

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени и без него

А.Н. Катрич^{1,2}, Н.С. Рябин¹, С.В. Польшиков¹

¹ ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

² ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар

Цель исследования – продолжение изучения особенностей контрастирования гепатоцеллюлярной карциномы при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением у пациентов с циррозом печени и без него. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 56 пациентов с морфологически верифицированной гепатоцеллюлярной карциномой. По клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли 36 пациентов с циррозом печени, в группу 2 – 20 пациентов без цирроза печени. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование печени с контрастным усилением. Использовали ультразвуковые сканеры Aixplorer (Super Sonic Imagine, Франция) (конвексный датчик

с диапазоном частот 1–6 МГц) и Acuson S2000 (Siemens, Германия) (конвексный датчик с диапазоном частот 2–6 МГц), имеющие режимы работы с ультразвуковыми контрастными препаратами. В качестве ультразвукового контрастного препарата использовался Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно болюсно. Начало поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму печени (начало артериальной фазы) у пациентов группы 1 (пациенты с циррозом печени) было статистически значимо быстрее, чем у пациентов группы 2 ($P = 0,001$). Показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль и динамики вымывания из опухоли у больных

А.Н. Катрич – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии № 1 ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар. Н.С. Рябин – врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 2 ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. С.В. Польшиков – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

Контактная информация: 350086 г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167, ГБУЗ “НИИ – ККБ № 1”, отделение ультразвуковой диагностики. Катрич Алексей Николаевич. Тел.: +7 (918) 492-09-46. E-mail: katrich-a1@yandex.ru

циррозом печени достоверно не отличаются от таковых у пациентов с непораженной циррозом паренхимой. Статистически значимая умеренная корреляционная связь выявлена между размером очагового образования и наличием зон гипоперфузии ($r_s = 0,47, P = 0,000$). Для гепатоцеллюлярной карциномы вне зависимости от степени дифференцировки опухоли характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й секунды от начала исследования. Значения параметров, характеризующих вымывание ультразвукового контрастного препарата из опухоли, имеют достоверные различия при сравнении подгрупп G1 и G2 с подгруппой G3 ($P < 0,05$). При значении времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 79 с чувствительность и специфичность ультразвукового исследования с контрастным усилением в прогнозировании степени G3 гепатоцеллюлярной карциномы равны 95,7 и 90,0%, а при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 270 с – 69,6 и 90,0%.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), Соновью, гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени.

Цитирование: Катрич А.Н., Рябин Н.С., Польшиков С.В. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени и без него // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 17–32.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак печени является пятой по распространенности опухолью в мире, частота его составляет до 7,6% среди злокачественных поражений печени [1]. В развитых странах, по данным на 2012 г., смертность от этого заболевания находилась на третьем месте (9,1%) после рака легких (18,0%) и желудка (9,7%) [2].

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в популяции стремительно растет. В исследовании, проведенном Национальным институтом рака (США), было высказано предположение о динамическом росте заболеваемости ГЦК до 2030 г. Это предположение связывается в первую очередь с явлениями миграции населения и эпидемией гепатита С [3]. Общепризнано, что группой высокого риска являются больные с циррозом печени. Распространенность цирроза печени среди пациентов с ГЦК составляет 85–95% [4]. Однако в исследовании O.V. Makarova-Rusher et al. (2016) [5] было показано, что ряд заболеваний, в частности неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром, также способствуют увеличению числа пациентов с ГЦК, что имеет чрезвычайно важное значение ввиду их распространенности в популяции.

Хирургическое вмешательство – единственная потенциальная возможность радикального лечения ГЦК, однако оно оправдано при условии обнаружения опухоли печени на ранних стадиях [6, 7].

Ключевую роль в диагностике ГЦК играют методы медицинской визуализации. Ультразвуковое исследование традиционно рассматривается как скрининговый метод в диагностике очаговых образований печени [8]. Однако, несмотря на совершенствование техники, по-прежнему актуальным остается риск диагностических ошибок [9, 10].

По данным В.В. Митькова, Ю.А. Брюховецкого [11], при размерах опухоли до 3 см в диаметре могут быть сложности дифференциации ГЦК от ряда доброкачественных очаговых и псевдоочаговых поражений, а также от вторичных злокачественных поражений. По мнению А.А. Парфеновой [12], чувствительность ультразвукового исследования при первичном раке печени невысока и составляет 47,9%, а специфичность – 85,5%. По данным систематического обзора с метаанализом (2006) [13], расчетные чувствительность и специфичность составляют 60% (95%-й доверительный интервал (ДИ) – 44–76%) и 97% (95%-й ДИ – 95–98%) соответственно (без учета размеров образований и данных ультразвукового контрастирования).

Ввиду невысоких цифр эффективности ультразвукового метода возникает необхо-

димось в применении дополнительных методик. Ими являются онкомаркеры в сыворотке крови (альфа-фетопротеин), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), биопсия и диагностическая лапароскопия. Одними из информативных методов лучевой диагностики являются КТ и МРТ. По данным упомянутого выше обзора [13], в диагностике ГЦК КТ имеет расчетную чувствительность 68% (95%-й ДИ – 55–80%) и расчетную специфичность 93% (95%-й ДИ – 89–96%), МРТ – 81% (95%-й ДИ – 70–91%) и 85% (95%-й ДИ – 77–93%) соответственно [13].

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) 2005 г., узловые образования размером более 2 см, в исследовании которых отображается типичный сосудистый рисунок при КТ с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением, можно считать ГЦК без подтверждения методом биопсии. Для образований от 1 до 2 см диагноз “ГЦК” без биопсии требует подтверждения типичного сосудистого рисунка при использовании контраст-усиленных КТ и МРТ [14]. Такого же мнения придерживаются и отечественные специалисты в Практических рекомендациях по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака 2017 г. [15].

При анализе литературы обращает на себя внимание достаточно широкий разброс показателей чувствительности лучевых методов при исследовании образований печени размером <20 мм. Согласно имеющимся данным, чувствительность этих методов значительно снижается (относительно данных без учета размеров образований) и колеблется от 35,7% [16] до 61,7% [17] для контраст-усиленной МРТ и от 61% [18] до 85,3% [19] для контраст-усиленной КТ. Объединенные показатели чувствительности контраст-усиленных КТ и МРТ в обнаружении ГЦК составляют 37 и 55% соответственно [20].

Как и все методики лучевой диагностики, помимо достоинств методы КТ и МРТ имеют и свои недостатки. Для КТ – это ионизирующее излучение. Для МРТ – шум при исследовании, боязнь пациентами замкнутого пространства и невозможность проведения исследования при наличии

Таблица 1. Сосудистые фазы КУУЗИ печени (время визуализации после введения препарата) [21]

Фаза	Начало (с)	Окончание (с)
Артериальная	10–20	30–45
Портальная	30–45	120
Поздняя	>120	Исчезновение пузырьков (приблизительно 4–6 мин)

Примечание: портальная и поздняя фазы начинаются после окончания предшествующей фазы. Индивидуальные гемодинамические и другие факторы (например, место введения) могут оказывать влияние на время поступления [21].

у больного металлических имплантатов. Помимо специфических недостатков, присущих каждому методу, существуют и те, которые их объединяют: техническая сложность, низкая доступность и высокая стоимость [14].

В последнее время интенсивно развивается такой метод визуализации, как ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ). КУУЗИ в изучении очаговых поражений органов во многом схоже с контраст-усиленными КТ и МРТ. Однако главной отличительной способностью метода является то, что он позволяет получать информацию об особенностях кровоснабжения патологического образования без лучевой нагрузки в режиме реального времени. Ультразвуковые контрастные препараты не обладают нефро- и гепатотоксичностью и имеют гораздо меньшую частоту аллергических и анафилактических реакций [21]. Одним из широко известных препаратов является Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который в настоящее время наиболее часто используется во всем мире и в 2013 г. официально зарегистрирован в России. С целью дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени методика КУУЗИ во всем мире применяется уже более 15 лет. В процессе проведения КУУЗИ печени выделены три перекрывающие друг друга фазы исследования (табл. 1) [21].

Описаны типичные признаки ГЦК, а именно гиперконтрастирование в артериальную и гипоконтрастирование в портальную и позднюю фазы исследования. Однако существенно разнятся данные о качествен-

ных и временных характеристиках описываемых изменений. Для ГЦК в артериальную фазу исследования характерно однородное усиленное контрастирование, но в то же время оно может быть неоднородным. Наличие кольцевидного контрастирования (ободка по периферии) нехарактерно для ГЦК [22], однако, по данным ряда авторов [23–26], подобного рода характеристика усиления в артериальную фазу встречается до 30% всех случаев ГЦК. Гипоконтрастирование в поздние фазы исследования, соответствующее феномену вымывания, характеризует практически все злокачественные образования печени и является ключевым признаком для всех методов лучевой диагностики [21]. Известно, что эффект вымывания при ГЦК менее выражен в сравнении с другими первичными или вторичными опухолями печени и имеет тенденцию к более позднему началу [23, 25]. При циррозе печени наиболее часто при ГЦК этот эффект проявляется после 1-й минуты от начала исследования [21]. Однако, по данным ряда авторов [27, 28], до 25% случаев ГЦК могут иметь эффект вымывания контрастного вещества, который начинается только после 3-й минуты исследования. В случае с низкокодифференцированной карциномой имеются данные о характерном вымывании контрастного препарата до 60-й секунды исследования [27–30]. Подобные разноречивые сведения существенно затрудняют интерпретацию полученных во время исследования данных.

В Клинических рекомендациях по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов 2012 г. [21] имеется указание о необходимости отдельного описания характеристик очаговых поражений печени у пациентов с циррозом печени и без него. Это связано в первую очередь с тем, что частота ГЦК у пациентов с циррозом печени составляет 95% среди всех очаговых поражений. В то же время в проанализированной нами литературе практически не имеется сведений о роли КУУЗИ в диагностике ГЦК в неповрежденной циррозом печени, а также о наличии или отсутствии особенностей контрастирования опухолей в этой группе пациентов. При этом общепризнанным является факт значительных изменений печеночной гемодинамики на фоне цирроза

печени, в частности о повышении ряда параметров артериального и снижении ряда параметров портального кровотока [31–33].

Цель исследования – продолжение изучения особенностей контрастирования ГЦК при КУУЗИ у пациентов с циррозом печени и без него.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 56 пациентов с морфологически верифицированной ГЦК, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) в 2016–2017 гг.

По клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. Критерием деления на группы стало наличие или отсутствие цирроза печени. Критерием исключения пациентов из исследования являлось наличие грубой соматической патологии, прежде всего связанной с нарушением центральной гемодинамики, которая могла влиять на кинетику и динамику ультразвукового контрастного препарата в сосудистом русле. Критериями включения пациентов в исследование были отсутствие асцита, уровень тромбоцитов не менее 80×10^9 , МНО $< 2,5$, что позволило выполнить морфологическую верификацию выявленных новообразований.

В группу 1 пациентов с циррозом печени ($n = 36$) вошли 20 (55,6%) мужчин и 16 (44,4%) женщин в возрасте от 44 до 70 лет. Согласно морфологическим данным по степени дифференцировки ГЦК, степень дифференцировки опухоли G1 имели 15 пациентов, G2 – 13, степень дифференцировки G3 была диагностирована у 8 пациентов. Размеры выявленных образований находились в пределах 17–90 мм.

В группу 2 ($n = 20$) были включены 12 (60,0%) мужчин и 8 (40,0%) женщин в возрасте от 46 до 74 лет. По степени дифференцировки ГЦК пациенты распределились следующим образом: G1 – 7 больных, G2 – 9, G3 – 4. Размеры выявленных образований находились в пределах 13–90 мм.

Степень дифференцировки ГЦК G4 в исследованных группах больных диагностирована не была.

Всем пациентам выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее в себя КУУЗИ печени. В своей работе мы использовали ультразвуковые сканеры Aixplorer (Super Sonic Imagine, Франция) (конвексный датчик с диапазоном частот 1–6 МГц) и Acuson S2000 (Siemens, Германия) (конвексный датчик с диапазоном частот 2–6 МГц), имеющие режимы работы с ультразвуковыми контрастными препаратами. Работа была одобрена Этическим комитетом ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Ультразвуковое исследование выполнялось после получения предварительного информированного согласия в стандартном положении пациента – лежа на спине или на левом боку с запрокинутой правой рукой. В качестве контрастного агента использовался ультразвуковой кон-

трастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно болюсно в объеме 1,0–1,5 мл через периферический катетер 18–20G, установленный в кубитальную вену. После введения ультразвукового контрастного препарата катетер промывался 1–3 мл 0,9% -го раствора хлорида натрия в соответствии с рекомендациями [21]. Запись видеоклипа исследования начиналась непосредственно с момента введения Соновью. Оценка артериальной фазы проводилась без перерыва, при оценке портальной и поздней фаз в сканировании делались перерывы. Длительность всех контраст-усиленных исследований находилась в диапазоне от 5 до 6 мин. Ни одного осложнения, связанного с применением ультразвукового контрастного препарата, зафиксировано не было.

Для решения поставленных в исследовании задач в обеих группах оценивались качественные и количественные (временные) параметры динамики ультразвукового контрастного препарата, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2. Качественные и количественные параметры динамики Соновью

Параметры	Характеристика параметров
Количественные параметры	
Время начала контрастирования в очаге, с	–
Время начала контрастирования в паренхиме печени, с	–
Время максимального контрастирования в очаге, с	–
Время максимального контрастирования в паренхиме печени, с	–
Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с	–
Время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с	–
Время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с	–
Качественные параметры	
Характеристика сосудистого рисунка в очаге (1)	однородный сосудистый рисунок асимметричный хаотичный сосудистый рисунок
Характеристика сосудистого рисунка в очаге (2)	наличие зон гипоперфузии отсутствие зон гипоперфузии
Поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени	раннее синхронное замедленное
Интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени	более интенсивно менее интенсивно

После проведения КУУЗИ всем пациентам была выполнена чрескожная биопсия печени под ультразвуковым контролем. Для ее выполнения использовалась полуавтоматическая система Vitesse Biopsy (OptiMed, Германия) с иглой 16G. Биоптат сразу помещался в фиксирующую жидкость – 10% -й раствор нейтрального забуференного формалина. Осуществлялись фиксация препарата в течение 12–24 ч и спиртовая проводка по стандартной методике с заливкой в парафин с последующим приготовлением серийных срезов толщиной 3–5 мкм с окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Репрезентативность биопсии оценивалась по количеству порталных трактов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6 и SPSS 17.0. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами, количественные переменные представлены в виде медианы, 5–95-го перцентилей, минимального – максимального значений. Сравнение количественных признаков в независимых группах проводили по критерию Манна–Уитни. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$. Для определения наличия и силы связи между значениями размера очагового образования печени и качественными характеристиками сосудистого русла опухоли был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для определения порогового значения использовался ROC-анализ с построением ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения наличия или отсутствия изменений гемодинамики в паренхиме печени, пораженной и непораженной циррозом, проведен сравнительный анализ параметров артериальной фазы в группах 1 и 2. Полученные данные представлены в табл. 3.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что начало поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму печени у больных циррозом печени было статистически значимо быстрее, чем время поступления в неизмененную паренхиму ($P = 0,001$). При этом время максимального контрастирования в группах не различалось ($P = 0,117$). Полученные нами результаты подтверждают данные об артериализации печеночного кровотока на фоне нарушения порталной перфузии у пациентов с циррозом печени [31–33].

Для изучения влияния изменений гемодинамики в паренхиме печени на фоне цирроза на показатели динамики ультразвукового контрастного препарата в опухоли был проведен сравнительный анализ параметров контрастирования очага в артериальной фазе, а также параметров вымывания в группах 1 и 2. Полученные данные представлены в табл. 4 и 5. Достоверных различий изучаемых параметров контрастирования очага в артериальной фазе исследования (время начала контрастирования, время максимального контрастирования и время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени) между двумя группами пациентов не выявлено ($P = 0,070, 0,301$ и $0,596$ соответственно). Статистически зна-

Таблица 3. Параметры артериальной фазы КУУЗИ в паренхиме печени

Статистические показатели	Группа 1 (цирроз) (n = 36)		Группа 2 (без цирроза) (n = 20)	
	Время начала контрастирования, с	Время максимального контрастирования, с	Время начала контрастирования, с	Время максимального контрастирования, с
Медиана	13	28	22*	28
5–95-й перцентили	8–27	24–36	12–35	11–37
Минимальное – максимальное значения	6–33	14–37	12–35	11–37

Примечание: * – достоверность различий между группами 1 и 2 при $P = 0,001$.

Таблица 4. Параметры артериальной фазы КУУЗИ в очаге

Статистические показатели	Группа 1 (цирроз) (n = 36)			Группа 2 (без цирроза) (n = 20)		
	Время начала контрастирования, с	Время максимального контрастирования, с	Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с	Время начала контрастирования, с	Время максимального контрастирования, с	Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с
Медиана	14	26	35	17	30	41
5-95-й процентиля	8-28	16-36	24-100	11-28	14-42	15-46
Минимальное – максимальное значения	7-30	16-36	20-240	11-28	14-42	15-46

Таблица 5. Параметры динамики вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага

Статистические показатели	Группа 1 (цирроз) (n = 36)		Группа 2 (без цирроза) (n = 20)	
	Время начала вымывания, с	Время максимального вымывания, с	Время начала вымывания, с	Время максимального вымывания, с
Медиана	85	270	95	280
5-95-й процентиля	62-300	103-360	68-240	103-360
Минимальное – максимальное значения	62-300	103-360	68-240	103-360

Таблица 6. Качественные параметры КУУЗИ

Параметры	Характеристика параметров	Все пациенты (n = 56)	Группа 1 (цирроз) (n = 36)	Группа 2 (без цирроза) (n = 20)	P
Характеристика сосудистого рисунка в очаге (1)	однородный сосудистый рисунок	8 (14,3%)	5 (13,9%)	3 (15,0%)	0,904
	асимметричный хаотичный сосудистый рисунок	48 (85,7%)	31 (86,1%)	17 (85,0%)	
Характеристика сосудистого рисунка в очаге (2)	наличие зон гипоперфузии	20 (35,7%)	11 (30,6%)	9 (45,0%)	0,533
	отсутствие зон гипоперфузии	36 (64,3%)	25 (69,4%)	11 (55,0%)	
Поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени	раннее	11 (19,6%)	5 (13,9%)	6 (30,0%)	0,548
	синхронное	9 (16,1%)	5 (13,9%)	4 (20,0%)	
	замедленное	36 (64,3%)	26 (72,2%)	10 (50,0%)	
Интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени	более интенсивно	53 (94,6%)	34 (94,4%)	19 (95,0%)	0,756
	менее интенсивно	3 (5,4%)	2 (5,6%)	1 (5,0%)	

чимых различий параметров вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага (время начала вымывания и время максимального вымывания) между группами 1 и 2 также не выявлено ($P = 0,051$ и $0,691$ соответственно). При проведении сравнительного анализа между параметрами “время начала контрастирования в паренхиме” и “время начала контрастирования в очаге” в группах 1 и 2 статистически значимых различий не выявлено ($P = 0,346$ и $P = 0,193$ соответственно). Аналогичные результаты получены при проведении сравнительного анализа между параметрами “время максимального контрастирования в паренхиме” и “время максимального контрастирования в очаге” в группах 1 и 2 ($P = 0,191$ и $P = 0,514$ соответственно).

Таким образом, показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата в ГЦК (артериальная фаза) и динамики вымывания из очага поражения у больных циррозом печени достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с непораженной циррозом паренхимой, следовательно, не связаны с особенностями артериального и венозного кровотока печени. Полученные нами данные подтверждают результаты морфологических исследований, которые свидетельствуют

о том, что по мере прогрессирования диспластических изменений происходит снижение нормального венозного и усиление патологического артериального кровоснабжения печеночной ткани [34–36]. Именно прогрессивное (ступенчатое) развитие атипичных печеночных артерий (следствие неоангиогенеза в опухолевой ткани) и является определяющим фактором в диагностике ГЦК при помощи методов медицинской визуализации.

Результаты анализа качественных параметров представлены в табл. 6. Статистически значимые различия при сравнении групп 1 и 2 не выявлены. Полученные результаты по ряду ключевых позиций, а именно гиперконтрастирование опухоли и возможное наличие зон гипоперфузии, вполне сопоставимы с данными зарубежных коллег [23, 24, 26]. Однако по некоторым характеристикам нами были получены отличные данные. В руководстве Н.-Р. Weskott (2014) [22] есть упоминание о том, что в большинстве случаев контрастное усиление в узле ГЦК начинается раньше, чем в паренхиме печени. В нашем исследовании только 19,6% опухолей имели такую особенность контрастирования. В Клинических рекомендациях по ультразвуковому исследованию печени с применением кон-

Таблица 7. Размер очагов в печени (мм)

Статистические показатели и подгруппы	Группа 1 (цирроз) (n = 36)	Группа 2 (без цирроза) (n = 20)	P
Медиана	37,5	40,0	0,751
5–95-й процентиля	20,0–80,0	13,9–90,0	
Минимальное – максимальное значения	17,0–90,0	13,0–90,0	
Очаг до 2 см включительно	5	2	0,753
Очаг от 2 до 5 см включительно	20	10	
Очаг более 5 см	11	8	

Таблица 8. Результаты корреляционного анализа среди всех пациентов

Корреляции	r _s	P
Размер и однородность сосудистого рисунка	0,07	0,662
Размер и наличие зон гипоперфузии	0,47	0,000
Размер и поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени	0,16	0,285
Размер и интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени	–0,11	0,468

контрастных препаратов 2012 г. [21] имеются данные, основанные на мнении экспертов, о том, что гиперконтрастирование ГЦК в артериальной фазе является однородным. По нашим данным контрастирование 85,7% исследованных узлов имело неоднородный характер.

Очаги размером до 2 см включительно наблюдались у 12,5% (7 из 56), от 2 до 5 см включительно – у 53,6% (30 из 56) и более 5 см – у 33,9% (19 из 56) пациентов. Размер очаговых новообразований в исследуемых группах статистически значимо не различался (табл. 7).

Для определения наличия связи между размером ГЦК и качественными параметрами (характеристики сосудистого рисунка в очаге, поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени, интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени) среди всех пациентов проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 8.

Статистически значимая умеренная корреляционная связь выявлена между размером очагового образования и наличием зон гипоперфузии. При этом зоны гипоперфузии наблюдались в образованиях более 5 см у 78,9% (15 из 19), а остальные в обра-

зованиях от 2 до 5 см, что составило 16,7% (5 из 30). Это соответствует литературным данным и характеризует некробиотические процессы в опухолевой ткани [22].

Учитывая полученные нами данные об отсутствии различий динамики ультразвукового контрастного препарата в ГЦК между группами 1 и 2, решено проанализировать анализируемые показатели в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Согласно морфологическим данным были выявлены три степени градации ГЦК: G1, G2 и G3. Следует отметить, что у пациентов с G1 и G2 вымывание ультразвукового контрастного препарата в ГЦК не наблюдалось до 6-й минуты исследования включительно в 50,0% (n = 11) и 18,2% (n = 4) случаев соответственно, при этом вымывание ультразвукового контрастного препарата у больных с G3 регистрировалось в 100,0% случаев. Показатели динамики поступления и вымывания ультразвукового контрастного препарата в очаге в зависимости от степени дифференцировки ГЦК представлены в табл. 9.

Для ГЦК вне зависимости от степени дифференцировки опухоли характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й секунды от начала исследования.

Таблица 9. Параметры динамики поступления и вымывания ультразвукового контрастного препарата в очаге в зависимости от степени дифференцировки ГЦК независимо от наличия или отсутствия цирроза печени

Степени дифференцировки (подгруппы)	Время начала контрастирования в очаге, с	Время максимального контрастирования в очаге, с	Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с	Время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с	Время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с
G1 (n = 22)	16 11–30 11–30	28 14–42 14–42	36 15–240 15–240	240* 80–300 80–300 (n = 11)	300* 160–360 160–360 (n = 11)
G2 (n = 22)	14 8–27 8–27	28 16–36 16–36	34 24–60 24–60	131* 70–240 70–240 (n = 18)	300* 103–360 103–360 (n = 18)
G3 (n = 12)	15 7–25 7–25	28 19–38 19–38	30 20–36 20–36	70 62–80 62–80	200 103–280 103–280

Примечание: на первой строке представлена медиана, на второй – 5–95-й процентиля, на третьей – минимальное – максимальное значения. * – достоверность различий со степенью G3 при $P < 0,05$.

Полученные нами результаты сопоставимы с сегодняшним пониманием механизма канцерогенеза при ГЦК. По современным представлениям [35], принято считать, что в подавляющем большинстве случаев ГЦК, развивающиеся на фоне цирроза печени, проходят многоступенчатый путь своего развития: узел регенерации, узел с различной степенью дисплазии, диспластический узел с очагом ГЦК, высокодифференцированная ГЦК (G1), умереннодифференцированная ГЦК (G2) и низкодифференцированная ГЦК (G3, G4). Эти морфологические изменения сопровождаются исчезновением нормальных интра nodулярных сосудов и прогрессивным увеличением артериального кровоснабжения узла вследствие неоангиогенеза [37].

Таким образом, характеризуя параметры вымывания, которые имеют корреляцию со степенью дифференцировки опухоли (G), необходимо помнить о снижении поступления контрастного препарата в опухоль в портальную фазу (ввиду особенностей ангиоархитектоники ГЦК, связанных с исчезновением портальных трактов в опухолевом узле).

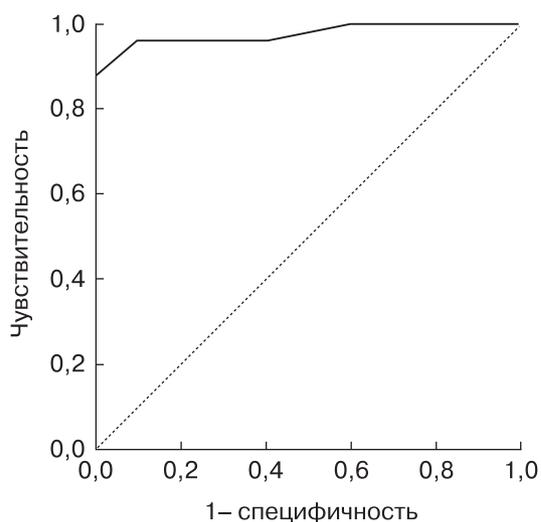
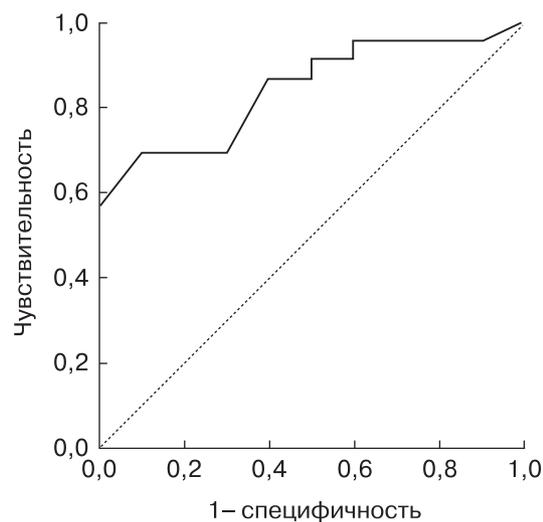
Отсутствие статистически значимых различий показателей вымывания ультразвукового контрастного препарата при сравне-

нии подгрупп G1 и G2 и присутствие достоверных различий при сравнении подгрупп G1 и G2 с G3 позволяют предположить целесообразность выделения двух категорий: хорошо дифференцированные и плохо дифференцированные опухоли. Это в порядке обсуждения может быть еще одним аргументом в пользу сложившейся на сегодняшний день в среде морфологов тенденции к использованию не четырехранговой оценки степени дифференцировки опухоли, а двухранговой – низкая степень злокачественности и высокая степень злокачественности. Целесообразность такого подхода коррелирует с прогнозом заболевания, так как в прогностическом плане это абсолютно различные группы. И хотя подобный подход к градации опухолей пока еще не закреплен в классификационных схемах и общепринятой является четырехранговая система оценки, данная тенденция наметилась и активно обсуждается в среде патологов, в том числе в связи с накоплением данных по генетическим нарушениям в опухоли [38, 39].

Для определения порогового значения для показателей “время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага” и “время максимального вымывания ультразвукового контрастного препа-

Таблица 10. Результаты ROC-анализа параметров вымывания в прогнозировании степени G3 независимо от наличия или отсутствия цирроза печени

Параметры	Площадь под кривой	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага	0,974	79 с	95,7	90,0
Время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага	0,843	270 с	69,6	90,0

**Рис. 1.** ROC-кривая для параметра “время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага” в прогнозировании степени G3.**Рис. 2.** ROC-кривая для параметра “время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага” в прогнозировании степени G3.

рата из очага” проведен ROC-анализ. Полученные данные представлены в табл. 10 и на рис. 1 и 2. Таким образом, при значении времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 79 с чувствительность и специфичность КУУЗИ в прогнозировании степени G3 ГЦК будут 95,7 и 90,0%, а при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 270 с – 69,6 и 90,0%.

ВЫВОДЫ

1) Начало поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму печени (начало артериальной фазы) у пациентов группы 1 (пациенты с циррозом печени) было статистически значимо быстрее, чем у пациентов группы 2 ($P = 0,001$).

2) Показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата

в ГЦК и динамики вымывания из очага поражения у больных циррозом печени достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с непораженной циррозом паренхимой, следовательно, не связаны с особенностями артериального и венозного кровотока печени.

3) Статистически значимая умеренная корреляционная связь выявлена между размером очагового образования и наличием зон гипоперфузии ($r_s = 0,47$, $P = 0,000$).

4) Для ГЦК вне зависимости от степени дифференцировки опухоли характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й секунды от начала исследования.

5) Значения параметров, характеризующих вымывание ультразвукового контрастного препарата из опухоли, имеют достоверные различия при сравнении подгрупп G1 и G2 с подгруппой G3, то есть связаны со степенью дифференцировки опухоли.

6) При значении времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 79 с чувствительность и специфичность КУУЗИ в прогнозировании степени G3 ГЦК будут 95,7 и 90,0%, а при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 270 с – 69,6 и 90,0%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2006. 554 с.
2. Напалков Н.П. Рак и демографический переход // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. № 2. С. 127–144.
3. Petrick J.L., Kelly S.P., Altekruse S.F., McGlynn K.A., Rosenberg P.S. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030 // J. Clin. Oncol. 2016. V. 34. No. 15. P. 1787–1794. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.7412.
4. Leoni S., Piscaglia F., Golfieri R., Camaggi V., Vidili G., Pini P. The impact of vascular and non-vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria // Am. J. Gastroenterol. 2010. V. 105. No. 3. P. 599–609. Doi: 10.1038/ajg.2009.654.
5. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., Ulahannan S., Duffy A.G., Graubard B.I., Greten T.F., McGlynn K.A. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // Cancer. 2016. V. 122. No. 11. P. 1757–1765. Doi: 10.1002/cncr.29971.
6. Miyakawa S., Ishihara S., Horiguchi A., Takada T., Miyazaki M., Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2009. V. 16. No. 1. P. 1–7. Doi: 10.1007/s00534-008-0015-0.
7. Tamada K., Ushio J., Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations // World J. Clin. Oncology. 2011. V. 2. No. 5. P. 203–216. Doi: 10.5306/wjco.v2.i5.203.
8. Лучевая диагностика и терапия: учебное пособие / Под ред. С.К. Тернового, В.Е. Сеницына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.
9. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящей системы. Т. 1. СПб.: ЭФА, 2002. 448 с.
10. Панфилов С.А., Панфилова Е.В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ, 2003. 215 с.
11. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Изд. 2-е / Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 2011. С. 133–190.
12. Парфенова А.А. Дифференциальная диагностика очаговых поражений печени в определении показателей к их малоинвазивному хирургическому лечению: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2009. 137 с.
13. 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. V. 101. No. 3. P. 513–523.
14. Bruix J., Sherman M.; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2005. V. 42. No. 5. P. 1208–1236. Doi: 10.1002/hep.20933.
15. Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Лазарев С.А., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017. Т. 7. С. 339–351.
16. Lauenstein T.C., Salman K., Morreira R., Heffron T., Spivey J.R., Martinez E., Sharma P., Martin D.R. Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience // Am. J. Roentgenol. 2007. V. 189. No. 3. P. 663–670. Doi: 10.2214/AJR.07.2171.
17. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Sole M., Ayuso J.R., Boix L., Sala M., Varela M., Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2008. V. 47. No. 1. P. 97–104. Doi: org/10.1002/hep.21966.
18. Marin D., Di Martino M., Guerrisi A., De Filippis G., Rossi M., Ginanni Corradini S., Masciangelo R., Catalano C., Passariello R. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphasic 64-section CT // Radiology. 2009. V. 251. No. 1. P. 85–95. Doi: 10.1148/radiol.2511080400.
19. 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. V. 25. No. 5. P. 355–361.
20. Bolog N., Andreisek G., Oancea I., Mangra A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma // J. Gastrointest. Liver Dis. 2011. V. 20. No. 2. P. 181–189.
21. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Клинические рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов. Пересмотр от 2012 г. Инициатива WFUMB-EFSUMB с представительствами AFSUMB, AIUM,

- ASUM, FLAUS и ICUS // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 1. С. 81–116.
22. Weskott H.-P. Контрастная сонография. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с.
 23. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients // *J. Ultrasound Med.* 2006. V. 25. No. 3. P. 349–361.
 24. Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y., Chen L.D. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or = 2 cm // *J. Clin. Ultrasound.* 2008. V. 36. No. 5. P. 257–266. Doi: 10.1002/jcu.20433.
 25. Xu H.X., Lu M.D., Liu G.J., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience // *J. Ultrasound Med.* 2006. V. 25. No. 1. P. 23–33.
 26. Quaia E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence // *Radiology.* 2004. V. 232. No. 2. P. 420–430. Doi: 10.1148/radiol.2322031401.
 27. Chen M.H., Dai Y., Yan K., Fan Z.H., Yin S.S., Yang W., Wu W., Wang Y.B., Li J.Y. The role of contrast-enhanced ultrasound on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) in patients with cirrhosis // *Hepatol. Res.* 2006. V. 35. No. 4. P. 281–288. Doi: 10.1016/j.hepres.2006.04.013.
 28. Boozari B., Soudah B., Rifai K., Schneidewind S., Vogel A., Hecker H., Hahn A., Schlue J., Dietrich C.F., Bahr M.J., Kubicka S., Manns M.P., Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography – a prospective study // *Dig. Liver Dis.* 2011. V. 43. No. 6. P. 484–490. Doi: 10.1016/j.dld.2011.01.001.
 29. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y., Wang Y.B., Yan K., Wu W., Yang W., Yin S.S. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519. Doi: 10.2214/AJR.05.0943.
 30. Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation // *Radiology.* 2007. V. 244. No. 3. P. 898–906. Doi: 10.1148/radiol.2443061520.
 31. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Видар, 2000. 146 с.
 32. Степанова Н.С. Изучение нарушений портальной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, хронической сердечной недостаточностью, возможностей медикаментозной коррекции по данным кардиосовместимой доплерографии: Дис. ... канд. мед. наук. Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2004. 142 с.
 33. Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Любвицкий Е.Д. Печеночный кровоток при циррозе печени в зависимости от стадии по Child-Turcotte-Pugh и степени варикозного расширения вен пищевода // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 2. С. 55–60.
 34. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* 2012. V. 397. No. 9822. P. 1245–1255. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0.
 35. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // *Hepatology.* 2009. V. 49. No. 2. P. 658–664. Doi.org/10.1002/hep.22709.
 36. Bruix J., Sherman M.; American Associations for the Study of the Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update // *Hepatology.* 2011. V. 53. No. 3. P. 1020–1022. Doi: 10.1002/hep.24199.
 37. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. V. 3. No. 10. Suppl. 2. P. S136–S140.
 38. Wyatt J., Hubscher S., Goldin R. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2nd ed.). 2012. The Royal College of Pathologists. Режим доступа: // <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/35d1abca-ee60-48d7-a4efd-62917fa72ef.pdf>, свободный. Заглавие с экрана. 20.10.2018.
 39. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N.A. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2018. The Royal College of Pathologists. Режим доступа: // <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/0d5e22ce-be66-474c-ba3097adae84121d.pdf>, свободный. Заглавие с экрана. 20.10.2018.

REFERENCES

1. Podymova S.D. Liver Disease. Moscow: Medicine, 2006. 554 p. (Book in Russian)
2. Napalkov N.P. Cancer and Demography // *Problems in Oncology.* 2004. V. 50. No. 2. P. 127–144. (Article in Russian)
3. Petrick J.L., Kelly S.P., Altekruse S.F., McGlynn K.A., Rosenberg P.S. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030 // *J. Clin. Oncol.* 2016. V. 34. No. 15. P. 1787–1794. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.7412.
4. Leoni S., Piscaglia F., Golfieri R., Camaggi V., Vidili G., Pini P. The impact of vascular and non-vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. V. 105. No. 3. P. 599–609. Doi: 10.1038/ajg.2009.654.

5. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., Ulahannan S., Duffy A.G., Graubard B.I., Greten T.F., McGlynn K.A. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // *Cancer*. 2016. V. 122. No. 11. P. 1757–1765. Doi: 10.1002/cncr.29971.
6. Miyakawa S., Ishihara S., Horiguchi A., Takada T., Miyazaki M., Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009. V. 16. No. 1. P. 1–7. Doi: 10.1007/s00534-008-0015-0.
7. Tamada K., Ushio J., Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations // *World J. Clin. Oncology*. 2011. V. 2. No. 5. P. 203–216. Doi: 10.5306/wjco.v2.i5.203.
8. *Radiology* / Ed. by S.K. Ternovoy, V.E. Sinicyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 304 p. (Book in Russian)
9. Borisov A.E. Surgery of Liver and Biliary System. V. 1. Saint-Petersburg: EFA, 2002. 448 p. (Book in Russian)
10. Panfilov S.A., Panfilova E.V. Diagnosis of Liver, Biliary System, Pancreas, Spleen, and Adrenal Glands Diseases. Moscow: BINOM, 2003. 215 p. (Book in Russian)
11. Textbook of Diagnostic Ultrasound. 2nd ed. / Ed. by V.V. Mitkov. Moscow: Vidar, 2011. 720 p. (Book in Russian)
12. Parfenova A.A. Differential diagnostics of focal liver lesions. PhD Thesis, Volgograd State Medical University, Russia, 2009. 137 p. (PhD Thesis in Russian)
13. 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. V. 101. No. 3. P. 513–523.
14. Bruix J., Sherman M.; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2005. V. 42. No. 5. P. 1208–1236. Doi: 10.1002/hep.20933.
15. Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Lazarev S.A., Ledin E.V. Treatment of hepatocellular cancer // *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO*. 2017. V. 7. P. 339–351. (Guidelines in Russian)
16. Lauenstein T.C., Salman K., Morreira R., Heffron T., Spivey J.R., Martinez E., Sharma P., Martin D.R. Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience // *Am. J. Roentgenol.* 2007. V. 189. No. 3. P. 663–670. Doi: 10.2214/AJR.07.2171.
17. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Sole M., Ayuso J.R., Boix L., Sala M., Varela M., Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2008. V. 47. No. 1. P. 97–104. Doi: org/10.1002/hep.21966.
18. Marin D., Di Martino M., Guerrisi A., De Filippis G., Rossi M., Ginanni Corradini S., Masciangelo R., Catalano C., Passariello R. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphase 64-section CT // *Radiology*. 2009. V. 251. No. 1. P. 85–95. Doi: 10.1148/radiol.2511080400.
19. 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. V. 25. No. 5. P. 355–361.
20. Bolog N., Andreisek G., Oancea I., Mangra A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2011. V. 20. No. 2. P. 181–189.
21. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2017. No. 1. P. 81–116. (Article in Russian)
22. Weskott H.-P. Contrast Sonography. Bremen: UNI-MED, 2014. 284 p. (Book in Russian)
23. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients // *J. Ultrasound Med.* 2006. V. 25. No. 3. P. 349–361.
24. Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y., Chen L.D. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm // *J. Clin. Ultrasound*. 2008. V. 36. No. 5. P. 257–266. Doi: 10.1002/jcu.20433.
25. Xu H.X., Lu M.D., Liu G.J., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience // *J. Ultrasound Med.* 2006. V. 25. No. 1. P. 23–33.
26. Quaiia E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence // *Radiology*. 2004. V. 232. No. 2. P. 420–430. Doi: 10.1148/radiol.2322031401.
27. Chen M.H., Dai Y., Yan K., Fan Z.H., Yin S.S., Yang W., Wu W., Wang Y.B., Li J.Y. The role of contrast-enhanced ultrasound on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) in patients with cirrhosis // *Hepatol. Res.* 2006.

- V. 35. No. 4. P. 281–288.
Doi: 10.1016/j.hepres.2006.04.013.
28. Boozari B., Soudah B., Rifai K., Schneidewind S., Vogel A., Hecker H., Hahn A., Schlue J., Dietrich C.F., Bahr M.J., Kubicka S., Manns M.P., Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography – a prospective study // *Dig. Liver Dis.* 2011. V. 43. No. 6. P. 484–490.
Doi: 10.1016/j.dld.2011.01.001.
 29. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y., Wang Y.B., Yan K., Wu W., Yang W., Yin S.S. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519.
Doi: 10.2214/AJR.05.0943.
 30. Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation // *Radiology.* 2007. V. 244. No. 3. P. 898–906. Doi: 10.1148/radiol.2443061520.
 31. Mitkov V.V. Doppler Ultrasound in Liver, Gallbladder, and Pancreas Diseases Diagnosis. Moscow: Vidar, 2000. 146 p. (Book in Russian)
 32. Stepanova N.S. Doppler ultrasound in portal hemodynamics assessment in patients with chronic liver diseases and chronic heart failure. PhD Thesis, Smolensk State Medical Academy, Russia, 2004. 142 p. (PhD Thesis in Russian).
 33. Kamalov Yu.R., Kryzhanovskaya E.Yu., Lyubiy E.D. Hepatic blood flow in liver cirrhosis at different stage according to the Child–Turcotte–Pugh score and esophageal varices degrees // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2013. No. 2. P. 55–60. (Article in Russian)
 34. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* 2012. V. 397. No. 9822. P. 1245–1255. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0.
 35. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // *Hepatology.* 2009. V. 49. No. 2. P. 658–664.
Doi.org/10.1002/hep.22709.
 36. Bruix J., Sherman M.; American Associations for the Study of the Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update // *Hepatology.* 2011. V. 53. No. 3. P. 1020–1022.
Doi: 10.1002/hep.24199.
 37. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. V. 3. No. 10. Suppl. 2. P. S136–S140.
 38. Wyatt J., Hubscher S., Goldin R. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2nd ed.). 2012. The Royal College of Pathologists, <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/35d1abcae60-48d7-a4efd62917fa72ef.pdf>. (2012, assessed 20 October 2018)
 39. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N.A. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2018. The Royal College of Pathologists, <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/0d5e22ce-be66-474c-ba3097adae84121d.pdf>. (2018, assessed 20 October 2018)

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

<http://vidar.ru/>

Интернет-магазин Издательства «Видар» предлагает своим покупателям профессиональную медицинскую литературу по издательским ценам!

Мы предлагаем вам несколько вариантов доставки: самовывоз, доставка курьером по Москве, доставка почтой в другие регионы.

Ждем Вас на нашем интернет-ресурсе. Также вы сможете оформить подписку на еще не вышедшие издания и купить их по более выгодной цене!




Контакты: +7-495-768-0434; +7-495-589-8660

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic liver

A.N. Katrich^{1,2}, N.S. Ryabin¹, S.V. Polshikov¹

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar

² Kuban State Medical University, Krasnodar

A.N. Katrich – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; Assistant Professor, Division of Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar. N.S. Ryabin – M.D., Endoscopy Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar. S.V. Polshikov – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar.

The aim of the study was to continue hepatocellular carcinoma contrast enhancement characteristics evaluation in cirrhotic and non-cirrhotic liver. Retrospective analysis of 56 patients with morphologically verified hepatocellular carcinoma examination results was carried out. All patients were divided into two groups according to the clinical and morphological data: group 1 – 36 patients with cirrhosis, group 2 – 20 patients without cirrhosis. Liver CEUS was performed in all patients with ultrasound contrast agent (UCA) SonoVue (Bracco Swiss S.A., Switzerland). Aixplorer (SuperSonic Imagine, France) with a convex 1–6 MHz probe and Acuson S2000 (Siemens, Germany) with a convex 2–6 MHz probe were used in the study. UCA arrival time to the liver parenchyma (beginning of the arterial phase) in group 1 (patients with cirrhosis) was significantly faster than in group 2 (patients without cirrhosis) ($P = 0.001$). UCA tumor wash-in and wash-out parameters were not significantly different in patients with liver cirrhosis and without one. Statistically significant moderate correlation was found between the tumor size and the hypoperfusion areas presence ($r_s = 0.47$, $P = 0.000$). HCC, regardless of the tumor differentiation degree, were characterized by the UCA wash-out beginning after the 62nd s after contrast administration. There were tumor wash-out values significant differences between the subgroups G1 and G2 and the subgroup G3 ($P < 0.05$). Wash-out beginning time <79 s sensitivity and specificity in HCC G3 degree predicting were 95.7 and 90.0%, maximum wash-out time <270 s – 69.6 and 90.0%, respectively.

Key words: contrast-enhanced ultrasound (CEUS), SonoVue, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis.

Citation: Katrich A.N., Ryabin N.S., Polshikov S.V. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic liver // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 17–32. (Article in Russian)