种增强被称为血管后期或 Kupffer 期, 在注射药物后 10 分钟开始, 最长可持续 1~2 小时。造影剂的应用为肝脏病变的诊疗提供了更多可能。

## 2. Sonazoid 超声造影(S-CEUS)在肝脏局灶性病变诊断中的应用

### 2.1. 肝脏局灶性病变的诊断及鉴别诊断

Sonazoid 作为第二代造影剂, 可提供高超的实时血管成像和持久稳定的 Kupffer 相位成像, 持续时间超过 60 分钟。尤其是对于有多个病变的患者, 因为其血管后期较长[5], 因此可以对整个肝脏进行多次扫描, 观察到更多微小的细节可能有助于更全面地评估病变。

据报道, S-CEUS 能够在 Kupffer 期提供目标病变的连续成像, 在诊断小肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC) (<2 cm)时具有 94.7%的敏感性和 81.8%的特异性[6]。在一项纳入 169 例肝脏局灶性病变患者行 S-CEUS 的研究中[7], 病变包括肝细胞癌(HCC)、肝转移瘤(Liver Metastases)、其他恶性病变、血管瘤(Hemangioma)、局灶性结节增生(Focal Nodular Hyperplasia, FNH)和其他良性病变。使用 S-CEUS 较常规超声在诊断目标病变为良性或恶性方面的准确性提高了 17.0%~22.1%。S-CEUS 诊断靶病变良恶性的敏感性是 77.4%~86.9%, 特异性是 54.1%~62.4%, 与 CT/MRI 影像对比后诊断的敏感性是 75.3%~79.8%, 特异性是 80.2%~85.0%。该研究表明 Sonazoid 在区分肝脏恶性病变和良性病变方面均具有较高的敏感性和特异性。

超声检查、血管期对比增强超声检查和 Kupffer 相位对比增强超声检查的病变检出率分别为 77.3%、84.0%和 92.0%，3 种方式间差异显著( $P = 0.034$ )，Kupffer 相位增强超声检查的病变显性显著增加( $P < 0.001$ )。活检的技术成功率为 95.2%。研究表明与超声检查相比，使用 S-CEUS 可增加肝脏病变的显性，并且可用于实时指导经皮活检[8]。

## 2.2. 肝脏局灶性病变血流灌注特征

根据肝恶性肿瘤病灶多由肝动脉供血，血流一般较良性病灶更加丰富的病理学根据，实时 S-CEUS 观察病灶血流灌注特征[9]，肝脏良性病灶的始增时间、达峰时间、减退时间、持续强化时间均大于恶性肿瘤病灶，而良性病灶超声造影峰值强度低于恶性肿瘤病灶，说明两者在实时超声造影血流灌注特征方面存在显著性差异，为肝脏肿瘤良恶性鉴别提供了依据。

## 3. S-CEUS 在肝脏局灶性病变治疗中的应用

### 3.1. 在保守治疗中的应用

肝脓肿(Liver Abscess)是由细菌或阿米巴虫引起的，腔内含有脓液。该病的死亡率为 9%~80%，因此需要适当的治疗以获得有利的预后[10]。Masahiro Morita 等人发现造影剂超声动脉期脓肿的增强率可用作保守治疗的标志物。虽然根据 CEUS 的血管后阶段很难对肝脓肿病例做出治疗决策，但动脉期的增强率可以预[11]测对保守治疗的反应。

### 3.2. 在手术中的应用

在肝切除术中，小的肝病变更有时很难被医生发现，而残留病变的局部复发率高[12]。术中 S-CEUS 诊断的敏感性 97.6% (95% CI 91.8~99.4)，阳性预测值为 91.2% (95% CI 83.6~95.5)。实时虚拟超声(RVS)，也被称为实时融合成像(fusion imaging)，可以将扫描的超声图像和计算机断层扫描(CT)和/或磁共振(MR)的重建图像在超声系统的同一屏幕上可视化。有研究表示[13] RVS-CEUS 对小病灶( $< 10 \text{ mm}$ )的检出率为 90%，其他术前方式的检出率为 50% (CE-CT)和 100% (EOB-MRI)，因此术中使用 RVS-CEUS 对化疗后转移性肝脏小病变有较高的诊断价值，可作为  $< 10 \text{ mm}$  肝切除的有效术中诊断技术。

传统的肝脏分割放射学方法基于肝静脉和门静脉的位置。在解剖学肝切除术中使用 Sonazoid 注射到肝内门静脉分支中，以估计由目标门静脉分支供养的体积。外科医生可以确认注射的微泡是否正确灌注到目标节段，从而可以通过遵循肝表面节段的边界来确定横断线[14] [15]。该技术对于准确的解剖肝切除术很有用。

然而，在手术过程中，根据肝门静脉血流的分布切除肝段。这种差异可能导致许多问题，例如临床医生之间的沟通不畅，缺少肝肿块的节段位置，以及延长肝切除术的风险。Taehyuk Ham 等人[16]设计了 S-CEUS 来确定肝段的新方法。在 38 例患者中有 31 例(81%)区分了目标段。该方法可能有助于确定手术的确切范围并最大限度地减少肝脏切除。此外，它的侵入性也很小。

### 3.3. 在射频消融治疗中的应用

射频消融(Radiofrequency Ablation, RFA)是对肝脏肿瘤治疗的常用方法，可与手术切除达到同样的治疗效果[17]。首先，应用 S-CEUS 后可增加接受 RFA 治疗的患者比例[CEUS 前 21 (95/451)与 CEUS 后 32% (219/691);  $P < 0.01$ ] [18]。其次，S-CEUS 可在消融术识别凝固肿瘤轮廓，且观察烧灼边缘，以评估手术是否成功。最后，应用 S-CEUS 治疗后 5 年生存率为 58.4%，5 年复发率仅 2.3% [19]。Angonese 等人[20]和 Kotoh 等人[21]认为，在 RFA 期间消融区域的压力可以急剧增加，肿瘤内压力增加引起的爆裂可以将恶性细胞作一个大簇散射，这将使转移性肿瘤在短时间内生长。Dong 等人[22]认为使用 Sonazoid 介导的

射频消融爆裂现象更少。且在使用 RF 消融治疗包膜下 HCC 时由于肿瘤破裂而导致的腹膜播种风险增加[23], Sonazoid®可以通过抑制爆裂现象来帮助降低这种风险。

### 3.4. 在介入治疗术中的应用

经动脉化疗栓塞术(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)是将栓塞剂经导管注入肿瘤供血靶动脉,使其闭塞,从而达到治疗目的的一种介入手术。在肝脏上可用于肝癌、肝血管瘤的治疗。K 等人[24]的研究表示,使用超声造影(CEUS)监测血流可以更有效、更可靠地进行 TACE。

在 TACE 术后 1~2 天行超声造影评价 TACE 治疗肝癌疗效的准确率为 83.1% (95% CI, 73.7%~90.2%); 灵敏度为 68.0% (95% CI 为 50.0%~83.9%); 特异度为 91.2% (95% CI, 80.7%~97.1%)。对治疗早期进行评估能够在 TACE 后几天内计划进一步治疗,且早期评估不完全坏死并判断是否需要额外治疗可以增加总生存率[25]。

### 3.5. 在放疗中的应用

放疗是目前治疗肝细胞癌的有效方法之一。在一项纳入了 59 例 HCC 患者的研究中[26],使用 SCEUS 评估肝癌放疗后 1、3、7、10 和 13 个月的疗效,95%无局部复发,5%出现复发。放疗后 13 个月,在没有局部复发的病例中,SCEUS 显示所有病例的肿瘤血管减少,而 82.1%的肿瘤大小缩小(>减小 30%,与放疗前相比)(46/56)。在所有 3 例局部复发的病例中,随访期间没有观察到血管和肿瘤大小缩小,病理显示残留的 HCC。研究表明 SCEUS 可用于评估肝癌的放疗疗效。

### 3.6. 在化疗中的应用

Lenvatinib 为治疗晚期肝癌的一线药物,其通过抑制血管生成来发挥抗肿瘤作用。Yuji Eso 等人[27]证明 S-CEUS 在用仑伐替尼治疗后 2 周内对肿瘤血管的定量评估可以预测肝细胞癌患者的治疗反应。索拉菲尼是口服多重激酶抑制剂,作用靶点之一也是抑制血管新生。Kazue Shiozawa 等人[28]应用造影剂在病灶血管的平均到达时间进行研究。结果显示治疗之后血管增多组与血管减少及血管无改变组的生存时间相比,血管增多组明显差于另外两组。肿瘤内血管数量和结构的变化可能预测索拉菲尼的治疗效果。

### 3.7. 在细胞治疗中的应用

细胞治疗,包括嵌合抗原受体表达 T 细胞或自然杀伤(NK)细胞和细胞介导的药物递送,用于肿瘤根除。超声穿孔技术,涉及使用超声和微气泡来增强靶细胞膜通透性,提高了 mRNA、抗体和免疫细胞形式的药物的递送效率[29] [30] [31]。Hyeong-Woo Song 等人[32]开发了 Sonazoid 微气泡结合的自然杀伤细胞(NK-Sona),研究结果证实,通过 NK 细胞与 Sonazoid 的结合可以实时可视化 NK 细胞,而不会降低其治疗效果。基于超声聚焦的 NK\_Sona 细胞浸润到实体瘤中的功效有待进一步研究。

## 4. 不良反应

在一项对 524 例患者使用 Sonazoid 的不良反应评估中[33],Sonazoid 注射后不良反应发生率为 5.7%。最常见的不良反应是腹泻 2.1%、头痛 1.9%、消化不良 0.8%、腹痛 0.6%,寒战 0.4%,潮热 0.4%和恶心 0.4%。所有参与者在没有特定治疗的情况下康复。在有鸡蛋或蛋制品过敏史的患者中,只有当益处明显超过潜在风险时,才应使用 Sonazoid。对于右向左动静脉心脏或肺分流的患者,应小心使用。

## 5. 局限和挑战

S-CEUS 在脂肪组织丰富,肋间间隙狭窄,或较深部位和扫描过程中的移动中显示出局限性[34] [35]。

此外, 类似于其他超声成像技术, 虽然这些问题可以通过改变姿势来减少, 但它依然存在盲点, 例如肝脏圆顶或肝脏的外侧部分[36]。其他限制是 CEUS 操作员的技术和经验, 这会影响诊断的准确性。因此, CEUS 培训和 CEUS 考试的标准化非常重要。最后, Sonazoid 造影剂仅在少数的国家应用, 还需要更多的临床研究。

## 参考文献

- [1] Ichikawa, T., Sano, K. and Morisaka, H. (2014) Diagnosis of Pathologically Early HCC with EOB-MRI: Experiences and Current Consensus. *Liver Cancer*, **3**, 97-107. <https://doi.org/10.1159/000343865>
- [2] 徐亚丹, 沈海云, 毛枫, 张小龙, 黄备建, 王文平. 超声造影在肝上皮样血管内皮瘤与原发性肝癌鉴别诊断中的研究[J]. *肿瘤影像学*, 2018, 27(4): 274-278.
- [3] Kishina, M., Koda, M., Tokunaga, S., Miyoshi, K., Fujise, Y., Kato, J., *et al.* (2015) Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound with Sonazoid for Evaluating Liver Abscess in Comparison with Conventional B-Mode Ultrasound. *Hepatology Research*, **45**, 337-342. <https://doi.org/10.1111/hepr.12347>
- [4] Zhai, H.Y., Liang, P., Yu, J., Cao, F., Kuang, M., Liu, F.Y., *et al.* (2019) Comparison of Sonazoid and SonoVue in the Diagnosis of Focal Liver Lesions. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **38**, 2417-2425. <https://doi.org/10.1002/jum.14940>
- [5] Yanagisawa, K., Moriyasu, F., Miyahara, T., Yuki, M. and Iijima, H. (2007) Phagocytosis of Ultrasound Contrast Agent Microbubbles by Kupffer Cells. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **33**, 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.08.008>
- [6] Kan, M., Horiike, N., Hiraoka, A., *et al.* (2008) Comparison Diagnostic Efficacy of Contrast Enhances Ultrasonography with Perflubutane and Dynamic Computed Tomography in Patients with Liver Tumors Smaller than 2 cm. *Hepatology International*, **2**, A255.
- [7] Lv, K., Zhai, H., Jiang, Y., Liang, P., Xu, H.X., Du, L., Chou, Y.H., Xie, X., Luo, Y., Lee, Y.J., Lee, J.Y., Hu, B., Luo, B., Wang, Y., Luan, Y., Kalli, C., Chen, K., Wang, W. and Liang, J.D. (2021) Prospective Assessment of Diagnostic Efficacy and Safety of Sonazoid TM and SonoVue<sup>®</sup> Ultrasound Contrast Agents in Patients with Focal Liver Lesions. *Abdominal Radiology*, **46**, 4647-4659. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03010-1>
- [8] Park, H.S., Kim, Y.J., Yu, M.H., Jung, S.I. and Jeon, H.J. (2015) Real-Time Contrast-Enhanced Sonographically Guided Biopsy or Radiofrequency Ablation of Focal Liver Lesions Using Perflubutane Microbubbles (Sonazoid): Value of Kupffer-Phase Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **34**, 411-421. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.3.411>
- [9] 季勇, 陈刚. 超声造影在肝脏肿瘤良恶性鉴别中的应用价值分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(4): 23-24+26. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3807.2021.04.011>
- [10] Pearce, N.W., Knight, R., Irving, H., *et al.* (2003) Non-Operative Management of Pyogenic Liver Abscess. *HPB*, **5**, 91-95. <https://doi.org/10.1080/13651820310001126>
- [11] Morita, M., Ogawa, C., Omura, A., Noda, T., Kubo, A., Matsunaka, T., Tamaki, H., Shibatoge, M., Seno, H., Minami, Y., Ueshima, K., Sakurai, T., Nishida, N. and Kudo, M. (2020) The Efficacy of Sonazoid-Enhanced Ultrasonography in Decision-Making for Liver Abscess Treatment. *Internal Medicine*, **59**, 471-477. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2510-18>
- [12] Kuhlmann, K., van Hilst, J., Fisher, S. and Poston, G. (2016) Management of Disappearing Colorectal Liver Metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, **42**, 1798-1805. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.005>
- [13] Araki, K., Harimoto, N., Muranushi, R., Hoshino, K., Hagiwara, K., Yamanaka, T., Ishii, N., Tsukagoshi, M., Igarashi, T., Watanabe, A., Kubo, N. and Shirabe, K. (2019) Evaluation of the Use of Intraoperative Real-Time Virtual Sonography with Sonazoid Enhancement for Detecting Small Liver Metastatic Lesions after Chemotherapy in Hepatic Resection. *The Journal of Medical Investigation*, **66**, 319-323. <https://doi.org/10.2152/jmi.66.319>
- [14] Inoue, Y., Arita, J., Sakamoto, T., Ono, Y., Takahashi, M., Takahashi, Y., *et al.* (2015) Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Annals of Surgery*, **262**, 105-111. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000775>
- [15] Shindoh, J., Seyama, Y. and Umekita, N. (2012) Three-Dimensional Staining of Liver Segments with an Ultrasound Contrast Agent as an Aid to Anatomic Liver Resection. *Journal of the American College of Surgeons*, **215**, e5-e10. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.017>
- [16] Ham, T., Jeon, J.H., Roh, Y., Lee, S., Lee, S., Kwon, H. and Cho, J.H. (2020) A Novel Method to Determine Hepatic Segments Using Sonazoid, an Ultrasound Contrast Agent. *Ultrasonography*, **39**, 94-101.

- <https://doi.org/10.14366/usg.19020>
- [17] Ikeda, K., Osaki, Y., Nakanishi, H., Nasu, A., Kawamura, Y., Jyoko, K., *et al.* (2014) Recent Progress in Radiofrequency Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*, **87**, 73-77. <https://doi.org/10.1159/000368148>
- [18] Hiraoka, A., Ichiryu, M., Tazuya, N., Ochi, H., Tanabe, A., Nakahara, H., Hidaka, S., Uehara, T., Ichikawa, S., Hasebe, A., Miyamoto, Y., Ninomiya, T., Hirooka, M., Abe, M., Hiasa, Y., Matsuura, B., Onji, M. and Michitaka, K. (2010) Clinical Translation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Following the Introduction of Contrast-Enhanced Ultrasonography with Sonazoid. *Oncology Letters*, **1**, 57-61. <https://doi.org/10.3892/ol.00000010>
- [19] Nishigaki, Y., Hayashi, H., Tomita, E., *et al.* (2015) Usefulness of Contrast-enhanced Ultrasonography Using Sonazoid for the Assessment of Therapeutic Response to Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **45**, 432-440. <https://doi.org/10.1111/hepr.12370>
- [20] Angonese, C., Baldan, A., Cillo, U., D'Alessandro, A., De Antoni, M., De Giorgio, M., *et al.* (2006) Complications of Radiofrequency Thermal Ablation in Hepatocellular Carcinoma: What about "Explosive" Spread? *Gut*, **55**, 435-436. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080515>
- [21] Kotoh, K., Enjoji, M., Arimura, E., Morizono, S., Kohjima, M., Sakai, H., *et al.* (2005) Scattered and Rapid Intrahepatic Recurrences after Radio Frequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 6828-6832. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i43.6828>
- [22] Jeong, D.Y., Kang, T.W., Min, J.H., Song, K.D., Lee, M.W., Rhim, H., Lim, H.K., Sinn, D.H. and Han, H. (2020) Effect of Perfluorobutane Microbubbles on Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Suppression of Steam Popping and Its Clinical Implication. *Korean Journal of Radiology*, **21**, 1077-1086. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0910>
- [23] Song, K.D., Lim, H.K., Rhim, H., Lee, M.W., Kang, T.W., Paik, Y.H., *et al.* (2019) Hepatic Resection vs Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma Abutting Right Diaphragm. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 227-237. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i3.227>
- [24] Sugimoto, K., Saguchi, T., Saito, K., Imai, Y. and Moriyasu, F. (2014) Hemodynamic Changes during Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization (B-TACE) of Hepatocellular Carcinoma Observed by Contrast-Enhanced Ultrasound. *Journal of Medical Ultrasonics*, **41**, 209-215. <https://doi.org/10.1007/s10396-013-0487-7>
- [25] Watanabe, Y., Ogawa, M., Kumagawa, M., Hirayama, M., Miura, T., Matsumoto, N., Nakagawara, H., Yamamoto, T. and Moriyama, M. (2020) Utility of Contrast-Enhanced Ultrasound for Early Therapeutic Evaluation of Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **39**, 431-440. <https://doi.org/10.1002/jum.15118>
- [26] Funaoka, A., Numata, K., Takeda, A., Saigusa, Y., Tsurugai, Y., Nihonmatsu, H., Chuma, M., Fukuda, H., Okada, M., Nakano, M. and Maeda, S. (2021) Use of Contrast-Enhanced Ultrasound with Sonazoid for Evaluating the Radiotherapy Efficacy for Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics*, **11**, Article No. 486. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030486>
- [27] Eso, Y., Nakano, S., Mishima, M., Arasawa, S., Iguchi, E., Takeda, H., Takai, A., Takahashi, K. and Seno, H. (2021) A simplified Method to Quantitatively Predict the Effect of Lenvatinib on Hepatocellular Carcinoma Using Contrast-Enhanced Ultrasound with Perfluorobutane Microbubbles. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **11**, 2766-2774. <https://doi.org/10.21037/qims-20-965>
- [28] Shiozawa, K., Watanabe, M., Ikehara, T., Kogame, M., Kikuchi, Y., Igarashi, Y. and Sumino, Y. (2016) Therapeutic Evaluation of Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma Using Contrast-Enhanced Ultrasonography: Preliminary Result. *Oncology Letters*, **12**, 579-584. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4669>
- [29] Dewitte, H., Vanderperren, K., Haers, H., Stock, E., Duchateau, L., Hesta, M., Saunders, J.H., De Smedt, S.C. and Lentacker, I. (2015) Theranostic mRNA-Loaded Microbubbles in the Lymphatics of Dogs: Implications for Drug Delivery. *Theranostics*, **5**, 97-109. <https://doi.org/10.7150/thno.10298>
- [30] Ishijima, A., Minamihata, K., Yamaguchi, S., Yamahira, S., Ichikawa, R., Kobayashi, E., Iijima, M., Shibasaki, Y., Azuma, T., Nagamune, T., *et al.* (2017) Selective Intracellular Vaporisation of Antibody-Conjugated Phase-Change Nano-Droplets *In Vitro*. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 44077. <https://doi.org/10.1038/srep44077>
- [31] Alkins, R., Burgess, A., Kerbel, R., Wels, W.S. and Hynynen, K. (2016) Early Treatment of HER2-Amplified Brain Tumors with Targeted NK-92 Cells and Focused Ultrasound Improves Survival. *Neuro-Oncology*, **18**, 974-981. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov318>
- [32] Song, H.W., Lee, H.S., Kim, S.J., Kim, H.Y., Choi, Y.H., Kang, B., Kim, C.S., Park, J.O. and Choi, E. (2021) Sonazoid-Conjugated Natural Killer Cells for Tumor Therapy and Real-Time Visualization by Ultrasound Imaging. *Pharmaceuticals*, **13**, Article No. 1689. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101689>
- [33] Park, J.H., Park, M.S., Lee, S.J., Jeong, W.K., Lee, J.Y., Park, M.J., *et al.* (2019) Contrast-Enhanced US with Perfluorobutane for Hepatocellular Carcinoma Surveillance: A Multicenter Diagnostic Trial (SCAN). *Radiology*, **292**, 638-646.

- <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190183>
- [34] Strobel, D., Seitz, K., Blank, W., Schuler, A., Dietrich, C., von Herbay, A., *et al.* (2008) Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions—Diagnostic Accuracy in Clinical Practice (DEGUM Multicenter Trial) *Ultraschall in der Medizin*, **29**, 499-505. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027806>
- [35] Jang, J.Y., Kim, M.Y., Jeong, S.W., Kim, T.Y., Kim, S.U., Lee, S.H., *et al.* (2013) Current Consensus and Guidelines of Contrast Enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions. *Clinical and Molecular Hepatology*, **19**, 1-16. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.1.1>
- [36] Maruyama, H., Sekimoto, T. and Yokosuka, O. (2016) Role of Contrast-Enhanced Ultrasonography with Sonazoid for Hepatocellular Carcinoma: Evidence from a 10-Year Experience. *Journal of Gastroenterology*, **51**, 421-433. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1151-3>