

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином в комплексной диагностике диссеминированного гепатоцеллюлярного рака у пациента семи лет (клиническое наблюдение)

Тулин П.Е., Долгушин М.Б., Оджарова А.А.,
Михайлов А.И., Невзоров Д.И., Медведева Б.М.

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Москва, Россия

PET/CT with ^{18}F -FDG and ^{18}F -Choline in the Complex Diagnostics of Disseminated Hepatocellular Cancer in the Patient Seven Years Old (Clinical Case)

Tulin P.E., Dolgushin M.B., Odzharova A.A.,
Mikhailov A.I., Nevzorov D.I., Medvedeva B.M.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Moscow, Russia

Представлен редкий случай диссеминированного гепатоцеллюлярного рака у пациента детского возраста с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и МРТ с внутривенным контрастированием гепатотропным препаратом "Мультиханс". Получены данные о наличии метастатического поражения левого легкого и правой доли печени. Выявлены различия в накоплении ^{18}F -холина и ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в метастазах гепатоцеллюлярного рака. ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показала высокую чувствительность в диагностике метастазов высокодифференцированного гепатоцеллюлярного рака и может успешно использоваться в детском возрасте.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -холин, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, МРТ, гепатоцеллюлярный рак.

The rare case of disseminated hepatocellular cancer in 7-year-old male patient has been analyzed using PET/CT with ^{18}F -choline and ^{18}F -FDG and MRI with intravenous hepatotropic agent ("MultiHance"). Data confirming the presence of metastatic lesions of the left lung and the right lobe of the liver were obtained. Differences in the uptake of ^{18}F -choline and ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the metastasis of hepatocellular carcinoma have been detected. PET/CT with ^{18}F -choline showed a high sensitivity in the diagnosis of metastatic highly differentiated hepatocellular carcinoma. PET/CT can be used successfully in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in pediatric patients.

Keywords: PET/CT, ^{18}F -choline, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, MRI, hepatocellular carcinoma.

Введение

Первичные злокачественные опухоли печени у детей составляют около 1–2% от всех новообразований, выявляемых в детском возрасте. Из них наиболее часто встречается гепатобластома (48%). На долю гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) приходится около 27%, таким образом, ГЦР находится на втором месте по встречаемости [1]. ГЦР на фоне цирроза у детей встречается только в 1/3 случаев. Большую часть факторов риска развития ГЦР занимают генетические нарушения: недостаточность α -1-антитрипсина [2, 3], гликогеноз 3-го типа (болезнь Кори) [4, 5], тирозинемия [6] и прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа как следствие мутации гена ABCB11 [7, 8].

Тактики лечения ГЦР у взрослых и детей во многом схожи – применяется комбинированный подход, включающий в себя химиотерапию, резекцию печени и/или химиоэмболизацию/радиочастотную абляцию. Частота рецидивов после резекции печени в первые 5 лет достигает 20–30% [9–11].

Особенностей в цитогенетическом и молекулярном строении ГЦР как у взрослых, так и у детей не отмечено. Биохимические характеристики ГЦР у детей также совпадают с характеристиками ГЦР



у взрослых [12]. Следовательно, диагностика ГЦР у детей принципиально не отличается от диагностики ГЦР у взрослых.

Основными методами неинвазивной диагностики ГЦР в настоящее время являются: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ). Реже в диагностике новообразований печени применяются прямая ангиография и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

При УЗИ первичные злокачественные опухоли печени менее 2 см могут быть гипо-, изо- или гиперэхогенными относительно ее паренхимы. Те же признаки выявляются при фокальной нодулярной гиперплазии и кавернозной гемангиоме [13]. Характерным для ГЦР является появление патологического ангиогенеза [14] или артериовенозного шунта – признак, который определяется при УЗИ в доплер-режиме. При УЗИ с внутривенным контрастированием чувствительность достигает 90,2%, специфичность – 80,8–97% [15–18].

При нативном КТ-исследовании узлы ГЦР чаще всего представлены изо- или гиподенсными образованиями [19]. Наиболее информативными являются артериальная и венозная фазы исследования (через 20–35 с и 40–60 с после введения рентгеноконтрастного вещества соответственно), отображающие диффузное гетерогенное контрастирование опухолевых тканей. В последующие фазы отмечается постепенное “вымывание” контрастного вещества из опухоли и контрастирование (при наличии) ее капсулы [20, 21].

Ведется активное внедрение в практику тканеспецифичных магнитно-резонансных контрастных веществ (КВ) на основе гадоксетовой и гадобеновой кислот, которые избирательно поглощаются гепатоцитами, что в значительной степени повы-

шает диагностическую ценность МРТ-исследования при ГЦР [22].

По аналогии с РКТ узлы ГЦР при МРТ в ранние фазы исследования характеризуются диффузным и неравномерным усилением всего объема опухоли. В венозную и отсроченную фазы происходит “вымывание” КВ. На диффузионно-взвешенных изображениях не менее 60% узлов ГЦР представляются гиперинтенсивными [23–27].

ПЭТ на сегодняшний день не получила широкого клинического применения в диагностике ГЦР. По данным ряда авторов, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (^{18}F -фтор-флюоро-2-дезоксид-глюкоза) в диагностике низкодифференцированных ГЦР достигает 80–91,3%, в то время как чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином (^{18}F -флюороэтилхолин) при этом составляет всего 40%. ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показала высокую чувствительность в диагностике метастазов высокодифференцированного ГЦР – чувствительность 91–94% [28–36].

В мировой литературе нет данных о применении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином в диагностике рецидивов и метастазов такого редкого заболевания, как ГЦР у детей, несмотря на то что проблема раннего выявления рецидива или продолженного роста крайне актуальна. В связи с этим представляется интересным изучение возможностей каждого из радиофармпрепаратов (РФП) в диагностике рецидивов/метастазов ГЦР у детей.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 7 лет, был доставлен в ГКБ по месту жительства бригадой скорой помощи с жалобами на боли в животе и многократную рвоту. По данным УЗИ было выявлено объемное высокоvascularизированное образование левой доли печени округлой формы с неровным бугристым контуром. При исследовании онкомаркеров

Для корреспонденции: Тулин Павел Евгеньевич – 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”. Тел.: 8-916-870-99-13. E-mail: 480pol@mail.ru

Тулин Павел Евгеньевич – врач отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Долгушин Михаил Борисович** – доктор мед. наук, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Оджарова Акгуль Атаевна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Михайлов Азат Игоревич** – врач отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Невзорov Денис Игоревич** – инженер-радиохимик отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва; **Медведева Бела Михайловна** – доктор мед. наук, врач отделения рентгенодиагностического НИИ КиЭРФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”, Москва.

Contact: Tulin Pavel Evgenyevich – 115478 Moscow, Kashirskoe shosse, 23, Department of positron emission tomography of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Phone: +7-916-870-99-13. E-mail: 480pol@mail.ru

Tulin Pavel Evgenyevich – medical doctor of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Dolgushin Mikhail Borisovich** – doct. of med. sci., head of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Odzharova Akgul Ataevna** – cand. of med. sci., medical doctor of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Mikhailov Azat Igorevich** – medical doctor of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Nevezorov Denis Igorevich** – engineer of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Medvedeva Bela Mikhailovna** – doct. of med. sci., medical doctor of N.N. Blokhin RCRC, Moscow.

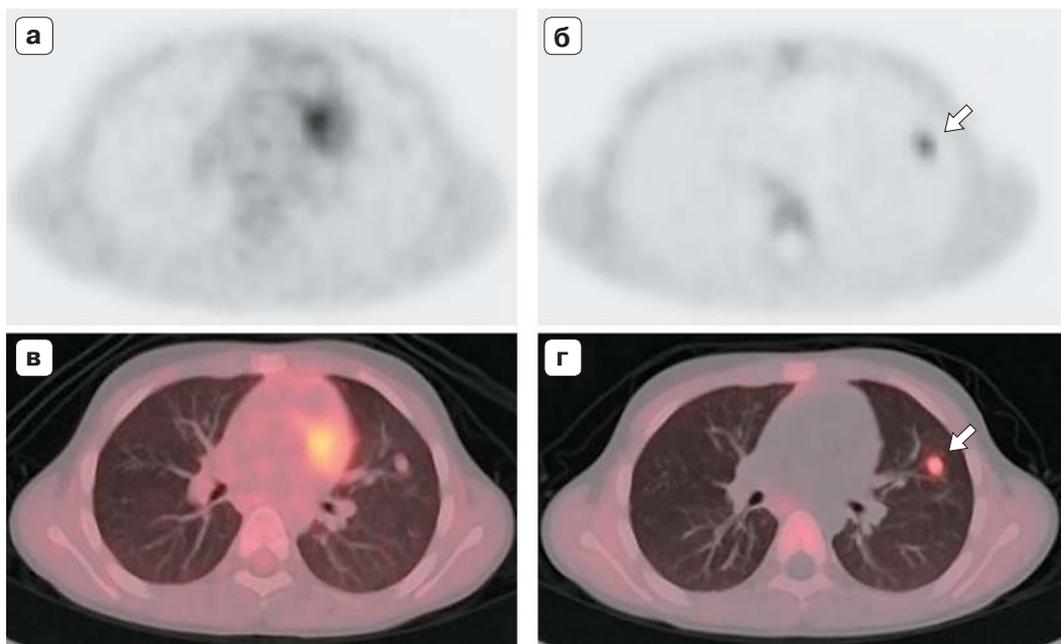


Рис. 1. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (а) и ^{18}F -холином (б). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (в) и ^{18}F -холином (г). В язычковых сегментах левого легкого визуализируется очаг патологического накопления ^{18}F -холина (стрелки), соответствующий округлому участку уплотнения. Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в образовании значительно ниже уровня накопления ^{18}F -холина.

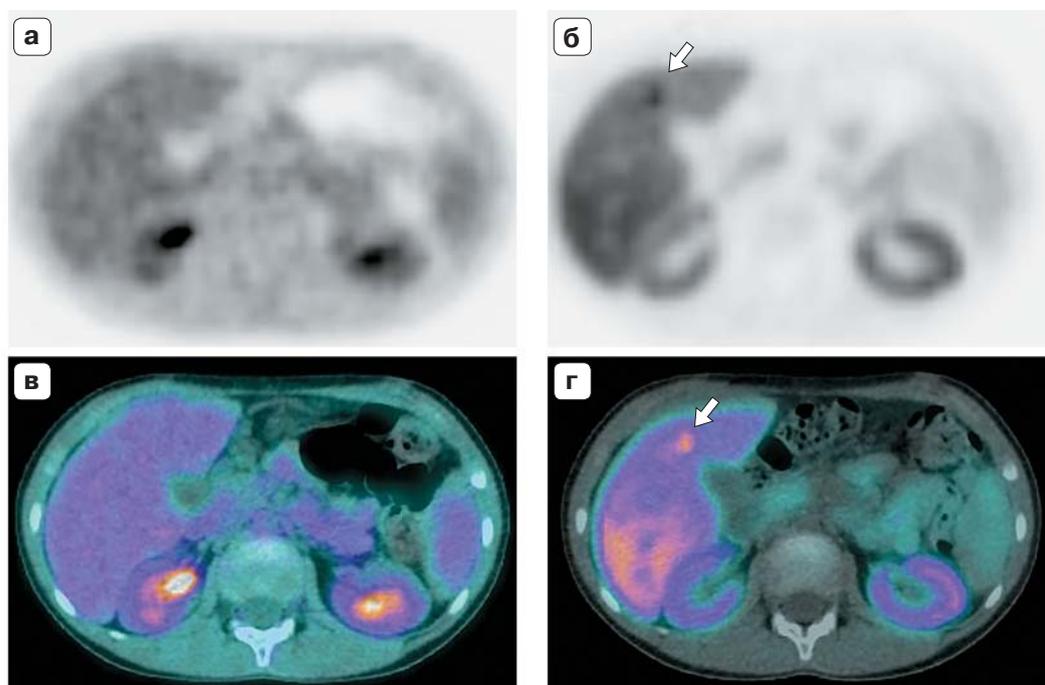


Рис. 2. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (а) и ^{18}F -холином (б). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (в) и ^{18}F -холином (г). В S_V печени на фоне физиологического диффузного снижения накопления РФП определяется очаг патологического накопления ^{18}F -холина (стрелки). Очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ не определяются.



было выявлено повышение уровня альфа-фетопротеина (АФП) до 353 514 МЕ/мл. При КТ с внутривенным контрастированием определялось многоузловое образование левой доли печени, интенсивно накапливающее рентгеноконтрастный препарат. По результатам гистологического исследования материала, полученного при биопсии опухоли, был диагностирован высокодифференцированный ГЦР. Учитывая отсутствие внутри- и внепеченочных метастазов, а также отсутствие распространения опухоли на правую долю печени (по данным комплексной диагностики), выполнено хирургическое вмешательство в объеме левосторонней гемигепатэктомии. В первые 3 мес после операции уровень АФП снизился до 154 МЕ/мл, однако в последующие 2 мес был отмечен рост уровня АФП до 1016 МЕ/мл. По месту жительства были проведены МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, УЗИ брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, по результатам которых убедительных данных о наличии опухолевого процесса получено не было. Пациент направлен в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, где ему было проведено обследование, включающее ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -холином и МРТ с контрастным усилением гепатотропным препаратом «Мультихэнс».

ПЭТ/КТ-исследование проводили на томографе Siemens Biographm СТ. Исследование выполнено натощак (не менее 6 ч голодания) с водной нагрузкой (0,3 л воды). Внутривенно было введено 90 МБк ^{18}F -ФДГ. Исследование проводилось через 60 мин после инъекции. Продолжительность ПЭТ-исследования составила 2 мин на одну «кровать». КТ выполнена без внутривенного контрастирования йодсодержащим рентгеноконтрастным веществом.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином. Подготовка и режимы исследования аналогичны ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Внутривенно было введено 90 МБк ^{18}F -холина, исследование выполнено через 40 мин.

На серии полученных томографических срезов (от основания черепа до середины бедра) было выявлено патологическое накопление обоих РФП в очаговом образовании в верхних отделах язычковых сегментов левого легкого (рис. 1). Измерен уровень накопления обоих РФП (max SUV – maximum standardized uptake value) в очаге – max SUV ^{18}F -ФДГ – 0,57, max SUV ^{18}F -холина – 3,73. Также измерен уровень накопления РФП в окружающей паренхиме легкого – max SUV ^{18}F -ФДГ – 0,21, max SUV ^{18}F -холина – 0,18. По КТ – округлый очаг с частично четкими контурами, с неправильной формой, размерами до 0,9 × 0,6 см.

Очагов патологического накопления ^{18}F -ФДГ в печени не выявлено, max SUV физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в паренхиме печени – 3,31. Однако был выявлен очаг патологического накопления ^{18}F -холина в передне-базальных отделах S_V печени (рис. 2) с max SUV 10,42 (max SUV ^{18}F -холина в неизмененных отделах печени –

Значения накопления ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина в опухолевых очагах и в неизмененной паренхиме легкого и печени

Единицы накопления	^{18}F -ФДГ	^{18}F -холин
Max SUV в метастазе в легком	0,57	3,73
Max SUV в неизмененной паренхиме легкого	0,21	0,18
Max SUV в опухоли в печени	–	10,42
Max SUV в нормальной паренхиме печени	3,31	7,91

7,91), «метаболическими» размерами около 0,8 см, без патологических изменений по КТ (см. таблицу).

С целью уточнения характера очага, выявленного при ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, нами была выполнена МРТ с гепатотропным контрастным препаратом «Мультихэнс».

МРТ проводили на аппарате Siemens Magnetom Espree напряженностью поля 1,5 Тл. Были получены аксиальные срезы в режимах T1 сверхбыстрое градиентное эхо Turbo FLASH с задержкой дыхания, T2 TSE, T2 HASTE, а также DWI. После внутривенного введения КВ «Мультихэнс» в объеме 4,8 мл³ (из расчета 0,2 мл/кг массы тела) были выполнены следующие фазы: артериальная (20 с после введения КВ), портальная венозная (60 с после введения КВ), паренхиматозная (180 с после введения КВ) и 2 отсроченные фазы исследования (через 40 и 120 мин после введения КВ соответственно).

На МР-томограммах (рис. 3) в S_V правой доли печени определяется очаговое образование гомогенной структуры размером до 0,8 см в диаметре, гипоинтенсивное в T1 (а), умеренно гиперинтенсивное в T2 (б), с признаками аккумуляции КВ в артериальной фазу (в). В венозную фазу очаг не дифференцируется от окружающей паренхимы печени. В гепатоспецифическую фазу (г) визуализируется «вымывание» КВ из очага, что свидетельствует о его метастатическом характере.

Исходя из результатов проведенных исследований и повышенного уровня АФП, поставлен диагноз: ГЦР. Состояние после хирургического лечения. Рецидив I, метастаз в S_V печени, S_{IV} левого легкого.

Пациенту выполнено хирургическое лечение двумя этапами в объеме атипичной резекции левого легкого и через 2 нед, термоабляции метастаза в S_V печени. По результатам гистологического исследования подтвержден метастаз ГЦР в левом легком.

Также в последующем был проведен курс противорецидивной полихимиотерапии по схеме ICE с редукцией доз на 30%. По итогам лечения уровень АФП составил 9,65 МЕ/мл.

Через 3 мес после II этапа хирургического лечения выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, по результатам которой данные о наличии активной опухолевой ткани получены не были.

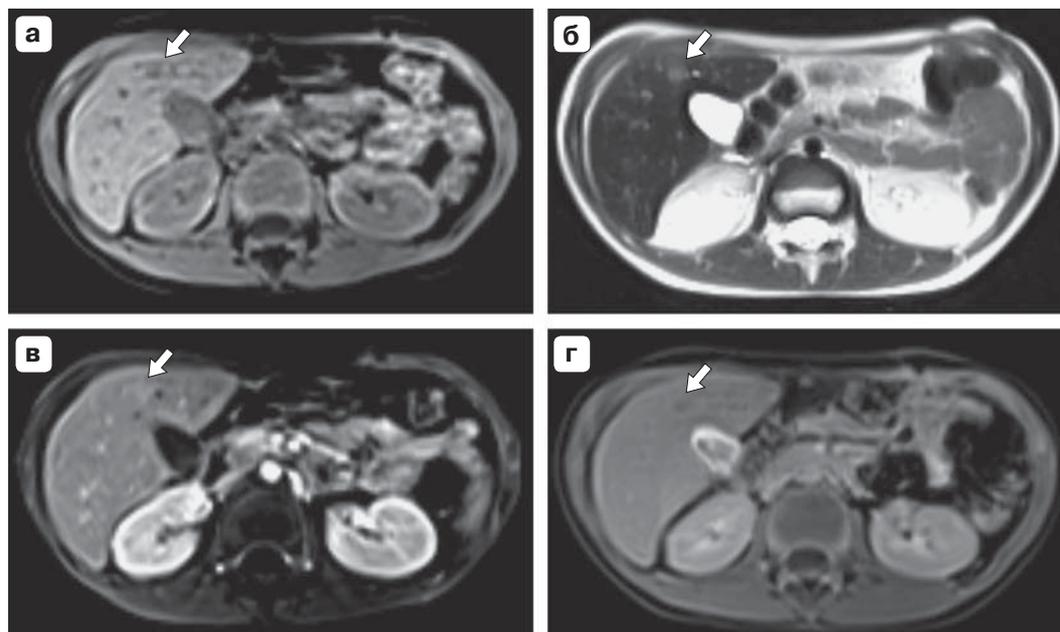
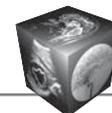


Рис. 3. МРТ печени с гепатотропным КВ “Мультихэнс”. а – T1/нативная фаза; б – T2; в – T1/артериальная фаза; г – T1/отсроченная (гепатоспецифическая) фаза. В S_v печени определяется очаг (стрелки), умеренно гипоинтенсивный в T1, незначительно гиперинтенсивный в T2, накапливающий КВ в артериальную фазу. В гепатоспецифическую фазу визуализируется “вымывание” КВ из очага.

Обсуждение

Клетки ГЦР характеризуются патологическим метаболизмом. Биохимические процессы, а именно последовательности анаболизма и катаболизма веществ, контролируются ферментами, однако их концентрация на единицу объема (как во внеклеточной жидкости, так и в цитоплазме) значительно варьирует в зависимости от степени дифференцировки рака, и, следовательно, такие важнейшие для гепатоцита процессы, как метаболизм глюкозы и холина, протекают по-разному. В норме транспортировка молекулы глюкозы в клетку происходит посредством глюкозного транспортера ГЛЮТ-2. Внутри клетки происходит фосфорилирование глюкозы ферментом гексокиназой 2-го типа до глюкозо-6-фосфата. Основными конечными веществами цепочек метаболизма глюкозы в гепатоците являются гликоген, пентозы, жирные кислоты. Реакцию дефосфорилирования катализирует глюкозо-6-фосфатаза. В клетке высокодифференцированного ГЦР концентрация глюкозо-6-фосфатазы выше, чем в неизмененном гепатоците, при этом количество молекул ГЛЮТ-2 снижено, что не позволяет молекулам глюкозы встраиваться в метаболические каскады в том объеме, который необходим для визуализации при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. В клетке низкодифференцированного ГЦР наблюдаются значительное снижение глюкозо-6-фосфатазы, высокая концентрация ГЛЮТ-2

и мембранных рецепторов, с которыми взаимодействует фермент-транспортер. Следовательно, молекулы глюкозы в большем количестве поступают в клетку и подвергаются фосфорилированию, что отражается на ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в виде очагового патологического накопления РФП [37–42].

В последние годы в диагностике ГЦР активно применяется другой РФП – ¹⁸F-холин, отображающий липидный обмен. Холин является структурным элементом молекулы фосфатидилхолина и, следовательно, основным структурным компонентом клеточной мембраны всех клеток. Молекула холина переносится внутрь клетки трансмембранным переносчиком – холинтрансферазой. Для формирования мембраны в гепатоците важен механизм образования фосфатидилхолина. Внутри клетки молекула холина подвергается фосфорилированию с образованием фосфохолина с помощью фермента-катализатора холинкиназы. Фосфохолин через ряд каскадных реакций трансформируется в молекулу фосфатидилхолина. Процесс дефосфорилирования (фосфохолин – холин) катализирует холинфосфатаза. Альтернативный путь трансформации молекулы холина в фосфатидилхолин – ряд окислительных реакций с образованием бетаина и метионина. В клетке высокодифференцированного ГЦР отмечаются повышенная концентрация холинкиназы и активные окислительные процессы, что приводит к ин-



тенсивному патологическому метаболизму холина, что отражается при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФХ в виде гиперметаболических очагов накопления РФП [43–47]. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике низкокодифференцированных ГЦР достигает 80–91,3%, в то время как чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином при этом составляет всего 40% [28–36]. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике высококодифференцированных ГЦР составляет 59–67%, с ^{18}F -холином – 91–94%, специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – 62%, с ^{18}F -холином – 91% [32, 34].

“Мультихэнс” – гепатотропное КВ для МРТ, активным компонентом которого является гадобена-тадимеглюмин. Отличительная характеристика данного препарата (как и других гепатотропных КВ для МРТ) – особый “двойной” механизм действия. Первоначально он проявляет себя как внеклеточное КВ, быстро распределяясь в кровеносном русле. Затем (через 40–120 мин после введения) он поглощается гепатоцитами, тем самым формируя гепатоспецифическую фазу. Накопление гадобена-тадимеглюмина образованиями печени, обладающими малым количеством гепатоцитов на единицу объема, как правило, отсутствует. К таким образованиям относятся метастазы ГЦР [48, 49].

Выводы

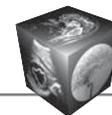
1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показала высокую чувствительность в диагностике метастазов высококодифференцированного ГЦР у пациента детского возраста.

2. Комплекс методов ПЭТ/КТ (с ^{18}F -холином, ^{18}F -ФДГ) и МРТ печени с применением гепатотропного препарата значительно повышают точность дифференциальной диагностики ГЦР и других новообразований печени. Сочетание ^{18}F -холина и ^{18}F -ФДГ при ПЭТ/КТ позволяет с высокой вероятностью предположить степень дифференцировки выявленных поражений при ГЦР.

Список литературы / References

1. Kelly D. Hepatocellular Carcinoma in Children. *Clin. Liver Disease*. 2015; 19 (2): 433–447.
2. Perlmutter D.H. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr. Res*. 2006; 60 (2): 233–238.
3. Моногарова Н.Е., Мороз Т.В. Недостаточность альфа-1-антитрипсина. *Новости медицины и фармации*. 2009; 304: 12–73. Monogorova N.E., Moroz T.V. Deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Novosti meditsini i pharmatsdii*. 2009; 304: 12–73. (In Russian)
4. Labruno P., Trioche P., Duvaltier I. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 1997; 24 (3): 276–279.

5. Chen Y.T., Burchell A. Glycogen storage diseases. *Harrison's Principles Intern. Med*. 1998: 2176–2182.
6. Weinberg A.G., Mize C.E., Worthen H.G. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J. Pediatr*. 1976; 88 (3): 434–438.
7. Davit-Spraul A., Gonzales E., Baussan C. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J. Rare Dis*. 2009; 4 (1): 12–24.
8. Reuben A. Hepatocellular carcinoma in adults and children. *Clin. Liver Dis*. 2015; 19 (2): 8–19.
9. Iwatsuki S., Sheahan D., Yokoyama I. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg*. 1991; 214 (3): 221–228.
10. Ikeda M., Okada S., Ueno H. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jap. J. Clin. Oncol*. 2001; 31 (7): 322–326.
11. Tagge E.P., Tagge D.U., Reyes J. Resection, including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. *J. Pediatr. Surg*. 2009; 27 (3): 292–297.
12. Zen Y., Vara R., Portmann B. Childhood hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases with special reference to EpCAM. *Histopathology*. 2014; 64 (5): 671–682.
13. Caturelli E. et al. Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients 1. *Radiology*. 2001; 220 (2): 337–342.
14. Matsui O., Kadoya M., Kameyama T. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology*. 1991; 178 (2): 493–497.
15. Fracanzani A.L., Burdick L., Borzio M. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2001; 34 (6): 1109–1112.
16. Colli A., Fraquelli M., Casazza G. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101 (3): 513–523.
17. Wilson S.R., Burns P.N. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *Am. J. Roentgenol*. 2006; 186 (5): 1401–1412.
18. European Association For The Study Of The Liver. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2012; 56 (4): 908–943.
19. Forner A., Vilana R., Ayuso C. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47 (1): 97–104.
20. Breedis C., Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Pathol*. 1954; 30 (5): 969–985.
21. Baron R.L., Nalesnik M., Holbert B.L. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology*. 1996; 199 (2): 505–511.
22. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства “Примовист” (гадоксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени. *Медицинская визуализация*. 2007; 6: 135–143. Karmazanovsky G.G., Shimanovsky N.L. The diagnostic efficacy of a new magnetic resonance contrast agent



- “Primovist” (gadoxetate acid) in the identification of primary and secondary liver tumors. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2007; 6: 135–143. (In Russian)
23. Терновой С.К., Шахиджанова С.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых заболеваний печени (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 1999; 3: 24–27.
Ternovoy S.K., Shahidzhanova S.V. Magnetic-resonance imaging in the diagnosis of focal liver disease (review). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 1999; 4: 14–23. (In Russian)
 24. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2004; 15 (1): 2.
Lukyanchenko A.B., Medvedeva B.M. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and differential diagnosis of focal liver lesions. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2004; 15 (1): 2. (In Russian)
 25. Jeong Y.Y., Yim N.Y., Kang H.K. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules. *Am. J. Roentgenol*. 2005; 185 (4): 1024–1032.
 26. Lee M.H., Kim S.H., Park M.J. Gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease. *Am. J. Roentgenol*. 2011; 197 (5): 868–875.
 27. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современная тактика распознавания новообразований печени. *Издательская группа РОНЦ; Практическая медицина*. 2015; 87–91.
Lukyanchenko A.B., Medvedeva B.M. Modern tactics recognition of liver tumors. *Izdatel'skaya gruppa RONC; Prakticheskaya meditsina*. 2015; 87–91. (In Russian)
 28. Delbeke D., Martin W.H., Sandler M.P. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch. Surg*. 1998; 133 (5): 510–516.
 29. Trojan J., Schroeder O., Raedle J. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol*. 1999; 94 (11): 3314–3319.
 30. Talbot J.N., Gutman F., Fartoux L. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [18F] fluorocholeline: preliminary comparison with [18F] FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Molecular Imaging*. 2006; 33 (11): 1285–1289.
 31. Yamamoto Y., Nishiyama Y., Kameyama R. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J. Nuclear Med*. 2008; 49 (8): 1245–1248.
 32. Hwang K.H., Choi D.J., Lee S.Y. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [11C] acetate and [18F] FDG PET/CT: A preliminary study. *Applied Radiation and Isotopes*. 2009; 67 (7): 1195–1198.
 33. Lee J.W., Paeng J.C., Kang K.W. Prediction of tumor recurrence by 18F-FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J. Nuclear Med*. 2009; 50 (5): 682–687.
 34. Talbot J.N., Fartoux L., Balogova S. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholeline and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J. Nuclear Med*. 2010; 51 (11): 1699–1706.
 35. van den Esschert J.W., Bieze M., Beuers U.H. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia using 18F-fluorocholeline PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Molecular Imaging*. 2011; 38 (3): 436–440.
 36. Kuang Y., Salem N., Tian H. Imaging lipid synthesis in hepatocellular carcinoma with [methyl-11C] choline: correlation with in vivo metabolic studies. *J. Nuclear Med*. 2011; 52 (1): 98–106.
 37. Cahill G.F., Ashmore J., Renold A.E. Blood glucose and the liver. *Am. J. Med*. 1959; 26 (2): 264–282.
 38. Hers H.G. The control of glycogen metabolism in the liver. *Ann. Rev. Biochemistry*. 1976; 44 (1): 167–190.
 39. Nordlie R.C., Foster J.D., Lange A.J. Regulation of glucose production by the liver. *Ann. Rev. Nutrition*. 1999; 19 (1): 379–406.
 40. Lee J.D., Yang W.I., Park Y.N. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased 18F-FDG uptake. *J. Nucl. Med*. 2005; 46 (10): 1753–1759.
 41. Paudyal B., Oriuchi N., Paudyal P. Clinicopathological presentation of varying 18F-FDG uptake and expression of glucose transporter 1 and hexokinase II in cases of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *Ann. Nuclear Med*. 2008; 22 (1): 83–86.
 42. Sorensen M., Frisch K., Bender D. The potential use of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-galactose as a PET/CT tracer for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Nuclear Med. Molec. Imaging*. 2011; 38 (9): 1723–1731.
 43. Pritchard P. H., Vance D. E. Choline metabolism and phosphatidylcholine biosynthesis in cultured rat hepatocytes. *Biochem. J*. 1981; 196: 261–267.
 44. Ackerstaff E., Glunde K., Bhujwala Z.M. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *J. Cell. Biochem*. 2003; 90 (3): 525–533.
 45. Aoyama C., Liao H., Ishidate K. Structure and function of choline kinase isoforms in mammalian cells. *Progress Lipid Res*. 2004; 43 (3): 266–281.
 46. Kent C. Regulatory enzymes of phosphatidyl choline biosynthesis: a personal perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell. Biology of Lipids*. 2005; 1733 (1): 53–66.
 47. Kuang Y., Salem N., Corn D. J. Transport and metabolism of radiolabeled choline in hepatocellular carcinoma. *Molec. Pharmaceutics*. 2010; 7 (6): 2077–2092.
 48. Ringe K.I., Husarik D.B., Sirlin C.B. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *Am. J. Roentgenol*. 2010; 195 (1): 13–28.
 49. Jhaveri K., Cleary S., Audet, P., Balaa F. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoxetic acid). *Am. J. Roentgenol*. 2015; 204 (3): 498–509.