

## Предопухолевые узелковые образования печени: морфологические и МРТ-сопоставления

Туманова У.Н.<sup>1</sup>, Кармазановский Г.Г.<sup>2</sup>, Щеголев А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

## Preneoplastic Nodular Lesions of the Liver: Morphological and Magnetic Resonance Tomography Comparison

Tumanova U.N.<sup>1</sup>, Karmazanovsky G.G.<sup>2</sup>, Shchegolev A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Представлены данные литературы о морфологических изменениях печени при гепатоканцерогенезе. Даны критерии дифференциальной гистологической диагностики гепатоцеллюлярных регенеративных и диспластических узелков, а также ранней и прогрессирующей карциномы. Указаны возможности и приведены МРТ-характеристики гепатоцеллюлярных узелковых образований. В основе изменений МРТ-семиотики предопухолевых поражений и новообразований печени лежат повышение клеточной плотности, появление внутриклеточных накоплений и изменения артериального и венозного кровоснабжения. Отмечено, что МРТ является весьма эффективным методом выявления и дифференциальной диагностики узелковых образований в печени.

**Ключевые слова:** печень, гепатоканцерогенез, предопухолевые поражения, диспластические узелки, гепатоцеллюлярная карцинома, ранняя гепатоцеллюлярная карцинома, МРТ.

\*\*\*

Presents literature data about the morphological changes of the liver in hepatocarcinogenesis. There are given the histological criteria for differential diagnosis of hepatocellular regenerative and dysplastic nodules, as well as early and progressive cancer. Specified the capabilities of MRI studies and the MRI characteristics of hepatocellular nodular lesions. At the basis of the changes MRI semiotics of preneoplastic lesions and tumors of the liver are increasing cell density, the appearance of intracellular accumulation and changes in arterial and venous blood supply. Noted that

MRI is a highly effective method for the detection and differential diagnosis of nodular lesions in the liver.

**Key words:** liver, hepatocarcinogenesis, preneoplastic lesions, dysplastic nodule, hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma, MRI.

\*\*\*

Гепатоцеллюлярная карцинома (рак) (ГЦК) относится к одному из наиболее распространенных онкологических заболеваний во всем мире: в 2012 г. она занимала шестое место среди злокачественных новообразований [1]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГЦК отмечаются в странах Азии и Африки.

В России на конец 2015 г. на учете находилось 7360 пациентов с ГЦК, при этом удельный вес больных с III и IV стадиями заболевания составлял 23,6 и 58,9% соответственно, что отражает явно запоздалую диагностику. Вследствие этого показатели летальности таких больных в течение года с момента установления диагноза имели самые высокие значения (70,1%) среди всех новообразований [2].

Чаще всего ГЦК развиваются на фоне хронических заболеваний печени, в частности цирроза. При этом одной из основных причин смерти больных, страдающих циррозом печени, является



именно ГЦК [3]. Годовые же темпы канцерогенеза для цирроза печени, вызванного гепатитом В и С, составляют 2,5–3 и 5–8% соответственно [4, 5].

Согласно имеющимся представлениям, развитие ГЦК на фоне цирроза печени представляет собой многоступенчатый процесс в виде прогрессирования тканевого и клеточного атипизма, а также изменений васкуляризации [6]. В связи с этим актуальной задачей является выяснение как морфологических изменений ткани печени, так и их лучевых характеристик, необходимых для своевременной и точной диагностики. В свою очередь точная диагностика позволяет провести радикальное лечение и тем самым максимально увеличить продолжительность жизни больного [7, 8].

Вышеизложенное и явилось причиной подготовки настоящей статьи, посвященной терминологии, описанию морфологических изменений и возможностей лучевой диагностики узелковых гепатоцеллюлярных образований печени.

Действительно, в связи с совершенствованием аппаратов и методов лучевой диагностики стала возможной визуализация очаговых образований печени малых размеров, в том числе на фоне хронического гепатита и цирроза [9–11]. В результате морфологического изучения было установлено, что выявляемые узелковые образования представляют собой достаточную гетерогенную группу изменений, предшествующих образованию ГЦК и обозначаемых как предопухолевые поражения [12–14].

Точкой отсчета следует считать 1995 г., когда на Международном конгрессе по гастроэнтерологии был принят консенсус по терминологии и критериям диагностики гепатоцеллюлярных очаговых образований при хронических болезнях печени [15]: большие регенеративные узелки, диспластические узелки низкой степени (ДУНС, L-DN), диспластические узелки высокой степени (ДУВС, H-DN) и ГЦК. Кроме того, было введено понятие о диспластическом фокусе (очаге) как скоплении

гепатоцитов с признаками ранней (начальной) неоплазии (в частности, небольшое изменение клеток или мелкоклеточные изменения) размером менее 0,1 см. Маленькая ГЦК была определена как опухоль менее 2 см в диаметре.

В дальнейшем на основании клинко-морфологических сопоставлений маленькие ГЦК были подразделены на 2 группы: ранняя ГЦК и прогрессирующая (развитая) ГЦК. К ранним ГЦК отнесли высокодифференцированные образования без формирования четкого узла. Прогрессирующие ГЦК представляют четкое узловое образование с умеренной дифференцировкой ткани и нередко с признаками микроинвазии в сосуды [16]. Ранние ГЦК характеризуются большим периодом безрецидивного течения и большей долей пятилетней выживаемости по сравнению с прогрессирующими формами [17].

К сожалению, даже после принятия консенсуса по узелковым предопухолевым поражениям печени остались неоднозначными критерии их морфологической диагностики, в частности патологами Востока и Запада. В связи с этим в 2002 г. в японском городе Куруме была создана специальная группа исследователей, так называемая “International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (ICGHN)”, по уточнению гистологических критериев диспластических узелков и раннего рака печени. В настоящее время данная группа ICGHN включает в себя 34 патологоанатома и 2 врачей-клиницистов из 13 стран и продолжает работать.

### **Регенеративные узелки**

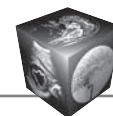
Регенеративные узелки (РУ), называемые также регенератами или цирротическими узелками, состоят из нормальных типичных гепатоцитов и отделены друг от друга неравномерными прослойками соединительной (фиброзной) ткани (септами) (табл. 1). Кровоснабжение таких узелков осуществляется так же, как и нормальной ткани

**Для корреспонденции:** Туманова Ульяна Николаевна – 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, патологоанатомическое отделение. Тел. 8-495-531-44-44. E-mail: u.n.tumanova@gmail.com

**Туманова Ульяна Николаевна** – научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” МЗ РФ, Москва; **Кармазановский Григорий Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ, Москва; **Щеголев Александр Иванович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” МЗ РФ, Москва.

**Contact:** Tumanova Ulyana Nikolaevna – Akademika Oparina str., 4, Moscow, Russia, 117997. Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Phone: +7-495-531-44-44. E-mail: u.n.tumanova@gmail.com

**Tumanova Ulyana Nikolaevna** – scientific researcher, Department of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare, Moscow; **Karmazanovsky Grigoriy Grigoriyevich** – doct. of med. sci., professor, corresponding member of Russian Academy of Science, Head of Department of Radiology of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; Moscow; **Shchegolev Aleksandr Ivanovich** – doct. of med. sci., professor, Head of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare.



**Таблица 1.** Классификация и морфологические характеристики маленьких (менее 2 см) гепатоцеллюлярных образований печени

| Вид образования                           | Морфологические характеристики                                                          |                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | макроскопические                                                                        | микроскопические                                                                                                                        |
| Регенеративные узелки                     | Хорошо видимые, ограниченные соединительной тканью участки на фоне цирроза печени       | Представлены нормальными неизменными гепатоцитами                                                                                       |
| Диспластические узелки:<br>низкой степени | Более или менее выделяющиеся по размерам, цвету, строению узелки на фоне цирроза печени | Клональность поражения в виде незначительного повышения клеточности без нарушения балочного строения                                    |
| высокой степени                           |                                                                                         | Признаки клеточного атипизма и нарушения балочного строения, недостаточные для диагноза карциномы                                       |
| Ранняя ГЦК                                | Узелокподобное образование без четких границ                                            | Высокодифференцированная карцинома с повышением клеточности, количества рядов гепатоцитов в трабекулах и признаками стромальной инвазии |
| Прогрессирующая ГЦК                       | Хорошо заметное узелковое образование                                                   | Высоко- или умеренно дифференцированная карцинома                                                                                       |

печени: 75–80% по системе воротной вены и 20–25% по печеночной артерии. РУ являются проявлением компенсаторной гиперплазии, в которых отсутствуют изменения клональности [15], в связи с чем они расцениваются в качестве доброкачественных гепатоцеллюлярных узелков.

При МРТ-исследованиях в большинстве исследований РУ не выявляются, поскольку на T1-взвешенных изображениях (ВИ) и T2ВИ они являются изоинтенсивными [18, 19]. Вместе с тем в отдельных узелках могут отмечаться признаки гиперинтенсивности сигнала на T1ВИ и гипоинтенсивности сигнала на T2ВИ [20]. В случае же наличия широких и выраженных фиброзных септ узелки гепатоцитов из-за относительно большего количества воды могут выглядеть как гипоинтенсивные образования на T1ВИ и как гиперинтенсивные на T2ВИ [21].

После введения гепатоцеллюлярных контрастных препаратов в большинстве РУ в гепатобилиарную (гепатоспецифическую) фазу исследования отмечается такое же усиление сигнала, как и в окружающей паренхиме. Однако сами скопления гепатоцитов могут быть слабогиперинтенсивными на фоне фиброзных септ, не способных накапливать контраст [22]. В некоторых цирротических узелках может наблюдаться гиперинтенсивность в гепатобилиарную и гипоинтенсивность сигнала в отсроченную фазу [23].

Говоря о МРТ-характеристиках печени и ее новообразований, следует отметить, что используемые при оценке томограмм термины, такие как интенсивность сигнала (гипо-, изо-, гиперинтен-

сивный сигнал) и васкуляризация (васкулярность) (гипер-, изо-, гиповаскулярный), не являются полностью идентичными. Аналогичные понятия (“денсность” и “васкулярность”) имеют место и при КТ-оценке новообразований печени [24–26]. Так, интенсивность сигнала на МР-томограмме отражает степень яркости изображения анализируемой области относительно других структур. Данное понятие имеет место при всех фазах исследования, в том числе и в нативную, и складывается из всех характеристик исследуемой ткани (состав ткани, включения, кровенаполнение и т.д.). Термин “васкулярность” подразумевает оценку уровня накопления контрастного препарата, поступающего по кровеносной системе в фазы контрастного усиления и отражает степень кровенаполнения [27]. Данный показатель выражается в количественных характеристиках.

Говоря о поражениях печени, необходимо помнить и об особенностях ее кровоснабжения, при котором порядка 80% поступает из воротной вены и лишь 20% из системы печеночной артерии. Именно поэтому оценку васкуляризации следует проводить как в артериальную фазу исследования, так и в венозную (и гепатобилиарную), тем самым оценивая как соотношение притоковых показателей крови из систем печеночной артерии и воротной вены к новообразованиям, так и общую васкуляризацию.

#### **Диспластические узелки**

Диспластические узелки (ДУ) также маленьких размеров и состоят из гепатоцитов, но расцени-



ваются в качестве предопухолевых поражений между доброкачественными РУ и злокачественной опухолью (ГЦК). ДУ, как правило, отличаются от окружающей паренхимы печени по цвету, внешнему виду, изменениям клеток. В зависимости от морфологических изменений и прогноза их течения все ДУ подразделяются на 2 вида: диспластические узелки низкой и высокой степени.

Диспластические узелки низкой степени (ДУНС) выглядят в виде мелкоочагового образования, несколько отличающегося от окружающей ткани цирроза за счет наличия фиброзной ткани по периферии. Подобная соединительная ткань не является истинной капсулой данных узелков, а представляет собой скопление рубцовой ткани окружающих цирротических узелков. Печеночные балки (трабекулы) представлены двумя слоями гепатоцитов. Данные узелки характеризуются также незначительным повышением клеточности в виде увеличения количества гепатоцитов без признаков атипизма по сравнению с окружающей тканью. При этом для ДУНС в отличие от РУ характерна клональность поражения.

В ряде случаев в гепатоцитах могут наблюдаться изменения их структуры, которые ранее обозначались как крупноклеточная дисплазия [28]. Иногда отмечаются признаки диффузного сидероза и отложений меди, встречаются непарные артерии. При этом отсутствуют образования в виде узелков в узелке, псевдожелезистые структуры и утолщенные трабекулы [29].

По мнению разработчиков консенсуса по узловым предопухолевым поражениям печени ДУНС имеют достаточно четкие морфологические отличия от очагов раннего ГЦК. Отсутствие же дифференциально-диагностических критериев от больших РУ не имеет существенного значения в связи с практически одинаковым клиническим течением и прогнозом.

Диспластические узелки высокой степени (ДУВС), более или менее выделяющиеся на фоне цирроза печени, также не имеют истинной фиброзной капсулы, хотя характеризуются более четким видом узелка по сравнению с ДУНС. Заключение о ДУНС ставится при выявлении признаков тканевой и/или клеточной атипии, которых однако недостаточно для диагностики ГЦК [15]. Основными микроскопическими признаками ДУВС считаются наличие трабекул, построенных из 2–3 рядов гепатоцитов, а также увеличение клеточности в 1,3–2,0 раза по сравнению с окружающей тканью и нарушение трабекулярного строения [30]. Наиболее частым признаком клеточной атипии являются небольшие изменения клеток, обозначаемые ранее как мелкоклеточная диспла-

зия [29, 31]. Подобная форма атипии может встречаться и вне ДУВС и тогда она обозначается как диспластический фокус [15].

В структуре ДУВС могут определяться и крупноклеточные изменения, а также небольшое количество непарных артерий. Степень развития непарных (нетриадных) артерий отражает активацию процессов опухолевого неоангиогенеза [32]. Для выявления таких артерий рекомендуются иммуногистохимические реакции с гладкомышечным актином альфа [33]. Параллельно развиваются процессы капилляризации синусоидов, что верифицируется при иммуногистохимическом исследовании с антителами к CD34 [34].

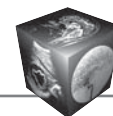
Иногда наблюдаются структуры по типу узелков в узелке, при этом гепатоциты внутреннего узелка характеризуются более высокими показателями пролиферации при иммуногистохимическом выявлении Ki-67 и PCNA по сравнению с окружающими клетками ДУВС.

В связи с этим следует добавить, что узелком в ДУВС может быть и карцинома, имеющая четкие границы и строение высокодифференцированной карциномы. В качестве дифференциально-диагностического признака ДУВС и ранней карциномы на основании консенсуса считается выявление признаков стромальной инвазии в последнем случае. В сомнительных случаях в качестве уточняющего метода можно использовать иммуногистохимическое выявление цитokerатинов 7 и 19: выявление положительной реакции в протоках свидетельствует о псевдоинвазии и не требует верификации ГЦК [35].

Наиболее частыми характеристиками ДУ при МРТ-исследовании считаются гиперинтенсивность сигнала на томограммах в T1-режиме и гипоинтенсивность сигнала в T2-режиме [23, 36]. В основе выявления диспластических узелков как низкой, так и высокой степени лежат изменения их клеточной плотности, которые могут быть зарегистрированы при МРТ-исследовании в T2-режиме и при анализе диффузионно-взвешенных изображений. Однако степень изменения интенсивности сигнала по сравнению с окружающей паренхимой органа часто статистически незначима.

Более сильное повышение интенсивности сигнала на T1ВИ, видимо, связано с повышенным содержанием в ткани ДУ железа и меди. Поскольку последние являются парамагнетиками, то при МРТ в T1-режиме исследования происходит усиление сигнала в зависимости от их концентрации. Одновременно может отмечаться гипоинтенсивность сигнала в T2-режиме из-за T2-эффектов укорочения [36, 37]. Наличие жировых включений в гепатоцитах, формирующих преимущественно





**Таблица 2.** Морфологические и МРТ-характеристики гепатоцеллюлярных ДУ, используемые для прогнозирования риска развития карциномы

| Показатель                                               | Риск развития               |                           |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|                                                          | низкий                      | высокий                   |
| Диаметр узелка                                           | Менее 1 см                  | Более 1,5 см              |
| Тип узелка                                               | ДУНС                        | ДУВС                      |
| Сочетание с карциномой                                   | Отсутствует                 | Имеется                   |
| Динамика изменений:                                      |                             |                           |
| размер                                                   | Не изменяется               | Увеличение размеров       |
| увеличение интенсивности сигнала в артериальную фазу     | Отсутствует                 | Имеется                   |
| Васкуляризация в артериальную фазу исследования          | Гипо- или изоваскуляризация | Гиперваскуляризация       |
| Интенсивность сигнала при МРТ с контрастными препаратами | Изо- или гиперинтенсивность | Гипоинтенсивность сигнала |

ДУВС, также может приводить к гиперинтенсивности сигнала на T1ВИ [38]. К сожалению, после введения контрастного препарата ДУ во все фазы МРТ-исследования чаще всего имеют такую же интенсивность сигнала, как и окружающая ткань печени.

Поскольку в отдельных ДУ в отсроченную фазу МРТ отмечается снижение интенсивности сигнала его ткани и/или увеличение сигнала от капсулы, а также гипоинтенсивность сигнала в гепатобилиарную фазу исследования, то такие узелки, по мнению J.M. Lee и соавт. [23], следует рассценивать в качестве потенциально злокачественных.

Действительно, в процессе прогрессирования изменений, в частности превращения ДУНС в ДУВС и затем в раннюю ГЦК, происходит уменьшение обоих притоков крови, как венозной, так и артериальной [39]. В связи с этим при МРТ большинство таких узелков имеют характеристики гиповаскулярных образований по сравнению с окружающей паренхимой печени [40].

Примечательно, что ДУ почти никогда не бывают гиперинтенсивными на T2ВИ, поэтому выявление признаков умеренного повышения сигнала на томограммах, полученных в T2-режиме исследования, считается более характерным для заключения о ГЦК [41]. Кроме того, структуры типа узелков в узелке также могут быть визуализированы в T2-режиме при МРТ-исследовании: дочерний узелок характеризуется более интенсивным усилением сигнала в артериальную фазу [36].

Таким образом, морфологические и МРТ-характеристики гепатоцеллюлярных ДУ могут использоваться не только для их диагностики, но определения прогноза развития карциномы [42] (табл. 2).

#### **Ранняя гепатоцеллюлярная карцинома**

Определение ранней ГЦК было принято в 2009 г. "International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (ICGHN)" [30]. Ранней ГЦК по аналогии

с карциномой *in situ* обозначают очаг высокодифференцированной опухоли. Ранней ГЦК также называют "маленькую ГЦК в виде нечеткого узла". В связи с этим иногда возникает путаница с терминами "ранняя ГЦК" и "маленькая ГЦК". Согласно определению консенсуса 1995 г., маленькой ГЦК считается опухоль размером менее 2 см. Ранней ГЦК обозначается высокодифференцированная ГЦК в виде нечеткого узла, представляющего собой один из этапов гепатоканцерогенеза. Имевшиеся ранее неопределенности в отношении маленьких умеренно- или низкодифференцированных ГЦК обозначаются теперь как маленькие прогрессирующие ГЦК или маленькие ГЦК четкого узелкового типа.

Действительно, согласно современным положениям, представленным Консенсусом международной группы по изучению гепатоцеллюлярных опухолей [30] и Международным агентством по изучению рака [43], выделяют раннюю и прогрессирующую ГЦК. Ранняя ГЦК является высокодифференцированной опухолью маленьких размеров (менее 2 см) с нечеткими границами (в виде нечеткого узелка). Среди прогрессирующих ГЦК выделяют опухоли диаметром более 2 см и так называемые маленькие опухоли (в виде четкого узелка размером менее 2 см умеренно дифференцированного строения).

Наряду с данной классификацией в настоящее время существует еще порядка 10 так называемых систем стадирования ГЦК, где указаны другие размеры первичной опухоли [44]: в Международной TNM-классификации дифференциальным критерием является 5 см, в Барселонской системе (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) – 3 и 5 см, в Японской интегральной системе (Japan integrated Staging, JIS) – 2 см, в Токийском счете (Tokyo score) – 2 и 5 см.

Ранняя ГЦК (маленькая высокодифференцированная ГЦК неопределенного узелкового типа)



**Таблица 3.** Сравнительные МРТ-характеристики (интенсивности сигнала) гепатоцеллюлярных узелковых образований

| Тип узелка | МРТ                       |                              |                                     | Динамическая МРТ                   |                       |                        |
|------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------|
|            | T1ВИ                      | T2ВИ                         | ДВ                                  | АФ                                 | ВФ                    | ГБФ                    |
| РУ         | Изо-,<br>иногда гипер-    | Изо-,<br>иногда гипо-        | Изо-,<br>иногда гипо-               | Изо-                               | Изо-,<br>иногда гипо- | Изо-,<br>иногда гипер- |
| ДУНС       | Гипер-<br>или изо-        | Изо-<br>или гипо-            | Изо-<br>или гипо-                   | Изо-<br>или гипо-                  | Изо-<br>или гипо-     | Изо-                   |
| ДУВС       | Гипер-<br>или изо-        | Изо-<br>или гипо-            | Изо-<br>или гипо-                   | Изо-<br>или гипо-,<br>редко гипер- | Изо-<br>или гипо-     | Изо-<br>или гипо-      |
| РГЦК       | Гипер-<br>или изо-        | Изо-,<br>гипо-<br>или гипер- | Изо-<br>или гипо-,<br>иногда гипер- | Изо-<br>или гипо-,<br>редко гипер- | Изо-<br>или гипо-     | Изо-<br>или гипо-      |
| ПГЦК       | Гипер-, изо-<br>или гипо- | Изо-, гипо-<br>или гипер-    | Изо-, гипо-<br>или гипер-           | Обычно<br>гипер-                   | Обычно<br>гипо-       | Гипо-                  |

*Примечание.* РГЦК – ранняя ГЦК, ПГЦК – прогрессирующая ГЦК, ДВ – диффузионно-взвешенная, АФ – артериальная фаза, ВФ – венозная фаза, ГБФ – гепатобилиарная (гепатоспецифическая) фаза.

напоминает узелковое образование и характеризуется различным сочетанием основных гистологических признаков [13, 45]:

- увеличением клеточной плотности более чем в 2 раза по сравнению с окружающими тканями с повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и нерегулярными тонкими трабекулами;
- вариабельностью количества портальных трактов (внутриопухолевых портальных трактов);
- наличием псевдожелезистых структур;
- диффузными жировыми включениями;
- вариабельностью количества непарных артерий.

Данные изменения могут носить диффузный характер, а могут отмечаться и в отдельных участках, в частности во внутреннем узелке. Важно, что они могут встречаться и в ДУВС. В связи с этим основным отличительным признаком ранней ГЦК считается выявление стромальной инвазии, то есть наличие опухолевых клеток в портальных трактах и фиброзных септах. Более того, вышеприведенные характеристики ранней ГЦК могут наблюдаться и в более крупных новообразованиях, в частности в высокодифференцированных карциномах размером более 2 см, которые не соответствуют критериям малой карциномы, принятым Консенсусом.

Жировые включения встречаются примерно в 40% наблюдений [46]. При этом степень жировой инфильтрации уменьшается по мере увеличения размеров опухоли и соответственно редко выявляется в опухолях диаметром более 3 см. Достаточно редко жировые включения встречаются и в ткани низкодифференцированной ГЦК.

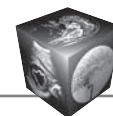
При проведении МРТ признаками ранней ГЦК считаются изо- или гиперинтенсивность сигнала на T1ВИ и изоинтенсивность на T2ВИ [47]. В большинстве наблюдений ранней ГЦК при МРТ отме-

чаются признаки гиповаскулярности и только 5% характеризуются гипervasкулярностью [38]. Появление признаков гипervasкулярности при МРТ- и КТ- исследованиях связано с прогрессированием процессов онкогенеза и соответственно активацией неоангиогенеза в виде развития непарных артерий [48], что приводит к относительному увеличению притока артериальной крови к опухолевому узелку.

К сожалению, на сегодняшний день МРТ-характеристики ранней ГЦК являются неспецифичными, что затрудняет не только ее диагностику, но и дифференциальную диагностику с ДУВС [49, 50] (табл. 3). Именно поэтому, несмотря на многочисленные технологические разработки и улучшения методики исследования, точность диагностики ГЦК маленьких размеров с циррозом печени до сих пор составляет от 0,60 и 0,72 для УЗИ, 0,74–0,83 для КТ и 0,71–0,87 для МРТ [51].

Тем не менее высокая интенсивность сигнала при диффузионно-взвешенном МРТ-исследовании в большей степени свидетельствует о ГЦК. При этом в ДУ редко наблюдается гиперинтенсивность сигнала на томограммах, полученных в T2-режиме и при диффузионно-взвешенных исследованиях. Для ранней ГЦК характерна гипоинтенсивность МР-сигнала в узелке во время гепатобилиарной (гепатоспецифической) фазы после введения препаратов гадоксетовой кислоты. При этом ДУВС выглядят гипervasкулярными [52].

Необходимо также добавить, что если при контрастном усилении в артериальную фазу имеющийся узелок печени характеризуется признаками гипervasкулярности по всей своей площади, то его следует трактовать, согласно критериям ICGHN, как прогрессирующую ГЦК, даже при размерах менее 2 см [38].



В то же время, согласно критериям Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [53], основными дифференциально-диагностическими критериями узелковых образований печени на фоне цирроза считаются размеры и изменение лучевых характеристик в артериальную и венозную фазы исследования.

Перспективным подходом для дифференциальной диагностики ГЦК следует считать и разработанную систему (классификацию) LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [54], позволившую, на наш взгляд, повысить в первую очередь объективность и эффективность заключения о наличии ГЦК при лучевых методах исследования [55]. Так, одним из основных признаков ГЦК считается увеличение диаметра образования на 10 мм и более в течение одного года. Данный признак имеет важное прогностическое значение и играет ведущую роль в динамическом наблюдении за узлами менее 2 см, не всегда имеющие специфические характеристики [56]. Если лучевое исследование, выявившее увеличение размеров новообразования, было выполнено более чем через 1 год, то необходимо рассчитать значения на 1 год [54].

### **Прогрессирующая ГЦК**

Прогрессирующей ГЦК обозначают истинно злокачественные гепатоцеллюлярные образования. Маленькие поражения диаметром менее 2 см при макроскопическом исследовании выглядят, как правило, в виде узелков с четкими границами [30]. Наряду с этим более крупные поражения размером более 2 см и называемые как большие (крупные) ГЦК характеризуются вариабельностью своих макроскопических характеристик.

Согласно К. Okuda и соавт., выделяют 3 основных макроскопических типа ГЦК: экспансивную (или нодулярную, узловую) в виде крупного узла с четкими границами, массивную (или инфильтративную) и мультифокальную (диффузную) [57]. В то же время Корейской группой по изучению рака печени (Korean Liver Cancer Study Group) было предложено 6 их разновидностей [58].

Наиболее частым макроскопическим видом ГЦК является солитарное образование гетерогенного вида в виде нескольких узелков, разделенных фиброзными прослойками, с наличием очагов кровоизлияний и некроза [6]. Узелковый и перизелковый экспансивный типы характеризуются инфильтрирующим ростом в окружающую паренхиму печени на участке менее 50% границ опухоли. При инфильтративном типе поражено более 50% границы опухоли. Такие новообразования представлены, как правило, низкодифференциро-

ванными опухолевыми клетками [15]. При цирротическом типе отмечается диффузное поражение практически всей печени многочисленными мелкими опухолевыми узелками. Выделяют также мультиузловой сливающийся тип и опухоль на ножке. Достаточно часто при макроскопическом исследовании прогрессирующей ГЦК в виде больших и малых узелков отмечаются признаки сосудистой инвазии в ветви воротной вены, реже в печеночные вены и еще реже инвазия в желчный проток.

Основным микроскопическим признаком ГЦК является то, что опухолевая ткань напоминает архитектуру печени, а сами клетки – гепатоциты. В зависимости от степени гистологической дифференцировки прогрессирующей ГЦК выделяют высоко-, умеренно- и низкодифференцированные варианты. Вместе с тем до настоящего времени используется и предложенная еще в 1954 г. система Н.А. Edmondson и Р.Е. Steiner [59], согласно которой выделяют 4 степени злокачественности (Grade 1–4).

Наиболее часто на гистологических препаратах ГЦК наблюдаются:

- трабекулярные структуры, когда опухолевые клетки с гепатоцеллюлярной дифференцировкой расположены в виде пластин различной толщины, разделенных синусоидными сосудами;
- псевдожелезистые структуры, где опухолевые клетки формируют канальцеподобные структуры с наличием просветов;
- компактные структуры, когда опухолевые клетки формируют плотно расположенные трабекулы;
- скirrosные участки, где пучки фиброзной ткани разделяют скопления опухолевых клеток на более мелкие гнезда;
- фиброламеллярные структуры, когда пучки коллагеновых волокон располагаются между крупными стеклообразными опухолевыми клетками [6].

Изучению ГЦК при помощи МРТ посвящено большое количество работ. Основными признаками ГЦК считаются признаки гипervasкулярного образования в артериальную фазу и уменьшение интенсивности сигнала в венозную фазу и/или отсроченную фазу как МРТ-, так и КТ-исследования [60, 61]. Подобные изменения обусловлены, главным образом, тем, что кровоснабжение выраженной ГЦК осуществляется в основном по непарным печеночным артериям при снижении притока крови по ветвям воротной вены. Именно поэтому вышеуказанные МРТ-характеристики используются для суждения о прогрессировании ранней ГЦК. Кроме того, выявление на МР-томограммах четких границ у узелка прогрессирующей карциномы



облегчает проведение дифференциальной его диагностики с ранней ГЦК, не имеющей границ. Действительно, наличие капсулы в виде ободка гиперинтенсивного сигнала считается весьма специфическим признаком прогрессирующей ГЦК [36]. При этом следует учитывать, что лучевые характеристики выраженной ГЦК (диаметром более 2 см) зависят также от размеров опухолевого узла [62] и степени гистологической дифференцировки [63].

В целом прогрессирующая ГЦК может выглядеть как в виде инфильтрирующего образования, так и узла с экспансивным ростом. При инфильтрирующем характере роста гораздо чаще выявляются признаки инвазии в сосуды и желчные протоки, что расценивается в качестве показателей плохого прогноза заболевания [53]. Следует также добавить, что наличие сосудистой инвазии в большей степени характерно именно для ГЦК и соответственно можно использовать при дифференциальной диагностике с метастазами. Еще одной характерной чертой ГЦК является опухолевая инфильтрация венозной системы (чаще портальной). Данный признак проявляется отсутствием контрастирования венозных сосудов и встречается примерно в половине наблюдений, чаще при больших новообразованиях с инфильтрирующим ростом.

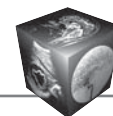
## Заключение

Узелковые поражения печени отражают прогрессирующие этапы гепатоканцерогенеза, проявляющиеся прогрессирующим увеличением степени тканевого и клеточного атипизма гепатоцитов, а также повышением доли притока артериальной крови на фоне снижения притекающей венозной крови. Регенеративные изменения и диспластические узелки низкой степени относятся к доброкачественным изменениям. Диспластические узелки высокой степени расцениваются как предопухолевые, что предъявляет повышенные требования к выявлению критериев их неинвазивной диагностики. Высокодифференцированные опухоли без четких границ и формирования узла относятся к ранним формам рака, умеренно дифференцированные формы и опухолевые узлы даже небольших размеров свидетельствуют о прогрессировании ГЦК. Основным методом их диагностики закономерно является морфологическое исследование. Вместе с тем лучевые методы исследования, позволяющие выявить узелковые образования и определить характеристики, не только указывают место взятия биоптата, но и существенным образом облегчают их дифференциальную диагностику.

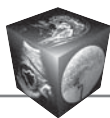
## Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136: E359–386.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году; Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с.
3. Sangiovanni A., Prati G.M., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43: 1303–1310.
4. 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.
5. Bosch F.X., Ribes J., Díaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127 (Suppl. 1): S5–S16.
6. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 252 с.
7. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А. и др. Использование аппарата радиочастотной абляции при резекции печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2004; 5: 21–25.
8. Ramesh H. Resection for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2014; 4 (3): 90–96.
9. Гранов А.М., Тютин Л.А., Розенгауз Е.В. и др. Современные возможности лучевой диагностики рака печени. *Вопросы онкологии*. 2008; 4: 410–416.
10. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Шабанов М.А. и др. Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация*. 2013; 4: 36–53.
11. Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство. Ред. Г.Г. Кармазановский, С.К. Терновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 920 с.
12. Theise N.D., Park Y.N., Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin. Liver Dis*. 2002; 6: 497–512.
13. Hytioglou P. Morphological changes of early human hepatocarcinogenesis. *Semin. Liver Dis*. 2004; 24: 65–75.
14. Libbrecht L., Desmet V., Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int*. 2005; 25: 16–27.
15. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995; 22: 983–993.
16. Kojiro M., Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with a special reference to small early stage tumor. *Semin. Liver Dis*. 1999; 19: 287–296.
17. Takayama T., Makuuchi M., Hirohashi S., Sakamoto M. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology*. 1998; 28: 1241–1246.
18. Xu P.J., Yan F.H., Wang J.H. et al. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2010; 34: 506–512.
19. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Меликова С.Г. Новообразования печени: диагностика и методы медицинской визуализации. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 4: 93–99.
20. Krinsky G.A., Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging:





- frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1023–1027.
21. Murakami T., Nakamura H., Hori S. et al. CT and MRI of siderotic regenerating nodules in hepatic cirrhosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1992; 16: 578–582.
  22. Tsuda N., Matsui O. Signal profile on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis induced in rats: correlation with transporter expression. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 2542–2550.
  23. Lee J.M., Choi B.I. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom. Imaging.* 2011; 36: 282–289.
  24. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация.* 2012; 6: 42–49.
  25. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Сравнительная компьютерно-томографическая характеристика денситометрических показателей гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2013; 3: 25–35.
  26. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 2013; 12: С. 9–15.
  27. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографическая оценка кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18 (4): 53–60.
  28. Anthony P.P., Vogel C.L., Barker L.E. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J. Clin. Pathol.* 1973; 26: 217–223.
  29. Щеголев А.И., Свитнева А.М., Никитин П.Н. Дисплазия гепатоцитов. *Новости клинической цитологии России.* 2004; 3–4: 34–39.
  30. 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.
  31. Watanabe S., Watanabe S., Okita K. et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer.* 1983; 51: 2197–2205.
  32. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Ангиогенез при гепатоцеллюлярном раке. *Успехи современной биологии.* 2015; 135 (2): 164–176.
  33. Roncalli M., Roz E., Coggi G. et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology.* 1999; 30: 1174–1178.
  34. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака. *Архив патологии.* 2015; 2: 50–55.
  35. Park Y.N., Kojiro M., Di Tommaso L. et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer.* 2007; 109: 915–923.
  36. Hanna R.F., Aguirre D.A., Kased N. et al. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *RadioGraphics.* 2008; 28: 747–769.
  37. Ito K., Mitchell D.G., Gabata T. et al. Hepatocellular carcinoma: association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology.* 1999; 212: 235–240.
  38. 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.
  39. Choi B.I. Hepatocarcinogenesis in liver cirrhosis: imaging diagnosis. *J. Korean Med. Sci.* 1998; 13: 103–116.
  40. Krinsky G. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirology.* 2004; 47: 191–198.
  41. Willatt J.M., Hussain H.K., Adusumilli S., Marrero J.A. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology.* 2008; 247: 311–330.
  42. Di Tommaso L., Sangiovanni A., Borzio M. et al. Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 269–284.
  43. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds Publisher: World Health Organization, 2010.
  44. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; 7: 121–128.
  45. Kojiro M. *Pathology of Hepatocellular Carcinoma.* Oxford: Blackwell Publishing, 2006.
  46. Kutami R., Nakashima Y., Nakashima O. et al. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J. Hepatol.* 2000; 33: 282–289.
  47. Thorgeirsson S.S., Grisham J.W. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2002; 31: 339–346.
  48. 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.
  49. Choi J.-Y., Lee J.-M., Sirlin C.B. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology.* 2014; 272: 635–654.
  50. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2014; 2: 70–80.
  51. Di Martino M., De Filippis G., De Santis A. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur. Radiol.* 2013; 23: 887–896.
  52. Ichikawa T., Sano K., Morisaka H. Diagnosis of pathologically early HCC with EOB-MRI: experiences and current consensus. *Liver Cancer.* 2014; 3: 97–107.
  53. Bruix J., Sherman M., American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53: 1020–1022.
  54. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>.
  55. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютерно-томографической

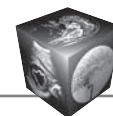


диагностике гепатоцеллюлярного рака. Медицинская визуализация. 2014; 6: 44–50.

56. Jeong Y.Y., Mitchell D.G., Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178: 1327–1334.
57. 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.
58. Korean Liver Cancer Study Group. Pathology for prediction of liver. General rules for the study of primary liver cancer. Seoul: Korean Liver Cancer Study Group, 2004: 39–40.
59. Edmondson H.A., Steiner P.E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer.* 1954; 7: 462–503.
60. Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (S. 19): 112–118.
61. Медведева Б.М., Лукьянченко А.Б. Возможности МРТ в диагностике гепатоцеллюлярного рака у пациентов с циррозом печени. *REJR.* 2013; 2: 63–66.
62. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Щеголев А.И. Диагностическая значимость компьютерно-томографических характеристик узлов гепатоцеллюлярного рака в зависимости от размера. *REJR.* 2016; 4: 44–55.
63. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака. Медицинская визуализация. 2013; 1: 52–58.

## References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: E359–386.
2. Status of cancer care population of Russia in 2015. Eds Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.– M.: FGBU MNI OI im. P.A. Gercena Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russian)
3. Sangiovanni A., Prati G.M., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006; 43: 1303–1310.
4. 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.
5. Bosch F.X., Ribes J., Díaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127 (Suppl. 1): S5–S16.
6. Shchegolev A.I., Michnev O.D. Oncomorphology of liver. M.: RSMU, 2006. 252 p. (In Russian)
7. Fedorov V.D., Vishnevsky V.A., Kubyshkin V.A. et al. Using the radiofrequency ablation for liver resection. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2004; 5: 21–25. (In Russian)
8. Ramesh H. Resection for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4 (3): 90–96.
9. Granov A.M., Tyutin L.A., Rosenhaus Ye.V. et al. Modern capabilities of radiodiagnosis of hepatic tumors. *Voprosi onkologii.* 2008; 4: 410–416. (In Russian)
10. Lukianchenko A.B., Medvedeva B.M., Shabanov M.A. et al. The current approaches to diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2013; 4: 36–53. (In Russian)
11. Radiation diagnostics and therapy in the gastroenterology: national leadership. Ed. G.G. Karmazanovsky, S.K. Ternovoy M.: GJeOTAR-Media, 2014. 920 p. (In Russian)
12. Theise N.D., Park Y.N., Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6: 497–512.
13. Hytioglou P. Morphological changes of early human hepatocarcinogenesis. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 65–75.
14. Libbrecht L., Desmet V., Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2005; 25: 16–27.
15. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology.* 1995; 22: 983–993.
16. Kojiro M., Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with a special reference to small early stage tumor. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19: 287–296.
17. Takayama T., Makuuchi M., Hirohashi S., Sakamoto M. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology.* 1998; 28: 1241–1246.
18. Xu P.J., Yan F.H., Wang J.H. et al. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010; 34: 506–512.
19. Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Melikova S.G. Focal liver masses: diagnostics and medical imaging methods. *Annali khirurgicheskoy gepatologii.* 2016; 4: 93–99. (In Russian)
20. Krinsky G.A., Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging: frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1023–1027.
21. Murakami T., Nakamura H., Hori S. et al. CT and MRI of siderotic regenerating nodules in hepatic cirrhosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1992; 16: 578–582.
22. Tsuda N., Matsui O. Signal profile on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis induced in rats: correlation with transporter expression. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 2542–2550.
23. Lee J.M., Choi B.I. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom. Imaging.* 2011; 36: 282–289.
24. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Densitometric Characteristics of Hepatocellular Carcinoma at Spiral Computed Tomography. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2012; 6: 42–49. (In Russian)
25. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Comparative computed tomography characteristics of densitometric parameters of hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya.* 2013; 3: 25–35. (In Russian)
26. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Comparative analysis of vascularization degree of hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver according to computed tomography and morphological studies. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk.* 2013; 12: 9–15. (In Russian)
27. Tumanova U.N., Dubova E.A., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. CT characteristics of the vasculature and blood supply of hepatocellular carcinoma. *Annali khirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18 (4): 53–60. (In Russian)
28. Anthony P.P., Vogel C.L., Barker L.E. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J. Clin. Pathol.* 1973; 26: 217–223.



29. Shchegolev A.I., Svitneva A.M., Nikitin P.N. Displasia of hepatocytes. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii*. 2004; 3–4: 34–39. (In Russian)
30. 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.
31. Watanabe S., Watanabe S., Okita K. et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer*. 1983; 51: 2197–2205.
32. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135 (2): 164–176. (In Russian)
33. Roncalli M., Roz E., Coggi G. et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology*. 1999; 30: 1174–1178.
34. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Vascularization of hepatocellular carcinoma. *Arhiv patologii*. 2015; 2: 50–55. (In Russian)
35. Park Y.N., Kojiro M., Di Tommaso L. et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer*. 2007; 109: 915–923.
36. Hanna R.F., Aguirre D.A., Kased N. et al. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *RadioGraphics*. 2008; 28: 747–769.
37. Ito K., Mitchell D.G., Gabata T. et al. Hepatocellular carcinoma: association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology*. 1999; 212: 235–240.
38. 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.
39. Choi B.I. Hepatocarcinogenesis in liver cirrhosis: imaging diagnosis. *J. Korean Med. Sci.* 1998; 13: 103–116.
40. Krinsky G. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirology*. 2004; 47: 191–198.
41. Willatt J.M., Hussain H.K., Adusumilli S., Marrero J.A. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology*. 2008; 247: 311–330.
42. Di Tommaso L., Sangiovanni A., Borzio M. et al. Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 269–284.
43. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds Publisher: World Health Organization, 2010.
44. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Staging systems hepatocellular carcinoma. *Jeksperimentalnaya i klinicheskaya gastrojenterologiya*. 2016; 7: 121–128. (In Russian)
45. Kojiro M. Pathology of Hepatocellular Carcinoma. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.
46. Kutami R., Nakashima Y., Nakashima O. et al. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J. Hepatol.* 2000; 33: 282–289.
47. Thorgeirsson S.S., Grisham J.W. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2002; 31: 339–346.
48. 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.
49. Choi J.-Y., Lee J.-M., Sirlin C.B. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology*. 2014; 272: 635–654.
50. Trefylov A.A., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Diagnosticheskaya i interventsiyonnaya radiologiya*. 2014; 2: 70–80. (In Russian)
51. Di Martino M., De Filippis G., De Santis A. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur. Radiol.* 2013; 23: 887–896.
52. Ichikawa T., Sano K., Morisaka H. Diagnosis of pathologically early HCC with EOB-MRI: experiences and current consensus. *Liver Cancer*. 2014; 3: 97–107.
53. Bruix J., Sherman M., American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53: 1020–1022.
54. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>.
55. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. LI-RADS system for computer-tomographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2014; 6: 44–50. (In Russian)
56. Jeong Y.Y., Mitchell D.G., Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178: 1327–1334.
57. 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.
58. Korean Liver Cancer Study Group. Pathology for prediction of liver. General rules for the study of primary liver cancer. Seoul: Korean Liver Cancer Study Group, 2004: 39–40.
59. Edmondson H.A., Steiner P.E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954; 7: 462–503.
60. Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (S. 19): 112–118.
61. Medvedeva B.M., Lukyanenko A.B. MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *REJR*. 2013; 2: 63–66. (In Russian)
62. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Yashina N.I., Shchegolev A.I. The diagnostic value of ct characteristics of hepatocellular carcinoma nodes depending on its size. *REJR*. 2016; 4: 44–55. (In Russian)
63. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Characterize the degree of vascularization of hepatocellular carcinoma at spiral computed tomography. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2013; 1: 52–58. (In Russian)