Жураев Шерзод Буранович - ассистент
Ходжибекова Юлдуз Маратовна - д.м.н., профессор
Ходжибеков Марат Худайкулович - д.м.н., профессор
Абдашимов Зафар Бахтиярович - д.м.н., профессор
Ташкентский медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Аннотация. *Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает шестое место по распространённости и второе — по уровню смертности среди всех злокачественных новообразований в мире. До внедрения программ скрининга и наблюдения за группами риска показатели смертности практически совпадали с заболеваемостью. С середины 1990-х годов благодаря организованному мониторингу 5-летняя выживаемость значительно улучшилась. По оценкам ВОЗ, ежегодно регистрируется около 900 000 новых случаев ГЦК, причем мужчины составляют почти 70% от общего числа заболевших. ГЦК является наиболее распространённой формой первичного рака печени. Заболеваемость существенно варьирует в зависимости от региона: наибольшая доля новых случаев приходится на Азию (более 72%), в то время как Европа демонстрирует наименьший уровень заболеваемости. Представлены актуальные эпидемиологические данные по регионам и половой структуре заболеваемости*.

Ключевые слова*: гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени, эпидемиология, скрининг, выживаемость, заболеваемость, смертность, ВОЗ, IARC, GCO*

Жураев Шерзод Буранович - ассистент
Ходжибекова Юлдуз Маратовна - т.ф.д., профессор
Ходжибеков Марат Худайкулович - т.ф.д., профессор
Абдашимов Зафар Бахтиярович - т.ф.д., профессор
Тошкент тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

ЖИГАР КАРЦИНОМАСИНИНГ УЛЬТРАТОВУШ ОРҚАЛИ ЗАМОНАВИЙ ДИАГНОСТИКА ИМКОНИЯТЛАРИ

Аннотация. *Гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК) жаҳонда энг кўп учрайдиган олтинчи ва ўлим даражаси бўйича иккинчи ўринда турадиган хавфли ўсмалардан биридир. Юқори хавф гуруҳларига мансуб беморларни скрининг қилиш ва диспансер кузатуви дастурлари жорий этилгунга қадар касаллик ҳолатлари деярли ўлим кўрсаткичларига тенг бўлган. 1990-йилларнинг ўрталаридан бошлаб тизимли мониторинг туфайли беш йиллик ҳаёт давомийлиги сезиларли даражада ошди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, ҳар йили тахминан 900 000 та янги ГЦК ҳолатлари аниқланади, улардан деярли 70 фоизини эркаклар ташкил этади. ГЦК жигар саратонининг энг кенг тарқалган бирламчи шаклидир. Касалланиш даражаси минтақаларга қараб сезиларли фарқ қилади: янги ҳолатларнинг аксарияти Осиё мамлакатларига (72% дан ортиқ) тўғри келади, Европа мамлакатларида эса энг паст кўрсаткичлар кузатилади. Ушбу мақолада минтақавий ва жинсий фарқларга асосланган долзарб эпидемиологик маълумотлар келтирилган.*

Калит сўзлар: *гепатоцеллюляр карцинома, жигар саратони, эпидемиология, скрининг, ҳаёт давомийлиги, касалланиш, ўлим, ЖССТ, IARC, GCO*

Sherzod Buranovich Zhuraev - assistant
Khodjibekova Yulduz Maratovna - D.M.Sc., professor
Khodjibekov Marat Khudaykulovich - D.M.Sc., professor
Abdashimov Zafar Bakhtiyarovich - D.M.Sc., professor
Tashkent Medical University, (Tashkent, Uzbekistan)

MODERN POSSIBILITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF HEPATOCELLULAR CANCER

Annotation. *Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks sixth in prevalence and second in mortality rate among all malignant neoplasms in the world. Prior to the introduction of screening and surveillance programmes for at-risk groups, mortality rates were almost identical to incidence rates. Since the mid-1990s, organised monitoring has significantly improved 5-year survival rates. WHO estimates that there are about 900,000 new cases of HCC each year, with men accounting for nearly 70% of the total. HCC is the most common form of primary liver cancer. The incidence varies significantly by region, with Asia having the highest proportion of new cases (more than 72%), while Europe shows the lowest incidence. Current epidemiological data by region and sex-specific incidence patterns are presented.*

Key words: *hepatocellular carcinoma, liver cancer, epidemiology, screening, survival, morbidity, mortality, WHO, IARC, GCO*

Актуальность. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является шестым по распространенности видом рака и второй по значимости причиной смерти от рака во всем мире (1). До применения организованного скрининга и наблюдения за пациентами с высоким риском ГЦК смертность, приписываемая ГЦК, была примерно сопоставима с ее заболеваемостью (2). Однако с момента внедрения систематического скрининга и наблюдения за ГЦК в середине 1990-х годов 5-летняя выживаемость заметно улучшилась (3). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подсчитала, что во всем мире ежегодно примерно у 900 000 человек развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), наиболее распространенная форма рака печени (4). В целом, 69,8% всех случаев ГЦК приходится на мужчин, с соотношением мужчин и женщин 2,66. Соответственно, ГЦК является пятым по частоте типом рака у мужчин, девятым у женщин и шестым у обоих полов вместе взятых (диаграмма1). С географической точки зрения заболеваемость ГЦК показывает очень большие различия. По данным Глобальной онкологической обсерватории (GCO), части Международного агентства по изучению рака (IARC), 72,5% всех новых случаев ГЦК происходит в Азии, где стандартизированные показатели заболеваемости достигают пика в 11,6 случаев на 100 000 жителей/год. В Африке ГЦК является четвертым по распространенности раком, с 8,8 стандартизированным годовым показателем заболеваемости новыми случаями на 100 000 человек (таблица 1). В Океании, Северной Америке и Европе ГЦК встречается реже, чем в Азии или Африке, при этом самый низкий показатель заболеваемости зафиксирован в Европе (5,2 новых случая на 100 000 человек в год), где ГЦК занимает тринадцатое место среди всех видов рака.

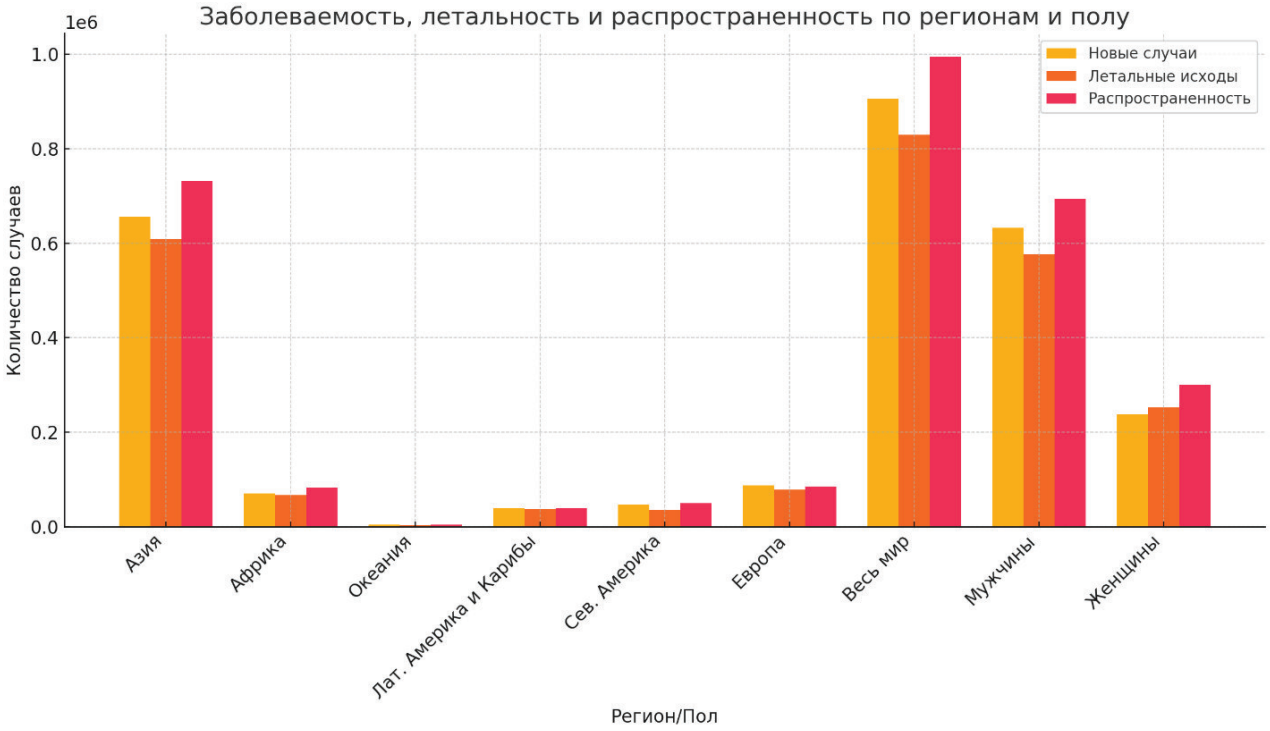


Диаграмма 1. **Источник: Международное агентство по изучению рака [1]**

a. Иерархическое положение в показателях заболеваемости раком или смертности среди всех типов рака

b. Показатели заболеваемости или смертности на 100 000 человек в год стандартизированы по возрасту для населения мира

c. Доля людей, живущих с гепатоцеллюлярной карциномой в течение 5 лет с момента постановки диагноза на 100 000 человек

Что касается смертности, то ГЦК является третьей по распространенности онкологической причиной смерти во всем мире: более 830 000 человек умирают от ГЦК каждый год. Большинство этих смертей (69,6%) приходится на мужчин, с пиком смертности 12,9 смертей на 100 000 человек в год: ГЦК является второй причиной онкологической смертности у мужчин и шестой среди женщин (таблица 1). Смерти, вызванные ГЦК, особенно часты в Азии, где ГЦК является второй причиной смерти от рака. Смертность от ГЦК также очень высока в Африке, где уровень смертности составляет 8,5 смертей в год на 100 000 человек (ГЦК является третьей причиной онкологической смертности на континенте), тогда как в Океании, Северной Америке и Европе она встречается реже, где ГЦК занимает семнадцатое место среди причин онкологической смертности, а

уровень смертности (8,5 смертей в год на 100 000 человек) в 2,4 раза ниже, чем в Азии (таблица 1).

Современный подход к качественному оказанию медицинской помощи больным ГЦК требует тесного взаимодействия целого ряда медицинских специалистов различного профиля. Однако именно роль лучевого диагноста незаменима на всех этапах ведения таких больных: от мониторинга пациентов с факторами риска развития ГЦК, своевременной постановки диагноза, определения распространенности опухолевого процесса, стадирования и предоперационного планирования до оценки проведенного лечения. Совокупность диагностических методов, таких как УЗИ, КТ, МРТ, позволяет решать перечисленные задачи. Все они претерпевают бурное развитие, находят применение на том или ином этапе диагностики и дополняют друг друга.

В отличие от большинства других злокачественных новообразований, ГЦК можно диагностировать неинвазивно, и лечение можно начинать только на основе визуализации, без подтверждающей биопсии (5 ,6 ,7).

Цель: провести анализ международных клинических рекомендаций и данных клинических исследований, посвященных диагностике ГЦК, демонстрация возможности применения лучевая диагностики такими как УЗИ, КТ и МРТ, и оценки их диагностических преимуществ по сравнению с биопсии.

Материал и методы. Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитической системах PubMed и search.ebscohost.com за 2020–2024 гг., по ключевым словам: “HCC” (гепатоцеллюлярный рак), LI-RADS, CEUS (ультразвуковое исследование с контрастным усилением), CT hepatocellular carcinoma (КТ), MRI hepatocellular carcinoma (МРТ), “gadoxetic acid” (гадоксетовая кислота), AFP-Alpha-fetoprotein (сывороточный альфа-фетопротеин-АФП). Отобраны резюме 220 статьи в PubMed, 100 статьи search.ebscohost.com. После исключения исследований, посвященных техническим аспектам и описанию отдельных клинических наблюдений, а также анализа полного текста статей были отобраны 143 публикации.

Результаты и их обсуждение. Диагноз ГЦК может быть поставлен неинвазивно, без необходимости гистопатологического подтверждения при наличии типичных признаков визуализации на контрастно-усиленной КТ (КуКТ), МРТ или контрастно-усиленной ультразвуком (КуУЗИ) у пациентов с высоким риском. Существует несколько международных руководств по диагностике ГЦК, включая Европейскую ассоциацию по изучению печени (EASL) [8], Американскую ассоциацию по изучению заболеваний печени (AASLD), которая одобрила алгоритм системы отчетности и данных по визуализации печени (LI-RADS) [9–10], Корейскую ассоциацию по раку печени — Национальный онкологический центр (KLCANCC) [11] и Азиатско-Тихоокеанскую ассоциацию по изучению печени (APASL) [12]. Эти рекомендации предоставляют комбинацию различных критериев визуализации для диагностики ГЦК (таблица 2), отражающих географические различия в факторах риска ГЦК, доступности диагностических методов или контрастных веществ и стратегий лечения.

Таблица 2.

Текущие рекомендации по неинвазивной диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

	EASL 2018	**AASLD/LI-RADS v2018**	**KLCA-NCC 2022**	**APASL 2017**
Пациенты с высоким риском	Цирроз печени	Цирроз, хронический гепатит В, текущий или предшествующий анамнез ГЦК	Цирроз, хронический гепатит В, С	Цирроз, хронический гепатит В, С
Критерии визуализации для окончательного диагноза ГЦК на КТ/МРТ	- Размер ≥ 10 мм, УАФ и вымывание	- Неободковый УАФ, размер ≥ 20 мм и как минимум одна дополнительная основная характеристика (непериферическое вымывание, усиление капсулы или пороговый рост) - Неободковый УАФ, размер 10–19 мм и неперифериче ское вымывание или пороговый рост - Неободковый УАФ, размер 10–19 мм и как минимум две основные характеристики	- Размер ≥ 10 мм, УАФ и вымывание на ПВФ, ПФ или ГБФ, без выраженной гиперинтенсивности Т2 или мишеневидных проявлений	ГАФ и вымывание, независимо от размера - УАФ и гипоинтенсивность на ГБФ, независимо от размера, после исключения гемангиомы

Принятые постартериальные фазы для оценки окончательного диагноза ГЦК на МРТ с гадоксетатом динатрия	только ПВФ	только ПВФ	ПВФ, ПФ или ГБФ	ПФ или ГБФ
Критерии визуализации для окончательного диагноза ГЦК при КУЗИ	- Размер ≥ 10 мм, УАФ и позднее начало (> 60 с) вымывания	- Неободковый УАФ, размер ≥ 10 мм, позднее (≥ 60 с) и слабое вымывание	- Размер ≥ 10 мм, неободковый УАФ, позднее (≥ 60 с) и слабое вымывание или вымывание в фазе клеток Купфера	- УАФ, вымывание в сосудистой фазе или гипоэхогенная фаза клеток Купфера, независимо от размера
Критерии визуализации макрососудистой инвазии	- УАФ и ограниченная диффузия	-Недвусмысленное усиление мягких тканей в вене, независимо от визуализации паренхиматозных масс	-	-
Критерии визуализации для злокачественных новообразований, не относящихся к ГЦК	-	- Целеобразная масса, включая УАФ края, периферическое вымывание, отсроченное центральное усиление, ограничение мишени, появление мишени на ПФ или ГБФ - Нецелеобразная масса (не LR-TIV и не LR-5) с инфильтративным появлением, выраженным ограничением диффузии, некрозом или тяжелой ишемией - Раннее (<60 с) и/или выраженное вымывание на КУЗИ	- Появление мишеней на DWI или контрастных изображениях - Раннее вымывание (<60 с) или вымывание перфорированного рисунка в течение 120 с на КУЗИ	-

УАФ усиления артериальной фазы, ГБФ гепатобилиарная фаза, ГЦК гепатоцеллюлярная карцинома, ПВФ портальная венозная фаза, ПФ переходная фаза

Основные методы диагностики ГЦК делятся на три категории: лучевая диагностика, серологическая диагностика и патологическая диагностика. Лучевая диагностика включает в себя ультразвук, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию. Эти методы не только имеют решающее диагностическое значение, но также могут помочь в классификации опухоли и оценке плана лечения [13].

Ультразвуковое исследование — распространенный метод клинического скрининга и диагностики, который обеспечивает возможность проведения исследований в режиме реального времени, повторяемость, неинвазивность, отсутствие облучения (для пациентов) и экономическую эффективность [14]. Принцип действия этого метода основан на том, что различные фиброзные ткани печени приводят к разному поглощению, затуханию и отражению ультразвуковых импульсов, что в конечном итоге позволяет получать четкие изображения, помогающие определить доброкачественную или злокачественную природу опухолей печени [15]. У пациентов с ГЦК средний диаметр объемных образований в печени, наблюдаемых с помощью УЗИ, составляет приблизительно 3,53 ± 1,88 см, причем наибольшее диагностическое значение имеют образования размером 3,1 см. Исследование Рена и соавторов также показало, что средний диаметр ГЦК составляет приблизительно 3,10 ± 1,70 см, причем образования ГЦК размером менее 3 см составляют 67,7% всех случаев [16]. Это наблюдение подчеркивает, что небольшой диаметр поражения на УЗИ не исключает возможность ГЦК. Результаты этого исследования показали, что опора исключительно на значения диаметра, полученные с помощью УЗИ, показала относительно низкую диагностическую чувстви-

тельность. Несколько исследований подтвердили, что чувствительность диагностики ГЦК с использованием только УЗИ составляет всего 32,0% [17]. Результаты В-режима ГЦК являются основой диагностического ультразвука, а дифференциальная диагностика основана на форме опухоли, границе и контуре, крае опухоли, а также интратуморальном и заднем эхо [18]. Комитет по терминологии и диагностическим критериям (TDCC) Японского общества ультразвука в медицине (JSUM) подробно суммирует характеристики ГЦК результатов В-режима (как представлено в таблице 3). Эти результаты полезны для дифференциации очаговых поражений печени.

Таблица 3.

Характерные ультразвуковые признаки ГЦК в В-режиме (по данным JSUM)

Подтип	Форма	Граница/контур	Края опухоли	Структура опухоли	Заднее эхо	Дополнительные признаки
Узловой тип (≤ 2 см)	Круглый, округлый	Умеренно четко очерченный, гладкий	Гипоэхогенная периферическая зона (редко)	Различные уровни эха (иногда наблюдается мозаичная картина)	Неизмененный-иногда улучшенный	Яркий контур
Узловой тип (> 2 см)	Круглый, округлый	Умеренно четко очерченный, гладкий	Тонкая гипоэхогенная зона (гало)	Мозаичный рисунок, узелок в узелки (варьируется в зависимости от размера и степени дифференциации)	Улучшенный	Баковое эхо
Массивный тип	Неправильная форма	Плохо определено		Различные уровне эха		

Кроме того, также важно понимать ультразвуковые характеристики ГЦК. Паттерны внутренних эхосигналов ГЦК различаются (гиперэхогенный паттерн 12–38%, гипоэхогенный паттерн 23–54%, мозаичный паттерн 17–38%) [19, 20, 21, 22] в зависимости от размера опухоли [23].

Внутренние эхосигналы ГЦК размером менее 10 мм почти гипоэхогенны (низкий уровень) или изоэхогенны, и количество таких низкоуровневых эхосигналов увеличивается с плотностью клеток. Когда рост опухоли происходит как многоступенчатый гепатоканцерогенез, жировые изменения чаще всего наблюдаются (36,4%) при диаметре опухоли 10–15 мм [24], а внутренние эхосигналы этих ГЦК являются гиперэхогенными. Когда диаметр ГЦК достигает 20 мм или более, можно распознать типичные ультразвуковые паттерны, такие как «мозаичный паттерн», «периферическая сонолюценция (гало)», «боковая тень» и «заднее усиление эха» [25, 26, 27, 28]. Результаты «мозаичного паттерна», «заднего усиления эха» и «боковой тени» показывают более высокую точность (≥ 70%) и специфичность (≥ 90%) при диагностике ГЦК, чем метастатического рака печени. С увеличением размера опухоли частота наблюдения этих результатов УЗИ увеличивается. Однако эти типичные результаты УЗИ реже наблюдаются в небольших ГЦК. «Знак гало» соответствует тонкой фиброзной капсуле ГЦК [29, 30, 31, 32] (рис. 1 a, b). Сообщается, что соответствие между сонографическим знаком гало и гистологической капсулой составляет 90,1% [33]. «Боковая тень», которая является линейным УЗ-признаком, наблюдаемым на краю опухоли, представляет собой рефракцию, которая возникает, когда ультразвук проходит через сферическую ткань и окружающую ткань с разной скоростью (рис. 1 c, d). Заднее усиление эха возникает позади любого поражения, которое ослабляет звук меньше, чем окружающая ткань; интенсивность передаваемого ультразвукового луча относительно сохраняется дистальнее поражения [20]. Однако заднее усиление эха не является специфичным для ГЦК; этот результат также связан с гемангиомами и кистозными поражениями.

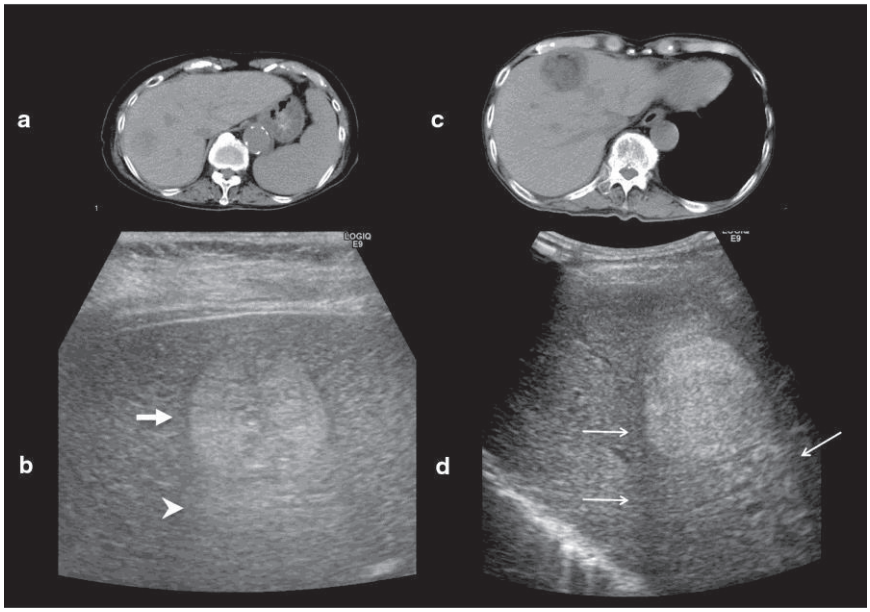


Рис. 1. **Случай недавно развившейся гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (максимальный диаметр 26 мм) в сегменте 7. Компьютерная томография (КТ) показывает область низкого затухания в сегменте 7 (a). Обычное УЗИ показывает мозаичный узел с усилением задней стенки (наконечник стрелки) и изображением ореола (толстая стрелка) (b). Случай цирроза, связанного с вирусом гепатита С, и недавно развившейся ГЦК в сегменте 4 (c). Обычное УЗИ показывает высокоэхогенный узел с типичной боковой тенью (тонкие стрелки) (d).**

Цветной допплер может помочь визуализировать сигналы кровотока внутри и на краю опухоли, а направление кровотока можно определить на основе цвета. Цветной допплер помогает идентифицировать не только питательные сосуды, но и объем кровотока. Когда необходимо обнаружить кровоток, ортогональный ультразвуковому лучу, или оценить низкую скорость потока, эффективен энергетический допплер. Раньше энергетический допплер мог повысить чувствительность обнаружения, но он не мог определить скорость или направление кровотока. Теперь, с достижениями в области технологий, энергетический допплер может также определить направление кровотока.

Комитет по терминологии и диагностическим критериям (TDCC) и Японского общества ультразвука в медицине (JSUM) также суммирует особенности ГЦК по результатам допплерографии [18] (как представлено в таблице 4). В большинстве ГЦК размером менее 2 см кровоток слабый и отображается в виде линий или точек внутри или вокруг опухоли. Типичные цветные допплеровские особенности небольшой ГЦК включают афферентные сигналы непрерывной формы волны, которые отражают питающий портальный поток [34]. Когда диаметр опухоли составляет 2 см или более, объем кровотока увеличивается. Особенно в умеренно дифференцированной ГЦК, которая имеет капсулу и демонстрирует экспансивный рост, наблюдается кровоток в виде корзины. Этот рисунок представляет собой тонкую сеть артериальных сосудов, которая окружает опухолевый узел [28, 35, 36]. Типичные цветные допплеровские особенности поздней ГЦК (массивного типа) включают афферентные сигналы пульсирующей формы волны, связанные с внутриопухолевыми сигналами непрерывной формы волны и эфферентными сигналами непрерывной формы волны [35].

Таблица 4.

Гемодинамические особенности очагов ГЦК по данным допплерографии

Подтип	**Кровоток**	**Васкулярность**	**Характеристики кровотока (волна, стоячая волна)**	**Дополнительные признаки**
Узловой тип (≤ 2 см)	Низкий	В некоторых случаях внутри и вокруг опухоли наблюдается линейная или точечная васкуляризация	Постоянный, иногда пульсирующий	Во многих случаях кровотока не видны

Узловой тип (> 2 см)	Высокий	Корзинчатый рисунок (сосудистая сеть от периферии к центру)	Пульсирующий, иногда устойчивый	В некоторых случаях наблюдается шунты А-Р и опухолевые эмболы.
Массивный тип	Высокий	Неравномерная васкуляризация, корзинчатый рисунок	Пульсирующий	При обнаружении пульсирующего потока в воротной вене подозревают опухолевые эмболы или шунты А-Р.

Недавно была разработана новая технология микрососудистой допплерографии, известная как превосходная микрососудистая визуализация (SMI; Canon Medical Systems, Отавара, Япония), которая позволяет различать сигналы Допплера, генерируемые низкоскоростным кровотоком, от сигналов, генерируемых движением тканей. Эта технология позволяет уменьшить артефакты движения и одновременно обеспечить высокий уровень чувствительности и разрешения изображения при высокой частоте кадров. В результате специалисты по ультразвуковой диагностике, использующие эту технологию, могут четко наблюдать низкоскоростной капиллярный кровоток без необходимости использования контрастного вещества. Это повышает уверенность в оценке природы опухолей (рис. 2) [37].

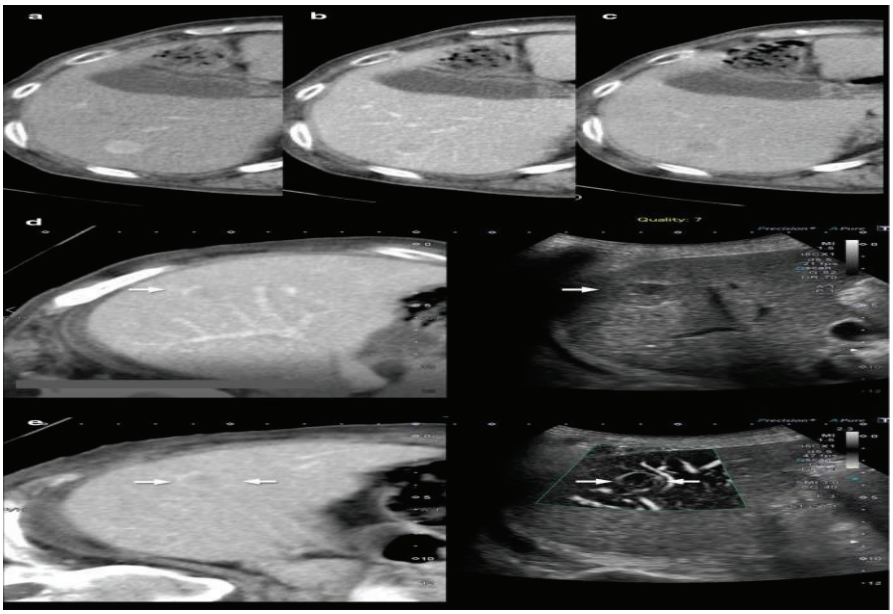


Рис. 2. **Случай рецидива ГЦК (максимальный диаметр 13 мм) в сегменте 6. КТ в артериальной фазе показывает гиперусиление (a). КТ в портальной фазе показывает изоусиление (b). КТ в отсроченной фазе показывает гипоусиление (c). Гипоэхогенная опухоль была обнаружена в том же месте, что и контрастное КТ-изображение в портальной фазе с использованием слияния изображений (d). Превосходная микрососудистая визуализация (SMI) может давать очень точную микрососудистую визуализацию с высоким разрешением и высокой частотой кадров (e).**

Ультрасонография с контрастным усилением: препарат первого поколения Levovist (SH U 508A; Schering AG, Берлин, Германия) был представлен не только в Японии, но и в других странах [38]. Однако специфичный для паренхимы контраст, создаваемый Levovist, эффективен только при визуализации с высокой акустической мощностью с использованием высокого механического индекса (MI), и эффект является временным [39]. Поэтому его нельзя использовать для исследований в реальном времени на поздней стадии, а визуализация всей печени ограничивается одним сканированием [40, 41, 42].

SonoVue (Bracco, Милан, Италия), широко доступный в Европе и Китае, обеспечивает непрерывную визуализацию в реальном времени с низким MI [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]. SonoVue минимально фагоцитируется ретикулоэндотелиальными клетками (клетками Купфера) [50, 51]. Контрастные изображения, специфичные для паренхимы, можно увидеть только через 3–5 минут после инъекции SonoVue. Таким образом, его использование не одобрено в Японии [42].

Sonazoid (GE Healthcare, Amersham, Великобритания); это липидостабилизированная суспензия микропузырьков газа перфторбутана, доступная с января 2007 года [42]. Sonazoid ассоциируется с низкой частотой побочных эффектов [52]. Поскольку Sonazoid метаболизируется в легких, он не имеет противопоказаний для пациентов с почечной дисфункцией или аллергией на йод. Sonazoid CEUS обычно выполняется при низком МИ. Поскольку низкий МИ способствует предотвращению разрушения микропузырьков, получение изображений перфузии печеночных поражений в сосудистой фазе с помощью Sonazoid CEUS проще. Sonazoid CEUS при низком МИ также позволяет пользователю сканировать всю печень в поздней фазе, облегчая обнаружение изображений дефектов перфузии злокачественных поражений печени. Благодаря использованию как сосудистой, так и поздней фазы, Sonazoid CEUS облегчает характеристику опухолей печени, гистологическую классификацию поражений ГЦК и направленную абляцию неоперабельных ГЦК [42]. Рекомендуемая доза Sonazoid составляет 0,015 мл/кг. Что касается Sonazoid CEUS, временные фазы можно разделить на три подфазы: артериальную, портальную и постваскулярную (Купферовскую) [53]. Артериальная фаза — это период от точки прибытия микропузырьков перфлубутана в печеночную артерию до точки пересечения воротной вены и печеночной артерии на кривой время-интенсивность (TIC). Портальная фаза — это период от точки пересечения печеночной артерии и воротной вены в TIC до точки пересечения воротной вены и паренхимы в TIC. Постваскулярная (купферовская) фаза (через 10 мин после инъекции) начинается, когда паренхима печени усиливается после исчезновения контрастного эффекта от сосудистой сети. TDCC JSUM также суммирует особенности ГЦК по результатам КУЗИ [18] (как представлено в таблице 5).

Таблица 5.

Контрастное ультразвуковое исследование (CEUS) в визуализации гепатоцеллюлярной карциномы

Подтип	**Сосудистая фаза**			**Дополнительные признаки**
	Артериальная (преобладающая) фаза	Портальная (преобладающая) фаза	Постваскулярная фаза (фаза Купфера)	
Узловой тип (≤ 2 см)	Хотя контрастное вещество иногда проникает в сосуды опухоли, визуализируется лишь немногое из них.	Изоусиление или гипоусиление по сравнению с паренхимой печени	Изоусиление или небольшое гипоусиление по сравнению с паренхимой печени	В некоторых случаях нет усиления в артериальной (преобладающей) фазе
Узловой тип (> 2 см)	Корзинчатый рисунок, пролиферация сосудов, нерегулярные приточные сосуды, более сильное усиление, чем у паренхимы печени.	Гипоусиление по сравнению с паренхимой печени Имеет некоторые неусиливающие регионы	Дефекты или дефекты неполного контрастирования	В некоторых случаях точечные сигналы сохраняются в постваскулярной фазе.
Массивный тип	Корзинчатый рисунок, пролиферация сосудов, нерегулярные приточные сосуды, неоднородный, более сильное усиление, чем у паренхимы печени.	Гипоусиление по сравнению с паренхимой печени Имеет некоторые неусиливающие регионы	Дефекты или неполные дефекты контрастирования, неровные края опухоли	Усиление опухолевого тромба в некоторых случаях

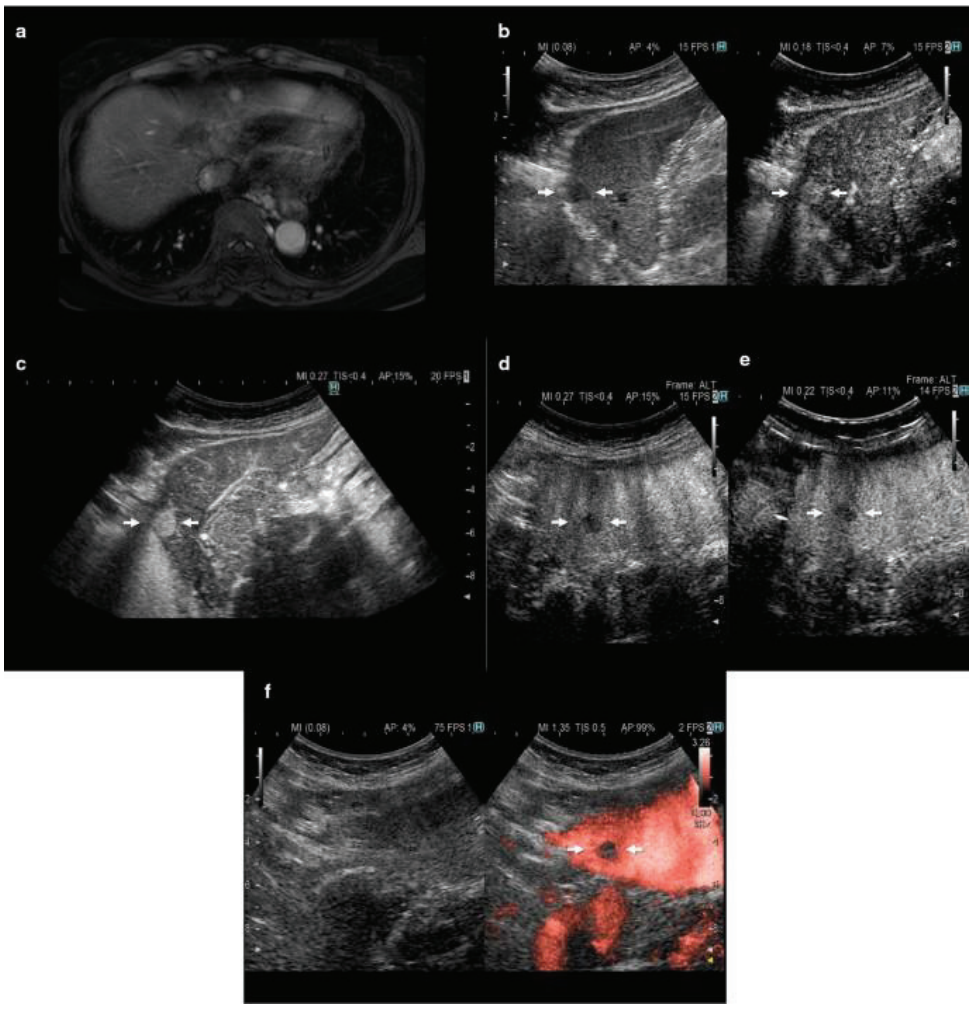


Рис. 3. **Случай недавно развившейся ГЦК (максимальный диаметр 11 мм) в сегменте 2. Гепатобилиарная фаза МРТ с контрастным усилением с гадолиний этоксибензил диэтилентриамин пентауксусной кислотой (Gd-EOB-DTPA) в артериальной фазе показывает область высокой интенсивности (a). Эта опухоль четко усилена с помощью контрастного ультразвукового исследования с Sonazoid в артериальной фазе с использованием метода инверсии фазы (b). Однако она более четко отображается с помощью контрастного гармонического изображения ткани (THI) с низким механическим индексом (MI) из-за его высокого пространственного и временного разрешения (c). В постваскулярной (купферовской) фазе опухоль находится в гипоэхогенной области с помощью амплитудной модуляции, которая является режимом, наиболее чувствительным к контрастному ультразвуковому исследованию (d). Мы также могли бы очертить опухоль с той же чувствительностью с помощью контрастного THI с низким MI (e). Кроме того, прерывистая допплеровская визуализация с высоким МИ может наиболее четко отображать опухоль в поствaскулярной (фаза Купфера) (f). Стрелки указывают на местоположение выявленной гипоэхогенной опухоли на визуализации**

Выводы. ГЦК — это сложное заболевание для обнаружения на ранних стадиях, и для этого нам нужны высокочувствительные и специфичные инструменты скрининга. Последние достижения в области методов визуализации улучшили их чувствительность и специфичность обнаружения. Усовершенствования в скрининге и наблюдении, как мы надеемся, откроют новую эру раннего обнаружения опухолей, более высоких показателей излечивающего лечения и, в конечном итоге, улучшенных показателей выживаемости пациентов с ГЦК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choo SP, Tan WL, Goh BKP, Tai WM, Zhu AX. Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations. Cancer 2016; 122: 3430–3446.

2. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J Clin Oncol 2009; 27:1485–1491.

3. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. PLoS Med 2014;11:e1001624

4. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. http://gco.iarc.fr/today. Accessed 16 Dec 2021.

5. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2018; 67:358–380.

6. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1999;173:597–604.

7. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. Hepatology 1999; 30:889–893.

8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69 (1):182–236. Erratum in: J Hepatol. 2019;70(4):817

9. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M et al (2023) AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. https:// doi. org/ 10. 1097/ HEP. 00000 00000 000466

10. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723–50.

11. Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC) Korea (2022) 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 28:583–705. https:// doi. org/ 10. 3350/ cm h.2022. 0294

12. Omata M, Cheng AL, Kokudo N et al (2017) Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 11:317–370. https:// doi. org/ 10. 1007/ s12072- 017- 9799-9

13. Wang CH, Wey KC, Mo LR, et al. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(9):3595–3604. doi:10.7314/apjcp.2015.16.9.3595

14. Tanaka H. Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Med Ultrason. 2020;47(2):239–255. doi:10.1007/s10396-020-01012-y

15. Jia PF, Gao WP. Malignant liver cancer ultrasonic image processing and analysis based on MATLAB. Tissue Engineering Research and Clinical Rehabilitation. 2009;13(43):8523–8526. doi: 10.3969/j.issn.1673-8225.2009.43.026

16. Ren FY, Piao XX, Jin AL. Efficacy of ultrasonography and alpha-fetoprotein on early detection of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2006;12(29): 46564659. doi:10.3748/wjg. v12.i29.4656

17. Demirtas CO, Gunduz F, Tuney D, et al. Annual contrast-enhanced magnetic resonance imaging is highly effective in the surveillance of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(4):517–523. doi:10.1097/MEG.0000000000001528

18. Terminology and Diagnostic Criteria Committee, Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Ultrasound diagnostic criteria for hepatic tumors. J Med Ultrason. 2014; 41:113–23.

19. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, et al. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Dig Dis Sci. 1988; 33:47–51.

20. Maturen KE, Wasnik AP, Bailey JE, et al. Posterior acoustic enhancement in hepatocellular carcinoma. J Ultrasound Med. 2011; 30:495–9.

21. Itai Y, Ohtomo K, Ohnishi S, et al. Ultrasonography of small hepatic tumors. Radiat Med. 1987; 5:14–9.

22. Choi BI, Kim CW, Han MC, et al. Sonographic characteristics of small hepatocellular carcinoma. Gastrointest Radiol. 1989; 14:255–61.

23. 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; 33:282–9.

24. 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; 33:282–9.

25. Higashi T, Tobe K, Asano K, et al. Ultrasonographic characteristics of small hepatocellular carcinoma. Acta Med Okayama. 1988; 42:151–7.

26. Yoshida T, Matsue H, Okazaki N, et al. Ultrasonographic differentiation of hepatocellular carcinoma from metastatic liver cancer. J Clin Ultrasound. 1987; 15:431–7.

27. Inoue T, Kudo M, Watai R, et al. Differential diagnosis of nodular lesions in cirrhotic liver by post-vascular phase contrast-enhanced US with Levovist: comparison with superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. J Gastroenterol. 2005; 40:1139–47.

28. Minami Y, Kudo M. Hepatic malignancies: correlation between sonographic findings and pathological features. World J Radiol. 2010; 2:249–56.

29. Inoue T, Hyodo T, Korenaga K, et al. Kupffer phase image of Sonazoid-enhanced US is useful in predicting a hypervascularization of non-hypervascular hypointense hepatic lesions detected on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: a multicenter retrospective study. J Gastroenterol. 2016; 52:144–52.

30. Tanaka S, Kitamura T, Imaoka S, et al. Hepatocellular carcinoma: sonographic and histologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 1983;140: 701–7.

31. Wernecke K, Henke L, Vassallo P, et al. Pathologic explanation for hypoechoic halo seen on

sonograms of malignant liver tumors: an in vitro correlative study. AJR Am J Roentgenol. 1992; 159:10 11–6.

32. Wernecke K, Vassallo P, Bick U, et al. The distinction between benign and malignant liver tumors on sonography: value of a hypoechoic halo. AJR Am J Roentgenol. 1992; 159:1005–9.

33. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, et al. Ultrasonic characteristics of the small hepatocellular carcinoma. Ultrasound Med Biol. 1983; Suppl 2:489–91.

34. Tochio H, Tomita S, Kudo M, et al. The efferent blood flow of early hepatocellular carcinoma and borderline lesions: demonstration by color Doppler imaging. J Med Ultrason. 2002; 29:205–9.

35. Tochio H, Kudo M. Afferent and efferent vessels of premalignant and overt hepatocellular carcinoma: observation by color Doppler imaging. Intervirology. 2004; 47:144–53.

36. Yen H-H. Progress in the ultrasonographic microvascular imaging. J Med Ultrasound. 2018;26: 1–2.

37. Kudo M, Tochio H. Intranodular blood supply correlates well with biological malignancy grade determined by tumor growth rate in pathologically proven hepatocellular carcinoma. Oncology. 2008; 75:55–64.

38. Marelli C. Preliminary experience with NC100100, a new ultrasound contrast agent for intravenous injection. Eur Radiol. 1999;9: S343–S346346.

39. Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. AJR Am J Roentgenol. 2001; 176:1191–8.

40. Blomley MJK, Sidhu PS, Cosgrove DO, et al. Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early Exp Radiol. 2001; 220:6 61–7.

41. Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience. Radiology. 1999; 210:409–16.

42. Numata K, Luo W, Morimoto M, et al. Contrast enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma. World J Radiol. 2010; 2:68–82.

43. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Radiology. 2004; 232:420–30.

44. Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C, et al. Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. Am J Roentgenol. 2006; 186:1551–9.

45. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. Am J Roentgenol. 2006; 186:158–67.

46. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? Ann Surg. 2006; 243:236–40.

47. Yang H, Liu G-J, Lu M-D, et al. Evaluation of the vascular architecture of hepatocellular carcinoma by micro flow imaging: pathologic correlation. J Ultrasound Med. 2007; 26:461–7.

48. Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. World J Gastroenterol. 2009; 15:3748–56.

49. Liu GJ, Xu HX, Xie XY, et al. Does the echogenicity of focal liver lesions on baseline gray-scale ultrasound interfere with the diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound? Eur Radiol. 2009; 19:1214–22.

50. Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T, et al. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. Ultrasound Med Biol. 2007; 33:318–25.

51. Lim AKP, Patel N, Eckersley RJ, et al. Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. Radiology. 2004; 231:785–8.

52. Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. Am J Roentgenol. 2009;193: 86–95.

53. Shunichi S, Hiroko I, Fuminori M, et al. Definition of contrast enhancement phases of the liver using a perfluoro-based microbubble agent, perflubutane microbubbles. Ultrasound Med Biol. 2009;35: 1819–27.

54. Tang A., Cruite I., Mitchell D.G., Sirlin C.B. Hepatocellular carcinoma imaging systems: Why they exist, how they have evolved, and how they differ. Abdom. Radiol. 2018; 43:3–12. doi: 10.1007/s00 261-017-1292-3.

55. Kulkarni N.M., Fung A., Kambadakone A.R., Yeh B.M. Computed Tomography Techniques, Protocols, Advancements, and Future Directions in Liver Diseases. Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. 2021; 29:305–320. doi: 10.1016/j.mric.2021.05.002.