

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Д.м.н, профессор, Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

на тему:

«Гепатоцеллюлярный рак. Общие сведения.»

Выполнил:

клинический ординатор 2 года специальности ОНКОЛОГИЯ

Степанов Николай Андреевич

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск

2024

Содержание

Статистика	3
Аналитическая эпидемиология и этиология	6
Патология.....	9
Молекулярно-генетические изменения.....	10
Скрининг и профилактика	11
Симптоматика, диагностика, течение болезни	13
Список литературы:	14

Статистика

В 2007 г. в мире зарегистрировано более 700 000 новых больных первичным печеночным раком (ПРП). В структуре онкологической заболеваемости ПРП занимает 6-е место (7,6%) и 8-е место у женщин (3,6%). 82% больных выявлены в развивающихся странах. Среди всех регистрируемых случаев рака (5,7%), это 5-е место у мужчин. Мужчины заболевают в 2,5 раза чаще, чем женщины. Наибольшая заболеваемость отмечается в Юго-Восточной Азии - Китае, Японии, а также в странах Африки (Мозамбике, Зимбабве, Кении, Уганде, Свазиленде).

На долю Китая приходится 55% всех заболевших. В стандартизованных показателях заболеваемости ПРП у мужчин Китая в 8,4 раза выше, чем в России, в 4,2 раза выше, чем в США, и в 2,4 раза выше мировых данных.

В Мозамбике на долю ПРП приходится 65% от всех опухолей у мужчин и 31% у женщин. ПРП – смертельное заболевание. В 2007 г. умерло почти 680 000 больных; в структуре онкологических смертей ПРП находится на третьем месте (10,9% у мужчин и 6,2% у женщин).

Таблица 1. Статистические сопоставления при первичном ГЦР

	Пол	МИР	Китай	Япония	Мозамбик	США	Россия
Абсолютные цифры заболеваемости ежегодно	Оба	711000	н/д	н/д	н/д	19100	6183
Стандартизованные показатели заболеваемости	М	15,7	37,9	27,8	64,6	9,1	2,8
	Ж	5,8	14,2	7,6	7,6	3,5	1,3
Абсолютные цифры умирающих ежегодно	Оба	680 000	н/д	н/д	н/д	16780	8040
Стандартизованные показатели смертности	М	14,9	34,4	22,5	н/д	6,7	н/д
	Ж	5,7	13,0	6,7	н/д	2,9	н/д
Соотношение умерших к заболевшим	Оба	0,96	н/д	н/д	н/д	0,87	н/д
5-летняя выживаемость	М	н/д	н/д	9,0 %	н/д	8 %	н/д
	Ж	н/д	н/д	12 %	н/д	8 %	н/д

Россия по показателям смертности от ПРП занимает 9-е место в Европе и 31-е место в мире. На долю ПРП в структуре смертности в России приходится 2,9% у мужчин и 2,8% у женщин. Соотношение числа умерших больных от ПРП ко вновь регистрируемым в мире равно 0,96. Этот показатель характеризует ситуацию как крайне неблагоприятную. В США это соотношение равно 0,87. В России абсолютные цифры ежегодно умирающих превышают данные о вновь регистрируемых. Вероятным объяснением этого является включение в когорту умерших от ПРП больных с диагнозом, поставленным посмертно. В США 5-летняя выживаемость больных с ПРП за 17 лет увеличилась с 5% до 8% [Morrero et al. 2008].

Некоторые возрастные характеристики больных ПРП различаются в разных географических зонах. Преобладание мужчин молодого возраста заметно в странах с высоким уровнем заболеваемости, в странах с умеренными показателями чаще заболевают мужчины старше 50 лет. Средний возраст заболевших в индустриальных странах 50-55 лет, В Китае 33 года, 50% больных моложе 30 лет, у детей заболеваемость в этой стране 20/100 000. Молодые люди в Мозамбике заболевают ПРП в 50 раз чаще, чем их сверстники в Англии или США, старики в Мозамбике заболевают в 15 раз чаще, чем аналогичная категория в Европе [Kew 2002].

Мы посвятили ПРП одну из глав настоящей книги главным образом из-за фатальности этой болезни. Заболеваемость практически равна смертности, очень значимы мировые потери от рака печени 3-я причина онкологической смертности у мужчин и 6-я причина у женщин. 90% первичного рака печени составляет гепатоцеллюлярный рак. ГЦР занимает ведущее место среди злокачественных опухолей печени у взрослых.

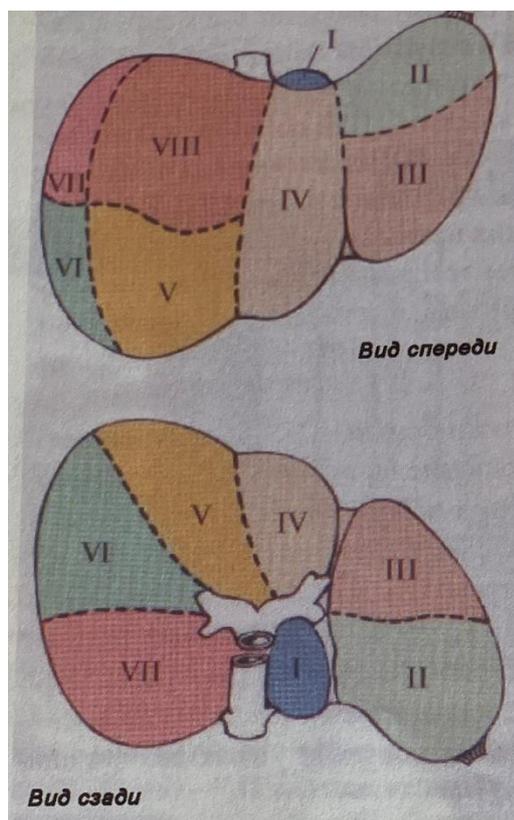
Рисунок 1. Структура заболеваемости ГЦР



Печень - самая крупная пищеварительная железа, масса органа в среднем 1500 г. Расположена печень в верхнем отделе брюшной полости под диафрагмой. Различают 4 доли печени: правую, левую, квадратную, хвостатую — и 8 сегментов. Они разделены тремя бороздами правой, левой и поперечной.

Представления о сегментарном разделении печени сложились в результате исследований внутрипеченочных сосудов и желчных протоков. I сегмент расположен в хвостатой доле, кзади от ворот печени.

Рисунок 2. Сегментарная топография печени



II и III сегменты - в левой доле; IV сегмент частично в левой и квадратной долях; V, VI, VII и VIII сегменты - в правой доле.

Поперечная борозда рта печени, в ней находятся воротная вена, собственная печеночная артерия и общий печеночный проток. И вена и артерия уже в воротах печени делятся на правую и левую ветви, все части и участки печени имеют свои ветви печеночной артерии, воротной вены и желчные протоки.

Общий желчный проток имеет диаметр 5 см и длину 4-5 см., образуется из слияния правого и левого желчных протоков. В свою очередь правый желчный проток образуется от слияния V, VI, VII и VIII сегментарных желчных протоков; левый печеночный желчный проток от слияния протоков II, III, IV сегментов, протоки I сегмента впадают в правый, левый и общий желчные протоки. Далее билиарное дерево разветвляется на междольковые протоки, желчные протоочки, желчные канальцы, залегающие между гепатоцитами. Последние образуют печеночные пластинки и дольки и являются секреторными клетками, обеспечивающими желчеобразование, обезвреживание токсических продуктов, участие в различных видах обмена веществ.

Аналитическая эпидемиология и этиология

Гепатоцеллюлярный рак печени (ГЦР) встречается более чем у 90% пациентов со злокачественными новообразованиями этого органа.

Среди конкурирующих гипотез главенствующую роль в этиологии гепатоцеллюлярного рака стали играть вирусные факторы. В 1964 г. впервые в человеческой сыворотке был обнаружен белок, впоследствии названный австралийским антигеном. Как оказалось, этот белок является маркером вируса гепатита В (HBV). Далее было установлено в эпидемиологических исследованиях зеркальное совпадение зон эндемичных по гепатиту В и ГЦР. В странах Юго-Восточной Азии и Восточной Африки вирусоносителями являются до 20% населения, ГЦР, как мы выше указывали, здесь особенно распространен. Исключение составляет Гренландия, где среди эскимосов много носителей вируса гепатита В и редко встречается ГЦР [London 1981].

Особенно важными были исследования [Beasley et al. 1988], которые осуществили проспективное наблюдение за когортой в 22 700 человек. 15% из них были вирусоносителями гепатита В, у этих людей ГЦР развивался в 100 раз чаще, чем в контрольной группе. Из 116 больных встретившихся за 7 лет, только 3 не были вирусоносителями. Аналогичные результаты получены в исследованиях на Аляске и в Японии.

Установлено, что вирус гепатита В инкорпорируется в геном человека и таким образом участвует в печеночном канцерогенезе. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака в Лионе официально зарегистрировало вирус гепатита В как канцерогенный для людей фактор.

По доказанности и значимости канцерогенного эффекта вируса гепатита В на людей, его можно сравнить только с курением табака. Считается, что носителями вируса гепатита В являются 360 млн. человек (в Китае и африканских странах 15% населения), по прогнозам у 25% из них в течение жизни может развиться ГЦР. Инфицируются люди этим вирусом перинатально, от антиген-позитивных мам (80% из них становятся хроническими носителями вируса) или от друзей сверстников в раннем детстве. Заражение в детстве гораздо опаснее инфицирования в зрелые годы.

В связи с доказанной ролью HBV в индукции гепатоцеллюлярного рака печени приготовлены рекомбинантные вакцины против этого вируса и начато профилактическое их применение в зонах с высокой заболеваемостью ГЦР. Вакцинируются дети инфицированных вирусом матерей в возрасте 2-3 месяцев на Аляске, в Гамбии, Китае и некоторых других странах. Известно, что частота вирусоносительства (HBV) составляет на Тайване 495/100 000. Вакцинация детей на этом острове привела к достоверному снижению заболеваемости ГЦР [Chang et al. 1997].

В 1989 г. охарактеризован вирус гепатита С (HCV). Этот вирус, в отличие от вируса гепатита В (HBV), не может инкорпорировать в ДНК гепатоцитов, механизм гепатоцеллюлярного канцерогенеза, индуцированного вирусом гепатита С, более сложен [Burtlett 2000]. Оказалось, что носительство этого вируса преимущественно распространено среди взрослого населения. Прогнозируется, что 170 млн. человек инфицируются HCV [Balsano et al. 1990]. Антитела к этому вирусу обнаруживаются от 20 до 75% у больных ГЦР в разных странах. Более чем в 12 раз повышен риск развития ГЦР

у лиц, инфицированных вирусом гепатита С. Связь между HCV и заболеваемостью ГЦР подтверждена во многих работах.

Средний возраст больных ГЦР, ассоциированный с вирусом HBV - 52 года, а HCV - 62 года. Считается, что время от трансмиссии HBV до развития ГЦР равно 40-50 годам, а от заражения HCV до развития ГЦР проходит 30 лет [Burlett 2000].

В Японии заболеваемость гепатитом В падает, но растет частота ГЦР, это объясняется ростом инфицированности HCV. Вообще известно, что инфицированность населения вирусом гепатита С более выражена в зонах, где гепатит В регистрируется редко.

в Японии, Италии, Испании HCV ответствен за возникновение ГЦР в 83% случаев. Годичный риск развития ГЦР среди вирусоносителей вируса гепатита С варьирует от 2,5% до 8,9% [Kew 1998; Sato et al. 1996]. Вирус гепатита С обозначен как канцерогенный фактор 1 класса экспертами Международного агентства по изучению рака в Лионе. К сожалению, вакцины против HCV пока не создано.

Еще в 1930-х годах было обращено внимание на связь цирроза печени и ГЦР. Сейчас многие исследователи склоняются к значимости макронодулярного цирротического фона в патогенезе этой формы рака. Больные макронодулярным циррозом печени заболевают в 15-20% гепатоцеллюлярным раком [Bruix et al. 2001]. После развития цирроза противоопухолевое лечение интерфероном не способно задержать малигнизацию [Gamma et al. 2001].

Экспериментальная онкология располагает сведениями о широком спектре канцерогенов, избирательно индуцирующих опухоли в печени крыс и мышей. Парадоксально, но опухоли печени у людей регистрируются относительно редко. Казалось бы, печень один на один встречающая лобовую атаку многочисленных канцерогенов, всасываемых из желудочно-кишечного тракта, должна быть особенно ранима. Однако дезинтоксикационные механизмы нормальной печени защищают собственную ткань у большинства людей. Вместе с тем, известны канцерогенные вещества, способные вызвать гепатоцеллюлярный рак у людей. Канцерогенное действие афлатоксинов - микотоксинов, продуцируемых грибами *Asperillus flavus* и *Asperillus Parasiticus*, официально зарегистрировано Международным агентством по изучению рака. Эпидемиологические исследования, проведенные в Таиланде, Кении, Уганде, Свазиленде и Мозамбике, выявили одну и ту же закономерность: в районах с большой заболеваемостью раком печени был статистически выше процент образцов пищи, загрязненной афлатоксинами. Известны афлатоксины В1 В2 С1 С2. Наиболее канцерогенен афлатоксин В1. Им загрязнены арахис, кукуруза, просо, бобы. В Мозамбике, стране с наивысшей заболеваемостью ГЦР, в некоторых районах поглощается с пищей более 200 нг/кг афлатоксинов. С длительной экспозицией афлатоксина В1 связана мутация в кодоне 249 супрессорного гена Р53. Эти генетические нарушения поддерживают гепатоканцерогенез [Ozturk et al. 1991].

Причинная связь между длительным использованием эстрогенных контрацептивов, применявшихся в 1950-1960-х гг., и возникновением доброкачественных аденом считается доказанной. Риск возникновения аденом в 100 раз превышал такую вероятность у женщин, не пользовавшихся оральными контрацептивами. Вместе с тем, небольшое увеличение риска отмечено и по отношению к ГЦР. Выяснено, что этот риск связан с содержанием в составе противозачаточных таблеток производного этинилэстрадиола. Этот компонент был повсеместно удален из контрацептивных средств. Следует

подчеркнуть, что хотя противозачаточные таблетки принимают миллионы женщин, гепатомы развиваются крайне редко [Iversen 1986].

Причинная связь алкоголя с ГЦР в США выявляется лишь в 15% случаев. Ассоциация между частотой алкоголизма и ГЦР была обнаружена и в областях высокого и низкого распространения. Большинство исследователей считают, что алкоголизм приводит к развитию цирроза, а затем уже на этой почве возникает ГЦР [Austin et al. 1986].

Существует несколько наследственных заболеваний, при которых исход в ГЦР встречается чаще это наследственные тирозинемия, гемохроматоз, печеночная порфирия, синдром атаксии-телеангиоэктазии, галактосемия, альфа антитрипсиновая недостаточность, аутоиммунный хронический гепатит, а также жировая дистрофия печени [Leong 1991; Bedogni 2003].

Таблица 2. Факторы риска ПРП

Организменные	Пожилой возраст, мужчины, ожирение, диабет, андрогены;
Связанные с болезнями печени	Гепатиты В и С, алкогольный цирроз, наследственный гемохроматоз, не алкогольная жировая дистрофия печени, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит
Средовые	Афлатоксины, табак, алкоголь, торототраст.

Патология

ПРП более чем в 90% возникает из гепатоцеллюлярных клеток паренхимы печени такой рак называют гепатоцеллюлярным. Злокачественные опухоли эпителия внутрипеченочных желчных канальцев называются холангиоцеллюлярным раком (ХЦР).

В детской практике встречается гепатобластома опухоль, состоящая из эмбриональных клеток. Гепатобластома обычно поражает правую долю печени в виде крупного узла; прогноз при этом медленно растущем новообразовании более благоприятен, чем при раке.

По формам роста ГЦР рассматривают 4 частых и 2 относительно редких варианта.

1-й вариант - экспансивный рост. Инкапсулированная опухоль растет, сдавливая окружающую паренхиму печени, наблюдается в 30-40% всех опухолей печени в южной Африке, а также в Японии, редко фиксируется в США (13%). На финальной стадии болезни могут обнаруживаться множественные опухолевые узлы [Kew 1981].

2-й вариант - нодулярный или псевдонодулярный. Образование множественных узлов главная макроскопическая характеристика опухоли, чаще возникает на фоне цирроза, регистрируется в 50% случаев в Северной Европе и США. Японская группа по изучению ПРП 1997 разделила нодулярный вариант ГЦР на 3 категории: одиночный узел, одиночный узел с перинодулярным ростом и мультинодулярный рост — несколько узлов.

3-й вариант - мультифокальный. Рост отмечается во многих сегментах печени, где первичный очаг и где метастатический трудно определить. В 20% случаев такая форма ГЦР распространена в США, редко встречается в Африке. Механизм развития мультицентричности — либо метахронный канцерогенез, либо интрапеченочные метастазы через систему портальной вены.

4-й вариант - комбинированный, включающий в себя и элементы экспансивного и нодулярного роста, отмечается в Европе в 25% случаев.

5-й вариант - фиброламинарный, регистрируется у молодых женщин (2-4% от всех опухолей печени) и детей (с частотой 2/100 000).

6-й вариант - комбинация ГЦР и ХЦР, обычно наблюдается в цирротически неизменной печени, чаще у мужчин. По грейдингу рассматривают 4 варианта рака [Lanwers 2002].

Высокодифференцированный рак - опухоль меньше 2 см, характеризуется клеточной плотностью, с микротрабекулами, клеточная и ядерная атипия отсутствуют.

Умереннодифференцированный рак образует трабекулы, псевдожелезы, цитоплазма эозинофильная, ядра округлые с ядрышками, ядерно- цитоплазматическое соотношение близкое к нормальным гепатоцитам. Низкодифференцированные опухоли отличаются более крупными ядрами, встречаются гигантские клетки.

Недифференцированные опухоли характеризуются клетками с веретенообразными или округлыми ядрами, растущими по медулярному образцу.

Молекулярно-генетические изменения

Микроаррей-технология позволила охарактеризовать молекулярные изменения в клетках первичного рака печени. Многочисленные хромосомные aberrации, обнаруженные в них, являются доказательствами геномной нестабильности и генной деградации.

Амплификация была обнаружена в 57, % в 1q, в 46,6% — 8q, в 22% - 6p и в 22,2% — 17q. Делеция зарегистрирована в 38% в 8p, в 5,9% 16q, в 33% - 4q, в 32,1% - 17p и в 13,2% - 13q. Делеции в основном связаны с HBV инфекцией. Хромосомные aberrации возникают чаще в месте экспрессии MYC и RB1 генов. Вирус гепатита С влияет на сигнальный путь гена MAPK, изменяя темпы пролиферации клеток [Farazi 2006; Hofseth et al. 2002].

Реже описываются мутации супрессорного гена PTEN (в длинном плече 10-й хромосомы) [Iwata et al. 2000].

Хотя активация протоонкогенов H-ras, K-ras была найдена при экспериментальном гепатокарциногенезе, у больных ГЦР нарушений этих генов обнаружено не было.

Мутация и амплификация Статус гена, иногда определяемые у больных ГЦР, связаны с циррозом или регенерирующей печенью.

Такие факторы роста, как IGF-1, IGF-2, TGF альфа и TGF бета, EGFR, VEGF, участвуют в процессе гепатогенеза. Повышенно экспрессируемые при ГЦР, они усиливают клеточную пролиферацию и предотвращают апоптоз [Tanaka 1996].

TGF-альфа - гепатоцеллюлярный митоген, гиперэкспрессирован у бета приводят при ГЦР к изменению его роли, вместо супрессора он становится стимулятором клеточной пролиферации. Такая ситуация наблюдается у 33% больных ГЦР [Jamada et al. 1997].

С гиперэкспрессией VEGF связана повышенная инвазия, метастазирование за пределы печени и рецидивирование. Часто мутированы при HCV гены P53 и PIK3A.

Ламинин – белок, который стимулирует прикрепление клеток к экстраклеточному матриксу и образование колоний клеток в других органах. Рецепторы ламинина гиперэкспрессированы при ГЦР. С инвазивностью связаны и рецепторы интегрин В, Е-кадхерина, В-катенина, они также экспрессированы в избытке при этой форме опухоли [Sunaga et al. 1998].

Различают особенно злокачественный фенотип ГЦР при экспрессии стволовыми опухолевыми клетками (прогениторами ГЦР) цитокератинов 7-го и 19-го типов. Эти больные имеют наихудший прогноз, высокий уровень АФП в крови, частое рецидивирование болезни [Durnez et al. 2006].

Скрининг и профилактика

Скрининг населения на ГЦР проводится в группах риска, а также в эпидемических по ГЦР странах. Используются два подхода: определение АФР и ультразвуковое исследование печени каждые 6 месяцев. АФР белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени и клетками желточного мешка. В норме АФР определяется у мужчин и небеременных женщин не выше 20 нг/мл. АФР, не специфичен, повышается при беременности, при остром и хроническом гепатитах, герминогенных опухолях яичка и яичников, раке желудка.

Диагноз ГЦР можно с уверенностью заподозрить при уровне АФП 400 нг/мл. При диссеминированных процессах показатель АФП превышает 1000 нг/мл. Маркер не выявляется у 25% больных с ГЦР.

Приводим результаты некоторых скрининговых кампаний в группах риска. Sherman et al. скринировали каждые 6 месяцев 1069 носителей НВV и обнаружили ГЦР у 145 (13,5%). Из 145 больных ГЦР у 114 был повышен АФР (78,6%), у 128/145 определялись изменения в печени при УЗИ (88,2%). Авторы обозначили специфичность скрининга 91%, а чувствительность 78%.

140 японских больных, отягощенных хронической НВV инфекцией и алкоголизмом, подвергались скринингу в течение 6 лет (каждые 2 месяца определяли АФР и каждые 3 месяца проводили УЗИ). За этот период у 40 был диагностирован ГЦР (28,5%). Размеры опухоли варьировали от 1 до 4,7 см., у 5-ти больных (12,5%) было диффузное вовлечение печени, 4 года прожили 41% [Ока et al. 1990].

Shen et al. [1985] скринировали 528 больных циррозом или хроническим гепатитом, каждые 3 месяца, определяя АФР и проводя УЗИ, у 24 пациентов был выявлен ГЦР (4,5%).

447 итальянских пациентов с циррозом печени были подвергнуты каждые 3 месяца в течение 3 лет исследованию АФР и УЗИ. У 29-ти обнаружен ГЦР (13,1%), у 17-ти из них был операбельный рак (58,6%). Из числа выявленных 1 год выжило 67% оперированных больных и 33% нерезектабельных пациентов.

По данным [Tang 1985], обнаруживается ГЦР чаще резектабельный, у многих больных опухоли меньше 1 см в диаметре, 5-летняя выживаемость у таких больных 72%.

Таблица 2. Группы риска по развитию ГЦР

При циррозе	Без цирроза
Гепатиты В и С, алкоголь, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный цирроз	Носители гепатита В и не алкогольный стеатогепатит. Схематично алгоритм скрининговых процедур представлен ниже. Больные, имеющие факторы риска по развитию ГЦР, обследуются на альфа-фетопротеин (АФП) и ультразвуковая томография печени (УЗИ) каждые 6-12 мес.

При повышении АФП больным выполняют компьютерную томографию (КТ) или магниторезонансную томографию (МРТ).

Профилактика ГЦР фокусируется на элиминации факторов риска. В эпидемических очагах проводится иммунизация против HBV. На Тайване такая программа уменьшила заболеваемость ГЦР на 50% [Chang et al. 1997].

В эпидемических районах по HCV проводятся исследования эффективности альфа интерферона. Nishiguchi et al. [1995] рандомизировали вирусоносителей на 2 группы: получавшие по 6 млн. ед. альфа интерферона 3 раза в неделю или симптоматическое лечение в контроле. ГЦР развился у 2 из 45 (4,4%) больных в группе с интерфероном и у 17 из 45 (37,7%) в контроле.

Ретроспективное исследование, проведенное у 2890 носителей вируса гепатита С показало, что у пациентов, получавших интерферон альфа, ГЦР развивался на 49% реже, чем у тех, кто не получал этого препарата. Доказана также протективная роль альфа интерферонов в профилактике ГЦР у вирусоносителей гепатита В [Yoshida et al. 1999].

Симптоматика, диагностика, течение болезни

В начальных стадиях болезни ГЦР бессимптомен. Первые симптомы - тупая боль в верхней половине живота, иногда с иррадиацией в плечо, потеря аппетита, слабость, потеря веса на 25-33%. Больные обычно обращаются к врачу через 5-8 недель после появления этих неспецифических симптомов. Желтуха умеренная или легкая усиливается при прогрессировании. Иногда течение рака печени осложняется острыми ситуациями - кровотечениями из расширенных вен пищевода (в 10%), вследствие портальной гипертензии, обусловленной цирротическими изменениями, предшествующими развитию рака печени или разрывами печени (2-5%).

При объективном исследовании обнаруживается гепатомегалия (иногда узловатая), боли при пальпации верхнего отдела живота, спленомегалия, мышечная слабость, телеангиоэктозированные артериолы в коже с радиально расходящимися капиллярными ветвями, напоминающими конечности паука (Spider nevus). Асцит, гипоальбуминемия, портальная гипертензия - признаки запущенности процесса, часта гипертермия.

С ГЦР связаны разнообразные паранеопластические синдромы: гипогликемия, эритроцитоз, обусловленный эктопической продукцией эритроцитов, гиперхолестеринемия (у 10-30%), порфирия, феминизация, остеоартропатии, гипертония.

Течение ГЦР различно. Одни живут менее года, другие длительно. Время удвоения первичной бессимптомной опухоли варьирует от 1 до 14 мес., по данным тайваньских исследователей [Sheu et al. 1985].

На заключительных этапах болезни ГЦР метастазирует в легкие, по брюшине, в кости, почки, надпочечники, даже в сердце. Нелеченные больные в IV стадии живут 3 месяца. Предшествующий цирроз печени, наличие таких симптомов или факторов, как желтуха, асцит, низкий статус по Карновскому, 7-я декада жизни ухудшают прогноз. В разных странах выживаемость пациентов варьирует: в США — 16 недель, в Южной Африке - 11 недель, в Малайзии - 13,5 недель [Falkson et al. 1988].

Для диагностики ГЦР используют сканирование (чувствительность метода 70%), ультрасонографию (чувствительность метода 80%), последний метод позволяет обнаружить опухоль размером в 1 см. Компьютерная спиральная томография предсказывает резектабельность. В сравнительных исследованиях роли УЗИ, КТ, МРТ было показано, что МРТ наиболее эффективный метод диагностики ГЦР, способный обнаружить опухолевые узлы менее 1 см [Colli et al. 2006]. Ангиография — стандартный метод диагностики ГЦР. Лапароскопия позволяет выявить небольшую опухоль, оценить цирроз, перитонеальную диссеминацию, объем неповрежденной печени. Интраоперационное УЗИ подтверждает предоперационные находки или изменяет у 1/3 пациентов план операции [Luvraghi et al. 1997].

Диагностические процедуры включают в себя: оценку функциональных резервов печени; анализ крови на гепатиты; АФП; общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты); биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочную фосфатазу, альбумин, белок, мочевины, креатинин); коагулограмму (МНО, протромбиновое время); рентгенологическое исследование грудной клетки; оценку брюшной полости по данным КТ и/или МРТ, и для больных, потенциально подходящих для трансплантации печени, проводят радиоизотопное исследование костей скелета.

Список литературы

1. Yang R, Sanghvi NT, Rescorla FJ, Kopecky KK, Grosfeld JL. Liver cancer ablation with extracorporeal high-intensity focused ultrasound 2009 Dec 1;286(1):9-14. doi: 10.1016/j.canlet.2008.10.040.
2. Stuver SO, Trichopoulos D. Liver cancer. 1994;19-20:99-124.
3. Yi SY, Nan KJ. Tumor-initiating stem cells in liver cancer. 2008 Mar;7(3):325-30. doi: 10.4161/cbt.7.3.5527. Epub 2008 Jan 5.
4. Jennifer Fisher Wilson. Liver cancer on the rise. DOI: 10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00024
5. K Lapis, J V Johannessen. Pathology of primary liver cancer. 1979 Mar-May;5(2-3):315-55. doi: 10.1080/15287397909529752
6. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. 1989 Jan;19(1):98-129. doi: 10.1007/BF02471576.
7. Masatoshi Kudo, Masayuki Kitano, Toshiharu Sakurai, Naoshi Nishida. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Nationwide Follow-Up Survey and Clinical Practice Guidelines: The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan. 2015 Oct;33(6):765-70. doi: 10.1159/000439101. Epub 2015 Oct 21.
8. Masatoshi Kudo. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. PMID: 20616602 DOI: 10.1159/000315740.
9. Namiki Izumi. Diagnostic and treatment algorithm of the Japanese society of hepatology: a consensus-based practice guideline. PMID: 20616588 DOI: 10.1159/000315234.