

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОЧАГОВОЙ УЗЛОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПЕЧЕНИ

У.Н. Туманова^{1,2}, Е.А. Дубова², кандидат медицинских наук,
Г.Г. Кармазановский¹, доктор медицинских наук, профессор,
А.И. Щеголев², доктор медицинских наук, профессор

¹Институт хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ,

²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ, Москва

E-mail: u.n.tumanova@gmail.com, patan777@gmail.com

Спиральная компьютерная томография (СКТ) с контрастным усилением позволяет изучить изменения денситометрических показателей в разные фазы исследования и тем самым получить информацию об особенностях васкуляризации очагового образования печени, что лежит в основе дифференциальной диагностики опухолей.

Проведен сравнительный анализ особенностей васкуляризации очаговой узловой гиперплазии (ОУГ) различного размера при компьютерно-томографическом (КТ) и морфологическом исследовании 15 больных (4 мужчин и 11 женщин в возрасте 14–68 лет). На дооперационном этапе всем больным проводили СКТ с болюсным контрастным усилением (по 4 фазам исследования). На гистологических (окрашенных гематоксилином и эозином) и иммуногистохимических (реакция с CD34) препаратах резецированной ткани ОУГ морфометрическими методами определяли количество и суммарную площадь просвета ветвей артерий и синусоидов.

При денситометрическом анализе томограмм установлены изменения средней КТ-плотности ткани ОУГ в зависимости от фазы исследования и размера образования. Практически для всех образований характерен прирост КТ-плотности ткани ОУГ только в артериальную фазу, наиболее выраженный в небольших по размеру опухолях. На гистологических препаратах в малых опухолях определяются наибольшие значения количества и суммарной площади синусоидов, а также наибольшие значения площади поперечного сечения ветвей артерий и общей площади сосудов, характеризующие степень васкуляризации ткани. Напротив, самыми низкими были прирост показателей КТ-плотности, количества синусоидов и степени васкуляризации в крупных опухолях.

Ключевые слова: васкуляризация, компьютерная томография, морфометрия, очаговая узловая гиперплазия

COMPUTED TOMOGRAPHY AND MORPHOLOGICAL COMPARISONS THE DEGREE OF VASCULARIZATION OF FOCAL NODULAR HYPERPLASIA OF THE LIVER

U.N. Tumanova^{1,2}, E.A. Dubova², G.G. Karmazanovsky¹, A.I. Shchegolev²

¹Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow,

²Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

Spiral computed tomography (CT) with contrast enhancement allows both to study changes of densitometric parameters in different phases of research and to get information about the features of vascularization in the focal formation of liver, which underlies the differential diagnosis of tumors.

There was carried out as well comparative analysis of the characteristics of vascularization of focal nodular hyperplasia (FNH) of different size as computed tomography and morphological study of 15 patients (4 males and 11 females aged 14–68 years). All patients were undergone spiral CT with bolus contrast enhancement (on four phases of the study) preoperatively. With morphometric methods there were determined the number and total area of the lumen of branches of arteries and sinusoids on histological (stained with hematoxylin and eosin) and immunohistochemical (reaction with CD34) preparations of resected tissue from FNH.

With the densitometric analysis of tomograms there were established changes of the average CT density of FNH tissue depending on the phase of the research and size of FNH. For almost all the structures the increase CT density of FNH tissue was typical only in the arterial phase, most pronounced in small tumors. On histological preparations they were also determined the highest values of the number and total area of the sinusoids, and the highest values of the cross section of branches of arteries and total area of the blood vessels, which characterize the degree of vascularization of the tissue. The lowest increase of CT density, the number of sinusoids and the degree of vascularization were registered in large tumors.

Key words: vascularization, computed tomography, morphometry, focal nodular hyperplasia

ВВЕДЕНИЕ

Очаговая узловатая гиперплазия (ОУГ, фокальная нодулярная гиперплазия – ФНГ), согласно современной Международной гистологической классификации опухолей печени [19], относится к группе доброкачественных новообразований печени и занимает 2-е по частоте место. Считается, что ОУГ развивается в условиях локального повышения притока крови в области артериальной мальформации и характеризуется, как правило, бессимптомным течением [15]. Традиционно ОУГ рассматривалась как опухолеподобное поражение без признаков злокачественной трансформации [5], и даже считался возможным регресс заболевания [22]. В этой связи больные с ОУГ подлежат лишь динамическому наблюдению с использованием лучевых методов исследования, желательного неионизирующих [9].

Наиболее четко ОУГ выявляется при компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением. В этом случае анализ томограмм проводится в нативную, артериальную, венозную (портальную) и отсроченную (интерстициальную) фазы, что позволяет изучить изменения денситометрических показателей в разные фазы исследования и тем самым получить информацию об особенностях гемодинамики в очаговом образовании и окружающей паренхиме [1].

При КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в большинстве наблюдений ОУГ выявляется как гипо- или изоденное по отношению к прилежащей ткани печени образование. При больших размерах в ней может выявляться так называемый центральный рубец. В артериальную фазу КТ-исследования наблюдается повышение плотности, свидетельствующее о гипervasкулярном образовании [13]. Однако подобные изменения характерны и для гепатоцеллюлярного рака [2, 4]. Более того, центральный рубец как специфичный признак ОУГ визуализируется в 32–60% наблюдений [11, 12]. А в 20% случаев ОУГ, особенно малых размеров, отмечается атипичная КТ-картина [6].

Цель настоящего исследования: сравнительный анализ особенностей васкуляризации ОУГ различного размера при КТ и морфологическом исследовании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на клинико-морфологических сопоставлениях у 15 больных (4 мужчин и 11 женщин в возрасте 14–68 лет), оперированных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского по поводу ОУГ печени.

На дооперационном этапе всем больным проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастным усилением (Philips Brilliance 64 CT). Инъекцию контрастного препарата выполняли с помощью 2-головчатого автоматического иньектора OptiVantage DH (Mallinckrodt; Inc) со скоростью 4 мл/с. Для запуска сканирования использовали программный пакет «bolus tracking» («погоня за болюсом»). Анализировали 4 фазы: нативную, артериальную, венозную, отсроченную. Для получения артериальной и венозной фаз исследования сканирование начинали через 10 и 30 с после достижения порогового контрастирования аорты. Отсроченную фазу изучали у всех пациентов через 4–5 мин после введения контрастного препарата. На полученных КТ-сканах определяли локализацию, размеры, границы и денситометрические показатели паренхимы образования. В зависимости от размеров ОУГ были выделены группы: с малым (<2 см) диаметром (n=3), средним – от 2 до 5 см (n=4) и большим – от 5 до 10 см (n=8) диаметром.

Полученный после резекции операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому исследованию. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования использовали готовые к употреблению моноклональные мышиные антитела к CD34 (клон QVEnd/10) и полимерную систему детекции производства Spring Bioscience. Предварительную демаскировку антигена проводили путем кипячения образцов в растворе цитратного буфера с pH 6,0. Блокирование эндогенной пероксидазы осуществляли обработкой срезов 0,3% раствора перекиси водорода в течение 15 мин. В качестве фонового красителя использовали гематоксилин.

Морфометрический анализ гистологических и ИГХ-препаратов проводили с помощью системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы AxioVision (Carl Zeiss). Определяли количество и суммарную площадь просвета ветвей артерий и синусоидов. Измерение артерий проводилось при малом увеличении микроскопа (×100), синусоидов – при большом (×400). При статистической обработке результатов использован программный

Таблица 1

КТ-ПЛОТНОСТЬ (ед.Н) ОУГ В ДИНАМИКЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (M±m)

Диаметр ОУГ, см	Фаза КТ-исследования			
	нативная	артериальная	венозная	отсроченная
<2	58,7±7,2	157,3±10,3	130±6,9	93,0±9,0
2–5	48,0±4,8	131,5±16,1	115,3±14,9	84,5±2,6
5–10	46,3±3,4	103,8±14,7	98,9±10,6	73,6±4,7

пакет «Statistica 6.0». Рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), ошибку среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характерными КТ-признаками ОУГ печени в нативную фазу являются четкие контуры и неоднородность структуры образования за счет наличия зоны пониженной плотности, чаще звездчатой формы. При контрастном усилении наблюдается быстрое и интенсивное по всей площади (за исключением зон соединительнотканного рубца) накопление препарата с последующим снижением уровня контрастирования в венозную и отсроченную фазы.

При денситометрии паренхимы ОУГ на томограммах нами установлены изменения средней КТ-плотности ее ткани в зависимости от фазы исследования и размера образования (табл. 1). Наиболее высокие показатели плотности в нативную фазу отмечаются в малых (диаметром <2 см) ОУГ, превышающие таковые в средних и больших образованиях на 22,3% и 26,8% соответственно (рис. 1). В артериальную фазу наблюдается повышение значений плотности, наиболее выраженное в ткани ОУГ средних размеров (на 164,2% по сравнению с нативной фазой) (рис. 2). В венозную и отсроченную фазы происходит снижение КТ-плотности в ткани ОУГ. Наиболее выраженное снижение при сравнении отсроченной и артериальной фаз отмечено в малых ОУГ (на 33,9%). Наиболее низкие значения плотности в отсроченную фазу наблюдаются в больших образованиях (рис. 3). При этом во всех наблюдениях показатели плотности в отсроченную фазу превышают таковые нативной фазы: наибольшие различия (76,0%) зарегистрированы в ОУГ средних размеров.

Выявленные нами изменения КТ плотности ткани ОУГ в целом соответствуют приводимым в литературе. В большинстве КТ- и МРТ-исследований показано повышение плотности образования в артериальную фазу и снижение – в венозную [10, 18]. Именно благодаря такой динамике чувствительность и специфичность КТ-диагностики ОУГ достигают соответственно 83 и 92% [14].

На основании полученных денситометрических значений ОУГ нами были рассчитаны показатели прироста КТ-плотности в разные фазы исследования, а также максимальный прирост плотности (табл. 2), позволяющие судить об объеме крови, проходящей через сосуды образования и несущей контрастный препарат, а также оценить особенности васкуляризации узла того или иного размера. В расчет принимали только положительные значения изменения плотности при контрастировании, свидетельствующие о притоке крови по сосудистой системе. Отрицательные показатели, свидетельствующие об оттоке, были приняты за 0 и исключены из расчета.

Практически во всех изученных нами наблю-

дениях прирост КТ-плотности ткани ОУГ отмечается только в артериальную фазу, причем в малых опухолях он был на 71,7 и 45,2% больше, чем соответственно в больших и средних образованиях. Небольшой прирост плотности в венозную фазу, отмеченный у 2 пациентов с большими новообразованиями, видимо, может быть связан с наличием

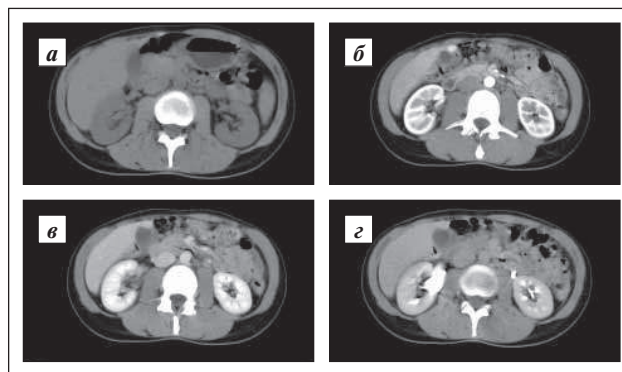


Рис. 1. КТ-характеристики малой ОУГ: а – нативная фаза, б – артериальная, в – венозная, г – отсроченная (здесь и на рис. 2, 3)

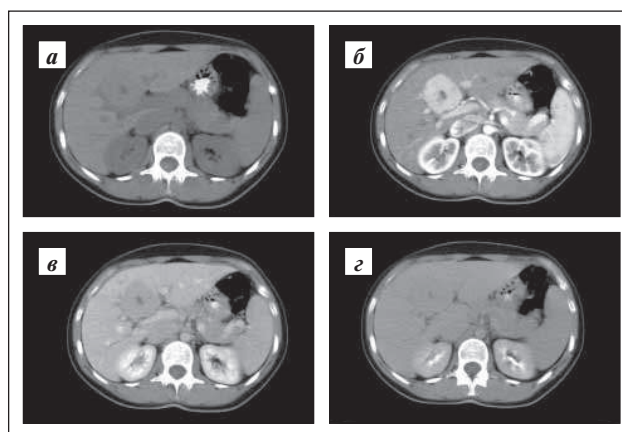


Рис. 2. КТ-характеристики средней ОУГ

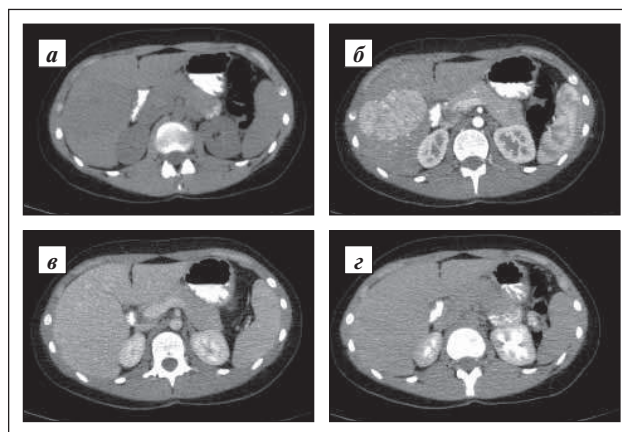


Рис. 3. КТ-характеристики большой ОУГ

соустьев между синусоидами ОУГ и окружающей паренхимы печени и, соответственно, поступлением по ним крови. Рассчитанный нами максимальный прирост КТ-плотности в малых ОУГ на 55,2 и 31,3% превышает таковой в опухолях больших и средних размеров. Подобные изменения обусловлены тем, что кровоснабжение и, следовательно, поступление контрастного вещества происходит исключительно по ветвям печеночной артерии.

Действительно, ОУГ представляет собой скопления гепатоцитов и пролиферирующих желчных протоков вокруг аномальной ветви печеночной артерии. Характерные для нормальной ткани печени портальные тракты с ветвями воротной вены в структуре ОУГ отсутствуют. Именно поэтому кровоснабжение образования осуществляется лишь по артериальным ветвям, проходящим в центральном рубце и в отходящих от него фиброзных септах (рис. 4, а, б). В связи с этим при доплеровском исследовании может наблюдаться специфичная картина: крупная приносящая артерия и отходящий от нее

звездообразный рисунок. Убедительные данные приводят и Y. Fukukura и соавт. [8]: окрашенный желатин, введенный во время аутопсии в печеночную артерию, появлялся в аномальных артериях, а также в капиллярах и синусоидах ОУГ. В то же время проведение КТ и артериальной портографии не выявило признаков портального кровотока в их структуре.

Согласно проведенным исследованиям, максимальный прирост КТ-плотности в ткани ОУГ нами установлен для образований размером <2 см, а наименьший – в опухолях >5 см. Т.е. малые ОУГ являются более васкулярными, чем большие, что несколько противоречит суждению P. Vietow и соавт. [7] о сочетании увеличения размеров ОУГ и росте ее артериального русла.

В этой связи нами было проведено морфометрическое определение количества и суммарной площади просвета артерий и синусоидов в ткани ОУГ на гистологических и ИГХ-препаратах (табл. 3). При микроскопическом изучении препаратов ткани ОУГ в

эндотелии всех приносящих артерий отмечена положительная экспрессия CD34 (рис. 4, б). В связи с этим морфометрия артерий проводилась на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, вне зоны основного центрального рубца. Наибольшее количество артерий в поле зрения наблюдалось в ткани средних опухолей, что соответственно на 24,2 и 5,1% больше значений для малых и больших образований. Суммарная площадь их просветов максимальная также в средних опухолях и превышает аналогичные показатели в малых и крупных узлах соответственно на 3,2 и 31,9%.

При морфометрическом анализе синусоидов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено, что их количество в поле зрения уменьшается с ростом размеров ОУГ. Так, в малых (диаметром <2 см) образованиях их на 59,8 и 107,4% больше, чем соответственно в средних (от 2 до 5 см) и крупных (>5 см) ОУГ (рис. 4, в). Суммарная площадь синусоидов в поле зрения также имеет наибольшие значения в малых образованиях: на 51,8% выше, чем в средних, и на 110,3% – чем в крупных опухолях.

На основании значений площадей поперечного сечения ар-

Таблица 2

КТ-ХАРАКТЕРИСТИКИ ОУГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРА (ед.Н; M±m)

Диаметр ОУГ, см	Прирост КТ-плотности		
	артериальная фаза	венозная фаза	max
<2	157,3±10,3	130±6,9	93,0±9,0
2–5	131,5±16,1	115,3±14,9	84,5±2,6
5–10	103,8±14,7	98,9±10,6	73,6±4,7

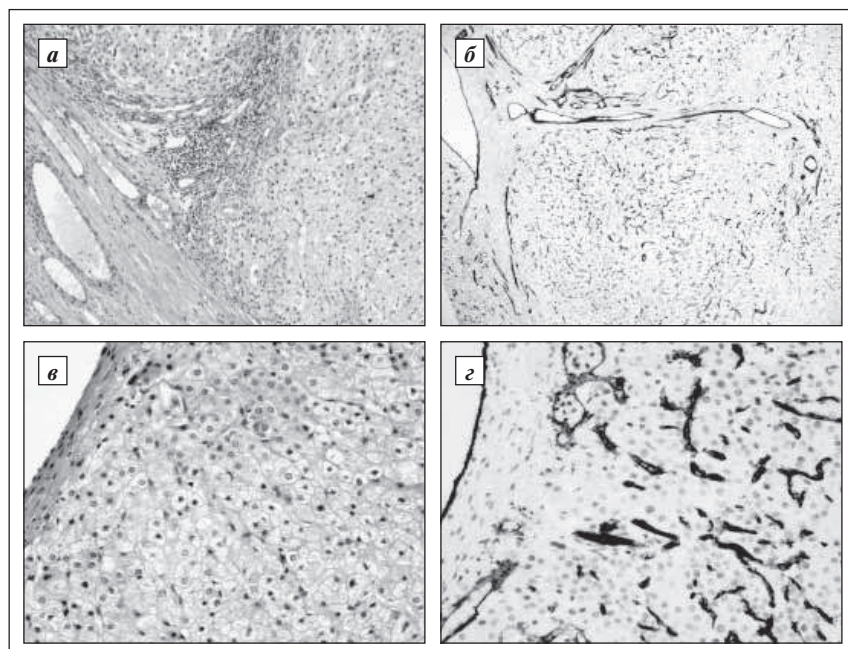


Рис. 4. Морфологические характеристики артерий в фиброзных септах (а, б) и синусоидов (в, г) в ткани ОУГ: а, в – окраска гематоксилином и эозином, б, г – экспрессия CD34; а – $\times 100$, б – $\times 40$, в, г – $\times 200$.

терий и синусоидов (при окраске гематоксилином и эозином) нами была определена общая площадь сосудистого русла. Наибольшие ее значения установлены в малых ОУГ, превышающие показатели для средних и больших опухолей соответственно на 33,7 и 82,2%.

При морфометрии ИГХ-препаратов максимальное количество синусоидов с положительной экспрессией CD34 отмечается также в малых узлах (рис. 4, г), а наименьшее – в опухолях среднего размера. Самые большие значения суммарной площади просвета синусоидов зарегистрированы в средних образцах (превышали показатели в малых и крупных узлах соответственно на 34,0 и 4,2%).

Анализируя данные табл. 3, следует подчеркнуть, что морфометрические показатели синусоидов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, отличаются от значений, полученных при изучении ИГХ-препаратов с использованием антител к CD34. Основной причиной подобных отличий являются, на наш взгляд, имеющиеся в литературе разногласия по методам морфологического анализа степени васкуляризации тканей.

Действительно, по данным литературы, изучение ангиогенеза и васкуляризации новообразований проводится путем оценки плотности микрососудов, их общей удельной площади, изучения особенностей сосудистого рисунка, а также экспрессии ангиогенных факторов. В свою очередь, плотность микрососудов (microvessel density – MVD) определяется как общее их количество либо как удельная площадь их просвета на определенной площади ткани (в поле зрения микроскопа) [3, 17, 20]. Более того, определение плотности микрососудов рекомендуется проводить методом «горячей точки» (hot spot) [21]. Последний заключается в том, что на препаратах ИГХ-методами выявляют кровеносные сосуды с маркерами эндотелиальных клеток. Под малым увеличением микроскопа определяют участки ткани с максимальной васкуляризацией (наибольшим числом сосудов), в которых затем под большим увеличением производят подсчет их количества в поле зрения.

С учетом подобных разногласий нами определена степень васкуляризации ткани ОУГ путем морфометрического анализа синусоидов и на гистологических, и на ИГХ-препаратах. Определение количества и суммарной площади синусоидов на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили в случайно выбранных полях зрения при большом увеличении микроскопа. При этом исключали поля с участками кровоизлияния, некроза, выраженного стеатоза, а также в области пролиферации желчных протоков и вблизи нее.

При ИГХ-исследовании нами использованы антитела к CD34 (панэндотелиальный маркер, который реагирует с большинством эндотелиальных клеток). Подсчет количества и определение суммарной площади синусоидов на ИГХ-препаратах проводили описанным методом «горячей точки», т.е. в местах максимального числа окрашенных сосудов.

Отметим, что с помощью CD34 выявлялась лишь часть синусоидов. Экспрессия CD34 наблюдалась, как правило, в синусоидах на периферии узелков вблизи от центрального рубца и отходящих от него фиброзных лучей, что согласуется с данными литературы [16]. Данное обстоятельство является, на наш взгляд, основной причиной несоответствия морфометрических показателей синусоидов на гистологических и ИГХ-препаратах.

Действительно, на ИГХ-препаратах морфометрии подвергались лишь синусоиды с положительной экспрессией CD34. Вместе с тем применение данного маркера позволяет выявлять отдельные и небольшие группы эндотелиальных клеток, не различимые при окраске гематоксилином и эозином. Именно поэтому большие значения количества и суммарной площади сосудов получены нами при морфометрии ИГХ-препаратов.

В то же время, характеризуя КТ-семиотику на разных фазах контрастного исследования и морфологические показатели ОУГ, следует подчеркнуть

Таблица 3

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСУДОВ В ТКАНИ ОУГ РАЗНОГО РАЗМЕРА (M±m)

Маркер	Диаметр ОУГ, см	Артерии		Синусоиды		Сосудистое русло, мкм ²
		n	S, мкм ²	n	S, мкм ²	
г-э	<2	3,3±0,3	10356,9±942,1	27,8±2,1	2065,5±209,0	43404,9±965,0
	2–5	4,1±0,2	10690,9±978,5	17,4±0,6	1360,7±183,3	32461,2±995,0
	>5	3,9±0,2	8105,1±926,2	13,4±1,0	982,2±119,1	23830,3±933,8
CD34	<2	–	–	32,2±3,2	2489,1±184,8	–
	2–5	–	–	28,0±1,5	3334,8±264,5	–
	>5	–	–	31,2±2,5	3201,1±217,3	–

Примечание. n – количество артерий, S – площадь просвета.

определенную их взаимосвязь. Наиболее выраженная зависимость отмечена при сравнении данных морфометрии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Максимальные показатели прироста КТ-плотности, свидетельствующие о наиболее выраженном кровотоке, установлены для малых образований: на гистологических препаратах в них определяются наибольшие значения количества и суммарной площади синусоидов, а также площади сосудистого русла. Напротив, наименьшие показатели прироста КТ-плотности, количества синусоидов

и степени васкуляризации зарегистрированы в больших опухолях.

Таким образом, проведение СКТ с контрастным усилением позволяет оценить особенности васкуляризации ОУГ. В результате сравнительного исследования установлено, что кровоснабжение опухоли происходит исключительно по ветвям печеночной артерии. По мере увеличения размеров ОУГ отмечается снижение уровня притока крови, что сочетается с уменьшением числа сосудов и площади их просвета в ткани новообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г. Печеночная гемодинамика и ее роль в болюсном контрастном усилении при дифференциальной диагностике образований в печени // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2011; 4: 103–10.
2. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии // *Медицинская визуализация*. – 2012; 6: 42–50.
3. Bialas M., Okoń K., Czopek J. Assessing microvessel density in gastric carcinoma: a comparison of three markers // *Pol. J. Pathol.* – 2003; 54: 249–52.
4. Bolog N., Andreisek G., Oancea I., Mangra A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2011; 20: 181–9.
5. Bonney G., Gomez D., Al-Mukhtar A. et al. Indication for treatment and long term outcome of focal nodular hyperplasia // *HPB*. – 2007; 9: 368–72.
6. Brancatelli G., Federle M., Grazioli L. et al. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients // *Radiology*. – 2001; 219: 61–68.
7. Buetow P., Pantongrag-Brown L., Buck J. et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation // *RadioGraphics*. – 1996; 16: 369–88.
8. Fukukura Y., Nakashima O., Kusaba A. et al. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver // *J. Hepatol.* – 1998; 29: 470–5.
9. Grazioli L., Morana G., Kirchin M., Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study // *Radiology*. – 2005; 236: 166–77.
10. Hussain S., Terkivatan T., Zondervan P. et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state of the art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis // *RadioGraphics*. – 2004; 24: 3–19.
11. Kamaya A., Maturen K., Grace A. et al. Hypervascular Liver Lesions // *Semin. Ultrasound. CT MRI*. – 2009; 30: 387–407.
12. Kehagias D., Mouloupoulos L., Antoniou A. et al. Focal nodular hyperplasia: Imaging findings // *Eur. Radiol.* – 2001; 11: 202–12.
13. Lin M., Tsay P., Ko S. et al. Triphasic dynamic CT findings of 63 hepatic focal nodular hyperplasia in 46 patients: Correlation with size and pathological findings // *Abdom. Imaging*. – 2008; 33: 301–7.
14. Luo W., Numata K., Morimoto M. et al. Focal liver tumors: characterization with 3D perflubutane microbubble contrast agent-enhanced US versus 3D contrast-enhanced multidetector CT // *Radiology*. – 2009; 251: 287–95.
15. Maillete de Buy Wenniger L., Terpstra V., Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology // *Dig. Surg.* – 2010; 27: 24–31.
16. Ruck P., Xiao J., Kaiserling E. Immunoreactivity of sinusoids in hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical study using lectin UEA-1 and antibodies against endothelial markers, including CD34 // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1995; 119: 173–8.
17. Sharma S., Sharma M., Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprosthetic perspective and significance of neoangiogenesis // *Histopathology*. – 2005; 46: 481–9.
18. Silva A., Evans J., McCullough A. et al. MR imaging of hypervascular liver masses: A review of current techniques // *RadioGraphics*. – 2009; 29: 385–402.
19. Theise N., Curado M., Franceschi S. et al. (Eds.) WHO classification of tumours of the digestive system. – Lyon: IARC, 2010; 205–16.
20. Tretiakova M., Antic T., Binder D. et al. Microvessel density is not increased in prostate cancer: digital imaging of routine sections and tissue microarrays // *Hum. Pathol.* – 2012; pii: S0046-8177(12)00228-6.
21. Vermeulen P., Gasparini G., Fox S. et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumors // *Eur. J. Cancer*. – 2002; 38: 1564–79.
22. Weinberg A., Finegold M. Primary hepatic tumors of childhood // *Human pathol.* – 1983; 14: 512–37.