
ОБЗОРЫ

УДК: 616.36-006.6-036

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ КАПСУЛЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Кутихин, Л.В. Начева, Ю.А. Магарилл

*ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава»,
650029, г. Кемерово 29, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: antonkutichin@mail.ru*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР) – один из наиболее распространенных типов рака. Возможно, что один из прогностических факторов при ГЦР связан с наличием или отсутствием капсулы у опухоли и степенью капсулярной инвазии. Дальнейшее изучение молекулярно-биологических аспектов формирования капсулы, несомненно, будет способствовать четкому пониманию процесса гепатоканцерогенеза и определению новых прогностических маркеров.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, капсула, инкапсуляция, капсулярная инвазия, прогностическая роль.

PROGNOSTIC ROLE AND MOLECULAR-BIOLOGICAL ASPECTS OF HCC CAPSULE FORMATION: REVIEW

A.G. Kutikhin, L.V. Natcheva, Yu.A. Magarill

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

22a Voroshilova Street, 650029-Kemerovo, e-mail: antonkutichin@mail.ru

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancer diseases. It is possible that one of the prognostic factors is related to capsular status and capsular invasion. Further investigations of molecular-biological aspects of capsular formation undoubtedly will contribute to clear understanding of hepatocarcinogenesis and determination of new prognostic markers.

Key words: hepatocellular carcinoma, capsule, encapsulation, capsular invasion, prognostic role.

Гепатоцеллюлярная карцинома (hepatocellular carcinoma, HCC) – один из наиболее распространенных типов рака. Ежегодно в мире регистрируется около 400 тыс. заболевших. Доля HCC среди всех первичных злокачественных опухолей печени составляет 80 %, а 5-летняя выживаемость не превышает 5–9 % [60]. Распространенность HCC характеризуется широкой географической вариабельностью – от низких показателей заболеваемости в Северной Америке и Европе до высоких в странах Африки и Азии. Заболеваемость у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Известно, что развитие HCC тесно связано с хроническими гепатитами В и С, а также циррозом печени. Особенности режима питания, воздействие микотоксинов, афлатоксинов и метаболические нарушения при различных заболеваниях также вносят определенный вклад в гепатоканцерогенез.

Как и в случае многих других злокачественных опухолей, развитие HCC – многоэтапный процесс, ведущий к аккумулярованию генетических и эпигенетических изменений в регуляторных генах, активации онкогенов и инактивации или потере опухолесупрессорных генов [51]. Выявление прогностических маркеров – один из ключевых аспектов в изучении HCC. Клинические прогностические факторы HCC включают стадирование по системе TNM, степень клеточной дифференцировки, степень опухолевой инвазии, возникновение рецидивов. Молекулярными прогностическими факторами HCC можно считать степень пролиферативной активности опухолевых клеток, уровень экспрессии опухолесупрессорных и промоторных генов, контроллеров клеточного цикла, метаболических генов, ECM (extracellular matrix)-деградирующих протеиназ, активность клеточной адгезии и различ-

ные ангиогенные факторы. Все они относятся к биомаркерам гепатоканцерогенеза, определяют исходы лечения и влияют на выживаемость пациентов с НСС [37].

Возможно, что один из прогностических факторов связан с наличием или отсутствием капсулы у опухоли и степенью капсулярной инвазии, этому вопросу и посвящен данный обзор литературы. Сведения о частоте инкапсуляции НСС варьируют в широких пределах – от 3,6 % до 86,4 %. Капсулы подразделяют на два типа: истинные и ложные. Первый тип представляет собой отчетливые фиброзные гиалинизированные капсулы толщиной в несколько миллиметров. Псевдокапсула состоит из компрессированной ретикулиновой стромы соседней печеночной паренхимы и ассоциируется с экспансивным типом роста опухоли [30].

Происхождение капсулы НСС остается неясным [17]. Предполагается возможность фиброгенеза на границе двух опухолевых узлов с последующей фибринизацией на начальной стадии, когда узел НСС увеличивается до 1,5 см и больше [28]. Также была выдвинута гипотеза о том, что формирование капсулы является результатом компрессии и коллагенизации примыкающей стромы. Однако этот механизм подвергается сомнению, так как размер опухоли не коррелирует с толщиной капсулы или ее частотой. Это поддерживает гипотезу о том, что в формировании капсулы НСС играет роль, скорее, активный фиброз, чем опухолевая компрессия соседней стромы.

По степени инвазивности опухоли с псевдокапсулой не отличаются от опухолей с фиброзной капсулой. Цирроз печени у больных с опухолями, имеющими псевдокапсулу, встречается реже, чем у больных, имеющих опухоли с фиброзной капсулой. Размер опухолей с псевдокапсулой меньше, чем опухолей с фиброзной капсулой [14].

Ueda et al. [52] доказали, что интактная капсула предотвращает распространение опухолевых клеток за границы опухоли за счет щелевидного сосудистого пространства внутри капсулы. Если капсула инфильтрирована, опухолевые клетки могут попадать через ее сосуды в соседние печеночные ткани, а также распространяться по организму через воротную и печеночные вены.

Барьерная функция капсулы подчеркивается и в других работах [13, 15, 49]. Альтернативное объяснение положительной прогностической значимости капсулы заключается в том, что инкапсулированные опухоли обычно характеризуются меньшей гистологической агрессивностью [53].

Инкапсулированность опухоли является одним из признаков, определяющим стадирование НСС. Опухоли I стадии включают в себя образования не более 2 см в диаметре, могут быть инкапсулированы без инвазии в окружающую ткань (стадия IA) или неинкапсулированы и инвазировать в соседние ткани (стадия IB). Для II стадии характерны опухоли не более 2 см в диаметре, васкулярная инвазия которых ограничивается мелкими сосудами капсулы, и инкапсулированные опухоли более 2 см в диаметре, не инвазирующие в окружающую ткань. Стадия IIIA включает опухоли более 2 см в диаметре, инвазирующие мелкие сосуды опухолевой капсулы и/или сателлиты около опухоли без венозной инвазии [18].

Winston et al. [59] показали, что не существует различий в наличии капсулы НСС среди пациентов, страдающих и не страдающих циррозом печени. Не найдено никаких различий и в инкапсуляции HBV- и HCV-связанных НСС [24]. Размер опухоли коррелирует с наличием капсулы, показано, что опухоли диаметром более 10 см имели капсулу существенно реже, чем более мелкие новообразования. Капсула возникает на ранней стадии развития опухоли, и инкапсулированность коррелирует с пониженной вероятностью опухолевой эмболии и с лучшей дифференцировкой опухолевых клеток [64]. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном многоцентровом исследовании Figueras et al. [10], согласно их данным, опухоли диаметром более 5 см имели капсулу значительно реже, чем диаметром менее 5 см. Похожая точка зрения излагается и в других работах [25, 46]. В то же время Zeng et al. приходят к противоположным выводам [68]. Солитарные НСС имеют капсулу чаще, чем узловые, характеризующиеся наличием более одного опухолевого узла [56, 68].

В литературе нет единой точки зрения о влиянии капсулы на выживаемость пациентов

с НСС. Ряд исследователей [20, 50, 61, 65, 67] считают, что инкапсуляция гепатоцеллюлярной карциномы не является прогностически важным фактором и не влияет на выживаемость больных с этим заболеванием. Однако в большинстве работ [4, 5, 9, 12, 16, 21, 23, 29, 31, 33, 35, 38, 40–45, 47, 62, 66] указывается на благоприятную прогностическую роль наличия капсулы. По мнению Ueki et al. [53], наличие капсулы снижает вероятность локального и дистанционного рецидивирования опухоли, однако не оказывает влияния на общую выживаемость пациентов с НСС.

Инкапсулированные НСС (с четко видимой на КТ или МРТ капсулой) хорошо поддаются хирургическому вмешательству, в то время как для неинкапсулированных опухолей более подходят нехирургические методы лечения, такие как трансартериальная хемоземболизация. Отмечена связь между инкапсулированностью опухоли и более высоким внутриопухолевым давлением, а также высоким градиентом давления, которые ассоциированы с венозной инвазией и внутрипеченочным метастазированием [38]. По мнению большинства исследователей, инфильтрация в капсулу опухоли снижает выживаемость у пациентов с НСС [2, 8, 27, 54, 69]. Противоположная точка зрения высказывается лишь в работе Yeh et al. [65].

Типы инфильтрации капсулы разделяют на экстракапсулярный, при котором раковые клетки инвазируют наружу капсулы и проникают в печеночную паренхиму, и интракапсулярный (наблюдается чаще), в котором раковые клетки оставались внутри капсулы. Клинико-патологических различий не выявлено, но толщина капсулы у опухолей с интракапсулярным типом инфильтрации больше, чем у опухолей с экстракапсулярным. Экстракапсулярный тип распространения опухолевых клеток является неблагоприятным прогностическим признаком и характеризуется меньшей выживаемостью. Индекс инфильтрации не коррелировал с другими клиникопатологическими факторами и выживаемостью пациентов с интракапсулярным типом инфильтрации [13].

Опухоли, характеризующиеся массивным некрозом при трансартериальной хемоземболизации, инкапсулированы чаще опухолей с

меньшим объемом некроза, что ассоциируется с лучшей выживаемостью. Показана статистически достоверная корреляция между толщиной капсулы и эффективностью опухолевого некроза после хемоземболизации. Причины относительно малого некроза неинкапсулированных НСС до конца не выяснены [25]. Показано, что контраст, введенный в воротную вену, проникает только в неинкапсулированные опухоли. Это дало возможность выдвинуть гипотезу о существенной разнице в кровоснабжении инкапсулированных и неинкапсулированных НСС, что может существенно влиять на опухолевый некроз после эмболизации печеночной артерии. Тип гистологического роста клеток на границе между опухолью и нормальными тканями может также влиять на возникновение некроза при трансартериальном лечении. Гемоземболизация наиболее эффективна при лечении инкапсулированных опухолей с экспансивным типом роста [55].

Известно, что НСС часто характеризуются повышенной экспрессией αV -интегринов на поверхности неопластических клеток. Такая гиперэкспрессия обычно клинически ассоциирована с локальной инвазией и метастатической диссеминацией. αV -интегрины играют важную роль в клеточной миграции на экстрацеллюлярные субстраты, такие как фибронектин и витронектин. Они способны взаимодействовать с металлопротеиназами, такими как MMP2, способствуя ЕСМ-деградации и миграции опухолевых клеток. Кроме того, αV -интегрины участвуют в регуляции клеточного цикла и способны ингибировать апоптоз путем воздействия на ген p53. Экспрессия αV -интегринов более часто наблюдается у низкодифференцированных НСС по сравнению с высокодифференцированными и коррелируется с инфильтративным ростом опухоли, отсутствием капсулы у опухоли и капсулярной инвазией. Данные факторы наблюдаются чаще в тех случаях, когда экспрессия αV -интегринов была ассоциирована с обширными отложениями витронектина [29].

По мнению Smith et al. [47], гиперэкспрессия набора из 10 маркерных генов пролиферации опухолевых клеток (PCNA (proliferating cell nuclear antigen), CDC2 (cell division cycle 2), p18, CDK5 (cyclin-dependent kinase 5), CDK7 (cyclin-

dependent kinase 7), CCNA (cyclin A2), CDKN3 (CDK2 inhibitor 3), CDC25C (cell division cycle 25C), CCNG1 (cyclin G1), CCNE2 (cyclin E2) коррелирует с отсутствием капсулы у опухоли и сопровождается слабой дифференцировкой ее клеток.

Не существует единого мнения по поводу корреляции экспрессии VEGF и наличия капсулы у опухоли. Этот фактор играет важную роль в ангиогенезе опухоли, который необходим для опухолевого роста, инвазии и метастазирования. VEGF является биомаркером опухолевой инвазивности, и высокий уровень изоформы 165 VEGF mRNA ассоциируется с повышенным риском рецидивирования и пониженной выживаемостью пациентов (в отличие от изоформы 121 этого фактора). Высокий предоперационный уровень VEGF в сыворотке крови коррелирует с отсутствием капсулы у гепатоцеллюлярной карциномы и является биомаркером опухолевой инвазивности. Кроме того, уровень VEGF в сыворотке крови напрямую коррелирует с экспрессией VEGF опухолевыми клетками [33, 34, 63]. Однако существует противоположная точка зрения, эти авторы [2, 3, 8, 16, 17] указывают на отсутствие корреляции между высоким уровнем экспрессии VEGF165 mRNA и формированием капсулы у опухоли, а также прямую зависимость между экспрессией VEGF и капсулярной инвазией.

Ген SYK (spleen tyrosine kinase) является опухолесупрессорным геном, и отсутствие его экспрессии, происходящее вследствие его метилирования, коррелирует с развитием некоторых типов рака, в том числе и HCC. Показано, что степень метилирования генов SYK, E-cadherin, TIMP-3 не коррелирует с наличием капсулы у гепатоцеллюлярной карциномы [67].

Ген RhoC участвует в процессах реорганизации цитоскелета и клеточной адгезии, а также играет определенную канцерогенную и метастатическую роль у некоторых злокачественных опухолей, в том числе и у HCC. NHCC (узловая HCC) более инвазивна и чаще метастазирует по сравнению с SLHCC (солитарная обширная HCC). Частота наличия капсулы у SLHCC больше, чем у NHCC, однако экспрессия гена RhoC (выше у NHCC) никак не влияет на данный клиникопатологический

параметр, хотя и коррелирует с плохим прогнозом для пациента [56].

В норме ген p53 является опухолесупрессорным, регулируя синтез и репарацию ДНК, а также программируя клеточную смерть. Мутантный (инактивированный) ген коррелирует с дедифференциацией опухоли, повышенной выживаемостью раковых клеток, генетической нестабильностью, метастатическим потенциалом, резистентностью к химиопрепаратам, капсулярной инвазией и поражением опухолью воротной вены. Многие авторы [15, 27, 35, 45, 49, 54] подтверждают пониженную выживаемость у пациентов с такой экспрессией. Choi et al. [7] и Sung et al. [49] не обнаружили корреляции между гиперэкспрессией мутантного гена p53 и наличием/отсутствием капсулы у опухоли. В то же время Jeng, Sheen et al. [15, 45] связали гиперэкспрессию мутантного гена p53 с отсутствием или незавершенностью капсулы опухоли, в то время как при меньшей выработке этого гена опухоли имели полную капсулу.

Присутствие или отсутствие опухолевой капсулы может быть связано с потерей гетерозиготности по некоторым локусам хромосом [70]. Так, потеря гетерозиготности по локусу D8S1721 хромосомы 8p23.1 часто приводит к отсутствию капсулы у опухоли. Кроме того, потеря гетерозиготности по этому же локусу чаще наблюдается у пациентов с HCC без интактной капсулы, чем у пациентов с интактной капсулой. В этом регионе находится HCC-супрессорный ген, теряющийся или инактивирующийся при потере гетерозиготности по данному региону [26]. Делеции по специфичным регионам хромосомы 8p ассоциируются с опухолевой прогрессией и агрессивным поведением опухоли [36].

Ген HIF-2 α /EPAS1 (hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α /endothelial PAS domain protein1 (EPAS1)) играет роль в адаптации опухоли к гипоксии и принимает участие в опухолевой прогрессии и ангиогенезе. Bangoura et al. [2, 3], изучавшие экспрессию данного гена у пациентов с HCC, пришли к выводу, что экспрессия HIF-2 α /EPAS1 коррелирует с инфильтрацией капсулы опухоли, но не коррелирует с формированием капсулы. Подтверждено, что усиленная экспрессия этого гена клетками HCC является

независимым неблагоприятным прогностическим признаком.

Тканевой фактор влияет на клеточную миграцию и клеточную адгезию, способствуя метастазированию опухоли. Кроме того, он усиливает опухолевый рост и метастазирование через индуцирование ангиогенеза опухоли. Высокий уровень экспрессии тканевого фактора опухолевыми клетками ассоциируется с отсутствием капсулы у НСС [32].

Ген гранулин-эпителинового прекурсора (GEP) высоко экспрессируется в тканях НСС. Кодированный им белок является одним из факторов роста опухоли, стимулируя клеточную пролиферацию и способствуя венозной инвазии, значительному размеру опухоли и раннему внутрипеченочному рецидивированию. Снижение его экспрессии замедляет рост опухоли. Высокий уровень GEP ассоциируется с отсутствием капсулы у НСС [6]. Некоторые гены из семейства клаудинов ассоциируются с клеточной инвазией и адгезией. Пониженная экспрессия гена, отвечающего за синтез клаудина-10, коррелирует с наличием капсулы у опухоли и с лучшим прогнозом заболевания [5].

Высокий уровень экспрессии гена AC133 (поверхностного маркера клеток-предшественников) в соседней с опухолью печеночной ткани коррелирует с отсутствием капсулы у опухоли, что ухудшает прогноз заболевания. AC133-положительные клетки являются раковыми стволовыми клетками и создают резерв для пролиферации, самообновления и дифференцировки раковых клеток, хотя их доля среди них мала (0,1–2,5 %). Отмечено повышенное содержание эндотелиальных клеток-предшественников в опухолевой и параопухолевой ткани у инкапсулированных опухолей по сравнению с неинкапсулированными. При НСС с капсулярной инвазией также было отмечено высокое содержание этих клеток в опухолевой ткани [66].

Существует корреляция между повышенной экспрессией iNOS (inducible nitric oxide synthase) и MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), отсутствием капсулы у опухоли и увеличенной вероятностью ее рецидива. Повышенная экспрессия MMP-9 коррелирует с большим размером опухоли и ее агрессивностью. Продуцируемый iNOS NO может повышать экс-

прессию MMP-9 и COX-2 (cyclooxygenase-2), ускоряя ангиогенез и увеличивая агрессивность опухоли [48].

COX-2 играет важную роль в гепатоканцерогенезе, ассоциируясь с воспалительным процессом, ростом и дифференцировкой опухолевых клеток, ангиогенезом опухоли и предотвращением своевременного апоптоза. Экспрессия iNOS и COX-2 не влияет на наличие капсулы у опухоли и капсулярную инвазию [1, 22, 39]. Существует корреляция между экспрессией опухолевыми клетками CD34 и наличием капсулы, однако нет такой корреляции для инвазии в капсулу опухоли [39].

Гиперэкспрессия циклина D1 ассоциируется с отсутствием капсулы у опухолей подобного типа и играет определенную роль в их прогрессии. Гиперэкспрессия циклина D1 наступает после стадии инициации гепатоканцерогенеза, и она связана с прогрессией и агрессивностью HBV-связанных НСС. Это объясняется тем, что циклин D1 формирует комплекс с циклинзависимой киназой 4 или циклинзависимой киназой 6 и фосфорилирует pRb, который регулирует переход клетки из стадии G1 в стадию S клеточного цикла [7]. Высокая микрососудистая плотность ассоциируется с отсутствием капсулы у опухоли, с наличием метастазов, инфильтрацией и слабой дифференцировкой клеток опухоли [63].

Повышенная экспрессия HDGF (hepatoma-derived growth factor) коррелирует с отсутствием капсулы у опухоли, являясь неблагоприятным прогностическим признаком еще и из-за влияния на некоторые другие признаки, индуцирующие рост опухоли. HDGF стимулирует ангиогенную активность и способствует повышенной агрессивности опухоли [12].

Белок WAVE2 (Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2) участвует в клеточной миграции и в метастазировании. Гиперэкспрессия этого белка опухолевыми клетками коррелирует с многими неблагоприятными прогностическими признаками, в том числе и с отсутствием капсулы у опухоли, и способствует пониженной выживаемости пациентов с такой гиперэкспрессией [62].

Известно, что IL-8 регулирует рост опухолевых клеток у различных типов злокачественных

опухолей. Кроме того, он играет определенную роль в ангиогенезе, пролиферации клеток опухоли и эндотелия сосудов, а также в миграции и диссеминации опухолевых клеток. Повышенный уровень IL-8 способствует прогрессии опухоли и венозной инвазии. Высокое содержание IL-8 в сыворотке и его экспрессия опухолевыми клетками коррелировали как со снижением выживаемости, так и с отсутствием капсулы у опухоли [40].

Установлено, что высокий уровень экспрессии мутантного гена, кодирующего синтез hTcf-4 (human T-cell transcription factor-4), коррелирует с отсутствием капсулы у НСС и с внутрипеченочным метастазированием [19]. Это позволило им прийти к выводу, что гиперэкспрессия данного гена тесно связана с развитием и прогрессией опухоли. Tcf-4 функционально взаимодействует с бета-катенином для трансактивации целевых генов. Возможно, канцерогенное воздействие данного гена вызвано его взаимодействием с Е-кадгеринном. Известно, что комплекс Tcf и бета-катенина в ядре присоединяется к промотору гена Е-кадгерина и ухудшает транскрипцию данного гена. С другой стороны, прекращение экспрессии Е-кадгерина может усиливать экспрессию Tcf-бета-катенина, в результате чего влияние Е-кадгерина на межклеточную адгезию снижается, что может обуславливать метастатическую способность опухолевых клеток. Такое взаимодействие особенно важно в свете исследования Zhai et al. [69], которые показали, что пониженная экспрессия Е-кадгерина коррелирует с инвазией раковых клеток в капсулу опухоли и с пониженной выживаемостью, играя важную роль в гепатоканцерогенезе.

Активация NF-каппаВ (nuclear factor kappaB) и гиперэкспрессия uPA (urokinase plasminogen activator) непосредственно связаны друг с другом и ассоциируются с НСС агрессивного течения из-за отсутствия инкапсуляции у опухоли и некоторых других клиникопатологических признаков [4].

Капсулярная инвазия является одним из первых и ключевых этапов в инвазии и метастазировании НСС. Она инициируется деградацией ЕСМ и определяет прогноз пациентов с НСС. Желатиназа В является желатин (матрикс)-деградирующей металлопротеиназой и дегради-

рует ЕСМ окружающих опухоль фибротических тканей и кровеносных сосудов. При ее гиперэкспрессии желатинолитическая активность повышается, и поэтому гиперэкспрессия желатиназы В опухолевыми клетками коррелирует с капсулярной инвазией у гепатоцеллюлярных карцином [20].

Известно, что bFGF (basic fibroblast growth factor) продуцируется клетками опухоли и принимает участие в неоваскуляризации НСС. Экспрессия данного фактора в раковой ткани и его концентрация в сыворотке коррелируют с васкуляризацией опухоли и пониженной выживаемостью больных с НСС. Экспрессия bFGF у больных гепатоцеллюлярной карциномой коррелирует со степенью инфильтрированности капсулы опухоли, но не коррелирует с васкуляризацией капсулы [11].

Экспрессия гена НССА3 (НСС associated gene 3, STW-2), ассоциирующегося с раком печени, тесно связана с инвазией клеток НСС в капсулу опухоли, а также с агрессивностью НСС и с ее способностью к метастазированию [58]. Особенность этого гена состоит в высоком уровне экспрессии в раковой печеночной ткани по сравнению с нормальными тканями, что указывает на его участие в гепатоканцерогенезе. Эти же авторы подтвердили связь между экспрессией НСС-связанного гена НССА2 (НСС associated gene 2) и инвазией в капсулу опухоли. Экспрессии этого гена в печени взрослых не наблюдается, однако она присутствует в печени плода и в клетках НСС. Это позволило предположить, что экспрессия НССА2 играет определенную роль в развитии и прогрессии опухоли [57].

Результаты обзора приведенных выше исследований указывают на важность наличия или отсутствия капсулы у опухоли, а также степени капсулярной инвазии при прогнозировании схемы и результатов лечения. Дальнейшее изучение молекулярно-биологических аспектов формирования капсулы, несомненно, будет способствовать четкому пониманию процесса гепатоканцерогенеза и определению новых прогностических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bae S.H., Jung E.S., Park Y.M. et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in hepatocellular carcinoma and growth inhibition

- of hepatoma cell lines by a COX-2 inhibitor, NS-398 // Clin. Cancer Res. 2001. Vol. 7 (5). P.1410–1418.
2. *Bangoura G., Liu Z.S., Qian Q. et al.* Prognostic significance of HIF-2alpha/EPAS1 expression in hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13 (23). P. 3176–3182.
 3. *Bangoura G., Yang L.Y., Huang G.W., Wang W.* Expression of HIF-2alpha/EPAS1 in hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2004. Vol. 10 (4). P. 525–530.
 4. *Chan C.F., Yau T.O., Jin D.Y. et al.* Evaluation of nuclear factor-kappaB, urokinase-type plasminogen activator, and HBx and their clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (12 Pt 1). P. 4140–4149.
 5. *Cheung S.T., Leung K.L., Ip Y.C. et al.* Claudin-10 Expression Level is Associated with Recurrence of Primary Hepatocellular Carcinoma // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 551–556.
 6. *Cheung S.T., Wong S.Y., Leung K.L. et al.* Granulin-Epithelin Precursor Overexpression Promotes Growth and Invasion of Hepatocellular Carcinoma // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. P. 7629–7636.
 7. *Choi Y.L., Park S.H., Jang J.J., Park C.K.* Expression of the G1-S modulators in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule: association of cyclin D1 and p53 proteins with the progression of hepatocellular carcinoma // J. Korean Med. Sci. 2001. Vol. 16 (4). P. 424–432.
 8. *Deli G., Jin C.H., Mu R. et al.* Immunohistochemical assessment of angiogenesis in hepatocellular carcinoma and surrounding cirrhotic liver tissues // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (7). P. 960–963.
 9. *Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M. et al.* Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis: Univariate and Multivariate Analysis of Risk Factors for Intrahepatic Recurrence // Ann. Surg. 2003. Vol. 237 (4). P. 536–543.
 10. *Figueras J., Ibañez L., Ramos E. et al.* Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study // Liver Transpl. 2001. Vol. 7 (10). P. 877–883.
 11. *Hisai H., Kato J., Kobune M. et al.* Increased Expression of Angiogenin in Hepatocellular Carcinoma in Correlation with Tumor Vascularity // Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 4852.
 12. *Hu T.H., Huang C.C., Liu L.F. et al.* Expression of hepatoma-derived growth factor in hepatocellular carcinoma // Cancer. 2003. Vol. 98 (7). P. 1444–1456.
 13. *Iguchi T., Aishima S., Taketomi A. et al.* Extracapsular penetration is a new prognostic factor in human hepatocellular carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. 2008. Vol. 32 (11). P.1675–1682.
 14. *Ishigami K., Yoshimitsu K., Nishihara Y. et al.* Hepatocellular Carcinoma with a Pseudocapsule on Gadolinium-enhanced MR Images: Correlation with Histopathologic Findings // Radiology. 2008. Vol. 10. P. 1148.
 15. *Jeng K.S., Sheen I.S., Chen B.F., Wu J.Y.* Is the p53 Gene Mutation of Prognostic Value in Hepatocellular Carcinoma After Resection? // Arch. Surg. 2000. Vol. 135. P. 1329–1333.
 16. *Jeng K.S., Sheen I.S., Wang Y.C. et al.* Is the vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in resectable hepatocellular carcinoma of prognostic value after resection? // World J. Gastroenterol. 2004. Vol. 10 (5). P. 676–681.
 17. *Jeng K.S., Sheen I.S., Wang Y.C. et al.* Prognostic significance of preoperative circulating vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in resectable hepatocellular carcinoma: a prospective study // World J. Gastroenterol. 2004. Vol. 10 (5). P. 643–648.
 18. *Jeng Y.M., Peng S.Y., Lin C.Y., Hsu H.C.* Amplification of Aurora-A in Hepatocellular Carcinoma // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. P. 2065–2071.
 19. *Jiang Y., Zhou X.D., Liu Y.K. et al.* Association of hTcf-4 gene expression and mutation with clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2002. Vol. 8 (5). P. 804–807.
 20. *Kanayoshi T., Nakatsukasa H., Higashi T. et al.* Actual Invasive Potential of Human Hepatocellular Carcinoma Revealed by *in Situ* Gelatin Zymography // Clin. Cancer Res. 2001. Vol. 7. P. 4027–4032.
 21. *Kao J.T., Chuah S.K., Huang C.C. et al.* P21/WAF1 is an independent survival prognostic factor for patients with hepatocellular carcinoma after resection // Liver Int. 2007. Vol. 27 (6). P. 772–781.
 22. *Kondo M., Yamamoto H., Nagano H. et al.* Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma // Clin. Cancer Res. 1999. Vol. 5. P. 4005–4012.
 23. *Lee H.H., Joh J.W., Park J.H. et al.* Microvascular tumor embolism: independent prognostic factor after liver transplantation in hepatocellular carcinoma // Transplant Proc. 2005. Vol. 37 (2). P. 1251–1253.
 24. *Messerini L., Novelli L., Comin C.E.* Microvessel density and clinicopathological characteristics in hepatitis C virus and hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma // J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 57 (8). P. 867–871.
 25. *Miraglia R., Pietrosi G., Maruzzelli L. et al.* Predictive factors of tumor response to trans-catheter treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of pre-treatment findings // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13 (45). P. 6022–6026.
 26. *Nagai H., Pineau P., Tiollais P. et al.* Comprehensive allelotyping of human hepatocellular carcinoma // Oncogene. 1997. Vol. 14. P. 2927–2933.
 27. *Nakanishi K., Sakamoto M., Yamasaki S. et al.* Akt phosphorylation is a risk factor for early disease recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma // Cancer. 2005. Vol. 103 (2). P. 307–312.
 28. *Nakashima O.* Pathological diagnosis of hepatocellular carcinoma // Nippon Rinsho. 2001. Vol. 59, Suppl. 6. P. 333–334.
 29. *Nejjari M., Hafdi Z., Gouysse G. et al.* Expression, regulation, and function of alpha V integrins in hepatocellular carcinoma: an *in vivo* and *in vitro* study // Hepatology. 2002. Vol. 36 (2). P. 418–426.
 30. *Ng I.O., Lai E.C., Ng M.M., Fan S.T.* Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma. A pathologic study of 189 cases // Cancer. 1992. Vol. 70 (1). P. 45–49.
 31. *Pierie J.P., Muzikansky A., Tanabe K.K., Ott M.J.* The outcome of surgical resection versus assignment to the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma // Ann. Surg. Oncol. 2005. Vol. 12 (7). P. 552–560.
 32. *Poon R.T., Lau C.P., Ho J.W. et al.* Tissue Factor Expression Correlates with Tumor Angiogenesis and Invasiveness in Human Hepatocellular Carcinoma // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 5339–5345.
 33. *Poon R.T., Ng I.O., Lau C. et al.* Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study // J. Ann. Surg. 2001. Vol. 233 (2). P. 227–235.
 34. *Poon R.T., Ng I.O., Lau C. et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Predicts Venous Invasion in Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study // Ann. Surg. 2001. Vol. 233 (2). P. 227–235.
 35. *Qin L.X., Tang Z.Y., Ma Z.C. et al.* P53 immunohistochemical scoring: an independent prognostic marker for patients after hepatocellular carcinoma resection // World J. Gastroenterol. 2002. Vol. 8 (3). P. 459–63.
 36. *Qin L.X., Tang Z.Y., Sham J.S. et al.* The association of chromosome 8p deletion and tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 5662–5665.
 37. *Qin, L.X., Tang Z.Y.* The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2002. Vol. 8 (3). P. 385–392.
 38. *Qin, L.X., Tang Z.Y.* The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. Review // World J. Gastroenterol. 2002. Vol. 8 (2). P. 193–199.
 39. *Rahman M.A., Dhar D.K., Yamaguchi E. et al.* Coexpression of Inducible Nitric Oxide Synthase and COX-2 in Hepatocellular Carcinoma and Surrounding Liver: Possible Involvement of COX-2 in the Angiogenesis of Hepatitis C Virus-positive Cases // Clin. Cancer Res. 2001. Vol. 7. P. 1325.
 40. *Ren Y., Poon R.T., Tsui H.T. et al.* Interleukin-8 serum levels in patients with hepatocellular carcinoma: correlations with clinicopathological features and prognosis // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9 (16 Pt 1). P. 5996–6001.

41. Sheen I.S., Jeng K.S., Shih S.C. *et al.* Clinical significance of the expression of isoform 165 vascular endothelial growth factor mRNA in noncancerous liver remnants of patients with hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11 (2). P. 187–192.
42. Sheen I.S., Jeng K.S., Shih S.C. *et al.* Do the expressions of gap junction gene connexin messenger RNA in noncancerous liver remnants of patients with hepatocellular carcinoma correlate with postoperative recurrences? // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11 (2). P. 171–175.
43. Sheen I.S., Jeng K.S., Shih S.C. *et al.* Does surgical resection of hepatocellular carcinoma accelerate cancer dissemination? // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10 (1). P. 31–36.
44. Sheen I.S., Jeng K.S., Wang P.C. *et al.* Are gap junction gene connexins 26, 32 and 43 of prognostic values in hepatocellular carcinoma? A prospective study // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10 (19). P. 2785–2790.
45. Sheen I.S., Jeng K.S., Wu J.Y. Is p53 gene mutation an indicator of the biological behaviors of recurrence of hepatocellular carcinoma? // *World J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 9 (6). P. 1202–1207.
46. Silverman P.M., Szklaruk J. Controversies in imaging of hepatocellular carcinoma: multidetector CT (MDCT) // *Cancer Imag.* 2005. Vol. 5 (1). P. 178–187.
47. Smith M.W., Yue Z.N., Geiss G.K. *et al.* Identification of Novel Tumor Markers in Hepatitis C Virus-associated Hepatocellular Carcinoma // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 859–864.
48. Sun M.H., Han X.C., Jia M.K., Jiang W.D. Expressions of inducible nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-9 and their effects on angiogenesis and progression of hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11 (38). P. 5931–5937.
49. Sung C.O., Yoo B.C., Koh K.C. *et al.* Prognostic significance of p53 overexpression after hepatic resection of hepatocellular carcinoma // *J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 45 (6). P. 425–430.
50. Tanabe K.K., Blaszkowsky L.S., Chung R.T. *et al.* Case 23-2005 – A 57-Year-Old Man with a Mass in the Liver // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 401–410.
51. Tischoff I., Tannapfe A. DNA methylation in hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (11). P. 1741–1748.
52. Ueda K., Matsui O., Kawamori Y. *et al.* Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography // *Radiology.* 1998. Vol. 206. P. 161–166.
53. Ueki T., Sakaguchi S., Miyajima Y. *et al.* Usefulness of tumor pressure as a prognostic factor in cases of hepatocellular carcinoma where the diameter of the tumor is 3 cm or less // *Cancer.* 2002. Vol. 95 (3). P. 596–604.
54. Vollmer C.M., Ribas A., Butterfield L.H. *et al.* Selective and Nonselective Replication of an E1B-deleted Adenovirus in Hepatocellular Carcinoma // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 4369–4374.
55. Wakasa K., Sakurai M., Kuroda C. *et al.* Effect of transcatheter arterial embolization on the boundary architecture of hepatocellular carcinoma // *Cancer.* 1990. Vol. 65. P. 913–919.
56. Wang W., Yang L.-Y., Huang G-W. *et al.* Genomic analysis reveals RhoC as a potential marker in hepatocellular carcinoma with poor prognosis // *Br. J. Cancer.* 2004. Vol. 90. P. 2349–2355.
57. Wang Z.X., Wang H.Y., Wu M.C. Identification and characterization of a novel human hepatocellular carcinoma-associated gene // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 85 (8). P. 1162–1167.
58. Wang Z.X., Hu G.F., Wang H.Y., Wu M.C. Expression of liver cancer associated gene HCCA3 // *World J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 7 (6). P. 821–825.
59. Winston C.B., Schwartz L.H., Fong Y. *et al.* Hepatocellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and noncirrhotic livers // *Radiology.* 1999. Vol. 210 (1). P. 75–79.
60. *World Cancer Report 2008* / Ed. P. Boyle, B. Levin. International Agency for Research on Cancer, 2008.
61. Wu F.S., Zhao W.H., Liang T.B. *et al.* Survival factors after resection of small hepatocellular carcinoma // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005. Vol. 4 (3). P. 379–84.
62. Yang L.Y., Tao Y.M., Ou D.P. *et al.* Increased expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2 correlated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12 (19). P. 5673–5679.
63. Yao D.F., Wu X.H., Zhu Y. *et al.* Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005. Vol. 4 (2). P. 220–226.
64. Yeh C. N., Lee W.C., Chen M.F. Hepatic Resection and Prognosis for Patients With Hepatocellular Carcinoma Larger Than 10 cm: Two Decades of Experience at Chang Gung Memorial Hospital // *Ann. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. P. 1070.
65. Yeh C.N., Lee W.C., Chen M.F., Tsay P.K. Predictors of Long-Term Disease-Free Survival After Resection of Hepatocellular Carcinoma: Two Decades of Experience at Chang Gung Memorial Hospital // *Ann. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. P. 916.
66. Yu D., Sun X., Qiu Y. *et al.* Identification and Clinical Significance of Mobilized Endothelial Progenitor Cells in Tumor Vasculogenesis of Hepatocellular Carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 3814–3824.
67. Yunfei Y., Wang J., Li J. *et al.* Frequent Epigenetic Inactivation of SYK Gene in Human Hepatocellular Carcinoma: An Independent Prognostic Marker // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12 (22). P. 6687–6695.
68. Zeng Z.J., Yang L.Y., Ding X., Wang W. Expressions of cysteine-rich61, connective tissue growth factor and Nov genes in hepatocellular carcinoma and their clinical significance // *World J Gastroenterol.* 2004. Vol. 10 (23). P. 3414–3418.
69. Zhai B., Yan H.X., Liu S.Q. *et al.* Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (37). P. 5665–5673.
70. Zhang S.H., Cong W.M., Xian Z.H., Wu M.C. Clinicopathological significance of loss of heterozygosity and microsatellite instability in hepatocellular carcinoma in China // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11 (20). P. 3034–3039.

Поступила 7.09.09