

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Ч.Х. Валиахметова, В.Н. Ручкин, Ф.Р. Мунасыпов,  
Р.Р. Уразин, А.В. Султанбаев, С.В. Соломенный

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа

Валиахметова Чулпан Хусаеновна,  
зав. поликлиникой №2 ГБУЗ РКОД МЗ РБ, канд. мед. наук,  
450054, Россия, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1,  
тел. 8 (347) 232-94-57,  
e-mail: chulpanV@mail.ru

Эффективные, своевременные и комплексные меры профилактики и диагностики позволяют существенно снизить показатели заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного рака. В данной работе проанализированы современные взгляды на эпидемиологию, патогенез, пути профилактики и скрининга гепатоцеллюлярного рака. Современные профилактические и скрининговые методы систематизированы и рассмотрены с позиции экономической эффективности. Проведено обоснование поиска новых методов диагностики, маркеров малигнизации при гепатоцеллюлярном раке.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, профилактика, скрининг.

## CONTEMPORARY MEASURES OF HEPATOCELLULAR CANCER PREVENTION AND ITS EARLY DIAGNOSTICS

Ch.Kh. Valiakhmetova, V.N. Ruchkin, F.R. Munasipov,  
R.R. Urazin, A.V. Sultanbaev, S.V. Solomenniy

Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

Effective, timely and integrated prevention measures and diagnostic methods enable to decrease significantly the morbidity and mortality rates caused by hepatocellular cancer. The article deals with the analysis of contemporary views on hepatocellular cancer epidemiology, pathogenesis, prevention measures and screening. The contemporary prevention measures and screening methods are systematized and considered from the viewpoint of cost-effectiveness. The reasons for the search of new diagnostic methods and markers of malignant hepatocellular cancer were firmly grounded in careful analysis.

**The key words:** hepatocellular cancer, prevention, screening.

### Актуальность

Одной из основных задач Концепции развития онкологической службы до 2020 года является повышение эффективности профилактической работы, активное выявление и лечение больных на ранних стадиях на основе внедрения программ массового скрининга, обладающих высокой медико-экономической эффективностью. Эффективная профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований является главной задачей мирового онкологического сообщества, решение которой позволило бы принципиально снизить показатели заболеваемости, смертности и запущенности.

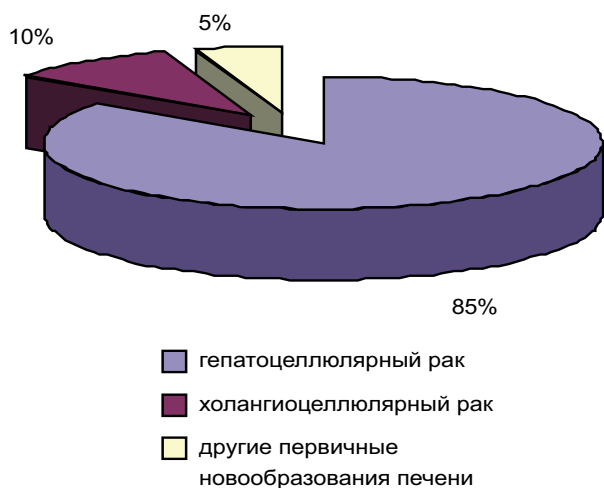
Первичный рак печени является одной из наиболее тяжелых онкологических патологий, занимающей в некоторых странах ведущую позицию в структуре онкологической заболеваемости [2,4].

Наиболее распространенным вариантом злокачественных новообразований печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), характеризующийся быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным прогнозом [4].

Гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) чаще страдают мужчины, холангиоцеллюлярный рак встречается чаще у женщин. ГЦР чаще диагностируется в возрасте старше 50 лет.

Россия и европейские страны относятся к территориям со средней частотой гепатоцеллюлярной карциномы ГЦК. Средняя заболеваемость составляет 8-9 на 100 тысяч населения.

В последние годы в России отмечается рост числа заболевших и числа умерших от гепатоцеллюлярного рака. Удельный вес ГЦР в России в 2005-2009 гг. в структуре онкологической заболеваемости ко-



**Рис. 1. Морфологическая характеристика первичных новообразований печени**

лебался от 1,38 до 1,31%, в структуре онкологической смертности - от 2,83 до 2,94%.

Факторы риска ГЦР изучены достаточно подробно. Наиболее значимые из них – цирроз печени любой этиологии, вирусные гепатиты, длительный контакт с афлотоксинами, продуцируемыми грибами *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*. Анаболические стероиды также могут способствовать развитию ГЦР. По данным литературы 75% случаев ГЦК возникают на фоне цирроза печени токсического, вирусного, генетического (метаболического) происхождения. Сочетание факторов, как правило, повышает вероятность развития ГЦК. Известно, что сочетание вирусного гепатита со злоупотреблением алкоголя удваивает риск ГЦР. Сочетание HBV и HVC-инфекции также усиливает риск ГЦР [2,4,6,9].

Изученные факторы риска ГЦР позволяют прогнозировать рост заболеваемости этой патологией в России. Для этого имеется несколько предпосылок:

1. Увеличение числа больных циррозом печени, большей частью вирусного происхождения. В последние 15 лет в России наблюдается значительный рост числа инфицированных вирусами гепатитов В и С. Этот факт дает возможность прогнозировать увеличение и числа больных циррозом печени.

2. Увеличение продолжительности жизни у пациентов с циррозами печени в результате современной эффективной терапии.

3. Возрастной пик заболеваемости вирусными, алкогольными, токсическими гепатитами смещается в сторону «омоложения».

4. Возрастающая «химическая атака» на организм человека (пищевые, бытовые химикаты, употребление синтетических стероидов и пр.).

5. Рост метаболических заболеваний среди населения.

ГЦР обычно развивается на фоне имеющегося хронического заболевания печени и не имеет специфических симптомов, вследствие чего редко диагностируется своевременно. На момент постановки диагноза в 75% случаев опухоль имеет мультифокальный рост.

Всемирной Гастроэнтерологической Организацией в 2009 году рекомендовано проведение скрининга ГЦР среди пациентов – носителей вируса гепатита В и С, больных хроническими вирусными гепатитами, больных циррозом печени различной этиологии. При скрининге гепатоцеллюлярной карциномы в группах риска рекомендовано определять уровень альфафетопротеина (АФП) в крови каждые 3 месяца и проводить ультразвуковое исследование каждые 4-6 месяцев. Рост АФП наблюдается лишь в 50-75% случаев развития ГЦК, а диагностически значимый уровень, согласно рекомендациям ESMO, выше 400 нг/мл. Цель скрининга – обнаружение очаговых образований менее 3 см, так как именно при этих размерах опухоли возможно провести радикальное хирургическое вмешательство с благоприятным прогнозом. КТ и МРТ дают возможность визуализировать узлы диаметром менее 1 см, однако не имеют специфической картины, характеризующей малигнизацию процесса при нодулярном циррозе. Важным критерием диагностики ГЦК остается морфологическая верификация процесса. Однако метод также малоинформативен при нодулярном циррозе, когда очаг карциномы может развиваться в одном или нескольких узлах одновременно. Диагностика ГЦК на фоне имеющегося многолетнего нодулярного цирроза остается сложной нерешенной задачей. Основным критерием диагностики ГЦР у пациентов этой группы является сочетание фактов наличия очагового гиперваскулярного образования и повышения уровня альфафетопротеина выше 400 нг/мл [1,2,8].

Зарубежные данные, посвященные изучению эффективности скрининга печеночно-клеточного рака, носят разноречивый характер. Одни свидетельствуют о повышении выживаемости, другие – о бесполезности и отсутствии экономической эффективности скрининга ГЦР [5,7].

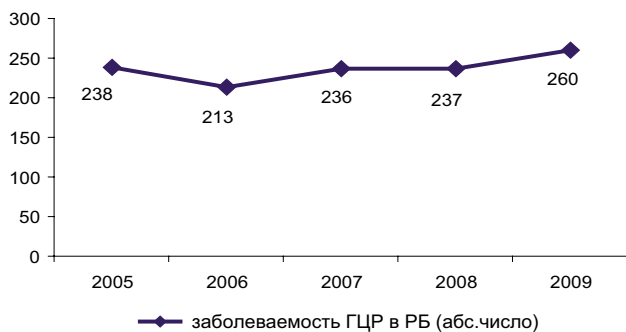
Успех лечения при печеночно-клеточном раке определяется стадией заболевания на момент постановки диагноза. Пациентам с начальной стадией проводится оперативное лечение – резекция, трансплантация, локальная деструкция. У пациентов с неоперабельным или метастазирующим процессом прогноз жизни неблагоприятный, средняя продолжительность их жизни в среднем составляет 6-8 месяцев. В России из 6500 ежегодно регистрируемых первичных пациентов около 90% считаются неоперабельными. Возможности химиотерапии ограничены, она не влияет на исход и качество жизни пациентов. Медиана выживаемости при использовании рекомендованных химиопрепаратов составляет 3-4 месяца [1]. При этом общее расчетное экономическое бремя ГЦР в РФ в 2008 г. составило 2 644,02 млн. рублей при абсолютном числе впервые заболевших - 5502 человек.

Таким образом, учитывая прогнозируемый рост заболеваемости ГЦР, крайне неблагоприятную ситуацию с диагностикой данной патологии, высокотехнологичное и, как следствие - дорогостоящее лечение необходимо рассматривать как социально значимые и перспективные направления в онкологии:

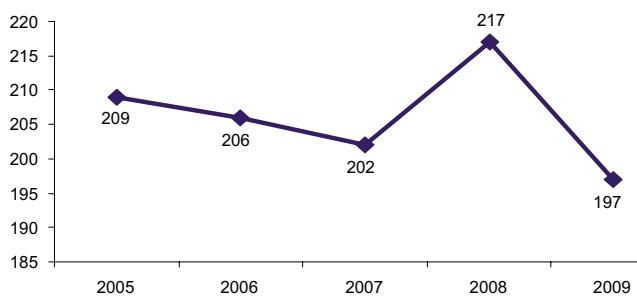
1. Профилактику ГЦР.
2. Разработку и внедрение скрининговых программ.
3. Поиск путей ранней диагностики ГЦР с целью проведения своевременного эффективного лечения.

### Материалы и методы

При анализе показателей в период с 2005 по 2009 годы на фоне роста общей онкологической заболеваемости в Республике Башкортостан, как и в России в целом, отмечается рост числа заболевших первичным раком печени при тенденции к снижению удельного веса данной патологии.



**Рис. 2. Абсолютное число заболевших гепатоцеллюлярным раком в РБ**



**Рис. 3. Абсолютное число умерших от гепатоцеллюлярного рака в РБ**

Рис. 2 и 3 демонстрируют рост заболеваемости ГЦК в 2005-2009 гг. в Республике Башкортостан при непостоянной тенденции к снижению смертности от ГЦР.

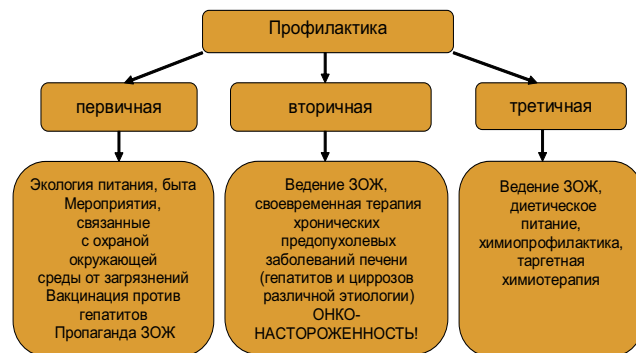
Проведен анализ возможных путей профилактики ГЦР. При планировании мер профилактики ГЦР учтены многофакторность его возникновения и опыт деятельности системы здравоохранения РБ в этой области. Современные меры профилактики ГЦК проанализированы и рассмотрены с позиции врача-онколога, разделены на три группы, а именно на меры первичной, вторичной и третичной профилактики.

Проведен анализ современных скрининговых методов для ГЦК. Для этого на базе поликлиники №2 ГУЗ РКОД МЗ РБ исследовательской группой обследовано более 300 пациентов, имеющих хронический вирусный гепатит с давностью заболевания более 10 лет с целью ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. У пациентов использовались следующие методы диагностики — изучение анамнеза и жалоб, объективное обследование, определение уровня альфафетопротеина крови (АФП),

раковоэмбрионального антигена (РЭА), ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

### Результаты и обсуждение

Современные меры профилактики ГЦК разделены на три группы — меры первичной, вторичной и третичной профилактики. Основные пути профилактики ГЦК представлены на рис. 4.



**Рис. 4. Пути профилактики гепатоцеллюлярной карциномы**

Так как гепатоцеллюлярный рак имеет многогранный патогенез, санитарно-просветительная работа является одной из важных составляющих его профилактики на различных этапах. Роль личностного (поведенческого) фактора велика в предупреждении заболеваний, в раннем обращении за медицинской помощью. Этот фактор влияет также на сроки выздоровления, эффективность лечения, восстановление трудоспособности, предупреждение рецидивов заболевания. Санитарно-просветительная работа среди населения является важнейшей составляющей в формировании здорового образа жизни людей, что является одним из главных направлений национального проекта «Здоровье». Здоровый образ жизни (ЗОЖ) — это определенный образ жизни человека, его поведения, мышления, привычек, которые обеспечивают высокий уровень здоровья. По данным ВОЗ, здоровье человека на 50-55% определяется условиями и образом жизни, на 25% — экологическими условиями, на 15-20% оно обусловлено генетическими факторами и лишь на 10-15% — деятельностью системы здравоохранения. Основные составляющие ЗОЖ — это умеренное и сбалансированное питание, правильный режим дня, двигательная активность, закаливание, личная гигиена, грамотное экологическое поведение, психогигиена, умение управлять своими эмоциями, сексуальное воспитание, отказ от вредных привычек, безопасное поведение в социуме, предупреждение травматизма и отравлений.

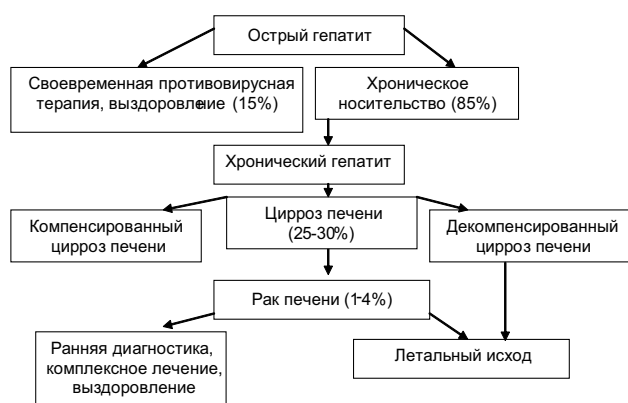
Наиболее управляемыми мерами первичной профилактики ГЦК являются профилактика вирусных гепатитов В и С и борьба с алкоголизмом. Ведущими направлениями профилактики вирусных гепатитов являются иммунизация населения и обследование доноров. Так, например, по итогам реализации приоритетного национального проек-

та «Здоровье» в 2009 году в Республике Башкортостан выделение дополнительных финансовых средств для обеспечения населения вакцинами против вирусного гепатита В позволило снизить заболеваемость гепатитом В в 1,9 раз. Объем выдачи ЛПУ плазмы, прошедшей карантинное хранение, в нашем регионе увеличился в 1,7 раз. Достигнутые показатели на примере Республики Башкортостан свидетельствуют об эффективности направленного финансирования в этой области [3].

Однако проблема роста заболеваемости гепатитом В в России в целом сегодня остается нерешенной и требует продолжения научных исследований, в частности разработки вакцин и противовирусных препаратов. Так, за последние 10 лет заболеваемость вирусными гепатитами В и С в России возросла в 2,3 раза и составила 54,68 на 100 тысяч населения в 2008 году против 23,58 на 100 тыс. – в 1999 году.

Профилактика и лечение гепатитов В и С, мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни у граждан РФ, включая сокращение потребления алкоголя и табака (выделение денежных средств из Федерального бюджета, бюджетов субъектов РФ на оснащение Центров здоровья, формирование программ по культуре здорового питания населения и др.) остаются одними из важных составляющих Приоритетного национального проекта «Здоровье» [3].

Среди мер вторичной профилактики ГЦК наиболее актуальными являются своевременная диагностика вирусных гепатитов и лечение, направленное на восстановление функции печени и предотвращение цирроза.



**Рис. 5. Клинические этапы развития первичного рака печени на фоне хронического вирусного гепатита**

В зависимости от характера течения заболевания, этапы его могут реализовываться в сроки от 10 до 50 лет. Из рисунка 5 видно, что наиболее управляемым звеном при инфицировании вирусом гепатита В или С является их своевременная диагностика и качественное лечение. Активная диагностика вирусных гепатитов при диспансеризации населения позволяет раньше обнаружить заболевание и своевременно провести противовирусную терапию.

По данным исследователей этой области, приблизительно 25-30% инфицированных пациентов имеют шанс формирования цирроза печени в среднем в течение 20 лет от момента предполагаемого или установленного первичного инфицирования, то есть в возрасте 40 лет. Ежегодный риск развития ГЦК у больных компенсированным циррозом печени составляет около 3%, декомпенсированным циррозом – 5-10%.

Скрининг ГЦК, проведенный среди пациентов, имеющих хронический вирусный гепатит, вскрыл некоторые организационные недостатки - плохая информированность населения о течении болезни и возможных последствиях, несовершенство диспансеризации пациентов с хроническими вирусными гепатитами, отсутствие проведения скрининговых мероприятий в поликлиниках по месту жительства и вообще отсутствие регулярного стандартного обследования у данной группы пациентов. Среди обследованных 300 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В с давностью заболевания 10 и более лет злокачественное новообразование печени не было выявлено ни в одном случае. АФП и РЭА крови у обследованных пациентов было в пределах нормы (от 0 до 20 нг/мл). При УЗИ печени очаговые образования были выявлены у 3 пациентов, но при углубленном обследовании (КТ с ВВБК, МРТ, лапароскопия) злокачественное новообразование печени не было подтверждено.

### Выводы

1. В РБ, как и в России, в последние годы наблюдается рост заболеваемости ГЦК, диктующий усиление направленных профилактических мер и необходимость активной ранней диагностики этой патологии.

2. Дополнительные финансовые средства, направленные на иммунизацию населения против вирусного гепатита и диагностику вирусных гепатитов, позволили снизить заболеваемость и выявлять заболевания у охваченного контингента.

3. Имеющиеся сегодня в арсенале врача методы исследования и организация диспансеризации групп риска не позволяют обеспечить раннюю диагностику ГЦК, о чем свидетельствуют показатели запущенности.

4. Наиболее актуальными направлениями в решении проблемы гепатоцеллюлярного рака является поиск новых методов диагностики, маркеров малигнизации, а также повышение онконастороженности гастроэнтерологов при работе с пациентами групп риска.

### Список литературы

1. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний / Под ред. М.М.Бояджиса, П.Ф.Лебоуица, Дж.Н.Фрейма, Т.Фоджо: пер. с англ. / под ред. С.А.Тюляндина, И.В. Поддубной. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 56-59.

2. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: проф.

С.А.Тюляндин, к.м.н. Д.А.Носов, проф. Н.И. Переводчикова. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2009. - С. 247-248.

3. Приоритетный национальный проект «Здоровье» Республика Башкортостан. Итоги реализации 2009 год // Тез. докл. МЗ РБ. - Уфа, 2010. - С. 6-9.

4. Чебнэр Б.Э. Руководство по онкологии // Брюс Э.Чебнэр, Томас Дж. Линч, Дэн Л. Лонго: пер. с англ. / под общ. ред. акад. РАЕН, проф. В.А.Хайленко. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - С. 441-447.

5. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma / B.N. Zhang, B.N. Yang, Z.Y. Tang // J. Cancer Res. Clin. Oncol. - 2004. - №130. - P. 417-422.

6. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease / H. Tsukuma, T.

Hiyama, S. Tanaka et al. // N. Engl. J. Med. - 1993. - №328. - P. 1797-1801.

7. Screening for liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong, China / J.G. Chen, D.M. Parkin, Q.G. Chen et al. // J. Med Screen. - 2003. - №10. - P. 204-209.

8. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high-risk group in Taiwan / T.H. Chen, C.J. Chen, M.F. Yen et al. // Int. J. Cancer. - 2002. - №98. - P. 257-261.

9. Velazquez R.F., Rodriguez M., Navascues C.A. et al. Prospective analysis of risk factor for hepatocellular carcinoma patients with liver cirrhosis // Hepatology. - 2003. - Vol. 37. - P. 520-527.