

У.Н. Туманова^{1,2}, Г.Г. Кармазановский¹, Е.А. Дубова², А.И. Щёголев²

¹ ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований

Цель работы: сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и очаговой узловой гиперплазии (ОУГ) печени при проведении компьютерной томографии (КТ) и морфологического исследования. **Пациенты и методы:** обследовано 34 больных, оперированных по поводу ГЦР (19 пациентов) и ОУГ печени (15 пациентов). На дооперационном этапе анализировались четыре фазы КТ исследования: нативная, артериальная, венозная, отсроченная. Степень васкуляризации ткани оценивали на иммуногистохимических препаратах по относительной доле площади кровеносных сосудов. **Результаты:** в нативную фазу исследования ГЦР выявлялся как гиподенсное или изоденсное образование. Значения артериального прироста КТ-плотности зависят от вида новообразования и степени гистологической дифференцировки рака. Наибольшие значения установлены в ткани ОУГ и умеренно дифференцированного ГЦР. Наибольшие уровни венозного прироста отмечаются при высокодифференцированном раке. Показатели степени васкуляризации по данным КТ имеют максимальные значения в непораженной паренхиме печени, а минимальные — в группе низкодифференцированного варианта ГЦР. **Выводы:** использование компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением позволяет изучить особенности кровоснабжения очаговых образований печени. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака рекомендуется определение прироста плотности ткани образования в артериальную фазу компьютерно-томографического исследования. Максимальные значения степени васкуляризации по данным компьютерной томографии и иммуногистохимического исследования установлены в ткани высокодифференцированного ГЦР.

Ключевые слова: компьютерная томография, гепатоцеллюлярный рак, очаговая узловая гиперплазия, васкуляризация, печень.
(Вестник РАМН. 2013; 12: 9–15)

U.N. Tumanova^{1,2}, G.G. Karmazanovsky^{1,2}, E.A. Dubova², A.I. Shchegolev²

¹ Vishnevsky Institute of Surgery, Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

² Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

Comparative Analysis of Vascularization Degree of Hepatocellular Carcinoma and Focal Nodular Hyperplasia of the Liver According to Computed Tomography and Morphological Studies

Objective: A comparative analysis of the degree of vascularization of hepatocellular carcinoma (HCC) and focal nodular hyperplasia (FNG) of the liver at carrying out multislice computed tomography (MCT) and morphological studies. **Patients and methods:** 34 patients operated on for HCC (19 patients) and FNG of liver (15 patients) were survey. Preoperative we were analyzed four phases of CT-research: native, arterial, venous, delayed. Degree of vascularization of tissue were evaluated for immunohistochemical preparations on the relative share of the area of blood vessels. **Results:** In native phase of the MCT-study HCC was detected as hypodense or izodensnoe education. Growth of the blood CT density depend on the type and extent of tumor histological differentiation of cancer. The highest values are set in the fabric of FNG and moderately differentiated HCC. The highest levels of venous growth observed in well differentiated HCC. Indicators of vascularization by CT have maximum values in the unaffected liver parenchyma, and the minimum — in the group of poorly differentiated HCC variant. **Conclusions:** Use of computed tomography with bolus contrast enhancement allows to study the characteristics of blood supply of the liver and focal formations. Frequently only the use of this method helps to evaluate specific morphological structure of tumors — hepatocellular carcinoma or focal nodular hyperplasia. As an additional differential diagnostic feature is recommended to increase the density determination of tissue formation in the arterial phase computed tomography study. The maximum of vascularization by computed tomography and immunohistochemistry (with antibodies CD34) are installed in a tissue of highly differentiated hepatocellular carcinoma.

Key words: computed tomography, hepatocellular carcinoma, focal nodular hyperplasia, vascularity, liver.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 12: 9–15)

Введение

Процессы ангиогенеза играют ключевую роль при многих патологических состояниях и заболеваниях. Особое значение новообразование и рост микрососудов приобретают при опухолевых поражениях. С одной стороны, процессы опухолевого неангиогенеза определяют размеры опухолевого узла, способность к инвазивному росту и метастазированию [1]. С другой стороны, показатели степени и характер васкуляризации могут использоваться для диагностики новообразований и назначения таргетной антиангиогенной терапии [2–4].

Достаточно эффективным методом неинвазивной диагностики считается компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением путем внутрисосудистого введения рентгеноконтрастных препаратов. В этом случае анализ томограмм проводится в нативную, артериальную, венозную (портальную) и отсроченную (интерстициальную) фазы, что позволяет изучить изменения денситометрических показателей, получить информацию об особенностях васкуляризации и определить тем самым гипер- и гиповаскулярные образования [5–7].

Вместе с тем до настоящего времени существует проблема дифференциальной диагностики в группах гипervasкулярных и гиповаскулярных образований. В частности, среди гипervasкулярных образований печени это относится к очаговой узловой гиперплазии (ОУГ, focal nodular hyperplasia) и гепатоцеллюлярному раку (ГЦР). Больные с ОУГ, как правило, подлежат динамическому наблюдению с использованием лучевых методов исследования [8]. В случае ГЦР тактика лечения (химиотерапия, резекция, трансплантация) зависит от стадии заболевания [9–11].

Цель исследования: сравнительный анализ степени васкуляризации ГЦР и ОУГ печени при проведении КТ и морфологического исследования.

Пациенты и методы

Участники исследования

Обследовано 34 больных, находившихся на лечении и оперированных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского по поводу гепатоцеллюлярного рака (19 пациентов в возрасте 18–72 лет, средний возраст 45 лет) и очаговой узловой гиперплазии печени (15 пациентов в возрасте 14–68 лет, средний возраст 41 год).

Методы исследования

На дооперационном этапе всем больным проводилась мультиспиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением на аппарате Philips Brilliance 64 СТ. Инъекция как контрастного препарата, так и физиологического раствора проводилась с помощью двухголовчатого автоматического инжектора OptiVantage DH (Mallinckrodt; Inc) со скоростью 4 мл/с. Для запуска сканирования использовался программный пакет «bolus tracking» («погоня за болюсом»). Анализировались четыре фазы: нативная, артериальная, венозная, отсроченная. Для получения артериальной и венозной фаз исследования сканирование начинали, соответственно, через 10 и 30 секунд от момента достижения порогового контрастирования аорты. Отсроченную фазу проводили у всех пациентов через 4–5 мин после введения контрастного препарата. На полученных КТ-сканах определяли локализацию, размеры, границы патологического образования, а также денситометрические показатели тка-

ни образования, окружающей паренхимы печени, аорты в области чревного ствола и воротной вены в области ее бифуркации.

На основании полученных денситометрических показателей в разные фазы сканирования рассчитывали значения артериального (АП) и венозного (ВП) приростов плотности образования. Артериальный прирост определяли как разность КТ-плотностей образования в артериальную и нативную фазы. Венозный прирост рассчитывали как разность КТ-плотностей образования в артериальную и венозную фазы с учетом коэффициента разницы концентрации прироста (КРКП) по аорте в области отхождения от нее чревного ствола и воротной вены на уровне ее конfluence в воротах печени. Отрицательные значения ВП свидетельствовали об отсутствии дополнительного притока крови и, соответственно, наличии оттока контрастного вещества из новообразования в венозную фазу. В этих случаях разницу КТ-плотностей в артериальную и венозную фазу расценивали как нулевую. Использование КРКП позволяет математически нивелировать разницу концентраций контрастного вещества в приносящих кровеносных сосудах (аорте и воротной вене) и соответственно определить истинное значение КТ показателя васкуляризации печени и новообразования. Коэффициент рассчитывается как отношение значений концентрации контрастного вещества (по степени прироста плотности) в аорте в артериальную фазу к значениям концентрации в воротной вене в венозную фазу.

КТ-показатель степени васкуляризации образования, соответствующий сумме значений артериального и венозного приростов, отражает уровень накопления контрастного препарата, поступающего по печеночной артерии и воротной вене, а следовательно, позволяет судить об общем количестве притекающей крови.

Полученный после резекции печени операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому исследованию. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. В зависимости от степени гистологической дифференцировки [12] наблюдали 3 группы пациентов: с высокодифференцированным (ВД) (6 пациентов), умеренно дифференцированным (УД) (10) и низко дифференцированным (НД) (3) ГЦР.

Выявление кровеносных сосудов на гистологических препаратах непораженной печени и ОУГ проводили при помощи окраски гематоксилином и эозином, ГЦР и ОУГ — иммуногистохимическим методом при помощи готовых к употреблению моноклональных мышечных антител к CD34 (клон QVEnd/10) и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience. Предварительную демаскировку антигена проводили путем кипячения образцов в растворе цитратного буфера с pH 6.0, блокирование эндогенной пероксидазы — путем обработки срезов 0,3% раствора перекиси водорода в течение 15 мин. В качестве фонового красителя использовали гематоксилин.

Степень васкуляризации ткани (относительная доля площади кровеносных сосудов в поле зрения) определялась путем морфометрического анализа препаратов при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа Axio Imager M1 с использованием программы AxioVision (Carl Zeiss).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), ошибку среднего (m). Достоверность различия

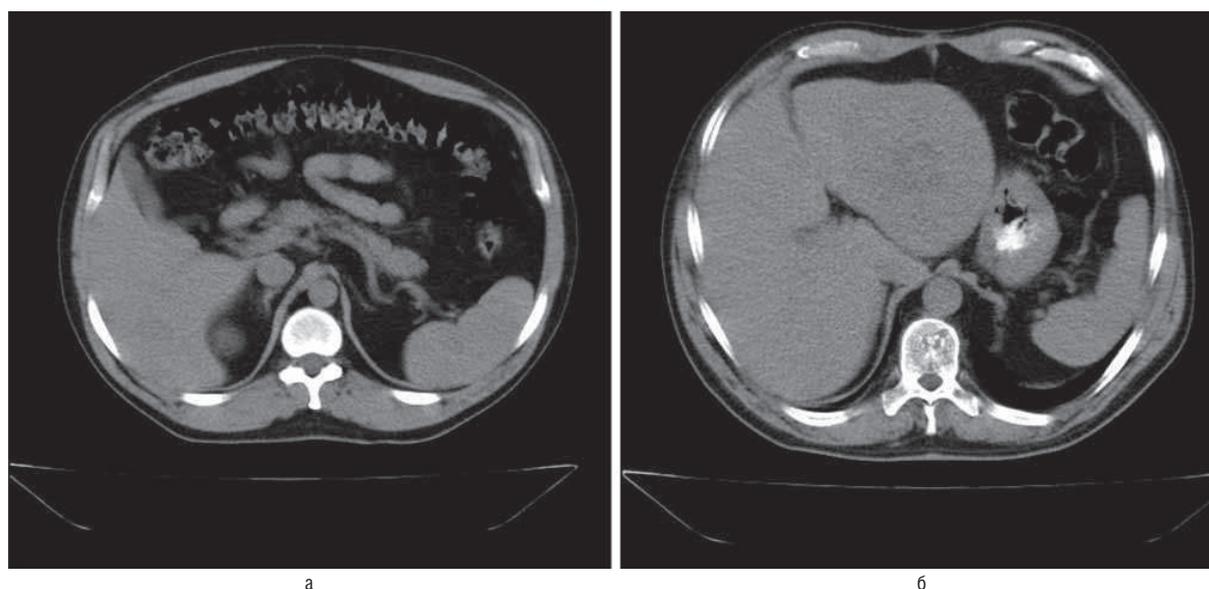


Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина ГЦР (а) и ОУГ (б) в нативную фазу исследования.

оценивали с помощью теста Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При КТ-исследовании характеристики новообразования и паренхимы печени, а также сосудов (аорты и воротной вены), кровоснабжающих печень, зависят от фазы исследования. В нативную фазу исследования ГЦР выявлялся как гиподенсное или изоденсное образование (рис. 1а). У 17 из 19 пациентов структура новообразования была преимущественно неоднородной за счет наличия гиподенсных участков неправильной формы, соответствующих зонам некроза и кровоизлияний. Характерными КТ-признаками ОУГ печени в нативную фазу являлись достаточно четкие контуры и изоденсность печеночной паренхимы (рис. 1б). У ряда больных в структуре образования наблюдался центральный рубец в виде зоны пониженной плотности в основном звездчатой формы.

После введения контрастного вещества в артериальную фазу исследования отмечалось повышение КТ-плотности как образований, так и паренхимы печени по сравнению с нативной фазой (рис. 2а, б). При этом степень повышения отличалась в группах с ГЦР различной степени гистологической дифференцировки и ОУГ (табл. 1). Наиболее высокие значения артериального прироста КТ-плотности установлены нами в ткани ОУГ, превышающие аналогичные показатели паренхимы печени в 3,6 раза ($p < 0,01$). Средние значения артериаль-

ного прироста в ткани ГЦР также превышали показатели артериального прироста печени. Более высокий артериальный прирост КТ-плотности зарегистрирован в ткани умеренно дифференцированного ГЦР, где он был выше показателей высокодифференцированного варианта на 55,8% и низкодифференцированного рака – на 47,7%.

Максимальные значения венозного прироста КТ-плотности наблюдаются в непораженной паренхиме печени. При этом венозный прирост больше артериального в 3,4 раза ($p < 0,01$). В то же время в ткани ОУГ отсутствует повышение КТ-плотности в венозную фазу исследования. Подобное обусловлено тем, что кровоснабжение и, соответственно, поступление контрастного вещества происходит исключительно по ветвям печеночной артерии.

Средние значения венозного прироста в ткани ГЦР значительно варьируют в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли. Наибольшие уровни данного прироста установлены в наблюдениях высокодифференцированного рака, превышающие соответствующие показатели умеренно и низкодифференцированных вариантов ГЦР в 1,9 и 5,5 раз ($p < 0,01$). Но при этом он остается ниже венозного прироста КТ-плотности паренхимы печени на 32,3%. Также обращает на себя внимание, что в ткани высокодифференцированного ГЦР венозный прирост больше артериального на 38,7%. Напротив, в наблюдениях умеренно и низкодифференцированного ГЦР артериальный прирост КТ-плотности превышает венозный в 2,1 и 4,2 раза, соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1. Компьютерно-томографические показатели артериального прироста (АП), венозного прироста (ВП) и степени васкуляризации (В) в ткани печени, ОУГ и ГЦР разной степени дифференцировки ($M \pm m$, ед. Н)

Показатель	Печень	ОУГ	ГЦР		
			ВД	УД	НД
АП	18,9±2,8	68,9±7,9	31,0±5,2	48,3±7,1	32,7±7,5
ВП	63,5±6,7	0	43,0±13,8	23,1±7,8	7,8±3,9
В	82,4±6,9	68,9±7,9	74,0±10,7	71,4±9,3	40,5±5,6

Примечание. ВД – высокодифференцированный, УД – умеренно дифференцированный, НД – низкодифференцированный рак.

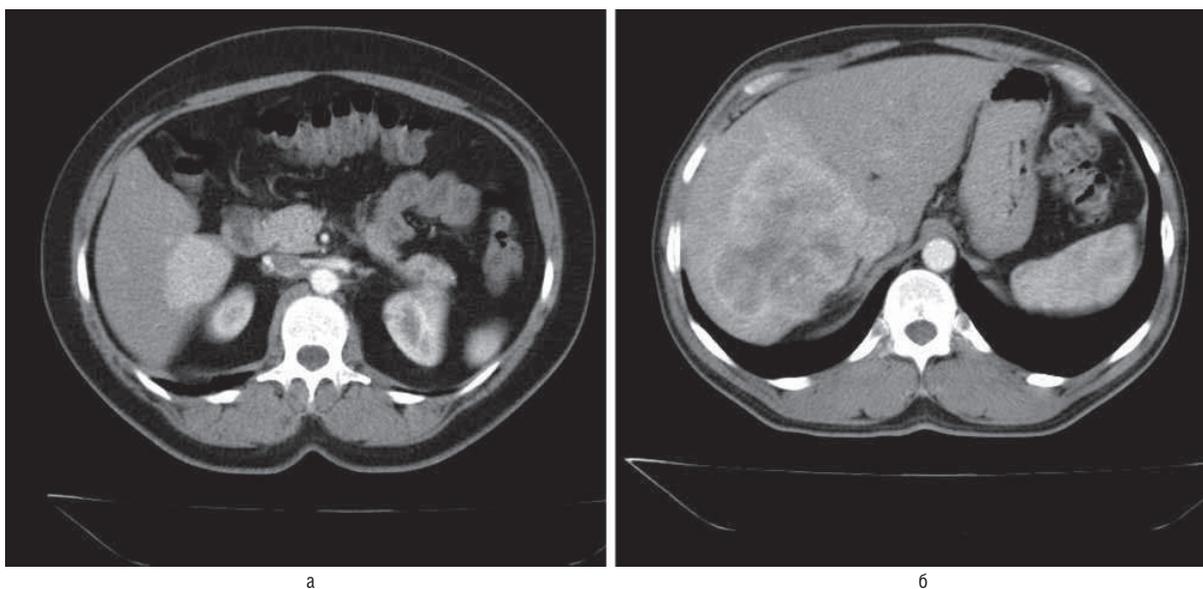


Рис. 2. Компьютерно-томографическая картина ГЦР (а) и ОУГ (б) в артериальную фазу исследования.

12

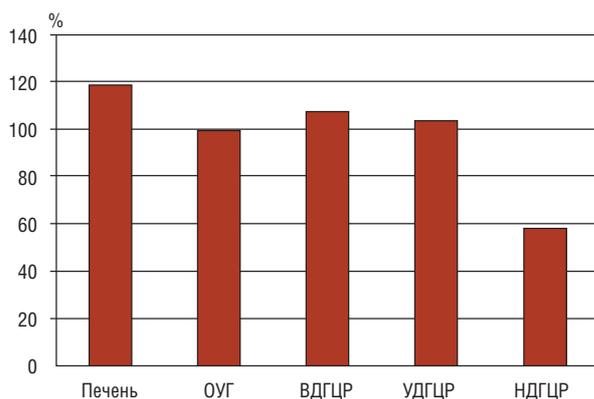


Рис. 3. Компьютерно-томографические показатели степени васкуляризации ткани печени, ОУГ и ГЦР разной степени дифференцировки. Показатели ОУГ приняты за 100%.

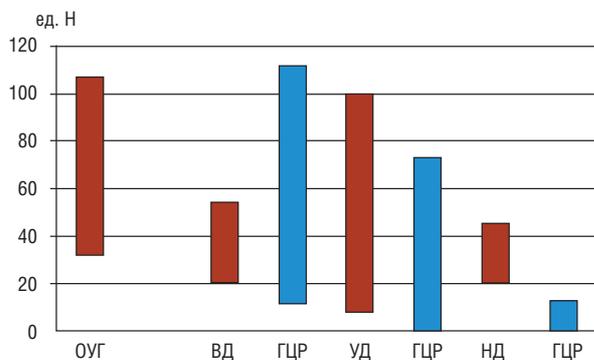


Рис. 4. Колебания артериального (красный цвет) и венозного (синий цвет) приростов к ОУГ и ГЦР разной степени дифференцировки по данным КТ.

Рассчитанные нами средние показатели степени васкуляризации по данным КТ имеют максимальные значения в непораженной паренхиме печени, а минимальные – в группе низкодифференцированного варианта ГЦР (рис. 3). Показатель степени васкуляризации ткани высокодифференцированного ГЦР ниже (на 10,1%) по сравнению с паренхимой печени. В ткани ОУГ степень васкуляризации меньше соответствующих значений непораженной паренхимы печени, высоко-, и умеренно дифференцированного ГЦР и превышает показатели низкодифференцированного (на 70,1%) варианта ГЦР.

При анализе соотношений артериального и венозного приростов в формировании показателя степени васкуляризации видно, что в нормальной ткани печени оно составляет 1:3,4. Подобные значения в целом соответствуют данным литературы, свидетельствующим о том, что по воротной вене в печень поступает порядка 70% от общего объема притекающей крови. Это составляет примерно 1500 мл/мин, или 20% от сердечного выброса. Остальные 30% крови притекает по печеночной артерии.

Для ткани ОУГ, как мы уже указывали, характерен только артериальный прирост. В наблюдениях высокодифференцированного ГЦР средние значения артериального прироста меньше венозного и составляют 41,9% от общего значения показателя васкуляризации. В ткани умеренно дифференцированного варианта и особенно низкодифференцированного ГЦР преобладает артериальный прирост, средние значения которого составляют, соответственно, 67,6 и 80,7% от общего.

Вместе с тем при анализе отдельных наблюдений обращают на себя внимание индивидуальные различия значений артериального и венозного приростов к ткани изученных новообразований (рис. 4). Показатели артериального прироста в ткани ОУГ варьируют от 33 ед. Н до 106 ед. Н. Выраженность притоков крови к ГЦР зависит, как мы уже указывали, от степени гистологической дифференцировки. Наибольшие колебания отмечаются в наблюдениях умеренно дифференцированного рака, наименьшие – при низкодифференцированном ГЦР. Показатели венозного прироста в большей степени варьи-

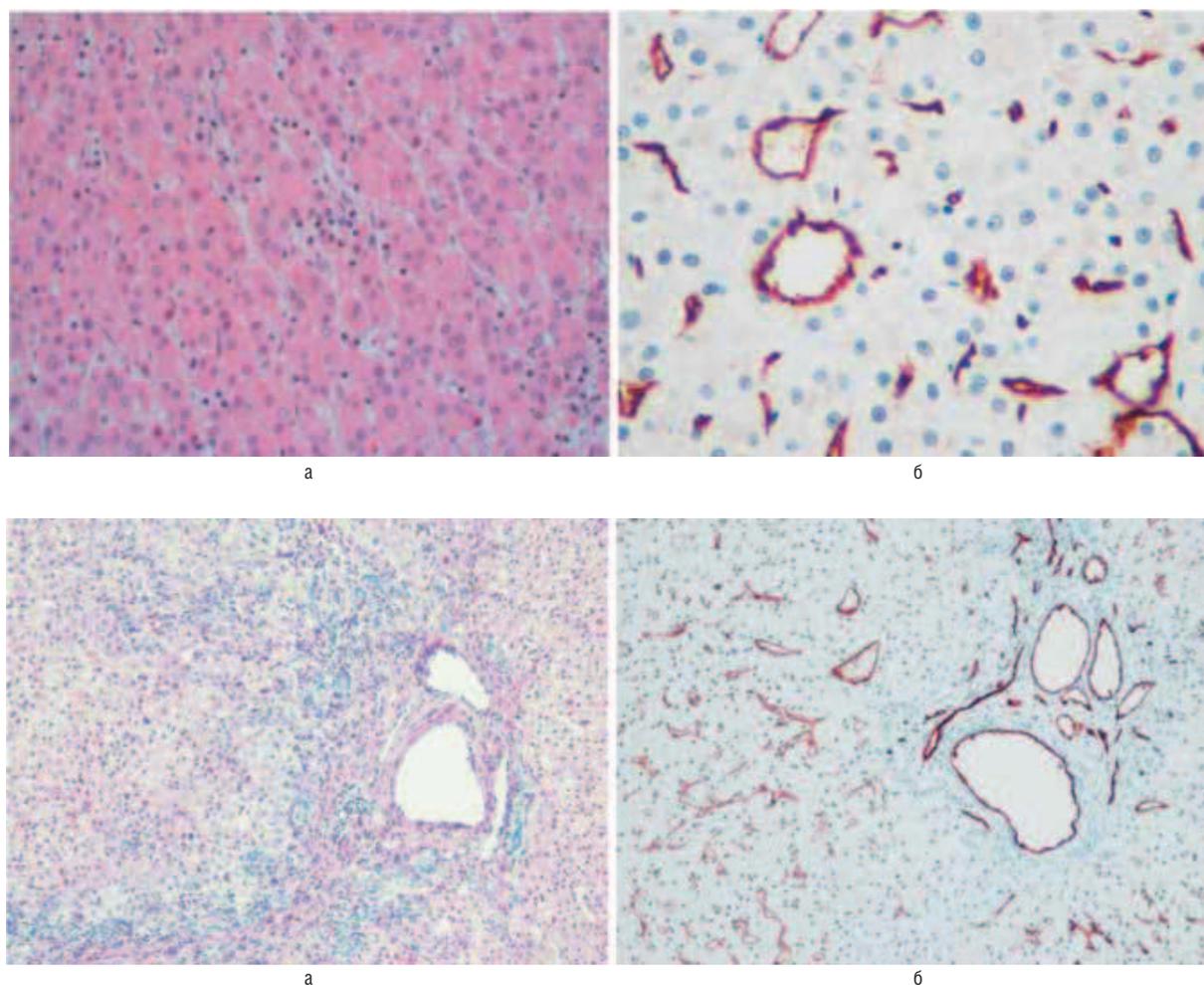


Рис. 5. Гистологические и иммуногистохимические изменения в ткани ГЦР (а, б) и ОУГ (в, г). а, в – окраска гематоксилином и эозином, б, г – экспрессия CD34, иммунопероксидазный метод; ув. а, б – $\times 400$, в, г – $\times 100$.

руют в ткани высокодифференцированного рака, в меньшей – в наблюдениях низкодифференцированного ГЦР.

Характеризуя гистологические препараты операционного материала, следует отметить, что синусоиды в перипухолевой ткани печени достаточно четко выявляются при окраске гематоксилином и эозином. В результате морфометрического анализа средние значения показателя степени васкуляризации паренхимы печени, характеризующего относительную площадь сосудов в поле зрения, составили 8,2%. На препаратах ткани ГЦР, окрашенных гематоксилином и эозином, визуализация сосудов значительно затруднена (рис. 5а), поэтому их выявление проводили иммуногистохимическим методом с использованием антител к CD34 – маркеру эндотелиальных клеток (рис. 5б). Максимальный уровень (18,7%) степени васкуляризации в ткани опухоли при морфометрическом анализе установлен нами при ВД варианте. В ткани УД и НД ГЦР показатели степени васкуляризации ниже на 33,7 и 41,2%, соответственно.

Площадь просвета синусоидов в ткани ОУГ определяли как на гистологических (рис. 5в), так и на иммуногистохимических препаратах (рис. 5г). В результате установлено, что степень васкуляризации при иммуногистохимическом выявлении синусоидов (8,5%) выше та-

ковой при окраске гематоксилином и эозином (4,2%). В целом характер распределения гистологических форм изученных новообразований по степени васкуляризации (рис. 6) соответствует вышеописанным изменениям максимальных приростов КТ-плотности.

Таким образом, наиболее высокие показатели степени васкуляризации по данным КТ и морфологического исследования установлены нами в ткани высокодифференцированного ГЦР. Несколько ниже его значения были в перипухолевой паренхиме печени. В этой связи следует отметить, что, согласно данным Yu с соавт. [13], в участках печени, прилежащих к злокачественному новообразованию, отмечается выраженная активация прогениторных эндотелиальных клеток и процессов неоангиогенеза.

Наиболее низкие значения степени васкуляризации в наблюдениях рака отмечались при низкодифференцированном ГЦР, показатели умеренно дифференцированного варианта занимали промежуточное положение. Вероятно, подобные изменения свидетельствуют о замедлении процессов неоангиогенеза при снижении степени гистологической дифференцировки и увеличении степени злокачественности опухоли. Подтверждением подобного суждения являются отмеченные нами при морфологическом изучении участка некроза в ткани низкодифференцированного ГЦР.

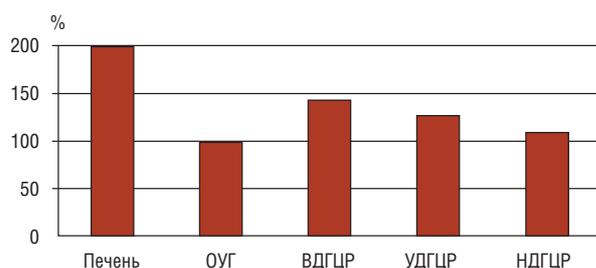


Рис. 6. Морфометрические показатели степени васкуляризации ткани печени, ОУГ и ГЦР разной степени дифференцировки. Показатели ОУГ приняты за 100%.

Степень васкуляризации ткани ОУГ по данным КТ превышает соответствующие значения умеренно и низкодифференцированного ГЦР, но меньше, чем при высокодифференцированном раке, а также в паренхиме печени без выявленной патологии. На основании морфометрического анализа гистологических препаратов показатель васкуляризации ткани ОУГ имеет минимальные значения по сравнению с ГЦР и печенью. Такое несоответствие связано с тем, что на гистологических препаратах показатель васкуляризации рассчитывался на основании морфометрии только синусоидов, а при КТ оценивается вся площадь образования, включающая и синусоиды, и сеть приносящих артерий.

Тем не менее применение методики болюсного контрастного усиления при проведении КТ позволяет сравнить денситометрические показатели различных органов, а также патологического образования и окружающих его тканей по степени накопления контрастного вещества. Поскольку контрастное вещество поступает по кровеносным сосудам, то органы и образования с большей КТ-плотностью считаются гиперваскулярными, а с меньшей плотностью — гиповаскулярными.

В результате проведенного нами сравнительного анализа томограмм в артериальную фазу КТ-исследования установлено более выраженное повышение средней плотности изученных образований ОУГ и ГЦР по сравнению с окружающей паренхимой печени. То есть оба вида новообразований можно трактовать как гиперваскулярные по артериальным сосудам.

Согласно данным литературы [14–16], гиперваскулярными новообразованиями печени также являются кавернозная гемангиома, первичный рак, а также метастазы нейроэндокринной карциномы, рака молочной и щитовидной железы, почечно-клеточного рака, меланомы. К гиповаскулярным относятся лимфомы, метастазы аденокарциномы толстой кишки, легкого, молочной железы, плоскоклеточного рака. Примечательно, что в отдельных наблюдениях васкулярность метастазов отличается от таковой первичных опухолей. Так, первичные карциноиды являются типично гиперваскулярными, а примерно треть их метастазов выглядят гиповаскулярными в артериальную фазу исследования [17].

Основным диагностическим критерием ГЦР считается увеличение его плотности и вид гиперваскулярного образования в артериальную фазу исследования [18]. Вместе с тем необходимо отметить, что выявляемость кровеносных сосудов, а соответственно, и васкулярность опухоли, зависит от ее размеров. Так, при ультразвуковом исследовании с введением контрастных препаратов повышенное содержание артериальных сосудов установлено в 97% узлов ГЦР размером более 3 см, в 92% — в образованиях

диаметром 2–3 см, в 87% — 1–2 см и в 67% — в поражениях размером менее 1 см [19].

Повышение интенсивности сигнала в артериальную фазу КТ-исследования и, соответственно, гиперваскулярный вид характерны и для ОУГ печени [20]. При этом чувствительность и специфичность КТ-диагностики ОУГ достигают, соответственно, 83 и 92% [21].

В этой связи дополнительным дифференциально-диагностическим критерием изученных образований является, на наш взгляд, анализ артериального и венозного приростов КТ-плотности.

Согласно полученным нами данным, среднее значение артериального прироста КТ-плотности в ткани ОУГ превышает аналогичные показатели ГЦР в 1,6–2,2 раза. При этом в венозную фазу исследования в наблюдениях ОУГ установлено отсутствие венозного прироста КТ-плотности. В ткани же ГЦР отмечается венозный прирост плотности, уровень которого зависит от степени гистологической дифференцировки. Наиболее выраженный прирост зарегистрирован нами при высокодифференцированном варианте, минимальный — при низкодифференцированном ГЦР. То есть в случае прироста КТ-плотности свыше 90 ед.Н в артериальную фазу исследования в ткани очагового образования печени в первую очередь следует думать об ОУГ. Значения артериального прироста меньше 30 ед.Н свидетельствуют о ГЦР.

Следует также подчеркнуть, что средние значения венозного прироста в ткани ГЦР меньше такового в окружающей паренхиме печени, что также может быть использовано для дифференциальной диагностики.

Выявленные изменения артериального и венозного приростов КТ-плотности отражают в определенной мере особенности ангиоархитектоники изученных новообразований. Согласно данным литературы [22, 23], прогрессирование ГЦР сопровождается уменьшением количества порталных трактов и образованием так называемых непарных артерий, переходящих в синусоидоподобные пространства. Именно эти новообразованные сосуды, по мнению некоторых авторов [24], и выявляются при введении контрастных препаратов во время ультразвукового и КТ-исследований. При этом в область ГЦР поступает практически только артериальная кровь в отличие от двойного (артериального и порталного) кровоснабжения непораженной паренхимы печени.

Ткань ОУГ, напротив, изначально кровоснабжается только по ветвям печеночной артерии, проходящих в центральном рубце и в отходящих от него фиброзных септах. В связи с этим при доплеровском исследовании может наблюдаться весьма специфичная картина очагового образования с наличием сосудов, напоминающих спицы в колесе [25].

Заключение

Таким образом, проведение КТ с болюсным контрастным усилением позволяет изучить особенности кровоснабжения очаговых образований печени и часто только по данным этого исследования решить вопрос о конкретной морфологической структуре новообразования — ГЦР или ОУГ печени. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического признака рекомендуется определение прироста плотности ткани образования в артериальную фазу компьютерно-томографического исследования. Максимальные значения степени васкуляризации по данным КТ и иммуногистохимического исследования установлены в ткани высокодифференцированного ГЦР.

REFERENCES

- Sharma S., Sharma M.C., Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprostic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology*. 2005; 46 (5): 481–489.
- Francis I.R., Cohan R.H., McNulty N.J., Platt J.F., Korobkin M., Gebremariam A., Ragupathi K.I. Multidetector CT of the liver and hepatic neoplasms: effect of multiphasic imaging on tumor conspicuity and vascular enhancement. *Am. J. Roentgenol*. 2003; 180 (5): 1217–1224.
- Kim Y., Stolarska M.A., Othmer H.G. The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 2011; 106 (2): 353–379.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007; 6 (4): 273–286.
- Karmazanovskii G.G. *Med. vizualizatsiya – Medical visualization*. 2004; 2: 1–25.
- Quaia E., D’Onofrio M., Palumbo A., Rossi S., Bruni S., Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur. Radiol*. 2006; 16 (7): 1599–1609.
- Shinmura R., Matsui O., Kadoya M., Kobayashi S., Terayama N., Sanada J., Demachi H., Gabata T. Detection of hypervascular malignant foci in borderline lesions of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic multi-detector row CT, dynamic MR imaging and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Eur. Radiol*. 2008; 18 (9): 1918–1924.
- Grazioli L., Morana G., Kirchin M.A., Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology*. 2005; 236 (1): 166–177.
- Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42 (5): 1208–1236.
- Colombo M., Raoul J.L., Lencioni R., Galle P.R., Zucman-Rossi J., Banares R., Seehofer D., Neuhaus P., Johnson P. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 25 (6): 639–651.
- Wong T.C., Lo C.M. Resection strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis*. 2013; 33 (3): 273–281.
- Theise N.D., Curado M.P., Franceschi S., Hytiroglou P., Kudo M., Park Y.N., Sakamoto M., Torbenson M., Wee A. Hepatocellular carcinoma. WHO classification of tumours of the digestive system. Eds. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *Lyon: IARC*. 2010. — P. 205–216.
- Yu De-cai, Chen Jun, Sun Xi-tai, Zhuang Lin-yuan, Jiang Chun-ping, Ding Yi-tao. Mechanism of endothelial progenitor cell recruitment into neo-vessels in adjacent non-tumor tissues in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2010; 10: 435.
- Albrecht T., Blomley M., Bolondi L., Claudon M., Correas J.M., Cosgrove D., Greiner L., Jager K., Jong N.D., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T.; EFSUMB Study Group. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall. Med*. 2004; 25 (4): 249–256.
- Ma X., Samir A.E., Holalkere N.-S., Sahani D.V. Optimal arterial phase imaging for detection of hypervascular hepatocellular carcinoma determined by continuous image capture on 16-MDCT. *Am. J. Roentgenol*. 2008; 191 (3): 772–777.
- Silva A.C., Evans J.M., McCullough A.E., Jatoi M.A., Vargas H.E., Hara A.K. MR Imaging of hypervascular liver masses: A review of current techniques. *RadioGraphics*. 2009; 29 (2): 385–402.
- Paulson E.K., McDermott V.G., Keogan M.T., DeLong D.M., Frederick M.G., Nelson R.C. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology*. 1998; 206 (1): 143–150.
- Albiin N. MRI of focal liver lesions. *Current Medical Imaging Reviews*. 2012; 8 (2): 107–116.
- Gaiani S., Celli N., Piscaglia F., Cecilioni 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 (3): 421–426.
- Lin M.C., Tsay P.K., Ko S.F., Lui K.W., Tseng J.H., Hung C.F., Hsueh C., Wan Y.L. Triphasic dynamic CT findings of 63 hepatic focal nodular hyperplasia in 46 patients: Correlation with size and pathological findings. *Abdom. Imaging*. 2008; 33 (3): 301–307.
- Luo W., Numata K., Morimoto M., Kondo M., Takebayashi S., Okada M., Morita S., Tanaka K. Focal liver tumors: characterization with 3D perflubutane microbubble contrast agent-enhanced US versus 3D contrast-enhanced multidetector CT. *Radiology*. 2009; 251 (1): 287–295.
- Kin M., Torimura T., Ueno T., Inuzuka S., Tanikawa K. Sinusoidal capillarization in small hepatocellular carcinoma. *Pathol. Int*. 1994; 44 (10–11): 771–778.
- Nakashima Y., Nakashima O., Hsia C.C., Kojiro M., Tabor E. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver*. 1999; 19 (1): 12–18.
- Tanaka S., Kitamura T., Fujita M., Nakanishi K., Okuda S. Color Doppler flow imaging of liver tumors. *Am. J. Roentgenol*. 1990; 154 (3): 509–514.
- Jang H.-J., Lim H.-K., Lee W.-J., Kim S.-H., Kim M.-J., Choi D., Lee S.-J., Lim J.-H. Focal Hepatic Lesions: Evaluation with contrast-enhanced gray-scale harmonic US. *Korean J. Radiol*. 2003; 4 (2): 91–100.

FOR CORRESPONDENCE

Tumanova Ul'yana Nikolaevna, clinical physician of the Department of Imaging methods of Diagnosis and Treatment of FSBI “A.V. Vishnevskii Surgery Institute”, junior research scientist of the 2nd Department of Morbid anatomy of FSBI “V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology”.

Address: 27, B. Serpukhovskaya Street, Moscow, RF, 117997; tel.: +7 (495) 237-37-64; **e-mail:** u.n.tumanova@gmail.com

Karmazanovskii Grigori Grigor'evich, PhD, professor, Head of the Department of Imaging methods of Diagnosis and Treatment of FSBI “A.V. Vishnevskii Surgery Institute”.

Address: 27, B. Serpukhovskaya Street, Moscow, RF, 117997; tel.: +7 (495) 237-37-64; **e-mail:** karmazanovsky@ixv.ru

Dubova Elena Alekseevna, MD, senior research scientist of the 2nd Department of Morbid anatomy of FSBI “V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology”.

Address: 4, Akad. Oparin Street, Moscow, RF, 117997; tel.: +7 (495) 438-28-92; **e-mail:** e_dubova@oparina4.ru

Shchegolev Aleksandr Ivanovich, PhD, professor, Head of the 2nd Department of Morbid anatomy of FSBI “V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology”.

Address: 4, Akad. Oparin Street, Moscow, RF, 117997; tel.: +7 (495) 438-28-92; **e-mail:** ashchegolev@oparina4.ru