

Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташків В.И.

Гепатоспецифическое  
МР-контрастное средство  
гадоксетовая кислота  
и результаты его  
клинического применения



УДК 616-073.756.8:615.316.62.03

ББК 53.6

K24

**Авторы:** Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташків В.И.

K24 Гепатоспецифическое МР-контрастное средство гадооксетовая кислота и результаты его клинического применения / Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташків В.И. – М.: Издательский дом Видар-М, 2022. – 168 с. : ил.

**ISBN 978-5-88429-273-4**

Монография посвящена вопросам клинического применения гепатоспецифического магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) гадооксетовая кислота. В ее основе анализ и обсуждение зарубежных публикаций, а также многолетний опыт сотрудников ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России. Впервые в стране осуществляется издание книги о диагностических возможностях гадооксетовой кислоты, связанных со всеми аспектами дифференциальной диагностики очаговых образований печени в рутинной практике врача-рентгенолога. Издание иллюстрировано изображениями морфологически верифицированных МРТ-исследований, выполненных в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского. Даны составленные авторами таблицы и схемы, демонстрирующие дифференциально-диагностические особенности МРТ-изображений новообразований печени во все фазы исследования. Книга позволит не только ознакомиться с современными аспектами применения гадооксетовой кислоты, но и станет «шпаргалкой» для врача-рентгенолога, к которой можно обратиться в ежедневной практике, она будет полезна как начинающим специалистам, которые только начинают постигать нюансы абдоминальной визуализации, так и более опытным врачам-рентгенологам, желающим систематизировать свои знания о гепатоспецифических МРКС.

**УДК 616-073.756.8:615.316.62.03**

**ББК 53.6**

*Рукопись монографии рекомендована к публикации Проблемной комиссией по лучевой диагностике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №7 от 14 сентября 2021 г.).*

*Рекомендация утверждена решением Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №11 от 16 сентября 2021 г.).*

**Рецензенты:**

*Багненко Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.*

*Усов Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск).*

**ISBN 978-5-88429-273-4**

© Оформление. «Издательский дом Видар-М», 2022

# Оглавление

<b>Введение</b> .....	<b>5</b>
<b>Список сокращений</b> .....	<b>7</b>
<b>Глава 1. Современная МРТ печени. «За» и «против» контрастного усиления изображений</b> .....	<b>9</b>
Список литературы .....	16
<b>Глава 2. Диффузионно-взвешенные изображения печени: альтернатива или дополнение к контрастному усилению</b> .....	<b>17</b>
МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени .....	22
МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике метастазов .....	24
МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике гепатоцеллюлярного рака .....	26
Выбор оптимального протокола сканирования .....	28
Список литературы .....	29
<b>Глава 3. Принципы контрастирования МР-изображений гадооксетовой кислотой (фармакокинетика и фармакодинамика)</b> .....	<b>33</b>
Список литературы .....	39
<b>Глава 4. Оптимальные «точки приложения» гепатоспецифического МР-контрастного вещества</b> .....	<b>41</b>
Визуализация гепатоцеллюлярного рака на фоне нормальной паренхимы печени .....	43
Дифференциальная диагностика фиброламеллярного рака и фокальной нодулярной гиперплазии .....	47
Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне нормальной паренхимы печени и ангиомиолипомы .....	49
Список литературы .....	50
Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярных аденом .....	52
<i>Воспалительные ГЦА</i> .....	54
<i>HNF-1<math>\alpha</math>-инактивированная (стеатотическая или жиросодержащая) ГЦА</i> .....	54
<i><math>\beta</math>-Катенин-активированная ГЦА</i> .....	55
<i>Неклассифицированные, или смешанные, ГЦА</i> .....	62
<i>Сигнальные характеристики различных типов ГЦА</i> .....	65
<i>Дифференциальная диагностика ГЦА и ФНГ</i> .....	69
<i>Дифференциальная диагностика ГЦА с применением гепатоспецифических контрастных препаратов</i> .....	72
<i>Дифференциальная диагностика ГЦА и ГЦР</i> .....	73
Заключение .....	74
Список литературы .....	75

<b>Глава 5. Эволюция очаговых образований на фоне цирроза печени – роль гадооксетовой кислоты в ее оценке. . . . .</b>	<b>79</b>
Регенераторный узел. . . . .	83
Low-grade диспластический узел. . . . .	85
High-grade диспластический узел. . . . .	90
Гепатоцеллюлярный рак . . . . .	90
Список литературы. . . . .	102
<b>Глава 6. Парадоксальное накопление гадооксетовой кислоты вне гепатоцитов . . . . .</b>	<b>107</b>
Контрастирование холангиоцеллюлярного рака в гепатоспецифическую фазу . . . . .	109
Список литературы . . . . .	115
Контрастирование метастазов в печень в гепатоспецифическую фазу . . . . .	117
Список литературы . . . . .	123
Контрастирование гемангиом в гепатоспецифическую фазу . . . . .	126
Список литературы . . . . .	135
Парадоксальное контрастирование очаговых образований, не содержащих гепатоциты, – достоинство или недостаток? . . . . .	136
Список литературы . . . . .	142
<b>Глава 7. Гепатоспецифическая фаза контрастного усиления как объективный фактор оценки неоадьювантной и адьювантной терапии опухолей печени . . . . .</b>	<b>145</b>
Список литературы. . . . .	156
<b>Глава 8. Перспективы использования гадооксетовой кислоты в клинической практике . . . . .</b>	<b>159</b>
Список литературы. . . . .	163
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>164</b>



# Введение

С конца перестройки и в новой России отечественные медики начинали пользоваться достижениями научных разработок в сфере медицинской диагностики несколько позже, чем это происходило на Западе. Отчасти это было обусловлено тем, что лучшие образцы медицинской техники и диагностических контрастных средств разрабатывались западными корпорациями-гигантами. На разработку отечественных аналогов не хватало средств и, наверное, царила убежденность, что повторять многолетний путь поиска нецелесообразно, проще закупать готовый продукт.

Так вот, в 2007 г. в нашей стране произошло уникальное событие – было зарегистрировано магнитно-резонансное контрастное средство гадоксетовая кислота, или Примовист, обладающее гепатотропными свойствами. Уникальность события была в том, что официальное разрешение на применение данного препарата в Евросоюзе было выдано всего лишь два года тому назад, в 2005 г., а в США аналогичная процедура была осуществлена даже на несколько лет позже, чем в России.

Казалось бы – вот оно! Поле для практического применения и научных изысканий открыто. Берите, пользуйтесь, изучайте!

Но, как это часто бывает, что-то пошло не так. Препарат был, о нем знали немногие, кое-кто что-то о нем слышал, а большинство и не знало, и не очень страдало от собственного незнания.

Причина такого «подхода», на наш взгляд, крылась в отсутствии широкой рекламной кампании, которая применительно к медицинскому препарату должна была объективно отражать все «за» и «против» его использования при обследовании конкретных пациентов, а также в узком круге клинических показаний, отмеченных при регистрации препарата в Минздраве России и его стоимости, существенно большей, чем у внеклеточных МР-контрастных средств, к которым к тому времени «привыкли» пользователи. Большинство врачей не видело необходимости применения гадоксетовой кислоты и «особой разницы» контрастирования при сравнении данных МРТ с гадоксетовой кислотой с данными МРТ-исследований с другими контрастными средствами.

В своей работе в НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, в специализированном учреждении, в котором широко выполняются онкохирургические вмешательства на печени, мы также сталкивались с проблемами закупки данного препарата, когда нужно было разъяснять экономистам-финансистам необходимость и целесообразность дополнительных расходов на закупку МР-контрастных средств.

Прошло 14 лет. Количество публикаций в мире на тему применения гепатотропных препаратов при МРТ ежегодно неуклонно растет. Растет, хоть и постепенно, интерес пользователей к данному препарату и в нашей стране. Защищена докторская диссертация, посвященная изучению возможностей гадоксетовой кислоты. Из стен нашего учреждения вышла кандидатская диссертация, в которой проведено сравнение результативности исследований с гадоксетовой кислотой и диффузионно-взвешенных изображений при МРТ. В отечественных периодических медицинских изданиях «проскакивают» статьи по этой тематике.

Однако всего этого мало, чтобы вызвать «живой интерес» диагностов и лечащих врачей. Осознание целесообразности публикации данной книги стало частью тех усилий, которые прикладывает коллектив отдела лучевых методов диагностики и лечения нашего Центра в изучении данной научно-практической проблемы и при обучении лучевых диагностов из различных лечебных учреждений страны нюансам МРТ-дифференциальной диагностики очаговых образований печени.

При написании этой книги нами изначально применен и развернут постулат, что «нет пророков в своем отечестве». Поэтому в большинстве своем текст книги представляет собой критический анализ зарубежных публикаций, проиллюстрированный результатами МРТ-исследований, верифицированных морфологическими исследованиями после соответствующих хирургических вмешательств, выполненных в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России.

Надеемся, что книга станет полезной всем заинтересованным в развитии диагностической гепатологии, и многих заставит по-новому взглянуть на гепатоспецифическое МР-контрастное средство гадоксетовая кислота.

Выражаем благодарность коллегам-рентгенологам, сотрудникам нашего отдела лучевых методов диагностики и лечения, хирургам и онкологам онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии Центра и лично заведующему отделением, врачу-онкологу, доктору медицинских наук, профессору Чжао Алексею Владимировичу, врачам-патологоанатомам патологоанатомического отделения Центра и лично заведующему отделением кандидату медицинских наук Дмитрию Валерьевичу Калинину.

# Список сокращений

- АМЛ – ангиомиолипома
- ВИ – взвешенное изображение
- ГСКП – гепатоспецифический контрастный препарат
- ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома
- ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
- ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение
- ДИ – доверительный интервал
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
- Ил – интерлейкин
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ООП – очаговое образование печени
- СОС – синдром обструкции синусоидов
- УЗД – ультразвуковая диагностика
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия
- ХЦР – холангиоцеллюлярный рак
- ROI – зона интереса



# Глава 1

Современная МРТ печени.  
«За» и «против»  
контрастного усиления  
изображений



Контрастное усиление существенно расширило диагностические возможности компьютерной томографии (КТ) при правильном использовании для сканирования временных интервалов от начала введения болюса контрастного вещества (артериальная, венозная, отсроченная фазы).

Естественно, что когда появилась возможность полноценного МРТ-сканирования брюшной полости (синхронизация сбора данных с дыханием), принципы контрастирования йодсодержащими контрастными веществами при КТ стали использоваться при магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости.

Сразу подчеркнем, что если для рентгеновских исследований наиболее эффективными при внутрисосудистом исследовании оказались контрастные вещества на основе йода, то спектр контрастирующих агентов в магнитно-резонансных контрастных средствах (МРКС), оказался намного шире. В первую очередь, в клинической практике используются препараты (хелаты) гадолиния, а также препараты на основе марганца, железа. Потенциально можно использовать МРКС на основе иных металлов. Другими словами, линейка МРКС еще далеко не изучена, и последнюю точку в этом вопросе пока ставить рано.

Все перечисленные выше контрастные вещества являются внеклеточными, то есть они циркулируют по внеклеточным пространствам, попадая туда из сосудов и в сосуды же возвращаясь.

Гепатоспецифические МРКС при помощи специальных белковых субстанций переносятся из внеклеточного пространства в гепатоцит и удаляются из него в желчные протоки, что не наблюдается в норме при использовании внеклеточных контрастных средств.

Поскольку МРКС вводятся в организм в дозах, существенно меньших, чем диагностические дозы рентгеноконтрастных веществ, то при равных диагностических возможностях стали отдавать предпочтение МРТ-исследованиям. Это существенный момент в аргументации «за» МРТ-исследования с контрастным усилением.

Кроме того, известно, что, например, гадоксетовая кислота выводится из организма двумя путями – после попадания в гепатоцит она выводится с желчью в желудочно-кишечный тракт, а вторая половина дозы экскретируется с мочой, то есть традиционным путем выведения контрастных средств через почки.

Таким образом, снижение нагрузки на почечную фильтрацию при тяжелой почечной недостаточности, сахарном диабете и других хронических заболеваниях является прямым показанием к МРТ-исследованию брюшной полости с гадокетовой кислотой, тем более, что результаты динамического сканирования и изображения в сосудистые фазы при использовании гепатотропного МРКС практически идентичны, а это значит, что по показаниям гадокетовая кислота может быть применена для диагностики заболеваний живота даже при отсутствии подозрений на очаговую патологию печени.

Среди недостатков гепатоспецифических контрастных препаратов (ГСКП) по сравнению с экстрацеллюлярными контрастными веществами выделяют большую частоту развития артефактов от дыхательных движений в артериальную фазу, которые возникают примерно в 12,9% исследований с ГСКП и затрудняют интерпретацию изображения. Последовательный сбор нескольких артериальных фаз отчасти может позволить решить данную проблему (Pietryga J.A. et al., 2014).

Внеклеточные контрастные препараты также позволяют лучше оценить «вымывание» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы. Накопление ГСКП паренхимой печени затрудняет оценку «вымывания» контрастного препарата в транзиторную фазу, делая возможной ее оценку только в венозную фазу (Kim S.Y. et al., 2015; Welle C.L. et al., 2020).

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) МРТ достаточно давно применялись при исследовании статичных «объектов» (например, головы). Однако совершенствование процесса сбора данных, синхронизация сбора данных с дыханием привели к тому, что МРТ-ДВИ все чаще используется в клинической практике для поиска очаговой патологии с повышенной целлюлярностью тканей, что чаще всего наблюдается при злокачественных процессах. К сожалению, структуры, содержащие вязкую слизь, некоторые воспалительные процессы также сопровождаются повышенной целлюлярностью тканей, что не позволяет ставить знак равенства между высокой целлюлярностью и злокачественностью процесса. Это обстоятельство является уже третьим «за» в аргументации необходимости контрастного усиления при МРТ.

МРТ-ДВИ, по сути, это статичное изображение, отражающее морфологию процесса. Контрастное усиление, хоть и косвенно, через оценку фаз динамического контрастного усиления отражает «функцио-



нальные процессы» в структуре опухоли. Это очередной аргумент «за» проведение контрастных исследований.

МРТ-эластография, при которой оценивают «сжимаемость» тканей, отчасти напоминает и отражает диагностику процессов, наблюдаемых и оцениваемых при МРТ-ДВИ. Недостатки ее аналогичны описанным для ДВИ.

Как видим, аргументов в пользу контрастирования при МРТ более чем достаточно.

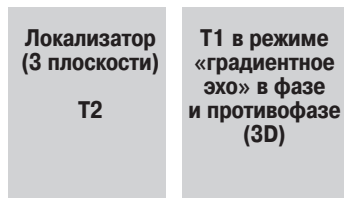
Аргументами «против» можно считать «достаточность» диагностической информации, например наличие в печени и вокруг нее множественных зон яркого сигнала при высоких значениях b-фактора у пациентов с подозрением на метастатическое поражение печени и регионарных лимфатических узлов. Вторым аргументом «против» может быть наличие четких данных недавно выполненного динамического контрастного усиления при КТ.

Тем не менее по сей день некоторые специалисты отказываются от выполнения МРТ с ГСКП, аргументируя выбор в пользу другого метода визуализации с более короткой протяженностью сканирования и меньшими экономическими затратами. Однако зачастую количество диагностической информации, полученной при стандартном динамическом контрастировании, может оказаться недостаточным для однозначной постановки диагноза гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Это потребует выполнения дополнительных методов исследования. В конечном итоге временные и экономические затраты на постановку правильного диагноза у конкретного пациента окажутся выше. Кроме того, современный оптимизированный протокол сканирования МРТ с гадоксетовой кислотой занимает всего 20 мин для пациента с нормальной паренхимой печени и 30 мин для пациентов с циррозом печени и включает в себя выполнение ДВИ и T2-взвешенных изображений (ВИ) после введения контрастного препарата и до получения гепатобилиарной фазы (рис. 1.1) (Zech C.J. et al., 2020).

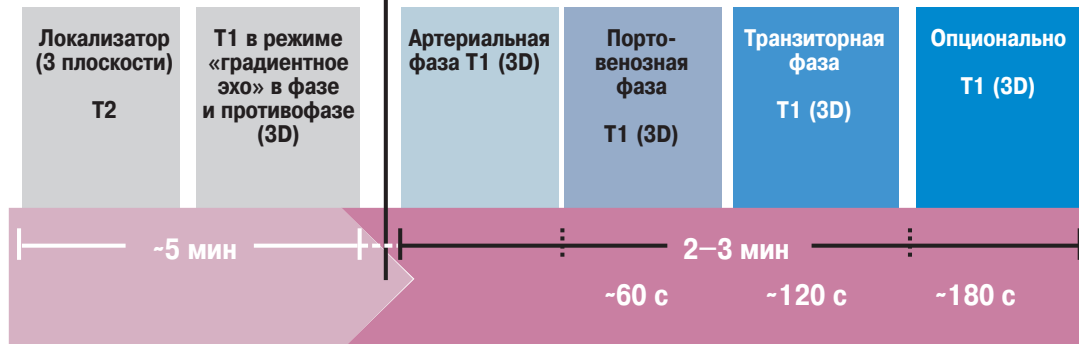
Таким образом, протяженность исследования не может являться аргументом «против» выполнения МРТ с гепатоспецифическим МРКС. Исключение могут составлять пациенты с клаустрофобией, с нарушениями дыхания, не позволяющими получить оптимальное по качеству изображение без артефактов от движения.

### а На фоне цирроза печени

Режимы сканирования перед введением контрастного средства



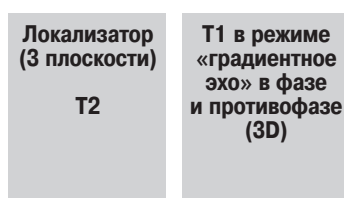
Динамическое исследование с контрастным средством



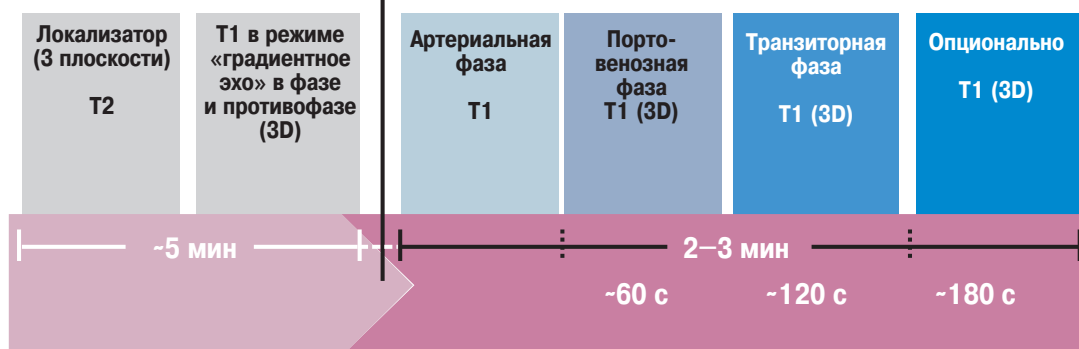
**Длительность исследования <30 мин**

### б На фоне нормальной паренхимы

Режимы сканирования перед введением контрастного средства

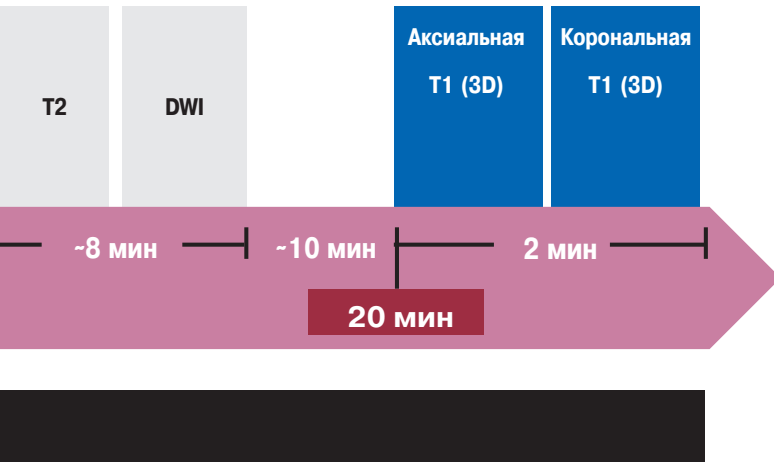


Динамическое исследование с контрастным средством

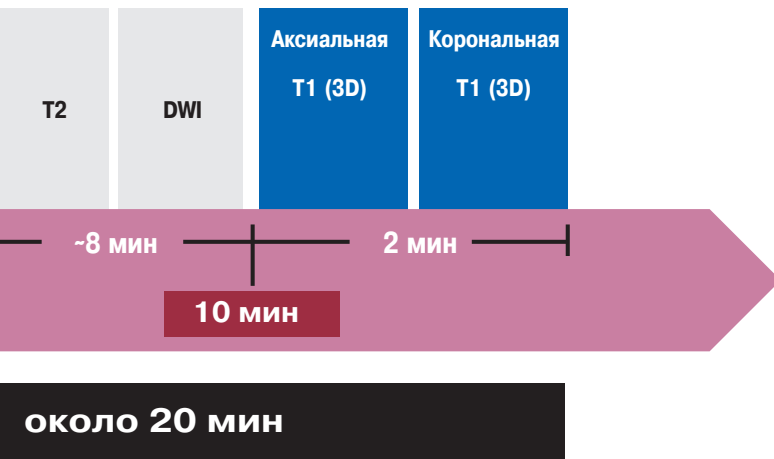


**Длительность исследования**

### Гепатобилиарная фаза



### Гепатобилиарная фаза



**Рис. 1.1.** Оптимизированный протокол исследования печени с контрастным средством Примовист®.

Адаптировано из:  
Zech C.J., Ba-Ssalamah A.,  
Berg T. et al., 2020.

Как видим, клинические проблемы еще долгие годы будут побуждать клиницистов ставить перед лучевыми диагностами задачи, которые мы будем решать с помощью различных классов МРКС.

## Список литературы

- Kim S.Y., Park S.H., Wu E.H. et al. Transient respiratory motion artifact during arterial phase MRI with gadoxetate disodium: risk factor analyses. *Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (6): 1220–1227. DOI: 10.2214/AJR.14.13677. PMID: 26001231.
- Pietryga J.A., Burke L.M., Marin D. et al. Respiratory motion artifact affecting hepatic arterial phase imaging with gadoxetate disodium: examination recovery with a multiple arterial phase acquisition. *Radiology.* 2014; 271 (2): 426–434. DOI: 10.1148/radiol.13131988.
- Welle C.L., Guglielmo F.F., Venkatesh S.K. MRI of the liver: choosing the right contrast agent. *Abdom. Radiol. (NY).* 2020; 45 (2): 384–392. DOI: 10.1007/s00261-019-02162-5. PMID: 31392396.
- Zech C.J., Ba-Ssalamah A., Berg T. et al. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (1): 370–382. DOI: 10.1007/s00330-019-06369-4.

# Глава 2

Диффузионно-взвешенные  
изображения печени:  
альтернатива  
или дополнение  
к контрастному усилению



Методика ДВИ была впервые применена в нейрорадиологии. В 1986 г. были получены первые ДВИ головного мозга (Le Bihan D. et al., 1986). В диагностике органов брюшной полости данную методику начали использовать с 1990-х годов. Спустя почти 20 лет с момента первого ДВИ в Европе, а затем и в России был официально зарегистрирован первый гепатоспецифический контрастный препарат. Тем не менее по сей день применение ДВИ не утратило своей актуальности и находит отражение в современных научных публикациях. В данной главе будет подробно рассмотрена методика ДВИ, освещены области ее применения и оптимальный протокол сканирования, а также недостатки и преимущества по сравнению с МРТ с контрастным усилением, в частности с ГСКП, чтобы в конечном итоге ответить на вопрос: «Являются ли ДВИ альтернативой или дополнением к контрастному усилению?»

В основе ДВИ лежит броуновское движение молекул воды. В биологических тканях движение молекул воды осуществляется во внутриклеточном, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах и ограничено клеточными мембранами, макромолекулами, внутриклеточными оргanelлами (Taouli B., Koh D.M., 2010).

Опухолевые ткани характеризуются повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, что ограничивает движение молекул воды. Ограничение диффузии отмечается также в абсцессах из-за высокой вязкости содержимого и при цитостатическом отеке (Qayyum A., 2009). В тканях с разрушенными мембранами клеток, например в зонах некроза, ограничения диффузии не наблюдается. Ткани с повышенной клеточностью и ограничением диффузии молекул воды будут иметь высокий МР-сигнал на ДВИ, в то время как интенсивность сигнала кист и зон некроза будет снижена (Taouli B., Koh D.M., 2010).

Для получения ДВИ обычно используют спин-эхо эхопланарную импульсную последовательность (single-shot spin-echo echo planar imaging – SSSE EPI) с подавлением сигнала от жира (Chandarana H., Taouli B., 2010). Получаемые МР-изображения являются одновременно взвешенными по T2 и по скорости диффузии (Акчурина Э.Д., 2011).

Сила диффузионной взвешенности может быть изменена путем изменения параметра импульсной последовательности – b-фактора (Le Bihan D. et al., 1986). b-Фактор пропорционален амплитуде диффу-

зионного градиента, его продолжительности и времени между парными градиентами и измеряется в  $\text{с/мм}^2$  (Taouli B., Koh D.M., 2010).

При  $b = 0 \text{ с/мм}^2$  отсутствует сила диффузионной взвешенности, следовательно, ДВИ будут аналогичны T2-ВИ (Qayyum A. et al., 2009). При низких значениях  $b$ -фактора ( $50\text{--}150 \text{ с/мм}^2$ ) происходит подавление сигнала от быстро движущихся молекул воды и, таким образом, снижается МР-сигнал от сосудов печени, что может быть использовано для визуализации небольших очагов ( $<1 \text{ см}$ ), расположенных вблизи мелких сосудов (Qayyum A. et al., 2009; Koh D.M. et al., 2012). Более высокие значения  $b$  ( $>500 \text{ с/мм}^2$ ) дают информацию об ограничении диффузии молекул внутри клеток и применяются для дифференциальной диагностики новообразований печени (Chandarana H., Taouli B., 2010).

Сочетание высоких значений  $b$ -фактора с низкими значениями является наиболее оптимальной комбинацией. Для повышения чувствительности выявления злокачественных очагов целесообразно использовать низкие значения  $b$ -фактора ( $100 \text{ с/мм}^2$ ), а для повышения специфичности методики – высокие значения  $b$  ( $800 \text{ с/мм}^2$ ). Согласно данным исследования, выполненного на базе нашего Центра, диагностические возможности ДВИ с  $b = 600, 800, 1000 \text{ с/мм}^2$  в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных солидных опухолей печени сопоставимы.

Помимо качественной визуальной оценки интенсивности МР-сигнала на ДВИ существует также возможность количественной оценки ограничения диффузии. С этой целью используют измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) (единица измерения  $\text{мм}^2/\text{с}$ ). Вычисленные значения ИКД для каждого вокселя представлены в виде параметрической карты (ИКД-карта). Математически ИКД может быть вычислен по формуле (Le Bihan D. et al., 1986):

$$\text{ИКД} = \ln(SI1/SI2) / (b2-b1),$$

где  $b1$  – меньший из двух  $b$ -факторов,  $b2$  – больший из двух  $b$ -факторов,  $SI1$  и  $SI2$  – интенсивность сигнала при соответствующих  $b$ -факторах, полученная путем выделения зоны интереса (ROI).

Необходимо всегда оценивать ДВИ в совокупности с ИКД-картой. При истинном ограничении диффузии, которое характерно для новообразований с повышенной клеточностью, отмечается повышение интенсивности МР-сигнала на ДВИ и снижение МР-сигнала на ИКД-карте (Qayyum A. et al., 2009; Chandarana H., Taouli B., 2010; Taouli B.,



Koh D.M., 2010). Поскольку интенсивность сигнала ткани на ДВИ зависит как от степени диффузии, так и от ее времени T2-релаксации и перфузии в микрокапиллярах, некоторые образования могут иметь высокую интенсивность сигнала при высоких значениях b-фактора из-за длинного времени T2-релаксации, а не из-за истинного ограничения диффузии. Этот феномен называется «T2-просвечиванием» и может отмечаться в кистах и гемангиомах. Доброкачественные образования, в которых T2-просвечивание превалирует над процессом ограничения диффузии, будут иметь высокую интенсивность МР-сигнала на ИКД-карте (Taouli B., Koh D.M., 2010).

В исследовании К. Holzapfel и соавт. (2010) чувствительность и специфичность ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени размером менее 1 см составили 90,8 и 89,9% соответственно при пороговом значении ИКД =  $1,41 \cdot 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с.

Применение ДВИ также оправдано при оценке результатов проведенного лечения, в частности, по данным исследования, выполненного в нашем Центре, уже через 1 сут после криодеструкции злокачественных образований печени на основании данных МРТ с ДВИ возможно оценить полноту выполненной манипуляции и выделить группу пациентов с неполной деструкцией очага, для которых будет характерен повышенный риск рецидива. В отдаленном послеоперационном периоде в данных очагах сохраняется или нарастает степень ограничения диффузии, а также отмечается увеличение их размеров (Вдовенко В.С. и др., 2019).

Кроме того, применение ДВИ нашло свое отражение в диагностике таких редких новообразований, как первичная лимфома печени. ДВИ при пороговом значении ИКД =  $0,918 \cdot 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с позволили дифференцировать данное заболевание с чувствительностью 81,7% и специфичностью 100% (Colagrande S. et al., 2018).

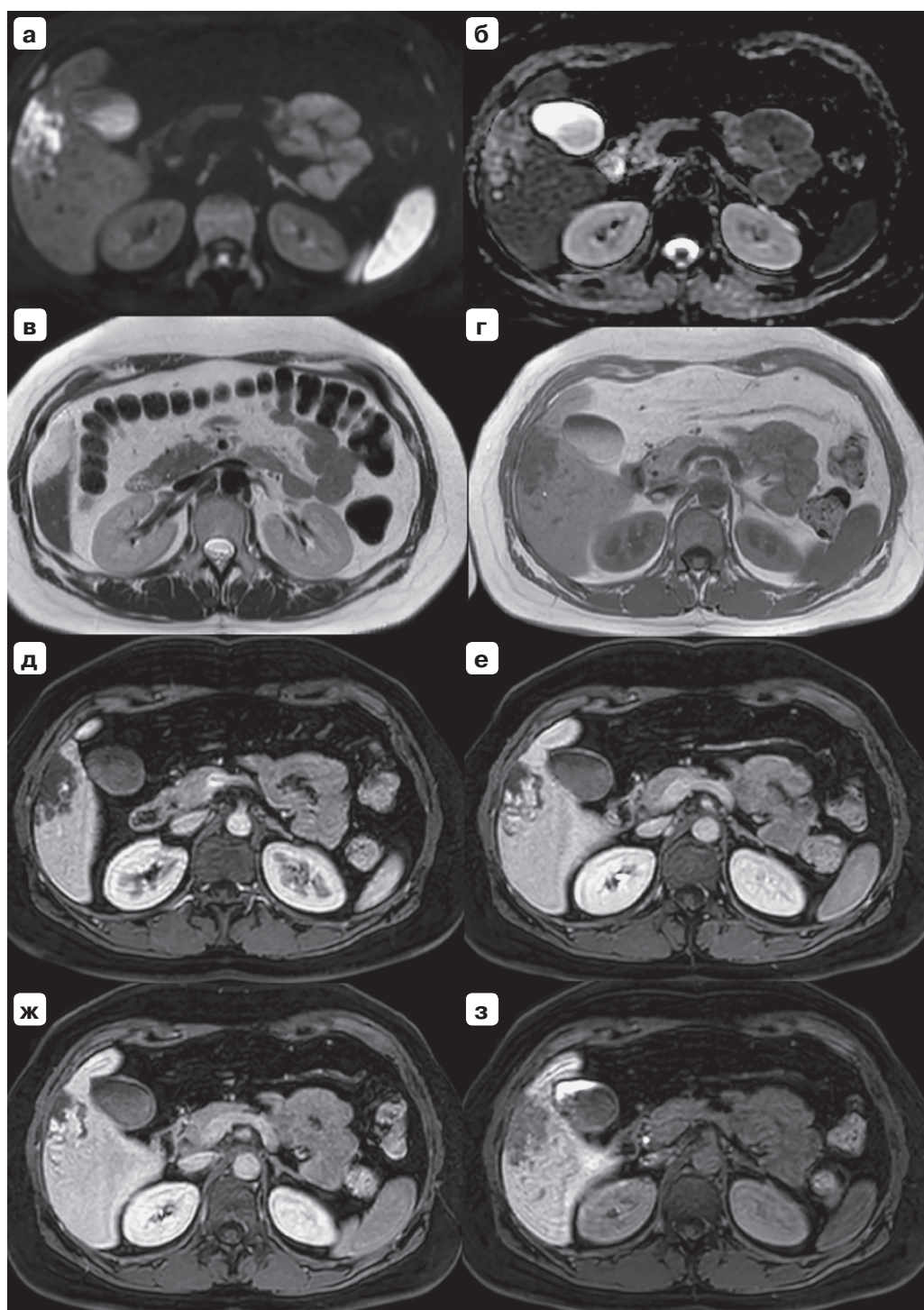
## МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени

По данным О. Alwalid и соавт. (2021), при дифференциальной диагностике солидных очаговых образований печени, которые включали в себя гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), метастазы, гепатоцеллюлярные аденомы (ГЦА), фокальную нодулярную гиперплазию (ФНГ) и гемангиомы, наибольшую диагностическую точность удалось получить при комбинации методик ДВИ и контрастного усиления с гепатоспецифическим препаратом. Диагностическая точность гепатобилиарной фазы была выше, чем ДВИ. Только в дифференциальной диагностике гемангиом обе методики показали сопоставимые результаты, что обусловлено характерным для гемангиомы повышением МР-сигнала на ДВИ и на ИКД. При этом диагностическая точность гепатобилиарной фазы и совокупной оценки двух методик значимо не различалась (рис. 2.1).

Согласно данным, полученным на базе нашего Центра, наибольшая сила взаимосвязи доброкачественной или злокачественной природы солидного очага в печени определялась с характером его сигнала в динамические и гепатобилиарную фазы ( $V = 0,860$  и  $0,939$  соответственно) по сравнению с сигналом на ИКД-карте ( $V = 0,586$ ). Сигнал от очага на ИКД-карте уступает паттернам контрастирования очагов в динамические и гепатобилиарную фазы при дифференциальной диагностике солидных образований печени. Таким образом, ДВИ является дополнением к другим импульсным последовательностям МРТ и не может заменить контрастное усиление. Тем не менее не стоит пренебрегать оценкой ДВИ (Ломовцева К.Х., 2018).

---

**Рис. 2.1.** МРТ с ГСКП: гемангиома в  $S_V$  печени. В  $S_V$  печени определяется гемангиома гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (а), слабо гиперинтенсивного сигнала на ИКД (б), гиперинтенсивного сигнала на Т2-ВИ (в) и гипоинтенсивного сигнала на Т1-ВИ (г), центрипетально накапливающая контрастный препарат в артериальную (д), портальную (е) и транзиторную фазы (ж), в гепатобилиарную фазу (з) образование демонстрирует гипоинтенсивный сигнал.



## МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике метастазов

По данным С. Kenis и соавт. (2012), ДВИ и МРТ с внеклеточными парамагнетиками обладают одинаковой чувствительностью в диагностике метастазов в печень (76%), но специфичность ДВИ ниже (98% против 93%).

При сочетании МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ чувствительность выявления метастазов колоректального рака значительно возрастает, в отличие от применения методик по отдельности. D.M. Koh и соавт. (2012), K. Holzapfel и соавт. (2012) получили схожий результат в отношении очаговых поражений печени размером менее 1 см, при более крупных очагах статистически значимой разницы между методиками выявлено не было.

D. Löwenthal и соавт. (2011), проанализировав возможности ДВИ и ГСКП в диагностике очаговых поражений печени у пациентов с колоректальным раком, установили, что применение гепатобилиарной фазы превосходит ДВИ (чувствительность: 100% против 97,5%) в выявлении метастазов (рис. 2.2). Однако чувствительность ДВИ в дифференциальной диагностике очагов размером менее 1 см выше по сравнению с чувствительностью гепатобилиарной фазы (92% против 71%).

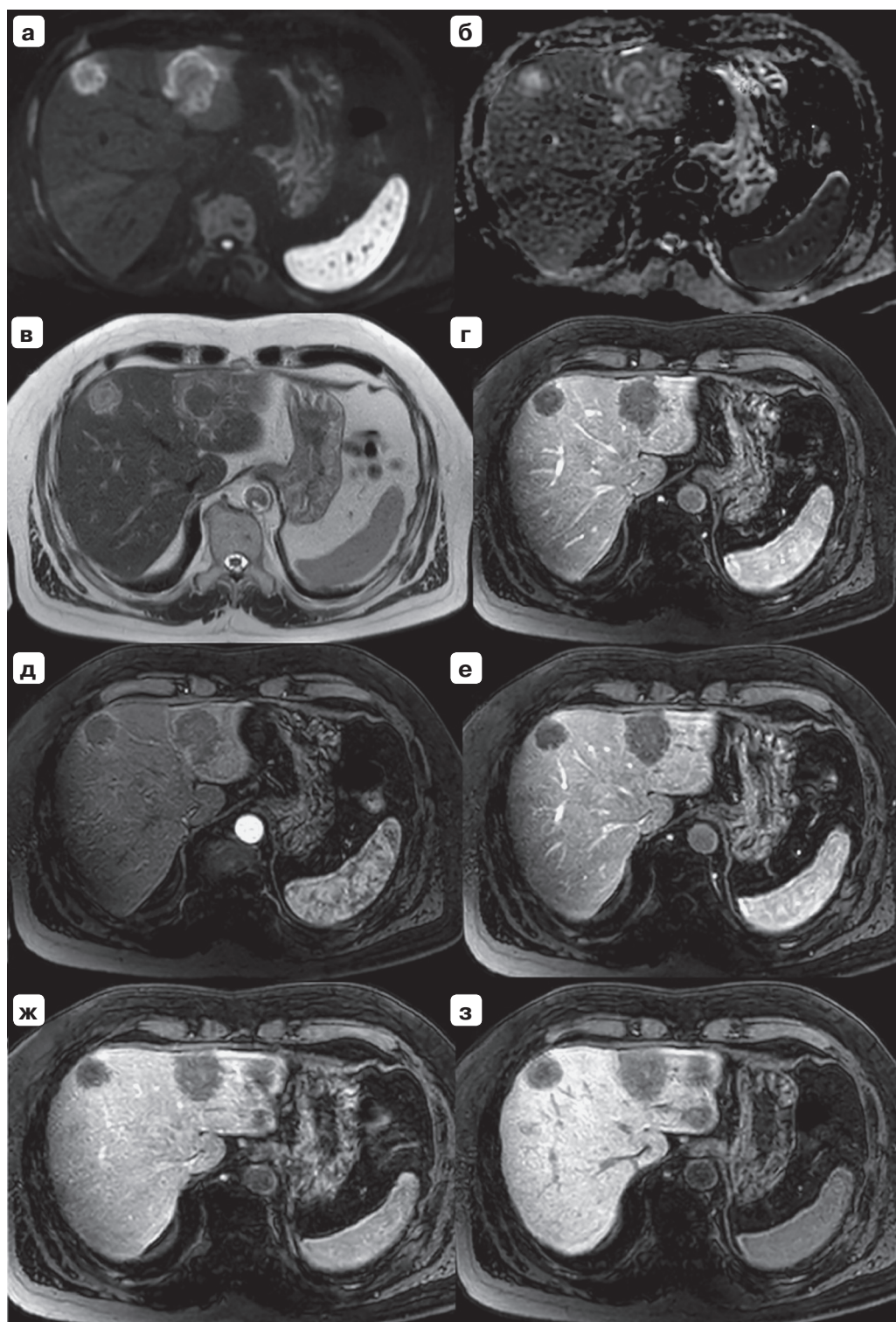
По данным метаанализа V. Vilgrain и соавт. (2016), ДВИ были менее чувствительны в выявлении метастазов печени по сравнению с МРТ с ГСКП. По мнению авторов, наиболее оптимальной является комбинация ДВИ и постконтрастных МР-изображений с оценкой гепатобилиарной фазы, особенно при метастазах колоректального рака и при очагах вторичных изменений размером менее 1 см (Colagrande S. et al., 2016).

R. Nayoz и соавт. (2020) показали, что совокупная оценка ДВИ и гепатобилиарной фазы является наиболее предпочтительной в диагностике метастазов нейроэндокринной опухоли. Чувствительность и специфичность при этом составили 86 и 94% соответственно.

Пример диагностики метастазов представлен на рис. 2.2.

**Рис. 2.2.** МРТ с ГСКП: билобарное метастатическое поражение печени у пациента с колоректальным раком. В обеих долях печени определяются очаги вторичного поражения, гиперинтенсивные на ДВИ (**а**), гипоинтенсивные на ИКД (**б**), гиперинтенсивные на T2-ВИ (**в**) и гипоинтенсивные на T1-ВИ (**г**), в артериальную фазу определяется кольцевидное накопление контрастного препарата по периферии (**д**), в портальную (**е**), транзиторную (**ж**) и гепатобилиарную фазы (**з**) очаги демонстрируют гипоинтенсивный сигнал.





## МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике гепатоцеллюлярного рака

По данным Y. Wei и соавт. (2020), совокупная оценка низкого МР-сигнала в гепатобилиарную фазу и ограничения диффузии продемонстрировали наибольшую чувствительность (93,71%) в диагностике ГЦР. Кроме того, комбинация методик имеет большую чувствительность в выявлении ГЦР малых размеров (< 2 см) на фоне цирроза печени, чем МРТ с контрастным усилением без ДВИ (Xu P.J. et al., 2009).

В исследовании T. Zhang и соавт. (2019) оценка ДВИ дополнительно к стандартным критериям LI-RADS для МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом позволила повысить значения чувствительности и диагностической точности в определении LI-RADS-4/5 с 73,9 и 75,9% до 87,9 и 85,3% соответственно. Значения специфичности при этом остались прежними (80%).

D.I. Cha и соавт. (2020) модифицировали критерии LI-RADS v2018, применив «немишеневидное» повышение МР-сигнала на ДВИ в качестве основного диагностического признака при МРТ с экстрацеллюлярным контрастным препаратом. Авторы сравнили полученные модифицированные критерии с LI-RADS v2018 для МРТ с ГСКП, при этом признак «вымывания» оценивался в транзиторную и гепатобилиарную фазы. Модифицированные критерии LI-RADS v2018 с ДВИ и экстрацеллюлярным контрастным препаратом показали более высокие значения чувствительности и диагностической точности (90,3% против 74,9% и 91,9% против 76,9% соответственно). Значения специфичности значительно не различались. При этом «немишеневидное» ограничение диффузии показало наибольшую чувствительность среди четырех основных признаков ГЦР, которые включали в себя накопление контрастного препарата в артериальную фазу, «вымывание» в венозную и транзиторную фазы и наличие «псевдокапсулы».

Кроме того, совокупная оценка ДВИ и гепатобилиарной фазы является наиболее оптимальной тактикой для выявления «ранних» очагов высокодифференцированного ГЦР, при которых может еще не отмечаться накопления контрастного препарата в артериальную фазу (Kim Y.K. et al., 2012).

По данным J. Hwang и соавт. (2015), повышение сигнала на ДВИ позволило со специфичностью 100% дифференцировать гиповаску-

лярный ГЦР от гипоинтенсивных в гепатобилиарную фазу диспластических узлов.

Согласно результатам С. Briani и соавт. (2018), при выявлении гиповаскулярного очага, гипоинтенсивного в гепатобилиарную фазу на фоне цирроза, высокий МР-сигнал на ДВИ и размер очага  $\geq 10$  мм являлись независимыми предикторами развития ГЦР. Y.K. Cho и соавт. (2018) продемонстрировали схожие данные, выделив в качестве независимых предикторов злокачественной трансформации гиповаскулярных очагов, гипоинтенсивных в гепатобилиарную фазу, в гипervasкулярный ГЦР такие признаки, как повышение МР-сигнала на ДВИ и на T2-ВИ.

Совокупность таких признаков как отсутствие ограничения диффузии и накопления контрастного препарата в артериальную и гепатобилиарную фазы, позволяет дифференцировать high-grade диспластические узлы с чувствительностью 94,7% и специфичностью 99,3% (Renzulli M. et al., 2018).

S. Kim и соавт. (2020) выявили, что при дифференциальной диагностике гипervasкулярных диспластических узлов и ГЦР размером менее 17 мм на фоне цирроза печени гипо- или изоинтенсивный сигнал на ДВИ и отсутствие «вымывания» в портальную и транзиторную фазы являлись независимыми предикторами гипervasкулярных диспластических узлов. Для диспластических узлов также был характерен значительно более интенсивный МР-сигнал в гепатобилиарную фазу.

При выявлении гипervasкулярного очага в артериальную фазу у пациентов, перенесших резекцию печени или радиочастотную абляцию по поводу ГЦР, сочетание гипоинтенсивного МР-сигнала в гепатобилиарную фазу и гиперинтенсивного МР-сигнала на ДВИ позволяет добиться наибольших значений специфичности (90,9%) и положительной прогностической ценности (95,8%) в диагностике раннего рецидива еще до появления «типичного» признака ГЦР – «вымывания» в венозную и отсроченную фазы (Rimola J. et al., 2020). Кроме того, авторы отмечают, что в 28,5% случаев очаги ГЦР накапливали контрастный препарат в гепатобилиарную фазу. Среди этих очагов 70% представляли собой высокодифференцированную опухоль. Данное исследование еще раз подчеркивает необходимость совокупной оценки ДВИ и гепатобилиарной фазы.

## Выбор оптимального протокола сканирования

При МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом необходимость выполнения гепатобилиарной фазы на 10–20-й минуте с момента введения контрастного препарата требует рационального подхода к очередности МР-последовательностей с целью сокращения продолжительности исследования. В частности, актуальным является вопрос выполнения ДВИ после контрастирования гадокетовой кислотой. В исследовании, проведенном на базе нашего Центра, было выявлено статистически значимое снижение SNR (signal-to-noise ratio – отношение сигнал–шум), CNR (contras-to-noise ratio – отношение контраст–шум) ФНГ и SNR печени после введения ГСКП. SNR и CNR являются важными характеристиками МР-изображений, при снижении значений которых изображения характеризуются неудовлетворительным качеством для анализа, при этом ткани будут плохо или совсем неразличимы между собой (Ильясов К.А., 2014). Данные изменения обусловлены накоплением ГСКП, которое приводит к укорочению времени T2-релаксации и снижению интенсивности сигнала на ДВИ. В данном исследовании гадокетовая кислота не оказывала влияния на интенсивность МР-сигнала других солидных образований (ГЦА, ГЦР, холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), метастазы), для которых менее характерно накопление контрастного препарата в гепатобилиарную фазу (Ломовцева К.Х., 2018). *Статистически достоверных различий в ИКД очаговых образований печени до и после введения ГСКП выявлено не было.* Полученные данные подтверждают результаты ряда исследований, в ходе которых статистически значимых различий между SNR, ИКД очаговых образований печени до и после контрастирования также выявлено не было (Benndorf M. et al., 2012; Kinner S. et al., 2012). В работе K. Saito и соавт. (2010) по изучению влияния гадокетовой кислоты на визуализацию ГЦР на фоне цирроза статистически значимых изменений сигнала и ИКД паренхимы печени после контрастирования не обнаружено. Однако в данных исследованиях большая часть очаговой патологии печени была представлена образованиями, которые не накапливают контрастный препарат в гепатобилиарную фазу (ГЦР, ХЦР, метастазы, кисты, гемангиомы).

Таким образом, с целью сокращения продолжительности исследования выполнение ДВИ после введения ГСКП допустимо. Однако стоит



помнить, что интенсивность сигнала на ДВИ опухолей и тканей, накапливающих контрастный препарат в гепатобилиарную фазу, снижается после контрастирования. Данные количественного анализа ДВИ до и после контрастирования статистически значимо не отличаются.

Итак, несмотря на многообещающие диагностические результаты применения ГСКП, данная методика не может заменить собой ДВИ. Каждая из этих методик позволяет получить важную диагностическую информацию как о наличии в образовании неизмененных гепатоцитов, экспрессирующих ОАТР1В1/В3 (белков, отвечающих за транспорт ГСКП в гепатоциты), так и о клеточности опухоли, повышение которой характерно для злокачественных новообразований. Совокупная оценка ДВИ и гепатобилиарной фазы позволяет значительно сузить круг дифференциально-диагностического поиска и своевременно выявить злокачественное новообразование. А применение оптимизированного протокола МР-сканирования, позволяющего рационально использовать время между введением ГСКП и выполнением гепатобилиарной фазы, дает возможность широкого внедрения сочетания данных методик в рутинную практику.

## Список литературы

- Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 113 с.
- Вдовенко В.С., Карельская Н.А., Кондратьев Е.В., Гальчина Ю.С., Ионкин Д.А., Чжао А.В., Ревивили А.Ш., Кармазановский Г.Г. Криодеструкция злокачественных образований печени: предварительные результаты МРТ-мониторинга на этапах лечения. *Медицинская визуализация*. 2019; 23 (1): 8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-8-18.
- Ильясов К.А. Принципы получения изображений в магнитно-резонансной томографии: Учебно-методическое пособие. Казань: Изд-во Казанского (Приволжского) ун-та, 2014. 32 с.
- Ломовцева К.Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифичных контрастных средств: Дис. ... канд. мед. наук. 2018. 117 с.
- Alwalid O., Wang Y., Fan W., Han P. Value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging and DWI in classification, characterization and confidence in diagnosis of solid focal liver lesions. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021; 56 (1): 72–80. DOI: 10.1080/00365521.2020.1847314.

- Benndorf M., Schelhorn J., Dietzel M. et al. Diffusion weighted imaging of liver lesions suspect for metastases: Apparent diffusion coefficient (ADC) values and lesion contrast are independent from Gd-EOB-DTPA administration. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (8): e849–853.
- Briani C., Di Pietropaolo M., Marignani M. et al. Non-Hypervascular Hypointense Nodules at Gadoteric Acid MRI: Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment with Emphasis on the Role of Diffusion-Weighted Imaging. *J. Gastrointest. Cancer.* 2018; 49 (3): 302–310. DOI: 10.1007/s12029-017-9952-7.
- Cha D.I., Choi G.S., Kim Y.K. et al. Extracellular contrast-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging for HCC diagnosis: prospective comparison with gadoteric acid using LI-RADS. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (7): 3723–3734. DOI: 10.1007/s00330-020-06753-5.
- Chandarana H., Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur. J. Radiol.* 2010 ; 76 (3): 348–358. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.03.016.
- Cho Y.K., Kim J.W., Kim M.Y., Cho H.J. Non-hypervascular Hypointense Nodules on Hepatocyte Phase Gadoteric Acid-Enhanced MR Images: Transformation of MR Hepatobiliary Hypointense Nodules into Hypervascular Hepatocellular Carcinomas. *Gut. Liver.* 2018; 12 (1): 79–85. DOI: 10.5009/gnl17046.
- Colagrande S., Castellani A., Nardi C. et al. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (5): 1027–1034.
- Colagrande S., Calistri L., Grazzini G. et al. MRI features of primary hepatic lymphoma. *Abdom. Radiol. (N.Y.)*. 2018; 43 (9): 2277–2287. DOI: 10.1007/s00261-018-1476-5.
- Hayoz R., Vietti-Violi N., Duran R. et al. The combination of hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (12): 6593–6602. DOI: 10.1007/s00330-020-06930-6.
- Holzappel K., Bruegel M., Eiber M. et al. Characterization of small ( $\leq 10$  mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76 (1): 89–95.
- Holzappel K., Eiber M.J., Fingerle A.A. et al. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom. Imaging.* 2012; 37 (1): 74–82.
- Hwang J., Kim Y.K., Jeong W.K. et al. Nonhypervascular Hypointense Nodules at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Chronic Liver Disease: Diffusion-weighted Imaging for Characterization. *Radiology.* 2015; 276 (1): 137–146. DOI: 10.1148/radiol.15141350.

- Kenis C., Deckers F., De Foer B. et al. Diagnosis of liver metastases: can diffusion-weighted imaging (DWI) be used as a stand alone sequence? *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (5): 1016–1023.
- Kim S.S., Kim S.H., Song K.D. et al. Value of gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: A retrospective case-control study. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020; 51 (1): 70–80. DOI: 10.1002/jmri.26768.
- Kim Y.K., Lee W.J., Park M.J. et al. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology.* 2012; 265 (1): 104–114. DOI: 10.1148/radiol.12112649.
- Kinner S., Umutlu L., Blex S. et al. Diffusion weighted MR imaging in patients with HCC and liver cirrhosis after administration of different gadolinium contrast agents: is it still reliable? *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (4): e625–628. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.12.042.
- Koh D.M., Collins D.J., Wallace T. et al. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1015): 980–989. DOI: 10.1259/bjr/91771639.
- Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1986; 161 (2): 401–407.
- Löwenthal D., Zeile M., Lim W.Y. et al. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (4): 832–840. DOI: 10.1007/s00330-010-1977-2.
- Renzulli M., Biselli M., Brocchi S. et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm. *Gut.* 2018; 67 (9): 1674–1682. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315384.
- Rimola J., Forner A., Sapena V. et al. Performance of gadoxetic acid MRI and diffusion-weighted imaging for the diagnosis of early recurrence of hepatocellular carcinoma. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (1): 186–194. DOI: 10.1007/s00330-019-06351-0.
- Saito K., Araki Y., Park J. et al. Effect of Gd-EOB-DTPA on T2-weighted and diffusion-weighted images for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 32 (1): 229–234.
- Taouli B., Koh D.M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology.* 2010; 254 (1): 47–66.

- Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics*. 2009; 29 (6): 1797–1810. DOI: 10.1148/rg.296095521.
- Xu P.J., Yan F.H., Wang J.H. et al. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009; 29 (2): 341–349. DOI: 10.1002/jmri.21650.
- Vilgrain V., Esvan M., Ronot M. et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur. Radiol*. 2016; 26 (12): 4595–4615. DOI: 10.1007/s00330-016-4250.
- Wei Y., Ye Z., Yuan Y. et al. A New Diagnostic Criterion with Gadoxetic Acid-Enhanced MRI May Improve the Diagnostic Performance for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2020; 9 (4): 414–425. DOI: 10.1159/000505696.
- Zhang T., Huang Z.X., Wei Y. et al. Hepatocellular carcinoma: Can LI-RADS v2017 with gadoxetic-acid enhancement magnetic resonance and diffusion-weighted imaging improve diagnostic accuracy? *Wld J. Gastroenterol*. 2019; 25 (5): 622–631. DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.622.

# Глава 3

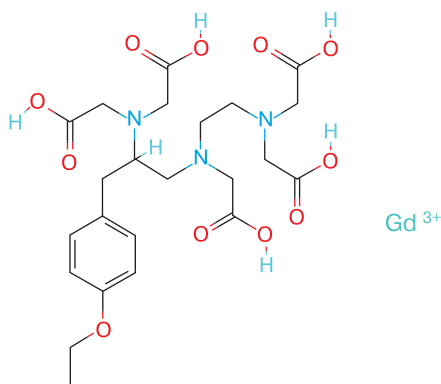
Принципы контрастирования  
МР-изображений  
гадоксетовой кислотой  
(фармакокинетика  
и фармакодинамика)



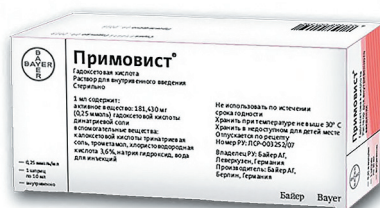
Магнитно-резонансная томография играет важную роль в обнаружении и характеристике очаговых и диффузных заболеваний печени. Большинство очаговых образований визуализируются и без контрастного усиления, однако его выполнение продиктовано необходимостью выявления всех изменений, локализованных в паренхиме печени (van Beers B. et al., 1997). Это касается проблемных отделов печени, которые достаточно трудно оценить, например краниальный отдел, граница между II и III сегментами. Контрастные вещества способствуют обнаружению очаговых поражений печени, увеличивая контрастность между патологическим образованием и паренхимой печени (van Beers B. et al., 2012).

Для контрастирования печени могут использоваться внеклеточные контрастные вещества, которые распределяются в сосудистом и внесосудистом внеклеточном пространстве и имеют линейную (гадопентетат димеглумин (Gd-DTPA), Magnevist®, Bayer Health Care, Берлин, Германия) или макроциклическую структуру (гадобутрол (Gd-DO3A-бутрол), Gadovist®, Bayer Health Care и гадотерат димеглумин (Gd-DOТА), Dotarem®, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France). Все гадолиний-содержащие МРКС являются Т1-взвешенными МРКС. Однако есть и Т2-взвешенные МРКС, молекулы которых поглощаются клетками Купфера, например суперпарамагнитные частицы оксида железа, Endorem®, Guerbet и ферукарботран, Resovist®, Bayer Health Care.

Гепатоспецифические МРКС (этоксibenзилдимеглумин гадолиния или димеглумин гадокетата (Gadoxetatedimeglumine) – DTPA, известный как Primovist в Европе и Eovist в США, Bayer Health Care, и гадобенат димеглумин (Gd-BOPTA), MultiHance, Bracco, Милан, Италия) являются Т1-взвешенными МРКС (рис. 3.1, 3.2). Для контрастного усиления Gd-EOB-DTPA и Gd-BOPTA вводятся внутривенно болюсно и дают информацию о васкуляризации очагового образования в раннюю артериальную и венозную фазы, а также о функции гепатоцитов в гепатобилиарную фазу, выполняемую либо спустя 20 мин (Gd-EOB-DTPA), либо 60–120 мин (Gd-BOPTA) после инъекции МРКС. При использовании Gd-EOB-DTPA примерно 50% введенной дозы транспортируется через гепатоциты и выводится с желчью в желудочно-кишечный тракт, что намного выше, чем при использовании Gd-BOPTA, где гепатобилиарная экскреция равна 5% (Reimer P. et al., 2004). Остальной объем контраст-



**Рис. 3.1.** Молекула гадокететовой кислоты.



**Рис. 3.2.** Торговое название гадокететовой кислоты – Примовист (США, Bayer Health Care).

ного вещества выводится почками за счет клубочковой фильтрации. У субъектов с нормальной функцией печени период полувыведения Gd-EOB-DTPA из плазмы составляет приблизительно 56 мин (Ringe K. et al., 2010).

Результаты исследования S. Gschwend и соавт. (2011) показали, что у людей с умеренной почечной недостаточностью и печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не наблюдается значимых изменений фармакокинетических параметров, таких как общий клиренс и  $t_{1/2}$  вследствие компенсаторной повышенной почечной экскреции в случае печеночной недостаточности (или повышенной печеночной элиминации в случае почечной недостаточности). Высокий профиль усиления МР-сигнала, наблюдаемый даже у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, указывает на отсутствие необходимости корректировать дозу Gd-EOB-DTPA для каждого пациента. Фармакокинетические параметры Gd-EOB-DTPA были заметно изменены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа (Gschwend S. et al., 2011).

Применение гепатобилиарного МРКС расширяет возможности мультипараметрического МР-исследования. Например, при использовании гепатоспецифического МРКС получают такие же динамические фазы контрастирования (артериальная, венозная, отсроченная), как и при исследовании с экстрацеллюлярным контрастным веществом, так как их фармакокинетика и фармакодинамика не отличаются.

Также получение гепатобилиарной фазы в приемлемое для исследования время (20 мин) при использовании гадокететовой кислоты от



момента введения МРКС не задерживает время одного исследования и не требует снятия пациента со стола томографа и последующего его возвращения через длительный промежуток времени, при этом диффузионно-взвешенные МР-изображения можно получить до динамической фазы и непосредственно перед гепатоспецифической.

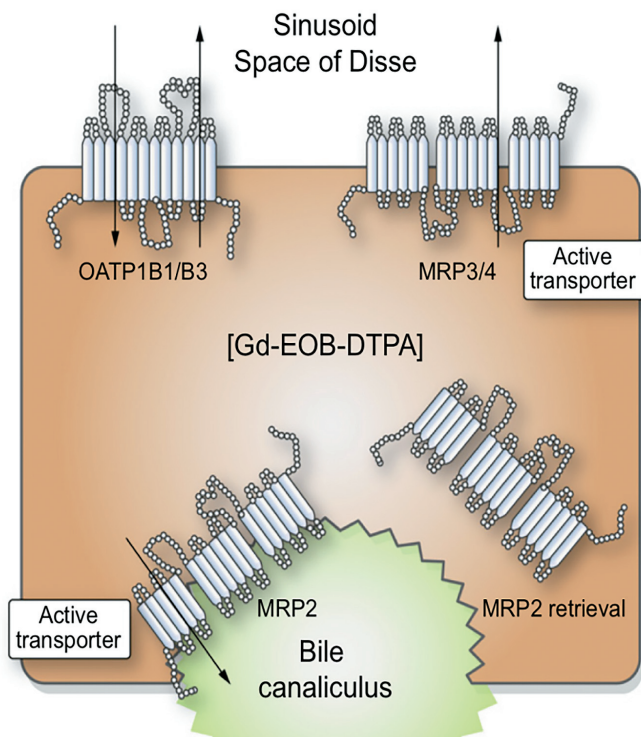
И, наконец, последовательное выполнение динамических и гепатобилиарной фаз дает максимальную информацию о количестве и характере выявленных очаговых изменений (Ахметбаева А.К. и др., 2015).

Гадоксетовая кислота – это контрастное диагностическое парамагнитное ионное средство, представляющее собой устойчивое хелатное соединение Gd-EOB-DTPA (гадолиний-этоксибензид-диэтилентриамин пентауксусная кислота)  $C_{23}H_{33}GdN_3O_{11+3}$  (Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л., 2007).

В транспорте этого МРКС из крови принимает участие несколько видов основного белка: органический анионный транспортер (OATP1B1, OATP1B3) и его модификации участвуют в транспорте гадоксетовой кислоты в гепатоцит. Экскреция МРКС из клетки происходит с помощью АТФ-зависимых белков множественной лекарственной устойчивости (MRP2), они находятся на поверхности гепатоцита, обращенной в сторону желчных протоков. Если печеночная долька сохранна и не изменена, то через 10–40 мин происходит выделение гадоксетовой кислоты в просвет желчных протоков путем активного транспорта с помощью белка транспортера MRP2. Если в паренхиме печени обнаруживается образование, в котором нет здоровых гепатоцитов, отсутствуют желчные протоки и белки MRP2 на поверхности гепатоцитов, то гепатоцитам некуда экскретировать контрастное вещество и оно выводится обратно в синусоиды (рис. 3.3).

Отток органических кислот из гепатоцитов также может происходить через синусоидальную мембрану, поскольку транспорт через OATP является двунаправленным, а синусоидальная мембрана также содержит белки множественной лекарственной устойчивости (MRP3 и MRP4). Транспорт через MRP2 является однонаправленным.

Gd-EOB-DTPA не метаболизируется в гепатоцитах и в неизменном виде выводится с желчью в желудочно-кишечный тракт, предоставляя возможности проведения контрастной МР-холангиографии. Благодаря такому механизму действия гадоксетовая кислота помогает существенно повысить контраст между здоровой и патологически измененной тканью печени (van Beers B. et al., 2012).



**Рис. 3.3.** Транспорт и экскреция гадооксетовой кислоты (van Beers B. et al., 2012).

При фармакокинетическом анализе контрастирования печени Gd-EOB-DTPA необходимо учитывать несколько моментов. К ним относятся отсутствие линейной зависимости между интенсивностью сигнала печени и концентрацией контрастного вещества, а также различная релаксирующая способность Gd-EOB-DTPA в воде, крови и печени (Materne R. et al., 2002).

Также необходимо учитывать все факторы, влияющие на печеночный клиренс контрастных агентов, такие как кровоток, трансмембранные барьеры, а также присутствие других лекарств, метаболизирующихся в печени (van Beers B. et al., 2003).

И, наконец, следует помнить о регуляции транспортера в гепатоцитах, включая межиндивидуальную вариабельность экспрессии транспортера и насыщения транспортных систем при высоких концентрациях контрастных агентов (Millet P. et al., 2011; Stieger B. et al., 2012).

МРТ-исследование с примовистом включено в российские клинические рекомендации по ГЦР (Клинические рекомендации: рак печени (печеночно-клеточный), 2018): указанный метод применяется в следую-

щих случаях: первично выявленные новообразования печени неустановленной природы (для уточнения их характера и количества); при циррозе печени – для уточненной оценки состояния паренхимы и дифференциальной диагностики регенераторных узлов и ГЦР; при первичном или метастатическом ГЦР на фоне цирроза – оценка эффективности химио- и локорегионарной терапии; при гепатоцеллюлярных аденомах – динамическая оценка выявленных опухолевых узлов.

Таким образом, применение ГСКП обеспечивает получение информации о локализации, форме, структуре и характере кровоснабжения патологических очагов печени, а также представляет дополнительные сведения о наличии или отсутствии в этих узлах гепатоцитов, что позволяет улучшить диагностику образований печени.

## Список литературы

- Ахметбаева А.К., Автушко С.В., Янченко А.А., Ахметбаева А.Б. Опыт применения гепатоспецифического контрастного средства примовист (гадооксетовая кислота) в дифференциальной диагностике очаговой патологии печени. *Вестник АГИУВ*. 2015; 1–2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-gepatospetsificheskogo-kontrastnogo-sredstva-primovist-gadoksetovaya-kislota-v-differentsialnoy-diagnostike>.
- Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства Примовист (гадооксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени. *Медицинская визуализация*. 2007; 6: 135–143.
- Клинические рекомендации: рак печени (печеночно-клеточный), 2018, Российская Федерация.
- Gschwend S., Ebert W., Schultze-Mosgau M., Breuer J. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment. *Invest. Radiol.* 2011; 46 (9): 556–566. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31821a218a.
- Materne R., Smith A.M., Peeters F. et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn. Reson. Med.* 2002; 47 (1): 135–142. DOI: 10.1002/mrm.10045.
- Millet P., Moulin M., Stieger B. et al. How organic anions accumulate in hepatocytes lacking Mrp2: evidence in rat liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 336 (3): 624–632. DOI: 10.1124/jpet.110.175406.
- Reimer P., Schneider G., Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur. Radiol.* 2004; 14 (4): 559–578. DOI: 10.1007/s00330-004-2236-1.

- Ringe K.I., Husarik D.B., Sirlin C.B., Merkle E.M. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (1): 13–28. DOI: 10.2214/AJR.10.4392.
- Stieger B., Heger M., de Graaf W., Paumgartner G., van Gulik T. The emerging role of transport systems in liver function tests. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 675 (1–3): 1–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.11.048.
- van Beers B.E., Gallez B., Pringot J. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology.* 1997; 203 (2): 297–306. DOI: 10.1148/radiology.203.2.9114076.
- van Beers B.E., Materne R., Annet L., Hermoye L., Sempoux C., Peeters F., Smith A.M., Jamart J., Horsmans Y. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magn. Reson. Med.* 2003; 49 (4): 692–699. DOI: 10.1002/mrm.10420.
- van Beers B.E., Pastor C.M., Hussain H.K. Primovist, Eovist: what to expect? *J. Hepatol.* 2012; 57 (2): 421–429. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.031.

# Глава 4

Оптимальные  
«точки приложения»  
гепатоспецифического  
MR-контрастного вещества



## Визуализация гепатоцеллюлярного рака на фоне нормальной паренхимы печени

Чаще всего ГЦР развивается на фоне цирроза печени. Однако до 10–20% всех ГЦР может развиваться на фоне нормальной паренхимы. Это затрудняет дифференциальную диагностику с другими, чаще доброкачественными образованиями, не требующими хирургического вмешательства (Altekruse S.F. et al., 2009). Таким образом, своевременная и точная диагностика данных новообразований является важной задачей для врача-рентгенолога, поскольку во многом определяет тактику ведения пациента.

Применение ГСКП продемонстрировало перспективные результаты, в том числе и в диагностике ГЦР на фоне нормальной паренхимы печени (Lee S.J. et al., 2016). Нормальные гепатоциты экспрессируют на своих мембранах белки-переносчики OATP1B1/B3, обеспечивающие захват гадоксетовой кислоты и, как следствие, гиперинтенсивный сигнал от паренхимы печени в гепатобилиарную фазу. Это позволяет дифференцировать на ее фоне новообразования, как не содержащие нормальные гепатоциты, так и образования, состоящие из гепатоцитов со сниженной экспрессией мембранных переносчиков. Однако ряд авторов считают, что дополнительная оценка гепатобилиарной фазы не демонстрирует значимого увеличения диагностической точности при оценке новообразований печени на фоне нормальной паренхимы (Moosavi B. et al., 2020).

Таким образом, вопрос точек приложения МР-исследований с ГСКП у пациентов с неизменной паренхимой печени по сей день остается открытым и требует детального рассмотрения на конкретных дифференциально-диагностических примерах. В данной главе будут подробно рассмотрены возможности применения ГСКП в дифференциальной диагностике ГЦР на фоне нормальной паренхимы печени.

М.А. Fischer и соавт. (2015) проанализировали данные МРТ с ГСКП пациентов с ГЦР на фоне нормальной паренхимы печени с целью выявления дифференциально-диагностических признаков, позволяющих отличить данную опухоль от доброкачественных новообразований, таких как ФНГ и ГЦА. Согласно полученным данным, независимыми предикторами ГЦР были низкий сигнал T1-ВИ, не изоинтенсивный

сигнал на T2-ВИ, наличие сателлитного узла и отсутствие накопления контрастного препарата центральной частью опухоли. При этом основная масса опухоли имела гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу у 72% пациентов с ГЦР и у 29% с доброкачественными новообразованиями, а отсутствие накопления гадокетовой кислоты центральной частью опухоли наблюдалось у 94% пациентов с ГЦР и у 54% с доброкачественными новообразованиями. Значимых различий между ГЦР и доброкачественными новообразованиями в накоплении ГСКП в артериальную фазу и «вымывания» в венозную фазу в данном исследовании выявлено не было.

Одним из гистологических подтипов ГЦР, который отмечается на фоне нормальной паренхимы печени, является фиброламеллярный рак. Данное заболевание обычно поражает более молодое население в возрасте от 14 до 33 лет, со средним возрастом 21 год. Большинство случаев (64%) диагностируется в возрасте до 40 лет. К сожалению, зачастую данное заболевание обнаруживают уже на распространенных стадиях, когда образование достигает крупных размеров, до 5–20 см, ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени. Средняя выживаемость у пациентов с операбельным фиброламеллярным раком достигает 112 мес, а 10-летняя выживаемость составляет 70% (Stipa F. et al., 2006). У пациентов с распространенным неоперабельным опухолевым процессом прогноз значительно хуже: 5-летняя выживаемость составляет 0–15% и средняя выживаемость 5–12 мес.

Фиброламеллярный рак является относительно редкой первичной опухолью печени, как правило, без известных факторов риска (хронические инфекции вирусами гепатитов В или С, хронические алкогольные отравления, цирроз печени) и составляет порядка 5% всех ГЦР, и только 20% всех фиброламеллярных раков развивается на фоне цирроза печени (Torbenso M. 2012).

При патоморфологической диагностике данное новообразование представляет собой скопление больших полигональных эозинофильных клеток с четко выраженным везикулярным ядром, окруженным обильными разрастаниями ламеллярного фиброза. Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть распо-



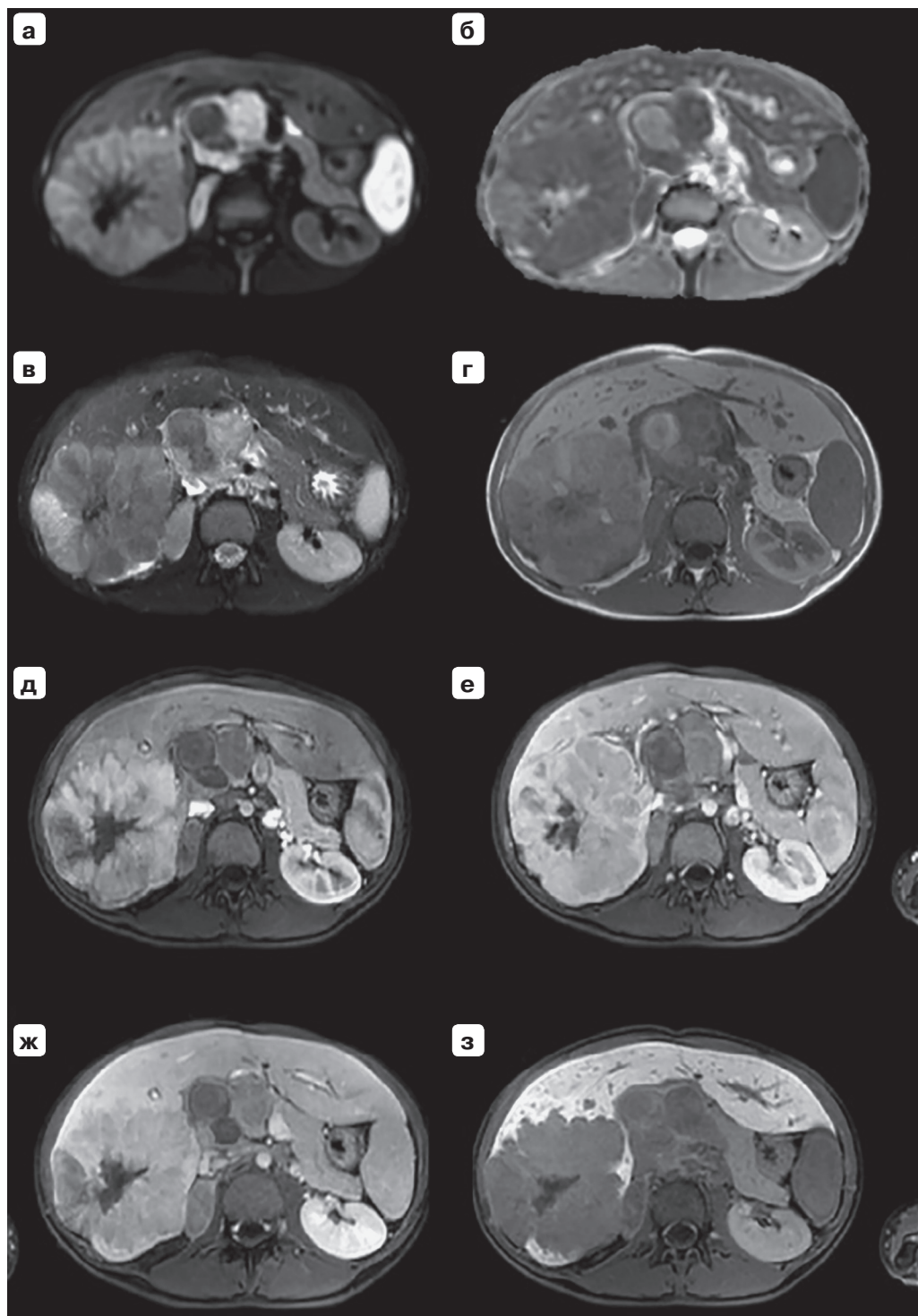
ложены бессистемно (так называемые спутанные волокна) (Антонова Е.Ю. и др., 2020).

В целом при патогистологическом исследовании фиброламмеллярного рака отличают 3 основных признака: 1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) наличие клеток с крупным ядром; 3) обильная фиброзная строма, расположенная тонкими параллельными пластинами вокруг опухолевых клеток (Kitabayashi K. et al., 2003).

Фиброламмеллярный рак характеризуется, с одной стороны, большими размерами опухоли, с другой – наличием капсулы, внутри которой и происходит рост новообразования. Именно благодаря наличию этой капсулы жизненный прогноз у молодых пациентов, перенесших гепатэктомию, может быть вполне благоприятным.

На МР-томограмме узлы фиброламмеллярного рака являются гипоинтенсивными на T1-ВИ и гетерогенно гиперинтенсивными на T2-ВИ. В артериальную фазу можно увидеть зону гиперваскуляризации, поскольку для опухолевого поражения характерна артериализация кровотока. В венозную и отсроченную фазы для данного новообразования характерно наличие «вымывания» контрастного препарата (рис. 4.1). Кальцификация встречается в 50% всех фиброламмеллярных раков, тем не менее, как правило, ее визуализация при МРТ затруднена.

Центральный рубец отмечается в 60–80% случаев (Ringe K.I. et al., 2010; Lee Y.J. et al., 2015). Однако наличие центрального рубца нельзя назвать патогномоничным признаком фиброламмеллярного рака. S.B. Han и соавт. (2017) проанализировали МР-изображения с ГСКП пациентов с ГЦР (не фиброламмеллярного типа) с наличием центрального рубца, который определялся в виде дефекта контрастирования в артериальную фазу в 92,2% случаев, зоны гипер- (54,9%) или гипоинтенсивного (29,4%) сигнала на T2-ВИ и гипоинтенсивного сигнала на ДВИ (60,8%). При этом в 92,2% случаев в отсроченную фазу центральный рубец накапливал контрастный препарат в гепатобилиарную фазу, что, по мнению авторов, может быть ошибочно расценено как «мишеневидное» контрастирование, характерное для холангиоцеллюлярного рака. По данным авторов, в сложных диагностических ситуациях наличие псевдокапсулы по периферии опухоли (74,5%) и внутриопухолевых септ, расходящихся от центрального рубца (78,5%), позволяют дифференцировать ГЦР.





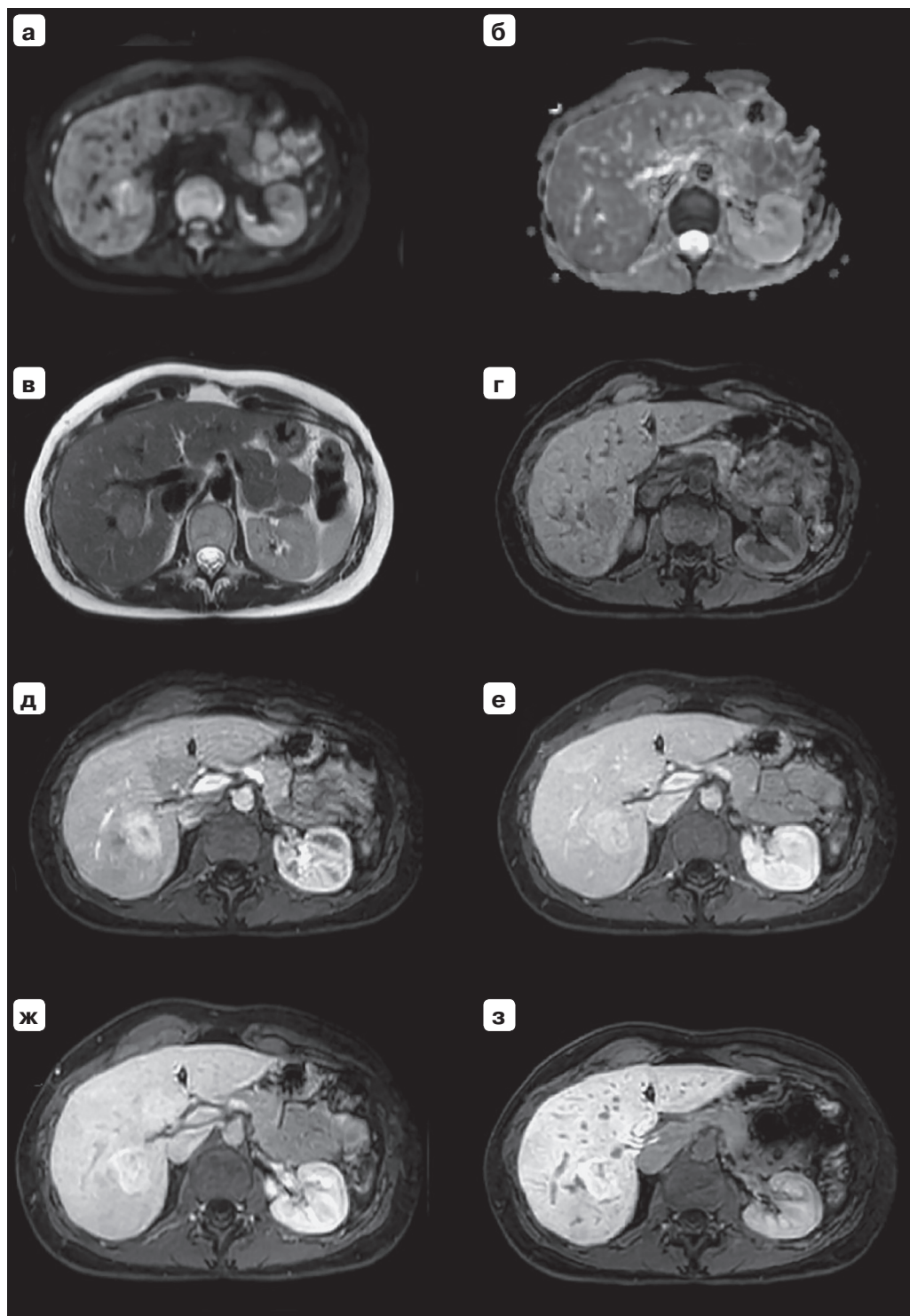
**Рис. 4.1.** МРТ с ГСКП: фиброламеллярный рак в правой доле печени с наличием вторично-измененных лимфатических узлов малого сальника гетерогенной структуры. В правой доле печени определяется очаг фиброламеллярного рака с гипоинтенсивным на всех последовательностях центральным рубцом, гиперинтенсивным сигналом на ДВИ (**а**), гипоинтенсивным сигналом на ИКД (**б**), гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ (**в**) и гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ (**г**), гиперваскулярным в артериальную фазу (**д**) и «вымывающим» контрастный препарат и гипоинтенсивным в портальную (**е**), транзиторную (**ж**) и гепатобилиарную (**з**) фазы.

## Дифференциальная диагностика фиброламеллярного рака и фокальной нодулярной гиперплазии

Вопрос дифференциальной диагностики фиброламеллярного рака и ФНГ может представлять определенные сложности и в то же время является крайне актуальным, поскольку тактика по отношению к этим двум образованиям будет кардинально отличаться. ФНГ – доброкачественное образование без потенциала к малигнизации, с минимальным риском осложнений (разрыва, кровоизлияния) и обычно ведется консервативно (Grazioli L. et al., 2005). При этом фиброламеллярный рак требует хирургического лечения, несвоевременность которого связана с увеличением распространенности опухолевого процесса и непосредственным снижением выживаемости (Darcy D.G. et al., 2015).

Для обоих этих образований характерно накопление контрастного препарата в артериальную фазу и наличие центрального рубца. В ФНГ центральный рубец состоит из фиброзной ткани, имеет изо- или гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ и накапливает контрастный препарат лишь в отсроченную фазу, при этом в артериальную фазу хорошо контрастируется питающий сосуд (рис. 4.2).

Фиброламеллярный ГЦР также имеет центральный рубец, однако, в отличие от ФНГ, он имеет гипоинтенсивный сигнал как на T1-ВИ, так и на T2-ВИ, и при этом отсутствует питающий сосуд, как у ФНГ (Brandt D.J. et al., 1988; Белоусова Е.Л. и др., 2015). Кроме того, для фиброламеллярного рака нехарактерно накопление контрастного препарата центральным рубцом (Corrigan K. et al., 1995). Однако, по данным некото-





**Рис. 4.2.** МРТ с ГМКП: очаг фокальной нодулярной гиперплазии в S<sub>VII</sub> печени. В S<sub>VII</sub> печени определяется очаг фокальной нодулярной гиперплазии с центральным рубцом, накапливающим контрастный препарат в транзиторную фазу (**ж**). Образование гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (**а**), изоинтенсивного сигнала на ИКД (**б**), гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ (**в**) и гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ (**г**), накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (**д**) и демонстрирует гиперинтенсивный сигнал в портальную (**е**), транзиторную (**ж**) и гепатобилиарную (**з**) фазы.

рых авторов, рубец отмечался только лишь у 60% пациентов с фиброламельлярным раком (Ringe K.I. et al., 2010).

Применение ГСКП позволяет сделать заключительный шаг в пользу того или иного диагноза, поскольку отличительной особенностью ФНГ является гипер- или изоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу. Напротив, фиброламельлярный рак обычно не накапливает ГСКП (Palm V. et al., 2018). Кроме того, для фиброламельлярного рака может быть характерна более гетерогенная структура с наличием центральных зон некроза и кровоизлияний, а также гипоинтенсивный сигнал в венозную фазу (Ganeshan D. et al., 2014).

По данным V. Palm и соавт. (2018), при количественной оценке МР-изображений в гепатобилиарную фазу в очагах фиброламельлярного рака отмечалось изменяемое накопление контрастного препарата, тем не менее при визуальной оценке образования были гипоинтенсивны относительно окружающей паренхимы печени. Таким образом, можно сделать вывод, что экспрессия рецепторов OATP1B1/B3 в очагах фиброламельлярного рака сохраняется, хотя и снижена.

## Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне нормальной паренхимы печени и ангиомиолипомы

В исследовании S.J. Lee и соавт. (2016) при дифференциальной диагностике ГЦР на фоне нормальной паренхимы печени и ангиомиолипомы (АМЛ) внутриопухолевый жир определялся как в ГЦР (30,6%), так и в АМЛ (50%). Основными дифференциально-диагностическими признаками АМЛ и ГЦР, согласно исследованию, являлись: изоинтенсивный сигнал на ДВИ (16,7% против 0,0%;  $p = 0,03$ ), наличие «вымывания» в портальную фазу (61,1% против 88,9%;  $p = 0,03$ ), наличие внутри-



опухолевых сосудов (55,6% против 22,2%;  $p = 0,03$ ) и псевдокапсулы (11,1% против 50,0%;  $p = 0,01$ ). При этом в данном исследовании АМЛ чаще отмечались среди женщин (83,3%), а ГЦР – среди мужчин (75%) ( $p < 0,01$ ). Авторы также отмечают, что параметры контрастирования АМЛ с внеклеточными контрастными препаратами и гадооксетовой кислотой различаются. При применении внеклеточных контрастных препаратов, как правило, отмечается продолжительное контрастирование АМЛ в течение нескольких минут, позволяющее дифференцировать ее от ГЦР. При применении ГСКП 88,3–92% АМЛ демонстрировали гипоинтенсивный сигнал в отсроченную фазу, что связано с быстрым захватом контрастного препарата нормальными гепатоцитами, обуславливающим повышение МР-сигнала от нормальной паренхимы печени (Kim R. et al., 2015).

Таким образом, оценивая в рутинной практике МР-исследование пациента с циррозом печени, мы, как правило, изначально нацелены на поиск и выявление очагов раннего ГЦР. Напротив, когда мы подозреваем ГЦР на фоне нормальной паренхимы печени, ситуация обстоит несколько иначе. Подобные случаи встречаются сравнительно редко и требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики с другими доброкачественными образованиями печени, такими как ФНГ, ГЦА, АМЛ. Кроме того, такой гистологический подтип ГЦР, как фиброламеллярный рак, встречается, как правило, у лиц молодого возраста, а значит, своевременная и качественная диагностика данного заболевания будет во многом определять тактику, выживаемость и, в конечном итоге, качество дальнейшей жизни пациента. Применение ГСКП и знание МР-семиотики во многом могут позволить принять верное решение в сложных дифференциально-диагностических случаях и избежать таких малоинвазивных, но тем не менее интервенционных вмешательств, как биопсия.

## Список литературы

- Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Джанян И.А., Волков А.Ю. Фиброламеллярный рак печени: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2020; 20: 134–142. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-134-142.
- Белюсова Е.Л., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Вишневский В.А., Карельская Н.А., Давыденко П.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике очаговых

- образований печени. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2015; 7: 78–84. DOI: 10.17116/hirurgia2015778-84.
- Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1485–1149. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7753.
- Brandt D.J., Johnson C.D., Stephens D.H., Weiland L.H. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 1988; 151 (2): 295–299. DOI: 10.2214/ajr.151.2.295.
- Corrigan K., Semelka R.C. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Abdom. Imaging.* 1995; 20 (2): 122–125. DOI: 10.1007/BF00201518.
- Darcy D.G., Malek M.M., Kobos R. et al. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young people. *J. Pediatr. Surg. Elsevier.* 2015; 50: 153–156.
- Fischer M.A., Raptis D.A., Donati O.F. et al. MR imaging features for improved diagnosis of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: Multi-center evaluation. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (10): 1879–1887. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.029.
- Ganeshan D., Szklaruk J., Kundra V. et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 202: 544–552. DOI: 10.2214/AJR.13.11117.
- 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. DOI: 10.1148/radiol.2361040338.
- Han S.B., Kim, Y.K., Min, J.H. et al. Hepatocellular carcinoma with central scar on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica.* 2017; 59 (4): 393–401. DOI: 10.1177/0284185117723040.
- Kim R., Lee J.M., Joo I. et al. Differentiation of lipid poor angiomyolipoma from hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging. *Abdom. Imaging.* 2015; 40: 531–541. DOI: 10.1007/s00261-014-0244-4.
- Kitabayashi K., Yokoi M., Ueno K.-I. et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of a case. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50 (54): 1886–1888. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14696425/>
- Lee S.J., Kim S.Y., Kim K.W. et al. Hepatic Angiomyolipoma Versus Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver on Gadoxetic Acid-Enhanced MRI: A Diagnostic Challenge. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 207 (3): 562–570. DOI: 10.2214/AJR.15.15602.

- Lee Y.J., Lee J.M., Lee J.S. et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2015; 275 (1): 97–109. DOI: 10.1148/radiol.14140690.
- Moosavi B., Shenoy-Bhangle A.S., Tsai L.L. et al. MRI characterization of focal liver lesions in non-cirrhotic patients: assessment of added value of gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase imaging. *Insights Imaging*. 2020; 11 (1): 101. DOI: 10.1186/s13244-020-00894-3.
- Palm V., Sheng R., Mayer P. et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in gadoteric acid-enhanced MRI. *Cancer Imaging*. 2018; 18: 9. DOI: 10.1186/s40644-018-0143-y.
- Ringe K.I., Husarik D.B., Sirlin C.B., Merkle E.M. Gadoteric acid-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *Am. J. Roentgenol*. 2010; 195 (1): 13–28. DOI: 10.2214/AJR.10.4392. PMID: 20566794
- Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006; 106: 1331–1338. DOI: 10.1002/cncr.21703.
- Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update. *Scientifica (Cairo)*. *Hindawi*. 2012; 2012: 743790–15.

## Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярных аденом

Гепатоцеллюлярная аденома – это доброкачественное образование печени эпителиального происхождения с хорошей васкуляризацией, которое состоит из печеночных балок, представленных 2–3 рядами гепатоцитов, отделенных друг от друга щелевидными синусоидами. ГЦА не имеет в своей структуре желчных протоков, что отличает ее от ФНГ. Эта морфологическая особенность может быть использована для дифференциальной диагностики данного очагового образования печени (ООП). Заболеваемость составляет 3–4 случая на 100 000 населения (Barthelmes L., Tait I.S., 2005). ГЦА примерно в 10 раз чаще встречается у женщин в возрасте 35–40 лет (Baum J.K. et al., 1973).

Ранее основным фактором риска развития ГЦА считали применение пероральных контрацептивов среди женщин и чрезмерное воздействие андрогенов у мужчин. Считается, что применение пероральных контрацептивов увеличивает риск возникновения ГЦА в 30–40 раз (Dhingra S., Fiel M.I., 2014). Однако с появлением современных препаратов с низкой концентрацией эстрогенов распространенность ГЦА не уменьшилась, что связывают с растущей частотой случаев ожирения, что также в настоящий момент признано фактором риска развития данного ООП.



Одной из предложенных теорий, объясняющих роль ожирения в формировании ГЦА, считается повышение уровня адипокинов, главным образом интерлейкинов (Ил-6), которые высвобождаются адипоцитами. Кроме того, повышенная активация Ил-6 является одним из основных факторов риска злокачественной трансформации ГЦА (Stoot J.H. et al., 2010). Среди прочих факторов риска развития ГЦА у лиц обоего пола выделяют также болезни накопления гликогена, семейный аденоматозный полипоз и диабет типа MODY (Wang D.Q. et al., 2011; Iwen K.A. et al., 2013).

*ГЦА, как правило, представлены единичным новообразованием.* Наличие множественных аденом (больше 10) называется печеночным аденоматозом (Flejou J.F. et al., 1985). *В 20–30% случаев ГЦА осложняются кровоизлиянием и кровотечением* (Vijay A. et al., 2015). Наличие кровоизлияния в ООП существенно облегчает диагностику ГЦА при томографических исследованиях. Факторами риска развития кровотечения являются крупные размеры опухоли (более 5 см в диаметре), прием гормональных препаратов в последние 6 мес, наличие крупных сосудов в структуре образования, экзофитный характер роста и субкапсулярная локализация ООП (Bieze M. et al., 2014).

*Другим, более редким осложнением ГЦА является малигнизация опухоли, по данным систематического обзора частота ее составляет 4–8% (Nagtegaal I.D. et al., 2020).* При этом риск развития кровотечения выше у женщин, а риск малигнизации – у мужчин (Deneve J.L. et al., 2009; Bieze M. et al., 2014).

Тактика ведения пациентов с ГЦА обусловлена их полом, размером ООП и его гистологическим типом. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) от 2016 г., *у мужчин хирургическое лечение показано при любых размерах ГЦА.* У женщин оперативное лечение проводят при размерах ГЦА более 5 см. При ГЦА менее 5 см и увеличении размера образования более чем на 20% за период наблюдения 6 мес после прекращения приема препаратов, индуцирующих рост опухоли, а также наличии признаков малигнизации по данным лучевых методов исследования или биопсии, наличии активирующей  $\beta$ -катенин мутации и повышенном уровне альфа-фетопротеина также показано хирургическое лечение. Помимо резекции печени, при отсутствии возможности ее выполнения могут быть рассмотрены альтернативные методы лечения, такие как радиочастотная абляция и трансартериальная химиоэмболизация (Khanna M. et al., 2015).

Для аденом размерами менее 5 см с доброкачественным и неосложненным течением показано консервативное лечение, включающее в себя отмену приема эстрогенов и андрогенов сроком на 6 мес, снижение массы тела при наличии ожирения и динамическое наблюдение с помощью КТ или МРТ каждые 6 мес на протяжении года, а затем при отсутствии увеличения образования ежегодно (van Aalten S.M. et al., 2012; Dokmak S. et al., 2015).

В соответствии с генотипическими и фенотипическими особенностями опухоли классификация Bordeaux (2006) выделяет 4 типа ГЦА (Bioulac-Sage P., Belghiti J., 2010).

### Воспалительные ГЦА

Частота воспалительной аденомы (рис.4.3, 4.4) составляет 40–55%, при этом в 10% случаев также встречается мутация  $\beta$ -катенинового гена, в связи с чем они имеют повышенный риск малигнизации (Nault J.C. et al., 2013). Кроме того, аденомы данного типа наиболее часто осложняются кровотечением (до 30% случаев), особенно при размерах образования более 5 см. Данный тип ГЦА ассоциирован с мутацией в IL6ST (гена, отвечающего за передачу сигнала Ил-6, который находится на хромосоме 5q11 и кодирует гликопротеины 130, 37, 38), а также мутацией генов FRK, STAT3, GNAS, JAK1 (Bioulac-Sage P. et al., 2017). Мутация гликопротеина 130 лежит в основе патогенеза данного типа, запуская процесс аномальной пролиферации гепатоцитов. Для данного типа характерно наличие воспалительных инфильтратов, дистрофии артерий с аномальным утолщением их стенок, расширения синусоидов, телеангиоэктазий, дуктальных реакций, а также неравномерных зон стеатоза. Данный тип преимущественно встречается у женщин, но может развиваться и у мужчин. Факторами риска развития являются злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, жировой гепатоз и прием анаболических стероидов.

### HNF-1 $\alpha$ -инактивированная (стеатотическая или жиросодержащая) ГЦА

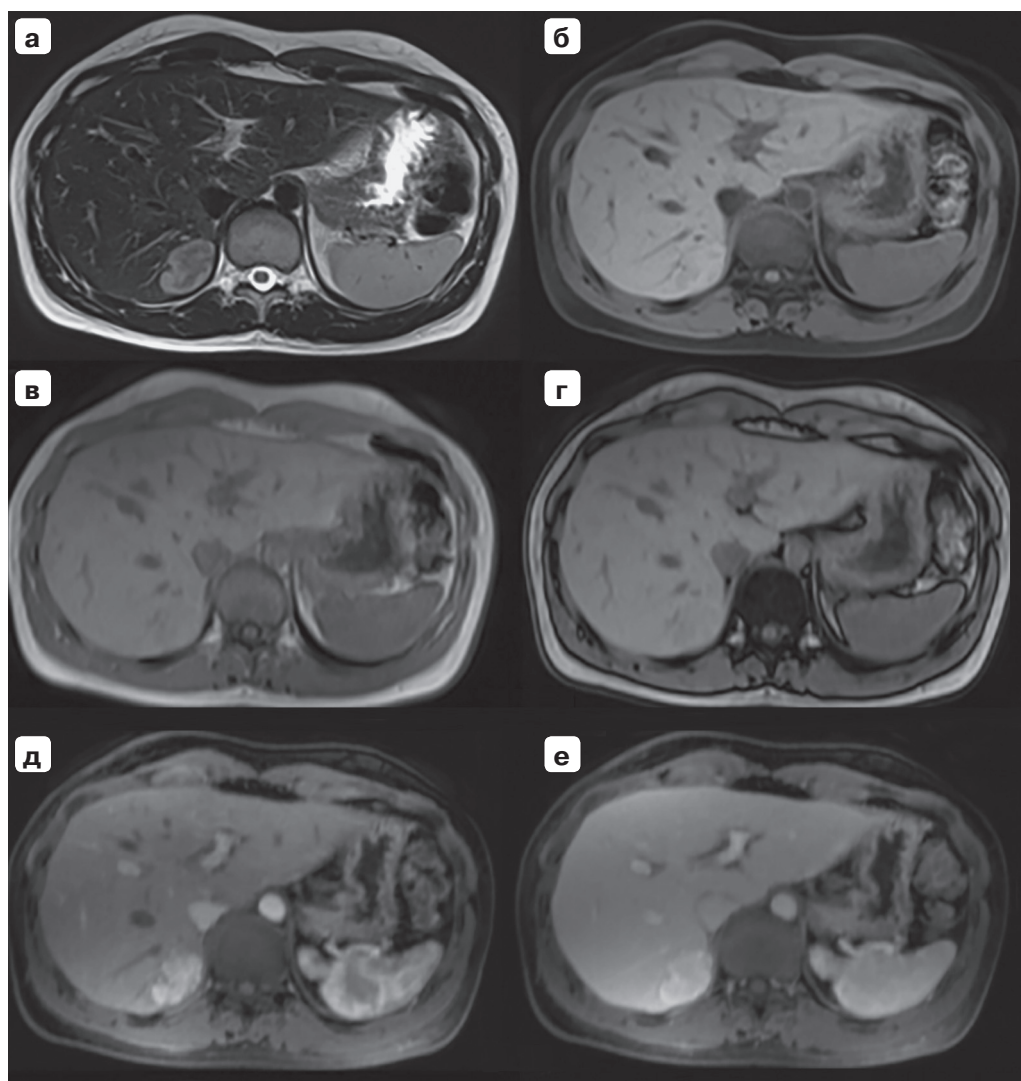
Данный тип аденомы составляет 30–35% общего числа ГЦА печени и обусловлен мутацией ядерного фактора гепатоцитов 1 $\alpha$  или HNF-1 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ) инактивацией (рис. 4.5, 4.6). Инактивация HNF-1 $\alpha$  приводит к отсутствию экспрессии печеночной формы белка,

связывающего жирные кислоты (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP), в результате чего в опухоли накапливается большое количество жира. В основном данный тип аденом встречается у женщин на фоне длительного приема пероральных контрацептивов и имеет самый низкий риск малигнизации (Bioulac-Sage P. et al., 2010). Для них характерны множественность узлов, выраженный стеатоз диффузного характера, отсутствие клеточной атипии и воспалительной реакции. Аденомы данного типа могут сочетаться с такими генетическими заболеваниями, как сахарный диабет MODY-3 (подтип сахарного диабета взрослого типа у молодых) и семейный аденоматозный полипоз, а также часто развиваются на фоне жирового гепатоза (Toiyama Y. et. al., 2011).

### **β-Катенин-активированная ГЦА**

Этот тип аденом составляет 10–15% ГЦА печени и возникает в результате мутации в гене CTNNB1, кодирующем β-катенин (Bioulac-Sage P. et al., 2017). Wnt/β-катениновый путь регулирует множество процессов, включая метаболизм аминокислот и регенерацию печени, и представляет собой ключевой путь, активирующийся при различных злокачественных новообразованиях, включая ГЦР (Clevers H. et al., 2012). Мутация в экзоне 3 приводит к активации β-катенина, вызывая aberrantную активацию пути Wnt/β-катенин, что приводит к повышенному риску трансформации в ГЦР. Мутация в экзоне 7/8 приводит к слабой активации пути Wnt/β-катенин без повышения риска малигнизации (Nault J.C. et al., 2013). Примерно 13–34% ГЦР имеют ген β-катенина, который также часто встречается у пациентов с циррозом печени на фоне гепатита С (Wong C.M. et al., 2001).

β-Катенин-активированная ГЦА (рис. 4.7–4.9) чаще встречается у мужчин и может быть связана с применением анаболических стероидов, семейным аденоматозным полипозом, гликогенозом I и III типов. Для данного типа характерны цитологические признаки атипии и самый высокий риск развития ГЦР (Dhingra S., Fiel M.I., 2014).



**Рис. 4.3.** Воспалительная ГЦА.

МРТ с ГСКП: образование в  $S_{VI}$  печени. **а** – умеренно гиперинтенсивное на T2-ВИ с выраженно гиперинтенсивным периферическим ободком (признак «атолла»); **б** – слабо гипоинтенсивное на T1-ВИ; **в** – T1-ВИ с жироподавлением в фазу; **г** – T1-ВИ с жироподавлением в противофазу: участков выпадения МР-сигнала не определяется; **д** – интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу; **е** – персистирующее интенсивное накопление контрастного препарата в венозную фазу; **ж** –отсроченная фаза: снижение интенсивности МР-сигнала, образование слабо гипоинтенсивно относительно паренхимы печени; **з** – гепатобилиарная фаза на 20-й минуте с момента введения контрастного препарата: образование выражено гипоинтенсивно относительно паренхимы печени; **и** – ДВИ; **к** – ИКД: образование не ограничивает диффузию.

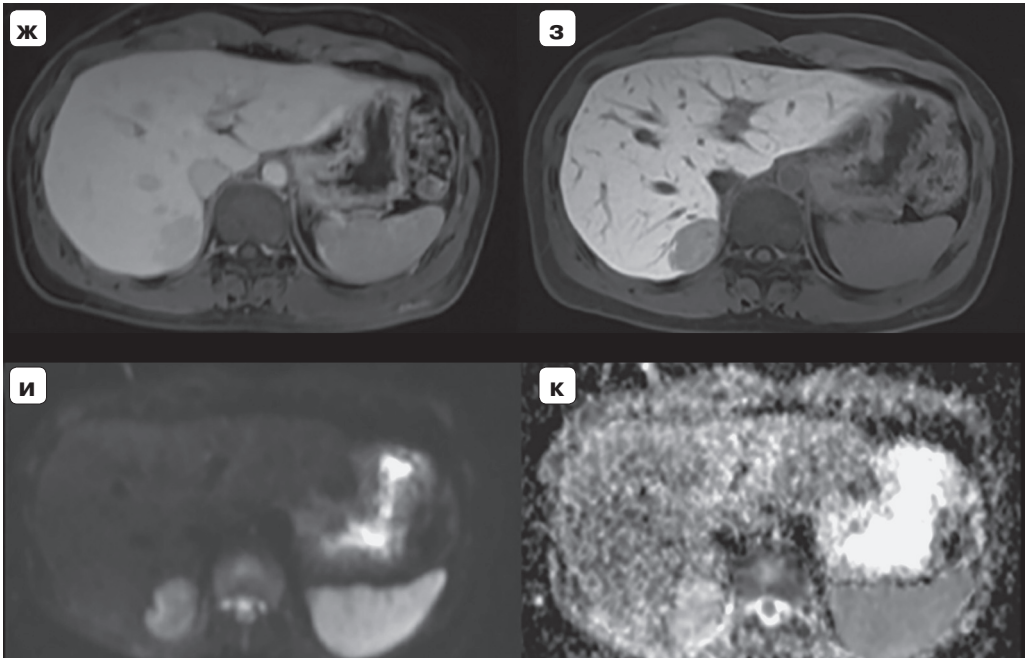


Рис. 4.3 (окончание).

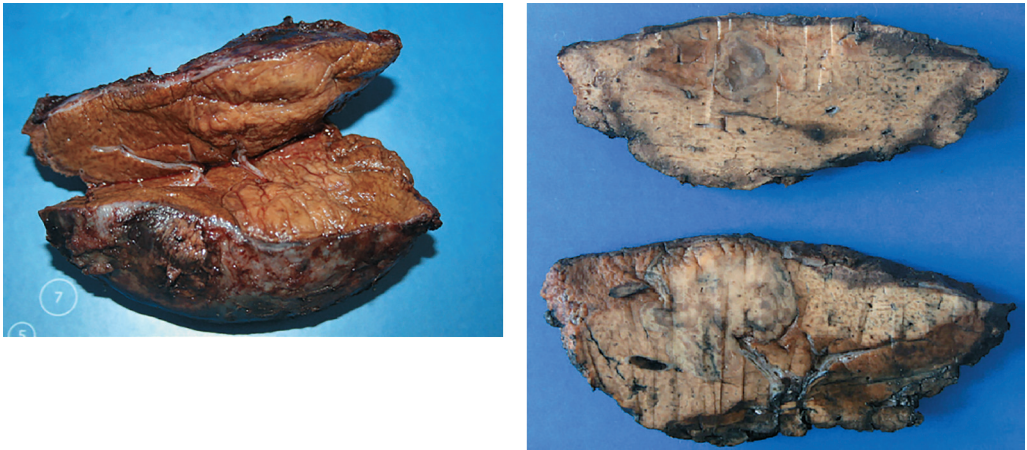
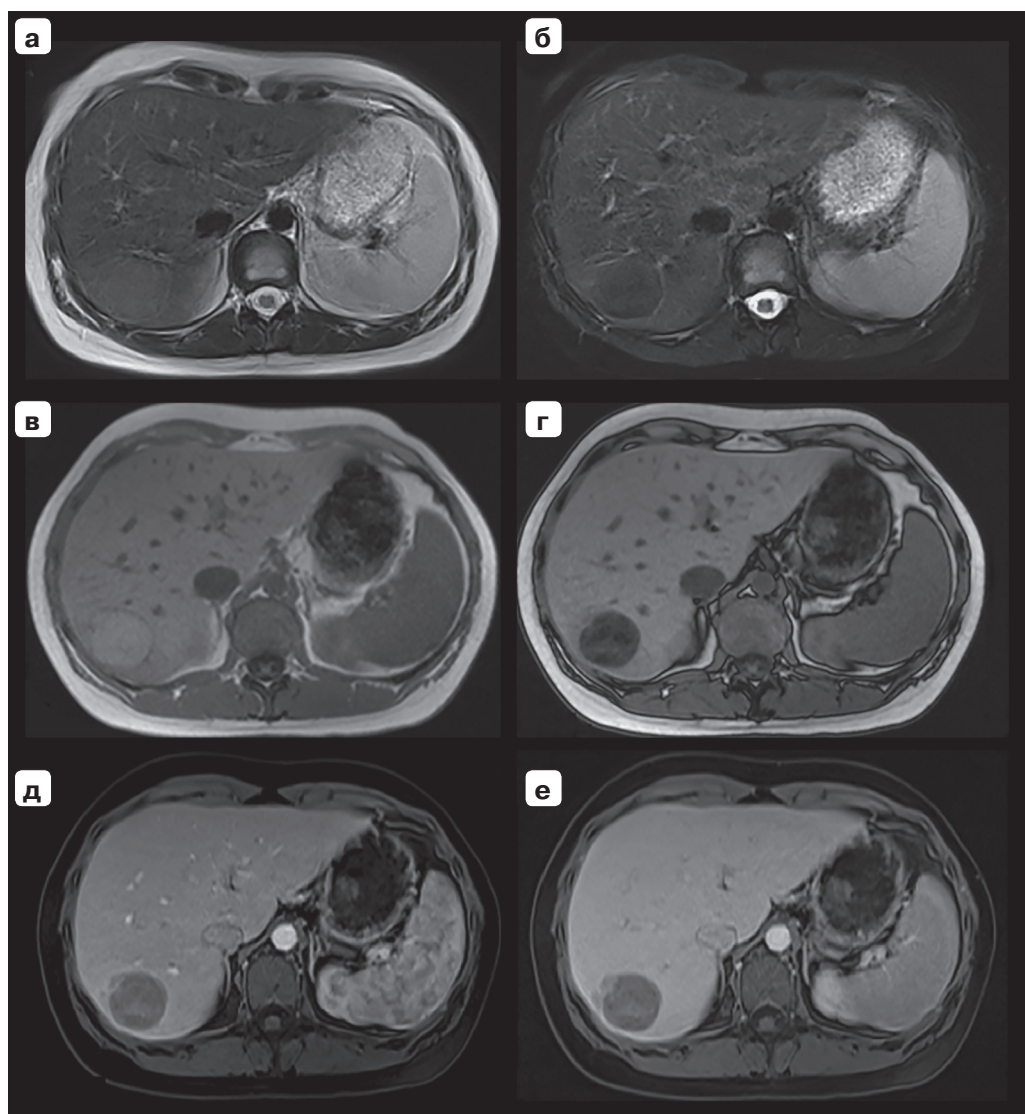


Рис. 4.4. Фото макропрепарата с удаленной опухолью. С учетом иммуногистохимического исследования морфологическая картина соответствует воспалительному варианту гепатоцеллюлярной аденомы.





**Рис. 4.5.** HNF-1 $\alpha$ -инактивированная ГЦА. МРТ с ГСКП. Выявлено округлое образование в S<sub>VII</sub> печени. **а** – слабо гиперинтенсивное на T2-ВИ; **б** – слабо гипоинтенсивное на T2-ВИ с жироподавлением; **в** – T1-ВИ с жироподавлением в фазу; **г** – T1-ВИ с жироподавлением в противофазу: определяется выраженное гомогенное выпадение МР-сигнала; **д** – гетерогенное, слабое накопление контрастного препарата в артериальную фазу; **е** – гетерогенное, слабое накопление контрастного препарата в венозную фазу; **ж** – отсроченная фаза: снижение интенсивности МР-сигнала; **з** – гепатобилиарная фаза на 20-й минуте с момента введения контрастного препарата: образование выражено гипоинтенсивно относительно паренхимы печени; **и** – ДВИ; **к** – ИКД: образование не ограничивает диффузию.

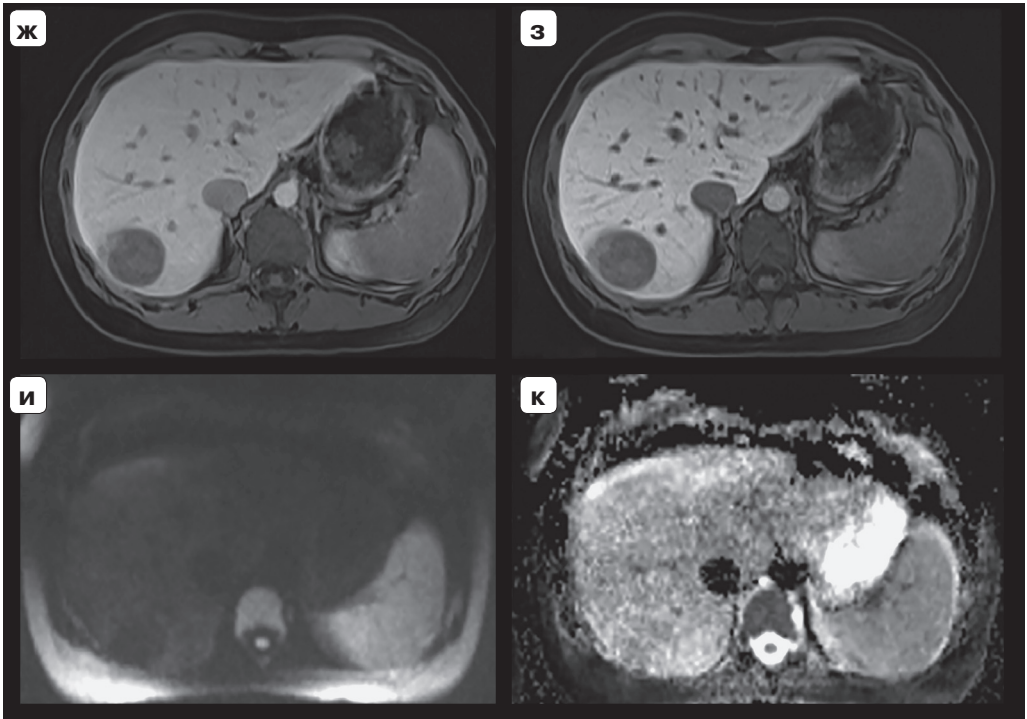
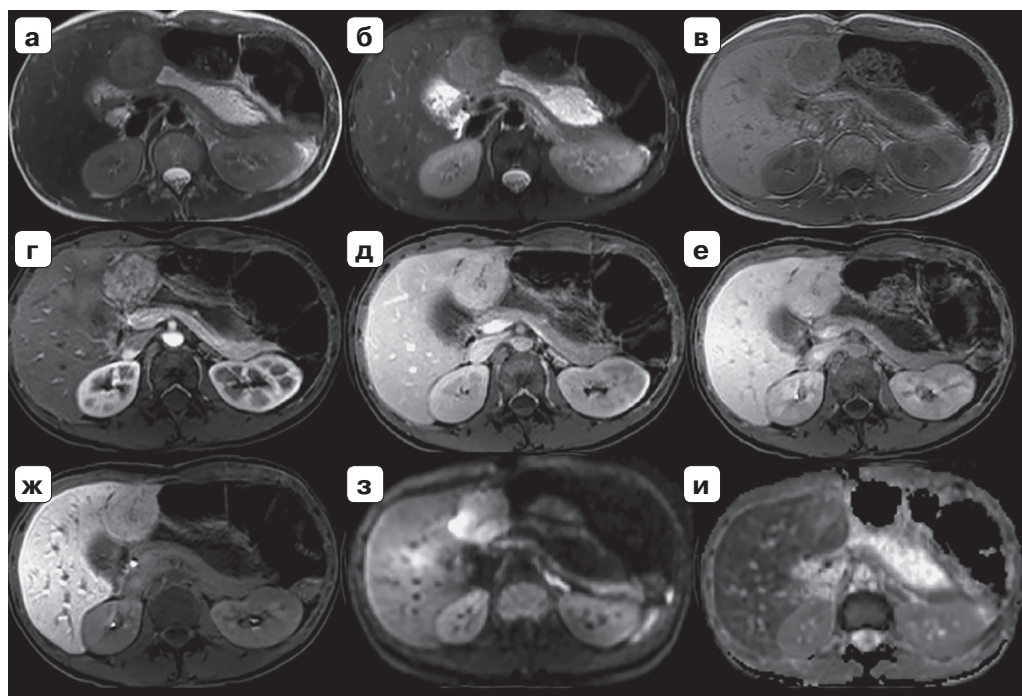


Рис. 4.5 (окончание).

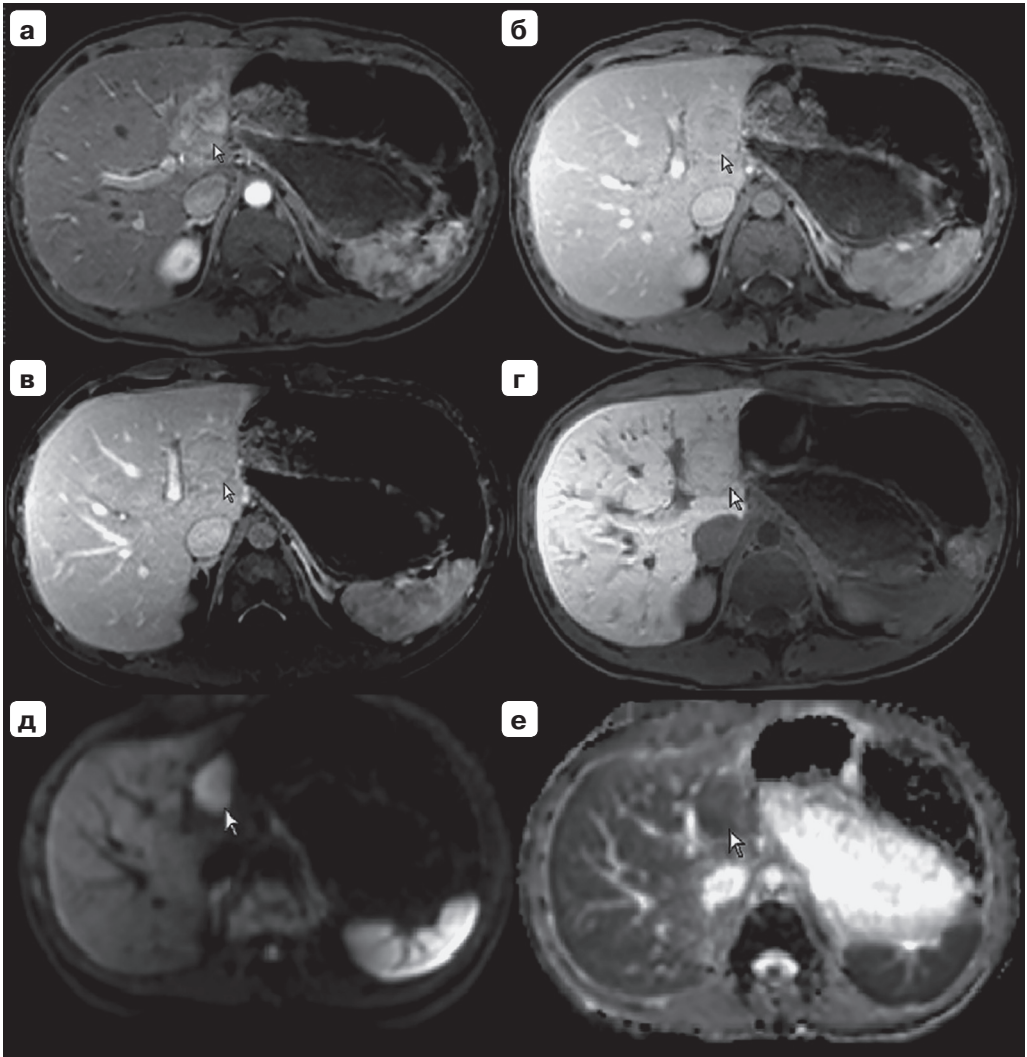


Рис. 4.6. Фото макропрепарата с удаленной опухолью. С учетом иммуногистохимического исследования морфологическая картина HNF-1 $\alpha$ -инактивированного варианта гепатоцеллюлярной аденомы.

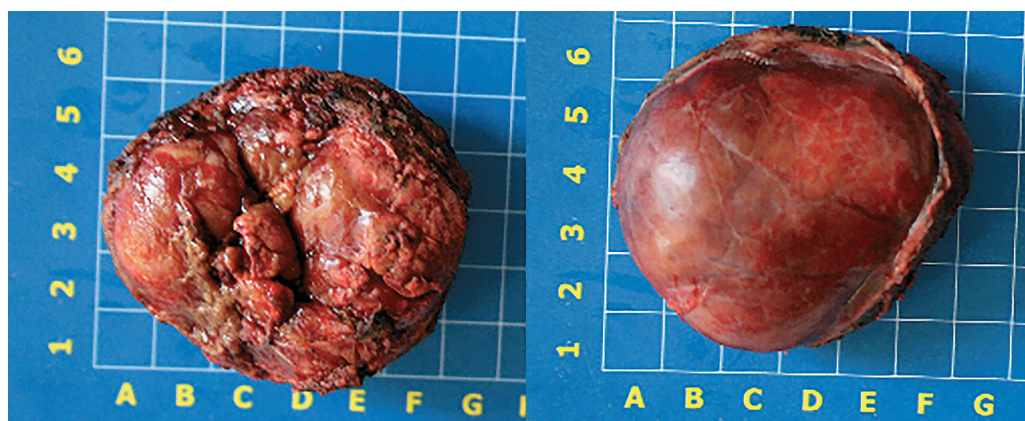


**Рис. 4.7.**  $\beta$ -Катенин-активированная ГЦА с трансформацией в пределах опухоли в очаг высокодифференцированного ГЦР. МРТ с ГСКП. Выявлено округлое образование в S<sub>III</sub> печени с центральным рубцом. **а** – слабо гиперинтенсивное на T2-ВИ; **б** – умеренно гиперинтенсивное на T2-ВИ с жироподавлением; **в** – гипоинтенсивное на T1-ВИ; **г** – гетерогенное интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу; **д** – венозная фаза: образование изоинтенсивно паренхиме печени; **е** – отсроченная фаза: снижение интенсивности МР-сигнала; **ж** – гепатобилиарная фаза на 20-й минуте с момента введения контрастного препарата: образование гипоинтенсивно относительно паренхимы печени, определяется периферическое накопление контрастного препарата в виде «псевдокапсулы»; **з** – ДВИ; **и** – ИКД: образование умеренно ограничивает диффузию.





**Рис. 4.8.**  $\beta$ -Катенин-активированная ГЦА с трансформацией в пределах опухоли в очаг высокодифференцированного ГЦР. МРТ с ГСКП. Тот же пациент – каудальный срез. **а** – гетерогенное интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу; **б** – венозная фаза: «вымывание» контрастного препарата, образование гипоинтенсивно относительно паренхимы печени, определяется периферическое накопление контрастного препарата в виде «псевдокапсулы»; **в** – отсроченная фаза: снижение интенсивности МР-сигнала, «псевдокапсула»; **г** – гепатобилиарная фаза на 20-й минуте с момента введения контрастного препарата: образование изоинтенсивно паренхиме печени; **д** – ДВИ; **е** – ИКД: образование выражено ограничивает диффузию.

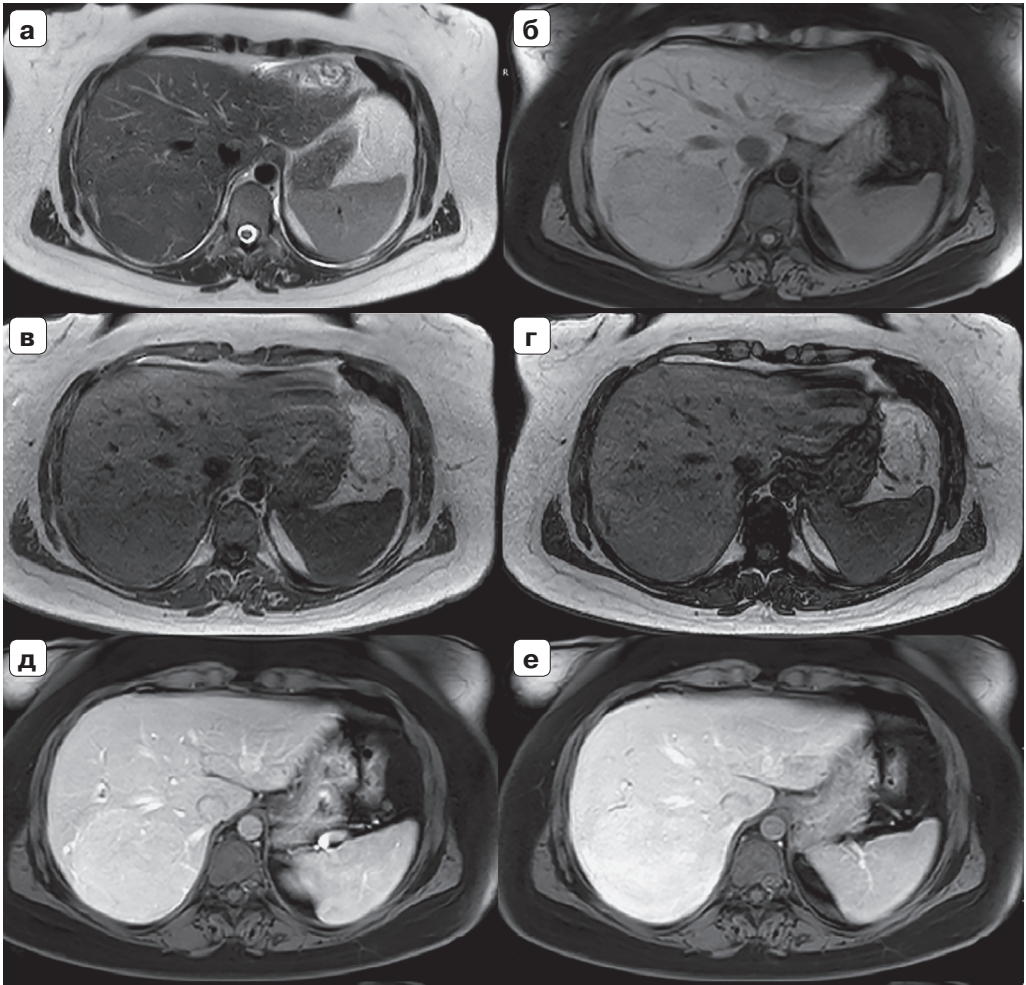


**Рис. 4.9.** Фото макропрепарата с удаленной опухолью. С учетом иммуногистохимического исследования морфологическая картина соответствует  $\beta$ -катенин-активированной гепатоцеллюлярной аденоме с трансформацией в пределах опухоли в очаг высокодифференцированного гепатоцеллюлярного рака.

## Неклассифицированные, или смешанные, ГЦА

Неклассифицированные, или смешанные, ГЦА (рис. 4.10, 4.11) встречаются в 5–10% случаев. Для них не характерно наличие определенных факторов риска и отличительных признаков. В последнее время считается, что развитие данного типа аденом может быть связано с жировым гепатозом (Paradis V. et al., 2007). Однако, согласно последней версии классификации ГЦА от марта 2017 г., принято выделять 8 основных подтипов аденом, которые включают в себя четыре дополнительных подтипа:  $\beta$ -ГЦА с мутацией в экзоне 7/8, воспалительные  $\beta$ -ГЦА с мутацией в экзоне 3, воспалительные  $\beta$ -ГЦА с мутацией в экзоне 7/8 и принципиально новый подтип Sonic hedgehog (sh-ГЦА), который ранее был отнесен к неклассифицированным аденомам (Bioulac-Sage P. et al., 2017).

Таким образом, уже на стадии морфологической характеристики разных типов ГЦА мы видим, что имеется возможность получения различных сигнальных характеристик аденом благодаря их различиям по таким характеристикам, как выраженность жирового компонента в их структуре, зоны кровоизлияний, отсутствие желчных протоков в структуре. МРТ-исследование у пациентов с подозрением на ГЦА предпочтительно еще и потому, что это неионизирующий метод томографии, его можно повторять при необходимости. А кроме характеристик контраст-



**Рис. 4.10.** Неклассифицированная ГЦА.

МРТ с ГСКП. Выявлено округлое образование в S<sub>VII</sub> печени. **а** – изоинтенсивное паренхиме печени на T2-ВИ; **б** – слабо гипоинтенсивное на T1-ВИ с жироподавлением; **в** – T1-ВИ с жироподавлением в фазу; **г** – T1-ВИ с жироподавлением в противофазу: участков выпадения МР-сигнала не определяется; **д** – интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу; **е** – персистирующее интенсивное накопление контрастного препарата в венозную фазу; **ж** – персистирующее интенсивное накопление контрастного препарата в отсроченную фазу; **з** – гепатобилиарная фаза на 20-й минуте с момента введения контрастного препарата: образование гиперинтенсивно относительно паренхимы печени; **и** – ДВИ; **к** – ИКД: образование значительно не ограничивает диффузию.



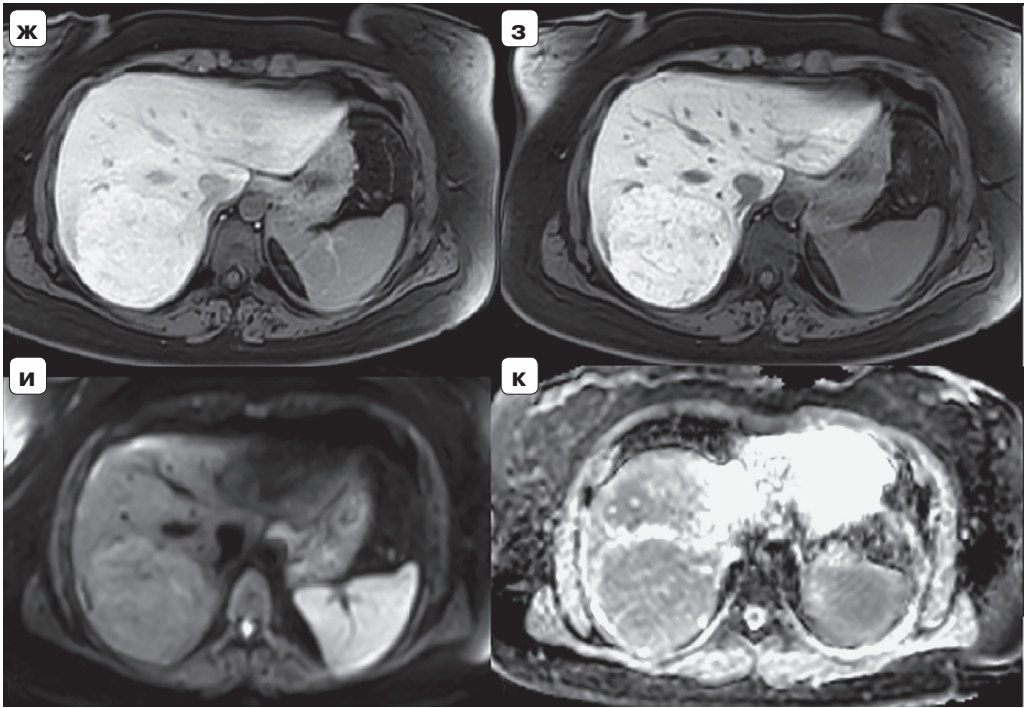


Рис. 4.10 (окончание).



Рис. 4.11. Фото макропрепарата с удаленной опухолью. Принимая во внимание описанный клеточный иммунофенотип опухоли и ее гистологическое строение, морфологическая картина соответствует неклассифицированному варианту гепатоцеллюлярной аденомы печени.

ного усиления мы можем использовать такие уникальные возможности, как технологии оценки сигнала от протонов в жировой ткани (изображения в фазу и противофазу), характеристики изменений диффузии в ООП и нормальной паренхиме на МРТ-ДВИ, характеристики контрастирования при использовании гепатотропных МРТ-контрастных веществ.

## Сигнальные характеристики различных типов ГЦА

В настоящее время МРТ с ГСКП предоставляет возможности для дифференциальной диагностики различных типов ГЦА, что крайне важно для определения прогноза и тактики лечения конкретного больного (см. таблицу 4.1).

Современные представления о МРТ-характеристиках ГЦА можно классифицировать следующим образом.

Для **воспалительных ГЦА**, составляющих 30–35% всех аденом, характерно наличие внутриопухолевых кровоизлияний, гиперинтенсивных на T1-ВИ. На T2-ВИ воспалительная аденома, как правило, имеет умеренно гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ с наличием выражено гиперинтенсивного ободка по периферии, так называемый признак «атолла», обусловленный воспалительными инфильтратами вокруг измененных артерий и медленным кровотоком во множественных расширенных синусоидах в периферических отделах образования. На T1-ВИ данный тип ГЦА демонстрирует умеренно гипо- или изоинтенсивный сигнал (van Aalten S.M. et al., 2012). Аденомы данного типа интенсивно накапливают контрастный препарат в артериальную фазу. В венозную и отсроченную фазы персистирующее накопление контрастного препарата в синусоидах обуславливает гипер- или изоинтенсивный сигнал относительно паренхимы печени. *В гепатобилиарную фазу данный тип ГЦА, как правило, гипоинтенсивный* (см. рис. 4.3, 4.4).

*Совокупность двух признаков (гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ по периферии и персистирующий характер накопления контрастного препарата) имеет чувствительность и специфичность в диагностике воспалительных ГЦА 85–88% и 88–100% соответственно* (Ronot M. et al., 2011). В единичных случаях воспалительные ГЦА могут содержать локальные неравномерные включения жира, что обуславливает неравномерное снижение сигнала от опухоли на T1-ВИ с жироподавлением в противофазу. На ДВИ воспалительная аденома значимо не ограничивает диффузию, что позволяет выявить зоны малигнизации.

Таблица 4.1. Характеристики МР-сигнала гепатоцеллюлярного рака

	<b>T2-ВИ</b>	<b>T1-ВИ</b>	<b>Артериальная фаза</b>
<b>Воспалительные ГЦА (30–35%)</b>	Умеренно гиперинтенсивный с выражено гиперинтенсивной периферической зоной (признак «атолла»)	Умеренно гипо- или изоинтенсивный с наличием гиперинтенсивных зон кровоизлияний	Гиперинтенсивный
<b>HNF-1<math>\alpha</math>-инактивированные ГЦА (30–35%)</b>	Гиперинтенсивный, гипоинтенсивный на T2 с жироподавлением	Диффузное «выпадение» МР-сигнала на T1 в противофазу	Слабо или умеренно гиперинтенсивный
<b><math>\alpha</math>-ГЦА экзон 3 (7%)</b>	Гетерогенный МР-сигнал с наличием гиперинтенсивных зон с нечеткими контурами	Гетерогенный МР-сигнал	Гетерогенно гиперинтенсивный
<b><math>\alpha</math>-ГЦА экзон 7/8 (3%)</b>	Умеренно гиперинтенсивный	Умеренно гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный
<b>Воспалительные <math>\alpha</math>-ГЦА экзон 3 (6%)</b>	Умеренно гиперинтенсивный	Умеренно гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный
<b>Воспалительные <math>\alpha</math>-ГЦА экзон 7/8 составляют 4%</b>	Умеренно гиперинтенсивный	Умеренно гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный
<b>ГЦА Sonic hedgehog</b>	Умеренно гиперинтенсивный	Умеренно гипо- или изоинтенсивный с наличием гиперинтенсивных зон кровоизлияний	Гиперинтенсивный
<b>Неклассифицированные ГЦА</b>	Вариабельный	Вариабельный	Гиперинтенсивный

<b>Венозная фаза</b>	<b>Транзиторная фаза</b>	<b>Гепатобилиарная фаза</b>
Гипер- или изоинтенсивный (персистирующее накопление контрастного вещества)	Гипер- или изоинтенсивный (персистирующее накопление контрастного вещества)	Гипоинтенсивный
Изоинтенсивный, «псевдовывание» за счет наличия жира	Изоинтенсивный	
«Псевдовывание» за счет наличия жира	Гипоинтенсивный	
Могут отмечаться «вымывание» и центральный рубец, накапливающий контрастный препарат к венозной фазе	Может отмечаться «вымывание»	Изо- или гиперинтенсивный сигнал
Гиперинтенсивный		
	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный
Гиперинтенсивный	Гиперинтенсивный	Изо- или гиперинтенсивный сигнал
Гиперинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный

***HNF-1 $\alpha$ -инактивированные ГЦА*** составляют 30–35% общего числа ГЦА и имеют очень низкий риск малигнизации. Данный тип ГЦА на T2-ВИ может быть как гипо-, так и гиперинтенсивным (Ronot M. et al., 2011). Гипоинтенсивный сигнал может быть обусловлен снижением МР-сигнала от жира в структуре образования на T2-ВИ с жироподавлением.

В артериальную фазу определяется умеренное накопление контрастного препарата, которое не повышается ни в венозную, ни в отсроченную фазу. Большое количество жира в структуре ГЦА может обуславливать наличие «псевдовывывания» контрастного вещества в венозную и отсроченную фазы. *Крайне важным критерием является отсутствие накопления ГСКП в гепатобилиарную фазу.*

За счет наличия равномерно распределенного жирового компонента на T1-ВИ с жироподавлением в противофазу определяется диффузное гомогенное снижение МР-сигнала (van Aalten S.M. et al., 2012) (см. рис. 4.5, 4.6). Значимого ограничения диффузии при данном типе не определяется.

Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике данного типа по данным исследований достигает 87–91% и 89–100% соответственно (Laumonier H. et al., 2008; van Aalten S.M. et al., 2011).

***$\beta$ -ГЦА экзон 3***, составляющие 7% всех аденом, связаны с активацией  $\beta$ -катенина и высоким риском малигнизации, имеют гетерогенный МР-сигнал как на T1- и T2-ВИ, так и при контрастном усилении, интенсивно накапливая контрастный препарат в артериальную фазу. Данный тип ГЦА может демонстрировать «вывывание» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы исследования, однако данный признак встречается и в неклассифицируемом типе ГЦА, и воспалительной ГЦА с  $\beta$ -катенин-мутацией (Ronot M. et al., 2011). *В гепатобилиарную фазу  $\beta$ -ГЦА экзон 3 демонстрируют изо- или гиперинтенсивный сигнал* (см. рис.4.7–4.9).

По данным S.M. van Aalten и соавт., для данного типа характерны центральный рубец, накапливающий контрастный препарат в позднюю венозную фазу, и гиперинтенсивные на T2-ВИ зоны с нечеткими контурами.

***$\beta$ -ГЦА экзон 7/8***, составляющие 3% всех аденом, связаны со слабой активацией  $\beta$ -катенина. Для них, *в отличие от предыдущего типа, не характерны повышенный риск малигнизации и наличие каких-либо специфических МР-признаков.* Так же как и большинство ГЦА, они



гиперинтенсивны в артериальную фазу и *гипоинтенсивны в гепатобилиарную фазу*.

**Воспалительные  $\beta$ -ГЦА экзон 3** составляют 6% всех ГЦА, так же как и  $\beta$ -ГЦА экзон 3 связаны с активацией  $\beta$ -катенина и высоким риском малигнизации, накапливают контрастный препарат в артериальную фазу и демонстрируют *изо- или гиперинтенсивный сигнал в гепатоспецифическую фазу*.

**Воспалительные  $\beta$ -ГЦА экзон 7/8** составляют 4% всех ГЦА и связаны со слабой активацией  $\beta$ -катенина. Для воспалительных  $\beta$ -ГЦА экзон 7/8 не характерен, для них не характерны повышенный риск малигнизации и наличие специфических МР-признаков. Аденомы данного типа гиперинтенсивны в артериальную фазу и *гипоинтенсивны в гепатобилиарную фазу*.

**ГЦА *Sonic hedgehog* (Sh-ГЦА)** составляют 4% всех ГЦА. Они ассоциированы с гиперэкспрессией гена GLI1 (человеческого онкогена 1, ассоциированного с глиомой) и активацией одноименного сигнального пути, который участвует в метаболизме липидов и регенерации печени. Для данного типа аденом характерно наличие кровоизлияний, которые могут обуславливать внутриопухолевые участки повышенного МР-сигнала на T1-ВИ. *Злокачественный потенциал данного типа пока не определен*. Sh-ГЦА, как правило, связаны с ожирением, при МРТ накапливают контрастный препарат в артериальную фазу, могут демонстрировать «вымывание» в венозную и отсроченную фазы и *низкий МР-сигнал в гепатобилиарную фазу*.

**Неклассифицированные ГЦА** составляют менее 7% и не имеют специфических клинических и МР-признаков. Накапливают контрастный препарат в артериальную фазу и могут демонстрировать «вымывание» в венозную и отсроченную фазы, в гепатоспецифическую фазу также могут демонстрировать переменный МР-сигнал, как гипо-, так и гиперинтенсивный (см. рис. 4.10, 4.11).

## Дифференциальная диагностика ГЦА и ФНГ

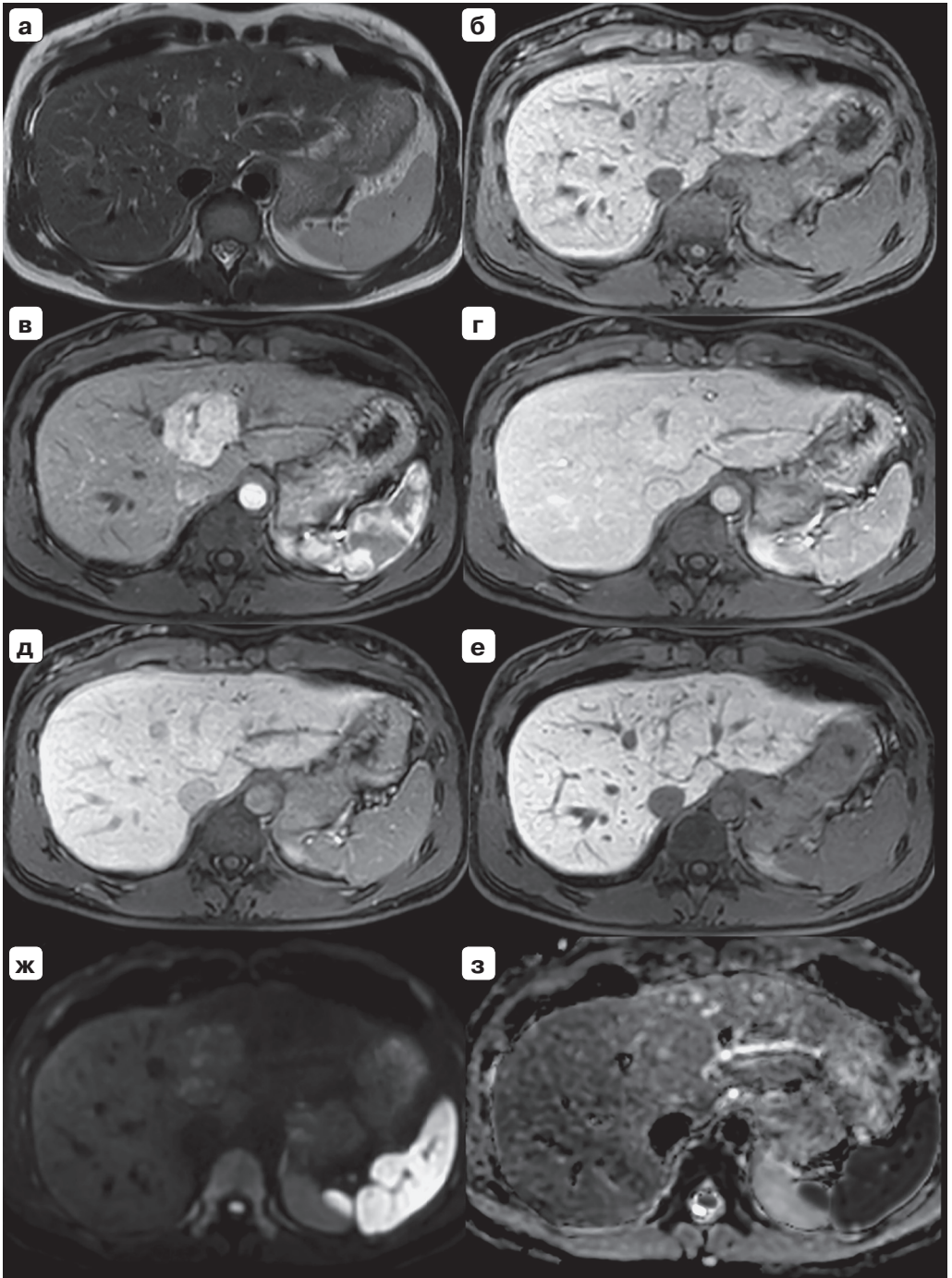
ФНГ встречается примерно в 10 раз чаще, чем ГЦА, и является второй по частоте доброкачественной опухолью печени после гемангиомы (Karhunen P.J., 1986). Частота ФНГ составляет около 1% в популяции и достигает 8% среди всех первичных образований печени. Наиболее часто встречается у женщин в возрасте 30–50 лет (соотношение женщин и мужчин 8 : 1) (Purysko A.S. et al., 2011).

В 20% наблюдений ФНГ могут быть множественными. Причиной возникновения ФНГ является гиперпластическая реакция гепатоцитов в ответ на локальное нарушение гемодинамики в сосудистых мальформациях печени (Zhang В.Н. et al., 2004). Таким образом, *ФНГ представляет собой нормальную паренхиму печени с нарушенным дольковым строением.*

Дифференциальная диагностика ГЦА и ФНГ крайне важна, поскольку *ФНГ не требует выполнения оперативного вмешательства* и, как правило, протекает бессимптомно. Оба этих образования гиперваскулярны, что затрудняет дифференциальную диагностику. В нативную фазу сигнал от ФНГ отличается от сигнала окружающей паренхимы незначительно. В артериальную фазу ФНГ интенсивно и гомогенно накапливает контрастный препарат, в венозную и отсроченную фазы образование становится незначительно гипер- или изоинтенсивным по сравнению с окружающей паренхимой печени.

Более чем в 50% ФНГ определяется центральный звездчатый рубец с отходящими от него фиброзными перегородками, медленно накапливающий контрастный препарат лишь к отсроченной фазе, при этом в артериальную фазу хорошо контрастируется питающий сосуд. Данный признак, с одной стороны, можно считать характерной особенностью ФНГ, с другой стороны, *в некоторых  $\beta$ -ГЦА также может отмечаться центральный рубец.* Кроме того, центральный рубец, как правило, отмечается в ФНГ размером более 3 см, что затрудняет дифференциальную диагностику образований меньших размеров (van Aalten S.M. et al., 2012) (рис. 4.12).

**Рис. 4.12.** МРТ с ГСКП: очаг фокальной нодулярной гиперплазии в S<sub>IVa</sub> печени. В S<sub>IVa</sub> печени определяется очаг фокальной нодулярной гиперплазии изоинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ с гиперинтенсивным центральным рубцом (**а**), умеренно гипоинтенсивного МР-сигнала с гипоинтенсивным центральным рубцом на T1-ВИ (**б**). Образование интенсивно накапливает контрастный препарат в артериальную (**в**), венозную (**г**) и транзиторную фазы (**д**). Центральный рубец накапливает контрастный препарат к транзиторной фазе (**д**). В гепатобилиарную фазу образование накапливает контрастный препарат изоинтенсивно паренхиме печени, МР-сигнал от центрального рубца снижен (**е**). На ДВИ (**ж**) и ИКД (**з**) образование гипоинтенсивного МР-сигнала с гиперинтенсивным центральным рубцом.



Согласно данным метаанализа, центральный рубец отмечался в 10% ГЦА, а участки кровоизлияния и жировой дегенерации – в 11 и 37% случаев соответственно (Guo Y. et al., 2017). Несмотря на то что наличие диффузных жировых включений является характерной чертой HNF-1 $\alpha$ -ассоциированных ГЦА, жировые включения также могут отмечаться в некоторых воспалительных аденомах, ФНГ, ГЦР и липидсодержащих регенераторных узлах.

### **Дифференциальная диагностика ГЦА с применением гепатоспецифических контрастных препаратов**

Данные многочисленных исследований продемонстрировали, что МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом является наиболее экономически эффективной методикой дифференциальной диагностики ГЦР и ФНГ при обнаружении очагового образования на фоне неизменной паренхимы печени (Suh C.H. et al., 2018).

*В большинстве ГЦА (около 70%) экспрессия OATP1B1/B3 (белков, отвечающих за транспорт ГСКП из портальной крови в гепатоциты) снижена, что обуславливает гипоинтенсивный МР-сигнал в гепатобилиарную фазу (Sciarra A. et al., 2019).*

ФНГ представлена нормально функционирующими гепатоцитами с OATP1B1/B3 на поверхности мембран, в результате чего *в редуцированных желчных протоках, располагающихся на периферии ФНГ и не связанных с протоковой системой печени, происходит активное накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу.* Данный признак позволяет дифференцировать эти два образования.

По данным систематического обзора и метаанализа, изо- или гиперинтенсивный сигнал образования в гепатобилиарную фазу имеет высокую чувствительность (93,9%) и специфичность (95,3%) в постановке диагноза ФНГ при дифференциальной диагностике с ГЦА (Suh C.H. et al., 2015). Данные другого метаанализа демонстрируют схожие результаты: чувствительность 91,7% и специфичность 95,2% (Guo Y. et al., 2017).

*Однако  $\beta$ -катенин-активированные и воспалительные ГЦА с активацией  $\beta$ -катенина также могут накапливать ГСКП в гепатобилиарную фазу.* Это обусловлено повышением экспрессии мембранных транспортеров OATP1B1/B3 в результате активации  $\beta$ -катенина. Данные исследования A. Ba-Ssalamah и соавт. (2015) показали, что уровень экспрессии OATP1B1/B3 и MRP3 (multidrug resistance associated protein 3 – белка, обеспечивающего выведение гадооксетовой кислоты из гепа-

тоцитов) коррелировал с накоплением и «вымыванием» контрастного препарата в гепатобилиарную фазу.

А. Sciarra и соавт. (2019) показали, что применение гепатоспецифических препаратов позволяет выявить ГЦА, для которых характерен наибольший риск малигнизации. При этом авторы отмечают, что у ФНГ отмечалось характерное однородное парасептальное накопление контрастного препарата в гепатобилиарную фазу, которое позволяло дифференцировать их от  $\beta$ -катенин-активированных ГЦА и воспалительных ГЦА с активацией  $\beta$ -катенина. В этом же исследовании была продемонстрирована повышенная экспрессия MRP3 у HNF-1 $\alpha$ -ассоциированных ГЦА и очагов ГЦР в структуре ГЦА.

По данным систематического обзора Y. Guo и соавт. (2017), общий процент гипоинтенсивных ГЦА в гепатоспецифическую фазу составлял 91%. Из них низкий сигнал имели только 59%  $\beta$ -ГЦА, 75% воспалительных и 92% неклассифицированных ГЦА. Согласно результатам N. Fujita и соавт. (2020), отсутствие накопления ГСКП отмечалось менее чем в 20% случаев  $\beta$ -ГЦА и в 67–74% воспалительных аденом.

При оценке T1-ВИ с жироподавлением на 20-й минуте после введения ГСКП стоит помнить, что на фоне жирового гепатоза некоторые воспалительные ГЦА могут демонстрировать «ложную» изо- или гиперинтенсивность за счет снижения МР-сигнала от окружающей паренхимы печени (Reizine E. et al., 2019).

*Адекватная гепатобилиарная фаза, когда МР-сигнал от паренхимы печени ярче, чем от сосудов, позволяет точно оценить сигнальные характеристики ГЦА.* В противном случае может помочь сравнительная оценка с преконтрастными изображениями с жироподавлением и количественная оценка накопления контрастного препарата.

## Дифференциальная диагностика ГЦА и ГЦР

Выраженное ограничение диффузии в структуре опухоли, увеличение размера ГЦА при наблюдении в динамике, наличие «вымывания» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы и сосудистая инвазия свидетельствуют в пользу злокачественной трансформации ГЦА в структуре ГЦР.

В редких случаях определяется умеренное ограничение диффузии ГЦА. При этом некротический компонент в структуре ГЦА может быть гиперинтенсивным на ИКД-картах, что затрудняет дифференциальную диагностику.



Несмотря на то что в «ранних» фокусах ГЦР в структуре ГЦА отмечалась повышенная экспрессия OATP1B1/B3, обуславливающая накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу, A. Kitao и соавт. (2010, 2011) полагают, что *по мере дедифференцировки ГЦР экспрессия OATP1B1/B3 снижается, что объясняет гипоинтенсивный сигнал большинства очагов ГЦР в гепатобилиарную фазу.*

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), *точно дифференцировать  $\beta$ -ГЦА с ГЦР и неклассифицированными аденомами с помощью какой-либо методики лучевой диагностики на данный момент невозможно.* В то же время, оценивая на фоне цирроза печени образование с соответствующими МР-признаками, мы чаще ожидаем обнаружить очаг ГЦР. При этом в литературе описаны редкие случаи воспалительных аденом на фоне цирротически измененной печени (Sasaki M. et al., 2015; Calderaro J. et al., 2015; Gordic S. et al., 2017).

S. Gordic и соавт. (2017) с целью проведения дифференциальной диагностики предлагают использовать такие показатели, как снижение сигнала на T2-ВИ с жироподавлением в фазу для выявления содержания железа в структуре ГЦА, так как установлено, что ГЦА могут содержать депозиты железа (Abdulkader I. et al., 2004). В процессе канцерогенеза в низкодифференцированных диспластических узлах и некоторых высокодифференцированных диспластических узлах могут накапливаться депозиты железа. *По мере развития ГЦР утилизация железа в клетках увеличивается, что приводит к его дефициту* (Holmström P. et al., 2006).

## Заключение

Таким образом, ключевыми задачами врача-рентгенолога при выявлении гиперваскулярного образования печени с соответствующими параметрами контрастирования являются дифференциальная диагностика ГЦА с ФНГ и ГЦР, а также выявление ГЦА с повышенным риском малигнизации. Применение ГСКП позволяет поставить своевременный и точный диагноз и определить дальнейшую тактику ведения пациента.

Современная классификация более детально отражает патогенетические механизмы образования того или иного типа ГЦА и связанные с ними риски возможных осложнений, будь то кровотечение или малигнизация.

В настоящее время воспалительные аденомы с активацией  $\beta$ -катенина выделены в отдельную группу, а также представлена принципиально новая группа ГЦА – Sonic hedgehog.

Тем не менее на современном этапе возможности методик лучевой визуализации в дифференциальной диагностике представленных типов ГЦА ограничены. *На сегодняшний день подробно описаны характерные МР-признаки, позволяющие дифференцировать HNF-1 $\alpha$ -ассоциированные и воспалительные аденомы с высокими показателями чувствительности и специфичности.* В совокупности эти два типа составляют 60–70% всех ГЦА.

Отдельную проблему представляет собой диагностика  $\beta$ -катенин-активированных аденом. С одной стороны, применение ГСКП позволяет идентифицировать данную группу аденом за счет гипер- или изоинтенсивного сигнала в гепатобилиарную фазу, с другой – подобный паттерн контрастирования будет затруднять дифференциальную диагностику с ФНГ. Кроме того, группа неклассифицированных аденом не имеет каких-либо характерных МР-признаков.

Таким образом, только совокупная оценка анамнестических данных, размера образования и различных МР-признаков позволит правильно сформулировать заключение МРТ-исследования и определить соответствующую тактику ведения пациента.

## Список литературы

- van Aalten S.M., Thomeer M.G.J., Terkivatan T. et al. Hepatocellular adenomas: Correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*. 2011; 261: 172–181. DOI: 10.1148/radiol.11110023.
- van Aalten S.M., Witjes C.D., de Man R.A. et al. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Int*. 2012; 32 (1): 28–37. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02667.x.
- Abdulkader I., Suárez-Peñaranda J.M., Pérez-Becerra E. et al. Liver-Cell Adenomas with Heavy Iron Deposition. *Int. J. Surg. Pathol*. 2004; 12 (3): 245–250. DOI: 10.1177/106689690401200305.
- Ba-Ssalamah A., Antunes C., Feier D. et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoteric Acid -enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015; 277 (1): 104–113. DOI: 10.1148/radiol.2015142366.
- Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F. et al. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. 1973; 302: 926–929.
- Bieze M., Phoa S.S., Verheij J. et al. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br. J. Surg*. 2014; 101 (7): 847–855. DOI: 10.1002/bjs.9493.

- Bioulac-Sage P., Balabaud C., Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig. Surg.* 2010; 27 (1): 39–45. DOI: 10.1159/000268406.
- Bioulac-Sage P., Sempoux C., Balabaud C. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Seminars in Diagn. Pathol.* 2017; 34 (20): 112–125. DOI: 10.1053/j.semmp.2016.12.007.
- Calderaro J., Nault J.C., Balabaud C. et al. Inflammatory hepatocellular adenomas developed in the setting of chronic liver disease and cirrhosis. *Mod. Pathol.* 2015; 29: 43–50. DOI: 10.1038/modpathol.2015.119.
- Clevers H., Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell.* 2012; 149 (6): 1192–1205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
- Deneve J.L., Pawlik T.M., Cunningham S. et al. Liver cell adenoma: A multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 640–648.
- Dhingra S., Fiel M.I. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (8): 1090–1097.
- Dokmak S., Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int.* 2015. 35 (10): 2228–2232. DOI: 10.1111/liv.12925.
- EASL. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65: 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001.
- Flejou J.-F., Barge J., Menu Y. et al. Liver adenomatosis: An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology.* 1985; 89: 1132–1138.
- Fujita N., Nishie A., Asayama Y. et al. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. *Radiographics.* 2020; 40 (1): 72–94. DOI: 10.1148/rg.2020190037.
- Gordic S., Thung S.N., Roayaie S. et al. Hepatic adenomatosis in liver cirrhosis. *Eur. J. Radiol. Open.* 2017; 4: 115–117. DOI: 10.1016/j.ejro.2017.08.001.
- Guo Y., Li W., Xie Z. et al. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-MRI for Hepatocellular Adenoma: A Meta-Analysis. *J. Cancer.* 2017; 8 (7): 1301–1310. DOI: 10.7150/jca.17778.
- Holmström P., Gåfväls M., Eriksson L.C. et al. Expression of iron regulatory genes in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2006; 26: 976–985. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01316.x.
- Iwen K.A., Klein J., Hubold C. et al. Maturity-onset diabetes of the young and hepatic adenomatosis – Characterisation of a new mutation. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2013; 121: 368–371.
- Karhunen P.J. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 183–188. DOI: 10.1136/jcp.39.2.183.
- Khanna M., Ramanathan S., Fasih N. et al. Current updates on the molecular genetics and magnetic resonance imaging of focal nodular hyperplasia



- and hepatocellular adenoma. *Insights Imaging*. 2015; 6 (3): 347–362. DOI: 10.1007/s13244-015-0399-8.
- Kitao A., Zen Y., Matsui O. et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid – enhanced MR Imaging-correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology*. 2010; 256 (3): 817–826. DOI: 10.1148/radiol.10092214.
- Kitao A., Matsui O., Yoneda N. et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoteric acid enhanced MR imaging. *Eur. Radiol*. 2011; 21 (10): 2056–2066. DOI: 10.1007/s00330-011-2165-8.
- Laumonier H., Bioulac-Sage P., Laurent C. et al. Hepatocellular adenomas: Magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008; 48: 808–818. DOI: 10.1002/hep.22417.
- Barthelmes L., Tait I.S. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB*. 2005; 7 (3): 186–196. DOI: 10.1080/13651820510028954.
- Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76 (2): 182–188. DOI: 10.1111/his.13975.
- Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors – from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*. 2013; 144 (5): 888–902. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.032.
- Paradis V., Champault A., Ronot M. et al. Telangiectatic adenoma: An entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology*. 2007; 46: 140–146. DOI: 10.1002/hep.21684.
- Purysko A.S., Remer E.M., Veniero J.C. Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA. *Clin. Radiol*. 2011; 66 (7): 673–684. DOI: 10.1016/j.crad.2011.01.014.
- Reizine E., Ronot M., Pigneur F. et al. Iso- or hyperintensity of hepatocellular adenomas on hepatobiliary phase does not always correspond to hepatospecific contrast-agent uptake: Importance for tumor subtyping. *Eur. Radiol*. 2019; 29: 3791–3801. DOI: 10.1007/s00330-019-06150-7.
- Ronot M., Bahrami S., Calderaro J. et al. Hepatocellular adenomas: Accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology*. 2011; 53: 1182–1191. DOI: 10.1002/hep.24147.
- Sasaki M., Yoneda N., Sawai Y. et al. Clinicopathological characteristics of serum amyloid A-positive hepatocellular neoplasms/nodules arising in alcoholic cirrhosis. *Histopathology*. 2015; 66: 836–845. DOI: 10.1111/his.12588.
- Sciarra A., Schmidt S., Pellegrinelli A. et al. OATPB1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of malignancy. *Liver Int*. 2019; 39: 158–167. DOI: 10.1111/liv.13964.

- Stoot J.H.M.B., Coelen R.J.S., De Jong M.C., Dejong C.H.C. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: A systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)*. 2010; 12: 509–522. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00222.x.
- Suh C.H., Kim K.W., Kim G.Y. et al. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (4): 950–960. DOI: 10.1007/s00330-014-3499-9.
- Suh C.H., Kim K.W., Park S.H. et al. A cost-effectiveness analysis of the diagnostic strategies for differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma. *Eur. Radiol.* 2018; 28: 214–225. DOI: 10.1007/s00330-017-4967-9.
- Toiyama Y., Inoue Y., Yasuda H., et al. Hepatocellular adenoma containing hepatocellular carcinoma in a male patient with familial adenomatous polyposis coli: Report of a case. *Surg. Today*. 2011; 41 (10): 1442. DOI: 10.1007/s00595-010-4451-5.
- Vijay A., Elaffandi A., Khalaf H. Hepatocellular adenoma: An update. *Wld J. Hepatol.* 2015; 7 (25): 2603–2609. DOI: 10.4254/wjh.v7.i25.2603.
- Wang D.Q., Fiske L.M., Carreras C.T., Weinstein D.A. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J. Pediatr.* 2011; 159: 442–446. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.031
- Wong C.M., Fan S.T., Ng I.O.L.  $\beta$ -Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001; 92: 136–145.
- Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130 (7): 417.

# Глава 5

Эволюция  
очаговых образований  
на фоне цирроза печени –  
роль гадоксетовой кислоты  
в ее оценке



Гепатоцеллюлярный рак составляет порядка 90% всех первичных злокачественных опухолей печени и характеризуется агрессивным течением с неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость достигает 5–30% (Allemani C. et al., 2018). Среди факторов риска развития ГЦР преобладают вирусные гепатиты В (27,6%) и С (30%), злоупотребление алкоголем (8,7%). Цирроз печени выявляют в более чем половине случаев наблюдений ГЦР (Бредер В.В., 2016). Годовые темпы канцерогенеза для цирроза печени, вызванного гепатитами В и С, составляют 2,5–3 и 5–8% соответственно (Degos F. et al., 2000).

На сегодняшний день в арсенале методов лечения, помимо ортотопической трансплантации печени и резекционных оперативных вмешательств, находятся химиотерапия и целый ряд методов локального воздействия на опухоль, таких как микроволновая, радиочастотная абляция, трансартериальная радио- и химиоэмболизация.

Классификация Барселонской клиники рака печени (BCLC) Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) признана эффективной и остается одним из наиболее удобных инструментов в определении оптимальной лечебной тактики и прогноза больных ГЦР. Данная классификация основана на оценке количества опухолевых узлов, их размеров и распространенности, уровня билирубина, выраженности (класс и количество баллов по Child–Pugh цирроза, портальной гипертензии), а также наличия опухоль-ассоциированных симптомов и объективного состояния больного по шкале ECOG.

Развитие ГЦР на фоне цирроза печени представляет собой многоступенчатый процесс в виде прогрессирующего развития тканевой и клеточной атипии и изменений васкуляризации с постепенным преобладанием артериального кровоснабжения. Этапы развития ГЦР включают в себя: регенераторный узел, low-grade диспластический узел, high-grade диспластический узел и, в конечном итоге, развитие раннего и прогрессирующего ГЦР. Согласно данным М. Kobayashi и соавт. (2006), в течение года ГЦР разовьется у 10% пациентов с low-grade диспластическими узлами и у 20% пациентов high-grade диспластическими узлами.

Точная лучевая диагностика этапов развития ГЦР позволяет определить прогноз пациента с циррозом печени, спланировать его динамическое наблюдение и своевременно начать лечение. Применение

ГСКП позволяет получить ценную информацию и выявить отличительные черты каждого этапа развития ГЦР. Их использование также расширило диагностические возможности в выявлении ранних форм ГЦР и позволило добиться более высоких показателей чувствительности и специфичности диагностических исследований.

По данным М. Omata и соавт. (2017), МРТ с гадокетовой кислотой позволяет обнаружить ГЦР на самых ранних стадиях, включая high-grade диспластический узел и высокодифференцированный рак.

Согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с раком печени (2020), МРТ с гадокетовой кислотой может быть показана пациентам с циррозом печени для оценки состояния паренхимы и дифференциальной диагностики регенераторных и диспластических узлов с ГЦР, а также при первичном или метастатическом ГЦР на фоне цирроза печени для оценки эффективности химио- и локорегионарной терапии.

Japan Society of Hepatology (JSH) рекомендует выполнять МРТ с гадокетовой кислотой каждые 3–6 мес для наблюдения диспластических узлов небольших размеров у пациентов с циррозом печени, а также впервые предложило применять МРТ с гадокетовой кислотой в качестве метода первой линии при наблюдении пациентов с очень высоким риском ГЦР вместо стандартной КТ с внутривенным контрастированием даже у тех пациентов, у которых при УЗИ печени не было выявлено каких-либо подозрительных очагов (Kudo M. et al., 2014).

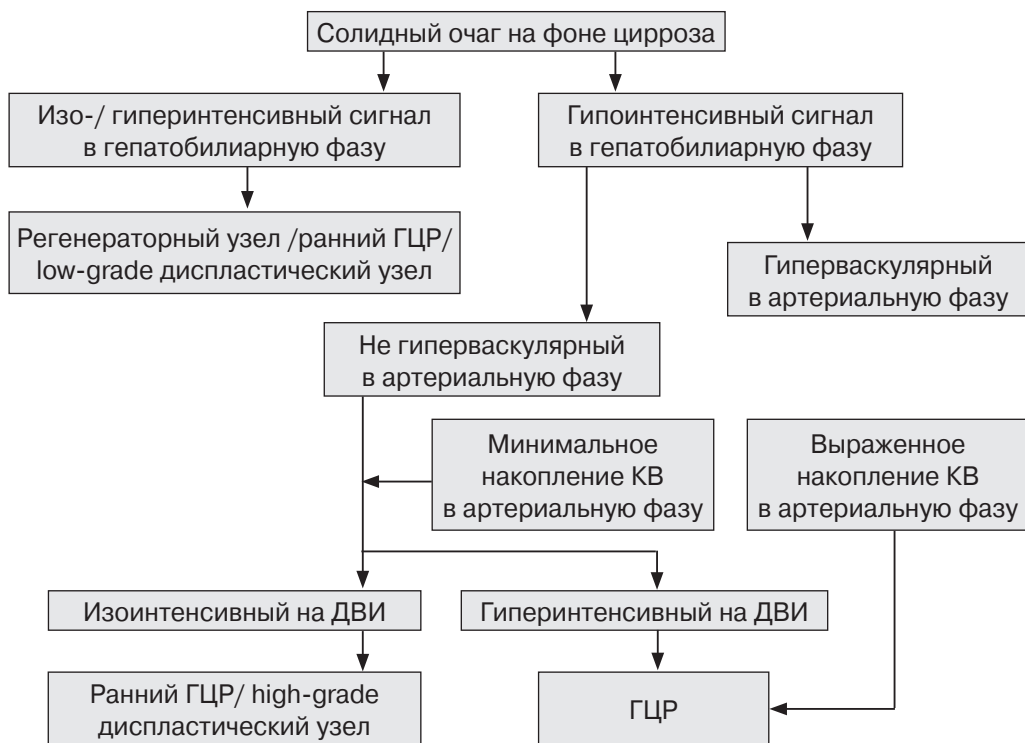
При сравнении различных диагностических методик чувствительность МРТ с гадокетовой кислотой (95,2%) в выявлении ГЦР на фоне цирроза была больше, чем КТ (89,5%,  $p = 0,032$ ) и МРТ с внеклеточным контрастным препаратом (92,8%,  $p = 0,047$ ). Кроме того, S. Semaan и соавт. (2020) продемонстрировали более высокую чувствительность МРТ с оценкой гепатоспецифической фазы (67,3%) в диагностике ГЦР размерами 1–1,9 см по сравнению с КТ (34,4%,  $p \leq 0,01$ ) и МРТ с динамическим контрастным усилением без использования гепатоспецифической фазы (57,3%,  $p = 0,002$ ).

По данным В.Р. Kim и соавт. (2017), чувствительность МРТ с гадокетовой кислотой в диагностике high-grade диспластических узлов (HGDN), раннего ГЦР и прогрессирующего ГЦР была значительно выше, чем при КТ с внутривенным контрастированием. Согласно полученным данным, низкий сигнал в гепатобилиарную фазу имели большинство high-grade диспластических узлов (82,4%) и очагов раннего ГЦР (76,2%).

## Регенераторный узел

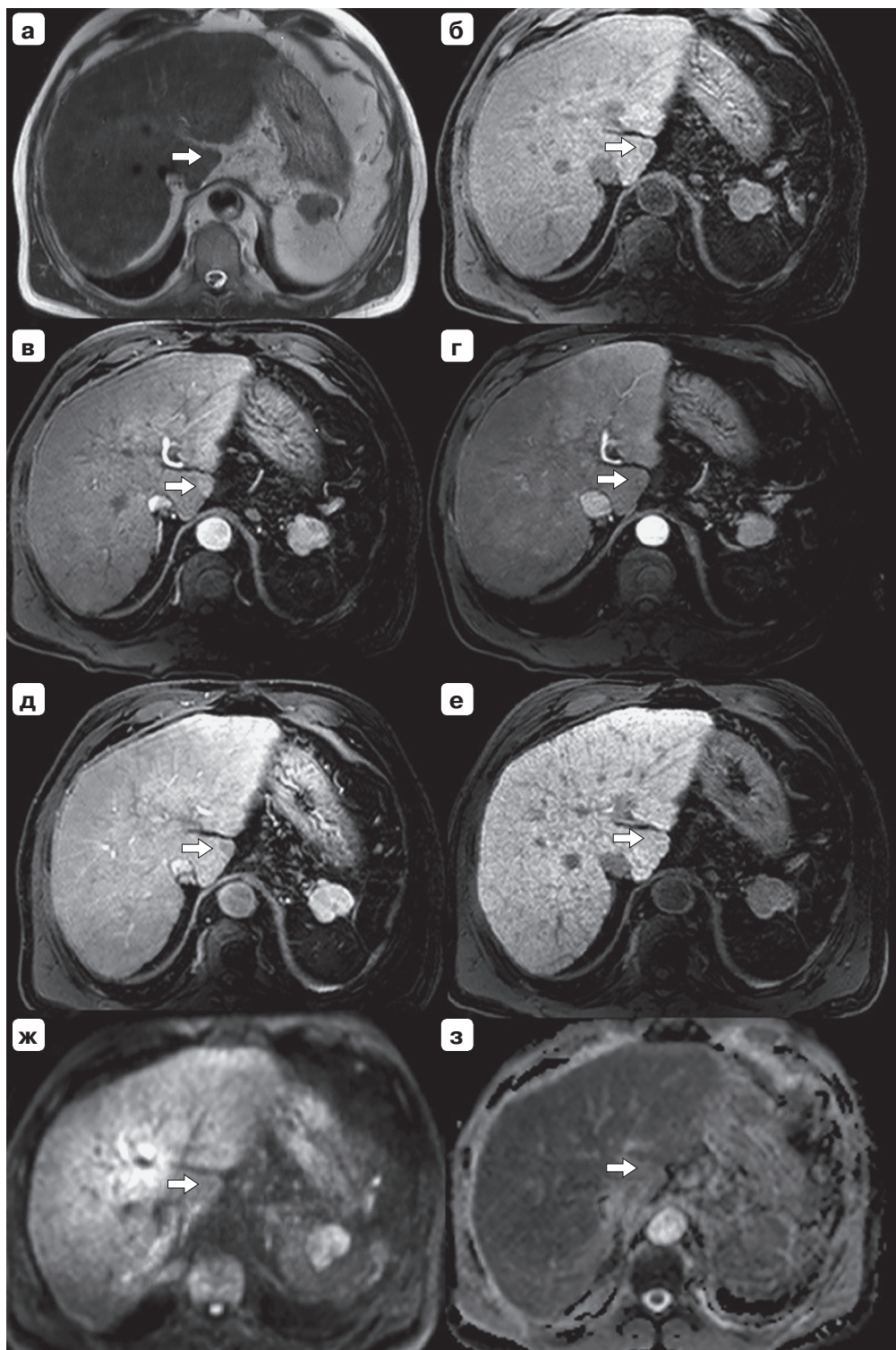
Регенераторный узел является проявлением компенсаторной гиперплазии, в котором отсутствуют изменения клональности, и расценивается как доброкачественное поражение. Данное образование состоит из нормальных гепатоцитов, отделенных друг от друга неравномерными прослойками соединительной ткани.

На T2-, T1-ВИ имеется изо- или гипоинтенсивный сигнал. Поскольку кровоснабжение регенераторных узлов аналогично нормальной паренхиме печени: 75–80% крови поступает по воротной вене и 20–25% по системе печеночной артерии, данные образования не являются гиперконтрастными в артериальную фазу, а также регенераторные узлы не ограничивают диффузию. При применении ГСКП в гепатобилиарную фазу нормальные гепатоциты накапливают контрастный препарат, за счет чего регенераторный узел, как правило, выглядит изо- или гиперинтенсивным (рис. 5.1, 5.2).



**Рис. 5.1.** Алгоритм дифференциальной диагностики ООП. КВ – контрастное вещество. Адаптировано из: Yang Y. et al., 2020.







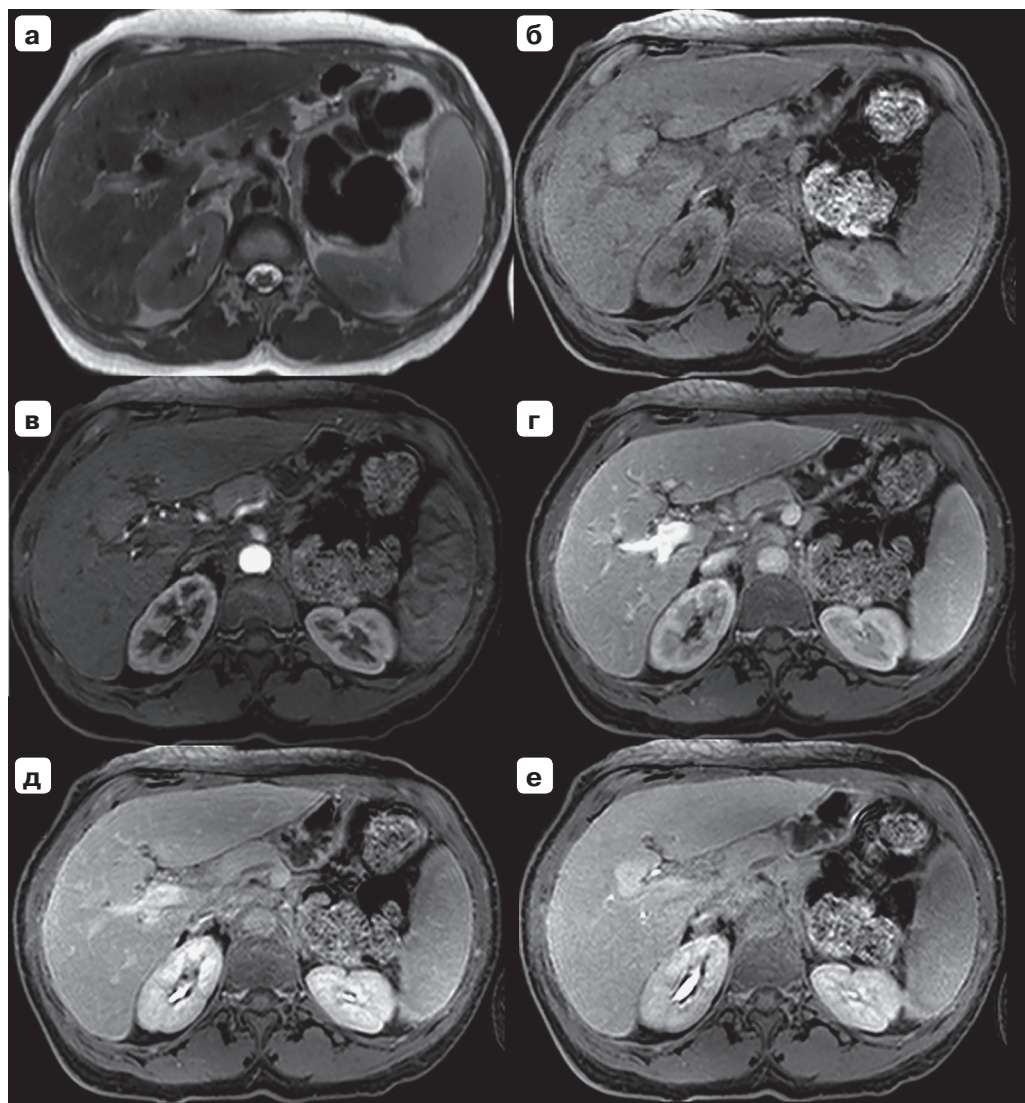
**Рис. 5.2.** Регенераторный узел в S<sub>1</sub> печени. МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом. Узел гипоинтенсивен на T2-ВИ (**а**) и T1-ВИ (**б**), накапливает контрастный препарат аналогично паренхиме печени в артериальную (**в**), венозную (**г**) и гепатобилиарную фазы (**е**). В транзитную фазу (**д**) имеет слабо гипоинтенсивный МР-сигнал за счет более активного накопления контрастного препарата окружающей паренхимой. Не ограничивает диффузию (**ж, з**). Стрелкой указан регенераторный узел в S<sub>1</sub> печени.

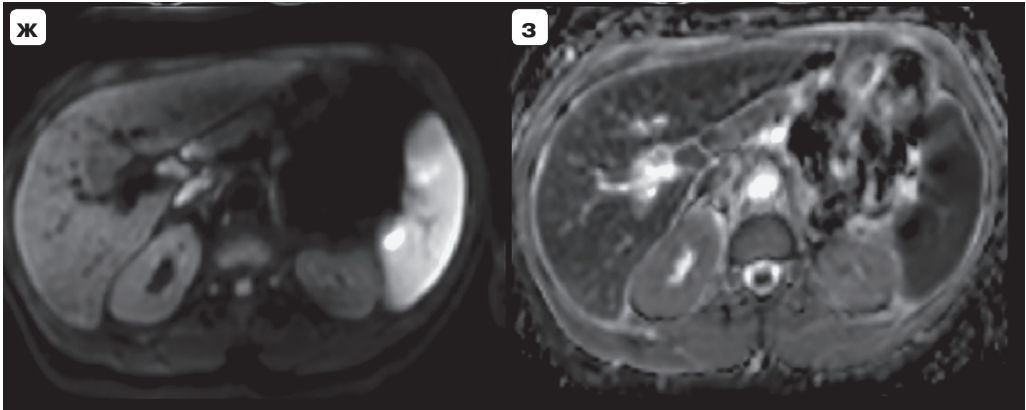
## Low-grade диспластический узел

Low-grade диспластический узел, в отличие от регенераторного узла, характеризуется клональностью поражения, состоит из печеночных балок, представленных двумя слоями гепатоцитов без признаков атипии, по сравнению с окружающей тканью, и представляет собой очаговое образование малых размеров, несколько отличающееся от окружающих цирротических тканей за счет наличия фиброзной ткани по периферии. В структуре данного образования может отмечаться небольшое количество непарных артерий.

На T2-ВИ демонстрирует изо- или гиперинтенсивный сигнал. На T1-ВИ МР-сигнал переменный, может быть как гипо-, так и изо- и гиперинтенсивным. Повышение МР-сигнала на T1-ВИ может быть связано с содержанием в структуре диспластического узла железа и меди (которые также обуславливают снижение МР-сигнала на T2-ВИ) или наличием жировых включений (Yang Y. et al., 2020) (см. рис. 5.1).

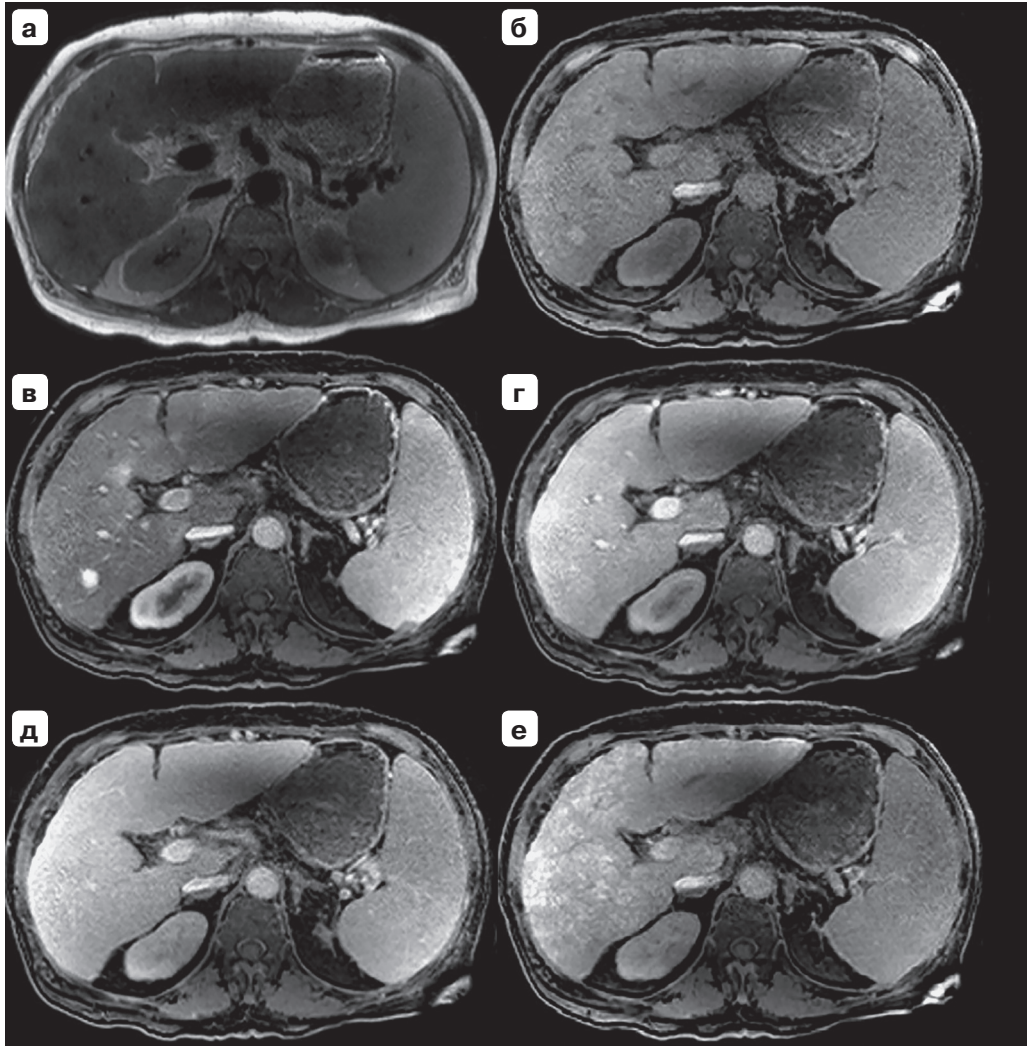
Повышенная активация липогенеза играет доминирующую роль в процессе малигнизации, поэтому в предопухолевых очагах нередко отмечаются жировые включения (Calvisi D.F. et al., 2011). Поскольку сохраняется преимущественно венозное кровоснабжение, при контрастном усилении накопление контрастного препарата в артериальную фазу обычно изоинтенсивно паренхиме печени, в венозную и транзитную фазы «вымывание», как правило, не наблюдается. Кроме того, для low-grade диспластических узлов характерен гиперинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу, обусловленный повышенной экспрессией OATP1B3-рецепторов на мембранах гепатоцитов. Данные образования не ограничивают диффузию (рис. 5.3, 5.4). Тем не менее в редких случаях может отмечаться гиперинтенсивный сигнал в артериальную фазу и слабо гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу, что затрудняет дифференциальную диагностику (Yang Y. et al., 2020).

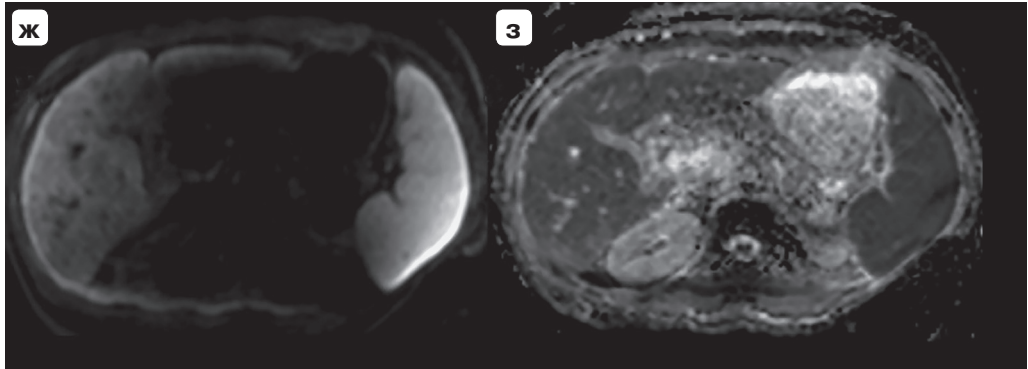




**Рис. 5.3.** МРТ с ГСКП. Low-grade диспластический узел в  $S_V$  печени. Узел гипоинтенсивный на T2-ВИ (**а**), слабо гиперинтенсивный на T1-ВИ (**б**), слабо накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (**в**), без явных признаков «вымывания» контрастного препарата в венозную (**г**) и транзитную (**д**) фазы, гиперинтенсивный в гепатобилиарную фазу (**е**), не ограничивает диффузию (**ж**, **з**).







**Рис. 5.4.** МРТ с ГСКП. Low-grade диспластический узел в S<sub>VI</sub> печени. Узел изоинтенсивный на T2-ВИ (а), слабо гиперинтенсивный на T1-ВИ (б), накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (в), без явных признаков «вымывания» контрастного препарата в венозную (г) и транзиторную (д) фазы, изоинтенсивный паренхиме печени в гепатобилиарную фазу (е), не ограничивает диффузию (ж, з).

## High-grade диспластический узел

High-grade диспластический узел характеризуется наличием тканевой и/или клеточной атипии в виде повышения клеточности в 1,3–2,0 раза по сравнению с окружающей тканью, повышения ядерно-цитоплазматического соотношения и нарушением трабекулярного строения. Печеночные балки представлены двумя-тремя слоями гепатоцитов (International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia, 2009).

В структуре данного образования может отмечаться повышенное количество непарных артерий. Степень развития непарных артерий отражает активацию процессов опухолевого неоангиогенеза (Tumanova U.N., Shchegolev A.I., 2015). Кроме того, могут встречаться изменения по типу «узел в узле» с наличием в структуре центрального узла с более высокими показателями пролиферации по сравнению с окружающими клетками диспластического узла, которые могут соответствовать высокодифференцированному ГЦР (рис. 5.5, 5.6). Морфологическим дифференциально-диагностическим признаком high-grade диспластического узла и раннего ГЦР считается наличие признаков стромальной инвазии.

При МРТ high-grade диспластический узел имеет, как правило, изо- или гипоинтенсивный сигнал на T2- и T1-ВИ. Однако повышенное содержание липидов в образовании также может обуславливать гиперинтенсивный сигнал. При контрастном усилении может отмечаться накопление контрастного препарата в артериальную фазу, в венозную и транзиторную фазы сигнал изоинтенсивный, «вымывание», как правило, не наблюдается. Отличительной чертой high-grade диспластических узлов является гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу. По данным J. Hwang и соавт. (2015), большинство high-grade диспластических узлов не ограничивают диффузию, что позволяет дифференцировать их с ранним гиповаскулярным ГЦР с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

## Гепатоцеллюлярный рак

Ранний ГЦР представляет собой высокодифференцированную опухоль размерами менее 2 см в виде узла с нечеткими контурами. Среди прогрессирующего ГЦР выделяют образования диаметром более 2 см и так называемые маленькие опухоли в виде четкого узелка размером менее 2 см умеренно или низкодифференцированного строения. Ранний ГЦР характеризуется повышением клеточности более чем



в 2 раза по сравнению с окружающей паренхимой, повышением ядерно-цитоплазматического соотношения, переменным количеством порталных трактов, диффузными жировыми включениями и наличием псевдожелезистых структур. Степень жировой инфильтрации уменьшается по мере увеличения размеров опухоли и редко выявляется в опухолях диаметром более 3 см и в низкодифференцированных образованиях.

Согласно К. Okuda и соавт. (1984), выделяют 3 основные макроскопические формы ГЦР: экспансивную (или нодулярную, узловую) в виде крупного узла с четкими границами, массивную (или инфильтративную) и мультифокальную (диффузную).

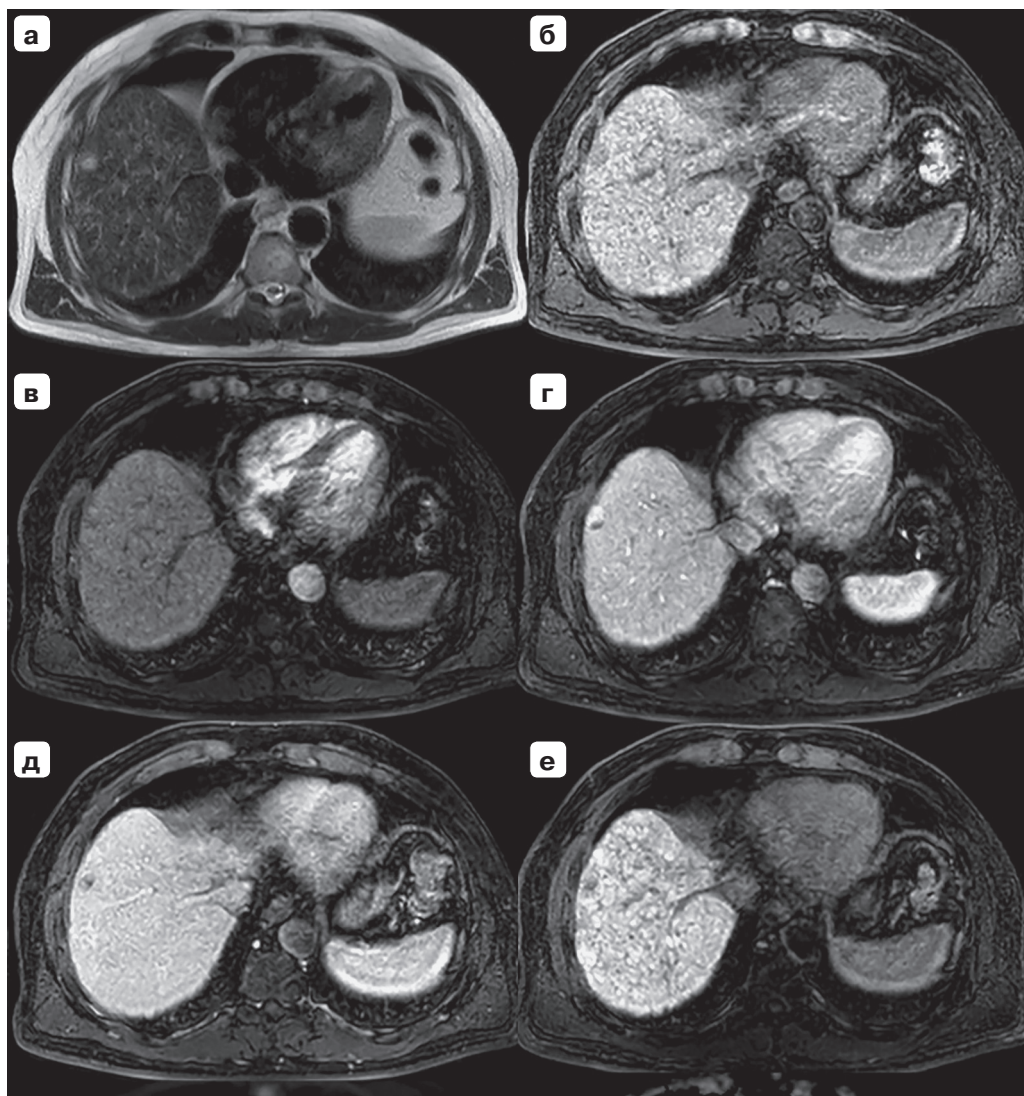
Типичный ГЦР имеет гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ, изо- или гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-ВИ, накапливает контрастный препарат в артериальную фазу, в венозную и отсроченные фазы демонстрирует «вымывание» контрастного вещества. Появление признаков гиперваскулярности связано с прогрессированием малигнизации и активацией неоангиогенеза в виде развития непарных артерий, что приводит к относительному увеличению притока артериальной крови (Fournier L.S. et al., 2004). Типичный ГЦР также характеризуется гипоинтенсивным сигналом в гепатобилиарную фазу и ограничением диффузии.

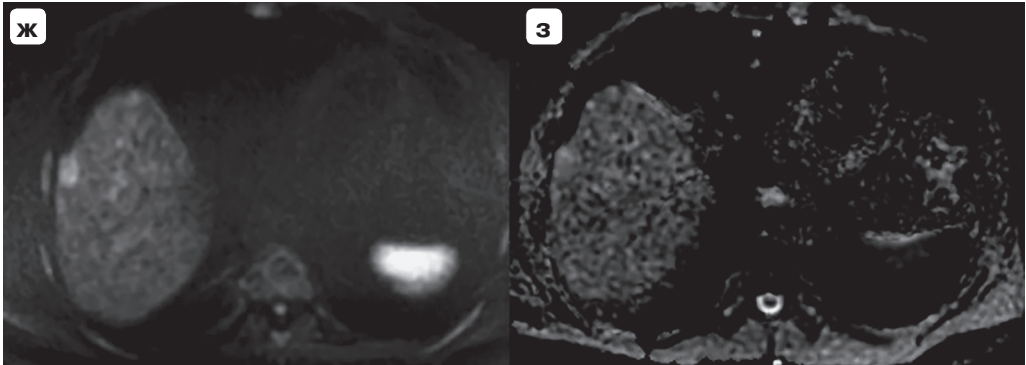
Тем не менее до 90% ранних ГЦР могут быть гиповаскулярными, что затрудняет дифференциальную диагностику (Sano K. et al., 2011).

Диагностика раннего гиповаскулярного ГЦР представляет собой важную и непростую задачу, в решении которой может помочь оценка гепатобилиарной фазы (рис. 5.7, 5.8).

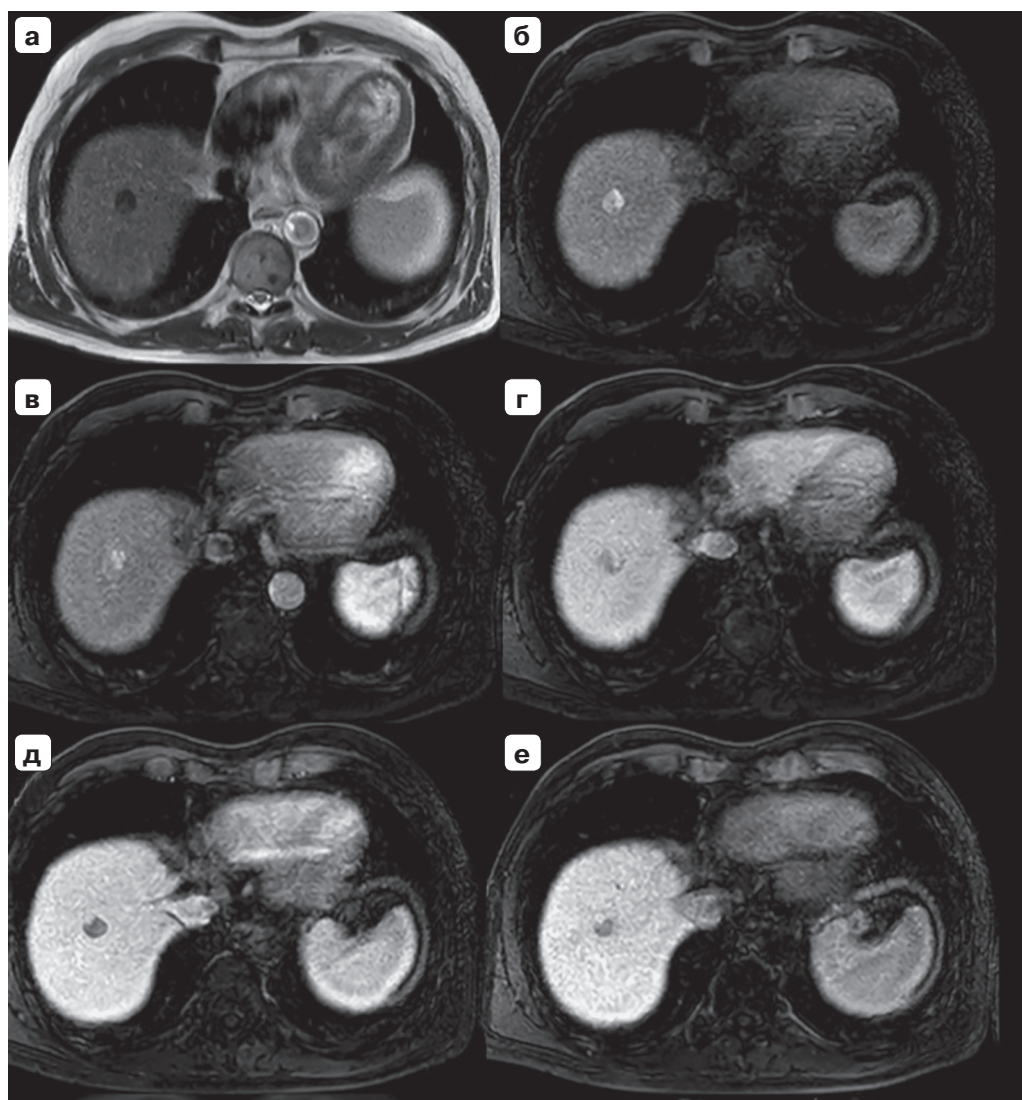
Ж.Н. Yoon и соавт. (2014) показали, что 73,1% диспластических узлов, не гиперваскулярных в артериальную фазу и гипоинтенсивных в гепатобилиарную фазу, при патоморфологическом исследовании имели признаки малигнизации. При наблюдении пациентов с гипоинтенсивными в гепатобилиарную фазу диспластическими узлами в течение не менее 12 мес 32,7% узлов приобрели гиперваскулярность в артериальную фазу и 78,8% имели хотя бы один признак злокачественности.

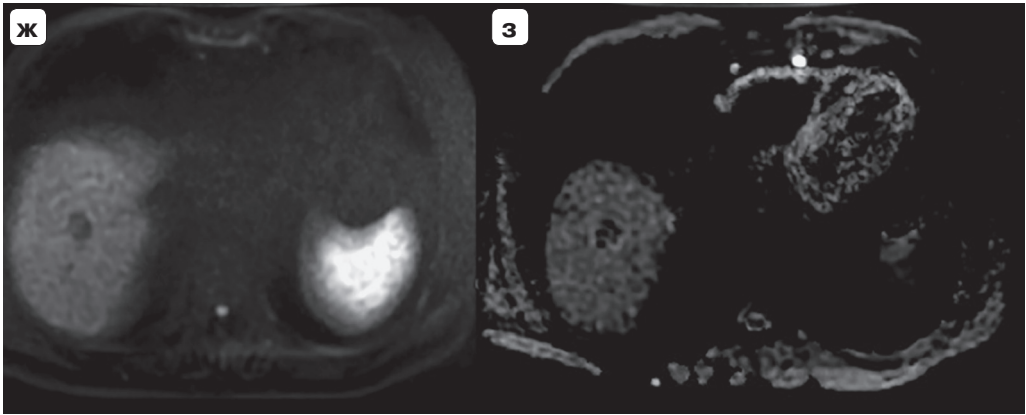
Согласно данным R. Golfieri и соавт. (2012), при МРТ с гадооксетовой кислотой гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу является наиболее диагностически значимым признаком злокачественной трансформации в диспластических узлах с чувствительностью 88% и специфичностью 97% и значительно превосходит диагностическую точность других признаков злокачественности.





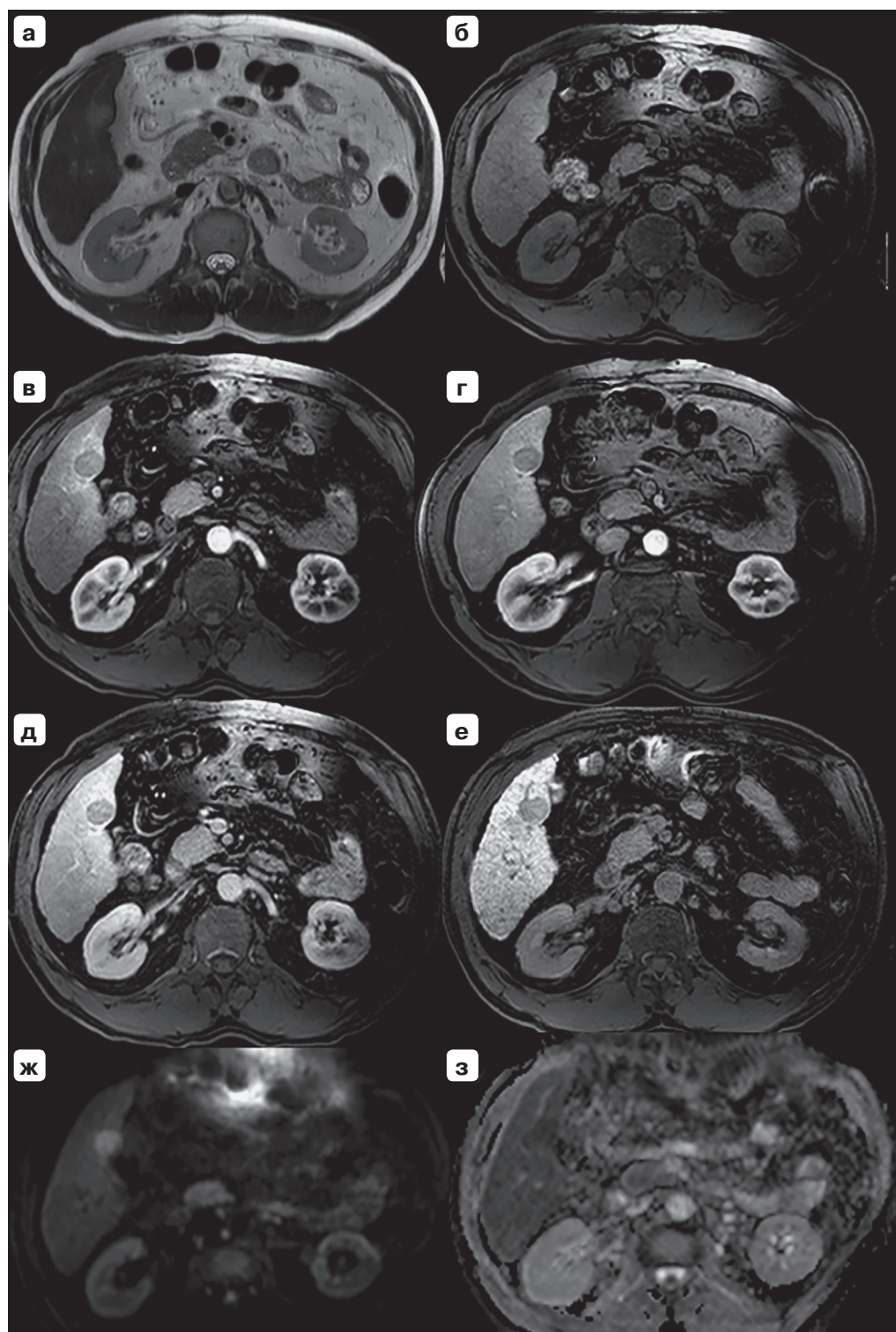
**Рис. 5.5.** МРТ с ГСКП. High-grade диспластический узел в  $S_{VI}$  печени. Узел гиперинтенсивный на T2-ВИ (а), слабо гипоинтенсивный на T1-ВИ (б), накапливает контрастный препарат в артериальную фазу аналогично паренхиме печени (в), без явных признаков «вымывания» контрастного препарата в венозную (г) и транзиторную (д) фазы, изоинтенсивного МР-сигнала в гепатобилиарную фазу (е), умеренно ограничивает диффузию (ж, з).



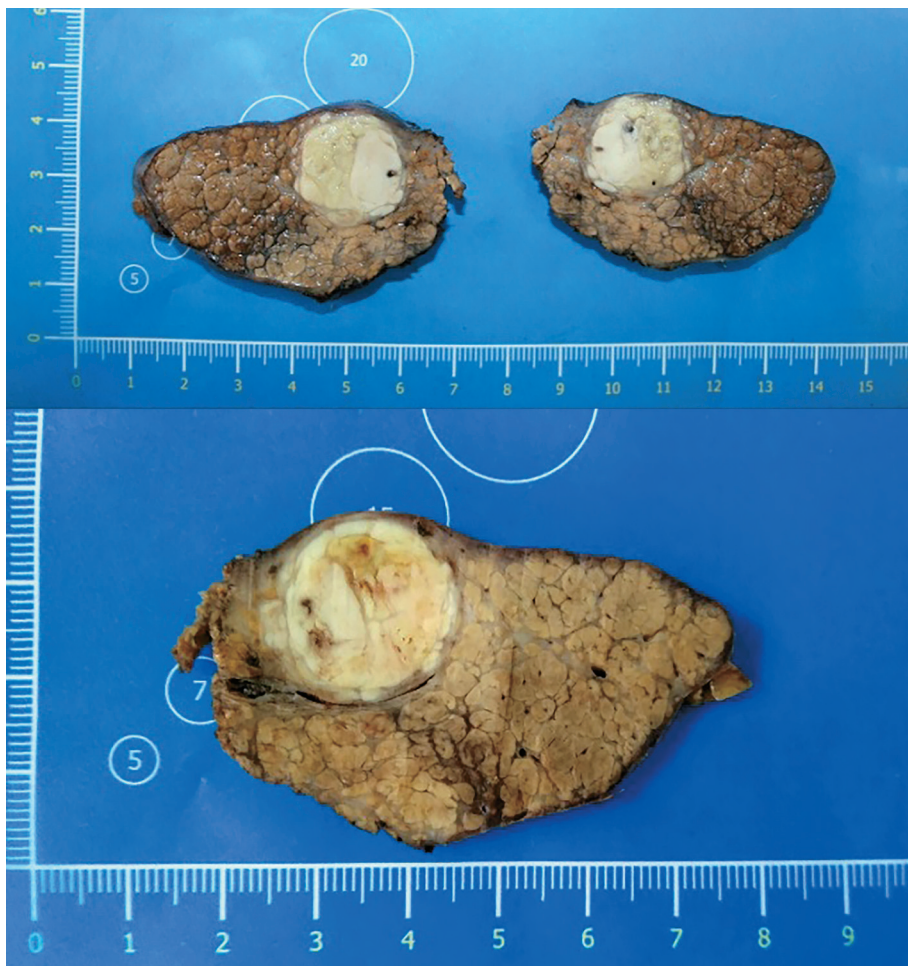


**Рис. 5.6.** МРТ с ГСКП. High-grade диспластический узел в  $S_{VIII}$  печени. Узел гипоинтенсивный на T2-ВИ (**а**), гиперинтенсивный на T1-ВИ (**б**), накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (**в**), без явных признаков «вымывания» контрастного препарата в венозную фазу (**г**), имеет гипоинтенсивный МР-сигнал в транзиторную (**д**) и гепатобилиарную фазы (**е**), не ограничивает диффузию (**ж, з**).





←  
**Рис. 5.7.** МРТ с ГСКП. Ранний гиповаскулярный гепатоцеллюлярный рак в S<sub>V</sub> печени. Узел слабо гиперинтенсивный на T2-ВИ (а), изоинтенсивный паренхиме печени на T1-ВИ (б), не накапливает контрастный препарат в артериальную (в), венозную (г) транзиторную (д) и гепатобилиарную (е) фазы исследования, по периферии отмечается «капсула», ограничивает диффузию (ж, з).



**Рис.5.8.** Фото макропрепарата с удаленной опухолью. При морфологическом исследовании на фоне микронодулярного цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С – мультифокальный высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак в виде узла диаметром 2,0 см трабекулярного строения с очагами сосудистой инвазии и эмболами в просвете лимфатических капилляров.



Однако сам по себе гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу не позволяет дифференцировать high-grade диспластические узлы от раннего или прогрессирующего ГЦР.

Согласно данным Y.K. Kim и соавт. (2012), у пациентов с циррозом печени гиперинтенсивные узлы на ДВИ при низком сигнале в гепатобилиарную фазу были связаны с последующим развитием ГЦР, гипервазкулярными в артериальную фазу в течение периода наблюдения 92–1020 дней.

X.M. Li и соавт. (2020) выявили, что ежегодное увеличение размера high-grade диспластического узла более чем на 2% было связано с развитием гипервазкулярного ГЦР ( $p < 0,0001$ ).

M. Renzulli и соавт. (2018) предложили алгоритм дифференциальной диагностики диспластических узлов и ГЦР, в основе которого лежит оценка МР-сигнала в гепатобилиарную фазу. Далее исследователи оценивали накопление контрастного препарата в артериальную фазу и интенсивность сигнала на ДВИ. Данный алгоритм продемонстрировал более высокую чувствительность как для всей исследуемой популяции, так и для образований  $\leq 2$  см (96 и 96,6% соответственно), а также высокую чувствительность (94,7%) и специфичность (99,3%) при классификации high-grade диспластических узлов.

I. Joо и соавт. (2020) оценили 334 очага размером 3 см и менее, не гипервазкулярных в артериальную фазу и гипоинтенсивных в гепатобилиарную фазу, которые включали в себя ранний ГЦР (20%), прогрессирующий ГЦР (44%), high-grade (28%) и low-grade диспластические узлы, а также регенераторные узлы (8%). Согласно полученным данным, уровень  $\alpha$ -фетопротейна 100 нг/мл или выше, а также такие МР-признаки, как четко очерченные контуры, гипоинтенсивный сигнал на преконтрастных T1-ВИ, умеренно гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ и ограничение диффузии, являлись независимыми предикторами прогрессирующего ГЦР. При попарном сравнении выявленных признаков значимых различий между ранним ГЦР и high-grade диспластическими узлами выявлено не было.

Совокупность таких признаков, как ограничение диффузии, умеренно гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, гипервазкулярность в артериальную фазу и гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу, позволяет достичь специфичности более 90% даже без оценки «вымывания» (Zech C.J. et al., 2020).

За счет перераспределения кровотока и преобладания артериального кровоснабжения в очагах ГЦР характерными признаками данного образования являются интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу и «вымывание» в венозную и отсроченную фазы, то есть образование будет гипоинтенсивно относительно окружающей паренхимы печени. При применении гадоксетовой кислоты, в отличие от внеклеточных контрастных препаратов, оценивать «вымывание» возможно только в венозную фазу. В транзиторную фазу – аналогичную отсроченной фазе при применении внеклеточных контрастных препаратов, низкий сигнал от образования может быть обусловлен как истинным «вымыванием», так и накоплением контрастного препарата нормальными гепатоцитами (Zech C.J. et al., 2020). Оценка «вымывания» только в венозную фазу исследования демонстрирует более высокую специфичность в диагностике ГЦР по сравнению с оценкой венозной и транзиторной фаз (93–100% против 77–95%). Напротив, чувствительность при совместной оценке венозной и транзиторной фаз возрастает с 63,6–70,9% до 72,9–86,6% (Joo I. et al., 2015; Kim R. et al., 2016; Choi S.H. et al., 2017).

Критерии ГЦР, согласно системе отчетов и обработки изображений печени The Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), включают в себя: размер очага более 1 см, интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу и, в зависимости от размера образования, комбинацию следующих признаков: вымывание в венозную и/или отсроченную фазу исследования, «надпороговый рост» и наличие «капсулы» в отсроченную фазу. В последней версии LI-RADS 2018 под понятием «надпороговый рост» понимают увеличение образования на 50% и более за 6 мес и менее. Кроме того, образование размером 10–19 мм, гиперваскулярное в артериальную фазу, относится к категории LR-5 (то есть ГЦР со 100% вероятностью) при наличии хотя бы одного из двух признаков: «вымывания» или «надпорогового» роста (Motosugi U. et al., 2014; Marrero J.A. et al., 2018).

По данным A.M. DeGaetano (2019), при дифференциальной диагностике high-grade диспластических узлов и ГЦР чувствительность и специфичность основных признаков ГЦР, согласно LI-RADS v2018, составляли: 94,1 и 57,7% для не кольцевидной гиперваскулярности в артериальную фазу, 88,2 и 42,3% для «вымывания» и 41,2 и 88,5% для «капсулы». Чувствительность и специфичность дополнительных

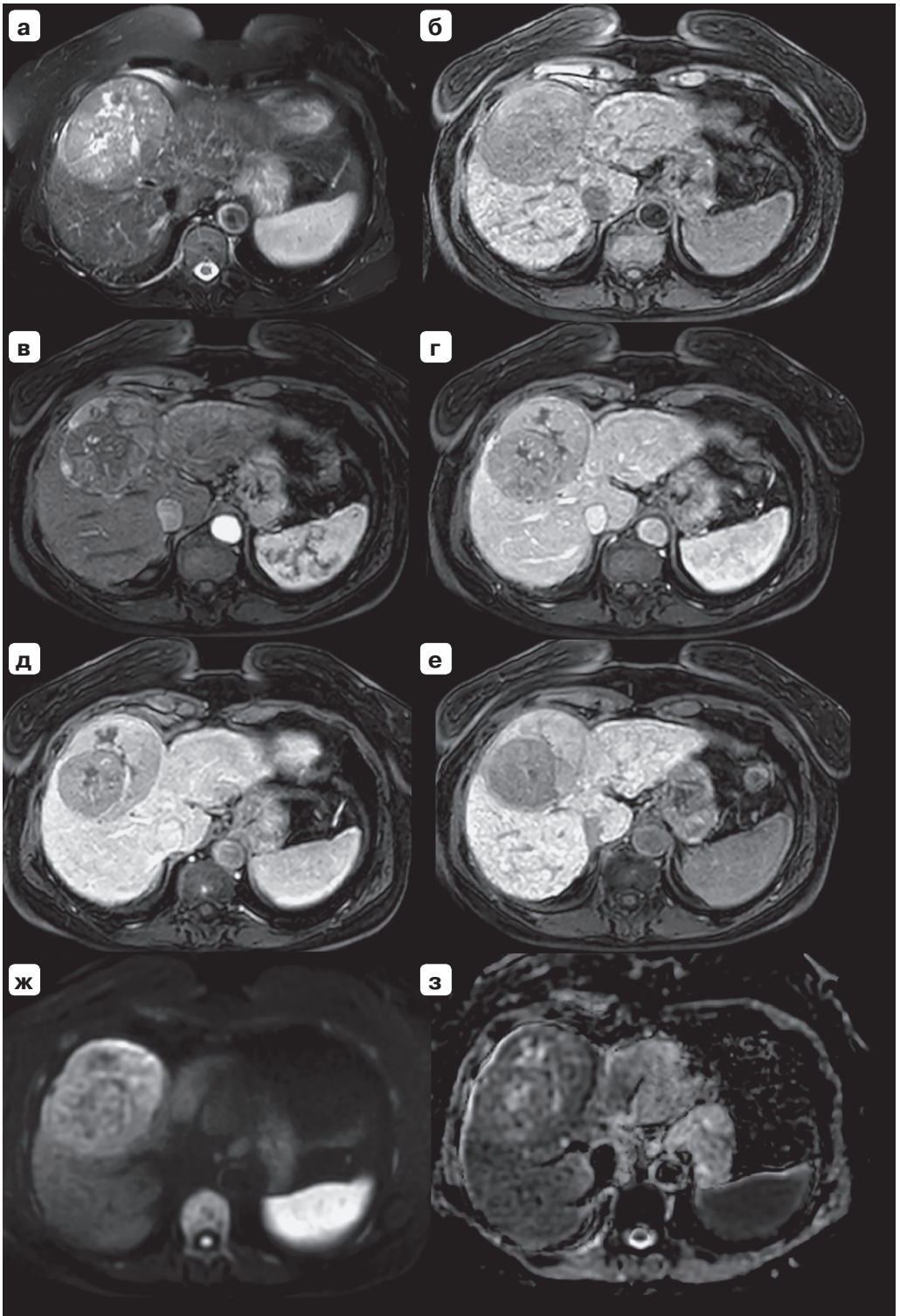
признаков, таких как гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу, слабо или умеренно гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, ограничение диффузии и повышенное содержание жира по сравнению с окружающей паренхимой, составляли 4,1, 64,7, 58,8, 11,8% и 26,9, 61,5, 65,4 и 76,9% соответственно.

Однако при МРТ с гадооксетовой кислотой визуализация «псевдокапсулы» может быть затруднена на фоне быстрого накопления контрастного препарата окружающей паренхимой печени, что обуславливает различную чувствительность данного метода в выявлении этого признака от 20 до 90% (Choi Y.S. et al., 2013; Hope T.A. et al., 2017; Hwang J. et al., 2017; Joo I. et al., 2017).

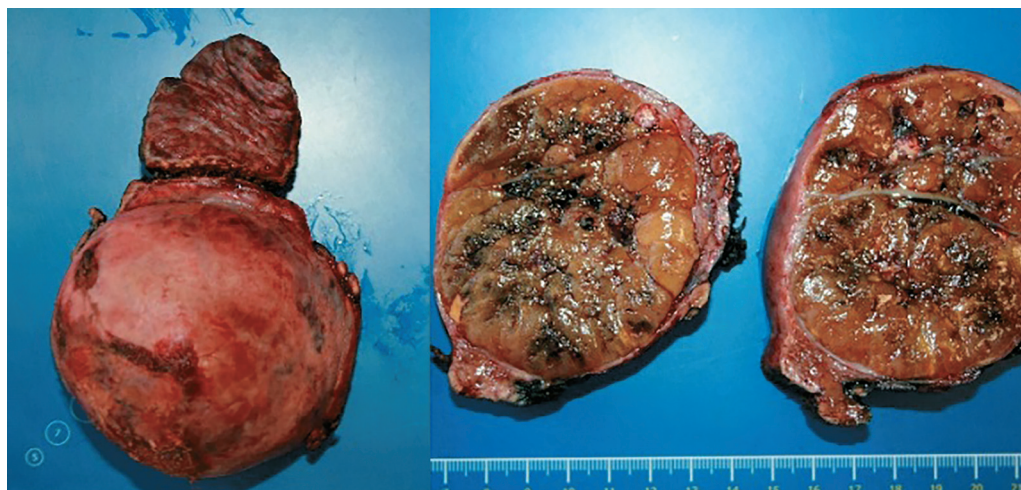
Другим важным признаком при МРТ с гадооксетовой кислотой является признак мишени, характерный для холангиоцеллюлярного рака, определяющийся в гепатобилиарную фазу в виде центральной гиперинтенсивной зоны, обусловленной накоплением контрастного препарата синусоидной соединительной тканью с периферической кольцевидной гипоинтенсивной зоной, и позволяющий дифференцировать данное образование от ГЦР (Chong Y.S. et al., 2012; Hwang J. et al., 2012; Park H.J. et al., 2013).

Таким образом, оценка гепатобилиарной фазы в совокупности с ДВИ обеспечивает наиболее точную дифференциальную диагностику каждого конкретного этапа развития ГЦР (рис.5.9, 5.10), что делает МРТ с ГСКП полезной диагностической методикой в наблюдении пациентов с циррозом печени, позволяет правильно сформулировать заключение и определить соответствующую тактику ведения пациента.

**Рис. 5.9.** МРТ с ГСКП. Гепатоцеллюлярный рак по типу «узел в узле» в S<sub>IV</sub> печени. Центральный узел гиперинтенсивный на T2-ВИ (**а**), гипоинтенсивный на T1-ВИ (**б**), образование гетерогенно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (**в**), в центральном узле определяются более выраженное «вымывание» контрастного препарата в венозную (**г**) и транзиторную (**д**) фазы, в гепатобилиарную фазу (**е**) центральный узел не накапливает контрастный препарат, наружный узел изоинтенсивен паренхиме печени, весь объем образования ограничивает диффузию (**ж, з**).







**Рис. 5.10.** Фото макропрепарата с удаленной опухолью.

При морфологическом исследовании на фоне микронодулярного цирроза печени, хронических вирусных гепатитов С и В – высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак размерами 7,3 × 5,7 × 7,5 см с лимфоваскулярной инвазией и раковыми эмболами в просветах лимфатических капилляров.

## Список литературы

- Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 4: 4–12.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак печени (печеночно-клеточный). 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/709>. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii. Rak pecheni (pechenochno-kletochnyj) [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Liver cancer (hepatocellular)]. 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/709>. (In Russian)
- Allemani C., Matsuda T., DiCarlo V. et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1023–1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- Calvisi D.F., Wang C., Ho C. et al. Increased lipogenesis, induced by AKT-mTORC1-RPS6 signaling, promotes development of human hepatocellular

- carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1071–1083. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.006.
- Choi S.H., Lee S.S., Kim S.Y. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging and dynamic CT. *Radiology*. 2017; 282: 771–781. DOI: 10.1148/radiol.2016160639.
- Choi Y.S., Rhee H., Choi J.Y. et al. Histological characteristics of small hepatocellular carcinomas showing atypical enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013; 37: 1384–1391. DOI: 10.1002/jmri.23940.
- Chong Y.S., Kim Y.K., Lee M.W. et al. Differentiating massforming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Clin. Radiol*. 2012; 67: 766–773. DOI: 10.1016/j.crad.2012.01.004.
- DeGaetano A.M., Catalano M., Pompili M. et al.; HEPATOCATT STUDY GROUP. Critical analysis of major and ancillary features of LI-RADS v2018 in the differentiation of small ( $\leq 2$  cm) hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules with gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2019; 23 (18): 7786–7801. DOI: 10.26355/eurrev\_201909\_18988.
- Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000; 47: 131–136. DOI: 10.1136/gut.47.1.131.
- Fournier L.S., Cuenod C.A., de Bazelaire C. et al. Early modifications of hepatic perfusion measured by functional CT in a rat model of hepatocellular carcinoma using a blood pool contrast agent. *Eur. Radiol*. 2004; 14: 2125–2133. DOI: 10.1007/s00330-004-2339-8.
- Golfieri R., Grazioli L., Orlando E. et al. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012; 36: 648–657. DOI: 10.1002/jmri.23685
- Hope T.A., Aslam R., Weinstein S. et al. Change in liver imaging reporting and data system characterization of focal liver lesions using gadoxetate disodium magnetic resonance imaging compared with contrast-enhanced computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2017; 41 (3): 376–381. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000536.
- Hwang J., Kim Y.K., Min J.H. et al. Capsule, septum, and T2 hyperintense foci for differentiation between large hepatocellular carcinoma ( $\geq 5$  cm) and intrahe-

- patric cholangiocarcinoma on gadoxetic acid MRI. *Eur. Radiol.* 2017; 27: 4581–4590. DOI: 10.1007/s00330-017-4846-4.
- Hwang J., Kim Y.K., Park M.J. et al. Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2012; 36: 881–889. DOI: 10.1002/jmri.23728.
- International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia; The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology.* 2009; 49: 658–664.
- Joo I., Kim S.Y., Kang T.W. et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Hepatobiliary Phase Hypointense Nodules without Arterial Phase Hyperenhancement at Gadoxetic Acid-enhanced MRI: A Multicenter Study. *Radiology.* 2020; 296 (2): 335–345. DOI: 10.1148/radiol.2020192275.
- Joo I., Lee J.M., Lee D.H. et al. Liver imaging reporting and data system v2014 categorization of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: comparison with multiphasic multidetector computed tomography. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017; 45: 731–740. DOI: 10.1002/jmri.25406.
- Joo I., Lee J.M., Lee D.H. et al. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? *Eur. Radiol.* 2015; 25: 2859–2868. DOI: 10.1007/s00330-015-3686-3.
- Kim B.R., Lee J.M., Lee D.H. et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging versus multidetector CT in the detection of dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2017; 285: 134–146. DOI: 10.1148/radiol.2017162080.
- Kim R., Lee J.M., Shin C.I. et al. Differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging. *Eur. Radiol.* 2016; 26: 1808–1817. DOI: 10.1007/s00330-015-4005-8.
- Kim Y.K., Lee W.J., Park M.J. et al. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology.* 2012; 265 (1): 104–114. DOI: 10.1148/radiol.12112649.
- Kobayashi M., Ikeda K., Hosaka T. et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer.* 2006; 106: 636–647. DOI: 10.1002/cncr.21607.
- Kudo M., Matsui O., Izumi N. et al. Liver Cancer Study Group of Japan. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocel-



- lular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014; 3 (3–4): 458–468. DOI: 10.1159/000343875.
- Li X.M., Liu C., Wang J. et al. Risk analysis for hypervascular transformation of precancerous lesion of hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020; 28 (1): 31–36. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.01.009.
- Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 68 (2): 723–750. DOI: 10.1002/hep.29913.
- Motosugi U., Bannas P., Sano K., Reeder S.B. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014; 41 (2): 251–265. DOI: 10.1002/jmri.24712.
- Okuda K., Peters R.L., Simson I.W. Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas: proposal of new classification. *Cancer*. 1984; 54: 2165–2173.
- Omata M., Cheng A.L., Kokudo N. et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol. Int*. 2017; 11 (4): 317–370. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9.
- Park H.J., Kim Y.K., Park M.J., Lee W.J. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom. Imaging*. 2013; 38: 793–801. DOI: 10.1007/s00261-012-9943-x.
- Renzulli M., Biselli M., Brocchi S., et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm. *Gut*. 2018; 67 (9): 1674–1682. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315384.
- Sano K., Ichikawa T., Motosugi U. et al. Imaging Study of Early Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2011; 261: 834–844. DOI: 10.1148/radiol.11101840.
- Semaan S., ViettiVioli N., Lewis S. et al. Hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis: diagnostic performance of contrast-enhanced CT vs. MRI with extracellular contrast vs. gadoteric acid. *Eur. Radiol*. 2020; 30 (2): 1020–1030. DOI: 10.1007/s00330-019-06458-4.
- Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Angio-genesis in Hepatocellular Carcinoma. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2015; 135 (2): 164–176. (In Russian)
- Yang Y., Liu C., Qi L., et al. Diagnosis of Pre-HCC Disease by Hepatobiliary-Specific Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Review. *Dig. Dis. Sci*. 2020; 65 (9): 2492–2502. DOI: 10.1007/s10620-019-05981-0.

Yoon J.H., Lee J.M., Yang H.K. et al. Non-hypervascular hypointense nodules  $\geq 1$  cm on the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in cirrhotic livers. *Dig. Dis.* 2014; 32: 678–689. DOI: 10.1159/000368000.

Zech C.J., Ba-Ssalamah A., Berg T. et al. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (1): 370–382. DOI: 10.1007/s00330-019-06369-4.

# Глава 6

Парадоксальное  
накопление гадоксетовой  
кислоты вне гепатоцитов



## Контрастирование холангиоцеллюлярного рака в гепатоспецифическую фазу

Рак желчных протоков (холангиокарцинома, ХЦР) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков. Внутривнутрипеченочная холангиокарцинома занимает второе место среди первичных злокачественных новообразований печени после ГЦР и составляет от 5 до 30% всех случаев первичного рака печени, за последние три десятилетия заболеваемость ХЦР возросла (Shaib Y.H. et al., 2004; Khan S.A. et al., 2008). В РФ в 2018 г. злокачественные опухоли печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков были зарегистрированы у 8810 больных, умерли от данного заболевания в 2018 г. 10 018 пациентов (Каприн А.Д. и др., 2018). Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин (Zhu A.X. et al., 2010).

Большинство внутривнутрипеченочных холангиокарцином диагностируется уже на поздних стадиях, когда хирургическое лечение не может быть выполнено. Среднее время выживания пациентов с внутривнутрипеченочной холангиокарциномой без поражения ворот печени составляет 18–30 мес. Среднее время выживания больных перихилиарной внутривнутрипеченочной холангиокарциномой немного меньше – 12–24 мес (Madariaga J.R. et al., 1998).

Несмотря на неблагоприятный общий прогноз, выживаемость после хирургического лечения внутривнутрипеченочной холангиокарциномы за последние 10–15 лет улучшилась. В основном это связано с применением более агрессивных хирургических техник с комбинированной частичной гепатэктомией, приводящей к увеличению процента резекций R0. Пациенты с резекциями R0 имеют 5-летнюю выживаемость до 37% по сравнению с 0% при резекции R1 (Jarnagin W.R. et al., 2001).

К причинам возникновения ХЦР относятся такие состояния, как первичный склерозирующий холангит (10–36%), билиарные кисты, паразитарные инвазии (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), врожденные патологии (болезнь Кароли, киста желчного протока, врожденный фиброз печени), вирусные гепатиты HCV, HBV, химические канцерогены (Yamamoto S. et al., 2004; Welzel T.M. et al., 2007). Первичный склерозирующий холангит характеризуется воспалением перипротоковой ткани с развитием множественных внутривнутрипротоковых стриктур. Установлено, что у 8% таких больных в течение 5 лет возникает ХЦР (Broome U. et al., 1996).

В Японии группой по изучению рака печени (The Liver Cancer Study Group of Japan) было предложено деление внутривнутрипеченочных холангиокарцином в зависимости от макроскопической картины. Выделяют три типа.

*Узловой тип* – округлый узел, не имеющий фиброзной капсулы, с экспансивной формой роста, локализующийся в периферических отделах паренхимы печени. Границы этой опухоли легко определяются, она не врастает в крупные ветви портальной триады.

*Перидуктально-инфильтративный тип* – опухоль распространяется вдоль крупного желчного протока, прорастает окружающие сосуды, нервы и паренхиму печени, что приводит к расширению периферических желчных протоков.

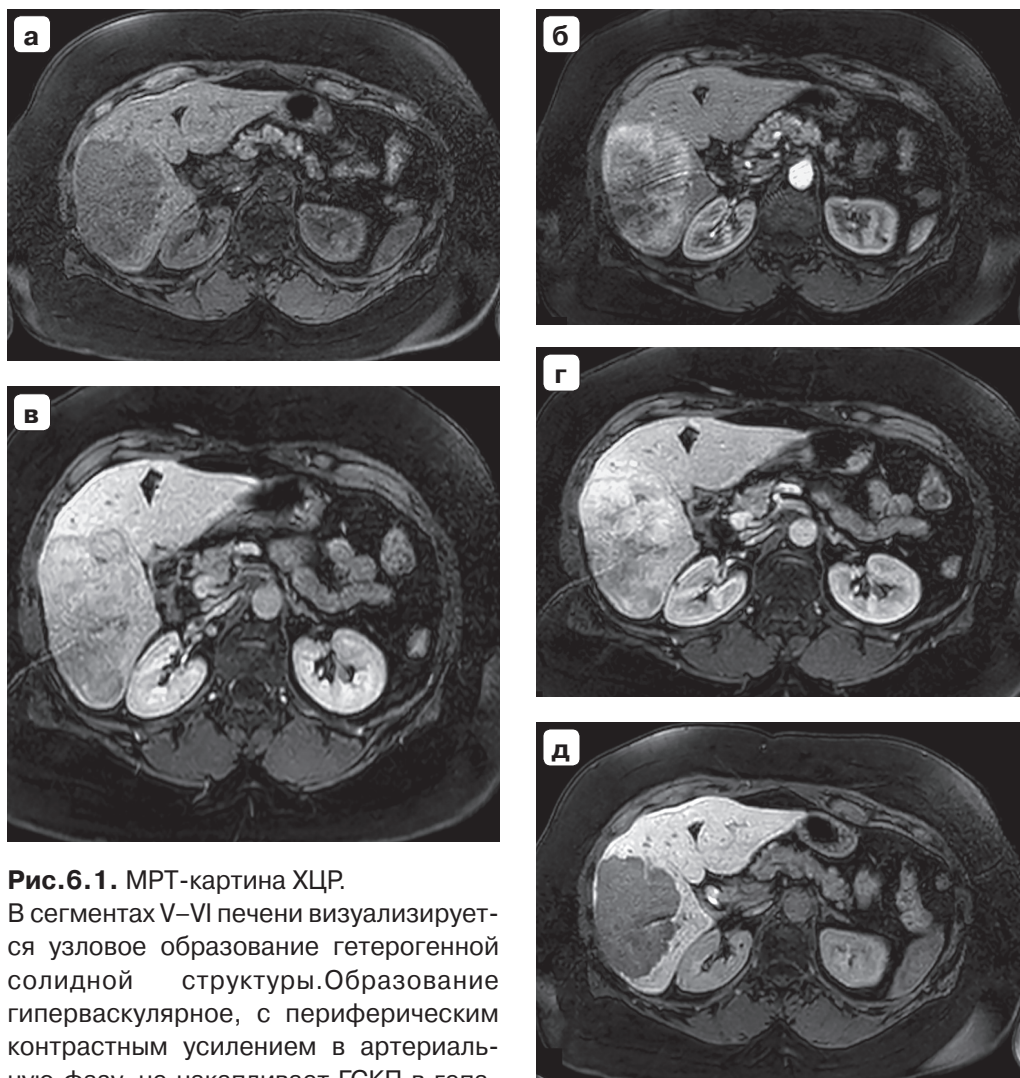
*Внутрипротоковый тип* – опухоль растет внутри желчного протока (наподобие полипа) прорастает его стенку, часто вызывает опухолевую окклюзию протока. Этот тип опухоли обычно встречается в крупных желчных протоках.

Микроскопически 90% опухолей – аденокарциномы различной степени дифференцировки, 10% – это железисто-плоскоклеточный рак, плоскоклеточный и муцинозный рак, светлоклеточная, веретенклеточная и лимфоэпителиомоподобная карциномы (Altekruse S.F. et al., 2011).

Наиболее распространенной картиной контрастного усиления при МРТ с гадокетовой кислотой внутривнутрипеченочной холангиокарциномы является кольцевидное контрастирование в артериальную фазу, за которым следует прогрессивное динамическое контрастирование на более поздних этапах (рис. 6.1). Расширение перитуморальных желчных протоков и появление симптома мишени в гепатоспецифическую фазу являются существенными независимыми критериями ХЦР при его дифференциальной диагностике с ГЦР (Choi S.H. et al., 2017).

Диагностика и дифференциация холангиоцеллюлярных карцином представляют собой достаточно сложную задачу, стоящую перед врачом-рентгенологом. Инфильтративный характер роста опухоли и большое количество фиброзной ткани, преимущественно по периферии, обуславливают тот факт, что границы образования являются нечеткими (Goodman Z.D., 2007; Nakanuma Y. et al., 2010).

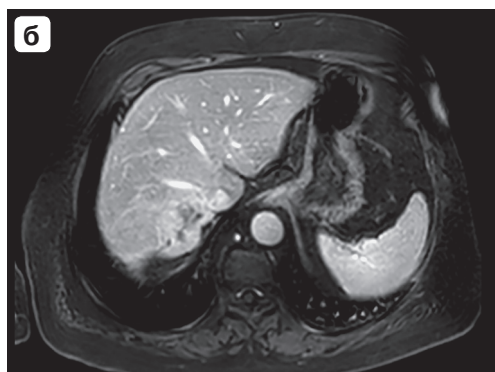
Внеклеточное контрастное вещество депонируется длительное время фиброзной тканью опухоли, что еще больше затрудняет идентификацию этих поражений (Knowles R. et al., 2008; Hwang H.S. et al., 2009).



**Рис. 6. 1.** МРТ-картина ХЦР.

В сегментах V–VI печени визуализируется узловое образование гетерогенной солидной структуры. Образование гипervasкулярное, с периферическим контрастным усилением в артериальную фазу, не накапливает ГСКП в гепатоспецифическую фазу. Дистальнее образования определяются расширенные субсегментарные желчные протоки. **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения ГСКП); **д** – гепатоспецифическая фаза (20 мин после введения ГСКП). В пользу заключения, что это ООП является ХЦР, то, что имеется яркий, тонкий гиперинтенсивный ободок по контуру опухоли, что в сочетании с типичной картиной динамического контрастного усиления делает комплекс представленных признаков контрастирования патогномичным. Структура очагового образования в гепатоспецифическую фазу контрастного усиления умеренно гетерогенная, что свидетельствует о депонировании МРКС в синусоидах соединительной ткани. Общая картина позволяет предположить, что это высокодифференцированный ХЦР. Морфологическая верификация отсутствует.

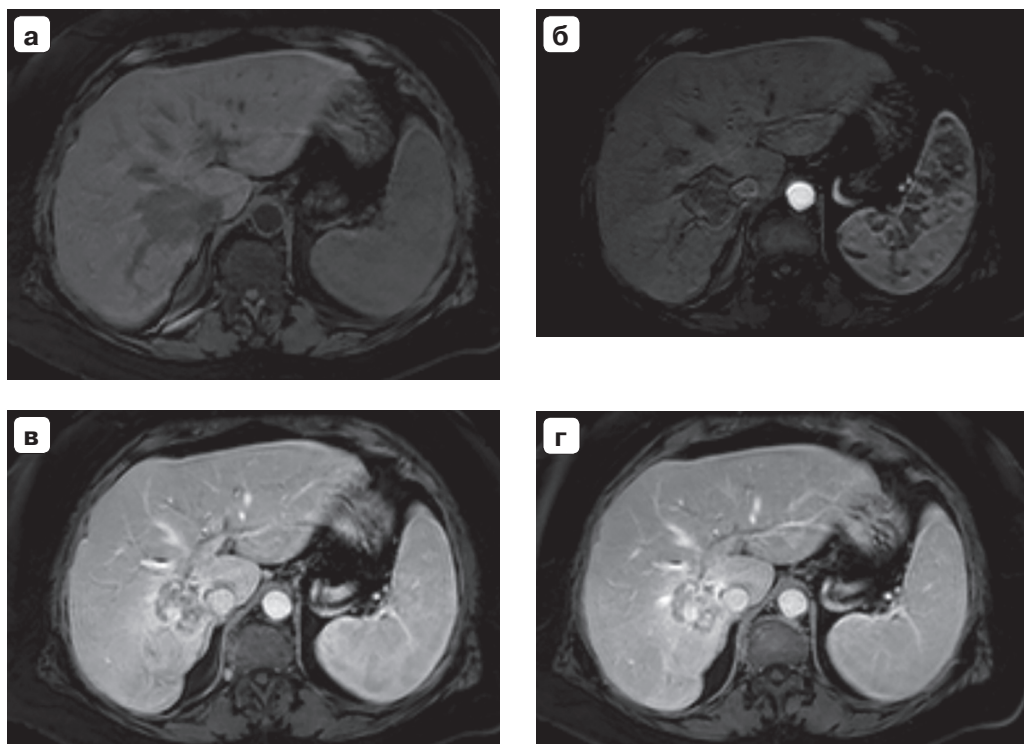




**Рис. 6.2.** В VI–VII сегментах определяется узловое образование гетерогенной структуры. Образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, накапливает ГСКП по периферии в позднюю артериальную фазу (а), венозную фазу (б) и отсроченную фазу (в) (5 мин после введения ГСКП). Если бы данное образование было гемангиомой, контрастирование в артериальную фазу было бы из нескольких «точек». Если бы это был ГЦР, в венозную и отсроченную фазы наблюдался бы эффект «вымывания» контрастного вещества, а здесь, наоборот, происходит «депонирование» МРКС.

Так как холангиокарциномы возникают из эпителия желчных протоков, заметного поглощения ГСКП при внутрипеченочной холангиокарциноме не наблюдается. Гепатоспецифическая фаза необходима при проведении исследования, так как помогает в обнаружении границ опухоли, а также визуализации очагов отсева, особенно в так называемых проблемных отделах печени: краниальный отдел, граница между 2–3 сегментами.

Согласно исследованию «Особенности МР-визуализации внутрипеченочной холангиокарциномы с применением Gd-EOB-DTPA» (Réporté A.R. et al., 2013), большинство холангилеллюлярных карцином показали контрастирование в артериальную фазу преимущественно по периферии образования с прогрессивным динамическим контрастированием, что подтверждается и нашими данными (рис. 6.2).

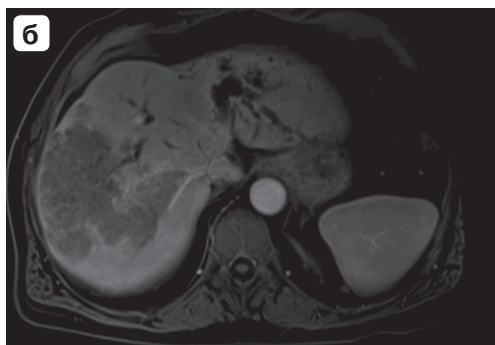
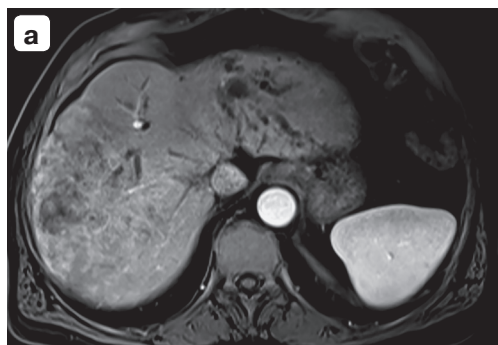


**Рис. 6.3.** В IV и VIII сегментах гиповаскулярное образование кистозно-солидной структуры. Образование прогрессивно накапливает ГСКП к отсроченной фазе сканирования. По периферии образования определяется ободок компримированной паренхимы. **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения МРКС).

Вторым по частоте является паттерн «полностью гиповаскулярного образования с прогрессивным динамическим усилением» (рис. 6.3).

Реже всего встречается тип «гиперваскулярное усиление в артериальную фазу с последующим феноменом вымывания (wash out)», что требует дифференциации с ГЦР (рис. 6.4).

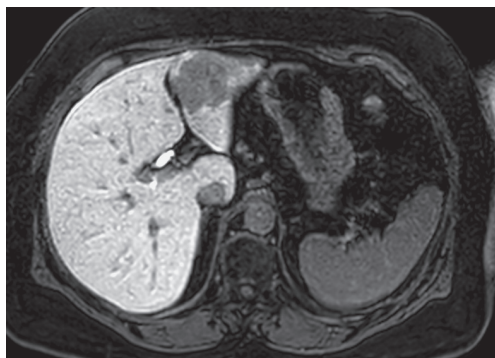
Что касается интенсивности сигнала во время гепатоспецифической фазы, то внутрипеченочные холангиокарциномы обычно гипоинтенсивны в гепатобилиарную фазу вследствие отсутствия функционирующих гепатоцитов (рис. 6.5), а относительное «накопление» МРКС обусловлено его депонированием в синусоидах соединительной ткани. Такой феномен не является проявлением «ненадежности» контрастного усиления в гепатобилиарную фазу. Наоборот, это дополнительный объективный критерий степени выраженности соединительной ткани в струк-



**Рис. 6.4.** Феномен «вымывания» (washout), наблюдаемый при контрастировании ХЦР МРКС. В паренхиме печени (VII–VIII сегменты) в артериальную фазу (**а**) определяется гиперваскулярное образование, гетерогенно накапливающее МРКС. В отсроченную фазу (5 мин после введения МРКС) образование демонстрирует феномен «вымывания» (**б**).

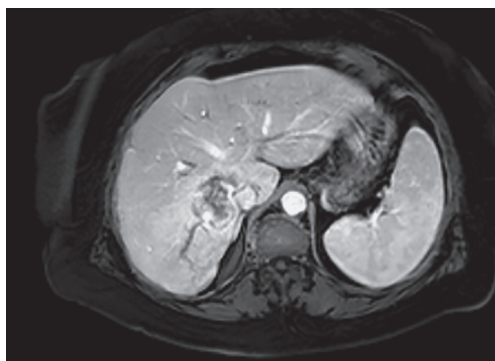
**Рис. 6.5.** Холангиокарцинома сегмента IVb печени.

В гепатоспецифическую фазу ХЦР гипointенсивен. В желчных протоках визуализируется ГСКП, что свидетельствует о том, что получена истинная гепатоспецифическая фаза. Опухоль гипointенсивна, но умеренно неоднородна, что свидетельствует о наличии в ней соединительной ткани, депонирующей гепатоспецифическое МРКС.



**Рис. 6.6.** Холангиоцеллюлярная карцинома сегментов VII, VIII печени.

Определяется изолированная внутрипеченочная билиарная гипертензия S<sub>VII</sub> печени. Портальная фаза контрастного усиления.



туре опухоли, а значит, и ее морфологической дифференцировки. Чем больше соединительной ткани в структуре опухоли, тем хуже прогноз, так как опухоль низкодифференцированная.

В большинстве случаев желчные протоки дистальнее опухоли дилатированы (рис. 6.6).

Хотя в клинической практике обнаружение очень маленькой внутрипеченочной холангиокарциномы не является основной задачей томографического исследования (в отличие от поиска метастазов в печень), определение границ опухоли при планировании операции является важным вопросом.

Возможным недостатком, а точнее побочным эффектом контрастирования Gd-ЕОВ-ДТРА, является сложность дифференциальной диагностики поражений с выраженным артериальным усилением и гипointенсивным изображением в венозную фазу, потому что в этих условиях дифференциация гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы может быть затруднена. Более того, другие образования печени, включая метастазы из разных первичных опухолей, могут иметь такой же паттерн контрастирования. Однако необходимо также учитывать морфологические особенности и общий вид томографических изображений, поскольку в повседневной практике не все гипervasкулярные внутрипеченочные холангиокарциномы действительно имитируют другие опухоли, такие как, например, ГЦР. Это может быть актуальным для небольших образований печени, поскольку внутрипеченочные холангиокарциномы (2–4 см) могут однородно контрастироваться и, таким образом, имитировать ГЦР (Adjei O.N. et al., 1995).

## Список литературы

- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Adjei O.N., Tamura S., Sugimra H. et al. Contrast-enhanced MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin. Radiol.* 1995; 50: 6–10. DOI: 10.1002/jmri.1880050210.
- Altekruse S.F., Devesa S.S., Dickie L.A. et al. Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries. *J. Registry Manag.* 2011; 38 (4): 201–205. PMID: 23270094; PMCID: PMC4148005.

- Broome U., Olsson R., Loof L. et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996; 38: 610–615. DOI: 10.1136/gut.38.4.610.
- Choi S.H., Lee S.S., Kim S.Y. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoteric acid-enhanced MR imaging and dynamic CT. *Radiology*. 2017; 282 (3): 771–781. DOI: 10.1148/radiol.2016160639.
- Goodman Z.D. Neoplasms of the liver. *Mod. Pathol*. 2007; 20 Suppl 1: S49–60. DOI: 10.1038/modpathol.3800682.
- Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar carcinoma. *Ann. Surg*. 2001; 234: 507–519. DOI: 10.1097/00000658-200110000-00010.
- Hwang H.S., Kim S.H., Jeon T.Y. et al. Hypointense hepatic lesions depicted on gadobenate dimeglumine-enhanced three-hour delayed hepatobiliary-phase MR imaging: differentiation between benignancy and malignancy. *Korean J. Radiol*. 2009; 10: 294–302. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.3.294.
- Knowles R., Batchelor P.G., Parish V. et al. Pharmacokinetic modeling of delayed gadolinium enhancement in the myocardium. *Magn. Reson. Med*. 2008; 60: 1524–1530. DOI: 10.1002/mrm.21767.
- Khan S.A., Toledano M.B., Taylor-Robinson S.D. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB*. 2008; 10 (2): 77–82. DOI: 10.1080/13651820801992641.
- Madariaga J.R., Iwatsuki S., Todo S. et al. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of cases. *Ann. Surg*. 1998; 227: 70–79. DOI: 10.1097/00000658-199801000-00011.
- Nakanuma Y., Sato Y., Harada K. et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *Wld J. Hepatol*. 2010; 2: 419–427. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.
- Péporté A.R., Sommer W.H., Nikolaou K. et al. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur. J. Radiol*. 2013; 82 (3): e101-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.010
- Primary liver cancer in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer*. 1984;54(8):1747–1755. DOI:10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1747::aid-cncr2820540846>3.0.co;2-I. PMID: 6089997.
- Shaib Y.H., Davila J.A., McGlynn K., El-Serag H.B. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J. Hepatol*. 2004; 40 (3): 472–477. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.030.
- Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B. et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. 5. 1221–1228. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.020.



Yamamoto S., Kubo S., Hai S. et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Science*. 2004. 95: 592–595. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02492.x.

Zhu A.X., Hong T.S., Hezel A.F., Kooby D.A. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist*. 2010. 15. 168–181. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0302.

## Контрастирование метастазов в печень в гепатоспецифическую фазу

Одной из основных трудностей при визуализации ООП является дифференциация метастазов и доброкачественных поражений печени, которые могут быть неверно интерпретированы как метастатическое поражение, что резко меняет интерпретацию стадии болезни пациента и, следовательно, искажает представления о вариантах его лечения (Lencioni R. et al., 2005).

Печень – это орган, в который возможно метастазирование из любой первичной злокачественной опухоли, но наиболее частыми являются метастазы рака легких, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, простаты, меланомы, нейроэндокринных опухолей (Jaques D.P. et al., 1995; Hess K.R. et al., 2006; Ryu S.W. et al., 2013; Zhang W., Song T., 2014). Гемодинамические особенности делают печень по своей природе благоприятной для диссеминарования опухолевых клеток (Clark A.M. et al., 2016). В частности, воротная вена предоставляет первичный приток эмболов опухолевых клеток, переносимых с кровью из опухолей, расположенных в других органах (Renzulli M. et al., 2020).

Метастазы в печень гораздо более распространены, чем первичные опухоли печени (Bosch F.X. et al., 2004). Подавляющее большинство метастазов в печень множественные, и фактически только в 10% случаев метастазы в печень единичные; кроме того, они обычно поражают обе доли органа (Manfredi S. et al., 2011).

Эволюция методов лечения метастазов и технологические усовершенствования методов визуализации для выявления вторичных поражений повлияли на выживаемость пациентов с поздней стадией заболевания (Siegel R.L. et al., 2017).

Точная локализация очагов и выявление вторичного поражения печени играют одну из главных ролей в определении тактики лечения онкологических пациентов (Терновой С.К. и др., 2010). Особенно это имеет отношение к пациентам с колоректальным раком, у которых,



по данным литературы, хирургическое лечение метастазов способствует увеличению 5-летней выживаемости (Kopetz S. et al., 2009).

Визуализация имеет решающее значение в ведении пациентов с метастазами печени путем выявления поражений, оценки количества и локализации, определения резектабельности, оценки ответа на лечение и рецидивов заболевания (Granata V. et al., 2017).

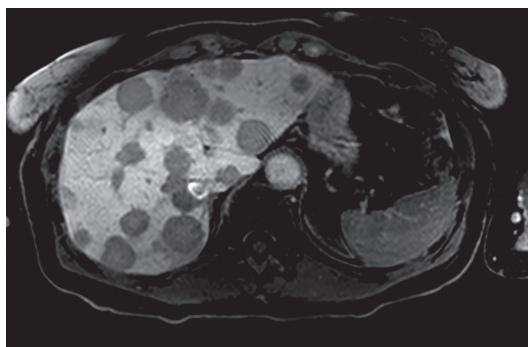
Во время определения стадии процесса и наблюдения пациента очень важно точно идентифицировать все очаги, оценить их количество (Khan A.Z. et al., 2009). Рентгенолог (лучевой диагност) после неoadьювантной химиотерапии должен повторно оценить все поражения, обнаруженные при первом обследовании, чтобы как можно скорее выявить пациентов, ответивших и не отвечающих на лечение, а также оценить поражения, регрессировавшие после лечения (van Cutsem E. et al., 2016). В эпоху таргетной терапии признано, что не визуализируемые метастазы на предоперационной диагностической фазе катастрофически реактивируются после операции (Granata V. et al., 2015).

Хотя мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является первым диагностическим инструментом, используемым для стадирования и наблюдения, МРТ с ГСКП – единственный метод, который позволяет точно оценить количество, локализацию метастазов, а также морфологические особенности поражения (Sofue K. et al., 2014; Granata V. et al., 2015).

МРТ с ГСКП обладает большей чувствительностью и диагностической точностью в выявлении метастазов в печень по сравнению с контрастной МСКТ, МРТ с внеклеточными парамагнетиками и комбинированной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в частности при очагах малых размеров (Kim Y.K. et al., 2012; Ding Y. et al., 2014; Oh J.W. et al., 2016). Кроме того, диагностические возможности МРТ с ГСКП повышаются в сочетании с ДВИ (Macera A. et al., 2013). Однако, по данным нашего Центра, ДВИ является дополнением к другим импульсным последовательностям МРТ и не может заменить контрастное усиление при дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры.

Чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая значимость, отрицательная прогностическая значимость количественного анализа ДВИ составили 88,4, 56,4, 72,5, 67,2 и 82,8% соответственно; визуального анализа ИКД-контраст – 71,8, 87,8, 77,7, 91 и 64,4% соответственно. Комбинация методик способствует более

**6.7.** Метастатическое поражение печени. МРТ органов брюшной полости, гепатоспецифическая фаза (20 мин от старта введения контрастного вещества). Билобарно в паренхиме печени определяются множественные гипоинтенсивные очаговые образования, слабо, гетерогенно накапливающие ГСКП в гепатоспецифическую фазу. За счет хорошей контрастности между гипоинтенсивным очагом и гипертинтенсивной паренхимой печени отмечается отчетливая визуализация метастазов в гепатоспецифическую фазу. Гетерогенность структуры очагов, появление более интенсивного сигнала от центральной зоны – признак депонирования гепатоспецифического МРКС в синусоидах соединительной ткани в структуре метастазов.



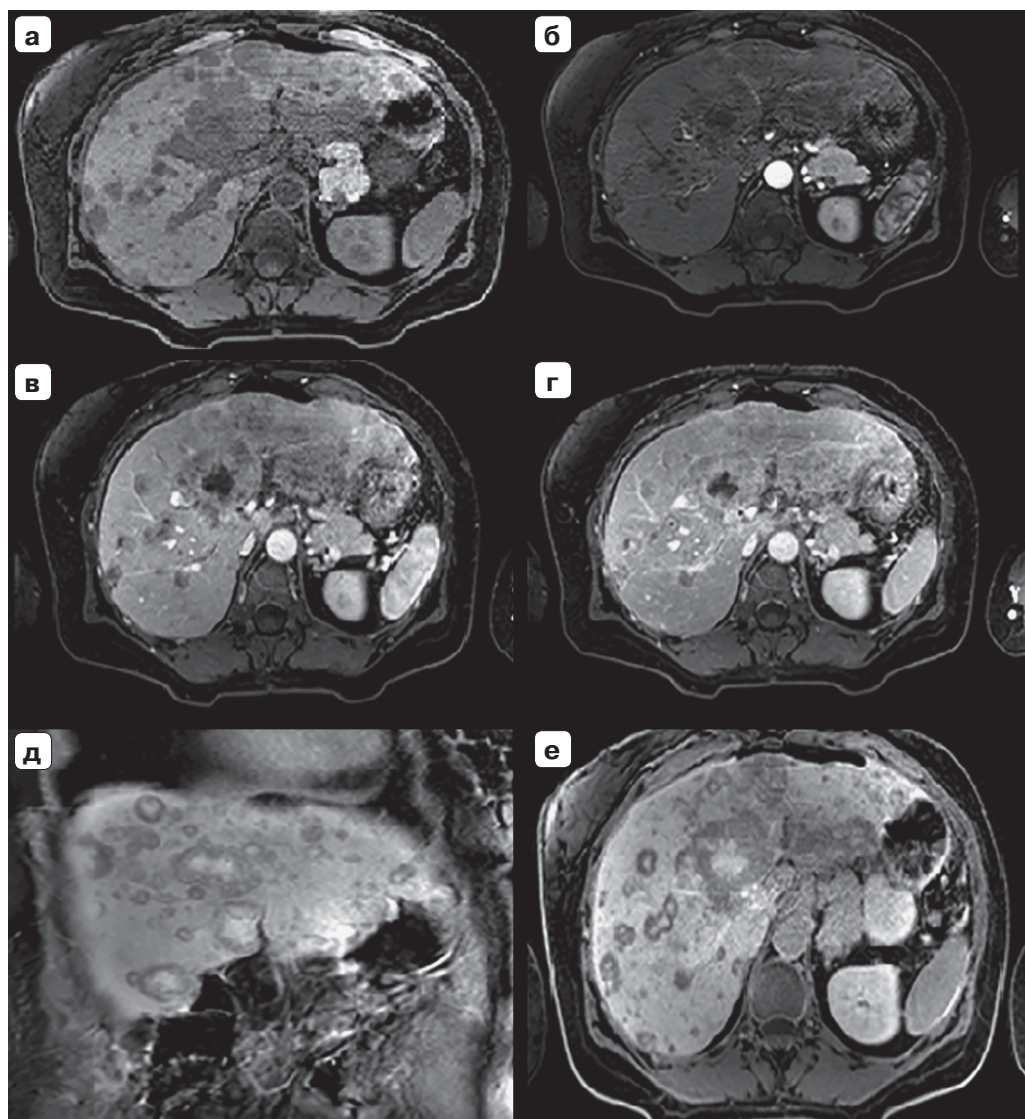
точной дифференциальной диагностике метастазов от изменений в паренхиме, индуцированных химиотерапией (Han N.Y. et al., 2014).

С финансовой точки зрения, в отличие от МСКТ с болюсным контрастным усилением или МРТ с внеклеточными парамагнетиками, МРТ с гадооксетовой кислотой рекомендуют применять как первичный выбор методики визуализации у пациентов с подозрением на метастазы колоректального рака. Это связано с исключением необходимости прибегать к дополнительным методам визуализации, оптимизацией предоперационного планирования и снижением частоты интраоперационных изменений (Zech C.J. et al., 2008).

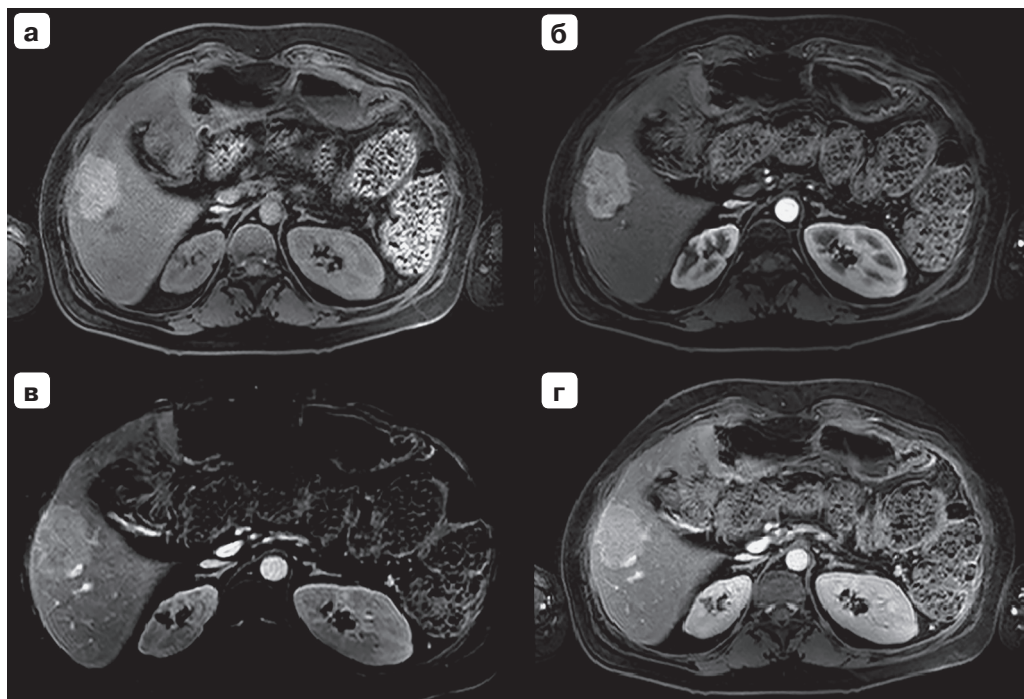
Традиционно метастазы не накапливают гадооксетовую кислоту в гепатоспецифическую фазу и имеют гипоинтенсивный сигнал, что связано с отсутствием в них гепатоцитов и желчных протоков (рис. 6.7).

Иногда можно увидеть узкий ободок гиперинтенсивного сигнала на границе метастаза и паренхимы печени, что объясняют компрессией желчных протоков и паренхимы печени вокруг очага (Goodwin M.D. et al., 2011).

Как и в ХЦР, в некоторых метастазах, например колоректального рака (Kim A. et al., 2012) и рака молочной железы (Ha S. et al., 2012), в гепатоспецифическую фазу можно наблюдать повышение интенсивности сигнала в центральном отделе метастаза, за счет чего он приобретает вид «мишени». Данное явление связывают с накоплением контрастного вещества во внеклеточном пространстве опухоли за счет некроза или выраженной десмопластической реакции (Kim A. et al., 2012; Ha S. et al., 2012).



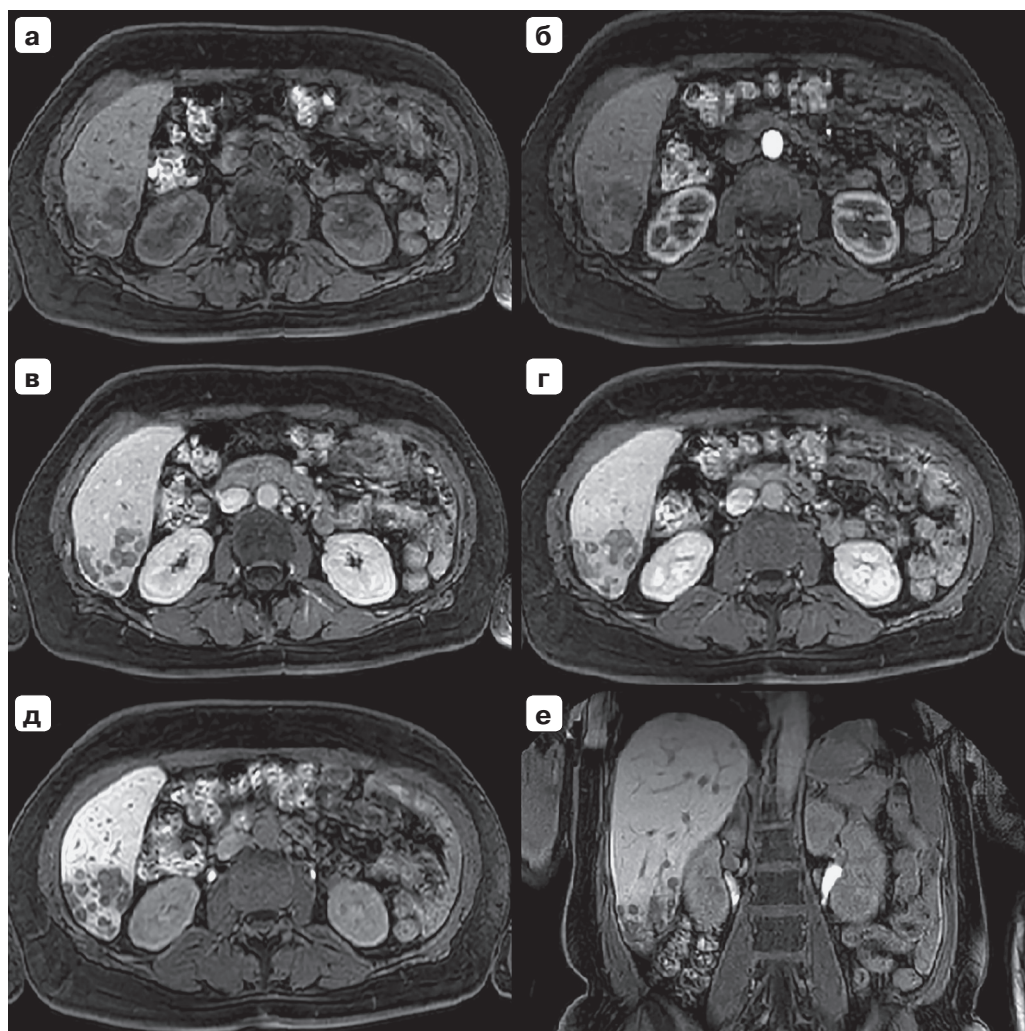
**Рис. 6.8.** Множественное метастатическое поражение печени. МРТ-исследование органов брюшной полости с ГСКП. В обеих долях печени множественные участки размерами от 5 до 60 мм, с неровными контурами, гетерогенной структуры. Накопление контрастного вещества в артериальную фазу слабое, кольцевидное, прогрессирование накопления контрастного вещества в виде «мишеней» к ранней отсроченной фазе. В гепатоспецифическую фазу накопление ГСКП преимущественно в центральных отделах. **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения ГСКП); **д** – гепатоспецифическая фаза (20 мин после введения ГСКП), фронтальная плоскость; **е** – гепатоспецифическая фаза, аксиальная плоскость.



**Рис. 6.9.** Метастаз нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. МРТ-исследование органов брюшной полости с ГСКП.

В  $S_{v-v}$  определяется образование, интенсивно и гетерогенно накапливающее контрастное вещество во все фазы исследования. Диагноз подтвержден при иммуногистохимическом исследовании. **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения ГСКП).





**Рис. 6.10.** Метастазы в печень. МРТ-исследование органов брюшной полости с ГСКП. В правой доле печени мономорфные солидные очаги размерами от 3 до 40 мм, гиповаскулярные, общее количество около 40. В гепатоспецифическую фазу образования не накапливают ГСКВ. **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения ГСКП); **д** – гепатоспецифическая фаза (20 мин после введения ГСКП), фронтальная плоскость; **е** – гепатоспецифическая фаза, аксиальная плоскость.

Это также подтверждается данными нашего Центра (рис. 6.8).

Метастазы таких первичных новообразований, как нейроэндокринные опухоли, опухоли островковых клеток, почечно-клеточная карцинома, меланома и карцинома щитовидной железы, обычно гиперваскулярны (рис. 6.9). Такие гиперваскулярные метастазы демонстрируют максимальное контрастное усиление в артериальную фазу.

Гиповаскулярные метастазы в печень обычно характерны для рака легких, молочной железы, желудка и толстой кишки (рис. 6.10).

Подводя итог разделу о метастазах в печень, отметим, что это структуры с повышенной целлюлярностью на ДВИ и отсутствием контрастирования в гепатоспецифическую фазу. Парадоксальное накопление ГСКП требует правильной интерпретации данных по совокупности всех имеющихся сведений. Неправильная интерпретация может оказать отрицательное влияние на планируемое лечение.

## Список литературы

- Лучевая диагностика и терапия: Учебное пособие / Сеницын В.Е., Терновой С.К. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.
- Bosch F.X., Ribes J., Díaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 27 (5, Suppl. 1): S5–S16. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.011.
- Clark A.M., Ma B., Taylor D.L. et al. Liver metastases: Microenvironments and ex vivo models. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2016; 241 (15): 1639–1652. DOI: 10.1177/1535370216658144.
- van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27:1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
- Ding Y., Rao S.X., Meng T. et al. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison of gadopentetate dimeglumine and gadoxetic-acid-enhanced 1.5-T MRI. *Clin. Imaging*. 2014; 38 (3): 273–278. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.12.021.
- Goodwin M.D., Dobson J.E., Sirlin C.B. et al. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics*. 2011; 31 (6): 1547–1568. DOI: 10.1148/rg.316115528.
- Granata V., Catalano O., Fusco R. et al. The target sign in colorectal liver metastases: an atypical Gd-EOB-DTPA «uptake» on the hepatobiliary phase of MR imaging. *Abdom Imaging*. 2015; 40: 2364–2371. DOI: 10.1007/s00261-015-0488-7.



- Granata V., Catalano O., Fusco R. et al. The target sign in colorectal liver metastases: an atypical Gd-EOB-DTPA «uptake» on the hepatobiliary phase of MR imaging. *Abdom. Imaging*. 2015; 40: 2364–2371. DOI: 10.1007/s00261-015-0488-7.
- Granata V., Fusco R., Catalano O. et al. Early assessment of colorectal cancer patients with liver metastases treated with antiangiogenic drugs: the role of intravoxel incoherent motion in diffusion-weighted imaging. *PLoS One*. 2015; 10: e0142876. DOI: 10.1371/journal.pone.0142876.
- Granata V., Fusco R., Catalano O. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance, computed tomography and contrast enhanced ultrasound in radiological multimodality assessment of peribiliary liver metastases. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179951. DOI: 10.1371/journal.pone.0179951.
- Ha S., Lee C.H, Kim B.H. et al. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatobiliary phase in the evaluation of hepatic metastasis from breast cancer: is the «target sign» a common finding? *Magn. Reson. Imaging*. 2012; 30:1083–1090. DOI: 10.1016/j.mri.2012.03.007.
- Han N.Y., Park B.J., Sung D.J. et al. Chemotherapy-induced focal hepatopathy in patients with gastrointestinal malignancy: gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging with clinical-pathologic correlation. *Radiology*. 2014; 271 (2): 416–425. DOI: 10.1148/radiol.13131810.
- Hess K.R., Varadhachary G.R., Taylor S.H. et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006; 106 (7): 1624–1633. DOI: 10.1002/cncr.21778.
- Jaques D.P., Coit D.G., Casper E.S., Brennan M.F. Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 1995; 221 (4): 392–397. DOI: 10.1097/00000658-199504000-00010.
- Kim A., Lee C.H., Kim B.H. et al. Gadoxetic acid-enhanced 3.0T MRI for the evaluation of hepatic metastasis from colorectal cancer: metastasis is not always seen as a «defect» on the hepatobiliary phase. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (12): 3998–4004. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.03.032.
- Kim Y.K., Park G., Kim C.S. et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for the detection and characterisation of liver metastases: comparison with multidetector-row CT. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1013): 539–547. DOI: 10.1259/bjr/25139667.
- Khan A.Z., Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Surg.* 2009; 16: 137–144. DOI: 10.1007/s00534-008-0016z.
- Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (22): 3677–3683. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5278.

- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Focal liver lesions, detection, characterization, ablation. Springer Verlag, 2005. ISBN:3540644644.
- Macera A., Lario C., Petracchini M. et al. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy. *Eur. Radiol.* 2013; 23 (3): 739–747. DOI: 10.1007/s00330-012-2658-0.
- Manfredi S., Lepage C., Hatem C. et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Clin. Colorectal. Cancer.* 2011; 10: 258–265. DOI: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
- Oh J.W., Oh S.N., Choi J.I. et al. Does the Gadoteric Acid-Enhanced Liver MRI Impact on the Treatment of Patients with Colorectal Cancer? Comparison Study with 18F-FDG PET/CT. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 8412071. DOI: 10.1155/2016/8412071.
- Park S.H., Kim H., Kim E.K. et al Aberrant expression of OATP1B3 in colorectal cancer liver metastases and its clinical implication on gadoteric acid-enhanced MRI. *Oncotarget.* 2017; 8: 71012– 71023. DOI: 10.18632/oncotarget.20295.
- Renzulli M., Clemente A., Ierardi A.M. et al. Imaging of Colorectal Liver Metastases: New Developments and Pending Issues. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (1): 151. DOI: 10.3390/cancers12010151.
- Ryu S.W., Saw R., Scolyer R.A. et al. Liver resection for metastatic melanoma: equivalent survival for cutaneous and ocular primaries. *J. Surg. Oncol.* 2013; 108 (2):129–135. DOI: 10.1002/jso.23361.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A. et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67: 177–193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- Sofue K., Tsurusaki M., Murakami T. et al. Does gadoteric acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? *Eur. Radiol.* 2014; 24: 2532–2539. DOI: 10.1007/s00330-014-3233-7.
- Zech C.J., Grazioli L., Breuer J. et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest. Radiol.* 2008; 43: 504–511. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181705cd1.
- Zhang W., Song T. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Drug. Discov. Ther.* 2014; 8 (5):194–200. DOI: 10.5582/ddt.2014.01037.

## Контрастирование гемангиом в гепатоспецифическую фазу

Гемангиома – самое частое доброкачественное новообразование печени, является второй по распространенности опухолью печени после метастазов (Karhunen P.J. et al., 1986). По данным литературы, встречается в популяции с частотой до 20% (Caseiro-Alves F. et al., 2007). В большинстве случаев она является случайной находкой при исследовании по поводу иных патологий (Bartolotta T.V. et al., 2009).

Гемангиомы чаще встречаются у женщин (частота возникновения гемангиом в соотношении ж/м 2–5:1) (Klotz T. et al., 2013). Некоторые гемангиомы имеют рецепторы к эстрогенам, они демонстрируют рост во время полового созревания, беременности (после терапии стимуляцией яичников кломифен цитратом и хорионическим гонадотропином человека) или приема оральных контрацептивов, андрогенов, стероидов (Togo A. et al., 2014). Самое крупное исследование, опубликованное в литературе на данный момент, сравнивает 94 пациентки, получающих гормональное лечение, с группой пациенток, не получавших лечения. В группе, получавшей лечение, увеличение размеров гемангиомы составило 22,7% от исходного размера гемангиомы, в то время как у пациенток, не получавших лечения, гемангиома в среднем увеличилась на 9,7% от исходного размера (Glinkova V. et al., 2004).

В большинстве случаев гемангиомы являются доброкачественными сосудистыми образованиями, часто бессимптомными, с низкой частотой осложнений и отсутствием злокачественного потенциала, и в большинстве случаев они не требуют хирургического лечения (Vilgrain V. et al., 2000).

По морфологическому строению различают несколько разновидностей гемангиом: капиллярные и кавернозные.

Капиллярная гемангиома состоит из большого количества переплетающихся капилляров со стенкой эндотелия, образующего несколько слоев. Ряд капилляров опухоли находится в спавшемся состоянии, эндотелий их расположен в виде концентрических групп и вытянутых тяжей. Капиллярные гемангиомы нередко отличаются инфильтрирующим ростом, оставаясь при этом доброкачественными опухолями.

Кавернозная гемангиома представлена крупными полостями различной формы, наполненными кровью, выстланными эндотелием и разграниченными тонкими перегородками из соединительной ткани.

Иногда кровь в полостях свертывается и образовавшаяся тромботическая масса организуется.

Гемангиомы чаще располагаются по периферии печени, хотя могут встречаться в любом месте паренхимы печени, в частности вдоль печеночных вен (Mamone G. et al., 2020). Размер гемангиом колеблется от нескольких миллиметров до более 20 см; они подразделяются на мелкие (до 3 см), средние (от 3 до 10 см) и гигантские гемангиомы (более 10 см) (Bajenaru N. et al., 2015).

Для диагностики гемангиом печени используются такие визуализационные исследования, как КТ, МРТ и УЗИ.

МР-картина: образование с четкими ровными контурами, гомогенной структуры, гипоинтенсивное на T1-ВИ и гиперинтенсивное на T2-ВИ. При контрастировании в большинстве случаев гемангиома демонстрирует характерный узнаваемый вид и характеризуется «глубочатым» контрастированием по периферии образования в артериальную фазу с последующим центрипетальным «заполнением» к отсроченной фазе, что позволяет дифференцировать гемангиому и гиперваскулярные опухоли, для которых характерно «вымывание» контрастного вещества в венозной и отсроченной фазах (рис. 6.11). МРТ считается лучшим методом визуализации гемангиом печени с чувствительностью 90–100% и специфичностью 91–99% (Leon M. et al., 2020).

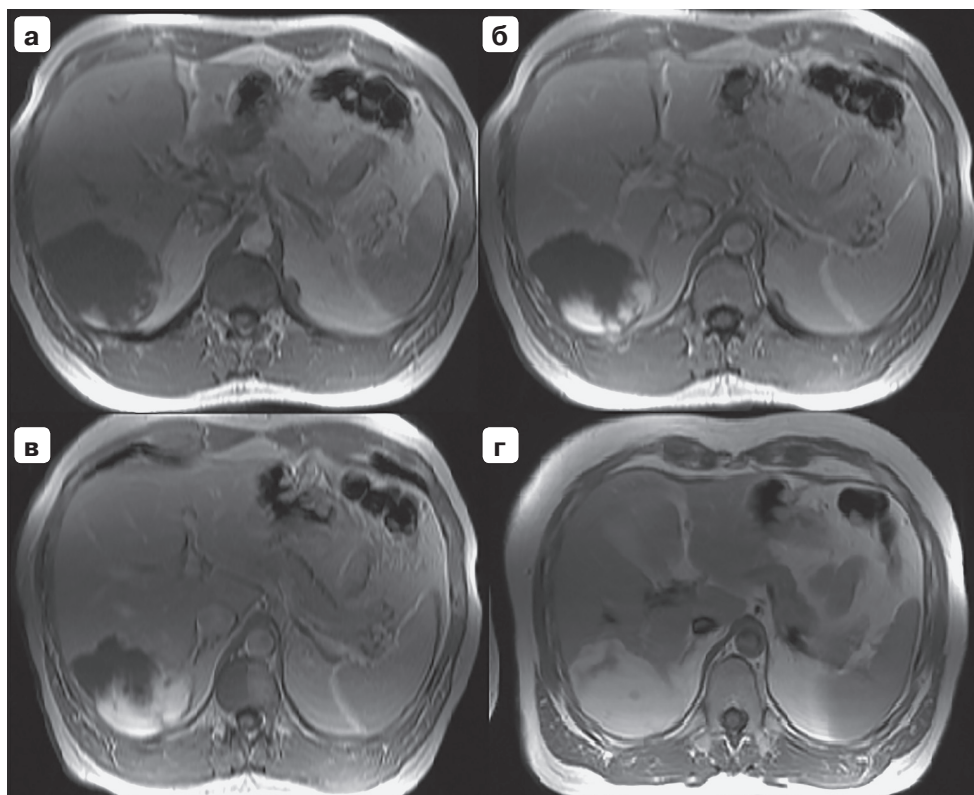
Как правило, гемангиомы не ограничивают диффузию на ДВИ (рис. 6.12) (Kim B. et al., 2015).

На изображениях отсроченных фаз гемангиомы часто демонстрируют полное заполнение и кажутся изоинтенсивными или гиперинтенсивными по отношению к окружающей паренхиме.

Однако может наблюдаться неполное заполнение контрастом образования, особенно при больших поражениях, поскольку в гемангиоме могут возникнуть фиброз или гиалинизация, кистозная дегенерация, а также отложение кальция (рис. 6.13).

Большинство гемангиом печени демонстрируют периферическое узловое контрастирование, однако небольшие (<2 см в диаметре) гемангиомы могут иметь быстрое, интенсивное и однородное контрастирование в артериальную фазу (рис 6.14) (Caseiro-Alves F. et al., 2007).

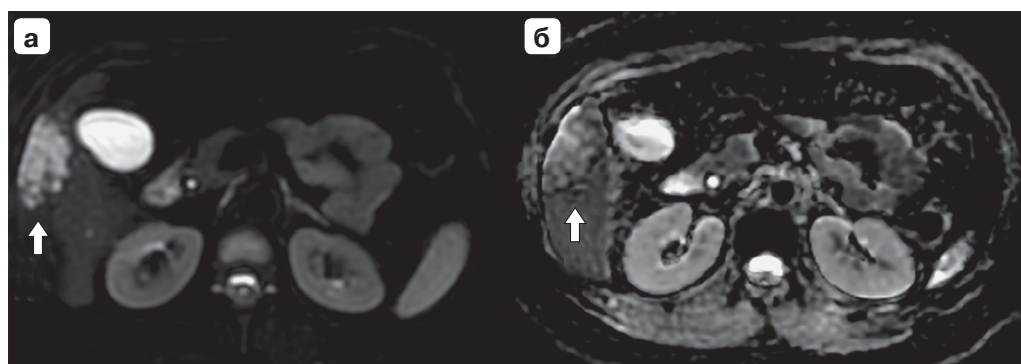
Поскольку гемангиомы не содержат гепатоциты, то при использовании ГСКП они являются гипоинтенсивными в гепатобилиарную фазу (рис. 6.15).



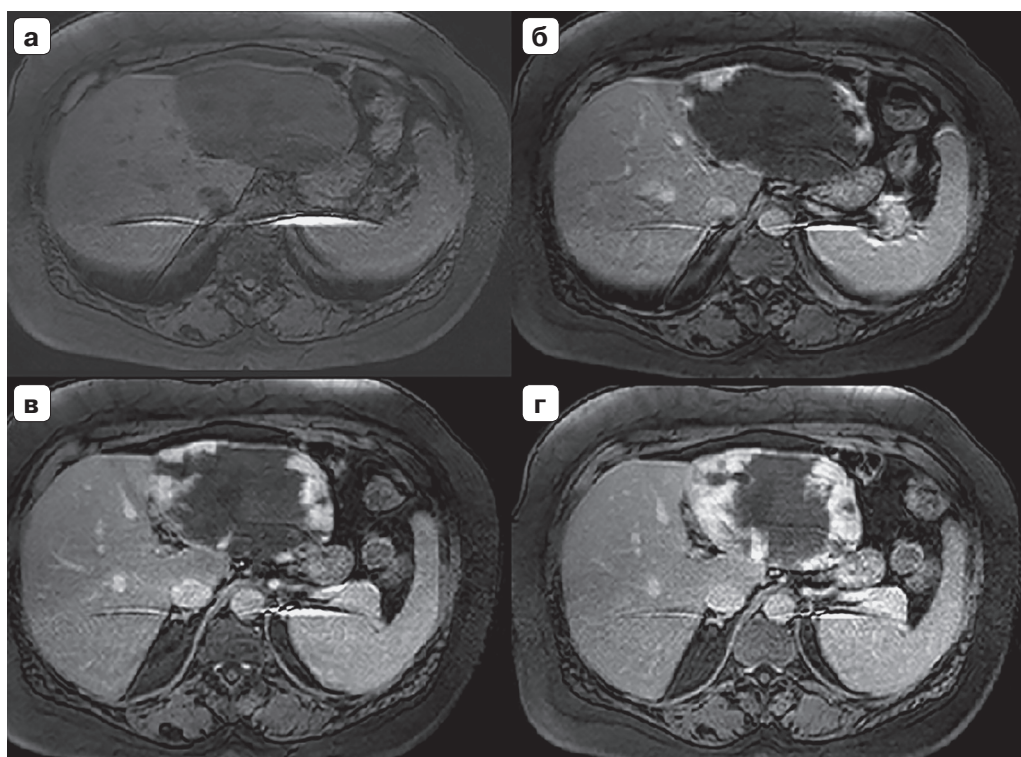
**Рис. 6.11.** Гемангиома  $S_{VI/VII}$  печени. МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением (Т1-ВИ). В  $S_{VI}$  и  $S_{VII}$  сегментах печени определяется округлое образование с экстраорганным компонентом размерами  $85 \times 70 \times 92$  мм, с неровными, достаточно четкими контурами, с умеренно повышенной интенсивностью на Т2 и гипоинтенсивное на Т1. При контрастировании образование накапливает контрастный препарат центрипетально с гомогенным заполнением к отсроченной фазе. **а** – ранняя артериальная фаза; **б** – поздняя артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения контрастного вещества).

**Рис. 6.13.** МРТ органов брюшной полости, гигантская гемангиома левой доли печени. Образование субтотально выполняет левую долю, расположено субкапсулярно с экстраорганным компонентом, овальной формы, с неровными контурами. В центральной части образования выражено Т1-гипоинтенсивные, Т2-гиперинтенсивные зоны неправильной формы наибольшим размером до 68 мм (участки гиалиноза). На фоне контрастного усиления накопление контрастного вещества лакунарное в артериальную фазу с последующей прогрессивной центрипетальной прогрессией, без признаков вымывания контрастного вещества .



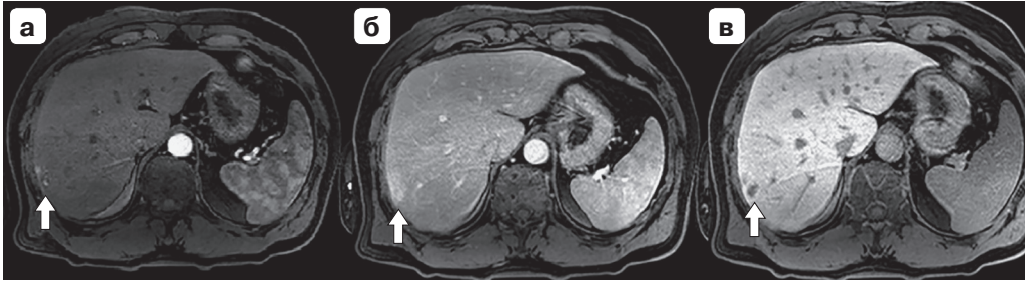


**Рис. 6.12.** МРТ органов брюшной полости, ДВИ и ИКД-карта (измеряемый коэффициент диффузии). Гемангиома  $S_{VI}$  печени. При сравнении ДВИ и ИКД-карты признаков ограничения диффузии в образовании не выявлено (белая стрелка). **а** – ДВИ; **б** – ИКД-карта.

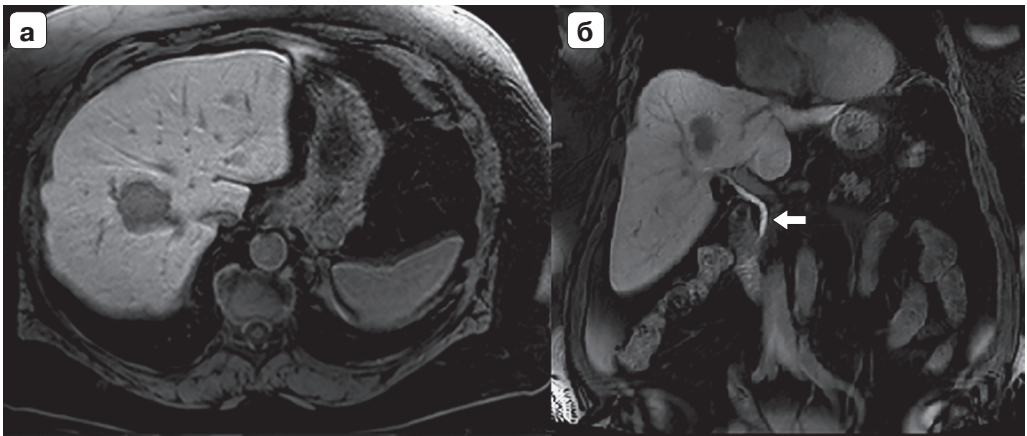


**Рис. 6.13 (окончание).** **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения контрастного вещества).





**Рис. 6.14.** МРТ органов брюшной полости с ГСКП. Мелкие капиллярные гемангиомы  $S_{VI-VII}$  печени. На границе VI–VII сегментов два участка измененного сигнала размерами  $12 \times 8$  мм и  $6 \times 3$  мм (белая стрелка), диффузию не ограничивают; накопление контрастного вещества интенсивное в артериальную фазу (аналогичное интенсивности крови в артериях), в портальную фазу диффузная перифокальная гиперинтенсивность, в гепатоспецифическую фазу контрастное вещество не накапливают. **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза; **в** – гепатоспецифическая фаза (20 мин после введения ГСКП).



**Рис. 6.15.** МРТ брюшной полости с ГСКП, гепатоспецифическая фаза (20 мин от введения контрастного вещества). Гемангиома  $S_{VIII}$  печени. В VIII сегменте интрапаренхиматозно расположенное образование размером 36 мм, с четкими дольчатыми контурами, тесно прилежит к печеночным венам. На фронтальном изображении виден контраст в просвете холедоха (белая стрелка), что означает правильность выполнения гепатоспецифической фазы. **а** – аксиальное изображение; **б** – фронтальное изображение.

Согласно исследованию U. Motosugi и соавт. (2011), надежными признаками, позволяющими отличить метастазы в печени от гемангиом при МРТ с гадоксетовой кислотой, были: кольцевидный характер контрастирования метастазов на изображениях артериальной фазы и яркий сигнал на T2-ВИ.

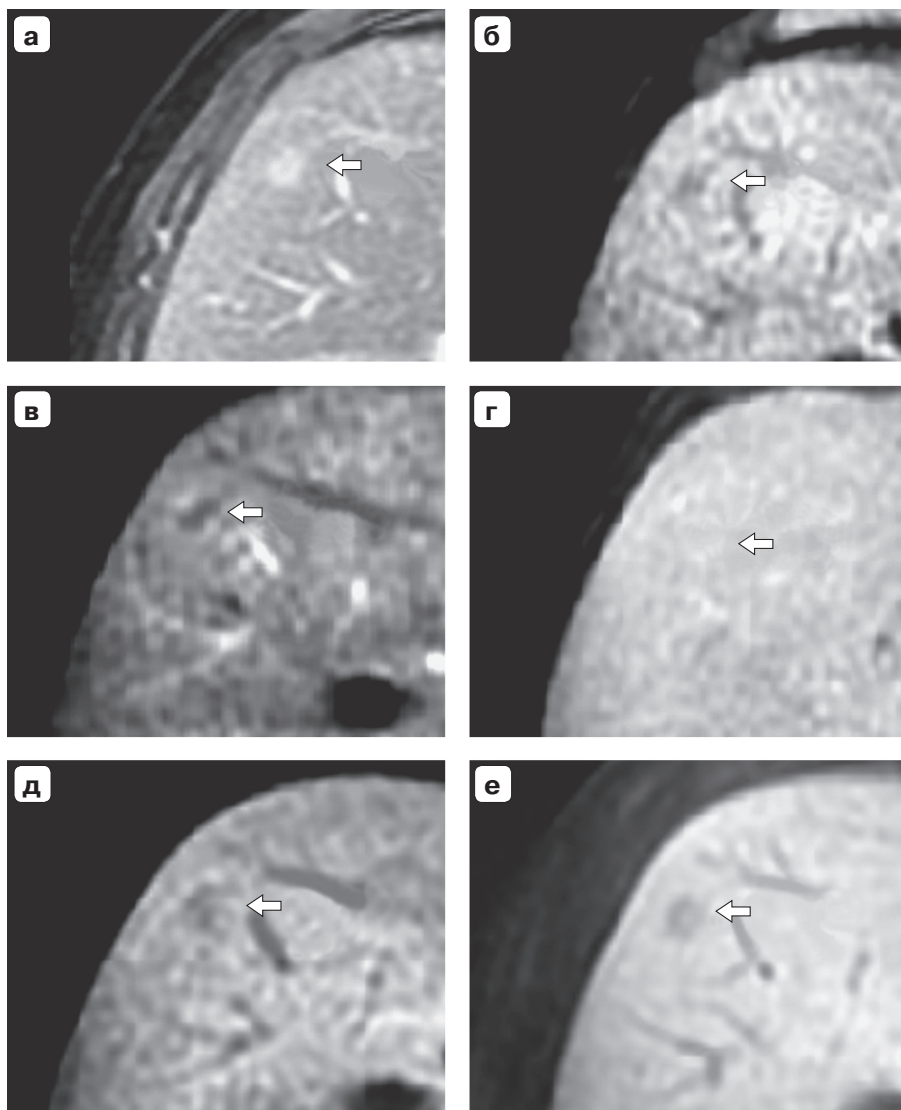
Исследование Y.Y. Kim и соавт. (2021) показало, что комбинация двух или более значимых признаков визуализации (неровные края образования, центрипетальное или узловое характер контрастирования в равновесной фазе и отсутствие ограничения диффузии) была эффективна для дифференциации гемангиомы печени от злокачественных опухолей с использованием МРТ с гадоксетовой кислотой.

По данным S. Goshima и соавт. (2010), чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой для обнаружения гемангиомы составляли 76%, 81% и 0,87 только для гепатобилиарной фазы; 97%, 88% и 0,97 только для динамической внеклеточной фазы и 97%, 88% и 0,98 для комбинации.

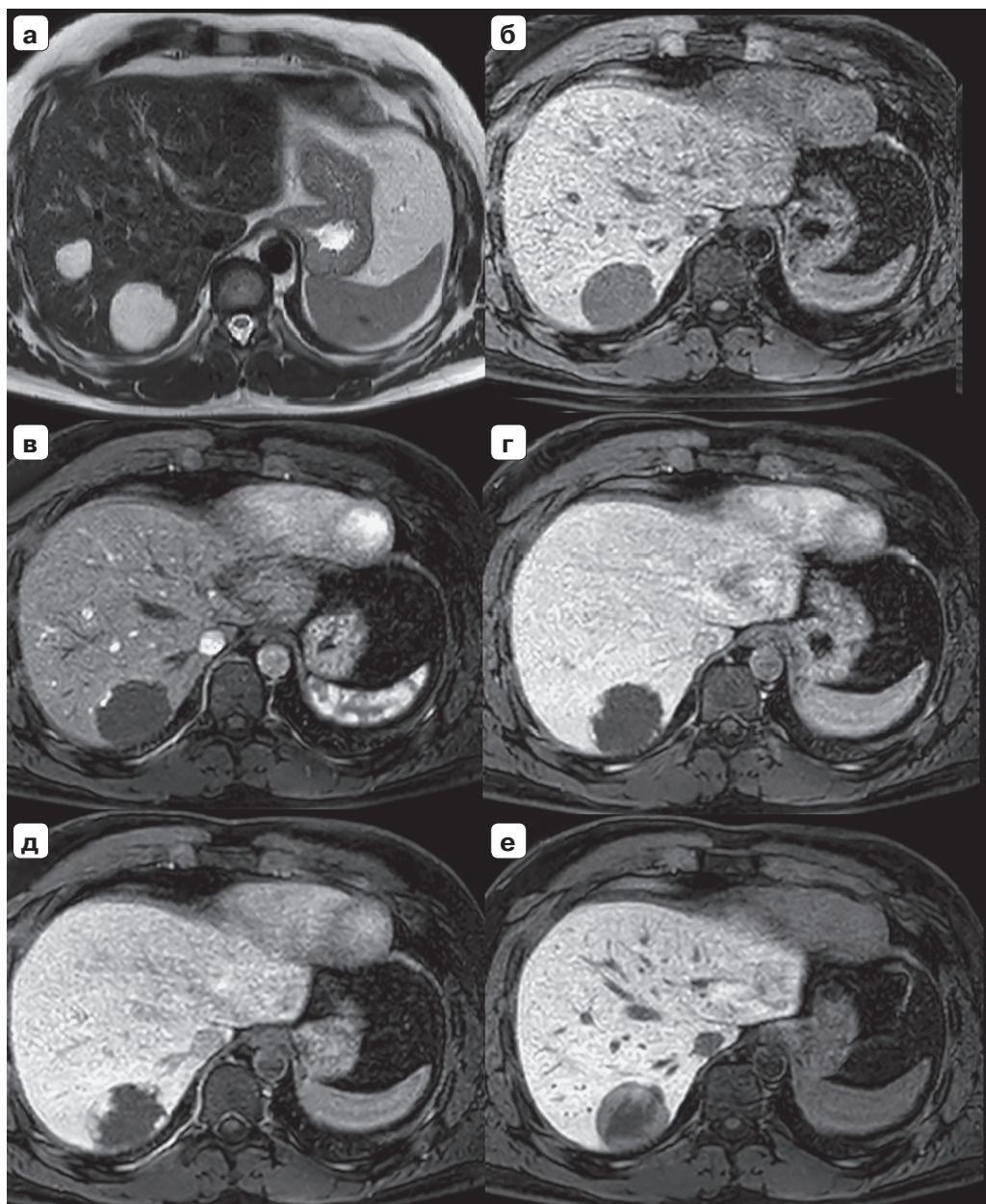
Когда гепатоспецифическая МРТ проводится с использованием динария гадоксетата (Gd-EOB-DTPA), гемангиома демонстрирует вышеупомянутые типичные характеристики контрастирования, однако может наблюдаться феномен «псевдовывывания» (pseudo wash-out) в равновесной фазе (через 5 мин после контрастирования), что может привести к ошибочному диагнозу (рис. 6.16).

Действительно «псевдовывывание» может привести к интерпретации гемангиом как злокачественных гиперваскулярных поражений с истинным «вымыванием». Этот результат связан с быстрой фармакокинетикой Gd-EOB-DTPA, с его ранним «вымыванием» из сосудистых пространств (Mamone G. et al., 2020).

Таким образом, в большинстве случаев гемангиомы просты в диагностике и демонстрируют характерный узнаваемый паттерн контрастирования. Однако в сложных, спорных случаях для правильной интерпретации изображений и постановки точного диагноза необходим комплексный подход, в том числе использование ГСКП (рис. 6.17, 6.18).

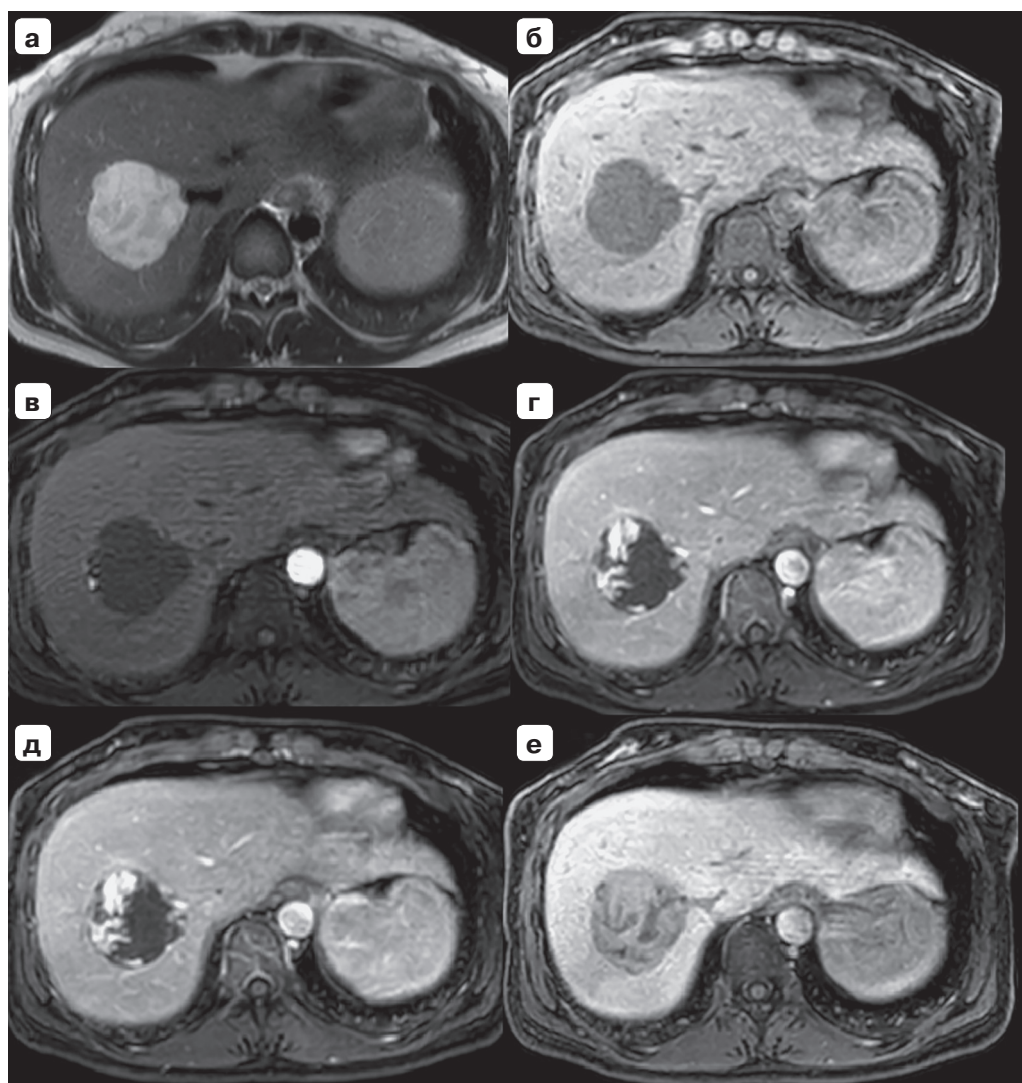


**Рис. 6.16.** МРТ органов брюшной полости с ГСКП (Gd-EOB-DTPA). Феномен «псевдовыведения» контрастного вещества гемангиомой. При МРТ с использованием ГСКП определяется гиперинтенсивное на T2, гипоинтенсивное на T1 образование, центрипетально накапливающее ГСКП в артериальную фазу. В венозную фазу образование изоинтенсивно паренхиме печени, а в отсроченную (5 мин после введения ГСКП) образование гипоинтенсивно паренхиме печени, что может симулировать феномен «выведения» контрастного вещества, характерный для злокачественных образований. На гепатоспецифической фазе образование не накапливает ГСКП. **а** – T2-ВИ, нативная фаза; **б** – T1-ВИ, нативная фаза; **в** – артериальная фаза; **г** – венозная фаза; **д** – отсроченная фаза (5 мин после введения ГСКП); **е** – гепатоспецифическая фаза (20 мин после введения ГСКП).



**Рис. 6.17.** МРТ с ГСКП: гемангиома  $S_{VII}$  печени крупных размеров, гиперинтенсивная на T2-ВИ (**а**), гипоинтенсивная на T1-ВИ (**б**). Образование демонстрирует центрипетальное накопление контрастного препарата в артериальную (**в**), венозную (**г**) и транзиторную (**д**) фазы. В гепатобилиарную фазу сохраняется умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал по периферии образования (**е**), менее интенсивный по сравнению с окружающей паренхимой печени.





**Рис. 6.18.** МРТ с ГСКП: гемангиома  $S_{VII/VIII}$  печени крупных размеров, гиперинтенсивная на T2-ВИ (а), гипоинтенсивная на T1-ВИ (б). Образование демонстрирует медленное центрипетальное накопление контрастного препарата в артериальную (в), венозную (г) и транзитную (д) фазы. В гепатобилиарную фазу образование субтотально заполняется контрастным препаратом и демонстрирует умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал (е), менее интенсивный по сравнению с окружающей паренхимой печени.

---

## Список литературы

- Bajenaru N., Balaban V., Săvulescu F. et al. Hepatic hemangioma – review. *J. Med. Life.* 2015; 8 Spec Issue (Spec Issue): 4–11. PMID: 26361504; PMCID: PMC4564031.
- Bartolotta T.V., Taibbi A., Midiri M., Lagalla R. Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom. Imaging.* 2009; 34 (2): 193–209. DOI: 10.1007/s00261-008-9378-6.
- Caseiro-Alves F., Brito J., Araujo A.E. et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur. Radiol.* 2007; 17 (6): 1544–1554. DOI: 10.1007/s00330-006-0503-z.
- Glinkova V., Shevah O., Boaz M., Levine A., Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut.* 2004; 53 (9):1352–1355. DOI: 10.1136/gut.2003.038646.
- Goshima S., Kanematsu M., Watanabe H. et al. Hepatic hemangioma and metastasis: differentiation with gadoxetate disodium-enhanced 3-T MRI. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (4): 941–946. DOI: 10.2214/AJR.09.3730.
- Karhunen P.J. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39 (2): 183–188. DOI: 10.1136/jcp.39.2.183.
- Kim B., Byun J.H., Kim H.J. et al. Enhancement patterns and pseudo-washout of hepatic haemangiomas on gadoxetate disodium-enhanced liver MRI. *Eur. Radiol.* 2015; 26 (1): 191–198. DOI: 10.1007/s00330-015-3798-9.
- Kim Y.Y., Kang T.W., Cha D.I. et al. Gadoteric acid-enhanced MRI for differentiating hepatic sclerosing hemangioma from malignant tumor. *Eur. J. Radiol.* 2021; 135: 109474. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109474.
- Klotz T., Montoriol P.F., Da Ines D. et al. Hepatic haemangioma: common and uncommon imaging features. *Diagn. Interv. Imaging.* 2013; 94 (9): 849–859. DOI: 10.1016/j.diii.2013.04.008.
- Leon M., Chavez L., Surani S. Hepatic hemangioma: What internists need to know. *Wild J. Gastroenterol.* 2020; 26 (1): 11–20. DOI: 10.3748/wjg.v26.i1.11.
- Mamone G., Di Piazza A., Carollo V. et al. Imaging of hepatic hemangioma: from A to Z. *Abdom. Radiol. (NY).* 2020; 45 (3): 672–691. DOI: 10.1007/s00261-019-02294-8.
- Motosugi U., Ichikawa T., Onohara K. et al. Distinguishing hepatic metastasis from hemangioma using gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 2011; 46 (6): 359–365. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182104b77.
- Toro A., Mahfouz A.E., Ardori A. et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann. Hepatol.* 2014; 13 (4): 327–339. PMID: 24927603.
- Vilgrain V., Boulous L., Vullierme M.P. et al. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics.* 2000; 20 (2): 379–397. DOI: 10.1148/radiographics.20.2.g00mc01379.

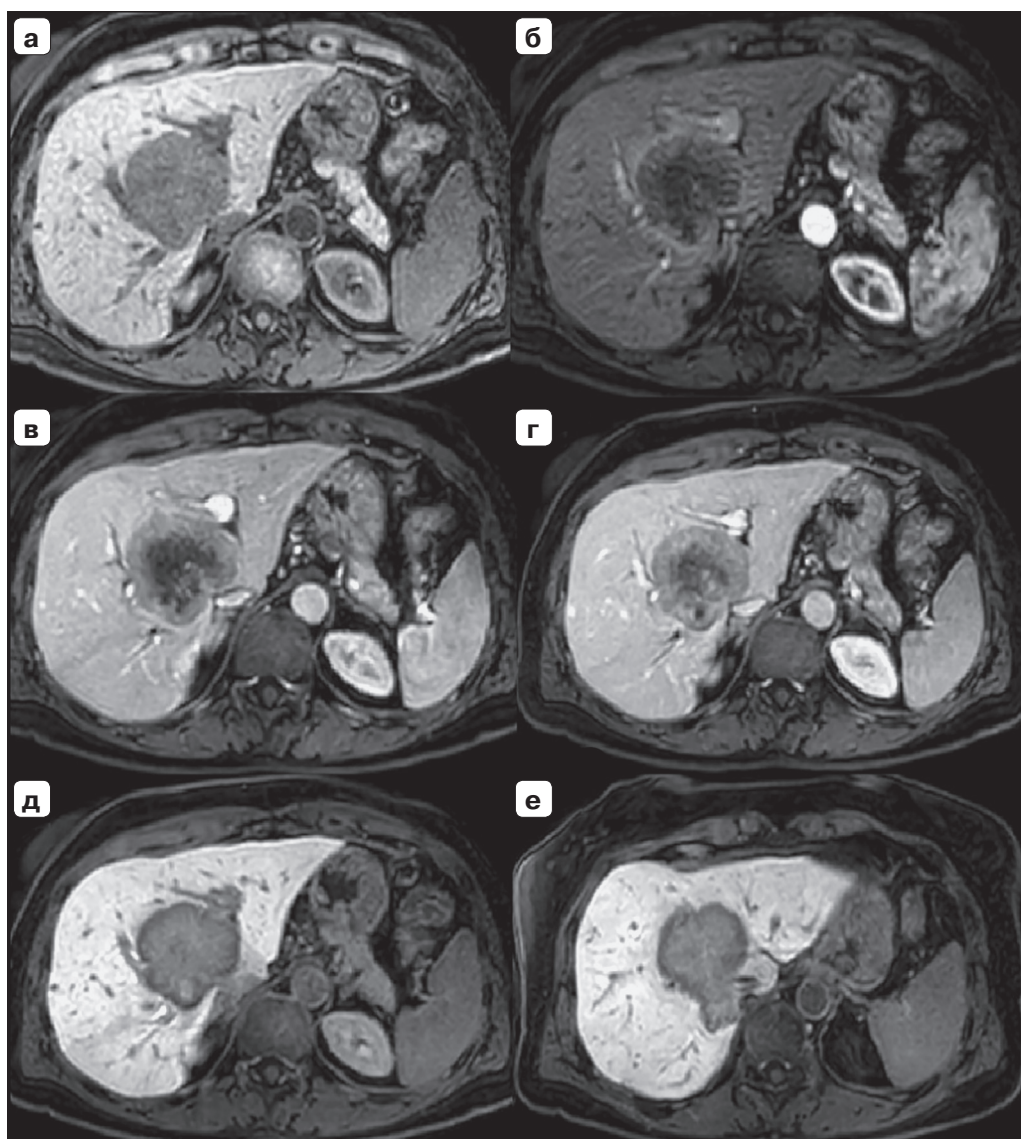


## Парадоксальное контрастирование очаговых образований, не содержащих гепатоциты, – достоинство или недостаток?

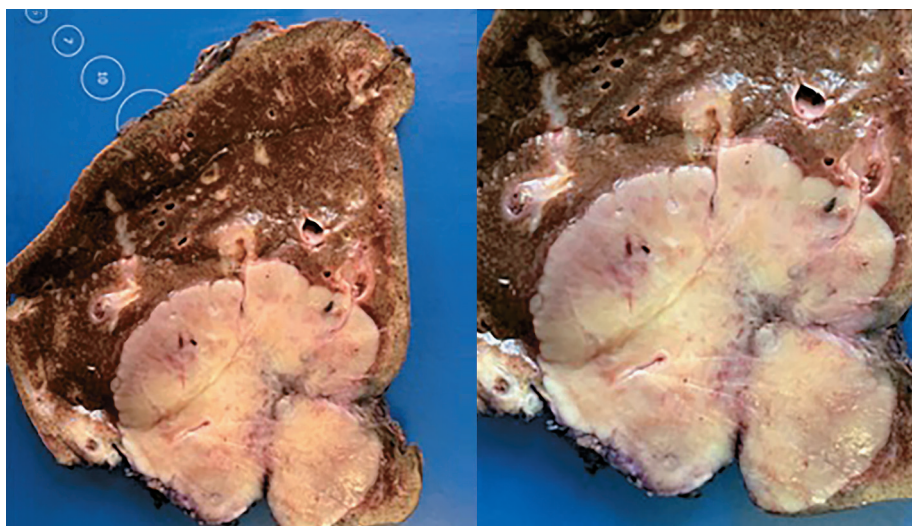
Применение гадокетовой кислоты в МР-визуализации традиционно основано на накоплении ее нормальными гепатоцитами, экспрессирующими мембранные белки-переносчики. На основании данного накопления и, как следствие, гиперинтенсивного МР-сигнала можно с уверенностью высказаться в пользу, например, ФНГ печени. Однако стоит учитывать также тот факт, что, несмотря на то что мы говорим о ГСКП, как о веществах, накапливающихся внутри клеток печени, для данного контрастного препарата также будут характерны те же свойства, что и для внеклеточных контрастных препаратов, в частности, накопление препарата во внеклеточном пространстве развитой фиброзной стромы в структуре ХЦР (рис. 6.19–6.22), некоторых метастазов или гемангиом крупных размеров (Vernuccio F. et al., 2021).

Парадоксальное накопление контрастного препарата в высоко- и 5–12% умеренно дифференцированных ГЦР, а также некоторых ГЦА может быть обусловлено как гиперэкспрессией мембранных переносчиков OATP1B1/B3, посредством которых гадокетовая кислота попадает в клетку, так и снижением экспрессии MRP2, осуществляющих ее транспорт из клетки (Kudo M., 2010; Kitao A. et al., 2011). Накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу отмечается в 83% ГЦА с активацией  $\beta$ -катенина и 19% воспалительных аденом и не характерно для HNF-1 $\alpha$ -инактивированных аденом (Ba-Ssalamah A. et al., 2015). Подобное накопление позволяет дифференцировать аденомы с наибольшим потенциалом злокачественной трансформации.

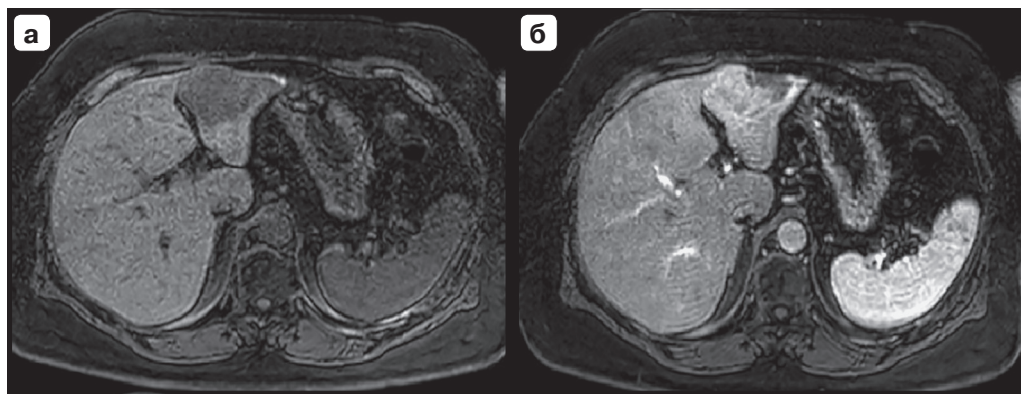
Кроме того, повышенное накопление ГСКП может отмечаться в участках фокального стеатоза, которые, как правило, локализуются во II сегменте, хвостатой доле или вблизи желчного пузыря и могут иметь различную форму. Данные зоны обычно не определяются на T2-ВИ, T1-ВИ и ДВИ, однако в гепатобилиарную фазу могут иметь повышенный МР-сигнал за счет сохраненной или даже повышенной функции мембранных переносчиков гепатоцитов (Ünal E. et al., 2019). Подобные изменения не должны ошибочно расцениваться как новообразование.



**Рис. 6.19.** ХЦР с узловым типом роста. МРТ с ГСКП. **а** – гипоинтенсивный очаг на T1-ВИ демонстрирует умеренное накопление контрастного препарата по периферии образования в артериальную (**б**), венозную (**в**) и транзиторную (**г**) фазы. В гепатобилиарную фазу определяется «мишеневидное» накопление контрастного препарата в виде умеренно гиперинтенсивного МР-сигнала, преимущественно в центральных отделах образования, за счет развитой фиброзной стромы (**д**, **е**) и менее интенсивной по сравнению с окружающей паренхимой печени периферической гипоинтенсивной зоны.



**Рис. 6.20.** Макропрепарат: умеренно дифференцированная холангиокарцинома (см. рис. 6.19). Опухоль распространяется на I сегмент печени с очагами инвазии сосудистых щелей, подрастает под собственную капсулу печени без ее инвазии.



**Рис. 6.21.** ХЦР с узловым типом роста левой доли печени. МРТ с ГСКП. **а** – гипоинтенсивное образование на T1-ВИ демонстрирует умеренное накопление контрастного препарата по периферии образования в артериальную (**б**), венозную (**в**) и транзиторную (**г**) фазы. В гепатобилиарную фазу определяется умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал по периферии образования (**д, е**).



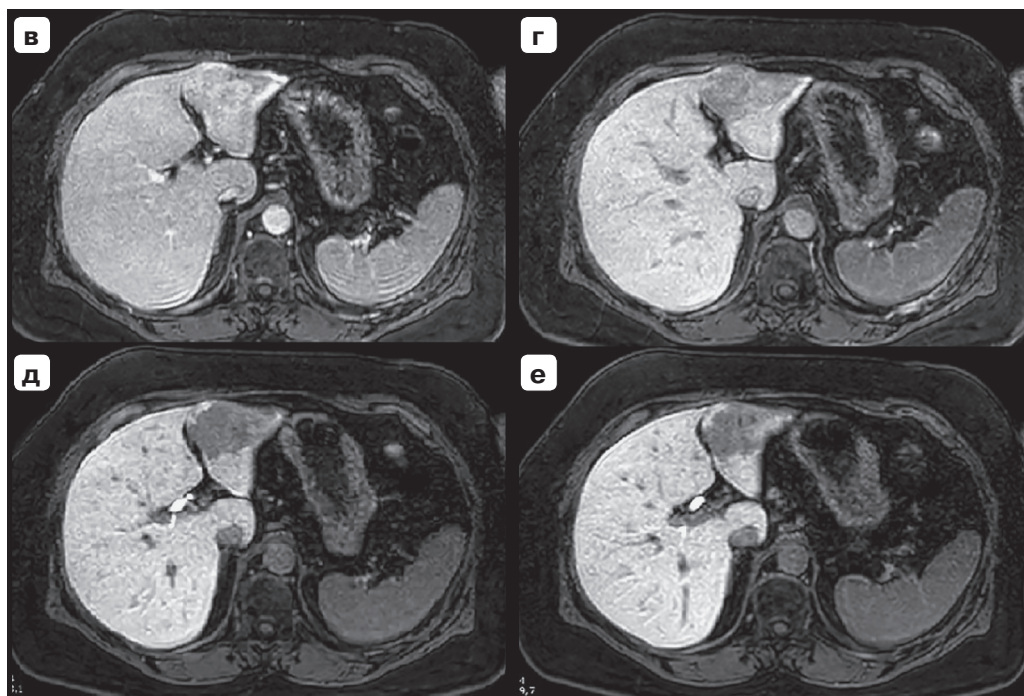


Рис. 6.21 (окончание).

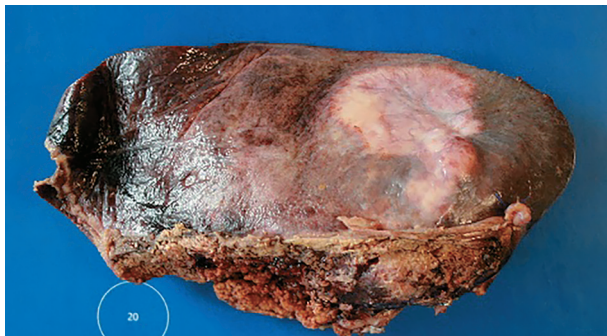


Рис. 6.22. Макропрепарат: умеренно дифференцированная холангиокарцинома см. рис. 6.21) левой доли печени, тип из мелких протоков, с сосудистой инвазией, с подрастанием под собственную капсулу и вращанием в серповидную связку печени с периневральной инвазией.

Эти особенности ГСКП непременно стоит учитывать при дифференциальной диагностике. Несмотря на то что на первый взгляд парадоксальное накопление ГСКП затрудняет дифференциальную диагностику, в ряде случаев подобное накопление может сыграть на пользу врачу-рентгенологу, позволив получить дополнительную информацию о структуре образования.

В частности, J. Koh и соавт. (2016) проанализировали данные МРТ с ГСКП 41 пациента с ХЦР внутрипеченочных желчных протоков с узловым типом роста. Авторы выявили, что для группы пациентов, у которых в гепатобилиарную фазу очаги ХЦР умеренно накапливали контрастный препарат, были характерны более низкие показатели выживаемости и менее продолжительное время до рецидива по сравнению с пациентами, у которых в гепатобилиарную фазу очаги ХЦР имели гипоинтенсивный МР-сигнал. Результаты гистологического исследования продемонстрировали, что в очагах ХЦР, умеренно накапливающих контрастный препарат в гепатобилиарную фазу, отмечалась более развитая фиброзная строма ( $p = 0,027$ ). Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение МРТ с ГСКП в диагностике ХЦР позволяет более точно предположить прогноз пациента.

Однако, согласно данным Y. Kang и соавт. (2012), процент относительного накопления контрастного препарата узлом ХЦР в гепатобилиарную фазу был значительно выше среди умеренно дифференцированных образований ( $66,4 \pm 42,1\%$ ) по сравнению с низкодифференцированными ( $36,84 \pm 21,5\%$ ) ( $p = 0,039$ ) и среди пациентов без метастазов в лимфатические узлы ( $59,7 \pm 28,8\%$ ) по сравнению с пациентами с вторичным поражением лимфатических узлов ( $24,9 \pm 14,7\%$ ) ( $p = 0,036$ ) (рис. 6.19–6.22).

При анализе данных МРТ больных ХЦР внутрипеченочных желчных протоков с узловым типом роста H.T. Jeong и соавт. (2013) отмечают, что «мишеневидное» накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу наблюдается в образованиях с более выраженным центральным фиброзом. Напротив, в узлах ХЦР с минимально выраженным фиброзом отмечался выраженно гипоинтенсивный сигнал в гепатобилиарную фазу. Подобное «мишеневидное» накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу представляет собой гиперинтенсивную центральную зону с нечеткими контурами с наличием гипоинтенсивной зоны по периферии образования и может встречаться в 42–57% ХЦР (Jeong H.T. et al., 2013; Koh J. et al., 2016; Min J.H. et al., 2017).

Для образований с более развитой фиброзной стромой характерны чрезмерное развитие внеклеточного матрикса, разрушение базальных мембран и продукция макромолекул, которые играют важную роль в клеточном росте, дифференцировке, адгезии между клетками, инвазии и, в конечном итоге, метастазировании опухолевых клеток (Nakanuma Y. et al., 2003). Кроме того, для данного типа характерна более частая периневральная инвазия и более высокая пролиферативная активность (Kajiya K. et al., 1999).

Схожее «мишеневидное» накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу может также отмечаться и в некоторых метастазах. Механизм подобного явления окончательно не ясен, предполагается, что это может быть обусловлено медленным накоплением в межклеточном пространстве фиброзной стромы и интерстициальной диффузией в зонах некроза (Ha S. et al., 2012; Granata V. et al., 2019).

Очаги ГЦР с парадоксальным накоплением ГСКП в гепатобилиарную фазу характеризуются, как правило, более высокой степенью дифференцировки, менее агрессивным течением, а также меньшей частотой инвазии воротной вены и развития рецидивов (Kitao A. et al., 2012).

Согласно данным J.W. Kim и соавт. (2017), для пациентов, у которых отмечалось парадоксальное накопление контрастного препарата в гепатобилиарную фазу, были характерны более активный захват липойодола при трансартериальной химиоэмболизации, более крупные размеры образования, наличие капсулы и меньшая частота рецидива в течение 6 мес после ТАХЭ.

Подобное накопление контрастного препарата очагом ГЦР, хотя и позволяет предположить дифференцировку образования и прогноз пациента, существенно затрудняет дифференциальную диагностику с другими очаговыми образованиями печени, в частности с ФНГ. J.W. Kim и соавт. (2017) отмечают, что наличие «вымывания» в венозную фазу является единственным независимым предиктором, который позволяет с чувствительностью 90% и специфичностью 100% дифференцировать ГЦР, гиперинтенсивный в гепатобилиарную фазу и ФНГ.

Таким образом, применение ГСКП не ограничивается только лишь дифференциальной диагностикой образований с наличием или отсутствием в структуре нормально функционирующих гепатоцитов. При оценке гепатобилиарной фазы непременно следует принимать во внимание возможность парадоксального накопления контрастного препа-



рата целым рядом образований. Однако при должных знаниях и опыте врача-рентгенолога подобный феномен не только не станет недостатком, затрудняющим диагностику, но и, возможно, позволит получить дополнительную ценную информацию о гистологической структуре образования, что даст возможность определить прогноз и спланировать оптимальную терапевтическую тактику.

## Список литературы

- Ba-Ssalamah A., Antunes C., Feier D. et al. Morphologic and molecular features of hepatocellular adenoma with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015; 277: 104–113. DOI: 10.1148/radiol.2015142366.
- Granata V., Fusco R., de Lutio di Castelguidone E. et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19: 129. DOI: 10.1186/s12876-019-1036-7.
- Ha S., Lee C.H., Kim B.H. et al. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatobiliary phase in the evaluation of hepatic metastasis from breast cancer: is the «target sign» a common finding? *Magn. Reson. Imaging*. 2012; 30: 1083–1090.
- Jeong H.T., Kim M.J., Chung Y.E. et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas: imaging-histologic correlation. *Am. J. Roentgenol*. 2013; 201 (4): W603–611. DOI: 10.2214/AJR.12.10262.
- Kajiyama K., Maeda T., Takenaka K. et al. The significance of stromal desmoplasia in intrahepatic cholangiocarcinoma: a special reference of ‘scirrhous-type’ and ‘noncirrhous-type’ growth. *Am. J. Surg. Pathol*. 1999; 23: 892–902. DOI: 10.1097/00000478-199908000-00006.
- Kang Y., Lee J.M., Kim S.H. et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images. *Radiology*. 2012; 264 (3): 751–760. DOI: 10.1148/radiol.12112308.
- Kim J.W., Lee C.H., Kim S.B. et al. Washout appearance in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: A differentiating feature between hepatocellular carcinoma with paradoxical uptake on the hepatobiliary phase and focal nodular hyperplasia-like nodules. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017; 45 (6): 1599–1608. DOI: 10.1002/jmri.25493.
- Kim J.W., Lee C.H., Park Y.S. et al. The value of paradoxical uptake of hepatocellular carcinoma on the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging for the prediction of lipiodol uptake after transcatheter arterial chemoembolization. *Eur. J. Radiol*. 2017; 89: 169–176. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.004.

- Kitao A., Matsui O., Yoneda N. et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 2056–2066. DOI: 10.1007/s00330-011-2165-8.
- Kitao A., Matsui O., Yoneda N. et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation between biologic features and signal intensity on gadoxetic acid-enhanced MR images. *Radiology.* 2012; 265 (3): 780–789. DOI: 10.1148/radiol.12120226.
- Koh J., Chung Y.E., Nahm J.H. et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: prognostic value of preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (2): 407–416. DOI: 10.1007/s00330-015-3846-5.
- Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? *Oncology.* 2010; 78: 87–93. DOI: 10.1159/000315235.
- Min J.H., Kim Y.K., Choi S.Y. et al. Differentiation between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with target sign on diffusion-weighted imaging and hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Classification tree analysis applying capsule and septum. *Eur. J. Radiol.* 2017; 92: 1–10. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.04.008.
- Nakanuma Y., Harada K., Ishikawa A. et al. Anatomic and molecular pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10: 265–281. DOI: 10.1007/s00534-002-0729-3.
- Ünal E., İdilman İ.S., Karaosmanoğlu A.D. et al. Hyperintensity at fat spared area in steatotic liver on the hepatobiliary phase MRI. *Diagn. Interv. Radiol.* 2019; 25: 416–420. DOI: 10.5152/dir.2019.18535.
- Vernuccio F., Gagliano D.S., Cannella R. et al. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging.* 2021; 12 (1): 8. DOI: 10.1186/s13244-020-00928-w.



## Глава 7

Гепатоспецифическая фаза  
контрастного усиления  
как объективный фактор  
оценки неоадьювантной  
и адьювантной терапии  
опухолей печени



В последние годы отмечается активное развитие химио- и иммунотерапии в лечении опухолей печени. Этот факт ставит перед рентгенологом ряд актуальных задач, включающих в себя оценку результатов лечения после проведения неoadъювантной и адъювантной терапии. В частности, своевременное выявление неэффективности проводимого лечения может позволить вовремя скорректировать терапию и добиться лучших результатов лечения пациента.

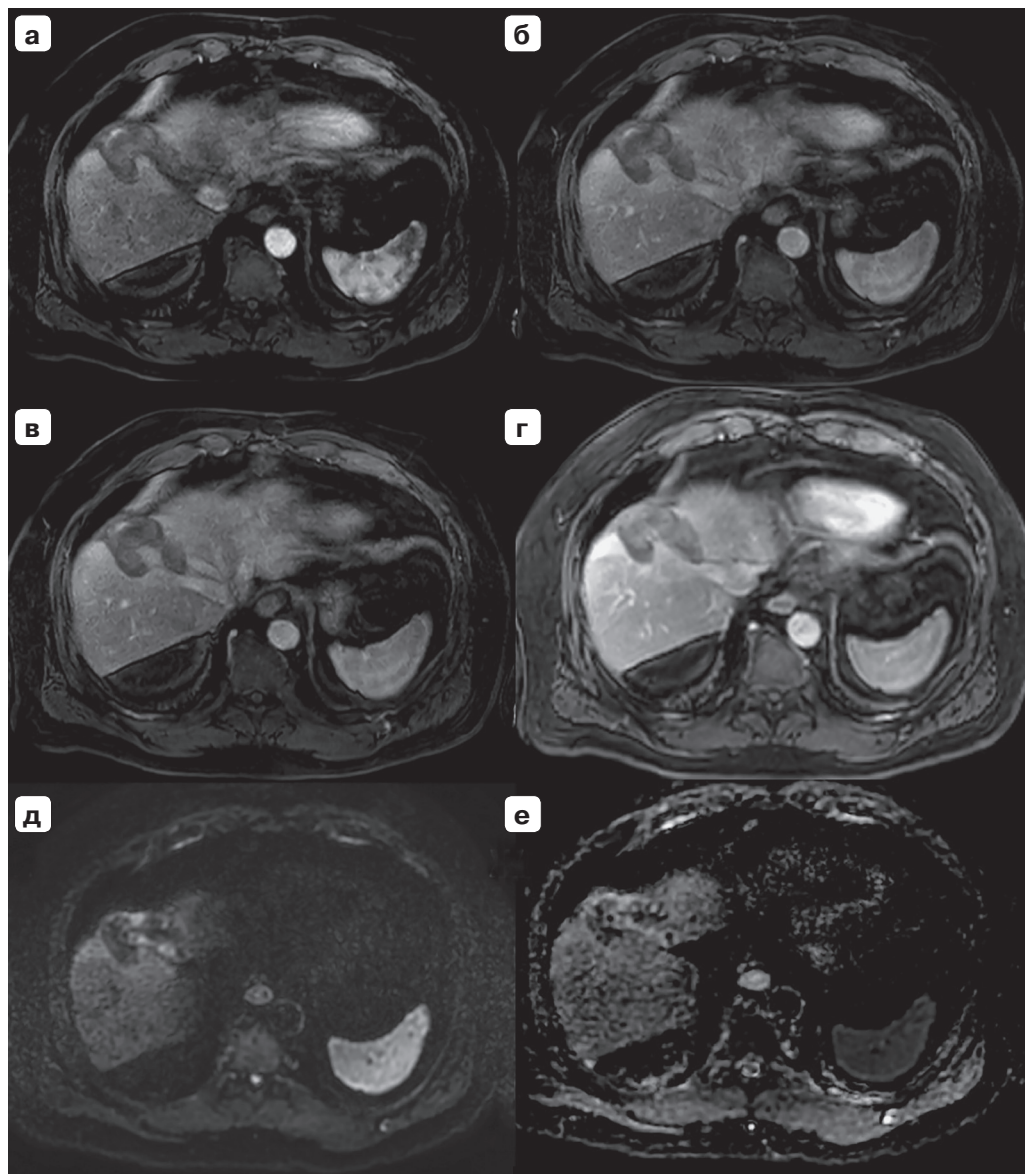
При томографической оценке ГЦР, подвергшегося лечению таргетными химиотерапевтическими препаратами, происходит целый ряд изменений, которые выявляются на диагностических изображениях: изменение степени накопления опухолью контрастного препарата (чаще все же – уменьшение) за счет изменения васкуляризации образования, появление в структуре опухоли участков кистозной дегенерации и кровоизлияний с изменением размеров очага в сторону как уменьшения, так и увеличения (рис. 7.1).

Таким образом, в результате применения перечисленных терапевтических методик *может быть отмечено как уменьшение, так и увеличение узла ГЦР*. Для оценки этих изменений была разработана система mRECIST, получившая в настоящее время наиболее широкое распространение. Согласно этой системе, *к таргетным образованиям относят гипervasкулярные очаги (выявляемые в артериальную фазу) с ровными контурами >1 см*.

Выделяют следующие результаты проводимого лечения. Полный ответ характеризуется отсутствием внутриопухолевого накопления контрастного препарата в артериальную фазу сканирования, частичный ответ – уменьшением суммы диаметров жизнеспособной ткани опухоли (накапливающей контрастное вещество) минимум на 30%. Стабильное течение заболевания – нет изменений, классифицируемых как частичный ответ или прогрессирование. Прогрессирование заболевания – увеличение наименьшей суммы диаметров жизнеспособной (накапливающей контрастное вещество) ткани опухоли минимум на 20% (Lencioni R., Lovet J.M., 2010).

На сегодняшний день пациентам с ГЦР, которым не может быть выполнена хирургическое лечение или абляция, может быть показана химиотерапия, в частности Сорафенибом. Данный препарат блокирует сигнальный путь Ras/Raf/MEK/ERK и воздействует на рецепторы факто-





**Рис. 7.1.** МРТ с экстрацеллюлярным контрастным препаратом: состояние после резекции сигмовидной кишки, комбинированного лечения метастазов аденокарциномы сигмовидной кишки в печени, радиочастотной абляции метастаза S<sub>VIII</sub>, нескольких курсов химиотерапии. На постконтрастных фазах исследования (**а, б, в, г**) и на ДВИ (**д**) и ИКД (**е**) «новых» очагов вторичного поражения не выявлено.

ров роста VEGFR 2 и VEGFR3 и, таким образом, подавляет пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез в опухоли.

Однако было показано, что эффективность применения Сорафениба составляет 43% (Llovet J.M. et al., 2008). Результаты исследований продемонстрировали, что применение данного препарата имело наилучший терапевтический эффект и было связано с более высокой выживаемостью у пациентов с повышенной экспрессией RAF1, BRAF и VEGFR по сравнению с пациентами, у которых экспрессия этих генов и рецептора была снижена (Lei J. et al., 2016).

Z. Dong и соавт. (2019) проанализировали данные МРТ с ГСКП и выявили, что *наличие неполной капсулы или ее отсутствие, а также наличие внутриопухолевых сосудов было связано с повышенной экспрессией BRAF и RAF1.*

*МРТ с ГСКП продемонстрировала более высокую точность по сравнению с КТ с внутривенным контрастированием в выборе лечебной тактики между абляцией и паллиативной радиоэмболизацией иттрием-90 в сочетании с приемом Сорафениба.* Критерием отбора пациентов для выполнения абляции являлось наличие не более 4 очагов размером не более 5 см и отсутствие макрососудистой инвазии. Применение МРТ с ГСКП позволило выявлять дополнительные очаги небольших размеров, не определявшиеся при КТ, что влияло на выбор тактики лечения (Ricke J. et al., 2020).

Применение неoadьювантой химиотерапии с последующей резекций печени продемонстрировало многообещающие результаты в лечении метастазов колоректального рака и позволило повысить 5-летнюю выживаемость до 58% (Lau W.Y., Lai E.C., 2007). При этом крайне важна своевременная и точная диагностика количества, размеров и локализации образований. В исследовании Н.Т. Jeong и соавт. (2012) авторы продемонстрировали, что изменения паренхимы печени, связанные с проведением химиотерапии, в большей степени влияли на визуализацию очагов в динамические фазы контрастирования и в меньшей степени на гепатобилиарную фазу. Таким образом, оценка гепатобилиарной фазы, выполненной на 10-й и 20-й минутах с момента введения контрастного препарата, продемонстрировала большую чувствительность в выявлении метастазов печени после химиотерапии по сравнению с оценкой динамических фаз сканирования (95,5 и 96,3% соответственно против 77,9%). При этом по сравнению с изображениями пациентов без предшествующей химиотерапии в группе неoadьювантной терапии

отношение сигналов очаг/паренхима снижалось на изображениях, полученных на 10-й минуте, и значимо не изменялось на изображениях, полученных на 20-й минуте. Авторы связывают это с возможным снижением захвата гадооксетовой кислоты мембранными переносчиками вследствие таких изменений, как стеатоз и синдром обструкции синусоидов после проведения химиотерапии. Тем не менее сниженное качество визуализации значимо не влияло на количество выявленных очагов. Таким образом, авторы считают допустимым выполнение гепатобилиарной фазы на 10–15-й минуте с момента введения контрастного препарата.

*Проведение химиотерапии способно оказывать влияние на диагностическую эффективность КТ и МРТ, вызывая стеатоз и синдром обструкции синусоидов, обуславливая таким образом сниженное и более гетерогенное накопление контрастного препарата паренхимой печени, что, в свою очередь, снижает качество визуализации очагов на ее фоне (Peppercorn P.D. et al., 1998).*

При синдроме обструкции синусоидов (СОС) отмечается повреждение эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к истончению интимы и выходу эритроцитов в пространство Диссе. Агрегация эндотелиальных клеток и эритроцитов в синусоидах создает препятствие венозному оттоку, приводя к стазу крови и расширению синусоидов. Развиваются фиброз и облитерация центральных вен, что может приводить к центрилобулярному некрозу гепатоцитов. Клинические проявления СОС характеризуются быстрым увеличением размеров и повышением плотности печени, нарастанием асцита. В биохимическом анализе крови преобладает повышение маркеров холестаза (ЩФ, ГГТ). Факторами риска выступают высокие дозы облучения, а также такие препараты, как бусульфан, цитарабин, циклофосфамид, кармустин, митомицин, б-меркаптопурин, азатиоприн, дакарбазин и оксалиплатин (Ткаченко П.Е. и др., 2018).

По данным Y. Ding и соавт. (2020), гепатомегалия, спленомегалия, утолщение стенки желчного пузыря, сужение печеночных вен и повышение уровня аминотрансферазы были связаны со степенью неопухоловой гетерогенности паренхимы печени, вызванной СОС.

Лекарственно-индуцированный стеатоз морфологически может быть представлен как крупнокапельной, так и мелкокапельной жировой инфильтрацией гепатоцитов. Поражение развивается в результате нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Клинически стеатоз протекает бессимптомно и может быть выявлен с помощью луче-

вых методов диагностики. Присоединение воспалительной реакции ведет к лекарственно-индуцированному стеатогепатиту; он характеризуется повышением уровня печеночных аминотрансфераз и может приводить к развитию фиброза и цирроза печени (Ткаченко П.Е. и др., 2018).

*В зонах очагового стеатоза печени может снижаться функция гепатоцитов и отмечаться сниженное накопления ГСКП.* Напротив, в участках неизменной паренхимы может наблюдаться *компенсаторное повышение функции мембранных переносчиков гепатоцитов и повышенное накопление гепатоспецифического препарата, что может быть ошибочно расценено как ФНГ-подобное новообразование.* Оценка МР-изображений в фазу и противофазу может позволить правильно интерпретировать выявленные изменения (Ünal E. et al., 2018).

На фоне прием оксалиплатина СОС развивается наиболее часто (в 51–79% случаев), что обуславливает повреждение центрилобулярных гепатоцитов и снижение экспрессии мембранных переносчиков ОАТР1В3, вызывая гетерогенное накопление ГСКП в гепатобилиарную фазу паренхимой печени (Yoneda N. et al., 2015).

Данные изменения могут либо затруднять обнаружение очагов небольших размеров или, напротив, приводить к ошибочному выявлению дополнительных очагов в результате диффузного ретикулярного снижения МР-сигнала в гепатобилиарную фазу. Кроме того, *СОС сам по себе может обуславливать развитие печеночной недостаточности после успешно выполненной хирургической резекции.* Согласно результатам исследований, выраженность СОС регрессировала в течение 3–7 мес после прекращения терапии оксиплатином (Rubbia-Brandt L. et al., 2004). Таким образом, выявление данных изменений может позволить спланировать время выполнения резекции и скорректировать химиотерапевтическое лечение (Shin N.Y. et al., 2012).

Тем не менее на сегодняшний день применение МРТ с ГСКП можно назвать методикой выбора при оценке очагов в печени после проведения химиотерапии, что подтверждается рядом публикаций.

По данным метаанализа чувствительность КТ, МРТ с ГСКП и ПЭТ-КТ в выявлении метастазов колоректального рака в печени составляла 82,1% (95% ДИ 74,0–88,1%), 93,1% (95% ДИ 88,4–96,0%) и 74,1% (95% ДИ 62,1–83,3%) соответственно. Специфичность КТ, МРТ с ГСКП и ПЭТ-КТ составляла 73,5% (95% ДИ 53,7–86,9%), 87,3% (95% ДИ 77,5–93,2%) и 93,9% (95% ДИ 83,9–97,8%) соответственно. После проведения неoadьювантной терапии чувствительность и специфич-

ность МРТ с ГСКП снижались с 96 до 89% и с 90 до 75% соответственно (Choi S.H. et al., 2018).

По данным F.L. Rojas Limpe и соавт. (2014), чувствительность МРТ с ГСКП в выявлении метастазов печени без предшествующей неоадьювантной химиотерапии составила 94%. На фоне предшествующей неоадьювантной химиотерапии чувствительность данной методики составляла 90%, что превышало показатели чувствительности КТ с контрастным усилением (77%), ПЭТ-КТ (48%) и УЗИ с контрастным усилением (79%). При сравнении с интраоперационным УЗИ с контрастным усилением МРТ с ГСКП показала сопоставимые результаты (95 и 90% соответственно,  $p = 0,227$ ). Таким образом, несмотря на незначительное снижение чувствительности после проведения химиотерапии, МРТ с ГСКП можно считать наиболее оптимально методикой для оценки результатов лечения данной группы пациентов (см. рис. 7.1).

V. Kulemann и соавт. (2011) при оценке результатов КТ и МРТ в выявлении метастазов колоректального рака у пациентов с диффузной жировой инфильтрацией печени на фоне неоадьювантной химиотерапии показали, что чувствительность МРТ с ГСКП *значимо превосходит КТ с контрастным усилением (88 и 65% соответственно), особенно при выявлении очагов менее 1 см (66 и 11% соответственно)*. При оценке очагов размером более 1 см чувствительность двух методик *значимо не различалась*.

В отличие от постконтрастных изображений и, в частности, гепатобилиарной фазы, на которые проведение химиотерапии оказывает определенное влияние, снижая качество визуализации вследствие развития СОС и стеатоза, ДВИ менее подвержены данным изменениям.

По данным М.Н. Ю и соавт. (2015), при оценке двумя рентгенологами диагностическая точность МРТ с ГСКП и ДВИ в выявлении метастазов колоректального рака была несколько ниже в группе пациентов, которым была проведена неоадьювантная терапия, по сравнению с пациентами без предшествующей химиотерапии, однако данные различия были статистически незначимы (0,926 и 0,944 против 0,905 и 0,885;  $p > 0,05$ ). Чувствительность и положительная прогностическая ценность также были сопоставимы (чувствительность: 93,5–96,8% против 91,0–93,6%, положительная прогностическая ценность: 90,0–95,1% против 86,9–89,7%;  $p > 0,05$ ).

A. Mascera и соавт. (2013) также продемонстрировали, что совокупная оценка постконтрастных изображений при МРТ с ГСКП и ДВИ



позволяет значимо повысить чувствительность и диагностическую точность в выявлении метастазов колоректального рака после проведения химиотерапии по сравнению с оценкой только постконтрастных изображений (73,6 и 76,5% против 91 и 89,2% и 91%;  $p < 0,001$ ).

В исследовании S.S. Kim и соавт. (2017) выявлено, что при исчезновении метастазов на фоне химиотерапии по данным МРТ с ГСКП и ДВИ у пациентов без СОС рецидив в течение двух лет отмечался только в 4,9% случаев. При наличии СОС и исчезновении метастазов рецидив заболевания в течение двух лет наступал в 15,7% случаев. При наличии единичных очагов размером  $\leq 5$  мм рецидив заболевания в течение двух лет наблюдался в 33,2%.

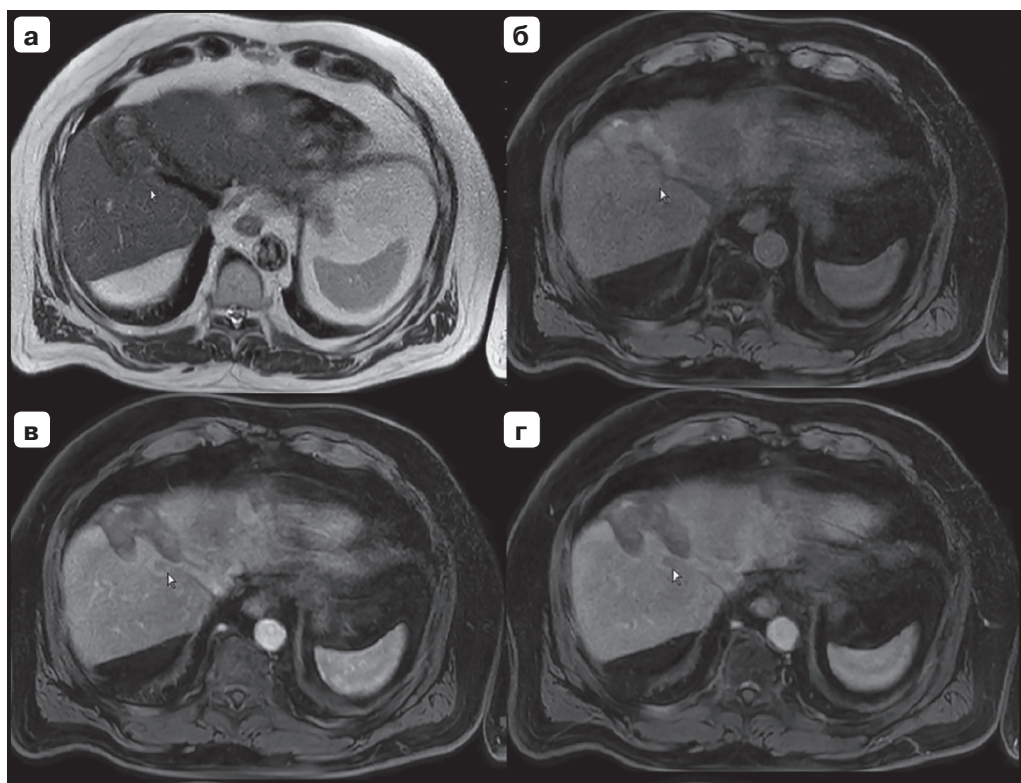
*Применение ГСКП может быть оправдано не только для оценки проведенной химиотерапии, но также и для ее планирования.*

В своем исследовании S. Murata и соавт. (2018) с целью прогнозирования ответа пациентов с метастазами колоректального рака на химиотерапию измеряли относительное накопление опухолью контрастного препарата на 90-й секунде с момента его введения и в гепатобилиарную фазу на 20-й минуте ( $SI_H$ ) по формуле:  $RTE (\%) = [(SI_H - SI_P) / SI_P] \times 100$ , где  $SI_P$  – интенсивность сигнала на преконтрастных изображениях. Средние значения относительного накопления контрастного препарата опухолью в гепатобилиарную фазу были значительно выше в группе пациентов, ответивших на проводимое лечение ( $37,2 \pm 10,9\%$  против  $17,9 \pm 10,5\%$  соответственно;  $p = 0,0006$ ). При пороговом значении 24,2% (AUC 0,90) чувствительность и специфичность в определении ответа на химиотерапию составили 93,3 и 72,7% соответственно. Однако значимых различий в выживаемости без прогрессирования заболевания между двумя группами выявлено не было.

Таким образом, применение МРТ с ГСКП целесообразно на всех этапах проведения химиотерапии как при планировании и прогнозировании ответа на лечение, так и для оценки проведенной терапии (рис. 7.2).

Несмотря на то что изменения паренхимы печени, связанные с проведением химиотерапии, такие как стеатоз и синдром обструкции синусоидов, могут обуславливать ухудшение визуализации очагов печени, МРТ с ГСКП по-прежнему остается методикой выбора для данной группы пациентов. Кроме того, сама по себе оценка данных изменений печени на МР-изображениях в гепатобилиарную фазу может позволить оптимально спланировать лечение пациента.





**Рис. 7.2.** МРТ с ГСКП: состояние после резекции сигмовидной кишки, комбинированного лечения метастазов аденокарциномы сигмовидной кишки в печени, радиочастотной абляции метастаза  $S_{VIII}$ , нескольких курсов химиотерапии. В  $S_{VIII}$  печени по диафрагмальной поверхности выявляется очаг небольших размеров, не определявшийся на предыдущем исследовании (рис. 7.1) и на T2- и T1-ВИ (**а, б**), отчетливо гипоинтенсивный в гепатобилиарную фазу (**е**), слабо гипоинтенсивный в артериальную (**в**), венозную (**г**) и транзитную фазы (**д**), с умеренной гиперваскуляризацией по периферии очага в артериальную фазу, ограничивающий диффузию (**ж, з**). Определяются признаки жирового гепатоза (**и, к**) и умеренное ретикулярное снижение контрастирования паренхимы печени в гепатобилиарную фазу (**е**) на фоне полихимиотерапии.

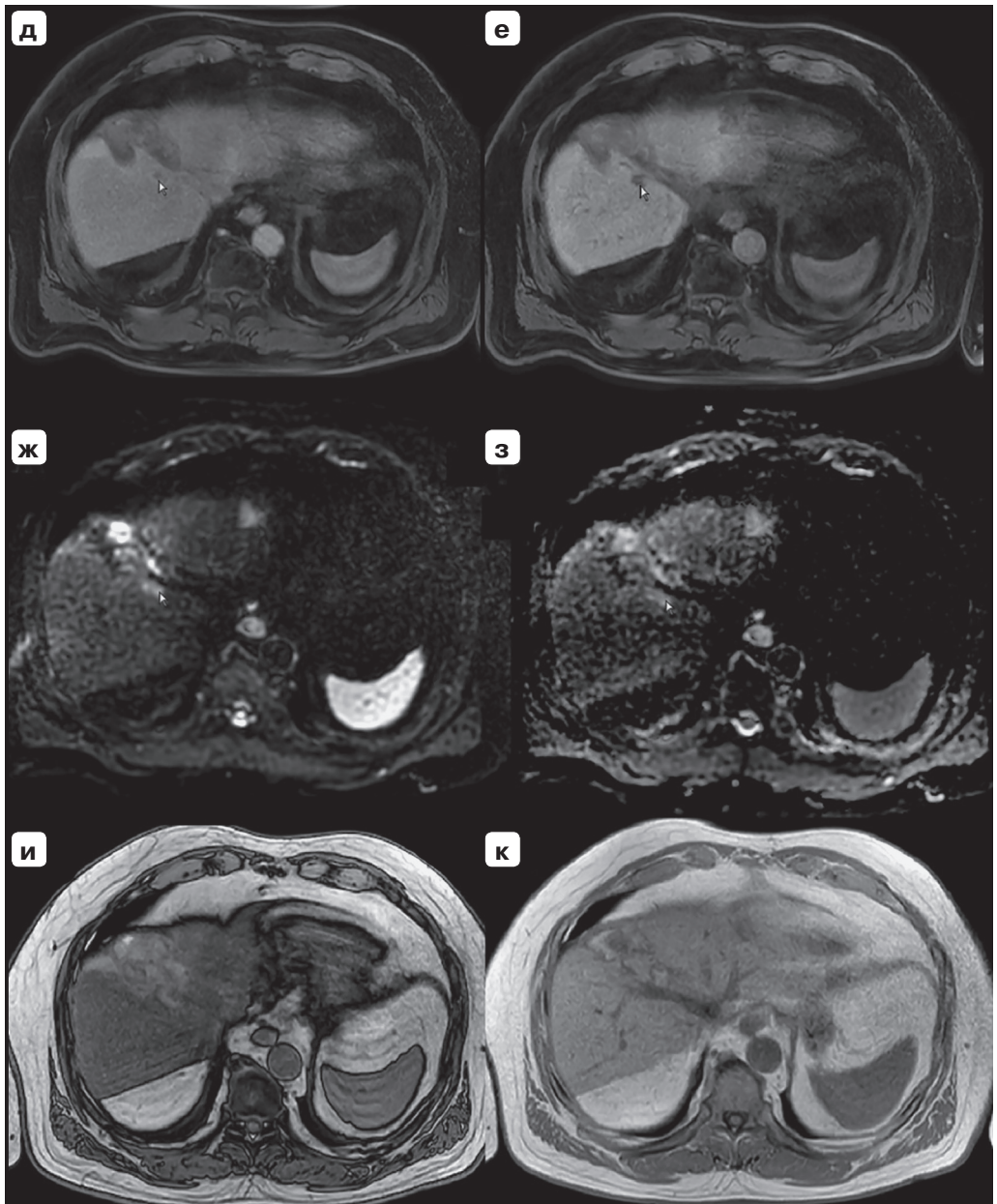


Рис. 7.2 (окончание).

## Список литературы

- Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease. Thieme Med. Publ.* 2010; 1 (30): 52–60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132. ISSN 0272-8087.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (4): 378–390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Lei J., Zhong J., Hao J. et al. Hepatocellular carcinoma cases with high levels of c-Raf-1 expression may benefit from postoperative adjuvant sorafenib after hepatic resection even with high risk of recurrence. *Oncotarget.* 2016; 7 (27): 42598–42607. DOI: 10.18632/oncotarget.3799.
- Dong Z., Huang K., Liao B. et al. Prediction of sorafenib treatment-related gene expression for hepatocellular carcinoma: preoperative MRI and histopathological correlation. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (5): 2272–2282. DOI: 10.1007/s00330-018-5882-4.
- Ricke J., Steffen I.G., Bargellini I. et al. Gadoteric acid-based hepatobiliary MRI in hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2020; 2 (6): 100173. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100173.
- Lau W.Y., Lai E.C. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Singapore Med. J.* 2007; 48: 635–639. PMID: 17609825.
- Jeong H.T., Kim M.J., Park M.S. et al. Detection of liver metastases using gadoteric-enhanced dynamic and 10- and 20-minute delayed phase MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2012; 35 (3): 635–643. DOI: 10.1002/jmri.22880.
- Peppercorn P.D., Reznick R.H., Gupta R.K. et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 1998; 77: 2008–2011.
- Ding Y., Rao S.X., Wang W.T. et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR findings in chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome in colorectal liver metastases. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48 (6): 300060520926031. DOI: 10.1177/0300060520926031.
- Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8): 531–544.*
- Ünal E., Karaosmanoğlu A.D., Özmen M.N. et al. Hepatobiliary phase liver MR imaging findings after Oxaliplatin-based chemotherapy in cancer patients. *Abdom. Radiol. (NY).* 2018; 43 (9): 2321–2328. DOI: 10.1007/s00261-018-1482-7.
- Yoneda N., Matsui O., Ikeno H. et al. Correlation between Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging findings and OATP1B3 expression in chemotherapy-

- associated sinusoidal obstruction syndrome. *Abdom. Imaging*. 2015; 40 (8): 3099–3103. DOI: 10.1007/s00261-015-0503-z.
- Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 460–466.
- Shin N.Y., Kim M.J., Lim J.S. et al Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 864–871.
- Choi S.H., Kim S.Y., Park S.H. et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018; 47 (5): 1237–1250. DOI: 10.1002/jmri.25852.
- Rojas Llimpe F.L., Di Fabio F., Ercolani G. et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *Br. J. Cancer*. 2014; 111: 667–673. DOI: 10.1038/bjc.2014.351.
- Kulemann V., Schima W., Tamandl D. et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur. J. Radiol.* 2011; 79: e1–6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.03.004.
- Yu M.H., Lee J.M., Hur B.Y. et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging for the detection of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (8): 2428–2436. DOI: 10.1007/s00330-015-3615-5.
- Macara A., Lario C., Petracchini M. et al. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy. *Eur. Radiol.* 2013; 23 (3): 739–747. DOI: 10.1007/s00330-012-2658-0.
- Murata S., Matsushima S., Sato Y. et al. Predicting chemotherapeutic response for colorectal liver metastases using relative tumor enhancement of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2018; 43 (12): 3301–3306. DOI: 10.1007/s00261-018-1615-z.
- Kim S.S., Song K.D., Kim Y.K. et al. Disappearing or residual tiny ( $\leq 5$  mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoxetic acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging: Is local treatment required? *Eur. Radiol.* 2017; 27 (7): 3088–3096. DOI: 10.1007/s00330-016-4644-4.



# Глава 8

Перспективы использования  
гадоксетовой кислоты  
в клинической практике





Для проведения дифференциальной диагностики образований печени в подавляющем большинстве случаев необходимо дополнять лучевые и магнитно-резонансные исследования использованием контрастных веществ.

К методам, при которых используют контрастные средства в дополнение к стандартному исследованию, относятся: ультразвуковая диагностика (УЗД), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Также пероральное контрастное усиление применяется при проведении классической рентгенографии.

Контрастирование при УЗД начало применяться сравнительно недавно, в частности в России такая методика появилась в 2014–2015 гг. Важным преимуществом такого метода исследования является отсутствие лучевой нагрузки на организм, поэтому возможно частое выполнение исследований в динамике, а также применение у пациентов молодого возраста. Контраст, который используется для УЗИ, практически инертен. Это микропузырьки газа, которые выводятся легкими через 5–10 мин после введения, что обуславливает перечень противопоказаний к методу исследования – тяжелые патологии сердца и легких. Контрасты, которые используются, например при МСКТ или МРТ, выводятся почками, поэтому они могут быть нефротоксичны. Пациентам со снижением скорости клубочковой фильтрации необходимо с осторожностью выполнять МСКТ и МРТ с контрастным усилением, так как есть риск развития нефрогенного системного фиброза, а УЗИ с контрастированием в этом случае может стать альтернативным методом исследования.

В случае, когда данные УЗИ не позволяют поставить точный диагноз или провести дифференциальную диагностику, следует использовать иные методы визуализации. У молодых пациентов преимущественным является использование МРТ в связи с отсутствием лучевой нагрузки на организм. «Золотым стандартом» диагностики является применение МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями, дополненной контрастированием ГСКП.

Гадоксетовая кислота (Примовист) является самым перспективным контрастным веществом. Гадоксетовая кислота избирательно поглощается гепатоцитами, что приводит к увеличению интенсивности сигнала

в ткани печени. Гадооксетовая кислота имеет двухфазный механизм действия: сначала распределение во внеклеточном пространстве после болюсной инъекции, а затем избирательное поглощение гепатоцитами (и желчная экскреция) за счет липофильной этоксибензильной группы. Таким образом, гепатоспецифическая фаза наступает в течение 20–40 мин после введения контрастного вещества, что не требует снятия пациента со стола, а позволяет получить результат в рамках одного исследования.

У гадобеновой кислоты (Мультихэнс), напротив, гепатоспецифическая фаза наступает в период от 40 до 120 мин, что технически вызывает трудности в выполнении исследования, так как появляется необходимость прерывать исследование и ожидать наступления гепатоспецифической фазы.

Контрастное вещество мангафодипир (Тесласкан) так же применяется для внутривенного контрастирования при МРТ-исследованиях, однако его можно вводить только внутривенно капельно в связи с развитием болевого шока, поэтому динамическая фаза исследования исключается из такой процедуры.

Тетрагидрат хлорида марганца (Мангорал) – это первый разрабатываемый контрастный агент для использования при МРТ печени у взрослых с тяжелыми нарушениями функции почек, применяемый перорально. Эти пациенты подвержены риску развития серьезного и потенциально фатального состояния – нефрогенного системного фиброза, если они используют доступные в настоящее время контрастные вещества на основе гадолиния. Мангорал получил статус орфанного лекарства от FDA США и по состоянию на июль 2021 г. находится на стадии разработки 3. Мангорал направлен на улучшение обнаружения и визуализации очаговых поражений печени (включая метастазы в печень и первичные опухоли) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Однако динамические фазы при использовании Мангорала невозможны, поэтому, применяя Мангорал, мы фактически получаем только гепатоспецифическую фазу.

По данным Г.Г. Кармазановского и соавт. (2021), анализ эффективности показал, что схема диагностики КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой является наиболее эффективным комплексом исследований для диагностики гепатоцеллюлярного рака. Анализ «затраты-эффективность» продемонстрировал, что схема диагностики с гадооксетовой кислотой является доминантной в связи с тем, что на достижение

одного года жизни при ее использовании требуется меньшее количество затрат в сравнении с КТ+МРТ с Gd или КТ.

Таким образом, все необходимые фазы контрастирования за время одного исследования возможно получить в полноценном объеме только используя гадоксетовую кислоту (Примовист) как препарат, который позволяет провести комплексное исследование.

## Список литературы

- Кармазановский Г.Г., Волобуева А.А. Фармакоэкономическое исследование применения магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102 (5): 268–279. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-5-268-279

# Заключение

Приступая к написанию этой книги, авторы преследовали несколько целей.

Одна из них – показать медицинскому сообществу, что не все возможности, связанные с применением при МРТ брюшной полости гепатотропных препаратов, в должной мере реализуются в системе здравоохранения нашей страны.

Авторы также допускали возможность того, что частично проблема широкого использования гадооксетовой кислоты (Примовиста) не решается еще и потому, что технологии МРТ на ее основе, с одной стороны, как бы новые, а с другой – уже достаточно широко обсуждаются в международной печати и не дают «остроты» их восприятия. Поэтому базисным решением стало максимально широкое освещение международного опыта, которому, как известно, традиционно доверяют больше (что-то аналогичное библейскому про пророков в родном отечестве).

Иллюстрации в книге оригинальные, а это значит, что авторы демонстрируют собственный опыт практического использования гепатоспецифического контрастирования при МРТ.

Позиция авторов книги, основанная на глубоком изучении литературы и личного многолетнего опыта, такова: на сегодняшний день существует три пути решения вопроса лучевой диагностики очаговых образований печени и предоперационного планирования с использованием данных лучевых исследований. Это комплексная ультразвуковая диагностика, с контрастным усилением в том числе, широкое использование МРТ с гепатотропными препаратами и КТ с контрастным усилением.

Стандарты оказания медицинской помощи и национальные клинические рекомендации пока еще не позволяют принимать окончательные решения, базируясь исключительно на результатах УЗИ.

Хотя мы убеждены, что за этими технологиями, особенно в сочетании с МРТ, будущее гепатологии, потому что чем позже для диагностики используется ионизирующее излучение, тем меньше отрицательный кумулятивный эффект исследований, основанных на рентгеновском излучении (эффективная доза облучения пациента).

Развитие технологий МРТ-диагностики неизбежно еще и потому, что чем больше будет стареть население, в том числе повышаться возраст первородящих женщин, тем больше будет нарастать вероят-

ность появления различных генетических мутаций, приводящих к формированию и прогрессированию опухолевых процессов, в том числе и в печени. И чем раньше будет осуществляться эффективная диагностика, тем меньшим бременем на здравоохранение будет ложиться диагностический этап, сам процесс лечения и фаза мониторинга его эффективности.

Объективности ради следует признать, что, по-хорошему, малоинвазивная лучевая диагностика (особенно УЗИ, МРТ) должна «преследовать» современного человека на протяжении всей его жизни.

И уже сейчас можно сказать, что комплекс МРТ-ДВИ плюс контрастная МРТ, когда применяются гепатотропные МРКС, является первой фазой формирования оптимальной лучевой диагностики в хирургической и онкологической гепатологии будущего.



# Примовист®

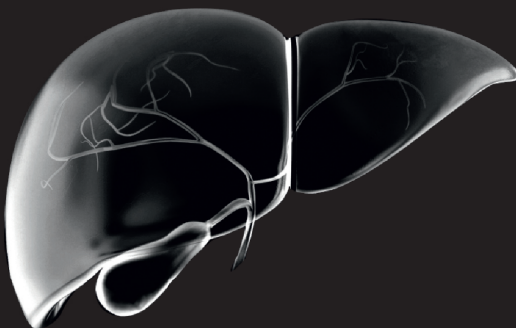
Гадоксетовая кислота®  
Gd-EOB-DTPA



Показания к МРТ визуализации печени<sup>1</sup>:

- Доброкачественные очаговые заболевания печени
- Первичный рак печени
- Метастатическое поражение печени

Включен в  
международные  
и российские  
клинические  
рекомендации<sup>2-4</sup>



Возможности Примовист®:

- Гепатоспецифическое ГСК с селективным захватом гепатоцитами<sup>1</sup>
- Более высокая точность при выявлении очаговых поражений, особенно ГЦР малых размеров и метастазов<sup>5-6</sup>
- Может позволить лучше дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования<sup>7</sup>

## Примовист®

**Международное непатентованное наименование:** гадоксетовая кислота. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл препарата содержит в качестве действующего вещества 131,430 мг (0,25 ммоль) гадоксетовой кислоты динатриевой соли. **Показания к применению:** Безболезненный внутривенно препарат Примовист® предназначен исключительно для диагностических целей, представляет собой парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния и используется для T1-взвешенной магнитно-резонансной визуализации (МРВ) печени. На динамических и отсроченных изображениях препарат Примовист® улучшает выявление очаговых поражений печени (в том числе их количества, размера, сегментарного распределения и визуализации) и позволяет получить дополнительные данные по характеристике и классификации очаговых поражений печени, увеличивая тем самым достоверность диагноза. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата у детей младше 18 лет, вследствие недостаточности данных об эффективности и безопасности. **С осторожностью:** • Гиперчувствительность к сходным контрастным средствам на основе гадолиния (КСОГ) в анамнезе. Применение препарата у пациентов с наличием в анамнезе реакций гиперчувствительности к контрастным средствам, наличием в анамнезе аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, возможно только после тщательной оценки соотношения польза/риск. Большинство этих реакций отмечается в пределах получаса после введения препарата. Тем не менее, как и при использовании других контрастных средств этого класса, в редких случаях возможно развитие отсроченных реакций (от нескольких часов до дней). Применение препарата должно быть ограничено введением стандартной дозы. • Сердечно-сосудистая патология. Данные по введению препарата Примовист® пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями ограничены, поэтому в этих случаях необходимо соблюдать осторожность. Необходимо особенно тщательно оценивать соотношение польза/риск у пациентов с риском развития аритмий, в частности, пациентов с удлинением интервала QT и при применении ЛО, удлиняющих интервал QT. • Тяжелые заболевания почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек замедленно выведение контрастных средств, поэтому в таких случаях необходимо тщательно оценивать соотношение польза/риск. Повторное введение не должно осуществляться в течение 7 дней у пациентов с острыми или хроническими тяжелыми нарушениями функции почек. Имеются сообщения о связи нефрогенного системного фиброза (НСФ) с использованием некоторых контрастных средств, содержащих гадолиний, у пациентов с острыми или хроническими тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и острой почечной недостаточностью любой степени тяжести вследствие гепаторенального синдрома или в период до и после трансплантации печени. Поэтому применять препарат Примовист® у таких пациентов можно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск. **Способ применения и дозы:** Препарат Примовист® предназначен для внутривенного введения. Доза вводится в неразведенном виде путем внутривенной болюсной инъекции. После инъекции контрастного средства внутривенную канюлю катетер следует промыть 0,9% раствором хлорида натрия. Рекомендуемая доза препарата Примовист® составляет для взрослых: 0,1 мл/кг (что соответствует 25 ммоль/кг массы тела). **Побочное действие:** Наиболее часто (≥ 0,5%) встречались такие нежелательные реакции, как тошнота, головная боль, приливы жара, повышение артериального давления и головокружение. **Регистрационный номер:** ЛСР-003252/07. Отпускается по рецепту врача. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Актуальная версия инструкции от 14.02.2020. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

<sup>1</sup> по сравнению с КТ - КУ, МРТ и МРТ с веноконтрастными ГСКС. <sup>2</sup> по сравнению с КТ - КУ.

КТ - Компьютерная томография; КУ - Контрастное усиление; МРТ - Магнитно-резонансная томография; ГСКС - Гадолинийсодержащие контрастные средства.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Примовист®, версия от 14.02.2020;

2. Marrero JA, Kulk L.M., Shirin C.B., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;66:723-50.

3. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.

4. Алексеев С.Б., Бредер В.В., Базин И.С., Вирше Э.Р., Долгушин Б.И. и др. Клинические рекомендации: Рак печени (гепатоцеллюлярный). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.

5. Zech C.J., Korpargang P., Huppertz A., et al. Randomized multicenter trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101:613-621.

6. Asato N., Tsurusaki M., Sotue K., et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic MR imaging and contrast-enhanced computed tomography for preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *Jpn J Radiol* 2017;35:197-205.

7. Raman S.S., Leary C., Blumenke D.A., et al. Improved characterization of focal liver lesions with liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging: a multicenter phase 3 clinical trial. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:163-72.

АО «БАЙЕР» 107113, г. Москва,

3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Телефон: 8-495-231-12-00. [www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

Чёткое направление. ➤ От диагностики к лечению.

PP-IRM-RU-0041-1

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Научное медицинское издание

## **Гепатоспецифическое МР-контрастное средство гадоксетовая кислота и результаты его клинического применения**

Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташкив В.И.

Дизайн обложки, макета	А.И. Морозова,
Обработка иллюстраций	О.А. Рыченкова
Компьютерная верстка	Ю.А. Кушель
Корректор	Т.И. Луковская
Выпускающий редактор	Ю.А. Кушель

ООО «Издательский дом Видар-М», 109028 г. Москва, а/я 16  
тел./факс (495) 589-86-60  
<http://www.vidar.ru>, [info32@vidar.ru](mailto:info32@vidar.ru)  
<http://vk.com/vidarbooks>  
<https://www.facebook.com/VIDARpress>  
Лицензия ИД № 00322 от 27.10.99 в Министерстве РФ  
по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Подписано в печать 10.12.2021  
Формат 70 × 100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Бумага мелованная 115 г/м<sup>2</sup>  
Печать офсетная  
Печ. л. 10,5  
Заказ

Отпечатано в ООО «КОДЕКС»  
141033, Московская область, г. Мытищи,  
микрорайон поселок Пироговский, ул. Фабричная, д. 1  
<http://www.a-kem.ru>, [info@a-kem.ru](mailto:info@a-kem.ru)