

УДК 616.36-006.6-02

## Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение группы риска

А.И. Павлов, А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, В.А. Игонин,  
А.П. Васильев, С.В. Скворцов, А.Н. Бобров

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,  
Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского,  
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

### Etiology of premalignant diseases of liver in patients with hepatocellular carcinoma and some broadening of risk group

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov, S.V. Plyusnin, V.A. Igonin, A.P. Vasilyev, S.V. Skvortsov, A.N. Bobrov

**Цель исследования.** Дать оценку этиологическим факторам гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и прогностическому значению уровня  $\alpha$ -фетопротеина.

**Материал и методы.** Проведен анализ историй болезни 103 больных с ГЦК и 244 больных циррозом печени, прошедших обследование с помощью общепринятых лабораторных и инструментальных методов.

**Результаты.** Обследовано 103 больных с ГЦК: у 65 (63,1%) опухоль развилась на фоне цирроза печени (ЦП) и у 38 (36,9%) – на фоне нецирротических заболеваний. Этиология ЦП, предшественников ГЦК: HBV – 24,6%, HCV – 9,2%, алкоголь – 53,9%. По сравнению с прежде опубликованными нами данными отмечается уменьшение числа вирусных и рост алкогольных ЦП. Этиологическая структура нецирротических заболеваний печени, на фоне которых возникла ГЦК, близка к таковой при ЦП. Обследованы также 244 больных ЦП. Они наблюдались в течение 4,3 года. Из 55 человек с исходно повышенным содержанием  $\alpha$ -фетопротеина ГЦК развилась у 11 (20,0%), из 189 больных с его нормальными показателями – у 3 (1,6%).

**Выводы.** Алкогольные ЦП и стеатогепатиты, как и аналогичные вирусные заболевания печени, являются факторами риска ГЦК и подлежат динамическому наблюдению с онкологической настроенностью. Больные ЦП с повышенным уровнем  $\alpha$ -фетопротеина нуждаются в особенно тщательном наблюдении с целью выявления ГЦК на бессимптомной (ранней) стадии.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, алкогольный и вирусный цирроз печени, хронический гепатит, алкогольный стеатогепатит,  $\alpha$ -фетопротеин.

**Aim of investigation.** To assess etiological factors of hepatocellular carcinomas (HCC) and prognostic value of  $\alpha$ -fetoprotein level in retrospective study.

**Materials and methods.** Case records of 103 HCC patients and 244 patients with liver cirrhosis, that underwent investigation by standard laboratory and instrumental methods were analyzed.

**Results.** 103 patients with HCC were investigated: in 65 (63,1 %) the tumor has developed on a background of liver cirrhosis (LC), in 38 (36,9%) – on a background of non-cirrhotic diseases. Etiology of LC, precursor of HCC included: HBV – 24,6%, HCV – 9,2%, alcohol – 53,9% of cases. In comparison to original data, published previously by same authors, decrease in number viral and increase of alcoholic LC was marked. The etiological spectrum of non-cirrhotic liver diseases as a background for HCC, was close to that in LC. 244 patients of the LC were investigated. Patients were monitored for 4,3 years. Of 55 cases with initially elevated level of  $\beta$ -fetoprotein HCC has developed in 11 (20,0%), of 189 patients with normal level – in 3 (1,6%).

**Conclusions.** Alcohol-induced LC and steatohepatites, as well as similar viral liver diseases, are risk factors of HCC and are subject to dynamic cancer surveillance. Patients of the LC with high  $\beta$ -fetoprotein level require especial careful observation for HCC screening at asymptomatic (early) stage.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, alcoholic and viral liver cirrhosis, chronic hepatitis, alcoholic steatohepatitis,  $\beta$ -fetoprotein.

В последнее десятилетие в развитых странах несколько увеличилось число пациентов с *гепатоцеллюлярной карциномой* (ГЦК) [2, 3, 10, 13, 14]. В значительной степени это можно связать с ростом числа больных *циррозом печени* (ЦП) и хроническим гепатитом в 70–90-х годах прошлого столетия. Последнее обстоятельство, в свою очередь, вызвано повышением потребления алкоголя и ростом числа больных хронической HBV и HCV инфекцией [10–12].

С другой стороны, достигнуты явные успехи лечебно-профилактических мероприятий в отношении HBV и HCV гепатитов и циррозов печени. Результаты этих мероприятий особенно заметны в развивающихся странах, где в большинстве случаев ГЦК регистрировались на фоне вирусозависимых гепатопатий [1, 5, 14, 18]. В этих регионах число больных с ГЦК несколько уменьшается. Успехи, достигнутые в нашей стране, проявляются в уменьшении доли вирусозависимых ГЦК [4, 8].

В прежние десятилетия в развитых государствах ГЦК на фоне ЦП возникали в среднем в 80% наблюдений, в последнее десятилетие — в 70% [3, 7]. Сегодня в мире среди карцином различной локализации ГЦК занимает 5-е место по распространенности и 3-е — по числу летальных исходов [16]. Кроме того, в последние годы достигнуты некоторые успехи в ранней диагностике ГЦК. В группах риска (HBV и HCV инфицированных) при длительном динамическом наблюдении и обследовании удается выявить до 40% ГЦК на бессимптомной стадии, когда опухоль оказывалась малых размеров [15, 17]. Отсюда важное значение приобретает четкое оформление групп риска. Целенаправленные мероприятия по выявлению малых раков печени (3 см в диаметре и менее) проводятся, но не повсеместно, лишь в отношении HBV и HCV гепатитов и ЦП. Алкогольные гепатопатии пока не охватываются этими мероприятиями.

В уточнении объема групп риска определенную роль играет этиология предраковых заболеваний. Дополнительные прогностические данные о степени риска можно получить также с помощью  $\alpha$ -фетопротеинового теста. Этим двум проблемам посвящено настоящее исследование.

## Материал и методы исследования

Изучены истории болезни 103 больных с ГЦК, находившихся на лечении в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 2000–2005 гг. — основная группа. Используются также материалы наших прошлых публикаций — дополнительная группа, в которую вошли стационарные больные 1960–1975 гг. (65 человек), 1980–1989 гг. (30 человек) и 1992–1996 гг. (28 человек). Таким образом, суммарно в дополнительной группе представлены результаты обследования 123 больных гепатоцеллюлярным раком.

У всех пациентов основной и дополнительных подгрупп диагноз ГЦК подтвержден морфологически.

## Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 указана этиологическая структура как цирротических, так и нецирротических заболеваний печени. Исходя из представленных материалов, у 65 (63,1%) больных ГЦК развилась на фоне ЦП, у 38 (36,9%) — на фоне стеатогепатитов и хронических вирусных гепатитов.

По нашим, совместно с В.А. Воронковой, данным (2004 г.), полученным в поликлинике, хронические гепатиты встречались в 10 раз чаще, чем циррозы печени. С учетом этих закономерностей можно предполагать, что циррозы печени, по крайней мере, в 20 раз чаще, чем хронические гепатиты, осложняются развитием ГЦК.

Циррозы печени и хронические гепатиты, на фоне которых возникала ГЦК, располагались в следующем порядке: алкогольные заболевания, затем HBV заболевания и несколько реже HCV заболевания. Число больных алкогольным ЦП в качестве предракового заболевания (см. табл. 1) превышало суммарное количество больных вирусными ЦП (HBV + HCV). При сравнении этиологических факторов в группах больных ЦП и пациентов с нецирротическими заболеваниями печени установлена близость общих закономерностей, но выявлены и некоторые различия. HCV факторы в группе нецирротических заболе-

Таблица 1

Этиологические факторы хронических заболеваний печени, на фоне которых развилась ГЦК

Этиологический фактор	ГЦК на фоне цирроза печени		ГЦК на фоне нецирротических заболеваний печени		Итого	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
HBV	16	24,6	5	13,2	21	20,4
HCV	6	9,2	6	15,8	12	11,6
Алкоголь	35	53,9	13	34,2	48	46,6
Прочие факторы (включая криптогенные)	8	12,3	14	36,8	22	21,4
В с е г о больных ...	65	100,0	38	100,0	103	100,0

Таблица 2

Этиологические факторы циррозов печени, на фоне которых развилась ГЦК

Этиологический фактор	Годы							
	1960–1975		1980–1984		1992–1996		2000–2005	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
HBV	24	37,0*	13	43,3	8	28,6	16	24,6
HCV	—	—	—	—	7	25,0	6	9,2
Алкоголь	19	29,1	—	—	6	21,4	35	53,9
Прочие факторы (включая криптогенные)	22	33,9	17	56,7	7	25,0	8	12,3
В с е г о больных ...	65	100,0	30	100,0	28	100,0	65	100,0

\*Среди 24 больных у части были обнаружены HBsAg, у части в анамнезе наблюдалась циклическая желтуха с соответствующими клиническими и эпидемиологическими данными в пользу острого вирусного гепатита.

Таблица 3

Основные этиологические факторы циррозов печени у стационарных больных, включая больных с летальным исходом, а также цирроз-раком

Этиологический фактор	Все стационарные больные ЦП (ГВКГ)		Умершие больные ЦП (ЦВКГ)		Умершие больные цирроз-раком (ГВКГ и ЦВКГ)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
HCV	67	25,5	5	8,0	16	24,6
HBV	45	17,1	8	12,9	6	9,3
Алкоголь	112	42,6	35	56,4	35	53,8
Прочие факторы	24	9,1	4	6,4	—	—
Не установлен (криптогенный)	15	5,7	10	16,1	8	12,3
В с е г о больных ...	263	100,0	62	100,0	65	100,0

ваний встречались чаще, чем в группе больных ЦП, а частота заболеваний HBV- и алкогольной этиологии была меньшей, чем в группе больных ЦП.

Таким образом, хронический HCV гепатит несколько чаще становится базой для развития ГЦК, чем хронический HBV гепатит и алкогольный стеатогепатит, но при этом, как указывалось выше, у больных хроническими гепатитами ГЦК развивается в 20 раз реже, чем при ЦП.

При многолетних наблюдениях (1960–2005) за больными ЦП, отраженных в табл. 2, видно некоторое уменьшение доли вирусзависимых и увеличение числа алкогользависимых ГЦК. Суммируя все вышеизложенное, имеются основания включить алкогольные ЦП в число заболеваний, составляющих группу риска ГЦК.

Остановимся на этиологической структуре ГЦК сравнительно с аналогичными данными по различным группам ЦП без злокачественного перерождения. Материалы табл. 3 показывают, что этиологический профиль циррозов, послуживших базой для развития ГЦК, несколько ближе к этиологическому профилю, установленному у всех стационарных больных ЦП, у которых преобладали заболевания класса А по Чайльд–Пью, по сравнению с таковым у больных ЦП с летальным исходом, у которых преобладали заболевания классов В и С. Следовательно, чаще ГЦК

развивается на фоне неосложненных, в большинстве своем малоактивных, форм ЦП.

При оценке  $\alpha$ -фетопротеинового теста [6, 9] установлено (табл. 4), что наибольшее диагностическое значение  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) имеет в группе HBVзависимых ГЦК (нормальный результат — 6,7%, более 8 норм — 46,7%), меньшее — при HCVзависимых ГЦК (нормальный результат — 20,0%) и особенно при алкогользависимых ГЦК (нормальный результат — 55,2%, более 8 норм — 6,9%).

Проведенное сравнение результатов исследования АФП в период 1977–1986 гг. с аналогичными данными за 2000–2005 гг. (табл. 5) выявило некоторое уменьшение диагностической эффективности этого теста у больных с ГЦК: в 1977–1986 гг. нормальный показатель наблюдался у 9,4% обследованных, а увеличенный (более 8 норм) — у 65,6%, в 2000–2005 гг. — соответственно у 25,9 и 20,4%. Относительно небольшое число обследованных дает основание рассматривать полученные результаты как предварительные. Частично подобные изменения можно связать с ростом числа алкогользависимых карцином, при которых (см. табл. 4) получены наиболее низкие в диагностическом плане показатели АФП-теста.

В табл. 6 представлены данные по уровню АФП у больных с ГЦК без цирротических изменений печени.

Таблица 4

Оценка уровня  $\alpha$ -фетопротеина  
в различных этиологических группах больных с ГЦК на фоне цирроза печени

Этиологический фактор	Число обследованных	Норма (до 10 ед/мл)	1,1–4 нормы	4–8 норм	Более 8 норм	Среднее значение АФП, ед/мл
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
HBV	15 (100,0)	1 (6,7)	2 (13,3)	5 (33,3)	7 (46,7)	101,92±96,04
HCV	5 (100,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	–	45,84±28,45
Алкоголь	29 (100,0)	10 (34,5)	10 (34,5)	7 (24,1)	2 (6,9)	32,13±49,07
Прочие факторы (включая криптогенные)	5 (100,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	–	2 (40,0)	46,92±58,04
В с е г о больных ...	54 (100,0)	14 (25,9)	14 (25,9)	15 (27,8)	11 (20,4)	54,15±70,33

Таблица 5

Оценка уровня  $\alpha$ -фетопротеина у больных с ГЦК на фоне цирроза печени в период 1977–2005 гг.

Результаты исследования АФП	1977–1986 гг.		2000–2005 гг.	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Норма	6	9,4	14	25,9
1,1–4 нормы	5	7,8	14	25,9
4–8 норм	11	17,2	15	27,8
Более 8 норм	42	65,6	11	20,4
В с е г о больных ...	64	100,0	54	100,0

Таблица 6

Оценка уровня  $\alpha$ -фетопротеина  
в различных этиологических группах больных с ГЦК без цирротических изменений печени

Этиологический фактор	Число обследованных	Норма (до 10 ед/мл)	1,1–4 нормы	4–8 норм	Более 8 норм	Среднее значение АФП, ед/мл
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
HBV	4 (100,0)	1 (25,0)	–	–	3 (75,0)	147,95±118,61
HCV	3 (100,0)	–	2 (66,7)	1 (33,3)	–	49,78±23,04
Алкоголь*	12 (100,0)	4 (33,3)	5 (41,7)	–	3 (25,0)	186,08±404,94
Прочие факторы (включая криптогенные)	12 (100,0)	6 (50,0)	5 (41,7)	–	1 (8,3)	22,47±56,04
В с е г о больных ...	31 (100,0)	11 (35,5)	12 (38,7)	1 (3,2)	7 (22,6)	104,63±261,96

\*Высокое среднее значение АФП-теста при алкогользависимых ГЦК частично объясняется результатом исследования одного больного с очень высоким уровнем АФП (1212 ед/мл). При исключении этого больного среднее значение концентрации АФП в данной группе – 92,81±256,03.

Общая закономерность результатов исследования АФП близка к данным, полученным у больных ЦП. Но имеются и некоторые различия. У лиц с нецирротическими заболеваниями печени чаще наблюдались нормальные результаты теста (35,5 и 25,9% соответственно), реже повышение более 4–8 норм (25,8 и 48,2%). У единичных пациентов с ГЦК при отсутствии цирротических изменений печени отмечались очень высокие цифры АФП (1212 ед/мл).

Материалы по прогностическому значению АФП-теста при наблюдении за 244 больными ЦП в течение 4,3 года приведены в табл. 7, из кото-

рой видно, что у больных с 4-кратным и более повышением АФП по сравнению с малым повышением (1,1–2 нормы) ГЦК развивается в 4 раза чаще и в 25 раз чаще по сравнению с нормальным уровнем АФП. Таким образом, АФП-тест имеет явное прогностическое значение.

Больные ЦП с незначительным и умеренно повышенным уровнем АФП представляют наиболее тревожную часть группы риска ГЦК. В этиологическом плане в группу риска в смысле возможности развития ГЦК, в первую очередь, входят алкогольные и вирусные ЦП, а также гемохроматоз. Пристального внимания заслужи-

Таблица 7

Прогностическое значение АФП-теста  
у больных циррозом печени при наблюдении в течение 4,3 года

Результаты исследования АФП	Количество больных ЦП		В том числе с позднее развившейся ГЦК	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Норма	189	100,0	3	1,6±0,9
1,1–2 нормы	29	100,0	3	10,3±5,7
2,1–4 нормы	16	100,0	4	25,0±11,2
Более 4 норм	10	100,0	4	40,0±16,3
В с е г о больных ...	244	100,0	14	5,7±3,5

вают малоактивные ЦП, особенно с развитием гиперальфафетопротеинемии. В группу риска должны быть включены также больные хроническими вирусными гепатитами и алкогольным стеатогепатитом. Общепринято, что эти больные нуждаются в обязательном обследовании дважды в год. Им проводится УЗИ брюшной полости, а также исследуются билирубин, аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, протромбиновый индекс, холинэстераза, тимоловая проба, а также  $\alpha$ -фетопротеин. В случае появления динамических изменений этих тестов проводится спиральная КТ, магнитно-резонансная холангиография, а при сохраняющихся диагностических сомнениях и позитронная эмиссионная томография.

### Выводы

Вирусные хронические гепатиты и ЦП традиционно рассматриваются врачами как предшественники гепатоцеллюлярной карциномы, что находит соответствующее отражение при выделении групп риска развития ГЦК. К группе риска также следует относить и больных с алкогольными заболеваниями печени, число которых значительно увеличилось в последние два десятилетия.

Наряду с развитием ГЦК на фоне ЦП полученные результаты указывают на некоторый

рост вирусных хронических гепатитов, особенно алкогольных стеатогепатитов, явившихся предшественниками ГЦК. Пока эти заболевания, как правило, в группу риска ГЦК не включаются и больные не подвергаются динамическому наблюдению в онкологическом плане. По-видимому, данное положение нуждается в некоторой коррекции. Несмотря на то, что при хронических гепатитах ГЦК развивается в 20 раз реже, чем при ЦП, пациенты с нецирротическими заболеваниями печени, у которых выявлена гиперальфафетопротеинемия, нуждаются в динамическом наблюдении, аналогичном таковому у больных ЦП, включая двухразовое в течение года проведение УЗИ, исследование функциональных проб печени,  $\alpha$ -фетопротеина и др. Именно таким путем возможна диагностика ГЦК на ранних бессимптомных стадиях заболевания, когда опухоль оказывается курабельной.

Частота гиперальфафетопротеинемий у больных циррозом-раком в сравнении с прежними десятилетиями, особенно при алкогользависимых ГЦК, несколько уменьшилась. На первый план в диагностике вышли инструментальные методы — УЗИ, КТ, магнитно-резонансная холангиография и позитронная эмиссионная томография. Но прогностическое значение гиперальфафетопротеинемии у больных алкогольными и вирусными ЦП сохраняется.

### Список литературы

1. Блюм Х.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 33–41.
2. Блюм Х.Е. Новое в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 11–15.
3. Буеверов А.О. Злокачественные опухоли печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — Изд. 2-е., испр. и доп. — М.: Изд. «М-Вести», 2005. — С. 405–411.
4. Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома и этиология фоновых заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 45–48.
5. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить

- риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 16–23.
6. Скворцов С.В., Калинин А.В. Рак печени и опухолевые маркеры // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5 (прил. 4). — С. 159.
7. Хазанов А.И. К взаимоотношениям цирроза и циррозора печени // Клин. мед. — 1977. — Т. 55, № 4. — С. 76–81.
8. Хазанов А.И. Первичный рак печени и циррозы печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 1. — С. 83–88.
9. Хазанов А.И., Герасимов Г.М. Диагностическое и прогностическое значение АФП-теста при раке и циррозе печени // Клин. мед. — 1986. — Т. 64, № 4. — С. 80–85.

10. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Павлов А.И.* и др. Различия в этиологической структуре циррозов и цирроз-раков печени, включая заболевания с летальным исходом у стационарных больных // Рос. мед. вестн. — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 21–27.
11. *Bruix J., Sherman M., Lovet J.M.* et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona — 2000/ EASL Conference // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 3 — P. 421–430.
12. *Durr R., Caselmann W.H.* Carcinogenesis of primary liver malignancies // Langenbecks Arch. Chir. — 2000. — Vol. 385. — P. 154–161.
13. *El-Seray H.B.* Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36. (suppl. 5). — P. 74–83.
14. *Forner A., Rodriguez de Lope C., Varela M., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. In chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / Eds. *A.M. Diehl* et al. — Dordrecht: Springer, 2007. — P. 229–242.
15. *Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.* The Barcelona approach: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma // Liver Transplant. — 2004. — Vol. 10. — P. 115–120.
16. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J.* et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 74–108.
17. *Sangiovanni A., Prati G.M., Fasani P.* et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 43. — P. 1303–1310.
18. *Sypsa V., Touloumi G., Papatheodoridis G.V.* et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under currently available treatments // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40 (suppl. 1). — P. 84.