

Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения

© Д.м.н., проф. И.А. ЧЕКМАЗОВ, д.м.н., проф. И.О. ИВАНИКОВ, к.м.н., доц. Г.В. САПРОНОВ, к.м.н. Н.Ч. КИРИЛЛОВА, д.м.н. Н.Н. ВИНОГРАДОВА

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель — изучение ряда показателей и их тенденций при раке печени: это прежде всего динамика показателей заболеваемости, смертности, качества онкологической помощи, выживаемости в медицинских учреждениях Управления делами Президента РФ.

Материал и методы. Приведены современные представления об основных этиологических факторах, патогенезе, диагностике и лечении рака печени; данные о заболеваемости и распространенности рака печени в мире и в России. Так, за 35-летний период выявлено 227 случаев первичных злокачественных новообразований печени, прижизненная морфологическая верификация рака печени составила 75%.

Результаты. На первом году после установления диагноза от прогрессирования рака печени погибают 61,5% пациентов, причем в последнем пятилетии этот показатель составил 51,6%. В целом выявлены положительные тенденции и значения интегральных показателей оценки качества лечебно-диагностической помощи в учреждениях ГМУ. Изучены 5-летние периоды, отражающие этапы развития лечебно-диагностической базы медицинских учреждений ГМУ. Продемонстрирован случай из клинической практики.

Ключевые слова: злокачественные опухоли печени, эпидемиология и факторы риска, гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, вирусные гепатиты, заболеваемость, выживаемость, лечение, смертность, диагностика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А.Чекмазов — <https://orcid.org/0000-0001-8390-3544>;

И.О. Иваников — <https://orcid.org/0000-0001-6691-8306>;

Г.В. Сапронов — <https://orcid.org/0000-0002-2154-2904>;

Н.Ч. Кириллова — <https://orcid.org/0000-0002-4550-534X>;

Н.Н. Виноградова — <https://orcid.org/0000-0001-9031-7973>

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Виноградова Н.Н. — e-mail: vnn@cchp.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Чекмазов И.А., Иваников И.О., Сапронов Г.В., Кириллова Н.Ч., Виноградова Н.Н. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):5-15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro201980115>

Liver cancer: etiology, pathogenesis, results of long-term clinical and epidemiological observation

I.A. CHEKMAZOV, I.O. IVANIKOV, G.V. SAPRONOV, N.CH. KIRILLOVA, N.N. VINOGRADOVA

Central Clinical Hospital with Out-patient Clinic of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim — to analyse some variables in liver cancer including morbidity, mortality, quality of specialized care and in-hospital survival in the clinics of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation.

Material and methods. Current views regarding etiological factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of liver cancer, incidence and prevalence of liver cancer in the world and in Russia are reviewed in the article. So, 227 cases of primary liver malignancies have been diagnosed for the 35-year period, lifetime morphological verification of liver cancer was 75%.

Results. Disease-related annual mortality is 61.5% after diagnosis. This value is 51.6% for the last 5-year period. In general, we revealed positive changes in the quality of medical and diagnostic care. Five-year periods reflecting development of medical and diagnostic base were studied. Case report from the clinical practice is presented.

Keywords: liver cancer, epidemiology and risk factors, hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, viral hepatitis, morbidity, survival, treatment, mortality, diagnosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

I.A. Chekmazov — <https://orcid.org/0000-0001-8390-3544>;

I.O. Ivanikov — <https://orcid.org/0000-0001-6691-8306>;

G.V. Sapronov — <https://orcid.org/0000-0002-2154-2904>;

N.Ch. Kirillova — <https://orcid.org/0000-0002-4550-534X>;

N.N. Vinogradova — <https://orcid.org/0000-0001-9031-7973>

Central Clinical Hospital with Out-patient Clinic of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Corresponding author: Vinogradova N.N. — e-mail: vnn@cchp.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Chekamazov IA, Ivanikov IO, Saponov GV, Kirillova NCh, Vinogradova NN. Liver cancer: etiology, pathogenesis, results of long-term clinical and epidemiological observation. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(1):5-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro201980115>

Введение

Рак печени относится к злокачественным новообразованиям (ЗНО) с высокой летальностью и низкой медианой выживаемости в большинстве стран мира. По экспертной оценке ВОЗ, ежегодно в мире от рака печени погибают более 1,3 млн человек. Данные IX тома издания Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах» свидетельствуют, что наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости мужчин раком печени выявлены в Корее — 44,9 на 100 тыс. населения, а в отдельных провинциях уровень заболеваемости превышал 50,0. Показатель выше 30 на 100 тыс. населения зарегистрирован также в Таиланде, Японии, Китае. Минимальные уровни (1,0—2,9) установлены в Алжире, Индии, Бельгии, Нидерландах. Уровень выявленных злокачественных опухолей печени среди женского населения в тех же странах значительно ниже. Прогноз этого заболевания крайне неблагоприятен: 5-летняя выживаемость в США у мужчин — 13%, у женщин — 15%.

В России в целом заболеваемость раком печени относительно невысока, однако отмечается выраженная региональная вариабельность. Очень высокие показатели зарегистрированы в республиках Саха, Тыва, Калмыкия, Бурятия, Алтай, в Чукотском автономном округе, а также в Томской области [1—4].

На учете 5 лет и более состоят 6% мужчин больных раком печени и 12% женщин [4—8]. По материалам популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, на протяжении последних 15 лет медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости больных раком печени по всем гистологическим формам (без учета посмертно выявленных больных) как для мужчин, так и для женщин не превышала 3,3 мес с момента постановки диагноза. Методология сбора информации и анализ распространенности рака печени изложены в многочисленных работах отечественных и зарубежных ученых. Рак печени практически не выявляют на ранних стадиях заболевания, индекс достоверности учета в большинстве административных территорий России превышает 1,0. Частота метастатического поражения печени, по данным литературы, в 30 раз превышает частоту первичного рака печени.

В патогенезе развития рака печени особая роль принадлежит хроническому повреждению печени, вызванного вирусной инфекцией. В 1946 г. выдающийся советский вирусолог Л.А. Зильбер предложил

вирусогенетическую теорию происхождения злокачественных опухолей, согласно которой вирус, проникнув в клетку хозяина, оказывает на нее трансформирующее действие, превращая ее из нормальной в опухолевую.

Наиболее частой причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) являются вирусы гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС). Ежегодно до 1 млн человек умирают от цирроза и ГЦК, развившихся на фоне хронического гепатита В (ХГВ) или С (ХГС) [24]. Так, хроническая активная НВV-инфекция с высокой вирусной нагрузкой, НВeAg-позитивный хронический гепатит длительно поддерживают воспаление в печени, тем самым усиливают фиброгенез. Результаты более 10 проспективных когортных исследований показали, что хроническая инфекция ВГВ с серопозитивностью по НВsAg (поверхностному антигену ВГВ) в 100 раз и более повышает риск развития ГЦК. В исследованиях методом «случай—контроль» также выявлена связь между серологическими показателями инфицированности ВГВ и относительным риском развития ГЦК, который колебался в пределах 5—30. Следует отметить, что ДНК ВГВ обнаруживали в опухолевых клетках практически у всех НВsAg-позитивных больных ГЦК, а также у 10—20% лиц с серонегативным ответом на наличие ВГВ. Получены данные, что процесс канцерогенеза в печени протекает даже в течение длительного латентного периода.

В Российской Федерации инфицированность ВГС составляет около 3,5%, что несколько выше, чем средний общемировой показатель (3%) [17]. В подавляющем большинстве случаев ХГС протекает в течение многих лет без существенных клинических проявлений. Приблизительно через 20 лет после заражения у 20% инфицированных людей развивается цирроз печени [20, 21]. В подавляющем большинстве случаев ГЦК при гепатите С формируется уже при развившемся ЦП. Частота развития ГЦК у больных ХГС варьирует от 2 до 30% [22]. В редких случаях (10—20%) ГЦК формируется без ЦП, что позволяет предположить непосредственное вовлечение ВГС в канцерогенез [23, 25]. Причинная связь между инфицированностью ВГС и раком печени была подтверждена выявлением в опухолевых клетках РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6, 9, 10]. В настоящее время имеются данные, что даже полное излечение от гепатита С значительно снижает, но полностью не исключает риск развития

ГЦК. В России гепатиты В и С включены в перечень социально значимых заболеваний, представляющих опасность для окружающих [9, 10].

Помимо вирусных факторов, факторы риска хронизации играют существенную роль в прогрессировании болезни при хронической инфекции. Группу риска быстрого развития продвинутых стадий хронического поражения печени составляют мужчины, инфицированные в старшем возрасте; лица, употребляющие алкоголь, имеющие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, инсулинорезистентность, гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина.

Устранение действия таких факторов, как алкоголь и гепатотоксичные лекарства, часто приводит к частичному обратному развитию фиброза. Однако прогрессирование болезни печени возможно и в отрыве от этиологии, ее вызвавшей. Например, на фоне абстиненции от алкоголя у больных алкогольным циррозом печени обычно наблюдается клиническое улучшение, но риск возникновения ГЦК возрастает в несколько раз. Таким образом, помимо характеристик, связанных с этиологическим фактором, имеется набор факторов риска прогрессирования болезни печени, связанных с макроорганизмом.

Алкоголь сам по себе не является печеночнотропным канцерогеном, но может быть ко-канцерогеном при ХГВ и ХГС. Курение также является одним из факторов риска развития рака печени. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в разных странах, выявлено повышение риска рака печени у курильщиков. На основании этих исследований рабочая группа Международного агентства по изучению рака заключила, что курение — фактор риска рака печени. Комбинация нескольких этиологических причин развития хронического гепатита (сочетанная инфекция вирусами гепатита В и дельта, С, вирусный гепатит и злоупотребление алкоголем; злоупотребление алкоголем на фоне гиперлипидемии, ожирения, сахарного диабета и т.д.) приводит к более быстрому развитию терминальных стадий болезни печени.

Высокий риск рака печени также связан с частым потреблением продуктов, загрязненных афлатоксином В1. Афлатоксин является микотоксином гриба *Aspergillus flavus*, который в результате длительного и неправильного хранения поражает зерно и некоторые другие продукты питания (например, земляные орехи). Гепатоканцерогенность афлатоксина В1 была показана в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных. Однако трудность индивидуальной оценки экспозиции к афлатоксину в эпидемиологических исследованиях в течение длительного времени приводила к противоречивым результатам.

Особое место среди этиологических агентов первичного рака печени занимают глистные инвазии. Хо-

лангиоцеллюлярный рак (ХЦР) чаще встречается среди населения, инфицированного плоскими глистами: *Opisthorchis viverrini*, *O. felineus*, *Clonorchis sinensis*. К эндемическим по этим паразитам относятся Таиланд и Лаос (*O. viverrini*), Китай, Тайвань и Южная Корея (*O. sinensis*) и некоторые регионы Сибири, в частности Красноярский край, Тюменская область (*O. felineus*). Источником заражения этими паразитами является сырая рыба. Из пищеварительного тракта паразит мигрирует в желчные протоки. Причинная связь между инфицированностью *O. viverrini* и риском ХЦР доказана результатами нескольких эпидемиологических исследований. Рабочая группа МАИР признала канцерогенность этого паразита для человека и отнесла его к первой группе канцерогенных факторов. Глистные инвазии (описторхозные) чаще всего приводят к ХЦР, а циррозы печени — к ГЦК [9—11].

К развитию цирроза и опухолей печени приводит в том числе и квашиоркор, или злокачественное недоедание в детском или раннем юношеском возрасте, когда пищевой рацион содержит недостаточное количество белка и в нем преобладают углеводы, что приводит к отекам, слаборазвитой мускулатуре, жировой инфильтрации печени.

В основе большинства острых и хронических поражений печени лежит воспаление — гепатит, имеющий свои особенности, в зависимости от причины болезни. В случаях, когда имеет место острое поражение (например, при острой инфекционной, лекарственной, алкогольной этиологии болезни), процесс носит обратимый характер и возможно полное восстановление структуры и функции печени. В тех случаях, когда заболевание носит хронический характер, наблюдается прогрессивное нарастание фиброза в печени с последующей структурной перестройкой органа — формированием цирроза печени.

Фиброз печени — естественный и универсальный патофизиологический процесс, связанный с повреждением печени и разрастанием в ней соединительной ткани. Цирроз печени (*cirrhosis* — сморщивание) является финальной стадией исхода всех вариантов хронического повреждения печени. Цирротически измененная печень является предраковым состоянием, риск развития ГЦК у больных циррозом печени во много раз выше, чем в здоровом органе. Таким образом, развившаяся цепь событий «острый гепатит—хронический гепатит—цирроз печени—цирроз—рак печени» представляется универсальным путем эволюции хронических заболеваний печени [9, 10].

В печени здорового человека процесс формирования фиброзной ткани сбалансирован взаимодействиями между рядом цитокинов и клетками-продуцентами компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Нарушение баланса клинически проявляется формированием фиброза печени с исходом в цирроз.

Пусковыми факторами фиброгенеза в печени могут явиться разнообразные стимулы: гепатотропные вирусы, аутоиммунные болезни, холестаза, метаболические заболевания, токсины, гипоксия или даже механическое повреждение.

Патогенез хронического поражения печени на морфологическом уровне соответствует преобладанию процессов клеточной гибели и фиброза над процессами регенерации. Разрастание фиброзного матрикса — универсальный механизм прогрессирования хронического гепатита вплоть до цирроза. Фиброз является следствием избыточного накопления всех основных видов внеклеточного матрикса (коллаген, неколлагеновые гликопротеины, гликозаминогликаны, протеоглики, эластин). Значительная роль в регуляции процесса роста соединительной ткани в печени принадлежит миофибробластам, клеткам Купфера и клеткам Ито, гепатоцитам, моноцитарно-макрофагальному звену и клеткам базальной мембраны синусоидов. Именно с этими клетками связывают продукцию основного объема соединительной ткани и компонентов внеклеточного матрикса. При циррозе печени накопление молекул соединительной ткани может в 10 раз превышать нормальные показатели, что приводит к нарушению обмена между гепатоцитом и синусоидальной кровью (капилляризация синусоидов) и формирование портальных шунтов, нарушающих перфузию синусоидов. В первую очередь это приводит к развитию портальной гипертензии и связанных с ней осложнений. Наконец, продолжающаяся пролиферация гепатоцитов в условиях разрастания соединительной ткани и измененного микроокружения (узлы-регенераторы) предрасполагает к развитию ГЦК [5, 11–13].

При острых самоограничивающихся болезнях, таких как гепатит А, процессы фиброгенеза уравновешиваются фибролизом, т.е. удалением избытка соединительной ткани протеолитическими ферментами, наиболее важными из которых являются металлопротеиназы. При хронических заболеваниях печени постоянное повреждение паренхимы приводит к повышению синтеза коллагена, подавлению синтеза и активности металлопротеиназ и увеличению экспрессии тканевых ингибиторов этих ферментов. Все эти вещества вырабатываются активированными звездчатыми клетками печени (клетки Ито) и активированными портальными фибробластами. Особенность данных клеток заключается в выработке ряда профиброгенных цитокинов, регулирующих не только фиброз и локальные иммунные реакции, но и что особенно важно — регенерацию гепатоцитов. Источником цитокинов и факторов роста, стимулирующих превращение клеток Ито и портальных фибробластов в миофибробласты, являются клетки протокового эпителия и клетки Купфера. Важную роль в

увеличении коллагенообразования активированными миофибробластами играет эндотелин, опосредующий свое действие через рецепторы типа А.

Гепатоканцерогенез — это сложный многоступенчатый процесс, включающий генетические мутации и эпигенетические изменения, активацию клеточных онкогенов и инактивацию генов-онкосупрессоров (p53, p73, p21, p14, p15), дисбаланс ключевых клеточных сигнальных путей: Wnt/ β -катенина, pRb, Ras, MAPK (митоген-активированная протеин-киназа), JAK/STAT (Янус-киназа/передатчика сигнала и активатора транскрипции), PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3-киназа) и факторов роста — эпидермального фактора и трансформирующего ростового фактора- β (TGF- β) [26–29]. Сочетание этих процессов на определенном этапе времени делают инфицированную клетку способной к неконтролируемому делению, росту и малигнизации.

Основным методом современной дифференциальной диагностики рака печени и оценки распространенности процесса является компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. Ультразвуковое исследование (УЗИ) применяют на этапе скрининга. Эхографическая картина рака печени отличается выраженным полиморфизмом и характеризуется наличием в печени очаговых или узловых изменений с неровными контурами, различной экзогенности и экоструктуры, деформацией сосудистого рисунка в виде нарушения прямолинейного хода, разнокалиберности диаметра, «обрубленности» и неравномерного распределения плотности сосудов [14, 15]. Альфа-фетопротеин (АФП) — опухолево-специфический маркер ГЦК, его уровень может также повышаться при гепатитах. В случаях раннего ГЦК АФП повышается лишь у 10–20% больных. Высокий уровень АФП является неблагоприятным прогностическим фактором.

В настоящее время с целью уточнения степени распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени, объективного статуса пациента и предполагаемой эффективности лечения рекомендуется использовать Барселонскую систему стадирования (BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer). Выделяют пять стадий болезни: от 0 (очень ранняя) и А (ранняя) до стадии D (терминальная). Стадия BCLC, равно как прогноз и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания.

Диагноз ГЦК считается обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени обоими методами (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦК васкуляризацию в опухоли. Биопсия локального образования в цирротической печени не показана, если не планируется какого-либо лечения в связи

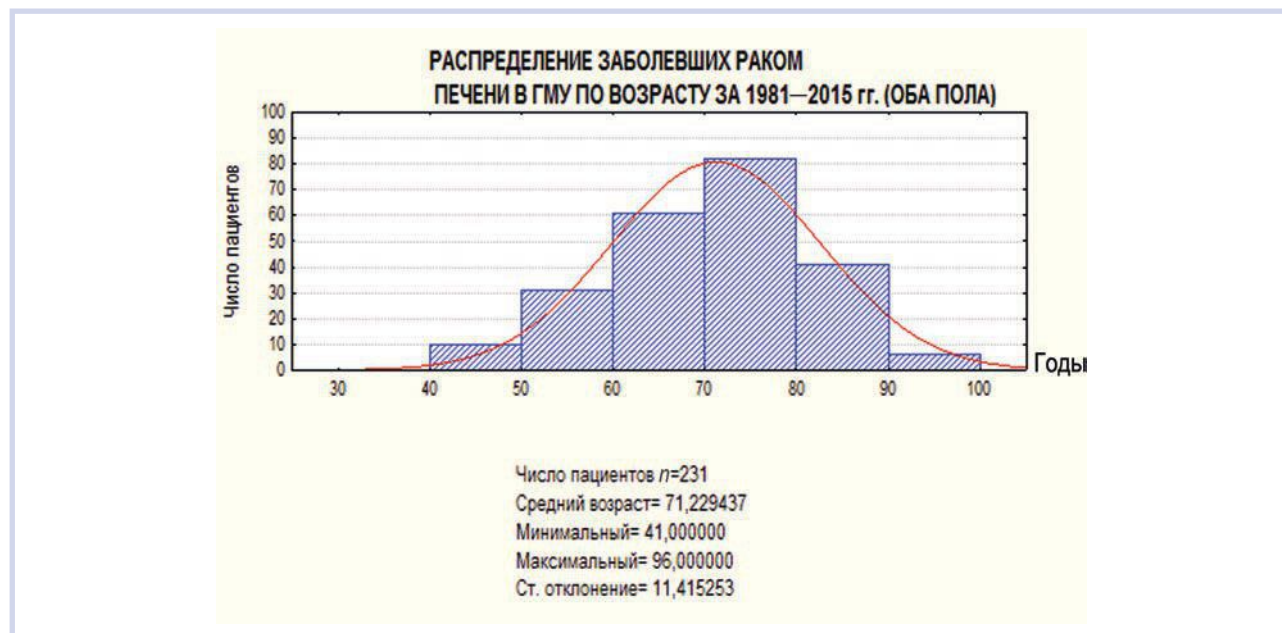


Рис. 1. Распределение больных раком печени по возрасту в 1981—2015 гг. среди обследованных в ГМУ ($n=231$; стандартное отклонение — 11,415253).

Fig. 1. Distribution of patients with liver cancer by age in 1981—2015 ($n=231$; standard deviation — 11.415253).

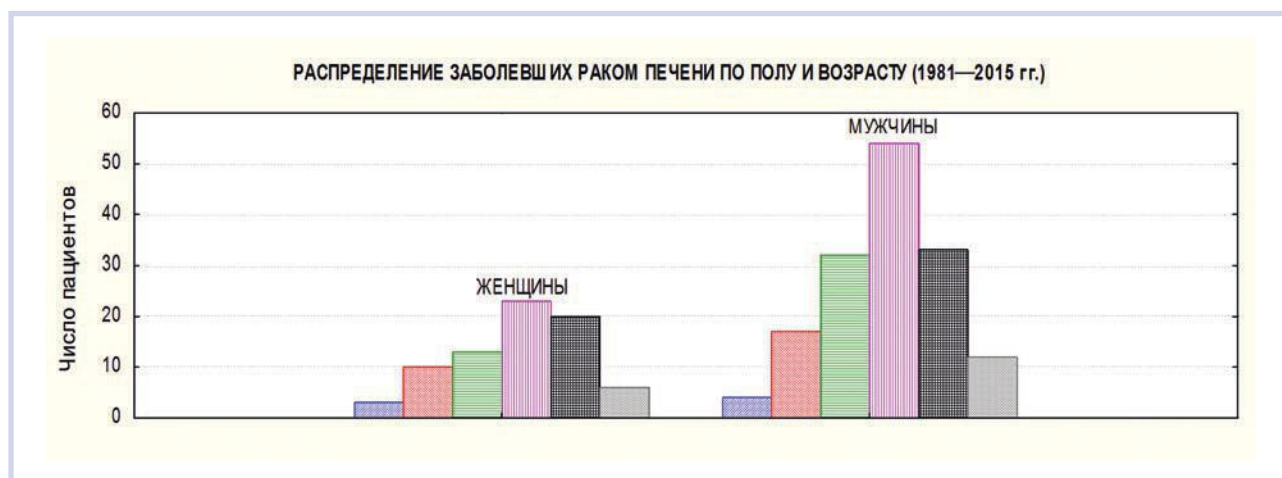


Рис. 2. Распределение заболевших раком печени по полу и возрасту.

Fig. 2. Distribution of patients with liver cancer by sex and age.

с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией, планируется резекция печени или, если КТ и МРТ-признаки описывают специфические для ГЦК, изменения структуры органа [11—13].

Материал и методы

Для анализа основных интегральных показателей деятельности по диагностике и лечению рака печени в ГМУ был взят длительный (35-летний) период — 1981—2015 гг. Для увеличения достоверности мы сочли целесообразным разбить его на семь пятилеток: с 1981 по 1985 г.; с 1986 по 1990 г.; с 1991 по

1995 г.; с 1996 по 2000 г.; с 2001 по 2005 г.; с 2006 по 2010 г. и с 2011 по 2015 г.

Результаты

За 35-летний период в медицинских учреждениях ГМУ было выявлено 227 случаев первичных ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков (МКБ-С22) среди прикрепленного контингента: у 149 (66%) мужчин и 78 (34%) женщин. При анализе средний возраст заболевших (как мужчин, так и женщин) составил 71,6 года. Максимальный возраст заболевших — 96 лет, а минимальный — 41 год (рис. 1, 2).

Таблица 1. Доля заболевших раком печени по отношению ко всем впервые выявленным случаям ЗНО в учреждениях ГМУ за период 1981—2015 гг.**Table 1.** Percentage of patients with liver cancer from all newly diagnosed cases of malignancies in the institutions for the period 1981—2015

Год	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
1981—1985	2	0,2	1	0,1
1986—1990	21	1,7	6	0,5
1991—1995	36	2,1	16	1
1996—2000	21	1,1	14	0,7
2001—2005	21	1,0	14	0,7
2006—2010	32	1,1	18	0,7
2011—2015	16	0,5	9	0,3
1981—2015	149	1,1	78	0,6

Примечание. Доля ЗНО ЖКТ у мужчин составила 4,6%, у женщин — 3,0% (см. в тексте).

Таблица 2. Заболеваемость раком печени и смертность от него за период 1981—2015 гг. в учреждениях ГМУ (на 100 тыс. прикрепленного населения)**Table 2.** Incidence of liver cancer and cancer-related mortality for the period 1981—2015 (per 100 000)

Период расчета и показатель	Заболеваемость		Смертность	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1981—1985	0,1	0,5	0,1	0
1986—1990	23,4	3,5	18,8	3,5
1991—1995	18,1	7,8	15,8	5,3
1996—2000	11,2	5,5	8,0	3,5
2001—2005	11,8	5,3	7,3	3,7
2006—2010	10,3	4,5	8,5	2,7
2011—2015	5,7	2,5	5,0	2,2
1981—2015	11,8	4,2	9,1	3,0
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	6,2	2,8	3,7	1,2
Стандартизованный показатель (Россия), 2016 г.	4,94	2,07	5,76	2,35

Диагноз ЗНО печени в России, по данным отечественных авторов, подтвержден морфологически в 66,3% (2017 г.). Это наиболее низкий удельный вес морфологической верификации диагноза из всего перечня ЗНО, кроме ЗНО поджелудочной железы (64,1%).

В нашем исследовании прижизненная морфологическая верификация рака печени составляет в разные периоды от 64 до 75%. Данные секционного материала дополняют исследование до 100%. Основной и наиболее часто встречающейся формой рака печени является ГЦК (печеночно-клеточный рак). Значительно реже диагностируют рак печени, который происходит из клеток внутрипеченочных желчных протоков — ХЦР. При анализе данных по гистологической структуре опухолей соотношение ГЦК/ХЦР составляет 4:1. Динамика структуры гистологических форм рака печени свидетельствует о снижении удельного веса опухолей без указания конкретного гистологического типа и существенном увеличении доли ГЦК и ХЦР.

За весь период рак печени в структуре заболеваемости составляет около 1% у мужчин и 0,6% у женщин, а в структуре ЗНО желудочно-кишечного тракта — 4,6 и 3% соответственно. В то же время эта локализация опухоли остается наиболее тяжелой формой

ЗНО, требующей тщательной диагностики и адекватного дорогостоящего лечения (**табл. 1**).

Для увеличения достоверности результатов показатели заболеваемости и смертности от рака печени в ГМУ изучены в расчете на 100 тыс. прикрепленного контингента населения за семь пятилетий. Изучены интенсивные и стандартизованные по мировому стандарту распределения населения показатели (**табл. 2**).

В системе диспансеризации контингента Главного медицинского управления (ГМУ) выявлена достаточно устойчивая тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности, как у мужчин, так и у женщин. Следует отметить также, что уровень стандартизованных показателей также низок и сопоставим с минимальными уровнями в развитых странах Европы. Кроме того, стандартизованные показатели заболеваемости раком печени несколько выше общероссийских, а смертность больных — значительно ниже (**рис. 3, 4**).

Важными интегральными индикаторами деятельности онкологической службы являются активная диагностика опухолей, одногодичная летальность и показатели выживаемости, представленные далее.

Нами было отмечено два периода с высокой степенью активной диагностики рака печени — 1981—

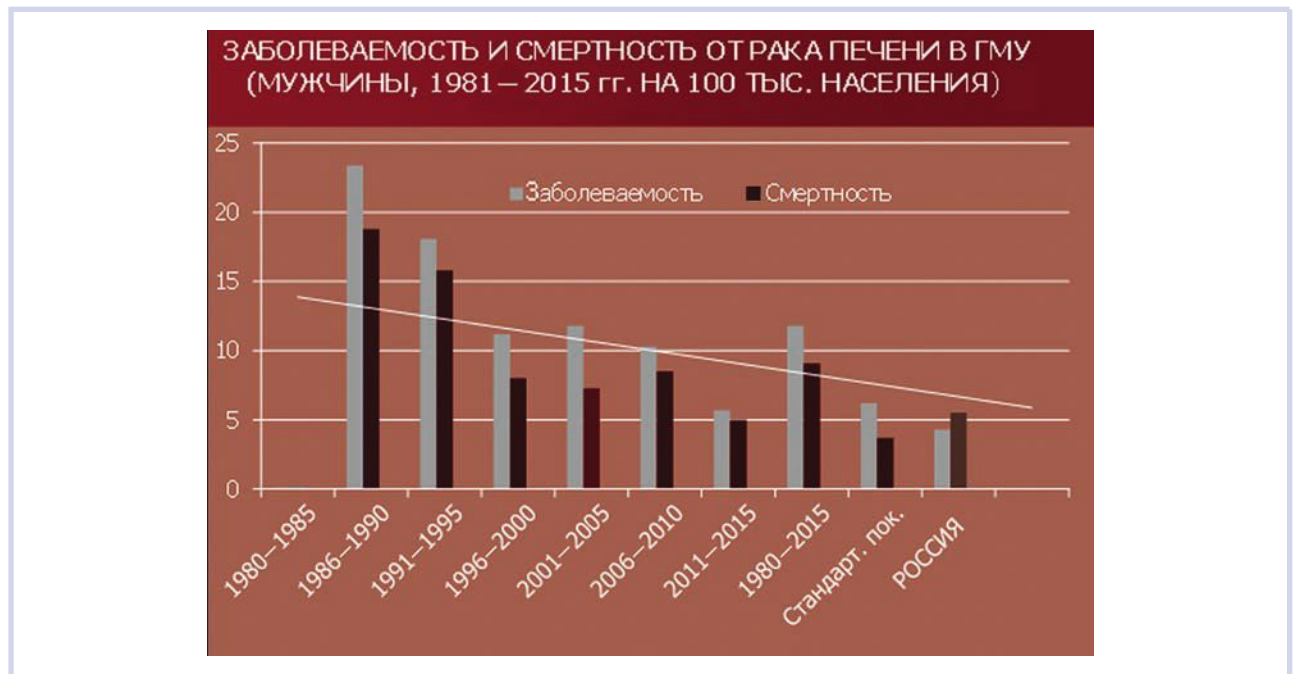


Рис. 3. Заболеваемость и смертность от рака печени в ГМУ в 1981—2015 гг. (мужчины, на 100 тыс. контингента). Здесь и на рис. 4: диагональные линии — направление тенденций.

Fig. 3. Morbidity and mortality from liver cancer in 1981—2015 (men, per 100 000).



Рис. 4. Заболеваемость и смертность от рака печени в ГМУ в 1981—2015 гг. (женщины, на 100 тыс. контингента).

Fig. 4. Morbidity and mortality from liver cancer in 1981—2015 (women, per 100 000).

1985 и 2011—2015 гг. (соответственно 67 и 49% от всех впервые выявленных случаев). В целом за весь период этот показатель составил 35% (см. табл. 3).

При анализе показателей выживаемости в зависимости от обстоятельств выявления получены следующие данные (представлены графически кривыми расчета показателей дожития по Каплану—Майеру в пакете Statistica 8).

Мы получили высокие показатели 3-летней выживаемости у пациентов, у которых опухоль была диагностирована при диспансерном обследовании (около 20%), а при обращении с жалобами — 10% (рис. 5). Различия статистически значимы ($p=0,0001$).

Показатели одногодичной летальности представлены в табл. 4. Они были рассчитаны нами с учетом причин смерти пациентов. В целом от прогрессиру-

Таблица 3. Доля впервые выявленных больных раком печени при профилактических осмотрах за период 1981—2015 гг. в учреждениях ГМУ (%)

Table 3. Percentage of newly diagnosed patients with liver cancer for the period 1981—2015 (%)

Показатель	Годы							1981—2015
	1981—1985	1986—1990	1991—1995	1996—2000	2001—2005	2006—2010	2011—2015	
Впервые выявленные случаи рака печени	67	44	21	26	46	36	49	35

Примечание. В России доля активной диагностики – 7,0% (2017 г.).

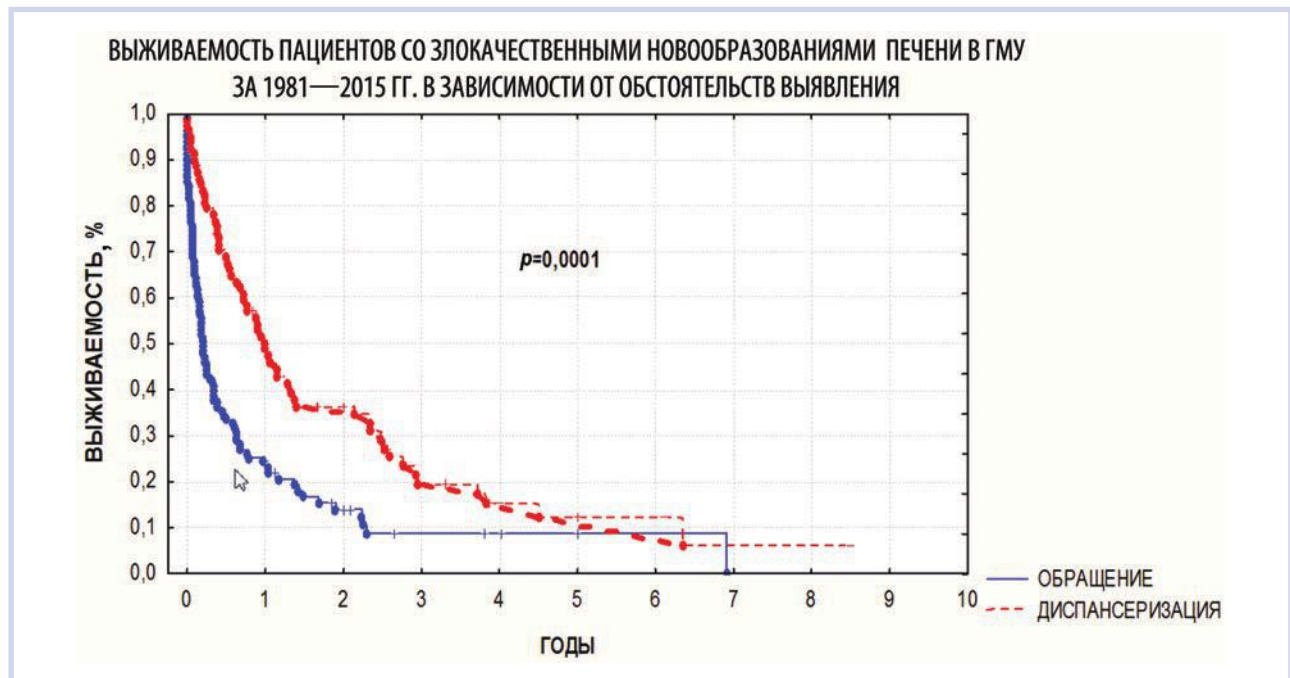


Рис. 5. Выживаемость пациентов с ЗНО печени в ГМУ в 1981—2015 гг. в зависимости от обстоятельств выявления.

Fig. 5. Survival of patients with liver malignancies in 1981—2015 depending on the circumstances of diagnosis.

вания основного заболевания смертность составила в учреждениях ГМУ 61,5%, причем в последнем пятилетии эти значения снизились и составили 51,6% (в России в 2017 г. — 69,7%).

Анализ результатов различных методов лечения пациентов из групп повышенного онкологического риска (по данным литературы) подтвердил выводы нашего исследования, что комплекс мер профилактики и тщательно подобранная терапия являются непременным условием успешной борьбы с этой тяжелой патологией. Именно при этих критериях можно рассчитывать на хорошие показатели от применения новых, более активных методов лечения рака печени.

При составлении индивидуального плана лечения пациента с установленным диагнозом злокачественного процесса целесообразно учитывать наличие и стадию цирроза печени, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания.

Резекция или трансплантация печени — методы выбора лечения раннего ГЦК без сопутствующего цир-

роза печени. Резекция возможна и у больных с циррозом при сохранной функции печени, нормальном уровне билирубина и без портальной гипертензии.

Методы локальной деструкции (радиочастотная и другие методы абляции) показаны при неоперабельных формах ГЦК, рецидивах после резекции печени, солитарных опухолевых узлах. Трансартериальная химиоэмболизация применяется в качестве паллиативного лечения больных ГЦК при неоперабельном процессе.

При хронических формах ХГВ или носительстве вируса, лечение, как правило, проводится одновременно с противовирусной терапией. ХГС чаще всего не влияет на возможность проведения системной противоопухолевой терапии. Сорафениб достоверно увеличивает продолжительность жизни больных распространенной ГЦК [16].

Хирургическая активность в целом составила 16%, лекарственная терапия была использована в 25% случаев, симптоматическая активность составила большую долю в структуре методов лечения. Выживаемость в целом представлена на рис. 6. Нами не по-

Таблица 4. Одногодичная летальность от рака печени в 1981—2015 гг. в учреждениях ГМУ (%)
Table 4. Annual mortality from liver cancer in 1981—2015 (%)

Причина смерти	Годы							1981—2015
	1981—1985	1986—1990	1991—1995	1996—2000	2001—2005	2006—2010	2011—2015	
Без учета причин смерти	100	73,7	83,0	74,4	59,9	71,7	51,6	69,9
Прогрессирование опухоли	50	73,7	83,0	74,4	57,9	71,7	51,6	61,5

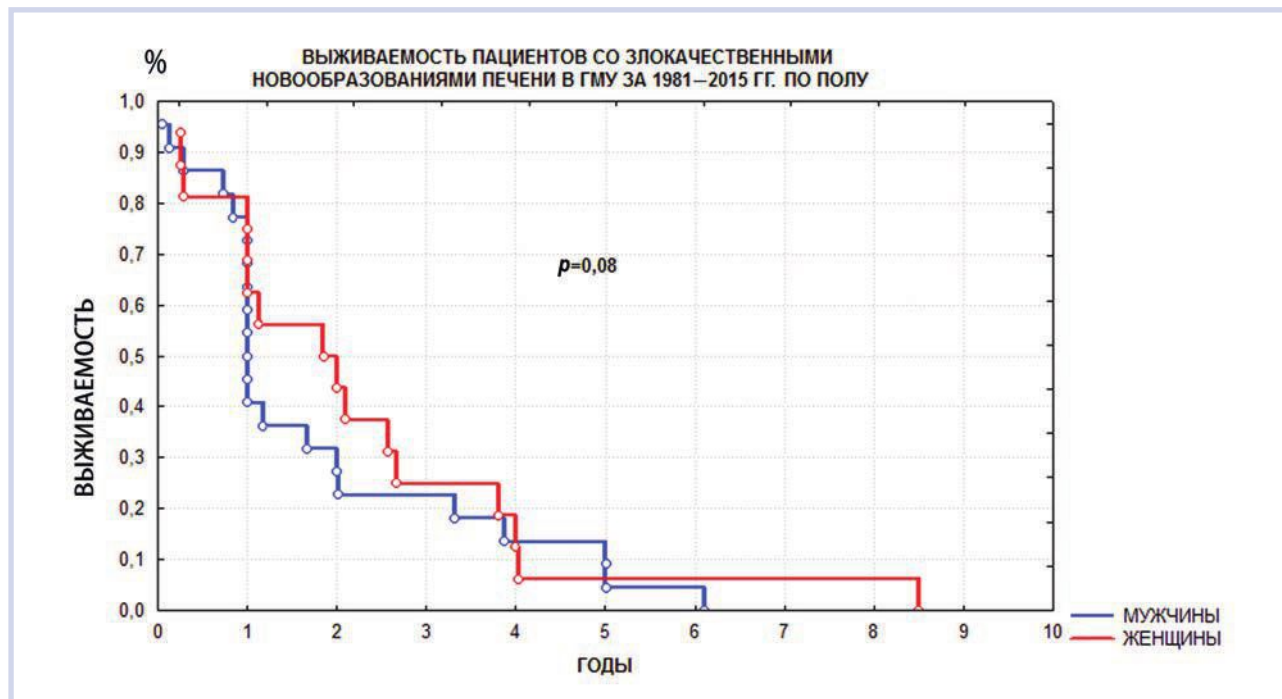


Рис. 6. Выживаемость пациентов с ЗНО печени в ГМУ в 1981—2015 гг. в зависимости от пола.
Fig. 6. Survival of patients with liver malignancies in 1981—2015 depending on gender.

лучены статистически значимые различия в выживаемости пациентов в зависимости от пола ($p=0,08$). Показатели 3-летней выживаемости женщин несколько выше (около 25%).

Клинический пример

Больная Е., 1946 г. рожд., основной контингент. В декабре 2007 г. при очередной диспансеризации в поликлинике при УЗИ была заподозрена ГЦК, а в последующем подтверждена при биопсии. Пациентка направлена в ЦКБ, где в конце декабря 2007 г. после уточняющего обследования была выполнена операция — расширенная левосторонняя гемигепатэктомия.

Микроописание. Злокачественная опухоль левой доли печени имеет строение высокодифференцированной ГЦК, трабекулярная форма. В строении опухолевой ткани — рассеянная лимфоидная инфильтрация. Опухоль расположена субкапсулярно, на одном участке выявлена опухолевая инфильтрация капсулы. В пограничных с опухолью участках ткани печени просветы сосудов свободны, ткань структурно сохранена, порталы тракты подчеркнуты за счет

умеренно выраженного фиброза, рассеянной лимфоидной инфильтрацией. Умеренно выражена задержка желчевыделения гепатоцитами в центральных отделах долек.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, ремиссия. Дивертикулез нисходящего отдела ободочной кишки. Хронический холангит, хронический панкреатит. Холецистэктомия в 2011 г. Миома матки. Ангиолипома левой почки. Гиперплазия левого надпочечника. Узловой зоб.

В августе 2011 г. при обследовании в ЦКБ у пациентки выявлен рост α -фетопротейна и диагностировано прогрессирование ГЦК, в связи с чем была проведена химиотерапия: доксорубицином в монорежиме (6 курсов), амбулаторно пациентка принимала кселоду. Выполнена атипичная резекция правой доли печени. В 2014 г. при обследовании подтверждена ремиссия опухоли. В 2015 г. при очередном обследовании зарегистрировано прогрессирование; проведена вторая линия химиотерапии гемзаром и препаратами платины. В настоящее время пациентка жива, ей проводится симптоматическая терапия.

Выводы

За 35-летний период в ГМУ было выявлено 227 случаев первичных ЗНО печени (66% у мужчин и 34% у женщин); средний возраст составил 71,6 года; в структуре заболеваемости рак печени занимает около 1% у мужчин и 0,6% у женщин, в структуре ЗНО желудочно-кишечного тракта 4,6 и 3% соответственно; прижизненная морфологическая верификация рака печени составила от 64 до 75%; данные секционного материала дополняют исследование до 100%; ГЦК диагностирована в соотношении 4:1 по отношению к ХЦР; выявлена устойчивая тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности у лиц обоего пола; уровень стандартизованных показателей сопоставим с минимальными уровнями в развитых странах Европы и мира; стандартизованные показатели заболеваемости раком печени в ГМУ выше общероссийских, а смертность значительно ниже; на 1-м году после установления диагноза от прогрессирования рака печени погибают 61,5% пациентов, причем в последнем пятилетии этот показатель снизился до

51,6%; получены статистически значимые различия ($p=0,0001$) показателей 3-летней выживаемости у пациентов, у которых опухоль была диагностирована при диспансерном обследовании (около 20%), а при обращении с жалобами — 10%; выявленные тенденции и значения интегральных показателей оценки качества лечебно-диагностической помощи в учреждениях ГМУ свидетельствуют об эффективной работе с пациентами из групп повышенного онкологического риска по раку печени и о высоком уровне диагностики и лечения пациентов с первично выявленным раком данной локализации.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И. И., И. Ч.

Сбор и обработка материала — Г. С.

Статистическая обработка данных — Н. В.

Написание текста — Г. С., И. И., Н. К.

Редактирование — Н. К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa, Kohlef B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J. Cancer incidence in five continents//IARC Sci Publ. No 164. Vol. IX. Lyon, 2012.1365 p.
- Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;2:5-15.
Merabishvili VM, Merabishvili EN, Chepik OF. Epidemiology of liver cancer. Morbidity, mortality, histological structure dynamics. *Siberian journal of Oncology*. 2015;2:5-15. (In Russ.).
- Шайн А.А. *Первичный рак печени в Тюменской области*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1973.
Shain AA. *Primary liver cancer in the Tyumen region*: Dis. ... Dr. honey. sciences'. М. 1973. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2018;247.
Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. М. 2018;247. (In Russ.).
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г.* Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2018;234.
State of cancer care in Russia in 2017. Eds. Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrova GV. М. 2018;234. (In Russ.).
- Заридзе Д.Г. *Профилактика рака. Руководство для врачей*. М.: 2009;224.
Zaridze DG. *Cancer prevention. Guide for doctors*. М. 2009. (In Russ.).
- Мерабишвили В.М. Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по районам города в 2010—2012 гг. *Экспресс-информация Популяционного ракового регистра*. SPB. 2013.
- Merabishvili VM. Dynamics of performance indicators of the cancer service of St. Petersburg in the districts of the city in 2010—2012. *Express information of The population cancer register*. SPB. 2013. (In Russ.).
- Мерабишвили В.М. *Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011—2012 г., углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам)*. ПРП (IACR No221). СПб. 2013;18:364.
Merabishvili VM. *Oncology service of St. Petersburg (operational reporting for 2011-2012, in-depth development of the register database according to international standards)*. OL (IACR No221). SPb. 2013;18:364. (In Russ.).
- Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med*. 2013;19(7):859-868.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV *Hepatology*. 2013;57(4):1333-1342. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172780>
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2436-2441.
- Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии*. 2013;1:36-40.
Samokhvalov EI, Nikolaeva LI, Alkhovsky SV, and others frequency of occurrence of separate subtypes of the hepatitis C virus in the Moscow region. *Vopr. virusol*. 2013;1:36-40. (In Russ.).
- Thomas DL, Seeff LB. The natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9:383-398.
- Kew MC. The role of cirrhosis in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2013;8:ahead of print.
- Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl. 19):96-101.

16. Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. *Диагностика и лечение хронических заболеваний печени (руководство)*. М.: Принт-ателье, 2005;303.
Arutyunov AT, Ivanikov IO, Syutkin VE. *Diagnosis and treatment of chronic liver diseases (guide)*. М. 2005;303. (In Russ.).
17. Иваников И.О., Сюткин В.Е. *Общая гепатология. Учебное пособие*, 3-изд. М. 2003;160.
Ivanikov IO, Syutkin VE. *General Hepatology. Textbook*, 3-ed. М. 2003;160. (In Russ.).
18. Патологическая анатомия. Национальное руководство. Главный редактор Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. *Опухоли печени*. Глава 1, с. 610-620. М. 2011.
Pathological anatomy. National leadership. Editor Paltsev MA, Kaktourski LV, Zairatyants OV. *Liver Tumors*. Chapter 1, p. 610-620. М. 2011. (In Russ.).
19. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2006;1:49-54.
Afanasyev SG, Tuzikov SA. Non-Resectable liver tumors (literature review). *Siberian journal of Oncology*. 2006;1:49-54. (In Russ.).
20. Шерлок Ш., Дули ДЗ. *Заболевания печени и желчных путей. Опухоли печени*. М. 1999;602-635.
Sherlock Sh, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. М. 1999. (In Russ.).
21. Branda M, Wands JR. Signal transduction cascades and hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2006;43:891-902.
22. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;48:1312-1327.
23. Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*. 2010;29:2309-2324.
24. Zekri Ael-R, Nassar AA, El-Din El-Rouby MN, Shousha HI, Barakat AB, El-Desouky ED, et al. Disease progression from chronic hepatitis C to cirrhosis and hepatocellular carcinoma is associated with increasing DNA promoter methylation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:6721-6726.
25. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. RUSSCO. Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. Под ред. Моисеенко В.М. 2015;4:454.
Practical recommendations for drug treatment of malignant tumors. Practical recommendations for maintenance therapy in Oncology. RUSSCO. International quarterly scientific and practical journal of Oncology ed. Moiseenko VM. 2015;4:454. (In Russ.).

Поступила 21.11.18

Received 21.11.18

Принята к печати 21.12.18

Accepted 21.12.18