

МЕДВЕДЕВА Б. М., РОМАНОВА К. А.  
MEDVEDEVA B. M., ROMANOVA K. A.

## Эффективный алгоритм диагностики – ключ к оценке распространенности опухоли печени и эффекта лечения

**Цитирование:** Медведева Б. М., Романова К. А. Эффективный алгоритм диагностики – ключ к оценке распространенности опухоли печени и эффекта лечения // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 125–127.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–4s1–125–127

### Резюме

Представлен анализ современных подходов к диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Подробно описаны возможности различных методов исследования (УЗИ, РКТ и МРТ) в выявлении ГЦК малых размеров ( $\leq 2$  см). Подчеркивается исключительно важная роль динамического внутривенного контрастирования, в частности, применения гепатоспецифических МР-контрастных препаратов. Подробно описаны характерные черты отображения типичных гиперваскулярных вариантов ГЦК, что позволяет уверенно диагностировать эту опухоль в большинстве случаев без морфологической верификации. Комбинация семиотических МР-признаков (гипоинтенсивность в T1, гиперинтенсивность при ДВ-МРТ, диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в артериальную фазу и гипоинтенсивность отображения опухоли в гепатоспецифическую фазу) позволяет увеличить чувствительность, специфичность и точность метода МРТ до 100%, 91,7% и 97,1% соответственно.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, диагностика, УЗИ, РКТ, МРТ, гепатоспецифические МР-контрастные препараты

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Медведева Бэла Михайловна** – д.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: m-diagnostica@yandex.ru

**Романова Ксения Александровна** – к.м.н., научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: luxenia@gmail.com

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) на сегодняшний день является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, занимающей 5-е место по распространенности во всем мире и третьей по частоте причиной смертности от рака. Среди первичного рака печени ГЦК составляет более 90% [1,2,3].

Несмотря на такую высокую распространенность, процент выявления данной патологии на ранних стадиях остается весьма низким, что, с одной стороны, связано с недостаточно эффективной программой скрининга пациентов, входящих в группу риска, с другой – сложностью выявления и дифференциальной диагностики опухолей, размер которых не превышает 1–2 см.

Как известно, особые трудности в визуализации и дифференциальной диагностике новообразований печени возникают у пациентов с ее фоновыми диффузными заболеваниями, которые наблюдаются более чем в 80% случаев ГЦК [4,5,6]. Так, в частности, у пациентов с циррозом печени дифференциальная диагностика регенераторных, диспластических узлов и ранней ГЦК бывает крайне затруднительна, а в ряде случаев – невозможна, что, в свою очередь, может усложнить выбор адекватной тактики лечения данной категории пациентов.

В настоящее время наиболее распространенными и высокоэффективными методами диагностики опухолей печени считаются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ брюшной полости в текущий период времени рассматривают как метод скрининга ГЦК у пациентов с хроническими заболеваниями печени [7].

Однако показатели чувствительности и специфичности УЗИ зависят от размеров и локализации опухоли. Так, в частности, выявление опухолевых узлов размерами  $\leq 1,0$  см возможно лишь в 36,4% случаев, в то время как корректная диагностика ГЦК размером более 2,0 см достигает 93,9% и в среднем составляет 78,5% [8]. Некоторые авторы в своих исследованиях указывают, что разработанные методики внутривенного контрастирования при УЗИ позволяют уверенно дифференцировать ранние формы ГЦК и незлокачественные узловые образования печени при циррозах, повышая чувствительность, специфичность и точность метода до 90,2%, 80,8% и 86% соответственно [9,10]. И все-таки следует помнить, что УЗИ является операторозависимым методом и отследить характер накопления и вымывания эхоконтрастного препарата во всех узловых

образований за несколько секунд в большинстве случаев не представляется возможным.

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциации исследований печени (EASL), для корректной лучевой диагностики ГЦК следует использовать 4-фазную компьютерную или магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием экстрацеллюлярными контрастными веществами. При этом основными признаками ГЦК следует считать гиперваскулярность опухоли в артериальную фазу с последующим «вымыванием» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы [7, 11].

Наличие и сочетание указанных признаков при многофазовой компьютерной томографии позволяют в большинстве случаев уверенно диагностировать ГЦК даже без морфологической верификации [7, 12]. В тоже время следует отметить, что степень контрастного усиления как печени, так и опухоли зависит от целого ряда факторов – сердечного выброса, скорости введения контрастного вещества, концентрации йода в рентгеноконтрастном препарате (РКП) и пр. В частности, было замечено, что при скорости введения РКП равной 3 мл/сек выявляется на 1/3 опухолевых узлов меньше, чем при скорости введения равной 5 мл/сек (100 против 145). При этом, большинство очагов размером от 1 см и менее визуализируются лишь при более высоких скоростях введения РКП (33 против 16) [13].

Не менее важным фактором корректной диагностики ГЦК является и размер опухолевых образований. Так, чувствительность в обнаружении ГЦК различных размеров у пациентов с циррозом при КТ по литературным данным составляет 55–65% (и не превышает 40% для узлов <2 см), в то время как специфичность метода достигает 77–96% [14,15].

Магнитно-резонансную томографию можно по праву считать одним из лучших методов диагностики ГЦК, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями печени [16,17]. Подобно КТ, диагностика и дифференциальная диагностика новообразований печени при МРТ основана в первую очередь на оценке особенностей их васкуляризации и не мыслима без использования соответствующих контрастных средств, рынок которых в России (на текущий период времени) представлен двумя типами препаратов с различными механизмами действия.

Наиболее распространенными в настоящее время являются внеклеточные контрастирующие агенты, которые при внутривенном введении распределяются как во внеклеточных пространствах паренхимы печени, так и в опухолевых очагах (но в различной степени, что способствует их выявлению и дифференциальной диагностике).

Вторая группа контрастных препаратов представлена двумя гепатотропными препаратами (гадоксетовой и гадобеновой кислотами), которые поглощаются гепатоцитами и экскретируются в желчь. Обладая двойным механизмом действия,

гепатотропные контрастные препараты первоначально ведут себя аналогично внеклеточным контрастным средствам, содержащим хелат гадолиния и быстро распределяется в кровеносном русле, но затем, в отличие от них, поглощаясь гепатоцитами, обеспечивают максимально возможную степень различия между контрастированной паренхимой печени и опухолевыми тканями. В целом, чувствительность и специфичность МРТ в диагностике ГЦК значительно превосходит соответствующие показатели при РКТ и по литературным данным составляют 68–91% и 87–97,7% против 55–65% и 72%-77% соответственно [18–20]. Для гепатоцеллюлярных карцином, размеры которых составляют менее 2 см, чувствительность МРТ по данным ряда авторов не превышает 62–78,4% соответственно [21,22].

И, тем не менее, в рекомендациях AASLD и EASL до сих пор не учтены возможности использования новых МРТ-технологий, по мнению ряда авторов [23] и данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ [24,25] значительно повышающих точность, чувствительность и специфичность метода. В частности, комбинация ряда семиотических МР-признаков (гипоинтенсивность в Т 1, гиперинтенсивность при ДВ-МРТ, диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в артериальную фазу и гипоинтенсивность отображения опухоли в гепатоспецифическую фазу) позволяет увеличить чувствительность, специфичность и точность метода до 100%, 91,7% и 97,1% соответственно [24].

Таким образом, на основании данных крупномасштабного проспективного исследования, выполненного в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2015 г, включающего 422 пациента с различными новообразованиями печени было выявлено, что информативность МРТ существенно превосходит таковую при КТ и УЗИ за счет базовых принципов МРТ, позволяющих получать диагностические изображения на основе как минимум 4 различных физических принципов (времен релаксации Т 1 и Т 2, протонной плотности и химического сдвига) в отличие от других диагностических методов визуализации, реализующих только один, базовый для них физический параметр, а также за счет больших возможностей в дифференциальной диагностике опухолей и опухолеподобных образований печени (преимущественно за счет использования гепатотропного контрастного препарата). При сравнении результативности применения методов УЗИ, КТ и МРТ у пациентов с очаговыми изменениями в печени, МРТ с внутривенным контрастированием гепатотропным препаратом гадоксетовой кислоты в сочетании с диффузионно-взвешенной МРТ следует считать наиболее ценным уточняющим диагностическим методом, обеспечивающим корректной информацией о локализации, характере и местной распространенности различных новообразований печени и повышающим диагностическую точность до 98,8% (против 93,4% при УЗИ и 94% при КТ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D. M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*, 2001; 94(2): 153–156.
2. El-Serag H.B, Rudolph K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132(7):2557–2576.
3. Jemal, A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011;61(2): 69–90.
4. Shiratoli Y, Shiina S, Imamura M, Kato N., Kanai F, Okudaira T., et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 1995; 22:1027–1033.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907–1917.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:35–50.

7. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908–943.
8. Lee, M. W., Kim Y. J., Park H. S., Yu N. C., Jung S. I., Ko S. Y. Targeted Sonography for Small Hepatocellular Carcinoma Discovered by CT or MRI: Factors Affecting Sonographic Detection. *AJR*, 2010;194(5):396–400.
9. Fracanzani, A. L., Burdick M., Borzio M., Roncalli M., Bonelli N., Borzio F., Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2001; 34(6):1109–1112.
10. Wilson, R., Burns P. N. An Algorithm for the Diagnosis of Focal Liver Masses Using Microbubble Contrast-Enhanced Pulse-Inversion Sonography. *American Journal of Roentgenology*, 2006;186(5):1401–1412.
11. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020–1022.
12. Lee, J. M., Trevisani F., Vilgrain V., Wald C. Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*, 2011; 17(10):34–43.
13. Schima W., Hammerstingl C., Catalano C., Marti-Bonmati L., Rummeny E. J., Montero F. T. Quadruple-Phase MDCT of the Liver in Patients with Suspected Hepatocellular Carcinoma: Effect of Contrast Material Flow Rate. *American Journal of Roentgenology*, 2006; 186(6): 1571–1579.
14. Colli, A., Fraquelli M., Conte D. Alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2006;101(8):1939–1.
15. Yu, N.C., Chaudhari V., Raman S. S., Lassman C., Tong M. J., Busuttil R. W., et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011; 9(2):161–167.
16. Frericks, B.B., Loddenkemper C., Huppertz A., Valdeig S., Stroux A., Seja M., et al. Qualitative and Quantitative Evaluation of Hepatocellular Carcinoma and Cirrhotic Liver Enhancement Using Gd-EOB-DTPA. *American Journal of Roentgenology*, 2009; 193(4):1053–1060.
17. Grazioli, L., Olivetti L., Orlando E. Cirrhosis and pre-neoplastic lesions. *Abdom Imaging*, 2012. 37(2):188–214.
18. Hecht, E.M., Holland A. E., Israel G. M., Hahn W. Y., Kim D.C, West A. B., et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. *Radiology*, 2006; 239(2):438–447.
19. Lauenstein T. C., Salman K., Morreira R., Heffron T., Spivey J. R., Martinez E., et al. Gadolinium Enhanced MRI for Tumor Surveillance Before Liver Transplantation: center-based experience. *American Journal of Roentgenology*, 2007; 189(3):663–670.
20. Yu N.C, Chaudhari V., Raman S. S., Lassman C., Tong M. J., Busuttil R. W., et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011; 9(2):161–167.
21. Kwon H. J., Byun J. H., Kim J. Y., Hong G. S., Won H. J., Shin Y. M., et al. Differentiation of small (<math>\leq 2\text{ cm}</math>) hepatocellular carcinomas from small benign nodules in cirrhotic liver on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance images. *Abdom Imaging* 2015; 40(1):64–75.
22. Khalili K., Kim T. K., Jang H. J., Haider M. A., Khan L., Guindi M., et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*, 2011; 54(4):723–728.
23. Choi S. H., Byun J. H., Lim Y.–S., Lee S. J., Kim S. Y., Won H. J., et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma  $\leq 3\text{ cm}$  with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of Hepatology*, 2016; 64(5):1099–107.
24. Медведева Б. М. Автореферат дисс. д.м.н. Нозологическая стратегия лучевой диагностики опухолей печени 2015 г., Москва, 43 стр.
25. Лукьянченко А. Б., Медведева Б. М., Шабанов М. А., Бредер В. В., Лукьянченко К. А. Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация*, 2013; 4:36–53.