

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА – ДЕНЬ СЕГОДНЯШНИЙ

М.И. Семендяева, И.А. Меркулов, А.И. Пастухов, Е.В. Гайдашева,
В.Н. Лесняк, О.В. Шутова

*ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – одно из наиболее часто встречающихся в мире заболеваний, включенных в перечень 130 основных причин заболеваемости и смертности населения. Существуют весомые предположения, прогнозирующие рост случаев ГЦК в ближайшие годы ввиду нарастания частоты гепатита С. Диагностика ГЦК большей частью запоздалая, в силу чего возможности хирургических методов ограничены и уступают место консервативной терапии.

В данной работе на примере трех пациентов обсуждаются клинические варианты развития ГЦК, рекомендуемый диагностический алгоритм и возможности современной терапии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, диагностика, лечение, прогноз.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA TODAY

Semendyaeva M.I., Merculov I.A., Pastukhov A.I., Gaydasheva E.V., Lesnyak V.N., Schutova O.V.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most frequent disease among other cancer and one of the reason of mortality. There are serious opinions about increasing of HCC in the near future in connection of viral hepatitis. The diagnosis of HCC is mostly late and that is why surgical methods of treatment are inferior to others. In this article three patients with chronic liver diseases and HCC are discussed. The diagnostic algorithm is recommended and possibility of modern methods of treatment are considered.

Key words: Hepatocellular carcinoma (HCC), diagnosis, treatment, prognosis.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространенных форм рака, занимающей 5-е место по распространенности и 3-е – по числу летальных исходов; ее частота достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [1]. Всемирной организацией здравоохранения ГЦК включена в перечень 130 основных причин заболеваемости и смертности населения, что требует разработки и осуществления крупномасштабных мер профилактики и лечения, тем более, что эксперты прогнозируют рост заболеваемости в ближайшие десятилетия [2].

К причинам повышения частоты ГЦК в популяции можно отнести, прежде всего, рост числа больных циррозом печени, особенно вирусного генеза, а также увеличение продолжительности жизни пациентов с циррозом. Уста-

новлено, что риск развития ГЦК у лиц, инфицированных вирусом гепатита С, превышает таковой у здоровых в 2,5 - 12 раз. Естественная эволюция заболевания подразумевает формирование цирроза у 1/3 пациентов в течение 15 - 20 лет; ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем числе наблюдений формируется с частотой 1 - 4 % в год, а ежегодная смертность достигает 31,5%. Примерно 55% случаев ГЦК обусловлены HBV-инфекцией, притом в эндемичных районах – 80%. В ближайшие два десятилетия ожидается рост числа HBV-индуцированных форм ГЦК. При HBV-инфекции риск развития ГЦК растет с возрастом: он более высок у мужчин, коррелирует с тяжестью поражения печени и напрямую связан с коинфекцией HCV. Фактором риска развития первичного рака печени является наличие HBeAg и высо-

кая вирусная нагрузка, а также формирование цирроза печени. Например, риск развития ГЦК у неактивных носителей HBeAg (Антиген

«е» вируса гепатита В) составляет менее одного процента, но повышается на 2 - 5% ежегодно на стадии цирроза (табл. 1) [3].

Таблица 1

Развитие ГЦК у больных циррозом печени
(по J.Fattovich и соавт., 1997)

Автор	Страна	Этиология	Класс по Child-Pugh	n	ГЦК, % в год
Fattovich	Италия	HCV	A	384	1,4
Colombo	Италия	Разная	A, B	447	2,6
Jsukuma	Япония	Разная	A, B, C	240	4,2
Zoli	Италия	Разная	A, B, C	164	5,0
Pateroh	Франция	Разная	A, B	185	5,8
Nishiguchi	Япония	HCV	A	45	6,9

Третьей по частоте причиной развития ГЦК является алкогольная болезнь печени. Например, в США в 15% случаев ГЦК наблюдается у лиц, длительно и регулярно злоупотребляющих алкоголем, а именно – при употреблении более 80 г в день на протяжении 10 лет. Ряд хронических заболеваний печени можно отнести к предраковым состояниям, в том числе – наследственный гемохроматоз, сахарный диабет и ожирение, особенно при сочетании с вирусной инфекцией или алкогольной болезнью печени, также относятся к факторам

риска развития ГЦК (табл. 2) [4, 5].

ГЦК чаще развивается в возрасте 50 - 70 лет с преимущественным поражением мужчин, но с явной тенденцией к омоложению в последнее десятилетие, что эксперты склонны связывать с распространением HCV-инфекции среди молодых людей.

Образование ГЦК является результатом кумуляции генетических дефектов различного происхождения как в зрелых гепатоцитах, так и в стволовых клетках [6]. Генетические изменения ведут к активации онкогенов, возможно в

Таблица 2

Риск развития ГЦК при различных этиологических факторах диффузных заболеваний печени (по J.Davila и соавт., 2004)

Факторы риска	Относительный риск (доверительный интервал)
HCV	2,26 (1,79 - 2,86)
HBV	1,67 (1,22 - 2,28)
Алкоголь	1,16 (0,95 - 1,42)
Криптогенный	0,84 (0,68 - 1,03)

комбинации с нестабильностью генома в результате дефектов репарации ДНК, нарушения расхождения хромосом, повышения экспрессии факторов роста и ангиогенеза, активации теломеразы и других. Наряду с этим определенное влияние оказывает индивидуальный генотип ферментов, метаболизирующих ксенобиотики.

Современные методы позволяют точно определить профиль экспрессии генов при ГЦК, которые могут иметь патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение [7].

Ключевым звеном генетических изменений, лежащих в основе формирования ГЦК, является активное воспаление с оксидантным повреждением. При этом в генезе важна не только и не столько степень фиброза, но и выраженность воспаления. Фактически каждый больной с хроническим заболеванием печени имеет повышенный риск возникновения ГЦК, который зависит от этиологии, продолжительности болезни и ее активности.

Исходно формируются очаги слабо выраженной дисплазии, постепенно трансформирующиеся в дисплазию высокой степени, 30% которых на протяжении 5 лет эволюционируют в ГЦК. Очаги дисплазии и ранние стадии ГЦК характеризуются высокой степенью дифференцировки клеток; в дальнейшем, в силу активных процессов неоангиогенеза и снижения уровня дифференцировки, опухоль приобретает классические черты злокачественности, когда имеют место сосудистая инвазия и способность к метастазированию.

Молекулярный патогенез ГЦК не до конца изучен. Злокачественная трансформация гепатоцитов происходит на фоне длительного повышения клеточного обновления. Среднее время удвоения массы ГЦК составляет 93,5 дней, что свидетельствует о медленном росте, в силу чего среднее время с момента возникновения до диагностики составляет 3 года.

Варианты клинического дебюта при ГЦК разнообразны: гепатомегалический, циррозоподобный, кистозный, гепатонекротический, абсцессовидный, иктерообтурационный, маскированный [8]. Наиболее редкий вариант, встречающийся главным образом в Африке, когда ГЦК возникает на фоне неизменной ткани печени, – выявление каменистой плотности образования в правом подреберье при отсутствии клинической симптоматики. Доминирующий в странах Западной Европы, Японии и США вариант характеризуется развити-

ем ГЦК на фоне цирроза печени с декомпенсацией последнего. В качестве диагностических критериев следует обращать внимание на следующие клинические и лабораторные признаки: появление болей в правом подреберье, снижение массы тела; гепатомегалию; гемоперитонеум, примесь крови в асцитической жидкости; лихорадку; появление отеков подкожной клетчатки и трансудата в плевральных полостях ранее асцита; гиперферментемию, повышение гамма-ГТ (гамма-глутаматтранспептидаза) и, особенно, щелочной фосфатазы; всегда ускоренную СОЭ и обычно снижение гемоглобина; эритроцитоз или длительный лейкоцитоз, гиперкальциемию; повышение уровня альфа-фетопротейна.

Основная масса больных погибает от прогрессирования цирротического процесса еще до развития значительных размеров опухоли. Для обоих вариантов характерны осложнения, обусловленные опухолевой экспансией: правоподреберные боли в связи с опухолевой инвазией капсулы печени, внутриопухолевыми кровоизлияниями или некрозом ткани. Возможна опухолевая компрессия желчных путей с желтухой и бактериальным холангитом. Портальная гипертензия может нарастать при прорастании портальной или печеночных вен. При поверхностном расположении опухоли возможен разрыв узла и внутрибрюшное кровотечение [9, 10]. Нередким осложнением является тромбоз портальной вены, расцениваемый как неблагоприятный прогностический признак.

В данной работе на примере трех больных мы постараемся обсудить клинические варианты развития ГЦК, рекомендуемый диагностический алгоритм и возможности современной терапии.

Первый пациент может служить примером развития ГЦК на фоне ранее диагностированного алкогольного цирроза печени.

Больной Р., 58 лет, заядлый курильщик, регулярно и длительно злоупотребляющий алкоголем. Девять лет назад оперирован по поводу кисты головки поджелудочной железы – панкреато-дуоденальная резекция с развитием в послеоперационном периоде сахарного диабета. Госпитализирован в клинику в связи с появлением отеков нижних конечностей, увеличением объема живота и желтушностью кожных покровов. При обследовании выявлены отечно-асцитический синдром, гепатомегалия с

плотной бугристой печенью, спленомегалия, гипохромная анемия с гемоглобином 92 г/л, ускоренная СОЭ до 67 мм/час, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия и повышение ферментов холестаза. Это давало основания думать о наличии цирроза печени (класс В по Чайлд-Пью), вероятно токсической природы с портальной гипертензией и варикозно-расширенными венами пищевода (по данным ЭГДС).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) подтверждало наличие гепато-спленомегалии, асцита, портальной гипертензии и множественных очаговых образований в правой доле печени с признаками экстравазальной компрессии в области ворот печени, что свидетельствовало о циррозе и возможности развития ГЦК.

Комментарий. Следует сказать, что УЗИ является наиболее доступным методом визуализации при очаговых поражениях печени [11]. Чаще всего ГЦК размерами < 3 см представлена хорошо ограниченным гипоехогенным образованием. УЗИ-признаки очагов больших размеров отличаются наличием стеатоза, кальцификации, некротических изменений и кровоизлияний и лоцируются как гиперэхогенные. Использование доплеровской методики при этом позволяет выявить сосудистую инвазию, гиперваскулярность и наличие шунтов. Наряду с этим, УЗИ дает возможность определить локальную желчную гипертензию и осуществлять контроль при прицельной биопсии очагов (табл. 3).

Таким образом, у больного Р. УЗИ явилось

Таблица 3

Эффективность УЗИ в скрининге ГЦК в когортных исследованиях
(по К. Okuda и соавт., 1985)

Автор	Год	Чувствительность, %	Специфичность, %	Относительное правдоподобие	
				Позитив	Негатив
Okazaki	1984	86	99	66,0	0,14
Maringhni	1984	92	86	6,5	0,09
Kobayashi	1985	75	98	32,6	0,26
Janaka	1986	47	100	589,0	0,41
Dodd	1992	43	98	21,5	0,58
Saada	1997	33	100	333,0	0,67
Chalasahi	1999	59	92	8,4	0,45
Rode	2001	46	95	9,2	0,57
Bennett	2001	30	97	7,4	0,72
Jeefey	2003	89	73	3,3	0,15
Libbrecht	2003	40	100	400,0	0,60
В среднем		60,5	96,9	17,7	0,5

первым методом, дающим веские основания для диагностики ГЦК. Этому не противоречили и лабораторные показатели, которые, как правило, при ГЦК не имеют характерных изменений, за исключением значительного повышения в крови ферментов холестаза. Озадачивало то обстоятельство, что проведенное определение альфа-фетопротейна / АФП/ не выявило превышения нормального уровня.

Известно, что повышение сывороточной концентрации АФП – белка, продуцируемого в печени плода с последующим быстрым и резким снижением после рождения, является важнейшим диагностическим признаком ГЦК. Чувствительность и специфичность метода при уровне более 100 нг/мл составляют 21% и 93% соответственно. В то же время установлено, что у 50% больных уровень АФП не превышает 20 нг/мл даже при значительном объеме опухолевой ткани, у 1/3 больных его уровень не превышает 400 нг/мл и только у 1/5 части больных достигает высоко диагностических значений, тем самым являясь прогностическим признаком, коррелирующим со стадией заболевания (табл. 4). В этой связи эхография является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствительность) и 93%(специфичность) [12]. Из этого следует, что остро необходима разработка новых направлений лабораторной диагностики в целях максимально раннего выявления ГЦК и оказания своевременной медицинской помощи. Одним из новых маркеров является дес-гамма-карбокси протромбин /ДКП/, повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, притом

только у 8% больных с малыми размерами опухоли /< 2 см /.

Как правило, если у пациента с помощью УЗИ выявляются очаговые образования более 2-х см диаметром и имеется цирроз, то, несмотря на нормальный уровень АФП, вероятность ГЦК достигает 95%. Дальнейшее обследование предусматривает спиральную компьютерную томографию, магнито-резонансную томографию, ангиографию или позитронную эмиссионную томографию, биопсию. У пациента Р. была предпринята компьютерная томография, с помощью которой в правой и хвостатой долях увеличенной печени подтверждено наличие обширных участков пониженной плотности без четких контуров, слабо накапливающих контрастный препарат в отсроченную фазу /29 - 30 ед.Н /, наряду с множеством увеличенных забрюшинных лимфоузлов и асцитической жидкости. С целью выявления возможных первичных злокачественных образований в других органах выполнено расширенное обследование: УЗИ предстательной железы, щитовидной железы, ирригоскопия, рентгенография и КТ легких. На рентгенограммах у пациента было отмечено наличие 2-х очагов: в нижней доле левого легкого – размером 1,6 см и в правом легком – размером 0,7 см, наряду с умеренным количеством жидкости в плевральных полостях. При КТ органов грудной клетки выявлены множественные субплеврально расположенные разнокалиберные очаги с неровными нечеткими контурами с признаками перифокальной инфильтрации; корни легких не расширены, структурные; средостение не смещено, не расширено, структурное; двусторон-

Таблица 4

Прогностическое значение АФП у больных циррозом печени*

(сроки наблюдения 4,3 г.)

Концентрация АФП в крови, нг/мл	Число больных ЦП	Количество случаев ГЦК	
		Абс.	% от числа больных
< 25 (норма)	189	3	1,6 ± 0,9
25,1 - 50,0	29	3	10,3 ± 5,7
50,1 - 100,0	16	4	25,0 ± 11,2
<100	10	4	40,0 ± 16,3
Всего	244	14	5,7 ± 3,5

ний гидроторакс. Изменения расценены как канцероматоз.

Следующим диагностическим шагом должно было быть морфологическое исследование биоптата одного из очагов в печени, дабы окончательно подтвердить концепцию о первичности поражения печени и метастатическом характере очаговых изменений в легких. Однако, это оказалось невозможным в связи с выраженностью коагулопатии.

Пациент получал консервативное лечение, не оказавшее существенного влияния на прогрессирующее течение болезни. Использование хирургических методов в данном случае исключалось ввиду распространенности процесса. Вопрос о возможности и целесообразности химиоэмболизации, используемой при неоперабельных опухолях как паллиативный метод, также не обсуждался. Литературные сведения по этому вопросу неоднозначны, поскольку пациенты, получающие это лечение, находятся на очень запущенных стадиях болезни. А посему как риск, так и возможность положительных результатов непредсказуемы, а увеличения выживаемости по данным 6 рандомизированных исследований не наблюдалось [12].

Пациент выписан на амбулаторное лечение под наблюдение онкологов с проведением симптоматической терапии.

Резюме. На примере пациента Р. можно проследить развитие ГЦК на фоне алкогольного цирроза печени, являющегося третьим по частоте этиологическим фактором канцерогенеза.

Сроки формирования злокачественного роста трудно определить, но, по-видимому, они превышают указываемые в литературе среднестатистические 3 года. Основным клиническим признаком ГЦК в данном случае явилась симптоматика декомпенсации цирроза с нарастанием отечно-асцитического синдрома и гепатомегалией.

Наблюдение может служить примером последовательных этапов скрининга в диагностике ГЦК у больных циррозом печени любой этиологии, когда уже с помощью УЗИ выявляются очаговые поражения печени размером более 2 см (рис. 1). Следующий этап – определение в крови уровня альфа-фетопротеина, на чем диагностический поиск мог бы быть завершен, либо продолжен с повторным определением через 6 - 12 мес. Однако нормальные показатели АФП у данного больного потребовали продолжения поиска, ввиду множественности оча-

говых образований в печени, а именно – по данным спиральной КТ и расширенного онкоосмотра, принимая во внимание быстроту метастазирования ГЦК / обычно в легкие, плевру, почки, поджелудочную железу, а в данном случае – в легкие и плевру /. Дальнейшими шагами диагностического алгоритма, сделать которые не позволила тяжесть состояния пациента, должны были бы быть инвазивные методы – биопсия печени или диагностическая лапароскопия с биопсией, либо артериография и селективная целиакография.

Наконец, следует подчеркнуть сложность в выборе методов терапии таких поздно диагностируемых и запущенных случаев, как у больного Р., когда терапевтические возможности практически свелись к нулю.

В то же время, на примере целого ряда наблюдений, представляется возможность обсуждать различные методы современной терапии ГЦК [13, 14, 15]. Радикальным методом лечения ГЦК является хирургический, который предусматривает резекцию или ортотопическую трансплантацию печени. Резектабельность при оперативном лечении колеблется в пределах 3 - 30%. Благоприятными считаются молодой возраст и удовлетворительное состояние пациента. Цирроз печени не является противопоказанием к операции, исключая больных в стадии С по Чайлд-Пью. Более успешной оказывается резекция при размере узла менее 5 см, при условии отсутствия прорастания в сосуды, при наличии капсулы и поражении одной доли, а также отсутствия метастазов. Достигнуты серьезные успехи в резекции печени при использовании метода Ozauva K. / тактика неприкосновения /, предусматривающего максимально щадящее отношение к опухолевым узлам в процессе их удаления в сочетании с новой системой пересечения кровеносных и лимфатических сосудов. При этом, 5-летняя выживаемость в Японских специализированных учреждениях достигла 40,8%, а в Шанхайском институте рака печени – 50,5%. Говоря о трансплантации печени, следует признать, что этот метод не может выступать в роли универсального, и что результаты его использования при ГЦК неудовлетворительны. При выживании больного после операции в дальнейшем часто наблюдаются рецидивы опухоли и метастазы, чему способствует проводимая после операции иммуносупрессивная терапия. При опухолях, не превышающих 5 см в диамет-

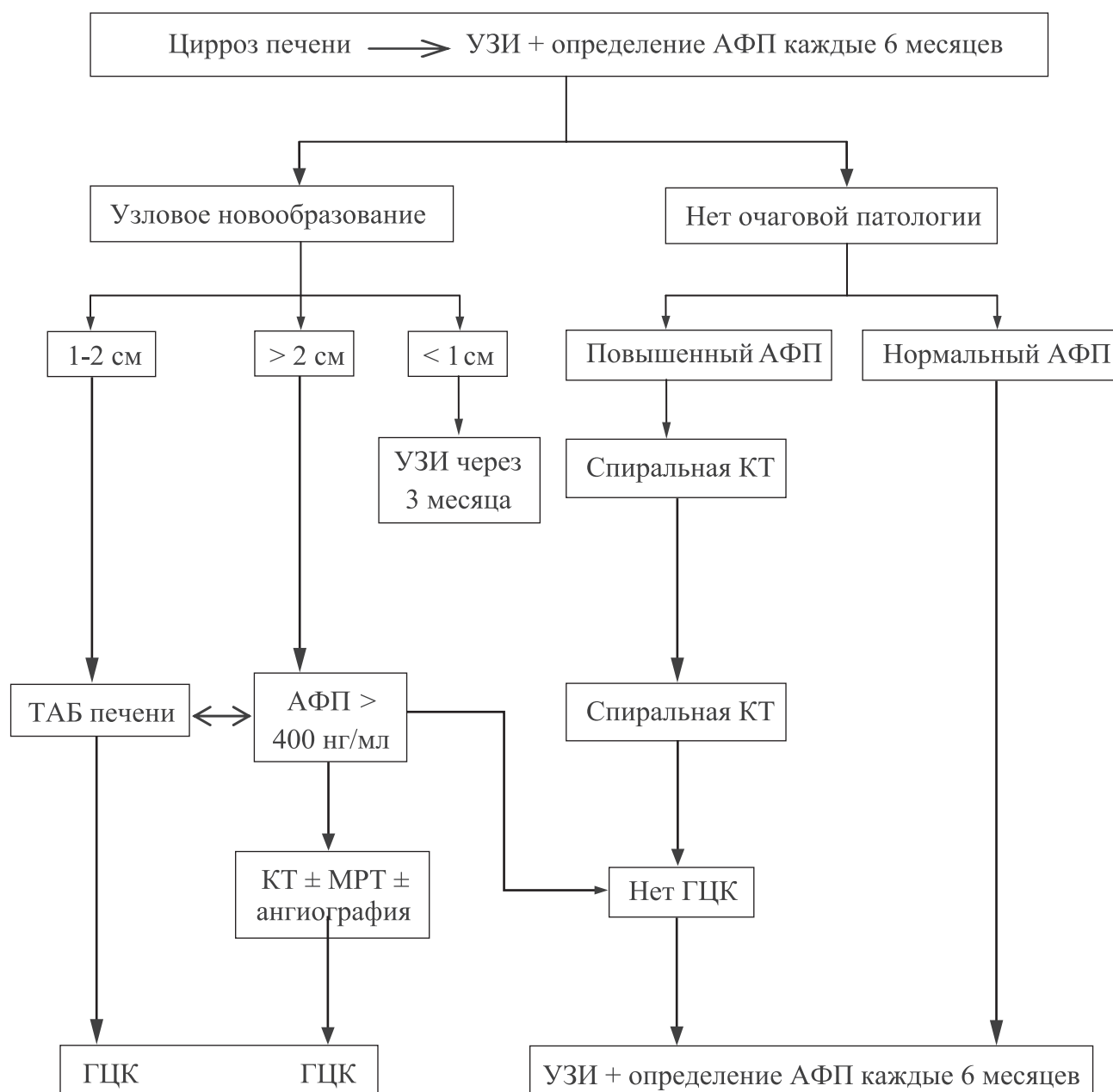


Рис. 1. Этапы скрининга ГЦК у больных группы риска (по El-Serag, 2007)

ре, продолжительность жизни составляет $55 \pm 0,8$ мес. Тем не менее, за последние 15 лет в Западной Европе доля пересадок увеличилась с 10 до 13 % и их эффективность заметно возрастает, вероятно, за счет более строгого отбора пациентов, которых все чаще оперируют на ранней стадии болезни. Можно полагать, что успехи диагностики расширят группу больных, которым показана резекция или трансплантация печени. Поскольку большинство ГЦК обнаруживаются в поздней стадии, когда резекция часто уже невозможна в силу распро-

странности опухоли, прорастания сосудов, тромбоза воротной вены, метастазов, возраста, состояния больного и недостаточности функционального резерва остающейся неповрежденной части печени, используется менее радикальный подход к лечению.

Применяются два метода: трансартериальная эмболизация и чрескожные инъекции в опухоль. Чрескожная инъекция этанола /ЧИЭ/ – сравнительно простой метод местной абляции, дающий подтвержденный эффект у определенной группы больных с наличием

максимум 3-х очагов и диаметре не более 3 см. Трехлетняя выживаемость при ГЦК на фоне цирроза – класс А по Чайлд-Пью составляет 71%, в стадии В – 41%. При лечении небольших опухолей частота рецидивов в первые 20 месяцев составляет 5 - 6%. При размерах опухоли 3,5 см уровень местного рецидива на 19-м месяце после вмешательства составляет 3,6%, тогда как отдаленные метастазы – 46%.

Радиочастотная абляция обычно хорошо переносится, однако возможны осложнения в виде лихорадки, болей, кровотечения, гематом, плеврального выпота, радиационного гепатита. Сравнение результатов введения этанола и радиочастотной абляции свидетельствует о том, что в первом случае для достижения полного некроза требуется 4,8 процедуры, тогда как во втором – 1,2. Метод более эффективен в комбинации с трансартериальной химиотерапевтической эмболизацией.

Альтернативными методами являются чрескожные методы термотерапии – радиочастотная термоабляция /РЧА/ и лазерная термотерапия /ЛТТ/. Они эффективны даже при однократном применении. Многообещающей является HIFU – абляция, вызываемая высокоинтенсивными фокусированными ультразвуковыми волнами.

Трансартериальные методы включают трансартериальную химиотерапевтическую эмболизацию /ТАХЭ/ и проводимую при наличии частичного тромбоза воротной вены трансартериальную химиоперфузию /ТАХ/. Метааналитические исследования свидетельствуют об умеренной эффективности метода ТАХЭ, однако при строгом отборе больных циррозом /класс А по Чайлд-Пью / с сохранной функцией печени, метод ТАХЭ все же можно рассматривать как достаточно результативный. Так, в контролируемом исследовании Bisselli M. и соавт. показана выживаемость к 12, 24 и 30 мес. как 68,9%; 47,4%; 37,3% по сравнению с 31,3%; 15,6%; 9,4% соответственно в группе не леченных [16]. Побочными эффектами химиоэмболизации являются токсические реакции используемых препаратов / обычно доксирубицина и цисплатина/ и самой эмболизации в виде болей, лихорадки, декомпенсации печеночных функций – частота серьезных осложнений составляет 3 - 5%. Внутривенная химиотерапия имеет весьма ограниченное применение при лечении ГЦК. Она использовалась во многих неконтролируемых и в одном

контролируемом исследовании. При этом во всех работах частота ответов на лечение была очень низкой и показания к этому виду терапии фактически отсутствовали. Предпочтительнее метод монотерапии доксирубицином с уровнем ответа в 10 - 15%.

Второе наблюдение касается пациента с большим стажем цирротического процесса и развитием ГЦК, на примере которого очевидны диагностические и лечебные проблемы, нередко стоящие перед клиницистами.

Пациент У., 70 лет. Впервые госпитализирован в клинику в 2002 г. по поводу цирроза печени алиментарного генеза, класс В по Чайлд-Пью с симптоматикой печеночной недостаточности, энцефалопатии, портальной гипертензии на стадии варикозного расширения вен пищевода и гипербилирубинемии /до 200 мг %/; содержание альфа-фетопroteина не превышало нормальных значений и составляло 8,09 нг/мл. Практически ежегодное стационарное обследование в последующий период свидетельствовало о дальнейшей эволюции процесса – гепато-спленомегалия, гиперспленизм, наличие взвеси в желчном пузыре, холестаза, гипокоагуляция, панкреатопатия /2004 г./, в чем немалую роль играло продолжающееся употребление алкоголя (табл. 5). Портальная гипертензия не нарастала, варикозное расширение вен пищевода оставалось в рамках 1 ст.

В 2006 г. УЗ исследование зафиксировало наличие эхоплотных очагов до 0,2 в печени /при нормальных значениях АФП/, отнесенных на счет зон регенерации паренхимы. При этом статическая сцинтиграфия / 2007 г. / свидетельствовала о наличии гипофиксации радиофармпрепарата в проекции S2-3 на фоне диффузно-неравномерного распределения препарата, а функциональные пробы печени указывали на незначительную гипербилирубинемия до 25 мг %, неизменные аминотрансферазы, небольшое повышение ГГТП и нормальные величины сывороточных белка, холестерина и глюкозы.

Терапевтические мероприятия в периоды стационарного и амбулаторного лечения заключались в назначении гепатопротекторов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, диуретиков, трансфузий альбумина и плазмы, ГБО с определенной положительной динамикой субъективного статуса и некоторых лабораторных показателей.

Таблица 5

Динамика развития заболевания и изменения показателей, выявляемых при стационарных обследованиях больного У.

Годы \ Симптомы	2002	2004	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Печеночная недостаточность	+	+	+	+	+	+	++	++
Портальная гипертензия	+	+	+	+	+	+	++	++
Гепато - лиенальный синдром	+	+	+	+	+	+	++	++
Билирубин, мг%	200	6,0	6,0	25,0 - 15,0	29,0	28,6	17,9	62,3
Ферментемия	++	-	-	-	-	-	-	+
Холестаз	+++	++	-	+	+	-	-	+
Гипокоагуляция	-	+	-	-	+	±	±	+
АФП, нг/мл	8,09		3,0	6,1	3,58			
УЗИ-очаги, см: печень			0,2	S4 2,3	S4 3,0		S4 2,6 S3 2,1	S4 3,1 S4 1,5 S3 6,8
почки								5,2
КТ-очаги, см: печень								Множ. 1,2 -2,2
почки								4,4

Последующее наблюдение /2008 г./ фиксирует внимание на УЗИ картине печени, где в S4 выявляется очаговое образование размером 2,1×2,3 см с гипэхогенным ободком, размеры которого увеличиваются до 3,0 см, а позднее появляется очаговое образование 2,8×4,3 см неоднородной структуры с нечеткими контурами в левой доле /2009 г./ печени, а также очаговое образование 5,2×4,3 см кистозно-солидной структуры в правой почке /2010 г./. При этом КТ органов брюшной полости констатировало наличие нескольких образований в печени, пониженной плотности, накапливающих контрастный препарат только в артериальную фазу. Кроме того, в правой почке определялись два

опухолевых узла, один из которых отличала высокая степень васкуляризации. Изменения первоначально расценивались как метастатическое поражение печени /рис. 2/. Динамическая сцинтиграфия почек указывала на умеренную степень нарушения преимущественно выделительной функции, более выраженное справа. На серии МР-томограмм с контрастным усилением /примовист 7.5 / во всех отделах печени определялись участки измененного МР-сигнала от 5 до 25 мм в диаметре, интенсивно накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу и сбрасывающие его в отсроченную фазу. По кривой накопления эти образования более всего соответствовали ГЦК. В вер-

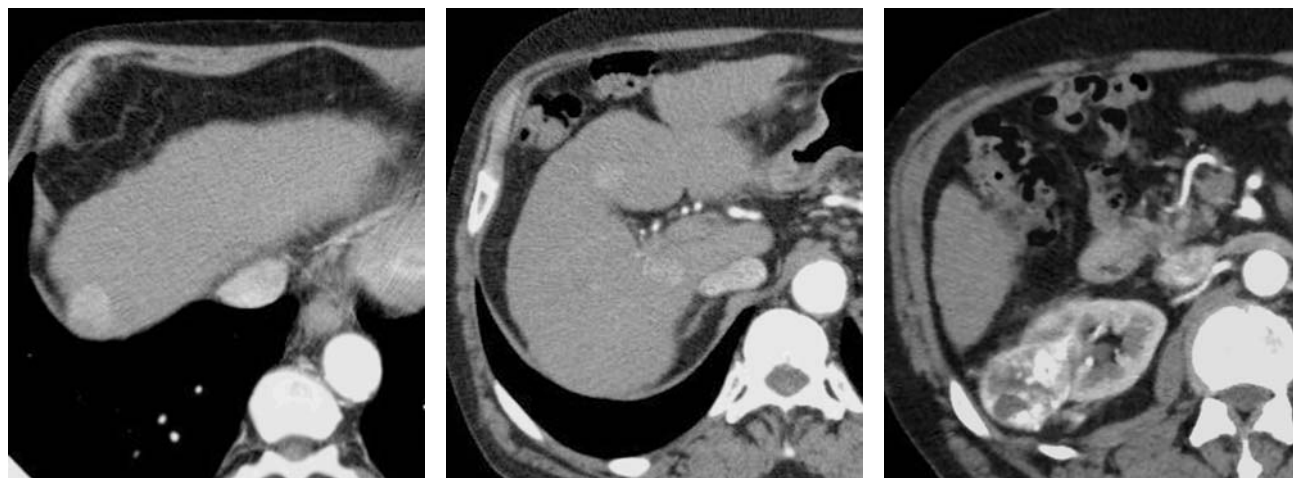


Рис. 2 (а, в, с). В печени выявлялись множественные образования, накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу (а, в). Новообразование верхнего полюса правой почки, обильно васкуляризированное (mts?).

нем полюсе правой почки – мягкотканое образование 37×45×34 мм, интенсивно неоднородно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу и неравномерно быстро сбрасывающее его в венозную и паренхиматозную фазу с наличием в центральной части полости неправильной формы; в проекции синуса правой почки – киста до 18 мм.

Обследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина /2010 г./ подтверждает диагноз морфологически: ГЦК печени с поражением обеих долей. Вопрос о характере изменений в правой почке, первичности или вторичности этих изменений, остался нерешенным. Однако более вероятным представлялось метастатическое поражение, поскольку расширенное онкологическое обследование не выявило наличия очаговых поражений других органов.

Назначена комбинированная химиотерапия с включением доксирубицина и 5-фторурацила, всего 4 курса с развитием осложнений: анемии и тромбоцитопения (90 г/л и 43×10^9 /мл соответственно), а также активация печеночных проб, что потребовало назначения курса кортикостероидов. Следует сказать, что системная химиотерапия позволяет достичь эффекта лишь в 10 - 20 % случаев на поздних стадиях ГЦК и применяется главным образом в паллиативных целях. Выживаемость составляет в среднем не более 4 мес. Нередко наблюдается реактивация процесса и декомпенсация цирроза. Частота ответа при комбинированной химиотерапии колеблется от 13 до 47 %, но значительно возрастают нежелательные токсические эффекты, как это было у больного У. Поэ-

тому была осуществлена повторная консультация в РОНЦ с целью решения вопроса о возможности назначения таргетной терапии /сунтент, нексавар/.

В этой связи несколько слов о таргетной терапии. Таргетные препараты относятся к молекулярным методам лечения и представляют собой мультикиназные ингибиторы, прицельно действующие как на клетки опухоли, так и на ее сосудистую сеть. Они непосредственно блокируют клеточную пролиферацию и нарушают процессы ангиогенеза, что препятствует росту новообразования и его метастазов и приводит к регрессированию очагов ГЦК. Сорафениб даже при запущенных формах рака обладает преимуществом перед стандартной химиотерапией – меньшей токсичностью и удобством пользования /таблетированная форма/, что делает возможной длительную терапию.

Другой препарат – нексавар – не требует коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, массы тела; кроме того, профиль безопасности позволяет проводить непрерывную терапию.

Возвращаясь к больному, следует сказать, что в силу финансовых обстоятельств рекомендации онкологов на тот период ограничились назначением 5-фторурацила. Последнее стационарное обследование /2011 г./ свидетельствовало о дальнейшем прогрессировании процесса: одышка, асцит, периферические отеки, падение веса, рост очагов ГЦК в печени и почке с прорастанием в лоханку, распространением на сосудистую ножку, паранефральную клетчатку и возможным тромбозом правой почечной вены и нижней полой вены. По заключению он-

колога, тяжесть состояния больного не позволяла продолжить специфическую терапию.

Таким образом, пациент У. находился под наблюдением клинициста на протяжении 9 лет, начиная с развернутой клинико-лабораторной картины алкогольного цирроза печени с симптоматикой печеночной недостаточности и портальной гипертензии и заканчивая развитием ГЦК. Первые признаки очаговых изменений в печени стали фиксироваться спустя 4 года наблюдения посредством УЗИ при отсутствии существенных изменений в течении болезни, нормальных значениях АФП, а также других характерных для ГЦК признаков, таких как гепатомегалия (у 89 % пациентов), асцит (у 52 %), спленомегалия (у 45 %), желтуха (41 %), похудание (25 %) [2].

Более веские основания подозревать ГЦК появились 3 года спустя (т.е. через 6 лет от начала наблюдения), когда при УЗИ выявлено очаговое образование более 2 см в диаметре в правой доле печени, а еще через год – аналогичное образование в левой доле. Морфологическую верификацию этих образований удалось получить лишь спустя 2 года. Таким образом, процесс канцерогенеза занял значительное время. Как правило, это процесс многостадийный, обусловленный накоплением генетических дефектов и характеризующийся тремя стадиями развития: инициация, промоция и прогрессия.

Генетические нарушения и изменения в экспрессии генов, вовлеченных в процесс гепатоканцерогенеза, отмечены в генах, кодирующих факторы роста: трансформирующий фактор роста альфа и бета; фактор роста гепатоцитов и их рецепторы, опухолевые супрессоры (Rb, p 53), компоненты Wnt-сигнального пути, молекулы межклеточных контактов и адгезионные белки. Прогрессия ГЦК сопровождается снижением уровня дифференцировки, подавлением экспрессии тканеспецифических генов, увеличением скорости пролиферации клеток, утратой эпителиальной морфологии, приобретением инвазивности и способности к метастазированию.

Требует обсуждения вопрос о выборе одного из методов лечения больного У. Следует сказать, что обычно это зависит от многих факторов, таких как размеры очагов, их численность, локализация, наличие или отсутствие цирроза печени, его стадии, сопутствующих заболеваний, общего состояния пациента, наличие ме-

тастазов, заинтересованность в процессе портальной вены. По крайней мере, 5 из 9 перечисленных пунктов имели место у данного больного. Его статус уже на стадии верификации диагноза исключал возможность использования хирургических методов, в том числе – трансплантации печени. Отсутствовали показания и для чрезкожной деструкции очагов и химиотерапевтической эмболизации. Далее следовало обсуждать использование системной химиотерапии или молекулярных методов лечения, прежде всего, последних – как наиболее перспективных: антагонистов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, мультикиназных ингибиторов, снижающих скорость образования сосудов опухоли; рекомбинантных гиперхимерных моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов и ингибиторов тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста [17]. Что касается системной химиотерапии цитостатическими препаратами (доксорибуцин, эпирубицин, винбластин, гемцитабин), то, судя по литературным данным, ее использование в виде монотерапии не увеличивает выживаемости, но в 10 - 20 % случаев на поздней стадии ГЦК оказывается частично эффективным и потому применяется в паллиативных целях. Более агрессивные ее режимы не только не улучшают результат, но могут вызвать уменьшение сроков выживаемости.

В нашем наблюдении использовано комбинированное химиотерапевтическое лечение, при котором частота ответа колеблется от 13 до 47 %, но значительно возрастают нежелательные токсические явления. Так и случилось у больного К. Терапия не только не затормозила прогрессирование процесса, но возможно ухудшила состояние больного, что совпадает с мнением ряда специалистов о том, что комбинированную химиотерапию следует считать противопоказанной при ГЦК у больных с циррозом.

На примере третьего наблюдения представляется возможным обсуждать химиоэмболизацию, вопросы трансплантации, но уже при циррозе вирусного генеза.

Больная Э., 63 лет. В 1992 г. диагностирован хронический вирусный гепатит В с лечением гепатотропными препаратами и коротким (3 мес.) курсом ламивудина. Через 15 лет (2007 г.) госпитализируется с развернутой симптоматикой цирроза печени: энцефалопатия, отечно-асцитический синдром, АСТ до 3 норм, холестаза.

В крови HBV-DNA $3,6 \times 10^6$ коп/мл, HBeAg отрицательный, что послужило основанием для назначения противовирусной терапии зеффиксом в дозе 100 мг/сут. В связи с отягощенной наследственностью и пограничными показателями АФП проведены МРТ и холангиопанкреатография, не выявившие очаговой патологии. Дальнейшее наблюдение за больной /2007 - 2008 гг./ свидетельствовало о тяжелом волнообразном течении цирроза печени с периодами развития энцефалопатии, нарастания портальной гипертензии, холестаза, развитием гепаторенального синдрома. При этом сохранялась высокая вирусемия, но уровень АФП не нарастал. Эпизоды ухудшения требовали повторных госпитализаций и комплексного лечения, в том числе и на амбулаторном этапе: зеффикс (100 мг/сут.), урсофальк (750 мг/сут.), комплекс мочегонных препаратов, гепа-мерц, замена зеффикса на энтекавир (100 мг/сут.).

В 2009 г. при плановой госпитализации с нормальными величинами АФП и при отсутствии НДВ-РНК в крови на МРТ с контрастированием выявлены множественные очаги в печени, идентифицированные как ГЦК, в связи, с чем в НИИ им. Склифосовского предпринята химиоэмболизация – 2 курса доксирубицина 50 мг плюс липиодол 10,0.

В этой связи уместно подробнее остановиться на методе ТАХЕ. При эмболизации а. hepatica химиотерапевтические средства, введенные в печеночную артерию селективно и одновременно с липиодолом, накапливаются в ткани опухоли. При этом их медленное выведение обеспечивает более продолжительное действие. Сосуд в конце операции закупоривается пенно-гелевыми хлопьями, что дает возможность уничтожить мелкие неопластические очаги в зоне кровоснабжения. Адекватные рандомизированные исследования, которые оправдывали бы химиоэмболизацию как рутинное лечение, отсутствуют. В 4-х рандомизированных исследованиях химиоэмболизация посредством ТАХЭ с использованием доксирубицина или цисплатина при нерезецируемой ГЦК не привела к увеличению выживаемости. Однако в отдельных сообщениях все же говорится о росте выживаемости при ГЦК на I и II стадиях.

Так, в контролируемом исследовании M. Bisselli и соавт. показана выживаемость к 12, 24 и 30 мес. в 68,9 %; 47,4 %; 37,3 % по сравнению с 31,3 %; 15,6 %; 9,4 % соответственно с группой нелеченных [16]. Побочными эффек-

тами химиоэмболизации являются таковые используемых химиопрепаратов /обычно доксирубицина/ и самой эмболизации в виде болей, лихорадки, декомпенсации печеночных функций; частота серьезных осложнений составляет 3 - 5 %. Нельзя не сказать и о возможном постэмболическом синдроме в виде лихорадки, болей в животе, тошноты и рвоты, нарастания трансаминаз. В этом отношении предпочтение за суперселективной эмболизацией.

Для сравнения можно упомянуть о методе чрескожной деструкции опухоли с помощью этанола или уксусной кислоты, а также радиочастотной абляции, которые выполняются при опухолях менее 3 см в диаметре и невозможности провести резекцию печени. По данным Livraghi и соавт. [17] после этаноловой терапии 2- и 3-летняя выживаемость пациентов с одним узлом опухоли составляет 90%, 80% и 63% (в контрольной группе); при стадии цирроза А по Чайлд-Пью 2- и 3-летняя выживаемость соответственно 97%, 92% и 76 % (контрольная группа); при стадии В – 88%, 68% и 42 %; при стадии С – 40% – 2-летняя выживаемость и 0 % – 3-летняя. В 3-х других контролируемых исследованиях получены сходные результаты: 5-летняя выживаемость в группе из 133 пациентов с ГЦК диаметром узлов менее 3 см составила 46 % с частотой рецидива у 96 % больных.

Эффективность облучения при ГЦК мала, однако протонное облучение и чрескожная микроволновая коагуляционная терапия положительно влияют на выживаемость. Новейшей разработкой в данной области является система Cyberknife, позволяющая воздействовать концентрированными и высокофокусированными радиационными лучами непосредственно на опухоль с минимальным повреждающим действием на здоровую ткань.

В нашем последнем наблюдении после 2-го курса селективной эмболизации состояние пациентки ухудшилось: повысился билирубин с 177,6 мкмоль/л до 229,0 мкмоль/л, отмечалась гипоальбуминемия до 26 г/л, гипергаммаглобулинемия (37,6 %), гипохолестеринемия (0,7 мкмоль/л), повысились АЛТ и АСТ (80 и 105 Ед/л соответственно), уровень АФП увеличился до 58,28 нг/мл при норме 0 - 15. Прогрессировали явления энцефалопатии, портальной гипертензии, печеночной и почечной недостаточности и цитопений, несмотря на интенсивную комплексную терапию гепатопротектора-

ми, мочегонными препаратами, антибиотиками, лактулозой, урсофальком, антибиотиками наступил летальный исход.

Подводя итоги данного случая следует обсудить два вопроса. Первый касается этиологии цирроза. Международным агентством по изучению рака в Лионе с 1944 года вирус гепатита В официально зарегистрирован как канцерогенный фактор. Доказано, что вирус гепатита В интегрируется в геном человека (ДНК гепатоцита) что ведет к геномной нестабильности. При хронической HBV-инфекции ядерный протеин HBV и другие белки выступают стимулятором пролиферации клеток. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены как клеточные проонкогены, так и гены, отвечающие за опухолевую супрессию, приводя к нестабильности генома гепатоцитов [18, 19]. Поскольку хроническая HBV-инфекция имеет риск развития ГЦК, противовирусные препараты целесообразно назначать до развития цирроза.

Второй вопрос – возможность трансплантации печени, ввиду неэффективности эмболизации у данной больной. Как известно, лучшие результаты лечения ГЦК на фоне цирроза получены после трансплантации печени, так как это реальная возможность устранить не только опухоль, но и цирроз.

Согласно миланским критериям, показаниями к трансплантации в этом случае являются: одиночная опухоль не более 5 см без инвазии крупных печеночных сосудов; не более 3 отдельных узлов, не превышающих 3 см, также без признаков инвазии крупных печеночных сосудов [23]. Пятилетняя выживаемость достигает 5 - 70 %. Если опухоль не отвечает критериям UNOS для ортотопической трансплантации печени, можно предпринять попытку использования противоопухолевой терапии, направленной на уменьшение размеров и числа опухолевых очагов, т. е. ТАХЭ, как это было сделано в нашем наблюдении. Возвращаясь к трансплантации, уместно сказать, что ранние результаты трансплантации по поводу ГЦК не были обнадеживающими [24- 26] с цифрами пятилетней выживаемости ниже 50 %, в основном из-за рецидива опухоли. Это было обусловлено неправильным отбором пациентов, поскольку при правильной селекции фиксируется практически нулевой уровень рецидивов.

Заключение

Сегодня ГЦК, безусловно, является наиболее часто встречающейся опухолью среди первичных злокачественных новообразований печени; ее частота колеблется в зависимости от географических и этнографических особенностей. Существенно, что большинство экспертов прогнозируют рост заболеваемости ГЦК в ближайшие десятилетия и в этом несомненная роль принадлежит циррозам печени вирусного генеза, который является предпоследним пунктом «роковой цепочки»: острый вирусный гепатит – хронический гепатит – цирроз печени – ГЦК.

Канцерогенез при HBV- и HCV-инфекции не вызывает сомнений в наши дни, при этом лидирующее значение отводится HCV-инфекции, а ключевым звеном генетических изменений, лежащих в основе формирования ГЦК, является постоянное воспаление в ткани печени, приводящее к повышенной пролиферации и накоплению мутаций ряда онкогенов, генов-супрессоров, изменению клеточных сигнальных путей, ответственных за канцерогенез.

Стоит привести данные национального Института рака США, составленные на основе материалов центров регистрации рака, с указанием на 41 % роста смертности в период с 1980 по 1995 гг. в сочетании с ростом частоты встречаемости на 70%. Накопленный мировой опыт достаточен для обоснования базовых данных, касающихся в первую очередь диагностики и лечебной тактики при ГЦК.

Итак, о диагностике. Безусловно, первичным методом диагностики при наличии очаговых изменений печени у пациентов с циррозом должна быть спиральная компьютерная томография печени (для оценки местного распространения) и грудной клетки (наличие метастазов). При этом, безусловно, необходима и биопсия печени. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением или ангиография с последующей компьютерной томографией могут улучшить точность диагностики. Правда, если говорить о доступности методов визуализации при очаговых поражениях печени, то следует напомнить об ультразвуковой диагностике при условии динамичности наблюдения. Повышение сывороточной концентрации АФП несомненно является серьезным диагностическим признаком ГЦК, правда чувствительность и специфичность метода при уровне более 100 н/мл составляет соответственно 21% и 93% .

Говоря о лечении, следует заключить, что до настоящего времени лечение ГЦК, к сожалению, находится на стадии разработки. При этом, однако, можно утверждать, что единственным потенциально радикальным методом остается хирургический – либо резекция печени, либо пересадка печени. Пациенты с одиночным мелким очагом ГЦК (до 5 см) или с не более чем тремя очагами в 3 см должны рассматриваться в качестве кандидатов на такое лечение, в первую очередь – пациенты без цирроза печени. При наличии цирроза печени резекция может быть произведена в случае сохранного функционального состояния печени (класс А по Чайлд-Пью) при условии госпитализации в специализированное отделение с большим опытом выполнения резекций и лечения такого рода пациентов ввиду высокого риска декомпенсации в послеоперационном периоде. Возможности трансплантации печени, которую следует рассматривать у любого пациента с циррозом печени и малыми размерами ГЦК, оцениваются неоднозначно – 11% пятилетней выживаемости скорее свидетельствует в пользу резекции как основного метода. При этом пациенты с вирусной инфекцией в стадии репликации, ранее вообще не рассматривавшиеся в качестве кандидатов на трансплантацию, сегодня не являются исключением ввиду наличия достаточно эффективных противовирусных средств.

Переходя к обсуждению нехирургических методов, используемых в тех случаях, когда оперативное лечение оказывается невозможным, следует подчеркнуть, что на разных этапах развития ГЦК используются различные терапевтические подходы. Так, на ранней стадии болезни показана локальная деструкция, на промежуточной – химиоэмболизация и на поздней, наряду с химиоэмболизацией, – таргетные препараты, направленные на замедление роста опухоли. Чрескожное введение этанола более целесообразно при периферически расположенных очагах (менее 3 см); альтернативой может служить радиочастотная абляция. Однако окончательное заключение может быть

сделано лишь после рандомизированных исследований. Показано, что химиоэмболизация при хороших резервных возможностях печени увеличивает выживаемость. Но нельзя не учитывать серьезность побочных эффектов, частота которых, правда, не превышает 3 - 5%. Системная химиотерапия в виде монотерапии цитостатическими препаратами на поздней стадии ГЦК позволяет добиться эффекта лишь в 10 - 20% случаев, а выживаемость не превышает 4-х месяцев.

Проводившееся изучение возможностей применения в лечении ГЦК интерферона-альфа, антигормональных препаратов, иммунных конъюгатов антител против АФП, вырабатываемого опухолью, не увенчались успехом. Был продемонстрирован положительный эффект мегестрола и талидамида; предпринимались попытки использования октреотида. В настоящее время в рамках клинических исследований оценивается эффективность тимостимулина, альфа 1-тимозина. К новым перспективным методам лечения относятся иммунная и генная терапия, а также использование онколитических вирусов, ингибиторов ангиогенеза и циклооксигеназы. В итоге – увеличение общей продолжительности жизни во многих случаях, и продолжительности безрецидивного периода – у отдельных больных.

И, тем не менее, наряду с разработкой и изучением новых методов лечения, следует уделять не меньшее внимание мерам профилактики: отказу от алкоголя, широкой вакцинации против гепатита В, предупреждению инфицирования вирусом гепатита С, раннему распознаванию наследственных заболеваний печени, а также своевременному и эффективному лечению хронических заболеваний печени.

Равным образом не следует забывать и о вторичной профилактике ГЦК, состоящей в активной разработке методов предупреждения рецидивов, – 131J-липидола, ациклического ретиноида полипреновой кислоты, интерферона-бета, а также иммунной терапии с использованием аутологичных лимфоцитов, активированных ИЛ-2 в условиях *ex vivo*.

Литература

1. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759 - 766.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. и др.

Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. *Consilium Med.* 2010; 8: 63 - 66.

3. Пышкин С.А. Пирогова И.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: алгоритм диагностики, возможности лечения. *Клин. перспективы гастроэнтероло-*

гии, гепатологии. 2010; 5: 17-23.

4. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Рос. журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2009; т. 19, №1: 4 - 15.

5. Шапошников А.В., Простакова Н.А. Сравнительная частота различных факторов риска первичных злокачественных поражений печени. Рос. журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2004; т. 14, № 3: 60 - 65.

6. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Стукова Н.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: взгляд врача общей практики. Consilium Med. 2011; 1: 38 - 45.

7. Блюм В. Г-Х. Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М., 2009; с. 167 - 170.

8. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л. Руководство по гастроэнтерологии. М., 1992; т.2.

9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 2002.

10. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. М., 2005.

11. Llovet J.M., Fuster J., Bruik J. The Barcelona Approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transplant. 2004; 10: 115 - 120.

12. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. New Tijdschr Geneesk. 1996; 140(17): 922 - 6.

13. Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М., 2011.

14. Мухин Н.А. Практическая гепатология. М., 2004.

15. Sherlock Sh. Diseases of the Liver and Biliary System. Oxford, 1975.

16. Biselli M., Gramezi A., Cursaro C., et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy {TACE} for patients with hepatocellular carcinoma

{HCC}: a comparative study using a matched untreated cohort. Abstracts 37th Annual Meeting EASL. 2002. April 18 - 21. Madrid. Abstr. 761.

17. Livraghi T., Bolondi L., Lazzaroni S., et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. Cancer, 1992; 69 : 925 - 9.

18. Малиновская Ю.О., Лопаткина Т.Н., Одинцов А.В. Современные методы лечения гепатоцеллюлярной карциномы у больного вирусным {HBV} циррозом печени. Клини Гепатол. 2010; 4 : 41 - 43.

19. Fattovich G., Bortolotti E., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol. 2008; 48: 335 - 52.

20. Raza S.A., Clifford G.M., Franceschi S. World wide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. British J Cancer. 2007 ; 96: 1127 - 34.

21. Chen C. J., Yang H., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006; 295: 65 - 73.

22. Iloeje U., Yang H., Su J., et al. Viral load is a strong predictor of hepatocellular carcinoma risk in people chronically infected with hepatitis B virus and normal serum alanine aminotransferase level. J Hepatol. 2005; 42: 179.

23. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996; 14: 728 - 95.

24. O' Grady J.G., Poisson R.J., Rolles K., et al. Liver transplantation for malignant disease: results in 93 consecutive patients. Ann Surg. 1988; 207: 373 - 9.

25. Ivatsuki S., Starzl T.E., Sheahan D.C., et al. Hepatic resection versus transplantation. 1991; 214: 221 - 9.

26. Bismuth H., Chiche L., Adam R., et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Ann Surg. 1993; 218: 145 - 51.

Информация об авторах:

Семендяева Маргарита Иезекилевна – главный гастроэнтеролог ФНКЦ ФМБА России, д.м.н. Тел.: 8-495-344-57-93
Меркулов Игорь Александрович – руководитель Онкологического центра ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, зав. онкологическим отделением ФНКЦ ФМБА России, д.м.н. Тел.: +7- 495- 344-51- 63

Пастухов Алексей Иванович – врач отделения гастроэнтерологии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: 8-903- 197- 72- 74

Лесняк Виктор Николаевич – зав. Отделением рентгенологии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: 8- 495- 395- 63- 91

Гайдашева Екатерина Валерьевна – врач-гастроэнтеролог ФНКЦ ФМБА России

Шутова Ольга Владимировна – врач отделения гастроэнтерологии ФНКЦ ФМБА России