



ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Опыт Российского Онкологического Научного центра им. Н.Н. Блохина

Бредер В.В.

ФГБУ «Российский Онкологический Научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CANCER IN ONCOLOGY PRACTICE

The experience of N. N. Blokhin Russian Cancer Research center

Breder V.V.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

**Бредер
Валерий Владимирович**
Breder Valery V.
109451, Москва,
Каширское шоссе, д. 24,
vbreder@yandex.ru

Бредер В.В., к.м.н. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии

Breder V.V. Federal State Budgetary Scientific Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Резюме

Цель исследования: изучить структуру факторов риска (ФР) гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в российской популяции, проанализировать влияние (ФР) на общую выживаемость (ОВ).

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 380 случаев заболевания ГЦР, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2008 по 2015 гг.

Результаты: Вирусные гепатиты выявлены в 221 (58,2%) случае, цирроз у 203 (53,4%) больных ГЦР. Из 105 случаев HBs+ 94 больных — мужчины, с исходом в цирроз — в 64,8%. ХВГ С (n=114, 30%), мужчины (n=82), в 100 (87,7%) случаях осложнился циррозом. В 59 случаях не выявлено каких-либо ФР ГЦР, включая 28 больных фиброламеллярной карциномой. Алкоголь — ведущий ФР для 33 больных. Признаки метаболического синдрома — основной ФР в 66 случаях. Ухудшение ОВ коррелировало с ХВГ В (p=0,041; OR=1,36), алкоголем (p=0,0001; OR=1,75) и курением (p=0,009; OR=1,52). При многофакторном анализе сахарный диабет (p=0,03; OR=1,62), стадия TNM (p<0,001; OR=1,42), уровень АФП (p=0,001) и мужской пол (p=0,024; OR=1,82) коррелировали с ухудшением ОВ.

Заключение: вирусные гепатиты и цирроз печени в российской популяции выявлены < 60% случаев ГЦР. Преобладающие ФР: вирусные гепатиты В (27,6%) и С (30%), метаболические (17,4%) и алкоголь (8,7%). Не выявлено значимого различия в ОВ между вирус- и невирус-ассоциированным ГЦР.

Ключевые слова: Гепатоцеллюлярный рак; фиброламеллярная карцинома; хронический вирусный гепатит; цирроз; метаболический синдром.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 128 (4): 4–12

Summary

Aims: To explore the spectrum of risk factors associated with hepatocellular cancer (HCC) in Russian Federation, their prognostic significance for overall survival (OS).

Methods: retrospective trial of 380 HCC cases referred to Russian Cancer Research center n.a.N.N.Blokhin between 2005 and 2015.

Results: We observed viral hepatitis in 221 (58,2%) pts; liver cirrhosis 203 (53,4%) pts. The most (n=94 from 105 pts) HBs+ cases were men, with cirrhosis in 64,8%. There was men's (n=82) prevalence in HCV patients (n=114, 30%) also, mostly complicated with cirrhosis (n=100, 87,7%). We didn't find any HCC-driven risk factors in 59 pts, including 28 pts with fibrolamellar carcinoma. There were 33 pts with alcohol intake as a risk factor. The main risk factors for 66 pts were signs of metabolic-associated diseases. HBV+ ($p=0,041$, HR=1,36), alcohol intake ($p=0,0001$, HR=1,75) and smoking ($p=0,009$, HR=1,52) were significant for OS. Diabetes mellitus, ($p=0,03$; HR=1,62), TNM stage ($p<0,001$; HR=1,42), AFP level ($p=0,001$) and male gender ($p=0,024$; HR=1,82) negatively correlates with OS worsening.

Conclusions: Less than 60% of Russian HCC pts were HBV/HCV carriers or cirrhotic. HBV+ and HCV+ (27,6% and 30% pts); metabolic disorders (17,4%) and alcohol intake (8,7%) were predominant risk factors for HCC. We didn't observe significant OS difference between viral- and nonviral-associated HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; fibrolamellar carcinoma; chronic hepatitis B; chronic hepatitis C; cirrhosis; metabolic syndrome.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2016; 128 (4): 4–12

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома — ГЦК, или печеночно-клеточный рак) — самая частая первичная опухолевая патология печени (>85%), агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом — 5-летняя выживаемость не превышает 15%. [1] Среди причин онкологической смертности ГЦР в мире занимает 2 место — около 746,000 больных умерли в 2012 г. [2, 3] Заболеваемость ГЦР существенно различается по географическому признаку. В областях, эндемичных по вирусному гепатиту В (там, где более чем у 8% населения выявляется HBsAg, (Экваториальная Африка и Восточная Азия), заболеваемость ГЦР превышает 20 случаев на 100,000 населения. В странах юга Европы (Греция, Италия, Испания) ГЦР выявляется в 10–20 случаях на 100,000, тогда как в Северной и Южной Америке печеночно-клеточный рак встречается довольно редко (< 5 на 100,000 населения). ГЦР чаще развивается у мужчин, что возможно, объясняется более выраженным канцерогенным эффектом вирусов гепатита В и С, употреблением алкоголя.

Российскую Федерацию можно отнести к странам со средней заболеваемостью ГЦР — 4–5 на 100 тыс. населения; это 13 место в структуре онкологической заболеваемости и 11 место среди причин смерти в РФ. Ежегодно в РФ прижизненно регистрируется 6287 новых случаев заболевания ГЦР, чаще всего уже в распространенной стадии, не подлежащей специальному лечению. [4] При этом удельный вес случаев морфологически подтвержденного рака печени составляет 48,9–56,4% [4, 5]

Хорошо известны факторы риска (ФР) развития ГЦР; в большинстве случаев это хронические заболевания печени — хронические вирусные гепатиты (ХВГ В, и ХВГ С), алкогольный гепатит, неалкогольная жировая болезнь (стеатоз и стеатогепатит), гемохроматоз, первичный билиарный цирроз. [6] Все большее значение в качестве потенциальных факторов риска ГЦР приобретают сахарный диабет,

ожирение и другие проявления метаболического синдрома.

Цирроз печени — самый частый спутник ГЦР. Широко распространено мнение, что печеночно-клеточный рак — это одно из осложнений цирроза печени. И если по данным М. Colombo в 90-х годах прошлого века в 80 до 90% случаев ГЦР выявлялся на фоне цирроза печени, то, спустя два десятилетия эта закономерность уже не так очевидна: по данным некоторых исследователей только у 1/3 больных циррозом выявляется печеночно-клеточный рак. [7, 8] Наблюдательные исследования показали, что вероятность развития ГЦР при циррозе составляет около 1–8% в год: ~2% для HBV-инфицированных и 3–8% для HCV-носителей с циррозом. [9]

С 2012 года в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» над проблемой диагностики и лечения ГЦР активно работает мультидисциплинарная группа специалистов, включающая онкологов (хирурги, интервенционные радиологи и химиотерапевты), морфологов, гепатологов и врачей диагностических служб (рентгенологов). Первый опыт общения представителей гепатологических клиник и онкологов выявил существенные различия в понимании «типичного» российского больного ГЦР. Если гастроэнтерологи воспринимали рак печени, как естественное осложнение, в первую очередь, цирроза печени, то для онкологов все было не так очевидно: из 182 больных ГЦР, оперированных в РОНЦ за 1990–2010 гг (Ю.И. Патютко) маркеры вирусных гепатитов выявлены в 49,5% случаев, а морфологически подтвержденный цирроз выявлялся только у 34,3% пациентов. [10] Настоящее исследование посвящено анализу распространенности ФР развития ГЦР в группе 380 больных, наблюдавшихся в РОНЦ в период с 2005 по 2015 гг.

Цель исследования: изучить структуру потенциальных ФР у больных ГЦР, проанализировать влияние выявленных ФР на общую выживаемость (ОВ).

Материал и методы исследования

Это ретроспективный анализ историй болезни пациентов, с морфологически (или клинико-рентгенологически, при циррозе печени) подтвержденным ГЦР, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2008 по 2015 гг.

Диагноз ГЦР устанавливался на основании морфологического подтверждения (цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигльной пункции, исследование операционного материала или биоптата опухоли (сог-биопсия)). Для случаев опухоли на фоне цирроза печени, осложненного выраженной тромбопенией (<60 тыс/мкл) использовались стандартные рентгенологические критерии (AASLD) диагноза ГЦР.

Сопутствующие заболевания печени диагностировались специалистами, направлявшими пациентов в РОНЦ с подозрением на опухоль печени или установленным диагнозом ГЦР, и при дополнительном клиническом, лабораторном, рентгенологическом обследовании с учетом анамнестических данных, включая лечение. Хронический вирусный гепатит В (ХВГ В), хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) либо вирусоносительство определенного вида вируса гепатита подтверждались серологическими маркерами. Цирроз печени устанавливался при наличии соответствующего указания в направительной медицинской документации,

морфологического заключения по биоптату печени, на основании совокупности лабораторных (индекс APRI) и клинико-рентгенологических данных (признаки портальной гипертензии — варикозное расширение вен пищевода и/или желудка, тромбоцитопения < 100 тыс/мкл, спленомегалия (>150 мм в наибольшем измерении), при наличии диспластических и гиперпластических узлов в печени, асцита без признаков канцероматоза брюшины, варикозного расширения вен брюшной полости, других рентгенологических признаков). Диагноз неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) устанавливался при выявлении морфологических признаков стеатогепатита, жировой дистрофии печени (морфологически или рентгенологически) при отсутствии указаний на употребление алкоголя (анамнестически). Факт систематического употребления алкоголя, его количества и длительности фиксировался в электронном регистре на основании указаний в медицинской документации, целенаправленного расспроса пациента и родственников.

Функциональное состояние печени оценивалось согласно классификации Child-Pugh. Объективное состояние пациентов оценивалось согласно принятым в онкологической практике критериям ECOG (Восточная Кооперативная Онкологическая группа).[11]

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSSInc.Chicago, IL)

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков с неправильным распределением применялся U-критерий Манна — Уитни. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал (ДИ)

и двусторонний P. Многофакторный анализ признаков, влияющих на выживаемость, выполнялся в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным критерием оценки являлась общая выживаемость (ОВ) больных, которая рассчитывалась от даты начала терапии до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита в клинику. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту.

Результаты исследования

Всего в анализ включено 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в РОНЦ в период с 2005 по 2015 гг. Верификация опухолевого процесса получена в 87,9% случаев (n=334), из них на основании цитологического исследования — у 203 пациентов.

Общая характеристика случаев заболевания, принятых для ретроспективного анализа представлена в таблице 1. Наши данные подтверждают общеизвестное преобладание среди больных ГЦР мужчин (более чем в 2 раза). Значительный разброс по возрасту определяется формальным (при этом, официально обоснованным) включением в общую группу больных печеночно-клеточным раком пациентов (преимущественно молодые) с фиброламеллярной карциномой (ФЛК, или фиброламеллярный рак печени). Для случаев ФЛК — основное количество больных относится к молодым (15–35 лет) и единичные случаи в старшем возрасте.

Обращает внимание, что в большинстве случаев объективное состояние пациентов было удовлетворительным (ECOG 0–1), ~30% больных не предъявляли каких-либо жалоб, в том числе, ассоциированных с опухолевой патологией. Удовлетворительное состояние большинства пациентов объясняется специфическим отбором: при ослабленном (ECOG ≥ 2) объективном состоянии пациента возможности проведения противоопухолевого лечения крайне ограничены, прогноз жизни неблагоприятный.

В ряде случаев (n=59, 15,5%) не удалось выявить каких-либо достоверных факторов риска развития ГЦР. Повторный морфологический анализ подтвердил, что в 28 случаях это был фиброламеллярная карцинома (ФЛК). Известно, что этот вариант опухоли печени не имеет каких-либо ФР. Из 28 случаев ФЛК, включенных в анализ, только

параметр	вариант	Абс. число пациентов (n=380)	Доля в группе (%)
Пол	Женщины	117	30,8
	Мужчины	263	69,2
Возраст (лет)	56,97 (13–86) лет		
	0	111	29,2
ECOG [*]	1	240	63,2
	2	26	6,8
	3	3	0,8
Цирроз	нет	177	46,6
	да	203	53,4
Вирусные гепатиты	нет	158	41,6
	да	221	58,2

Таблица 1.
Общая характеристика пациентов

Примечание:
ECOG^{*} — объективное состояние пациента по шкале East Cooperative Oncology Group

Факторы риска (ФР)		Абс. число пациентов/ доля в группе (n/%)	Из них, выявлен цирроз печени (n)
Алкоголь	регулярно	98/25,8	13
	злоупотребление	53/13,9	
	как единственный ФР	33/8,7	
Вирусные гепатиты	всего	221/58,2	168
	ХВГ В	105/27,6	68
	ХВГ С	114/30,0	100
	ХВГ Д (HBs+)	5/1,3	5
	ХВГ ТТ	6/1,6	2
Без фоновой патологии печени		59/15,5	—
из них:	фиброламеллярный	28/7,4	—
	не выявлено ФР	31/8,1	—
Только метаболические факторы		66/17,4	18

Таблица 2.
Известные ведущие факторы риска ГЦР и клинически значимая сопутствующая патология: распространенность в группе (n=380).

у 1 пациента уже в после начала противоопухолевого лечения был выявлен HBs-антиген. Еще в 31 случае ГЦР нам не удалось выявить каких-либо известных факторов риска развития опухоли, фоновой патологии печени.

Более подробная характеристика факторов риска ГЦР и значимой сопутствующей патологии в анализируемой группе пациентов представлена в таблице 2.

Вирусные гепатиты выявлялись более чем в половине случаев (58,4%) при некотором преобладании ХВГ С (таблица 3). Сочетание возбудителей хронического вирусного гепатита выявлено у нескольких больных. У 2 пациентов обнаружены маркеры гепатитов В и С. Как и ожидалось, все случаи выявления дельта-агента сочетались с HBV. Вирус ТТV сочетался с HBV (1 случай), HCV (1 случай), у 1 пациента со злоупотреблением алкоголем и в 2 случаях с ожирением и сахарным диабетом.

Обращает внимание значительная диспропорция в частоте выявления ХВГ В у мужчин и женщин. Из 105 случаев HBs+ 94 больных — мужчины: соотношение 9:1. В группе с ХВГ С также преобладали мужчины, но различие менее выражено: 82 vs 32.

В 100 случаях из 114 ХВГ С сочетался с циррозом печени (87,7%). У больных с маркером ХВГ В цирроз выявлялся достоверно реже — 64,8%.

Противовирусное лечение гепатитов (в анамнезе) проводилось менее чем в половине случаев: ХВГ В — 39 (37,1%) и ХВГ С — 41 (35,9%) пациентов. Вероятно, это объясняется выявлением большой

долей случаев (89 случаев, 40% от всех ХВГ) вирусносительства уже в процессе уточняющей диагностики ГЦР.

Не было достоверного различия в длительности периодов с момента установления фактов вирусносительства до выявления ГЦР: для маркеров ХВГ В (n=56) медиана равна 9,18 года, для ХВГ С (n=77) — 8,64 года. При анализе влияния длительности периода от момента обнаружения вирусносительства ХВГ В или ХВГ С до выявления рака печени, нет статистически значимой корреляции (p=0,47) между периодом вирусносительства и ОВ.

Гемохроматоз печени зарегистрирован у 5 пациентов, в 2 случаях — наследственный. Во всех случаях гемохроматоз сочетался с другими факторами риска (ВГ, употребление алкоголя, диабет, ожирение).

Около четверти (n=98) пациентов при опросе отмечали, что раньше достаточно регулярно употребляли спиртные напитки, а 53 из них страдали злоупотреблением алкоголем длительный период времени. Но как ведущий ФР (без маркеров ХВГ, без метаболического синдрома) алкоголь может быть расценен только в 33 случаях, у 13 больных зарегистрирован цирроз печени.

Цирроз печени, как осложнение сопутствующих заболеваний зарегистрирован в 203 (53,4%) случаях. В таблице 2 представлено число выявленных случаев цирроза в группах пациентов соответственно доминирующим факторам риска ГЦР. Выраженность цирроза (класс по Child-Pugh) была значимо

Таблица 3.
Болезни, ассоциированные
с МС и МС у больных ГЦР.

Признаки и болезни, ассоциированные с МС.	Абс.число в группе/%
Не менее 1 признака МС	304/81,7
Неалкогольная жировая болезнь печени	21/5,5
Сахарный диабет	71/18,7
Избыточная масса (индекс массы тела >30) в анамнезе	87/ 22,9
Гипертоническая болезнь	167/43,9
ИБС/атеросклероз	94/24,7
МС, всего	51/13,4

Примечание:
МС — метаболический
синдром

Таблица 4.
Однофакторный анализ
влияния факторов риска на
ОВ больных ГЦР

фактор	Медиана ОВ (мес)	ДИ 95%	Значение р	ОР (ДИ 95%)
Женщины vs Мужчины	28,567 20,900	22,338–34,796 17,31–24,49	0.037	0,73 (0,55–0,98)
Вирусные гепатиты	21.4	17,66–25,14	0,148	1,22 (0,93–1,60)
в том числе HBV	16,93	9,64–24,22	0,041	1,36 (1,01–1,81)
в том числе HCV	22,23	18,17–26,30	0,90	1,02 (0,76–1,37)
Алкоголь (А)	15,13	9,99–20,28	0,0001	1,75 (1,31–2,33)
в т.ч. злоупотребление А	12,77	6,04–19,49	0,51	1,173 (0,73–1,89)
Цирроз печени	20,90	17,55–24,25	0,081	1,27 (0,97–1,66)
Сахарный диабет	17,37	12,06–22,70	0,057	1,37 (0,99–1,88)
Избыточная масса тела, ожирение	24,83	19,11–30,56	0,30	0,84 (0,61–1,16)
Гипертоническая болезнь	22,60	15,063–30,137	0,20	0,84 (0,64–1,10)
ХИБС/атеросклероз	26,70	18,18–35,22	0.091	0,76 (0,55–1,05)
Курение	15,53	10,72–20,35	0.009	1,52 (1,11–2,08)

Примечание:
ОВ — общая выживаемость;
ДИ — доверительный интер-
вал; ОР — относительный
риск: ХИБС — хрониче-
ская ишемическая болезнь
сердца.

больше у курильщиков ($p=0,038$) и употреблявших алкоголь ($p=0,027$). Интересно отметить отсутствие статистически значимых корреляций между ХВГ В и ХВГ С ($p=0,77$), ожирением ($p=0,80$), сахарным диабетом ($p=0,82$), другими признаками метаболического синдрома ($p=0,64$) и выраженностью цирроза.

Неалкогольная жировая болезнь печени (без ХВГ) при морфологическом исследовании выявлена у 21 пациента, (без цирроза, $n=16$). В 14 случаях одновременно со стеатогепатитом также выявлялись от 1 до 3 признаков метаболического синдрома.

Не менее 1 признака метаболического синдрома (МС) во всей группе ГЦР наблюдались в большинстве случаев ($n=304$, 81,7%). МС, устанавливаемый при сочетании 2 главных признаков (сахарный диабет и ожирение) или одного главного и 2 малых признаков (артериальная гипертония, ХИБС/атеросклероз) выявлен у 51 пациента. В 22 случаях он был одновременно с ХВГ, в 9 — у пациентов с алкогольным анамнезом. Для 20 больных МС оставался единственным значимым фактором риска развития ГЦР, в 14 случаях он осложнился циррозом. Признаки МС у больных без ВГ и без злоупотребления алкоголем выявлены в различных сочетаниях у 66 (17,4%) больных. (таблица 3) Проведенный анализ не выявил статистически значимого влияния МС на ОВ ($p=0,71$).

Особую сложность представляла трактовка возможной причины развития цирроза в группе без вирусных гепатитов и отсутствии указаний на злоупотребление алкоголя. И если у больных сахарным диабетом ($n=10$) и/или ожирением ($n=9$) присутствовали другие малые метаболические факторы (ГБ, ХИБС/АС), то в 3 случаях среди возможных причин фигурировали только ГБ + ХИБС/АС.

Однофакторный и многофакторный анализ влияния факторов риска на выживаемость больных ГЦР

Медианы ОВ в подгруппах больных с известными факторами риска развития ГЦР и статистическая значимость влияния некоторых факторов (однофакторный анализ) приведены в таблице 4.

Анализ подтвердил статистически значимое негативное влияние на выживаемость ХВГ В: медиана выживаемости для HBs+ случаев составила 16,93 (95% ДИ: 9,64–24,22) мес. Для больных, позитивных по HBs антигену риск смерти увеличился на 36% ($p=0,041$, ОР=1,36) (рисунок 1).

Для случаев ХВГ С достоверной корреляции с ОВ не отмечено: медиана ОВ 22,23 (95% ДИ:18,17–26,30) мес, $p=0,9$; ОР 1,02. (рисунок 2)

Интересно, что наличие сопутствующего цирроза печени имело только тенденцию к статистически значимому влиянию на ОВ. Медиана ОВ для больных с циррозом составила 20,90 (95% ДИ:17,55–24,25) мес, $p=0,081$; ОР 1,27.

Ожидаемое различие медианы выживаемости в зависимости от степени выраженности нарушений функции печени и цирроза по Child-Pugh (CP) ($p<0,0001$; ОР 1,85; 95% ДИ:1,85–2,50) объясняется значимым независимым прогностическим влиянием цирроза печени на общую выживаемость. Различие ОВ между группами CP В и CP С недостоверно.

Повышение уровня опухоле-ассоциированного маркера АФП достоверно коррелировало с ухудшением ОВ ($p=0,032$) в общей группе больных.

Однофакторный анализ не выявил значимого влияния на ОВ признаков метаболического синдрома (сахарный диабет, избыточная масса тела, гипертоническая болезнь, ХИБС/атеросклероз). Хотя в случае сахарного диабета медиана ОВ=17,37 (95% ДИ: 12,07–22,67), здесь очевидна тенденция

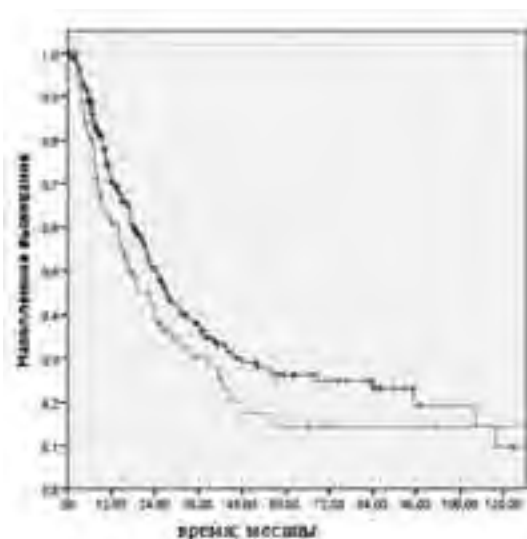


Рисунок 1.
Общая выживаемость больных ГЦР на фоне хронического вирусного гепатита В в сравнении с общей группой.
Легенда HBV
— ,0
- - ,1,0

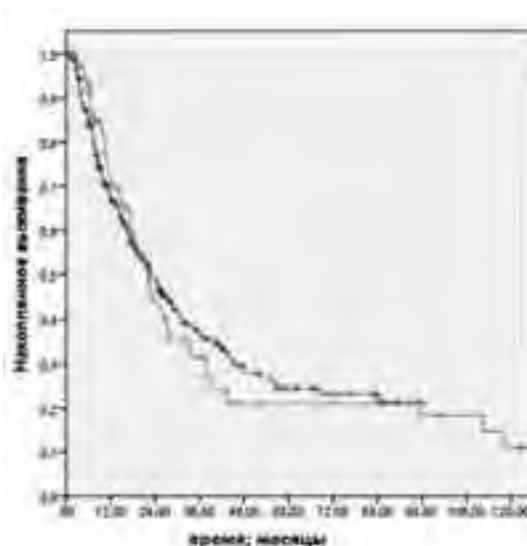


Рисунок 2.
Общая выживаемость больных ГЦР на фоне хронического вирусного гепатита С в сравнении с общей группой.
Легенда HCV
— ,0
- - ,1,0

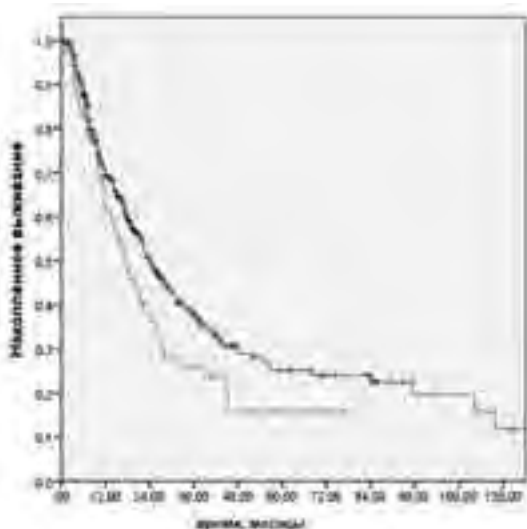


Рисунок 3.
Общая выживаемость больных сахарным диабетом в сравнении с общей группой, ГЦР.
Легенда Сахарный диабет
— ,0
- - ,1,0

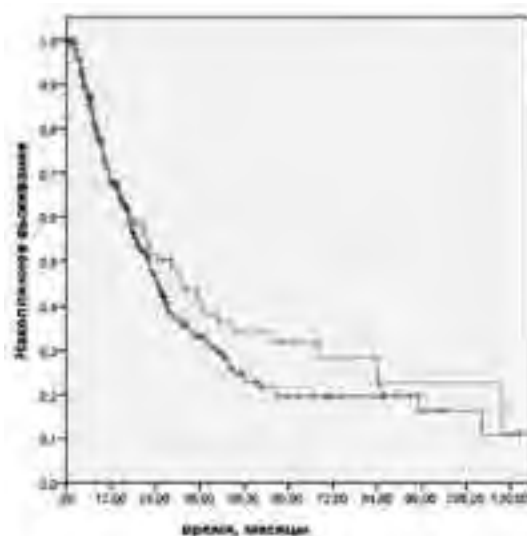


Рисунок 4.
Сравнение общей выживаемости для вирус-ассоциированного и невирус-ассоциированного ГЦР.
Легенда
— вирус-ассоциированный
- - невирус-ассоциированный

к достоверности ($p=0,057$) и значимое негативное влияние фоновой патологии с увеличением риска смерти на 37% (ОР=1,37; 95%ДИ: 0,99–1,88) (рисунок 3)

Мы провели сравнительный анализ случаев ГЦР на фоне хронических вирусных гепатитов (группа ХВГ, $n=222$) и всех остальных случаев ($n=97$) печеночно-клеточного рака, за исключением больных, злоупотреблявших алкоголем и случаев ФЛК. Группа сравнения (не-ХВГ) представлена пациентами с большими (ожирение, сахарный диабет) и малыми (гипертония, ХИБС/атеросклероз) признаками метаболического синдрома и случаями без какой-либо фоновой патологии печени ($n=29$). Как и ожидалось, в группе ХВГ достоверно чаще ($p<0,0001$) выявлялся цирроз и его осложнения, тогда как в группе не-ХВГ чаще отмечались проявления метаболического синдрома: стеатогепатит/стеатоз ($p<0,0001$), ожирение ($p=0,029$), сахарный диабет ($p=0,017$), гипертоническая болезнь ($p=0,026$).

Анализ не выявил значимого различия в распространенности опухолевого процесса (стадия TNM, характер поражения печени) в сравниваемых группах. По ряду параметров болезни между группами выявлены достоверные различия: в группе ХВГ уровень АФП был значительно выше, чем в не-ХВГ (среднее значение АФП 14648 МЕ/мл vs 1098 МЕ/

мл; $p<0,0001$), хотя средний размер наибольшего опухолевого узла в печени был достоверно больше в группе не-ХВГ (95 мм vs 82 мм; $p=0,006$). Признаки цирроза (тромбопения, повышение общего билирубина, гипоальбуминемия, гиперферментемия) была более выражены в группе ХВГ.

Интересно, что в группе без классических факторов риска ГЦР было достоверно больше ($p=0,009$) больных с указанием на опухолевый анамнез у близких родственников и меньше курящих ($p=0,018$).

Но при сравнении групп ХВГ и не-ХВГ не выявлено статистически значимого (log-rank, $p=0,289$) различия по ОВ (рисунок 5). Медиана ОВ в группе не-ХВГ составила 22,3 (95% ДИ, 18,3–26,3) мес; для больных ХВГ она составила 28,4 (95% ДИ, 18,9–37,8) мес.

Многофакторный анализ подтвердил достоверное негативное влияние на ОВ для больных ГЦР сахарного диабета ($p=0,03$; ОР 1,62; 95%ДИ 1,05–2,50) и стадии TNM ($p<0,001$; ОР 1,42; 95%ДИ 1,21–1,67), прямую корреляцию с уровнем АФП ($p=0,001$) и значимо худший прогноз жизни для мужчин ($p=0,024$; ОР 1,82, 95%ДИ 1,08–3,06). При этом также исчезла статистическая значимость влияния возраста, употребления алкоголя, ХВГ В, цирроза печени и его выраженности.

Обсуждение полученных результатов

Результаты самого крупного ($n=380$) отечественного ретроспективного исследования по изучению известных факторов риска развития печеночно-клеточного рака в группе больных, наблюдавшихся в РОНЦ, меняют бытующее представление о ГЦР, как осложнения преимущественно клинически значимого цирроза печени различной этиологии. Доля больных ГЦР с циррозом печени вирусной, алиментарно-токсической неуточненной этиологии, без учета ФЛК, составила 57,7%. Случаи морфологической верификации, как стандарта диагностики цирроза, ограничены операционными находками. Морфологическое подтверждение цирроза печени у больных нашей группы было доступно только для случаев хирургического лечения, что по причине необходимого отбора кандидатов на операцию не может правильно отражать существующую картину распространенности цирроза в общей популяции больных ГЦР. Клинико-рентгенологические признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка при ЭГДС, расширение просвета в системе портальных вен брюшной полости при РКТ, спленомегалия, асцит без признаков канцероматоза брюшины) и лабораторные (тромбоциты < 100 тыс/мкл) находки для больных с известными факторами риска развития цирроза были основой этого диагноза.

Следует отметить, что более чем в половине случаев установление диагноза «цирроз печени», как и факт выявления серологических маркеров ХВГ В и ХВГ С по времени совпадал с первичным и/или уточняющим обследованием по поводу опухолевого поражения печени. Поэтому истинная длительность существования цирроза в нашей группе больных ГЦР нам неизвестна. Мы также не выявили статистически значимого влияния наличия цирроза на ОВ больных ГЦР, не было получено корреляции со стадией опухолевого процесса. В современной литературе идут дискуссии о самостоятельном значении фиброза и/или цирроза печени как фактора риска ГЦР. Привычные данные о значительном (более 80%) преобладании в популяции больных ГЦР случаев цирроза печени, как фоновой патологии [12] не подтверждаются результатами последних крупных исследований.[8, 13] Возможно, цирроз печени является значимым ко-фактором в формировании и развитии ГЦР, возникшем как осложнение хронического воспаления печени любой этиологии. В литературе обсуждаются возможные механизмы гепатоканцерогенеза, ассоциированные с фиброзом и циррозом. [14] Длительность доклинического периода развития ГЦР неизвестна, но в чаще всего это многолетний процесс. Даже в случаях клинически определяемого раннего ГЦР на фоне цирроза проходит 2–3 года до констатации осложненного опухолевого процесса. Например, ретроспективный анализ 320 случаев ГЦР, не получавших противоопухолевого лечения по различным причинам, показал, что медиана ОВ для раннего рака (классификация BCLC, стадия А: размер единичной опухоли менее 5 см или не > 3 опухолевых узлов и тах размер наибольшего узла < 3 см) составляет 33 мес, и значительно

превосходит ОВ (6,7 мес) метастатической стадии (BCLC C). [15]

Изменение взгляда на ГЦР, как осложнение цирроза имеет существенное практическое значение. В программы скрининга ГЦР необходимо включать не только случаи очевидного цирроза печени, но и, в первую очередь, больных ХВГ В и С, в том числе не нуждающихся в противовирусном лечении. Цирроз печени в этих случаях — исход длительно существующего гепатита, и конечно, вероятность формирования злокачественного процесса в печени зависит от продолжительности воздействия потенциального канцерогена (ов). В нашем исследовании $< 20\%$ случаев рака печени были выявлены при обязательном динамическом наблюдении за больными с известными и общепринятыми факторами риска ГЦР. Это свидетельствует об отсутствии среди российских врачей общей сети настороженности даже применительно к группам риска по развитию ГЦР.

Несомненно, в анализ включены только те случаи заболевания, которые, по мнению направляющих на лечение в РОНЦ онкологов и гастроэнтерологов общей сети, могли быть кандидатами на какой-либо вариант противоопухолевого лечения. Случаи декомпенсированного цирроза, выраженной сопутствующей патологии и терминальной стадии опухолевого процесса, как правило, не попадали в поле нашего зрения, за исключением тех 48 больных ГЦР, которым была рекомендована симптоматическая терапия. Медиана общей выживаемости больных в этой группе с момента установления диагноза злокачественного заболевания составила лишь 4,77 мес. Можно лишь догадываться о количестве случаев рака печени, подлежащих только симптоматической терапии в общей популяции больных ГЦР в РФ. По данным официальной статистики в 2012 от рака печени в РФ умерли 8645 человек [4], что на 37% превышает число впервые выявленных случаев заболевания, при этом смертность от рака печени значительно превышает заболеваемость в 60 регионах России.[5] Значительная доля посмертно выявленных случаев заболевания отражает крайне неблагоприятную ситуацию с поздним выявлением рака печени; по данным этих источников более 80% больных с впервые установленным заболеванием умирают в течение 1 года.

РОНЦ располагает уникальным отечественным опытом лечения фиброламеллярной карциномы — особого варианта рака печени, для которого неизвестны какие-либо превосходящие факторы риска. Общая доля больных ФЛК в нашей популяции ($\sim 7,4\%$) значительно больше ожидаемой, вероятно за счет определенной положительной селекции случаев этого варианта рака печени, выявляемого у больных молодого возраста. По современным западным статистикам она составляет $< 1\%$ злокачественных опухолей печени, преимущественно выявляемая у подростков и молодых людей. [16] Полногеномное секвенирование образцов ФЛК несколькими независимыми исследователями выявило в 100% случаев заболевания гетерозиготную

делецию (размер ~ 400kb) в 19 хромосоме. [17] Диагноз ФЛК составляет некоторые трудности, но, важнее, выявив объемное образование в печени у молодого пациента без потенциальных факторов риска ГЦР направить его на консультацию онколога с целью уточнения морфологической структуры патологического образования.

Можно было ожидать, что конкретная российская популяция больных ГЦР в зависимости от географического местоположения на территории Российской Федерации будет отличаться по выявляемым факторам риска от других регионов мира. Для стран Юго-Восточной Азии, Африки главным фактором риска развития ГЦР является ХВГ В (>90%), для развитых стран Европы и Америки — в 80% ГЦР выявляются ХВГ С и алиментарно-токсические факторы с выраженной тенденцией увеличения доли последних. [18]

РОНЦ им Н.Н. Блохина — референсный общероссийский центр, специализирующийся на широком спектре онкопатологии, куда обращаются за помощью со всех регионов России, поэтому и полученная картина этиологических факторов риска ГЦР условно может считаться усредненной для РФ. При общей частоте выявления маркеров ВГ в группе (58,4%) частота выявления маркеров ХВГ В (26,7%) была несколько ниже, чем ХВГ С (30%). Как и следовало ожидать, ХВГ С чаще (87,7%), чем при ХВГ В (64,8%) осложнялся циррозом печени. Более существенная в нашей популяции доля больных ГЦР на фоне ХВГ В без цирроза — >35% — по сравнению с данными из США и Европы (10–30%) [19] возможно, объясняется более молодым контингентом больных (средний возраст <60 лет), распространенным злоупотреблением алкоголем и табакокурением. Как и в других исследованиях среди больных ГЦР, носителей маркеров ХВГ В значительно меньше женщин: из 105 случаев HBS+ 94 больных — мужчины. В группе с ХВГ С также преобладали мужчины, но диспропорция менее выражена: 82 мужчин vs 32 женщины. Причины такой уязвимости мужчин, больных ГЦР к канцерогенному эффекту вируса гепатита В пока не ясна. В литературе обсуждаются позитивная защитная роль эстрогенов для женщин, и более выраженная предрасположенность к вредным привычкам у мужчин. [20] К сожалению, не хватает сведений о генотипической структуре HBV, частоте и эффективности противовирусного лечения в нашей популяции больных ГЦР. Известно, что вероятность развития ГЦР на фоне ХВГ В коррелирует с уровнем вирусной нагрузки. [18] Противовирусное лечение гепатитов (наша группа пациентов, в анамнезе) проводилось менее чем в половине случаев: ХВГ В — 39 (37,1%) и ХВГ С — 41 (35,9%) пациентов, при этом у многих (89 случаев, 40% от всех ХВГ) вирусоносительство выявлено уже в процессе уточняющей диагностики ГЦР. Возможно, что поздняя диагностика и отсутствие, в ряде случаев, адекватной противовирусной терапии ХВГ В «омолаживают» популяцию больных ГЦР задолго до формирования цирроза печени. Сравнительный анализ влияния анти-HBV терапии аналогами нуклеозидов L. Xu (2015) показал значимое позитивное влияние факта противовирусного лечения на

ОВ больных распространенным ГЦР, получавших системную противоопухолевую терапию сорафенибом. [21]

В отсутствие достоверной медицинской информации о случаях алкогольной болезни печени нам было сложно очертить понятия «регулярное употребление алкоголя» и «злоупотребление алкоголем». Основываясь на анамнестических данных и результатах целенаправленного опроса пациентов, нам удалось выделить из всей когорты больных ГЦР случаи с регулярным употреблением алкоголя (n=98; 25,8%), из них 53 истории болезни со злоупотреблением. При всей спорности такого подхода удалось показать значимое негативное влияние на ОВ больных ГЦР факта регулярного употребления алкоголя, при этом количество и длительность употребления алкоголя значения не имели.

При анализе влияния табакокурения на ОВ мы получили статистически значимое ухудшение прогноза выживаемости в нашей группе больных, что соответствует выводам авторов крупного европейского исследования о курении, как ко-факторе в развитии ГЦР. [22]

В большинстве случаев (n=301) ГЦР включенных в наш анализ выявлен, как минимум, один признак, ассоциированный с МС. Для 66 (17,4%) пациентов мы выявили только метаболические факторы риска ГЦР в различных сочетаниях. При многофакторном анализе из всех признаков метаболического синдрома только наличие сахарного диабета показало статистически значимое влияние на ОВ. В недавних мета-анализах приводят похожие результаты. [23, 24]

Доля больных ГЦР, страдавших, в том числе и МС составляла 13,4%. Результаты последних исследований также говорят обо все более существенном значении МС и его проявлений (неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета, гипертонической и ишемической болезней, атеросклероза и др.) в гепатоканцерогенезе. [25, 26] В последних работах отмечается значимая тенденция к росту числа пациентов в признаками МС, как важного фактора риска развития ГЦР. [13] С учетом «эпидемии» ожирения, особенно среди молодых, бурного роста заболеваемости сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ХИБС/АС и гиперлипидемий в РФ с одной стороны, и успехов в вакцинопрофилактике ХГВ и лечении ХГС можно уже в ближайшие десятилетия ожидать всплеска доли метаболически-ассоциированного рака печени.

Это первое крупное исследование в российской популяции больных ГЦР. В исследовании представлена реальная картина потенциальных факторов риска, ведущих к формированию ГЦР. Цирроз, как осложнение вирусных гепатитов, злоупотребления алкоголем, неалкогольной жировой болезни печени и МС выявлен у 53,4% больных. В структуре факторов риска ГЦР преобладают вирусные гепатиты В и С. Метаболические (17,4%) факторы риска ГЦР вопреки ожиданиям выявлялись вдвое чаще, чем алкоголь (8,7%), но самостоятельной прогностической значимости для ОВ не имеет. Среди больных есть небольшая — 8% — доля случаев ГЦР (не-ФЛК), для которых

не выявлены факторы риска. Прогноз течения ГЦР был достоверно хуже в мужской популяции, у больных ХВГ В, курящих, употреблявших алкоголь. Сахарный диабет был единственным заболеванием, ассоциированным с МС, где при многофакторном анализе получена достоверная

корреляция с ухудшением ОВ. Учитывая отсутствие значимого различия в ОВ между вирус-ассоциированным и не-вирус-ассоциированным ГЦР можно думать об универсальности гепатоканцерогенеза, как исхода, прежде всего, воспалительного процесса любой этиологии.

Литература

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9–29.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, eds, et al. GLOBOCAN2012: estimated cancer incidence and mortality prevalence worldwide in 2012. [http:// globocan.iarc.fr/ Default.aspx](http://globocan.iarc.fr/Default.aspx).
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133–1145.
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. 2014 г. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. УДК 616–006.04–036.22(47+57):31”2010”Д13.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред). «Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году» Москва; 2015 г. МНИОИ им. П. А. Герцена: филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии».
6. Herbst DA, Reddy KR. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2012;1: 180–182.
7. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:675–680.
8. Sangiovanni A, Prati GM, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310.
9. Ioannou G, Splan M, Weiss N, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–945.
10. Патютко Ю. И. Сагайдак И. В. Чучуев Е. С. и соавт. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2011; том 1, № 6–6.
11. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–655.
12. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011;140:1182–1188 e1181.
13. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110–117.
14. Uehara T, Ainslie G. R., Kutanzi K., et al. Molecular Mechanisms of Fibrosis-Associated Promotion of Liver Carcinogenesis. *Toxicological Sciences* 132(1), 53–63 2013.
15. Cabibbo G., Maida M., Genco C., et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study *W J Hepatol* 2012 September 27; 4(9): 256–261.
16. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer.* 1980; 46:372–9.
17. Honeymann JN, Simon EP, Robine N, et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science.* (New York, NY). 2014; 343:1010–4.
18. Mittal S., and El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(0): S2–S6.
19. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:64–70.
20. Hartwell HJ., Petrosky KY., Fox JG., et al. Prolactin prevents hepatocellular carcinoma by restricting innate immune activation of c-Myc in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* (2014); 111, 11455–11460.
21. Xu L., Gao H., Huang J., et al. Antiviral therapy in the improvement of survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J of Gastroenterol and Hepatol* 30 (2015) 1032–1039).
22. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case–control study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1686–1695/
23. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97: 1005–1008.
24. Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9217–9228.
25. Marrero J, Fontana R, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.
26. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118–1127.