

Современное состояние проблемы диагностики гепатоцеллюлярного рака

Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН

Diagnostics of hepatocellular cancer: state-of-the-art

T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu
Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Цель обзора. Представить особенности диагностики гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Основные положения. Рассмотрены факторы развития ГЦР, принципы проведения скрининга в группе риска. Описана роль ультразвукового исследования, рентгеновской, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике ГЦР, а также отражены дополнительные сведения, которые можно получить с помощью лучевых методов исследования, что имеет огромное значение в определении резектабельности и предоперационном планировании хирургического вмешательства. Описана лучевая диагностика при сопутствующем циррозе, сложность обнаружения ГЦР малых размеров. Лучевую дифференциальную диагностику ГЦР следует проводить с диспластическими узелками. Рассмотрены преимущества и ограничения каждого из методов визуализации.

Заключение. Проблема диагностики гепатоцеллюлярного рака продолжает оставаться актуальной и требует проведения дальнейших исследований.

The aim of review. To present features of hepatocellular carcinoma (HCC) diagnostics.

Key points. Factors of HCC development, principles of screening diagnostics in risk group are discussed. The role of ultrasound investigation, X-ray, computer and magnetic-resonance tomography in HCC diagnostics is described, and also additional data which can be received with by radiological diagnostic methods that has high value in assessment resectability and preoperative surgical planning are reflected. The radiology is described at accompanying cirrhosis, difficulty of small HCC detection. Radiological differential diagnostics of HCC should be carried out with dysplastic nodules. Advantages and restrictions of each of method of visualization are presented.

Conclusion. The issue of hepatocellular cancer diagnostics remains actual and requires further studies.

Key words: hepatocellular cancer, ultrasound investigation, x-ray computer tomography, magnetic-resonance tomography, positron-emission tomography.

Данзанова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН. Контактная информация danzanova@yandex.ru; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24
Danzanova Tatyana Yu — MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics, department of radiology and intervention radiology, scientific research institute of clinical oncology Federal state-funded institution Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: danzanova@yandex.ru; 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24

Синюкова Галина Тимофеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН

Sinyukova Galina T — MD, PhD, professor, head of department of ultrasound diagnostics, department of radiology and intervention radiology, scientific research institute of clinical oncology Federal state-funded institution Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Лепэдату Павел Иванович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН

Lepedatu Paul I — MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics, department of radiology and intervention radiology, scientific research institute of clinical oncology Federal state-funded institution Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в структуре всех злокачественных опухолей печени занимает около 85%. Примерно 5–10% приходится на холангиоцеллюлярный рак, а оставшаяся часть на более редкие новообразования — гемангиосаркому, гепатобластому и мезенхимальные опухоли [1].

Гепатоцеллюлярный рак печени является пятой по частоте из наиболее распространенных опухолей в мире и третьей причиной смерти после рака легкого и желудка [2, 3]. В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного рака печени. Ожидается удвоение количества таких больных в следующие два десятилетия. Наиболее распространен ГЦР (свыше 20 случаев на 100 тыс. населения) в странах Центральной Африки и Юго-Восточной Азии, что связано с высокой эндемичностью этих районов по вирусным гепатитам В и С. Так, первичный рак печени в Мозамбике составляет 98,2 на 100 тыс. мужчин в год. В странах Юго-Восточной Азии *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК) является второй по распространенности среди всех злокачественных опухолей [4].

В России в 2007 г. раком печени заболели 6298 человек, что составило 14–15-е место в структуре онкологической заболеваемости. Частота рака печени 4,4 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2002 г. отмечено снижение абсолютного числа заболевших (–6,7% у мужчин и –8,0% у женщин). В структуре смертности от онкологической патологии рак печени занимает 11–12-е место, в 2007 г. он явился причиной смерти 8126 человек, что составило 3% от числа умерших от злокачественных новообразований [5].

Цирроз печени (ЦП) — самый значимый predisposing фактор развития ГЦК, которая в 80% случаев формируется именно в цирротической печени. Ежегодный уровень заболеваемости ГЦР составляет 2,0–6,6% у пациентов с ЦП по сравнению с 0,4% у пациентов без цирроза [6, 7]. Самой частой причиной развития ЦП являются гепатиты В и С. Кроме того, у 30% пациентов с хроническим гепатитом В рак печени может развиваться без ЦП [8, 9]. К другим провоцирующим факторам относятся: aflatoxins, алкоголь, оральные контрацептивы. Развитие ГЦК на фоне гепатитов В и С происходит в 20 раз чаще, чем без вирусной ассоциации, вследствие воспалительно-регенераторных процессов.

Основная роль в механизме канцерогенеза отводится некрозу гепатоцитов, вызываемому в ответ

хроническое воспаление, фиброз, дисгенерацию и дисплазию гепатоцитов. Регенераторная гиперплазия гепатоцитов увеличивает риск последующих генетических изменений (мутаций), ведущих к нарушению клеточного роста и повышающих риск злокачественной трансформации. Дисплазия гепатоцитов обнаруживается у 60% больных с ГЦК на фоне цирроза печени. Мужчины заболевают в 3 раза чаще, что можно объяснить большей частотой носительства у них вирусов гепатитов [10, 11].

Пятилетняя выживаемость пациентов, подвергающихся различным методам лечения ГЦР, включая трансплантацию, резекцию печени и чрескожные методы абляции, составляет 40–75%. Наблюдение пациентов с высоким риском развития ГЦР позволяет диагностировать опухоль на ранней стадии. К сожалению, только 30% больных раком печени возможно проведение хирургического лечения [12].

Скрининг

Скрининг населения на гепатоцеллюлярный рак печени осуществляется в группах риска среди вирусоносителей гепатитов В и С и больных ЦП, а также в эпидемических по ГЦР странах. Используются два подхода: *определение альфа-фетопroteина* (АФП) и *ультразвуковое исследование* (УЗИ) печени каждые 6 мес [13]. Пациенты со стойким повышением уровня АФП нуждаются в более частом проведении УЗИ, так как они находятся в группе еще большего риска развития рака печени.

При скрининге 5670 больных хроническими гепатитами В и С в США гепатоцеллюлярная карцинома была выявлена в 8,2% случаев. При обследовании 1006 больных циррозом ГЦР обнаружился у 45,9% из них. Проведение лечения было возможным лишь у 68,7% пациентов, 2- и 5-летняя выживаемость в этой группе составила 65 и 28% соответственно по сравнению с 10 и 0% в группе больных с запущенной стадией заболевания [14]. Обследование 18816 человек с гепатитом В в Шанхае установило, что при использовании АФП и УЗИ каждые 6 мес в сравнении с обычной группой смертность от ГЦР была ниже в контрольной группе обследованных — 83,2 против 131,5 на 100 тыс. [15]. Одни исследователи рекомендуют проводить скрининг с интервалом 3–6 мес [16], другие — через 12 мес [17].

Нормальный уровень альфа-фетопroteина — ниже 10 нг/мл. Умеренно повышенные значения (до 500 нг/мл) могут отмечаться у пациентов

с хроническим гепатитом. Чувствительность анализов на АФП для рака печени определяется приблизительно в 60% и зависит от величины показателя, составляя 23% при значениях менее 400 нг/мл и 100% при значениях 1000 нг/мл [18]. При этом нормальные показатели АФП не исключают наличие ГЦК. Кроме того, отклонение в уровне АФП не подразумевает наличие злокачественной опухоли. Однако следует обратить внимание, что пациенты с ЦП и колебаниями уровня АФП, несмотря на отсутствие документированного рака печени, находятся в группе очень высокого риска по развитию последнего. Таким образом, у любого пациента с циррозом печени и увеличением значений АФП, особенно со стойким их повышением, наиболее вероятно или разовьется, или фактически уже есть не диагностированный рак печени.

Показатель АФП выше 500 нг/мл с большой долей вероятности предполагает наличие ГЦК. Фактически уровень АФП в крови относительно коррелирует с размерами опухоли печени. Значения АФП можно использовать также как маркер реакции на лечение. Повышенный уровень АФП будет снижаться до нормального в случае успешного удаления опухоли хирургическим путем. Следует сказать, что альфа-фетопrotein не является надежным биомаркером для диагностики ГЦР, имея низкую чувствительность, специфичность и прогнозирующую ценность, что подчеркивает важность других методов диагностики [18, 19].

У пациентов с циррозом печени диагноз ГЦР может быть основан на данных клинических, лабораторных и инструментальных методов с точностью до 99% [20].

Американская и европейская ассоциации по изучению заболеваний печени установили критерии для диагностики ГЦР:

- гиперваскулярные образования более 2 см, определяемые любым методом визуализации;
- образования 1–2 см, гиперваскулярные при исследовании любыми двумя методами визуализации.

При соблюдении данных условий биопсия может не проводиться. Вместе с тем около 10–16% злокачественных образований не гиперсосудистые, а изо- или гиповаскулярные. Приведенным выше критериям соответствуют только 61% образований размерами 1–3 см в цирротической печени, вследствие чего для решения вопроса требуется биопсия. Если следовать критериям названных ассоциаций, можно в 38% случаев пропустить ГЦР в образованиях размером 1–2 см максимум. Поэтому выявление гиперсосудистых очагов менее 1 см также требует диагностических разъяснений из-за их возможной злокачественности. Кроме того, любое образование больше 2 см, даже гиповаскулярной структуры, должно

рассматриваться как подозрительное на ГЦР [21, 22].

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование в В-режиме часто является начальным и его использование рекомендовано Британским обществом гастроэнтерологов в инструкции для диагностики ГЦР у взрослых [23]. Во всем мире УЗИ играет главную роль в скрининге ГЦР для раннего выявления опухолевых образований в печени, так как оно проводится в реальном времени и является простым, неинвазивным методом. Помимо этого, при выявлении новообразования можно под контролем УЗИ провести трансабдоминальную аспирационную тонкоигольную биопсию для верификации диагноза. Цитологическое исследование материала, полученного при биопсии, позволяет дифференцировать опухоли с низкой и умеренной степенью дифференцировки, но сложнее выявить высокодифференцированные опухоли [1].

Изображение ГЦК на ультразвуковых томограммах, полученных в В-режиме, вариабельно. Образования малых размеров обычно гипоехогенны, но при больших размерах могут продемонстрировать гетерогенную эхоструктуру из-за некроза и фиброза. Если опухоль, обнаруженная при УЗИ, размером ≥ 2 см в диаметре, то вероятность ГЦР составляет более 95%, и биопсия не показана [20]. Чувствительность, специфичность и прогнозирующее положительное значение УЗИ в ранней диагностике ГЦК у больных гепатитом В с повышенным АФП составляет 85,7, 81,7 и 54,5% соответственно. Сложность диагностики ГЦР в условиях ЦП заключается в крайне неоднородной структуре паренхимы печени, наличии участков дисплазии, которые могут выглядеть как зоны округлой формы со стертыми очертаниями, подозрительными на новообразования злокачественной природы.

Метод УЗИ имеет ограничения у больных с ожирением, метеоризмом, нарушением задержки дыхания, высоким расположением печени, с повязками на животе или болезненностью послеоперационного рубца [1].

Гепатоканцерогенез считают многошаговым процессом, который характеризуется развитием целого спектра узелков — от доброкачественных регенеративных и узлов дисплазии к злокачественному узлу гепатоцеллюлярного рака. Хотя обычное УЗИ и может показать различные типы узлов при циррозе печени, способность отличить их ограничена, поскольку это требует понимания изменений гемодинамики: — кровоснабжение регенеративных узелков не изменяет сосудистый рисунок печени, тогда как узлы дисплазии демонстрируют более сложную сосудистую сеть, возможно гиперваскулярную, что типично также и для ГЦР [24]. Снижение кровотока в воротной

вене и печеночных артериях с прогрессивным увеличением числа патологических печеночных артерий рассматриваются как гистологические особенности злокачественного преобразования. Именно этот процесс развития опухоли — неангиогенез — дает начало характерным проявлениям ГЦР на различных, усиленных контрастом, изображениях, полученных методами УЗИ, *рентгеновской компьютерной томографии* (РКТ) и *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), что облегчает его дифференцирование от других образований печени.

Использование доплерографических методик позволяет визуализировать кровоток в опухоли, что может облегчить диагностику. Изображение сосудов в опухоли визуализируется у 65–78% больных ГЦР [25]. Определение степени васкуляризации опухоли может служить прогнозом для эффективности химиотерапии: при выраженной васкуляризации результаты лечения были лучше в сравнении с группой, где степень васкуляризации была ниже [26]. При положительных результатах от химиотерапии наряду с уменьшением размеров опухоли снижается количество внутриопухолевых сосудов. Методом окрашивания сосудов можно оценить кровоток в печени и выявить тромбозы сосудов, в том числе опухолевые. Образования малых размеров, как правило, гиповаскулярны, именно поэтому совершенствование методов диагностики во всем мире направлено на обнаружение и дифференцирование таких образований.

Прогресс в технических достижениях производителей ультразвуковой аппаратуры и в открытии эхоконтрастных агентов позволил изменить диагностическую роль УЗИ и обеспечить улучшение контрастности образований печени в режиме реального времени.

Контрастные средства помогают определить и визуализировать три сосудистые фазы — артериальную, портальную венозную и последнюю фазу, которая продолжается до разрушения препарата в печени. Последняя фаза отличается от таковой при РКТ и МРТ и может характеризовать ретикулоэндотелиальную систему и клетки Купфера [27, 28].

Наиболее распространенной особенностью ГЦР при использовании УЗИ с контрастированием является наличие раннего, интенсивного и однородного внутриопухолевого усиления эхосигнала. Отображение в реальном времени может продемонстрировать усиленный кровоток в виде «ободка» с периферическим окружением сосудов и внутренним проникинением в опухоль. После артериальной гиперваскуляризации в узле ГЦР виден так называемый «провал», что проявляется изоэхогенным или гипозохогенным изображением в венозной и отсроченной фазах. Степень увеличения последней фазы определяется степенью схожести узла с нормальной паренхимой пече-

ни [29]. У регенеративных узелков обычно имеется гипозохогенное или изоэхогенное проявление в артериальной фазе и изоэхогенное — в венозной и последней фазах. Обнаружение гиперваскуляризации отражает преобразование в ГЦР. Такая особенность объясняется тем, что опухолевая ткань получает питание от печеночных артерий в отличие от паренхимы печени и доброкачественных образований, которые кровоснабжаются системой воротной вены [30, 31].

При сравнении эхоконтрастного исследования с другими методами визуализации одни исследователи говорят о высокой диагностической эффективности метода, который не уступает РКТ и МРТ, другие, сравнивая методы между собой, считают, что РКТ и особенно МРТ превосходят эхоконтрастное УЗИ [32]. Чувствительность эхоконтрастного УЗИ и МРТ с контрастированием *суперпарамагнитной окисью железа* (СПО) в визуализации опухоли печени при сравнении постсосудистой фазы составила 98 и 95% соответственно [33]. Если сопоставить серошкальное УЗИ в В-режиме с эхоконтрастным УЗИ, то точность диагностики образований повысится с 60 до 86% с оптимальным интервалом для дифференцировки спустя 20 и 100 с после инъекции [34].

Прослежена корреляция между степенью васкуляризации высокодифференцированного ГЦР при использовании эхоконтрастирования и темпом роста опухоли: гиперсосудистые, изоваскулярные и гиповаскулярные узлы ГЦК двукратно увеличались в объеме за 79, 98 и 782 дня соответственно [35].

Образования, которые не отражают типичную ультразвуковую картину, характерную для ГЦР, т. е. гиперваскуляризацию в артериальную фазу и симптом «провала» в венозную фазу, требуют биопсии для подтверждения диагноза [36]. И хотя многие исследователи утверждают, что УЗИ с контрастированием приближается по значению к РКТ и МРТ, есть публикации о том, что именно ГЦК малых размеров и паренхима измененной цирротической печени не могут быть в должной мере оценены из-за короткой продолжительности артериальной фазы [37].

Контрастные препараты новых поколений позволяют удлинять время исследования. Так, недавно разработанный Sonazoid («Daiichi Sankyo», Япония), состоящий из микропузырей газа перфлуоробутана (диаметр 2–3 мкм), стабилизированного фосфолипидной мембраной, дает возможность непрерывно отображать контраст в реальном времени более 10 мин и улучшает показатели воспроизводимости и длительности эхоконтрастного УЗИ [38]. Увеличение длительности постсосудистой последней фазы до 120 мин за счет реперфузии позволяет использовать его при проведении радиочастотной термоабляции. Повышение контрастирования образования помо-

гает отличить некротическую ткань от опухолевой [39].

Благодаря такому увеличению времени можно также провести трехмерную реконструкцию изображения (3D УЗИ), которая отображает пространственное распределение сосудов в опухоли во всех фазах контрастирования. В *ранней фазе* 90% очагов ГЦР показали диффузное усиление васкуляризации за счет внутриопухолевых сосудов, 60% метастазов печени — периферическое усиление в виде «ободка» с внутриопухолевыми или перитуморальными сосудами, 79% гемангиом — периферическое локальное усиление кровотока с перитуморальными сосудами или отсутствие сосудов и 100% нодулярных гиперплазий — единичные, разбросанные сосуды с артериями в виде «спица в колесе». В *средней фазе* 93% очагов ГЦР показали разбросанное повышение, 69% метастазов — периферическое усиление в виде «ободка», 75% гемангиом — периферическое локальное усиление и 25% — разбросанное усиление, 100% нодулярных гиперплазий — разбросанное усиление. В *последней фазе* основная часть образований была гипоехогенной. «Провал» контрастирования, т. е. гипоехогенность, была характерна для злокачественных опухолей, в то время как постоянное усиление контрастирования продемонстрировали доброкачественные образования. Ни изоэхогенные метастазы, ни гипоехогенные нодулярные гиперплазии не были обнаружены в последней фазе.

Оценка васкуляризации в ранней и средней фазах важна для дифференцирования образований в печени, а усиление контрастности в последней фазе облегчает выявление добро- и злокачественных очагов. Чувствительность и специфичность 3D УЗИ с применением контраста составила 92 и 91% для ГЦР, 84 и 97% — для метастазов, 91 и 98% — для гемангиом, 80 и 99% — для нодулярной гиперплазии [40].

В последнее время стало возможным использовать эластографию, которая определяет плотность печени путем отклонения звуковой волны. Эластосонография — технология улучшенной визуализации неоднородностей мягких тканей при помощи ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии. Механизм эластосонографии заключается в измерении и изображении смещения звуковой частоты при локальном движении частиц ткани, вызванного внешними причинами, т. е. измеряется разница частот до деформации и после. Поскольку различные биологические ткани имеют разный коэффициент упругости, то и отраженная звуковая волна будет различной. Области с высокой амплитудой звуковой волны отображаются одним цветом, звуковые волны с более низкой амплитудой — другим. Изменения отображаются на экране ультразвукового сканера в режиме реального времени.

С помощью эластографии оценивают фиброз и цирроз печени. Метод рекомендуют в качестве мониторинга лечения и для оценки клинического течения и стадии фиброза при хронических вирусных гепатитах.

Начались исследования с использованием эластографии в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований печени. Сделаны заявления, что чувствительность, специфичность и точность эластографии в обнаружении злокачественных опухолей даже небольших размеров (≤ 2 см) составляет 93,5, 87,0 и 91,8% соответственно [41, 42].

Рентгеновская компьютерная томография

Развитие спиральной компьютерной томографии с улучшенным пространственным и временным разрешением привело к улучшению выявления и характеристики очаговых поражений печени [43]. Применение спиральной томографии дает возможность получить изображение печени за 10 с или меньше по сравнению с 25–30 с для обычной РКТ. Короткое время, необходимое для изображения печени, позволяет увеличить количество обследуемых пациентов.

Гиперсосудистые повреждения печени лучше всего оцениваются в последней артериальной фазе, поскольку происходит максимальное повышение четкости изображения паренхимы. В портальной венозно-доминантной фазе максимально повышается четкость паренхимы на фоне затемнения печеночных вен. Эта фаза расширена, поэтому можно обследовать всю брюшную полость и в зависимости от клинических признаков — полость таза. Отсроченная фаза, или фаза равновесия, наступает через 3–5 мин после контрастного введения и может быть полезна для характеристики повреждений печени.

При РКТ с контрастированием типичный узел ГЦР показывает схожее с контрастным УЗИ интенсивное неоднородное усиление, проявляющееся в печеночной артериально-доминирующей фазе, и контрастный провал в последней венозной фазе [44]. Реже встречаются гиповаскулярные очаги без артериального усиления, проявляясь как гипоинтенсивные образования на фоне паренхимы печени в венозно-доминирующей фазе.

ГЦК, которая развивается не на фоне цирроза, часто выявляется в виде большого образования из-за продолжительного бессимптомного течения и позднего проявления [45, 46]. Опухоль больших размеров имеет много характерных проявлений при РКТ с контрастированием, что обеспечивает несложное дифференцирование. Мозаичная структура характерна для новообразований больших размеров с фиброзными перегородками, отделяющими области переменного ослабления, которые представляют собой зоны кровоизлияния, некроза, жировой дистрофии и фиброза. Могут

быть замечены характерные спутниковые узелки опухоли близко к краям большого узла. Четкие, отграниченные края и отчетливая фиброзная капсула также являются особенностями большого узла ГЦР. Фиброзная капсула имеет низкую интенсивность сигнала на изображениях, которая не усиливается в артериальную фазу, но начинает возрастать в венозной фазе. Задержка контраста в пределах капсулы увеличивается в фазе равновесия. Для ГЦР характерно быстрое распространение в воротную венозную систему и систему желчных протоков. Воротная вена может быть заполнена опухолевым тромбом, который может быть отдифференцирован от неопухолевого тромба демонстрацией артериального усиления — диффузного или прерывистого [47].

К недостаткам РКТ можно отнести всего две причины — лучевая нагрузка и невозможность перемещения сканера к больному. Зато на результаты исследования не влияют масса тела пациента, повязки и болезненность послеоперационной раны.

Магнитно-резонансная томография

МРТ часто рассматривается как самый чувствительный и специфический метод для оценки печени, что может быть спорно, учитывая недавнюю революцию в технологии РКТ [48, 49]. Однако при использовании контраста в процессе МРТ повреждения в печени диагностируются лучше, чем при РКТ, за счет гибкости и диапазона доступных последовательностей импульсов магнитного резонанса.

При исследовании гепатобилиарной системы методом МРТ используется несколько последовательностей импульсов магнитного резонанса, каждый из которых производит изображения, которые предоставляют уникальную информацию о печени и системе желчных протоков. Большинство исследований включает последовательность градиента T1 и одну или более последовательностей T2. Объединение этих последовательностей с внеклеточными внутривенными контрастными агентами позволяет обнаружить опухолевые повреждения. Кроме того, использование определенных для ткани контрастных веществ, таких как супермагнитная окись железа, позволяет улучшить обнаружение и характеристику опухолей печени [50–52]. Пациентам с кардиостимуляторами, кохлеарными имплантами и металлическими инородными телами МРТ противопоказана.

Категории клинически доступных контрастных средств для диагностики повреждений печени включают неспецифические внеклеточные контрасты (парамагнитные хелаты гадолиния), печень-специфические гепатоцит-селективные контрасты, ретикулоэндотелиальные агенты (суперпарамагнитная окись железа); контрасты с комбинированными внутрисосудистыми соединениями и рети-

кулоэндотелиальными агентами (Gd EOB DTPA) [53–55].

В обнаружении и характеристике новообразований печени может помочь *диффузно-взвешенная МРТ*. Это техника МРТ, позволяющая отслеживать движение водных протонов на микроскопическом уровне и улучшающая выявление многих печеночных и внепеченочных опухолей [56]. Паренхима при диффузно-взвешенной МРТ затемнена, тогда как опухоли печени (и доброкачественные, и злокачественные) представлены как образования с высокой интенсивностью сигнала, хотя у злокачественных опухолей более низкий измеряемый коэффициент диффузии, чем у доброкачественных кист и гемангиом [57, 58].

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — радионуклидный томографический метод, который дает возможность не только получать изображения внутренних органов, но и оценивать их функцию и метаболизм. Появление ПЭТ позволило получить отображение функциональной активности, что может помочь в диагностике заболеваний, особенно в области онкологии, где осуществляется 90% всех исследований с помощью ПЭТ. Изображения, полученные данным методом, отличаются более высоким пространственным разрешением и хорошим качеством изображения с лучшим распознаванием даже небольших очагов в сравнении с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (SPECT) [59].

ПЭТ имеет преимущество перед поперечными срезами других методов визуализации, так как обеспечивает изображение всего тела, позволяя диагностировать метастазы. В качестве радиофармпрепарата для ПЭТ наиболее часто используются специально помеченные частицы глюкозы — *18-флюоро-деоксиглюкоза* (18-ФДГ). На основе распределения помеченной глюкозы по организму и строятся результаты ПЭТ-исследования. Использование других методов ядерной медицины, например коллоидной скинтиграфии, в отображении злокачественного поражения печени было признано устаревшим из-за улучшения изображения другими методами, такими как МРТ и УЗИ [60].

18-ФДГ, наиболее широко применяемая в методе ПЭТ, может обнаруживать злокачественный процесс, поскольку опухолевые клетки потребляют большее количество глюкозы, чем нормальная ткань. В настоящее время онкология является одной из основных точек приложения ПЭТ. Введенная внутривенно 18-ФДГ повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем в клетки, где фосфорилируется гексокиназой. Продукт реакции — 18-дезоксиглюкоза-6-фосфат, в отличие от фос-

фата глюкозы, не вступает в дальнейшие реакции и остается в клетках в течение исследования, что позволяет измерить концентрацию радионуклида 18-ФДГ в ткани.

Уровень 18-ФДГ, захватываемой клетками, пропорционален уровню гликолиза. Сообщается о низкой чувствительности ПЭТ в обнаружении ГЦР (50–55%), но увеличение поглощения ФДГ коррелировало с низким дифференцированием, высоким уровнем АФП, большим размером опухоли, частым рецидивированием и низкой выживаемостью [61–63]. Чувствительность ПЭТ зависит от размеров и дифференцировки опухоли и составляет 27, 48 и 93% для опухолей 1–2 см, 2–5 см и больше 5 см соответственно [64]. Поэтому 18-ФДГ имеет ограничения в диагностировании ГЦР, что привело к поиску других ПЭТ-радиоактивных изотопов. Были оценены результаты ПЭТ с применением 11-С-ацетата и 18-ФДГ. Низкодифференцированные ГЦК были обнаружены при использовании 18-ФДГ, а высокодифференцированные — с применением 11-С-ацетата. С помощью двух изотопов можно достичь 100% чувствительности. При других злокачественных поражениях печени, таких как холангиокарциномы и метастазы, не выявлено патологического поглощения 11-С-ацетата, хотя нодулярная гиперплазия действительно демонстрировала умеренное увеличение его поглощения [64, 65].

Выявление ГЦР

Несмотря на технические усовершенствования всех методов визуализации, используемых в диагностических целях, остаются трудности в обнаружении и характеристике небольших (≤ 2 см) образований в цирротической печени.

Стадирование ГЦР зависит от нескольких факторов, включая локализацию опухоли, присутствие сателлитных очагов, распространение на желчные протоки и сосудистую инвазию. РКТ и МРТ остаются предпочтительными методами для того, чтобы оценить паренхиму печени и наличие или отсутствие отдаленного распространения опухолевого процесса, хотя и контрастное УЗИ может быть полезным в оценке сосудистой инвазии [66].

У образований, выявленных методом УЗИ в цирротической печени, при размерах ≥ 2 см есть более чем 95% вероятность быть ГЦР, особенно в случаях повышения уровня АФП. Британское общество гастроэнтерологов рекомендует в дальнейшем использовать РКТ или МРТ, чтобы оценить местные и отдаленные очаги поражения печени, определить стадию болезни и планировать подходящую терапию [67, 68].

Внепеченочная локализация метастазов опухоли включает брюшину, лимфатические узлы брюшной полости, легкие и кости. Диагноз может устанавливаться без проведения тонкоигольной

биопсии даже при нормальном уровне АФП, если была получена характерная картина ГЦР при РКТ и МРТ (усиление в артериальную фазу и быстрое «вымывание» контрастного препарата в венозную фазу). Биопсия должна быть применена для новообразований, проявления которых сомнительны и отсутствует повышение величины АФП.

Проспективное исследование, сравнивавшее результаты применения методов визуализации с гистологическим исследованием печени до пересадки, показало, что у УЗИ, МРТ и РКТ была схожая чувствительность для обнаружения ГЦР при уже выявленном поражении, но УЗИ представило лучший результат на основании полученных данных. Все три метода пропустили образования малых размеров. ПЭТ не диагностировала ни одного из доказанных раковых повреждений [48].

В настоящее время В-режим УЗИ рекомендуется в скрининге пациентов с риском развития ГЦР, включая больных гепатитом В и циррозом печени [23]. В опытных руках В-режим УЗИ может обнаружить 80–95% образований 3–5 см в диаметре и имеет 60–80% чувствительность в диагностике образований размером 1 см в диаметре [69, 70]. УЗИ с контрастированием может улучшить диагностику образований размерами даже менее 2 см, имея такую же чувствительность, как спиральная РКТ [71–73, 67]. Кроме того, наличие «провала» повышает специфичность эхоконтрастного УЗИ в обнаружении ГЦР, позволяя различать гемангиомы или гиперсосудистые узелки дисплазии и псевдообразования, которые могут имитировать ГЦР из-за присутствия гомогенного артериального усиления сигнала. В случае повышения уровня АФП без обнаружения образований с помощью УЗИ рекомендуют провести обследование на предмет возможной инфильтративной формы ГЦР методом РКТ [74, 21].

В проспективном исследовании, сравнивавшем результаты РКТ и гистологического исследования печени перед пересадкой у больных ЦП, методом РКТ диагностирована опухоль только у 44% пациентов, у которых ГЦР был обнаружен гистологически. Однако при применении множества протоколов РКТ, когда использовалась трехфазная спиральная РКТ, диагностика улучшилась до 59%, а современное использование технологии мультиспиральной РКТ еще более повышает процент выявления опухоли [75].

Чувствительность МРТ в обнаружении ГЦР уменьшается при прогрессирующем циррозе, а наличие асцита может привести к существенным артефактам [49]. Дополнительными трудностями могут возникнуть при разграничении высокодифференцированного ГЦР от регенеративных и диспластических узелков [76]. Часто у пациентов с ЦП имеются транзиторные очаги возрастания МР-сигнала в артериальной фазе, которые не могут визуализироваться ни при какой другой

импульсной последовательности [77, 78]. Хотя такие очаги обычно доброкачественные и, вероятно, представляют собой небольшие артериовенозные шунты или диспластические узелки, ГЦК малых размеров может идентично проявиться в 13% случаев [79].

Многие исследователи рекомендуют SPIO-контрастные агенты, чтобы улучшить чувствительность и специфичность МРТ, но применение данного метода дает смешанные результаты. ГЦР показывает вариабельное повышение четкости сигнала при использовании SPIO в зависимости от степени дифференцировки опухоли и числа функционирующих ячеек Купфера, часто с учетом цирроза печени и маленьких очагов ($\leq 1,5$ см), что предполагает предпочтительное применение гадолиния в качестве контраста [80]. Комбинация гадолиния и SPIO обеспечивает двойную контрастную оценку ГЦР, что более эффективно, чем использование только одного контраста. Чувствительность и специфичность при совместном применении составляет 81 и 85% соответственно по сравнению с 68 и 93% для контрастной РКТ [81, 82, 21].

Магнитно-резонансная томография чувствительна для диагностики образований более 2 см, но малочувствительна для ГЦК размерами менее 2 см и для канцероматоза [83]. Сообщается о чувствительности МРТ с гадолинием в диагностике опухолей 2 см и меньше — 50–80%, менее 1 см — 4–33% и независимо от размеров — 33–90% [84–88].

Большие разночтения продемонстрировали исследования, сравнивающие МРТ с гадолинием и контрастную РКТ. Одни авторы утверждают, что МРТ имеет более высокую чувствительность (61–90%) в сравнении с РКТ (52–78%) для ГЦК всех размеров; для опухолей 1–2 см чувствительность этих методов составила соответственно

84–85% и 47–68% [89, 90, 84, 85, 87]. Другие, напротив, сообщили об отсутствии разницы между методами МРТ и РКТ или даже о превосходящих результатах в случае использования РКТ. В этих исследованиях чувствительность МРТ достигала 48–63%, а РКТ 47–67% [91, 49, 85].

Двойное контрастирование при МРТ способно обнаружить 92% узлов ГЦР размерами 1–2 см. Диспластические узелки не могут быть охарактеризованы с помощью УЗИ или РКТ. На МР-томограммах они типично гиперинтенсивны на изображениях T1 и гипоинтенсивны на нерасширенных изображениях T2. Некоторые узелки больше, чем регенеративные узелковые утолщения в соседней ткани печени, но демонстрируют неизмененную васкуляризацию. В большинстве узелков — обычное накопление внутриклеточных контрастных агентов. Ранний ГЦР может развиваться как маленький центр в диспластическом узелке, давая типичное проявление «узелка в узелке». Кроме того, диспластические узелки остаются неизменными при последующих исследованиях [21].

При сравнении РКТ, МРТ, УЗИ (с контрастированием во всех методах) чувствительность в выявлении ГЦК малых размеров (1–2 см), развившейся на фоне цирроза печени, составила 44, 44 и 26% соответственно при 100% специфичности [92].

Заключение

Определением оптимального алгоритма обследования занимается большое количество радиологов, получающих очень разноречивые результаты. По-прежнему остается проблемой обнаружение и дифференциация небольших по размеру образований в печени на фоне цирроза.

Список литературы

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР; 1999:75-7, 603-733.
1. *Sherlok Sh., Duli J.* Liver biliary diseases. M.: GEOTAR; 1999:75-7, 603-733.
2. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94(2):153-6.
3. *Tinkle C.L., Haas-Kogan D.* Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics* 2012; 6:207-19.
4. *Marrero J.A., Welling T.* Modern diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2009 May; 13(2):233-47.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3):12-64.
5. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2007 / ed. M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: Bulletin Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, 2009; 20(3):12-64.
6. *Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399):1907-17.
7. *Colombo M.* Risk groups and preventive strategies. In: *F. Berr, J. Bruix, J. Hauss, J. Wands, C. Wittekind, et al.*, eds. Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management. Falk symposium: Kluwer Academic Publishers; 2003:67-74.
8. *Willatt J.M., Hussain H.K., Adusumilli S., Marrero J.A.* MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008 May; 247(2):311-30.
9. *Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 suppl. 1):5-16.
10. *Coleman W.B.* Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* 2003; 3(6):573-88.
11. *Efremidis S.C., Hytiroglou P.* The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol* 2002; 12(4):753-64.
12. *Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V.* Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25(2):181-200.
13. *Bruix J., Sherman M., Llovet J.M., Beaugrand M.,*

- Lencioni R., Burroughs A.K., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001; 35:421-30.
14. Gannon C.J., Izzo F., Aloia T.A., Pignata S., Nasti G., Vallone P., Orlando R., Scordino F., Curley S.A. Can hepatocellular cancer screening increase the proportion of long-term survivors? Hepatogastroenterology 2009 Jul-Aug; 56(93):1152-6.
 15. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul; 130(7):417-22.
 16. Parvez T., Parvez B., Pervaiz K., Gumgumji A.A., Al Ahmadi S., Sabir A.A., Khawaja F.I. Screening for hepatocellular carcinoma. J Coll Physicians Surg Pak 2004 Sep; 14(9):570-5.
 17. Daniele B., Bencivenga A., Megna A.S., Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004 Nov; 127(5 suppl. 1):108-12.
 18. Paul S.B., Gulati M.S., Sreenivas V., Madan K., Gupta A.K., Mukhopadhyay S., Acharya. Evaluating patients with cirrhosis for hepatocellular carcinoma: value of clinical symptomatology, imaging and alpha-fetoprotein. Oncology 2007; 72, suppl. 1:117-23.
 19. Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., Waked I., Taylor-Robinson S.D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 2008; 14:4300-8.
 20. Torzilli G., Minagawa M., Takayama T., Inoue K., Hui A.M., Kubota K., Ohtomo K., Makuuchi M. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. Hepatology 1999; 30:889-93.
 21. Robinson P. Hepatocellular carcinoma: development and early detection. Cancer Imaging 2008 Oct 4; 8 Spec No A:128-31.
 22. Bolondi L., Gaiani S., Celli N., Golfieri R., Grigioni W.F., Leoni S., Venturi A.M., Piscaglia F. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005 Jul; 42(1):27-34.
 23. Ryder S.D. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003; 52, suppl. 3:1-8.
 24. Roncalli M., Roz E., Coggi G., Di Rocco M.G., Bossi P., Minola E., Gambacorta M., Borzio M. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. Hepatology 1999; 30:1174-8.
 25. Tanaka S., Kitamura T., Fujita M., Nakanishi K., Okuda S. Color Doppler flow imaging of liver tumors. AJR Am J Roentgenol 1990 Mar; 154(3):509-14.
 26. Hsu C., Chen C.N., Chen L.T., Wu C.Y., Hsieh F.J., Cheng A.L. Effect of thalidomide in hepatocellular carcinoma: assessment with power doppler US and analysis of circulating angiogenic factors. Radiology 2005 May; 235(2):509-16.
 27. Kono Y., Steinbach G.C., Peterson T., Schmid-Schonbein G.W., Mattrey R.F. Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. Radiology 2002; 224:253-7.
 28. Yanagisawa K., Moriyasu F., Miyahara T., Yuki M., Iijima H. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. Ultrasound Med Biol 2007; 33:318-25.
 29. Nicolau C., Bru C. Characterisation of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. In: R Lencioni, et al., eds. Enhancing the role of ultrasound with ultrasound contrast agents. Pisa: Springer; 2006:39-52.
 30. Nicolau C., Vilana R., Catala V., Bianchi L., Gilabert R., Garcia A., Bru C. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. AJR Am J Roentgenol 2006; 186:158-67.
 31. Kudo M., Hatanaka K., Inoue T., Maekawa K. Depiction of portal supply in early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule: value of pure arterial ultrasound imaging in hepatocellular carcinoma. Oncology 2010 Jul; 78, suppl. 1:60-7.
 32. Lencioni R., Della Pina C., Crocetti L., Bozzi E., Cioni D. Clinical management of focal liver lesions: the key role of real-time contrast-enhanced US. Eur Radiol 2007 Dec; 17, suppl. 6:73-9.
 33. Inoue T., Kudo M., Hatanaka K., Takahashi S., Kitai S., Ueda T., Ishikawa E., Hagiwara S., Minami Y., Chung H., Ueshima K., Maekawa K. Imaging of hepatocellular carcinoma: qualitative and quantitative analysis of postvascular phase contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid. Comparison with superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. Oncology 2008; 75, suppl. 1:48-54.
 34. Lemke A.J., Chopra S.S., Hengst S.A., Brinkmann M.J., Steinmüller T., Felix R. Characterization of hepatic tumors with contrast-enhanced ultrasound and digital grey-scale analysis. Rofo 2004 Nov; 176(11):1607-16.
 35. Kudo M., Tochio H. Intranodular blood supply correlates well with biological malignancy grade determined by tumor growth rate in pathologically proven hepatocellular carcinoma. Oncology 2008; 75, suppl. 1:55-64.
 36. Bartolozzi C., Crocetti L., Della Pina M.C. How to differentiate liver lesions in cirrhosis. JBR-BTR 2007 Nov-Dec; 90(6):475-81.
 37. Lencioni R., Piscaglia F., Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2008 May; 48(5):848-57.
 38. Sontum P.C. Physicochemical characteristics of Sonazoid, a new contrast agent for ultrasound imaging. Ultrasound Med Biol 2008; 34:824-33.
 39. Dohmen T., Kataoka E., Yamada I., Miura K., Ohshima S., Shibuya T., Segawa D., Sato W., Anezaki Y., Ishii H., Kamada K., Goto T., Ohnishi H. Efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Intern Med 2012; 51(1):1-7.
 40. Luo W., Numata K., Morimoto M., Nozaki A., Ueda M., Kondo M., Morita S., Tanaka K. Differentiation of focal liver lesions using three-dimensional ultrasonography: Retrospective and prospective studies. World J Gastroenterol 2010 May 7; 16(17):2109-19.
 41. Gheorghe L., Iacob S., Iacob R., Dumbrava M., Becheanu G., Herlea V., Gheorghe C., Lupescu I., Popescu I. Real time elastography - a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Gastrointest Liver Dis 2009 Dec; 18(4):439-46.
 42. Choi B.I. Advances of imaging for hepatocellular carcinoma. Oncology 2010 Jul; 78, suppl. 1:46-52.
 43. Weg N., Scheer M.R., Gabor M.P. Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation. Radiology 1998; 209:417-26.
 44. Baron R.L., Oliver JH 3rd, Dodd GD 3rd, Nalesnik M., Holbert B.L., Carr B. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. Radiology 1996; 199:505-11.
 45. Brancatelli G., Federle M.P., Grazioli L., Carr B.I. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: C.T., clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. Radiology 2002; 222:89-94.
 46. Iannaccone R., Piacentini F., Murakami T., Paradis V., Belghiti J., Hori M., Kim T., Durand F., Wakasa K., Monden M., Nakamura H., Passariello R., Vilgrain V. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CT and MR imaging findings with clinical-pathologic comparison. Radiology 2007; 243:422-30.
 47. Tublin M.E., Dodd G.D. 3rd, Baron R.L. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. AJR Am J Roentgenol 1997; 168:719-23.
 48. Glockner J.F. Hepatobiliary MRI: current concepts and controversies. J Magn Reson Imaging 2007; 25:681-95.

49. Teefey S.A., Hildeboldt C.C., Dehdashti F., Siegel B.A., Peters M.G., Heiken J.P., Brown J.J., McFarland E.G., Middleton W.D., Balfe D.M., Ritter J.H. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of C.T., MR imaging, U.S., and PET. *Radiology* 2003; 226:533-42.
50. Semelka R.C., Helmberger T.K. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001; 218:27-38.
51. Bellin M.F. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol* 2006; 60:314-23.
52. Gandhi S.N., Brown M.A., Wong J.G., Aguirre D.A., Sirlin C.B. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006; 26:1621-36.
53. Ariff B., Lloyd C.R., Khan S., Shariff M., Thillainayagam A.V., Bansi D.S., Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Lim A.K. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1289-300.
54. Kudo M. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: recent progress. *Oncology* 2011; 81, suppl. 1:73-85.
55. Murakami T., Imai Y., Okada M., Hyodo T., Lee W.J., Kim M.J., Kim T., Choi B.I. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. *Oncology* 2011; 81, suppl. 1:86-99.
56. Chow L.C., Bammer R., Moseley M.E., Sommer F.G. Single breath-hold diffusion-weighted imaging of the abdomen. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:377-82.
57. Namimoto T., Yamashita Y., Sumi S., Tang Y., Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204:739-44.
58. Taouli B., Vilgrain V., Dumont E., Daire J.L., Fan B., Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226:71-8.
59. Meikle S.R., Dahlbom M. Positron emission tomography (PET). In: *PJ Ell, SS Gambhir*, eds. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004:1827-43.
60. Choi B.Y., Nguyen M.H. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:401-12.
61. Blechacz B., Gores G.J. Positron emission tomography scan for a hepatic mass. *Hepatology* 2010 Dec; 52(6):2186-91.
62. Trojan J., Schroeder O., Raedle J., Baum R.P., Herrmann G., Jacobi V., Zeuzem S. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3314-9.
63. Khan M.A., Combs C.S., Brunt E.M., Lowe V.J., Wolverson M.K., Solomon H., Collins B.T., di Bisceglie A.M. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792-7.
64. Park J.W., Kim J.H., Kim S.K., Kang K.W., Park K.W., Choi J.I., Lee W.J., Kim C.M., Nam B.H. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49:1912-21.
65. Ho C.L., Yu S.C., Yeung D.W. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med* 2003; 44:213-21.
66. Ayyappan A.P., Jhaveri K.S. CT and MRI of hepatocellular carcinoma: an update // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Apr; 10(4):507-19.
67. Mita K., Kim S.R., Kudo M., Imoto S., Nakajima T., Ando K., Fukuda K., Matsuoka T., Maekawa Y., Hayashi Y. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol* 2010 Sep 7; 16(33):4187-92.
68. Khan S.A., Davidson B.R., Goldin R., Pereira S.P., Rosenberg W.M., Taylor-Robinson S.D., Thillainayagam A.V., Thomas H.C., Thursz M.R., Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51, suppl. 6:1-9.
69. Colombo M., de Franchis R., del Ninno E., Sangiovanni A., de Fazio C., Tommasini M., Donato M.F., Piva A., di Carlo V., Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675-80.
70. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986; 6:729-38.
71. Vilana R., Llovet J.M., Bianchi L., Sanchez M., Pagés M., Sala M., Gilabert R., Nicolau C., Garcia A., Ayuso C., Bruix J., Bru C. Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. *J Clin Ultrasound* 2003; 31:119-28.
72. Giorgio A., Ferraioli G., Tarantino L., de Stefano G., Scala V., Scarano F., Coppola C., del Viscovo L. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1319-26.
73. Gaiani S., Celli N., Piscaglia F., Cecilion L., Losinno F., Giangregorio F., Mancini M., Pini P., Fornari F., Bolondi L. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004; 41:421-6.
74. Fracanzani A.L., Burdick L., Borzio M., Roncalli M., Bonelli N., Borzio F., Maraschi A., Fiorelli G., Fargion S. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34:1109-12.
75. Peterson M.S., Baron R.L., Marsh J.W. Jr, Oliver J.H. 3rd, Confer S.R., Hunt L.E. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* 2000; 217:743-9.
76. Hussain S.M., Zondervan P.E., IJzermans J.N., Schalm S.W., de Man R.A., Krestin G.P. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:1023-36; discussion 1037-9.
77. Jeong Y.Y., Yim N.Y., Kang H.K. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules // *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:1024-32.
78. Goshima S., Kanematsu M., Matsuo M., Kondo H., Yokoyama R., Hoshi H., Moriyama N. Early-enhancing nonneoplastic lesions on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the liver following partial hepatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:66-74.
79. Jeong Y.Y., Mitchell D.G., Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:1327-34.
80. Yoo H.J., Lee J.M., Lee J.Y., Kim S.H., Kim S.J., Han J.K., Choi B.I. Additional value of SPIO-enhanced MR imaging for the noninvasive imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver. *Invest Radiol* 2009 Dec; 44(12):800-7.
81. Colli A., Fraquelli M., Casazza G., Massironi S., Colucci A., Conte D., Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3):513-23.
82. Kondo H., Kanematsu M., Hoshi H., Murakami T., Kim T., Hori M., Matsuo M., Nakamura H. Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:947-54.
83. Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D., Weinreb J.C., Morgan G.R., Diflo T., John D., Teperman L.W., Goldenberg A.S. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl* 2002; 8(12):1156-64.

84. Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C., Iglesias C., Sala M., Miquel R., Caralt T., Ayuso J.R., Solé M., Sanchez M., Brú C., Bruix J. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38(4):1034-42.
85. Noguchi Y., Murakami T., Kim T., Hori M., Osuga K., Kawata S., Kumano S., Okada A., Sugiura T., Nakamura H. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic MR imaging with dynamic double arterial phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2):455-60.
86. Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D., Weinreb J.C., Rofsky N.M., Diflo T., Teperman L.W. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001; 219(2):445-54.
87. Tomemori T., Yamakado K., Nakatsuka A., Sakuma H., Matsumura K., Takeda K. Fast 3D dynamic MR imaging of the liver with MR SmartPrep: comparison with helical CT in detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *Clin Imaging* 2001; 25(5):355-61.
88. Libbrecht L., Bielen D., Verslype C., Vanbeckevoort D., Pirenne J., Nevens F., Desmet V., Roskams T. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8(9):749-61.
89. De Lédinghen V., Laharie D., Lecesne R., Le Bail B., Winnock M., Bernard P.H., Saric J., Couzigou P., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Drouillard J. Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? a prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(2):159-65.
90. Rode A., Bancel B., Douek P., Chevallier M., Vilgrain V., Picaud G., Henry L., Berger F., Bizollon T., Gaudin J.L., Ducerf C. Small nodule detection 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.
91. Noguchi Y., Murakami T., Kim T., Hori M., Osuga K., Kawata S., Okada A., Sugiura T., Tomoda K., Narumi Y., Nakamura H. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by dynamic magnetic resonance imaging with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase gradient echo technique: comparison with dynamic helical computed tomography imaging with double arterial phase. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(6):981-7.
92. Sangiovanni A., Manini M.A., Iavarone M., Romeo R., Forzenigo L.V., Fraquelli M., Massironi S., Della Corte C., Ronchi G., Rumi M.G., Biondetti P., Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010 May; 59(5):638-44.