

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

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

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва. E-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Реферат

Цель: Оценить возможности УЗИ с контрастированием в выявлении метастазов колоректального рака в печени в сравнении со стандартным серошкальным В-режимом.

Материал и методы: Проведены УЗИ 18 пациентам с метастазами колоректального в печени с применением эхо-контрастного препарата SonoVue (Bracco, Италия). Пациенты были разделены на две группы: первая группа – 10 пациентов (55 %) до начала проведения химиотерапии; вторая группа – 8 пациентов (45 %) 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), одновременно с интактной паренхимой печени (у 25 % больных – из второй группы). В отсроченной фазе у 4 (22,2 %) из 18 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 с от начала введения контраста). Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (washout) было характерно для метастазов в печени у пациентов первой группы (42,4 с от начала введения контраста).

Заключение: УЗИ с применением контрастного усиления улучшает достоверность визуализации 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, химиотерапия, оценка эффективности

Введение

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает в мире одно из первых мест [1]. До 1 млн человек в мире и более 50 тыс. в России ежегодно заболевают колоректальным раком (КРР) [2].

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. Несмотря на то, что в большинстве случаев рак ободочной и прямой кишки имеет многочисленные симптомы, все же до 80 % больных поступают в клинику с III и IV стадией заболевания, а у каждого 3-го больного из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы. Одной из наиболее часто встречающихся локализаций метастазов, по современным данным, является печень, что обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими

особенностями этого органа. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром [3].

Раннее выявление метастазов в печени у больных колоректальным раком чрезвычайно важно, 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 значительно варьирует – от 53 до 94 %, в зависимости от диаметра очагов [5–7]. Так, чувствительность серошкального УЗИ печени снижается до 20 %, если диаметр очагов меньше 10 мм [8]. Специфичность составляет 60–98 %, в зависимости от размеров очаговых образований [5, 7]. У пациентов с метастатическим поражением печени 25–50 % очаговых образований меньше 20 мм являются доброкачественными [9, 10], а около 80 % очагов менее 10 мм – также доброкачественные [11].

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, GE Tokyo), 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, Милан, Италия.

Чувствительность и специфичность УЗИ с применением контрастного усиления составляют 80–98 и 84–98 % соответственно [5, 7, 12].

По сравнению с серошкальным УЗИ ультразвуковое исследование с микропузырьковым контрастным усилением позволяет не только выявлять новые очаги, но и позволяет в режиме реального времени оценивать кровоток и сосудистую архитектуру метастазов в печени, что, 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 – отсутствия эхосигналов от артериальных сосудов. В артериальной фазе оценивается сосудистая морфология очагов.

В данном исследовании будут оценены возможности УЗИ с контрастированием в диагностике метастазов колоректального рака в печени по сравнению со стандартным серошкальным УЗИ. Также будут рассмотрены изменения накопления контрастного препарата метастазами колоректального рака в печени в процессе химиотерапевтического лечения.

Материал и методы

Были проведены ультразвуковые исследования печени в стандартном серошкальном В-режиме и с применением контрастного препарата SonoVue® (Bracco SpA, Милан, Италия) 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 и позволяющие проводить УЗИ с контрастным усилением.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа – 10 пациентов (55 %) до начала проведения химиотерапии. Вторая группа – 8 пациентов (45 %) 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® в объеме 2,4 мл болюсно вводился больным через внутривенный катетер, установленный в периферической (локтевой) вене – у 13 из 18 больных (72,2 %), и в центральной (подключичной) вене в виде порта – у 5 из 18 больных (27,8 %). Далее, после введения контрастного препарата производилась инъекция 0,9 % раствора натрия хлорида (физиологический раствор) в объеме 5–10 мл: 10 мл – 2 больным (11 %), 7,5 мл – 2 больным (11 %), 5 мл – 14 больным (78 %).

С момента внутривенного введения контраста в течение 3 мин производились регистрация и запись сигналов в стадиях накопления и вымывания контраста из паренхимы печени и метастатических очагов. По истечении 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) [13].

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) [14, 15].

К ТИС параметрам относятся следующие: время до wash-in (накопления), время до достижения 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 эффективности больных с метастазами в печени.

Результаты

Исследование каждого больного 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 гипоэхогенные 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 характерных

Таблица 1

Время 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, с	
	Начало	Конец
Артериальная	10–20	25–35
Венозная	30–45	120
Отсроченная	Более 120	Исчезновение микропузырьков (приблизительно 240–360)

ра накопления контраста в артериальную фазу (табл. 2).

Для больных из первой группы было характерно накопление контраста по периферии очагов (рис. 1) – у 7 из 10 больных (70 %) и по всей площади по типу полного гомогенного накопления – у 3 из 10 больных (30 %) (рис. 2).

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

В отсроченной фазе по истечении 3 мин исследовали оставшиеся сегменты печени. Ранее описанные метастазы визуализировались как ан- и гипоехогенные очаги на фоне неизменной паренхимы печени. Также в отсроченной

Таблица 2

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

Группы больных	Артериальная фаза		
	По периферии, %	Гомогенно по всему объему, %	Одновременно с интактной паренхимой печени, %
Группа 1	70	30	0
Группа 2	75	0	25

фазе у 4 (22,2 %) из пациентов 18 (100 %) были обнаружены дополнительные метастазы, которые не определялись в стандартном серошкальном В-режиме (рис. 3).

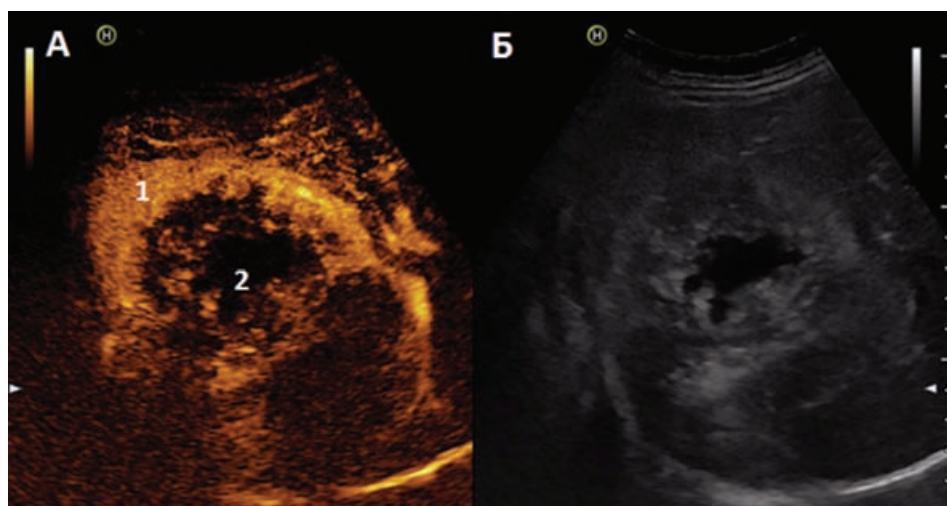


Рис. 1. УЗИ печени с контрастным усилением. Визуализируется метастатический очаг: А – артериальная фаза контрастирования (18 с после внутривенного введения контрастного препарата SonoVue), 1 – периферическая контрастируемая зона; 2 – неконтрастируемая центральная зона. Б – серошкальный В-режим

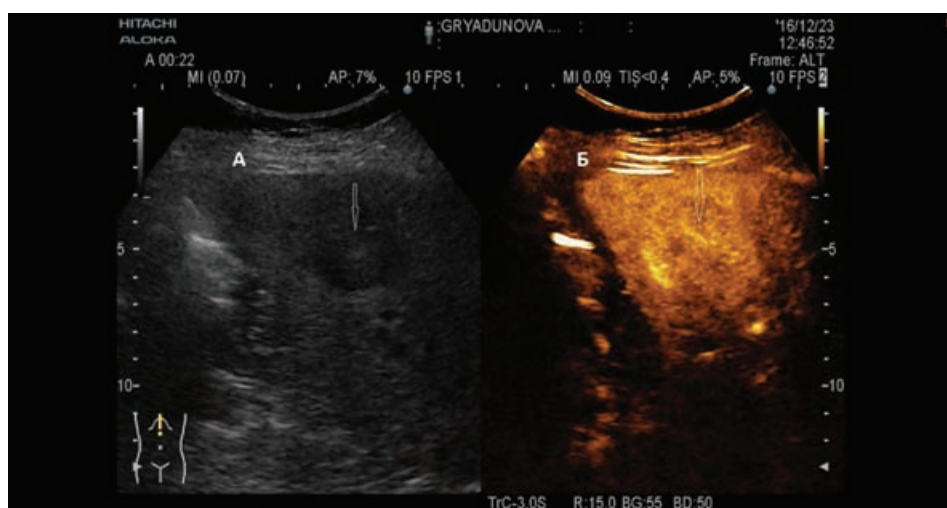


Рис. 2. УЗИ печени с контрастным усилением. Визуализируется метастатический очаг (стрелка): А – серошкальный В-режим. Б – артериальная фаза контрастирования (22 с после внутривенного введения контрастного препарата SonoVue) – отмечается гомогенное накопление контраста в очаге

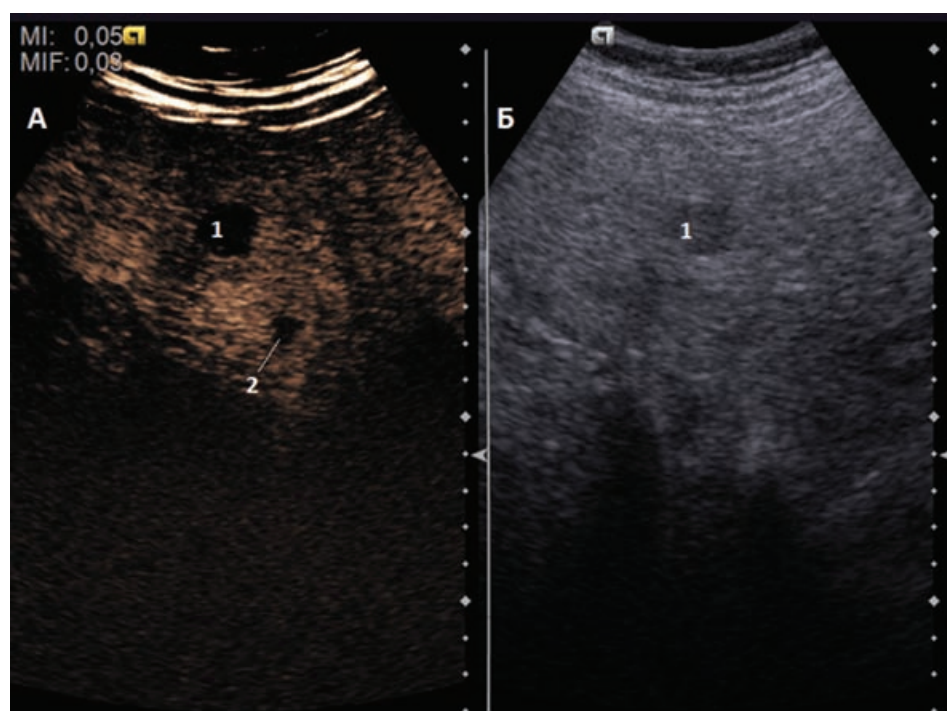


Рис. 3. УЗИ печени с контрастным усилением. В серошкальном В-режиме (Б) и в режиме контрастного усиления (А) визуализируется метастатический очаг (1). При исследовании в режиме контрастного усиления определяется дополнительный метастаз (2), который не визуализировался в В-режиме

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

Время начала накопления контрастного препарата варьировало от 14 до 23 с (среднее значение 17,7 с) от начала введения у пациентов из первой группы и от 26 до 35 с (среднее значение 31,4 с) 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 с (среднее значение 25,8 с) от начала введения у пациентов из первой группы и от 36 до 45 с (среднее значение 41,6 с) – из второй группы.

Таблица 3

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

	Основные параметры ТИС		
	Время начала стадии wash-in, среднее значение, с	Время максимальной концентрации контраста peak, среднее значение, с	Время начала стадии wash-out, среднее значение, с
Группа 1	17,7	25,8	42,4
Группа 2	31,4	41,6	59,8

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

Наиболее раннее начало стадии выведения контраста (wash-out) 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 установки 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 – высокочувствительный и специфичный метод в выявлении метастазов в печени и позволяет подробно изучить сосудистую архитектуру и гемодинамику метастатических очагов [16, 17].

В течение артериальной фазы метастазы в печени активнее накапливали контрастный препарат по сравнению с окружающей паренхимой печени вследствие наличия в них только артериальных сосудов и отсутствия венозного кровоснабжения [18]. 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 [19]. 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. [13].

В нескольких зарубежных исследованиях представлены данные, в которых 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 [12, 20].

В настоящее время уделяется все большее внимание УЗИ печени с контрастным усилением

в оценке эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени.

Как известно, система RECIST базируется на определении изменения диаметра метастатического очага при контрольных КТ-исследованиях, по результатам которых производится оценка эффекта 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 точной оценке лечения [21].

Когда метастатический очаг увеличивается или уменьшается в объеме, то питающие сосуды также соответственно 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 [22–24]. Выявление таких ранних изменений в метастатических очагах печени у больных колоректальным раком в процессе химиотерапевтического лечения позволяет произвести корректировку назначенного лечения [21].

В настоящем исследовании были отмечены различия гемодинамики и сосудистой архитектуры между больными первой и второй групп. Метастатические очаги у больных второй группы обладали сниженной гемодинамикой, что отображалось в изменении времени накопления и вымывания контраста. Схожие данные были получены в исследовании Schirin-Sokhan et al, где производилось построение кривых уровня накопления контраста во времени у больных раком прямой кишки с метастазами в печени в процессе антиангиогенного лечения [24]. В результате этого исследования было отмечено достоверное увеличение времени достижения максимальной концентрации контраста (time to peak).

Заключение

УЗИ с применением контрастного усиления позволяет улучшить визуализацию метастазов в печени, выявленных в В-режиме, а также обнаружить дополнительные метастазы, которые не определялись в серошкальном В-режиме. Кроме того, УЗИ с контрастированием можно 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.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3 (85). Прил. 1.
2. Гребенкин Е.Н., Станоевич У.С., Чхиквадзе В.Д. и соавт. Роль радиочастотной абляции в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // Врач. 2012. № 6. С. 48–51.
3. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Николаев А.В. и соавт. // Онкологическая колопроктология. 2012. № 4. С. 15–21.
4. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А. и соавт. Значение ультразвуковой диагностики метастатического поражения печени в определении тактики хирургического лечения // Росс. онкол. журнал. 2015. №3. С. 23–27.
5. Albrecht T., Hohmann J., Idenburg A. et al. Detection and characterisation of liver metastases // Eur. Radiol. 2004. Vol. 14. Suppl 8. P. 25–33.
6. Konopke R., Kersting S., Saeger H.D., Bunk A. Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound – comparison to intraoperative findings // Ultraschall Med. 2005. Vol. 26. P. 107–113.
7. Larsen L.P., Rosenkilde M., Christensen H. et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study // Eur. J. Radiol. 2007. Vol 62. P. 302–307.
8. Wernecke K., Rummeny E., Bongartz G. et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging // Amer. J. Roentgenol. 1991. Vol. 157. P. 731–739.
9. Jones E.C., Chezmar J.L., Nelson R.C., Bernardino M.E. The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT // Amer. J. Roentgenol. 1992. Vol. 158. P. 535–539.
10. Kreft B., Pauleit D., Bachmann R. et al. Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI // Rofo. 2001. Vol. 173. P. 424–429.
11. Schwartz L.H., Gandras E.J., Colangelo S.M. et al. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer // Radiology. 1999. Vol. 210. P. 71–74.
12. Konopke R., Kersting S., Bergert H. et al. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy // Int. J. Colorectal Dis. 2007. Vol. 22. P. 201–207.
13. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. 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 // Ultraschall. Med. 2013. Vol. 34. P. 11–29.
14. Lassau N., Bonastre J., Kind M. et al. 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 // Invest. Radiol. 2014. Vol. 49. P. 794–800.
15. Lassau N., Chebil M., Chami L. et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment // Target Oncol. 2010. Vol. 5. P. 53–58.
16. Arita J., Ono Y., Takahashi M. et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. Suppl. 3. P. 390–397.
17. Yoshida K., Hirokawa T., Moriyasu F. et al. Arterial-phase contrast-enhanced ultrasonography for evaluating anti-angiogenesis treatment: a pilot study // World. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. P. 1045–1450.
18. Larsen L.P. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review // World J. Hepatol. 2010. Vol. 2. № 1. P. 8–15.
19. Cosgrove D., Blomley M. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound // Abdom. Imaging. 2004. Vol. 29. P. 446–454.
20. Albrecht T., Hoffmann C.W., Schmitz S.A. et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases // Amer. J. Roentgenol. 2001. Vol. 176. P. 1191–1198.
21. Naoyuki U., Haruki N., Naoko S. et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluation of the therapeutic effect of chemotherapy for patients with liver metastases // Yonago Acta Medica. 2016. Vol. 59. P. 255–261.

22. Lassau N., Koscielny S., Chami L. et al. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification – preliminary results // Radiology. 2011. Vol. 258. P. 291–300.
23. Moschouris H., Malagari K., Marinis A. et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: Evaluation with parametric contrast-enhanced ultrasonography // World J. Radiol. 2012. Vol. 4. P. 379–386.
24. Schirin-Sokhan R., Winograd R., Roderburg C. et al. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 541–545.

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Evaluation of the Possibilities of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Diagnosis of Colorectal Liver Metastases (CRLM)

E.V. Kovaleva, G.T. Sinyukova, T.Yu. Danzanova, P.I. Lepadatu, E.A. Gudilina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.

E-mail: ek.v.kovaleva@gmail.com

Abstract

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

Material 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 patients (55 %) before to chemotherapy; the second group – 8 patients (45 %) after chemotherapy with the stabilization of the process. 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 hyperenhancement (70 % of the patients from the first group, 75 % of patients from the second group) and isoenhancement, such as intact liver parenchyma (25 % of the patients from the second group). There were detected additional metastases in 4 (22,2 %) of patients 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 s from the injection of the contrast). The earliest beginning of the wash out stage was observed in liver metastases in patients from the first group (42.4 s 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, chemotherapy, response prediction