

Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы

Ломовцева К.Х.¹, Кармазановский Г.Г.^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Diffusion-Weighted Imaging of Focal Liver Lesions: Literature Review

Lomovtseva K.Kh.¹, Karmazanovsky G.G.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov 1st MSMU, Moscow, Russia

² A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) отражают свободное (броуновское) движение молекул воды. ДВИ позволяют проводить как качественный, так и количественный анализ изображений. В последние годы благодаря ряду технических достижений ДВИ все чаще стали применять для исследования экстракраниальной патологии, в том числе при заболеваниях печени. В обзоре литературы отражены основные принципы ДВИ, область их применения при очаговой патологии печени, результаты работ, изучающих возможность применения ДВИ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени, оценке ответа опухоли на химиотерапию и местное лечение.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, печень, очаговое поражение печени, дифференциальная диагностика.

Diffusion-weighted imaging (DWI) reflects Brownian motion of water molecules. DWI provides both qualitative and quantitative image analysis. In recent years, with technical advances, DWI has been increasingly applied to extracranial pathology, including liver diseases. In this article the

basic principles of DWI, clinical application, studies of DWI in the differential diagnosis of focal liver lesions, evaluation of tumor response to chemotherapy and local treatment are discussed.

Key words: diffusion-weighted imaging, liver, focal liver lesions, differential diagnosis.

Введение

Очаговые образования печени – это гетерогенная группа доброкачественных и злокачественных образований. Выявление и определение их природы является важной задачей лучевых диагностов, так как от этого зависит тактика ведения и лечения пациента.

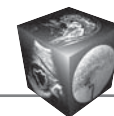
В настоящее время существуют различные методы визуализации для выявления очаговых изменений печени: ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография

Для корреспонденции: Ломовцева Карина Хусаиновна – 119991 Москва, Трубетская ул., 8, стр. 2, кафедра лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел. +7-499-236-44-14. E-mail: lomovtsevakarina@gmail.com

Ломовцева Карина Хусаиновна – аспирант кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва; **Кармазановский Григорий Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва.

Contact: Lomovtseva Karina Khusainovna – 119991 Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2, Radiology Department of IPE of I.M. Sechenov 1st MSMU. Phone. +7-499-236-44-14. E-mail: lomovtsevakarina@gmail.com

Lomovtseva Karina Khusainovna – post-graduate student at Department of Radiology in Institute of professional education I.M. Sechenov 1st MSMU, Moscow; **Karmazanovsky Grigory Grigorievich** – doct. of med. sci., professor, professor of Department of Radiology in Institute of professional education I.M. Sechenov 1st MSMU; chief of the Radiology Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow.



(МРТ). Среди них МРТ имеет ряд преимуществ: высокую контрастность мягких тканей, возможность получения изображений в любой плоскости, отсутствие дозовой нагрузки на пациента, применение более безопасных МР-контрастных средств по сравнению с йодсодержащими контрастными препаратами [1, 2]. МРТ превосходит МСКТ как в выявлении, так и в дифференциальной диагностике очаговых изменений печени [3, 4]. При анализе МР-томограмм учитывают структуру, интенсивность сигнала и паттерн контрастирования очагового образования. Тем не менее, даже при оценке данных критериев в комплексе, могут возникнуть сложности в нозологической идентификации очага. Несмотря на то что МРТ органов брюшной полости с динамическим контрастным усилением стала рутинным методом исследования, высокая стоимость, потенциальный риск развития побочных эффектов от контрастного препарата остаются ограничениями метода [1].

В 1986 г. были получены первые диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) головного мозга [5]. Изначально ДВИ применяли для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения. В дальнейшем спектр применения методики расширился, ДВИ стали использовать для диагностики и оценки различных патологических состояний головного мозга: опухолей, абсцессов, гематом и др. [6].

С 1990-х годов благодаря ряду технических достижений ДВИ используют для исследования органов брюшной полости и малого таза: появление сверхбыстрых импульсных последовательностей, многоканальных катушек, параллельного сбора информации привело к существенному снижению артефактов от движения, улучшило качество изображения. ДВИ все чаще стали применять для исследования экстракраниальной патологии, в том числе при заболеваниях печени [7, 8].

Основные принципы ДВИ

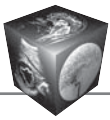
ДВИ отражают свободное (броуновское) движение молекул воды. В биологических тканях движение молекул воды осуществляется во внутриклеточном, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах и ограничено клеточными мембранами, макромолекулами, внутриклеточными оргanelлами [7].

В тканях с повышенной клеточностью, например в опухолевых образованиях, диффузия молекул воды будет ограничена. И, напротив, в тканях с меньшей клеточностью или в тканях, где нарушена целостность клеточных мембран (например, в зоне некроза), диффузия молекул воды будет иметь более свободный характер [7, 9]. Ограни-

чение диффузии отмечается не только в опухолях, но и при цитотоксическом отеке и развитой фиброзной ткани за счет уменьшения внеклеточного пространства, а также в абсцессах из-за высокой вязкости содержимого [8, 9]. Наряду с клеточностью в высокоvascularизированных опухолях значительное влияние на сигнал на ДВИ может оказывать внутрисосудистый компонент, что связано с большей подвижностью молекул воды за счет тока крови во внутрисосудистом пространстве по сравнению с внутри- и внеклеточным пространством [7]. Таким образом, ДВИ обеспечивают информацией, отражающей клеточность ткани, целостность клеточных мембран и перфузию в микрокапиллярах [2].

Для получения ДВИ обычно используют спин-эхо эхопланарную импульсную последовательность (single-shot spin-echo echo planar imaging – SS SE EPI) с подавлением сигнала от жира [2, 4, 10]. Получаемые МР-изображения являются одновременно взвешенными по T2 и по скорости диффузии [11].

Сила диффузионной взвешенности может быть изменена путем изменения параметра импульсной последовательности – b-фактора (b-value) [5]. b-фактор пропорционален амплитуде диффузионного градиента, его продолжительности и времени между парными градиентами и измеряется в $\text{с}/\text{мм}^2$ [7]. Изображения, получаемые для каждого значения b-фактора, можно оценить качественно, что и используется в клинической практике для выявления и характеристики очаговых поражений печени [2]. При $b = 0 \text{ с}/\text{мм}^2$ отсутствует сила диффузионной взвешенности, следовательно, ДВИ будут аналогичны T2-взвешенным изображениям (T2ВИ) [9]. При низких значениях b-фактора ($50\text{--}150 \text{ с}/\text{мм}^2$) происходит подавление сигнала от быстро движущихся молекул воды, в частности, расположенных в сосудах печени. В результате формируются так называемые изображения с “черной кровью” (black blood images) [7, 9]. Данные изображения считают информативными для выявления образований, особенно малых размеров ($<1 \text{ см}$), локализующихся около мелких сосудов [4]. С повышением b-фактора происходит подавление перфузии. Высокие значения b ($>500 \text{ с}/\text{мм}^2$) дают информацию о степени диффузии, в связи с чем их используют для характеристики образований печени [2, 4]. Так, ткани с повышенной клеточностью и ограничением диффузии молекул воды будут иметь повышенный сигнал на ДВИ при $b > 500 \text{ с}/\text{мм}^2$ [9], в то время как интенсивность сигнала кист и зон некроза при увеличении b-фактора будет значительно уменьшаться [10].



Количественный анализ ДВИ осуществляется с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (единица измерения $\text{мм}^2/\text{с}$). Вычисленные значения ИКД для каждого вокселя представлены в виде параметрической карты (ИКД-карта), которая, как правило, на МР-системах строится автоматически. Путем выделения зоны интереса (region of interest – ROI) на карте получают среднее значение или медиану ИКД [2]. Математически ИКД может быть вычислен по формуле [5]:

$$\text{ИКД} = (\ln(S1/S2)) / (b2 - b1),$$

где $b1$ – меньший из двух b -фактор, $b2$ – больший из двух b -фактор, $S1$ и $S2$ – интенсивность сигнала при соответствующих b -факторах, полученная путем выделения ROI.

Интенсивность сигнала ткани на ДВИ зависит как от степени диффузии, так и от ее времени T2-релаксации, перфузии в микрокапиллярах. К примеру, образование может иметь высокую интенсивность сигнала при высоких значениях b -фактора из-за длинного времени T2-релаксации, а не из-за истинного ограничения диффузии – эффект T2-свечения. Данный феномен может наблюдаться в неизменном желчном пузыре, кистах и гемангиомах. Зоны с выраженным эффектом T2-свечения, в которых он превалирует над процессом ограничения диффузии, имеют высокую интенсивность сигнала на ИКД-карте [10]. При истинном ограничении диффузии образование будет иметь низкую интенсивность сигнала на ИКД-карте [2, 9, 10].

Выбор b -фактора и техники сканирования

В научном сообществе нет единого мнения о том, какие b -факторы оптимальны для ДВИ печени [2, 12]. Выбор b -факторов носит достаточно произвольный характер и основывается на опыте рентгенолога, вида томографа, типа протокола исследования (на задержке/при свободном дыхании) [2]. По мнению Н. Chandarana и В. Taouli целесообразно использовать как минимум 3 b -фактора: 0, ≤ 100 и ≥ 500 $\text{с}/\text{мм}^2$. Применение дополнительных значений b -фактора авторы рассматривают в контексте научного исследования или когда преследуется цель точной оценки значения ИКД (например, для оценки цирроза печени), поскольку увеличение количества b -факторов может уменьшить погрешность вычисления ИКД [2].

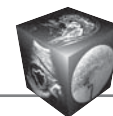
Существуют работы по сравнению комбинаций различных b -факторов в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени [12–14]. S. Goshima и соавт. сравнивали диагностические возможности четырех b -факторов (100, 200, 400,

800 $\text{с}/\text{мм}^2$) и пришли к выводу, что сочетание высоких значений b -фактора с низкими является наиболее оптимальной комбинацией. Низкие значения b -фактора (100 $\text{с}/\text{мм}^2$) целесообразно использовать для повышения чувствительности выявления злокачественных очагов, в то время как высокие значения b (800 $\text{с}/\text{мм}^2$) повышают специфичность методики. b -факторы со средним значением (около 500 $\text{с}/\text{мм}^2$) использовать не обязательно, кроме того, данные, полученные с их помощью (оценка интенсивности сигнала и ИКД), могут быть ненадежными в связи с тем, что отражают как диффузию, так и перфузию [13]. По данным K. Aslan и соавт., ДВИ с $b = 500$ $\text{с}/\text{мм}^2$ не уступают ДВИ с $b = 1000$ $\text{с}/\text{мм}^2$ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. При этом ДВИ, полученные с $b = 500$ $\text{с}/\text{мм}^2$, имеют более высокое соотношение сигнал/шум (signal to noise ratio – SNR) и лучшее качество изображений [14]. N. Papanikolaou и соавт. установили, что двухфакторный метод вычисления ИКД (500, 1000 $\text{с}/\text{мм}^2$) можно использовать как альтернативу четырехфакторному методу (0, 50, 500, 1000 $\text{с}/\text{мм}^2$) в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени [12].

ДВИ можно проводить на задержке дыхания и при свободном дыхании. Исследование на задержке дыхания отличается быстрым временем сканирования и, как правило, отсутствием деградации изображения из-за дыхательных артефактов или объемного усреднения. На ДВИ, полученных на задержке дыхания, могут быть лучше визуализированы образования малых размеров, кроме того, предполагают, что количественный анализ при данной технике сканирования более точный. Недостатками данной методики являются ограниченное число b -факторов, которые могут быть использованы за задержку дыхания, более низкое SNR, большая чувствительность к артефактам от пульсации и артефактам восприимчивости [7, 10].

Исследование при свободном дыхании длится дольше (3–6 мин) в зависимости от числа используемых b -факторов. Также к недостаткам можно отнести субоптимальную оценку гетерогенности опухоли вследствие объемного усреднения. Преимуществами являются более высокое SNR, возможность получения изображения с тонкими срезами и применение большего числа b -факторов (>5). Данную технику сканирования сочетают с респираторной синхронизацией [7, 10].

По данным Н. Kandpal и соавт., при проведении ДВИ на задержке дыхания статистически значимо снижается SNR и отношение контраст/шум (CNR) по сравнению с ДВИ с респираторной синхронизацией. Значимых различий между ИКД печени и



очагов при различных методах сканирования авторы не выявили [15]. Тем не менее в исследовании S.Y. Kim и соавт. при синхронизации с дыханием ИКД злокачественных образований печени имели статистически значимо выше значения, чем на задержке дыхания. Различные методики сканирования не влияют на воспроизводимость ИКД в отличие от размера очага и его локализации (в левой доле печени хуже, чем в правой) [16].

ДВИ печени и контрастные препараты

ДВИ обычно проводят до введения контрастного препарата. Тем не менее проведение ДВИ после внутривенного контрастирования возможно [17–20]. Так, в работе F.Y. Chiu и соавт. SNR, CNR, ИКД паренхимы и образований печени значимо не различались до и после введения внеклеточного парамагнитного контрастного вещества – гадопентетата димеглума, хотя и отмечалась тенденция к уменьшению ИКД паренхимы и ИКД очагов после внутривенного контрастирования [17]. Гепатоспецифические контрастные препараты в отличие от внеклеточных парамагнетиков поглощаются клетками печени. В случае гадоксетовой кислоты 50% контрастного препарата поступает в функционирующие гепатоциты и выводится из организма через желчевыводящие протоки. Гепатоспецифическая фаза (ГСФ) наступает на 10–20-й минуте после введения контрастного препарата. В целях экономии времени целесообразным представляется проведение ДВИ между динамической фазой сканирования и ГСФ [18].

По данным J.S. Choi и соавт., SNR и ИКД паренхимы печени до контрастного усиления достоверно выше, чем после контрастирования гадоксетовой кислотой. SNR и ИКД образований до и после контрастирования достоверно не различаются. Авторы предполагают, что уменьшение SNR и ИКД паренхимы печени после контрастного усиления может быть связано с укорочением времени релаксации T2 паренхимы за счет накопленной в ней гадоксетовой кислоты, которая обладает свойством укорочения времени релаксации T2 в 2 раза больше по сравнению с внеклеточными парамагнитными контрастными средствами. В исследовании J.S. Choi и соавт. измененный (уменьшенный) сигнал от паренхимы печени после контрастного усиления отразился только на CNR злокачественных образований на ДВИ при значении $b = 200 \text{ с/мм}^2$ в виде достоверного повышения CNR. При других значениях b данный показатель значимо не различался (0, 400, 800 с/мм²) [18]. Стоит отметить, что среди исследуемых образований были: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (18), метастазы (12), холангиоцеллюлярный рак (ХЦР)

(1), кисты (7), гемангиомы (12). Все данные образования, как правило, не накапливают гадоксетовую кислоту в ГСФ, следовательно, отсутствует ее влияние на время релаксации T2 очагов.

Схожие результаты были получены в других работах [19, 20]. По данным M. Benndorf и соавт., введение гадоксетовой кислоты не влияет на SNR, CNR, ИКД очаговых образований печени ($b = 0, 800 \text{ с/мм}^2$). Авторы не оценивали ИКД и SNR паренхимы печени. Среди 89 доброкачественных и злокачественных образований только одно являлось гепатоцит-содержащим (фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) [19]. В исследовании A. Muhi и соавт. ИКД и интенсивность сигнала паренхимы печени на ДВИ были достоверно ниже после контрастирования, чем до контрастного усиления [20].

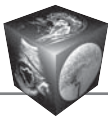
ДВИ в выявлении и дифференциальной диагностике очаговой патологии печени

Согласно данным литературы, ДВИ при малых значениях b превосходят T2ВИ в выявлении очаговых поражений печени [21–23], в особенности очагов малых размеров [21, 22]. Это объясняется подавлением сигнала от сосудов (black blood images), лучшим CNR и лучшей видимостью очага на ДВИ [22]. В исследовании T. Parikh и соавт. чувствительность ДВИ ($b = 50 \text{ с/мм}^2$) в выявлении образований печени составила 87,7%, T2ВИ – 70,1% ($p < 0,001$). Обе методики были равнозначны в отношении дифференциальной диагностики очаговых поражений печени [22].

Существует большое число работ, посвященных изучению роли количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований печени. Доброкачественные образования, как правило, имеют значения ИКД выше, чем злокачественные с различной степенью перекрытия (таблица) [22, 24–30].

По данным литературы, чувствительность и специфичность метода варьируют в пределах 63–100% и 77,3–100% соответственно при пороговых значениях ИКД $1,47\text{--}1,63 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [22, 24–30]. Чувствительность и специфичность ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени размером менее 1 см составили 90,8 и 89,9% соответственно при пороговом значении ИКД = $1,41 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [31]. Стоит отметить, что в большинстве работ [22, 24–32] среди доброкачественных очаговых поражений преобладали “жидкостные образования” – кисты и гемангиомы, которые характеризуются высокими значениями ИКД.

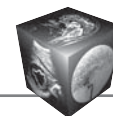
Кисты имеют наибольшее значение ИКД, чем другие образования, в связи с тем, что они содер-



Количественный анализ ДВИ при очаговой патологии печени по данным литературы

Показатели	Авторы							
	T. Kim и соавт. (1999) [24]	V. Taouli и соавт. (2003) [25]	O.I. Demir и соавт. (2007) [26]	M. Bruegel и соавт. (2008) [27]	S. Gourtsoyianni и соавт. (2008) [28]	T. Parikh и соавт. (2008) [22]	F.H. Miller и соавт. (2010) [29]	M.L. Testa и соавт. (2014) [30]
b-фактор, с/мм ²	3, 57, 92, 408, 517, 705, 846 79 (30/49)	0, 500 52 (28/24)	0, 1000 41 (24/17)	50, 300, 600 204 (111/93)	0, 50, 500, 1000 37(22/15)	0, 50, 500 211 (75/136)	0, 500 542 (323/219)	0, 600 188 (83/105)
Количество очагов (доброкачественные/ злокачественные)	1, 60	1, 50	нд	1, 63	1, 47	1, 60	1, 60	1, 50
Пороговое значение ИКД, ·10 ⁻³ мм ² /с	98	84	нд	90	100	74,2	63,5	63%
Чувствительность, %	80	89	нд	86	100	77,3	86,4	90%
Специфичность, %	1,02 ± 0,25	1,83 ± 0,36	нд	1,24 ± 0,15	1,25–1,30	нд	1,53 ± 0,22	нд
ИКД неизменной паренхимы печени, ·10 ⁻³ мм ² /с	0,88 ± 0,26	1,37 ± 0,52	нд	1,04 ± 0,23	нд	нд	0,95 ± 0,10	нд
ИКД паренхимы печени при циррозе, ·10 ⁻³ мм ² /с	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
ИКД образований, ·10 ⁻³ мм ² /с								
Кисты	2,49 ± 1,39	3,63 ± 0,56	3,05 ± 0,26	3,02 ± 0,31	2,55 (2,27 ± 2,84)	2,54 ± 0,67	3,40 ± 0,48	2,40 (2,10–2,60)
Гемангиомы	2,04 ± 1,01	2,95 ± 0,67	2,46 ± 0,21	1,92 ± 0,34	1,90 (1,56–2,24)	2,04 ± 0,42	2,26 ± 0,70	1,40 (1,10–1,70)
ФНГ	нд	1,75 ± 0,46	нд	1,40 ± 0,15	нд	1,49 ± 0,49	1,79 ± 0,39	1,00 (0,80–1,30)
Аденомы	нд	нд	нд	нд	нд	нд	1,49 ± 0,38	нд
Метастазы	1,06 ± 0,50	0,94 ± 0,60	0,79 ± 0,11	1,22 ± 0,31	0,99 (0,86–1,11)	1,50 ± 0,42	1,50 ± 0,65	нд
ГЦР	0,97 ± 0,31	1,33 ± 0,13	0,90 ± 0,10	1,05 ± 0,09	1,38 (0,23–2,52)	1,31 ± 0,33	1,54 ± 0,44	нд
ХЦР	1,51	нд	0,95 ± 0,13	нд	нд	нд	нд	нд
Доброкачественные образования	2,49 ± 1,39	2,45 ± 0,96	2,57 ± 0,26	нд	2,55 (2,35–2,74)	2,19 ± 0,67	нд	нд
Злокачественные образования	1,01 ± 0,38	1,08 ± 0,50	0,86 ± 0,11	нд	1,04 (0,90–1,17)	1,39 ± 0,38	1,52 ± 0,55	нд

Примечание: *нд – нет данных.



жат большое количество жидкости, движение которой не ограничено внутри образования. Гемангиомы также имеют высокие значения ИКД, но более низкие, чем кисты. Гемангиомы не являются истинными жидкостными образованиями: они содержат эндотелий сосудов, фиброзные перегородки, которые ограничивают свободное движение молекул воды [29]. Для гемангиом с большей скоростью кровотока характерны более высокие значения ИКД по сравнению с гемангиомами с низкой скоростью кровотока [33].

В исследовании F.H. Miller и соавт. после исключения кист и гемангиом из группы доброкачественных образований специфичность ДВИ снизилась до 64,5% при пороговом значении ИКД $1,6 \cdot 10^{-3}$ мм²/с. По их данным, ИКД ФНГ, гепатоцеллюлярных аденом (ГЦА), метастазов и ГЦР статистически значимо не различаются [29]. В других работах измерение ИКД также не было информативно в дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры [34, 35].

Тем не менее существуют и противоположные результаты [36, 37]. Так, в исследовании M.R. Onur и соавт. ИКД доброкачественных солидных образований были достоверно выше, чем ИКД злокачественных очагов [36]. По данным M.A. Latif и соавт., ДВИ полезны в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени, в том числе солидной структуры [37].

В работе F. Agnello и соавт. были выявлены статистически значимые различия между ИКД ФНГ и ГЦА. Первая группа образований характеризовалась более высокими значениями, чем вторая. Оба типа образований имели ИКД ниже, чем окружающая паренхима печени. При сравнении ИКД между подтипами ГЦА достоверных различий выявлено не было. Чувствительность и специфичность количественного анализа ДВИ в дифференциальной диагностике ФНГ и ГЦА составили 70 и 76% соответственно при пороговом значении ИКД $1,37 \cdot 10^{-3}$ мм²/с [38].

Различия в пороговых значениях ИКД связаны прежде всего с использованием различных b-факторов [24–28]. При низких значениях b-фактора, как уже упоминалось выше, большой вклад в ИКД вносит перфузия в микрокапиллярах, в связи с чем численные значения ИКД будут выше, чем при использовании более высоких b-факторов [10]. Также на различные пороговые значения ИКД могут повлиять различная техника сканирования, выборка пациентов [10, 16]. Кроме того, значения ИКД образований различны в зависимости от их локализации. В левой доле печени ИКД как паренхимы, так и образований выше, чем в правой доле [39]. В частности, значения ИКД наибольшие во

II сегменте печени, что связано с воздействием сердечных сокращений [27].

Сравнение ДВИ и контрастного усиления

ДВИ могут выступать в качестве альтернативы МРТ [40, 41] и МСКТ [42] с контрастным усилением для диагностики вторичного поражения печени. По данным С. Kenis и соавт., чувствительность ДВИ (76%) в диагностике метастазов в печени равнозначна чувствительности МРТ с внеклеточными парамагнетиками (76%), но специфичность ниже (98% против 93%). Сочетание обеих методик обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем ДВИ [41]. По сравнению с МСКТ с контрастным усилением ДВИ обладают большей чувствительностью как в выявлении, так и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени у пациентов с колоректальным раком, особенно очагов размером менее 1 см [42]. Схожие результаты получили K. Holzapfel и соавт., по данным которых в выявлении метастазов рака поджелудочной железы в печени ДВИ имеют более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с МСКТ с контрастным усилением [43].

При комбинации МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом мангафодипиром и ДВИ чувствительность выявления метастазов колоректального рака значимо возрастает по сравнению с применением методик по отдельности [44]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях с другим гепатоспецифическим контрастным препаратом – гадоксетовой кислотой [45]. K. Holzapfel и соавт. получили схожий результат только в отношении очаговых поражений печени размером менее 1 см, при более крупных очагах статистически значимой разницы между методиками выявлено не было. При этом в отношении дифференциальной диагностики образований печени сочетание методик превосходит ДВИ и МРТ с гадоксетовой кислотой по отдельности, а последняя – превосходит ДВИ [46].

D. Löwenthal и соавт. изучали возможности ДВИ и гадоксетовой кислоты в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени у пациентов с колоректальным раком, сравнивая следующие 5 групп изображений: ДВИ, динамическая фаза, ГСФ, бесконтрастная методика (Т1ВИ, Т2ВИ, ДВИ), контрастная методика (Т1ВИ, Т2ВИ, динамическая фаза, ГСФ). Среди образований были кисты, гемангиомы и метастазы. Авторы установили, что ГСФ превосходит ДВИ (чувствительность – 100% против 97,5%) в выявлении метастазов. В то же время чувствительность ДВИ в дифференциальной диагностике очагов размером менее 1 см выше по сравнению



с ГСФ (92% против 71%). Кроме того, бесконтрастная методика показала аналогичные высокие диагностические показатели, как и методика с контрастным усилением [47].

ДВИ в диагностике и характеристике ГЦР

Степень злокачественной дифференцировки ГЦР является важным прогностическим фактором выживаемости [48, 49] после хирургического лечения опухоли или трансплантации печени [50, 51]. Умеренно и низкодифференцированные ГЦР характеризуются высоким риском рецидива после трансплантаций [52]. Считают, что ранние отдаленные метастазы после резекций печени по поводу низкодифференцированного ГЦР встречаются чаще по сравнению с высоко и умеренно дифференцированными ГЦР [53]. Для низкодифференцированных ГЦР характерна большая частота встречаемости сателлитных очагов по сравнению с высоко и умеренно дифференцированными ГЦР [54]. Соответственно определение степени дифференцировки опухоли на дооперационном этапе может способствовать выбору оптимальной тактики лечения [55].

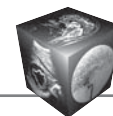
Существуют работы, посвященные определению корреляции между значениями ИКД опухоли [55–58] и интенсивностью сигнала на ДВИ [55, 58] со степенью дифференцировки ГЦР. Результаты работ неоднозначны. Так, в работах К. Nasu и соавт. [55], G. Piana и соавт. [57] достоверных различий в ИКД между ГЦР различной степени дифференцировки выявлено не было, при этом с увеличением степени злокачественности образования увеличивалась интенсивность сигнала на ДВИ ($b = 500$ с/мм²). В работе А. Nishie и соавт. [56] низкодифференцированные ГЦР имели значения ИКД достоверно ниже, чем высоко и умеренно дифференцированные ГЦР. Вероятно, это связано с различной методикой измерения ИКД. А. Nishie и соавт. измеряли ИКД в солидной части опухоли, выбирая наименьшее значение ИКД (“минимальное ИКД”). Авторы связывают полученные результаты с особенностями гистологического строения опухоли: клеточная плотность и ядерно-цитоплазматическое отношение увеличиваются в низкодифференцированных опухолях по сравнению с высоко- и умеренно дифференцированными ГЦР. Достоверных различий между ИКД высоко и умеренно дифференцированных ГЦР выявлено не было [56]. Данный факт авторы объясняют тем, что в высокодифференцированных ГЦР наблюдается более высокая клеточность, в то время как в умеренно дифференцированных ГЦР отмечаются более толстые трабекулы по сравнению с высокодифференцированными опухолями. Два данных фактора могут нивелировать различия в ИКД меж-

ду группами [56]. Также низкодифференцированные ГЦР менее васкуляризованы по сравнению с умеренно дифференцированными ГЦР [59], в связи с чем различия, выявленные в работе А. Nishie и соавт., можно связать с влиянием перфузии на ИКД [56].

По данным V. Vandecaveye и соавт., диагностически значимым в выявлении и дифференциальной диагностике узлов ГЦР на фоне цирроза печени является отношение интенсивности сигнала ГЦР к паренхиме печени на ДВИ с $b = 600$ с/мм², а не ИКД очага [60]. ДВИ в дополнение к традиционной бесконтрастной МРТ способствуют улучшению выявления гиперваскулярных узлов ГЦР [61]. Также МРТ с внеклеточными парамагнетиками в сочетании с ДВИ имеет большую чувствительность выявления ГЦР малых размеров (<2 см) на фоне цирроза печени, чем без ДВИ [62], в то время как при контрастном усилении гадоксетовой кислотой ДВИ не дают дополнительной информации в диагностике ГЦР малых размеров [63]. В 20,6% случаев в исследовании Х.Т. Zhao и соавт. ранние формы ГЦР не визуализировались на ДВИ [63].

Роль ДВИ в оценке ответа опухоли на химиотерапию

Метастазы являются наиболее распространенными злокачественными образованиями печени. Первичным источником чаще всего являются карциномы желудочно-кишечного тракта. В тех случаях, когда пациентам не показано хирургическое лечение (при билобарном поражении и отдаленном метастазировании), проводят химиотерапию. Оценка ответа опухоли на химиотерапию имеет ключевое значение при лечении пациентов. В настоящее время это осуществляется путем мониторинга изменений размеров опухоли при анализе данных МСКТ или МРТ. Однако размеры опухоли изменяются относительно позже, чем происходят функциональные изменения, и их оценивают обычно только в середине курса лечения. Следовательно, необходимы показатели, обеспечивающие раннюю оценку ответа опухоли, что позволит своевременно прекратить неэффективное лечение [64]. Таким многообещающим показателем выступает ИКД опухоли. В работе Y. Cui и соавт. были измерены ИКД метастазов колоректального рака и рака желудка в печени до химиотерапии и на 3, 7, 42-й день после начала лечения. Метастазы с положительным ответом на лечение имели более низкие базовые значения ИКД, чем метастазы, не отвечающие на химиотерапию ($p < 0,001$). Также значения ИКД метастазов с положительным ответом значимо повышались на 3-й



и 7-й дни после начала лечения, в то время как изменения размеров очагов были отмечены только на 42-й день [64].

В исследовании D.M. Koh и соавт. метастазы колоректального рака, имеющие более высокие значения ИКД, также имели ответ на химиотерапию хуже, чем метастазы с более низкими базовыми значениями ИКД, и в случае ответа метастазов на химиотерапию достоверно увеличивались значения ИКД. Метастазы с высокими значениями ИКД имеют зону некроза, что может свидетельствовать о более агрессивном фенотипе опухоли. Зоны некроза характеризуются плохим кровоснабжением, что способствует неадекватному поступлению химиотерапевтических препаратов. Кроме того, клетки опухоли вследствие некроза находятся в более кислой среде – в состоянии гипоксии, что также снижает эффективность химиотерапии [65].

N. Marugami и соавт. пришли к выводу, что оценка изменения минимального значения ИКД метастазов колоректального рака после печеночной артериальной химиотерапии 5-фторурацилом более информативна, чем оценка изменения среднего значения ИКД очагов. Так же, как и в предыдущих работах, было отмечено повышение измеряемых параметров на 9-й день после лечения в очагах, имеющих положительный ответ на лечение, по сравнению с метастазами, не отвечающими на него. Авторы выявили положительную корреляцию между изменениями минимального и среднего значения ИКД и коэффициентом уменьшения размера очага [66].

Роль ДВИ в оценке ответа опухоли на местное лечение

ГЦР является главной причиной смерти среди пациентов с циррозом печени [67]. Трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) обычно используют для лечения пациентов, которым не показаны резекция или трансплантация печени. Мониторинг ответа опухоли имеет первостепенное значение для определения интервала времени повторного сеанса или диагностики неэффективного лечения. По данным J.C. Chung и соавт., изменение ИКД опухоли более чем 15% (увеличение либо уменьшение значений) непосредственно сразу после ТАХЭ является благоприятным прогностическим признаком ответа опухоли на лечение через 1 мес. Повышение значений ИКД связывают с нарушением целостности клеточных мембран, что вызывает увеличение внеклеточного пространства и, следовательно, увеличение диффузии молекул воды. Уменьшение значений ИКД объясняют нарушением перфузии опухоли, кото-

рая в свою очередь могла вносить значительный вклад в ИКД перед лечением [68].

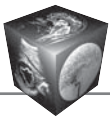
По данным Z. Yuan и соавт., узлы ГЦР, не отвечающие на ТАХЭ, имеют более высокие значения ИКД до лечения. При пороговом значении ИКД $1,618 \cdot 10^{-3}$ мм²/с ($b = 0, 500$ с/мм²) чувствительность и специфичность ДВИ в предсказании отрицательного ответа составляют 96 и 77,8% соответственно. Повышение ИКД на 16,21% и более в первые 48 ч после ТАХЭ имеет чувствительность 72% и специфичность 100% в отношении предсказания положительного ответа на лечение [69]. Напротив, в другом исследовании узлы ГЦР с более низким значением ИКД имели отрицательный или неполный ответ на ТАХЭ по сравнению с ГЦР, имеющими более высокие значения ИКД. Авторы предполагают, что низкие значения ИКД могут быть связаны с более высокой клеточностью опухолей, их более высокой степенью дисплазии [70]. Кроме того, низкие значения ИКД можно связать со сниженной перфузией опухоли. В исследовании F. Mungaí и соавт. связи между базовыми значениями ИКД метастазов в печени (колоректального рака, рака желудка, рака легкого) и ответом опухоли на лечение выявлено не было [71].

O. Dudeck и соавт. изучали изменение ИКД метастазов колоректального рака после селективной внутренней радиотерапии (selective internal radiology therapy – SIRT). 72,7% метастазов, имеющих положительный ответ на лечение, в ранние сроки после SIRT имели значения ИКД достоверно ниже, чем до лечения. Данное явление авторы объясняют отеком клеток в ранний период лечения, способствующий преходящему повышению ИКД. Через 6 нед после SIRT метастазы с положительным ответом на лечение имели достоверно выше значения ИКД по сравнению с базовыми значениями ИКД [72].

Чувствительность ДВИ в выявлении рецидива ГЦР после ТАХЭ ниже (61%), чем МРТ с контрастным усилением (82%), в то время как специфичность одинакова [73]. Измерение ИКД гиперваскулярных участков вокруг зон некроза не позволяет достоверно дифференцировать рецидив ГЦР и воспалительные грануляции [74].

Заключение

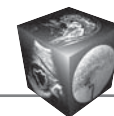
ДВИ – бесконтрастная методика, достаточно быстрая в исполнении, которую можно легко включать в существующий протокол исследования. ДВИ позволяют проводить как количественный, так и качественный анализ изображения, что может давать дополнительную информацию при оценке опухолевых изменений. ДВИ являются информативными в выявлении очаговой патологии печени,



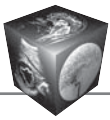
особенно образований размером <1 см. Также ДВИ представляются перспективными в оценке ответа опухоли на химиотерапию, ТАХЭ. Однако спорными остаются вопросы о возможностях ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени солидной структуры. Кроме того, ввиду отсутствия стандартизации протокола исследования затруднено сравнение результатов между различными исследованиями.

Список литературы / References

1. Demir O.I., Obuz F., Sağol O., Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagn. Interv. Radiol.* 2007; 13 (2): 81–86.
2. Chandarana H., Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76 (3): 348–358.
3. Semelka R.C., Martin D.R., Balci C., Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2001; 13 (3): 397–401.
4. Galea N., Cantisani V., Taouli B. Liver lesion detection and characterization: role of diffusion-weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 37 (6): 1260–1276.
5. 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.
6. Schaefer P.W., Grant P.E., Gonzalez R.G. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000; 217 (2): 331–345.
7. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (6): 1622–1635.
8. Kanematsu M., Goshima S., Watanabe H. et al. Diffusion/perfusion MR imaging of the liver: practice, challenges, and future. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2012; 11 (3): 151–161.
9. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics.* 2009; 29 (6): 1797–1810.
10. Taouli B., Koh D.M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology.* 2010; 254 (1): 47–66.
11. Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с.
Akchurina E. D. Diffusion-weighted imaging in complex diagnosis of focal liver lesions: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2011. 24 c. (In Russian).
12. Papanikolaou N., Gourtsoyianni S., Yarmenitis S. et al. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. *Eur. J. Radiol.* 2010; 73 (2): 305–309.
13. Goshima S., Kanematsu M., Kondo H. et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: optimizing b value for the detection and characterization of benign and malignant hepatic lesions. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008; 28 (3): 691–697.
14. Aslan K., Danaci M., Polat A.V. et al. Can a b value of 500 be substituted for a b value of 1000 in the characterization of focal liver lesions? *Abdom. Imaging.* 2014; 39 (2): 300–309.
15. Kandpal H., Sharma R., Madhusudhan K.S., Kapoor K.S. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (4): 915–922.
16. Kim S.Y., Lee S.S., Byun J.H. et al. Malignant hepatic tumors: short-term reproducibility of apparent diffusion coefficients with breath-hold and respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2010; 255 (3): 815–823.
17. Chiu F.Y., Jao J.C., Chen C.Y. et al. Effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted magnetic resonance images for evaluation of focal hepatic lesions. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2005; 29 (2): 176–180.
18. Choi J.S., Kim M.J., Choi J.Y. et al. Diffusion-weighted MR imaging of liver on 3.0-Tesla system: effect of intravenous administration of gadoxetic acid disodium. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (5): 1052–1060.
19. 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–e853.
20. Muhi A., Ichikawa T., Motosugi U. et al. Diffusion- and T₂-weighted MR imaging of the liver: effect of intravenous administration of gadoxetic acid disodium. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2012; 11 (3): 185–191.
21. Bruegel M., Gaa J., Waldt S. et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t₂-weighted turbo spin-echo sequences. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (5): 1421–1429.
22. Parikh T., Drew S.J., Lee V.S. et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T₂-weighted imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 812–822.
23. Zech C.J., Herrmann K.A., Dietrich O. et al. Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a standard T₂-weighted sequence for detection of focal liver lesions. *Invest. Radiol.* 2008; 43 (4): 261–266.
24. Kim T., Murakami T., Takahashi S. et al. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (2): 393–398.
25. Taouli B., Vilgrain V., Dumont E. et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology.* 2003; 226 (1): 71–78.
26. Demir O.I., Obuz F., Sağol O., Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagn. Interv. Radiol.* 2007; 13 (2): 81–86.
27. Bruegel M., Holzappel K., Gaa J. et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (3): 477–485.
28. Gourtsoyianni S., Papanikolaou N., Yarmenitis S. et al. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in



- the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (3): 486–492.
29. Miller F.H., Hammond N., Siddiqi A.J. et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 32 (1): 138–147.
 30. Testa M.L., Chojniak R., Sene L.S. et al. Is DWI/ADC a useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? *PLoS One.* 2014; 9 (7): e101944.
 31. Holzapfel K., Bruegel M., Eiber M. et al. Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76 (1): 89–95.
 32. Koike N., Cho A., Nasu K. et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal hepatic lesions. *Wld J. Gastroenterol.* 2009; 15 (46): 5805–5812.
 33. Nam S.J., Park K.Y., Yu J.S. et al. Hepatic cavernous hemangiomas: relationship between speed of intratumoral enhancement during dynamic MRI and apparent diffusion coefficient on diffusion-weighted imaging. *Korean J. Radiol.* 2012; 13 (6): 728–735.
 34. Sandrasegaran K., Akisik F.M., Lin C. et al. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. *Acad. Radiol.* 2009; 16 (10): 1208–1214.
 35. Sutherland T., Steele E., van Tonder F., Yap K. Solid focal liver lesion characterization with apparent diffusion coefficient ratios. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2014; 58 (1): 32–37.
 36. Onur M.R., Çiçekçi M., Kayalı A. et al. The role of ADC measurement in differential diagnosis of focal hepatic lesions. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (3): e171–e176.
 37. Latif M.A., Hawary G.E., Badrawy A.E., Alfay H.E. The role of MR diffusion in differentiation of malignant and benign hepatic focal lesions. *Egypt J. Radiol. Nucl. Medicine.* 2014; 45 (2): 299–308.
 38. Agnello F., Ronot M., Valla D.C. et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology.* 2012; 262 (2): 511–519.
 39. Schmid-Tannwald C., Jiang Y., Dahi F. et al. Diffusion-weighted MR imaging of focal liver lesions in the left and right lobes: is there a difference in ADC values? *Acad. Radiol.* 2013; 20 (4): 440–445.
 40. Hardie A.D., Naik M., Hecht E.M. et al. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (6): 1431–1441.
 41. 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.
 42. Eiber M., Fingerle A.A., Brügel M. et al. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (4): 683–691.
 43. Holzapfel K., Reiser-Erkan C., Fingerle A.A. et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdom. Imaging.* 2011; 36 (2): 179–184.
 44. Koh D.M., Brown G., Riddell A.M. et al. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (5): 903–910.
 45. 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.
 46. Holzapfel K., Eiber M.J., Fingerle A.A. et al. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom. Imaging.* 2012; 37 (1): 74–82.
 47. Löwenthal D., Zeile M., Lim W.Y. et al. Detection and characterization 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.
 48. Haratake J., Takeda S., Kasai T. et al. Predictable factors for estimating prognosis of patients after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1993; 72 (4): 1178–1183.
 49. Nzeako U.C., Goodman Z.D., Ishak K.G. Comparison of tumor pathology with duration of survival of North American patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1995; 76 (4): 579–588.
 50. De Carlis L., Giacomoni A., Lauterio A. et al. Liver transplantation for hepatocellular cancer: should the current indication criteria be changed? *Transpl. Int.* 2003; 16 (2): 115–122.
 51. Bhattacharjya S., Bhattacharjya T., Quaglia A. et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma: an analysis of pre-operative imaging, explant histology and prognostic histologic indicators. *Dig. Surg.* 2004; 21 (2): 152–159.
 52. Pérez-Saborido B., de los Galanes S.J., Menéu-Díaz J.C. et al. Tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: recurrence pathway and prognostic factors. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (7): 2304–2307.
 53. Oishi K., Itamoto T., Amano H. et al. Clinicopathologic features of poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2007; 95 (4): 311–316.
 54. Okusaka T., Okada S., Ueno H. et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer.* 2002; 95 (9): 1931–1937.
 55. Nasu K., Kuroki Y., Tsukamoto T. et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 193 (2): 438–444.
 56. Nishie A., Tajima T., Asayama Y. et al. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (2): e29–e33.
 57. Piana G., Trinquart L., Mesquine N. et al. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2011; 55 (1): 126–132.
 58. Muhi A., Ichikawa T., Motosugi U. et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2009; 30 (5): 1005–1011.
 59. Asayama Y., Yoshimitsu K., Nishihara Y. et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading:



- radiologic-pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (1): W28–34.
60. Vandecaveye V., De Keyzer F., Verslype C. et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur. Radiol.* 2009; 19 (10): 2456–2466.
 61. Mori Y., Tamai H., Shingaki N. et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma with non-enhanced magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging. *GHR.* 2013; 2 (3): 473–478.
 62. 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.
 63. Zhao X.T., Li W.X., Chai W.M., Chen K.M. Detection of small hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI: Is the addition of diffusion-weighted MRI at 3.0T beneficial? *J. Dig. Dis.* 2014; 15 (3): 137–145.
 64. Cui Y., Zhang X.P., Sun Y.S. et al. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology.* 2008; 248 (3): 894–900.
 65. Koh D.M., Scurr E., Collins D. et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (4): 1001–1008.
 66. Marugami N., Tanaka T., Kitano S. et al. Early detection of therapeutic response to hepatic arterial infusion chemotherapy of liver metastases from colorectal cancer using diffusion-weighted MR imaging. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009; 32 (4): 638–646.
 67. Sangiovanni A., Del Ninno E., Fasani P. et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.* 2004; 126 (4): 1005–1014.
 68. Chung J.C., Naik N.K., Lewandowski R.J. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict response of hepatocellular carcinoma to chemoembolization. *Wld J. Gastroenterol.* 2010; 16 (25): 3161–3167.
 69. Yuan Z., Ye X.D., Dong S. et al. Role of magnetic resonance diffusion-weighted imaging in evaluating response after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Radiol.* 2010; 75 (1): e9–e14.
 70. Mannelli L., Kim S., Hajdu C.H. et al. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (4): 577–582.
 71. Mungai F., Pasquinelli F., Mazzoni L.N. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the prediction and assessment of chemotherapy outcome in liver metastases. *Radiol. Med.* 2014; 119 (8): 625–633.
 72. Dudeck O., Zeile M., Wybranski C. et al. Early prediction of anticancer effects with diffusion-weighted MR imaging in patients with colorectal liver metastases following selective internal radiotherapy. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (11): 2699–2706.
 73. Goshima S., Kanematsu M., Kondo H. et al. Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator? *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008; 27 (4): 834–839.
 74. Yu J.S., Kim J.H., Chung J.J., Kim K.W. Added value of diffusion-weighted imaging in the MRI assessment of perilesional tumor recurrence after hemoembolization of hepatocellular carcinomas. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2009; 30 (1): 153–160.